

**PRACA  
DOKTORSKA**

Grzegorz Pikus

Statyczna chemia kombinatoryjna  
jako metoda syntezy  
makrocyklicznych receptorów  
kationów i anionów

Praca doktorska przedstawiona Radzie Naukowej

Instytutu Chemii Organicznej

Polskiej Akademii Nauk

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

Promotor: prof. dr hab. Janusz Jurczak

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.384/16



90000000193781

Warszawa 2016



B. Org. 384/16



*Pragnę złożyć serdeczne podziękowania Panu Profesorowi Januszowi Jurczakowi za zaproponowanie tematu pracy, nieocenioną pomoc w realizacji badań i pisaniu tej dysertacji. Dziękuję za życzliwość i poświęcony czas.*

*Dziękuję również moim koleżankom i kolegom z Zespołu VIII ICHO PAN, za pomoc, liczne dyskusje naukowe i nie tylko, a przede wszystkim za stworzenie wspaniałej atmosfery, w której praca stawała się przyjemnością.*



*Dziękuję Łukaszowi Boguszowi za wsparcie i dobre słowa, dzięki którym mogłem sprostać każdym przeciwnościom, jakie napotykałem w czasie mojej pracy naukowej.*

*Kochanym Rodzicom*

Część doświadczalna badań została wykonana w Instytucie Chemii Organicznej, Polskiej Akademii Nauk w latach 2011-2015. Wyniki opisanych badań zostały częściowo opublikowane:

G. Pikus, J. Jurczak,

„BINOL diesters as useful building blocks towards chiral macrocyclic compounds”

*Tetrahedron*, **2016**, 72, 1928-1932

oraz zaprezentowane na konferencjach:

- “Frontiers in Chemistry”, 25-29 lipca 2013 roku, Yerevan, Armenia, poster.
- “Belgian Organic Synthesis Symposium” (BOSS), 13-18 lipca 2014, Louvain-la-Neuve, Belgia, poster.
- “ChemSession”, 16 maja 2014, Warszawa, Instytut Chemii i Technik Jądrowych, poster.
- „19th European Symposium on Organic Chemistry”, 12-16 lipca 2015, Lizbona, Portugalia, poster.

## WYKAZ SKRÓTÓW I OZNACZEŃ STOSOWANYCH W TEKŚCIE:

Ala	alanina
BINOL	1,1'-bi-2-naftol
BMS	kompleks borowodoru z siarczkiem dimetylu
Boc	podstawnik <i>tert</i> -butylokarbonylowy
DACH	1,2-diaminocykloheksan
DBK	dynamiczna biblioteka kombinatoryjna
DCK	dynamiczna chemia kombinatoryjna
DIEA	diizopropylodetyloamina
DIPC	N,N'-diizopropylcarbodiimid
DMF	N,N-dimetyloformamid
DMSO	dimetylosulfotlenek
ESI	jonizacja przez rozpylanie w polu elektrycznym
Fmoc	podstawnik 9-fluorenylometksoykrbonylowy
GC	chromatografia gazowa
Gly	glicyna
H.D.	technika wysokich rozcieńczeń
HOBt	hydroksybenzotriazol
HPLC	wysokosprawna chromatografia cieczowa
HRMS	spektroskopia mas wysokiej rozdzielczości
L	ligand
LRMS	spektroskopia mas niskiej rozdzielczości
Mnd(OH)	kwask migdałowy
Mnd(OMe)	<i>O</i> -metylowany kwas migdałowy
MS	spektroskopia mas
NMR	magnetyczny rezonans jądrowy
Phe	fenyloalanina
Phg	fenyloglicyna
PyBOP	heksafluorofosforan (benzotriazol-1-yloksy)tripirolidynofosfonowy
r.t.	temperatura pokojowa
SBK	statyczna biblioteka kombinatoryjna
SCK	statyczna chemia kombinatoryjna
Ser	seryna
t.w.	temperatura wrzenia
t.t.	temperatura topnienia
TBA	kation tetra- <i>n</i> -butyloamoniowy
TLC	cienkowarstwowa chromatografia cieczowa
TPA	kation tetra- <i>n</i> -propyloamoniowy
UPLC	ultra sprawna chromatografia cieczowa
Val	walina

## SPIS TREŚCI:

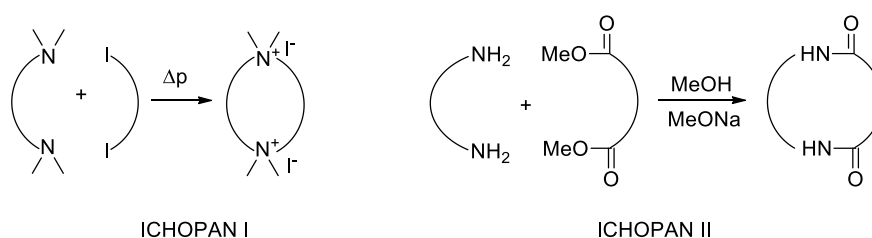
<b>1. Założenia i cel pracy</b>	<b>1</b>
<b>2. Część literaturowa. Chemia kombinatoryjna jako metoda syntezy związków makrocyklicznych</b>	<b>5</b>
2.1. Wprowadzenie	5
2.2. Podstawowe pojęcia chemii kombinatoryjnej	6
2.3. Zastosowanie chemii kombinatoryjnej w procesach makrocyklizacji	13
2.4. Techniki wspomagające prowadzenie reakcji makrocyklizacji metodami kombinatoryjnymi	29
2.5. Podsumowanie	38
<b>3. Badania własne</b>	<b>39</b>
3.1. Wprowadzenie	39
3.2. Synteza substratów i wzorców	41
3.3. Porównawcze badanie wpływu ciśnienia na skład bibliotek kombinatoryjnych makrocyklicznych benzoamidów	50
3.4. Synteza nowych chiralnych makrocyklicznych binaftyloamidów zawierających BINOL jako element strukturalny	65
3.5. Generowanie statycznych bibliotek kombinatoryjnych makrocyklicznych (SBK) binaftyloamidów pod ciśnieniem atmosferycznym	71
3.6. Generowanie statycznych bibliotek kombinatoryjnych (SBK) makrocyklicznych binaftyloamidów pod wysokim ciśnieniem	76
3.7. Wpływ dodatku soli na proces makrocyklizacji binaftyloamidów	82
3.8. Synteza i badanie właściwości kompleksujących makrocyklicznych chiralnych receptorów na aniony	86
<b>4. Podsumowanie i wnioski</b>	<b>97</b>
<b>5. Część eksperymentalna</b>	<b>101</b>
5.1. Uwagi ogólne	101
5.2. Synteza substratów	104
5.3. Reakcje makrocyklizacji	110
5.4. Kalibracja detektora względem makrocyklicznych benzoamidów – dane HPLC	128
5.5. Kalibracja detektora względem makrocyklicznych binaftyloamidów – dane HPLC	129
5.6. Wyniki miareczkowań kontrolowanych spektroskopią $^1\text{H}$ NMR	130
<b>6. Literatura cytowana</b>	<b>189</b>



## 1. Założenia i cel pracy

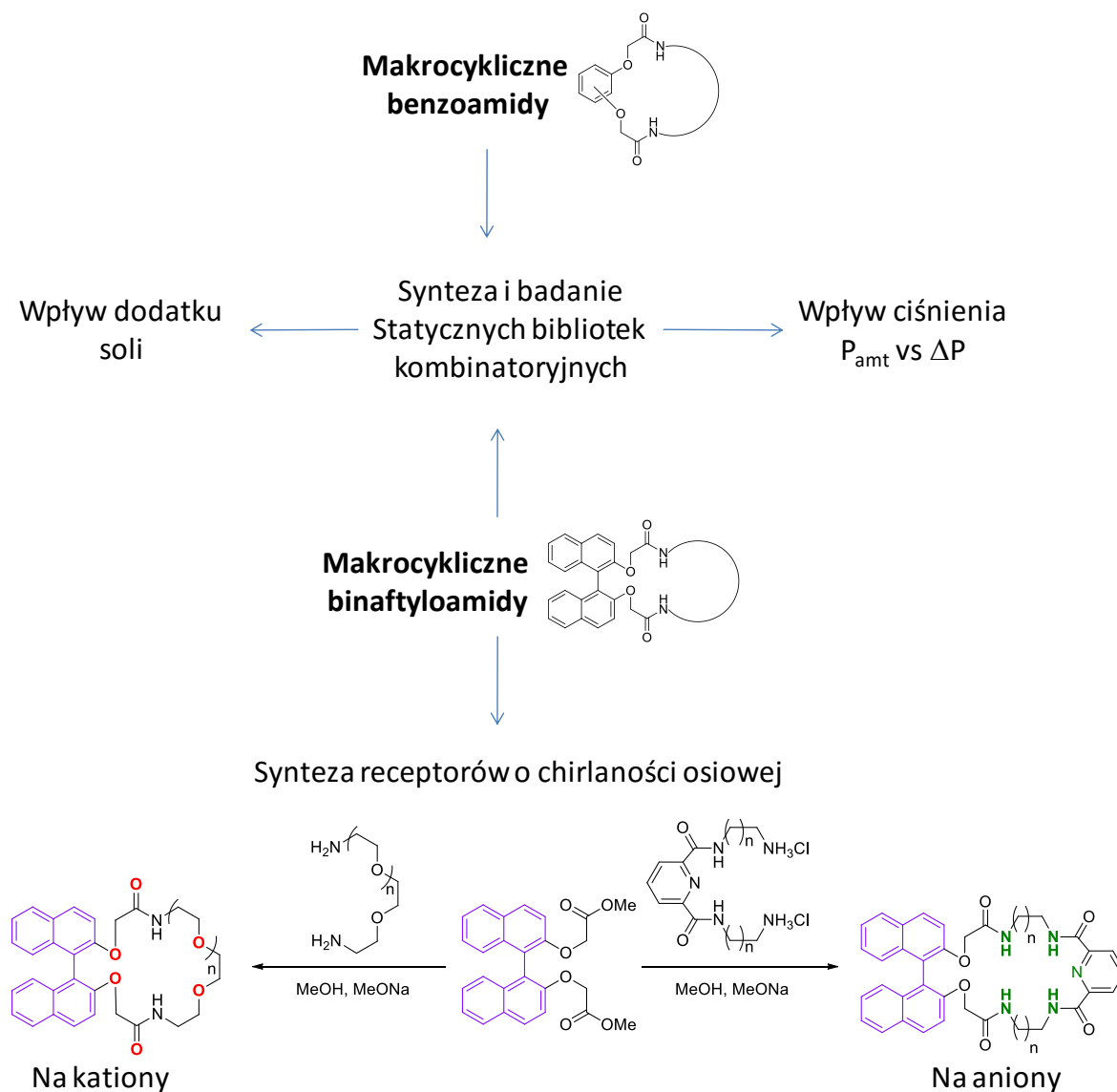
Wraz z odkryciami laureatów Nagrody Nobla z 1987 roku, Pedersena, Crama i Lehna, rozpoczął się intensywny rozwój chemii supramolekularnej.<sup>1</sup> Jest to więc dość młoda dziedzina nauki, która obok chemii korzysta z dorobku wielu różnych dyscyplin jak fizyka,<sup>2</sup> biologia,<sup>3</sup> inżynieria materiałowa<sup>4</sup> czy nanotechnologia.<sup>5</sup> Jej idea, czyli asocjacja dwóch lub więcej indywiduów poprzez niekowalencyjne oddziaływania słabe, w tym van der Waalsa, dipol-dipol, dipol-jon, czy wiązania wodorowe, bardzo szybko rozwinęła się w wielu kierunkach, między innymi w tych związanych z badaniem systemów samoorganizujących, maszyn molekularnych, rozpoznania molekularnego (selektywne wiązanie kationów, anionów, soli oraz cząsteczek obojętnych), czy w ostatnich latach, z intensywnymi studiami nad rozpoznaniem chiralnym. Wszystkie te problematyki wymagają poszukiwania nowych układów supramolekularnych, w tym receptorów o zdefiniowanych, specyficznych właściwościach.

Już od wielu lat, w naszym Zespole prowadzone są badania nad rozwojem metod syntezy receptorów molekularnych oraz wykorzystaniem ich w selektywnym wiązaniu różnorodnych indywiduów chemicznych. Prace te zaowocowały wieloma osiągnięciami, jak opracowanie wydajnych metod makrocyclizacji pod wysokim ciśnieniem (ICHOPAN I),<sup>6</sup> czy wykorzystanie w syntezie makrocyclicznych receptorów właściwości samoorganizacji substratów w metanolu (ICHOPAN II)<sup>7</sup> (Schemat 1.1). Ponadto w rozwój tych badań zaangażowane zostały techniki klasycznej chemii kombinatoryjnej (statycznej), jak i jej dynamicznej wersji, które pozwalają w szybszy sposób znaleźć korzystne oddziaływania w układach supramolekularnych.



Schemat 1.1

Mając dostęp do tak szerokiego dorobku naszego Zespołu, postanowiłem w ramach mojej rozprawy doktorskiej zastosować statyczną chemię kombinatoryjną w badaniu procesów makrocyklizacji z użyciem diestrów metylowych oraz  $\alpha,\omega$ -diamin, a następnie rozszerzyć te badania na szeroko pojmowaną problematykę rozpoznania chiralnego anionów, stosując otrzymane przeze mnie w tym celu makrocykliczne receptory o chiralności osiowej (Rysunek 1.1).



Rysunek 1.1

Decyzja o takim kierunku rozwoju mojej pracy podyktowana została kilkoma ważnymi, z mojego punktu widzenia, względami. Pierwszym z nich była potrzeba twórczego usystematyzowania zgromadzonego przez moich poprzedników materiału. Wiązało się to niekiedy z koniecznością powtórzenia doświadczeń kolegów w identycznych warunkach w jakich prowadziłem swoje eksperymenty. Drugim ważnym względem było szersze niż dotąd zbadanie wpływu środowiska (warunków) generowania statycznych bibliotek kombinatoryjnych (SBK), włączając w to, kluczową dla moich zainteresowań, technikę wysokociśnieniową, a także dodatków różnego rodzaju substancji „templatuujących”. Kolejnym aspektem, który postanowiłem włączyć do moich badań było opracowanie efektywnej metody otrzymywania makrocyclicznych związków o symetrii osiowej, a następnie sprawdzenie ich przydatności w konstruowaniu potencjalnych receptorów zdolnych do efektywnego rozpoznania chiralnego. Zdawałem sobie oczywiście sprawę, że badania takie z użyciem związków enancjomerycznie czystych będą bardzo kosztowne. Zdecydowałem się więc przeprowadzić większość wstępnych badań z użyciem substratów racemicznych. Z kolei wyselekcjonowane, najlepiej zapowiadające się obiekty postanowiłem otrzymać w postaci enancjomerycznie czystej i te użyć do rozpoznania chiralnego interesujących mnie najbardziej anionów karboksylanowych.

Oczekiwałem, że realizacja wyżej zarysowanych celów moich badań, pozwoli nie tylko na uzyskanie nowych, interesujących elementów poznawczych do tego bardzo ważnego obszaru chemii supramolekularnej, ale także umożliwi znalezienie racjonalnego pomostu pomiędzy statyczną a dynamiczną chemią kombinatoryjną, szczególnie w aspekcie ich roli w syntezie organicznej.

Przyjęcie zarysowanego wyżej sposobu postępowania wymagało rygorystycznego stosowania kolejności założonych poziomów rozwiązań, co często wiązało się z koniecznością powtarzania eksperymentów, szczególnie w przypadku badań finalnych, dotyczących rozpoznania chiralnego.

Aby ułatwić Czytelnikowi śledzenie rozwoju badań opisanych w mojej rozprawie, zdecydowałem się poświęcić jej Część Literaturową, zagadnieniom związanym z zastosowaniem procesów chemii kombinatoryjnej w syntezie związków makrocyclicznych. Szczególny nacisk położony zostanie na wariant statyczny tej metody. Postanowiłem

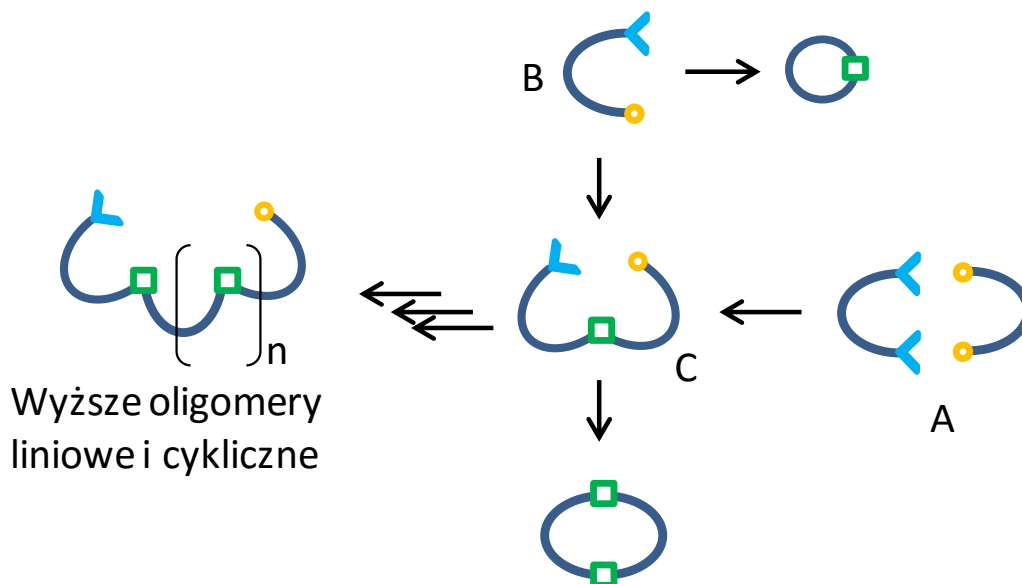
również, przygotować i zamieścić w charakterze "wkładki" załącznik, zawierający kluczowe struktury użytych przeze mnie substratów i produktów, w celu łatwiejszego analizowania otrzymanych przeze mnie wyników.

## 2. Część literaturowa. Chemia kombinatoryjna jako metoda syntezy związków makrocyklicznych

### 2.1. Wprowadzenie

Z uwagi na to, iż wiele produktów naturalnych,<sup>8,9</sup> podobnie jak i biologicznie ważnych związków syntetycznych,<sup>10</sup> to związki makrocykliczne, proces przekształcenia cząsteczek liniowych w makropierścieniowe był i nadal jest bardzo ważnym zadaniem badawczym. Tak więc, syntetycy poświęcają tej problematyce coraz więcej uwagi, koncentrując swe wysiłki na ulepszaniu istniejących i tworzeniu nowych dróg makrocyklizacji. Wśród wyżej wspomnianych związków, najczęściej poszukuje się tych o właściwościach receptorowych. Należy podkreślić, że u początków chemii supramolekularnej wszystkie obiekty badawcze takie jak etery koronowe Petresena,<sup>11</sup> karcerandy Crama<sup>12</sup> czy kryptandy Lehna,<sup>13</sup> to związki o strukturze makrocyklicznej.

W procesie otrzymywania związków makrocyklicznych można wyróżnić dwa podstawowe etapy: synteza prekursorów liniowych, czyli dwóch cząsteczek homofunkcyjnych (A) lub jednej heterofunkcyjnej (B), a następnie proces zamykania ich w makropierścieni (Rysunek 2.1).



Rysunek 2.1

Warunkiem koniecznym do zajścia procesu makrocyklizacji jest przyjęcie przez substraty (B lub C) odpowiedniej konformacji, umożliwiającej zamknięcie makropierścienia. Niestety, obok procesu makrocyklizacji zachodzą reakcje oligomeryzacji liniowej, które w oczywisty sposób zmniejszają wydajność produktów cyklicznych.

W celu wyeliminowania niepożądanych reakcji ubocznych, przystępując do wyboru reakcji makrocyklizacji, należy odpowiedzieć sobie na pytanie, które z opracowanych wcześniej technik prowadzenia procesu należy zastosować, tak aby uzyskać maksymalną przewagę produktów makrocyklicznych nad liniowymi. Wszystkie te techniki bazują na odpowiednim sterowaniu warunkami reakcji i ich kontrolą poprzez dodatkowe czynniki umożliwiające lub wspomagające makrocyklizację. Najpopularniejsze z tych technik to te z zastosowaniem dużych rozcieńczeń lub templatów, a także podejścia wysokociśnieniowe lub oparte na preorganizacji substratów pod wpływem rozpuszczalnika. Wymienione wyżej techniki zostaną szczegółowo omówione w podrozdziale 2.4, natomiast w poprzedzającym podrozdziale 2.2 postaram się w zwięzły sposób przybliżyć podstawowe definicje i pojęcia chemii kombinatoryjnej, a w podrozdziale 2.3 omówię wybrane techniki w syntezie organicznej do syntezy związków makrocyklicznych.

## 2.2. Podstawowe pojęcia chemii kombinatoryjnej

### 2.2.1. Ogólne uwagi

Chemię kombinatoryjną (ang. *combinatorial chemistry*) określa się jako metodę równoległej syntezy i analizy zbioru związków chemicznych, pod kątem poszukiwania ich pożądanых właściwości. Zbiór takich związków nazwany został biblioteką kombinatoryjną (ang. *combinatorial library*, CL), a związki znajdujące się w niej, elementami (ang. *members*) lub składnikami (ang. *components*). Analiza bibliotek kombinatoryjnych to proces nazywany testem (ang. *screening*), którego celem jest identyfikacja składnika lub kilku składników danej biblioteki, które wykazują pożądaną (poszukiwaną) funkcję lub właściwości, np. określoną aktywność względem danego receptora molekularnego. Chemia kombinatoryjna, z praktycznego punktu widzenia, daje możliwość otrzymywania ogromnej liczby związków chemicznych, oszczędzając przy tym czas i koszty. Dlatego też znalazła ona zastosowanie m.in. w przemyśle farmaceutycznym, przy otrzymywaniu peptydów czy dużej liczby

związków i ich pochodnych, potencjalnych leków, które trudno byłoby otrzymać na drodze żmudnej, w klasycznym ujęciu, syntezy organicznej.

Wraz ze wzrostem złożoności bibliotek (wzrostem liczby elementów), wzrastają również wymagania stawiane ich analizie. Dwa podstawowe problemy, związane z obszernymi bibliotekami, to po pierwsze często mała liczba elementów wykazujących pożądaną aktywność, przez co cała reszta składników stanowi balast, utrudniając tym samym analizę, a po drugie występowanie efektów krzyżowych, które sztucznie zawyżają aktywność mieszaniny danej biblioteki względem sensorycznego składnika, jak i mogą doprowadzać do jego inhibicji. Współczesne metody analityczne, w tym spektralne, umożliwiają w łatwy i szybki sposób analizę jakościową i ilościową otrzymywanych bibliotek. Realizuje się to np. przez *High-Throughput Screening*, (HTS), metodę, opierającą się na spektrometrii mas (MS) w połączeniu z technikami chromatograficznymi.<sup>14,15</sup>

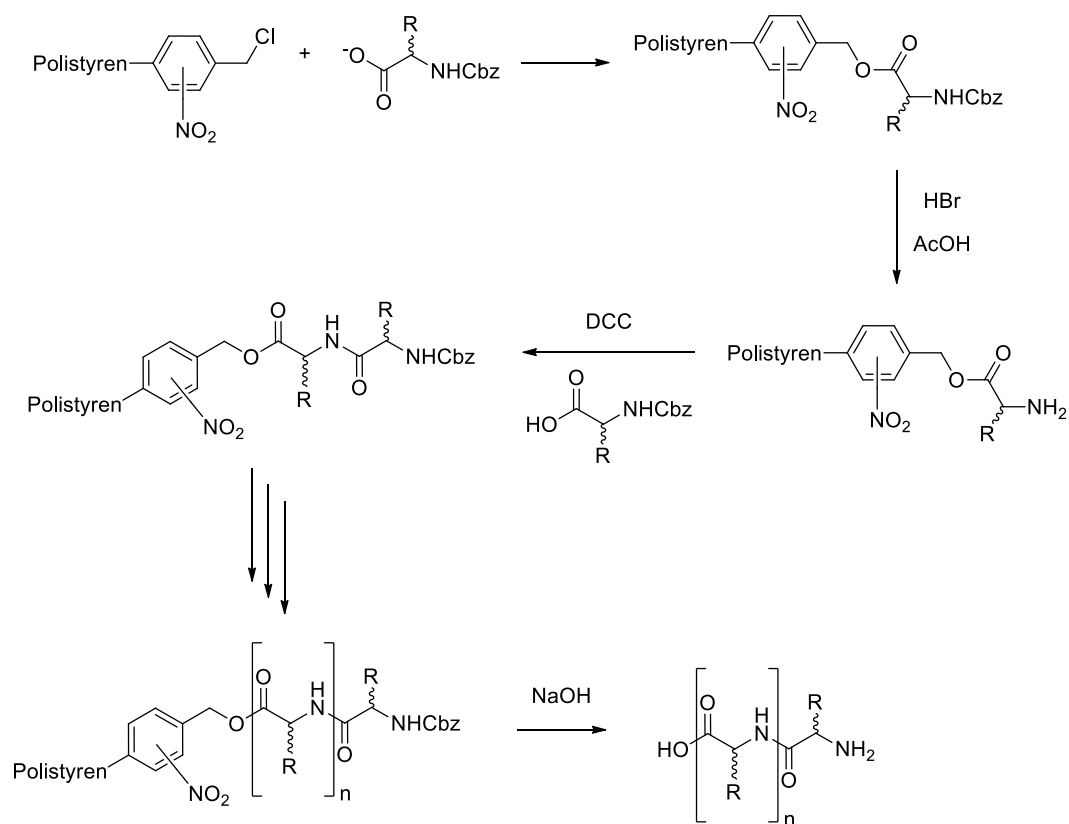
Ogólnie rzecz biorąc, chemię kombinatoryjną dzieli się na dwa obszary, klasyczną (statyczną) (SCK) oraz dynamiczną chemię kombinatoryjną (DCK). Podstawową różnicę pomiędzy nimi stanowią reakcje chemiczne używane przy tworzeniu bibliotek. W przypadku SCK, praktycznie każdą reakcję organiczną można zastosować do konstrukcji bibliotek, podczas gdy w przypadku DCK – reakcje generujące bibliotekę muszą być odwracalne, co przekłada się na rozróżnienie obu tych podejść.

### 2.2.2. Statyczna chemia kombinatoryjna (SCK)

Jak wspomniałem wcześniej, statyczne biblioteki kombinatoryjne (SBK) otrzymuje się w wyniku użycia reakcji nieodwracalnych, gdzie nie ma możliwości odtworzenia substratów z już powstałych produktów. Dodatkowo, w wyniku syntezy biblioteka musi być w pełni reprezentatywna, czyli musi zawierać wszystkie możliwe do otrzymania produkty z danych substratów.

Klasyczna SCK odniosła największy sukces przy syntezie peptydów, gdzie dysponujemy ograniczonym zestawem bloków budulcowych (naturalne  $\alpha$ -aminokwasy), a reakcje z ich udziałem są dobrze poznane i z powodzeniem stosowane w rozmaitych wariantach. Odkrywcą tej metody był Merrifield (Nagroda Nobla z chemii, 1984), który jako pierwszy zsyntezował peptyd na stałym nośniku polistyrenowym.<sup>16</sup> Zaproponował on procedurę polegającą na przyłączeniu C-końcowego aminokwasu do nośnika polimerowego,

poprzez wiązanie kowalencyjne, a następnie dobudowaniu do niego kolejnych aminokwasów. Merrifield uzyskał tym sposobem tetrapeptyd, który finalnie uwolnił od podłoża stałego (Schemat 2.1).

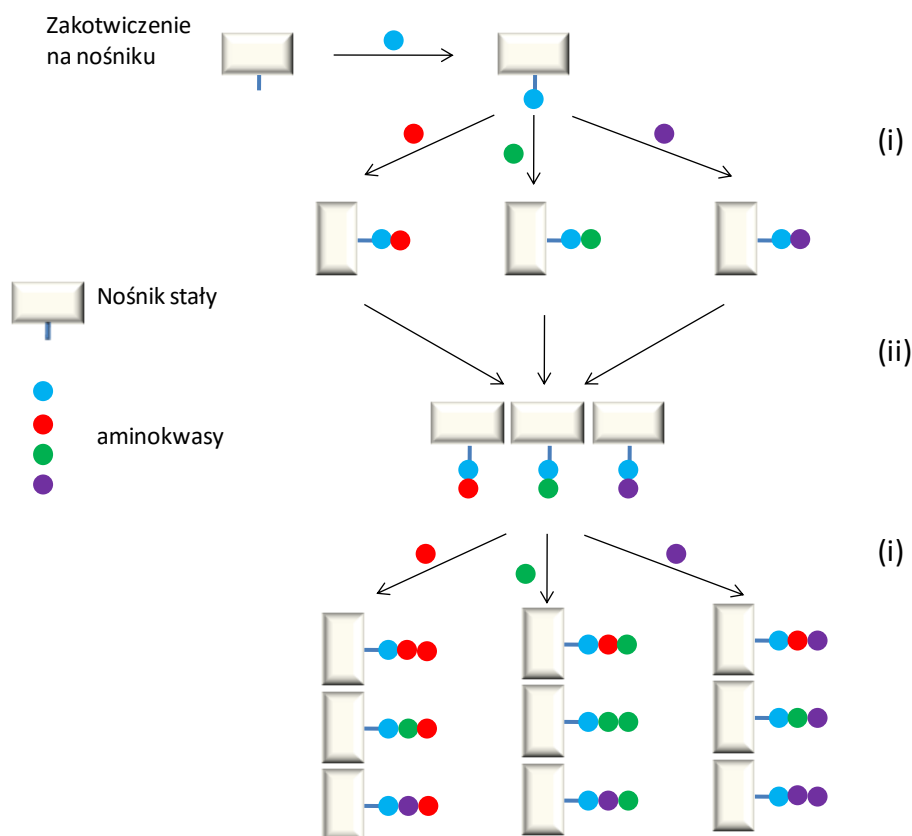


Schemat 2.1. Synteza peptydów na stałym podłożu polistyrenowym

Ta przełomowa praca stała się punktem zwrotnym w syntezie peptydów, a metodę tę nazwano „syntezą na fazie stałej”. Prace Merrifielda dały możliwość syntezy peptydów i białek, których nie dało by się otrzymać stosując klasyczne podejście. Intensywny rozwój tej metody nastąpił pod koniec XX wieku wraz z zastosowaniem żywic polimerowych do syntezy niskocząsteczkowych związków chemicznych.<sup>17</sup>

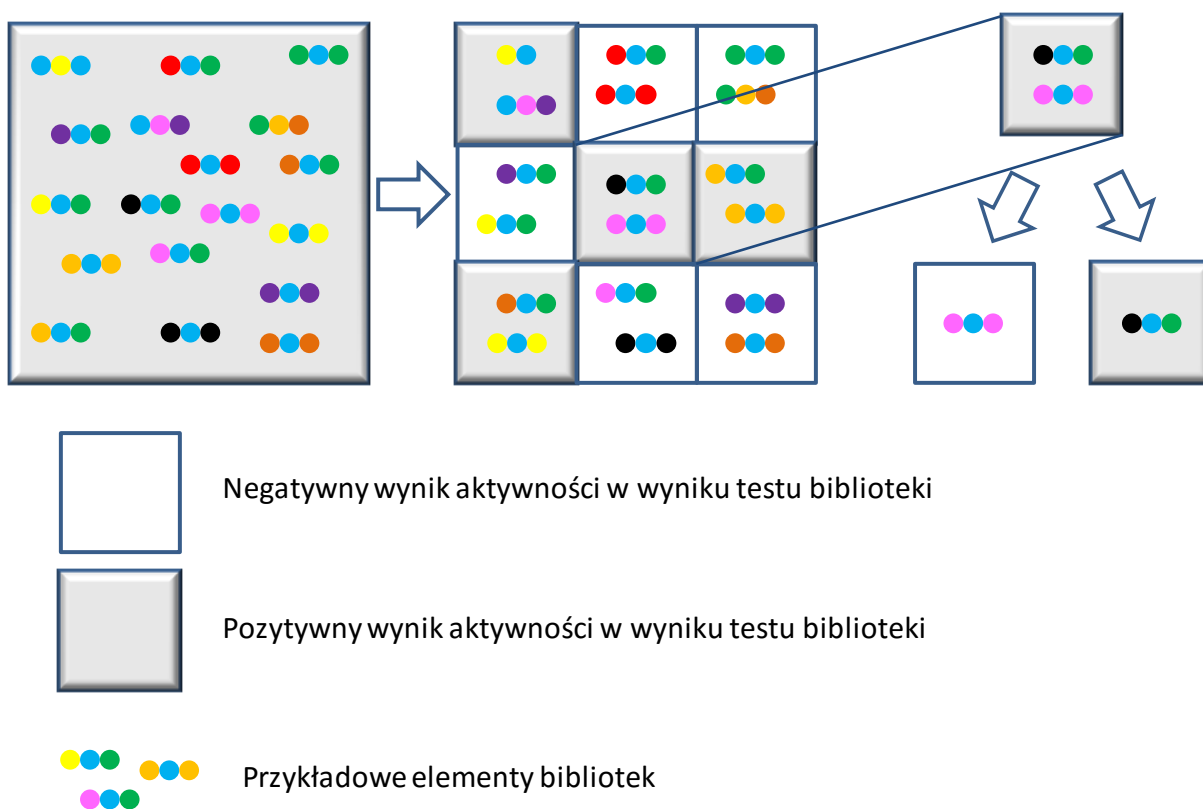
Ze względu na łatwe procedury syntezy, wydzielenia i oczyszczania związków otrzymywanych metodą syntezy na nośniku stałym, technika ta znajduje bardzo szerokie zastosowanie w chemii kombinatoryjnej. Przykładem syntezy bibliotek peptydowych jest metoda *split-and-mix* (dziel i mieszaj).<sup>18</sup> Procedura ta polega na powtarzaniu dwóch kroków: (i) dobudowywanie kolejnego aminokwasu, (ii) mieszanie wszystkich elementów biblioteki.





Rysunek 2.2. Kombinatoryjna synteza peptydów metodą *split-and-mix*

Stosując to podejście możemy otrzymać bibliotekę dziewięciu tripeptydów, jak pokazałem na Rysunku 2.2. Kontynuując syntezę, w kolejnym etapie otrzymalibyśmy mieszaninę 27 tetrapeptydów, zaś w czwartym kroku bibliotekę złożoną aż 81 pentapeptydów. Otrzymane w ten sposób biblioteki statyczne, należy przeanalizować, tzn. zbadać ich skład i aktywność na wybrany sensor. Test biblioteki nie może zmieniać jej składu, natomiast powinien być bezpośredni i wiarygodny. Zazwyczaj jest to niemożliwe w przypadku bibliotek o bardzo dużej liczbie elementów. Dlatego też często syntezuje się kilka bibliotek o mniejszej liczbie składników, przez co można w szybszy sposób uzyskać informację czy elementy danej biblioteki są pożądanymi produktami. Proces kolejnych uproszczeń składu biblioteki nazywany jest dekonwolucją biblioteki (Rysunek 2.3). Dzięki niej nie tylko w dokładniejszy sposób można je testować, ale również stanowi ona dodatkową procedurę kontroli błędów, niwelując np. efekty krzyżowe.



Rysunek 2.3. Zobrazowana metoda dekonwolucji

Podsumowując, metoda SCK może być z powodzeniem stosowana, biorąc pod uwagę następujące czynniki: reakcje biorące udział w tworzeniu biblioteki muszą być nieodwracalne, same biblioteki zaś nie mogą zmieniać swojego składu, muszą być w pełni reprezentatywne (czyli zawierać wszystkie elementy na jakie pozwalają substraty), i co ważne, nie jest wymagana pełna rozpuszczalność produktów ani testowanie bibliotek w warunkach ich syntezy.

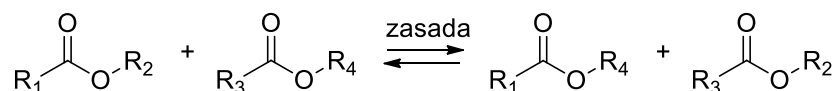
### 2.2.3. Dynamiczna chemia kombinatoryjna (DCK)

Dynamiczne biblioteki kombinatoryjnej, DBK, (ang. *dynamic combinatorial libraries*; DCL) tworzone są w wyniku reakcji odwracalnych (Tabela 2.1),<sup>19</sup> w których substraty (elementy budulcowe biblioteki) i produkty (składniki biblioteki) pozostają ze sobą w równowadze.

Tabela 2.1 Wybrane przykłady odwracalnych reakcji używanych do tworzenia bibliotek dynamicznych.

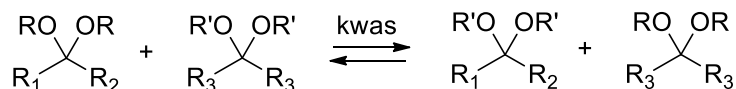
---

Transestryfikacja



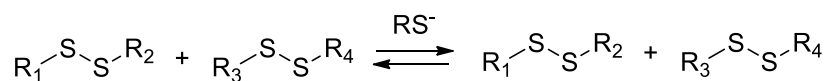

---

Wymiana acetalu



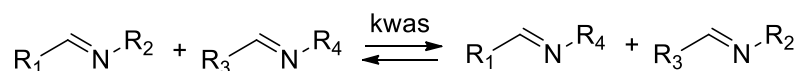

---

Wymian disulfidów



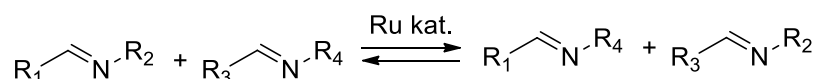

---

Transiminowanie



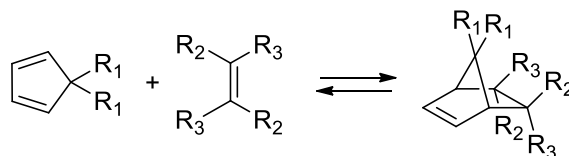

---

Metateza



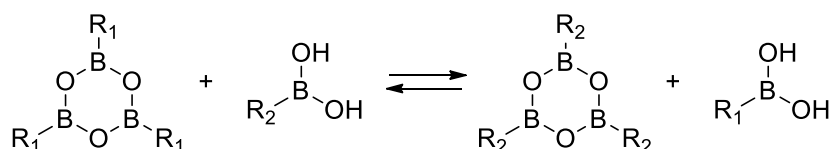

---

Cykloaddycja [4+2]



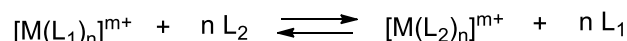

---

Wymiana boroksanów



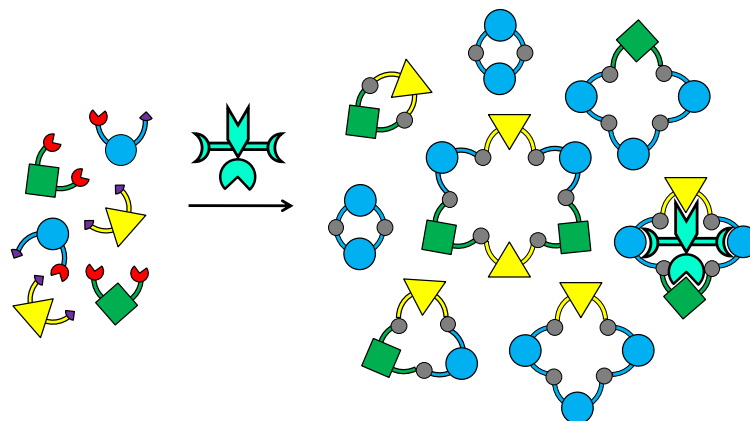

---

Wymiana ligandów w kompleksach metali

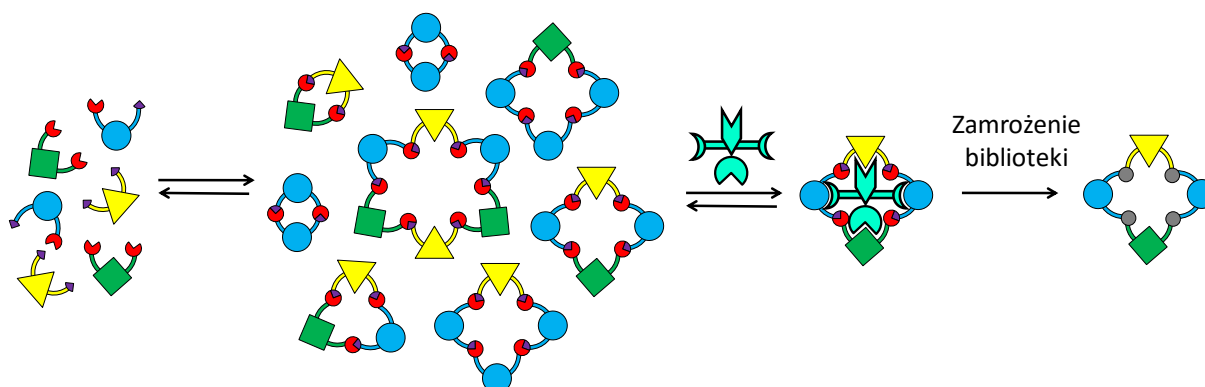


Bardzo ważnym, wręcz kluczowym dla omawianej techniki jest efekt templatowy (patrz podrozdział 2.4). W tym przypadku brak jest wyraźnej różnicy między syntezą a testem biblioteki. Do układu wprowadzamy substancję (templat), dla którego szukamy komplementarnego elementu biblioteki, z którym może się on wiązać najsilniej.

Wprowadzenie takiego czynnika powoduje zmianę równowagi reakcji, i w konsekwencji reorganizację biblioteki. Daje to szansę, że użyty szablon narzuci preferowany przez niego główny produkt. Zjawisko to zostało zobrazowane na Rysunkach 2.4 i 2.5, które porównują SBK z DBK.



Rysunek 2.4. Statyczna biblioteka kombinatoryjna (SBK)



Rysunek 2.5. Dynamiczna biblioteka kombinatoryjna (DBK)

Jedną z głównych zalet dynamicznych bibliotek kombinatoryjnych jest ich „wirtualność”,<sup>20</sup> co wynika z odwracalności generujących je reakcji. W odróżnieniu od podejścia statycznego, brak pewnych elementów biblioteki wskazuje iż oddziaływały one słabo z obecnym w układzie szablonem, a więc nie można ich uznać za pożądane, poszukiwane produkty. Dzięki wirtualnemu charakterowi DBK w znacznym stopniu można zniwelować szum informacyjny, który na ogół bardzo utrudnia test. W skrajnych przypadkach, wirtualność biblioteki może doprowadzić do najbardziej pożądanej sytuacji kiedy otrzymamy wyłącznie jeden finalny produkt (co zostało zobrazowane na Rysunku 2.5).

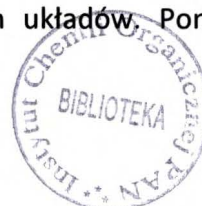
Zastosowanie dynamicznej chemii kombinatoryjnej może mieć miejsce wyłącznie gdy: reakcje stosowane do tworzenia bibliotek są odwracalne, synteza jak i testowanie bibliotek przebiega w tych samych warunkach, a templat nie może inicjować reakcji niepożądanych ani inhibować działania ewentualnego katalizatora reakcji, ponadto sam nie może ulegać przemianom w warunkach reakcji. Bardzo ważne są również dwa inne warunki: a) niezbędne jest aby wszystkie składniki biblioteki, jak i elementy budulcowe, były rozpuszczalne oraz b) konieczność istnienia procesu pozwalającego na zahamowanie dynamiki DBK, czyli na jej tzw. „zamrożenie”.

## 2.3. Zastosowanie statycznej chemii kombinatoryjnej w procesach makrocyklizacji

### 2.3.1. Uwagi ogólne

W literaturze spotkać można dużą liczbę prac dotyczących makrocyklizacji w ujęciu dynamicznej chemii kombinatoryjnej (DCK).<sup>21</sup> Dzięki pracom Sandersa,<sup>22</sup> Lehna<sup>23</sup> i Stoddarta<sup>24</sup> dostrzec można potencjał jaki niosą dynamiczne biblioteki kombinatoryjne, nie tylko w ujęciu rozpoznania molekularnego, ale również, lub przede wszystkim, w poszukiwaniu nowych biologicznie czynnych związków, w tym leków. Mimo iż tematyka ta jest bardzo eksploatowana, DCK wciąż pozostaje bardzo przydatnym narzędziem w rękach chemików, poszukujących nowych związków o pożądanych właściwościach.

W przypadku SCK, publikacje naukowe dotyczące procesów makrocyklizacji nie są już tak liczne. Powodem tego są zapewne trudności w posługiwaniu się tą złożoną metodą do tak wymagającego procesu jakim jest makrocyklizacja. W przypadku układów dynamicznych, powstawanie liniowych oligomerów nie utrudnia prowadzenia makrocyklizacji (nie zmniejsza wydajności cyklicznych produktów), gdyż takimi procesami można w wygodny sposób sterować poprzez dodatek templaty czy zmianę czynników zewnętrznych. Natomiast dla układów statycznych, raz powstałe produkty liniowe (oligomery) nie biorą już udziału w tworzeniu pożądanych produktów makrocyklicznych, w wyniku czego wydajność nieodwracalnie spada. Jednakże w wielu przypadkach podejście statyczne do tworzenia bibliotek kombinatoryjnych góruje nad podejściem dynamicznym, chociażby ze względu na dużo większą liczbę reakcji użytecznych do tworzenia takich układów. Ponadto należy

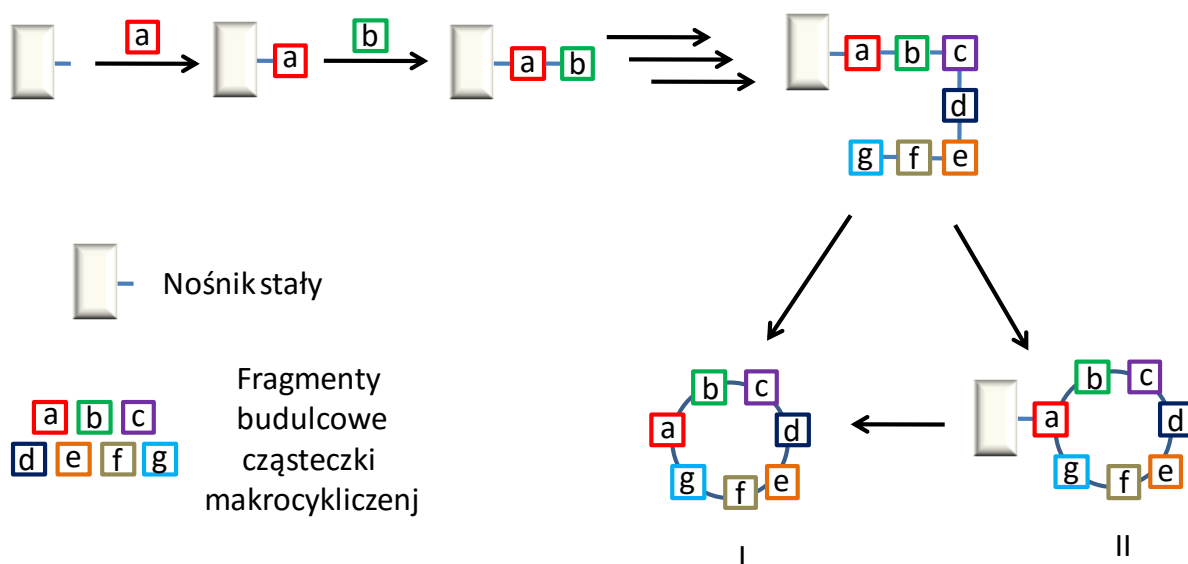


pamiętać, że test nie musi być wykonany w takich samych warunkach jak synteza obiektów, co też znacznie ułatwia posługiwanie się takimi bibliotekami.

W tej części mojego opracowania literaturowego postanowiłem przyjrzeć się nieczęstym przypadkom zastosowania technik SCK do syntezy i badania związków makrocyklicznych. W literaturze występują głównie trzy typy procesów, opartych o reakcje makrocyklizacji, generujące SBK. Tymi procesami są: a) cyklizacje na podłożu stałym, b) cyklizacje z użyciem reakcji multikomponentowych, c) depolimeryzacje prowadzące do związków makrocyklicznych. Wszystkie te trzy procesy omówię w kolejnych podrozdziałach.

### 2.3.2. Synteza bibliotek kombinatoryjnych na podłożu stałym

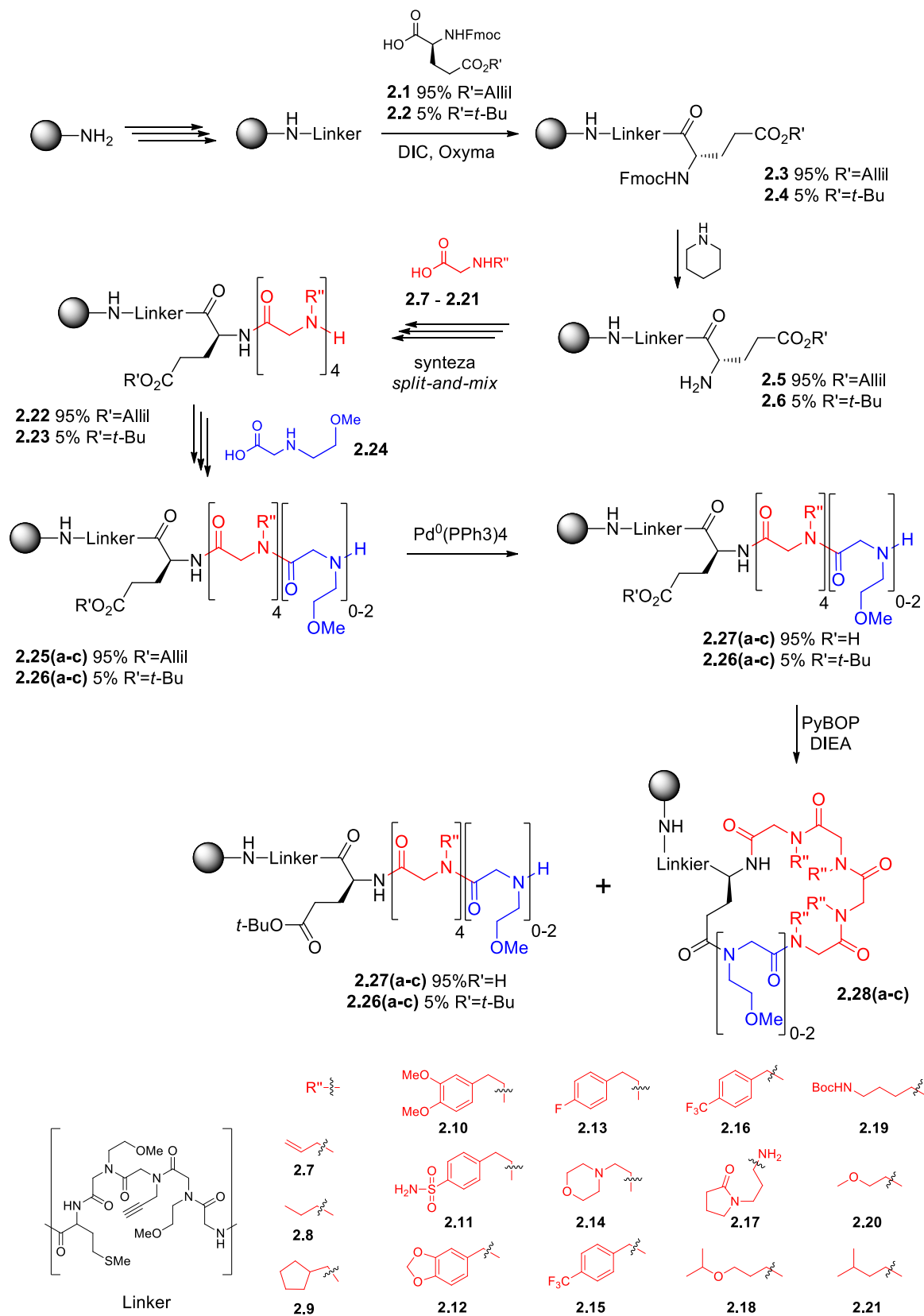
Reakcje makrocyklizacji na stałym nośniku realizowane są według ogólnej metody dobudowywania kolejnych fragmentów a-g (Rysunek 2.6), a następnie zainicjowaniu procesu makrocyklizacji, przy czym może on zachodzić jednocześnie z odczepieniem makrocyklicznej cząsteczki od nośnika (droga I) lub pozostawienie jej na nośniku (droga II), z możliwością następnego uwolnienia. Ta ogólna metoda umożliwi otrzymywanie określonej wielkości pierścienia ze ściśle zdefiniowaną sekwencją połączonych fragmentów makrocząsteczki.



Rysunek 2.6

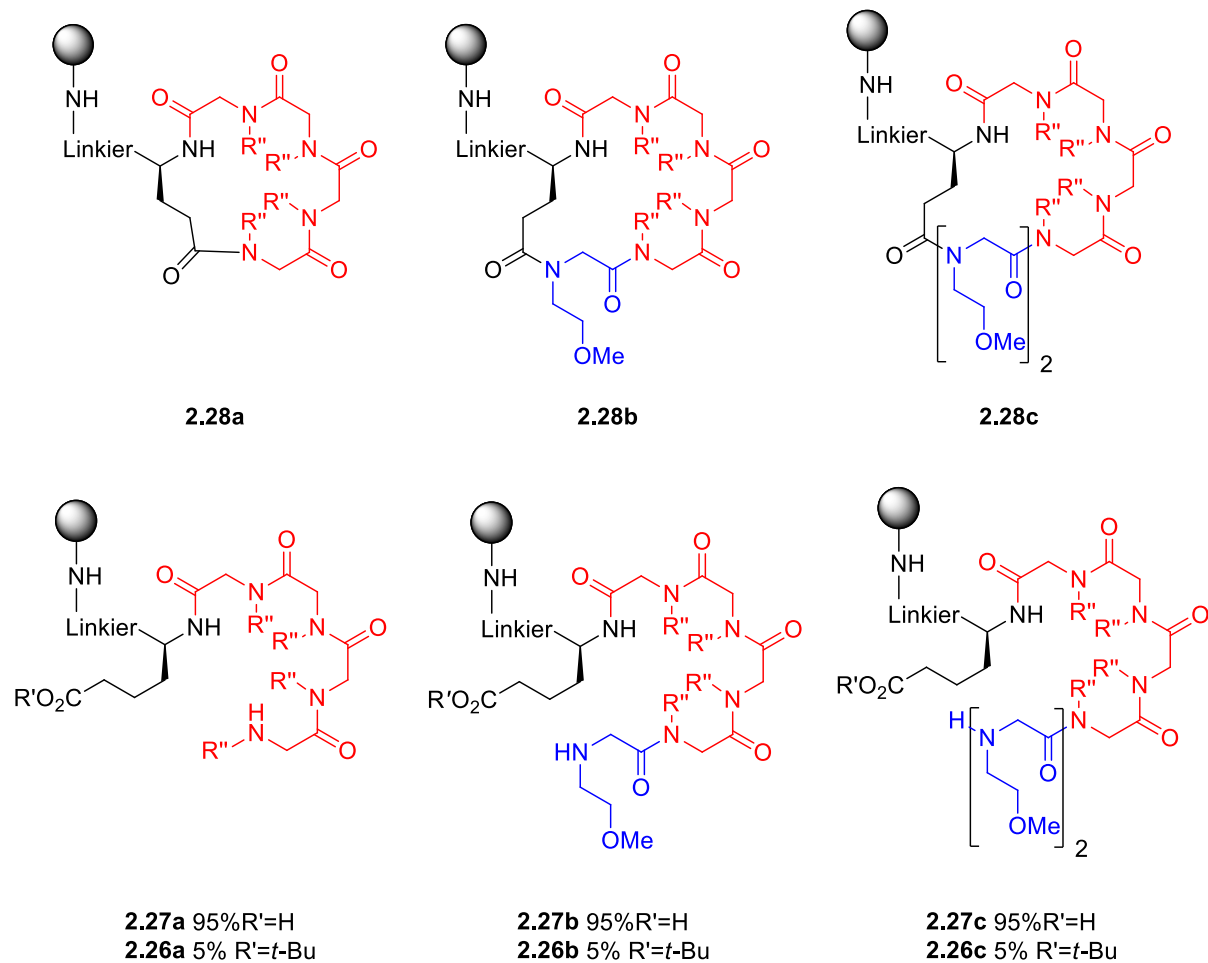
Przedstawiony wyżej proces syntezy i analizy bibliotek kombinatoryjnych został zaproponowany przez Kodadeka i Gao,<sup>25</sup> którzy poszukiwali molekuł oddziałujących ze streptawidyną,<sup>26</sup> tetramerycznym białkiem wyizolowanym z bakterii *Streptomyces avidinii*,

charakteryzującym się niespotykanymi silnymi właściwościami niekowalencyjnego wiązania z biotyną. Autorzy tej pracy, w pierwszym kroku syntezowali łącznik (linker) oraz przyłączyli go do podłoża (Schemat 2.2). Warto zauważyć, że łącznik zawiera terminalny alkin, który będzie wykorzystany na etapie testu. Następnie do łącznika podłączono kwas glutaminowy z zabezpieczonymi grupami aminową (NHFMoc) oraz karboksylową w pozycji 5 (ester allilowy), otrzymując związek **2.3** zanieczyszczony pięcioma procentami estru *tert*-butylowego **2.4**. Z tak przekształconego na podłożu stałym aminokwasu usunięto zabezpieczenie grupy aminowej i stosując metodę „dziel i mieszaj”, dobudowano cztery kolejne aminokwasy, wykorzystując aż 15 bloków budulcowych (**2.7-2.21**). Otrzymano w ten sposób skomplikowaną bibliotekę, która statystycznie może zawierać aż 50 625 składników peptydoidalnych. Na tym etapie stworzono dodatkowo dwie nowe biblioteki, w których składniki pierwotnej biblioteki zakończone są jedną lub dwiema jednostkami N-(2-metoksyetyleno)glicyny (**2.24**). Każdą z trzech bibliotek, po usunięciu zabezpieczających grup allilowych podzielono na dwie części, pierwszą pozostawiono bez zmian (z produktami liniowymi), drugą natomiast poddano procesowi cyklizacji. W wyniku tych przekształceń stworzone zostały trzy biblioteki makrocyklicznych peptydoidów oraz trzy biblioteki peptydoidów liniowych (Rysunek 2.7). Makrocykliczne związki otrzymane tą metodą (z kolejno doczepianymi blokami budulcowymi), trudno jest przeanalizować przy użyciu tandemowej spektrometrii mas (MS/MS). Dlatego też stworzone zostały również biblioteki liniowych produktów, które zawierają te same prekursory, które nie uległy cyklizacji. Ich analiza metodą MALDI-MS pozwala na ustalenie ich struktury pierwszorzędowej, która powinna odpowiadać sekwencji kolejnych bloków budulcowych cyklicznych peptydoidów. Test tak otrzymanych bibliotek polegał na inkubowaniu ich ze streptawidyną osadzoną na stałym nośniku magnetycznym. Następnie, za pomocą magnezu usuwano streptawidynę z biblioteki, a wraz z nią peptydoidy, które wykazywały zdolność do wiązania się z tym białkiem. Tak oddzielone elementy bibliotek, które okazały się dobrymi ligandami dla streptaweryny, poddano 1,3-dipolarnej cykloaddycji, w obecności katalizatora miedziowego, z fluoroscencyjnym azydkiem **2.29** (Rysunek 2.8). Otrzymane związki uwolniono z podłoża stałego przez potraktowanie ich bromocyjanem. Struktury otrzymanych bibliotek wtórnych analizowano przy użyciu spektrometrii mas metodą MALDI.

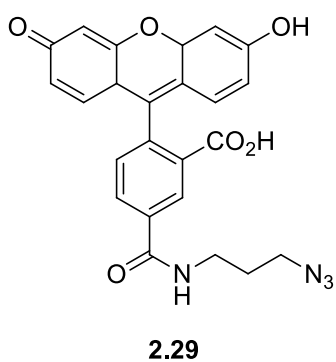


Schemat 2.2



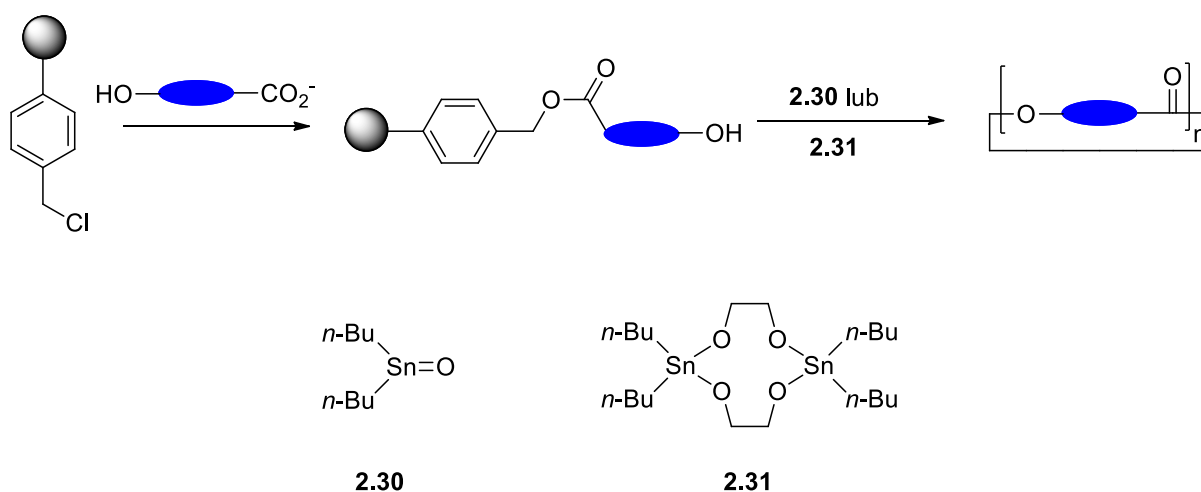


Rysunek 2.7. Biblioteki cyklicznych **2.28(a-c)** oraz liniowych peptydoidów **2.27(a-c)**



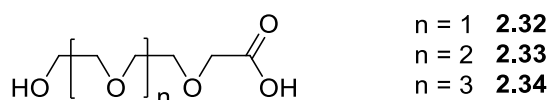
Rysunek 2.8

Kolejne interesujące przykłady dotyczą syntezy oksokoronandów i oksozakoronandów z  $\omega$ -hydroksy- i  $\alpha$ -amionokwasów, prowadzonej na fazie stałej, opisywanej przez Hodgea i współpracowników.<sup>27,28</sup> Reakcje te polegają na przyłączeniu cząsteczki kwasu  $\omega$ -hydroksykarboksylowego lub  $\alpha$ -aminokarboksylowego do nośnika stałego, a następnie zainicjowanie procesu makrocyklizacji z użyciem odpowiedniego katalizatora (tlenku di-*n*-butylucyny **2.30** lub 2,2,7,7-tetra-*n*-butylo-1,3,6,8-tetraoksa-2,7-distannanu **2.31**) z następczym uwolnieniem makrocyklicznego produktu do roztworu (Schemat 2.3).



Schemat 2.3. Synteza koronandów na nośniku stałym

Autorzy otrzymali biblioteki makrocyklicznych oligomerów oksokoronandów stosując trzy homologiczne kwasy karboksylowe **2.32-2.34** (Rysunek 2.9). Otrzymano z nich sole cezowe, które rozpuszczono w DMF i poddano reakcji z żywicą Merrifielda o stopniu upakowania równym 4.7 mmol/g. Proces makrocyklizacji przeprowadzono w benzenie (132 °C) z dodatkiem katalizatora (4mol%). Wyniki tych badań przedstawione są w Tabeli 2.2.



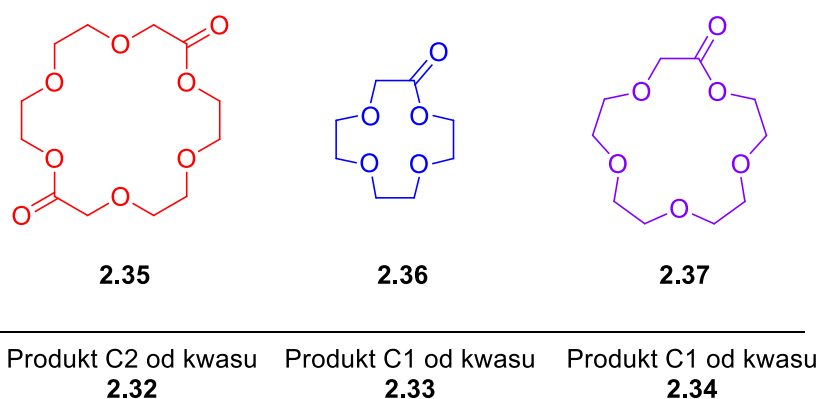
Rysunek 2.9

Tabela 2.2. Wyniki badań cyklizacji kwasów  $\omega$ -hydroksykwasów do oksokoronandów.

Lp.	Kwas	katalizator	Wydajność [%]	Czystość [%]	Proporcje makrocyklicznych oligomerów				
					C1	C2	C3	C4	C5
1	<b>2.32</b>	<b>2.30</b>	67	>99,5	2	87	8	2	1
2	<b>2.32</b>	<b>2.30</b>	15	>98	1	92	5	1	1
3	<b>2.32</b>	<b>2.31</b>	75	>99,5	1	86	13	1	0
4	<b>2.32</b>	<b>2.31</b>	8	>98	1	85	11	3	0
5	<b>2.33</b>	<b>2.31</b>	79	>99	66	29	4	1	0
6	<b>2.34</b>	<b>2.30</b>	72	>99	92	4	3	1	0

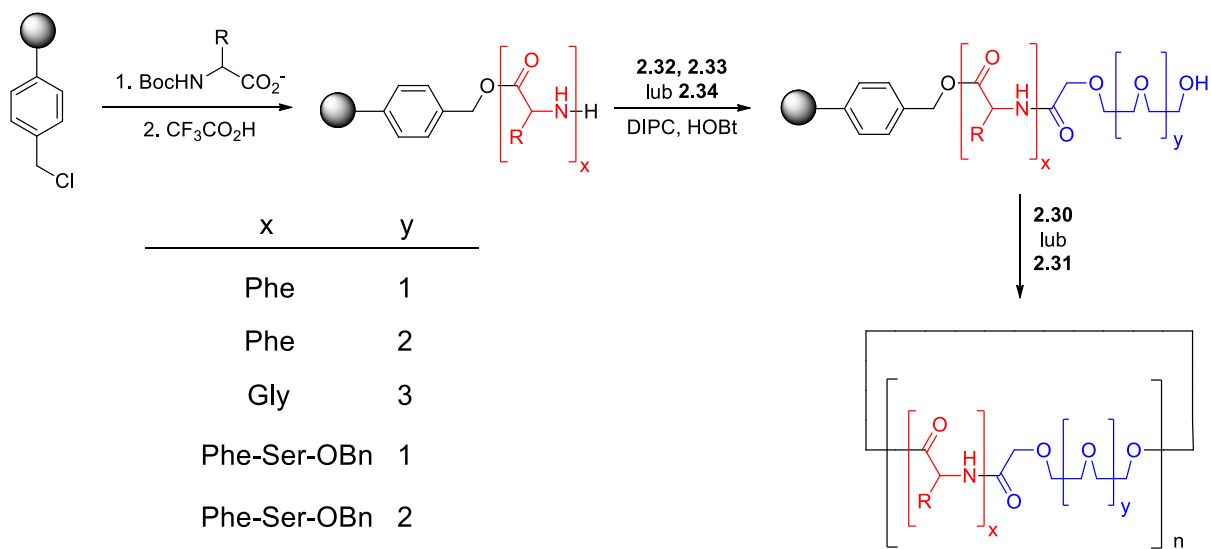
C1 – makrocykliczny monomer, C2 – makrocykliczny dimer, itd.

Na Rysunku 2.10 przedstawione są struktury oksokoronandów otrzymanych z odpowiednich kwasów **2.32**, **2.33** i **2.34**.



Rysunek 2.10

Biblioteki makrocyklicznych oksoazakoronandów otrzymano z odpowiednich aminokwasów w analogiczny sposób. Na żywicy Merrifielda osadzony został aminokwas z zabezpieczoną (Boc) grupą aminową. Po zdjęciu zabezpieczenia i po reakcji sprzęgania (Schemat 2.4), przeprowadzono proces makrocyklizacji w podobnych jak poprzednio warunkach. Wyniki tych badań przedstawione są w Tabeli 2.3.



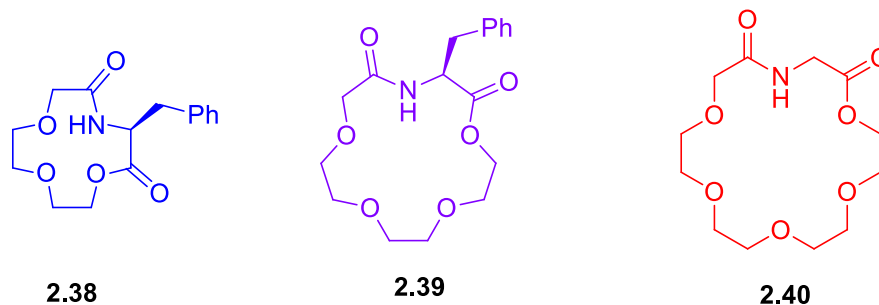
Schemat 2.4

Tabela 2.3. Wyniki badań cyklizacji ω-aminokwasów do oksozakoronandów.

Lp.	Aminokwas (x)	Katalizator	Wydajność [%]	Czystość [%]	Proporcje makrocyklicznych oligomerów				
					C1	C2	C3	C4	C5
1	<b>2.32</b> (Phe)	<b>2.31</b>	69	>98	56	39	5	0	0
2	<b>2.33</b> (Phe)	<b>2.30</b>	63	>99	96	4	0	0	0
3	<b>2.34</b> (Gly)	<b>2.30</b>	76	>98	94	3	2	1	0
4	<b>2.32</b> ((BnO)Ser-Phe)	<b>2.31</b>	76	>99	84	8	2	0	0
5	<b>2.33</b> ((BnO)Ser-Phe)	<b>2.31</b>	26	>99	99	1	0	0	0

C1 – makrocykliczny monomer, C2 – makrocykliczny dimer, itd.

Na Rysunku 2.11 przedstawione są struktury oksodiazakoronandów otrzymanych odpowiednich aminokwasów pokazane na Schemacie 2.4 i w Tabeli 2.3.



Produkt C1 od aminokwasu **2.32** (Phe)

Produkt C1 od aminokwasu **2.33** (Phe)

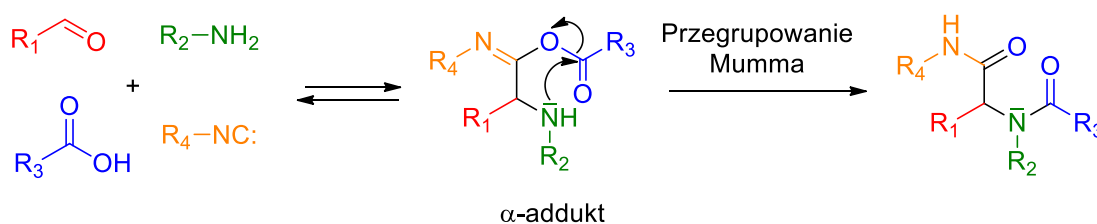
Produkt C1 od aminokwasu **2.34** (Gly)

Rysunek 2.11

W pracach Hodge'a i współpracowników<sup>27,28</sup> zostały przedstawione syntezy statycznych bibliotek kombinatoryjnych oksakoronandów i oksazakoronandów powstałych w reakcjach makrocyklizacji na nośniku stałym. Powstające elementy SBK wolne są od zanieczyszczeń w postaci oligomerów liniowych, co jest niewątpliwie zaletą tego podejścia.

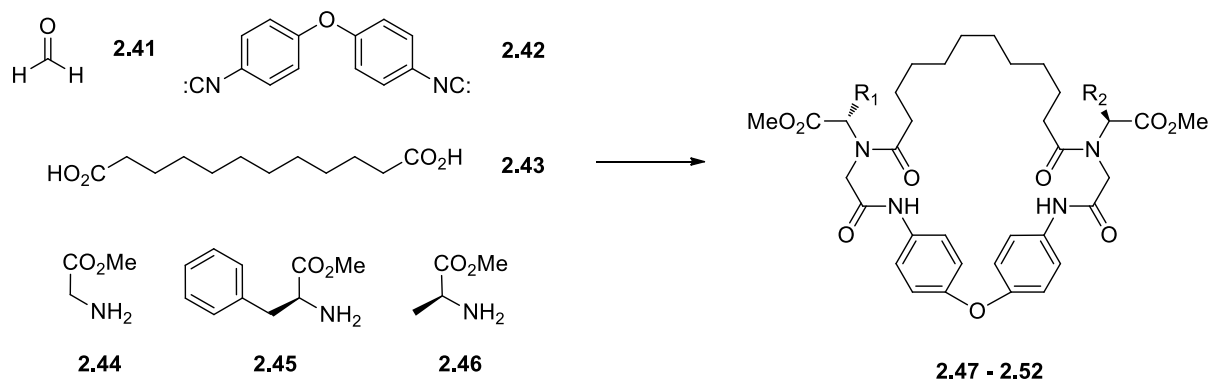
### 2.3.3. Reakcje multikomponentowe w procesach makrocyklizacji

Wessjohann i współpracownicy<sup>29</sup> przedstawili liczne przykłady dotyczące zastosowania bifunkcyjnych bloków budulcowych (ang. *Bifunctional Building Blocks*, MiBs) w procesie makrocyklizacji, m.in. z użyciem multikomponentowej reakcji Ugiego.<sup>30</sup> Dostrzegli oni w tej reakcji przydatne narzędzie w tworzeniu statycznych bibliotek kombinatoryjnych.



Schemat 2.5. Multikomponentowa reakcja Ugiego

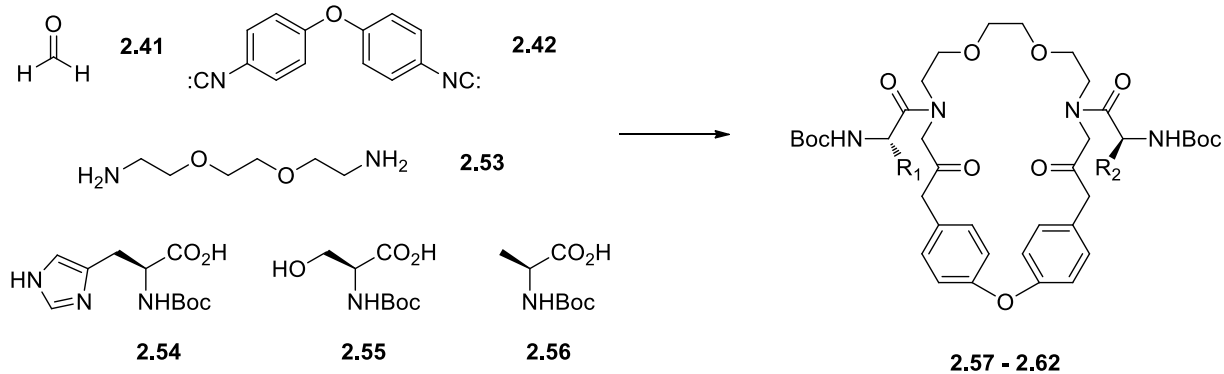
W reakcji Ugiego biorą udział następujące substraty: aldehyd, amina I-rzędowa, kwas karboksylowy i izonitryl (Schemat 2.5), które po zmieszaniu dają możliwość równoległego generowania podobnych bibliotek, traktując jako zmienne każdy z wyżej wymienionych substratów. W jednej z prac Wessjohanna<sup>31</sup> otrzymano biblioteki kombinatoryjne, w których zmiennymi były jeden lub dwa substraty. I tak, kiedy obok substratów **2.41**, **2.42** i **2.43**, jako zmiennych użyto I-rzędowe aminy (**2.44-2.46**), otrzymano bibliotekę składającą się z sześciu elementów w porównywalnej ilości, których obecność potwierdziły badania HPLC-ESI-MS (Schemat 2.6).



Makrocykl	2.47	2.48	2.49	2.50	2.51	2.52
R <sub>1</sub>	H	Bn	Me	Bn	Bn	Me
R <sub>2</sub>	H	Bn	Me	Me	H	H

Schemat 2.6

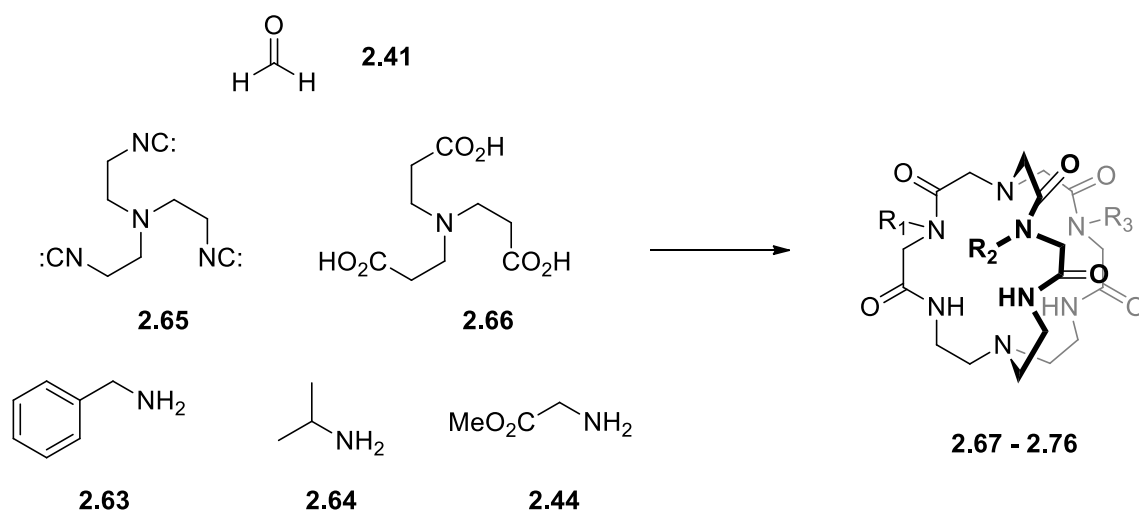
Inny przykład dotyczył użycia kwasów karboksylowych jako zmiennych. Ponownie, w wyniku reakcji równomolowych ilości każdego z reagentów, otrzymano 6-składnikową bibliotekę makrocyclicznych tetraamidów (Schemat 2.7).



Makrocykl	2.57	2.58	2.59	2.60	2.61	2.62
R <sub>1</sub>	H	Bn	Me	Bn	Bn	Me
R <sub>2</sub>	H	Bn	Me	Me	H	H

Schemat 2.7

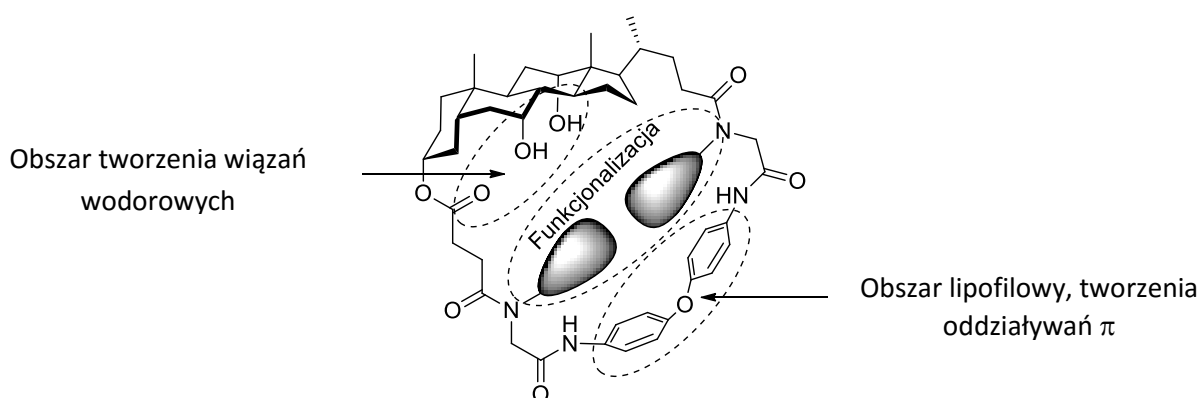
Opisane powyżej metody zostały również użyte do syntezy statycznych bibliotek kryptandów. Do realizacji tych badań zastosowano trzy aminy (**2.44**, **2.63**, **2.64**) w reakcji z tri(2-izocyjanoetylo)aminą (**2.65**), kwasem 3,3',3''-nitrylotripropionowym (**2.66**) i formaldehydem, co zostało przedstawione na Schemacie 2.8. Skład otrzymanej biblioteki kryptandów, składającej się z 10 elementów, został również potwierdzony metodą HPLC-ESI-MS.



Kryptand	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
<b>2.67</b>	Bn	Bn	Bn
<b>2.68</b>	Bn	Bn	<i>i</i> -Pr
<b>2.69</b>	Bn	Bn	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me
<b>2.70</b>	Bn	<i>i</i> -Pr	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me
<b>2.71</b>	Bn	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me
<b>2.72</b>	Bn	<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Pr
<b>2.73</b>	<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Pr
<b>2.74</b>	<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Pr	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me
<b>2.75</b>	<i>i</i> -Pr	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me
<b>2.76</b>	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me

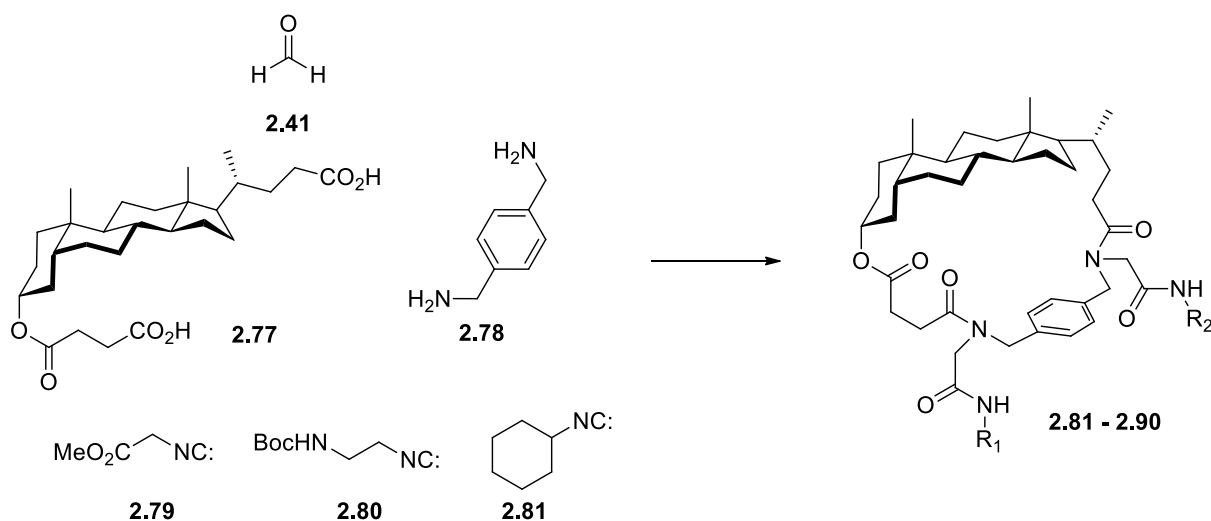
Schemat 2.8

Ostatnimi przykładami makrocyklizacji z użyciem multikomponentowej reakcji Ugiiego, jakie pragnę przytoczyć, są dwie prace Wessjohanna,<sup>32,33</sup> które dotyczyły zastosowania steroidów do tworzenia związków makrocyklicznych, potencjalnych selektywnych receptorów molekularnych dla wybranych układów biologicznych (Rysunek 2.12).



Rysunek 2.12

W pierwszym przykładzie, generowanie bibliotek steroidowych związków makrocyklicznych, wybrano izonitryle jako czynnik zmienny. Ideę tego podejścia przedstawia Schemat 2.9.



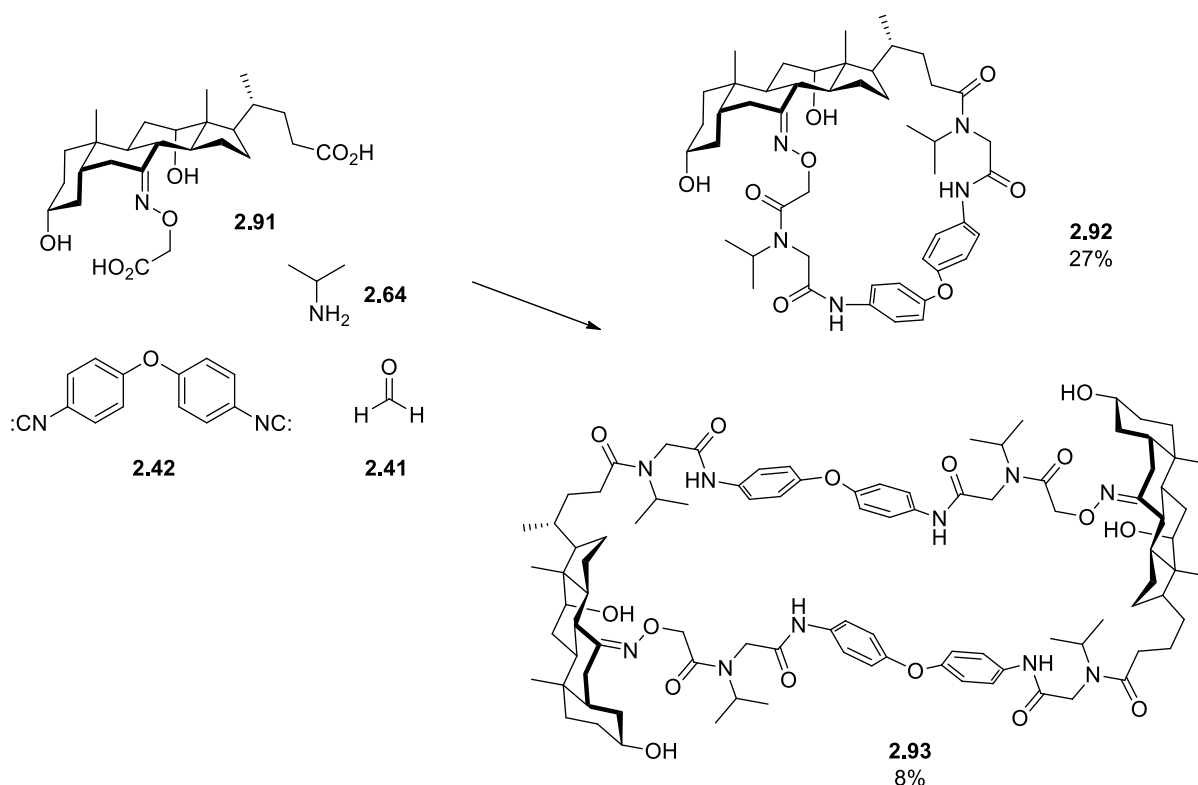
Makrocykl	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
<b>2.82</b>	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me
<b>2.83</b>	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NHBoc
<b>2.84</b>	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me	<i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>
<b>2.85</b>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NHBoc	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NHBoc
<b>2.86</b>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NHBoc	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me
<b>2.87</b>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NHBoc	<i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>
<b>2.88</b>	<i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	<i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>
<b>2.89</b>	<i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me
<b>2.90</b>	<i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NHBoc

Schemat 2.9

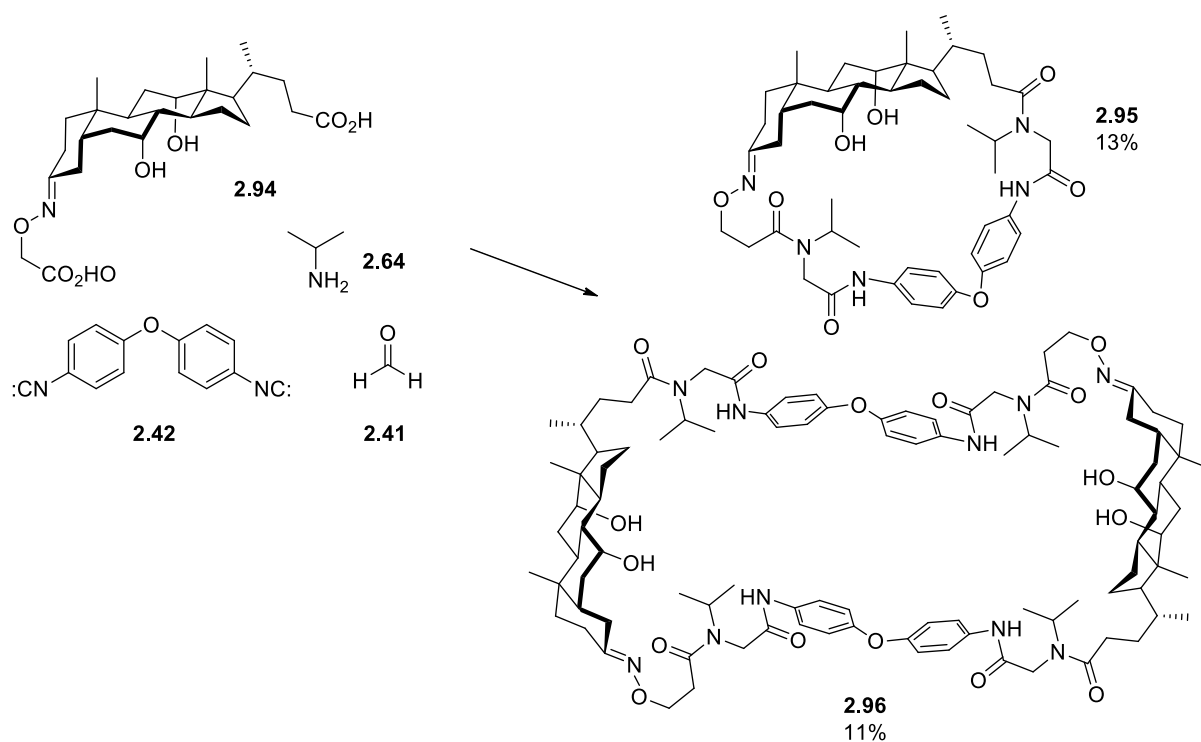


W wyniku analizy przy użyciu ESI-MS wykazano, iż mieszanina poreakcyjna zawierała trzy homopodstawione związki makrocykliczne (**2.82**, **2.85**, **2.88**) powstające w podobnych ilościach oraz trzy pary regioizomerycznych heteropodstawionych produktów w bardziej zróżnicowanych proporcjach. Produkty powstające z izocyjanooctanu metylu tworzyły się w mniejszej ilości w porównaniu z pozostałymi związkami makrocyklicznymi. Jak postulują autorzy, wynik ten może być spowodowany nie tylko mniejszą reaktywnością izocyjanooctanu metylu, ale również występowanie reakcji ubocznych, w jakich może on brać chętniej udział.

Kolejny przykład polegał na badaniu niezależnych reakcji regioizomerycznych kwasów dikarboksylovych **2.91** lub **2.94** z izonitrylem **2.28**, izopropylaminą i formaldehydem. W obu przypadkach otrzymano dwuelementową bibliotekę, składającą się z monomeru i dimeru odpowiednich makrocyklicznych związków (Schematy 2.10 i 2.11). Autorzy nie stwierdzili obecności cyklicznych oligomerów wyższego rzędu.

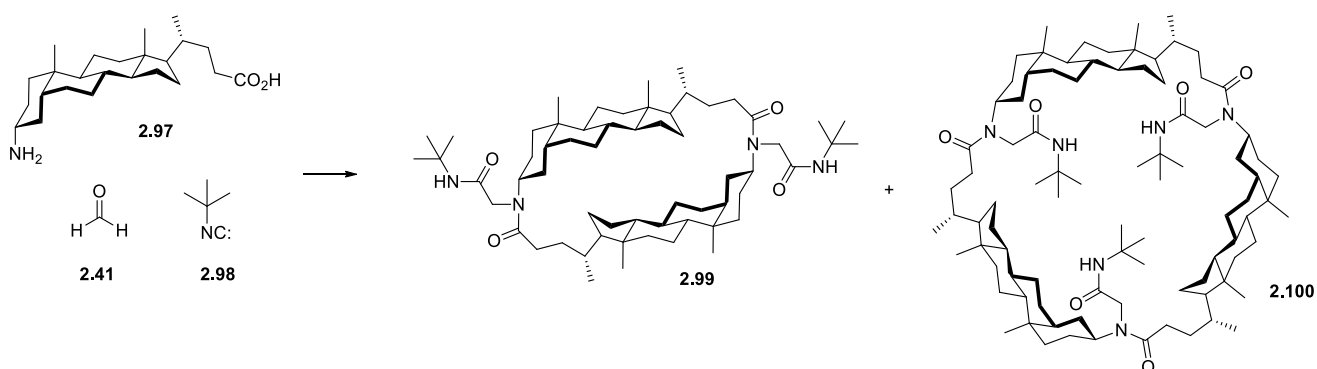


Schemat 2.10. Dwuelementowe biblioteki steroidowych związków makrocyklicznych



Schemat 2.11. Dwoelementowe biblioteki steroidowych związków makrocyklicznych

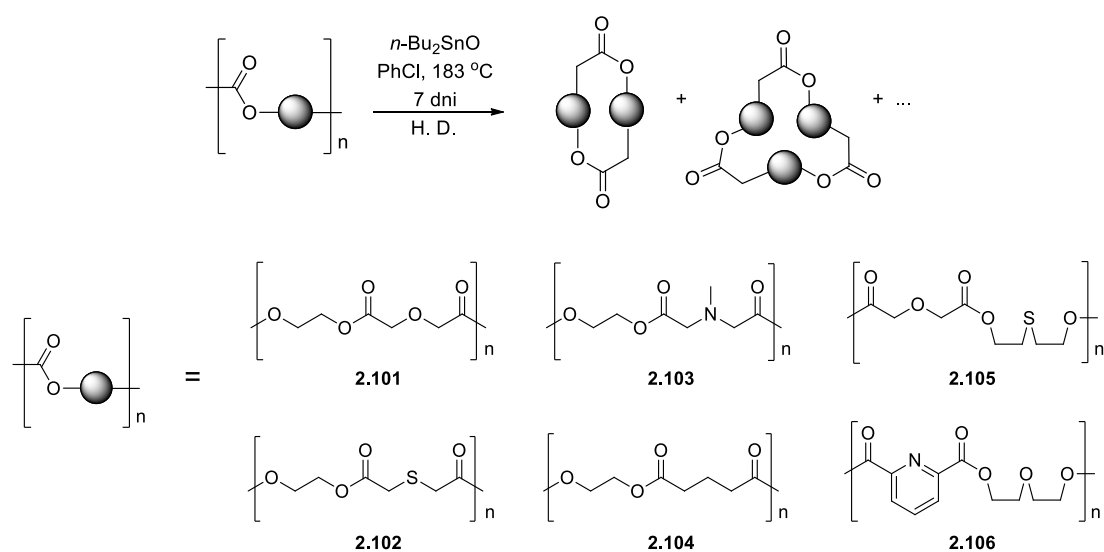
Interesujący jest również przypadek, w którym steroidowy aminokwas **2.97** poddano reakcji z izonitrylem *tert*-butylu (**2.98**) oraz z formaldehydem (Schemat 2.12). W wyniku tej reakcji otrzymano również dwoelementową bibliotekę, lecz składającą się z makrocyklicznego dimeru i trimeru, w proporcji 33:12.



Schemat 2.12

### 2.3.4. Cykliczna depolimeryzacja

Inną ciekawą, aczkolwiek rzadko dotąd stosowaną metodą makrocyklizacji jest przedstawiona przez Hodge'a i współpracowników,<sup>34,35</sup> cykliczna depolimeryzacja (ang. *cyclodepolymerization*, CDP) poliestrów. Wybrany poliester w wysokim rozcieńczeniu (stężenie 2% w/v) w chlorobenzenie, w obecności tlenku di-*n*-butylocynowego i w temperaturze 183°C, po siedmiu dniach depolimeryzacji dawał makrocykliczne produkty o różnej wielkości pierścieni, co przedstawione jest na Schemacie 2.13. Wyniki tych prac zostały zebrane w Tabeli 2.4.



Schemat 2.13

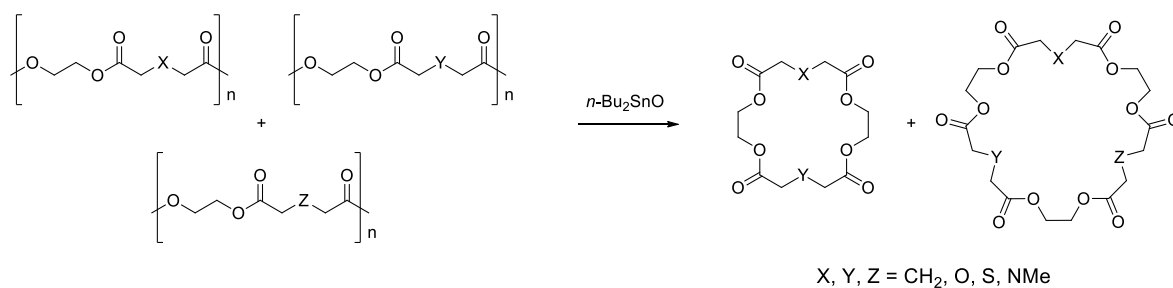
Tabela 2.4 Wyniki cyklicznej depolimeryzacji

Substrat	$\bar{M}_n$	$\bar{M}_w$	Wydajność makrocyklizacji [%]	Skład produktów*		
				dimer	trimer	Inne oligomry
<b>2.101</b>	1500	2300	53	74	17	9
<b>2.102</b>	3000	4300	70	66	18	16
<b>2.103</b>	19200	28700	69	80	14	6
<b>2.104</b>	14300	25400	94	61	17	22
<b>2.105</b>	1700	2200	71	51	21	14
<b>2.106</b>	2900	4300	61	48	19	31

\*wyznaczony przy użyciu GPC

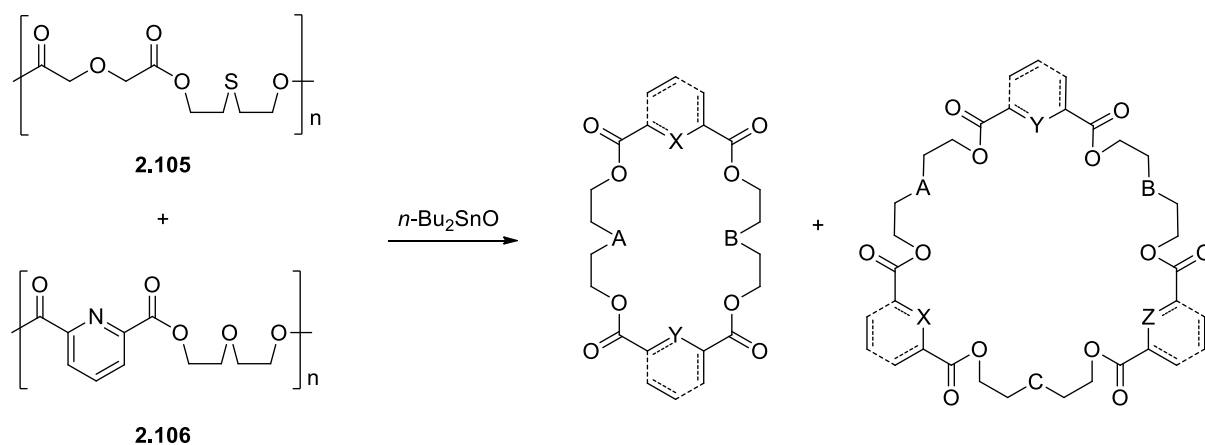
Kolejne doświadczenia dotyczą badań konkurencyjnych przy użyciu trzech lub czterech substratów, które poddano depolimeryzacji w takich samych warunkach. W wyniku

zmieszania ze sobą równomolowych ilości polimerów **2.101**, **2.102** i **2.103**, otrzymano wszystkie sześć spodziewanych kombinacji cyklicznych dimerów (75% wg GPC) oraz dziesięć kombinacji cyklicznych trimerów (15% wg GPC). Analogicznie, mieszanina czterech polimerów **2.101**, **2.102**, **2.103** i **2.104** dała odpowiednio 10 dimerów oraz 20 trimerów.



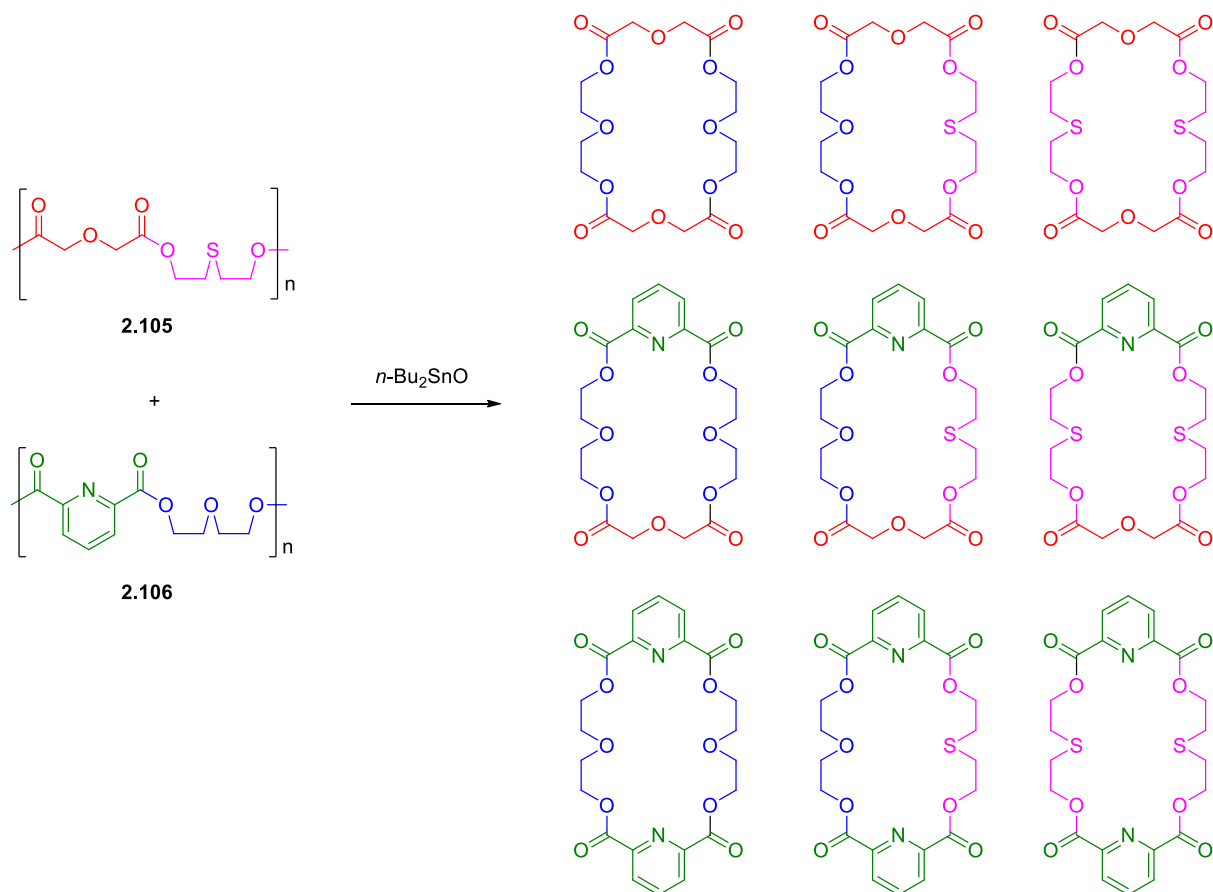
Schemat 2.14

Natomiast dla równomolowej mieszaniny polimerów **2.105** i **2.106**, ponownie w tych samych warunkach, otrzymano mieszaninę 9 dimerów oraz 20 trimerów.



Schemat 2.15

W tym przypadku zwiększyła się liczba możliwych kombinacji, ze względu na zróżnicowanie budowy merów w obu cząsteczkach polimerów (zarówno ze strony dikwasu jak i diolu), co zostało zobrazowane na Schemacie 2.16.



Schemat 2.16. Możliwe kombinacje tworzenia się bibliotek cyklicznych dimerów

Zastosowanie metody cyklicznej depolimeryzacji w SCK pozwala na otrzymanie z dość dobrymi wydajnościami wieloelementowych bibliotek kombinatoryjnych, które są w pełni reprezentatywne oraz łatwo analizowane z użyciem chromatografii wykluczenia (*ang. Size exclusion chromatography, gel permeation chromatography, SEC/GPC*).

## 2.4. Techniki wspomagające prowadzenie reakcji makrocyklizacji metodami kombinatoryjnymi

### 2.4.1. Wprowadzenie

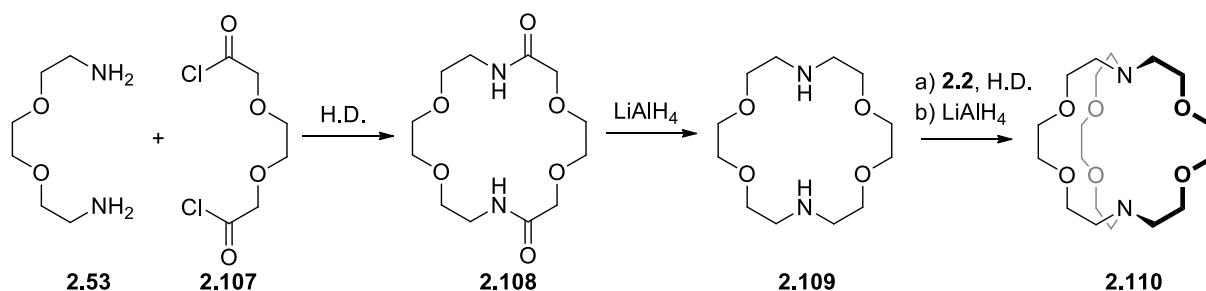
Omówione w poprzednim podrozdziale reakcje makrocyklizacji, najczęściej używane w metodach statycznej chemii kombinatoryjnej, wymagają na ogół specjalnych technik

wspomagających efektywność ich przebiegu. W tym podrozdziale, omówię cztery spośród tych technik, które powszechnie uznaje się za najważniejsze:

- technikę dużych rozcieńczeń
- metodę templatową
- technikę wysokociśnieniową
- metodę wykorzystującą samoorganizację substratów i związków pośrednich pod wpływem rozpuszczalnika

#### 2.4.2. Technika dużych rozcieńczeń (*H.D. – High Dilution*)

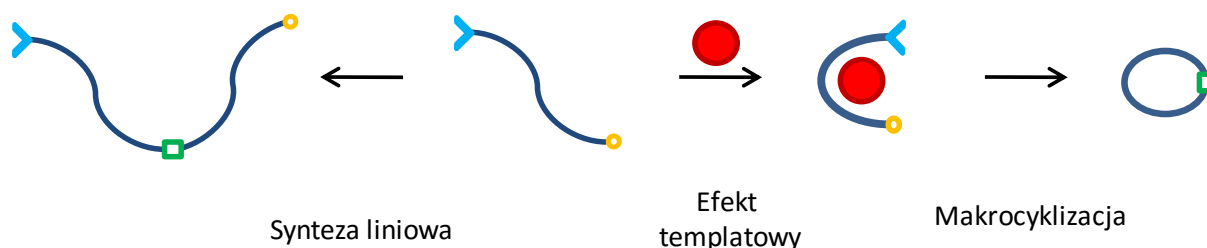
Technika ta jest jedną z bardzo wydajnych metod syntezy związków makrocyklicznych, która po raz pierwszy została zastosowana przez Ruggiego<sup>36</sup> na początku XX wieku. Polega ona na utrzymaniu bardzo niskiego stężenia reagentów (ok.  $10^{-5}$  mol/dm<sup>3</sup>) przez cały czas procesu, w wyniku czego zahamowane są reakcje pomiędzy reagentami i związkami pośrednimi, promowane są natomiast reakcje wewnątrzcząsteczkowe, prowadzące do pożądanych układów makrocyklicznych. Sposób ten realizuje się rozpuszczając małe ilości substratów w dużej objętości rozpuszczalnika lub przez powolne wkraplanie reagentów do intensywnie mieszanego rozpuszczalnika z taką szybkością, aby zachować stałe, niskie stężenie reagentów. Niestety technika ta, aby mogła być z powodzeniem stosowana, wymaga spełnienia kilku warunków, takich jak niezbędna wysoka reaktywność używanych substratów, reakcja powinna być szybka i nieodwracalna, a rozpuszczalniki powinny charakteryzować się wysoką czystością i bezwodnością (to samo dotyczy substratów), gdyż nawet niewielkie zanieczyszczenia będą się w miarę postępu reakcji kumulować, co może zaburzać przebieg procesu makrocyklizacji. Metoda dużych rozcieńczeń, początkowo z powodzeniem została zastosowana i rozpowszechniona przez Lehna w syntezie diazakoronandów i kryptandów.<sup>37</sup> Dobrym przykładem jest reakcja aminy **2.53** z chlorkiem kwasowym **2.107** w wyniku której otrzymuje się diamid **2.108**, zaś następcza redukcja z użyciem LiAlH<sub>4</sub> daje diazakoronand **2.109**, półprodukt do syntezy kryptandów (Schemat 2.17).



Schemat 2.17

### 2.4.3. Technika templatowa

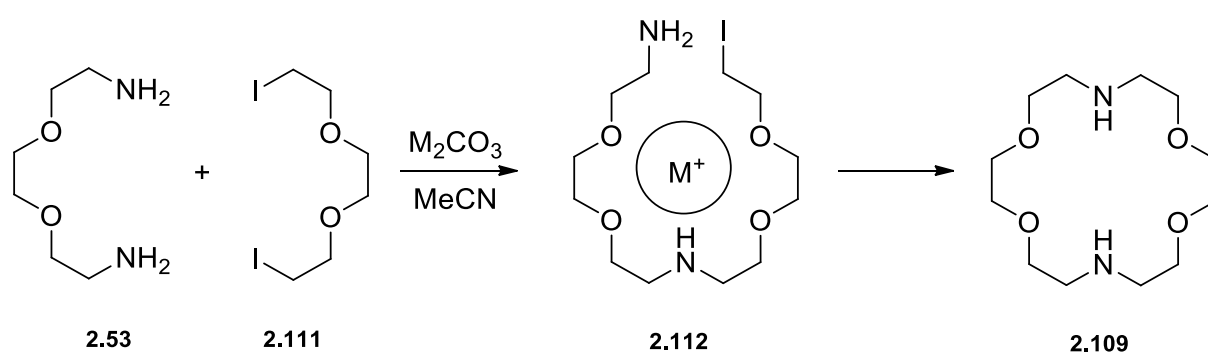
W chemii organicznej templatem nazywamy indywiduum nie biorące udziału w reakcji lecz wywierające wpływ (na zasadzie oddziaływań takich jak dipol-dipol, dipol-jon, wiązania wodorowe, czy oddziaływania typu  $\pi-\pi$ ) na reagujące substraty. Częsteczka liniowego substratu przyjmuje pod wpływem templaty taką konformację, która faworyzuje proces makrocyklizacji i hamuje powstawanie liniowych produktów (Schemat 2.18).



Schemat 2.18. Efekt templatowy

Rolę templaty powinna spełniać molekula lub jon, które pozwalają na przyjęcie przez substrat konformacji sprzyjającej makrocyklizacji, ale też umożliwiają syntezę jednego z kilku potencjalnych produktów (selektywność). Ponadto, templat powinien promować oddziaływania między reagentami (zwiększenie szybkości reakcji), a po skończonej syntezie musi dać się łatwo usuwać ze środowiska reakcji. Templaty można podzielić na dwie grupy: kinetyczne i termodynamiczne. Te pierwsze stosuje się w reakcjach nieodwracalnych, w celu stabilizowania stanu przejściowego, który umożliwia uzyskanie pożądanego produktu. Templaty termodynamiczne zaś stosuje się w reakcjach odwracalnych; przesuwają one stan równowagi reakcji poprzez preferencyjne wiązanie się z jednym tylko produktem.

Jak wspomniałem wcześniej, templatami mogą być nie tylko cząsteczki obojętne ale również kationy i aniony. Dobry przykład templatów kationowych (kientycznych) znaleźć można w pionierskiej pracy Kulstada i Malmstena,<sup>38</sup> w której syntezują oni diazakoronand **2.109**, wychodząc z aminy **2.53** i diiodku alkilowego **2.111**. Omawiana reakcja prowadzona była w acetonitrylu, w obecności węglanów metali alkalicznych. Autorzy stwierdzili, że rodzaj kationu (a właściwie jego wielkość) wpływa zasadniczo na wydajność końcowego produktu (Schemat 2.19).

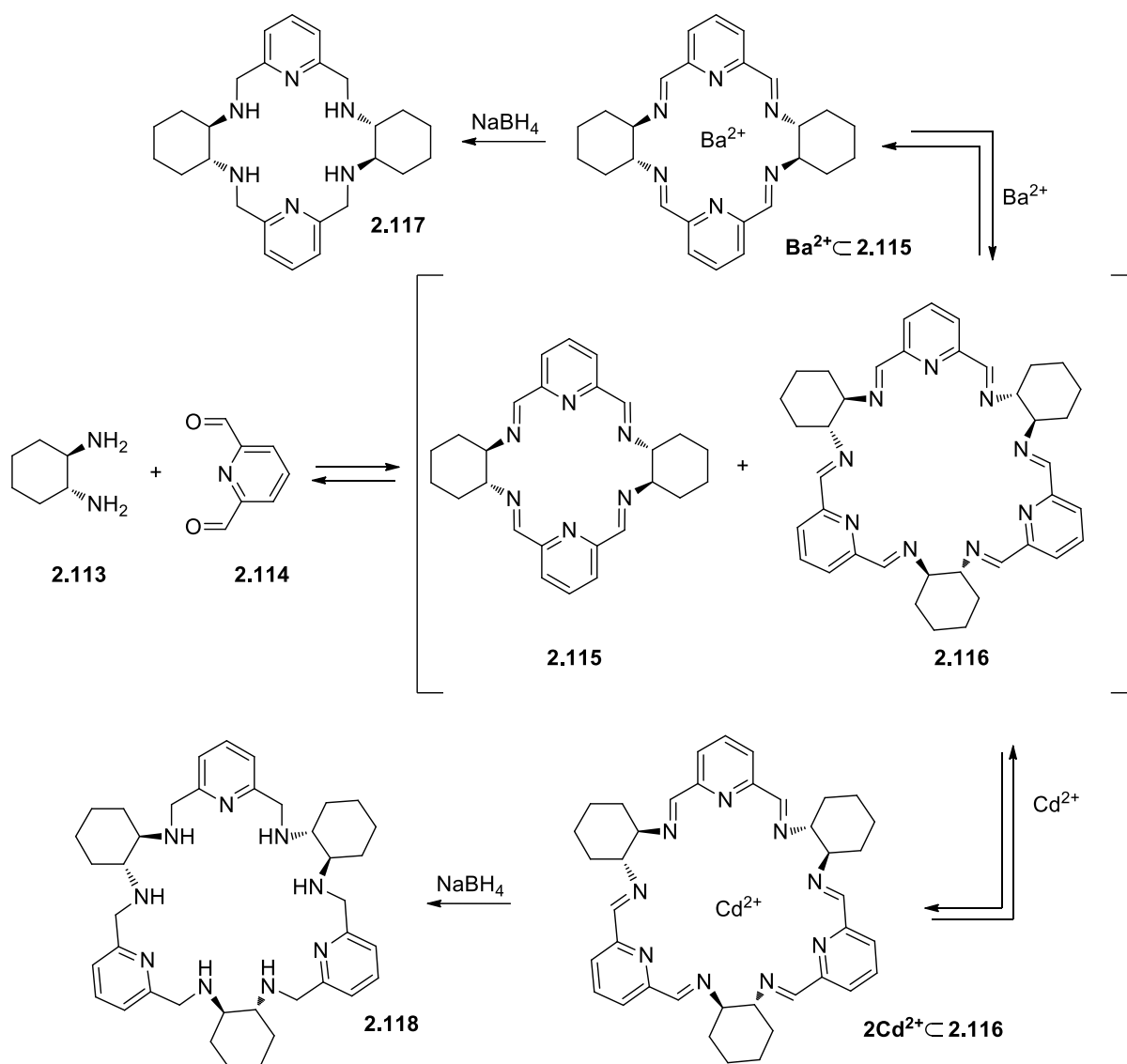


M <sup>+</sup>	Li <sup>+</sup>	Na <sup>+</sup>	K <sup>+</sup>	Cs <sup>+</sup>
wydajność [%]	6	44	27	15

Schemat 2.19

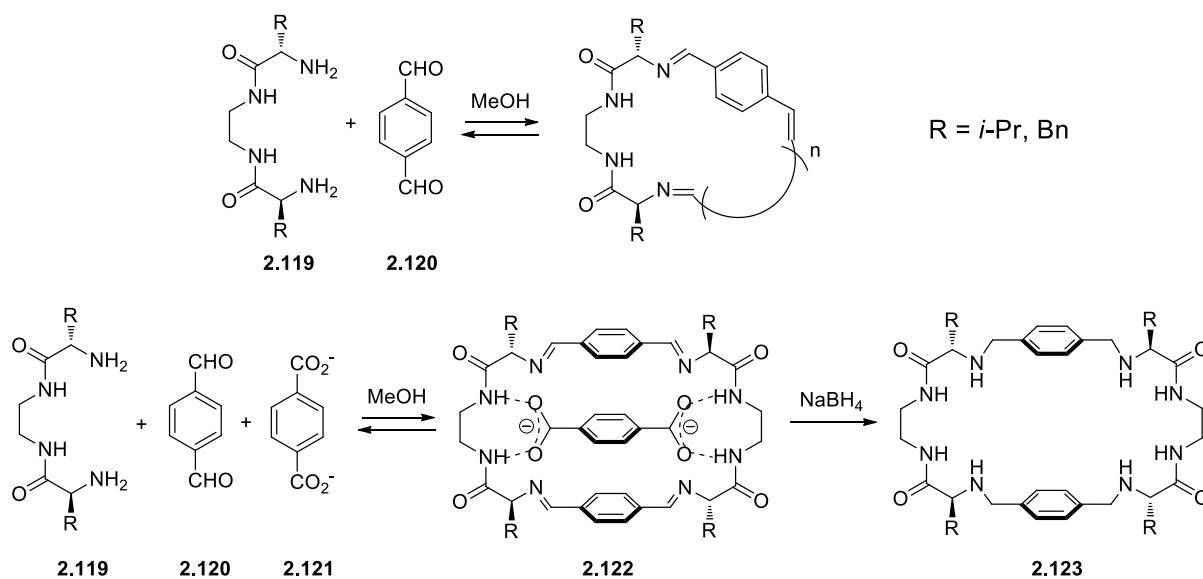
Interesujący przykład termodynamicznego templat kationowego znaleźć można w pracy Gatora,<sup>39</sup> w której autorzy przedstawiają reakcję (*R,R*)-cykloheksylo-1,2-diaminy (**2.113**) z pirydino-2,6-karbodialdehydem (**2.114**). Reakcja prowadzona bez templaty skutkuje otrzymaniem mieszaniny dimeru **2.115** i trimeru **2.116** w stosunku 36:64. Dodatek soli baru powoduje wyłącznie powstawanie dimeru, zaś soli kadmu - trimeru (Schemat 2.20).





Schemat 2.20

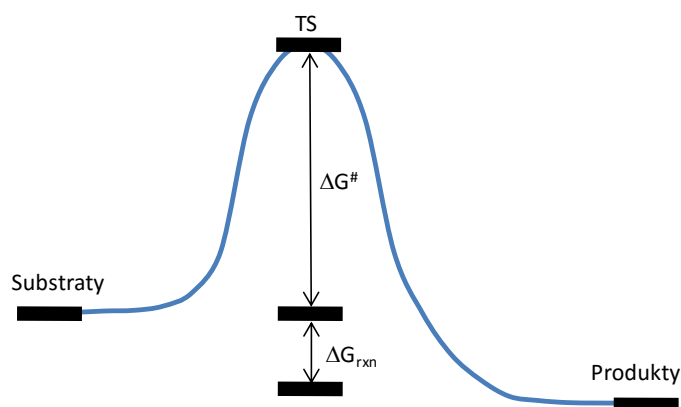
Przykłady makrocyklizacji templatowanych anionami nie są w literaturze tak często spotykane jak te prowadzone wobec kationów. Luis i współpracownicy<sup>40</sup> przedstawili bardzo ciekawy przykład takiej makrocyklizacji realizowanej w reakcji iminowania chiralnej diaminy **2.119** z aldehydem tereftalowym **2.120**. W reakcji nietemplatowanej, autorzy otrzymali skomplikowaną mieszaninę oligomerów, jednakże użycie tereftalanu *bis*-(tetra-*n*-butyloamoniowego) **2.121** jako templaty i następczej redukcji  $\text{NaBH}_4$ , skutkowało otrzymaniem makrocyklicznego produktu **2.123** z wydajnością od 60 do 65% (Schemat 2.21).



Schemat 2.21

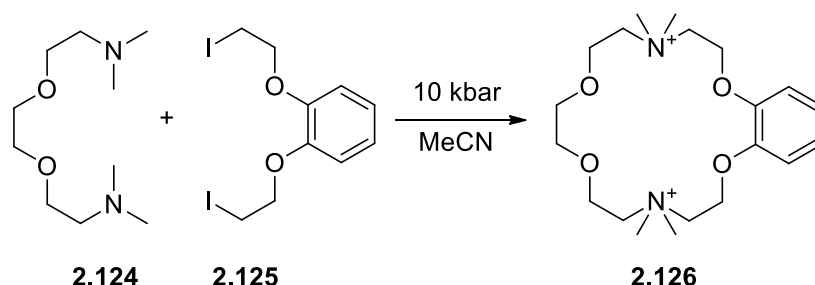
#### 2.4.4. Technika wysokociśnieniowa

Jednym z ważniejszych, obok temperatury, czynników wpływających na kierunek i szybkość reakcji chemicznych jest ciśnienie. Konsekwencją tego jest fakt, że pod wpływem wysokiego ciśnienia można otrzymywać produkty niemożliwe do uzyskania pod ciśnieniem atmosferycznym. Odnosi się to także do reakcji makrocyklizacji, dla których jest to szczególnie ważne. Wraz ze wzrostem ciśnienia zwiększa się lepkość roztworu, przez co obniżane są szybkości procesów dyfuzyjnych. W rezultacie zmniejsza się częstość zderzeń międzycząsteczkowych, czyli hamowane są reakcje międzycząsteczkowe na rzecz wewnątrzcząsteczkowych. Dodatkowo należy wspomnieć, iż reakcje wysokociśnieniowe są korzystne ze względów entropowych, które są tak istotne dla procesów preorganizacyjnych. O kierunku reakcji decyduje bowiem objętość aktywacji, którą definiuje się jako różnicę pomiędzy molowymi objętościami stanu przejściowego i substratów ( $\Delta V^\ddagger = V_{TS} - V_S$ ) (Rysunek 2.13). Reakcje o ujemnej objętości aktywacji ( $\Delta V^\ddagger < 0$ ) są przyspieszane (makrocyklizacja), zaś reakcje o wartości dodatniej ( $\Delta V^\ddagger > 0$ ) hamowane (polimeryzacja).<sup>41,42</sup>



Rysunek 2.13

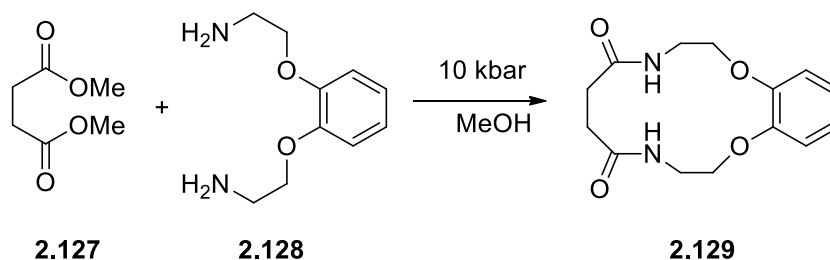
W naszym Zespole techniki wysokociśnieniowe, w szczególności do otrzymywania związków makrocyclicznych, były już skutecznie stosowane od lat 80-tych.<sup>43</sup> Jako dobry przykład można podać reakcję podwójnego czwartorzędowania diaminy **2.124** z diiodkiem **2.125**, prowadzoną w acetonitrylu, w temperaturze 25°C i pod ciśnieniem 10kbar (Schemat 2.22). Reakcja, która jest realizowana metodą zwaną ICHOPAN I, dała w rezultacie sól *bis*-tetraalkiloamoniową **2.126** z bardzo wysoką 99% wydajnością.<sup>6</sup>



Schemat 2.22

Innym przykładem wydajnej wysokociśnieniowej reakcji makrocyclizacji jest podwójne amidowanie estru o bardzo niskiej reaktywności, bursztynianu dimetylu **2.127** aminą **2.128**, co skutkowało otrzymaniem diamidu **2.129** z 45% wydajnością<sup>44</sup> (Schemat 2.23). W tym miejscu należy zaznaczyć, iż reakcje  $\alpha,\omega$ -diestrów metylowych z  $\alpha,\omega$ -diaminami, gdzie w strukturze obu reagentów lub tylko w estrze występują funkcje eterowe, możliwe są do przeprowadzenia z otrzymaniem makrocycli w klasycznych

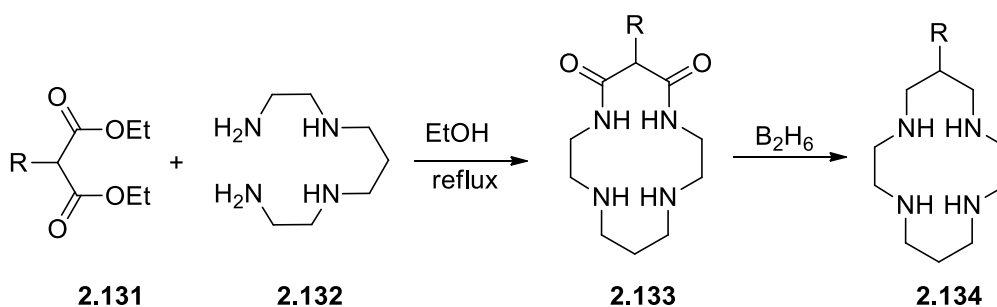
warunkach pod ciśnieniem atmosferycznym. W pozostałych przypadkach, aby synteza była skuteczna, należy zastosować podejście wysokociśnieniowe.



Schemat 2.23

2.4.5. Techniki wykorzystujące samoorganizację substratów i związków pośrednich pod wpływem rozpuszczalnika

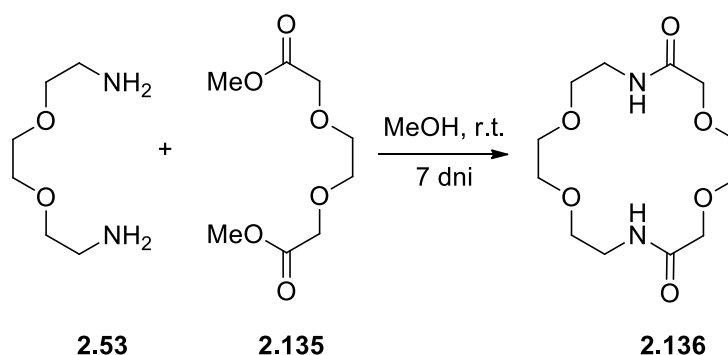
Analogią do procesów templatowych, jeśli idzie o wpływ na preorganizację liniowych związków pośrednich, umożliwiającą ich cyklizację, okazały się odpowiednio dobrane rozpuszczalniki. Jako szandarowy przykład należy podać prace dokonane przez Zespół Tabushiego.<sup>45</sup> W wyniku reakcji pochodnej malonianu dietylu **2.130** z aminą **2.131**, prowadzonej we wrzącym etanolu, autorzy otrzymali diamid **2.132**, a po następczej redukcji borowodorem, pożądany produkt 1,4,8,11-diazacyklotetradekan (**2.133**) z wydajnością całkowitą około 25% (Schemat 2.24).



Schemat 2.24

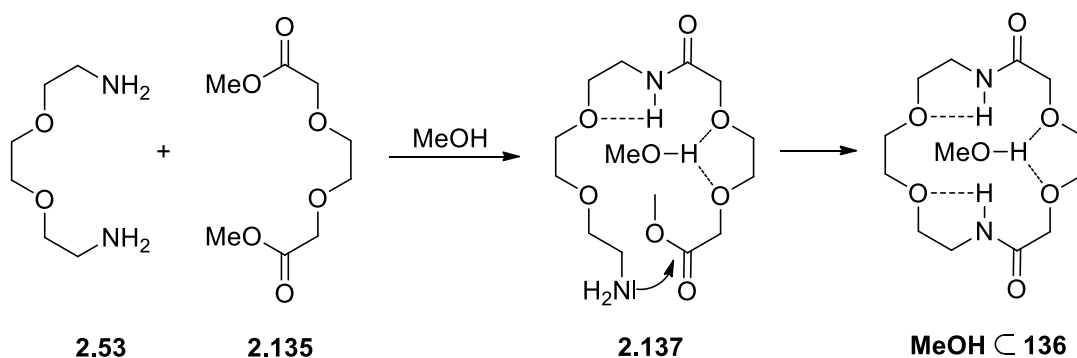
W wyniku inspiracji pracami Tabushiego, w naszym Zespole została opracowana dużo wydajniejsza metoda makrocyklizacji zwana ICHOPAN II.<sup>7</sup> Zastąpiono w niej estry etylowe,

estrami metylowe, co pozwoliło prowadzić reakcję w temperaturze pokojowej, stosując jako rozpuszczalnik metanol (Schemat 2.25).



Schemat 2.25

Efektywność tego typu reakcji wiąże się z wysoce sprzyjającą preorganizacją związku pośredniego, dzięki tworzącej się gęstej sieci wiązań wodorowych z rozpuszczalnikiem (Schemat 2.26).



Schemat 2.26

Przyjęcie pokazanego wyżej modelu doskonale tłumaczy obserwowane wcześniej fakty. Na przykład, drastyczny spadek wydajności zaobserwowano dla reakcji prowadzonej w rozpuszczalnikach aprotonowych, czy w przypadku użycia substratów nie zawierających atomów tlenu (a także innych heteroatomów) w pozycji β do centrów reakcyjnych.

## 2.5. Podsumowanie

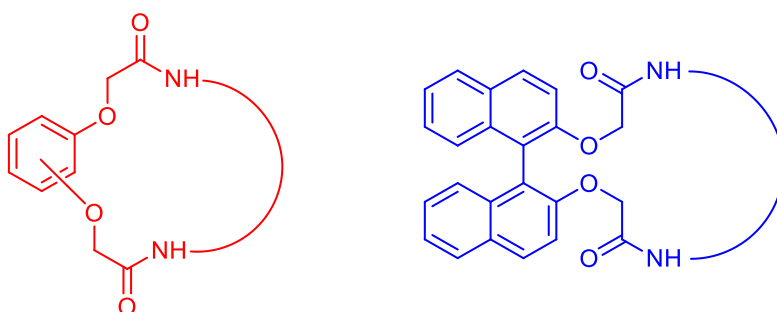
W powyższym tekście starałem się, oprócz przypomnienia podstawowych terminów i pojęć chemii kombinatoryjnej, przybliżyć Czytelnikowi zastosowanie (głównie) statycznej chemii kombinatoryjnej (SCK) w procesach makrocyklizacji. Szczególny nacisk położyłem na najnowsze kierunki badań w tym obszarze, a mianowicie na syntezę na podłożu stałym, wykorzystanie reakcji multikomponentowych i na procesy cyklicznej depolimeryzacji. Ponadto omówiłem najważniejsze techniki prowadzenia reakcji makrocyklizacji metodami kombintoryjnymi.

### 3. Badania własne

#### 3.1. Wprowadzenie

Jak wspomniałem w rozdziale „Założenia i cel pracy”, głównym tematem mojej dysertacji było zastosowanie techniki statycznej chemii kombinatoryjnej w badaniu procesów makrocyklizacji. Do swoich badań wybrałem szeroko stosowaną metodę ICHOPAN II, opracowaną w naszym Zespole, polegającą na otrzymywaniu produktów makrocyklizacji na drodze podwójnego amidowania diestrów metylowych  $\alpha,\omega$ -diaminami. Reakcje te są nieodwracalne i kontrolowane kinetycznie, co umożliwia otrzymywanie statycznych bibliotek, nie zmieniających swojego składu po zakończeniu reakcji, tj. przy całkowitej konwersji substratów.

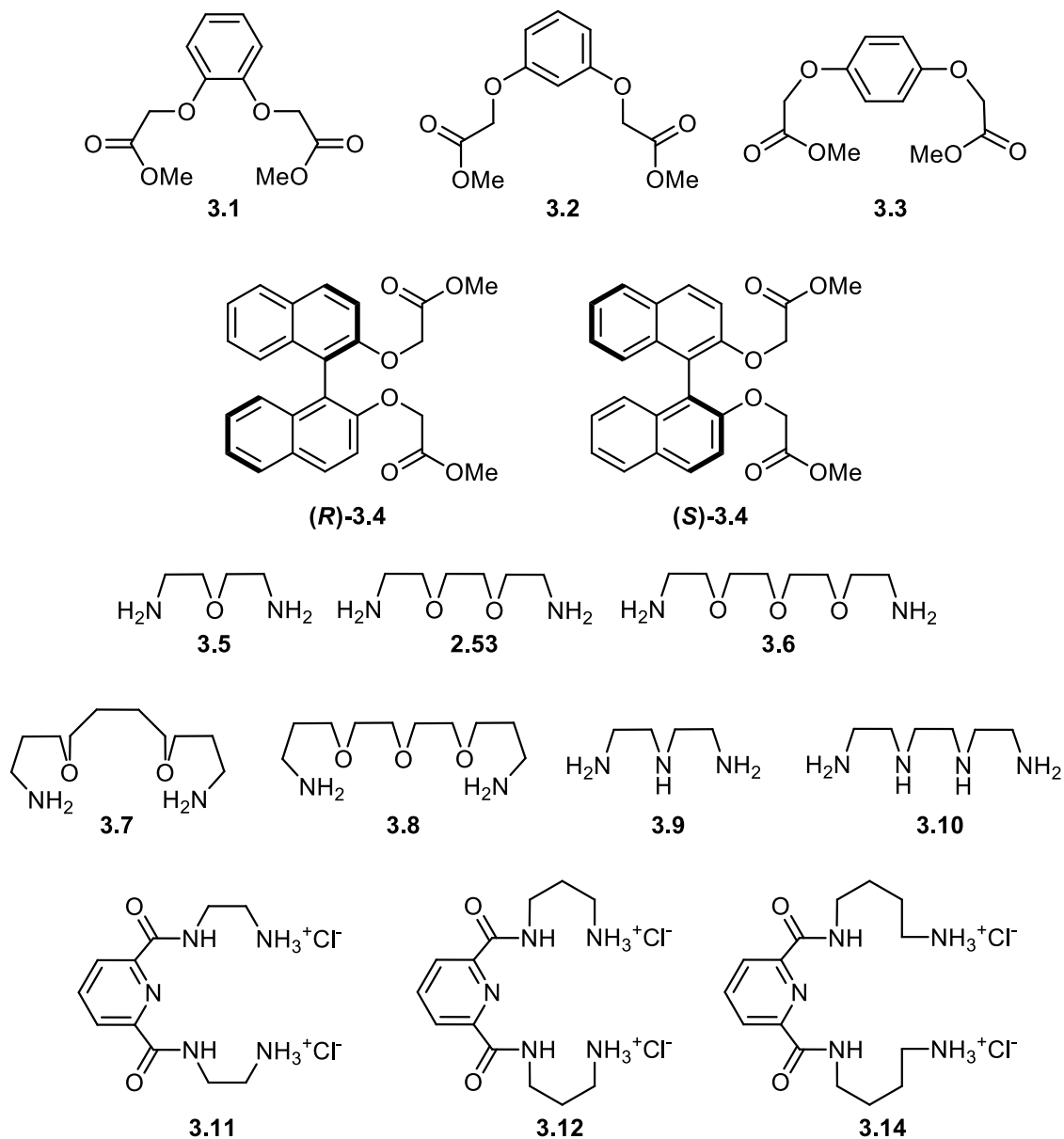
W moich badaniach skoncentrowałem się na dwóch klasach związków tj. makrocyklicznych [benzoamidach](#) oraz [binaftyloamidach](#) (Rysunek 3.1).



Rysunek 3.1

Częścią wspólną dla obu bloków tematycznych są badania procesu makrocyklizacji z zastosowaniem statycznej chemii kombinatoryjnej oraz wpływu, jaki na skład bibliotek wywiera ciśnienie. Zamierzałem porównać w jaki sposób warunki wysokociśnieniowe zmieniają skład bibliotek prostych (dwusubstratowych) i złożonych (trój- lub czterosubstratowych). Analitykę tych procesów oparłem na wysokosprawnej chromatografii ciekowej (HPLC), która okazała się bardzo dobrym narzędziem do badania złożonych mieszanin kombinatoryjnych. Uzupełnieniem moich prac były syntezy i badania właściwości kompleksujących makrocyklicznych chiralnych receptorów na aniony, w oparciu o spektroskopię  $^1\text{H}$  NMR.

Jak w każdym poważnym projekcie syntetycznym, w pierwszym etapie badań musiałem otrzymać handlowo niedostępne substraty, tj. estry metylowe kwasów dikarboksylowych,  $\alpha,\omega$ -diaminy lub ich chlorowodorki. Zdecydowana większość tych związków została opisana w literaturze<sup>46-48</sup> lecz nie można ich pozyskać na rynku chemicznym. Struktury wszystkich użytych substratów pokazałem na Rysunku 3.2.



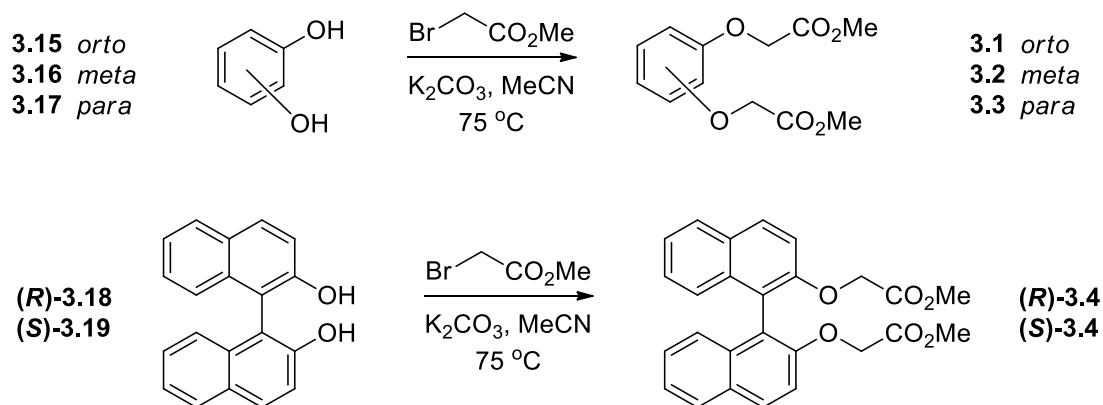
Rysunek 3.2



## 3.2. Synteza substratów i wzorców

### 3.2.1. Synteza estrów metylowych kwasów dikarboksylowych

Syntezę substratów rozpocząłem od otrzymania diestrów metylowych kwasów dikarboksylowych, które jak zostało to wcześniej wykazane,<sup>7</sup> w wydajniejszy sposób umożliwiają proces makrocyklizacji w reakcji podwójnego amidowania, w porównaniu do analogicznych estrów etylowych. W tym celu odpowiedni difenol (**3.15** - **3.19**) poddałem reakcji z bromooctanem metylu, w obecności zasady jaką był bezwodny węgiel potasu, w acetonitrylu, w temperaturze 75°C przez 18 godzin (Schemat 3.1).

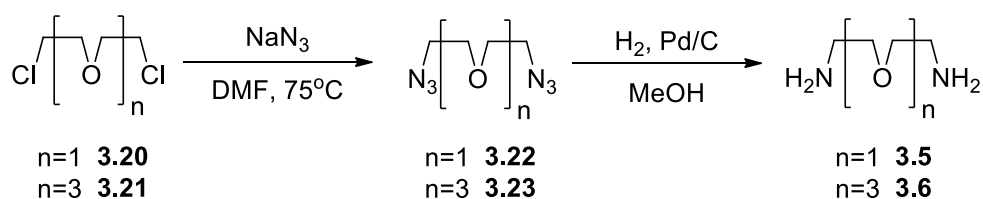


Schemat 3.1

W wyniku tych przemian otrzymałem pożądane związki w postaci oleistej, które po jednej krystalizacji z metanolu dawały bezbarwne osady odpowiednich estrów metylowych, z wydajnościami równymi odpowiednio 70, 65, 75% dla estrów **3.1**, **3.2** i **3.3**, oraz 87 i 90% dla estrów (*R*)-**3.4** i (*S*)-**3.4**. Pełną ich charakterystykę zawarłem w Części Eksperymentalnej.

### 3.2.2. Synteza $\alpha,\omega$ -diamin

Spośród siedmiu  $\alpha,\omega$ -diamin (Rysunek 3.2), aż pięć było handlowo dostępnych; pozostałe dwie tj. **3.5** oraz **3.6** otrzymałem na drodze sprawdzonych procedur literaturowych.<sup>49</sup> Syntezy rozpocząłem od reakcji dichlorku alkilowego, odpowiednio **3.18** lub **3.19**, z azydkiem sodu w DMF, w temperaturze 75°C przez około 20h (Schemat 3.2).

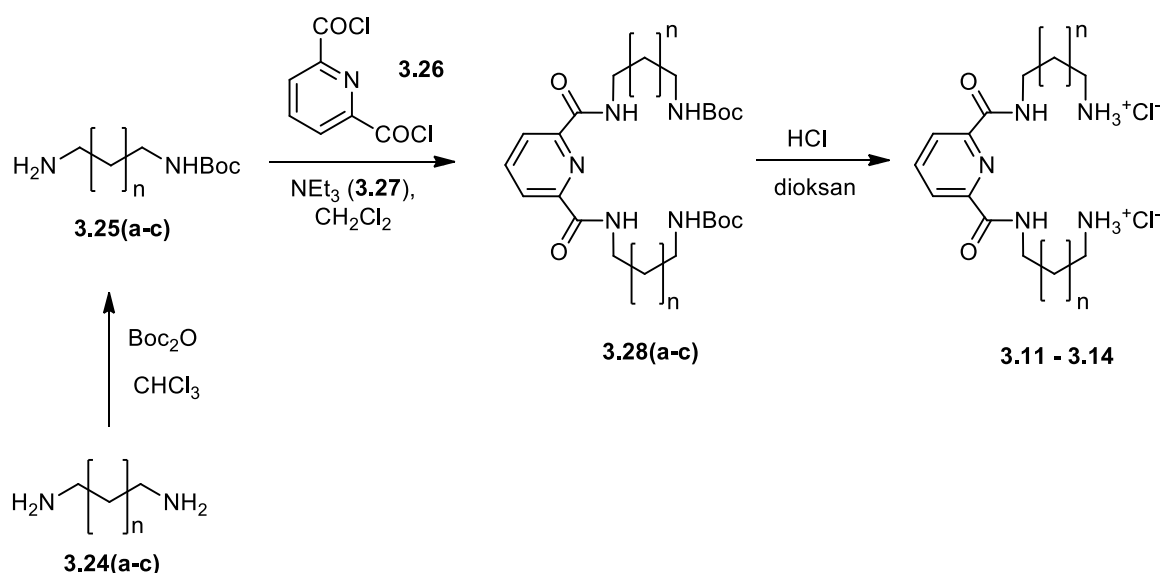


Schemat 3.2

W wyniku tych przemian otrzymałem odpowiednie diazydki alkilowe (**3.20** i **3.21**), które wydzieliłem w postaci żółtych olejów, a następnie bez dalszego oczyszczania poddałem reakcji redukcji. Jako czynnik redukujący użyłem gazowego wodoru, a reakcje prowadziłem w metanolu, w obecności katalizatora palladowego osadzonego na węglu aktywnym (10%Pd/C). Po około dwóch dobach obserwowałem całkowity zanik diazydków, a powstałe diaminy, w postaci oleistej, destylowałem pod zmniejszonym ciśnieniem, uzyskując oczekiwane produkty z wydajnościami odpowiednio 70% i 81% dla **3.5** i **3.6**.

### 3.2.3. Synteza chlorowodorków $\alpha,\omega$ -diamin

Potrzebne chlorowodorki  $\alpha,\omega$ -diamin (**3.28(a-c)**) otrzymałem w wyniku trzyetapowych syntez (Schemat 3.3).



Schemat 3.3

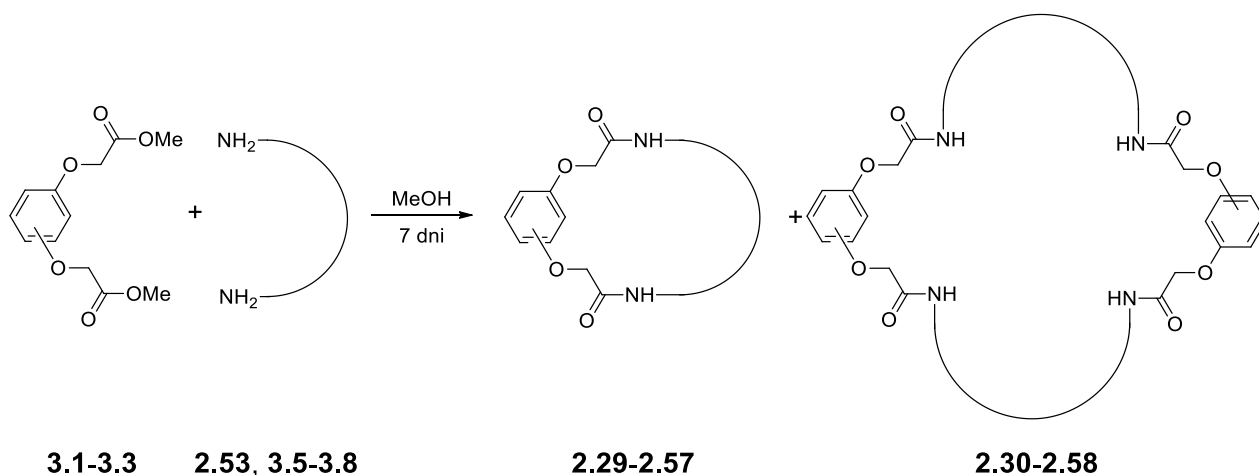
Syntezę rozpocząłem od monozabezpieczenia grup aminowych grupą Boc w odpowiednich diaminach **3.24(a-c)**. W tym celu odpowiednią diaminy rozpuściłem w chloroformie, po czym w ciągu trzech godzin wkraplałem roztwór diwęglanu *tert*-butylu, utrzymując temperaturę 0°C. Po zakończeniu dodawania jednego z substratów (Boc<sub>2</sub>O), mieszaninę reakcyjną mieszałem magnetycznie przez 18h. Wydzielony produkt destylowałem pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymałem bezbarwne oleiste mono-Boc-diaminy **3.25a**, **3.25b** i **3.25c** z wydajnościami równymi odpowiednio 68, 83 i 55%.

Następnie, tak otrzymane pochodne **3.25(a-c)** poddałem reakcji z chlorkiem kwasu 2,6-dipikolinowego (**3.26**), w obecności trietyloaminy w chlorku metylenu. Reakcje prowadziłem w temperaturze 25 °C przez 18h. Otrzymałem oleiste produkty, który oczyszczałem na drodze chromatografii kolumnowej, uzyskując bezbarwne osady odpowiednich tetraamidów **2.27a**, **2.27b** i **2.27c** z wydajnościami odpowiednio 76, 57 i 52%.

Ostatnim etapem było zdjęcie zabezpieczenia Boc z grup aminowych. W tym celu odpowiedni tetraamid rozpuściłem w chlorku metylenu i poddałem reakcji z 4M roztworem chlorowodoru w dioksanie. W każdym przypadku, po trzech godzinach mieszania magnetycznego, wydzieliłem produkty w postaci bezbarwnych osadów, które krystalizowałem z metanolu, uzyskując czyste chlorowodorki **2.28(a-c)**, z wydajnościami bliskimi 95%.

#### 3.2.4. Synteza biblioteki wzorców makrocyklicznych benzoamidów

Przed przystąpieniem do projektowania i syntezy bibliotek kombinatryjnych należało stworzyć bibliotekę produktów, które służyły jako wzorce, związki odniesienia umożliwiające identyfikację - analizę jakościową bibliotek kombinatryjnych w momencie ich testów. Przeprowadziłem reakcje makrocyklizacji diestrów metylowych **3.1-3.3** z diaminami **2.53**, **3.5-3.8** we wszystkich piętnastu kombinacjach. Reakcje prowadzone były w metanolu, przy stężeniu każdego z reagentów równym 0,1 mol·dm<sup>-3</sup> przez siedem dni (Schemat 3.4). Po tym czasie przeprowadzałem rozdział chromatograficzny mieszanin reakcyjnych, wydzielając produkty makrocyklizacji (diamidy i tetraamidy).



Schemat 3.4

W przedstawiony wyżej sposób otrzymałem dwadzieścia osiem znanych i wcześniej opisanych<sup>7,47,48</sup> makrocyklicznych związków z wydajnościami zbliżonymi do literaturowych, wyniki zebrałem w Tabelach 3.1-3.3. Już wstępne ich analizy sugerują, iż głównymi czynnikami wpływającymi na wydajność makrocyklizacji są w tym przypadku czynniki geometryczne, tj. kąt rozchylenia pomiędzy grupami estrowymi oraz długości liniowych diamin. Przykładowo, ester *orto* (**3.1**) reagując z najkrótszymi diaminami (**2.53** i **3.5**) daje diamidy z bardzo wysokimi wydajnościami (odpowiednio 77 i 75%). Tłumaczyć to można bliskością centrów reakcyjnych i łatwością zamknięcia pierścienia w wyniku ułatwionego przyjęcia odpowiedniej konformacji, przez co reakcje przebiegają szybciej, w porównaniu z reakcją z diaminą **3.6**, gdzie wydajność izolowanego diamidu wyniosła tylko 29%. Jest to w zasadzie diamina, dla której otrzymałem produkty z niskimi wydajnościami dla wszystkich badanych z jej udziałem reakcji, przy czym dla diestru *orto* (**3.1**) jak i *meta* (**3.2**) nie udało mi się wyizolować odpowiednich tetraamidów. Dla najdłuższych diamin tj. **3.7** oraz **3.8**, wydajności produktów makrocyklizacji, niezależnie od wybranego estru, oscylują w granicach podobnych wartości, zarówno dla diamidów jak i tetraamidów (obserwuje się lekki spadek wydajności wyłącznie dla estru *para* **3.3**). Reakcją dla której otrzymałem największą ilość makrocyklicznego dimeru-tetraamidu, to reakcja estru *meta* (**3.2**) z aminą **3.7**, która po makrocyklizacji pozwoliła na wydzielenie związku **3.39** aż z 18% wydajnością. Podsumowując zatem, zaobserwowałem ścisłą korelację pomiędzy geometrią substratów a wydajnością otrzymywanych makrocyklicznych produktów.

Tabela 3.1. Produkty makrocyklizacji dla estru *orto* 3.1.

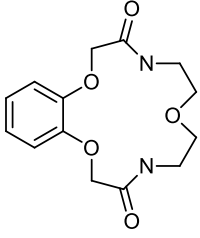
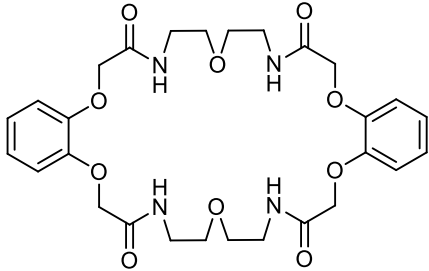
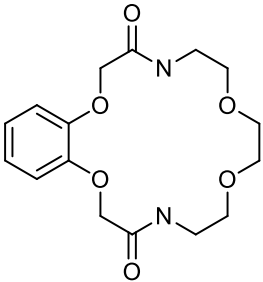
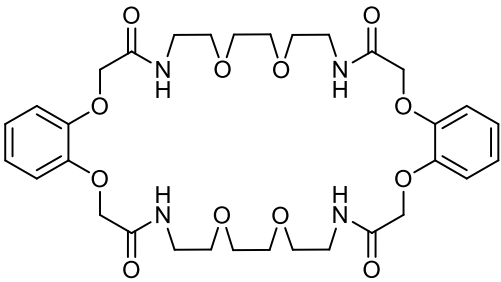
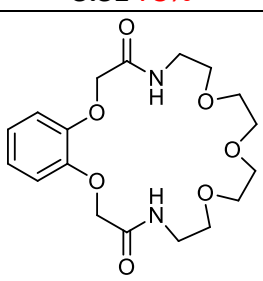
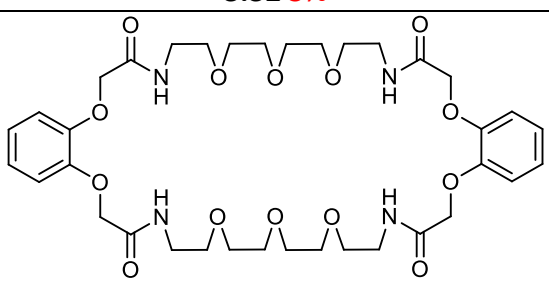
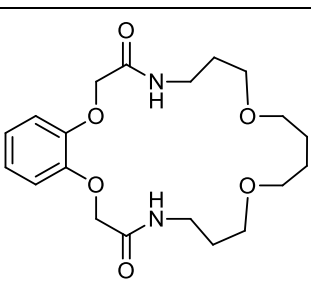
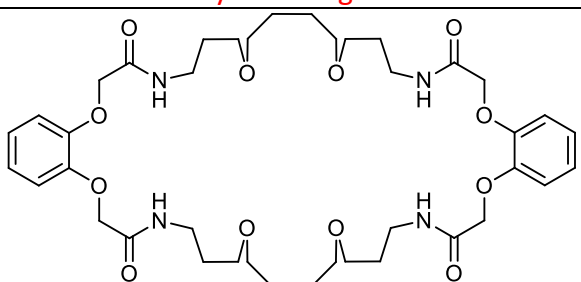
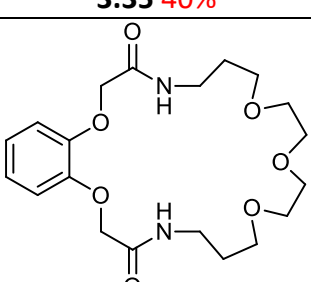
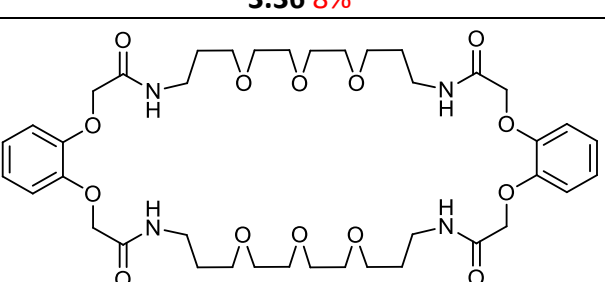
Diamid	Tetraamid
 <p><b>3.29 77%</b></p>	 <p><b>3.30 2%</b></p>
 <p><b>3.31 75%</b></p>	 <p><b>3.32 5%</b></p>
 <p><b>3.33 29%</b></p>	 <p><b>3.34 Brak wydzielonego tetraamidu</b></p>
 <p><b>3.35 40%</b></p>	 <p><b>3.36 8%</b></p>
 <p><b>3.37 55%</b></p>	 <p><b>3.38 6%</b></p>

Tabela 3.2. Produkty makrocyklizacji dla estru meta 3.2.

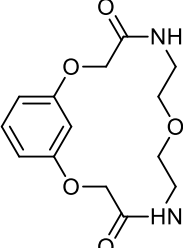
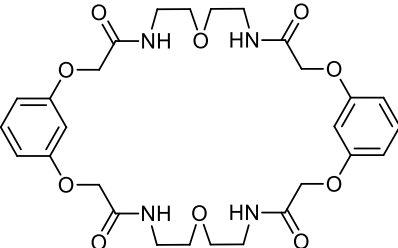
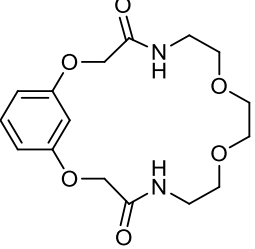
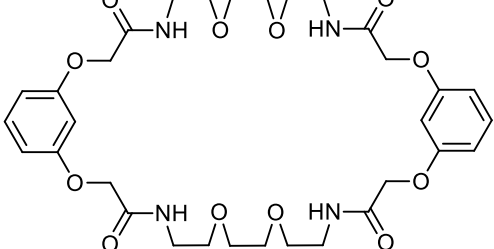
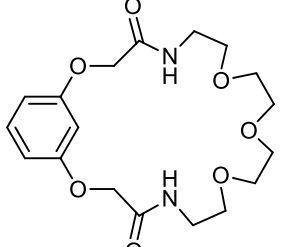
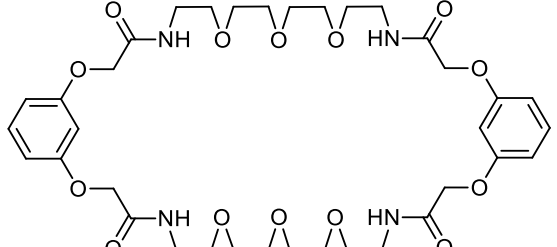
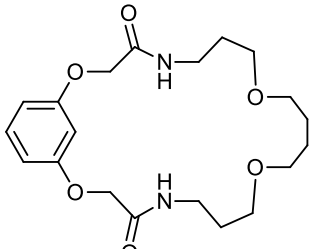
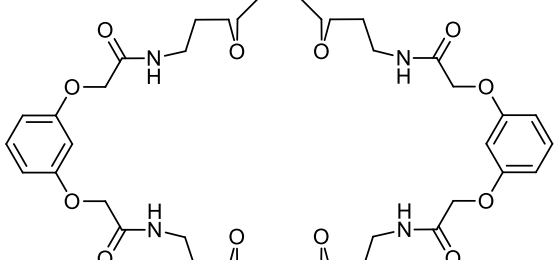
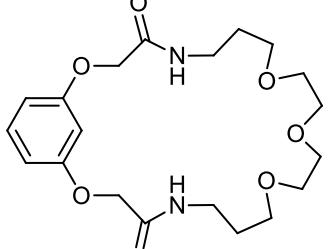
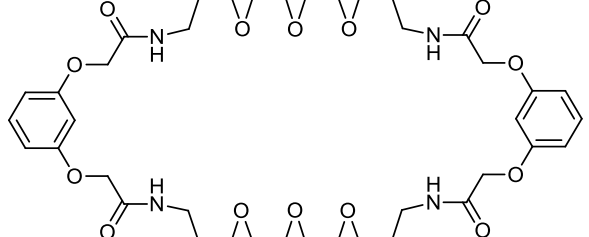
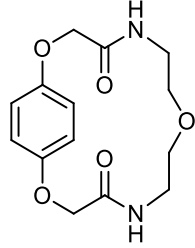
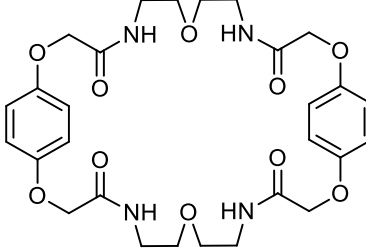
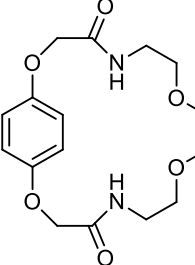
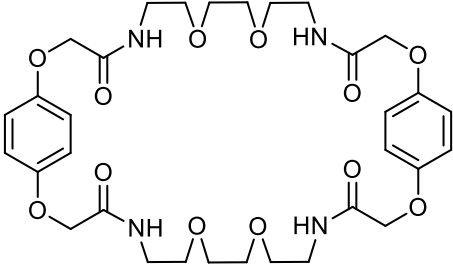
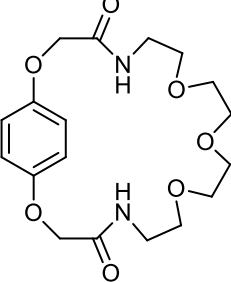
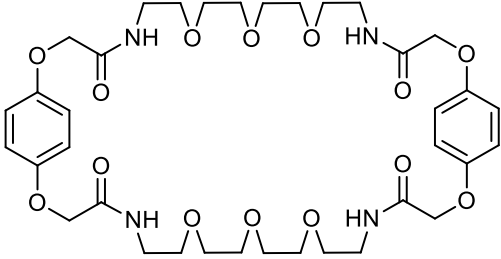
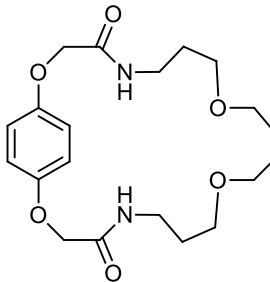
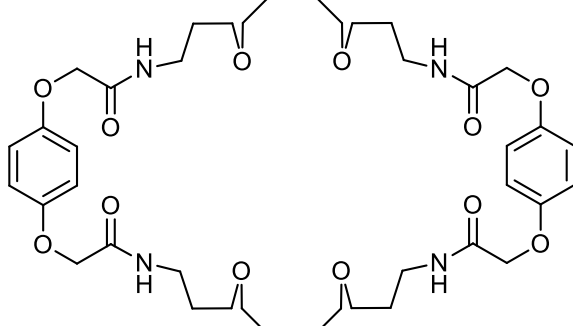
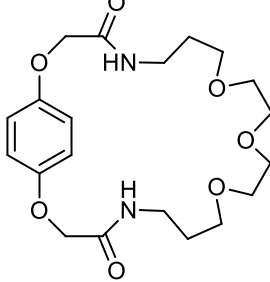
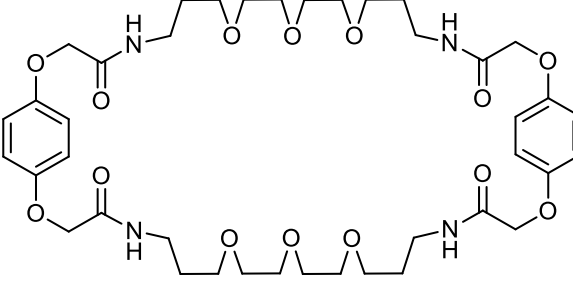
Diamid	Tetraamid
 <p><b>3.39 25%</b></p>	 <p><b>3.40 4%</b></p>
 <p><b>3.41 22%</b></p>	 <p><b>3.42 6%</b></p>
 <p><b>3.43 30%</b></p>	 <p><b>3.44 Brak wydzielonego tetraamidu</b></p>
 <p><b>3.45 42%</b></p>	 <p><b>3.46 18%</b></p>
 <p><b>3.47 40%</b></p>	 <p><b>3.48 3%</b></p>

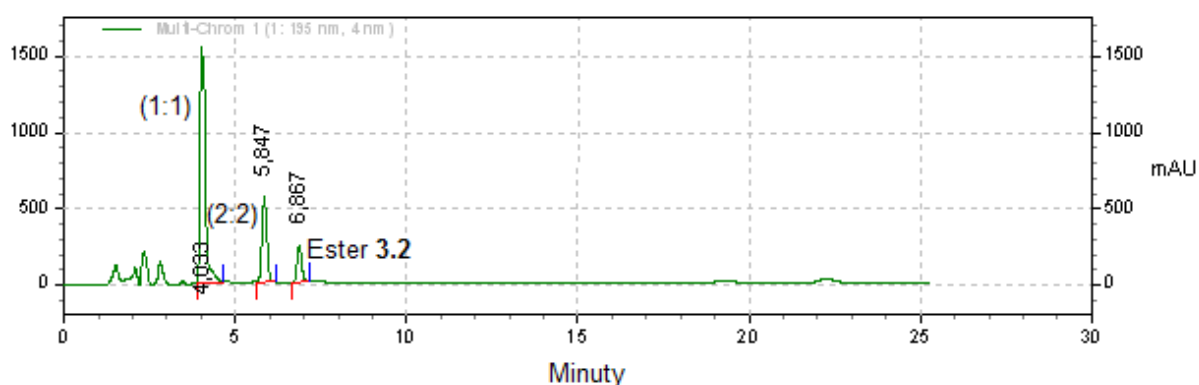
Tabela 3.3. Produkty makrocyklizacji dla estru para 3.3.

Diamid	Tetraamid
 <p><b>3.49 1%</b></p>	 <p><b>3.50 10%</b></p>
 <p><b>3.51 20%</b></p>	 <p><b>3.52 11%</b></p>
 <p><b>3.53 18%</b></p>	 <p><b>3.54 2%</b></p>
 <p><b>3.55 35%</b></p>	 <p><b>3.56 6%</b></p>
 <p><b>3.57 28%</b></p>	 <p><b>3.58 4%</b></p>

### 3.2.5. Opracowanie ogólnej metody określania składu bibliotek kombinatoryjnych makrocyklicznych benzoadmidów

Jak wspomniałem wcześniej, skuteczną metodę określania składu bibliotek kombinatoryjnych (ich analiza jakościowa jak i ilościowa) okazała się wysokosprawna chromatografia cieczowa (HPLC). Otrzymane przeze mnie produkty w swojej strukturze zawierają pierścień benzenowy (chromofor), dzięki któremu możliwa była ich detekcja w spektroskopii UV-Vis. Dokonując kalibracji detektora sprzężonego z kolumną chromatograficzną względem otrzymanych przeze mnie związków, możliwe było ściśle odwzorowanie składu.

Opracowując metodę analizy otrzymywanych bibliotek makrocyklicznych związków, należało zadbać o to aby takie pomiary były względnie szybkie, dokładne i powtarzalne. Posłużyłem się zatem wysokosprawnym chromatografem cieczowym zaopatrzonym w kolumnę C18 (firmy Binacom), działającą w układzie odwróconych faz. Ze względu na to, iż niezbędne było nastrzykiwanie na kolumnę chromatograficzną surowej mieszaniny reakcyjnej, stosowałem prekolumnę. Jako eluent używałem mieszaniny woda-acetonitryl w układzie gradientowym od 25% acetonitrylu w wodzie dla  $t=0$ , do 50% acetonitrylu w wodzie dla  $t=30$ min, przy długości fali  $\lambda=195$  nm i o przepływie 1,5ml/min. Po każdej analizie płukałem kolumnę chromatograficzną i prekolumnę czystym acetonitrylem w celu usunięcia ewentualnych zanieczyszczeń, które mogły by rzutować na rezultat kolejnej analizy. Tak przygotowana metoda umożliwiała dokładne separowanie sygnałów diamidów (1:1), tetraamidów (2:2) i estrów na chromatogramie (Rysunku 3.3).



Rysunek 3.3. Chromatogram mieszaniny poreakcyjnej estru **3.2** i diaminy **3.7**.



Następnie z tak przygotowanym zestawem związków wzorcowych (Tabele 3.1-3.3) należało dokonać kalibracji detektora UV-Vis, gdyż w ten sposób minimalizuje się błędy analizy ilościowej, gdy różne elementy biblioteki mają inne właściwości spektroskopowe. Dla wybranych związków sporządziłem mieszaniny imitujące mieszaniny reakcyjne (ester, diamid oraz tetraamid) w trzech różnych stężeniach. Następnie, tak przyrządzone mieszaniny kalibracyjne analizowałem przy użyciu HPLC, w ustalonych warunkach. Wartości analiz HPLC oraz odważone masy makrocyclicznych związków, zamieściłem w Tabeli 5.1. w rozdziale 5.

Wszystkie obliczenia (które zostały uśrednione) odnosiłem do wartości diamidów dla których arbitralnie wyznaczyłem współczynnik korelacji jako 1,00 i względem niego oszacowałem pozostałe współczynniki dla tetraamidów i diestrów. Współczynniki korelacyjne zebrałem w Tabeli 3.4.

Tabela 3.4. Współczynniki korelacyjne.

Diamidy	1,00
Tetraamidy	0,94±0,04
Eestery	1,26±0,04

Względem diamidu przy ustalonej długości fali równej 195nm, ester lepiej absorbuje promieniowanie elektromagnetyczne, zaś tetraamid słabiej. Na przykładzie pierwszego roztworu z Tabeli 3.4, zaprezentuję skorygowanie wyników analizy za pomocą współczynników korelacyjnych (Tabela 3.5).

Tabela 3.5 Przykład korygowania wyników z użyciem współczynników kalibracyjnych.

L.p.	Związek	Masa odważki [mg]	Proporcje masowe	Odpowiedź detektora	Proporcje odpowiedzi detektora	Skorygowana odpowiedź detektora	Proporcje skorygowanej odpowiedzi detektora
1	<b>3.45</b>	10,81	<b>1,0000</b>	3990969	<b>1,0000</b>	3990969	<b>1,0000</b>
2	<b>3.2</b>	10,70	<b>0,9898</b>	5133717	<b>1,2863</b>	4074378	<b>1,0209</b>
3	<b>3.46</b>	10,46	<b>0,9676</b>	3529529	<b>0,8843</b>	3754818	<b>0,9408</b>

Porównując **proporcje masowe** pomiędzy składnikami mieszaniny (Tabela 3.5) z **proporcjami odpowiedzi detektora**, widać wyraźnie, iż te wartości są rozbieżne. Stosując współczynniki kalibracyjne i korygując wartości będące odpowiedzią detektora, ich **proporcje** są bardzo bliskie **proporcjom masowym**, co zbliża nas do rzeczywistego stosunku, w jakim pozostają

poszczególne składniki mieszaniny. Dodatkowo każde z wykonywanych pomiarów jakie przeprowadziłem w ramach badań, były powtarzane w celu uwierzytelnienia wyników, a wartości podawane pochodzą z ich uśrednienia.

### 3.3. Porównawcze badanie wpływu ciśnienia na skład bibliotek kombinatoryjnych makrocyclicznych benzoamidów

#### 3.3.1. Wprowadzenie

W tej części mojej rozprawy chciałbym przedstawić wyniki dotyczące zastosowania techniki statycznej chemii kombinatoryjnej w badaniu procesu makrocyclizacji oraz wpływu jaki wywiera wysokie ciśnienie na skład poszczególnych bibliotek. W tym celu przygotowałem szereg związków wzorcowych, opracowałem metodę analizy przy użyciu wysokosprawnej chromatografii cieczowej (analiza jakościowa) oraz na drodze kalibracji detektora UV-Vis wyznaczyłem współczynniki kalibracyjne, w celu rzetelnego ustalenia proporcji otrzymywanych produktów (analiza ilościowa). W Tabeli 3.6 zaprezentowałem użyteczną, moim zdaniem, wizualizację planu badań. Generowałem trzy rodzaje bibliotek kombinatoryjnych: prostą czyli dwusubstratową oraz dwie złożone czyli trójsubstratową i czterosubstratową.

Biblioteki dwusubstratowe to takie, w których jeden ekwiwalent estru reaguje z jednym ekwiwalentem diaminy, dając „w moich rękach” produkty: diamid (1:1) i tetraamid (2:2). W tych bibliotekach zamierzałem badać wyłącznie proporcje pomiędzy produktami, wydajność reakcji (po 7 dniach) oraz wpływ wysokiego ciśnienia.

Wygenerowałem dwa rodzaje bibliotek trójsubstratowych. Pierwsza to taka, w której dwie diaminy (po jednym ekwiwalencie każda) konkurują w reakcji z jednym ekwiwalentem estru. Druga natomiast to biblioteka, w której dwa estry (po jednym ekwiwalencie każdy) konkurują ze sobą w reakcji z jednym ekwiwalentem diaminy. W tych bibliotekach badać będę konkurencyjność substratową oraz jej wpływ na proporcję pomiędzy diamidami i tetraamidami, a wszystko to w reżimie porównawczym (zarówno pod ciśnieniem atmosferycznym, jak i pod wysokim ciśnieniem). W tym miejscu należy zaznaczyć, iż w wyniku takich reakcji można otrzymać aż pięć produktów, tj. dwa diamidy oraz trzy

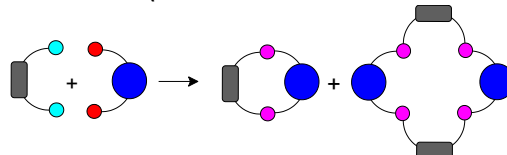
tetraamidy, z czego jeden jest hybrydą zawierającą w swojej strukturze jeden rodzaj estru i dwie diaminy lub dwa rodzaje estrów i jedną diaminę. Statystycznie rzecz ujmując powinniśmy się spodziewać takiej samej ilości tetraamidów hybrydowych (AB) oraz tetraamidów klasycznych (AA i BB) czyli AA:AB:BB=1:2:1. W ostatnim typie bibliotek (czterosubstratowych), najbardziej złożonych w moich badaniach, trzy diaminy (po jednym ekwiwalencie każda) będą konkurowały w reakcji z jednym ekwiwalentem estru lub trzy estry (po jednym ekwiwalencie każdy) będą konkurować w reakcji z jednym ekwiwalentem diaminy. W tych przypadkach otrzymać możemy aż dziewięć produktów: trzy diamidy oraz sześć tetraamidów, z czego aż trzy hybrydowe. W przeciwieństwie do poprzedniej biblioteki, w tej (statystycznie) powinno być dwa razy więcej tetraamidów hybrydowych (AB, AC, BC) niż w sumie tetraamidów klasycznych (AA, BB, CC) czyli AA:BB:CC:AB:AC:BC=1:1:1:2:2:2. Ponownie i w tej najbardziej złożonej bibliotece, również zamierzam badać konkurencyjność substratową i porównać proporcje pomiędzy diamidami i tetraamidami pod atmosferycznym i pod wysokim ciśnieniem. Nie prowadziłem eksperymentów polegających na badaniu reakcji konkurencyjnych, w których dwa estry (po jednym ekwiwalencie każdy) konkurowały by w reakcjach z dwiema diamunami (po jednym ekwiwalencie każda), gdyż założyłem iż zastosuję wyłącznie jeden czynnik zmienny, albo po stronie estrów albo diaminy.

Wszystkie reakcje wysokociśnieniowe były prowadzone w aparacie wysokociśnieniowym High Pressure set-up U101 firmy Unipressequipment. Szczegóły związane z aparaturą zamieściłem w Części Eksperymentalnej.

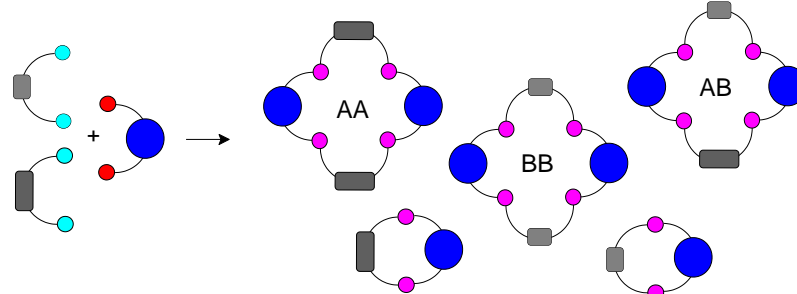
Biblioteki kombinatoryjne stworzyłem dla trzech estrów (**3.1-3.3**) i dla trzech diaminy (**3.5, 3.7 i 3.8**) (Rysunek 3.4). Wybrałem te diaminy z dwóch powodów: po pierwsze tylko dla nich wszystkie sygnały od produktów makrocyklizacji, w ustalonych warunkach podziału na kolumnie chromatograficznej, nie nakładają się na chromatogramie (są wyraźnie odseparowane), dzięki czemu możliwe jest dokładna analiza ilościowa. Drugim powodem jest specyfika samych diaminy. Związek **3.5** jest diamina najkrótszą (7-atomowy szkielet), zaś **3.7 i 3.8** są diamunami w przybliżeniu dwa razy dłuższymi, posiadającymi odpowiednio 14- i 15-atomowy szkielet (różnią się one między sobą wyłącznie jednym atomem tlenu). Chcę zatem sprawdzić i porównać w jaki sposób różnica długości diaminy (znaczną pomiędzy **3.5** i **3.7** oraz pomiędzy **3.5 i 3.8** oraz niewielką pomiędzy **3.7 i 3.8**) wpływa na skład bibliotek kombinatoryjnych.

Tabela 3.6. Schemat przewidywanych składów bibliotek kombinatoryjnych.

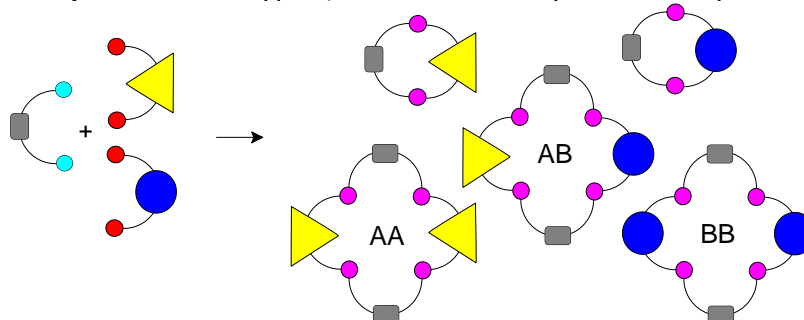
Biblioteka dwusubstratowa (1ester + 1diamina  $\rightarrow$  1diamid + 1tetraamid)



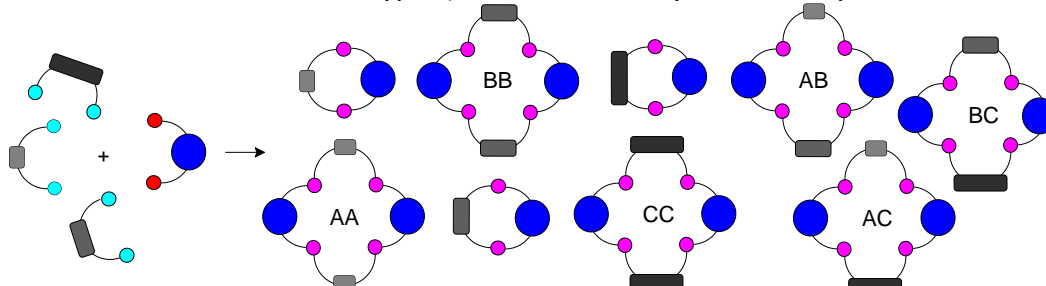
Biblioteka trójsubstratowa typ 1 (1ester + 2diaminy  $\rightarrow$  2diamidy + 3tetraamidy)



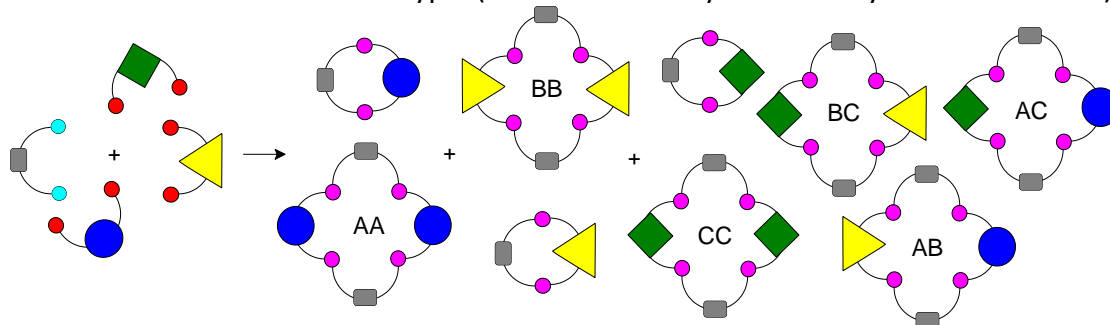
Biblioteka trójsubstratowa typ 2 (1diamina + 2estry  $\rightarrow$  2diamidy + 3tetraamidy)

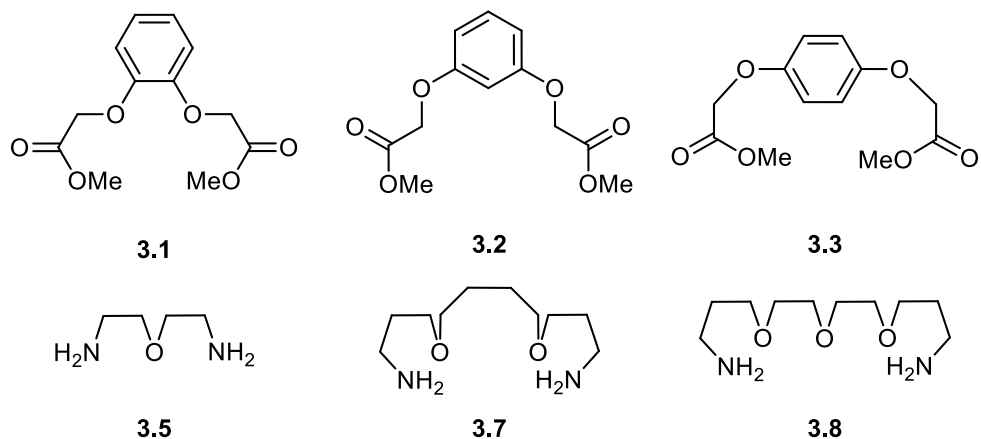


Biblioteka czterosubstratowa typ 1 (1ester + 3diaminy  $\rightarrow$  3diamidy + 6 tetraamidów)



Biblioteka czterosubstratowa typ 2 (1diamina + 3estry  $\rightarrow$  3diamidy + 6 tetraamidów)



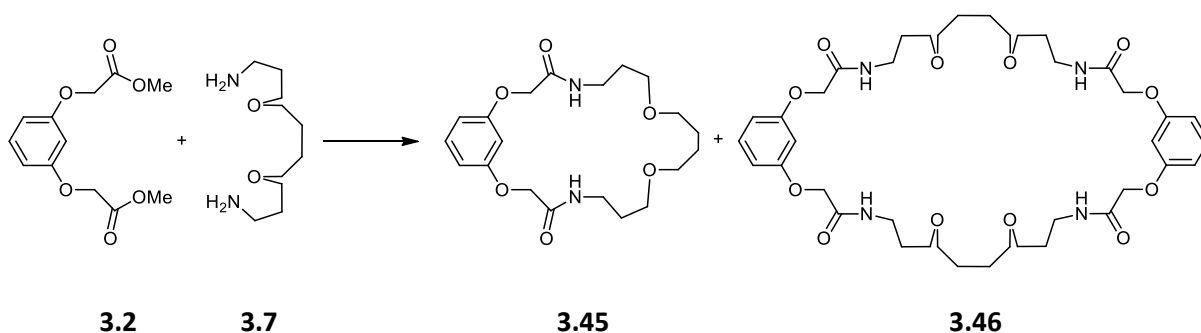


Rysunek 3.4

### 3.3.2. Badania optymalizacyjne warunków reakcji

Zanim przystąpiłem do syntezy bibliotek kombinatoryjnych, zająłem się optymalizacją reakcji makrocyklizacji w dwóch aspektach: poprzez dobór odpowiedniego stężenia reagujących substratów, jak również ustalenie optymalnego ciśnienia dla reakcji wysokociśnieniowych.

Cały proces optymalizacyjny przeprowadziłem dla reakcji modelowej - reakcji estru *meta* (**3.2**) z diaminą **3.7** (Schemat 3.5)



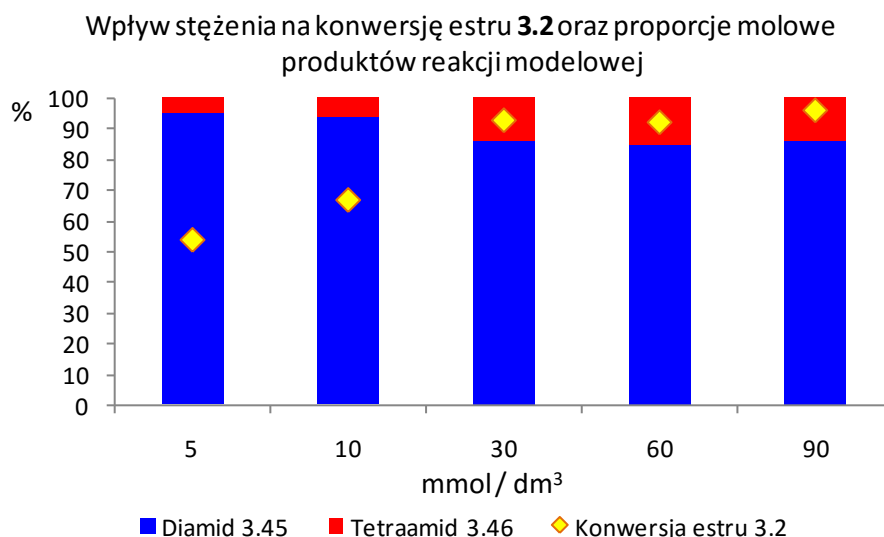
Schemat 3.5

Przeprowadziłem reakcje w pięciu różnych stężeniach substratów od 5 do 90 mmol·dm<sup>-3</sup>, w temperaturze 25°C, w metanolu. Mieszanki poreakcyjne analizowałem przy użyciu HPLC. Wyniki tych doświadczeń zebrałem w Tabeli 3.7, a szczegóły ich przeprowadzenia zobrazowałem Rysunkiem 3.5.

Tabela 3.7. Dobór optymalnego stężenia dla modelowej reakcji

L.p.	Stężenie [mmol/dm <sup>3</sup> ]	Analiza po 24h (ciśnienie atmosferyczne)			Analiza po 168h (ciśnienie atmosferyczne)		
		Konwersja diestru [%]	Proporcje molowe produktów		Konwersja diestru [%]	Proporcje molowe produktów	
			3.45	3.46		3.45	3.46
1	5	30	100	0	54	95	5
2	10	37	100	0	67	94	6
3	30	37	99	1	93	93	14
4	60	64	89	11	92	92	15
5	90	79	92	8	93	93	14

Po założonym czasie 168h jedynie przy stężeniu 30, 60 i 90 mmol·dm<sup>-3</sup> konwersja estru wyniosła powyżej 90%. Jednakże należy pamiętać, że oprócz głównych produktów czyli diamidu **3.45** i tetraamidu **3.46**, ubocznymi produktami tej reakcji są również oligomery liniowe. Dlatego też w celu zredukowania zawartości tych niepożądanych produktów najlepiej jest zastosować stężenie 30 mmol·dm<sup>-3</sup>. To niższe stężenie będzie promowało proces makrocyclizacji względem oligomeryzacji liniowej i jest w dalszym ciągu na tyle efektywne, że pozwala na przebiegnięcie reakcji z wysoką konwersją estru.



Rysunek 3.5

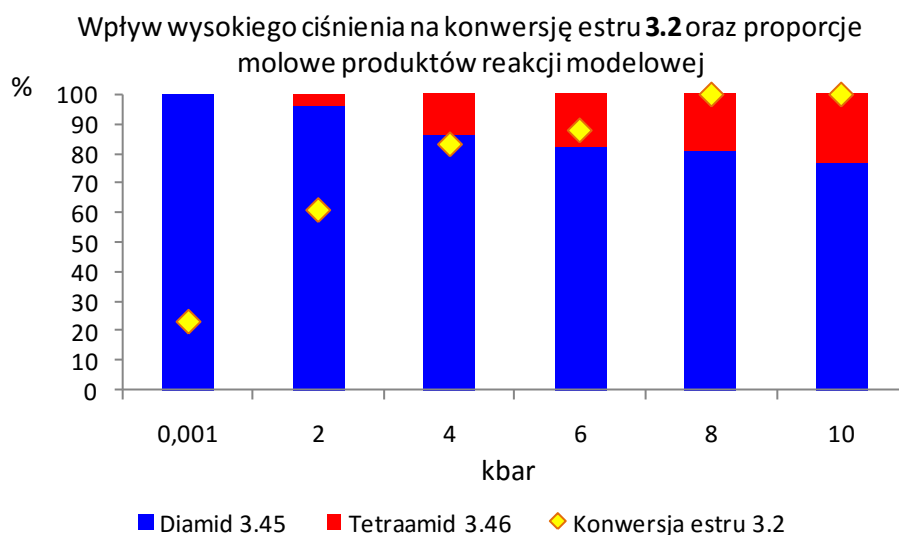
W kolejnym etapie należało ustalić optymalne ciśnienie dla reakcji badanych w reżimie ciśnieniowym. W tym celu przeprowadziłem pięć modelowych reakcji w wybranym

poprzednio stężeniu ( $30 \text{ mmol}\cdot\text{dm}^{-3}$ ) oraz pod ciśnieniem od 2 do 10 kbar. Po 24h reakcje przerwano przez dekompresję do 1 atm. Wyniki tych doświadczeń zebrałem w Tabeli 3.8 i zobrazowałem Rysunkiem 3.6.

Tabela 3.8. Dobór optymalnego ciśnienia dla modelowej reakcji.

Ciśnienie [kbar]	Konwersja estru [%]	Proporcje molowe produktów	
		<b>3.45</b>	<b>3.46</b>
~0,001	23	100	0
2	61	96	4
4	83	86	14
6	88	82	18
8	100	81	19
10	100	76,5	23,5

Wysokie ciśnienie wyraźnie i pozytywnie wpływa na konwersję diestru, jedynie tylko w dwóch przypadkach, tj. przy ciśnieniu 8 i 10 kbar następuje całkowita konwersja diestru. Dodatkowo również można stwierdzić, że wraz ze zwiększaniem ciśnienia reakcji, rośnie zawartość tetraamidu w mieszaninie poreakcyjnej.



Rysunek 3.6

Pod ciśnieniem 8kbar stosunek diamidu (**3.45**) do tetraamidu (**3.46**) wynosi około 4:1, zaś w przypadku 10kbar stosunek ten oscylował wokół 3:1. Na podstawie tych informacji wybrałem ciśnienie 10kbar jako najbardziej optymalne, gdyż pozwala ono na otrzymanie większej ilości

tetraamidu w mieszaninie poreakcyjnej. Dzięki temu łatwiejsza powinna być detekcja tetraamidów w bardziej złożonych bibliotekach kombinatoryjnych jakie zamierzałem badać później. Podsumowując za warunki optymalne uznałem: metanol jako rozpuszczalnik, stężenie każdego z reagentów 30 mmol·dm<sup>-3</sup>, czas prowadzenia reakcji 168h dla ciśnienia atmosferycznego, czas prowadzenia reakcji 24h dla ciśnienia 10kbar.

### 3.3.3. Dwusubstratowe SBK makrocyklicznych benzoamidów

Reakcje jednego ekwiwalenta estru i jednego ekwiwalenta diaminy, zostały przeprowadzone w optymalnych warunkach zarówno pod ciśnieniem atmosferycznym, jak i pod ciśnieniem 10kbar. Wyniki tych reakcji zostały zebrane w Tabeli 3.9.

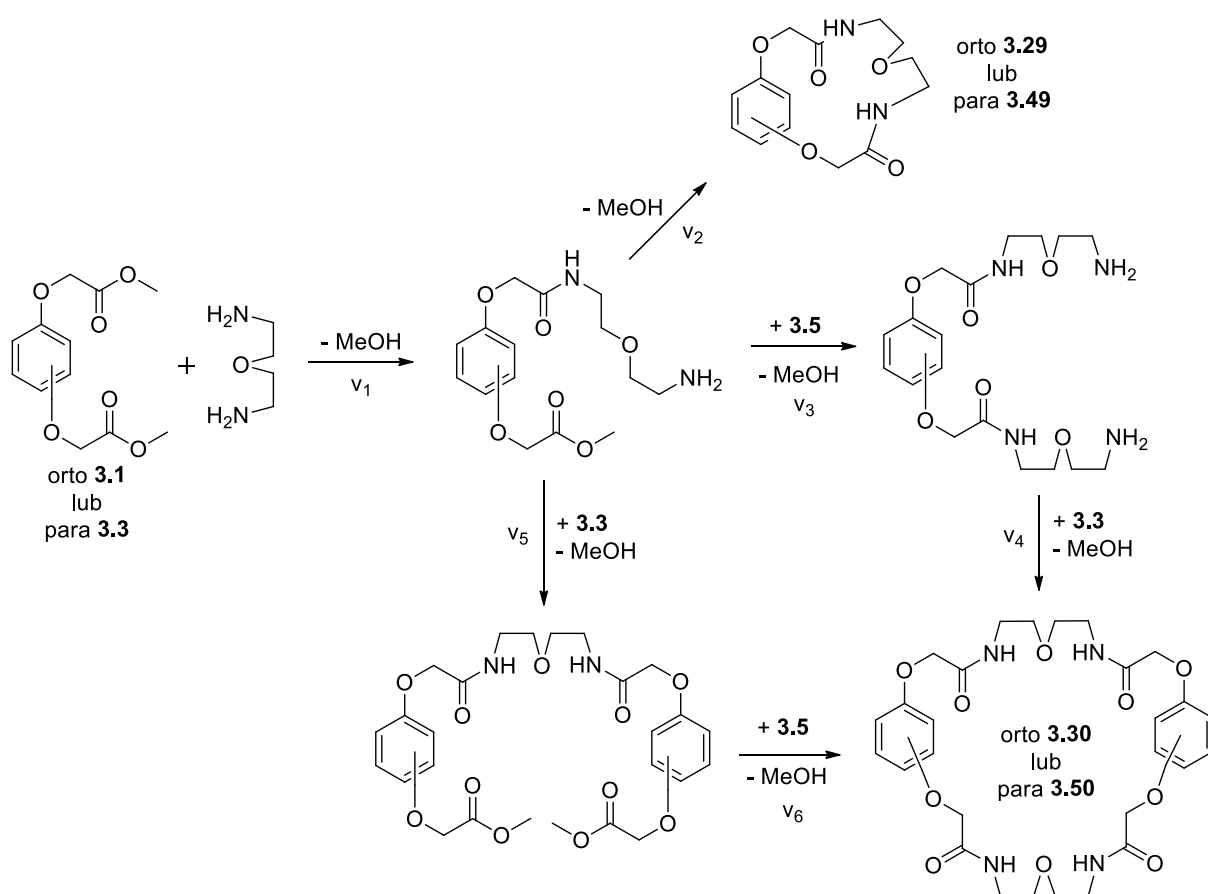
Tabela 3.9. Porównanie dwusubstratowych bibliotek kombinatoryjnych makrocyklicznych benzoamidów pod ciśnieniem atmosferycznym (~1bar) oraz pod wysokim ciśnieniem (10kbar).

L.p.	Reagenty	MeOH, ~1 bar, 168 h			MeOH, 10 kbar, 24 h		
		Konwersja estru [%]	diamid	tetraamid	Konwersja estru [%]	diamid	tetraamid
1	3.5	80	3.29 99,5	3.30 0,5	87	3.29 95	3.30 5
2	3.1 3.7	93	3.35 85	3.36 15	88	3.35 78	3.36 22
3	3.8	98	3.37 88	3.38 12	92	3.37 76	3.38 24
4	3.5	92	3.39 77	3.40 23	90	3.39 68,5	3.40 34,5
5	3.2 3.7	93	3.45 86	3.46 14	100	3.45 76,5	3.46 23,5
6	3.8	100	3.45 95	3.46 5	90	3.45 78	3.46 22
7	3.5	88	3.45 33	3.46 67	75	3.45 16,5	3.46 83,5
8	3.3 3.7	93	3.45 86	3.46 14	89	3.45 81	3.46 19
9	3.8	98	3.57 89	3.58 11	89,5	3.57 79	3.58 21

Skład bibliotek podany jest w procentach molowych otrzymanych produktów. Zmiany występujące w bibliotekach wysokociśnieniowych zostały oznaczone jako **wzrost** lub **spadek**.



Analizując biblioteki otrzymane pod ciśnieniem atmosferycznym, już na wstępie dostrzec można, że struktura substratów silnie wpływa na skład produktów makrocyklizacji. Szczególną uwagę zwrócić można na dwie biblioteki z udziałem diaminy **3.5** (Tabela 3.9, L.p. 1 i 7). W pierwszym przypadku diamina **3.5** reaguje z estrem *orto* (**3.1**) o małym kącie rozchylenia pomiędzy grupami estrowymi. Taka geometria implikuje powstanie w dużej ilości diamidu **3.29**, ze względu na bliskość centrów reakcyjnych (obserwacja ta zgadza się z tą poczynioną przy analizie wydajność otrzymanych wzorców (Tabela 3.1). Reakcja makrocyklizacji zachodzi dużo szybciej niż reakcje z kolejną cząsteczką diestru czy diaminy, doprowadzających do powstania tetraamidu ( $v_2 \gg v_3$ ,  $v_2 \gg v_4$  i  $v_2 \gg v_5$  oraz  $v_2 \gg v_6$ ), co zobrazowałem na Schemacie 3.6. Natomiast w przypadku biblioteki „7”, zawartość tetraamidu (**3.50**) jest aż dwukrotnie większa niż odpowiedniego diamidu (**3.49**), co jest konsekwencją zbyt dużego naprężenia w pierścieniu diamidu **3.49**. Można więc postulować, że szybkość reakcji makrocyklizacji jest dużo niższa niż szybkości poszczególnych następczych reakcji, niezbędnych do utworzenia tetraamidu, czyli  $v_2 \ll v_3$ ,  $v_2 \ll v_4$  i  $v_2 \ll v_5$  oraz  $v_2 \ll v_6$ .



Schemat 3.6

Rozpatrując z kolei reakcje długich diamin widzimy, że największa ilość tetraamidu powstaje w reakcji diaminy **3.7** z estrem *meta* (**3.2**), zaś najmniejsza ilość tetraamidu powstaje w reakcji diaminy **3.8** również z estrem *meta*. W reszcie przypadków biblioteki mają bardzo zbliżony skład.

Reakcje wysokociśnieniowe pozwalają na dużo szybsze uzyskanie produktów reakcji (skracając czas prowadzenia reakcji prawie siedmiokrotnie), co jest niewątpliwie zaletą tego podejścia. Dodatkowo obserwuje się zmianę dystrybucji produktów makrocyclizacji, co prowadzi do zwiększenia zawartości tetraamidów w każdej z bibliotek (Tabela 3.10).

Tabela 3.10. Wzrost zawartości tetraamidów w dwusubstratowych bibliotekach kombinatoryjnych pod wpływem wysokiego ciśnienia (10kbar).

L.p.	Zawartość tetraamidu (~1bar)	Zawartość tetraamidu (10kbar)	Krotność przyrostu tetraamidów w dwusubstratowych bibliotekach wysokociśnieniowych
	<b>3.30</b>		
1	0,5	5	x10,00
	<b>3.36</b>		
2	15	22	x1,47
	<b>3.38</b>		
3	12	24	x2,00
	<b>3.40</b>		
4	23	34,5	x1,50
	<b>3.46</b>		
5	14	23,5	x1,68
	<b>3.48</b>		
6	5	22	x4,40
	<b>3.50</b>		
7	67	83,5	x1,25
	<b>3.56</b>		
8	14	19	x1,36
	<b>3.58</b>		
9	11	21	x1,91

Zawartość tetraamidów podana jest jako procent molowy względem diamidów.

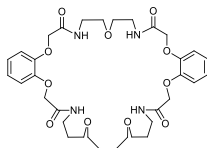
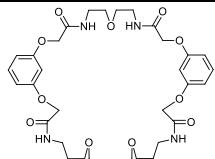
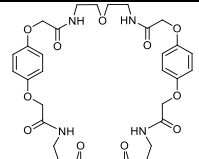
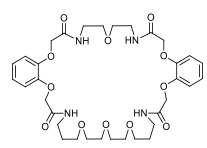
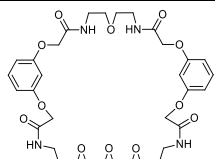
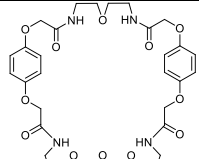
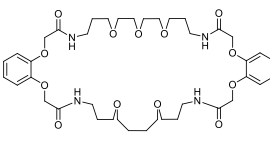
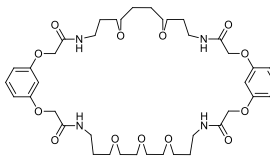
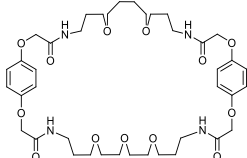
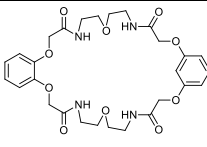
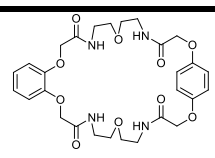
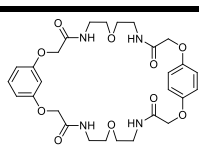
W pierwszej z cytowanych bibliotek (Tabela 3.10, L.p. 1) następuje wzrost zawartości tetraamidu **2.30** aż dziesięciokrotnie, natomiast w bibliotece „6” tetraamid **3.48** wzrasta ponad czterokrotnie. W pozostałych przypadkach obserwuje się wzrost w granicach od 1,36 do 2,00. Powodem preferowania tetraamidów kosztem diamidów pod reżimem wysokiego

ciśnienia jest najprawdopodobniej niższa ujemna objętość aktywacji tworzenia się tetraamidu w porównaniu z diamidem, co skutkuje przyspieszeniem szybkości reakcji pod wysokim ciśnieniem.

### 3.3.4. Trójsubstratowe SBK makrocyclicznych benzoamidów

Reakcje, w których jeden ekwiwalent estru reaguje z dwoma ekwiwalentami konkurujących ze sobą diamin lub jedn ekwiwalent diaminy reaguje z dwoma ekwiwalentami konkurujących ze sobą estrów, generują tzw. biblioteki trójsubstratowe. Biblioteki te zostały otrzymane zarówno pod ciśnieniem atmosferycznym jak i pod wysokim ciśnieniem (10kbar). Ze względu na to, iż w trójsubstratowych bibliotekach mogą się pojawić makrocycliczne hybrydy, postanowiłem przeanalizować otrzymane mieszaniny przy użyciu UPLC-MS w celu zidentyfikowania, które z sygnałów należą do mieszanych makrocycli, oraz wyznaczyć ich proporcjonalną zawartość względem pozostałych składników. W Tabeli 3.11 zamieściłem struktury wszystkich możliwych hybrydowych produktów makrocyclizacji.

Tabela 3.11. Możliwe makrocycliczne produkty hybrydowe w bibliotekach trój- i czteresubstratowych.

	<b>3.1</b>	<b>3.2</b>	<b>3.3</b>
<b>3.5 + 3.7</b>	 <b>3.59</b>	 <b>3.62</b>	 <b>3.65</b>
<b>3.5 + 3.8</b>	 <b>3.60</b>	 <b>3.63</b>	 <b>3.66</b>
<b>3.7 + 3.8</b>	 <b>3.61</b>	 <b>3.64</b>	 <b>3.67</b>
	<b>3.1 + 3.2</b>	<b>3.1 + 3.3</b>	<b>3.2 + 3.3</b>
<b>3.5</b>	 <b>3.68</b>	 <b>3.69</b>	 <b>3.70</b>

W celu prawidłowego ilościowego oznaczenia makrocyklicznych hybryd, posłużyłem się współczynnikiem kalibracyjnym używanym do korygowania zawartości tetraamidów. Wyniki otrzymane dla trójsubstratowych bibliotek kombinatoryjnych zebrałem w Tabeli 3.12.

Tabela 3.12. Porównanie trójsubstratowych bibliotek kombinatoryjnych pod ciśnieniem atmosferycznym (~1bar) oraz pod wysokim ciśnieniem (10kbar).

Lp.	Reagenty	MeOH, ~1 bar, 168 h					MeOH, 10 kbar, 24 h				
1	3.5 3.7	3.29	3.30	3.35	3.36	3.59	3.29	3.30	3.35	3.36	3.59
		65	1	32	1	1	56	0	39	3	2
2	3.1 3.5 3.8	3.29	3.30	3.37	3.38	3.60	3.29	3.30	3.37	3.38	3.60
		53	0	45	1	1	50	0	47	2	1
3	3.7 3.8	3.35	3.36	3.37	3.38	3.61	3.35	3.36	3.37	3.38	3.61
		33	1	61	2	3	36	1	58	2	3
4	3.5 3.7	3.39	3.40	3.45	3.46	3.62	3.39	3.40	3.45	3.46	3.62
		30	2	62	2	4	27	2	62	4	5
5	3.2 3.5 3.8	3.39	3.40	3.47	3.48	3.63	3.39	3.40	3.47	3.48	3.63
		24	1	70	2	3	29	2	58	5	6
6	3.7 3.8	3.45	3.46	3.47	3.48	3.64	3.45	3.46	3.47	3.48	3.64
		39	1	56	2	2	45	2	47	2	4
7	3.5 3.7	3.49	3.50	3.55	3.56	3.65	3.49	3.50	3.55	3.56	3.65
		0	5	84	5	6	0	6	81	5	8
8	3.3 3.5 3.8	3.44	3.50	3.57	3.58	3.66	3.44	3.50	3.57	3.58	3.66
		0	0	91	4	5	0	1	86	5	8
9	3.7 3.8	3.55	3.56	3.57	3.58	3.67	3.55	3.56	3.57	3.58	3.67
		41	1	52	2	4	48	2	44	2	4
10	3.1 3.2	3.29	3.30	3.39	3.40	3.68	3.29	3.30	3.39	3.40	3.68
		93	0	7	0	0	67	1	28	1	3
11	3.5 3.1 3.3	3.29	3.30	3.49	3.50	3.69	3.29	3.30	3.49	3.50	3.69
		99	0	0	1	0	92	1	2	4	1
12	3.2 3.3	3.39	3.40	3.49	3.50	3.70	3.39	3.40	3.49	3.50	3.70
		86	6	0	6	2	72	6	3	6	13

Skład bibliotek podany jest w procentach molowych otrzymanych produktów. Zmiany występujące w bibliotekach wysokociśnieniowych zostały oznaczone jako **wzrost** lub **spadek**. Konwersja diestrów wyniosła blisko 100% dla wszystkich bibliotek. Kolorem szarym zaznaczony jest główny składnik bibliotek, w których zaszła zmiana „lidera”.

Z kolei, aby zminimalizować błędy przy analizowaniu bibliotek kombinatoryjnych, przyjąłem założenie, iż różnice wynoszące wyłącznie mniej niż 2mol% pomiędzy tymi samymi

składnikami, w tych samych bibliotekach, lecz pod różnymi ciśnieniami (atmosferycznym i wysokim), oznacza brak zmiany składu względem danego elementu biblioteki.

Pierwszy wniosek jaki można wysnuć z danych zawartych w Tabeli 3.12 to stwierdzenie, że wysokie ciśnienie w widoczny sposób wpływa na skład statycznych bibliotek kombinatoryjnych makrocyclicznych benzoamidów. W każdej z bibliotek (Tabela 3.12, L.p. 1-12), obserwujemy zarówno spadek (oznaczony kolorem czerwonym) jak i wzrost (oznaczony kolorem zielonym) niektórych składników biblioteki. Rozpatrując zbiór bibliotek powstałych w reakcjach makrocyclizacji, w których konkurują diaminy, dostrzec można że prawie we wszystkich bibliotekach spada zawartość makrocyclicznych diamidów pochodzących od najkrótszej diaminy **3.5**. Wzrasta natomiast zawartość diamidów posiadających w swojej strukturze diaminę **3.7** (Tabela 3.12, Lp. 1, 3, 6, 7, 9). Postulować zatem można, że wysokie ciśnienie sprzyja makrocyclizacji z udziałem dłuższych diamin. Stwierdzenie to nie do końca jest poprawne, ponieważ jak pokazuje analiza bibliotek (Tabela 3.12, L.p. 3, 6, 9) produkty diaminy **3.7** wzrastają pod wpływem wysokiego ciśnienia, zaś produkty najdłuższej diaminy **3.8** maleją. Biorąc pod uwagę wszystkie te czynniki widać wyraźnie, iż wysokie ciśnienie promuje wzrost zawartości diamidów pochodzących od diaminy **3.7** we wszystkich przypadkach. W drugim rodzaju bibliotek kombinatoryjnych, gdzie dwa ekwiwalenty diestrów konkurują w reakcji makrocyclizacji z jednym ekwiwalentem diaminy **3.5**, widzimy spadek zawartości bardzo łatwo tworzącego się diamidu **2.29**, na korzyść diamidów o większym pierścieniu **2.39** oraz **2.49**. Obserwacja ta sprawdza się również dla ostatniej biblioteki (Tabela 3.12, L.p. 12) gdzie pojawia się diamid **3.49**, który pod ciśnieniem atmosferycznym w ogóle nie powstaje.

Uwzględniając wiedzę nabytą podczas analizy bibliotek dwusubstratowych, można stwierdzić, że prawie we wszystkich bibliotekach widać nieznaczny wzrost makrocyclicznych tetraamidów, średnio od 6mol% pod ciśnieniem atmosferycznym do 10mol% po ciśnieniu 10kbar. Sprawdza się zatem sformułwane przeze mnie stwierdzenie, że zarówno w bibliotekach dwusubstratowych jak i w trójsubstratowych, wysokie ciśnienie sprzyja powstawaniu makrocyclicznych tetraamidów. Jednakże niewielki wzrost tetraamidów nie oznacza niewielkiego wpływu ciśnienia na skład bibliotek. Efekt ten jest słabiej zauważalny w bardziej złożonych bibliotekach trójsubstratowych, gdyż krzyżuje się tu wiele wpływów: ciśnienia, konkurencji pomiędzy powstawaniem diamidów a tetraamidów i co najważniejsze

konkurencji pomiędzy substratami (dwoma diaminami czy dwoma estrami), uwzględniającej specyfikę ich geometrii. W efekcie końcowym, mamy sytuację w której skład biblioteki jest konsekwencją sumy wszystkich wpływów, dlatego też niektóre rezultaty nie muszą być na pierwszy rzut oka jednoznaczne, w pełni czytelne. W takim przypadku należy poszukać stosownej tendencji zmian.

Innym ważnym pytaniem, na które należy znaleźć odpowiedź, jest to czy wysokie ciśnienie powoduje na tyle silną zmianę dystrybucji powstających produktów, że zmienić się może dominujący produkt danej biblioteki. W bibliotekach trójsubstratowych dzieje się tak wyłącznie w jednym przypadku (Tabela 3.12, L.p. 9), gdzie pod ciśnieniem atmosferycznym głównym składnikiem jest diamid **3.57** (52<sub>mol</sub>%), zaś od ciśnieniem 10kbar diamid **3.55** (48<sub>mol</sub>%).

### 3.3.5. Czterosubstratowe SBK makrocyclicznych benzoamidów

Reakcje jednego ekwiwalenta estru z trzema diaminami (po jednym ekwiwalencie każda) lub reakcja jednego ekwiwalenta diaminy z trzema estrami (po jendnym ekwiwalencie każdy), generują tzw. biblioteki czterosubstratowe. W tym przypadku możemy założyć, że biblioteki zawierać będą do dziewięciu elementów: trzy diamidy i aż sześć tetraamidów (z czego trzy hybrydowe). Wyniki doświadczeń zebrałem w Tabeli 3.13.

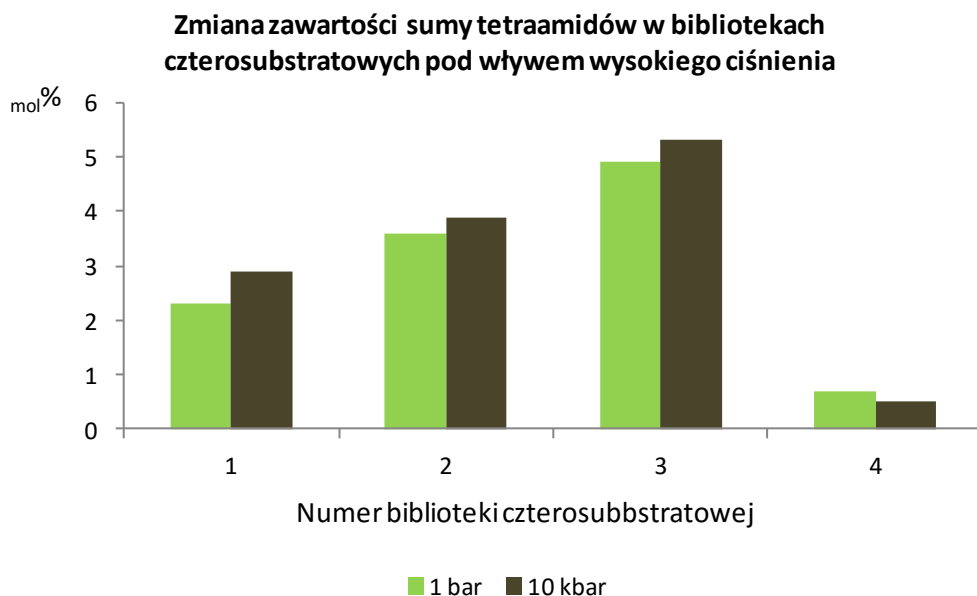
Podobnie jak to miało miejsce w poprzednio omawianych bibliotekach dwu- i trójsubstratowych, tak i tu widzimy, że wzrost ciśnienia powoduje zmianę składu bibliotek kombinatoryjnych. Oczywiście biblioteki czterosubstratowe są najbardziej złożone ze wszystkich przeze mnie dotąd otrzymanych. Nie mniej łatwo jest zauważyć, że w bibliotekach kombinatoryjnych, gdzie konkurują trzy diaminy, we wszystkich trzech przypadkach wzrasta zawartość makrocyclicznych diamidów pochodzących od diaminy **3.7** kosztem diamidu **3.29** w bibliotece „1” oraz **3.47** i **3.57**, odpowiednio w bibliotekach „2” i „3” (Tabela 3.13). W bibliotece z konkurencją estrów widzimy prawie trzykrotny wzrost zawartości diamidu **3.39** kosztem diamidu **3.29**, czyli promocję związku makrocyclicznego o większym pierścieniu.

Tabela 3.13. Porównanie trójsubstratowych bibliotek kobinatoryjnych pod ciśnieniem atmosferycznym (~1bar) oraz pod wysokim ciśnieniem (10kbar).

L.p.	Reagenty	Konw. diestru [%]	MeOH, ~1bar, 168h										
1	<b>3.1 3.5 3.7 3.8</b>	99.5	<b>3.29</b> 41.3	<b>3.30</b> 0	<b>3.35</b> 20.7	<b>3.36</b> 0.3	<b>3.37</b> 35.7	<b>3.38</b> 0.6	<b>3.59</b> 0.2	<b>3.60</b> 0.3	<b>3.61</b> 0.9		
2	<b>3.2 3.5 3.7 3.8</b>	99.0	<b>3.39</b> 13.5	<b>3.40</b> 0.0	<b>3.45</b> 37.5	<b>3.46</b> 0.4	<b>3.47</b> 45.4	<b>3.48</b> 0.9	<b>3.62</b> 0.5	<b>3.63</b> 1.0	<b>3.64</b> 0.8		
3	<b>3.3 3.5 3.7 3.8</b>	98.0	<b>3.49</b> 0.0	<b>3.50</b> 0.0	<b>3.55</b> 41.2	<b>3.56</b> 0.5	<b>3.57</b> 53.9	<b>3.58</b> 1.0	<b>3.65</b> 0.8	<b>3.66</b> 1.2	<b>3.67</b> 1.4		
4	<b>3.5 3.1 3.2 3.3</b>	25( <b>3.1</b> ), 36( <b>3.2</b> ), 29( <b>3.3</b> )	<b>3.29</b> 93.0	<b>3.30</b> 0.0	<b>3.39</b> 6.3	<b>3.40</b> 0.0	<b>3.49</b> 0.0	<b>3.50</b> 0.7	<b>3.68</b> 0.0	<b>3.69</b> 0.0	<b>3.70</b> 0.0		
L.p.	Reagenty	Konw. diestru [%]	MeOH, 10kbar, 24h										
1	<b>3.1 3.5 3.7 3.8</b>	98.5	<b>3.29</b> 39.3	<b>3.30</b> 0.0	<b>3.35</b> 22.0	<b>3.36</b> 0.5	<b>3.37</b> 35.8	<b>3.38</b> 0.7	<b>3.59</b> 0.2	<b>3.60</b> 0.4	<b>3.61</b> 1.1		
2	<b>3.2 3.5 3.7 3.8</b>	98.0	<b>3.39</b> 13.8	<b>3.40</b> 0.0	<b>3.45</b> 38.6	<b>3.46</b> 0.4	<b>3.47</b> 43.7	<b>3.48</b> 0.9	<b>3.62</b> 0.5	<b>3.63</b> 0.8	<b>3.64</b> 1.3		
3	<b>3.3 3.5 3.7 3.8</b>	97.0	<b>3.49</b> 0.0	<b>3.50</b> 0.0	<b>3.55</b> 47.8	<b>3.56</b> 0.9	<b>3.57</b> 46.9	<b>3.58</b> 1.1	<b>3.65</b> 1.1	<b>3.66</b> 0.0	<b>3.67</b> 2.2		
4	<b>3.5 3.1 3.2 3.3</b>	21( <b>3.1</b> ), 30( <b>3.2</b> ), 24( <b>3.3</b> )	<b>3.29</b> 84.0	<b>3.30</b> 0.0	<b>3.39</b> 15.5	<b>3.40</b> 0.0	<b>3.49</b> 0.0	<b>3.50</b> 0.5	<b>3.68</b> 0.0	<b>3.69</b> 0.0	<b>3.70</b> 0.0		

Skład bibliotek podany jest w procentach molowych otrzymanych produktów. Zmiany występujące w bibliotekach wysokociśnieniowych zostały oznaczone jako **wzrost** lub **spadek**. Kolorem szarym zaznaczony jest zaznaczony główny składnik bibliotek, w których zaszła zmiana „lidera”.

Ze względu na dużą złożoność bibliotek czterosustratowych, podałem zawartości wszystkich składników z przybliżeniem do 0,1mol%. Niewątpliwie analizowanie zawartości poszczególnych tetraamidów jest bezcelowe, gdyż ich zmiana waha się we wcześniej przejętej granicy błędu (do ok. 2<sub>mol</sub>%). Jednakże dla tych wieloskładnikowych bibliotek, będę rozpatrywał wyłącznie zmianę sumy tetraamidów pod wpływem wysokiego ciśnienia, co przedstawiłem na Rysunku 3.7.



Rysunek 3.7

We wszystkich trzech przypadkach, w których następuje konkurencja trzech diamin vs ester, obserwuje się nieznaczny wzrost zawartości tetraamidów, co jest zgodne z dotychczasowymi obserwacjami. W ostatniej bibliotece, generowanej w reakcji diamin **3.5** z trzema estrami (**3.1-3.3**), występuje wyłącznie jeden tetraamid, a mianowicie **3.50**, którego zawartość pod ciśnieniem atmosferycznym podobnie jak i pod wysokim ciśnieniem nie stanowi nawet 1<sub>mol</sub>% całej biblioteki, przez co składnik ten można pominąć.

Należy również zauważyć, że wyłącznie w bibliotece pokazanej w Tabelia 3.13, L.p. 3, obserwuje się zmianę głównego elementu - pod ciśnieniem atmosferycznym „liderem” był diamid **3.57** (53,9<sub>mol</sub>%), zaś pod wysokim ciśnieniem następuje zmiana "lidera" na diamid **3.55** (47,8<sub>mol</sub>%). Pomijając wpływ diamin **3.5**, która nie daje żadnych produktów, można zaobserwować iż ta biblioteka jest analogiczna (prawie identyczna) z trójsubstratową biblioteką pokazaną w Tabeli 3.12, L.p. 9. Ukazuje to mały, praktycznie nieznaczący, udział diamin **3.5** w czterosubstratowej bibliotece nr 3.

### 3.3.6. Podsumowanie

Z trzech estrów (**3.1-3.3**) oraz trzech diamin (**3.5**, **3.7** i **3.8**) wygenerowałem trzy rodzaje bibliotek kombinatoryjnych: dwu-, trój- i czterosubstratowe. Zbadałem i porównałem ich składy zarówno pod atmosferycznym jak i wysokim ciśnieniem (10kbar),



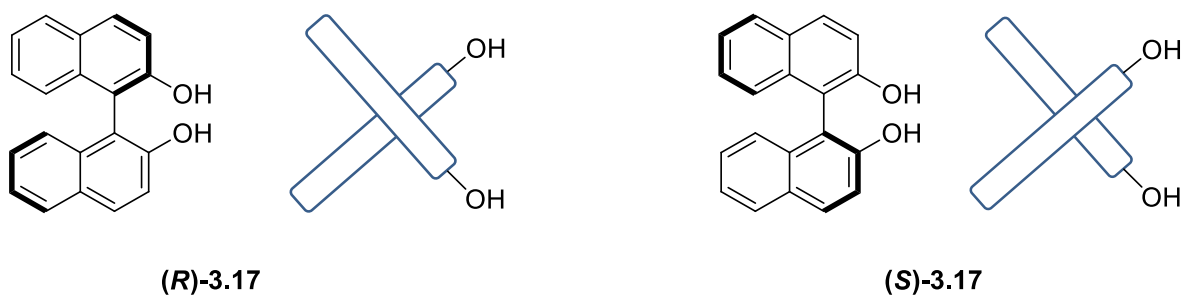
a dla złożonych bibliotek - konkurencyjność substratów reagujących ze sobą związków. Na podstawie tych wyników mogę stwierdzić, że na skład bibliotek kombinatoryjnych mają wpływ głównie dwa czynniki: struktury reagujących substratów (czynnik geometryczny) oraz ciśnienie. Dobór odpowiednich substratów narzuca jednoznacznie skład bibliotek. Wszystkie reagujące aminy mają podobną budowę i reaktywność, zatem nie czynniki elektronowe a jedynie strukturalne (długość), powodują iż otrzymałem nie w pełni reprezentatywne SBK. Dystrybucję produktów powstałych pod ciśnieniem atmosferycznym można zmieniać przez zastosowanie wysokiego ciśnienia na etapie generowania bibliotek. Na podstawie otrzymanych przeze mnie wyników, mogę stwierdzić, że zastosowanie reżimu wysokociśnieniowego powoduje zwiększenie zawartości makrocyklicznych monomerów (diamidów) o większych pierścieniach, co prowadzi do wzrost zawartości makrocyklicznych dimerów (tetraamidów) kosztem monomerów. Na wyróżnienie zasługuje diamina **3.7**, gdyż w złożonych bibliotekach trój- i czterosubstratowych, prawie zawsze wzrasta zawartość produktów zawierających ją w swojej strukturze, przy zastosowaniu warunków wysokociśnieniowych. Świadczy to o tym, że tak z pozoru niewielka różnica pomiędzy **3.7** i **3.8** (jeden atom tlenu) znacząco wpływa na skład analogicznych bibliotek tworzonych z ich udziałem. Dodatkowo w dwóch przypadkach (Tabela 3.12, L.p. 9; Tabela 3.13, L.p. 3) zachodzi zmiana głównego składnika tych bibliotek, co potwierdza jedynie niebagatelny wpływ wysokiego ciśnienia. W reakcjach pod ciśnieniem atmosferycznym nie stosowałem metanolanu sodu, który znacznie przyspiesza proces makrocyklizacji w metodzie ICHOPAN II, gdyż zależało mi na porównaniu i zbadaniu wyłącznie wpływu ciśnienia na statyczne biblioteki kombinatoryjne.

### 3.4. Synteza nowych chiralnych makrocyklicznych amidów zawierających BINOL jako element strukturalny

#### 3.4.1. Wprowadzenie

Przedstawione do tej pory obiekty badawcze są związkami achiralnymi, które mogą mieć zastosowanie jako receptory molekularne selektywnego wiązania achiralnych indywiduów. W dalszych częściach moich badań postanowiłem otrzymać chiralne makrocykliczne związki, receptory potencjalnie użyteczne w rozpoznaniu chiralnych

kationów lub/i anionów. Chiralny receptor ma zdolność rozróżnienia enancjomerów gościa, jeżeli jego struktura pozwala na lepsze wiązanie jednego z nich. Najczęściej stosowanymi pomocnikami chiralnymi w konstrukcji receptorów są tanie i łatwo dostępne związki naturalne, do których należą przede wszystkim cukry<sup>50-53</sup> i  $\alpha$ -aminokwasy<sup>54,55</sup> oraz steroidy.<sup>56</sup> Oprócz związków naturalnych, często stosowane są syntetyczne związki chiralne, które w łatwy sposób można otrzymać w postaci enancjomerycznie czystej. Do nich należą m.in. 1,2-diaminocykloheksan (DACH)<sup>57</sup> czy 1,1'-bis-2-naftol (BINOL).<sup>58,59</sup> Z tych dwóch możliwości, mój wybór padł na BINOL, należący do klasy fenoli, dzięki czemu mogłem stosować procedury analogiczne, do wcześniej używanych, w przypadku związków achiralnych. Warto przypomnieć że, BINOL jest związkiem o chiralności osiowej, wynikającej z zahamowania rotacji wokół wiązania C-C łączącego podjednostki naftolowe (Rysunek 3.8)



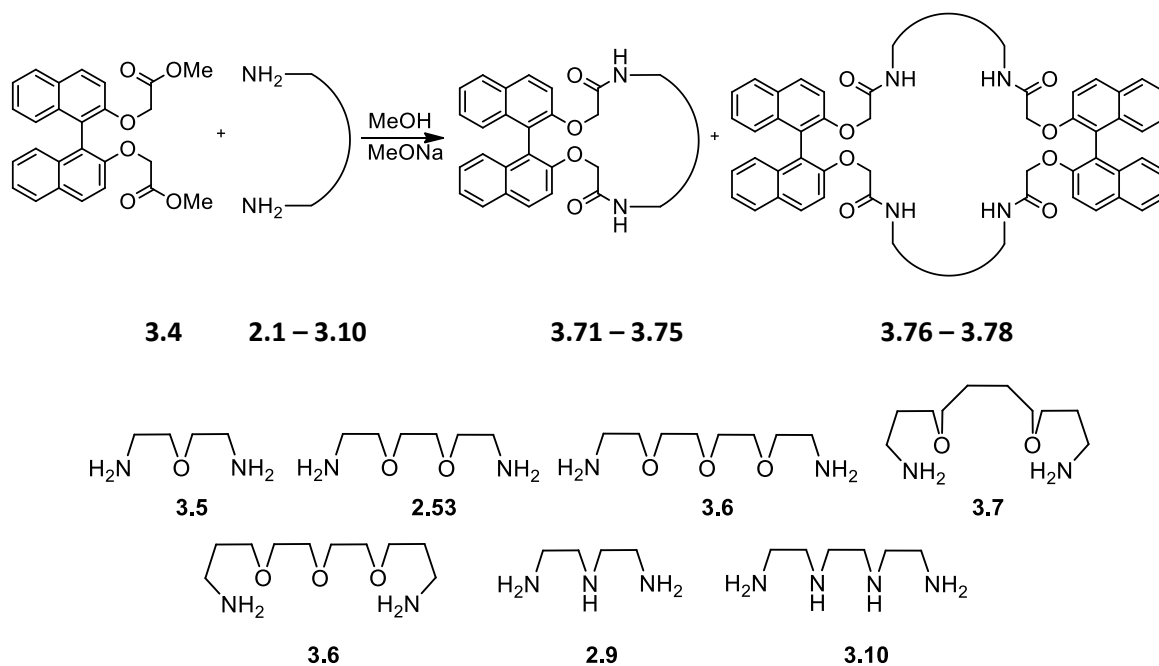
Rysunek 3.8

Enancjomery BINOLu racemizują dopiero w temperaturze 195 °C (ogrzewane w roztworze naftalenowym) z połówkowym czasem racemizacji  $t_{1/2}$ =270 minut. Bariera energetyczna racemizacji wynosi 37 kcal/mol.<sup>60</sup> Podczas moich prac nie było więc niebezpieczeństwa racemizacji związków zawierających w swojej strukturze cząsteczkę BINOLu, gdyż jedynie na etapie syntezy diestru **3.4** stosowałem podwyższoną temperaturę, lecz na poziomie dużo niższym niż temperatura racemizacji 1,1'-bi-2-naftolu (Schemat 3.1).

W tej części mojej rozprawy postanowiłem otrzymać nowe chiralne makrocycliczne binaftyloamidy oraz zbadać proces ich tworzenia w statycznych bibliotekach kombinatoryjnych pod atmosferycznym i wysokim ciśnieniem. Dodatkowo też, zdecydowałem wykorzystać część z tych makrocyclicznych związków w procesie chiralnego rozpoznania anionów karboksylanowych.

### 3.4.2. Synteza biblioteki wzorców makrocyklicznych binaftyloamidów

Makrocykliczne binaftyloamidy (*R* oraz *S*) były przeze mnie otrzymane na drodze reakcji podwójnego amidowania estrów **3.4** z diaminami (**2.53**, **3.5**, **3.6**, **3.7**, **3.8**, **3.9** oraz **3.10**) w metanolu, w obecności metanolanu sodu (ICHOPAN II) (Schemat 3.7)



Schemat 3.7

Reakcje makrocyklizacji prowadziłem w stężeniu reagentów  $0,02 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$ , wzorując się na podobnych doświadczeniach przeprowadzonych wcześniej w naszym Zespole.<sup>61</sup> Ze względu na dodatek metanolanu sodu, proces amidowania zachodził znacznie szybciej niż bez tego dodatku. Całkowitą konwersję estru **3.4** obserwowałem po około trzech dobach. Stosując chromatografię kolumnową, wydzielałem związki makrocykliczne: diamidy (1:1), tetraamidy (2:2) i heksaamidy (3:3), wolne od produktów ubocznych (głównie oligomerów liniowych). W wyniku przeprowadzonych reakcji z podanych substratów (Schemat 3.7) otrzymałem 22 makrocykliczne produkty, z czego aż 16 to związki nowe i wcześniej nie opisane w literaturze. Wszystkie otrzymane produkty zebrałem w Tabelach 3.14, 3.15 oraz 3.16.

Tabela 3.14 Makrocykliczne binaftyloamidy oparte o strukturę (R)-1,1'-Bis-2-naftolu.

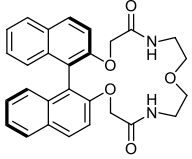
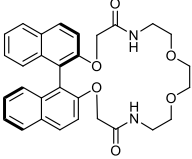
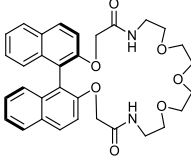
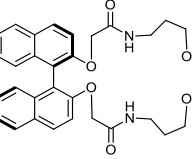
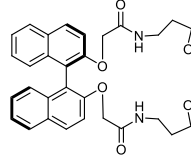
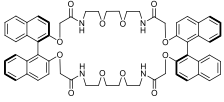
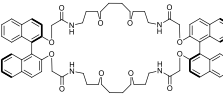
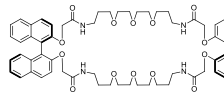
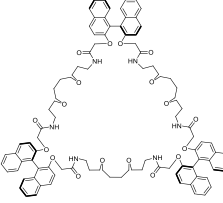
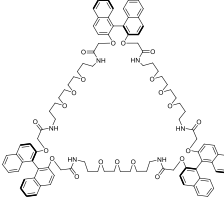
Diamidy	 <b>(R)-3.71 60%</b>	 <b>(R)-3.72 67%</b>	 <b>(R)-3.73 30%</b>	 <b>(R)-3.74 42%</b>	 <b>(R)-3.75 49%</b>
Tetraamidy	Brak	 <b>(R,R)-3.76 7,5%</b>	Brak	 <b>(R,R)-3.77 8%</b>	 <b>(R,R)-3.78 10%</b>
Heksaamidy	Brak	Brak	Brak	 <b>(R,R,R)-3.79 2%</b>	 <b>(R,R,R)-3.80 2%</b>

Tabela 3.15 Makrocykliczne binaftyloamidy oparte o strukturę (S)-1,1'-Bis-2-naftolu.

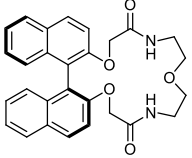
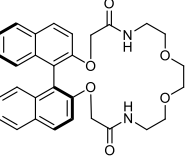
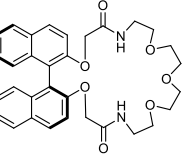
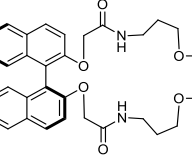
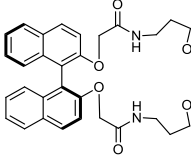
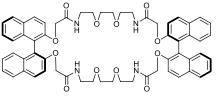
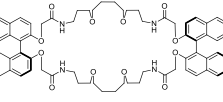
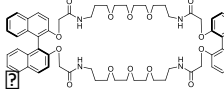
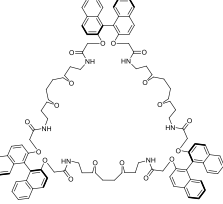
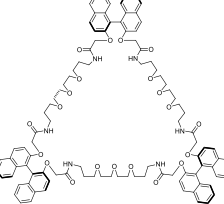
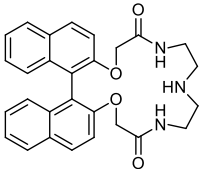
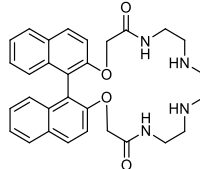
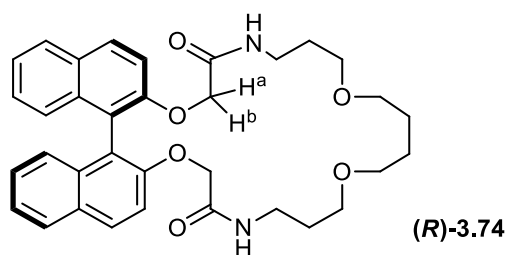
Diamidy	 <b>(S)-3.71 62%</b>	 <b>(S)-3.72 70%</b>	 <b>(S)-3.73 35%</b>	 <b>(S)-3.74 44%</b>	 <b>(S)-3.75 49%</b>
Tetraamidy	Brak	 <b>(S,S)-3.76 7%</b>	Brak	 <b>(S,S)-3.77 12%</b>	 <b>(S,S)-3.78 12%</b>
Heksaamidy	Brak	Brak	Brak	 <b>(S,S,S)-3.79 1,5%</b>	 <b>(S,S,S)-3.80 5%</b>

Tabela 3.16 Makrocykliczne binaftyloamidy oparte o strukturę (*rac*)-1,1'-Bis-2-naftolu.

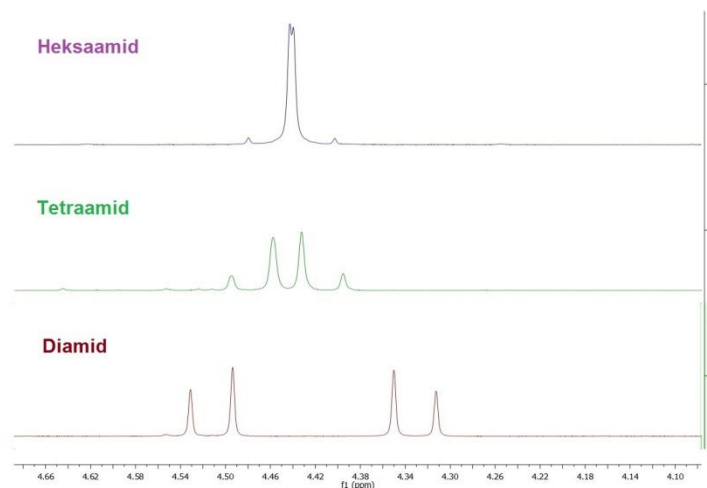
 <p><b>(rac)-3.81 30%</b></p>	 <p><b>(rac)-3.82 51%</b></p>
--	---

Wszystkie makrocykliczne produkty były bezbarwnymi ciałami stałymi, stabilnymi na powietrzu, łatwo rozpuszczalnymi w polarnych rozpuszczalnikach aprotowych oraz w metanolu i etanolu. Dla wszystkich siedmiu używanych przeze mnie diamin, otrzymałem makrocykliczne diamidy z dobrymi lub bardzo dobrym, jak na proces makrocyklizacji, wydajnościami wahającymi się w granicach od 30 do 70%. Jedynie dla trzech diamin, a mianowicie **2.53**, **3.7** oraz **3.8** wydzieliłem makrocykliczne tetraamidy z wydajnościami od 7 do 12%. Wyłącznie dla najdłuższych diamin **3.7** oraz **3.8** udało mi się również wydzielić makrocykliczne heksaamidy (o masach molowych ponad 1700), z wydajnościami od 1,5 do 5%.

Jak wspomniałem wcześniej, otrzymane przeze mnie związki charakteryzują się chiralnością osiową, w wyniku czego protony separowanych grup metylenowych (nie sprzężonych z innymi) (Rysunek 3.9) na widmie  $^1\text{H}$  NMR uwidaczniają się w postaci typowego AB-kwartetu. Jednakże, wraz ze wzrostem makropierścienia, czyli odpowiednio dla makrodimeru (tetraamidu) oraz makrotrimeru (heksaamidu), obserwowałem proces koalescencji (Rysunek 3.10), co świadczyć może o większej labilności cząsteczki makrocyklu.



Rysunek 3.9



Rysunek 3.10 - Koalescencja sygnału grup metylenowych dla makrocykli **(R)**-3.74 (Diamid), **(R,R)**-3.3.77 (Tetraamid), **(R,R,R)**-3.79 (Heksaamid)

### 3.4.3. Zastosowanie ogólnej metody wyznaczania składu bibliotek kombinatoryjnych dla makrocyklicznych binaftyloamidów

W Tabelach 3.14 i 3.15 przedstawiłem otrzymane przeze mnie biblioteki wzorców, które posłużyły do kalibracji detektora UV-Vis w HPLC, w celu rzetelnego, ilościowego oznaczania omawianych związków w mieszaninach reakcyjnych. Podobnie jak to miało miejsce przy analizowaniu achiralnych benzoamidów (Podrozdział 3.3), stosowałem kolumnę C18 (firmy Binacom) działającą w układzie odwróconych faz, zaopatrzoną w prekolumnę. Jako fazę ruchomą stosowałem mieszaninę woda-acetonitryl w układzie gradientowym:  $t=0\text{min}$  50% MeCN w  $\text{H}_2\text{O}$   $\rightarrow$   $t=30\text{min}$  100% MeCN, przy długości fali  $\lambda=229\text{nm}$  i przepływie równym 1,5ml/min. Kalibrację detektora przeprowadziłem analogicznie jak w przypadku makrocyklicznych benzoamidów (Podrozdział 3.3.2.). Sporządziłem czternaście roztworów w metanolu, imitujących mieszaniny reakcyjne, o różnym stężeniu składników (Tabela 5.2, Rozdział 5). Tak przyrządzone mieszaniny kalibracyjne poddawałem analizie na wysokosprawnym chromatografie cieczowym. Z uzyskanych danych mogłem stwierdzić różnice we właściwościach spektralnych składników wzorcowych bibliotek. Wszystkie wartości będące odpowiedzią detektora, odnosiłem do wartości uzyskanych dla diestrów, dla których współczynnik korelacji przyjąłem arbitralnie jako 1. Mój wybór padł na ester, nie zaś na diamidy (jak to miało miejsce w przypadku

kalibracji detektora dla benzoamidów), gdyż właściwości spektralne diamidu **(rac)-3.71** znacznie różnią się od właściwości spektralnych pozostałych diamidów, ponieważ lepiej on absorbuje promieniowanie elektromagnetyczne przy długości 229nm. Wniosek ten wysnułem na podstawie analiz kalibracyjnych, dla których odpowiedź detektora względem diamidu **(rac)-3.71** jest zawsze większa niż dla pozostałych diamidów (porównując roztwory, w których rozpuszczone były te same ilości diamidów). Na podstawie powyższych danych wyznaczyłem współczynniki korelacyjne, za pomocą których korygowałem i uwierzytlniałem proporcje pomiędzy poszczególnymi składnikami mieszanin reakcyjnych (Tabela 3.17).

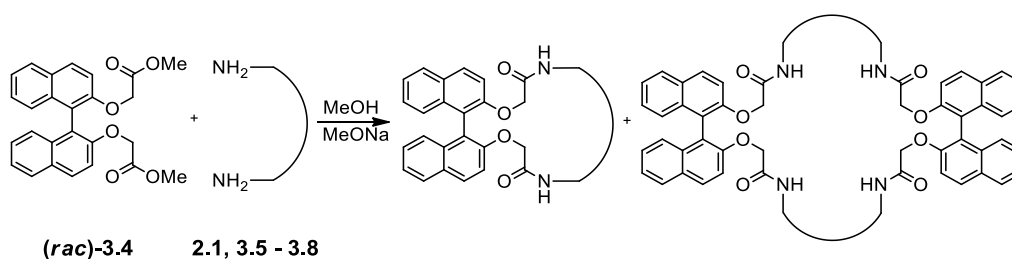
Tabela 3.17 Współczynniki korelacyjne

Diamidy	0,705±0,007
Diamid <b>(rac)-3.71</b>	0,891±0,004
Tetraamidy	0,657±0,004
Ester <b>(rac)-3.4</b>	1,00

### 3.5. Generowanie statycznych bibliotek kombinatoryjnych (SBK) makrocyklicznych binaftyloamidów pod ciśnieniem atmosferycznym

#### 3.5.1. Wprowadzenie

Biblioteki kombinatoryjne makrocyklicznych binaftyloamidów zostały wygenerowane z racemicznego estru **(rac)-3.4**, w reakcji podwójnego amidowania z pięcioma diaminami (Schemat 3.8). Ze względów ekonomicznych, postanowiłem nie stosować estru **3.4** w formie enancjomerycznie czystej (jako *R* lub *S*), gdyż podczas generowania bibliotek, badałem proces makrocyklizacji tych estrów z achiralnymi diaminami w obecności metanolanu sodu. Nie było więc w układzie żadnych indywiduów chemicznych, które mogłyby oddziaływać chiralnie z substratami.



Schemat 3.8

Generowałem trzy rodzaje bibliotek kombinatoryjnych: dwu-, trój- oraz czterosubstratowe, wyłącznie pierwszego typu (Tabela 3.6), w analogiczny sposób jak to miało miejsce w układach achiralnych benzoamidów (Podrozdział 3.3). W tym analizowanym przypadku, reakcje prowadziłem w metanolu, przy stężeniu każdego z reagentów równym 0,02 mol·dm<sup>-3</sup>, w obecności metanolanu sodu. Po trzech dobach analizowałem mieszaniny reakcyjne przy użyciu HPLC.

### 3.6.2. Dwusubstratowe SBK makrocyklicznych binaftyloamidów

Wygenerowałem pięć prostych bibliotek dwusubstratowych, w których jeden ekwiwalent estru **(rac)-3.4** reagowałem z jednym ekwiwalentem odpowiedniej diaminy. Wyniki tych doświadczeń zebrałem w Tabeli 3.18.

Tabela. 3.18. Dwusubstratowe SBK makrocyklicznych binaftyloamidów pod ciśnieniem atmosferycznym.

L.p.	Reagenty	1 bar, MeOH, 1eq MeONa, 3 dni		
		Konwersja estru [%]	diamid	tetraamid
1	<b>3.5</b>	93	<b>(rac)-3.71</b> 100,0	- -
2	<b>2.53</b>	99	<b>(rac)-3.72</b> 95,0	<b>(rac)-3.76</b> 5,0
3	<b>(rac)-3.4</b> <b>3.6</b>	89	<b>(rac)-3.73</b> 100,0	- -
4	<b>3.7</b>	100	<b>(rac)-3.74</b> 89,5	<b>(rac)-3.77</b> 10,5
5	<b>3.8</b>	100	<b>(rac)-3.75</b> 90,0	<b>(rac)-3.78</b> 10,0

Skład biblioteki podany jest w proporcjach molowych pomiędzy produktami (diamidami i tetraamidami).

W tych pięciu statycznych bibliotekach kombinatoryjnych zaobserwowałem wysoką konwersją estru **(rac)-3.4**, która bliska 100%. W trzech przypadkach (Tabela 3.18, L.p. 2, 4, 5) obserwowałem tworzące się makrocykliczne tetraamidy. Dla diamin **3.7** i **3.8** stosunek odpowiednich diamidów do tetraamidów wynosi około 10:1. Dla krótszej diaminy **2.53** powstaje blisko dwa razy mniej odpowiedniego tetraamidu **(rac)-3.76**, a mianowicie stosunek ten wyniósł 19:1 (Tabela 3.18, L.p. 5).

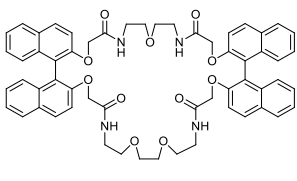
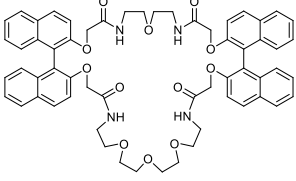
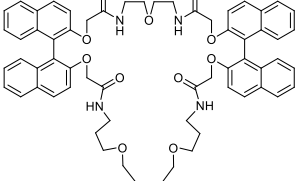
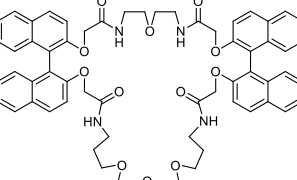
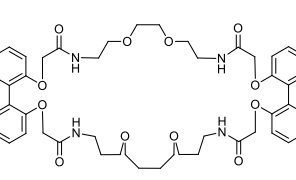
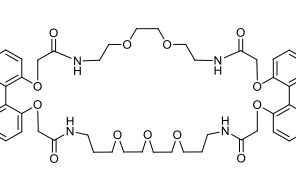
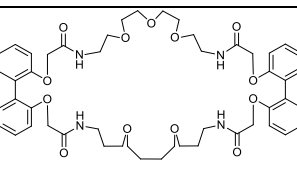
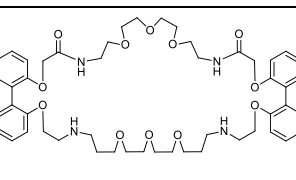
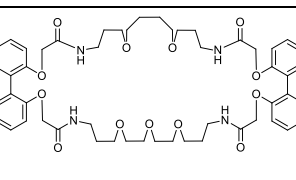


Jedynie w dwusubstratowych bibliotekach generowanych pod ciśnieniem atmosferycznym odnotowałem obecność makrocyklicznych trimerów (heksaamidów). Pomijałem zatem ich udział, gdyż w kolejnych generowanych przeze mnie bibliotekach, nie stwierdziłem ich obecność w mieszaninach poreakcyjnych.

### 3.5.3. Trójsubstratowe SBK makrocyklicznych binaftyloamidów

W bibliotekach o większym stopniu złożonych (trój- i czterosubstratowe), powstają makrocykliczne tetraamidy hybrydowe (Tabela 3.19), zawierające w swojej strukturze dwie różne podjednostki diaminowe. Aby poprawnie zidentyfikować te mieszane produkty, posłużyłem się analizą UPLC-MS, dzięki której prawidłowo dokonałem analizy jakościowej i ilościowej powstających elementów bibliotek. Dla makrocyklicznych związków hybrydowych, stosowałem współczynnik korelacyjny odpowiedni dla jednolitych tetraamidów.

Tabela 3.19. Makrocykliczne hybrydowe tetraamidy binaftyłowe powstające w bibliotekach trój- i czterosubstratowych.

 <p><b>(rac)-3.83</b></p>	 <p><b>(rac)-3.84</b></p>	 <p><b>(rac)-3.85</b></p>
 <p><b>(rac)-3.86</b></p>	 <p><b>(rac)-3.87</b></p>	 <p><b>(rac)-3.88</b></p>
 <p><b>(rac)-3.89</b></p>	 <p><b>(rac)-3.90</b></p>	 <p><b>(rac)-3.91</b></p>

Wykonane przeze mnie wstępne analizy przy użyciu wysokosprawnej chromatografii cieczowej wykazały, że niemożliwe było rozdzielanie sygnałów pochodzących od diamidów

**(rac)-3.72** i **(rac)-3.73**. Ich czasy retencji były bardzo zbliżone w ustalonych warunkach podziału. Zmiany warunków (analizy izokratyczne lub zmiana gradientu) nie zaowocowały poprawą tego podziału. Zrezygnowałem zatem z generowania bardziej złożonych bibliotek kombinatoryjnych (trój- i czterosubstratowych), w których biorą jednocześnie udział diaminy **2.53** i **3.6**. Na podstawie powyższych obserwacji, wygenerowałem dziewięć rodzajów trójsubstratowych bibliotek kombinatoryjnych pod ciśnieniem atmosferycznym, a wyniki tych doświadczeń zebrałem w Tabeli 3.20.

Tabela 3.20. Trójsubstratowe SBK makrocyclicznych binaftyloamidów pod ciśnieniem atmosferycznym.

L.p.	Reagenty		1 bar, MeOH, 1eq MeONa, 3 dni					
			(1:1)	(2:2)	(1:1)	(2:2)	(2:2) <sup>hyb.</sup>	
1	<b>2.53</b>	<b>(rac)-3.71</b>	-	<b>(rac)-3.72</b>	<b>(rac)-3.76</b>	<b>(rac)-3.83</b>		
			56,0	-	44,0	0,0	0,0	
2	<b>3.6</b>	<b>(rac)-3.71</b>	-	<b>(rac)-3.73</b>	-	<b>(rac)-3.84</b>		
			56,0	-	44,0	-	0,0	
3	<b>3.5</b>	<b>3.7</b>	<b>(rac)-3.71</b>	-	<b>(rac)-3.74</b>	<b>(rac)-3.77</b>	<b>(rac)-3.85</b>	
			49,5	-	47,0	2,5	1,0	
4	<b>3.8</b>	<b>(rac)-3.71</b>	-	<b>(rac)-3.75</b>	<b>(rac)-3.78</b>	<b>(rac)-3.86</b>		
			46,0	-	50,0	2,5	1,5	
5	<b>(rac)-3.4</b>	<b>2.53</b>	<b>3.7</b>	<b>(rac)-3.72</b>	<b>(rac)-3.76</b>	<b>(rac)-3.74</b>	<b>(rac)-3.77</b>	<b>(rac)-3.87</b>
				47,0	0,0	49	2,5	1,5
6	<b>3.6</b>	<b>3.8</b>	<b>(rac)-3.72</b>	<b>(rac)-3.76</b>	<b>(rac)-3.75</b>	<b>(rac)-3.78</b>	<b>(rac)-3.88</b>	
			45,0	0,0	51,0	2,5	1,5	
7	<b>3.7</b>	<b>3.7</b>	<b>(rac)-3.73</b>	-	<b>(rac)-3.74</b>	<b>(rac)-3.77</b>	<b>(rac)-3.89</b>	
			36,0	-	59,0	3,0	2,0	
8	<b>3.8</b>	<b>3.8</b>	<b>(rac)-3.73</b>	-	<b>(rac)-3.75</b>	<b>(rac)-3.78</b>	<b>(rac)-3.90</b>	
			34,0	-	61,0	3,0	2,0	
9	<b>3.7</b>	<b>3.8</b>	<b>(rac)-3.74</b>	<b>(rac)-3.77</b>	<b>(rac)-3.75</b>	<b>(rac)-3.78</b>	<b>(rac)-3.91</b>	
			44,5	2,0	49,0	2,0	1,5	

Skład biblioteki podany jest w proporcjach molowych pomiędzy produktami (diamidami i tetraamidami). Konwersja estru **(rac)-3.4** we wszystkich bibliotekach wyniosła blisko 100%. (1:1)-makrocycliczne diamidy, (2:2)-makrocycliczne tetraamidy, (2:2)<sup>hyb.</sup>-makrocycliczne tetraamidy hybrydowe. **Wyszczególnione** są elementy stanowiące składnik główny danej biblioteki.

Już na pierwszy rzut oka widać, że dwie pierwsze trójsubstratowe biblioteki kombinatoryjne (Tabela 3.20, L.p. 1, 2) są w pełni analogiczne. W każdym z tych przypadków powstaje więcej makrocyclicznego diamidu **(rac)-3.71** (56mol%). Świadczy to o tym, że obie diaminy tj. **2.53** i **3.6** są podobnie mniej reaktywne niż **3.5**, zaś reakcje, w których diamina **3.5** konkuruje z dłuższymi diaminami (Tabela 3.20, L.p. 3, 4), zachodzą inaczej. Makrocycliczne diamidy, powstające z diamin **3.5** i **3.7**, tworzą się w podobnych ilościach, zaś diamina **3.8**

jest silnie konkurencyjna względem diaminy **3.5**, gdyż więcej powstaje diamidu (**rac**)-**3.75**. Pary bibliotek oznaczonych numerami 5, 6 oraz 7, 8 (Tabela 3.20) mają analogiczny skład. W każdej z tych bibliotek, tworzy się więcej diamidów pochodzących od dłuższych diamin (**3.7** i **3.8**), a dysproporcja ta jest większa w kombinacjach z diamina **3.6** (Tabela 3.20, L.p. 7 i 8). W ostatnim przypadku (Tabela 3.20, L.p. 9), makrocykliczne diamidy tworzą się w porównywalnych ilościach, z lekką przewagą diaminy **3.8**, dla której związek (**rac**)-**3.75** tworzy się w nieco większej ilości.

### 3.5.4. Czterosubstratowe SBK makrocyklicznych binaftyloamidów

Ostatnie, najbardziej złożone biblioteki kombinatoryjne, które generowałem pod ciśnieniem atmosferycznym, to biblioteki czterosubstratowe. Podobnie jak w przypadku bibliotek trójsubstratowych, nie generowałem bibliotek dla powstawania których należało zmieszać ze sobą diaminę **2.53** i **3.6**. W wyniku tego podejścia otrzymałem siedem bibliotek kombinatoryjnych, których dane zamieściłem w Tabeli 3.21.

Tabela 3.21. Czterosubstratowe SBK makrocyklicznych binaftyloamidów pod ciśnieniem atmosferycznym.

L.p.	Reagenty			1 bar, MeOH, 1eq MeONa, 3 dni								
				(1:1)	(2:2)	(1:1)	(2:2)	(1:1)	(2:2)	(2:2) <sup>hyb</sup>		
1	<b>2.53</b>	<b>3.7</b>	<b>3.7</b>	<b>3.71</b>	-	<b>3.72</b>	<b>3.76</b>	<b>3.74</b>	<b>3.77</b>	<b>3.83</b>	<b>3.85</b>	<b>3.87</b>
				35,0	-	32,0	0,0	31,0	1,0	0,0	0,0	1,0
2	<b>2.53</b>	<b>3.8</b>	<b>3.8</b>	<b>3.71</b>	-	<b>3.72</b>	<b>3.76</b>	<b>3.75</b>	<b>3.78</b>	<b>3.83</b>	<b>3.86</b>	<b>3.88</b>
				34,0	-	29,0	0,0	35,0	1,0	0,0	0,0	1,0
3	<b>3.5</b>	<b>3.6</b>	<b>3.7</b>	<b>3.71</b>	-	<b>3.73</b>	-	<b>3.74</b>	<b>3.77</b>	<b>3.84</b>	<b>3.85</b>	<b>3.89</b>
				39,5	-	22	-	37,0	0,5	0	0	1
4	<b>(rac)-3.4</b>	<b>3.6</b>	<b>3.8</b>	<b>3.71</b>	-	<b>3.73</b>	-	<b>3.75</b>	<b>3.78</b>	<b>3.84</b>	<b>3.86</b>	<b>3.90</b>
				39,0	-	20,5	-	39,0	0,5	0	0	1
5	<b>3.7</b>	<b>3.8</b>	<b>3.8</b>	<b>3.71</b>	-	<b>3.74</b>	<b>3.77</b>	<b>3.75</b>	<b>3.78</b>	<b>3.85</b>	<b>3.86</b>	<b>3.91</b>
				35,0	-	28,5	0,5	33,5	0,5	0,5	0,5	1,0
6	<b>2.53</b>	<b>3.7</b>	<b>3.8</b>	<b>3.72</b>	<b>3.57</b>	<b>3.74</b>	<b>3.77</b>	<b>3.75</b>	<b>3.78</b>	<b>3.87</b>	<b>3.88</b>	<b>3.91</b>
				30,5	0	31,0	0,5	35,0	1,0	0,5	0,5	1,0
7	<b>3.6</b>	<b>3.7</b>	<b>3.8</b>	<b>3.73</b>	-	<b>3.74</b>	<b>3.77</b>	<b>3.75</b>	<b>3.78</b>	<b>3.89</b>	<b>3.90</b>	<b>3.91</b>
				20,5	-	35,5	0,5	40,0	1,0	0,5	0,5	1,5

Skład biblioteki podany jest w proporcjach molowych pomiędzy produktami (diamidami i tetraamidami). Konwersja estru (**rac**)-**3.4** we wszystkich bibliotekach wyniosła blisko 100%. (1:1)-makrocykliczne diamidy, (2:2)-makrocykliczne tetraamidy, (2:2)<sup>hyb</sup>-makrocykliczne tetraamidy hybrydowe. Wszystkie związki otrzymane są w postaci racemicznej (**rac**). **Wyszczególnione** są elementy stanowiące składnik główny dajen biblioteki.

Wszystkie otrzymane przeze mnie czterosubstratowe biblioteki kombinatoryjne mają dość zbliżony skład. Najbardziej przykuwającą uwagę jest obserwacja głównych składników każdej z bibliotek: we wszystkich przypadkach dominującymi elementami są albo diamidy o najmniejszym pierścieniu **(rac)-3.712** (Tabela 3.21, L.p. 1, 3, 5) lub te o największym pierścieniu **(rac)-3.75** (Tabela 3.21, L.p. 2, 6, 7). Wyłącznie w jednym przypadku oba makrocykliczne binaftyloamidy powstają w tej samej ilości (Tabela 3.21, L.p. 4). Ciekawy rezultat zaobserwowałem dla trzech ostatnich bibliotek (Tabela 3.21, L.p. 5, 6, 7). Są to biblioteki różniące się trzema najkrótszymi homologicznymi diaminami (**3.5**, **2.53**, **3.6**). Wraz ze wzrostem długości łańcucha tego zmiennego reagenta, maleje udział makrocyklicznych diamidów, z jednoczesnym wzrostem zawartości diamidów **(rac)-3.74** i **(rac)-3.75**.

### 3.6. Generowanie statycznych bibliotek kombinatoryjnych makrocyklicznych binaftyloamidów pod wysokim ciśnieniem

#### 3.6.1 Wprowadzenie

W tym miejscu miałem zamiar przeprowadzić porównie „bezpośrednie” składu statycznych bibliotek kombinatoryjnych makrocyklicznych binaftyloamidów, wygenerowanych pod atmosferycznym i wysokim ciśnieniem. Niestety, musiałem zrezygnować z takiego ujęcia tego zagadnienia, z prostej przyczyny. Biblioteki otrzymane pod ciśnieniem atmosferycznym generowane były w metanolu z dodatkiem metanolanu sodu, w temperaturze pokojowej. Przeprowadziłem analogiczne reakcje lecz w reżimie wysokociśnieniowym (pod ustalonym wcześniej ciśnieniem 10kbar). Niestety ester **(rac)-3.4** jest nierozpuszczalny w metanolu, czyli mieszanina reakcyjna była niejednorodna. Nie stanowiło to żadnego ograniczenia w reakcjach pod ciśnieniem atmosferycznym. Inaczej jednak było w reakcjach wysokociśnieniowych. Brak homogeniczności mieszaniny reakcyjnej powodował, iż reakcja pod ciśnieniem 10kbar nie zachodziła wydajnie (Tabela 3.22). Po 24h, reakcje w każdej z dwusubstratowych bibliotek kombinatoryjnych zachodziły z niską konwersją estru **(rac)-3.4** (od 16 do 44%). Wyniki te dyskwalifikowały użyte przeze mnie warunki reakcji wysokociśnieniowych. Zmuszony byłem do zrezygnowania z analiz porównawczych i znaleźć inny rozpuszczalnik do reakcji wysokociśnieniowych, który zapewniałby pełną rozpuszczalność substratów. W pierwszym podejściu postanowiłem

sprawdzić acetonitryl i wygenerowałem dwusubstratowe SBK bez użycia metanolanu sodu, lecz pod ciśnieniem 10kbar. Po 24h analizy HPLC wykazały, że mieszaniny poreakcyjne były bardzo zanieczyszczone. Zidentyfikowałem wprawdzie sygnały od spodziewanych produktów makrocyklicznych oraz zanik estru **(rac)-3.4**, jednakże na chromatogramie obecne były dziesiątki sygnałów od nieznanymi mi produktów (najprawdopodobniej krótkich liniowych oligomerów).

Tabela 3.22. Skład dwusubstratowych SBK otrzymanych w wyniku reakcji wyspokociśnieniowej (10kbar) w metanolu.

L.p.	Reagenty	Konwersja estru <b>(rac)-3.4</b> [%]	Skład bibliotek dwusubstratowych	
1	<b>3.5</b>	44	<b>(rac)-3.71</b> 100	- -
2	<b>2.1</b>	40	<b>(rac)-3.72</b> 100	<b>(rac)-3.76</b> 0
3	<b>(rac)-3.4</b> <b>3.6</b>	29	<b>(rac)-3.73</b> 100	- -
4	<b>3.7</b>	24	<b>(rac)-3.74</b> 89	<b>(rac)-3.77</b> 11
5	<b>3.8</b>	16	<b>(rac)-3.75</b> 91	<b>(rac)-3.78</b> 9

Skład biblioteki podany jest w proporcjach molowych pomiędzy produktami (diamidami i tetraamidami). W mieszaninach poreakcyjnych występowało wiele sygnałów od produktów ubocznych.

Rozwiązaniem tego problemu okazało się zastosowanie mieszaniny metanol-acetonitryl. Obecność metanolu pozwoliła na prawidłową preorganizację substratów i wydajny przebieg procesu makrocyklizacji, zaś acetonitryl umożliwiał otrzymanie homogenicznych mieszanin reakcyjnych. Najpierw zastosowałem mieszaninę metanol-acetonitryl w proporcji 1:1 (v/v) (Tabela 3.23). Uzyskałem dość dobre konwersje wyjściowego estru, a także nie stwierdziłem zanieczyszczeń pochodzących od reakcji konkurencyjnych. Chromatogramy były „czyste”, zawierały sygnały pochodzące wyłącznie od produktów makrocyklizacji i nieprzereagowanego estru. Jednakże starałem się tak dobrać warunki aby były najbardziej zbliżone do tych stosowanych pod ciśnieniem atmosferycznym. Dlatego przetestowałem jeszcze dwa układy rozpuszczalników tj. metanol-acetonitryl 4:1 oraz 3:1 (v/v).

Tabela 3.23. Skład bibliotek dwusubstratowych otrzymanych w wyniku reakcji wyspokociśnieniowej (10kbar) w mieszaninie metanol-acetonitryl 1:1 v/v.

L.p	Reagenty	Konwersja estru (rac)-3.4 [%]	Skład bibliotek dwusubstratowych	
1	<b>3.5</b>	86	(rac)-3.71 100,0	- -
2	<b>2.1</b>	85	(rac)-3.72 100,0	(rac)-3.77 0,0
3	<b>(rac)-3.4</b> <b>3.6</b>	57	(rac)-3.73 100,0	- -
4	<b>3.7</b>	76	(rac)-3.74 96,0	(rac)-3.78 4,0
5	<b>3.8</b>	82	(rac)-3.75 97,0	(rac)-3.79 3,0

Skład biblioteki podany jest w proporcjach molowych pomiędzy produktami (diamidami i tetraamidami).

W mieszaninie metanol-acetonitryl 4:1 (v/v) wytrącał się już ester, zatem odrzuciłem ten układ rozpuszczalników. Najlepsze zaś rezultaty uzyskałem dla mieszaniny metanol-acetonitryl 3:1 (v/v). Konwersja estru (rac)-3.4 oscylowała wokół wartości 90%, a na podstawie analiz HPLC stwierdziłem, że mieszaniny poreakcyjne były wolne od zanieczyszczeń. Na podstawie tych doświadczeń, wygenerowałem SBK makrocyclicznych binaftyloamidów pod ciśnieniem 10kbar w mieszaninie metanol-acetonitryl (3:1 v/v), prowadząc reakcje przez 24h (Tabele 3.24).

Tabela 3.24. Skład bibliotek dwusubstratowych otrzymanych w wyniku reakcji wyspokociśnieniowej (10kbar) w mieszaninie metanol-acetonitryl 3:1 v/v.

L.p.	Reagenty	Konwersja estru (rac)-3.4 [%]	Skład bibliotek dwusubstratowych	
1	<b>3.5</b>	89	(rac)-3.71 100,0	- -
2	<b>2.1</b>	95	(rac)-3.72 100,0	(rac)-3.77 0,0
3	<b>(rac)-3.4</b> <b>3.6</b>	89	(rac)-3.73 100,0	- -
4	<b>3.7</b>	94	(rac)-3.74 96,0	(rac)-3.78 4,0
5	<b>3.8</b>	94	(rac)-3.75 96,0	(rac)-3.79 4,0

Skład biblioteki podany jest w proporcjach molowych pomiędzy produktami (diamidami i tetraamidami).

### 3.6.2. Dwusubstratowe statyczne biblioteki kombinatoryjnej

Jak przedstawiłem w Tabeli 3.24, w ustalonych warunkach wygenerowałem pięć dwusubstratowych bibliotek kombinatoryjnych pod ciśnieniem 10kabr, w których jeden ekwiwalent estru **(rac)-3.4** reagował z jednym ekwiwalentem odpowiedniej diaminy. W wydajny sposób otrzymałem dwusubstratowe biblioteki kombinatoryjne, z konwersją estru wahającą się od 89 do 100%. Jedynie w dwóch bibliotekach (Tabela 3.24, L.p. 4, 5) stwierdziłem obecność makrocyklicznych tetra amidów na poziomie 4mol%.

### 3.6.3. Trójsubstratowe statyczne biblioteki kombinatoryjnej

Podobnie jak to miało miejsce w przypadku SBK makrocyklicznych binaftyloamidów pod ciśnieniem atmosferycznym, wygenerowałem dziewięć bibliotek kombinatoryjnych pod ciśnieniem 10kbar. Po dedkompresji do ciśnienia atmosferycznego (po 24h), analizowałem badane reakcje przy użyciu HPLC, a wyniki zebrałem w Tabeli 3.25.

Tabela 3.25. Trójsubstratowe SBK makrocyklicznych binaftyloamidów pod ciśnieniem 10kbar.

L.p.	Reagenty		1 bar, MeOH:MeCN 3:1, 24h					
			(1:1)	(2:2)	(1:1)	(2:2)	(2:2) <sup>hyb.</sup>	
1	<b>(rac)-3.4</b>	<b>2.53</b>	<b>(rac)-3.71</b>	-	<b>(rac)-3.72</b>	<b>(rac)-3.76</b>	<b>(rac)-3.83</b>	
			46	-	54	0	0	
2			<b>(rac)-3.71</b>	-	<b>(rac)-3.73</b>	-	<b>(rac)-3.84</b>	
		64	-	36	-	0		
3		<b>3.5</b>	<b>3.7</b>	<b>(rac)-3.71</b>	-	<b>(rac)-3.74</b>	<b>(rac)-3.77</b>	<b>(rac)-3.85</b>
				68,5		29	1	1,5
4		<b>3.8</b>	<b>(rac)-3.71</b>	-	<b>(rac)-3.75</b>	<b>(rac)-3.78</b>	<b>(rac)-3.86</b>	
				62	-	36	1	1
5		<b>2.53</b>	<b>3.7</b>	<b>(rac)-3.72</b>	<b>(rac)-3.76</b>	<b>(rac)-3.74</b>	<b>(rac)-3.77</b>	<b>(rac)-3.87</b>
			64,5	0	33	1	1,5	
6	<b>3.8</b>	<b>(rac)-3.72</b>	<b>(rac)-3.76</b>	<b>(rac)-3.75</b>	<b>(rac)-3.78</b>	<b>(rac)-3.88</b>		
			58	0	39,5	1	1,5	
7	<b>3.6</b>	<b>3.7</b>	<b>(rac)-3.73</b>	-	<b>(rac)-3.74</b>	<b>(rac)-3.77</b>	<b>(rac)-3.89</b>	
			48	-	48,5	1,5	2	
8	<b>3.8</b>	<b>(rac)-3.73</b>	-	<b>(rac)-3.75</b>	<b>(rac)-3.78</b>	<b>(rac)-3.90</b>		
			39,5	-	57,5	1,5	1,5	
9	<b>3.7</b>	<b>3.8</b>	<b>(rac)-3.74</b>	<b>(rac)-3.77</b>	<b>(rac)-3.75</b>	<b>(rac)-3.78</b>	<b>(rac)-3.91</b>	
			56,5	2	38,5	0,5	2,5	

Skład biblioteki podany jest w proporcjach molowych pomiędzy produktami (diamidami i tetraamidami). Konwersja estru **(rac)-3.4** we wszystkich bibliotekach wyniosła blisko 100%. (1:1)-makrocykliczne diamidy, (2:2)-makrocykliczne tetraamidy, (2:2)<sup>hyb.</sup>-makrocykliczne tetraamidy hybrydowe. **Wyszczególnione** są elementy stanowiące składnik główny dajen biblioteki.

Prawie we wszystkich bibliotekach (Tabela 3.25, L.p. 2, 3, 4, 5, 6 i 9) w największej ilości powstają makrocykliczne binaftyloamidy o najmniejszym pierścieniu. Wyjątek stanowią biblioteki „1” oraz „8”, w których produktem głównym są makrocykliczne diamidy o większym makropierścieniu. W bibliotece „7” zaś w prawie porównywalnej ilości powstają diamidy (**rac**)-**3.73** i (**rac**)-**3.74**. Dla par bibliotek (Tabela 3.25, L.p. 5 i 6 oraz 7 i 8), w których diaminy **2.53** i **3.6** konkurują w reakcjach z najdłuższymi diaminami (**3.7** lub **3.8**) obserwuje się, że krótsza diamina (**2.53**) jest bardziej konkurencyjna niż nieco dłuższa **3.6**, względem najdłuższych diamin. Inny ciekawy rezultat otrzymałem dla biblioteki, w której konkurują najdłuższe diaminy (Tabela 3.25, L.p. 9). Zaobserwowałem, że jeden atom tlenu, który różni te dwa związki, wpłynął znacząco na proporcję tworzących się makrocyklicznych diamidów.

#### 3.6.4. Czterosubstratowe SBK makrocyklicznych binaftyloamidów pod wysokim ciśnieniem

Czterosubstratowe biblioteki kombinatoryjne generowałem w wyniku reakcji jednego ekwiwalenta estru (**rac**)-**3.4** z trzema konkurującymi ze sobą diaminami, po jednym ekwiwalencie każda, w siedmiu kombinacjach pod ciśnieniem 10kbar i w ustalonej mieszance rozpuszczalników. Po 24h pod ciśnieniem 10kbar i dekompresji mieszaniny były analizowane przy użyciu HPLC, a rezultaty tych doświadczeń zebrałem w Tabeli 3.26.

Tabela 3.26. Czterosubstratowe SBK makrocyklicznych binaftyloamidów pod ciśnieniem 10kbar.

L.p.	Reagenty			1 bar, MeOH:MeCN 3:1, 24h								
				(1:1)	(2:2)	(1:1)	(2:2)	(1:1)	(2:2)	(2:2) <sup>hyb</sup>		
1	<b>2.53</b>	<b>3.7</b>	<b>3.7</b>	<b>3.71</b>	-	<b>3.72</b>	<b>3.76</b>	<b>3.74</b>	<b>3.77</b>	<b>3.83</b>	<b>3.85</b>	<b>3.87</b>
				40,5	0	36,5	0	21	0,5	0	0	1,5
2	<b>2.53</b>	<b>3.8</b>	<b>3.8</b>	<b>3.71</b>	-	<b>3.72</b>	<b>3.76</b>	<b>3.75</b>	<b>3.78</b>	<b>3.83</b>	<b>3.86</b>	<b>3.88</b>
				39,5	0	36	0	23	0,5	0	0	1
3	<b>3.5</b>	<b>3.6</b>	<b>3.7</b>	<b>3.71</b>	-	<b>3.73</b>	-	<b>3.74</b>	<b>3.77</b>	<b>3.84</b>	<b>3.85</b>	<b>3.89</b>
				49	0	23	0	26	1	0	0	1
4	<b>3.4</b>	<b>3.6</b>	<b>3.8</b>	<b>3.71</b>	-	<b>3.73</b>	-	<b>3.75</b>	<b>3.78</b>	<b>3.84</b>	<b>3.86</b>	<b>3.90</b>
				47,5	0	23	0	28	0,5	0	0	1
5	<b>3.7</b>	<b>3.8</b>	<b>3.8</b>	<b>3.71</b>	-	<b>3.74</b>	<b>3.77</b>	<b>3.75</b>	<b>3.78</b>	<b>3.85</b>	<b>3.86</b>	<b>3.91</b>
				46,5	0	24	0,5	26,5	0,5	0,5	0,5	1
6	<b>2.53</b>	<b>3.7</b>	<b>3.8</b>	<b>3.72</b>	<b>3.57</b>	<b>3.74</b>	<b>3.77</b>	<b>3.75</b>	<b>3.78</b>	<b>3.87</b>	<b>3.88</b>	<b>3.91</b>
				43	0	25	0,5	28,5	0,5	0,5	1	1
7	<b>3.6</b>	<b>3.7</b>	<b>3.8</b>	<b>3.73</b>	-	<b>3.74</b>	<b>3.77</b>	<b>3.75</b>	<b>3.78</b>	<b>3.89</b>	<b>3.90</b>	<b>3.91</b>
				28	0	32	1	36	0,5	0,5	0,5	1,5

Skład biblioteki podany jest w proporcjach molowych pomiędzy produktami (diamidami i tetraamidami). Konwersja estru (**rac**)-**3.4** we wszystkich bibliotekach wyniosła blisko 100%. (1:1)-makrocykliczne diamidy, (2:2)-makrocykliczne tetraamidy, (2:2)<sup>hyb</sup>-makrocykliczne tetraamidy hybrydowe. Wszystkie związki otrzymane są w postaci racemiczne (rac). Wyszczególnione są elementy stanowiące składnik główny dajen biblioteki.



Prawie we wszystkich bibliotekach (Tabela 3.26, L.p. 1-6) powstało najwięcej makrocyklicznych diamidów o najmniejszym makropierścieniu (odpowiednio **(rac)-3.71** i **(rac)-3.72**). Z tendencji tej „wyłamuje się” jedynie ostatnia biblioteka (Tabela 3.26, L.p. 9), dla której najdłuższa diamina (**3.8**) „wygrywa” z pozostałymi diaminami w reakcjach konkurencyjnych z estrem **(rac)-3.4**. Dwie pierwsze biblioteki, tj. Tabela 3.26, L.p. 1 i 2 są niemal identyczne, podobnie jak biblioteki oznaczone numerami „3” i „4”. Świadczy to o tym, że najdłuższe diaminy **3.7** lub **3.8**, w reakcjach konkurencyjnych z tymi samymi krótszymi diaminami, zachowują się podobnie. Reakcje, w których jednocześnie najdłuższe diaminy konkurują z krótszymi w jednej reakcji (Tabela 3.26, L.p. 5, 6, 7) obserwuje się, że wraz ze zwiększaniem długości łańcucha zmienianej aminy, maleje zawartość diamidów tworzonych przez te diaminy, a zawartość diamidów **(rac)-3.74** i **(rac)-3.75** wzrasta.

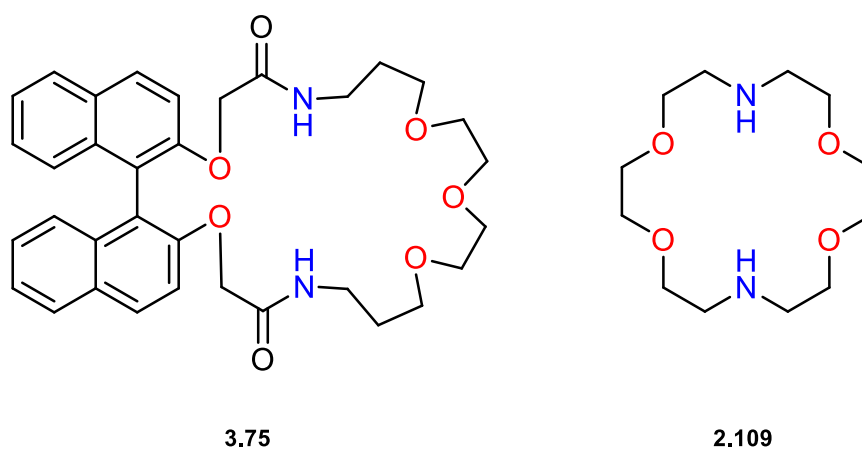
#### 3.6.5. Podsumowanie

W trakcie moich badań wygenerowałem trzy rodzaje statycznych bibliotek kombinatoryjnych makrocyklicznych binaftyloamidów tj. dwu-, trój- i czterosubstratowe, używając dwóch różnych zestawów warunków: 1<sup>o</sup> metanol jako rozpuszczalnik, metanolan sodu jako zasada, **ciśnienie atmosferyczne**; 2<sup>o</sup> mieszanina rozpuszczalników metanol-acetonitryl 3:1 (v/v), bez żadnych dodatków, **wysokie ciśnienie (10kbar)**. Ze względu na to, iż stosowane warianty warunków generowania bibliotek, różnią się więcej niż jednym parametrem, ograniczyłem się jedynie do ich pośredniego porównania. Pod ciśnieniem atmosferycznym prawie we wszystkich przypadkach, kiedy stosowałem najkrótszą diamine **3.5**, jako produkt dominujący powstawał diamid **(rac)-3.71**. W pozostałych przypadkach, stosując długie diaminy, zaobserwowałem dominację dużych makrocyklicznych amidów pochodzących od najdłuższych diamin (**(rac)-3.74** lub **(rac)-3.75**). Ponadto wraz ze zwiększającą się złożonością bibliotek (od dwu- do czterosubstratowych) malała zawartość makrocyklicznych tetraamidów, na rzecz diamidów. Z kolei, w przypadku zastosowania warunków wysokociśnieniowych, w złożonych bibliotekach kombinatoryjnych (trój- i czterosubstratowych), prawie we wszystkich przypadkach najchętniej tworzyły się makrocykliczne diamidy o najmniejszym pierścieniu (**(rac)-3.71** lub **(rac)-3.72**). Wraz ze wzrostem złożoności biblioteki (od dwu- do czterosubstratowych), podobnie jak pod

ciśnieniem atmosferycznym, malała zawartość makrocyklicznych tetraamidów. Podsumowując stosowane przez mnie warunki makrocyklizacji stwierdzić mogę, iż wysokie ciśnienie sprzyja powstawaniu mniejszych makrocyklicznych diamidów, jak również zmniejsza zawartość makrocyklicznych tetraamidów. Dlatego też, w celu uzyskania bibliotek o większej zawartości makrocyklicznych związków o mniejszej luce (diamidy pochodzące od krótszych diaminy) oraz o mniejszej zawartości makrocyklicznych tetraamidów, powinno korzystać się z podejścia wysokociśnieniowego. Stosowanie ciśnienia atmosferycznego i metanolanu sodu jako katalizatora skutkuje większą różnorodnością elementów bibliotek kombinatoryjnych. Przypominam, że ze względów ekonomicznych badania prowadziłem na związkach racemicznych. W celu stwierdzenia „stabilności optycznej”, dokonałem porównania skręcalności związku (**R**)-**3.75** otrzymanego pod ciśnieniem atmosferycznym metodą ICHOPAN II oraz pod ciśnieniem 10kbar w mieszaninie rozpuszczalników metanol-acetonitryl 3:1 (v/v). Nie zaobserwowałem zmian skręcalności stosując oba te warianty.

### 3.7. Wpływ dodatku soli na proces makrocyklizacji binaftyloamidów

W tej części mojej pracy, chciałbym skupić uwagę na wpływie dodatków, które mogłyby pełnić funkcję templatów dla prostych dwusubstratowych bibliotek kombinatoryjnych. Makrocykliczne binaftyloamidy zawierają w swojej strukturze wiele atomów tlenu, przez co ich struktura podobna jest do struktury klasycznych diazakoronandów (Rysunek 3.11, **3.75** vs **2.109**).



Rysunek 3.11

Postanowiłem więc użyć sole, zbudowane z kationów o różnym promieniu jonowym, tj.  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$  oraz  $\text{NH}_4^+$ , aby przetestować w jaki sposób wpływają one na proces makrocyklizacji. Wybrałem dwa rodzaje przeciwjonów dla potencjalnych templatów kationowych: anion tetrafenyloboranowy ( $\text{Ph}_4\text{B}^-$ ) oraz anion nadchloranowy ( $\text{ClO}_4^-$ ). Są to duże, rozbudowane przestrzennie aniony, które powodują rozluźnienie pary jonowej i lepsze udostępnienie kationów jako indywiduów templatowych. Ponadto, sole te są bardzo dobrze rozpuszczalne w metanolu, dzięki czemu możliwe było zachowanie homogeniczności układów reakcyjnych.

We wszystkich doświadczeniach stosowałem jeden ekwiwalent soli na jeden ekwiwalent zarówno estru (**rac**)-**3.4** jak i diaminy (**2.53**, **3.5-3.8**). Z oczywistych powodów, w reakcjach templatowanych, nie stosowałem metanolanu sodu, który znacznie je przyspiesza. Jako punkt odniesienia względem reakcji z dodatkami soli, posłużyłem się reakcjami samego estru (**rac**)-**3.4** z diaminami, w czystym metanolu. Przebieg reakcje kontrolowałem przy użyciu wysokosprawnej chromatografii cieczowej po 24 godzinach (Tabela 3.27), a następnie po 30 dniach (Tabela 3.28).

Tabela 3.27. Postęp reakcji makrocyklizacji estru (**rac**)-**3.4** z diaminami (**2.1-3.8**) w obecności soli po 24 godzinach.

Reagenty	Brak dodatku			$\text{NaBPh}_4$			$\text{KBPh}_4$			$\text{NH}_4\text{BPh}_4$			
	Konw. [%]	[1:1]	[2:2]	Konw. [%]	[1:1]	[2:2]	Konw. [%]	[1:1]	[2:2]	Konw. [%]	[1:1]	[2:2]	
<b>3.5</b>	2,5	100	0	3,8	100	0	2,3	100	0	0	0	0	
<b>2.53</b>	1,1	100	0	4,1	100	0	2,4	100	0	0	0	0	
<b>3.4</b>	<b>3.6</b>	2,4	100	0	3,8	100	0	2,4	100	0	0	0	0
	<b>3.7</b>	1,6	100	0	3,2	100	0	2	100	0	0	0	0
	<b>3.8</b>	4,4	100	0	6,5	100	0	4	100	0	0	0	0
Reagenty	Brak dodatku			$\text{NaClO}_4$			$\text{KClO}_4$			$\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$			
	Konw. [%]	[1:1]	[2:2]	Konw. [%]	[1:1]	[2:2]	Konw. [%]	[1:1]	[2:2]	Konw. [%]	[1:1]	[2:2]	
<b>3.5</b>	2,5	100	0	4,3	100	0	2,5	100	0	1,6	100	0	
<b>2.53</b>	1,1	100	0	3,7	100	0	3,1	100	0	1	100	0	
<b>3.4</b>	<b>3.6</b>	2,4	100	0	3,7	100	0	3,3	100	0	1	100	0
	<b>3.7</b>	1,6	100	0	2,8	100	0	3,4	100	0	0	0	0
	<b>3.8</b>	4,4	100	0	6,5	100	0	5,3	100	0	0	0	0

Oznaczenia [1:1] oraz [2:2] symbolizują odpowiednio diamid oraz tetraamid. Skład produktów wyrażono w poroporcjach molowych.

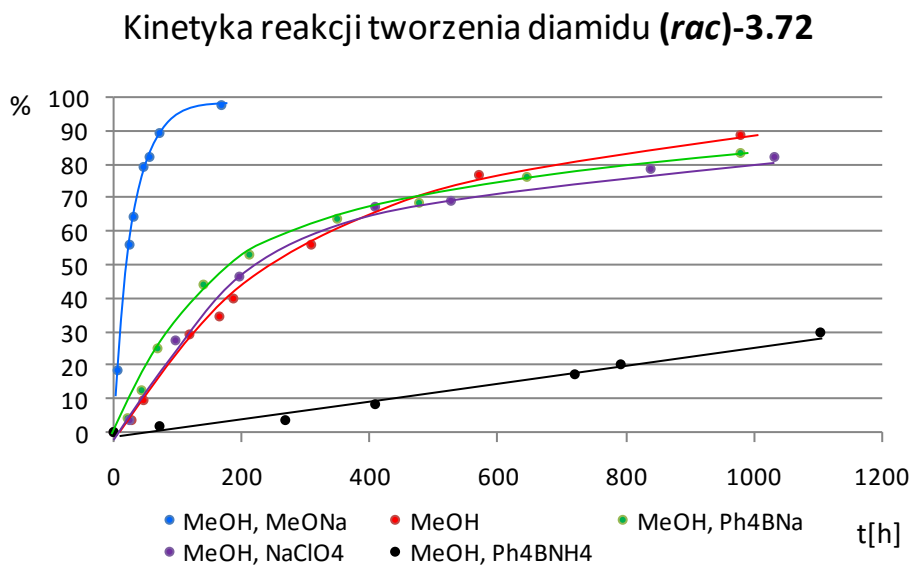
Tabela 3.28. Postęp reakcji makrocyklizacji estru (**rac**)-**3.4** z diaminami (**2.1-3.8**) w obecności soli po 30 dniach.

Reagenty	Brak dodatku			NaBPh <sub>4</sub>			KBPh <sub>4</sub>			NH <sub>4</sub> BPh <sub>4</sub>		
	Konw. [%]	[1:1]	[2:2]	Konw. [%]	[1:1]	[2:2]	Konw. [%]	[1:1]	[2:2]	Konw. [%]	[1:1]	[2:2]
<b>3.5</b>	84,7	100	0	76,3	100	0	71	100	0	61,7	100	0
<b>2.53</b>	73,9	100	0	75,3	100	0	73,2	100	0	6,3	100	0
<b>3.4</b> <b>3.6</b>	81,1	100	0	83,9	100	0	47,4	100	0	16,2	100	0
<b>3.7</b>	85,0	88,2	11,8	85,6	88,8	11,2	80,8	88,2	11,8	1	100	0
<b>3.8</b>	89,3	88,9	11,1	91,6	64,2	35,8	92,7	89,3	10,7	17,5	98,6	1,4
Reagenty	Brak dodatku			NaClO <sub>4</sub>			KClO <sub>4</sub>			Mg(ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>		
	Konw. [%]	[1:1]	[2:2]	Konw. [%]	[1:1]	[2:2]	Konw. [%]	[1:1]	[2:2]	Konw. [%]	[1:1]	[2:2]
<b>3.5</b>	84,7	100	0	76,3	100	0	57,3	100	0	33,3	100	0
<b>2.53</b>	73,9	100	0	84,7	100	0	86,4	100	0	44,3	100	0
<b>3.4</b> <b>3.6</b>	81,1	100	0	88,2	100	0	85,3	100	0	35,8	100	0
<b>3.7</b>	85,0	88,2	11,8	92,5	88,8	11,2	90,6	91,0	9,0	10,5	100	0
<b>3.8</b>	89,3	88,9	11,1	90,0	87,3	12,7	87,8	88,4	11,6	16,2	100	0

Oznaczenia [1:1] oraz [2:2] symbolizują odpowiednio diamid oraz tetraamid. Skład produktów wyrażono w proporcjach molowych. Kolorem zielonym oznaczono reakcje w których konwersja diestru wyniosła przynajmniej o 5% więcej niż w reakcji bez udziału soli.

Po 24 godzinach, prawie we wszystkich przypadkach następuje niewielkie przyspieszenie reakcji, co stwierdziłem na podstawie zwiększonej konwersji estru (**rac**)-**3.4**. Jako jedyny wyjątek stanowi reakcja z dodatkiem tetrafenyloboranu amonu, w której w ogóle nie stwierdziłem obecności produktów. Po 30 dniach natomiast, jedynie dla dwóch soli zaobserwowałem zwiększenie konwersji estru o wartość większą niż 5%. Są to reakcje z użyciem diamin **2.53**, **3.6** oraz **3.7**, prowadzone w obecności nadchloranu sodu oraz reakcje z użyciem diamin **2.1** i **3.7** (w obecności nadchloranu potasu) (Tabela 3.31, wartości oznaczone na zielono). W reakcjach w których powstają tetraamidy, nie następuje zmiana ich zawartości pod wpływem soli. We wszystkich przypadkach stosunek molowy diamidu do tetraamidu oscyluje wokół wartości 89:11. Reakcją wyróżniającą się na tle pozostałych jest ta, w której zastosowałem dodatek Ph<sub>4</sub>BNH<sub>4</sub>. Z danych tych wynika, że kation amonowy wyraźnie hamuje makrocyklizację, gdyż poza reakcją z diaminą **3.5**, w reszcie przypadków konwersja estru po 30 dniach nie osiąga nawet 20%, a dla aminy **3.7** wynosi zaledwie 1%.

W kolejnym etapie prowadzonych przeze mnie badań, postanowiłem sprawdzić w jaki sposób, wybrane sole wpływają na kinetykę reakcji modelowej tj. reakcji diestru (*rac*)-**3.4** z diaminą **2.53** (Rysunek 3.12).



Rysunek 3.12

Jak już wspomniałem, metanolan sodu przyspiesza reakcję makrocyklizacji. Już po 200 godzinach stwierdziłem całkowity zanik estru, a w mieszaninie reakcyjnej znajdował się głównie makrocykliczny diamid (*rac*)-**3.72**. Zarówno nadchloran, jak i tetrafenyloboran sodu, początkowo nieznacznie przyspieszają reakcję, jednakże po około 475h zachodziło lekkie jej spowolnienie. Na podstawie analizy krzywych kinetycznych wnioskuję, że dodatek tak nadchloranu, jak i tetrafenyloboranu sodu nie wpływa na proces makrocyklizacji. Stwierdzić zatem można, że badane przeze mnie reakcje zachodzą podobnie do reakcji prowadzonych bez jakiegokolwiek dodatku. Wyjątek stanowi sól amonowa, której dodatek wyraźnie wpływa na hamowanie procesu makrocyklizacji. Postulować zatem można inhibicyjny charakter kationu amonowego. Zaintrygowany tymi wynikami postanowiłem sprawdzić jak sole tetraalkiloamoniowe wpływają na reakcję makrocyklizacji. W tym celu przeprowadziłem reakcje estru (*rac*)-**3.4** z diaminą **3.7**, w obecności różnych soli amoniowych. Wyniki doświadczeń zebrałem w Tabeli 3.29.

Tabela 3.29. Wpływ soli amoniowych na proces makrocyklizacji estru (**rac**)-**3.4** i diaminą **3.7** po 30 dniach.

L. p.	Dodana sól	Konwersja diestru ( <b>rac</b> )- <b>3.4</b>	Proporcja molowa produktów	
			Diamid ( <b>rac</b> )- <b>3.74</b>	Tetraamid ( <b>rac</b> )- <b>3.77</b>
1	brak	85	88	12
2	TBA <sup>+</sup> Cl <sup>-</sup>	97	87	13
3	TBA <sup>+</sup> Br <sup>-</sup>	97	87	13
4	TBA <sup>+</sup> I <sup>-</sup>	97	87	13
5	TBA <sup>+</sup> HSO <sub>4</sub> <sup>-</sup>	43	97	3
6	TPA <sup>+</sup> Cl <sup>-</sup>	96	87	13

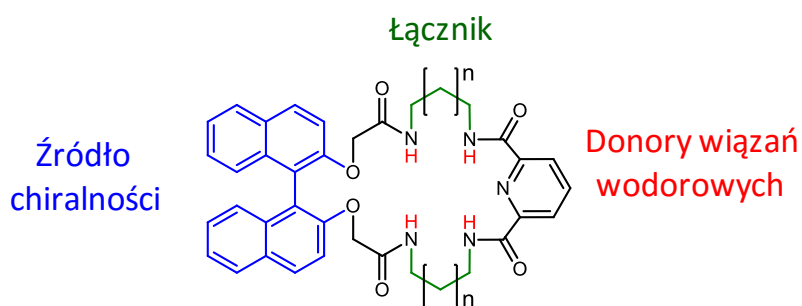
Wszystkie sole TBA<sup>+</sup> będące halogenkami, oraz sól TPA<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup> nie wykazują negatywnego wpływu na proces makrocyklizacji estru (**rac**)-**3.4** z diaminą **3.7**. We wszystkich tych przypadkach widzimy wręcz wzrost wydajności reakcji po 30 dniach do około 97%, w porównaniu z reakcją bez żadnych dodatków (85%). Wyjątek stanowi jedynie wodorosiarczan TBA. Dla tej soli obserwowałem spadek szybkości reakcji makrocyklizacji. Konwersja estru po 30 dniach wyniosła zaledwie 43%.

### 3.8. Badanie właściwości kompleksujących makrocyklicznych binaftyłowych receptorów anionów

#### 3.8.1. Wprowadzenie

Na wstępie moich badań założyłem, że będę mógł wykorzystać otrzymane przeze mnie związki do testowania chiralnego rozpoznania kationów i anionów. Znanych jest wiele receptorów syntetycznych, używanych w rozpoznaniu chiralnych kationów.<sup>53,62,63</sup> Natomiast dużo gorsza sytuacja jest na polu badawczym związanym z chiralnym rozpoznaniem anionów. Z tego powodu zdecydowałem się skoncentrować właśnie na tym zagadnieniu. Dlatego też, w finalnej części mojej dysertacji, celem było otrzymanie nowych, chiralnych makrocyklicznych receptorów na aniony karboksylanowe i badanie rozpoznania chiralnego z ich udziałem. Jako źródło chiralności wykorzystałem strukturę 1,1'-*bis*-2-naftolu, którą we względnie łatwy sposób, jak pokazałem wcześniej, można wbudować do cząsteczki receptora. Wiązanie anionów odbywa się na zasadzie oddziaływań pomiędzy ujemnie naładowanym gościem, a elektrycznie obojętną cząsteczką gospodarza, w strukturze którego

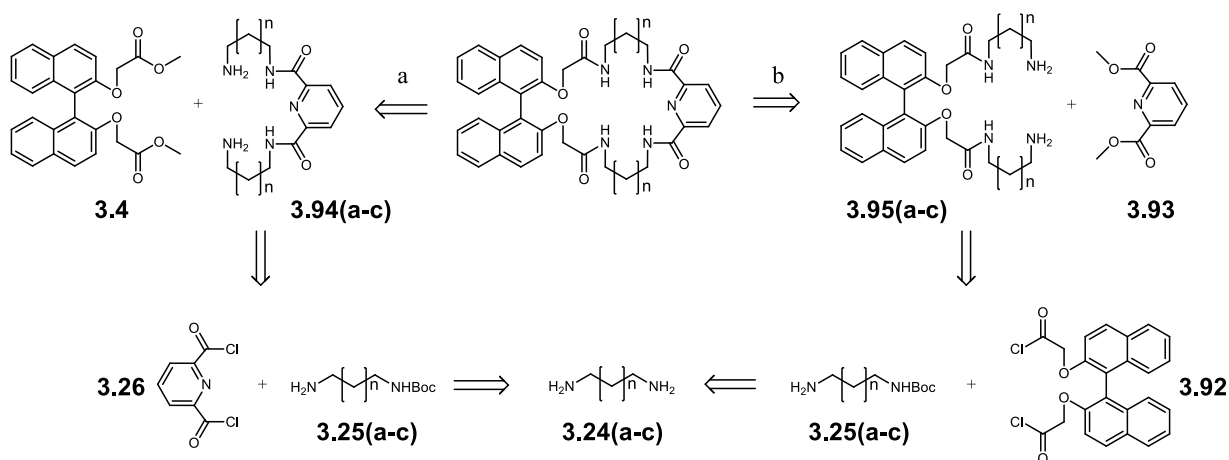
znajdują się grupy amidowe, aktywne jako donory wiązań wodorowych. Schematyczną strukturę takiego receptora przedstawiłem na Rysunku 3.13.



Rysunek 3.13

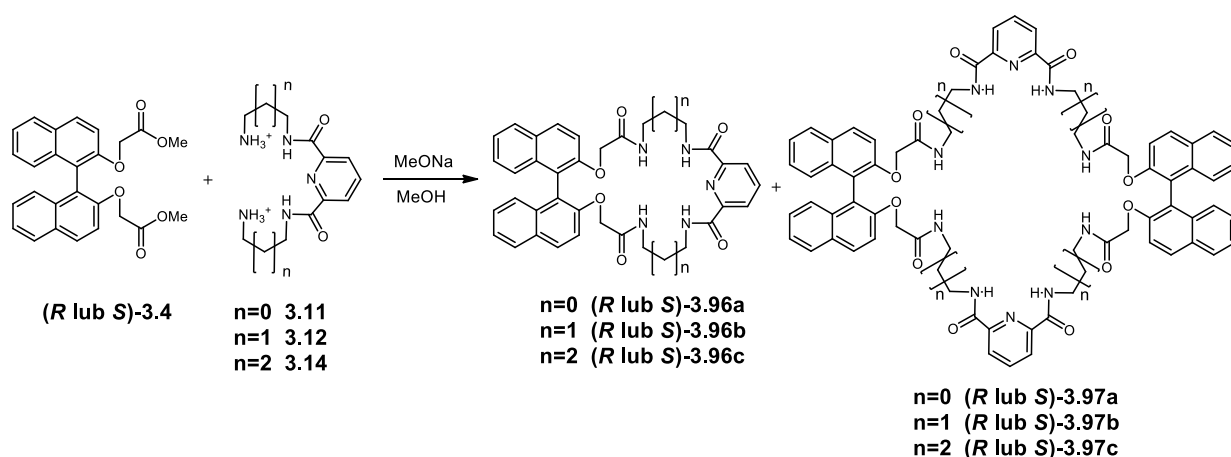
W tym miejscu chciałbym podkreślić, że opracowane przeze mnie metody syntezy związków makrocyklicznych zawierające fragmenty binaftyłowe jako źródło chiralności, mogą być używane również w konstrukcji chiralnych receptorów kationów. Wystarczy otrzymane w wyniku makrocyklizacji, metodą ICHOPAN II, związki (Tabele 3.14, 3.15), poddać klasycznej redukcji kompleksem  $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$  (BMS).

Z analizy retrosyntetycznej wynika (Schemat 3.9), że związki pokazane na Rysunku 3.13 można otrzymać w dwojaki sposób. Pierwszy z nich to reakcja podwójnego amidowania estru **3.4** z użyciem odpowiedniej diaminy **3.94**, będącej pochodną kwasu dipikolinowego. Drugi sposób to reakcja estru kwasu dipikolinowego **3.93** z diaminą **3.95**, będącą pochodną binaftolu. Zważywszy na to, że dysponowałem już diestrem **3.4**, wybrałem ścieżkę „a”.



Schemat 3.9

Z użyciem przedstawionych wyżej substratów, tj. esterów **(R)**- lub **(S)**-**3.4** oraz dichlorowodorków **3.11**, **3.12** i **3.14**, przeprowadziłem reakcje makrocyklizacji w metanolu, w obecności czterech ekwiwaleńców metanolanu sodu. Dwa ekwiwalenty soli służą do uwolnienia *in situ* diaminy **3.97(a-c)**, natomiast kolejne dwa pełniły rolę czynników katalizujących proces makrocyklizacji na drodze podwójnego amidowania. W wyniku opisanych wyżej procedur, otrzymałem odpowiednie makrocykliczne tetraamidy **3.96(a-c)** i oktaamidy **3.97(a-c)** (Schemat nr 3.17), a wyniki tych doświadczeń przedstawiłem w Tabelach 3.30 i 3.31.



Schemat 3.10

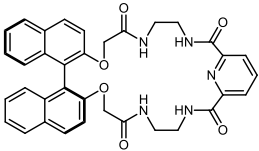
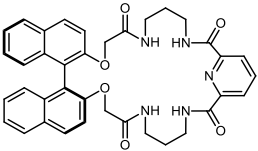
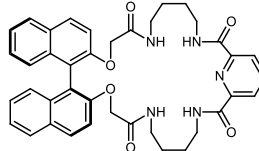
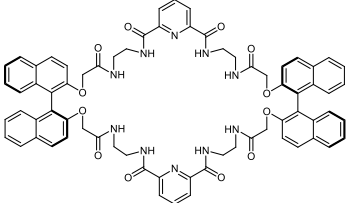
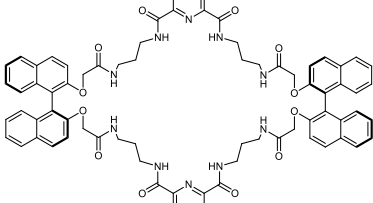
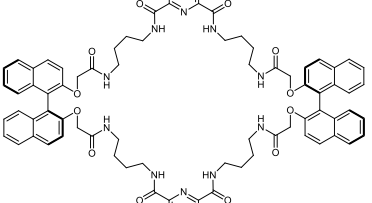
Tabela 3.30. Wyniki makrocyklizacji diestru **(R)**-**3.4** z dichlorowodorkami **3.11**, **3.12** i **3.14**.

<b>(R)</b>		
<p><b>(R)-3.96a 40% (17%)</b></p>	<p><b>(R)-3.96b 50% (19%)</b></p>	<p><b>(R)-3.96c 32% (7%)</b></p>
<p><b>(R,R)-3.97a 17% (7%)</b></p>	<p><b>(R,R)-3.97b 10% (4%)</b></p>	<p><b>(R,R)-3.97c 11% (3%)</b></p>

Wydajność makrocyklizacji; Wydajność całkowita wieloetapowych syntez;



Tabela 3.31. Wyniki makrocyklizacji estru **(S)**-**3.4** z dichlorowodorkami **3.11**, **3.12** i **3.14**.

<b>(S)</b>		
 <p><b>(S)</b>-<b>3.96a</b> <b>48%</b> (<b>21%</b>)</p>	 <p><b>(S)</b>-<b>3.96b</b> <b>60%</b> (<b>24%</b>)</p>	 <p><b>(S)</b>-<b>3.96c</b> <b>35%</b> (<b>9%</b>)</p>
 <p><b>(S,S)</b>-<b>3.97a</b> <b>4%</b> (<b>2%</b>)</p>	 <p><b>(S,S)</b>-<b>3.97b</b> <b>12%</b> (<b>5%</b>)</p>	 <p><b>(SS,S)</b>-<b>3.97c</b> <b>10%</b> (<b>2%</b>)</p>

Wydajność makrocyklizacji; Wydajność całkowita wieloetapowych syntez;

Powyższe rezultaty wskazują na dość dobrą powtarzalność reakcji, stosując enancjomery estru **3.4**. Tetraamidy **3.96a** otrzymałem z wydajnościami równymi 40 i 48%, **3.96b** - 50 i 60% zaś **3.96c** - 32 i 35%, odpowiednio dla enancjomeru *R* i *S*. Oktaamidy **3.97a** otrzymałem z wydajnościami 17% dla enancjomeru *R*, i 4% dla *S*. Oktaamidy **3.97b** wydzieliłem z wydajnościami 10 i 12% podobnie jak w przypadku **3.97c** (10 i 11%, odpowiednio dla enancjomerów *R* i *S*). Wszystkie produkty oczyszczałem na drodze chromatografii kolumnowej, a następnie dodatkowo przez wytrącenie ich eterem dietylowym z roztworu chlorku metylenu.

### 3.8.2. Badanie właściwości kompleksotwórczych otrzymanych chiralnych receptorów z udziałem achiralnych anionów

Otrzymane przeze mnie receptory (**3.96a**, **3.96b** oraz **3.96c**) w formie racemicznej postanowiłem sprawdzić w kompleksowaniu achiralnych prostych anionów. Stałe kompleksowania gość-receptor wyznaczyłem na podstawie miareczkowań kontrolowanych spektroskopią  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz) wykorzystując program HypNMR2008. Jako reprezentantów anionów nieorganicznych wybrałem  $\text{Cl}^-$  (sferyczny) oraz  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$  (tetraedryczny). Jako proste achiralne aniony karboksylanowe wybrałem  $\text{AcO}^-$  (trygonalny) oraz  $\text{BzO}^-$  (pseudotrygonalny). Wszystkie sole zawierały kation tetra-*n*-butylo amoniowy (*n*-

Bu<sub>4</sub>N<sup>+</sup>) jako przeciwjon. Badania przeprowadziłem w deuterowanym DMSO z dodatkiem 0,5% wody. Dimetylosulfotlenek jest polarny i konkurencyjny względem anionu soli, dzięki czemu można było zapobiec otrzymywaniu zbyt wysokich stałych trwałości, których wartości powyżej 10 000 są obciążone już dużym błędem<sup>64</sup>. Jednakże w przypadku moich receptorów niepokój ten okazał się niesłuszny. Stałe kompleksowania dla wyżej przytoczonych anionów w DMSO-d<sub>6</sub> są bardzo niskie, co zaprezentowałem w Tabeli 3.32.

Tabela 3.32. Stałe kompleksowania achiralnych anionów w DMSO-d<sub>6</sub> + 0,5% H<sub>2</sub>O.

Gość	Receptor		
	<i>(rac)</i> -3.96a	<i>(rac)</i> -3.96b	<i>(rac)</i> -3.96c
Cl <sup>-</sup> TBA <sup>+</sup>	13	35	8
H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> <sup>-</sup> TBA <sup>+</sup>	121	136	143
AcO <sup>-</sup> TBA <sup>+</sup>	90	82	60
BzO <sup>-</sup> TBA <sup>+</sup>	25	29	25

Jedynie dla diwodoroortofosforanu TBA, stałe kompleksowania przekroczyły wartość 100 dla wszystkich badanych receptorów. Do dalszych badań tych receptorów postanowiłem zmienić rozpuszczalnik na mniej konkurencyjny deuterowany aceton (Me<sub>2</sub>CO-d<sub>6</sub>). Miareczkowania z użyciem tego rozpuszczalnika (kontrolowane spektroskopią <sup>1</sup>H NMR) przeprowadziłem już tylko dla anionu benzoesanowego. Wybrałem tę sól, gdyż ma ona zbliżony rozmiar do chiralnych soli karboksylanowych, które miałem zamiar użyć do badania rozpoznania chiralnego. Wyniki tych miareczkowań zestawiałem w Tabeli 3.33.

3.33. Stałe kompleksowania anionu benzoesanowego w Me<sub>2</sub>CO-d<sub>6</sub> + 0,5% H<sub>2</sub>O.

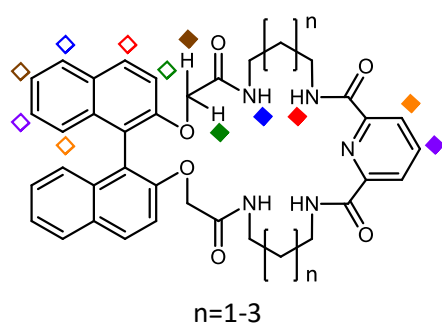
Gość	Receptor		
	<i>(rac)</i> -3.96a	<i>(rac)</i> -3.96b	<i>(rac)</i> -3.96c
BzO <sup>-</sup> TBA <sup>+</sup>	916	618	972

Porównując wartości kompleksowania anionu benzoesanowego w deuterowanym DMSO z deuterowanym acetonem widać, że w tym drugim rozpuszczalniku stałe wzrastają 36-krotnie dla receptora **3.96a**, 21-krotnie dla **3.96b** oraz aż 38-krotnie dla receptora **3.96c**. Dla wszystkich receptorów stechiometria wiązania gospodarz-gość wyniosła 1:1, co zostało potwierdzone badaniem metodą Joba.

### 3.8.3. Badanie rozpoznania chiralnego anionów karboksylanowych

Rozpoznanie chiralne anionów jest jednym z ważniejszych zagadnień współczesnej chemii supramolekularnej.<sup>58,65,66</sup> W dość łatwy sposób można zaprojektować dobre receptory na achiralne aniony, których kształt jest regularny (np. sferyczne halogenki). Rozpoznanie chiralne anionów karboksylanowych o nieregularnej strukturze cząsteczkowej, jest już dużym wyzwaniem. W poprzednim rozdziale wykazałem, że otrzymane przeze mnie receptory makrocycliczne (**3.96a–3.96c**), dość dobrze kompleksują achiralne aniony w deuterowanym acetonie. Kolejnym etapem moich badań było zastosowanie ich do rozpoznania chiralnego, we wcześniej opracowanych przeze mnie warunkach. Jako obiekty pomiarowe wybrałem chiralne sole tetra-*n*-butyloamoniowe *N*-zabezpieczonych aminokwasów (**3.98–3.102**), kwau migdałowego (**3.103** i jego *O*-metylowej pochodnej **3.104**) (Tabela 3.34).

Przeprowadziłem szereg miareczkowań kontrolowanych <sup>1</sup>H NMR i na podstawie przesunięć chemicznych wybranych protonów w receptorach (Rysunek 3.14), byłem w stanie wyznaczyć stałe kompleksowania oraz obliczyć selektywność termodynamiczną ( $\alpha_T$ ), określającą stopień rozpoznania chiralnego, zdefiniowaną jako iloraz stałych kompleksowania danego receptora z enancjomerami badanej molekuly będącej gościem (Wzór 3.1).



Rysunek 3.14

$$\alpha_T = \frac{K_R}{K_S} \text{ lub } \frac{K_S}{K_R}$$

Wzór 3.1

Szczegóły proceduralne i dane z miareczkowań zamieściłem w podrozdziale 5.6 (Część eksperymentalna).

Tabela 3.34. Sole TBA / chiralne aniony karboksylanowe - obiekty do badania rozpoznania chiralnego.

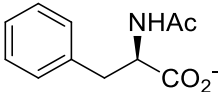
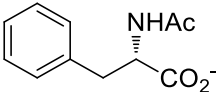
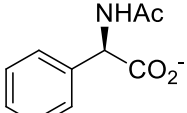
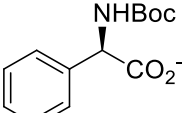
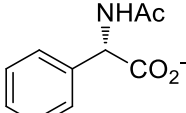
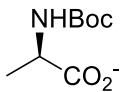
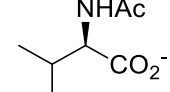
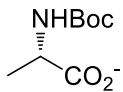
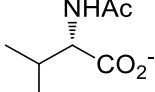
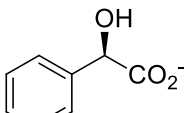
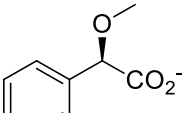
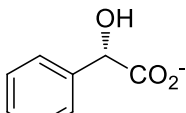
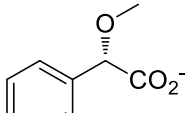
Aminokwasy	Szereg D		Szereg L			
	aromatyczne	 <b>(D)-3.98</b>	 <b>(L)-3.98</b>	 <b>(D)-3.99</b>	 <b>(D)-3.100</b>	 <b>(L)-3.99</b>
alifatyczne	 <b>(D)-3.101</b>	 <b>(D)-3.102</b>	 <b>(L)-3.101</b>	 <b>(L)-3.102</b>		
Migdalany	 <b>(D)-3.103</b>	 <b>(D)-3.104</b>	 <b>(L)-3.103</b>	 <b>(L)-3.104</b>		

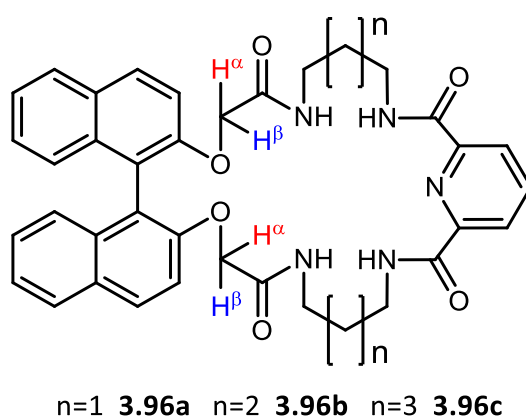
Tabela 3.35. Stałe kompleksowania (K) i rozpoznanie chiralne ( $\alpha_T$ ) dla receptorów **(R)-3.97(a-c)** i soli **3.98-3.104**.

L.p.	Sól TBA	<b>(R)-3.97a</b>		<b>(R)-3.97b</b>		<b>(R)-3.97c</b>	
		K	$\alpha_T$	K	$\alpha_T$	K	$\alpha_T$
1	<b>3.98</b>	$K_D = 504$ $K_L = 334$	<b>1.51</b>	$K_D = 256$ $K_L = 202$	1.26	$K_D = 407$ $K_L = 286$	<b>1.42</b>
2	<b>3.99</b>	$K_D = 342$ $K_L = 340$	1.00	$K_D = 181$ $K_L = 109$	<b>1.66</b>	$K_D = 410$ $K_L = 431$	1.05
3	<b>3.100</b>	$K_D = 328$ $K_L = 305$	1.07	$K_D = 173$ $K_L = 204$	1.18	$K_D = 407$ $K_L = 417$	1.02
4	<b>3.101</b>	$K_D = 334$ $K_L = 307$	1.09	$K_D = 170$ $K_L = 173$	1.01	$K_D = 354$ $K_L = 328$	1.08
5	<b>3.102</b>	$K_D = 372$ $K_L = 296$	1.25	$K_D = 221$ $K_L = 191$	1.15	$K_D = 395$ $K_L = 306$	1.29
6	<b>3.103</b>	$K_D = 261$ $K_L = 213$	1.22	$K_D = 114$ $K_L = 119$	1.04	$K_D = 270$ $K_L = 239$	1.13
7	<b>3.104</b>	$K_D = 842$ $K_L = 818$	1.03	$K_D = 470$ $K_L = 440$	1.07	$K_D = 886$ $K_L = 754$	1.17

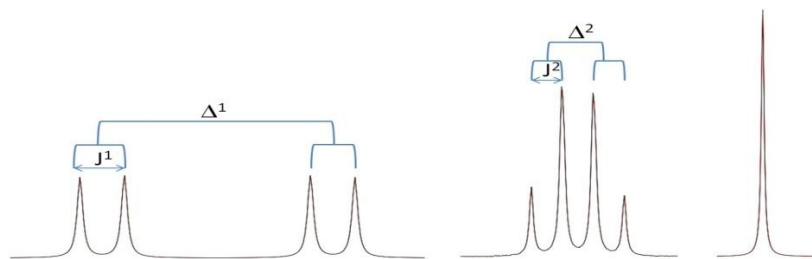
Miareczkowania kontrolowane  $^1\text{H NMR}$ , 400 MHz, aceton- $d_6$  + 0,5%  $\text{H}_2\text{O}$ . Stałe kompleksowania wyznaczone za pomocą programu HypNMR. Błędy przy wyznaczaniu stałej nie przekraczały 10%.

Najlepsze rezultaty w rozpoznaniu chiralnym, wybranych przez mnie  $\alpha$ -aminokwasów i  $\alpha$ -hydroksykwasów, otrzymałem dla N-acetylofenyloalaninianu TBA (**3.98**) i dla N-acetylofenyloglicynianu TBA (**3.99**) (Tabela 3.35, L.p. 1, 2). Receptory (**R**)-**3.96a** i (**R**)-**3.96c** wykazują zdolność do rozpoznania enancjomerów związku **3.98**, z selektywnością rzędu odpowiednio 1,51 oraz 1,42. Jedynie receptor (**R**)-**3.96b** ma zdolność rozpoznania enancjomerów N-acetylowanego fenylglicynianu TBA (**3.99**), dla którego selektywność termodynamiczna wyniosła 1,66 (Tabela 3.35, L.p. 2). W pozostałych przypadkach otrzymałem wyniki wskazujące na niewielką lub wręcz brak zdolności rozpoznania chiralnego.

Ciekawym zjawiskiem, które zaobserwowałem podczas pomiarów kompleksowania wybranych chiralnych soli TBA, jest koalescencja protonów grup metylenowych w badanych receptorach (Rysunek 3.15). Podczas miareczkowań receptorów chiralnymi solami TBA (Tabela 3.34), w niektórych przypadkach zaobserwowałem zjawisko koalescencji lub proces odwrotny, wyłącznie dla jednego z enancjomerów. Tym bardziej jest to zaskakujące, gdyż tam gdzie nie stwierdziłem rozpoznania chiralnego na podstawie stałych kompleksowania, zaobserwowałem również różnicę w przesunięciach chemicznych tych sygnałów, podczas pomiaru właściwości kompleksotwórczych receptorów, co schematycznie zaprezentowałem na Rysunku 3.16.

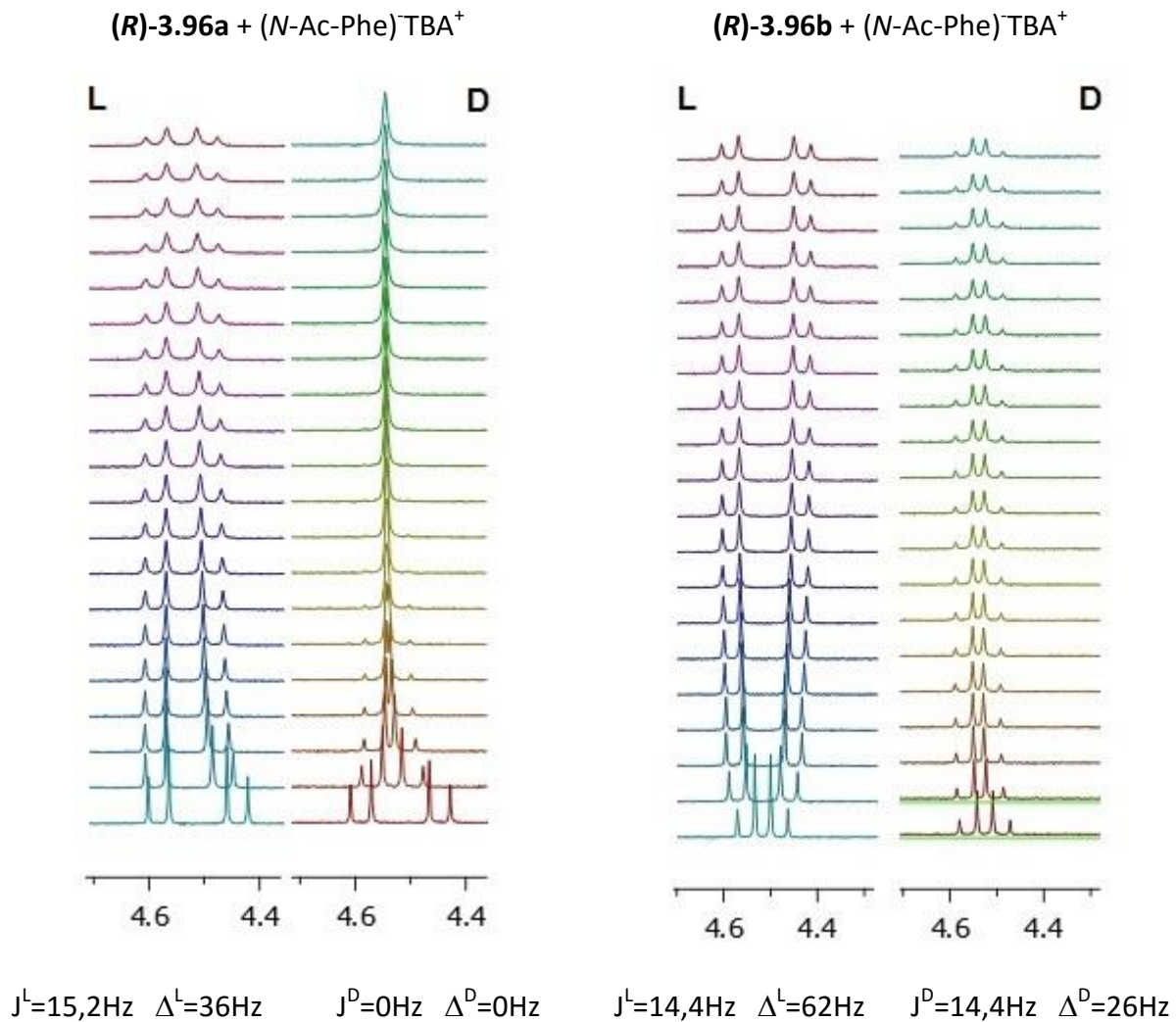


Rysunek 3.15. Protony grup metylenowych wykazujące tendencję do koalescencji podczas miareczkowań solami TBA.



Rysunek 3.16. Schematyczny proces koalescencji podczas miareczkowań kontrolowanych spektroskopią  $^1\text{H}$  NMR

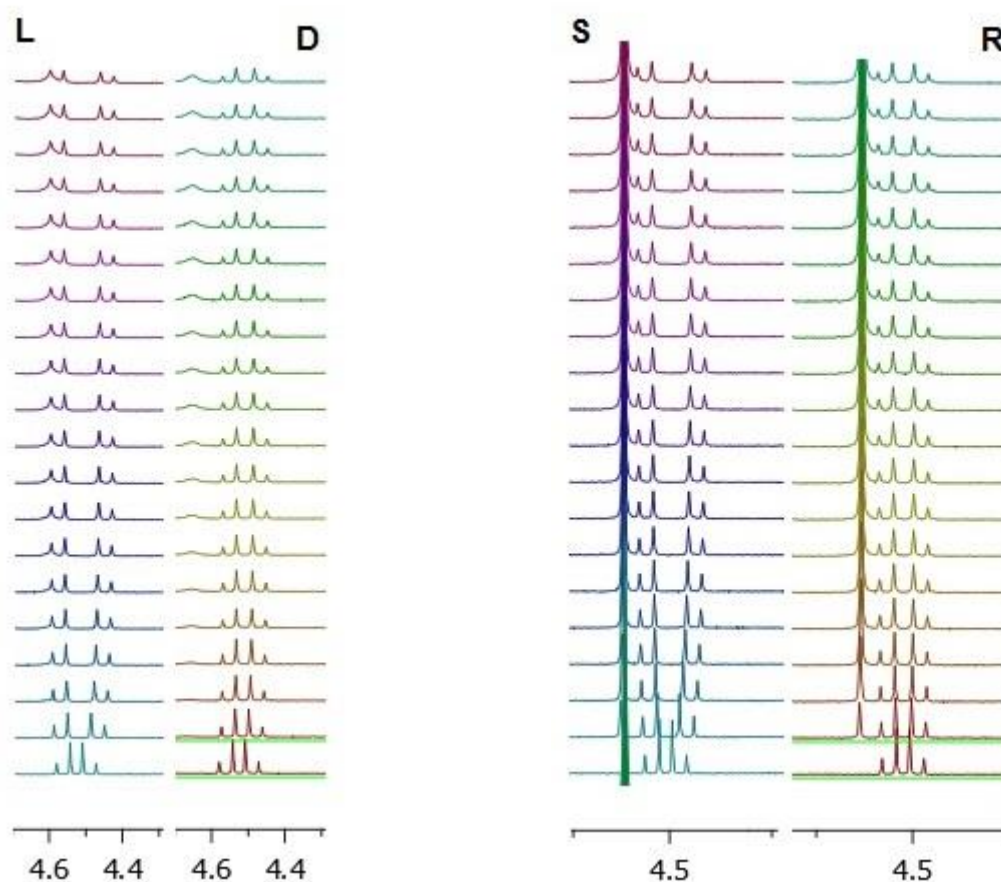
Na Rysunkach 3.17 i 3.18 przedstawiłem fragmenty wybranych miareczkowań ukazujące zmianę sygnałów grup metylenowych oraz sprzężenia  $J$  i odległości  $\Delta$  po dodaniu ok. 20 ekwiwalentów danej chiralnej soli TBA.



Rysunek 3.17

**(R)-3.96b** + (N-Boc-Phg)TBA<sup>+</sup>

**(R)-3.96b** + Mnd(OH)TBA<sup>+</sup>



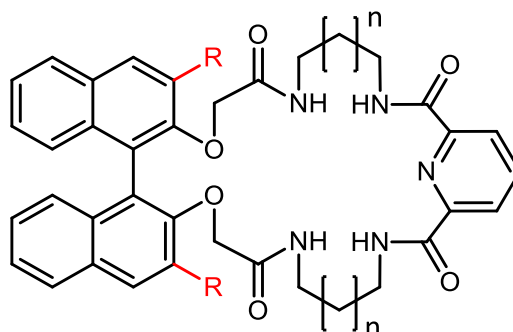
$J^L=14,8\text{Hz}$   $\Delta^L=55\text{Hz}$   $J^D=14,8\text{Hz}$   $\Delta^D=35\text{Hz}$   $J^S=14,8\text{Hz}$   $\Delta^S=56\text{Hz}$   $J^R=14,8\text{Hz}$   $\Delta^R=37\text{Hz}$

Rysunek 3.18

Na Rysunku 3.17 bardzo wyraźnie widać, że w zależności od stosowanego enancjomeru obserwuje się inny charakter zmiany sygnałów protonów grup metylenowych. Dla tych dwóch przykładów zachodzi proces rozpoznania chiralnego, które wykazałem w oparciu o wyznaczenie selektywności termodynamicznej (Tabela 3.35). Natomiast na Rysunku 3.18 zaprezentowałem przykłady dla których iloraz stałych kompleksowania enancjomerów jest bliski 1, jednakże na podstawie zmian sygnałów metylenowych mogę w ograniczonym zakresie pozwolić sobie na stwierdzenie, że w sposób subtelny receptory te rozróżniają enancjomery wymienionych soli.

### 3.8.4. Podsumowanie

W ostatniej części badań własnych, sprawdziłem jak otrzymane przeze mnie makrocykliczne pochodne 1,1'-bi-2-naftolu, zachowują się w tak bardzo ważnym i trudnym zarazem, procesie rozpoznania chiralnego. Wychodząc z optycznie czystych izomerów (*R*)- i (*S*)-BINOLu, w wyniku wieloetapowych syntez, otrzymałem makrocykliczne tetraamidy (**R**)- i (**S**)-**3.96(a-c)** z wydajnościami od 7 do 24% oraz oktaamidy (**R**)- i (**S**)-**3.97(a-c)** z wydajnościami od 2 do 7%. W oparciu o miareczkowania kontrolowane spektroskopią  $^1\text{H NMR}$ , sprawdziłem zdolność do rozpoznania enancjomerów kilku wybranych  $\alpha$ -amino- i  $\alpha$ -hydroksykwasów, w postaci soli TBA. W niektórych przypadkach uzyskałem dość dobre wyniki rozpoznania chiralnego, oscylujące wokół wartości  $\alpha_T=1,5$ . W oparciu o doniesienia literaturowe,<sup>67-69</sup> te wstępne wyniki są w moim przekonaniu, dobrym punktem wyjścia do rozwinięcia tych badań. Kluczowym rozwiązaniem może okazać się w tym przypadku zwiększenie zawady przestrzennej w otrzymanych przeze mnie receptorach (Rysunek 3.19), dzięki czemu możliwe byłoby uzyskanie lepszej enancjoselekcji.



Rysunek 3.19

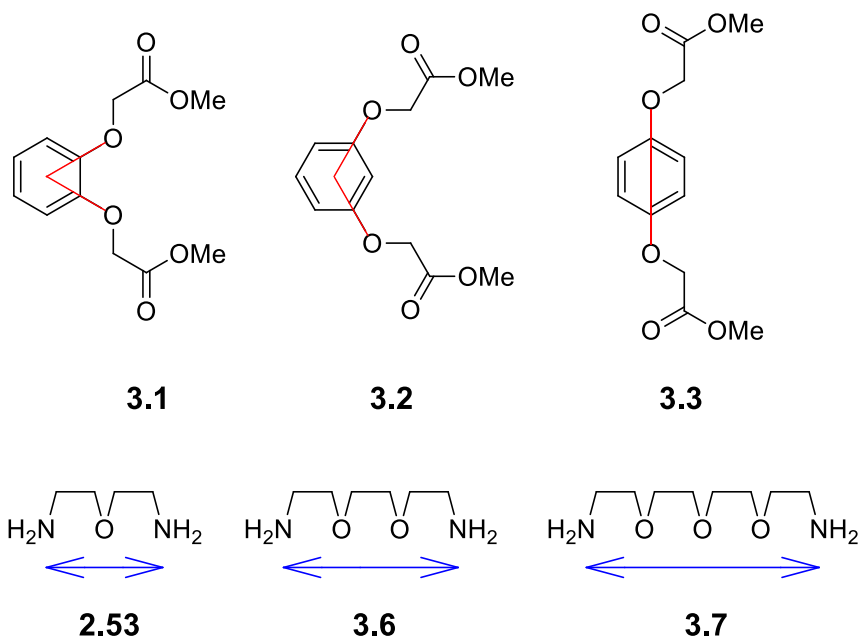


## 4. Wnioski

Jak napisałem w założeniach do mojej rozprawy doktorskiej głównym celem zawartych w niej badań miało być opracowanie skutecznych procedur statycznej chemii kombinatoryjnej w zastosowaniu do procesów makrocyclizacji z użyciem diestrów metylowych oraz z  $\alpha,\omega$ -diamin, a następnie rozszerzenie tych badań na szeroko pojmowaną problematykę rozpoznania chiralnego anionów.

W ramach pierwszego etapu rozprawy doktorskiej, dotyczącego głównie syntezy receptorów, otrzymałem 62 makrocycliczne związki, stosując reakcję podwójnego amidowania estrów metylowych kwasów dikarboksylowych  $\alpha,\omega$ -diaminami (metoda ICHOPAN II). Trzydzieści dwa spośród nich, to nowe związki chiralne, nieznane do tej pory w literaturze. Istotnym w tym obszarze zadaniem, jakie przed sobą postawiłem było zbadanie procesów makrocyclizacji, stosując techniki chemii kombinatoryjnej w jej ujęciu statycznym (SCK). Swoje prace podzieliłem na dwie części: otrzymywanie obiektów achiralnych (stosując estry oparte na strukturze trzech regioizomerów dihydroksybenzenu) i synteza obiektów chiralnych (stosując estry oparte na strukturze 1,1'-bi-2-naftolu). Generowałem trzy rodzaje statycznych bibliotek kombinatoryjnych: dwu-, trój- i czterosubstratowe. W pracach tych skupiłem się na badaniu wpływu wysokiego ciśnienia, oraz konkurencji substratów na skład SBK.

Głównym wnioskiem, jaki płynie z analizy powyższych bibliotek kombinatoryjnych, jest stwierdzenie, że powstające makrocycliczne produkty (elementy SBK), nie tworzą się w sposób statystyczny, przy zachowaniu bardzo zbliżonej reaktywności stosowanych estrów i diamin. Główny wpływ na skład bibliotek mają czynniki geometryczne (strukturalne) stosowanych substratów, tj. odległość pomiędzy grupami estrowymi w estrach metylowych kwasów dikarboksylowych, oraz długości stosowanych  $\alpha,\omega$ -diamin (Rysunek 4.1).



Rysunek 4.1

Powyższe czynniki wpływały na skład końcowy SBK tj. rodzaj i proporcje makrocyklicznych związków o różnej wielkości luki (konkurencja diamin oraz konkurencja w otrzymywaniu makrocyklicznych monomerów vs dimerów). W wielu przypadkach SBK makrocyklicznych benzoamidów nie były w pełni reprezentatywne. Często w mieszaninach poreakcyjnych, nie stwierdzałem obecności makrocyklicznych związków o bardzo naprężonych pierścieniach np. **3.30** czy **3.49**. Świadczy to z jednej strony o niepełnym składzie takich bibliotek, co przenosić się może na niezetelność wyników. Z drugiej strony zaś wskazuje i eliminuje możliwe niepożądane składniki bibliotek, które ze względów strukturalnych, mogą być trudne do otrzymania na drodze klasycznej syntezy organicznej. Wysokie ciśnienie wyraźnie powoduje powstawanie makrocyklicznych benzoamidów w SBK. Z jednej strony, promuje powstawanie makrocyklicznych tetraamidów (dimerów) kosztem diamidów (monomerów), z drugiej zaś, wzrost ciśnienia sprzyja powstawaniu dużych makrocyklicznych diamidów (pochodzących od dłuższych diamin), kosztem diamidów o mniejszej luce. W dwóch przypadkach zaobserwowałem również zmianę składnika dominującego (elementu głównego), porównując biblioteki generowane z tych samych substratów lecz pod innym ciśnieniem (Tabela 3.12, L.p. 9 i Tabela 3.13, L.p. 3).

SBK makrocyklicznych binaftyloamidów zachowują się już inaczej. Wprawdzie często były one również niereprezentatywne, lecz nie zawierały na ogół makrocyklicznych dimerów (tetraamidów), pochodzących od długich diamin. Zarówno pod ciśnieniem atmosferycznym, jak i pod wysokim ciśnieniem (10kbar), obserwowałem spadek zawartości makrocyklicznych dimerów (tetraamidów), na rzecz diamidów. Dodatkowo również spostrzegłem, że w reżimie wysokociśnieniowym chętniej tworzą się makrocykliczne diamidy o mniejszej luce, w przeciwieństwie do SBK makrocyklicznych benzoamidów. Zastosowanie różnych warunków podczas generowania bibliotek kombinatoryjnych makrocyklicznych binaftyloamidów pod atmosferycznym i wysokim ciśnieniem, w wielu przypadkach skutkowało zmianą „lidera” czyli składnika dominującego. Sytuację taką obserwowałem w ośmiu odpowiadających sobie bibliotekach, przedstawionych w Tabelach 3.20 i 3.25 (L.p. 1, 4, 5, 6 i 9) oraz w Tabelach 3.21 i 3.26 (L.p. 2, 4 i 6).

W celu zobrazowania, jak badane przeze mnie achiralne i chiralne obiekty zachowują się w reżimie wysokociśnieniowym, w Tabeli 4.1 dokonałem ich podsumowującego porównania.

Tabela 4.1. Porównanie wpływu wysokiego ciśnienia na biblioteki makrocyklicznych benzoamidów i binaftyloamidów

<b>SBK makrocyklicznych benzoamidów</b>	<b>SBK makrocyklicznych binaftyloamidów</b>
Wzrost zawartości makrocyklicznych tetraamidów we wszystkich rodzajach bibliotek.	Spadek zawartości makrocyklicznych tetraamidów w dwu- i trójsubstratowych BK. Niski poziom zawartości tetraamidów w bibliotekach czterosustratowych.
Wzrost zawartości makrocyklicznych diamidów zbudowanych z dłuższych diamin (głównie od <b>3.7</b> ).	Wzrost zawartości makrocyklicznych diamidów zbudowanych z krótszych diamin (głównie od <b>3.5</b> i <b>2.53</b> ).
Zmiana „lidera”, głównego elementu w dwóch odpowiadających sobie bibliotekach.	Zmiana „lidera”, głównego elementu, aż w ośmiu odpowiadających sobie bibliotekach.

W ostatniej części mojej dysertacji podjąłem się zbadania otrzymanych przeze mnie chiralnych związków makrocyklicznych (**3.96 (a-c)**), pod kątem ich zastosowania jako receptorów rozpoznania chiralnego anionów. Na podstawie pomiarów kontrolowanych spektroskopią  $^1\text{H}$  NMR, wyznaczyłem, dla wybranych soli TBA  $\alpha$ -amino- i  $\alpha$ -hydroksykwasów, stałe trwałości kompleksów chiralnych receptorów z ich enancjomerami, a następnie obliczyłem selektywności termodynamiczne określające stopień rozpoznania chiralnego. Najlepsze rezultaty otrzymałem dla soli TBA kwasu N-acetylofenyloalaniny (**3.98**) oraz N-acetylofenyloglicyny (**3.99**). Te wstępne badania mogą, w moim przekonaniu, posłużyć jako dobry punkt wyjścia do dalszych badań nad projektowaniem, syntezą i rozpoznaniem chiralnym anionów przez elektrycznie obojętne receptory o chiralności osiowej.

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, że założone przeze mnie cele badawcze zostały osiągnięte i jestem przekonany, że wzbogacają one naszą wiedzę w zakresie statycznej chemii kombinatoryjnej – ważnej dziedziny chemii supramolekularnej.

## 5. Część eksperymentalna

### 5.1. Uwagi ogólne

Wszystkie reakcje prowadziłem w handlowo dostępnych rozpuszczalnikach, wyprodukowanych przez firmy: Sigma-Aldrich, TCI, Scharlau oraz POCH, o czystości cz.d.a lub HPLC, z których korzystałem, jeśli nie zazaczyłem inaczej, bez uprzedniego przygotowania. Reakcje wymagające bezwodnych warunków prowadziłem w atmosferze argonu, a ślady wody usuwałem z rozpuszczalników stosując ogólnie przyjęte metody literaturowe.<sup>70</sup>

Przebieg reakcji kontrolowałem za pomocą chromatografii cienkowarstwowej na gotowych płytkach z folii aluminiowej, pokrytych żelazem krzemionkowym (*DC Kieselgel 60 F<sub>254</sub>*) firmy Merck. Substancje niewidoczne w świetle lampy UV 254 lub 365 nm, wizualizowałem przy użyciu wywoływaczy: 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), anyżowego ( $\text{H}_2\text{SO}_4$  7,5%<sub>wag</sub>, aldehyd anyżowy 3,5%<sub>wag</sub>,  $\text{CH}_3\text{COOH}$  1,5%<sub>wag</sub>, roztwór etanolowy) lub ninhydrynowego (3,5%<sub>wag</sub>  $\text{CH}_3\text{COOH}$ , 1,5%<sub>wag</sub> ninhydryny, roztwór *n*-butanolowy).

Do rozdzielania substancji metodą chromatografii kolumnowej stosowałem żel krzemionkowy Kieselgel 60 firmy Merck (grubości ziaren 230 – 400 mesh).

Wszystkie eksperymenty z wykorzystaniem wysokosprawnej chromatografii cieczonej przeprowadzałem na chromatografie Elite LaChrom firmy Hitachi wyposażonym w detektor VWR Hitachi Diode Array L-2455, autosampler VWR Hitachi L-2200, pompę VWR Hitachi L-2130 oraz piec VWR Hitachi L-2350, z użyciem programu EZChrom Elite lub na chromatografie Primaide firmy Hitachi wyposażonym w detektor Primaide 1410 UV, Autosampler Primaide 1210, pompę Primaide 1110 oraz termostat Primaide 1310, z użyciem programu Primaide System Manager. We wszystkich analizach stosowałem kolumnę Bionacom Velocity C18-2, o wymiarach 4,6 x 250 mm i wielkości ziaren 5  $\mu\text{m}$ , firmy Bionacom.

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

Pomiary skręcalności właściwej wykonywałem z użyciem polarymetru Jasco P-2000 w chloreku metylenu przy stężeniu  $c=0.1$ , w temperaturze pokojowej, w świetle monochromatycznym przy długości fali linii D sodu (589nm).

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

Analizy techniką spektrometrii mas zostały wykonane w Zespole Spektrometrii Mas ICHO PAN, na aparatach Micromass LCT (ESI TOF) lub/i API 3000 (LC/MS/MS).

Widma  $^1\text{H}$  NMR oraz  $^{13}\text{C}$  NMR zostały wykonane na aparatach Varian Mercury 400 (400 MHz), Varian VNMR5 500 (500 MHz) lub Varian S 600 (600 MHz), z użyciem  $\text{CDCl}_3$ , acetonu- $\text{d}_6$  lub  $\text{DMSO-d}_6$  jako rozpuszczalników. Wartości przesunięć chemicznych określiłem względem wzorca wewnętrznego  $\text{SiMe}_4$  ( $\delta$  0.00 ppm dla  $^1\text{H}$  NMR) lub wykorzystałem sygnały reszkowe rozpuszczalników:  $\text{CHCl}_3$  ( $\delta$  7,26 ppm dla  $^1\text{H}$  NMR,  $\delta$  77.00 ppm dla  $^{13}\text{C}$  NMR),  $\text{DMSO}$  ( $\delta$  2.50 ppm dla  $^1\text{H}$  NMR,  $\delta$  39,50 ppm dla  $^{13}\text{C}$  NMR), acetonu ( $\delta$  2.05 ppm dla  $^1\text{H}$  NMR). Przy opisie widm stosowałem następujące skróty: s – singlet, d – dublet, t – tryplet, q – kwartet, p – pentet, dd – dublet dubletów, dt- dublet trypletów, tt – tryplet trypletów, qAB – kwartet ze sprzężeniem typu AB, m – multiplet, b – sygnał poszerzony, natomiast stałe sprzężenia ( $J$ ) wyraziłem w hercach (Hz).

Reakcje wysokociśnieniowe były prowadzone w aparacie wysokociśnieniowym High Pressure Set-up U101 firmy Unipressequipment.



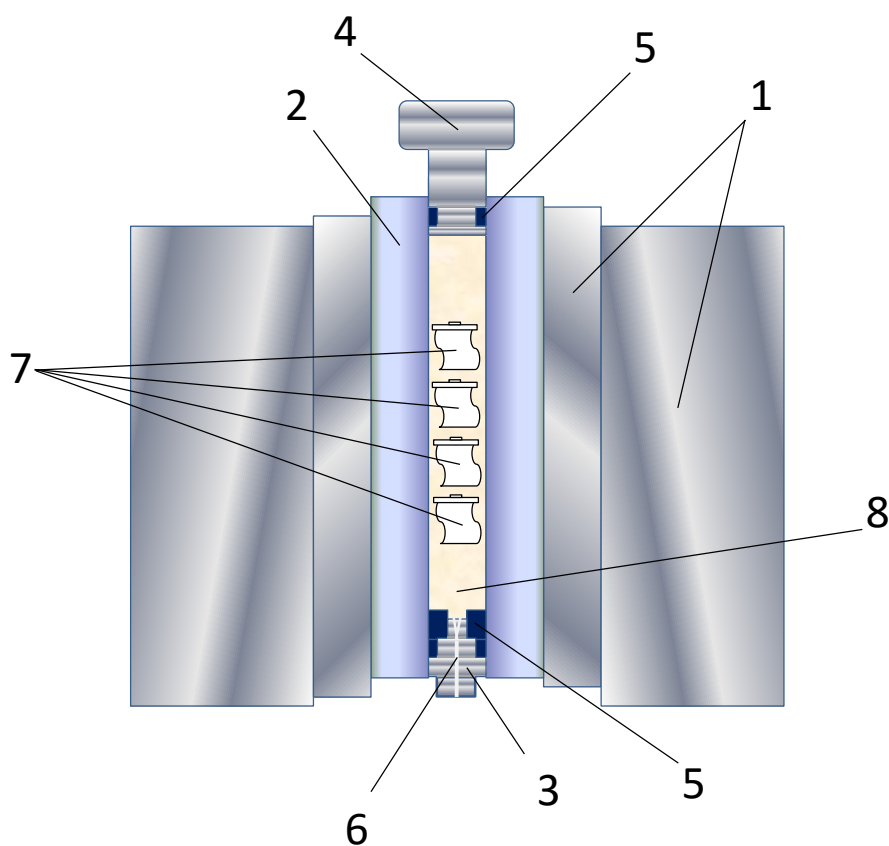
Aparat wysokociśnieniowy



Naczynia teflonowe

Rysunek 5.1

Składa się on z dwóch zewnętrznych pierścieni (1), otaczających wewnętrzny stalowy pojemnik (2). Cylindryczna wysokociśnieniowa przestrzeń jest zamknięta od dołu stalowym korkiem (3). Wszystkie elektroniczne połączenia (manometr, termopara itp.) są poprowadzone przez stożkową elektrodę (6) umieszczoną w stalowym korku. Wewnętrzny stalowy pojemnik jest zamknięty od góry tłokiem (4), poruszającym hydraulicznie. Zarówno stalowy korek jak i tłok są zaopatrzone w uszczelki ze specjalnej żywicy i mosiądzu (5). Dla reakcji wykonywanych w podwyższonej temperaturze używa się zewnętrznego płaszcza grzewczego.



Rysunek 5.2 Przekrój podłużny aparatu wysokociśnieniowego

Mieszanki reakcyjne umieszczane były w naczyniach teflonowych (7), zaopatrzonych w nakrętki i uszczelki. Naczynia te wprowadzane były do komory wraz z medium transmisyjnym (8) jakim był na ogół heksan, ciecz o niskiej temperaturze krzepnięcia. W tym aparacie możliwe jest przeprowadzanie reakcji do 13 kbar.

## 5.2. Synteza substratów

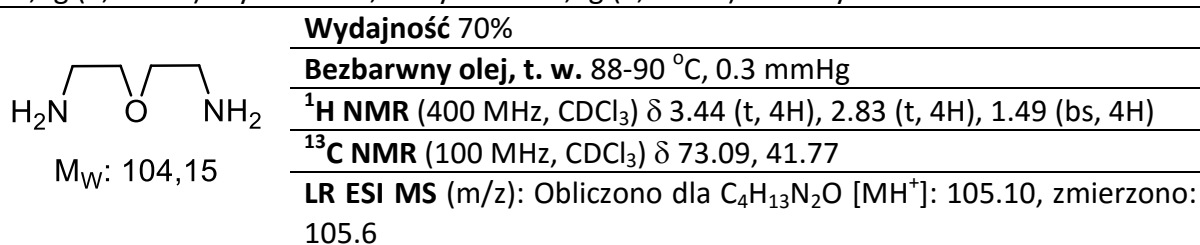
### 5.2.1. Synteza $\alpha,\omega$ -diamin **3.5** i **3.6**

**Procedura A**<sup>49</sup>: Do roztworu odpowiedniego dichloroku alkilowego w *N,N*-dimetyloformamidzie (40 ml) dodałem 2.1 ekwiwalenta azydku sodu. Zawiesinę intensywnie mieszałem w temperaturze 75 °C przez około 18 h. Po ochłodzeniu mieszaninę reakcyjną wylałem do dwukrotnie większej objętościowo mieszaniny wody z lodem. Po rozpuszczeniu lodu, całość ekstrahowałem octanem etylu (3x 40 ml). Ekstrakt organiczny przemyłem wodą (2x 50 ml), suszyłem bezwodnym siarczanem meganzu, po czym zatężyłem na wyparce pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy produkt, bez oczyszczania, rozpuściłem w metanolu (40 ml), dodałem 5%<sub>wag</sub> palladu na węglu aktywnym i tak przyrządzoną zawiesinę intensywnie mieszałem w atmosferze wodoru. Po całkowitej konwersji diazydku alkilowego (wg TLC), katalizator palladowy odsączyłem na warstwie Celitu. Klarowny roztwór zatężyłem na wyparce pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy produkt, odpowiednią diaminię, destylowałem pod zmniejszonym ciśnieniem (ok. 0.3 mmHg), otrzymując bezbarwny olej.

---

Postępując zgodnie z procedurą A, stosując 14,3g (0,10mol) *bis*-(2-chloroetylo) eteru, oraz 13,7g (0,21mol) azydku sodu, otrzymałem 7,3g (0,07mol) diaminy **3.5**.

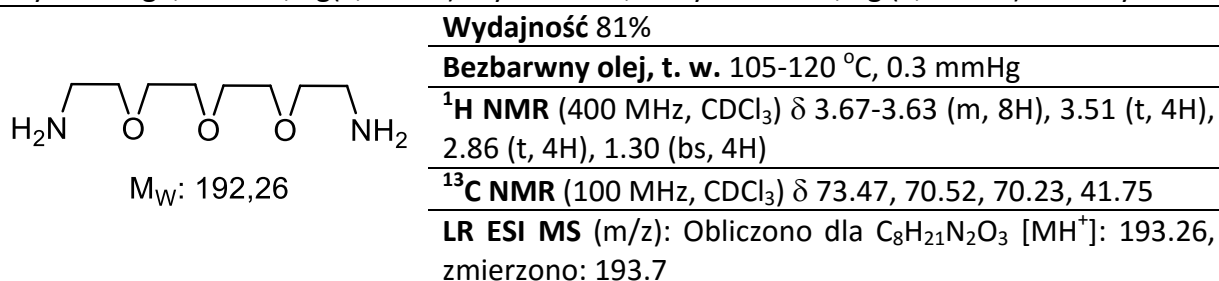
---



---

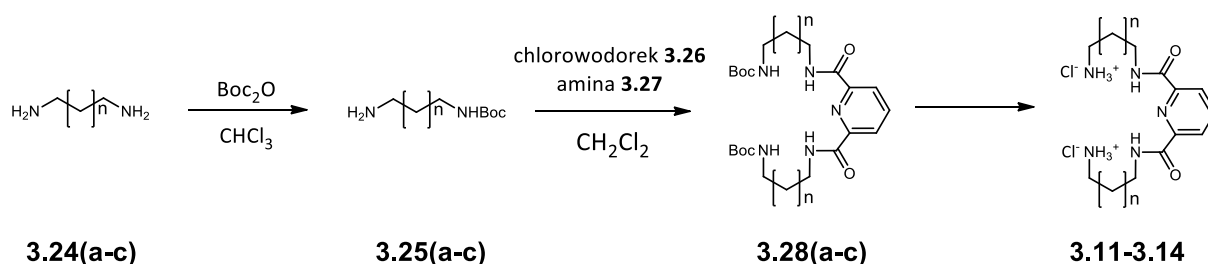
Postępując zgodnie z procedurą A, stosując 23,6g (0,10mol) eteru *bis*-(2-chloroetylo) glikolu etylenowego, oraz 13,7 g(0,21mol) azydku sodu, otrzymałem 15,6 g (0,08 mol) diaminy **3.6**.

---





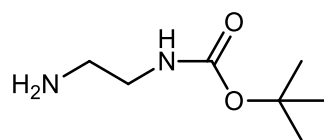
## 5.2.2. Synteza dichlorowodorków $\alpha,\omega$ -diamin **3.11**, **3.12** i **3.14**



Schemat 5.1

**Procedura B**<sup>71</sup>: Do 500 ml roztworu odpowiedniej diaminy w metanolu, wkraplałem, w ciągu 3 godzin w 0 °C, 100 ml roztworu diwęglanu *tert*-butylu. Po tym czasie mieszaninę reakcyjną mieszałem przez około 18 h w temperaturze pokojowej, a następnie dodałem 150 ml wody oraz 150 ml octanu etylu. Mieszaninę ekstrahowałem 5% roztworem wodorowęglanu sodu (2x 150 ml). Ekstrakt organiczny suszyłem bezwodnym siarczanem magnezu, po czym odparowałem rozpuszczalnik na wyparce pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymany mętny olej destylowałem pod zmniejszonym ciśnieniem (0.3 mmHg), otrzymując bezbarwny olej.

Postępując zgodnie z procedurą B, stosując 49,46g (0,82mol) etylenodiaminy oraz 18,0g (0,08 mol) diwęglanu *tetr*-butylu, otrzymałem 8,74g (0,05mol) *N*-Boc-etylenodiaminy **3.25a**.



$M_W$ : 160,21

**Wydajność 68%**

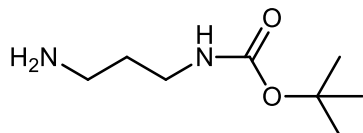
**Bezbarwny olej, t. w. 88-89 °C, 0.3 mmHg**

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4.94 (bs, 1H), 3.16 (q, 2H), 2.79 (t, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.12 (bs, 2H)

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  156.17, 79.12, 43.43, 41.87, 28.36

LR ESI MS (m/z): Obliczono dla C<sub>7</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [MH<sup>+</sup>]: 161.13, zmierzono: 161.4

Postępując zgodnie z procedurą B, stosując 54.10g (0,73 mol) propylo-1,3-diaminy oraz 16,0 g (0,07 mol) diwęglanu *tetr*-butylu, otrzymałem 10,17 g (0,058 mol) *N*-Boc-propyleno-1,3-diaminy **3.25b**.



$M_W$ : 174,24

**Wydajność 83%**

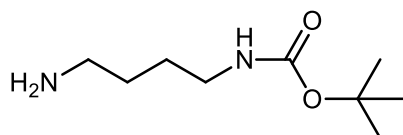
**bezbarwny olej, t. w. 90-91 °C, 0.3 mmHg**

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.96 (bs, 1H), 3.21 (q,  $J=6.6$  Hz, 2H), 2.76 (t,  $J=6.6$  Hz, 2H), 1.61 (p,  $J=6.6$  Hz, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.17 (bs, 2H)

$^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  156.08, 78.96, 39.72, 38.45, 33.47, 28.37

**LR ESI MS** (m/z): Obliczono dla  $\text{C}_8\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2$  [ $\text{MH}^+$ ]: 175.14, zmierzono: 175.4

Postępując zgodnie z procedurą B, stosując 65.78g (0,75mol) butylo-1,3-diaminy oraz 16,30 g (0,075mol) diwęglanu *tetr*-butylu, otrzymałem 7.76g (0,04mol) *N*-Boc-butyleno-1,4-diaminy **3.25c**.



$M_W$ : 188,27

**Wydajność 55%**

**bezbarwny olej, t. w. 95-96 °C, 0.3 mmHg**

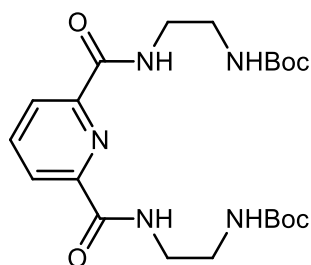
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.73 (bs, 1H), 3.16-3.10 (m, 2H), 2.73-2.69 (m, 2H), 1.54-1.46 (m, 4H), 1.44 (s, 9H), 1.11 (bs, 2H)

$^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  155.96, 78.96, 41.81, 40.41, 30.91, 28.38, 27.46

**LR ESI MS** (m/z): Obliczono dla  $\text{C}_9\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2$  [ $\text{MH}^+$ ]: 189.16, zmierzono: 189.6

**Procedura C<sup>46</sup>:** Do 140 ml ochłodzonego do 0 °C roztworu mieszaniny 2.2 ekwiwalenta trietyloaminy (**3.27**) i 2.2 ekwiwalenta odpowiedniej *N*-Boc-diaminy w suchym chlorku metylenu, wkraplałem 100 ml roztworu zawierającego 1 ekwiwalent chlorku kwasu dipikolinowego. Następnie roztwór mieszałem przez około 18 h w temperaturze pokojowej. Po tym czasie rozpuszczalnik i trietyloaminę odparowałem na wyparce pod zmniejszonym ciśnieniem. Powstały żółty osad oczyszczałem na krótkiej kolumnie chromatograficznej, stosując mieszaninę heksan:octan w stosunku 1:1, jako eluent. W wyniku tego otrzymałem bezbarwny osad odpowiedniego produktu.

Postępując zgodnie z procedurą C, stosując 4.95g chlorku kwasu dipikolinowego (24.2mmol) oraz 8.55g (53.4mmol) aminy **3.91a** otrzymałem 8.30g (18.4mmol) tetraamidu **3.28a**.



$M_W$ : 451,52

**Wydajność 76%**

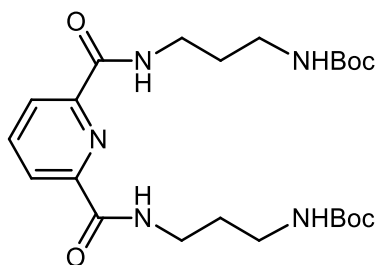
**Biały osad, t. t.** 199-200 °C, lit.<sup>42</sup> 203 °C

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.95 (s, 2H), 8.27 (d,  $J=7.75$  Hz, 2H), 7.97 (t,  $J=7.75$  Hz, 1H), 5.42 (s, 2H) 3.60-3.59 (m, 4H), 3.47- 3.45(m, 4H), 1.38 (s, 18H)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 164.23, 148.54, 138.75, 124.41, 79.41, 45.84, 40.96, 40.17, 28.30

**LR ESI MS** (m/z): Obliczono dla C<sub>21</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>Na [MNa<sup>+</sup>]: 474.23, zmierzono: 474.5

Postępując zgodnie z procedurą C, stosując 5.89g chlorku kwasu dipikolinowego (28.9mmol) oraz 11.06g (63.5mmol) aminy **3.91b** otrzymałem 7.91g (16.5mmol) tetraamidu **3.28b**.



$M_W$ : 479,57

**Wydajność 57%**

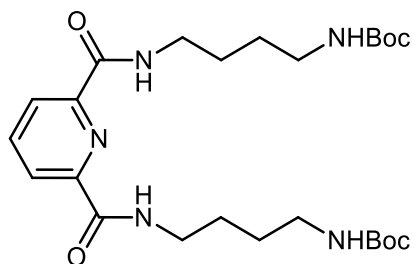
**Biały osad, t. t.** 198-200 °C, lit.<sup>42</sup> 200 °C

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.95 (s, 2H), 8.33 (d,  $J=7.7$  Hz, 2H), 8.02 (t,  $J=7.7$  Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.57 (m, 4H), 3.29 (m, 4H), 1.74 (m, 4H), 1.45 (s, 18H).

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 163.91, 156.84, 148.70, 138.78, 124.50, 79.33, 38.83, 35.35, 30.12, 28.40

**LR ESI MS** (m/z): Obliczono dla C<sub>23</sub>H<sub>37</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>Na [MNa<sup>+</sup>]: 502.26, zmierzono: 502.5

Postępując zgodnie z procedurą C, stosując 2.34g chlorku kwasu dipikolinowego (11.5mmol) oraz 4.76g (25.3mmol) aminy **3.91c** otrzymałem 3.03g (6.0mmol) tetraamidu **3.28c**.



$M_W$ : 507,62

**Wydajność 52%**

**Biały osad, t. t.** 154-155 °C, lit.<sup>42</sup> 154 °C

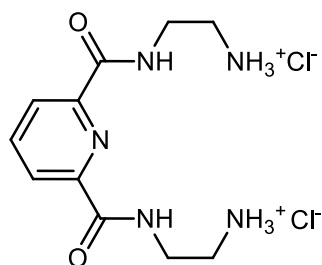
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.34 (d,  $J=7.8$  Hz, 2H), 8.24 (bs, 2H), 8.01 (t,  $J=7.8$ , 1H), 4.77 (bs, 2H), 3.51-3.48 (m, 4H), 3.18-3.16 (m, 4H), 1.69-1.65 (m, 4H), 1.59-1.56 (m, 4H), 1.42 (s, 18H)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 163.76, 156.24, 148.99, 138.84, 124.88, 79.23, 40.24, 39.35, 28.38, 27.68, 26.67

**HR ESI MS** (m/z): Obliczono dla C<sub>25</sub>H<sub>41</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>Na [MNa<sup>+</sup>]: 530.2955, zmierzono: 530.2949

**Procedura D<sup>46</sup>:** W 20 ml suchego metanolu rozpuściłem 1 ekwiwalent tetraamidu **5.1(a-c)**, a następnie dodałem 10 ekwiwalentów chlorowodoru w postaci 4M roztworu w dioksanie. Całość mieszałem przez 3 h w temperaturze pokojowej, po czym odparowałem metanol i dioksan na wyparce, pod obniżonym ciśnieniem. Powstały osad krystalizowałem z metanolu, otrzymując odpowiednie chlorowodorki diamin (**3.11**, **3.12** i **3.14**).

Postępując zgodnie z procedurą D, stosując 10.00g (22.15mmol) tetraamidu **3.28a**, otrzymałem 6.82g (21,0mmol) chlorowodoru diaminy **3.11**.



$M_W$ : 324,21

**Wydajność** 95%

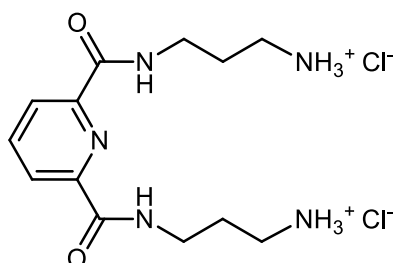
**Biały osad, t. t.** 205 °C

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.03 (t,  $J=6.0$  Hz, 2H), 8.26 (bs, 6H), 8.22-8.18 (m, 3H), 3.65 (q,  $J=6.0$  Hz, 4H), 3.09 (t,  $J=6.0$ , 4H)

$^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  163.58, 148.45, 139.37, 124.37, 38.74, 36.62

**LR ESI MS** (m/z): Obliczono dla  $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{N}_5\text{O}_2$  [ $\text{M}^+$ ]: 252.15, zmierzono: 252.4

Postępując zgodnie z procedurą D, stosując 4 g (8.34mmol) tetraamidu **3.28b**, otrzymałem 2.76g (7.8 mmol) chlorowodoru diaminy **3.12**.



$M_W$ : 352,26

**Wydajność** 94%

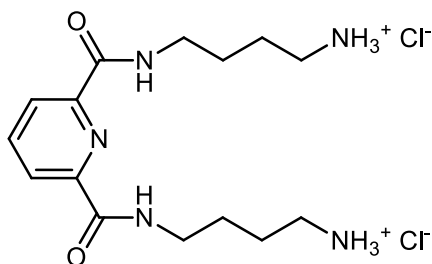
**Biały osad, t. t.** 199-200 °C, lit.<sup>42</sup> 201 °C

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.95 (t,  $J=6,2$  Hz, 2H), 8.20-8.14 (m, 3H), 3.95 (bs, 6H), 3.44 (q,  $J=6.3$  Hz, 4H), 2.86 (dt,  $J=6.2$ ,  $J=6.3$  Hz, 4H), 1.90 (p,  $J=6.8$  Hz, 4H)

$^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  163.30, 148.59, 139.42, 124.05, 36.48, 35.48, 26.99

**LR ESI MS** (m/z): Obliczono dla  $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}_2$  [ $\text{M}^+$ ]: 280.18, zmierzono: 280.4

Postępując zgodnie z procedurą D, stosując 3.04g (5.99mmol) tetraamidu **3.28c**, otrzymałem 2.16g (5.68mmol) chlorowodoru diaminy **3.14**.



$M_W$ : 380,31

**Wydajność** 95%

**Biały osad, t. t.** 174-175 °C, lit.<sup>42</sup> 176 °C

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.71 (t,  $J=6.1$  Hz, 2H), 8.17-8.08 (m, 9H), 3.36-3.33 (m, 4H), 2.80-2.78 (m, 4H), 1.64-1.60 (m, 8H)

$^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  163.09, 148.83, 139.24, 124.02, 38.42, 37.97, 26.20, 24.36

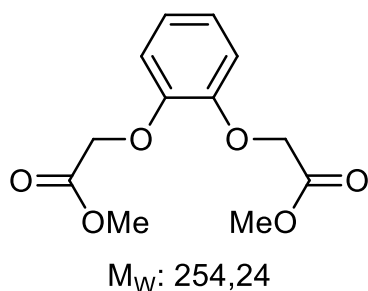
**LR ESI MS** (m/z): Obliczono dla  $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{O}_2$  [ $\text{M}^{2+}$ ]: 154.61, zmierzono: 154.9

### 5.2.3. Synteza estrów metylowych kwasów dikarboksylowych **3.1** – **3.4**

**Procedura E**<sup>47</sup>: Do mieszaniny 1 ekwiwalenta odpowiedniego dihydroksyarenu (**3.15-3.19**) i 4 ekwiwalentów świeżo utartego bezwodnego węgla wapnia, w 80 ml acetonitrylu, dodałem strzykawką 2,5 ekwiwalenta bromooctanu metylu. Tak przygotowaną mieszaninę

mieszałem intensywnie w 75 °C przez około 18 h. Po tym czasie na lejku Shotta oddzieliłem poreakcjn sole nieorganiczne, przesącz zateżyłem na wyparce pod obnizonym ciśnieniem. Otrzymany żółty gęsty olej krystalizowałem z metanolu.

Postępując zgodnie z procedurą E: stosując 5,0g (45,40mmol) pirokatechiny, 25g (181mmol) węglanu potasu i 17,2g (112,4mmol) bromooctanu metylu, otrzymałem 8,1g (31,9mmol) estru **3.1**.



**Wydajność 70%**

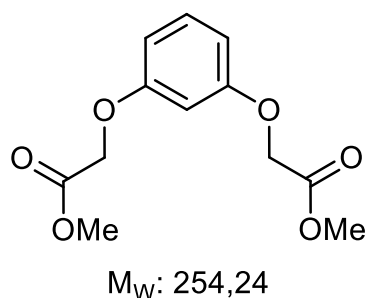
**Jasnożółty osad, t. t.** 55-56 °C, lit.<sup>43</sup> 56 - 57 °C

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.97- 6.93 (m, 2H), 6.92- 6.88 (m, 2H), 4.73 (s, 4H), 3.79 (s, 6H)

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 169.44, 148.05, 122.67, 115.60, 66.67, 52.12

**LR ESI MS (m/z):** Obliczono dla C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>O<sub>6</sub>Na [MNa<sup>+</sup>]: 277.1 ,  
zmierzono: 277.5

Postępując zgodnie z procedurą E: stosując 10,0g (90,8mmol) rezorcyny, 50g (362mmol) węglanu potasu i 34,4g (225 mmol) bromooctanu metylu, otrzymałem 15,0g (59,0mmol) estru **3.2**.



**Wydajność 65%**

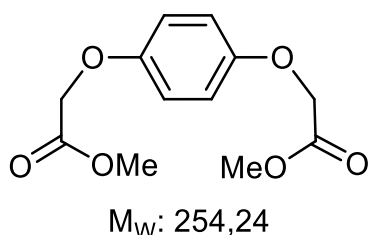
**Jasnożółty osad, t. t.** 59 °C, lit.<sup>42</sup> 57-58 °C

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.19 (t, J=8.3 Hz, 1H), 6.55-.50 (m, 3H), 4.61 (s, 4H), 3.80 (s, 6H)

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 169.15, 159.01, 130.16, 107.78, 102.21, 65.32, 52.22

**LR ESI MS (m/z):** Obliczono dla C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>O<sub>6</sub>Na [MNa<sup>+</sup>]: 277.1,  
zmierzono: 277.5

Postępując zgodnie z procedurą E: stosując 10,0g (90,8mmol) hydrochinonu, 50g (362mmol) węglanu potasu i 34,4 g (225mmol) bromooctanu metylu, otrzymałem 17,3g (68,1mmol) estru **3.3**.



**Wydajność 75%**

**Biały osad, t. t.** 99 - 100 °C, , lit.<sup>42</sup> 98-99 °C

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.85 (s, 4H), 4.58 (s, 4H), 3.79 (s, 6H)

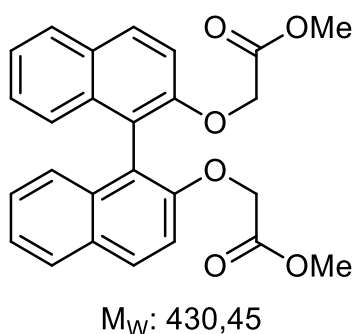
<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 169.47, 152.80, 115.87, 66.10, 52.15

**LR ESI MS (m/z):** Obliczono dla C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>O<sub>6</sub>Na [MNa<sup>+</sup>]: 277.1,  
zmierzono: 277.5

Postępując zgodnie z procedurą E: stosując 5,0g (17,4mmol) (*rac*)-1,1'-bis-2-naftolu, 9,67g (70mmol) węglanu potasu i 6,65g (43,5mmol) bromooctanu metylu, otrzymałem 6,89g (16,0mmol) estru (***rac***-3.4).

Postępując zgodnie z procedurą E: stosując 10,0 g (34,9mmol) (*R*)-1,1'-bis-2-naftolu, 19,29g (139,6mmol) węglanu potasu i 13,3 g (87,3mmol) bromooctanu metylu, otrzymałem 13,80g (32,1mmol) estru (***R***-3.4).

Postępując zgodnie z procedurą E: stosując 10,0 g (34,9mmol) (*S*)-1,1'-bis-2-naftolu, 19,30g (139,7mmol) węglanu potasu i 13,3 g (87,3mmol) bromooctanu metylu, otrzymałem 13,50g (31,4 mmol) estru (***S***-3.4).



**Wydajność:** (*rac*) 92%, (*R*) 87%, (*S*) 90%

**Biały osad, t. t.** 134-135 °C, lit.<sup>42</sup> 134 °C

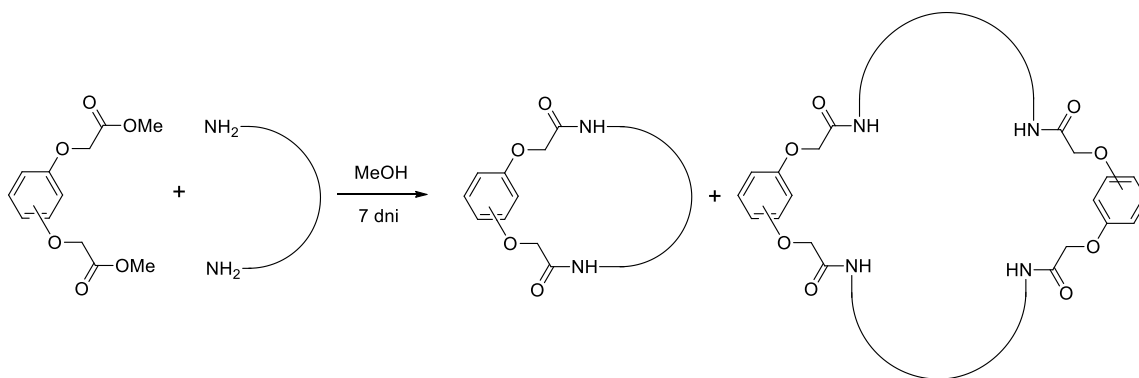
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.94 (d, *J*=8.9 Hz, 2H), 7.87-7.85 (m, 2H), 7.36-7.32 (m, 4H), 7.26-7.21 (m, 2H), 7.18-7.17 (m, 1H), 7.17-7.16 (m, 1H), 4.55 (s, 4H), 3.62 (s, 6H)

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 169.79, 153.78, 133.98, 129.90, 129.73, 127.89, 126.52, 125.66, 124.21, 120.56, 115.79, 67.25, 51.87

**LR ESI MS** (*m/z*): Obliczono dla C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>O<sub>6</sub>Na [MNa<sup>+</sup>]: 253.1, zmierzono: 253.4

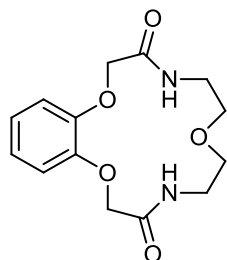
## 5.3. Reakcje makrocyklizacji

### 5.3.1. Otrzymywanie makrocyklicznych benzoamidów 3.29-3.58



**Procedura F<sup>48</sup>:** 1 ekwiwalent diestru i 1 ekwiwalent diaminy rozpuściłem w metanolu (*c*=0,1M) i całość mieszałem magnetycznie przez 7 dni w temperaturze pokojowej. Po tym czasie rozpuszczalnik odparowałem, a osad poddałem oczyszczaniu na drodze chromatografii kolumnowej, stosując metanol w chlorku metylenu (0% → 1% → 2,5% → 5%) jako eluent.

Postępując zgodnie z procedurą F: stosując 1,01g (4mmol) diestru **3.1** i 0,4 g (4mmol) diaminy **3.5** otrzymałem 0,91g (3,1mmol) diamidu **3.29** oraz 24mg (0,04mmol) tetraamidu **3.30**.



$M_W$ : 294,30

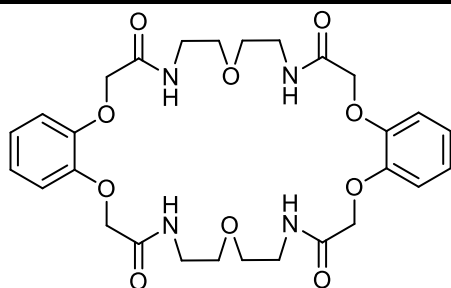
**Wydajność 77%**

**Białe ciało stałe, t. t.** 223-225 °C, lit.<sup>46</sup> 221-222 °C

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.36 (bs, 2H), 7.00-6.98 (m, 2H), 6.89-6.85 (m, 2H), 4.47 (s, 4H), 3.68-3.60 (m, 8H)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.13, 146.14, 122.13, 112.48, 69.03, 66.92, 38.34

**HR ESI MS** (m/z): Obliczono C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub>N<sub>2</sub>Na [MNa<sup>+</sup>]: 317.1113, zmierzono: 317.1114



$M_W$ : 588,61

**Wydajność 2%**

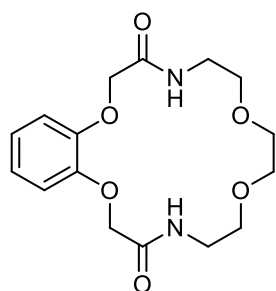
**Białe ciało stałe, t. t.** 217-220 °C, lit.<sup>44</sup> 219-220 °C

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.97-6.81 (m, 8H), 4.42 (s, 8H), 3.59-3.52 (m, 16H)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.44, 147.62, 123.19, 115.38, 69.32, 69.26, 38.74

**LR ESI MS** (m/z): Obliczono C<sub>28</sub>H<sub>36</sub>O<sub>10</sub>N<sub>4</sub>Na [MNa<sup>+</sup>]: 611.23, zmierzono: 611.4

Postępując zgodnie z procedurą F: stosując 1,27g (5mmol) diestru **3.1** i 0,74g (5mmol) diaminy **2.53** otrzymałem 1,26g (3,1mmol) diamidu **3.31** oraz 89mg (0,13mmol) tetraamidu **3.32**.



$M_W$ : 338,36

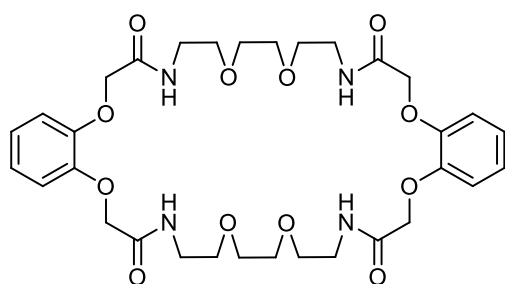
**Wydajność 75%**

**Białe ciało stałe, t. t.** 175-176 °C lit.<sup>46</sup> 174 °C

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.36 (s, 2H), 7.04-6.95 (m, 2H), 6.91-6.82 (m, 2H), 4.48 (s, 4H), 3.74-3.55 (m, 12H);

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 167.87, 146.75, 122.41, 113.24, 70.20, 69.70, 67.68, 38.69;

**LR ESI MS** (m/z): Obliczono C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub>N<sub>2</sub>Na [MNa<sup>+</sup>]: 361.14, zmierzono: 361.4



$M_W$ : 676,71

**Wydajność 5%**

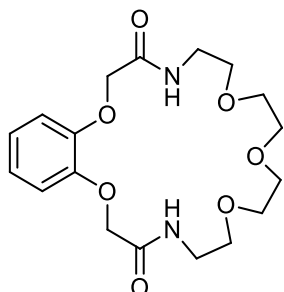
**Białe ciało stałe, t. t.** 198-199 °C, lit.<sup>44</sup> 197-198.5 °C

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.01 (t, J=5.4 Hz, 4H), 7.10-6.91 (m, 8H), 4.52 (s, 8H), 3.48-3.42 (m, 12H), 3.36-3.25 (m, 12H);

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 167.83, 147.68, 122.15, 115.13, 69.43, 68.72, 68.37, 38.19;

**LR ESI MS** (m/z): Obliczono C<sub>32</sub>H<sub>44</sub>O<sub>12</sub>N<sub>4</sub>Na [MNa<sup>+</sup>]: 699.28, zmierzono: 699.50

Postępując zgodnie z procedurą F: stosując 1,27g (5mmol) diestru **3.1** i 0,96g (5mmol) diaminy **3.6** otrzymałem 0,55g (1,45mmol) diamidu **3.33**.



$M_W$ : 382,41

**Wydajność** 29%

**Białe kryształy, t. t.** 125-127 °C lit.<sup>44</sup> 126-127.5 °C

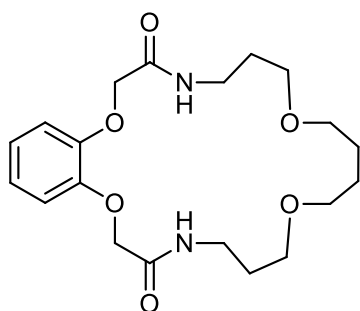
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.25 (bs, 2H), 7.03-6.95 (m, 2H), 6.94-6.83 (m, 2H), 4.57 (s, 4H), 3.75-3.33 (m, 16H)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.38, 147.64, 122.88, 114.71, 70.75, 70.68, 69.76, 69.12, 38.97

**HR ESI MS** (m/z): Obliczono C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>O<sub>7</sub>N<sub>2</sub>Na [MNa<sup>+</sup>]: 405.1638, zmierzono: 405.1637

**Analiza elementarna:** Obliczono dla C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>O<sub>7</sub>N<sub>2</sub> C(56.53%), H(6.85%), N(7.33%), O(29.29%), oznaczono: C(56.54%), H(6.71%), N(7.07%)

Postępując zgodnie z procedurą F: stosując 1,27g (5mmol) diestru **3.1** i 1,02g (5mmol) diaminy **3.7** otrzymałem 0,79g (2mmol) diamidu **3.35** oraz 158mg (0,2mmol) tetraamidu **3.36**.



$M_W$ : 394,46

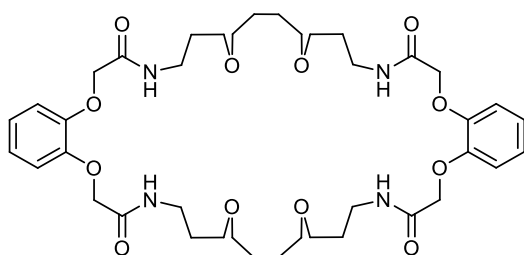
**Wydajność** 40%

**Białe kryształy, t. t.** 134-136 °C, lit.<sup>46</sup> 135-137 °C

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.49 (s, 2H), 7.05-6.96 (m, 2H), 6.95-6.85 (m, 2H), 4.50 (s, 4H), 3.53-3.43 (m, 8H), 3.29-3.19 (m, 4H), 1.84-1.74 (m, 4H), 1.58-1.46 (m, 4H).

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.24, 148.38, 123.26, 116.39, 71.12, 70.88, 69.95, 38.71, 28.13, 26.47

**Analiza elementarna:** Obliczono dla C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>: C(60.90%), H(7.67%), N(7.10%), O(24.37%), oznaczono: C(60.91%), H(7.60%), N(7.15%)



$M_W$ : 788,92

**Wydajność** 8%

**Białe ciało stałe, t. t.** 185-187 °C, lit.<sup>44</sup> 186-187 °C

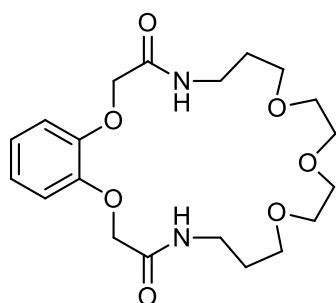
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.27-7.16 (m, 6H), 6.57-6.53 (m, 6H), 4.44 (s, 8H), 3.47-3.36 (m, 24H), 1.79-1.78(m, 8H), 1.59 (bs, 8H);

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 168.10, 147.79, 123.01, 115.47, 70.77, 69.30, 69.19, 37.52, 29.15, 26.30

**LR ESI MS** (m/z): Obliczono C<sub>40</sub>H<sub>60</sub>O<sub>12</sub>N<sub>4</sub>Na [MNa<sup>+</sup>]: 811.41, zmierzono: 811.7



Postępując zgodnie z procedurą F: stosując 1,01g (4 mmol) diestru **3.1** i 0,88g (4mmol) diaminy **3.8** otrzymałem 0,90g (2,2mmol) diamidu **3.37** oraz 98mg (0,12mmol) tetraamidu **3.38**.



$M_W$ : 410,46

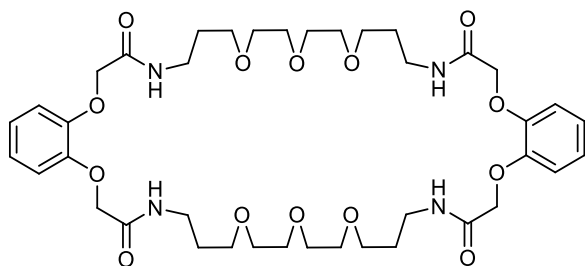
**Wydajność 55%**

**Białe kryształy, t. t.** 117-118 °C, lit.<sup>44</sup> 116-117 °C

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.61 (bs, 2H), 7.01-6.98 (m, 2H), 6.96-6.93 (m, 2H), 4.51 (s, 4H), 3.57-3.49 (m, 16H), 1.85-1.80 (m, 4H);

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.28, 148.06, 123.08, 115.79, 70.28, 70.18, 70.15, 69.55, 37.94, 28.42

**LR ESI MS:** Obliczono dla C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub> Na [MNa<sup>+</sup>]: 433.19, zmierzono: 433.4



$M_W$ : 820,92

**Wydajność 6%**

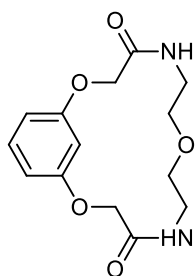
**Białe ciało stałe, t. t.** 122-124 °C, lit.<sup>44</sup> 123-124 °C

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.40 (bt,  $J=5$  Hz, 4H), 7.00-6.97 (m, 4H), 6.92-6.89 (m, 4H), 4.51 (s, 8H), 3.53-3.52 (m, 24H), 3.45 (dd,  $J_1=12.5$  Hz,  $J_2=6.5$  Hz,  $J_3=6.0$  Hz, 4H), 1.80 (dt,  $J_1=12.5$  Hz,  $J_2=6.5$  Hz,  $J_3=6.0$  Hz, 4H)

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 168.10, 147.79, 123.01, 115.47, 70.77, 69.30, 69.19, 37.52, 29.15, 26.30

**LR ESI MS (m/z):** Obliczono dla C<sub>40</sub>H<sub>60</sub>O<sub>14</sub>N<sub>4</sub>Na [MNa<sup>+</sup>]: 843.40, zmierzono: 843.7

Postępując zgodnie z procedurą F: stosując 1,27g (5 mmol) diestru **3.2** i 0,52g (5mmol) diaminy **3.5** otrzymałem 368 mg (0,75mmol) diamidu **3.39** oraz 59mg (0,10mmol) tetraamidu **3.40**.



$M_W$ : 294,30

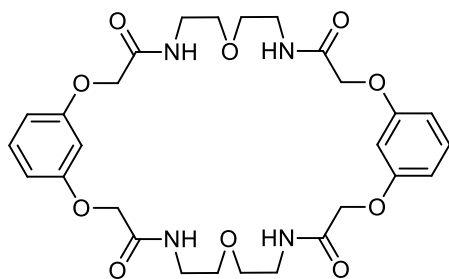
**Wydajność 25%**

**Białe ciało stałe, t. t.** 228-231 °C, lit.<sup>47</sup> 229-231 °C

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.65 (bt,  $J=5.1$  Hz, 2H), 7.20 (t,  $J=8.2$  Hz, 1H), 6.65 (dd,  $J=8.2$ , 2.3 Hz, 2H), 6.49 (t,  $J=2.2$  Hz, 1H), 4.56 (s, 4H), 3.49-3.34 (m, 4H), 3.33-3.11 (m, 4H)

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO) δ 167.80, 159.25, 129.97, 109.70, 100.71, 68.10, 67.52, 38.19.

**LR ESI MS (m/z):** Obliczono C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub>N<sub>2</sub>Na [MNa<sup>+</sup>]: 317.11, zmierzono 317.4



$M_W$ : 588,61

**Wydajność 4%**

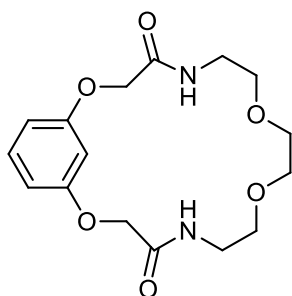
**Białe ciało stałe, t. t.** 255-257 °C [5.x4]

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  7.92 (t,  $J=5.5$  Hz, 4H), 7.16 (t,  $J=8.1$  Hz, 2H), 6.63-6.45 (m, 6H), 4.43 (s, 8H), 3.44 (t,  $J=5.4$  Hz, 8H), 3.33- 3.23 (m, 8H)

$^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz, DMSO)  $\delta$  167.58, 158.72, 129.91, 107.61, 101.93, 68.46, 66.99, 38.17

**LR ESI MS** (m/z): Obliczono  $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{O}_{10}\text{N}_4\text{Na}$  [ $\text{MNa}^+$ ]: 611.23 , zmierzono: 611.4

Postępując zgodnie z procedurą F: stosując 1,27g (5mmol) diestru **3.2** i 0,52g (5mmol) diaminy **2.53** otrzymałem 372mg (0,75mmol) diamidu **3.41** oraz 101mg (0,15mmol) tetraamidu **3.42**



$M_W$ : 338,36

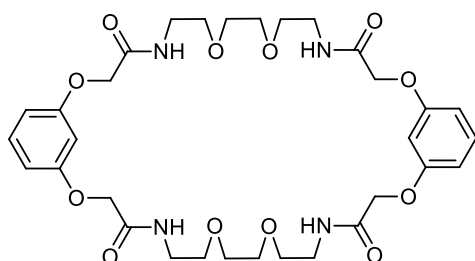
**Wydajność 22%**

**Białe ciało stałe, t. t.** 156-158 °C, lit.<sup>47</sup> 144-147 °C

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.24-7.12 (m, 1H), 6.68 (bs, 2H), 6.55-6.52 (m, 3H), 4.53 (s, 4H), 3.51-3.45 (m, 8H), 3.41 (s, 4H)

$^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.50, 158.87, 130.50, 107.61, 102.94, 70.71, 69.69, 67.75, 38.87;

**HR ESI MS** Obliczono dla  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6$  Na [ $\text{MNa}^+$ ]: 361.14 zmierzono 361.3



$M_W$ : 676,71

**Wydajność 6%**

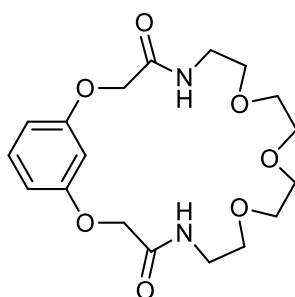
**Białe ciało stałe, t. t.** 213-214 °C [5.x4]

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7.95 (t,  $J=5.5$  Hz, 4H), 7.19 (t,  $J=8.2$  Hz, 2H), 6.61-6.51 (m, 6H), 4.44 (s, 8H), 3.50-3.40 (m, 16H), 3.34- 3.22 (m, 8H)

$^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  167.53, 158.73, 129.95, 107.61, 101.96, 69.47, 68.74, 66.98, 38.25

**LR ESI MS** Obliczono dla  $\text{C}_{32}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_{12}\text{Na}$  [ $\text{MNa}^+$ ]: 699.28[ $\text{MNa}^+$ ], zmierzono: 699.4

Postępując zgodnie z procedurą F: stosując 1,53g (6mmol) diestru **3.2** i 1,15g (6mmol) diaminy **3.6** otrzymałem 0,69g (1,80mmol) diamidu **3.43**



$M_W$ : 382,41

**Wydajność 30%**

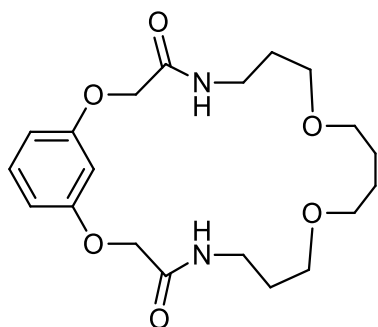
**Białe kryształy, t. t.** 125-127 °C, lit.<sup>44</sup> 127-127.5 °C

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.26 (d,  $J=8.2$  Hz, 1H), 7.01 (s, 2H), 6.63 (t,  $J=2.4$  Hz, 1H), 6.59 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H), 6.57 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H), 4.53 (s, 4H), 3.65-3.60 (m, 4H), 3.57-3.48 (m, 12H)

$^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.95, 158.77, 130.73, 107.43, 105.16, 70.81, 70.69, 69.53, 67.93, 38.52

**LR ESI MS** (m/z): Obliczono  $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_7\text{N}_2\text{Na}$  [ $\text{MNa}^+$ ]: 405.16, zmierzono: 405.4

Postępując zgodnie z procedurą F: stosując 1,27g (5mmol) diestru **3.2** i 1,02g (5mmol) diaminy **3.7** otrzymałem 0,82g (2,1mmol) diamidu **3.45** oraz 355mg (0,45mmol) tetraamidu **3.46**.



M<sub>W</sub>: 394,46

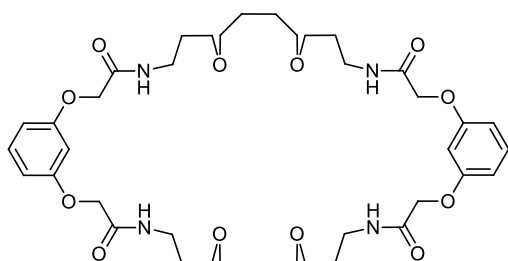
**Wydajność 42%**

**Białe kryształy, t. t.** 103- 104 °C, lit.<sup>44</sup> 103- 105 °C

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.49 (s, 2H), 7.05-6.96 (m, 2H), 6.95-6.85 (m, 2H), 4.50 (s, 4H), 3.53-3.43 (m, 8H), 3.29-3.19 (m, 4H), 1.84-1.74 (m, 4H), 1.58-1.46 (m, 4H)

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.57, 158.55, 130.63, 106.06, 105.82, 71.44, 71.12, 67.29, 39.13, 28.04, 26.46

**HR ESI MS (m/z):** Obliczono C<sub>20</sub>H<sub>31</sub>O<sub>6</sub>N<sub>2</sub> [MH<sup>+</sup>]: 395.2182, zmierzono 395.2180



M<sub>W</sub>: 788,92

**Wydajność 18%**

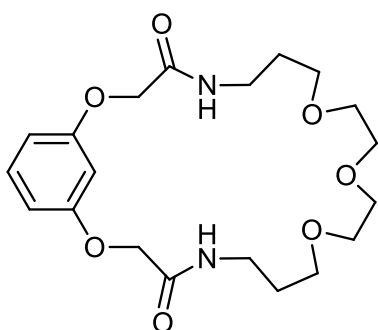
**Białe ciało stałe, t. t.** 150-153 °C lit.<sup>44</sup> 153-154 °C

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.21-7.16 (m, 6H), 6.57-6.53 (m, 6H), 4.44(s, 8H), 3.47-3.36 (m, 24H), 1.79-1.76 (m, 8H), 1.59 (bs, 8H)

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 167.72, 158.71, 130.51, 107.90, 102.99, 70.58, 69.75, 67.67, 37.85, 28.90, 26.40

**LR ESI MS (m/z):** Obliczono C<sub>40</sub>H<sub>60</sub>O<sub>12</sub>N<sub>4</sub>Na [MNa<sup>+</sup>]: 811.41 , zmierzono: 811.7

Postępując zgodnie z procedurą F: stosując 1,27g (5mmol) diestru **3.2** i 0,88g (5mmol) diaminy **3.8** otrzymałem 0,82g (2mmol) diamidu **3.47** oraz 66mg (0,08mmol) tetraamidu **3.48**.



M<sub>W</sub>: 410,46

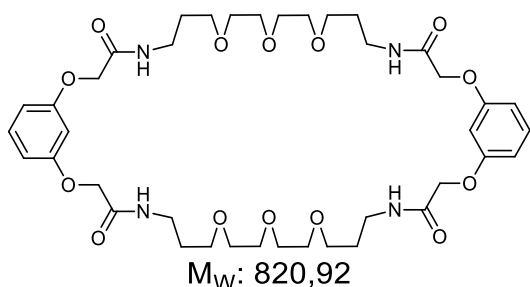
**Wydajność 40%**

**Białe kryształy, t. t.** 117-118 °C, lit.<sup>44</sup> 120-121 °C

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.53 (bs, 2H), 7.27 (t, J=8.3 Hz, 1H), 6.76 (t, J=2.4 Hz, 1H), 6.56 (dd, J=8.4, 2.5 Hz, 2H), 4.47 (s, 4H), 3.74- 3.57 (m, 12H), 3.55-3.42 (m, 4H), 1.91-1.75 (m, 4H)

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.55, 158.60, 130.67, 106.26, 105.71, 71.99, 70.30, 70. 21, 67.42, 39.09, 28.06

**Analiza elementarna:** Obliczono dla C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>: C(58.52%), H(7.37%), N(6.28%), O(27.29%)  
oznaczono: C(58.32%), H(7.36%), N(6.87%)



**Wydajność 3%**

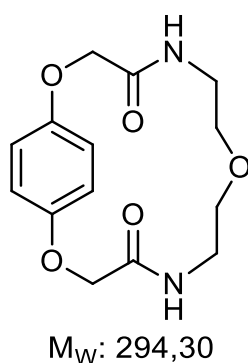
**Białe ciało stałe, t. t.** 157.5-158.5 °C, lit.<sup>44</sup> 156-159 °C

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.21 (t, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.16 (bt, *J*=5.3 Hz, 4H), 6.63-6.51 (m, 6H), 4.44 (s, 8H), 3.64-3.49 (m, 24H), 3.48-3.35 (m, 8H), 1.79 (p, *J*=6.4, 5.6 Hz, 8H)

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.85, 158.74, 130.48, 107.86, 103.02, 70.36, 70.22, 69.82, 67.60, 37.43, 28.94

**LR ESI MS (m/z):** Obliczono C<sub>40</sub>H<sub>60</sub>O<sub>14</sub>N<sub>4</sub>Na [MNa<sup>+</sup>]: 843.40, zmierzono: 843.7

Postępując zgodnie z procedurą F: stosując 1,01g (4mmol) diestru **3.3** i 0,42g (4mmol) diaminy **3.5** otrzymałem 12mg (0,04mmol) diamidu **3.49** oraz 118mg (0,40mmol) tetraamidu **3.50**.



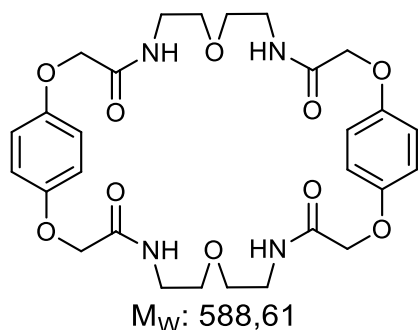
**Wydajność 1%**

**Białe ciało stałe, t. t.** 177-178 °C, lit.<sup>47</sup> 178-180 °C

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.91 (t, *J*=5.4 Hz, 2H), 6.81 (s, 4H), 4.35 (s, 4H), 3.47 (m, 4H), 3.32-3.27 (m, 4H)

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO) δ 167.68, 152.04, 115.57, 68.40, 67.54, 38.18

**HR ESI MS (m/z):** Obliczono C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub>N<sub>2</sub> [M<sup>+</sup>]: 294.1216, zmierzono 294.1235



**Wydajność 10%**

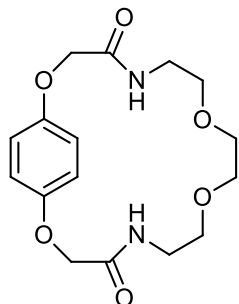
**Białe ciało stałe, t. t.** 251-252 °C [5.x4]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.92 (t, *J*=5.5 Hz, 4H), 7.16 (t, *J*=8.1 Hz, 2H), 6.63-6.45 (m, 6H), 4.43 (s, 8H), 3.44 (t, *J*=5.4 Hz, 8H), 3.33-3.23 (m, 8H);

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO) δ 167.64, 152.04, 115.56, 68.39, 67.55, 38.17

**LR ESI MS (m/z):** Obliczono C<sub>28</sub>H<sub>36</sub>O<sub>10</sub>N<sub>4</sub>Na [MNa<sup>+</sup>]: 611.23, zmierzono: 611.4

Postępując zgodnie z procedurą F: stosując 1,27g (5mmol) diestru **3.3** i 0,52g (5mmol) diaminy **2.53** otrzymałem 372mg (0,75mmol) diamidu **3.51** oraz 101mg (0,15mmol) tetraamidu **3.52**.



$M_w$ : 338,36

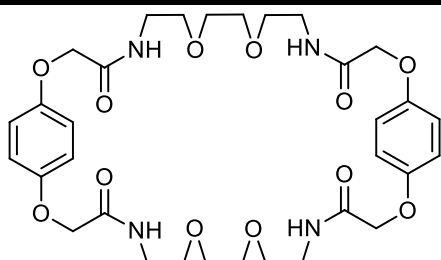
**Wydajność 20%**

**Białe ciało stałe, t. t.** 197-198 °C, lit.<sup>47</sup> 195-197 °C

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.84 (s, 4H), 6.62 (bs, 2H), 4.54 (s, 4H), 3.53-3.32 (m, 8H), 3.20 (s, 4H)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.82, 152.02, 114.98, 69.96, 69.73, 67.51, 38.51

**LR ESI MS** Obliczono dla C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> Na [MNa<sup>+</sup>]: 361.14 zmierzono 361.4



$M_w$ : 676,71

**Wydajność 11%**

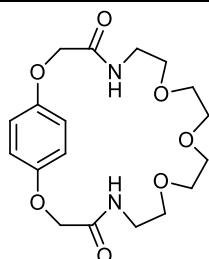
**Białe ciało stałe, t. t.** 200-201 °C

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO) δ 7.91 (bs, 4H), 6.87 (s, 8H), 4.39 (s, 8H), 3.46-3.40 (m, 8H), 3.33-3.22 (m, 8H)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, DMSO) δ 167.85, 152.20, 115.62, 69.50, 68.74, 67.60, 38.23

**LR ESI MS** Obliczono dla C<sub>32</sub>H<sub>44</sub>N<sub>4</sub>O<sub>12</sub>Na [MNa<sup>+</sup>]: 699.28[MNa]<sup>+</sup>, zmierzono: 699.4

Postępując zgodnie z procedurą F: stosując 1,27g (5mmol) diestru **3.3** i 0,52g (5mmol) diaminy **3.6** otrzymałem 344 mg (0,90 mmol) diamidu **3.53** oraz 38 mg (0,05 mmol) tetraamidu **3.54**.



$M_w$ : 382,41

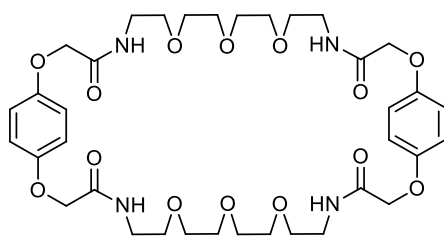
**Wydajność 18%**

**Białe ciało stałe, t. t.** 155-157 °C lit.<sup>44</sup> 156.5-158 °C

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.88 (s, 4H), 6.80 (s, 2H), 4.51 (s, 4H), 3.51-3.43 (m, 8H), 3.42-3.28 (m, 8H)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.74, 152.80, 116.13, 70.62, 70.35, 69.63, 68.70, 38.62

**LR ESI MS** Obliczono dla C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub> Na [MNa<sup>+</sup>]: 405.16 zmierzono 405.5



$M_w$ : 764,82

**Wydajność 2%**

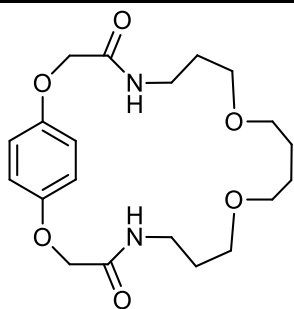
**Białe ciało stałe, t. t.** 162-163 °C lit.<sup>47</sup> 163-165 °C

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO) δ 7.91 (bs, 4H), 6.87 (s, 8H), 4.44 (s, 8H), 3.47-3.45 (m, 8H), 3.41-3.38 (m, 16H), 3.27-3.23 (m, 8H)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, DMSO) δ 167.85, 152.20, 115.62, 69.50, 68.74, 67.60, 39.50, 38.23

**LR ESI MS** Obliczono dla C<sub>36</sub>H<sub>52</sub>N<sub>4</sub>O<sub>14</sub>Na [MNa<sup>+</sup>]: 787.34[MNa]<sup>+</sup>, zmierzono: 787.6

Postępując zgodnie z procedurą F: stosując 1,27g (5mmol) diestru **3.3** i 1,02g (5mmol) diaminy **3.7** otrzymałem 0,69g (1,75mmol) diamidu **3.55** oraz 118mg (0,15mmol) tetraamidu **3.56**.



$M_W$ : 394,46

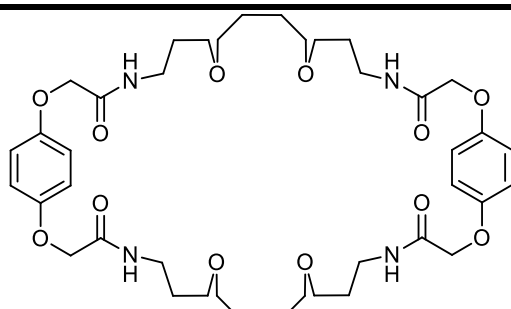
**Wydajność 35%**

**Białe kryształy, t. t.** 165-167 °C, lit.<sup>44</sup> 165.5-166 °C

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.16 (bs, 2H), 6.86 (s, 4H), 4.45 (s, 4H), 3.51-3.29 (m, 8H), 3.18 (bs, 4H), 1.80-1.62 (m, 4H), 1.36-1.25 (m, 4H)

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.36, 152.75, 116.11, 71.05, 70.41, 68.63, 38.19, 28.49, 26.07

**HR ESI MS (m/z):** Obliczono C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>O<sub>6</sub>N<sub>2</sub>Na [MH<sup>+</sup>]: 417.20, zmierzono 417.5



$M_W$ : 788,92

**Wydajność 6%**

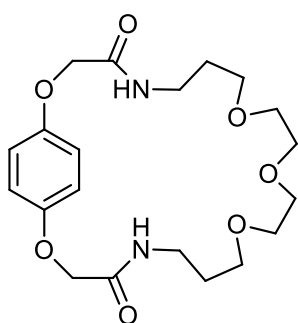
**Białe ciało stałe, t. t.** 170-172 °C, lit.<sup>44</sup> 171.5-172 °C

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.52 (bs, 4H), 6.85 (s, 8H), 4.41 (s, 8H), 3.50-3.43 (m, 16H), 3.36-3.34 (m, 8H), 1.81-1.76 (m, 8H), 1.58-1.56 (m, 8H)

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 168.07, 152.46, 115.89, 70.88, 70.01, 68.23, 37.95, 28.83, 26.34

**LR ESI MS (m/z):** Obliczono C<sub>40</sub>H<sub>60</sub>O<sub>12</sub>N<sub>4</sub>Na [MNa<sup>+</sup>]: 811.41, zmierzono: 811.7

Postępując zgodnie z procedurą F: stosując 1,27g (4mmol) diestru **3.3** i 0,88g (4mmol) diaminy **3.8** otrzymałem 0,82g (2mmol) diamidu **3.57** oraz 66mg (0,08mmol) tetraamidu **3.58**.



$M_W$ : 410,46

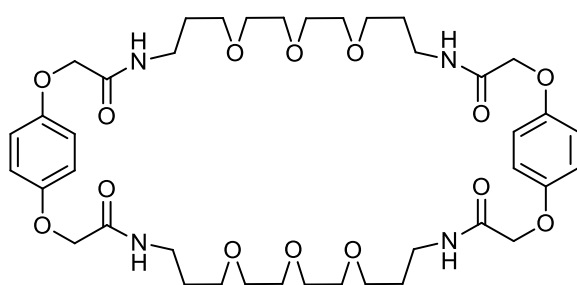
**Wydajność 28%**

**Białe kryształy, t. t.** 136-137 °C, lit.<sup>44</sup> 136-137.5°C

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.80 (bt, J=5.5 Hz, 2H), 6.89 (s, 4H), 4.42 (s, 4H), 3.45-3.40 (m, 4H), 3.39-3.34 (m, 4H), 3.28 (t, J=6.3 Hz, 4H), 3.21-3.12 (m, 4H), 1.66-1.53 (m, 4H)

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO) δ 167.71, 152.13, 115.68, 69.53, 69.32, 68.82, 67.71, 36.16, 28.61

**LR ESI MS (m/z):** Obliczono C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>O<sub>7</sub>N<sub>2</sub>Na [MNa<sup>+</sup>]: 433.19, zmierzono: 433.4



$M_W$ : 820,92

**Wydajność 4%**

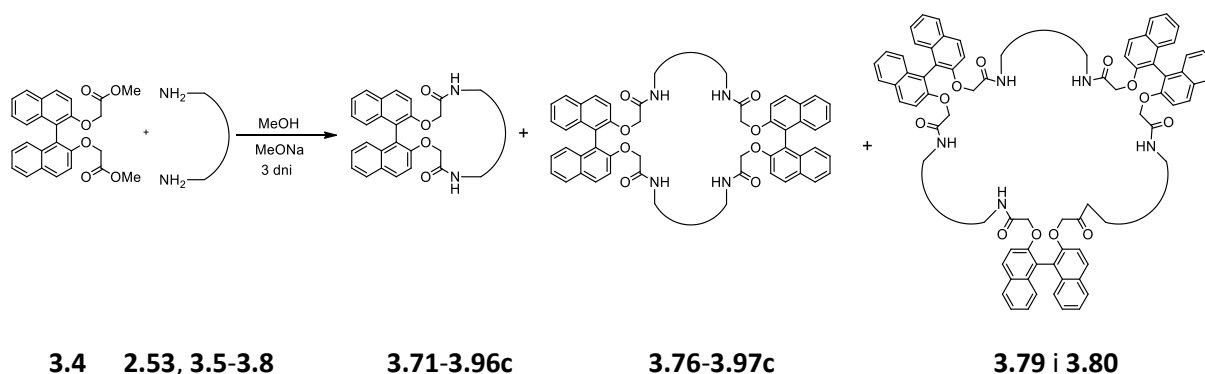
**Białe ciało stałe, t. t.** 138-140 °C, lit.<sup>44</sup> 138-139 °C

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.22 (bs, 4H), 6.86 (s, 8H), 4.40 (s, 8H), 3.61-3.54 (m, 24H), 3.47-3.34 (m, 8H), 1.83-1.78 (m, 8H).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.10, 152.43, 115.89, 70.35, 70.21, 70.10, 68.15, 37.56, 28.82.

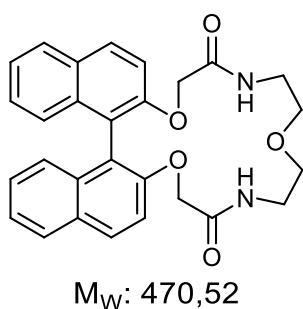
**LR ESI MS (m/z):** Obliczono C<sub>40</sub>H<sub>60</sub>O<sub>14</sub>N<sub>4</sub>Na [MNa<sup>+</sup>]: 843.40, zmierzono: 843.7

### 5.3.2. Otrzymywanie makrocyklicznych binaftyloamidów **3.71-3.82** oraz **3.96(a-c)-3.97(a-c)**



**Procedura G<sup>61</sup>:** 1 ekwiwalent diestru **3.4** (*R*, *S* lub *rac*), 1 ekwiwalent diaminy oraz 2 ekwiwalenty metanolanu sodu rozpuściłem w suchym metanolu ( $c=0,02M$ ) i całość mieszałem magnetycznie przez 3 dni w temperaturze pokojowej. Po tym czasie rozpuszczalnik odparowałem, a osad poddałem oczyszczaniu na drodze chromatografii kolumnowej, stosując metanol w chlorku metylenu ( $0\% \rightarrow 1\% \rightarrow 2,5\% \rightarrow 5\% \rightarrow 10\%$ ) jako eluent.

Postępując zgodnie z procedurą G: stosując 1,72g (4mmol) diestru (*R* lub *S*)-**3.4** i 0,42g (4mmol) diaminy **3.5** oraz 0,43g (8mmol) metanolanu sodu otrzymałem 1,13g (2,4mmol) diamidu (*R*)-**3.71**, oraz 1,17g (2,48mmol) diamidu (*S*)-**3.71**.



**Wydajność** 60% (dla *R*), 62% (dla *S*)

**Białe ciało stałe, t. t.** 245-245,5 °C, lit.<sup>47</sup> 245 °C;

$[\alpha]_D^{25} = +86$ ,  $[\alpha]_D^{25} = -86$ .

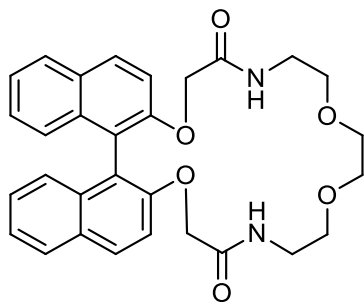
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.02 (d,  $J=9.0$  Hz, 2H), 7.90 (d,  $J=8.2$  Hz, 2H), 7.45-7.21 (m, 6H), 7.07 (d,  $J=8.5$  Hz, 2H), 6.41 (bs, 2H), 4.48 (ABq, 4H), 3.71-3.56 (m, 2H), 3.51-3.39 (m, 2H), 3.38-3.27 (m, 2H), 2.97-2.86 (m, 2H)

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  168.51, 152.66, 133.6, 130.21, 129.76, 128.07, 127.18, 125.03, 124.60, 119.64, 114.08, 68.93, 68.67, 38.48

**LR ESI MS** ( $m/z$ ): Obliczono dla C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub>N<sub>2</sub>Na [MNa<sup>+</sup>]: 493.17, zmierzono 493.5

**IR** (film) 3423, 3294, 3056, 2914, 2866, 1674, 1533, 1507, 1273, 1213, 1094, 808, 735 cm<sup>-1</sup>

Postępując zgodnie z procedurą G: stosując 1,72g (4mmol) diestru (*R* lub *S*)-**3.4** i 0,59g (4mmol) diaminy **2.53** oraz 0,43g (8mmol) metanolanu sodu otrzymałem 1,38g (2,68mmol) diamidu (*R*)-**3.72** i 154mg (0,15mmol) tetraamidu (*R,R*)-**3.76** oraz 1,44mg (2,8mmol) diamidu (*S*)-**3.72** i 144mg (0,14mmol) tetraamidu (*S,S*)-**3.76**.



$M_W$ : 514,57

**Wydajność** 67% (dla *R*), 70% (dla *S*)

**Białe ciało stałe**, t. t. 249-250°C, lit.<sup>47</sup> 248 °C;

$[\alpha]_D^{25} = +31$ ,  $[\alpha]_D^{25} = -32$ .

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.00 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.89 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.49-7.06 (m, 8H), 6.65 (bs, 2H), 4.50 (ABq, *J* = 15.4 Hz, 4H), 3.75-3.54 (m, 2H), 3.44 (m, 6H), 3.32-3.13 (m, 2H), 2.91-2.64 (m, 2H)

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.33, 153.16, 133.39, 130.27, 129.89, 128.04, 127.04, 125.05, 124.58, 120.11, 115.44, 69.98, 69.53, 69.18, 38.51

**LR ESI MS** (m/z): Obliczono dla C<sub>30</sub>H<sub>30</sub>O<sub>6</sub>N<sub>2</sub>Na [MNa<sup>+</sup>]: 537.20, zmierzono 537.2

**IR** (film) 3414, 3055, 2927, 2869, 1679, 1535, 1508, 1272, 1216, 1147, 1096, 809, 734 cm<sup>-1</sup>;

**Wydajność** 7,5% (dla *R*), 7% (dla *S*)

**Białe ciało stałe**, t. t. 216-217°C;  $[\alpha]_D^{25} = +26$ ,

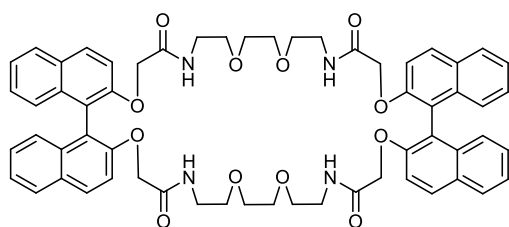
$[\alpha]_D^{25} = -27$ .

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.95 (d, *J* = 9.0 Hz, 4H), 7.87 (d, *J* = 8.1 Hz, 4H), 7.43-7.31 (m, 8H), 7.30-7.21 (m, 4H), 7.19-7.10 (m, 4H), 6.37 (d, *J* = 5.7 Hz, 4H), 4.45 (ABq, *J* = 15.2 Hz, 8H), 3.31-3.06 (m, 20H), 2.99-2.85 (m, 4H)

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.49, 153.03, 133.62, 130.20, 129.81, 128.16, 127.14, 125.18, 124.56, 119.82, 115.08, 69.93, 69.36, 68.83, 38.64.

**HR ESI MS** (m/z): Obliczono dla C<sub>60</sub>H<sub>60</sub>O<sub>12</sub>N<sub>4</sub>Na [MNa<sup>+</sup>]: 1051.4105 zmierzono 1051.4116

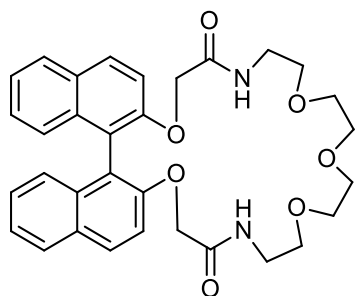
**IR** (film) 3410, 3056, 2929, 2869, 1680, 1537, 1508, 1271, 1219, 1095, 809, 735 cm<sup>-1</sup>



$M_W$ : 1029,14



Postępując zgodnie z procedurą G: stosując 1,72g (4mmol) diestru (*R* lub *S*)-**3.4** i 0,77g (4mmol) diaminy **3.6** oraz 0,43g (8mmol) metanolanu sodu otrzymałem 670mg (1,2mmol) diamidu (*R*)-**3.73**, oraz 782mg (1,4mmol) diamidu (*S*)-**3.73**.



$M_W$ : 558,62

**Wydajność** 30% (dla *R*), 35% (dla *S*)

**Białe ciało stałe**, t. t. 178-179 °C;  $[\alpha]_D^{25} = +43$ ,  
 $[\alpha]_D^{25} = -44$ .

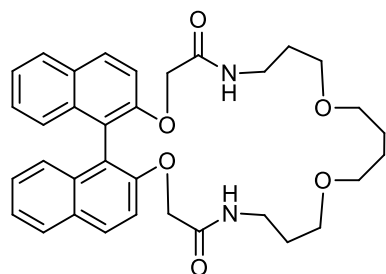
**$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.01 (d,  $J=9.0$  Hz, 2H), 7.90 (t,  $J=8.0$  Hz, 2H), 7.50-7.35 (m, 4H), 7.33-7.23 (m, 2H), 7.13 (d,  $J=8.3$  Hz, 2H), 6.73 (bt,  $J=4.8$  Hz, 2H), 4.57-4.28 (m, 4H), 3.66-3.52 (m, 2H), 3.51-3.26 (m, 12H), 3.05-2.85 (m, 2H).

**$^{13}\text{C NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.53, 153.11, 133.73, 130.27, 129.99, 128.19, 127.20, 125.15, 124.64, 120.08, 115.29, 70.78, 70.41, 69.53, 69.09, 38.93.

**HR ESI MS** (m/z): Obliczono dla  $\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_7\text{Na}$  [ $\text{MNa}^+$ ]: 581.2264, oznaczono 581.2267

**IR** (film) 3413, 3056, 2931, 2868, 1680, 1535, 1508, 1271, 1218, 1147, 1135, 1095, 808, 734  $\text{cm}^{-1}$

Postępując zgodnie z procedurą G: stosując 1,72g (4mmol) diestru (*R* lub *S*)-**3.4** i 0,82g (4mmol) diaminy **3.7** oraz 0,43g (8mmol) metanolanu sodu otrzymałem 958mg (1,68mmol) diamidu (*R*)-**3.74**, 182mg (0,16mmol) tetraamidu (*R*)-**3.77** i 46mg (0,03mmol) heksaamidu (*R*)-**3.79** oraz 1,00g (1,76mmol) diamidu (*S*)-**3.74**, 274mg (0,24mmol) tetraamidu (*S*)-**3.77** i 34mg (0,02mmol) heksaamidu (*S*)-**3.79**.



$M_W$ : 570,68

**Wydajność** 42% (dla *R*), 44% (dla *S*)

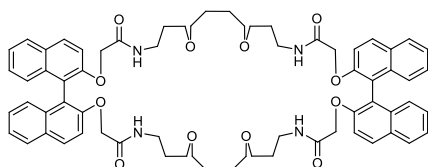
**Białe ciało stałe**, t. t. 148-149°C;  $[\alpha]_D^{25} = +63$ ,  
 $[\alpha]_D^{25} = -63$ .

**$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.01 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 7.90 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.45-7.35 (m, 4H), 7.32-7.26 (m, 2H), 7.16 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 6.41 (bs, 2H), 4.42 (ABq,  $J = 15.0$  Hz, 4H), 3.41-3.30 (m, 2H), 3.30-3.08 (m, 8H), 2.86-2.74 (m, 2H), 1.66-1.57 (m, 2H), 1.39-1.23 (m, 6H).

**$^{13}\text{C NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.82, 152.81, 133.51, 130.36, 129.78, 128.26, 127.28, 125.03, 124.65, 119.65, 114.90, 70.60, 68.69, 67.95, 36.20, 29.14, 26.35.

**HR ESI MS** (m/z): Obliczono dla  $\text{C}_{34}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_6\text{Na}$  [ $\text{MNa}^+$ ]: 593.2628 zmierzono 593.2629

**IR** (film) 3408, 3319, 3056, 2935, 2863, 1677, 1536, 1508, 1271, 1244, 1219, 1112, 808, 748  $\text{cm}^{-1}$



$M_w$ : 1141,35

**Wydajność** 8% (dla R), 12% (dla S)

**Białe ciało stałe, t. t.** 84-85 °C;  $[\alpha]_D^{25} = +100$ ,

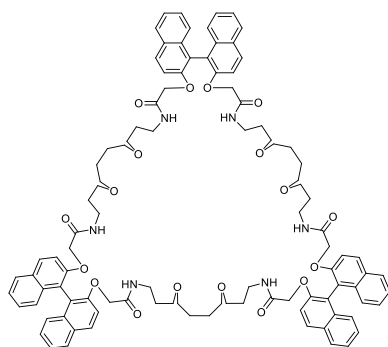
$[\alpha]_D^{25} = -99$ .

**$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.01 (d,  $J=9.0$  Hz, 4H), 7.91 (d,  $J=8.1$  Hz, 4H), 7.43-7.34 (m, 8H), 7.29 (d,  $J=7.6$  Hz, 4H), 7.20 (d,  $J=8.4$  Hz, 4H), 5.84 (t,  $J=12.4$ , 6.1 Hz, 4H), 4.44 (ABq,  $J=14$  Hz, 8H), 3.29-3.18 (m, 8H), 3.16-2.97 (m, 12H), 2.93-2.79 (m, 4H), 1.55-1.44 (m, 8H), 1.40-1.19 (m, 8H).

**$^{13}\text{C NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.82, 152.8, 133.51, 130.36, 129.78, 128.26, 127.28, 125.03, 124.65, 119.65, 114.90, 70.60, 68.69, 67.95, 36.20, 29.14, 26.35.

**HR ESI MS** (m/z): Obliczono dla  $\text{C}_{68}\text{H}_{76}\text{N}_4\text{O}_{12}\text{Na}$   $[\text{MNa}^+]$ : 1163.5357 zmierzono 1163.5364

**IR** (film) 3408, 3321, 3055, 2940, 2863, 1681, 1536, 1508, 1271, 1244, 1219, 1111, 809, 735  $\text{cm}^{-1}$



$M_w$ : 1712,03

**Wydajność** 2% (dla R), 1,5% (dla S)

**Białe ciało stałe, t. t.** 70-71 °C;  $[\alpha]_D^{25} = +86$ ,

$[\alpha]_D^{25} = -88$ .

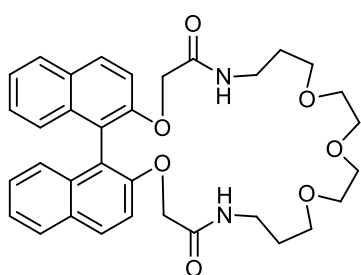
**$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.01 (d,  $J=9.0$  Hz, 6H), 7.90 (d,  $J=8.1$  Hz, 6H), 7.43-7.33 (m, 12H), 7.32-7.26 (m, 6H), 7.21 (d,  $J=8.0$  Hz, 6H), 5.67 (t,  $J=5.8$  Hz, 6H), 4.44 (ABq,  $J=16.0$  Hz, 12H), 3.24 (t,  $J=5.6$  Hz, 12H), 3.09 (t,  $J=6.2$  Hz, 12H), 3.02-2.90 (m, 6H), 2.90-2.78 (m, 6H), 1.55-1.45 (m, 12H), 1.32-1.19 (m, 12H).

**$^{13}\text{C NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.69, 152.69, 133.45, 130.38, 129.74, 128.29, 127.31, 124.99, 124.67, 119.56, 114.78, 70.6, 68.55, 67.94, 36.13, 29.17, 26.38.

**HR ESI MS** (m/z): Obliczono dla  $\text{C}_{102}\text{H}_{114}\text{N}_6\text{O}_{18}\text{Na}$   $[\text{MNa}^+]$ : 1733.8087 zmierzono 1733.8121

**IR** (film) 3408, 3321, 3056, 2933, 2861, 1681, 1536, 1508, 1272, 1244, 1219, 1110, 809, 749, 735  $\text{cm}^{-1}$

Postępując zgodnie z procedurą G: stosując 1,72g (4mmol) diestru (**R** lub **S**)-**3.4** i 0,88g (4mmol) diaminy **3.8** oraz 0,43g (8mmol) metanolanu sodu otrzymałem 1,15g (1,96mmol) diamidu (**R**)-**3.75**, 235mg (0,20mmol) tetraamidu (**R**)-**3.78** i 47mg (0,03mmol) heksaamidu (**R**)-**3.80** oraz 1,15g (1,96mmol) diamidu (**S**)-**3.75**, 282mg (0,24mmol) tetraamidu (**S**)-**3.78** i 117mg (0,07mmol) heksaamidu (**S**)-**3.80**.



$M_W$ : 586,67

**Wydajność** 49% (dla R), 49% (dla S)

**Białe ciało stałe**, t. t. 143-143,5 °C;  $[\alpha]_D^{25} = +72$ ,  $[\alpha]_S^{25} = -73$ .

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.01 (d,  $J=9.0$  Hz, 2H), 7.90 (d,  $J=8.1$  Hz, 2H), 7.47-7.34 (m, 4H), 7.32-7.23 (m, 2H), 7.14 (d,  $J=8.5$  Hz, 2H), 6.47 (t,  $J=5.2$  Hz, 2H), 4.45 (ABq,  $J=15.2$  Hz, 2H), 3.50-3.27 (m, 14H), 3.01-2.85 (m, 2H), 1.69-1.53 (m, 2H), 1.47-1.31 (m, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.24, 153.30, 133.70, 130.27, 129.91, 128.11, 127.13, 125.25, 124.62, 120.00, 115.35, 70.54, 70.20, 69.31, 69.22, 36.98, 28.75.

**HR ESI MS** (m/z): Obliczono dla  $\text{C}_{34}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_7\text{Na}$  [ $\text{MNa}^+$ ]: 609.2577, oznaczono 609.2579

**IR** (film) 3406, 3334, 3056, 2925, 2869, 1674, 1537, 1508, 1271, 1245, 1220, 1147, 1095, 808, 735  $\text{cm}^{-1}$

**Wydajność** 10% (dla R), 12% (dla S)

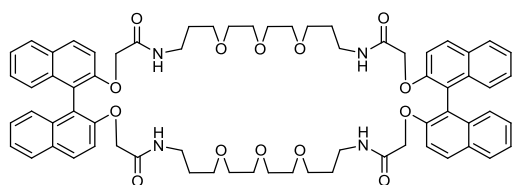
**Białe ciało stałe**, t. t. 79-80 °C;  $[\alpha]_D^{25} = +102$ ,  $[\alpha]_S^{25} = -102$ .

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.05-7.97 (m, 4H), 7.91 (d,  $J=8.1$  Hz, 4H), 7.43-7.34 (m, 8H), 7.32-7.24 (m, 4H), 7.19 (d,  $J=8.4$  Hz, 4H), 5.93-5.69 (m, 4H), 4.51-4.35 (m, 8H), 3.58-3.47 (m, 8H), 3.47-3.37 (m, 8H), 3.16 (t,  $J=6.3$  Hz, 8H), 3.07-2.96 (m, 4H), 2.90-2.78 (m, 4H), 1.42-1.19 (m, 8H).

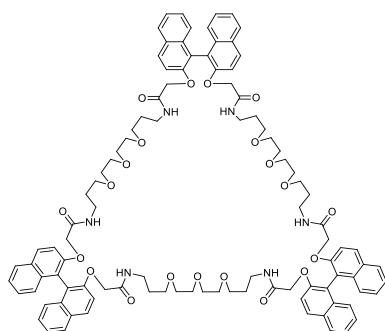
$^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.85, 152.81, 133.49, 130.39, 129.76, 128.29, 127.27, 125.03, 124.63, 119.58, 114.91, 70.52, 70.23, 68.61, 68.49, 36.04, 29.05.

**HR ESI MS** (m/z): Obliczono dla  $\text{C}_{68}\text{H}_{76}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{Na}$  [ $\text{MNa}^+$ ]: 1195.5256, oznaczono 1195.5262

**IR** (film) 3408, 3334, 3056, 2925, 2869, 1680, 1535, 1508, 1272, 1244, 1220, 1147, 1095, 809, 749, 734  $\text{cm}^{-1}$



$M_W$ : 1173,35



$M_W$ : 1760,02

**Wydajność** 2% (dla R), 5% (dla S)

**Białe ciało stałe, t. t.** 75-77 °C;  $[\alpha]_D^{25} = +95$ ,  
 $[\alpha]_D^{25} = -90$ .

**$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.01 (d,  $J=9.0$  Hz, 6H), 7.91 (d,  $J=8.1$  Hz, 6H), 7.43-7.33 (m, 12H), 7.33-7.26 (m, 6H), 7.21 (d,  $J=8.4$  Hz, 6H), 5.68 (t,  $J=5.8$  Hz, 6H), 4.43 (ABq,  $J=18.0$  Hz, 12H), 3.57-3.49 (m, 12H), 3.48-3.39 (m, 12H), 3.14 (t,  $J=6.3$  Hz, 12H), 3.02-2.90 (m, 6H), 2.90-2.79 (m, 6H), 1.31-1.23 (m, 12H).

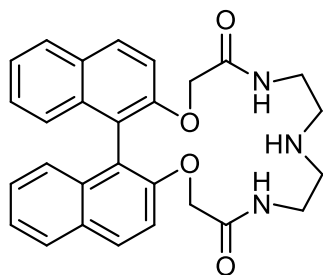
**$^{13}\text{C NMR}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.73, 152.69, 133.43, 130.39, 129.72, 128.31, 127.31, 124.98, 124.66, 119.52, 114.78, 70.49, 70.16, 68.52, 68.46, 36.00, 29.06.

**HR ESI MS** (m/z): Obliczono dla  $\text{C}_{102}\text{H}_{114}\text{N}_6\text{O}_{21}\text{Na}$  [ $\text{MNa}^+$ ]: 1781.7935, oznaczono 1781.7968

**IR** (film) 3408, 3333, 3056, 2925, 2869, 1680, 1535, 1508, 1272, 1244, 1220, 1147, 1095, 810, 749, 734  $\text{cm}^{-1}$

**Procedura H<sup>61</sup>:** 1 ekwiwalent diestru (**rac**)-**3.4**, 1 ekwiwalent diaminy oraz 2 ekwiwalenty metanolanu sodu rozpuściłem w suchym metanolu (c=0,02M) i całość mieszałem magnetycznie przez 3 dni w temperaturze pokojowej. Po tym czasie rozpuszczalnik odparowałem, a osad poddałem oczyszczaniu na drodze chromatografii kolumnowej, stosując 50% roztwór metanol w chlorku metylenu jako eluent. Wydzielony produkt rozpuściłem w chlorku metylenu i przesączyłem przez lejek Shotta. Przesącz odparowałem i uzyskałem bezbarwny osadu produktu.

Postępując zgodnie z procedurą H: stosując 1,72 g (4 mmol) diestru (**rac**)-**3.4** i 0,41g (4mmol) diaminy **3.9** oraz 0,43g (8mmol) metanolanu sodu otrzymałem 563mg (1,2 mmol) diamidu (**rac**)-**3.81**.



$M_W$ : 469,53

**Wydajność** 30%

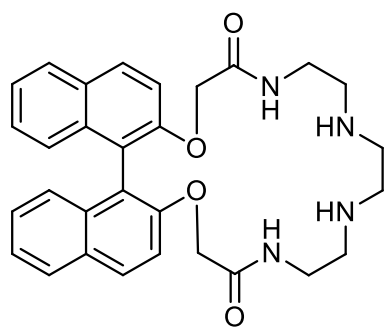
**Białe ciało stałe, t. t.** 200–202 °C

**$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.99 (d,  $J=9.1$  Hz, 2H), 7.89 (d,  $J=8.2$  Hz, 2H), 7.39- 7.32 (m, 4H), 7.27-7.23 (m, 2H), 7.06 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.77 (bs, 2H), 4.47 (ABq,  $J = 15.4$  Hz, 2H), 3.56 – 3.48 (m, 2H), 2.84 – 2.77 (m, 2H), 2.68 – 2.56 (m, 4H), 1.26 (s, 1H).

**$^{13}\text{C NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.39, 152.76, 133.72, 129.98, 129.73, 127.99, 127.10, 125.01, 124.52, 119.73, 114.21, 69.00, 47.63, 38.16.

**LR ESI MS** (m/z): Obliczono dla  $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{N}_3$  [ $\text{MH}^+$ ]: 470.21, zmierzono 470.3

Postępując zgodnie z procedurą H: stosując 1,72g ( mmol) diestru (**rac**)-**3.4** i 0,59 g (4 mmol) diaminy **3.10** oraz 0,43g (8mmol) metanolanu sodu otrzymałem 1,05g (2,04 mmol) diamidu (**rac**)-**3.82**.



M<sub>w</sub>: 512,60

**Wydajność** 51%

**Białe ciało stałe, t. t.** 106–108 °C

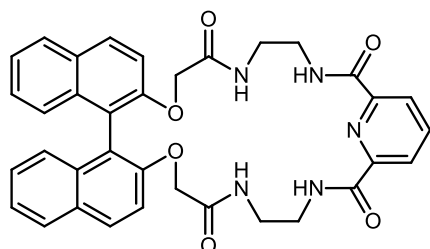
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.03 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.92 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.46 – 7.35 (m, 4H), 7.32 – 7.26 (m, 2H), 7.15 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.52 (bs, 2H), 4.45 (ABq, *J* = 15.3 Hz, 4H), 3.68 – 3.54 (m, 2H), 2.89 (bs, 2H), 2.74 – 2.53 (m, 8H), 2.47 – 2.32 (m, 2H).

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.6, 153.01, 133.53, 130.43, 129.95, 128.17, 127.29, 125.20, 124.79, 119.97, 115.01, 69.29, 47.24, 47.07, 37.50.

**LR ESI MS** (*m/z*): Obliczono dla C<sub>30</sub>H<sub>33</sub>O<sub>4</sub>N<sub>4</sub> [MH<sup>+</sup>]: 513.25, zmierzono 513.1

**Procedura I:** 1 ekwiwalent diestru (**R**)-**3.4** lub (**S**)-**3.4**, 1 ekwiwalent diaminy oraz 4 ekwiwalenty metanolanu sodu rozpuściłem w suchym metanolu (c=0,013M) i całość mieszałem magnetycznie przez 3 dni w temperaturze pokojowej. Po tym czasie rozpuszczalnik odparowałem, a osad poddałem oczyszczaniu na drodze chromatografii kolumnowej, stosując metanol w chlorku metylenu (0% → 1% → 2,5% → 5% → 10%) jako eluent.

Postępując zgodnie z procedurą I: stosując 1,72 g (4 mmol) diestru (**R** lub **S**)-**3.4** i 1,30g (4 mmol) chlorowodoru diaminy **3.11** oraz 0,86g (16mmol) metanolanu sodu otrzymałem 988mg (1,60mmol) diamidu (**R**)-**96a**, 420mg (0,34mmol) tetraamidu (**R**)-**97a** oraz 1,19g (1,92mmol) diamidu (**S**)-**96a**, 124mg (0,10mmol) tetraamidu (**S**)-**97a**.



M<sub>w</sub>: 617,65

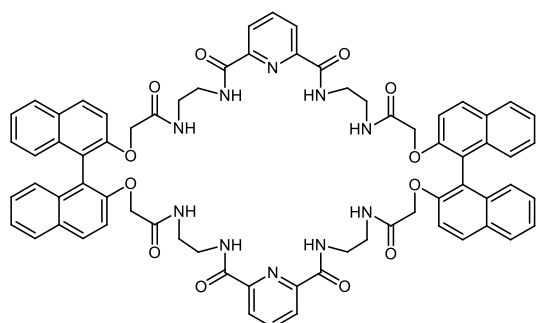
**Wydajność** 40% (dla R), 48% (dla S)

**Białe ciało stałe, t. t.** 201-202°C; [α]<sub>D</sub><sup>25</sup>=+92, [α]<sub>D</sub><sup>25</sup>=-95.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.05 (bt, *J*=4.6 Hz, 2H), 8.30 (d, *J*=7.8 Hz, 2H), 8.00 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.91-7.77 (m, 4H), 7.40 (t, *J*=7.2 Hz, 2H), 7.34-7.17 (m, 4H), 7.08 (d, *J* =8.5 Hz, 2H), 6.87 (t, *J*=5.8 Hz, 2H), 4.44 (ABq, *J*=15.3 Hz, 4H), 3.75-3.58 (m, 2H), 3.51-3.36 (m, 2H), 3.33-3.08 (m, 4H).

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.56, 163.83, 153.98, 148.35, 138.81, 133.58, 130.47, 130.38, 128.09, 127.17, 125.09, 124.98, 124.31, 121.53, 117.77, 71.35, 40.80, 38.69.

**HR ESI MS** (*m/z*): Obliczono dla C<sub>35</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>Na [MNa<sup>+</sup>]: 640.2172, oznaczono 640.2170



$M_W$ : 1235,30

**Wydajność** 17% (dla R), 5% (dla S)

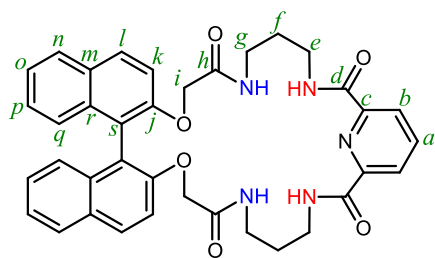
**Białe ciało stałe, t. t.** 186-188°C;  $[\alpha]_R^{25} = +95$ ,  
 $[\alpha]_S^{25} = -93$ .

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.08 (bs, 4H), 8.32 (d,  $J=7.7$  Hz, 4H), 8.03 (t,  $J=7.7$  Hz, 2H), 7.93-7.77 (m, 8H), 7.43 (t,  $J=7.3$  Hz, 4H), 7.36-7.24 (m, 8H), 7.09 (d,  $J=8.4$  Hz, 4H), 6.87 (bs, 4H), 4.46 (ABq,  $J=38.2$ , 15.3 Hz, 8H), 3.74-3.59 (m, 4H), 3.53-3.40 (m, 4H), 3.35-3.12 (m, 8H).

$^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.63, 163.86, 154.02, 148.33, 138.86, 133.59, 130.52, 130.42, 128.12, 127.22, 125.16, 125.00, 124.37, 121.59, 117.89, 71.44, 40.82, 38.73.

**HR ESI MS** (m/z): Obliczono dla  $\text{C}_{70}\text{H}_{62}\text{N}_{10}\text{O}_{12}\text{Na}$  [MNa<sup>+</sup>]: 1257.4446, oznaczono 1257.4442

Postępując zgodnie z procedurą I: stosując 1,72 g (4 mmol) diestru (**R** lub **S**)-**3.4** i 1,30 g (4 mmol) chlorowodoru diaminy **3.12** oraz 0,86g (16mmol) metanolanu sodu, otrzymałem 1,29g (2mmol) tetraamidu (**R**)-**96b**, 258mg (0,2mmol) oktaamidu (**R**)-**97b** oraz 1,55g (2,4mmol) tetraamidu (**S**)-**96b**, 310mg (0,24mmol) oktaamidu (**S**)-**97b**.



$M_W$ : 645,70

**Wydajność** 50% (dla R), 60% (dla S)

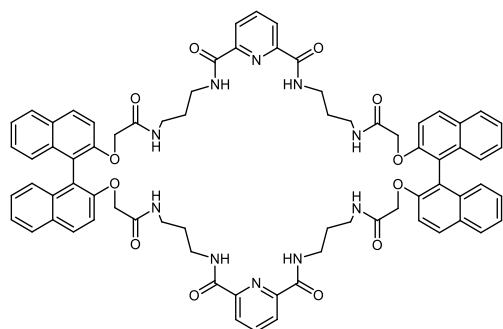
**Białe ciało stałe, t. t.** 244,5–245°C;  $[\alpha]_R^{25} = +50$ ,  
 $[\alpha]_S^{25} = -54$ .

$^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9.28 (t,  $J=6.1$  Hz, 2H), 8.21-8.14 (m, 3H<sup>a,b</sup>), 8.08 (d,  $J=9.1$  Hz, 2H<sup>l</sup>), 7.96 (d,  $J=8.1$  Hz, 2H<sup>n</sup>), 7.89 (t,  $J=5.9$  Hz, 2H), 7.56 (d,  $J=9.1$  Hz, 2H<sup>k</sup>), 7.41-7.32 (m, 2H<sup>o</sup>), 7.29-7.20 (m, 2H<sup>p</sup>), 6.93 (d,  $J=8.5$  Hz, 2H<sup>q</sup>), 4.49 (ABq,  $J=14.8$  Hz, 4H<sup>i</sup>), 3.35-3.22 (m, 4H<sup>e</sup>), 3.21-3.12 (m, 4H<sup>g</sup>), 1.62 (m, 4H<sup>f</sup>).

$^{13}\text{C NMR}$  (150 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  168.73<sup>h</sup>, 162.69<sup>d</sup>, 153.61<sup>j</sup>, 148.50<sup>c</sup>, 139.64<sup>a</sup>, 133.19<sup>m</sup>, 129.70<sup>l</sup>, 129.30<sup>r</sup>, 128.05<sup>n</sup>, 126.62<sup>p</sup>, 124.73<sup>q</sup>, 123.99<sup>o</sup>, 123.89<sup>b</sup>, 119.24<sup>s</sup>, 116.17<sup>k</sup>, 68.90<sup>i</sup>, 35.66<sup>g</sup>, 35.54<sup>e</sup>, 28.58<sup>f</sup>.

**HR ESI MS** (m/z): Obliczono dla  $\text{C}_{37}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_6\text{Na}$  [MNa<sup>+</sup>]: 668.2485, oznaczono 668.2488

Wszystkie sygnały na widmie  $^1\text{H NMR}$  i  $^{13}\text{C NMR}$  dla tetraamidu **3.96b** przypisałem w oparciu o widma COSY, HSQC i HMBC.



$M_W$ : 1291,41

**Wydajność** 10% (dla R), 12% (dla S)

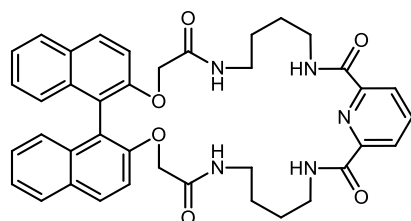
**Białe ciało stałe, t. t.** 175-177°C  $[\alpha]_R^{25}=+6$ ,  
 $[\alpha]_S^{25}=-9$ .

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.02 (t,  $J=6.4$  Hz, 4H), 8.25 (d,  $J=7.8$  Hz, 4H), 8.07-7.88 (m, 10H), 7.48-7.21 (m, 16H), 5.68 (t,  $J=6.2$  Hz, 4H), 4.40 (qAB,  $J=14.6$  Hz, 8H), 3.34-3.19 (m, 4H), 3.15-2.95 (m, 8H), 2.86-2.71 (m, 4H), 1.42-1.27 (m, 4H), 1.25-1.08 (m, 4H).

$^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.51, 163.58, 152.49, 148.66, 138.77, 133.38, 130.5, 129.87, 128.39, 127.54, 125.02, 124.94, 124.35, 119.76, 114.92, 68.47, 35.90, 35.52, 28.98.

**HR ESI MS** (m/z): Obliczono dla  $\text{C}_{74}\text{H}_{70}\text{N}_{10}\text{O}_{12}\text{Na}$  [MNa<sup>+</sup>]: 1313.5072, oznaczono 1313.5098

Postępując zgodnie z procedurą I: stosując 1,72 g (4 mmol) diestru (**R** lub **S**)-**3.4** i 1,52g (4mmol) chlorowodoru diaminy **3.14** oraz 0,86g (16mmol) metanolanu sodu otrzymałem 862mg (1,28mmol) diamidu (**R**)-**3.96c**, 296mg (0,22mmol) tetraamidu (**R**)-**3.97c** oraz 943mg (1,4mmol) diamidu (**S**)-**3.96c**, 270mg (0,20mmol) tetraamidu (**S**)-**3.97c**.



$M_W$ : 673,76

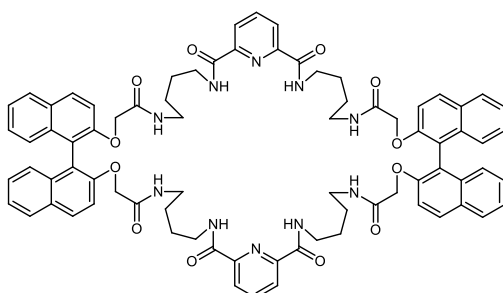
**Wydajność** 32% (dla R), 35% (dla S)

**Białe ciało stałe, t. t.** 143-144°C;  $[\alpha]_R^{25}=+74$ ,  $[\alpha]_S^{25}=-75$ .

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.01 (bs, 2H), 8.34 (d,  $J=7.7$  Hz, 2H), 8.09 (d,  $J=8.9$  Hz, 2H), 7.97 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H), 7.55-7.29 (m, 6H), 7.21 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 5.91 (bs, 2H), 4.55 (s, 4H), 3.83-3.63 (m, 2H), 3.40-3.23 (m, 2H), 3.22-2.91 (m, 4H), 1.59-1.27 (m, 8H).

$^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.50, 163.84, 152.35, 149.00, 138.37, 133.49, 130.55, 129.78, 128.18, 127.45, 125.19, 124.91, 124.61, 119.72, 114.29, 68.74, 39.57, 38.05, 27.86, 24.90.

**HR ESI MS** (m/z): Obliczono dla  $\text{C}_{39}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{O}_6\text{Na}$  [MNa<sup>+</sup>]: 696.2798, oznaczono 696.2799



$M_W$ : 1347,51

**Wydajność** 11% (dla R), 10% (dla S)

**Białe ciało stałe, t. t.** 159-160°C;  $[\alpha]_R^{25}=+96$ ,  $[\alpha]_S^{25}=-92$ .

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.92 (bs, 4H), 8.45 (d,  $J=7.7$  Hz, 4H), 8.11 (t,  $J=7.7$  Hz, 2H), 8.02 (d,  $J=8.9$  Hz, 4H), 7.91 (d,  $J=8.1$  Hz, 4H), 7.42 (t,  $J=7.3$  Hz, 4H), 7.35-7.22 (m, 9H), 7.14 (d,  $J=8.4$  Hz, 4H), 5.85 (bs, 4H), 4.51 (d,  $J=14.9$  Hz, 4H), 4.31 (d,  $J=14.9$  Hz, 4H), 3.52-3.35 (m, 4H), 3.31-3.12 (m, 4H), 3.07-2.73 (m, 9H), 1.35-1.08 (m, 16H).

$^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.17, 163.97, 152.10, 149.06, 138.85, 133.43, 130.65, 129.78, 128.26, 127.57, 150.02, 150.00, 124.86, 119.47, 114.01, 68.21, 39.27, 38.35, 26.80, 26.49.

**HR ESI MS** (m/z): Obliczono dla  $\text{C}_{78}\text{H}_{78}\text{N}_{10}\text{O}_{12}\text{Na}$  [MNa<sup>+</sup>]: 1369.5698, oznaczono 1369.5720

5.4. Kalibracja detektora względem makrocyklicznych benzoamidów – dane HPLC.

Tabela 5.1 Wyniki analiz kalibracji detektora UV-Vis w HPLC

Lp.	Składniki roztworu	Odważka [mg]	Stężenie [mol·dm <sup>-3</sup> ·10 <sup>-2</sup> ]	Odpowiedź detektora [mV]
1	<b>3.43</b>	10,81	0,0027	3990969
	<b>3.2</b>	10,70	0,0042	5133717
	<b>3.44</b>	10,46	0,0013	3529529
2	<b>3.43</b>	10,81	0,0014	2577303
	<b>3.2</b>	10,70	0,0021	3326109
	<b>3.44</b>	10,46	0,0007	2258147
3	<b>3.43</b>	10,81	0,0007	2112820
	<b>3.2</b>	10,70	0,0011	2734249
	<b>3.44</b>	10,46	0,0003	1903547
4	<b>3.35</b>	10,16	0,0026	6701193
	<b>3.1</b>	10,80	0,0042	8224893
	<b>3.36</b>	10,25	0,0013	6307171
5	<b>3.35</b>	10,16	0,0013	4572030
	<b>3.1</b>	10,80	0,0021	5689526
	<b>3.36</b>	10,25	0,0006	4281289
6	<b>3.35</b>	10,16	0,0006	3655366
	<b>3.1</b>	10,80	0,0011	4563534
	<b>3.36</b>	10,25	0,0003	3419117
7	<b>3.57</b>	7,31	0,0018	4988796
	<b>3.3</b>	7,63	0,0030	6730904
	<b>3.58</b>	7,61	0,0009	4954921
8	<b>3.57</b>	7,31	0,0009	3679312
	<b>3.3</b>	7,63	0,0015	4456298
	<b>3.58</b>	7,61	0,0005	3684739
9	<b>3.57</b>	7,31	0,0004	2944859
	<b>3.3</b>	7,63	0,0008	3591645
	<b>3.58</b>	7,61	0,0002	2946602
10	<b>3.47</b>	10,64	0,0026	3462254
	<b>3.2</b>	10,44	0,0041	4378349
	<b>3.48</b>	10,39	0,0013	3244492
11	<b>3.47</b>	10,64	0,0013	2978402
	<b>3.2</b>	10,44	0,0021	3772007
	<b>3.48</b>	10,39	0,0006	2783895
12	<b>3.47</b>	10,64	0,0006	1566887
	<b>3.2</b>	10,44	0,0010	1977624
	<b>3.48</b>	10,39	0,0003	1470764

warunki: 25%MeCN w H<sub>2</sub>O → 50%MeCN w H<sub>2</sub>O, t=30min, 1.5ml/min, λ=195nm



5.5. Kalibracja detektora względem makrocyklicznych binaftyloamidów – dane HPLC.

Tabela 5.2. Dane kalibracyjne

L.p.	Składniki roztworu	Odważka [g]	Stężenie [mol·dm <sup>-3</sup> ]	Odpowiedź detektora [mV]
1	<i>(rac)</i> -3.71	0,00218	0,000218	9734864
	<i>(rac)</i> -3.4	0,00216	0,000216	10794127
2	<i>(rac)</i> -3.72	0,0021	0,000210	7049493
	<i>(rac)</i> -3.4	0,00216	0,000216	10597826
3	<i>(rac)</i> -3.73	0,00208	0,000208	7490730
	<i>(rac)</i> -3.4	0,00213	0,000213	10619879
4	<i>(rac)</i> -3.74	0,0022	0,000220	7707873
	<i>(rac)</i> -3.77	0,00223	0,000223	7279504
	<i>(rac)</i> -3.4	0,00214	0,000214	10582818
5	<i>(rac)</i> -3.75	0,00205	0,000205	7102574
	<i>(rac)</i> -3.78	0,00201	0,000201	6507409
	<i>(rac)</i> -3.4	0,00223	0,000223	10893648
6	<i>(rac)</i> -3.71	0,00218	0,000109	4906243
	<i>(rac)</i> -3.4	0,00216	0,000108	5471572
7	<i>(rac)</i> -3.72	0,0021	0,000105	3503632
	<i>(rac)</i> -3.4	0,00216	0,000108	5327186
8	<i>(rac)</i> -3.73	0,00208	0,000104	3739464
	<i>(rac)</i> -3.4	0,00213	0,000107	5332580
9	<i>(rac)</i> -3.74	0,0022	0,000110	3881719
	<i>(rac)</i> -3.77	0,00223	0,000112	3654181
	<i>(rac)</i> -3.4	0,00214	0,000107	5350322
10	<i>(rac)</i> -3.75	0,00205	0,000103	3578107
	<i>(rac)</i> -3.78	0,00201	0,000101	3273460
	<i>(rac)</i> -3.4	0,00223	0,000112	5514739
11	<i>(rac)</i> -3.72	0,0021	0,000053	1766122
	<i>(rac)</i> -3.4	0,00216	0,000054	2696919
12	<i>(rac)</i> -3.73	0,00208	0,000052	1819452
	<i>(rac)</i> -3.4	0,00213	0,000053	2600996
13	<i>(rac)</i> -3.74	0,0022	0,000055	1994602
	<i>(rac)</i> -3.77	0,00223	0,000056	1873777
	<i>(rac)</i> -3.4	0,00214	0,000054	2754216
14	<i>(rac)</i> -3.75	0,00205	0,000051	1809835
	<i>(rac)</i> -3.78	0,00201	0,000050	1654683
	<i>(rac)</i> -3.4	0,00223	0,000056	2801791

warunki: 50%MeCN w H<sub>2</sub>O → 100%MeCN, t=30min, 1.5ml/min, λ=229nm

## 5.6. Wyniki miareczkowań kontrolowanych spektroskopią $^1\text{H}$ NMR

### 5.6.1. Uwagi ogólne

Wszystkie miareczkowania kontrolowane spektrometrią  $^1\text{H}$  NMR przeprowadziłem na spektrometrze Varian Mercury 400 (400 MHz). Przygotowanie próbek polegało na dokładnym odważeniu receptora (ok. 3 mg) i gościa (sól TBA) do fiolek. Do fiołki zawierającej receptor dodawałem 1,6 ml deuterowanego rozpuszczalnika. Następnie 0,6 ml tak otrzymanego roztworu receptora umieszczałem we fiołce NMR, zaś 0,5 ml tego roztworu umieszczałem we fiołce zawierającej sól TBA. Korzystając ze Wzoru 5.1, byłem w stanie ustalać liczbę ekwiwalentów gościa względem receptora, jaka znajdowała się we fiołce NMR w każdym kroku pomiarowym.

$$Eq = \frac{n_G^n}{n_H^f + n_H^n} = \frac{C_G \cdot V^n}{C_H(V^f + V^n)}$$

$n_G^n$  - liczba moli soli TBA (gościa) w nastrzyku

$n_H^f$  - liczba moli receptora (hosta) we fiołce NMR

$n_H^n$  - liczba moli receptora (hosta) w nastrzyku

$C_G$  - stężenie soli TBA

$C_H$  - stężenie receptora

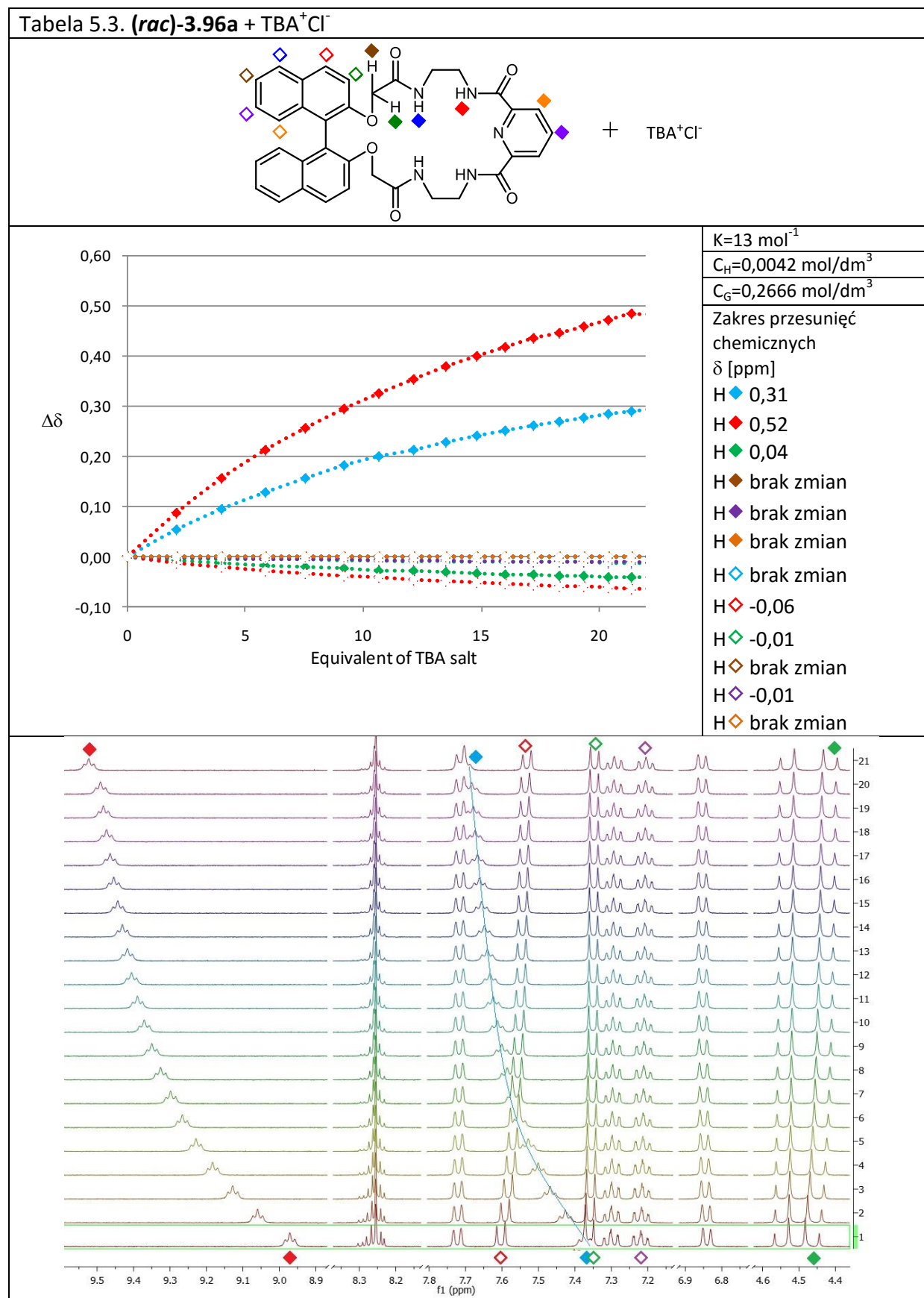
$V^f = 600 \mu\text{l}$  - objętość roztworu we fiołce NMR

$V^n$  - całkowita objętość nastrzykniętego roztworu

#### Wzór 5.1

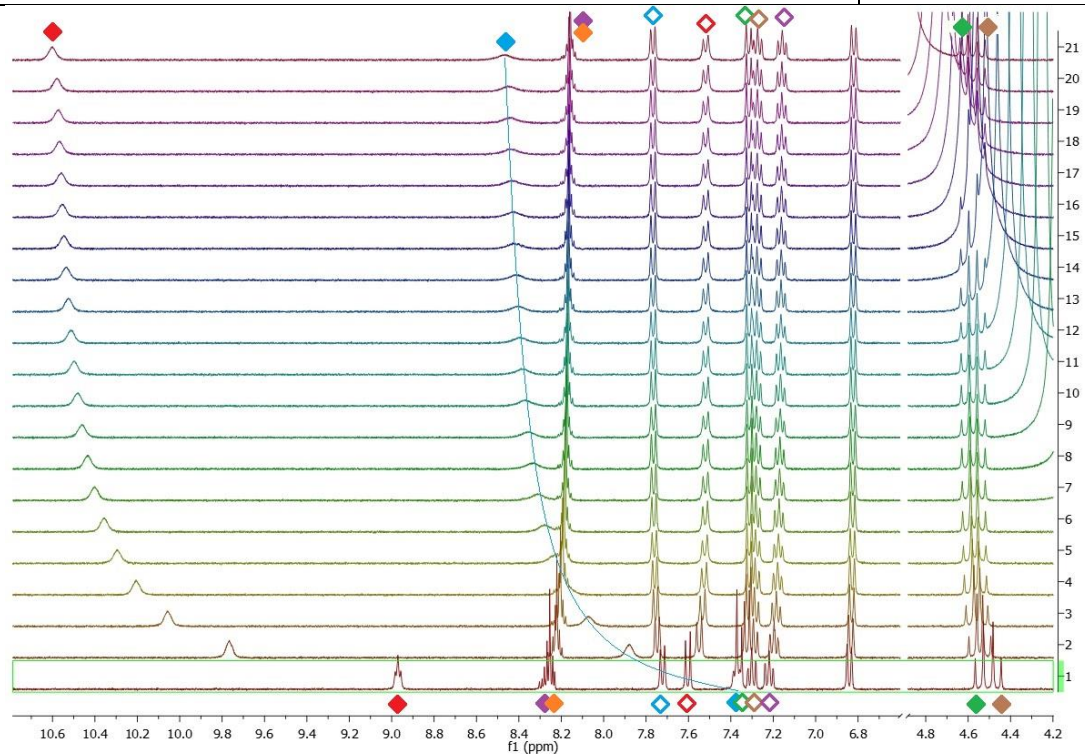
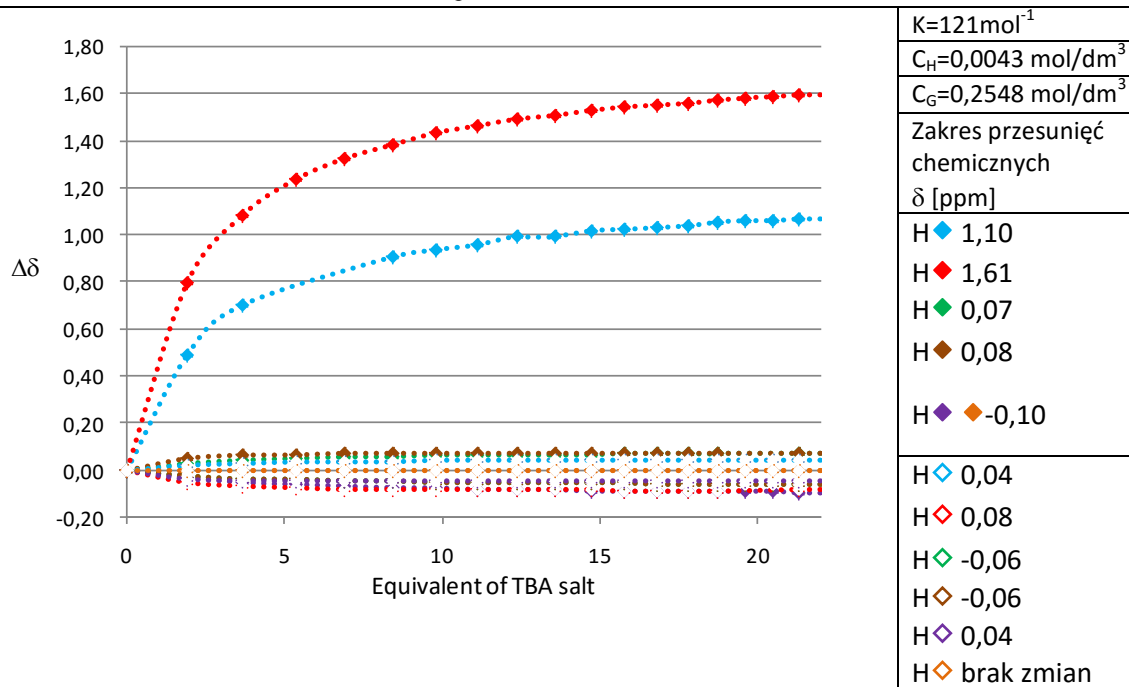
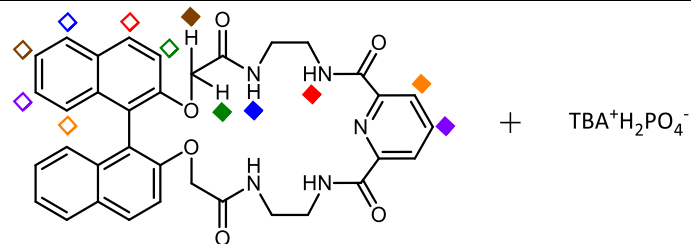
Stałe kompleksowania wyznaczyłem za pomocą programu HypNMR2008 w oparciu o zmianę przesunięcia chemicznego protonów receptora wraz dodawaniem roztworu gościa. Wg obliczeń błąd wyznaczenia stałych we wszystkich pomiarach był niższy niż 10%.

## 5.6.2. Badania kompleksowania anionów chiralnych



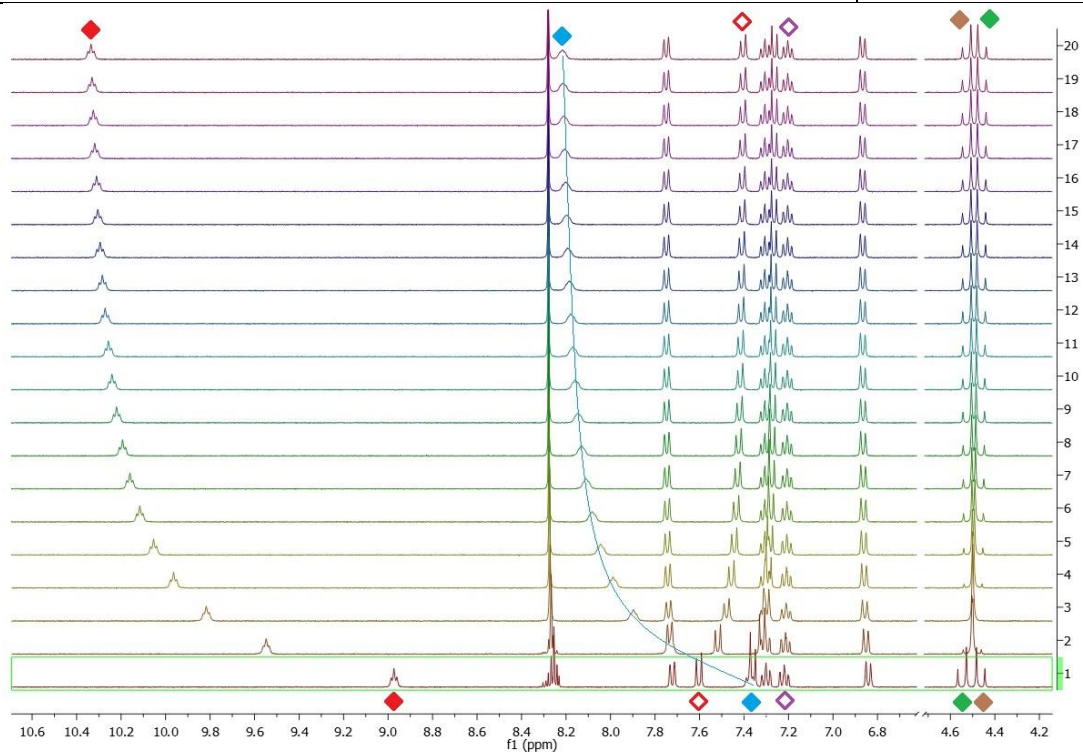
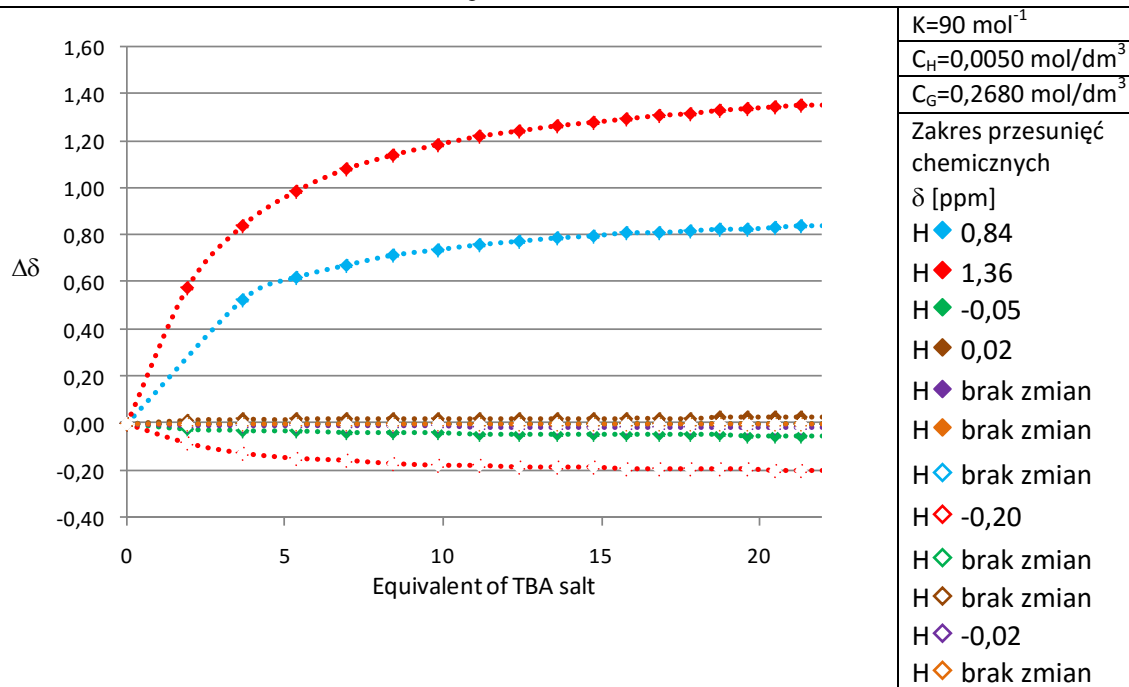
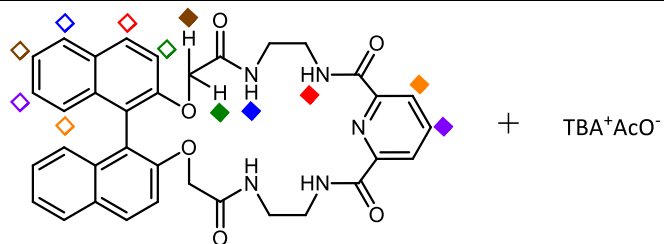
DMSO-d<sub>6</sub> + 0,5% H<sub>2</sub>O

Tabela 5.4. (*rac*)-3.96a + TBA<sup>+</sup>H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub><sup>-</sup>



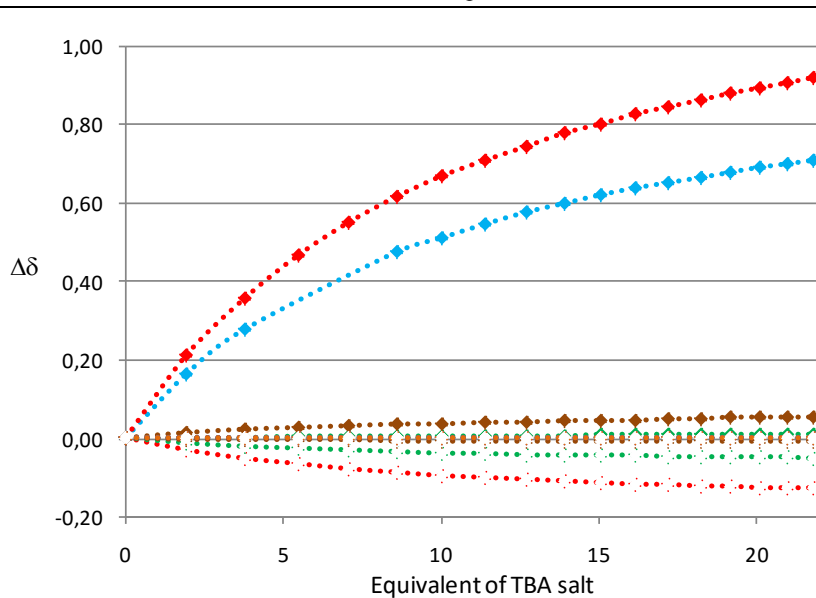
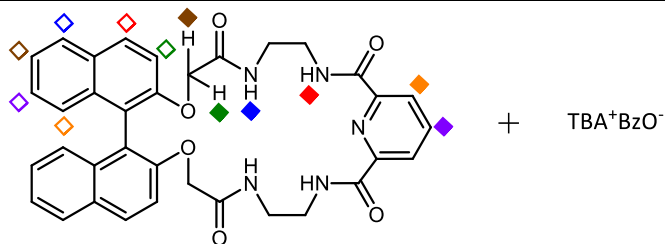
DMSO-d<sub>6</sub> + 0,5%H<sub>2</sub>O

Tabela 5.5. (*rac*)-3.96a + TBA<sup>+</sup>AcO<sup>-</sup>

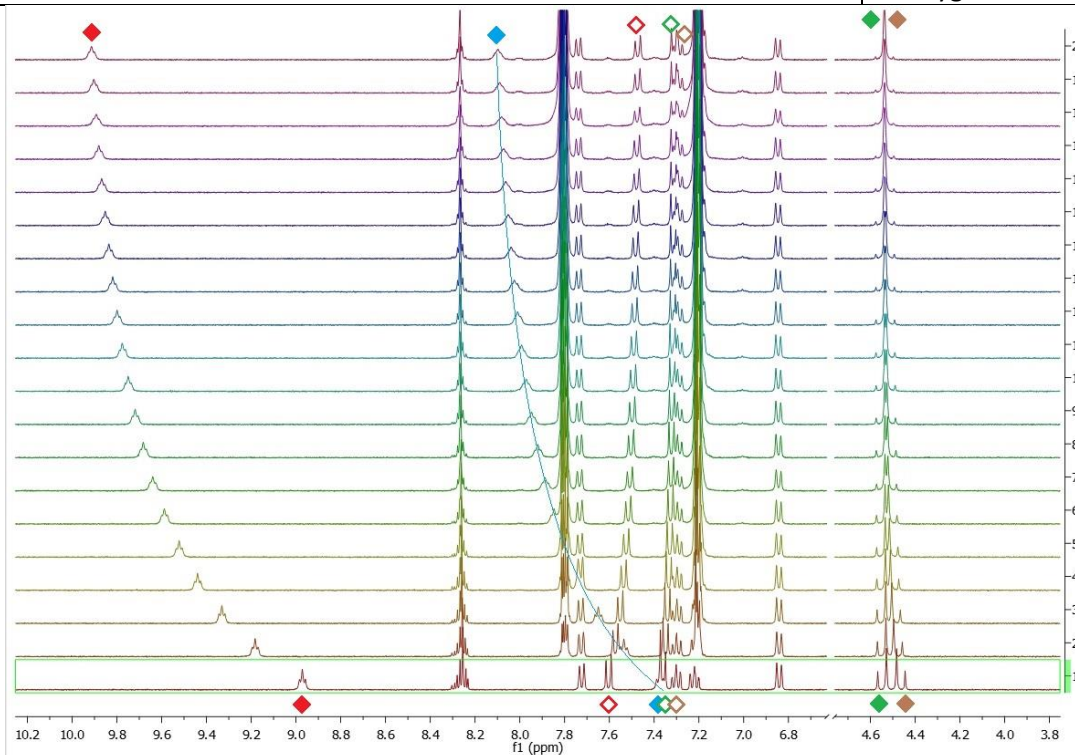


DMSO-d<sub>6</sub> + 0,5% H<sub>2</sub>O

Tabela 5.6. (*rac*)-3.96a + TBA<sup>+</sup>BzO<sup>-</sup>

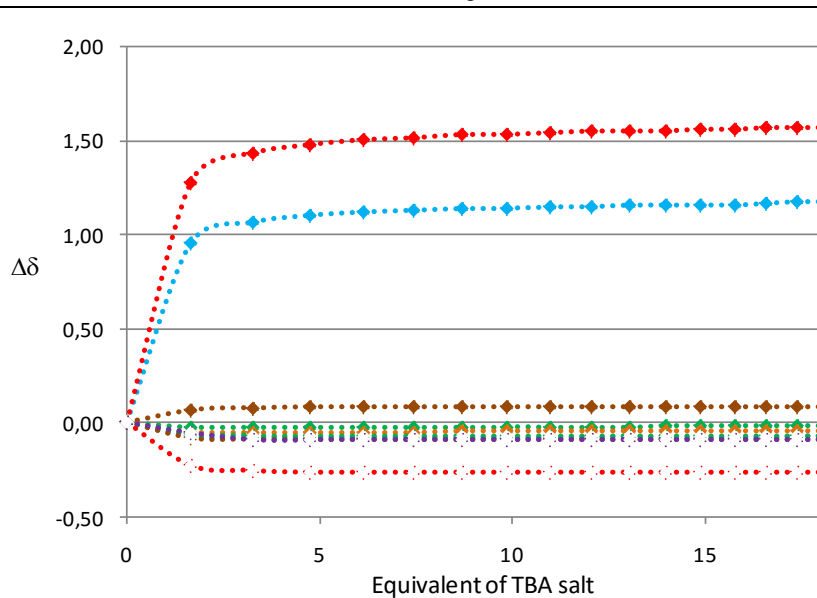
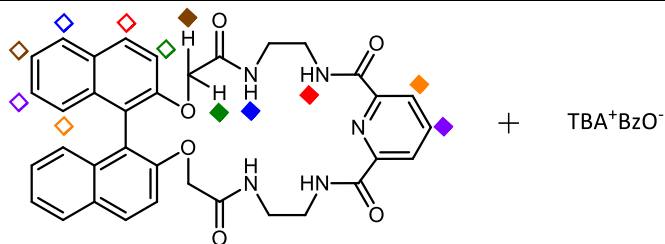


$K=25 \text{ mol}^{-1}$   
 $C_H=0,0042 \text{ mol/dm}^3$   
 $C_G=0,2529 \text{ mol/dm}^3$   
 Zakres przesunięć chemicznych  $\delta$  [ppm]  
 H◆ 0,72  
 H♦ 0,94  
 H◆ -0,01  
 H◆ 0,05  
 H◆ brak zmian  
 H◆ brak zmian  
 H◆ brak zmian  
 H◆ -0,13  
 H◆ -0,05  
 H◆ -0,01  
 H◆ sygnał przestony  
 H◆ sygnał zastony

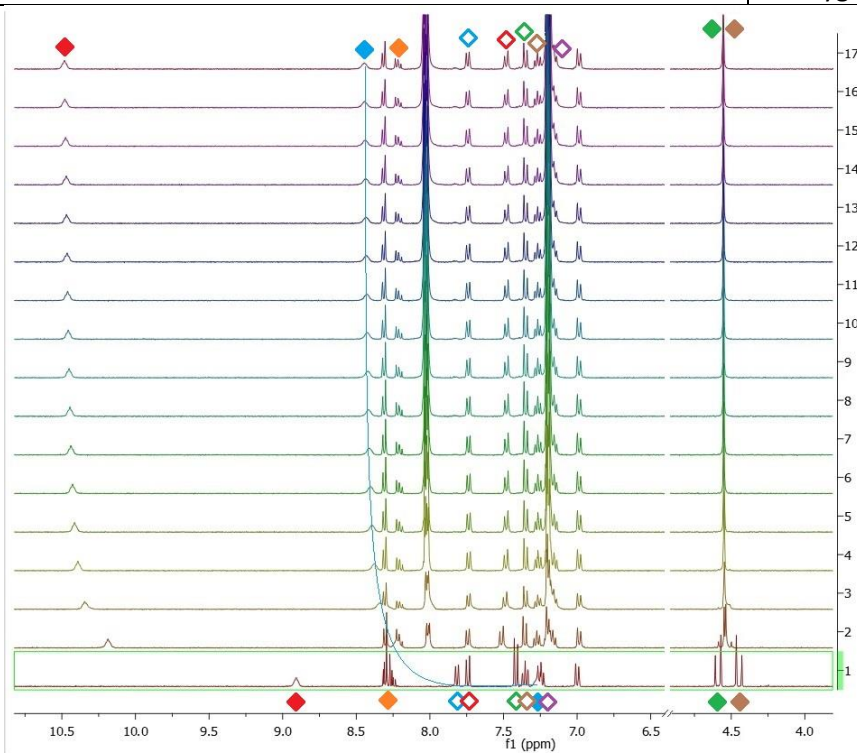


DMSO-d<sub>6</sub> + 0,5% H<sub>2</sub>O

Tabela 5.7. (*rac*)-3.96a + TBA<sup>+</sup>BzO<sup>-</sup>



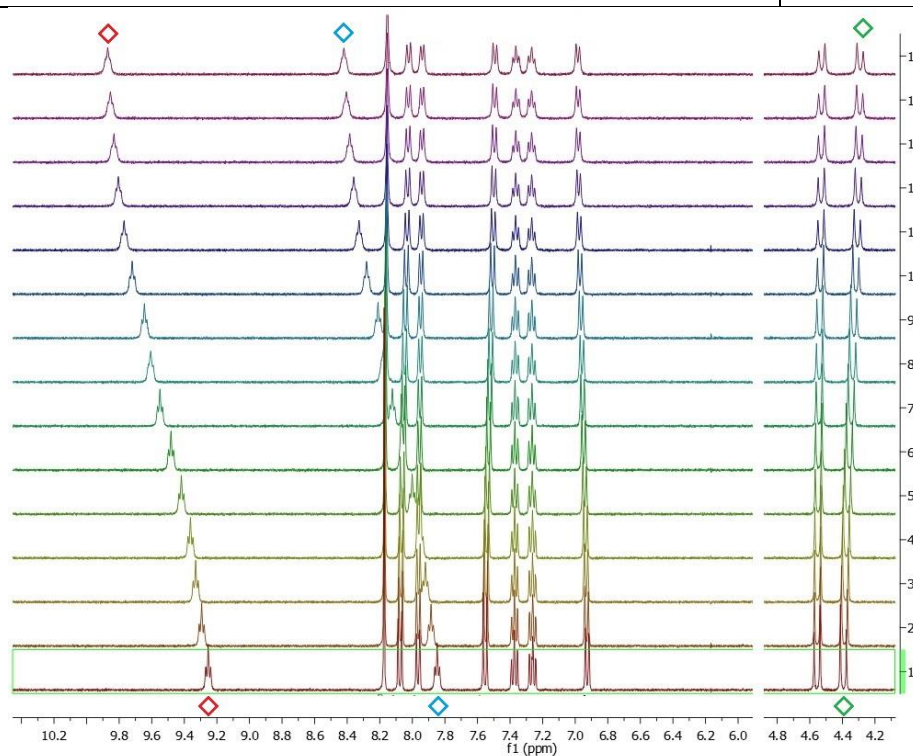
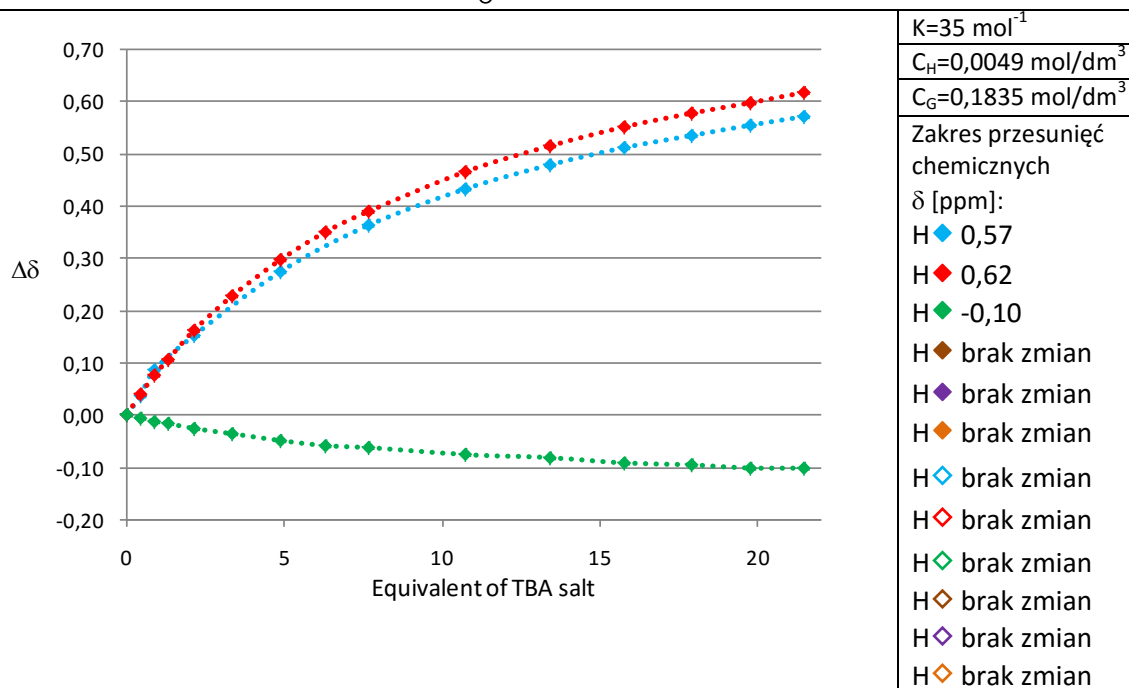
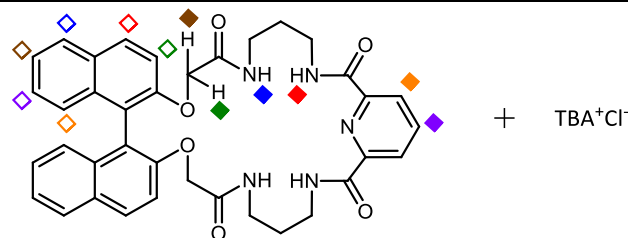
$K=916 \text{ mol}^{-1}$
$C_H=0,0051 \text{ mol/dm}^3$
$C_G=0,2659 \text{ mol/dm}^3$
Zakres przesunięć chemicznych $\delta$ [ppm]
H <span style="color: blue;">◆</span> 1,17
H <span style="color: red;">◆</span> 1,57
H <span style="color: green;">◆</span> -0,02
H <span style="color: brown;">◆</span> 0,08
H <span style="color: purple;">◆</span> brak zmian
H <span style="color: orange;">◆</span> -0,04
H <span style="color: cyan;">◆</span> -0,07
H <span style="color: magenta;">◆</span> -0,26
H <span style="color: teal;">◆</span> -0,07
H <span style="color: gold;">◆</span> -0,08
H <span style="color: yellow;">◆</span> -0,09
H <span style="color: lightgreen;">◆</span> sygnał zastąpiony



acetone-d<sub>6</sub> + 0,5% H<sub>2</sub>O

Titration experiments of (rac)-A9 macrocyclic compound

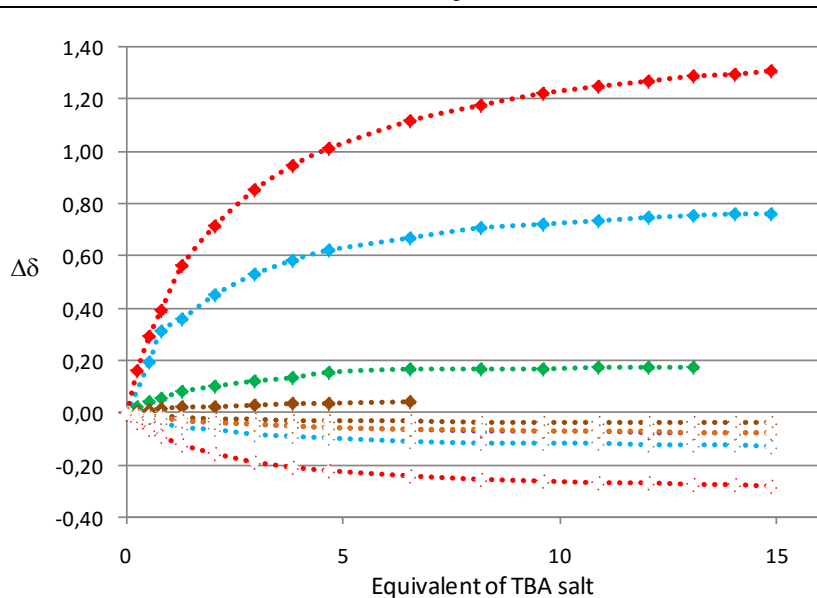
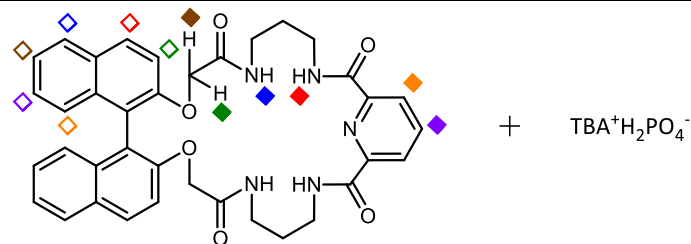
Tabela 5.8. (rac)-3.96b + TBA<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup>



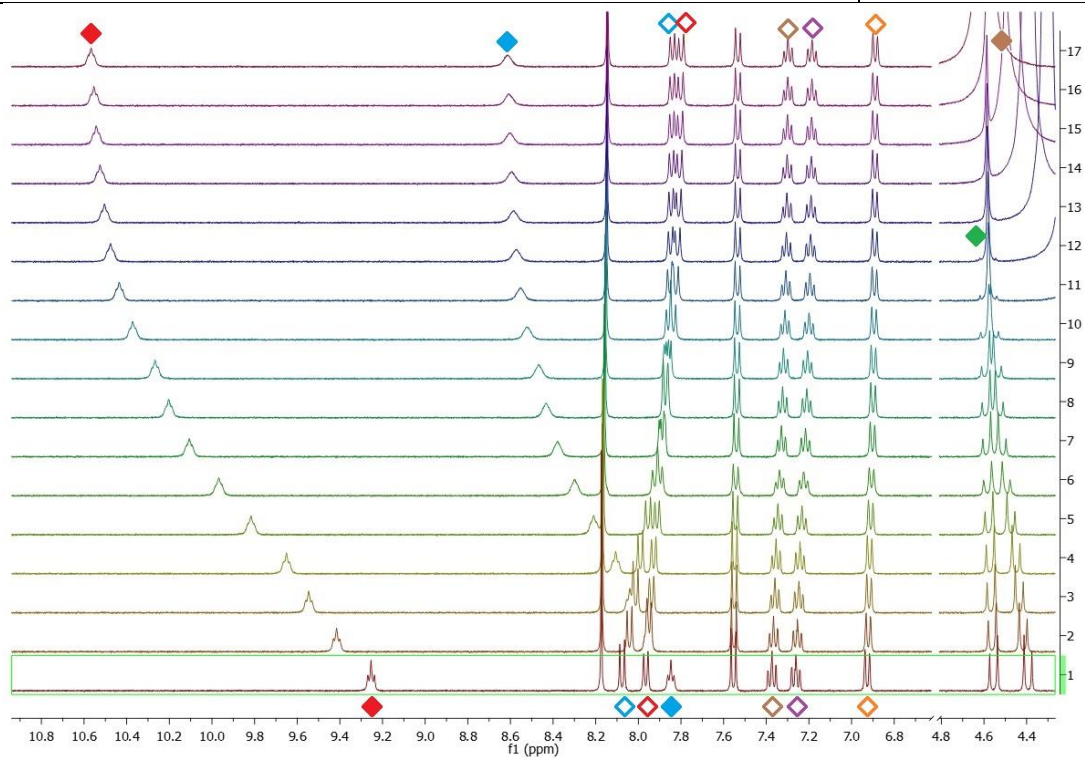
DMSO-d<sub>6</sub> + 0,5% H<sub>2</sub>O



Tabela 5.9. (*rac*)-3.96b + TBA<sup>+</sup>H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub><sup>-</sup>

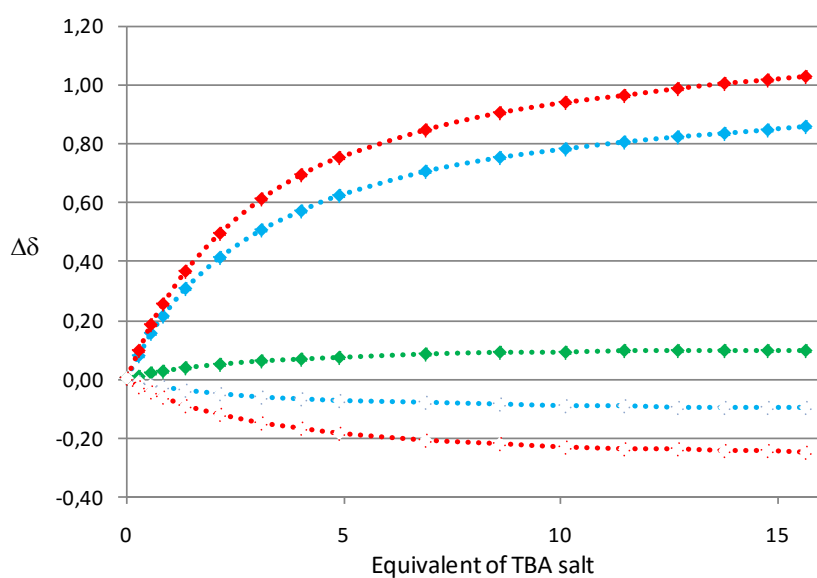
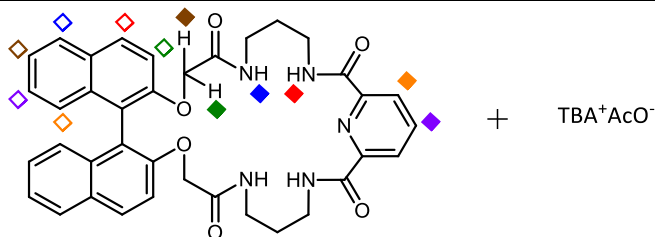


$K=136 \text{ mol}^{-1}$
$C_H=0,0049 \text{ mol/dm}^3$
$C_G=0,1502 \text{ mol/dm}^3$
Zakres przesunięć chemicznych $\delta$ [ppm]
H $\blacklozenge$ 0,77
H $\blacklozenge$ 1,31
H $\blacklozenge$ 0,16
H $\blacklozenge$ 0,04
H $\blacklozenge$ brak zmian
H $\blacklozenge$ brak zmian
H $\blacklozenge$ -0,13
H $\blacklozenge$ -0,28
H $\blacklozenge$ brak zmian
H $\blacklozenge$ -0,03
H $\blacklozenge$ -0,08
H $\blacklozenge$ -0,08

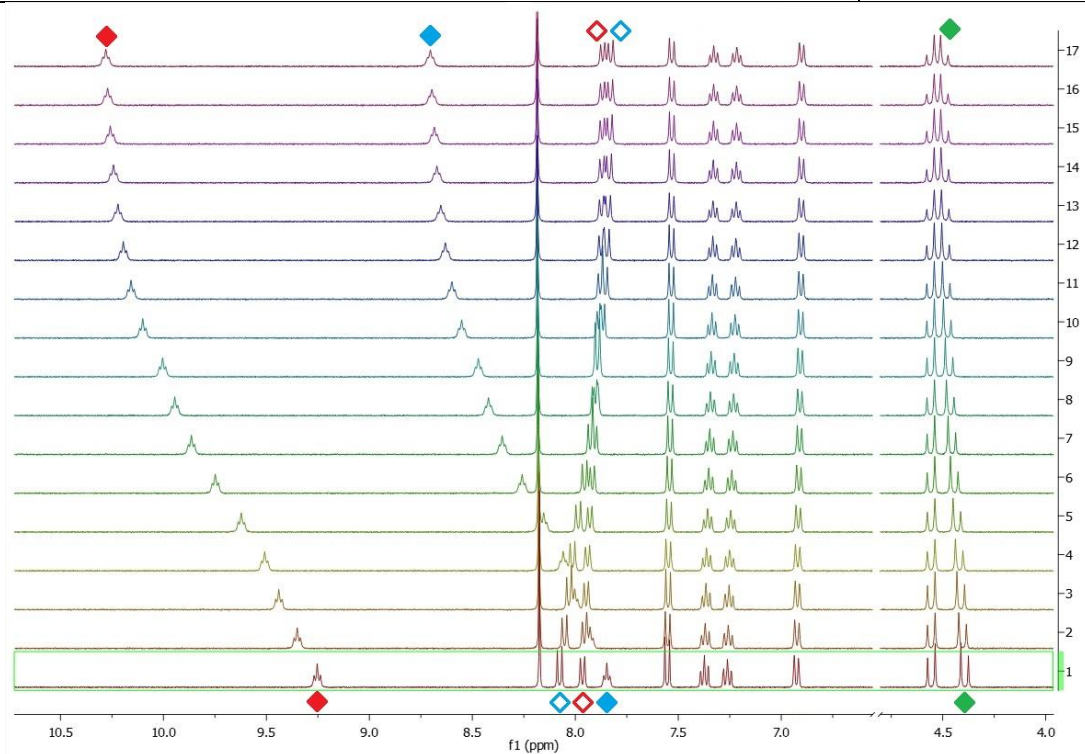


DMSO-d<sub>6</sub> + 0,5% H<sub>2</sub>O

Tabela 5.10. **(rac)**-3.96b + TBA<sup>+</sup>AcO<sup>-</sup>

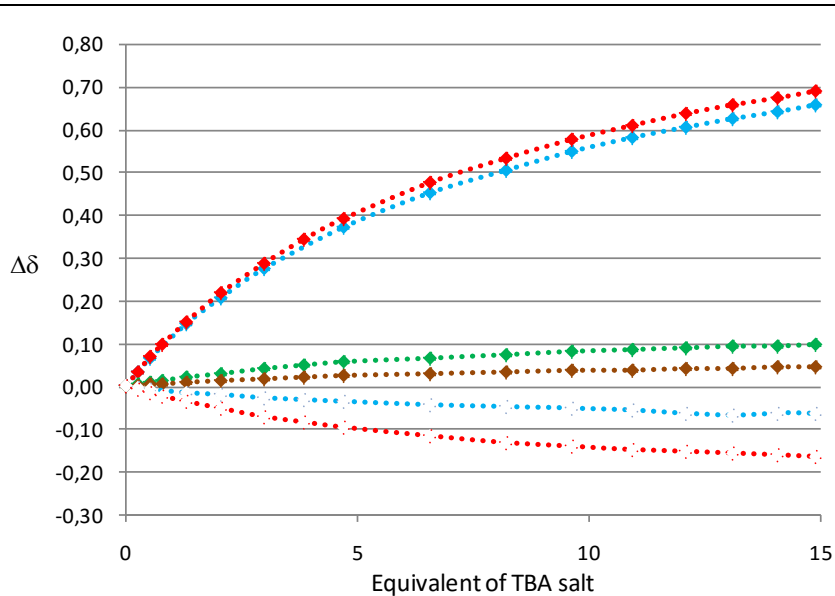
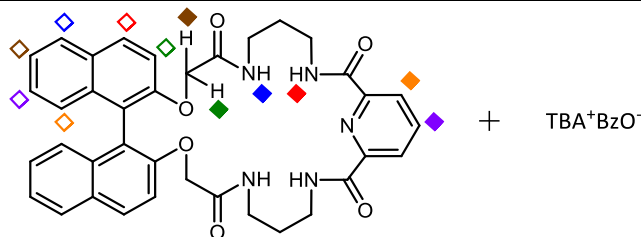


K=82 mol <sup>-1</sup>
C <sub>H</sub> = 0,0049 mol/dm <sup>3</sup>
C <sub>G</sub> =0,1694 mol/dm <sup>3</sup>
Zakres przesunięć chemicznych δ [ppm]
H <span style="color: blue;">◆</span> 0,86
H <span style="color: red;">◆</span> 1,03
H <span style="color: green;">◆</span> 0,10
H <span style="color: brown;">◆</span> brak zmian
H <span style="color: purple;">◆</span> brak zmian
H <span style="color: orange;">◆</span> brak zmian
H <span style="color: lightblue;">◆</span> -0,10
H <span style="color: red;">◆</span> -0,25
H <span style="color: green;">◆</span> brak zmian
H <span style="color: orange;">◆</span> brak zmian
H <span style="color: purple;">◆</span> brak zmian
H <span style="color: orange;">◆</span> brak zmian

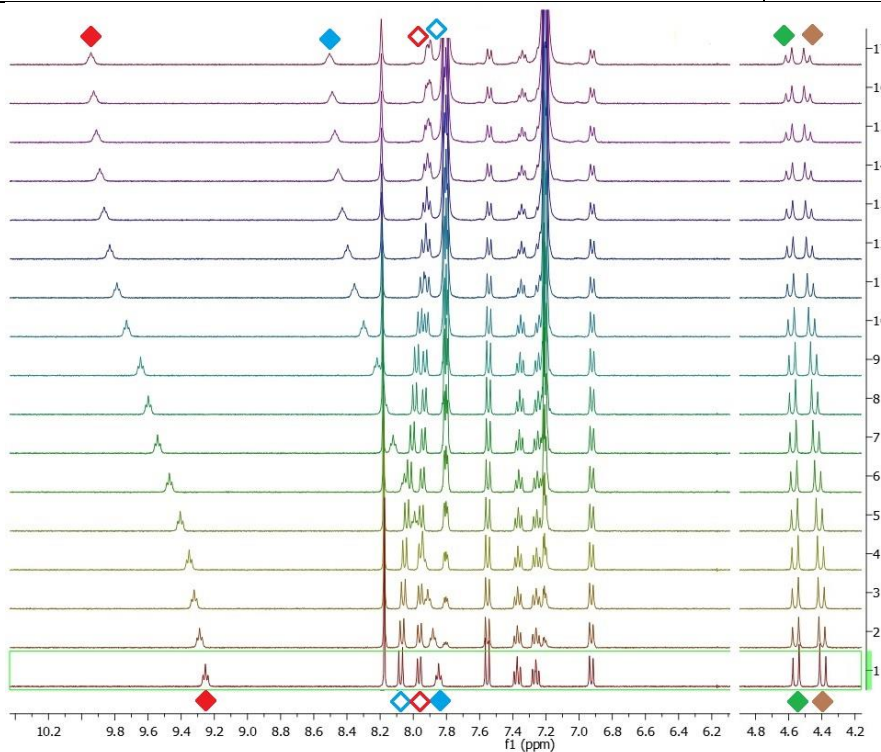


DMSO-d<sub>6</sub> + 0,5% H<sub>2</sub>O

Tabela 5.11. (*rac*)-3.96b + TBA<sup>+</sup>BzO<sup>-</sup>

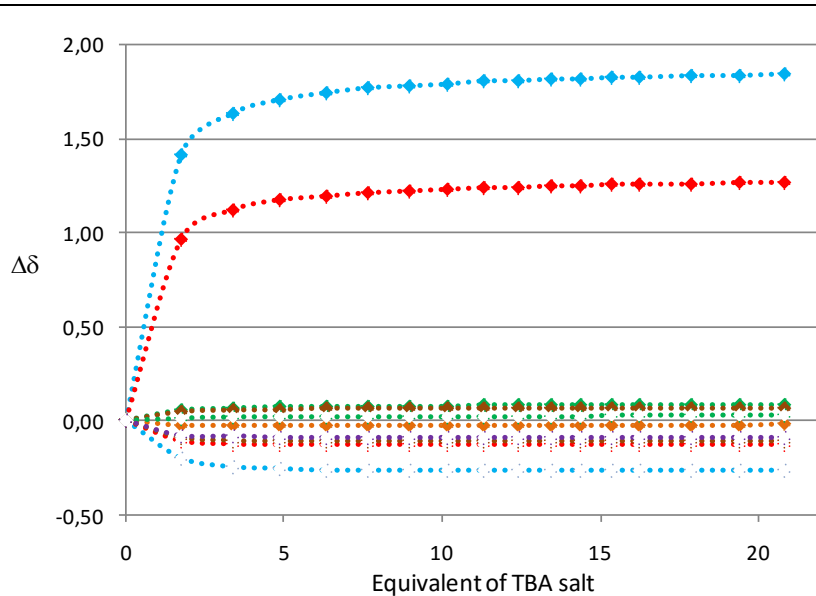
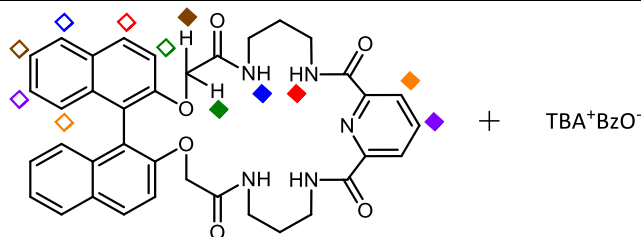


$K=29 \text{ mol}^{-1}$
$C_H=0, \text{ mol/dm}^3$
$C_G=0, \text{ mol/dm}^3$
Zakres przesunięć chemicznych $\delta$ [ppm]
H (blue diamond) 0,63
H (red diamond) 0,69
H (green diamond) 0,10
H (brown diamond) 0,04
H (purple diamond) brak zmian
H (orange diamond) brak zmian
H (light blue diamond) -0,06
H (pink diamond) -0,17
H (yellow diamond) brak zmian
H (grey diamond) brak zmian
H (dark blue diamond) brak zmian
H (dark green diamond) brak zmian

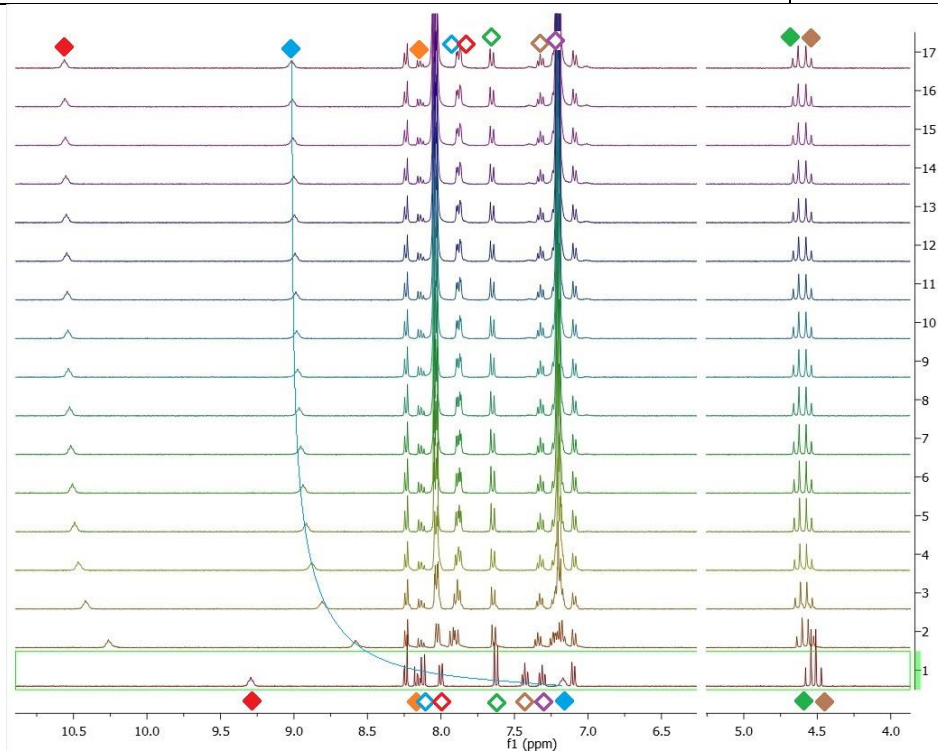


DMSO-d<sub>6</sub> + 0,5% H<sub>2</sub>O

Tabela 5.12. (*rac*)-3.96b + TBA<sup>+</sup>BzO<sup>-</sup>

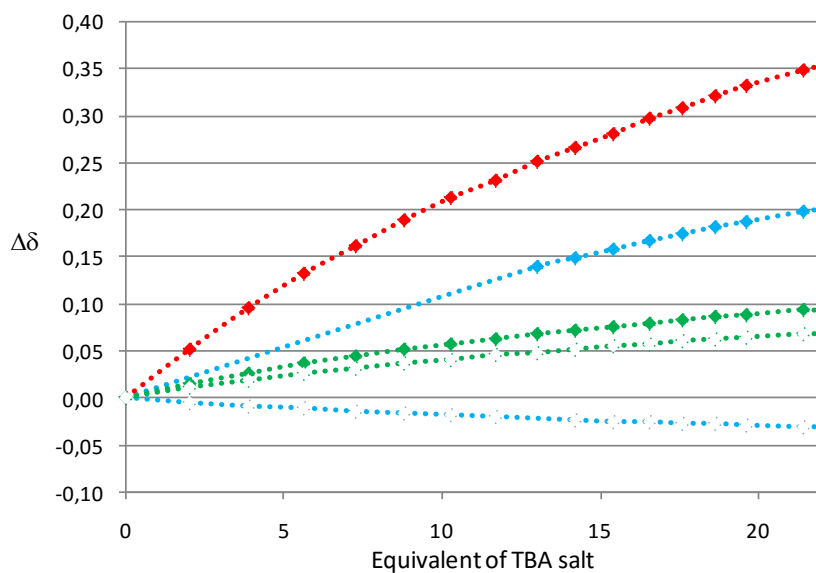
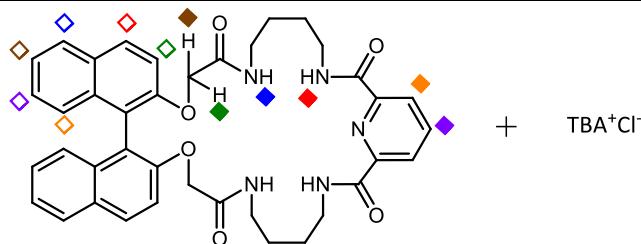


$K=618 \text{ mol}^{-1}$
$C_H=0,0049 \text{ mol/dm}^3$
$C_G=0,2639 \text{ mol/dm}^3$
Zakres przesunięć chemicznych $\delta$ [ppm]
H <span style="color: blue;">◆</span> 1,85
H <span style="color: red;">◆</span> 1,27
H <span style="color: green;">◆</span> 0,09
H <span style="color: brown;">◆</span> 0,07
H <span style="color: purple;">◆</span> brak zmian
H <span style="color: orange;">◆</span> 0,02
H <span style="color: lightblue;">◆</span> -0,26
H <span style="color: red;">◆</span> -0,13
H <span style="color: green;">◆</span> -0,03
H <span style="color: orange;">◆</span> -0,12
H <span style="color: purple;">◆</span> -0,09
H <span style="color: orange;">◆</span> brak zmian

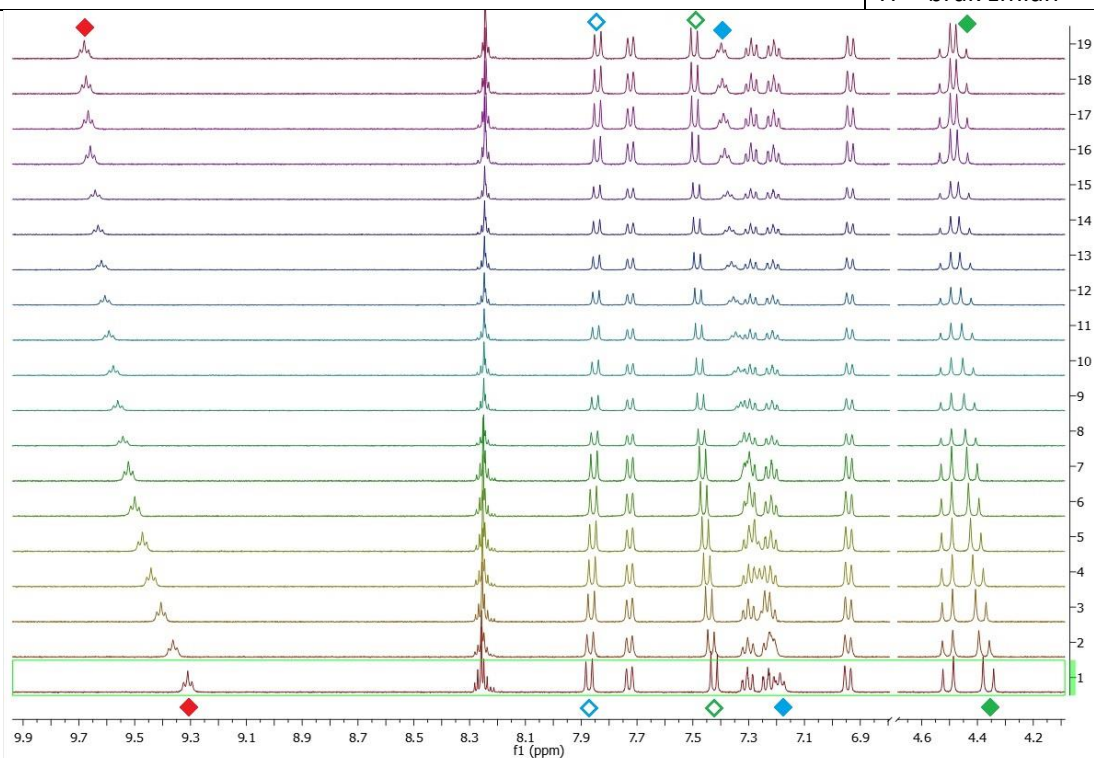


acton-d<sub>6</sub> + 0,5%H<sub>2</sub>O

Tabela 5.13. (*rac*)-3.96c + TBA<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup>

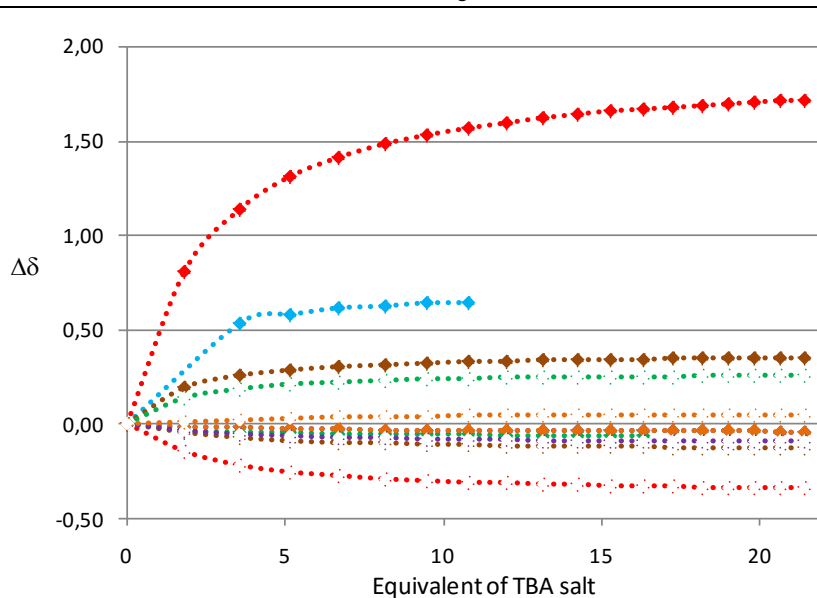
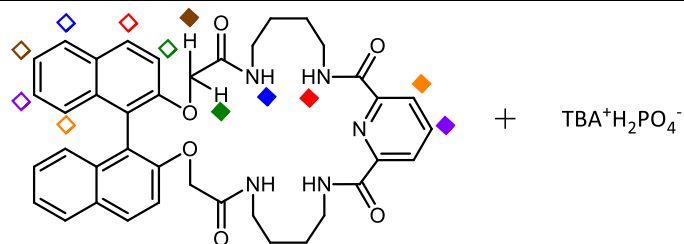


$K=8 \text{ mol}^{-1}$
$C_H=0,0028 \text{ mol/dm}^3$
$C_G=0,1454 \text{ mol/dm}^3$
Zakres przesunięć chemicznych $\delta$ [ppm]
H $\blacklozenge$ 0,21
H $\blacklozenge$ 0,37
H $\blacklozenge$ -0,10
H $\blacklozenge$ brak zmian
H $\blacklozenge$ brak zmian
H $\blacklozenge$ brak zmian
H $\blacklozenge$ brak zmian
H $\blacklozenge$ -0,03
H $\blacklozenge$ brak zmian
H $\blacklozenge$ 0,07
H $\blacklozenge$ brak zmian
H $\blacklozenge$ brak zmian

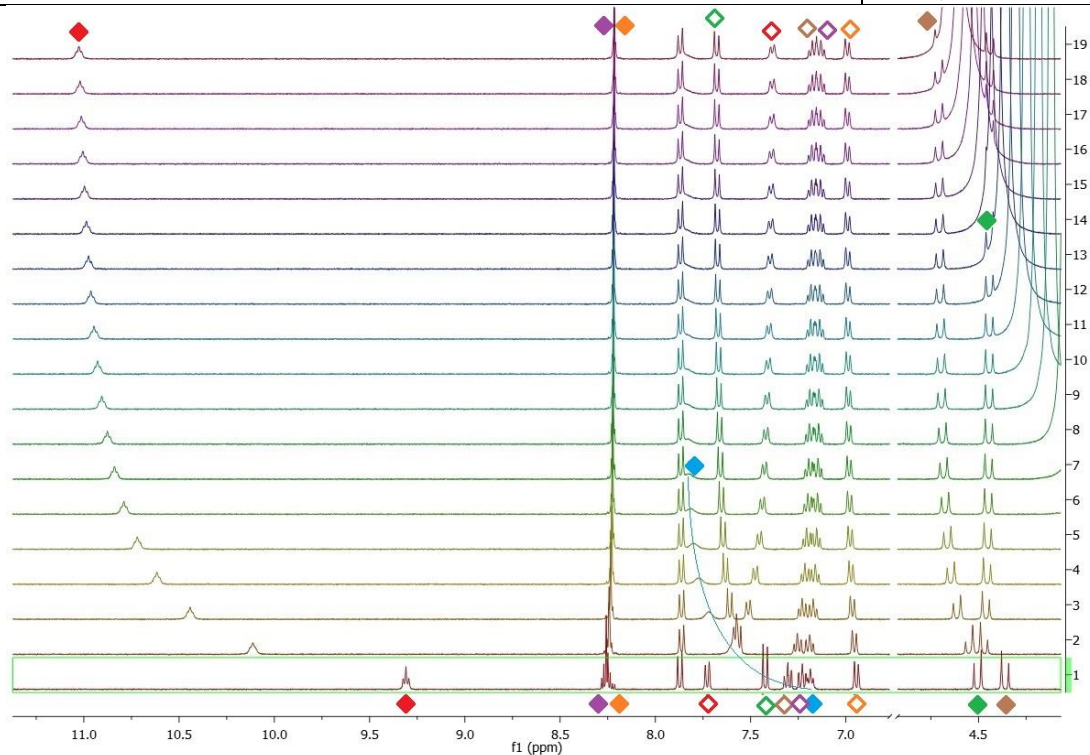


DMSO-d<sub>6</sub> + 0,5% H<sub>2</sub>O

Tabela 5.14. (*rac*)-3.96c + TBA<sup>+</sup>H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub><sup>-</sup>

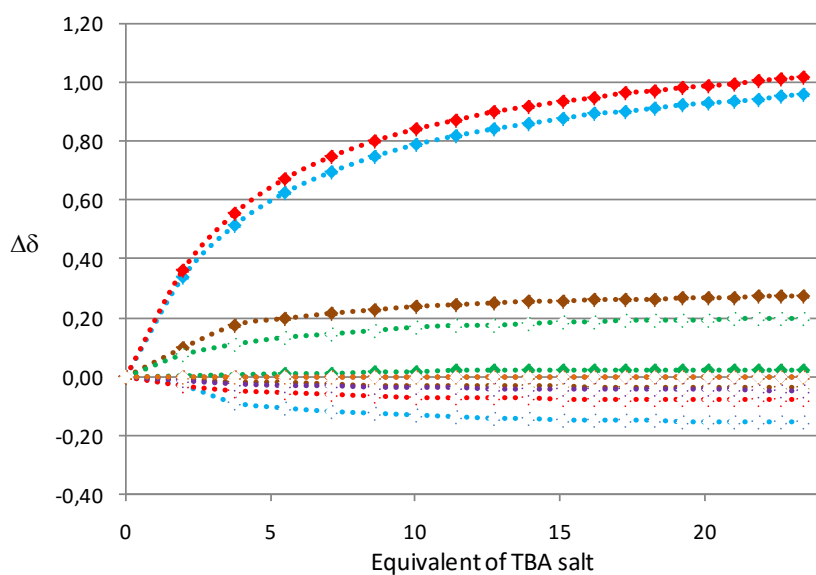
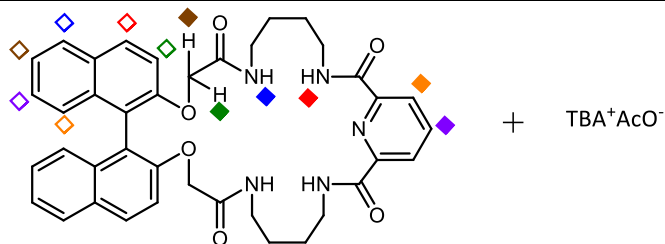


$K=143 \text{ mol}^{-1}$
$C_H=0,0037 \text{ mol/dm}^3$
$C_G=0,2139 \text{ mol/dm}^3$
Zakres przesunięć chemicznych $\delta$ [ppm]
H <span style="color: blue;">◆</span> 0,64
H <span style="color: red;">◆</span> 1,72
H <span style="color: green;">◆</span> -0,06
H <span style="color: brown;">◆</span> 0,35
H <span style="color: purple;">◆</span> -0,04
H <span style="color: orange;">◆</span> -0,04
H <span style="color: lightblue;">◆</span> brak zmian
H <span style="color: red;">◆</span> -0,34
H <span style="color: green;">◆</span> 0,26
H <span style="color: orange;">◆</span> -0,13
H <span style="color: purple;">◆</span> -0,10
H <span style="color: orange;">◆</span> 0,05

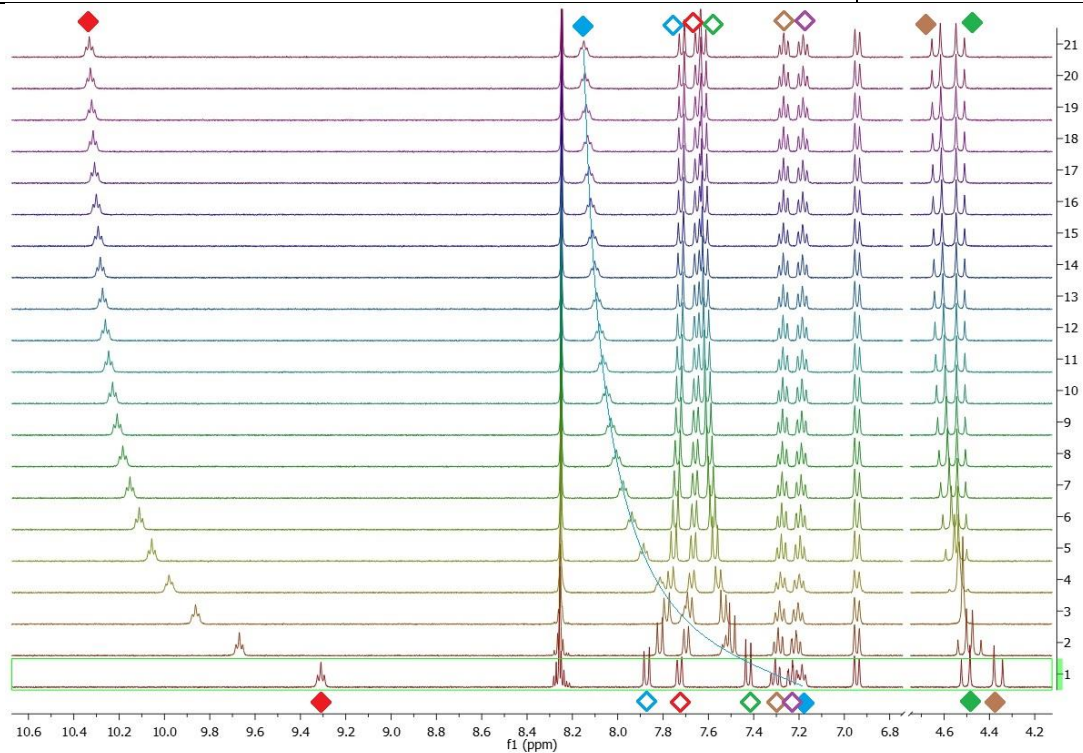


DMSO-d<sub>6</sub> + 0,5% H<sub>2</sub>O

Tabela 5.15. (*rac*)-3.96c + AcO<sup>-</sup>

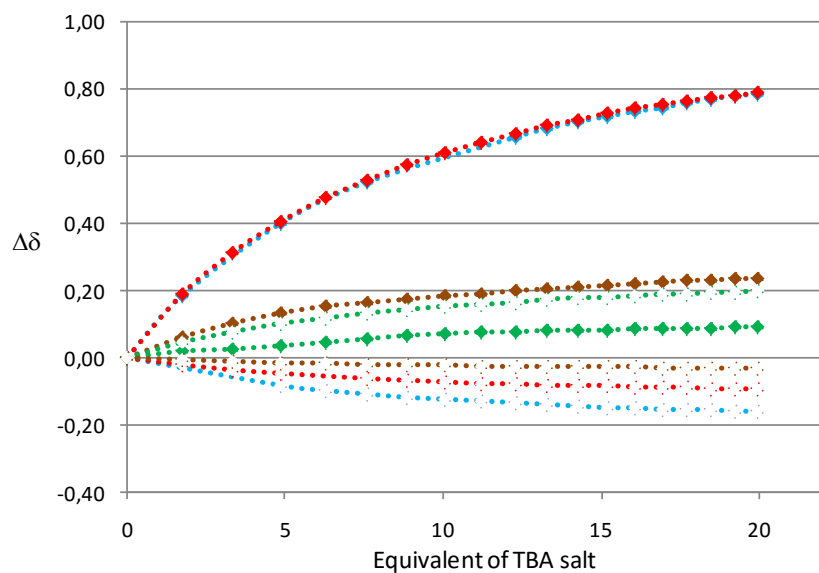
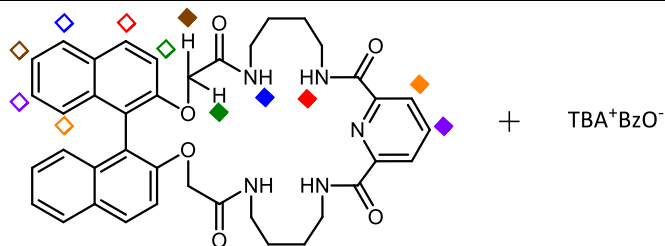


$K=60 \text{ mol}^{-1}$
$C_H=0, \text{ mol/dm}^3$
$C_G=0, \text{ mol/dm}^3$
Zakres przesunięć chemicznych $\delta$ [ppm]
H $\blacklozenge$ 0,96
H $\blacklozenge$ 1,02
H $\blacklozenge$ 0,02
H $\blacklozenge$ 0,27
H $\blacklozenge$ brak zmian
H $\blacklozenge$ brak zmian
H $\blacklozenge$ -0,16
H $\blacklozenge$ 0,08
H $\blacklozenge$ 0,20
H $\blacklozenge$ -0,04
H $\blacklozenge$ -0,05
H $\blacklozenge$ brak zmian

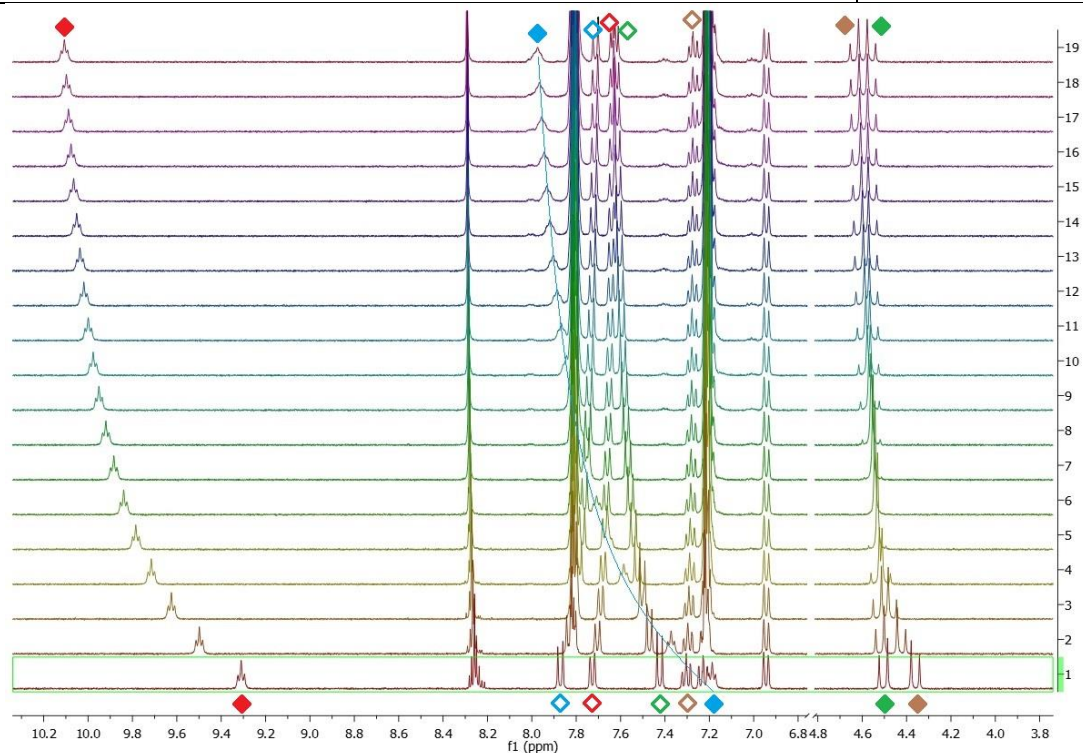


DMSO-d<sub>6</sub> + 0,5%H<sub>2</sub>O

Tabela 5.16. (*rac*)-3.96c + TBA<sup>+</sup>BzO<sup>-</sup>



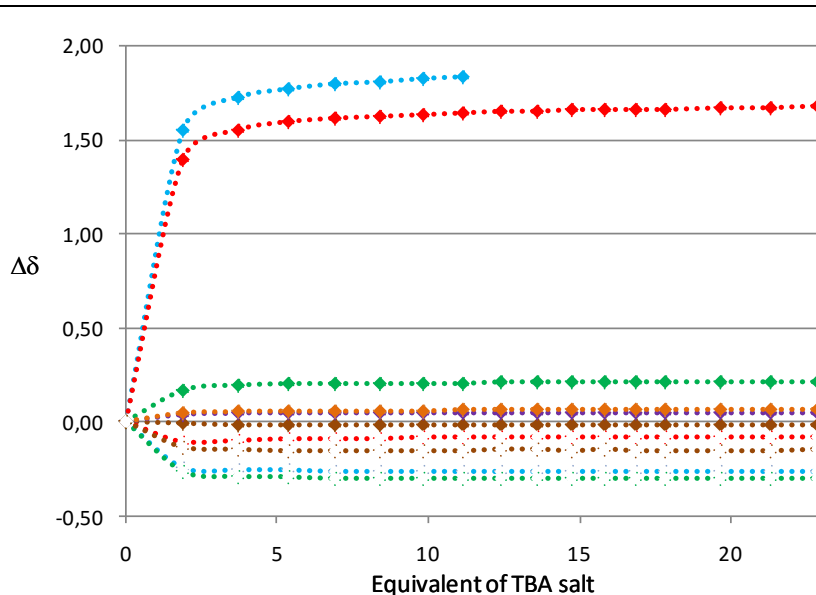
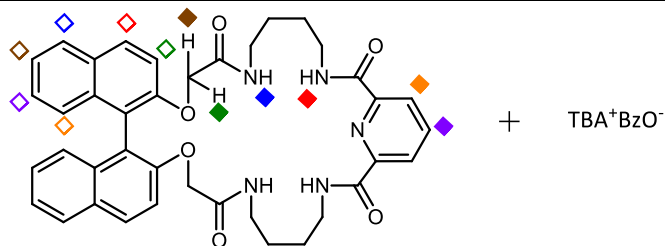
K=25 mol <sup>-1</sup>
C <sub>H</sub> =0, mol/dm <sup>3</sup>
C <sub>G</sub> =0, mol/dm <sup>3</sup>
Zakres przesunięć chemicznych δ [ppm]
H ◆ 1,36
H ◆ 1,09
H ◆ -0,04
H ◆ -0,04
H ◆ sygnał zasłonięty
H ◆ brak zmian
H ◆ -0,184
H ◆ -0,24
H ◆ -0,14
H ◆ brak zmian
H ◆ brak zmian
H ◆ brak zmian



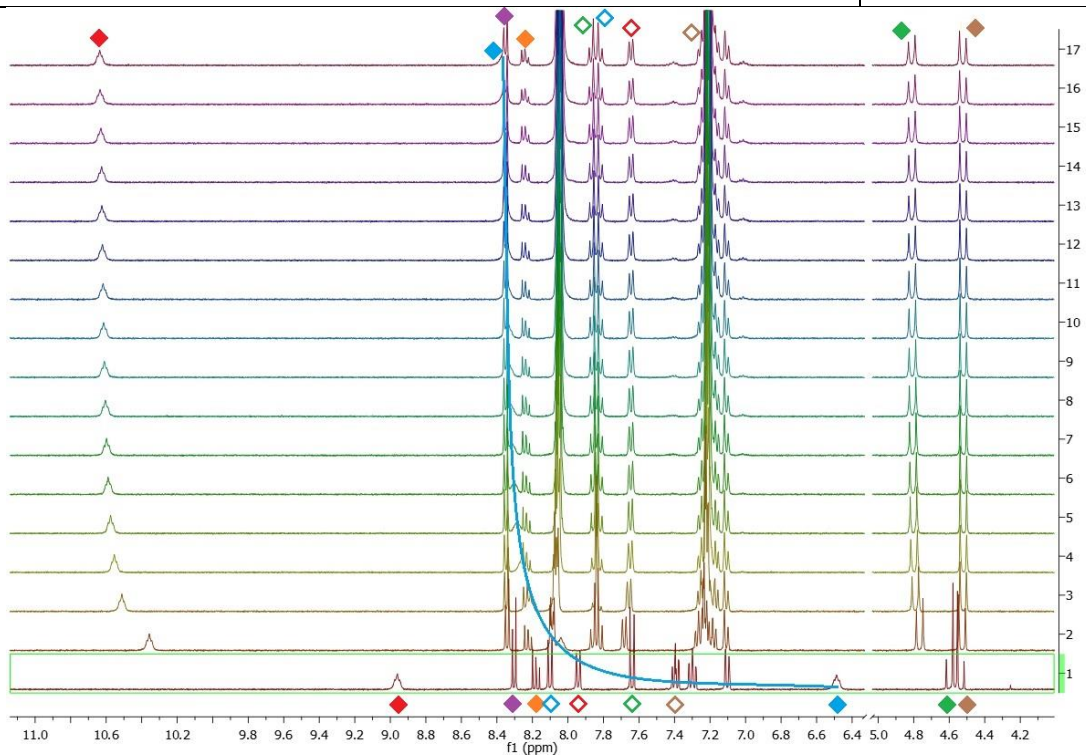
DMSO-d<sub>6</sub> + 0,5% H<sub>2</sub>O



Tabela 5.17. (*rac*)-3.96c + TBA<sup>+</sup>BzO<sup>-</sup>



$K=972 \text{ mol}^{-1}$
$C_H=0, \text{ mol/dm}^3$
$C_G=0, \text{ mol/dm}^3$
Zakres przesunięć chemicznych $\delta$ [ppm]
H $\blacklozenge$ 1,83
H $\blacklozenge$ 1,65
H $\blacklozenge$ 0,21
H $\blacklozenge$ -0,01
H $\blacklozenge$ 0,05
H $\blacklozenge$ 0,07
H $\blacklozenge$ -0,184
H $\blacklozenge$ -0,24
H $\blacklozenge$ -0,14
H $\blacklozenge$ brak zmian
H $\blacklozenge$ brak zmian
H $\blacklozenge$ brak zmian



acetone- $d_6$  + 0,5% $\text{H}_2\text{O}$

### 5.6.3. Badania kompleksowania anionów chiralnych

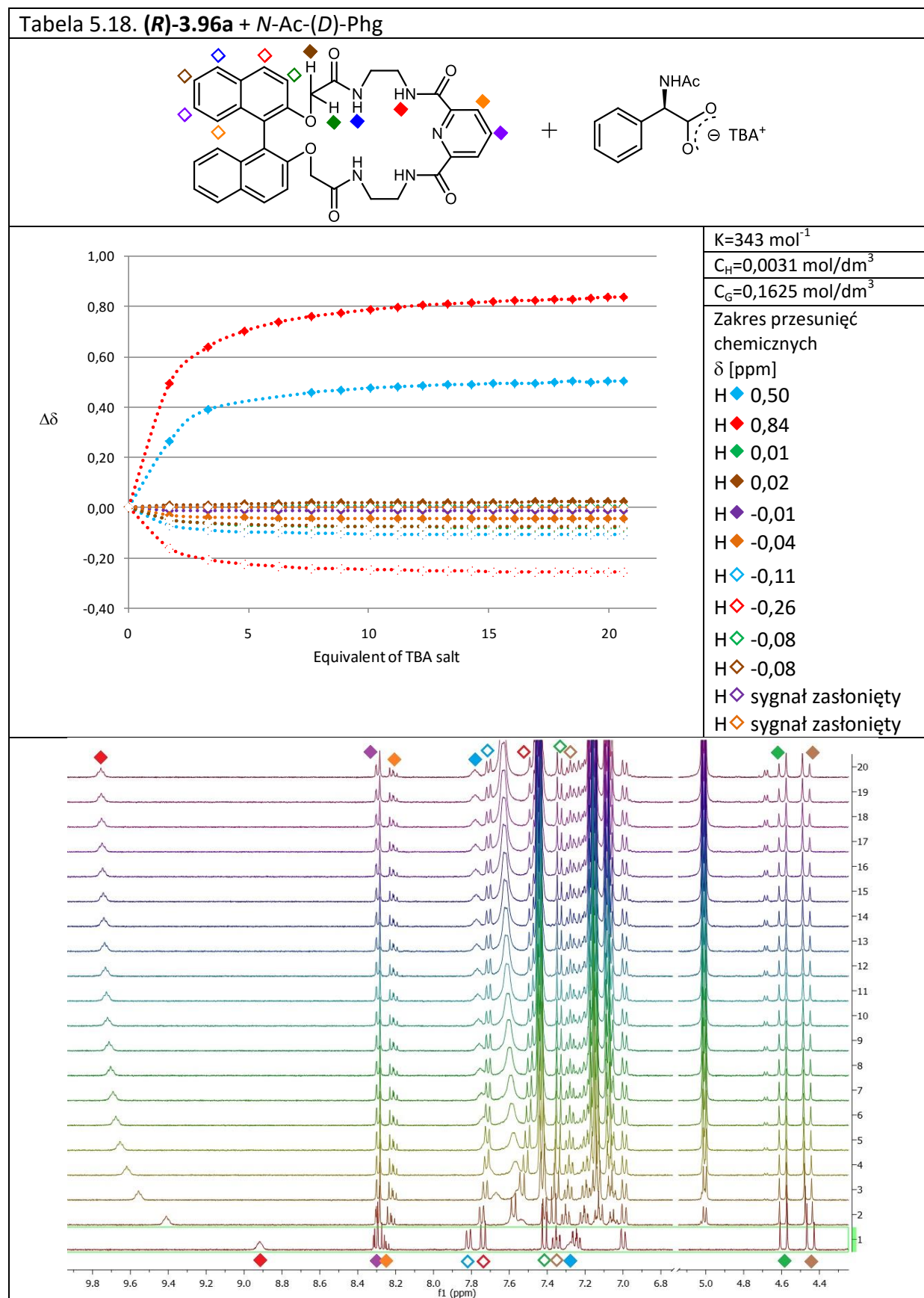
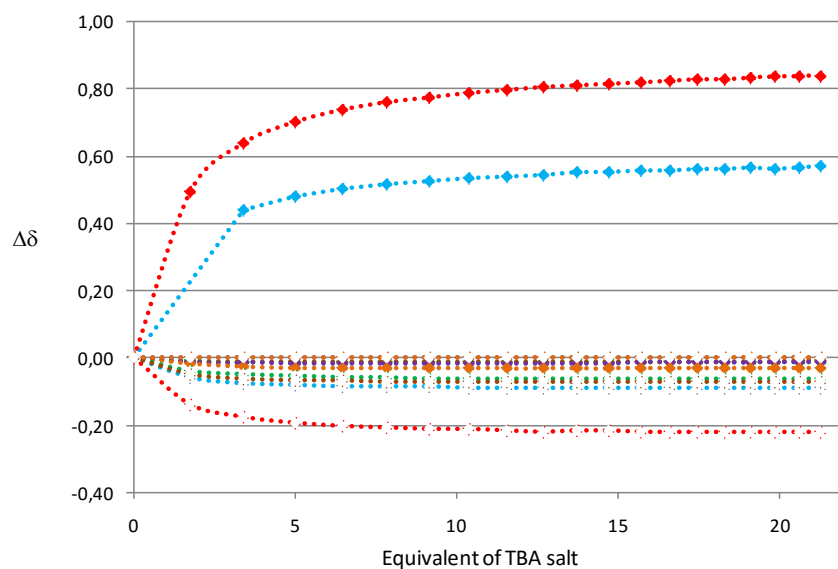
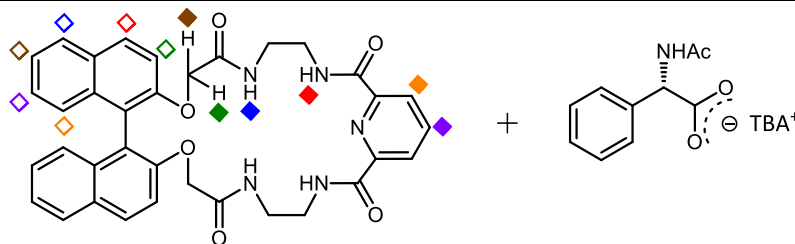
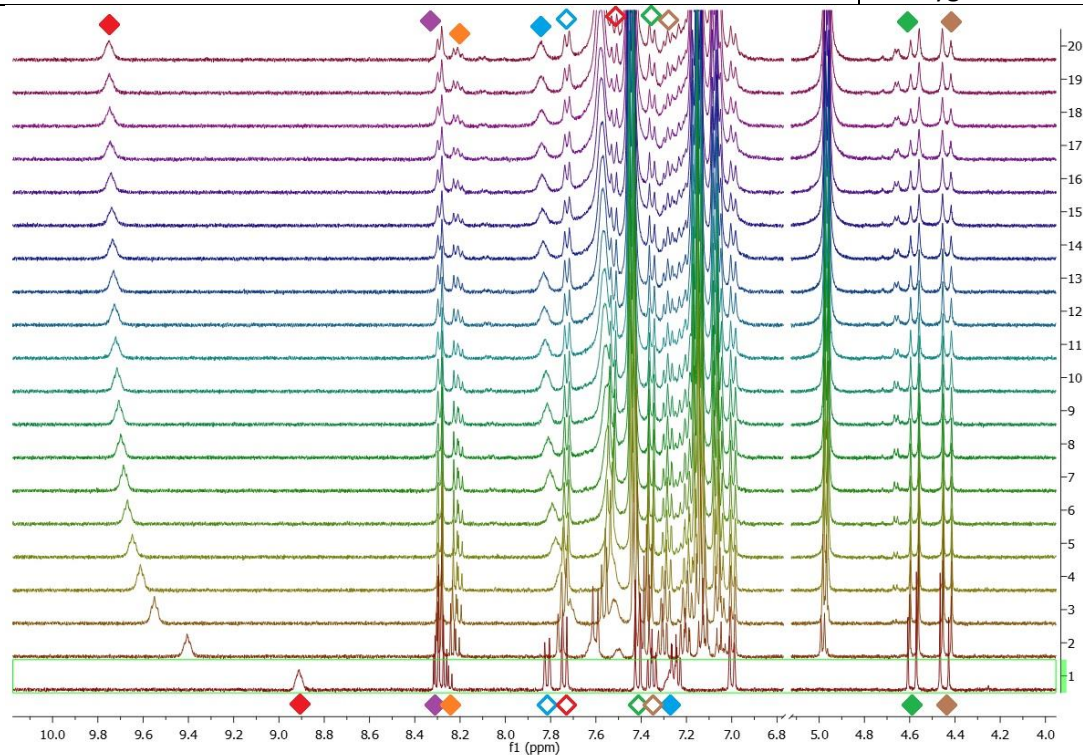


Tabela 5.19. **(R)-3.96a** + *N*-Ac-(*L*)-Phg

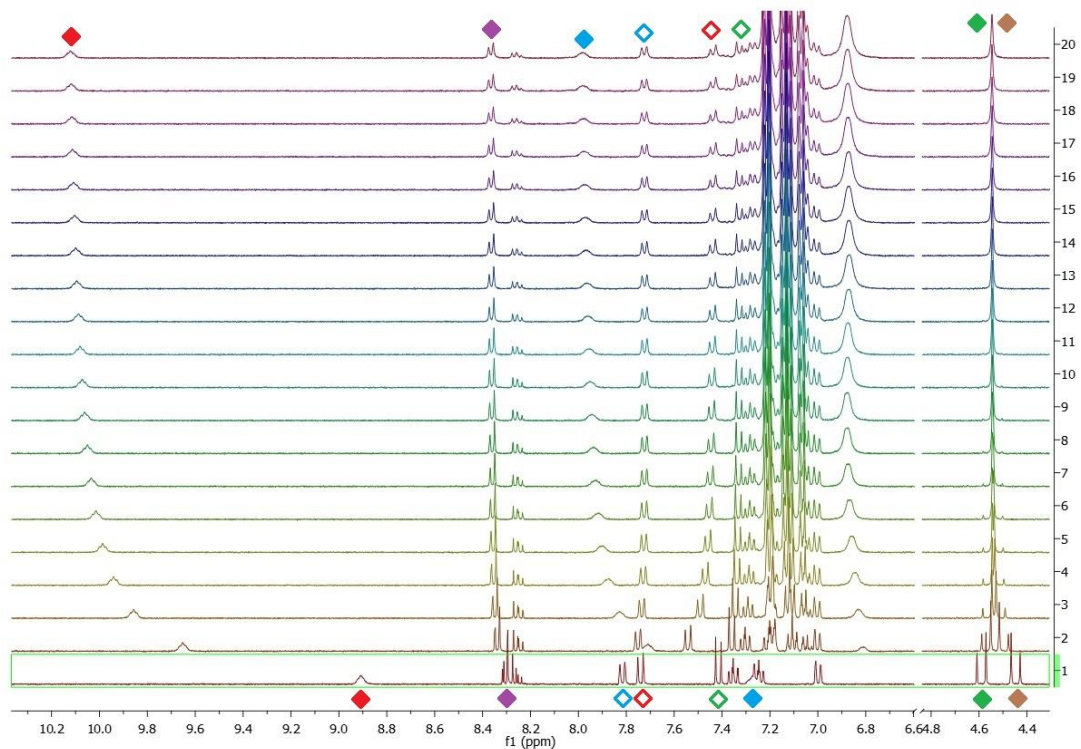
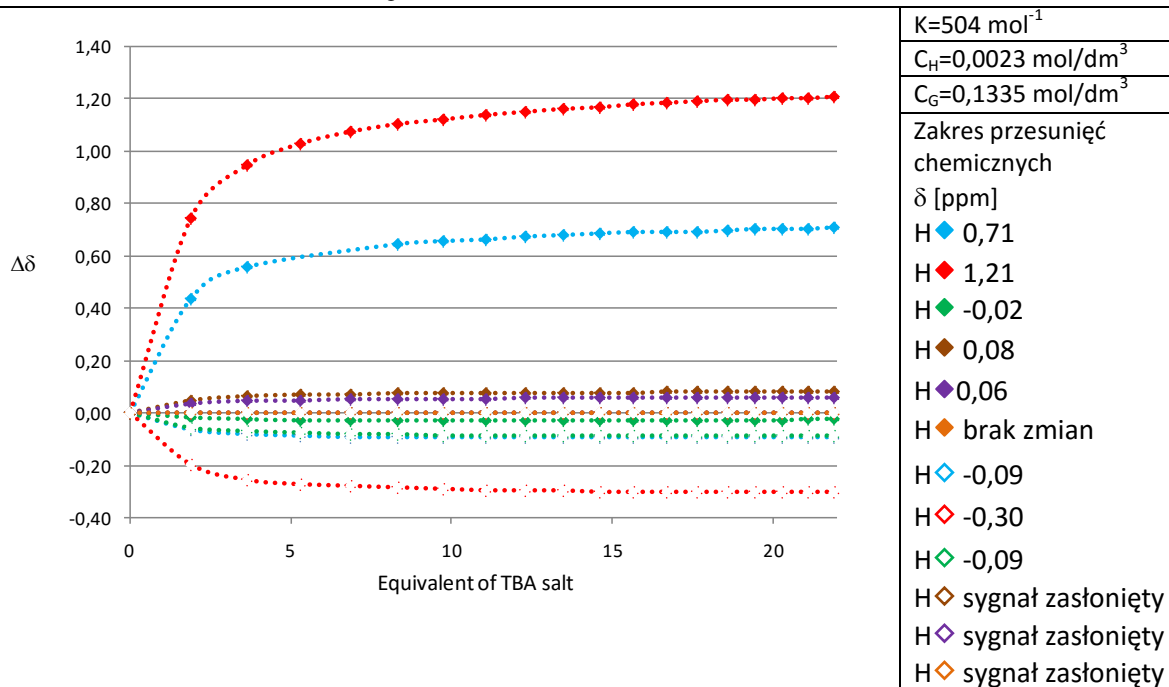
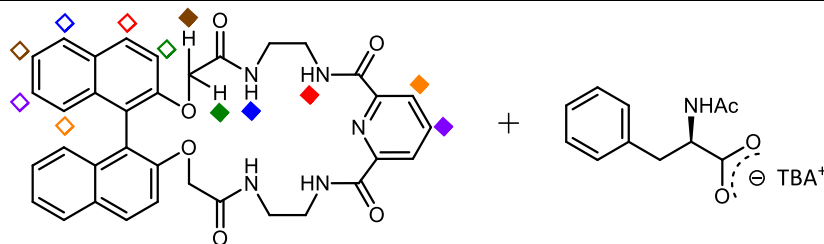


$K=340 \text{ mol}^{-1}$
$C_H=0,0030 \text{ mol/dm}^3$
$C_G=0,1625 \text{ mol/dm}^3$
Zakres przesunięć chemicznych $\delta$ [ppm]
H $\blacklozenge$ 0,57
H $\blacklozenge$ 0,84
H $\blacklozenge$ -0,01
H $\blacklozenge$ -0,01
H $\blacklozenge$ -0,03
H $\blacklozenge$ -0,09
H $\blacklozenge$ -0,22
H $\blacklozenge$ -0,06
H $\blacklozenge$ -0,07
H $\blacklozenge$ sygnał zastłony
H $\blacklozenge$ sygnał zastłony



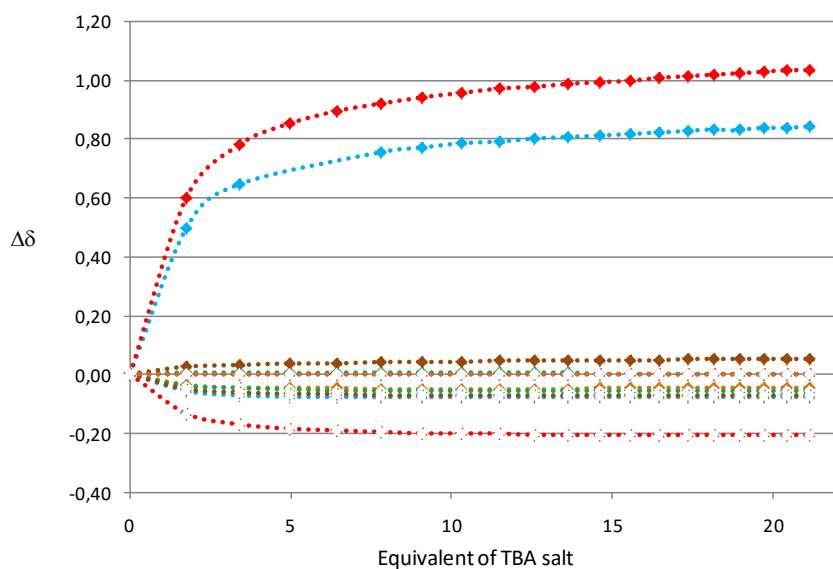
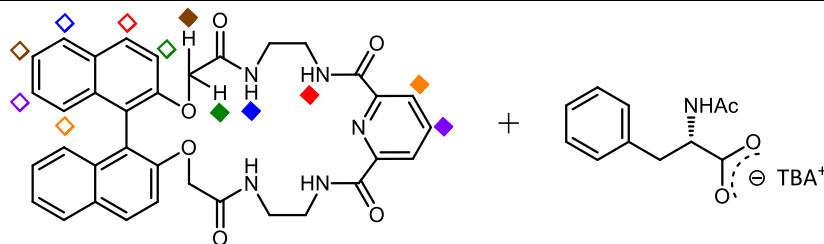
acetone- $d_6$  + 0,5% $H_2O$

Tabela 5.20. **(R)-3.96a** + *N*-Ac-(*D*)-Phe



acetone- $d_6$  + 0,5% $H_2O$

Tabela 5.21. **(R)**-3.96a + *N*-Ac-(*L*)-Phe



$$K=334 \text{ mol}^{-1}$$

$$C_H=0,0030 \text{ mol/dm}^3$$

$$C_G=0,1660 \text{ mol/dm}^3$$

Zakres przesunięć  
chemicznych

$\delta$  [ppm]:

H  $\blacklozenge$  0,85

H  $\blacklozenge$  1,03

H  $\blacklozenge$  0,01

H  $\blacklozenge$  0,05

H  $\blacklozenge$  brak zmian

H  $\blacklozenge$  -0,04

H  $\blacklozenge$  -0,07

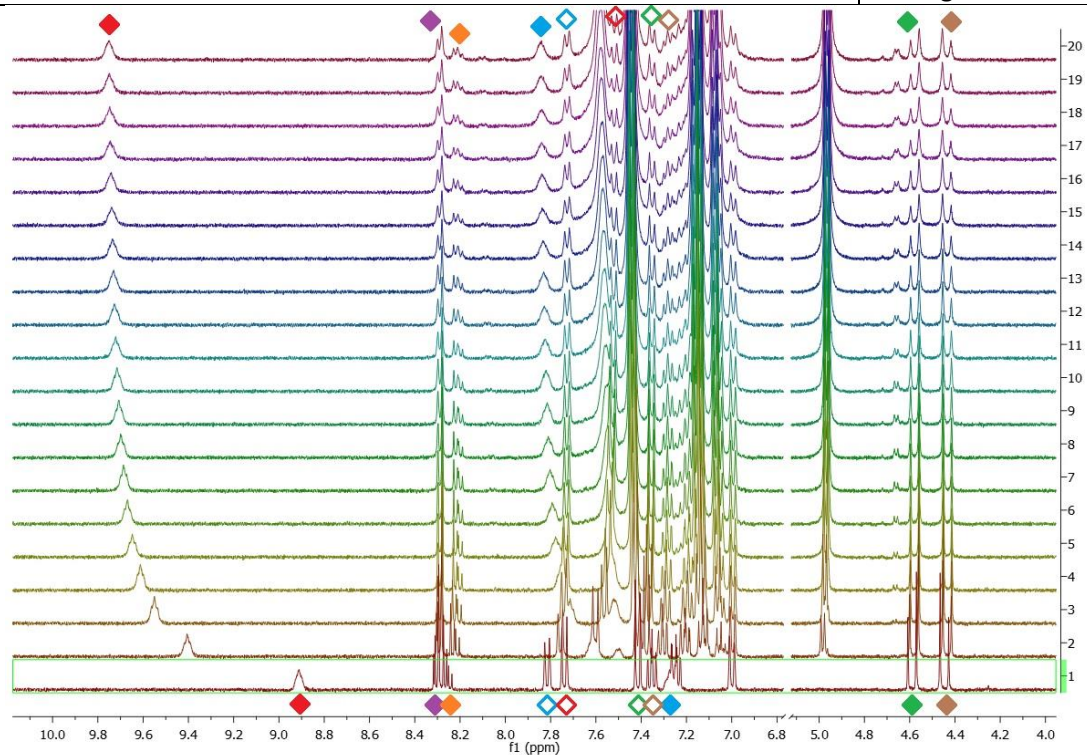
H  $\blacklozenge$  -0,21

H  $\blacklozenge$  -0,06

H  $\blacklozenge$  -0,07

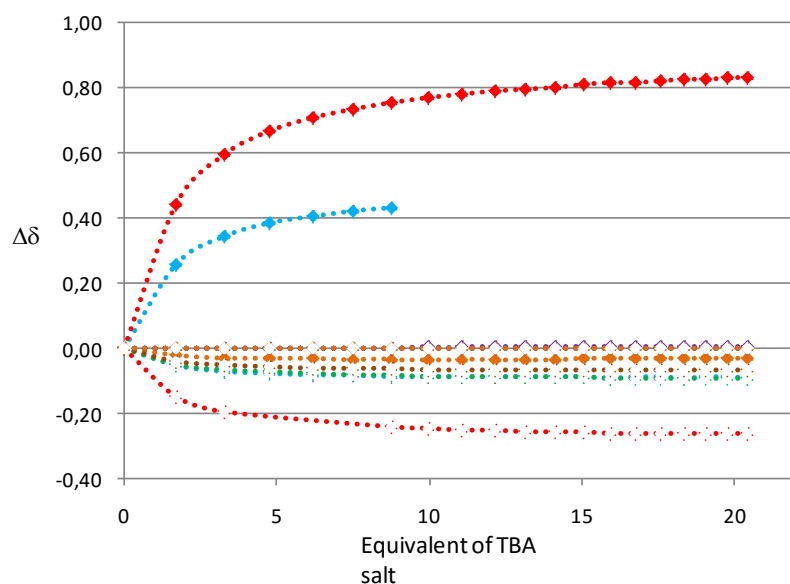
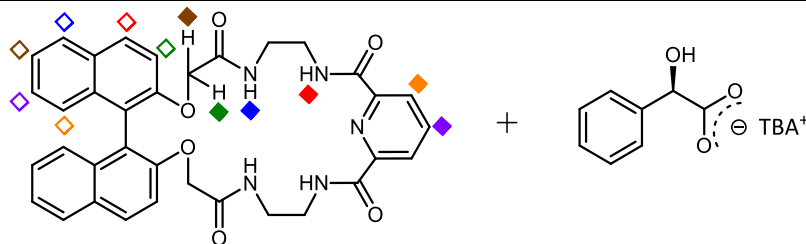
H  $\blacklozenge$  signal is obscured

H  $\blacklozenge$  signal is obscured

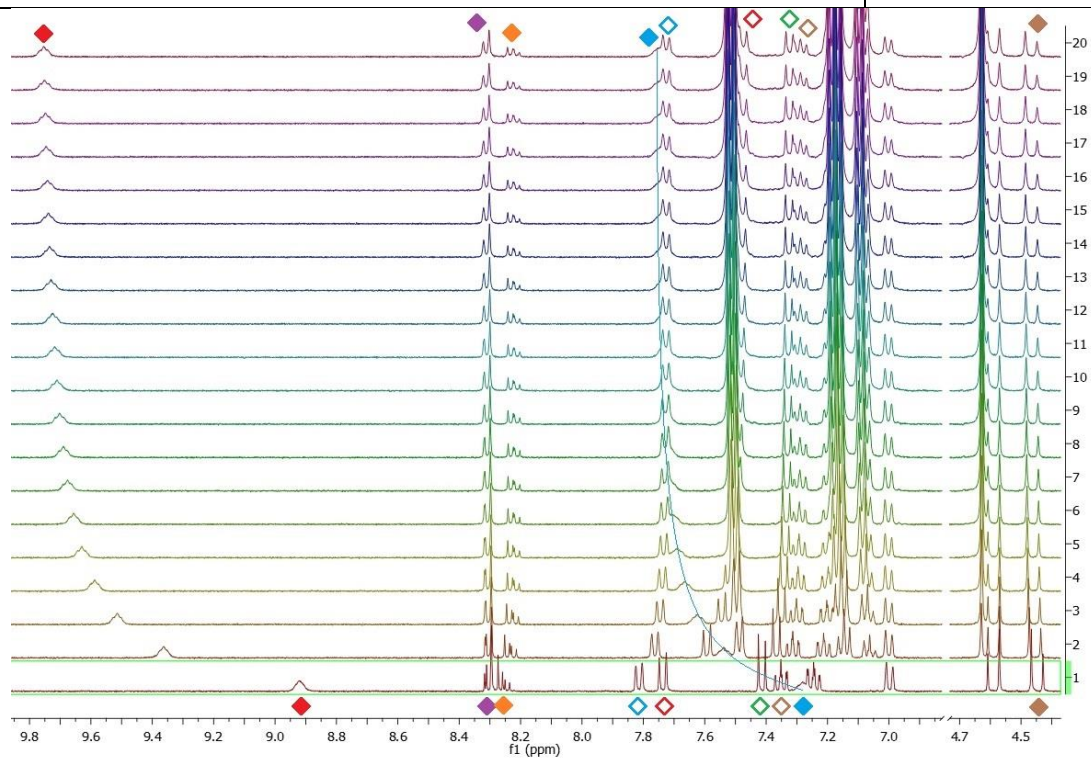


acetone- $d_6$  + 0,5% $H_2O$

Tabela 5.22. **(R)**-3.96a + **(D)**-Mnd(OH)

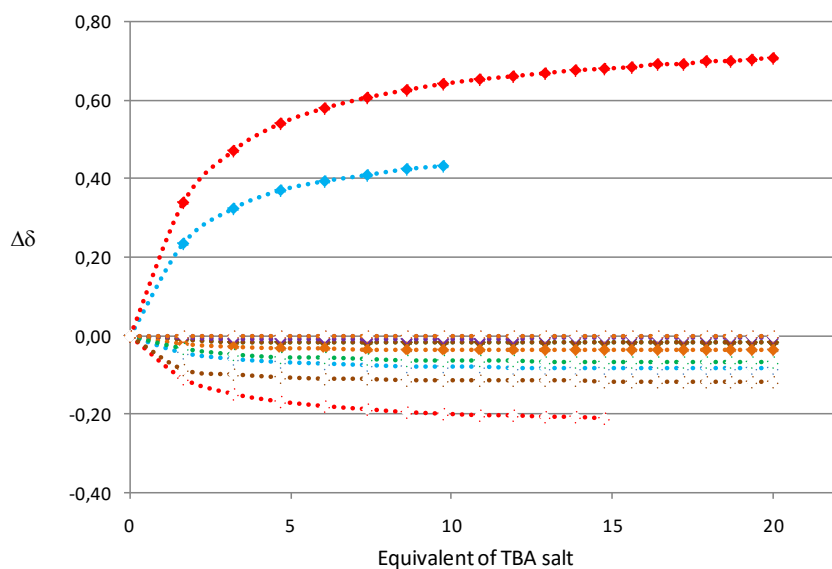
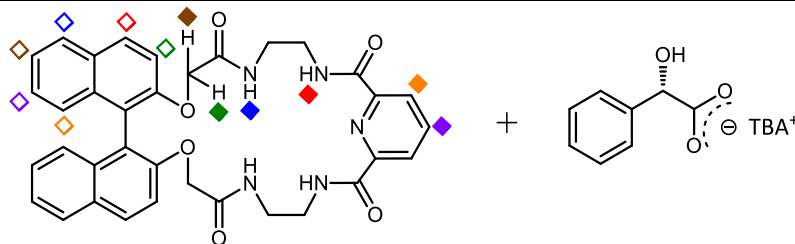


$K=261 \text{ mol}^{-1}$   
 $C_H=0,0031 \text{ mol/dm}^3$   
 $C_G=0,1641 \text{ mol/dm}^3$   
 Zakres przesunięć  
 chemicznych  
 $\delta$  [ppm]:  
 H  $\blacklozenge$  0,43  
 H  $\blacklozenge$  0,84  
 H  $\blacklozenge$  0,02  
 H  $\blacklozenge$  brak zmian  
 H  $\blacklozenge$  0,01  
 H  $\blacklozenge$  -0,03  
 H  $\blacklozenge$  -0,09  
 H  $\blacklozenge$  -0,26  
 H  $\blacklozenge$  -0,09  
 H  $\blacklozenge$  -0,06  
 H  $\blacklozenge$  Sygnał zaślony  
 H  $\blacklozenge$  brak zmian

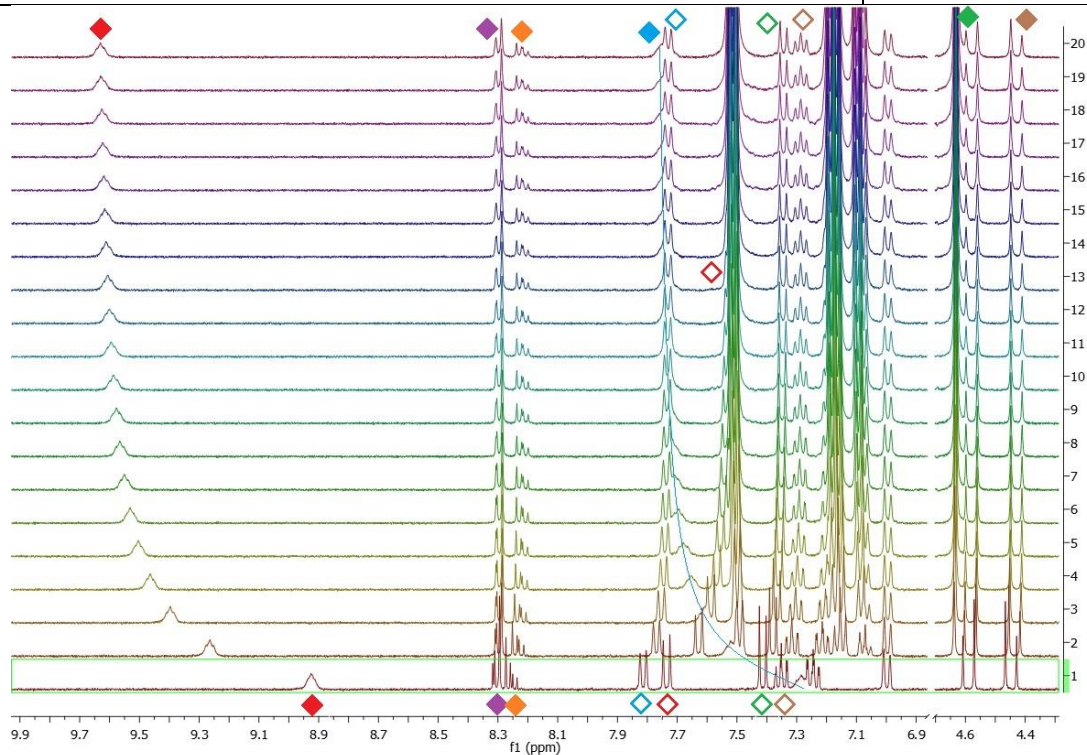


acetone- $d_6$  + 0,5% $\text{H}_2\text{O}$

Tabela 5.23. **(R)-3.96a** + **(L)-Mnd(OH)**

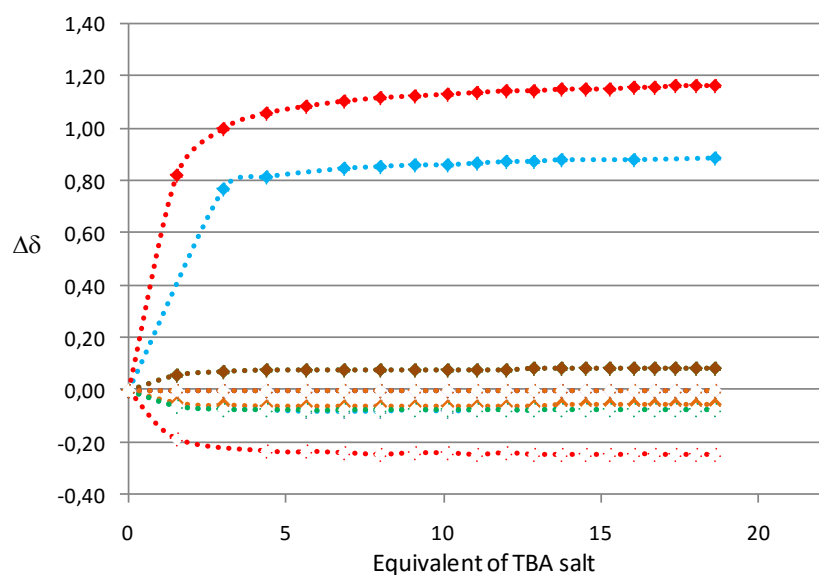
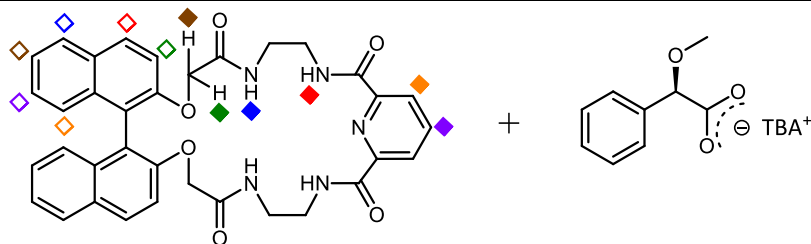


$K=213 \text{ mol}^{-1}$
$C_H=0,0031 \text{ mol/dm}^3$
$C_G=0,1587 \text{ mol/dm}^3$
Zakres przesunięć chemicznych $\delta$ [ppm]:
H <span style="color:blue">◆</span> 0,43
H <span style="color:red">◆</span> 0,71
H <span style="color:green">◆</span> -0,02
H <span style="color:brown">◆</span> -0,02
H <span style="color:purple">◆</span> -0,01
H <span style="color:orange">◆</span> -0,04
H <span style="color:blue">◆</span> -0,08
H <span style="color:red">◆</span> -0,21
H <span style="color:green">◆</span> -0,07
H <span style="color:orange">◆</span> -0,12
H <span style="color:purple">◆</span> sygnał zastąpiony
H <span style="color:orange">◆</span> brak zmian

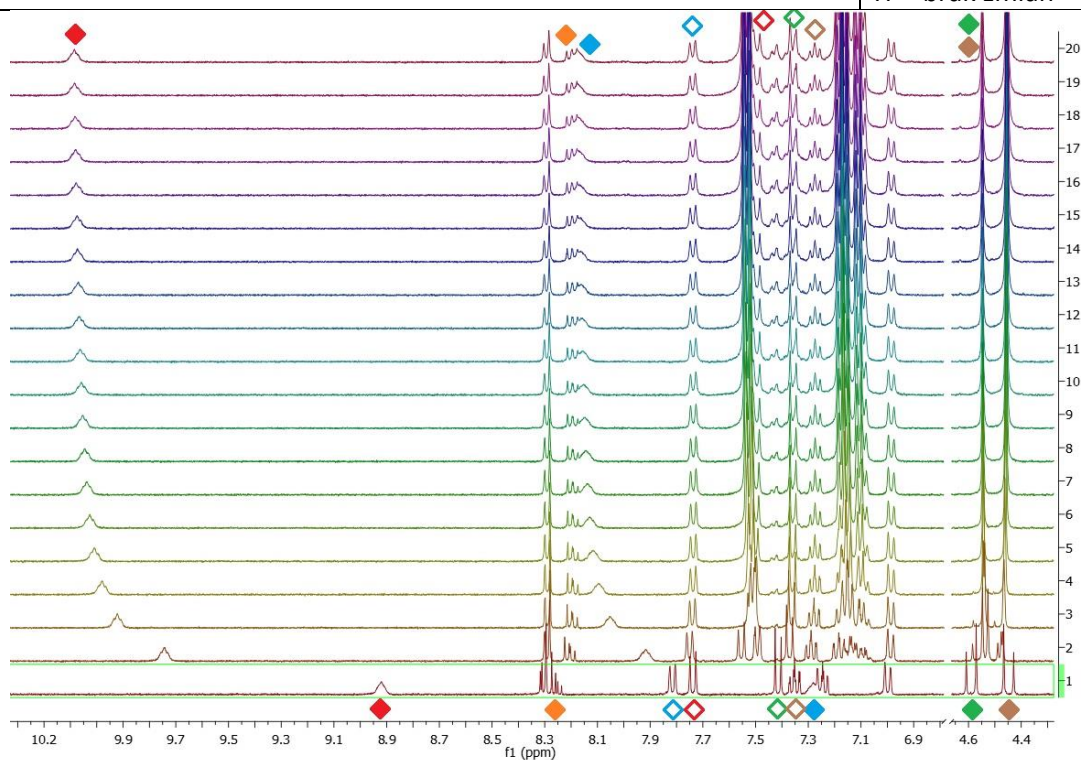


acetone- $d_6$  + 0,5% $\text{H}_2\text{O}$

Tabela 5.24. **(R)**-3.96a + **(D)**-Mnd(OMe)



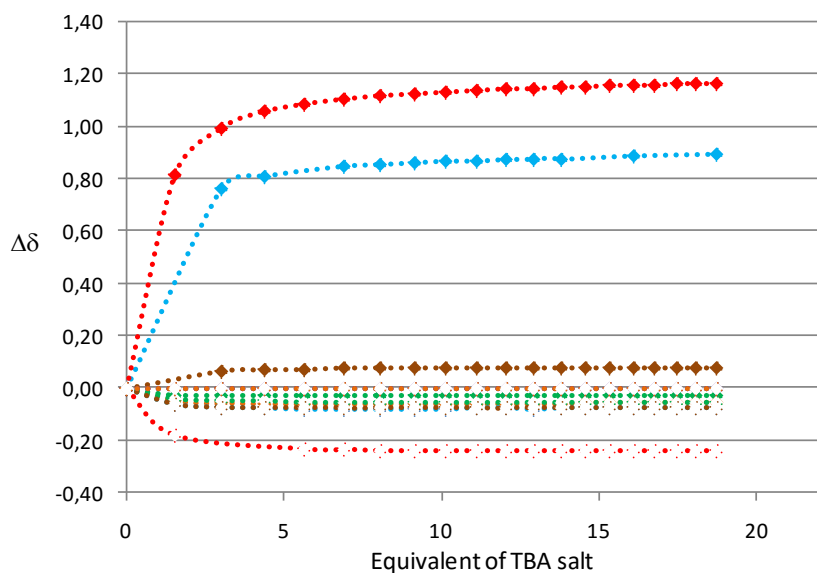
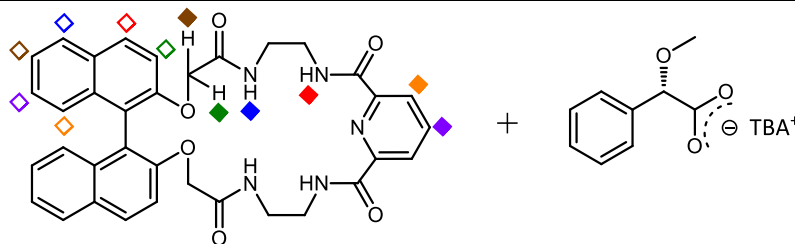
$K=842 \text{ mol}^{-1}$
$C_H=0,0031 \text{ mol/dm}^3$
$C_G=0,1503 \text{ mol/dm}^3$
Zakres przesunięć chemicznych $\delta$ [ppm]:
H <span style="color:blue">◆</span> 0,89
H <span style="color:red">◆</span> 1,17
H <span style="color:green">◆</span> 0,08
H <span style="color:brown">◆</span> 0,08
H <span style="color:purple">◆</span> brak zmian
H <span style="color:orange">◆</span> -0,06
H <span style="color:cyan">◆</span> -0,08
H <span style="color:red">◆</span> -0,24
H <span style="color:green">◆</span> -0,08
H <span style="color:orange">◆</span> sygnał zastąpiony
H <span style="color:purple">◆</span> sygnał zastąpiony
H <span style="color:orange">◆</span> brak zmian



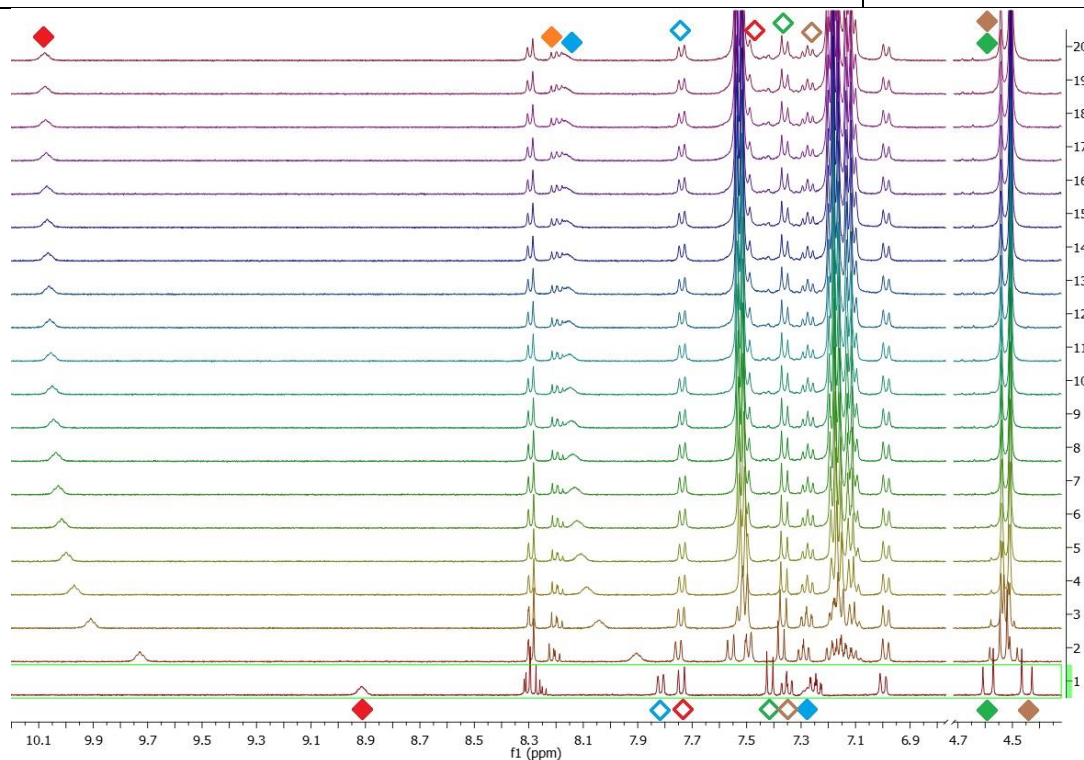
acetone- $d_6$  + 0,5% $\text{H}_2\text{O}$



Tabela 5.25. **(R)**-3.96a + **(L)**-Mnd(OMe)

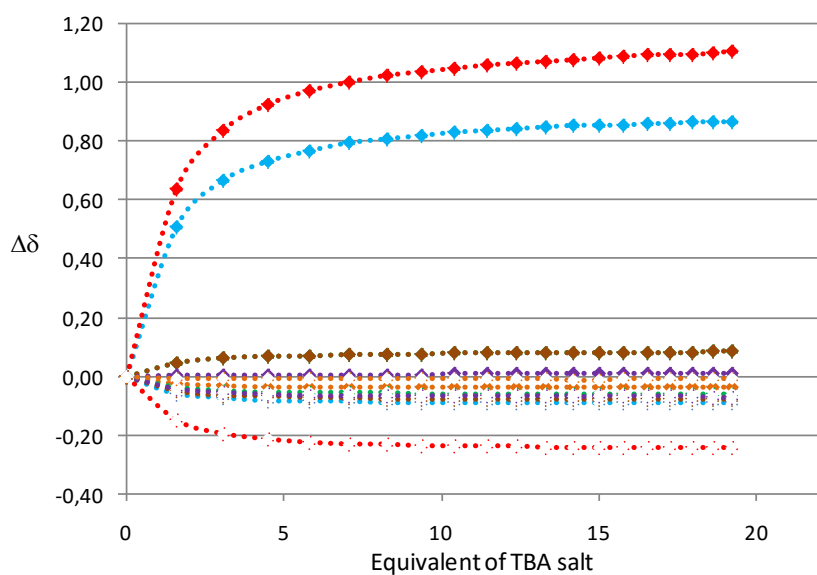
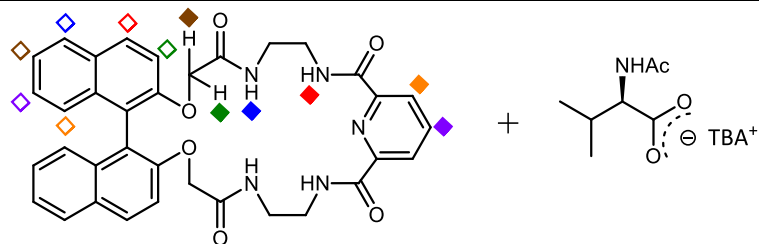


$K=818 \text{ mol}^{-1}$
$C_H=$
$C_G=$
Zakres przesunięć chemicznych $\delta$ [ppm]:
H $\blacklozenge$ 0,89
H $\blacklozenge$ 1,17
H $\blacklozenge$ -0,03
H $\blacklozenge$ 0,08
H $\blacklozenge$ brak zmian
H $\blacklozenge$ -0,06
H $\blacklozenge$ -0,08
H $\blacklozenge$ -0,24
H $\blacklozenge$ -0,06
H $\blacklozenge$ -0,08
H $\blacklozenge$ sygnał zastąpiony
H $\blacklozenge$ brak zmian

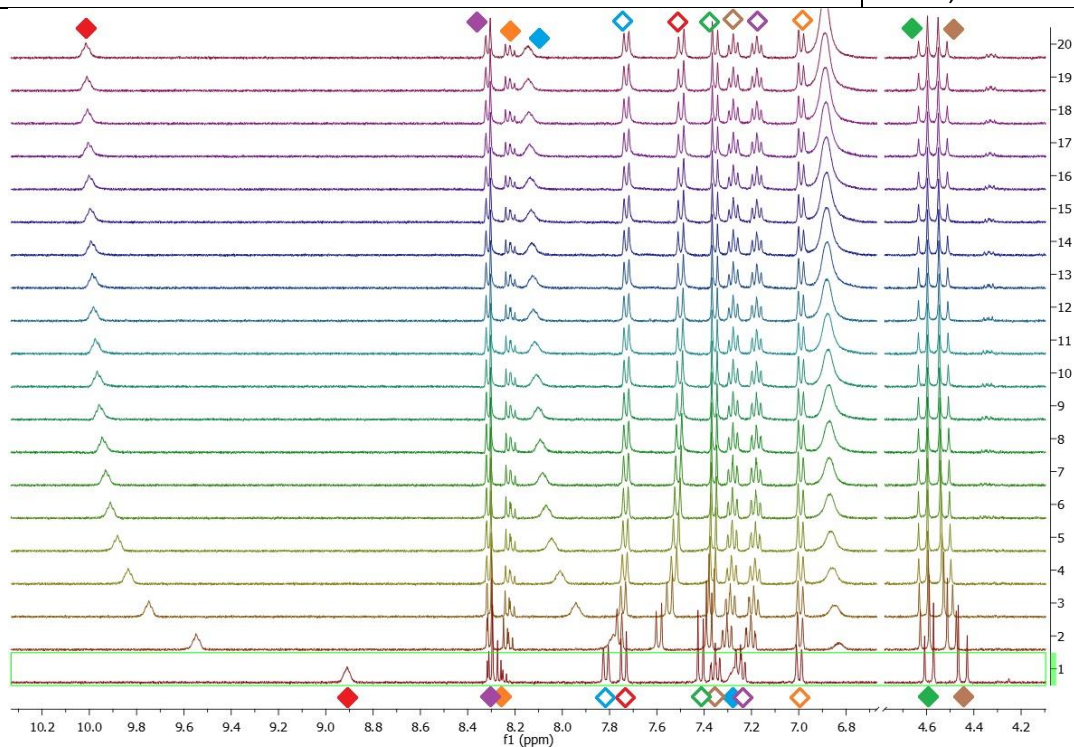


acetone- $d_6$  + 0,5% $H_2O$

Tabela 5.26. **(R)-3.96a** + *N*-Ac-(*D*)-Val

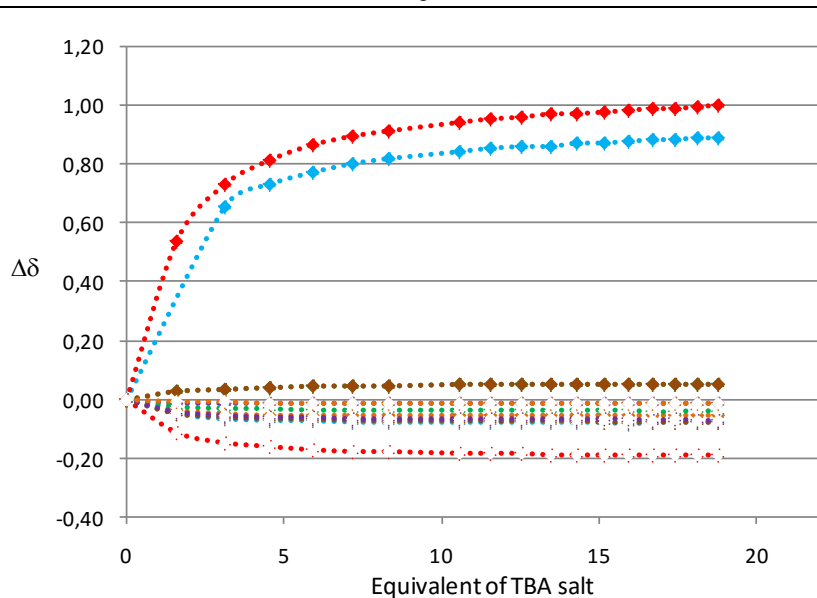
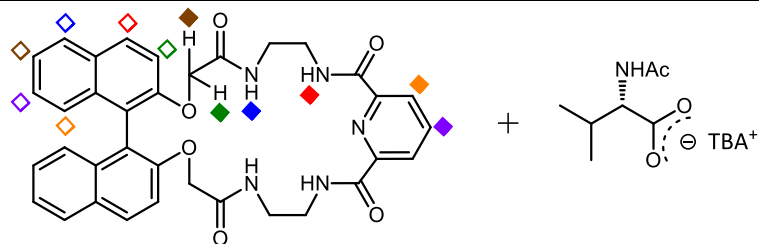


$K=372 \text{ mol}^{-1}$
$C_H=0,0031 \text{ mol/dm}^3$
$C_G=0,1551 \text{ mol/dm}^3$
Zakres przesunięć chemicznych $\delta$ [ppm]:
H $\blacklozenge$ 0,868
H $\blacklozenge$ 1,106
H $\blacklozenge$ 0,09
H $\blacklozenge$ 0,09
H $\blacklozenge$ 0,01
H $\blacklozenge$ -0,03
H $\blacklozenge$ -0,09
H $\blacklozenge$ -0,24
H $\blacklozenge$ -0,06
H $\blacklozenge$ -0,08
H $\blacklozenge$ -0,07
H $\blacklozenge$ -0,01

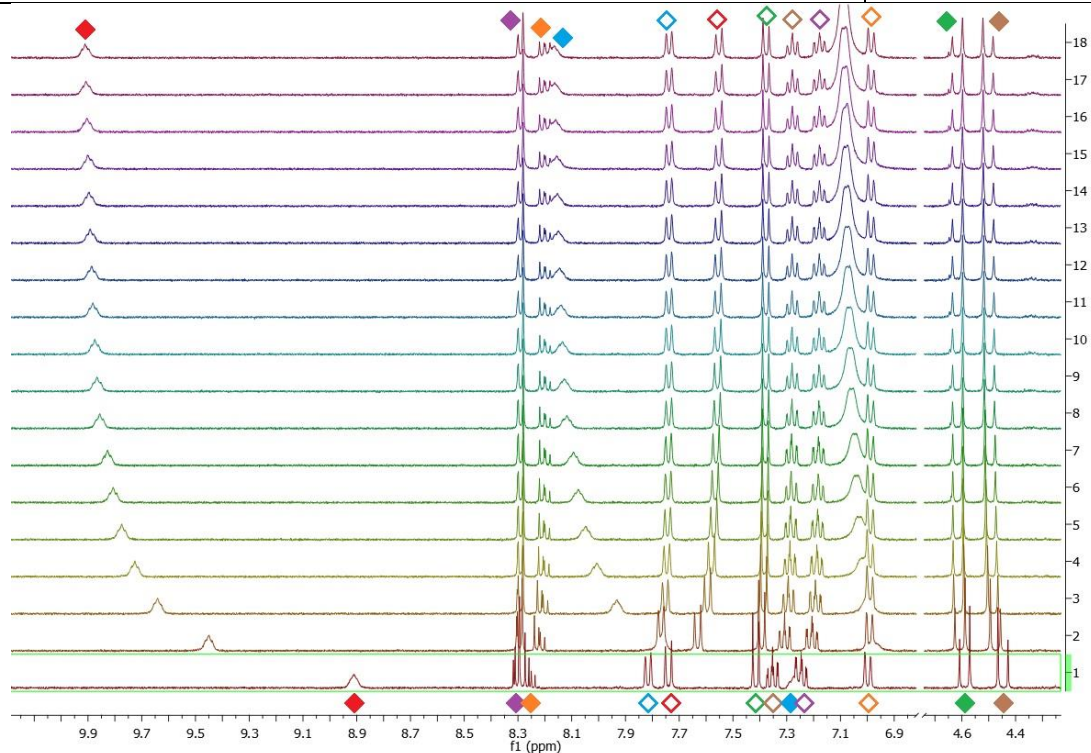


acetone- $d_6$  + 0,5% $H_2O$

Tabela 5.27. **(R)**-3.96a + *N*-Ac-(*L*)-Val

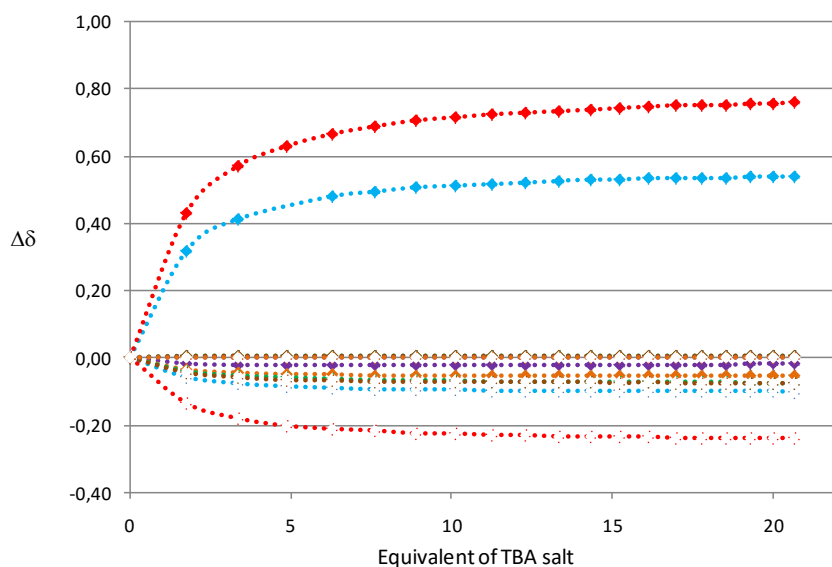
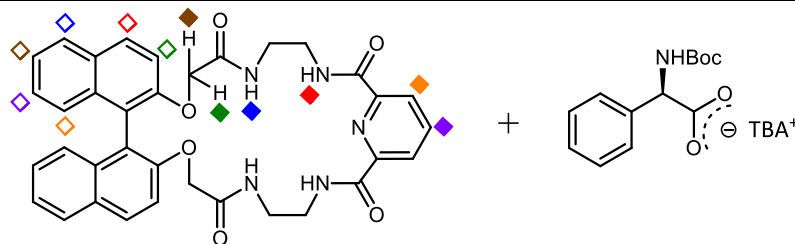


$K=296 \text{ mol}^{-1}$
$C_H=0,0031 \text{ mol/dm}^3$
$C_G=0,1567 \text{ mol/dm}^3$
Zakres przesunięć chemicznych $\delta$ [ppm]:
H $\blacklozenge$ 0,89
H $\blacklozenge$ 1,00
H $\blacklozenge$ 0,06
H $\blacklozenge$ 0,06
H $\blacklozenge$ -0,01
H $\blacklozenge$ -0,05
H $\blacklozenge$ -0,08
H $\blacklozenge$ -0,19
H $\blacklozenge$ -0,04
H $\blacklozenge$ -0,08
H $\blacklozenge$ -0,07
H $\blacklozenge$ -0,01

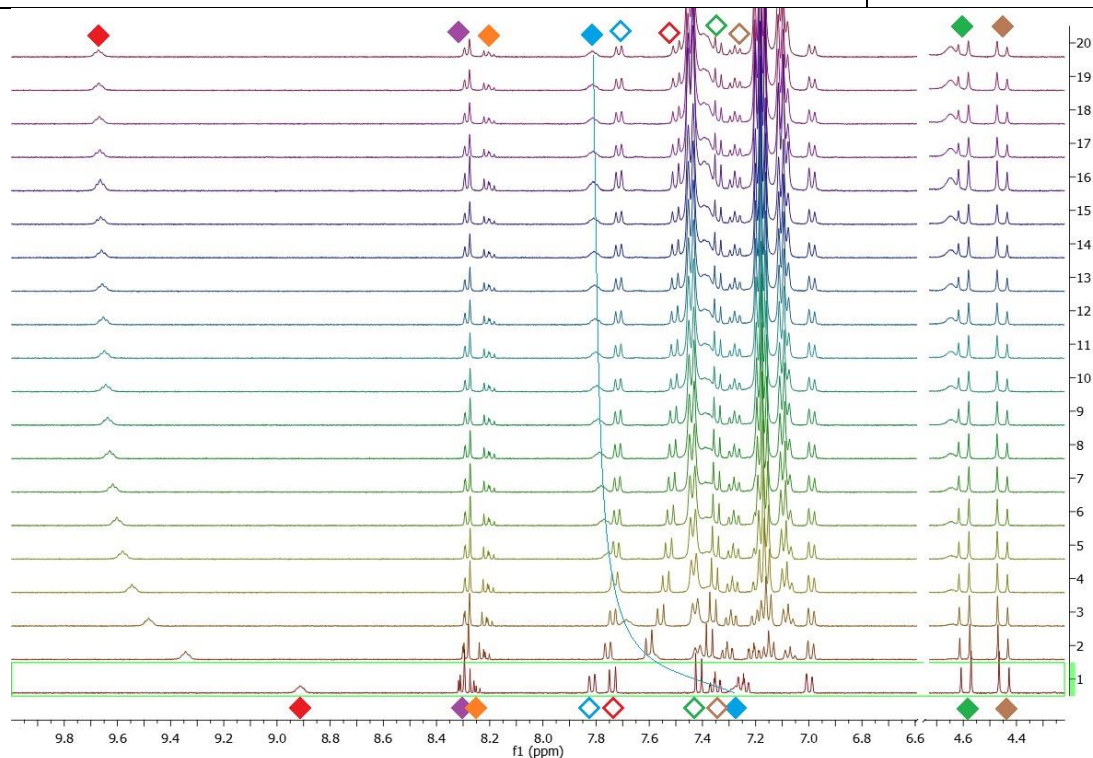


acetone- $d_6$  + 0,5% $H_2O$

Tabela 5.28. **(R)**-3.96a + *N*-Boc-(*D*)-Phg

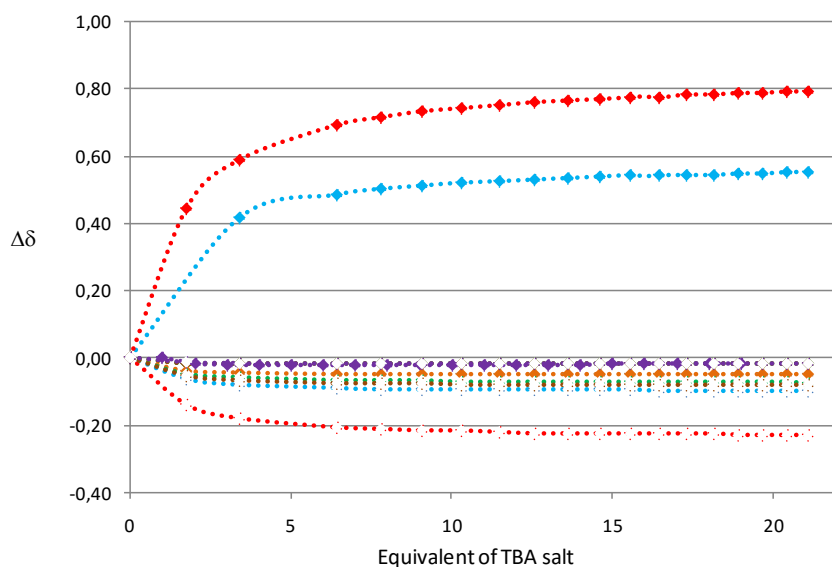
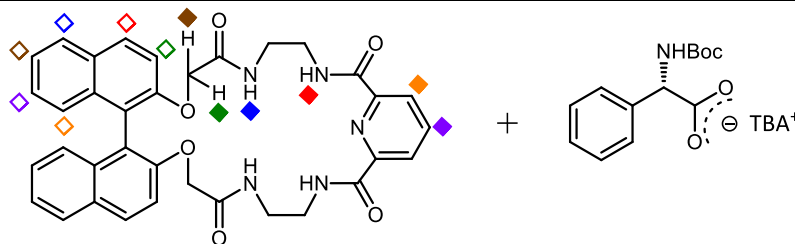


$K=328 \text{ mol}^{-1}$
$C_H=0, \text{ mol/dm}^3$
$C_G=0, \text{ mol/dm}^3$
Zakres przesunięć chemicznych $\delta$ [ppm]:
H $\blacklozenge$ 0,54
H $\blacklozenge$ 0,76
H $\blacklozenge$ 0,01
H $\blacklozenge$ 0,01
H $\blacklozenge$ -0,02
H $\blacklozenge$ -0,05
H $\blacklozenge$ -0,10
H $\blacklozenge$ -0,24
H $\blacklozenge$ -0,07
H $\blacklozenge$ -0,08
H $\blacklozenge$ sygnał zastąpiony
H $\blacklozenge$ brak zmian

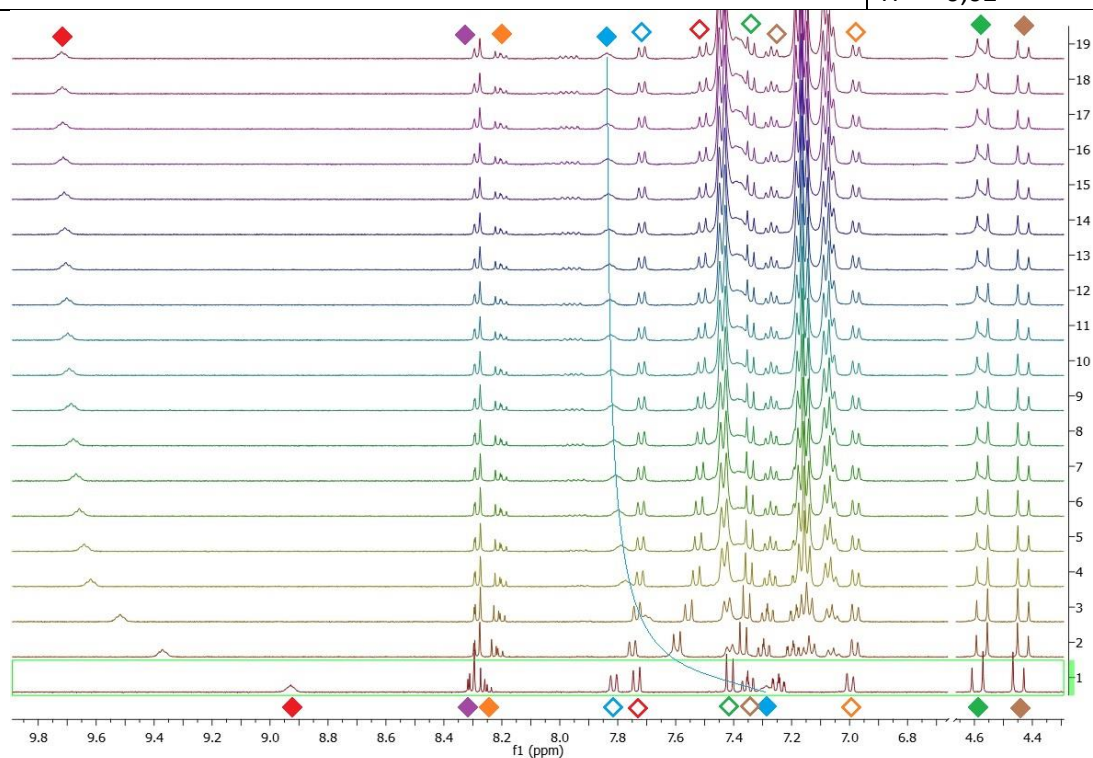


acetone- $d_6$  + 0,5% $H_2O$

Tabela 5.29. **(R)-3.96a** + *N*-Boc-(*L*)-Phg

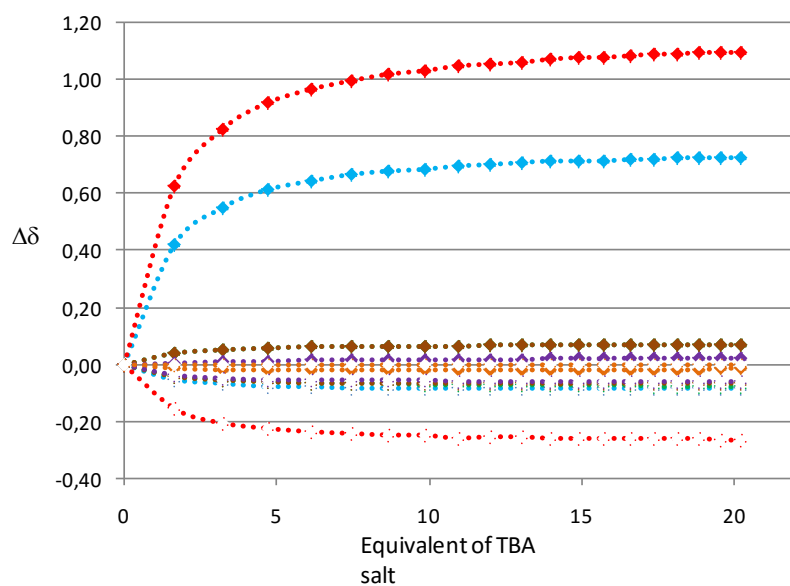
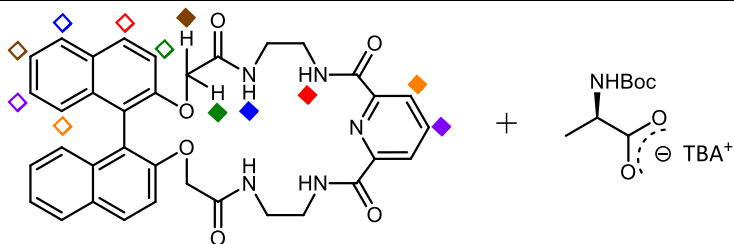


$K=305 \text{ mol}^{-1}$
$C_H=0, \text{ mol/dm}^3$
$C_G=0, \text{ mol/dm}^3$
Zakres przesunięć chemicznych $\delta$ [ppm]:
H $\blacklozenge$ 0,55
H $\blacklozenge$ 0,79
H $\blacklozenge$ -0,02
H $\blacklozenge$ -0,02
H $\blacklozenge$ -0,02
H $\blacklozenge$ -0,05
H $\blacklozenge$ -0,10
H $\blacklozenge$ -0,23
H $\blacklozenge$ -0,07
H $\blacklozenge$ -0,08
H $\blacklozenge$ sygnał zastąpiony
H $\blacklozenge$ -0,02

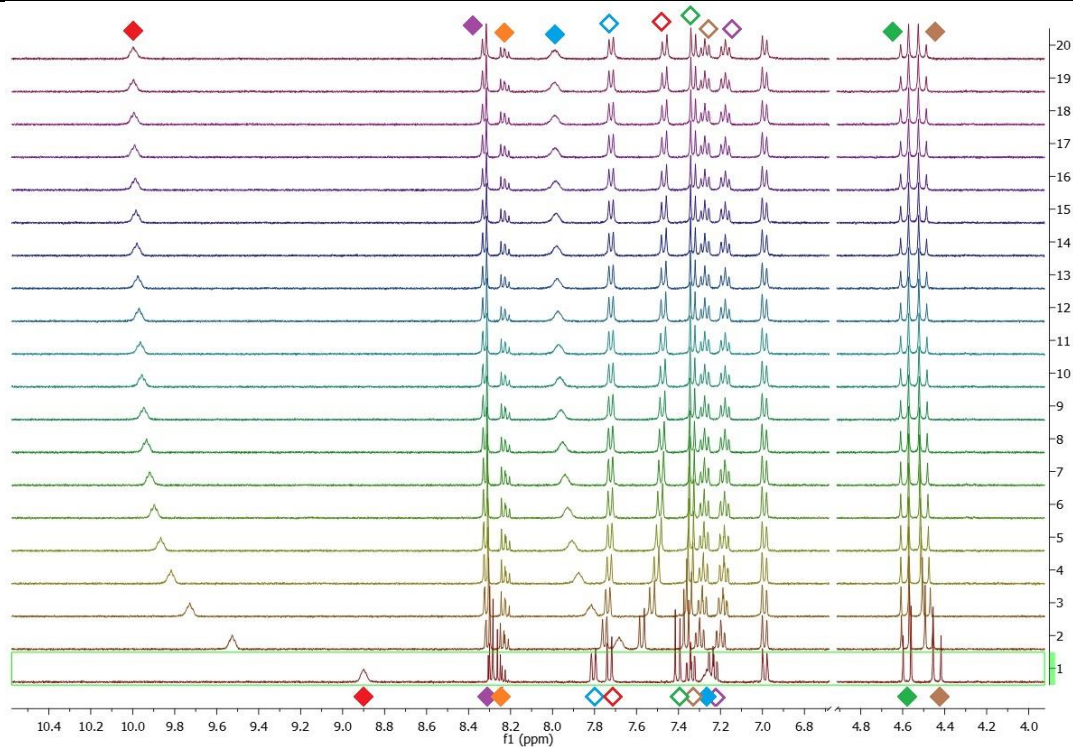


acetone- $d_6$  + 0,5% $H_2O$

Tabela 5.30. **(R)**-3.96a + *N*-Boc-(*D*)-Ala

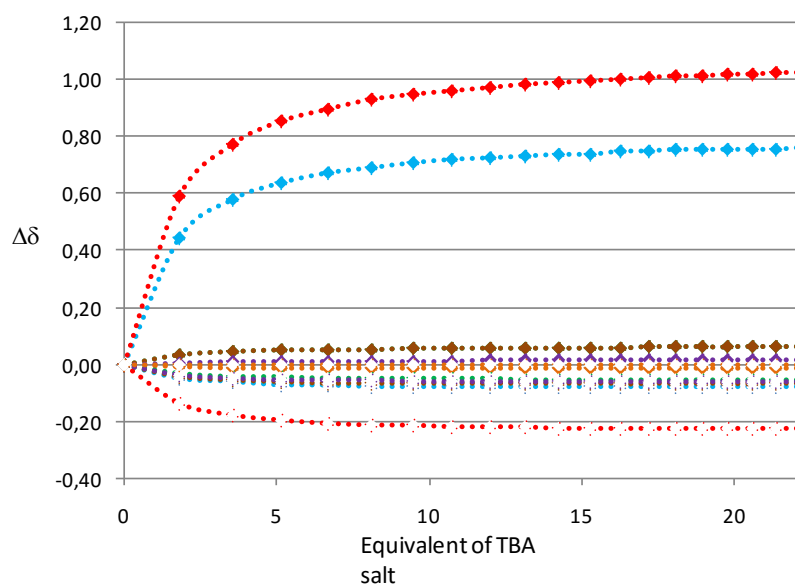
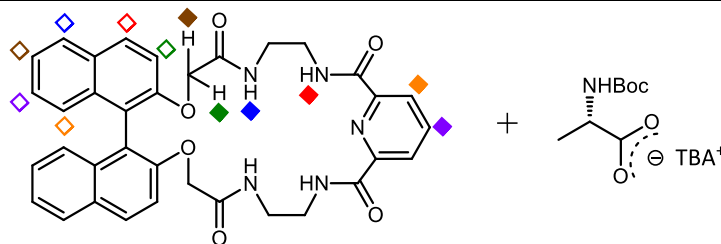


$K=334 \text{ mol}^{-1}$
$C_H=0,0031 \text{ mol/dm}^3$
$C_G=0,1608 \text{ mol/dm}^3$
Zakres przesunięć chemicznych $\delta$ [ppm]:
H $\blacklozenge$ 0,73
H $\blacklozenge$ 1,10
H $\blacklozenge$ 0,07
H $\blacklozenge$ 0,07
H $\blacklozenge$ -0,02
H $\blacklozenge$ -0,08
H $\blacklozenge$ -0,26
H $\blacklozenge$ -0,08
H $\blacklozenge$ -0,07
H $\blacklozenge$ -0,06
H $\blacklozenge$ brak zmian

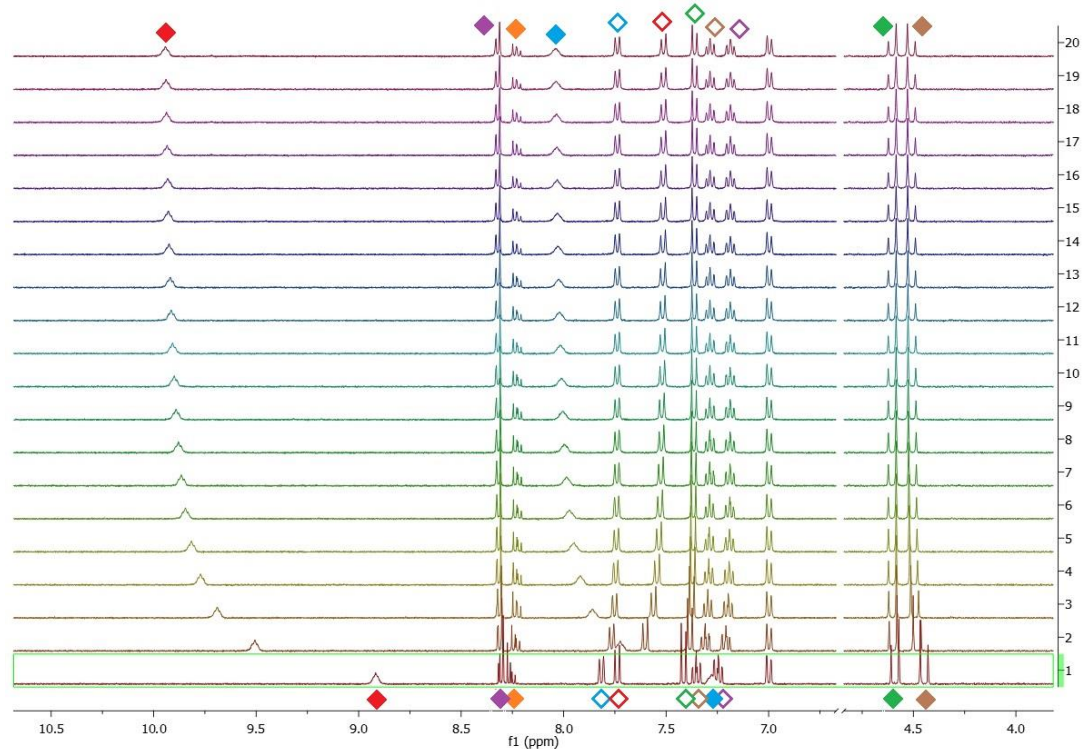


acetone- $d_6$  + 0,5% $H_2O$

Tabela 5.31. **(R)**-3.96a + *N*-Boc-(*L*)-Ala

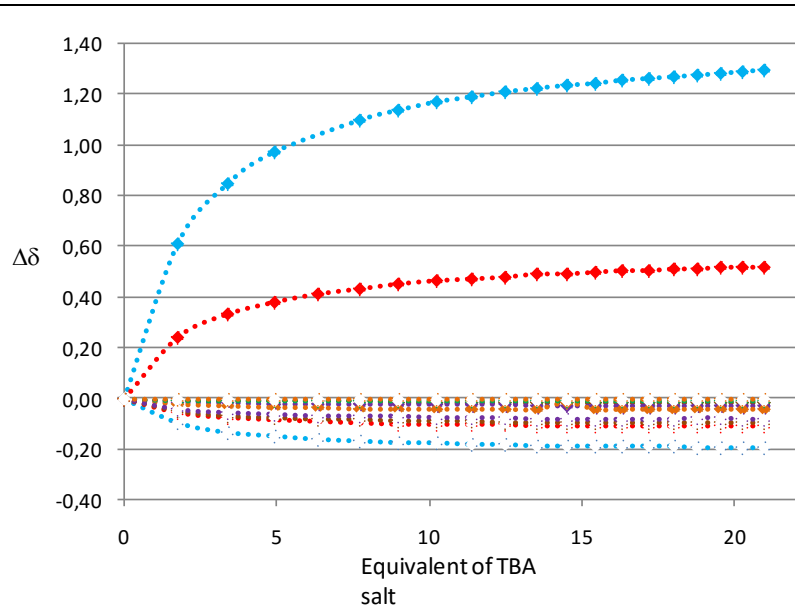
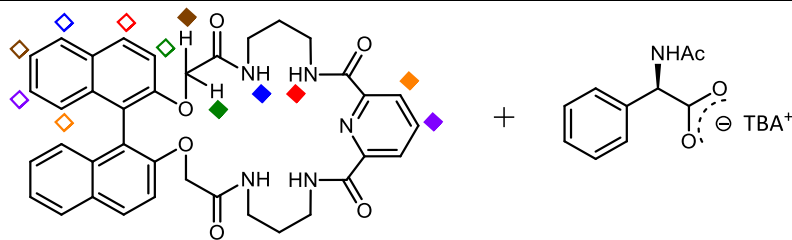


$K=307 \text{ mol}^{-1}$
$C_H=0,0030 \text{ mol/dm}^3$
$C_G=0,1722 \text{ mol/dm}^3$
Zakres przesunięć chemicznych $\delta$ [ppm]:
H $\blacklozenge$ 0,76
H $\blacklozenge$ 1,03
H $\blacklozenge$ 0,06
H $\blacklozenge$ 0,06
H $\blacklozenge$ 0,02
H $\blacklozenge$ -0,01
H $\blacklozenge$ -0,07
H $\blacklozenge$ -0,23
H $\blacklozenge$ -0,05
H $\blacklozenge$ -0,07
H $\blacklozenge$ -0,06
H $\blacklozenge$ brak zmian

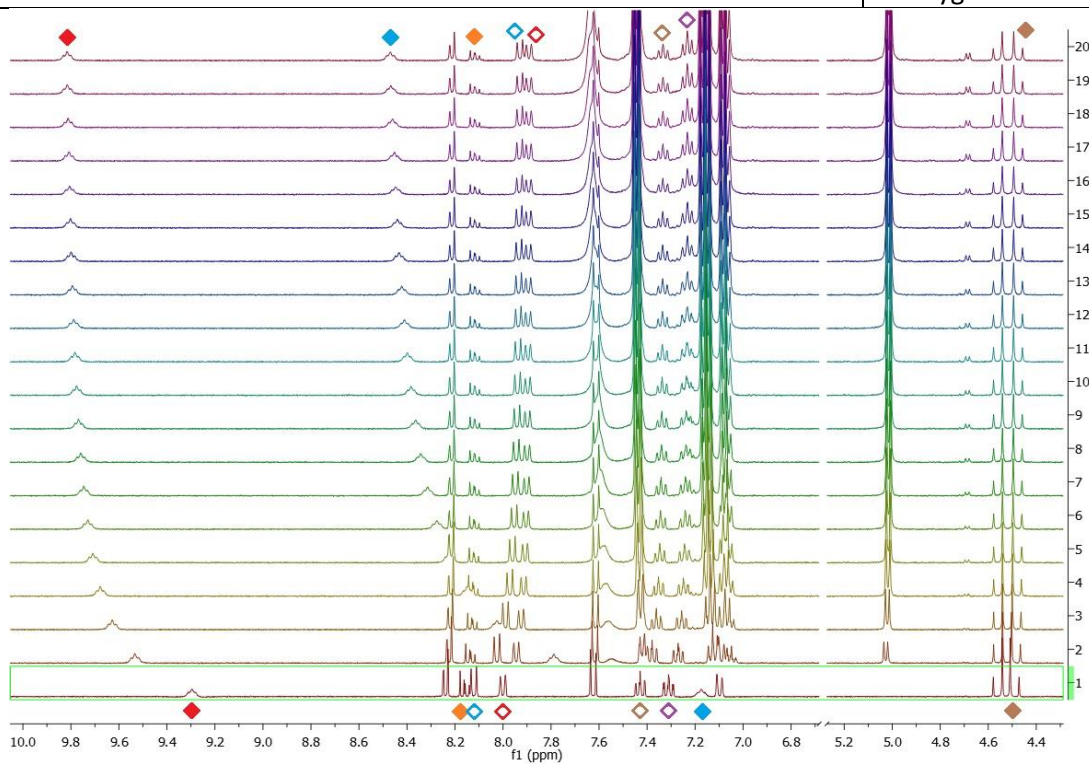


acetone- $d_6$  + 0,5% $H_2O$

Tabela 5.32. **(R)**-3.96b + N-Ac-(D)-Phg



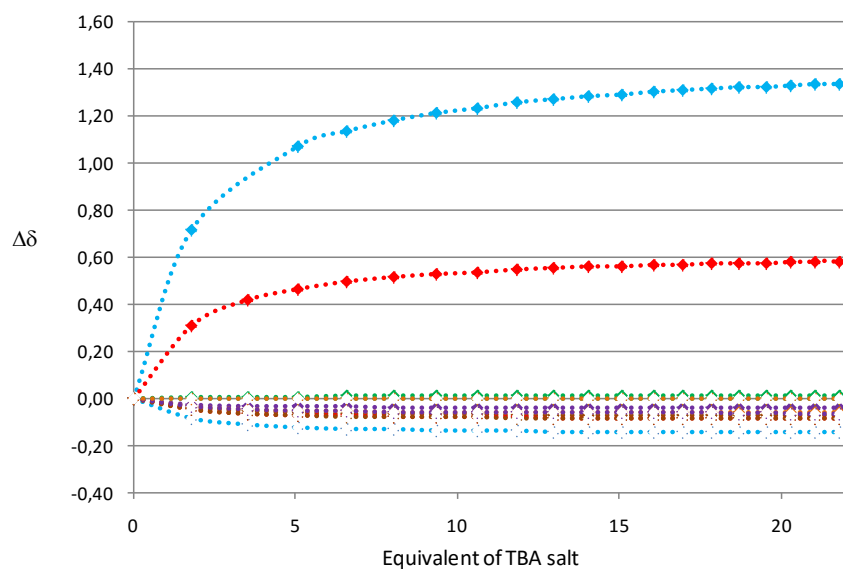
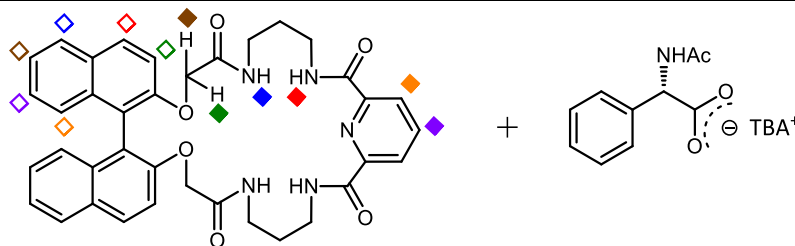
$K=181\text{mol}^{-1}$   
 $C_H=0,0030\text{ mol/dm}^3$   
 $C_G=0,1640\text{ mol/dm}^3$   
 Zakres przesunięć chemicznych  $\delta$  [ppm]:  
 H ◆ 1,30  
 H ◆ 0,52  
 H ◆ brak zmian  
 H ◆ -0,02  
 H ◆ -0,03  
 H ◆ -0,04  
 H ◆ -0,19  
 H ◆ -0,11  
 H ◆ sygnał zasłonięty  
 H ◆ -0,10  
 H ◆ -0,08  
 H ◆ sygnał zasłonięty



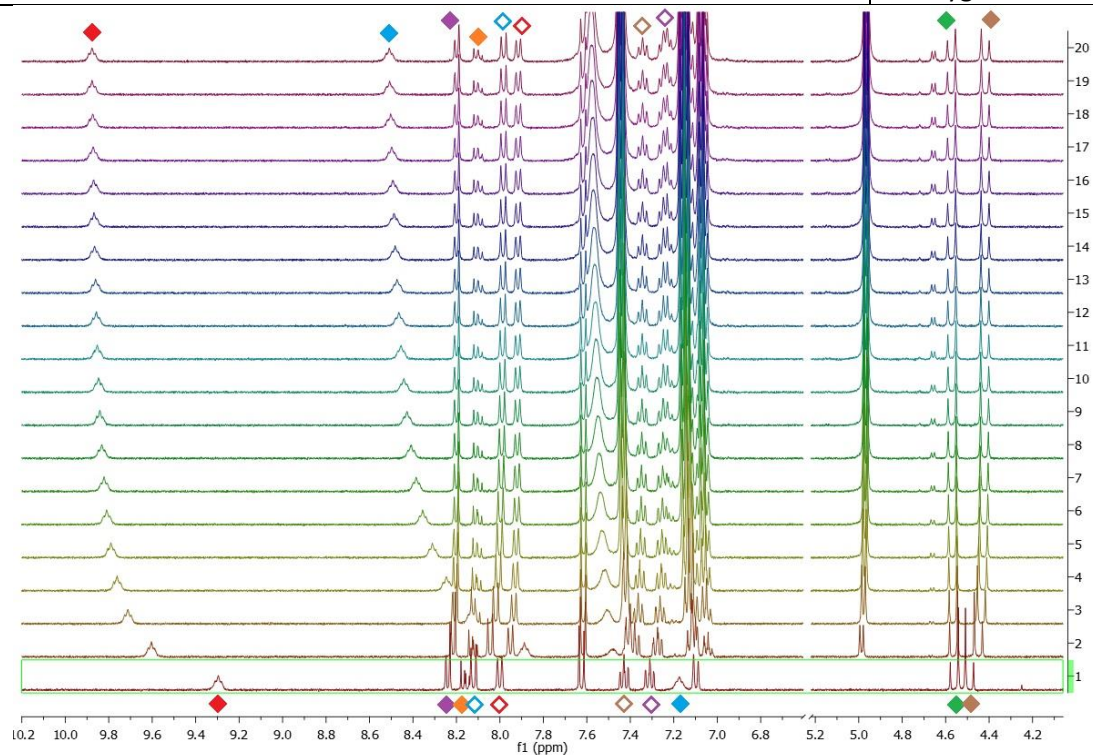
acetone-d<sub>6</sub> + 0,5% H<sub>2</sub>O



Tabela 5.33. **(R)-3.96b** + *N*-Ac-(*L*)-Phg

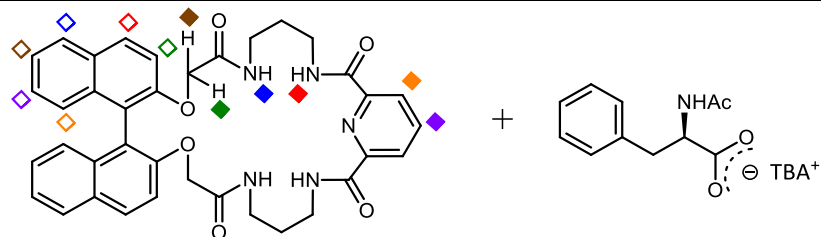


$K=109 \text{ mol}^{-1}$
$C_H=0,0029 \text{ mol/dm}^3$
$C_G=0,1630 \text{ mol/dm}^3$
Zakres przesunięć chemicznych $\delta$ [ppm]
H $\blacklozenge$ 1,34
H $\blacklozenge$ 0,58
H $\blacklozenge$ 0,01
H $\blacklozenge$ -0,07
H $\blacklozenge$ -0,04
H $\blacklozenge$ -0,06
H $\blacklozenge$ -0,15
H $\blacklozenge$ -0,09
H $\blacklozenge$ Sygnal zastonięty
H $\blacklozenge$ -0,09
H $\blacklozenge$ -0,06
H $\blacklozenge$ Sygnal zastonięty

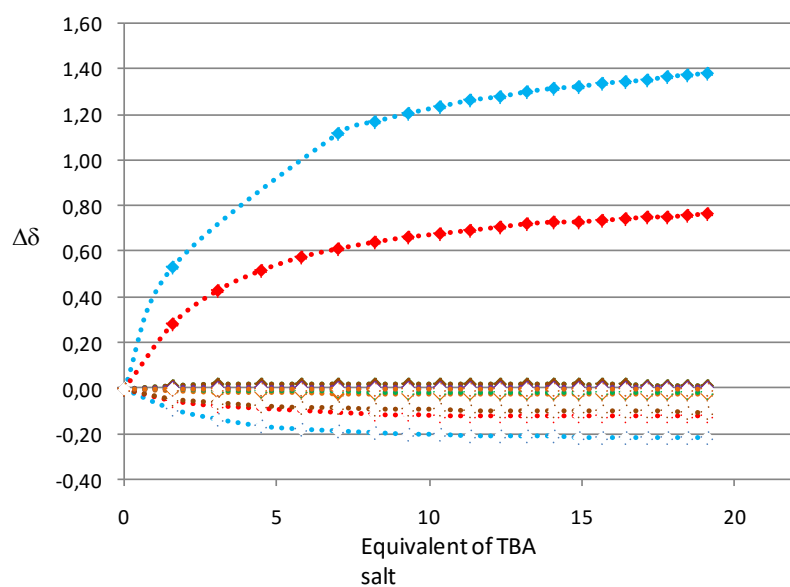


acetone- $d_6$  + 0,5% $H_2O$

Tabela 5.34. **(R)-3.96b** + *N*-Ac-(*D*)-Phe



8



$K = 256 \text{ mol}^{-1}$

$C_H = 0,0016 \text{ mol/dm}^3$

$C_G = 0,0762 \text{ mol/dm}^3$

Zakres przesunięć  
chemicznych

$\delta$  [ppm]

H  $\blacklozenge$  1,38

H  $\blacklozenge$  0,77

H  $\blacklozenge$  0,02

H  $\blacklozenge$  0,02

H  $\blacklozenge$  0,01

H  $\blacklozenge$  -0,03

H  $\blacklozenge$  -0,22

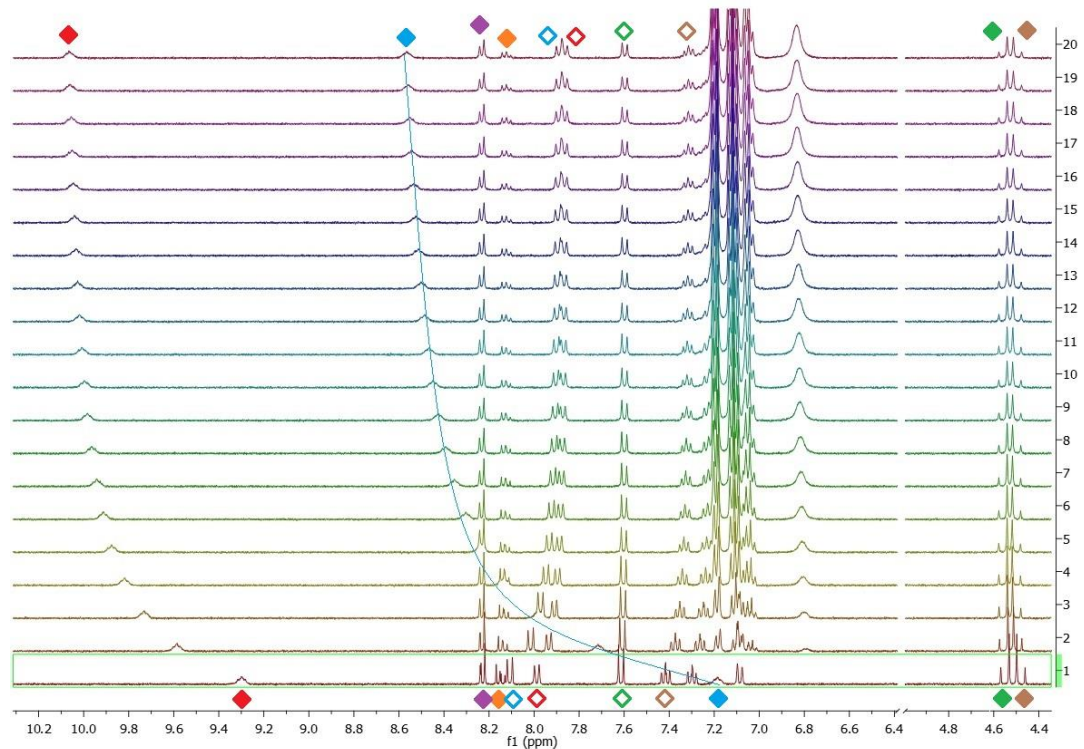
H  $\blacklozenge$  -0,12

H  $\blacklozenge$  -0,02

H  $\blacklozenge$  -0,10

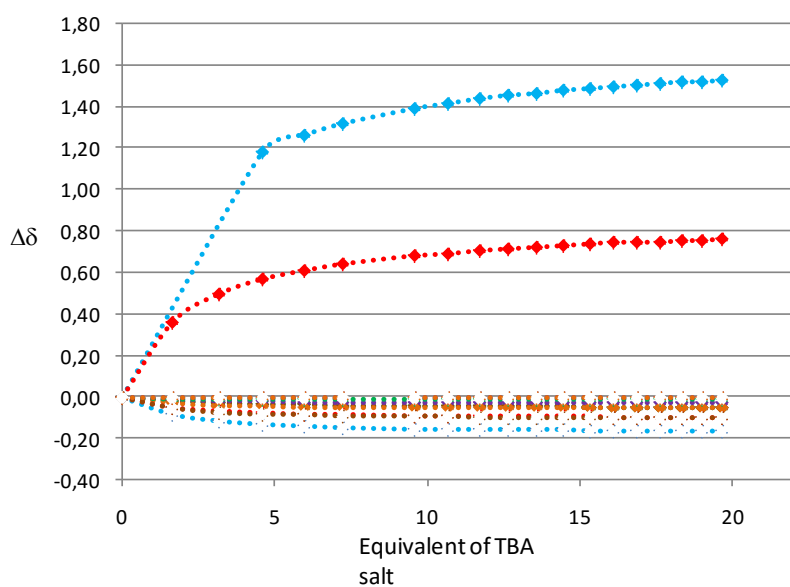
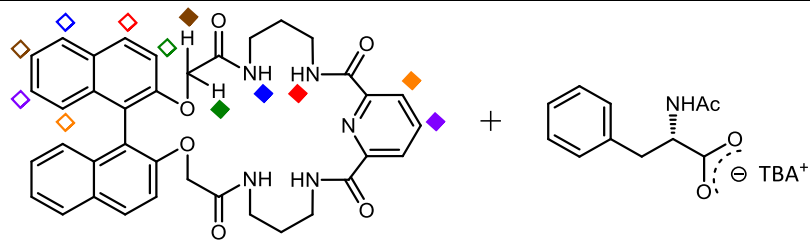
H  $\blacklozenge$  Sygnał zastłonięty

H  $\blacklozenge$  Sygnał zastłonięty

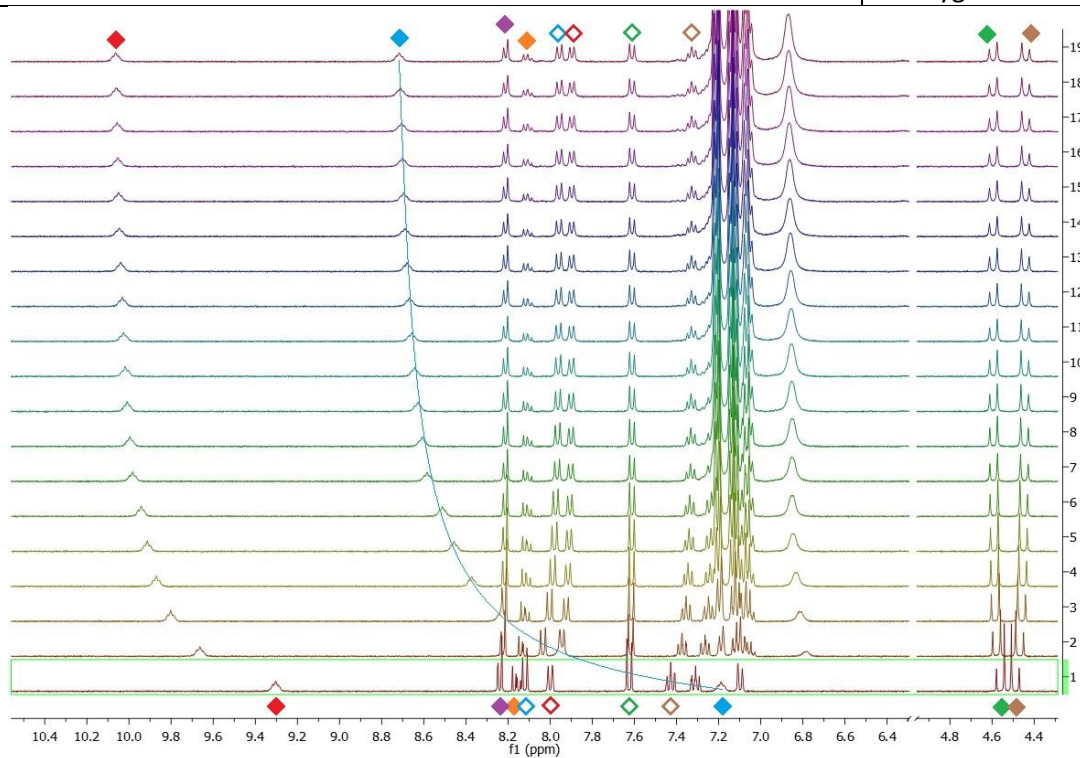


aceton- $d_6$  + 0,5% $H_2O$

Tabela 5.35. **(R)-3.96b** + *N*-Ac-(*L*)-Phe

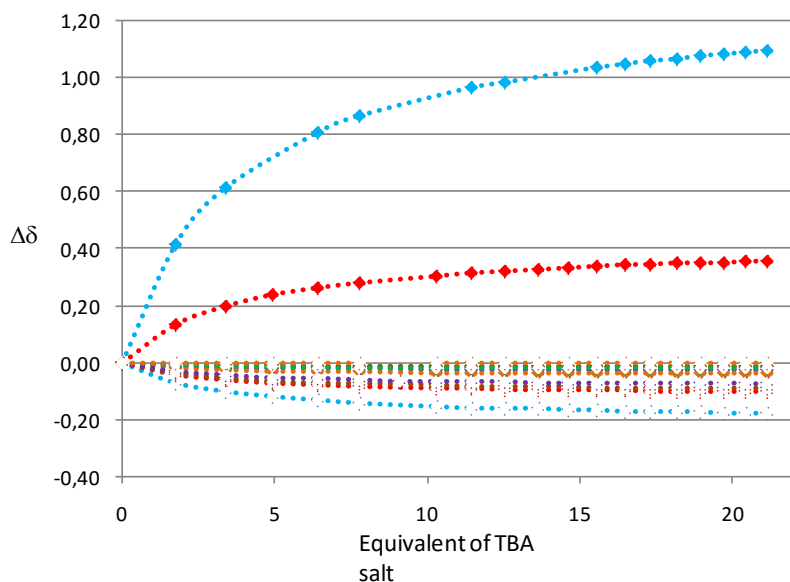
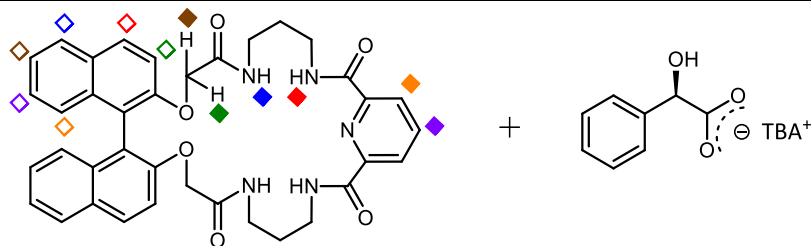


$K=202 \text{ mol}^{-1}$
$C_H=0,0031 \text{ mol/dm}^3$
$C_G=0,1554 \text{ mol/dm}^3$
Zakres przesunięć chemicznych $\delta$ [ppm]
H $\blacklozenge$ 1,53
H $\blacklozenge$ 0,76
H $\blacklozenge$ -0,05
H $\blacklozenge$ -0,05
H $\blacklozenge$ -0,03
H $\blacklozenge$ 0,05
H $\blacklozenge$ -0,16
H $\blacklozenge$ -0,10
H $\blacklozenge$ -0,01
H $\blacklozenge$ -0,10
H $\blacklozenge$ Sygnał zastłonięty
H $\blacklozenge$ Sygnał zastłonięty

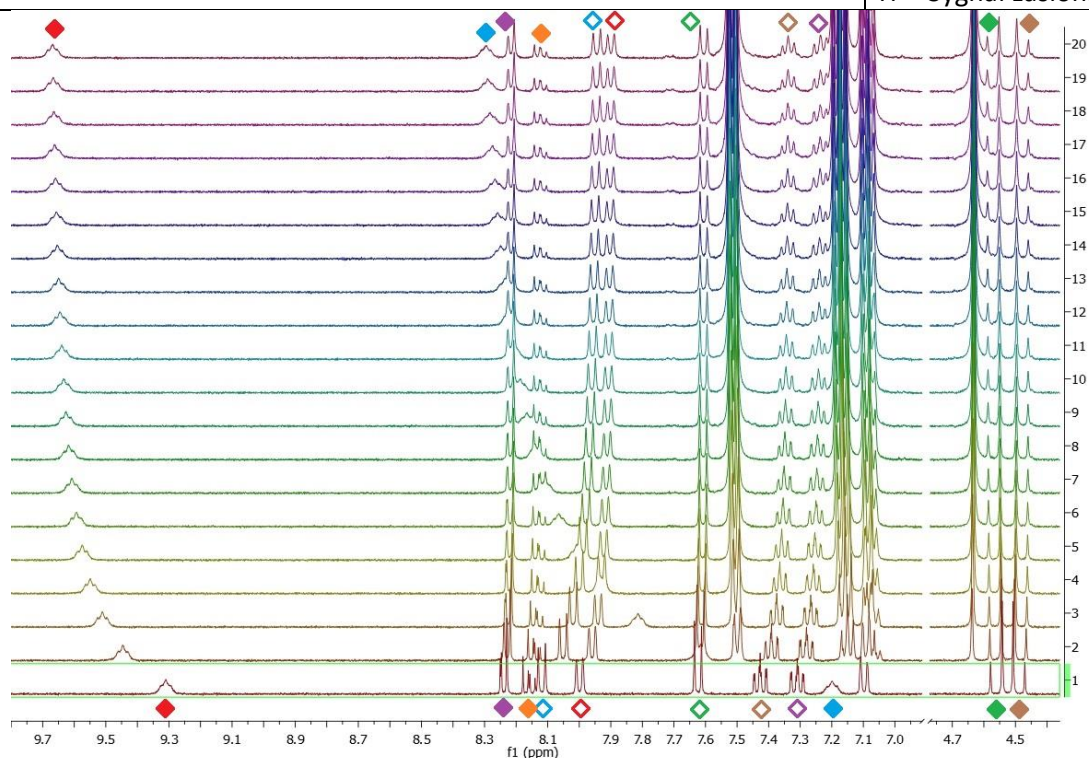


aceton- $d_6$  + 0,5% $H_2O$

Tabela 5.36. **(R)-3.96b** + (D)-Mnd(OH)

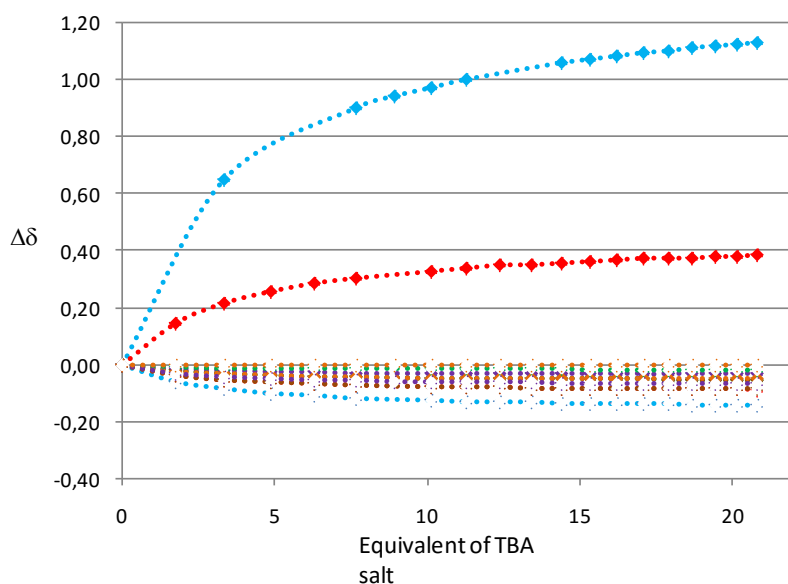
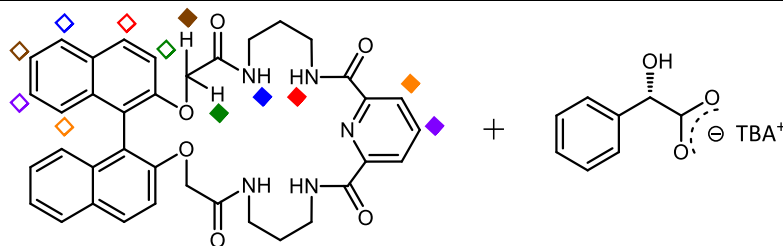


$K=114 \text{ mol}^{-1}$
$C_H=0,0028 \text{ mol/dm}^3$
$C_G=0,1560 \text{ mol/dm}^3$
Zakres przesunięć chemicznych $\delta$ [ppm]
H $\blacklozenge$ 1,10
H $\blacklozenge$ 0,36
H $\blacklozenge$ -0,01
H $\blacklozenge$ -0,01
H $\blacklozenge$ -0,02
H $\blacklozenge$ -0,04
H $\blacklozenge$ -0,17
H $\blacklozenge$ -0,10
H $\blacklozenge$ -0,02
H $\blacklozenge$ -0,09
H $\blacklozenge$ -0,07
H $\blacklozenge$ Sygnał zastłonięty

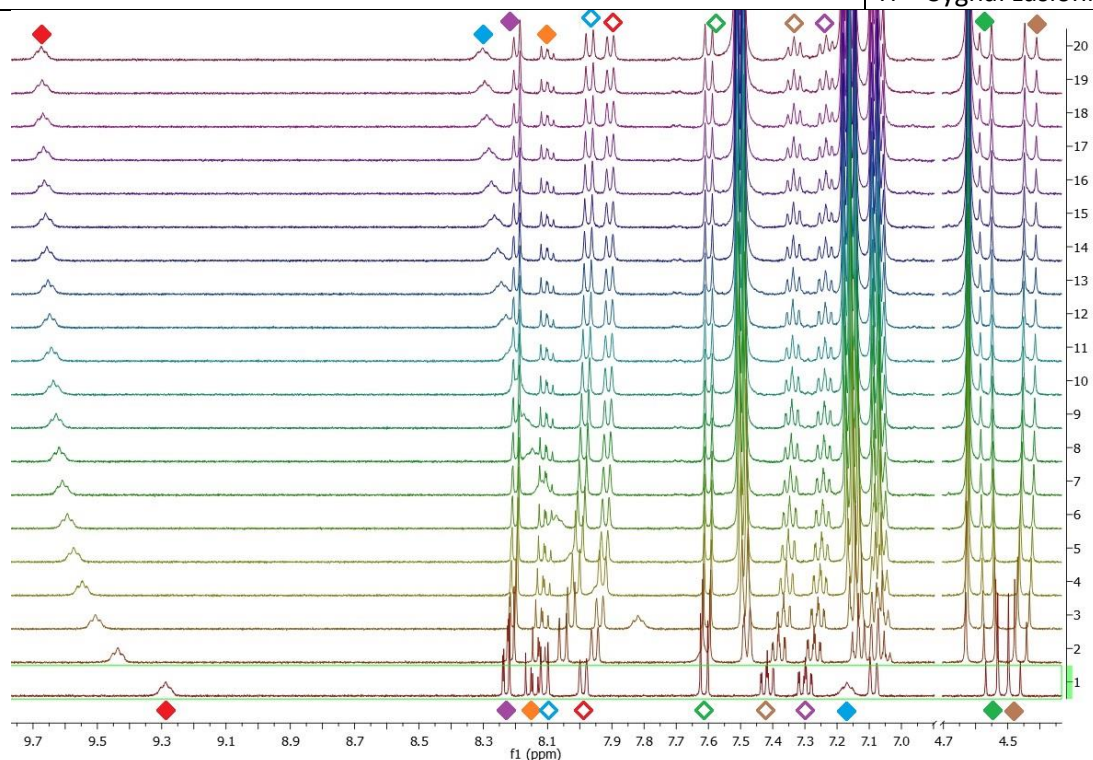


acetone- $d_6$  + 0,5% $\text{H}_2\text{O}$

Tabela 5.37. **(R)-3.96b** + **(L)-Mnd(OH)**

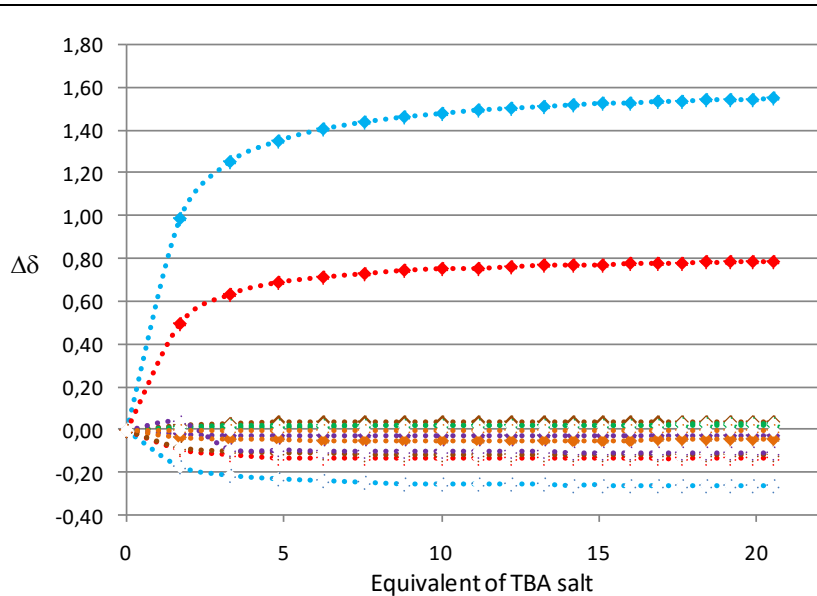
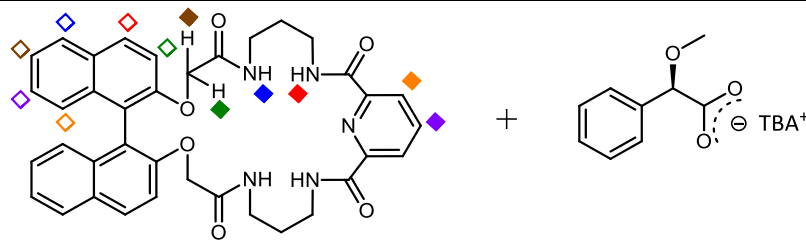


$K=119 \text{ mol}^{-1}$
$C_H=0,0028 \text{ mol/dm}^3$
$C_G=0,1532 \text{ mol/dm}^3$
Zakres przesunięć chemicznych $\delta$ [ppm]
H $\blacklozenge$ 1,13
H $\blacklozenge$ 0,39
H $\blacklozenge$ -0,05
H $\blacklozenge$ -0,05
H $\blacklozenge$ -0,03
H $\blacklozenge$ -0,05
H $\blacklozenge$ -0,14
H $\blacklozenge$ -0,09
H $\blacklozenge$ -0,01
H $\blacklozenge$ -0,08
H $\blacklozenge$ -0,07
H $\blacklozenge$ Sygnał zastąpiony

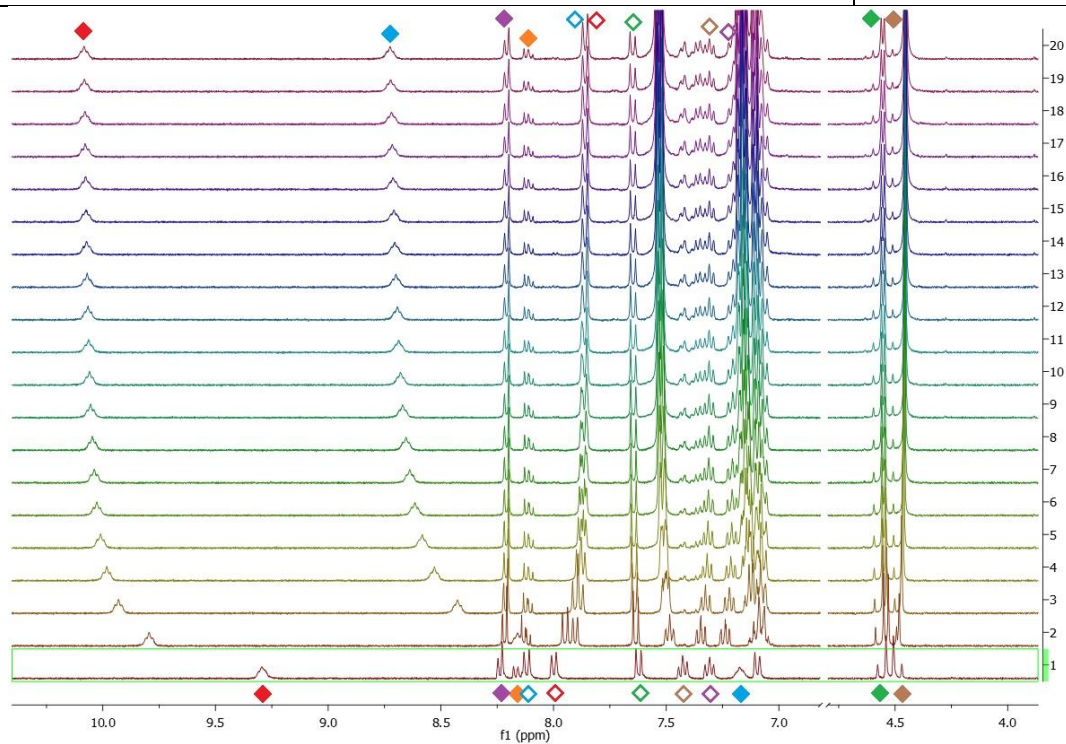


acetone- $d_6$  + 0,5% $H_2O$

Tabela 5.38. **(R)-3.96b** + **(D)-Mnd(OMe)**

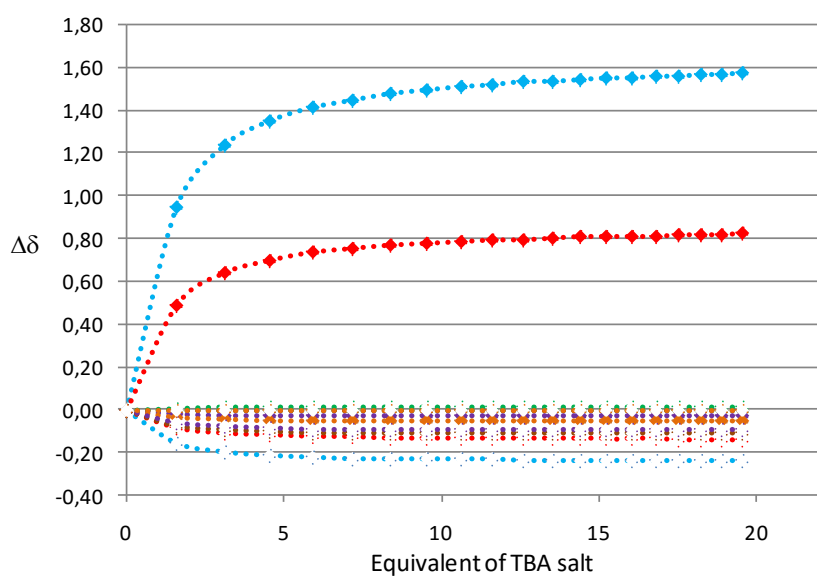
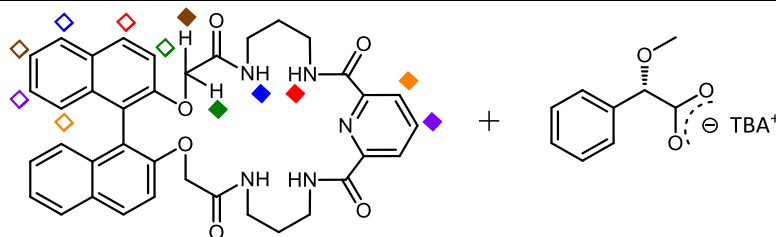


$K=470 \text{ mol}^{-1}$
$C_H=0,0030 \text{ mol/dm}^3$
$C_G=0,1590 \text{ mol/dm}^3$
Zakres przesunięć chemicznych $\delta$ [ppm]
H $\blacklozenge$ 1,60
H $\blacklozenge$ 0,79
H $\blacklozenge$ 0,02
H $\blacklozenge$ 0,04
H $\blacklozenge$ -0,03
H $\blacklozenge$ -0,05
H $\blacklozenge$ -0,26
H $\blacklozenge$ -0,14
H $\blacklozenge$ 0,03
H $\blacklozenge$ -0,12
H $\blacklozenge$ -0,11
H $\blacklozenge$ brak zmian

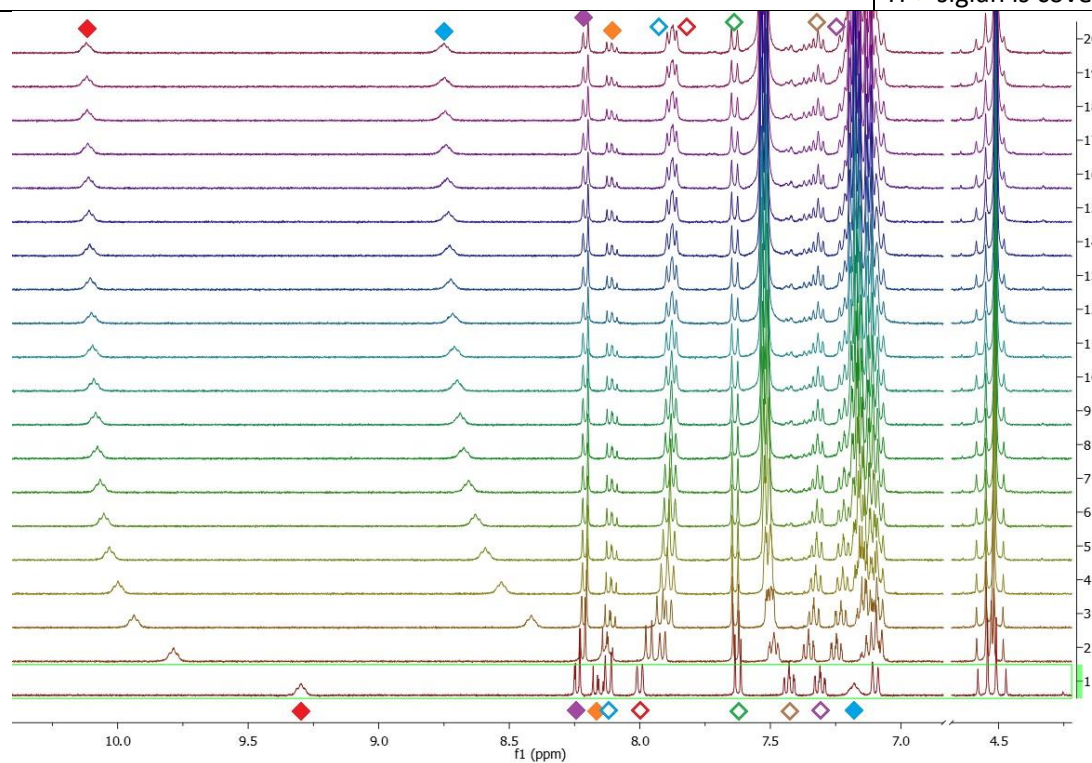


aceton- $d_6$  + 0,5% $\text{H}_2\text{O}$

Tabela 5.39. **(R)-3.96b** + **(L)-Mnd(OMe)**

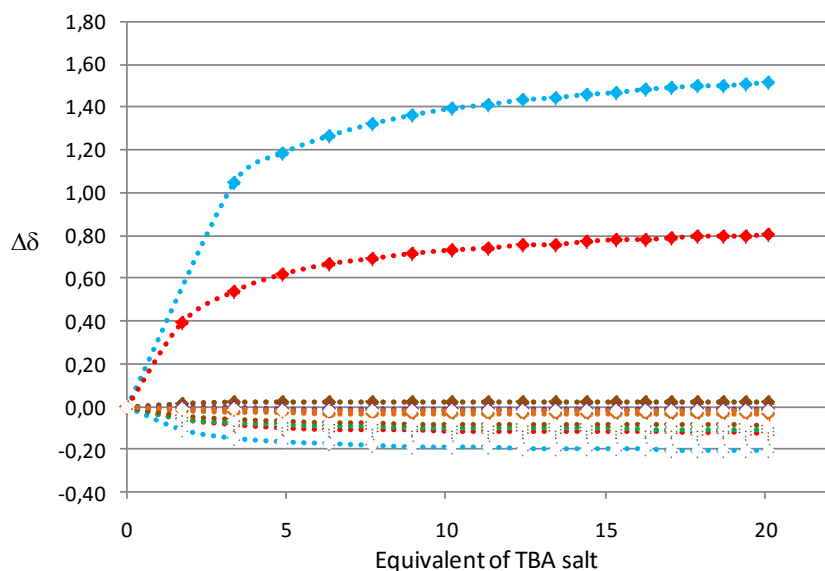
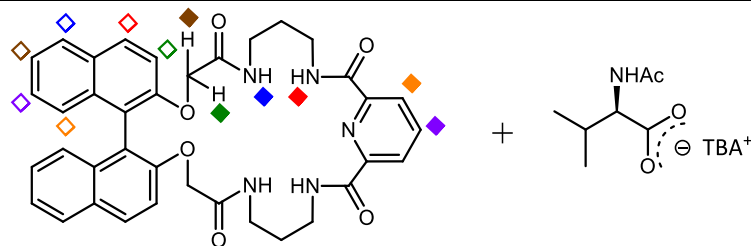


K= 440
C <sub>H</sub> =0,0030
C <sub>G</sub> =0,1489
Zakres przesunięć chemicznych $\delta$ [ppm]
H $\blacklozenge$ 1,57
H $\blacklozenge$ 0,82
H $\blacklozenge$ brak zmian
H $\blacklozenge$ sygnał zastonięty
H $\blacklozenge$ -0,03
H $\blacklozenge$ -0,05
H $\blacklozenge$ -0,24
H $\blacklozenge$ -0,14
H $\blacklozenge$ 0,01
H $\blacklozenge$ -0,11
H $\blacklozenge$ -0,10
H $\blacklozenge$ siglan is covered

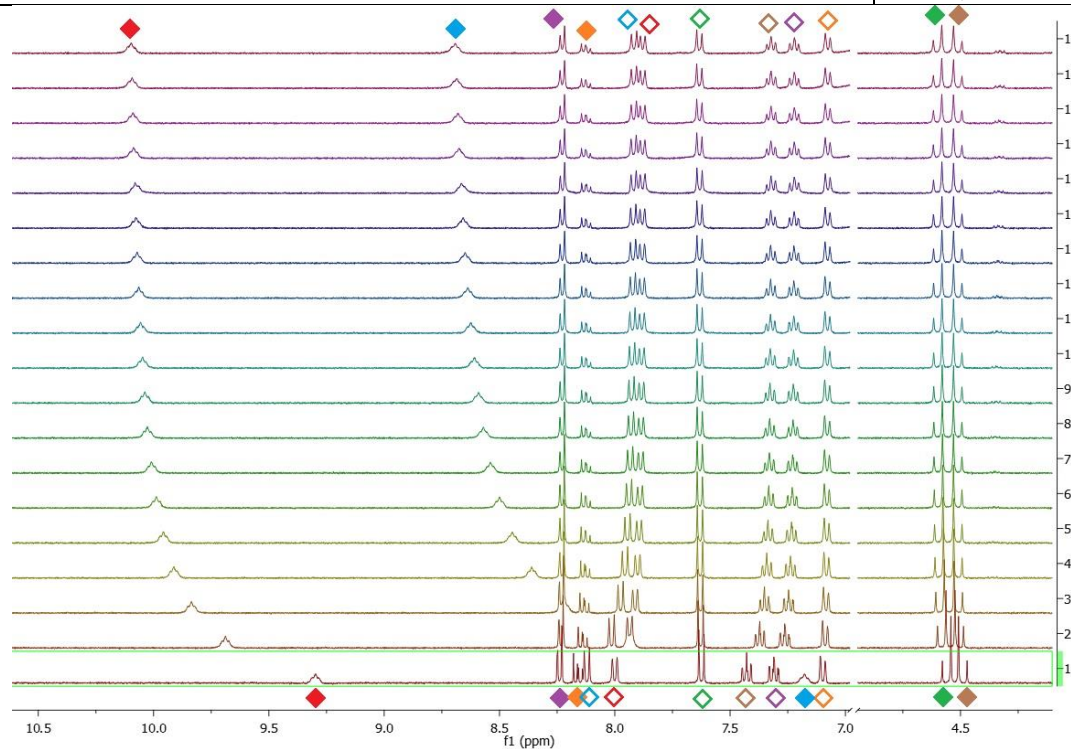


acetone-d<sub>6</sub> + 0,5% H<sub>2</sub>O

Tabela 5.40. **(R)-3.96b** + *N*-Ac-(*D*)-Val



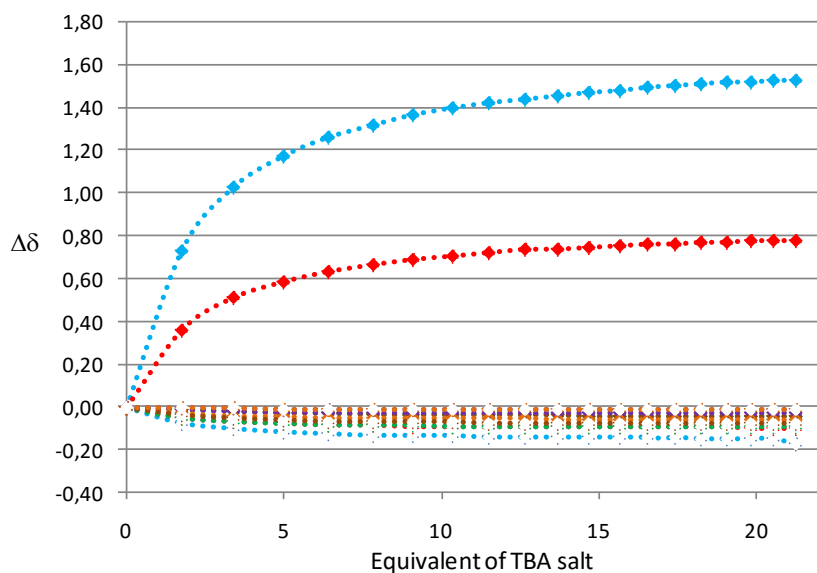
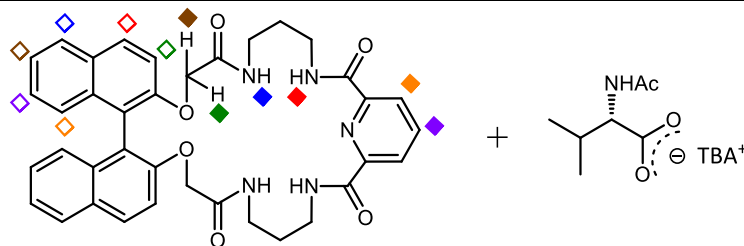
$K=221 \text{ mol}^{-1}$
$C_H=0,0029 \text{ mol/dm}^3$
$C_G=0,1543 \text{ mol/dm}^3$
Zakres przesunięć chemicznych $\delta$ [ppm]
H $\blacklozenge$ 1,52
H $\blacklozenge$ 0,80
H $\blacklozenge$ 0,02
H $\blacklozenge$ 0,02
H $\blacklozenge$ -0,01
H $\blacklozenge$ -0,03
H $\blacklozenge$ -0,20
H $\blacklozenge$ -0,12
H $\blacklozenge$ -0,11
H $\blacklozenge$ -0,09
H $\blacklozenge$ -0,02
H $\blacklozenge$ -0,02



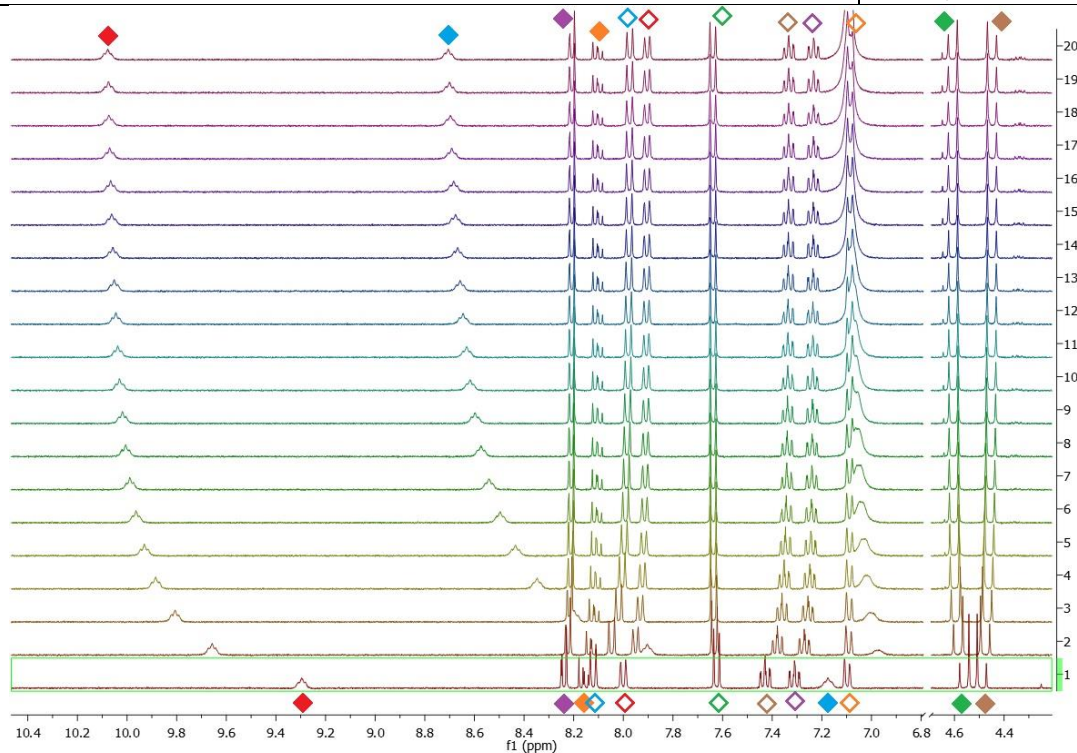
acetone- $d_6$  + 0,5% $H_2O$



Tabela 5.41. **(R)**-3.96b + N-Ac-(L)-Val

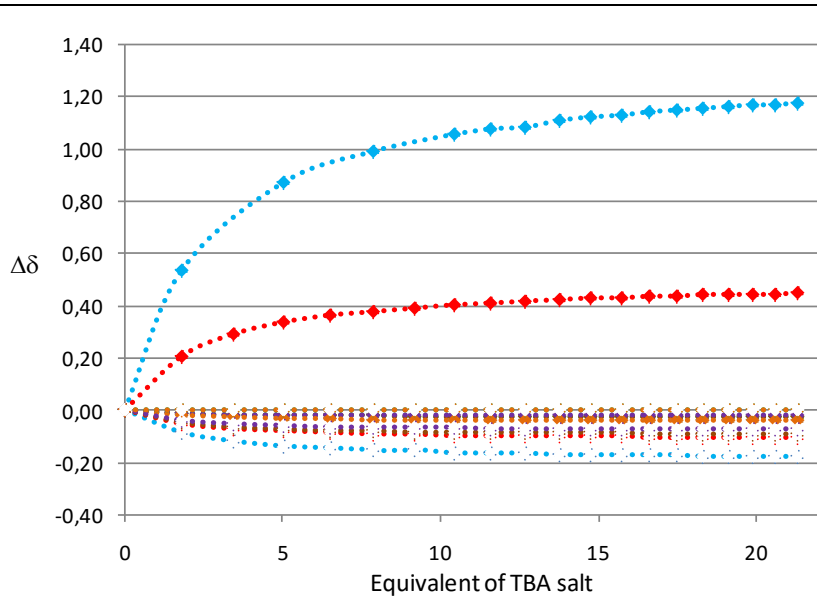
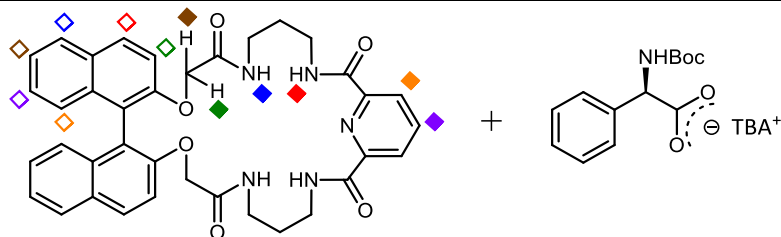


$K=191 \text{ mol}^{-1}$
$C_H=0,0029 \text{ mol/dm}^3$
$C_G=0,1601 \text{ mol/dm}^3$
Zakres przesunięć chemicznych $\delta$ [ppm]
H $\blacklozenge$ 1,53
H $\blacklozenge$ 0,78
H $\blacklozenge$ -0,04
H $\blacklozenge$ -0,04
H $\blacklozenge$ -0,03
H $\blacklozenge$ -0,06
H $\blacklozenge$ -0,15
H $\blacklozenge$ -0,10
H $\blacklozenge$ -0,09
H $\blacklozenge$ -0,08
H $\blacklozenge$ -0,01
H $\blacklozenge$ -0,01

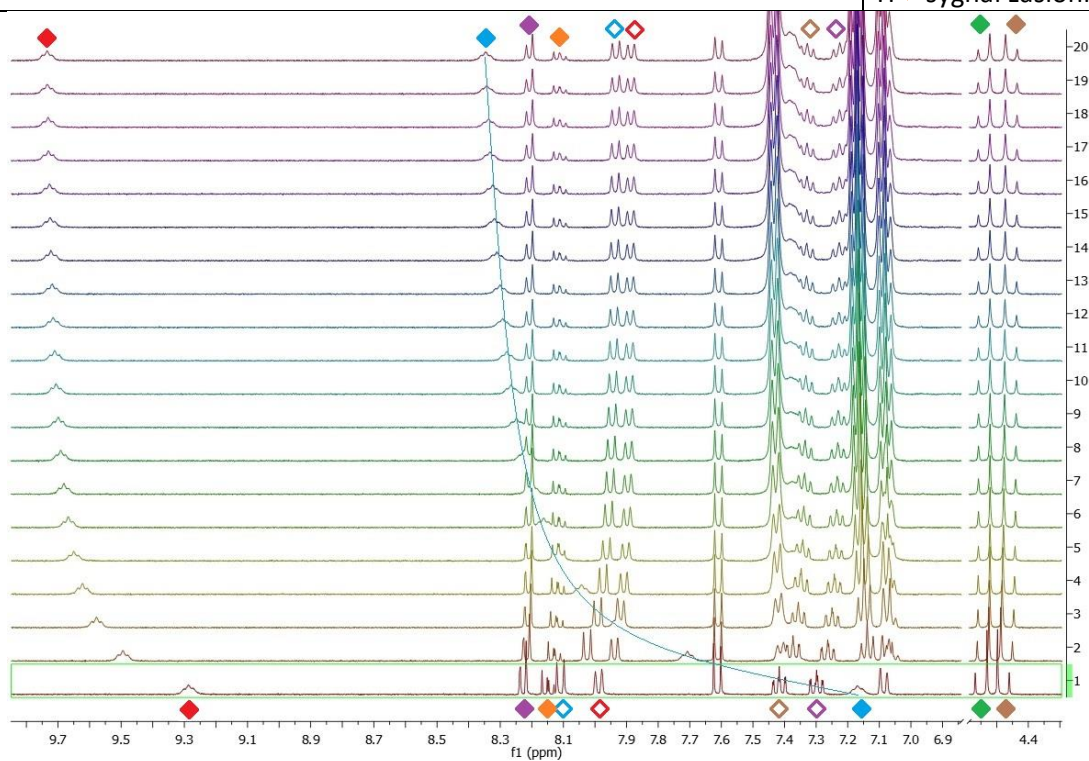


acetone- $d_6$  + 0,5% $H_2O$

Tabela 5.42. **(R)**-3.96b + *N*-Boc-(*D*)-Phg

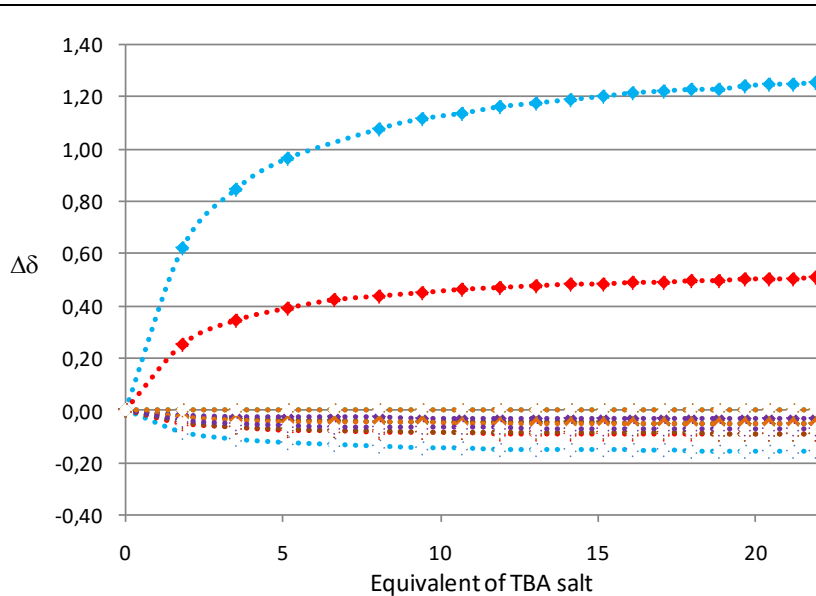
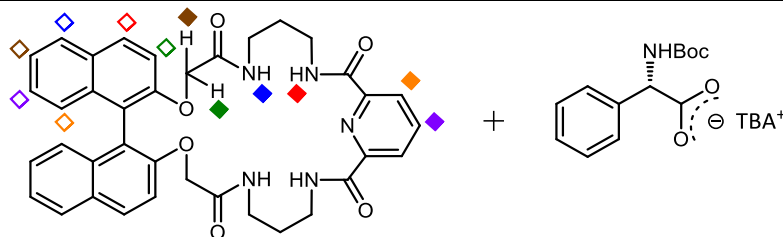


$K=173 \text{ mol}^{-1}$
$C_H=0,0029 \text{ mol/dm}^3$
$C_G=0,1618 \text{ mol/dm}^3$
Zakres przesunięć chemicznych $\delta$ [ppm]
H $\blacklozenge$ 1,18
H $\blacklozenge$ 0,45
H $\blacklozenge$ -0,03
H $\blacklozenge$ -0,03
H $\blacklozenge$ -0,02
H $\blacklozenge$ -0,04
H $\blacklozenge$ -0,18
H $\blacklozenge$ -0,10
H $\blacklozenge$ brak zmian
H $\blacklozenge$ -0,09
H $\blacklozenge$ -0,07
H $\blacklozenge$ sygnał zastłony

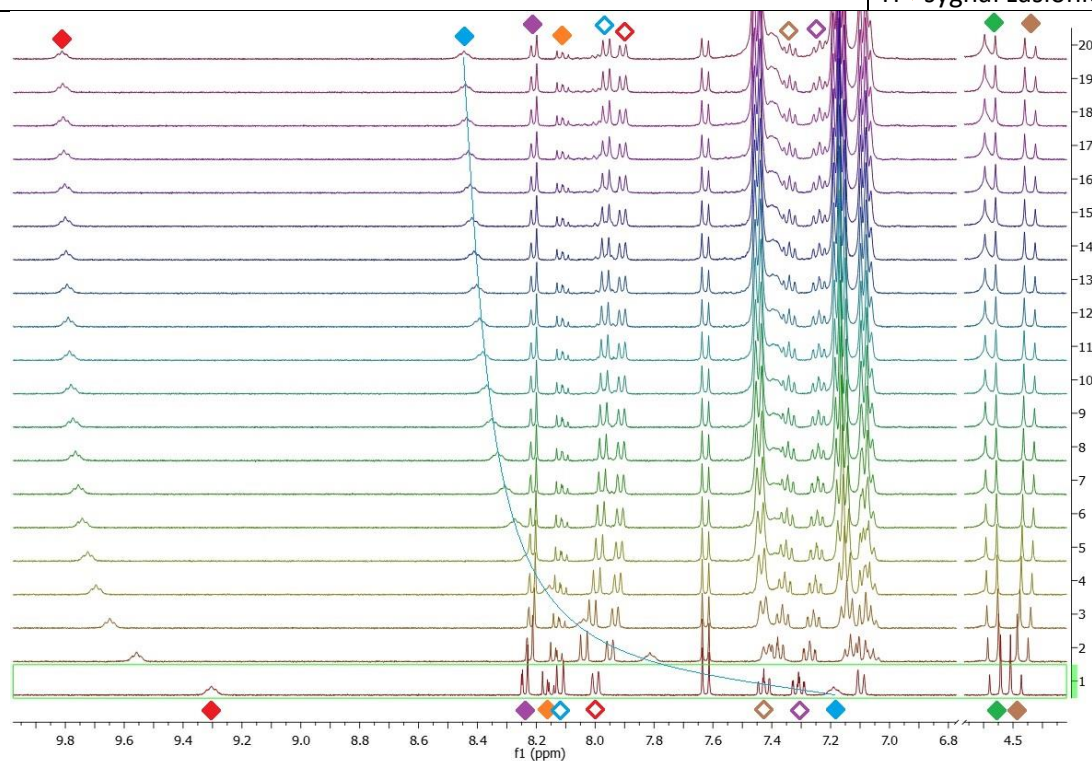


aceton- $d_6$  + 0,5% $H_2O$

Tabela 5.43. **(R)-3.96b** + *N*-Boc-(*L*)-Phg

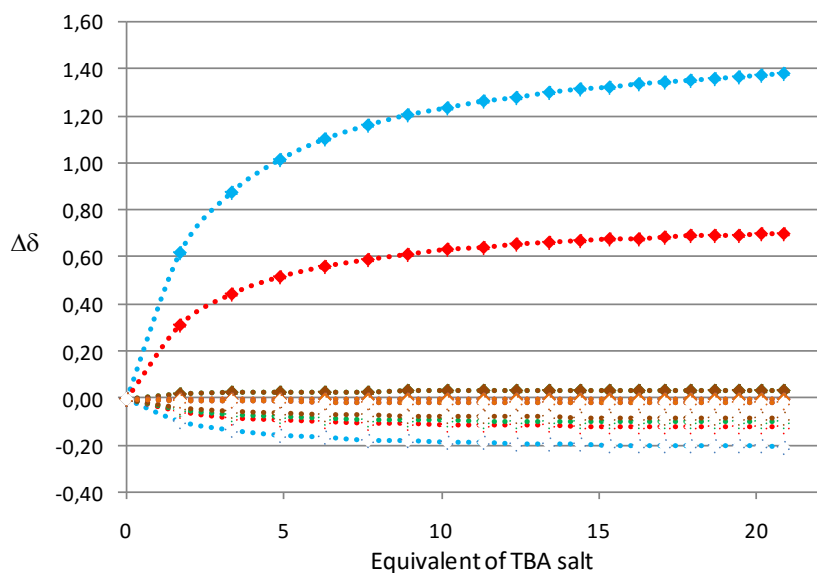
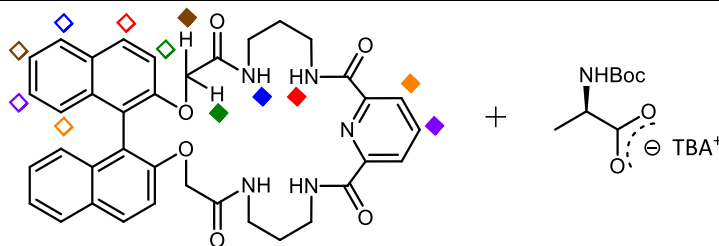


$K=204 \text{ mol}^{-1}$
$C_H=0,0029 \text{ mol/dm}^3$
$C_G=0,1638 \text{ mol/dm}^3$
Zakres przesunięć chemicznych $\delta$ [ppm]
H $\blacklozenge$ 1,26
H $\blacklozenge$ 0,51
H $\blacklozenge$ -0,05
H $\blacklozenge$ -0,05
H $\blacklozenge$ -0,05
H $\blacklozenge$ -0,05
H $\blacklozenge$ -0,16
H $\blacklozenge$ brak zmian
H $\blacklozenge$ -0,09
H $\blacklozenge$ -0,09
H $\blacklozenge$ sygnał zastąpiony

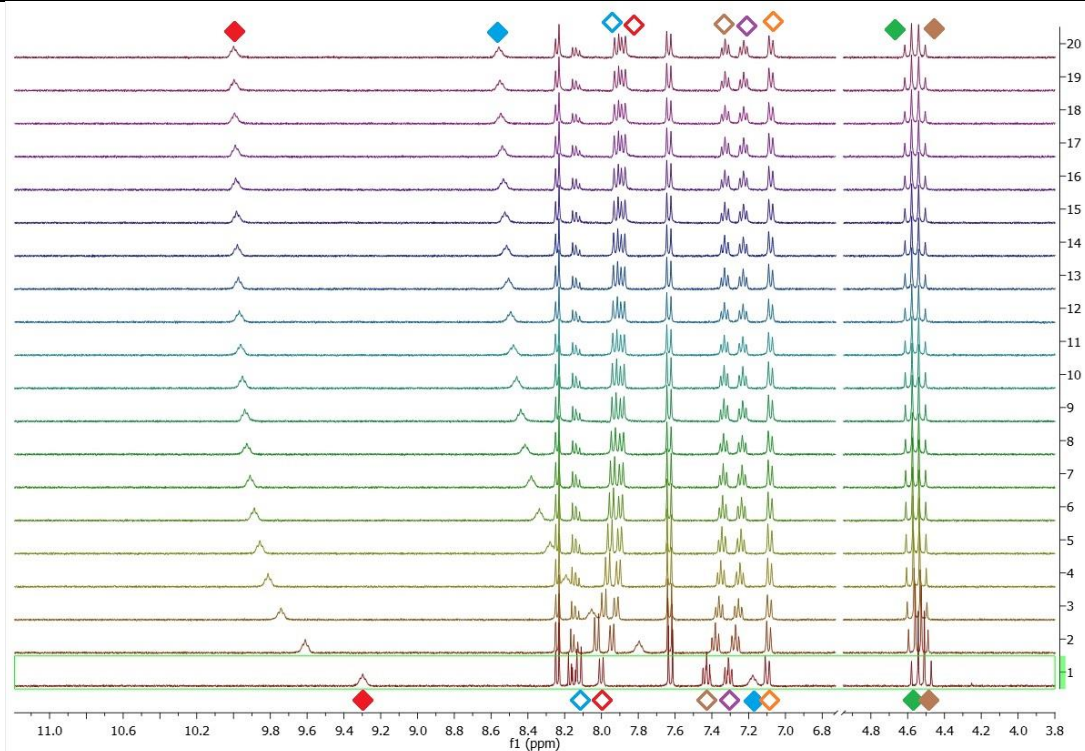


acetone- $d_6$  + 0,5% $H_2O$

Tabela 5.44. (*R*)-**3.96b** + *N*-Boc-(*D*)-Ala

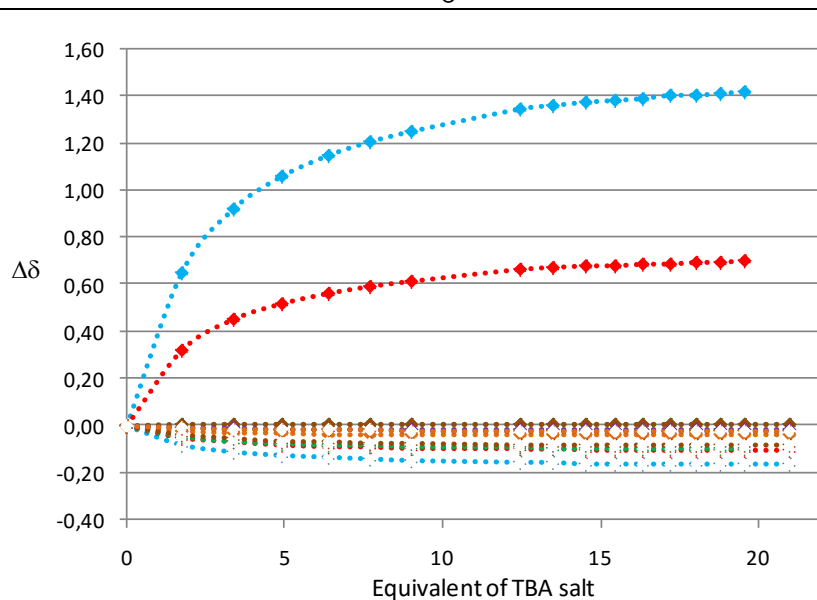
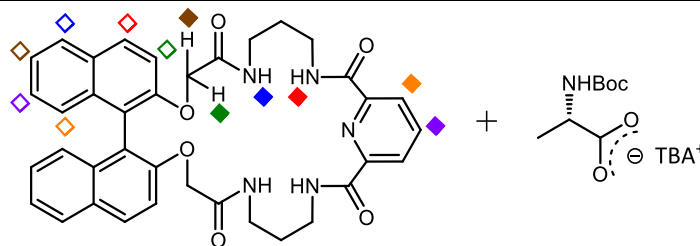


$K = 170 \text{ mol}^{-1}$
$C_H = 0,0030 \text{ mol/dm}^3$
$C_G = 0,1560 \text{ mol/dm}^3$
Zakres przesunięć chemicznych $\delta$ [ppm]
H $\blacklozenge$ 1,38
H $\blacklozenge$ 0,70
H $\blacklozenge$ 0,03
H $\blacklozenge$ 0,03
H $\blacklozenge$ brak zmian
H $\blacklozenge$ brak zmian
H $\blacklozenge$ -0,21
H $\blacklozenge$ -0,12
H $\blacklozenge$ -0,10
H $\blacklozenge$ -0,08
H $\blacklozenge$ -0,02
H $\blacklozenge$ -0,02

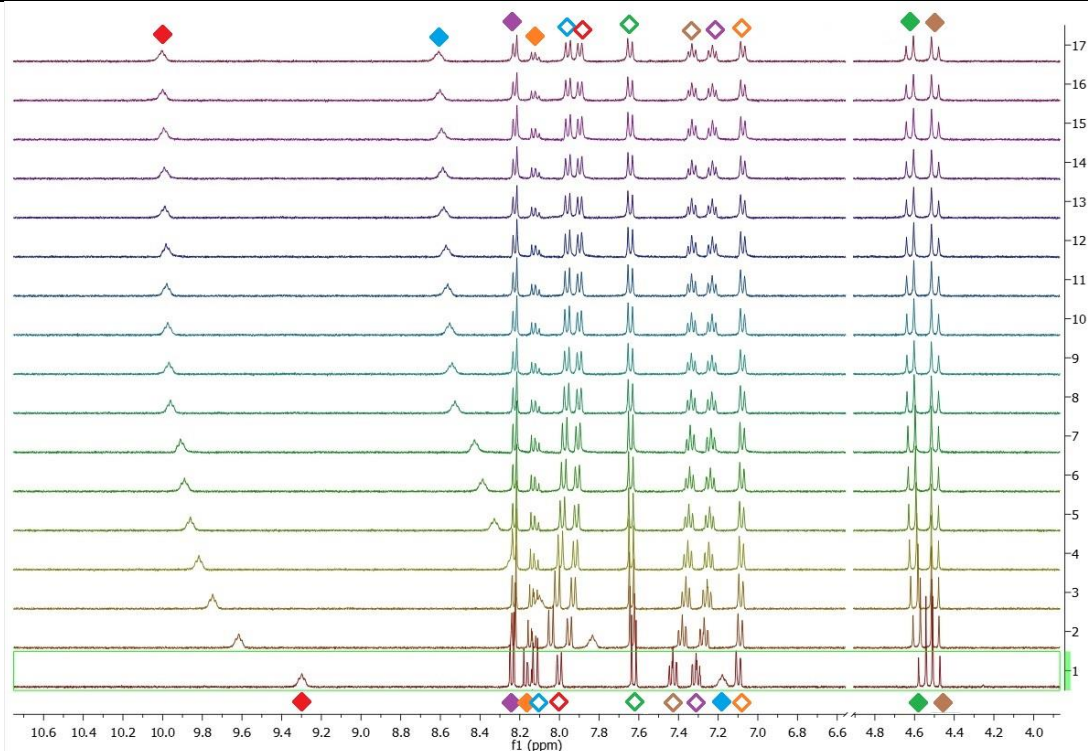


acetone- $d_6$  + 0,5% $H_2O$

Tabela 5.45. **(R)**-3.96b + *N*-Boc-**(L)**-Ala

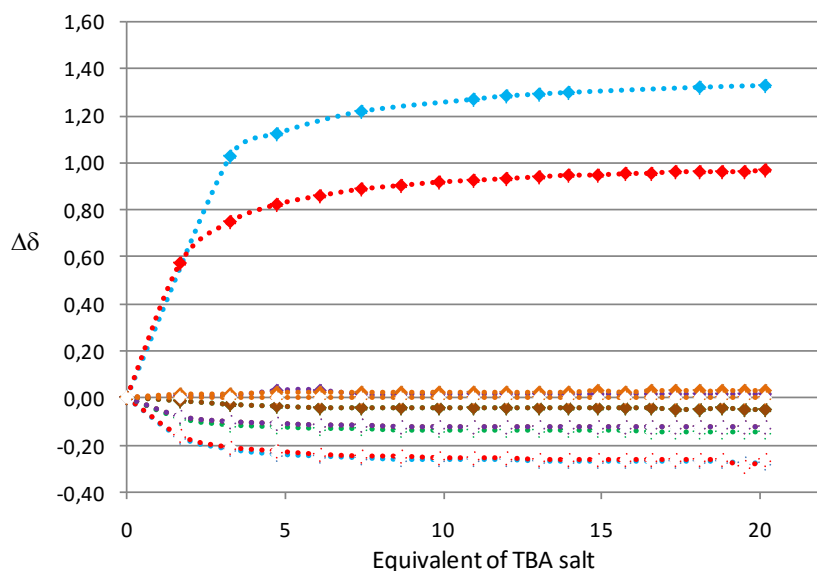
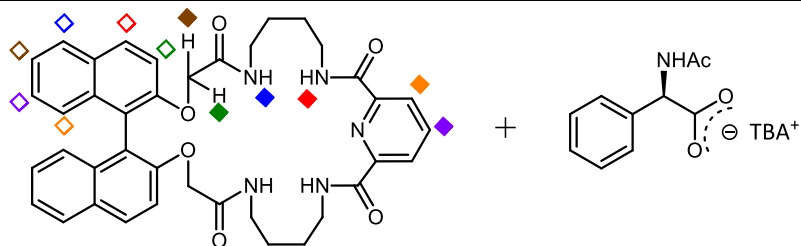


$K=173 \text{ mol}^{-1}$
$C_H=0,0030 \text{ mol/dm}^3$
$C_G=0,1566 \text{ mol/dm}^3$
Zakres przesunięć chemicznych $\delta$ [ppm]
H $\blacklozenge$ 1,43
H $\blacklozenge$ 0,71
H $\blacklozenge$ 0,01
H $\blacklozenge$ 0,01
H $\blacklozenge$ -0,02
H $\blacklozenge$ -0,04
H $\blacklozenge$ -0,17
H $\blacklozenge$ -0,10
H $\blacklozenge$ -0,10
H $\blacklozenge$ -0,08
H $\blacklozenge$ -0,02
H $\blacklozenge$ -0,02

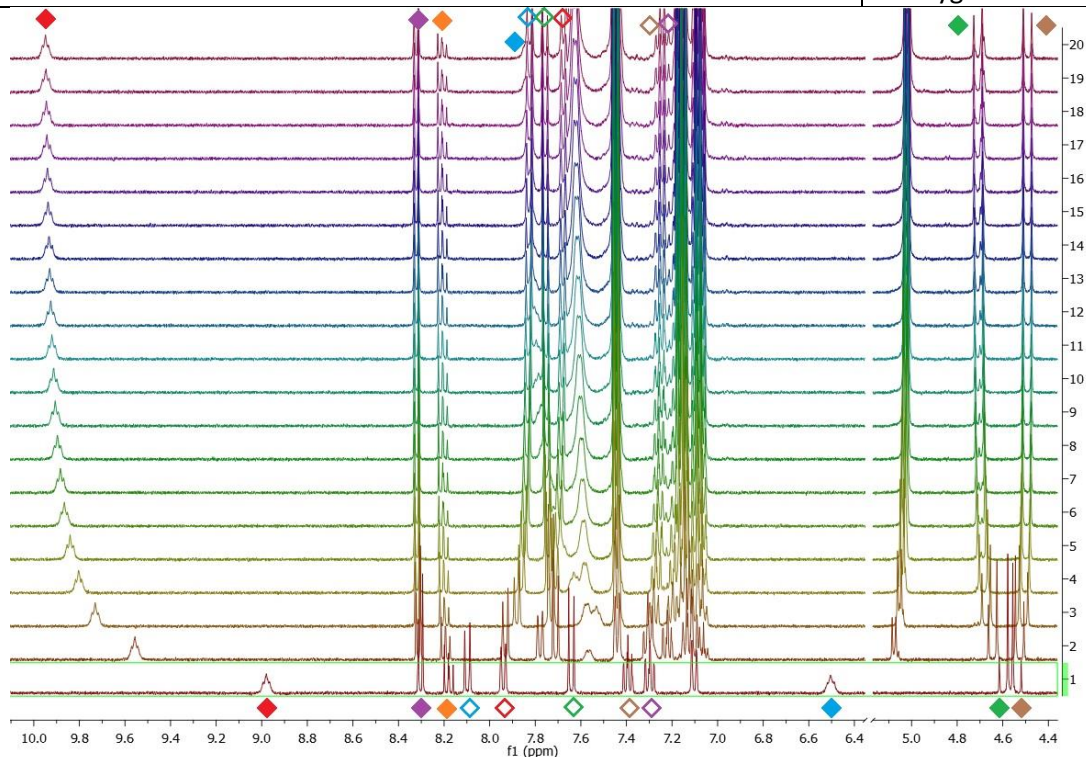


acetone- $d_6$  + 0,5% $H_2O$

Tabela 5.46. **(R)-3.96c** + *N*-Ac-(*D*)-Phg

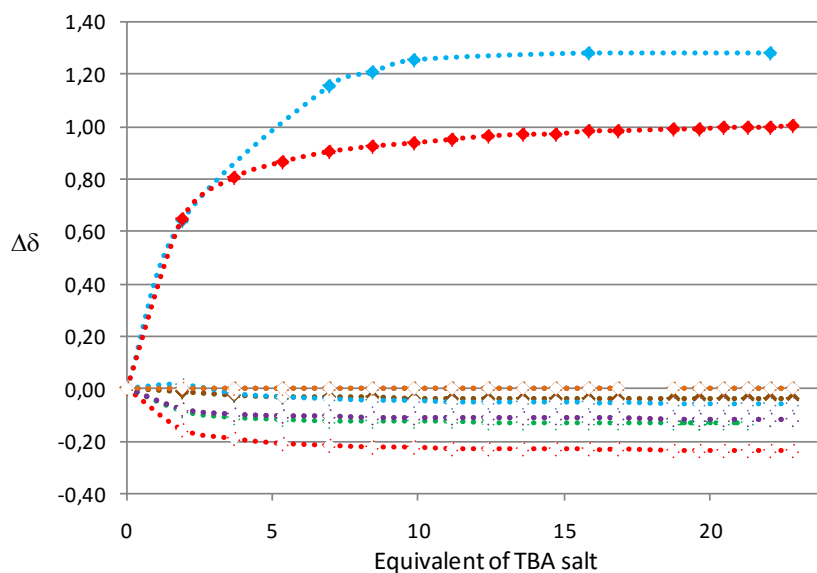
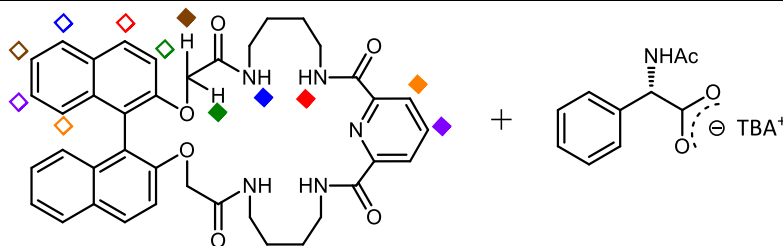


$K=410 \text{ mol}^{-1}$
$C_H=0,0028 \text{ mol/dm}^3$
$C_G=0,1454 \text{ mol/dm}^3$
Zakres przesunięć chemicznych $\delta$ [ppm]
H $\blacklozenge$ 1,33
H $\blacklozenge$ 0,97
H $\blacklozenge$ -0,05
H $\blacklozenge$ -0,05
H $\blacklozenge$ 0,02
H $\blacklozenge$ 0,03
H $\blacklozenge$ -0,27
H $\blacklozenge$ -0,26
H $\blacklozenge$ -0,14
H $\blacklozenge$ -0,13
H $\blacklozenge$ -0,13
H $\blacklozenge$ sygnał zastąpiony

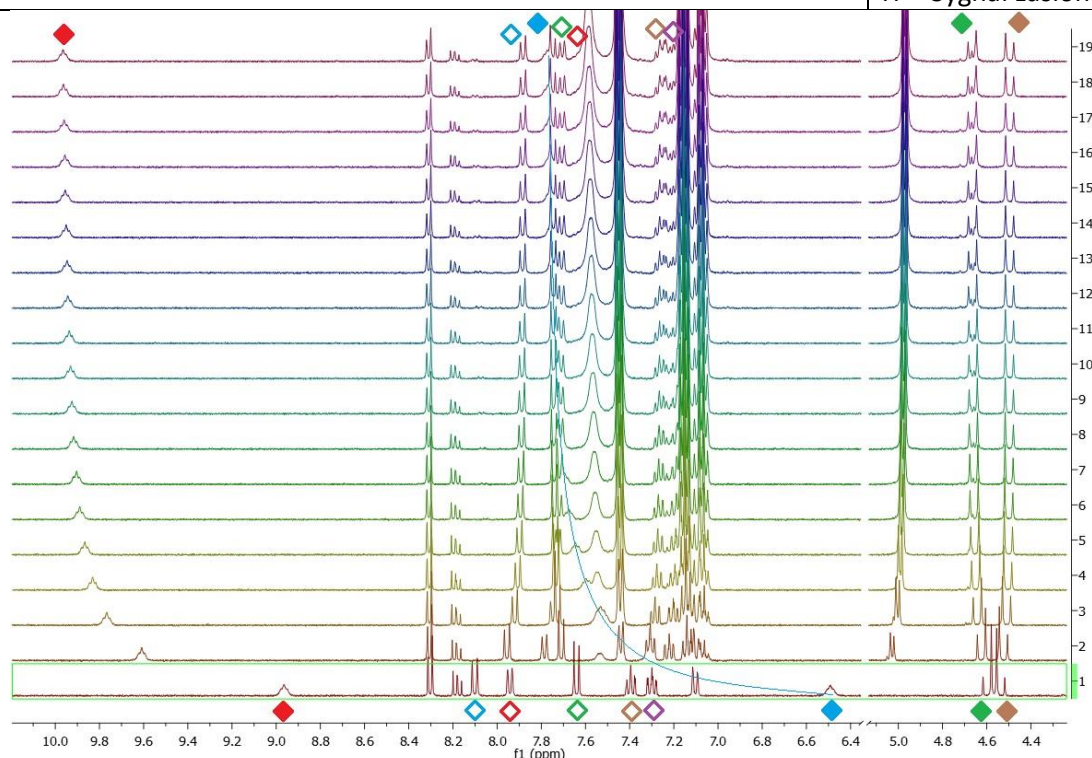


acetone- $d_6$  + 0,5% $H_2O$

Tabela 5.47. **(R)-3.96c** + *N*-Ac-(*L*)-Phg

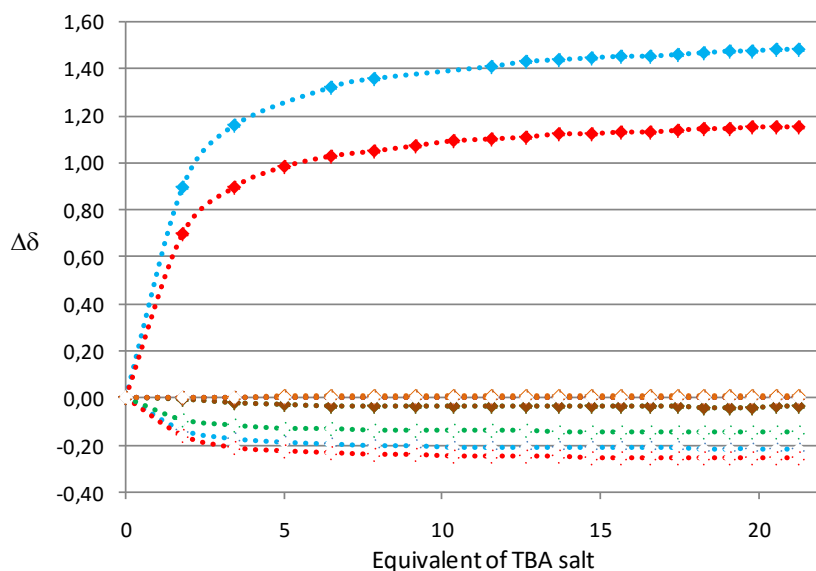
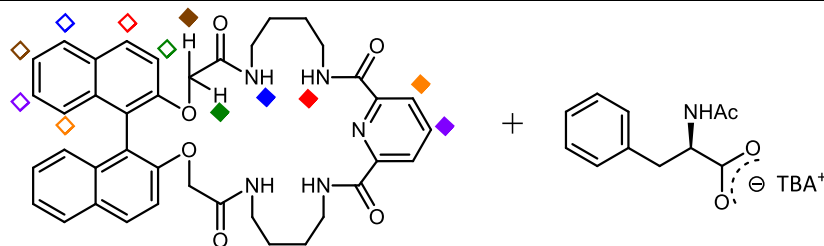


$K=431 \text{ mol}^{-1}$
$C_H=0,0028 \text{ mol/dm}^3$
$C_G=0,1454 \text{ mol/dm}^3$
Zakres przesunięć chemicznych $\delta$ [ppm]
H $\blacklozenge$ 1,28
H $\blacklozenge$ 1,00
H $\blacklozenge$ -0,04
H $\blacklozenge$ -0,04
H $\blacklozenge$ brak zmian
H $\blacklozenge$ brak zmian
H $\blacklozenge$ -0,06
H $\blacklozenge$ -0,24
H $\blacklozenge$ -0,13
H $\blacklozenge$ -0,12
H $\blacklozenge$ -0,12
H $\blacklozenge$ Sygnał zastąpiony

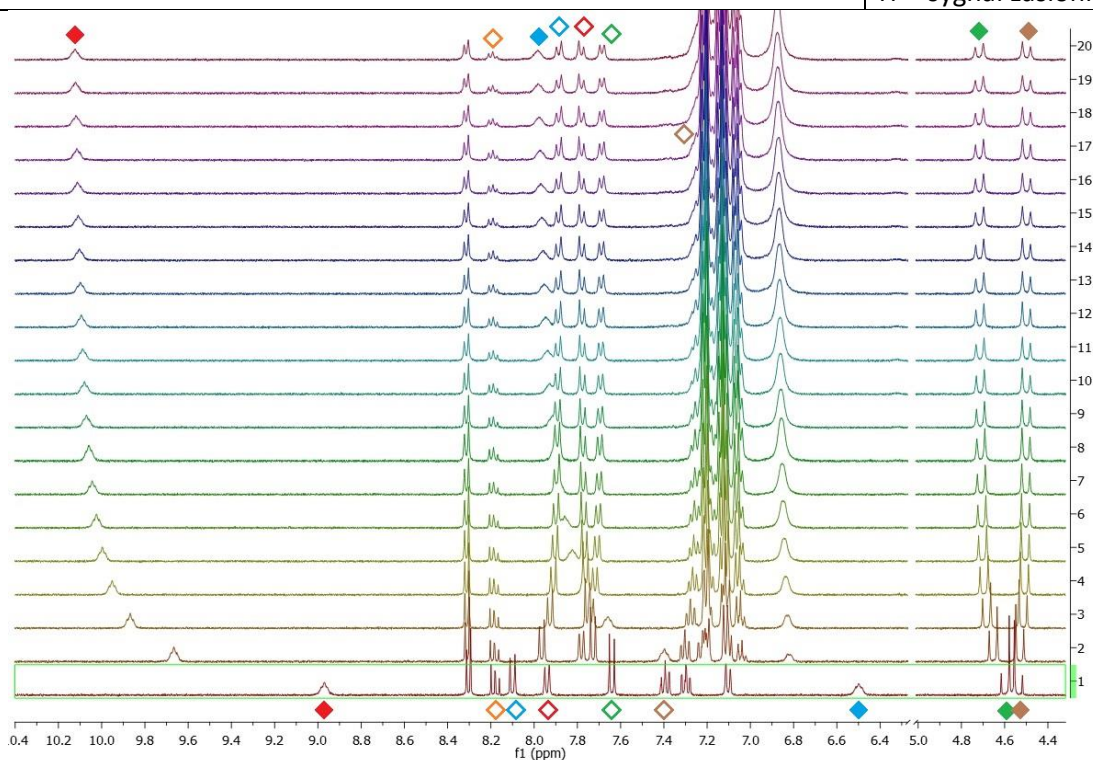


acetone- $d_6$  + 0,5% $H_2O$

Tabela 5.48. **(R)-3.96c** + *N*-Ac-(*D*)-Phe



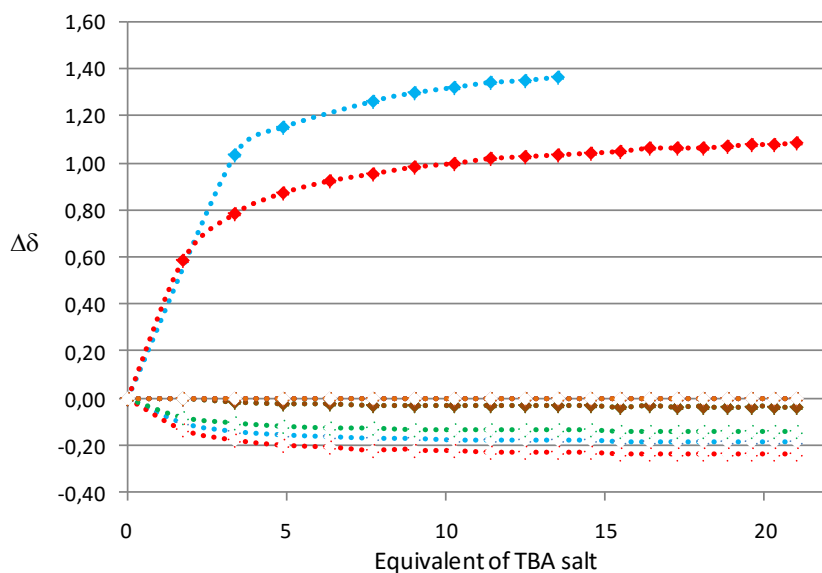
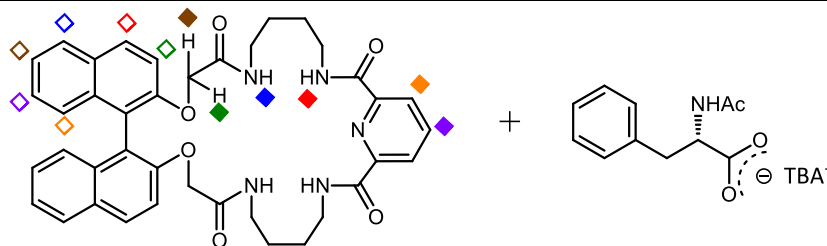
$K=407 \text{ mol}^{-1}$
$C_H=0,0028 \text{ mol/dm}^3$
$C_G=0,1524 \text{ mol/dm}^3$
Zakres przesunięć chemicznych $\delta$ [ppm]
H $\blacklozenge$ 1,48
H $\blacklozenge$ 1,15
H $\blacklozenge$ -0,04
H $\blacklozenge$ -0,04
H $\blacklozenge$ brak zmian
H $\blacklozenge$ 0,01
H $\blacklozenge$ -0,21
H $\blacklozenge$ -0,26
H $\blacklozenge$ -0,15
H $\blacklozenge$ sygnal zastonięty
H $\blacklozenge$ sygnal zastonięty
H $\blacklozenge$ sygnal zastonięty



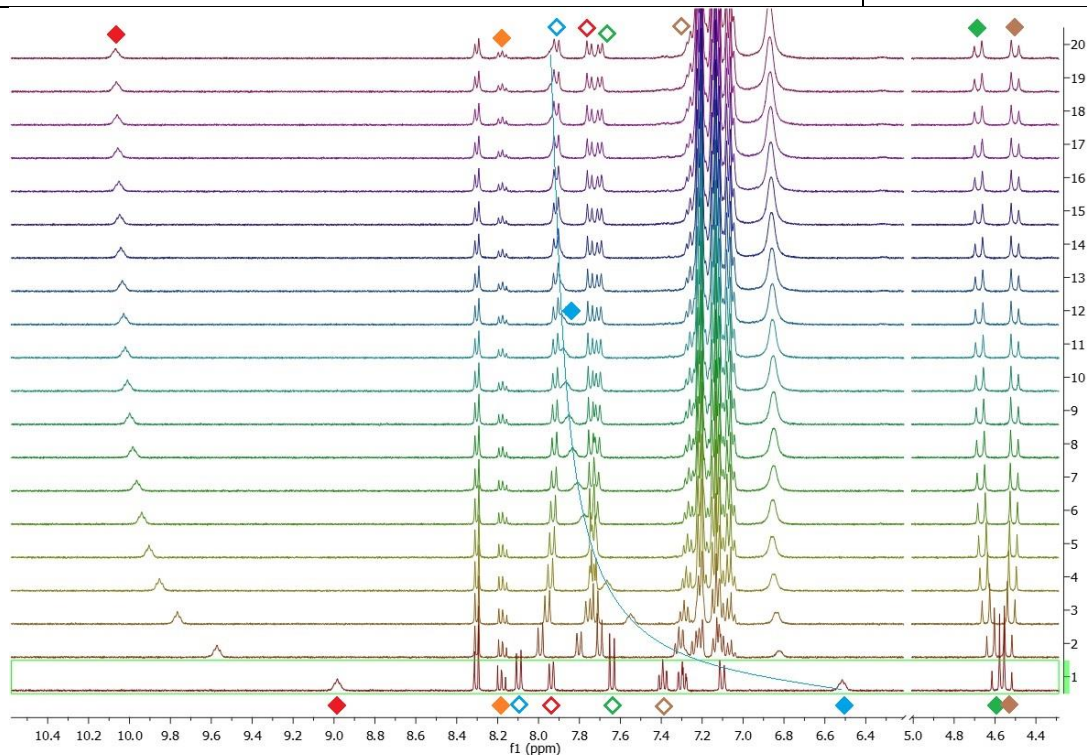
acetone- $d_6$  + 0,5% $H_2O$



Tabela 5.49. **(R)**-3.96c + N-Ac-(L)-Phe

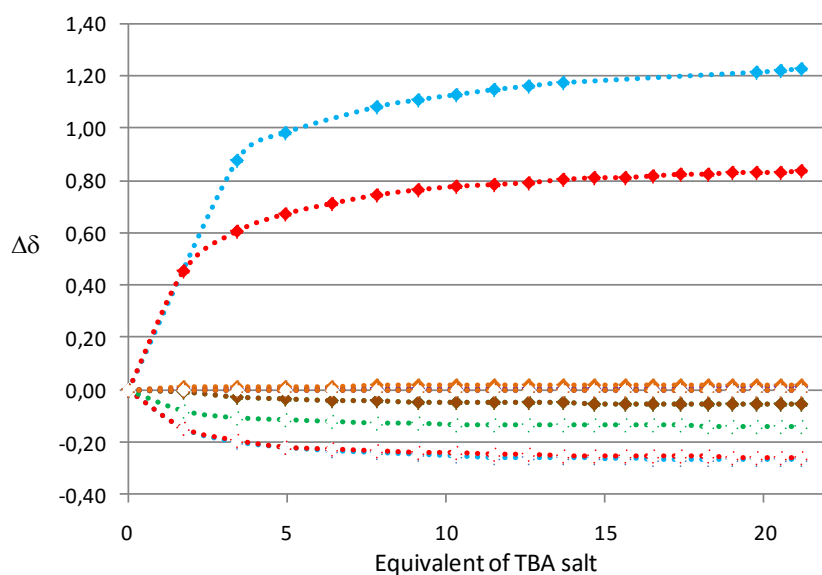
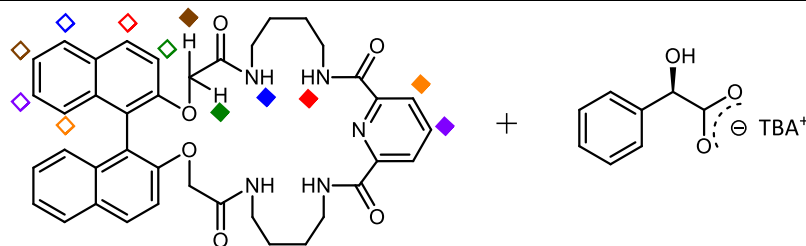


$K=286\text{mol}^{-1}$
$C_H=0,0028\text{ mol/dm}^3$
$C_G=0,1528\text{ mol/dm}^3$
Zakres przesunięć chemicznych $\delta$ [ppm]
H $\blacklozenge$ 1,36 then covered
H $\blacklozenge$ 1,09
H $\blacklozenge$ -0,04
H $\blacklozenge$ -0,04
H $\blacklozenge$ sygnał zasłonięty
H $\blacklozenge$ brak zmian
H $\blacklozenge$ -0,184
H $\blacklozenge$ -0,24
H $\blacklozenge$ -0,14
H $\blacklozenge$ brak zmian
H $\blacklozenge$ brak zmian
H $\blacklozenge$ brak zmian

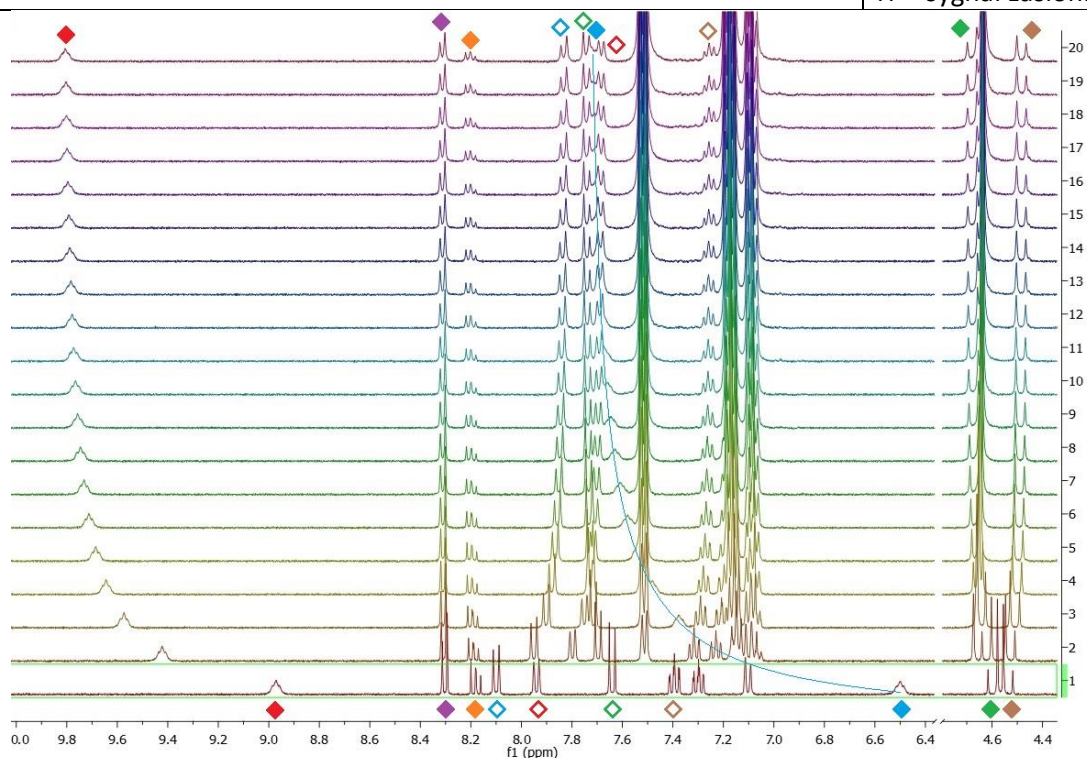


acetone- $d_6$  + 0,5% $H_2O$

Tabela 5.50. **(R)-3.96c** + (D)-Mnd(OH)

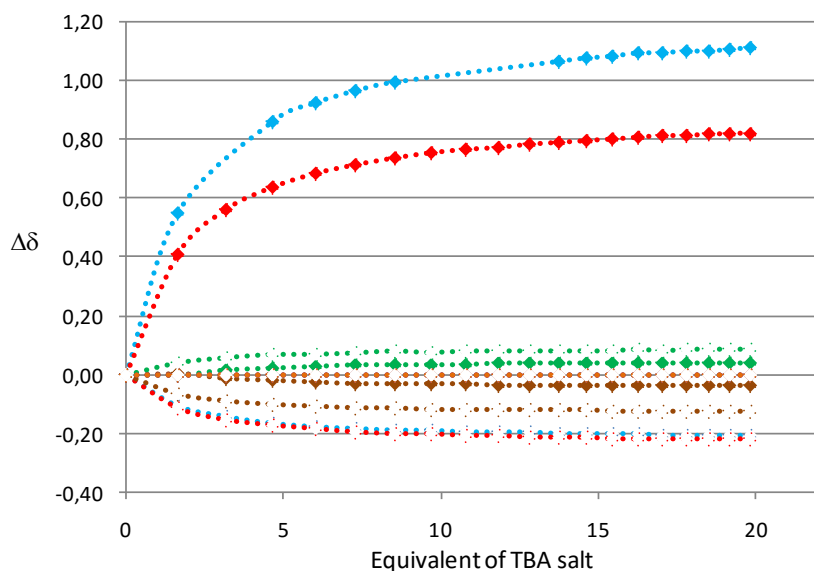
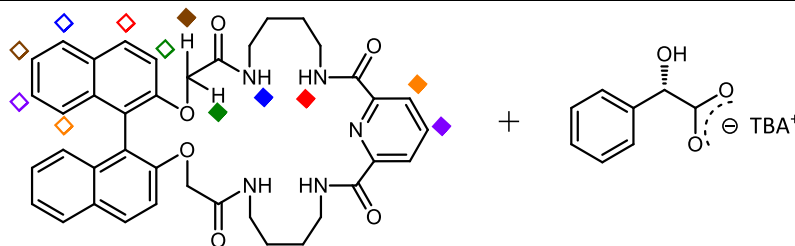


$K=270 \text{ mol}^{-1}$
$C_H=0,0028 \text{ mol/dm}^3$
$C_G=0,1557 \text{ mol/dm}^3$
Zakres przesunięć chemicznych $\delta$ [ppm]
H $\blacklozenge$ 1,23
H $\blacklozenge$ 0,84
H $\blacklozenge$ -0,05
H $\blacklozenge$ -0,05
H $\blacklozenge$ 0,01
H $\blacklozenge$ 0,02
H $\blacklozenge$ -0,27
H $\blacklozenge$ -0,23
H $\blacklozenge$ -0,14
H $\blacklozenge$ sygnal zastonięty
H $\blacklozenge$ sygnal zastonięty
H $\blacklozenge$ sygnal zastonięty

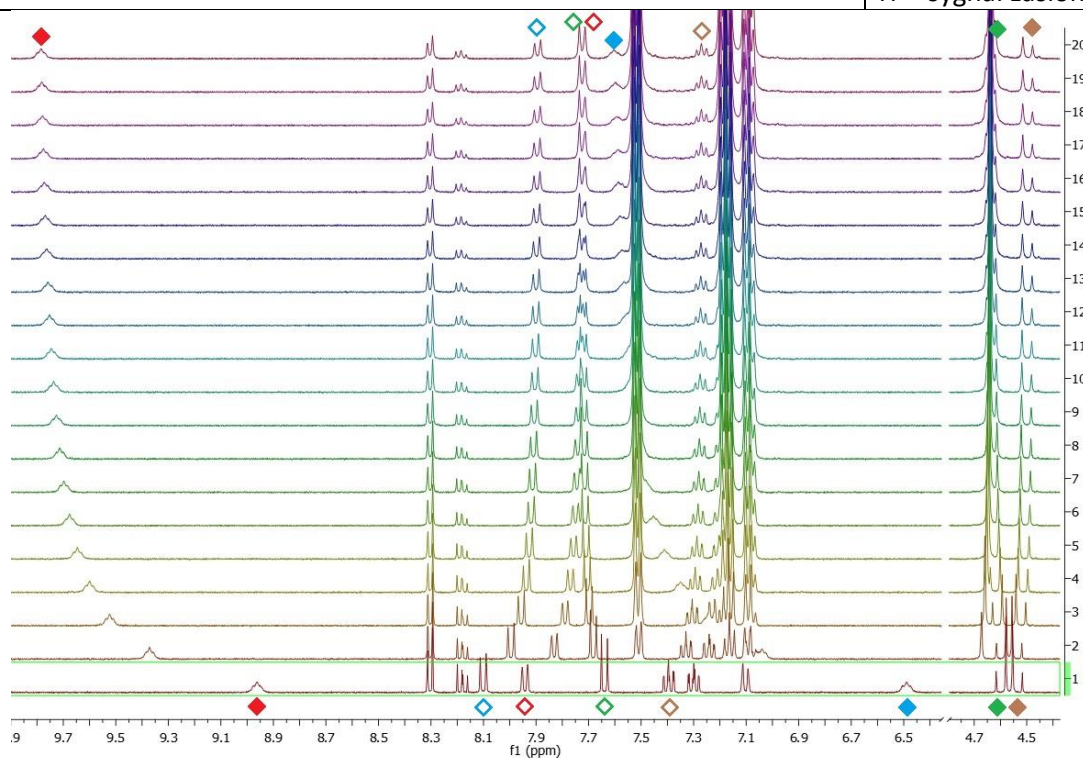


acetone- $d_6$  + 0,5% $\text{H}_2\text{O}$

Tabela 5.51. **(R)-3.96c** + **(L)-Mnd(OH)**

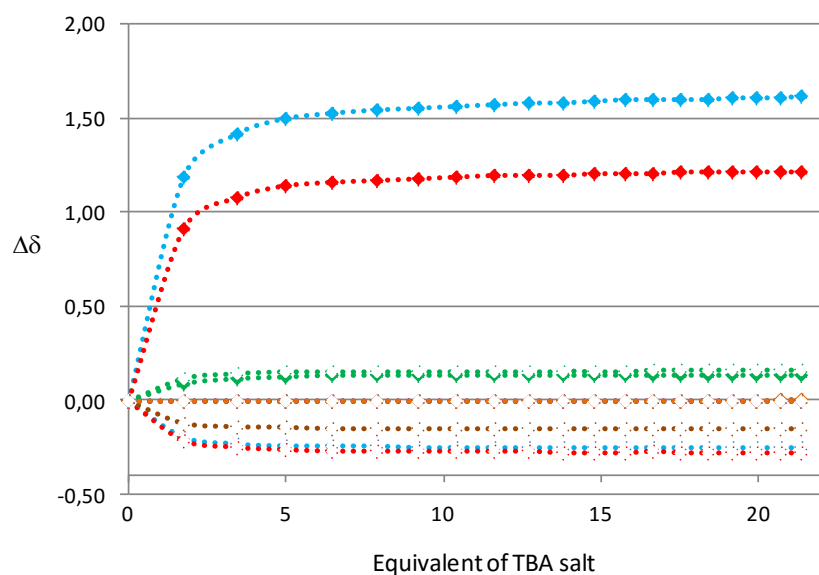
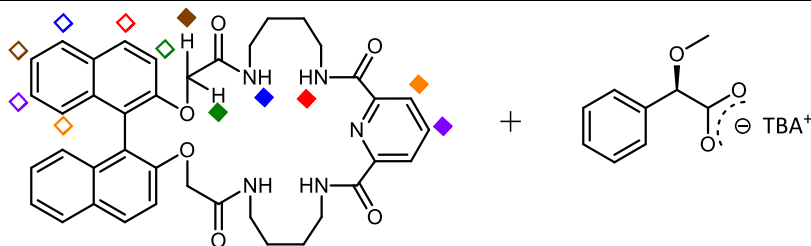


$K=239 \text{ mol}^{-1}$
$C_H=0,0028 \text{ mol/dm}^3$
$C_G=0,1447 \text{ mol/dm}^3$
Zakres przesunięć chemicznych $\delta$ [ppm]
H $\blacklozenge$ 1,11
H $\blacklozenge$ 0,82
H $\blacklozenge$ 0,04
H $\blacklozenge$ -0,04
H $\blacklozenge$ brak zmian
H $\blacklozenge$ brak zmian
H $\blacklozenge$ -0,21
H $\blacklozenge$ -0,22
H $\blacklozenge$ 0,08
H $\blacklozenge$ -0,13
H $\blacklozenge$ sygnał zastąpiony
H $\blacklozenge$ sygnał zastąpiony

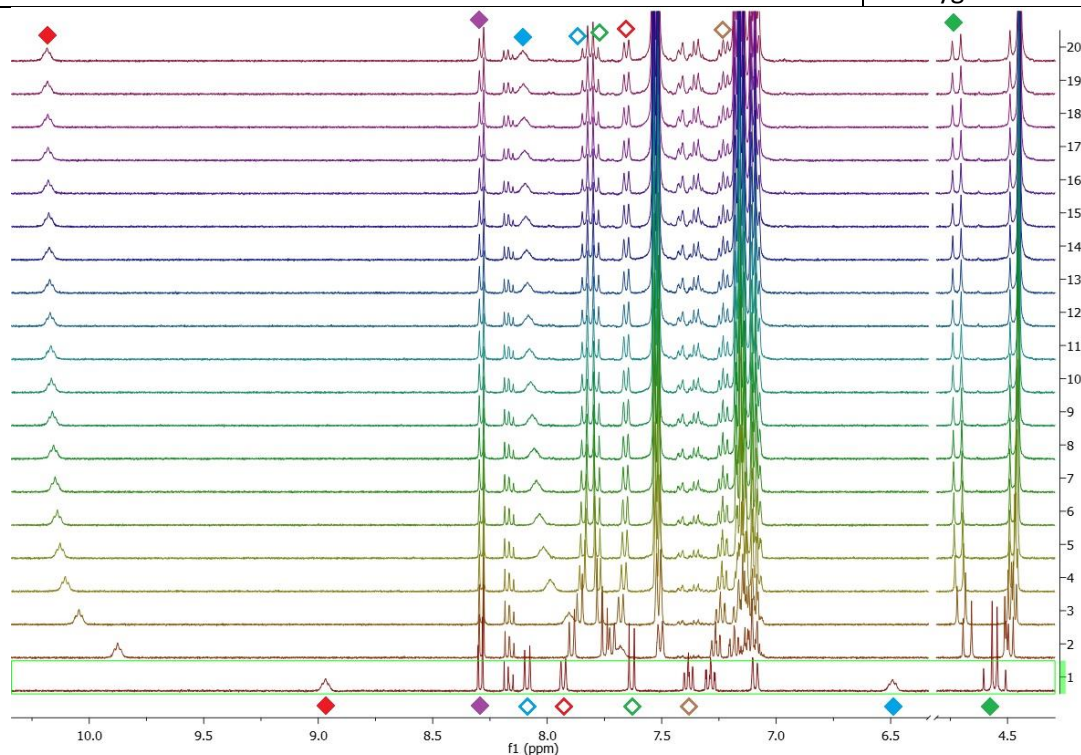


acetone- $d_6$  + 0,5% $\text{H}_2\text{O}$

Tabela 5.52. **(R)-3.96c** + (D)-Mnd(OMe)

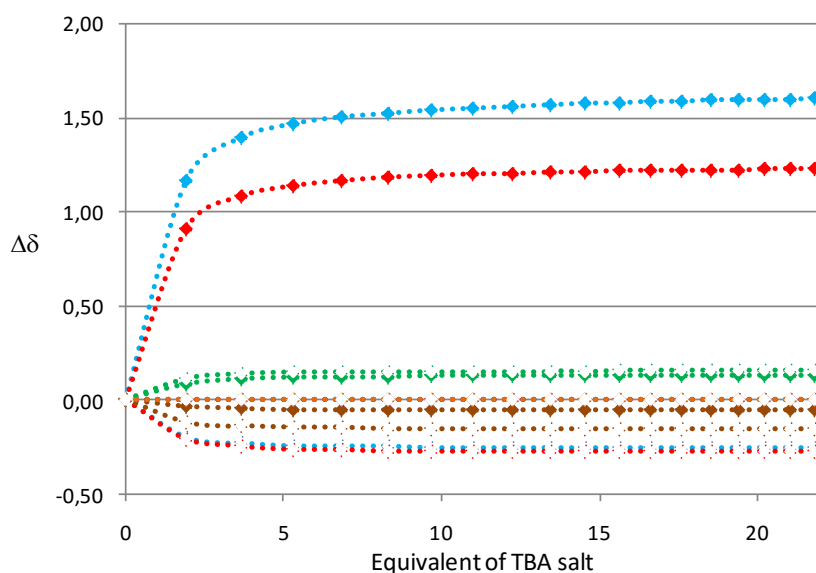
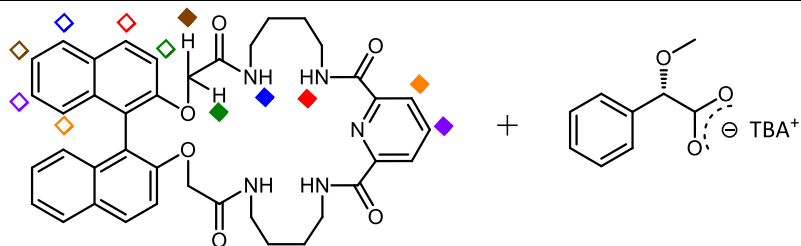


$K=886 \text{ mol}^{-1}$
$C_H=0,0029 \text{ mol/dm}^3$
$C_G=0,1591 \text{ mol/dm}^3$
Zakres przesunięć chemicznych $\delta$ [ppm]
H $\blacklozenge$ 1,61
H $\blacklozenge$ 1,22
H $\blacklozenge$ 0,14
H $\blacklozenge$ sygnał zastłonięty
H $\blacklozenge$ -0,01
H $\blacklozenge$ brak zmian
H $\blacklozenge$ -0,25
H $\blacklozenge$ -0,28
H $\blacklozenge$ 0,16
H $\blacklozenge$ -0,15
H $\blacklozenge$ sygnał zastłonięty
H $\blacklozenge$ sygnał zastłonięty

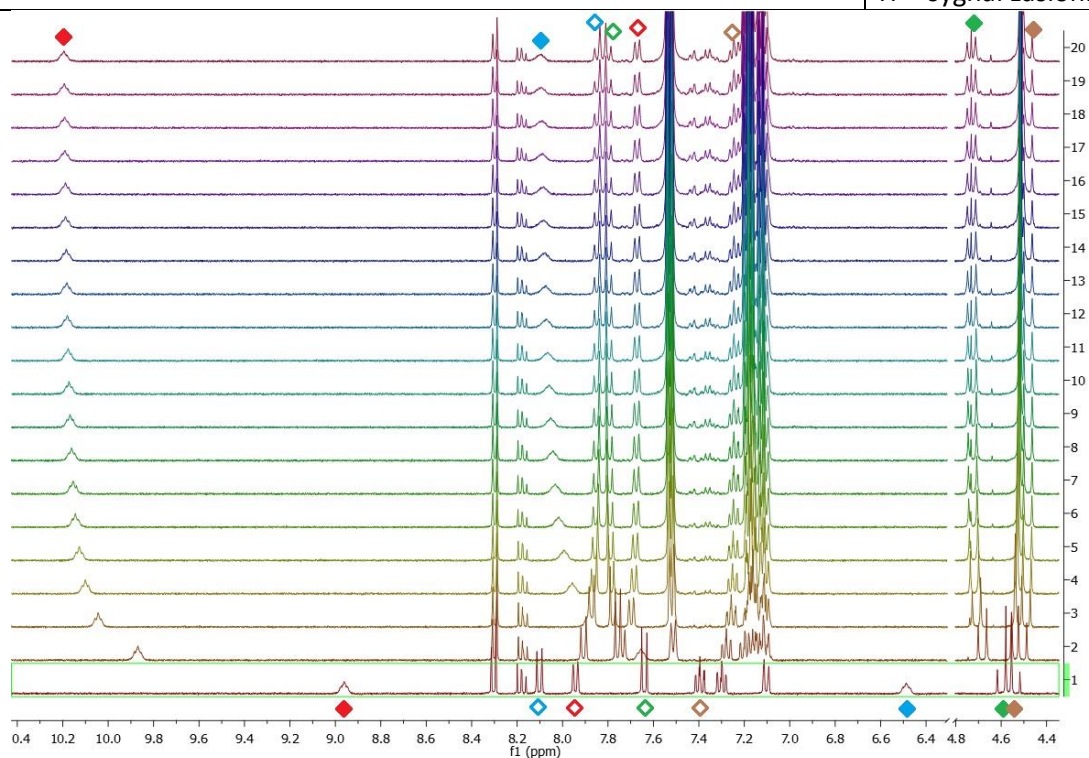


acetone- $d_6$  + 0,5% $H_2O$

Tabela 5.53. **(R)-3.96c** + **(L)-Mnd(OMe)**

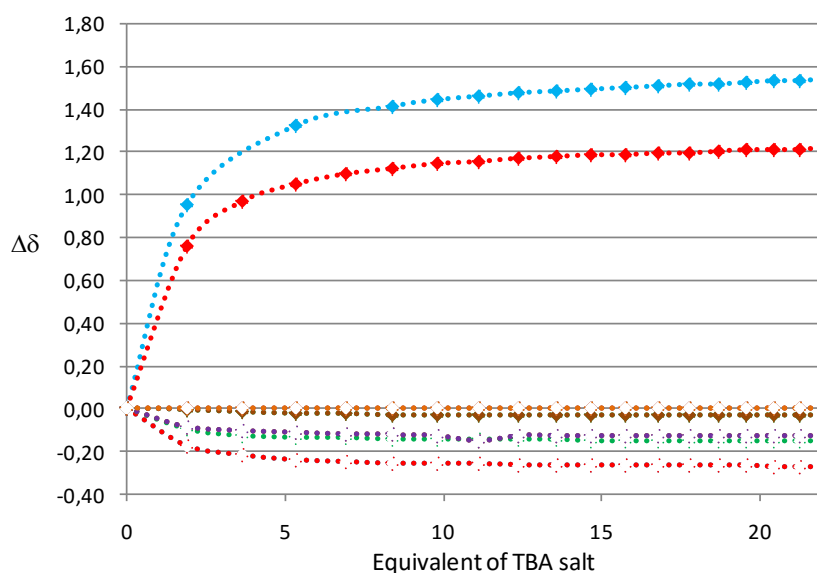
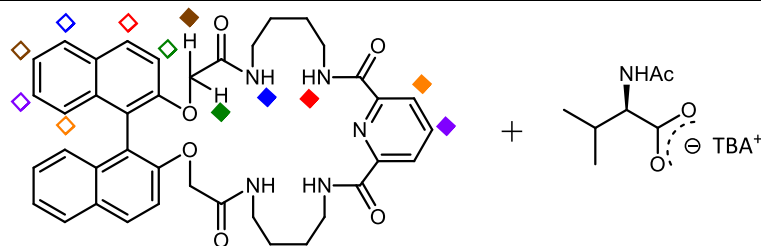


$K=754 \text{ mol}^{-1}$
$C_H=0,0029 \text{ mol/dm}^3$
$C_G=0,1673 \text{ mol/dm}^3$
Zakres przesunięć chemicznych $\delta$ [ppm]
H $\blacklozenge$ 1,61
H $\blacklozenge$ 1,23
H $\blacklozenge$ 0,13
H $\blacklozenge$ -0,05
H $\blacklozenge$ brak zmian
H $\blacklozenge$ brak zmian
H $\blacklozenge$ -0,25
H $\blacklozenge$ -0,27
H $\blacklozenge$ 0,16
H $\blacklozenge$ -0,15
H $\blacklozenge$ sygnał zastąpiony
H $\blacklozenge$ sygnał zastąpiony

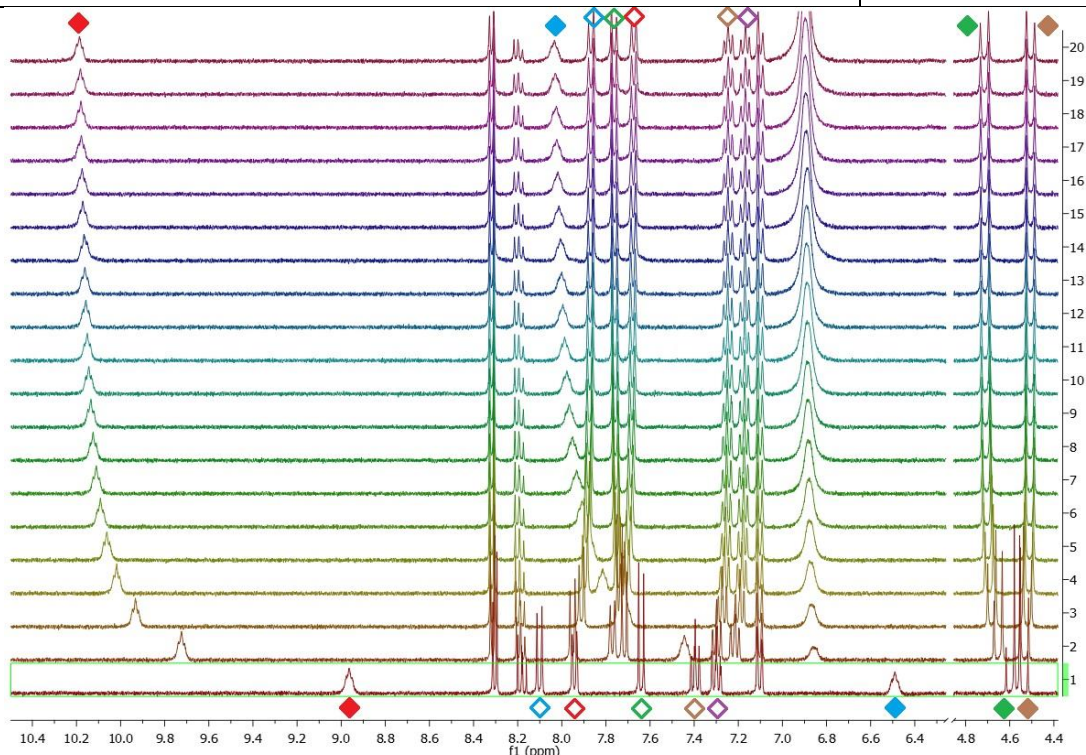


acetone- $d_6$  + 0,5% $\text{H}_2\text{O}$

Tabela 5.54. **(R)-3.96c** + *N*-Ac-(*D*)-Val

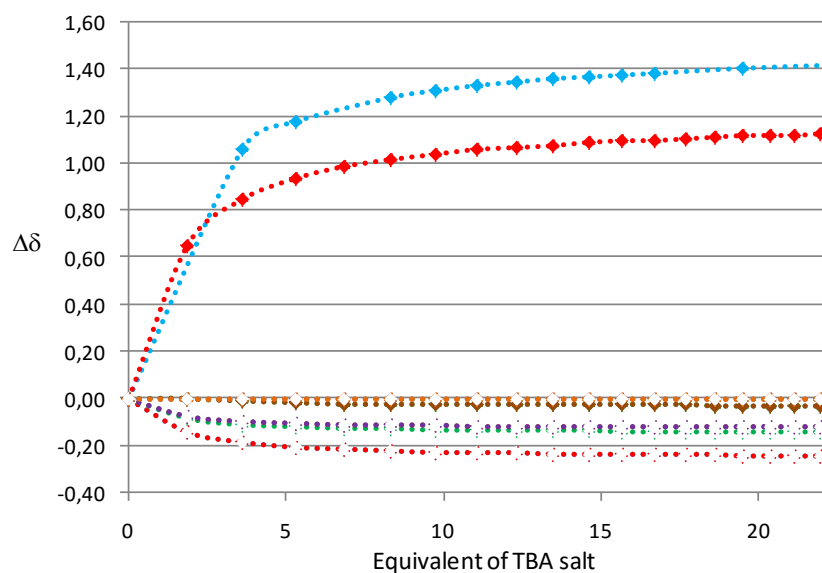
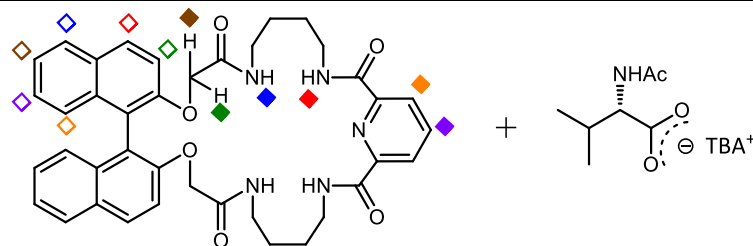


$K=395 \text{ mol}^{-1}$
$C_H=0,0028 \text{ mol/dm}^3$
$C_G=0,1663 \text{ mol/dm}^3$
Zakres przesunięć chemicznych $\delta$ [ppm]
H $\blacklozenge$ 1,54
H $\blacklozenge$ 1,22
H $\blacklozenge$ -0,03
H $\blacklozenge$ -0,03
H $\blacklozenge$ brak zmian
H $\blacklozenge$ brak zmian
H $\blacklozenge$ -0,27
H $\blacklozenge$ -0,27
H $\blacklozenge$ -0,15
H $\blacklozenge$ -0,13
H $\blacklozenge$ -0,13
H $\blacklozenge$ brak zmian

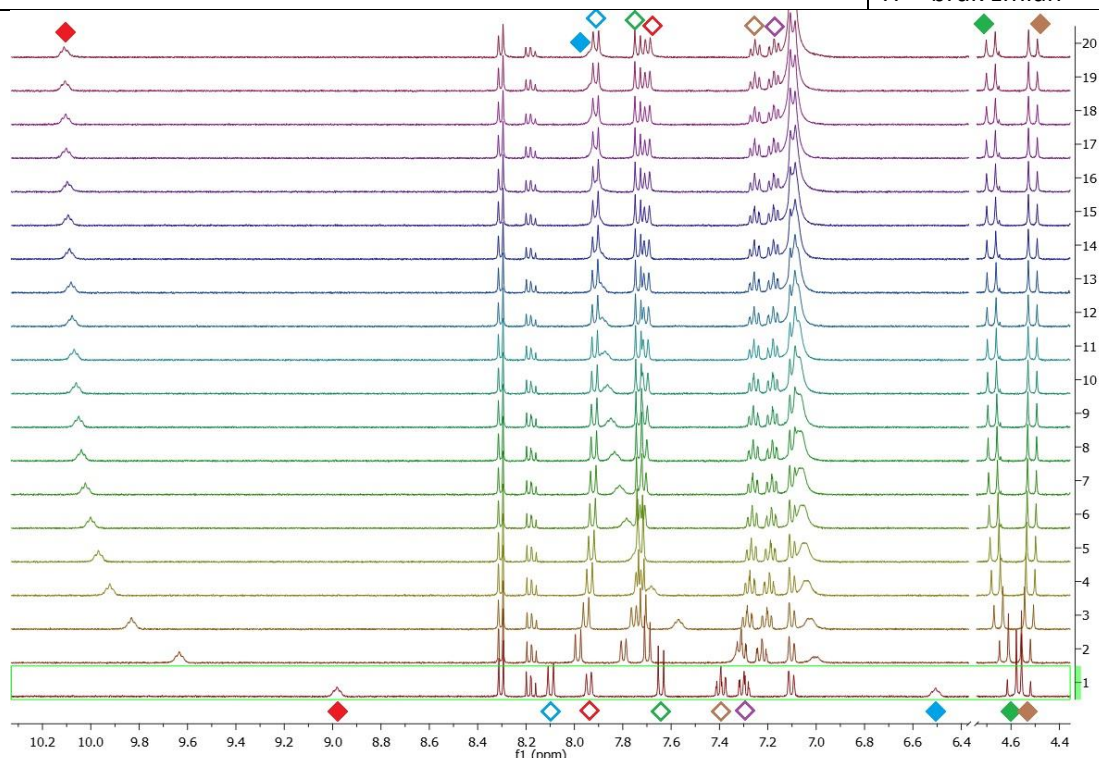


aceton- $d_6$  + 0,5% $H_2O$

Tabela 5.55. **(R)-3.96c** + *N*-Ac-(*L*)-Val

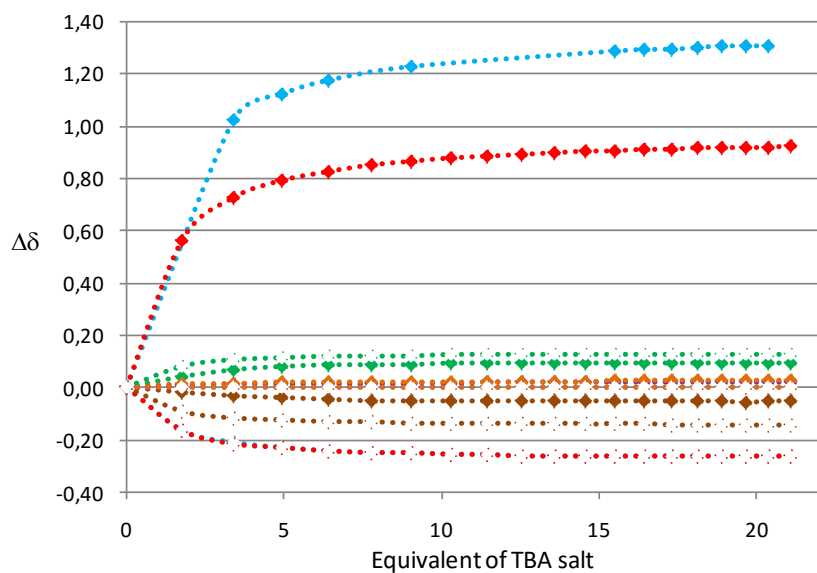
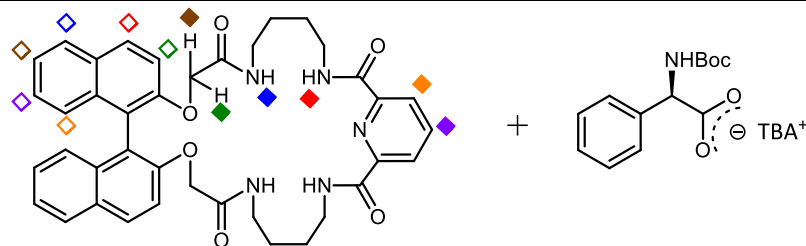


$K=306 \text{ mol}^{-1}$
$C_H=0,0028 \text{ mol/dm}^3$
$C_G=0,1650 \text{ mol/dm}^3$
Zakres przesunięć chemicznych $\delta$ [ppm]
H $\blacklozenge$ 1,42
H $\blacklozenge$ 1,13
H $\blacklozenge$ -0,03
H $\blacklozenge$ -0,03
H $\blacklozenge$ brak zmian
H $\blacklozenge$ brak zmian
H $\blacklozenge$ -0,24
H $\blacklozenge$ -0,24
H $\blacklozenge$ -0,14
H $\blacklozenge$ -0,12
H $\blacklozenge$ -0,12
H $\blacklozenge$ brak zmian

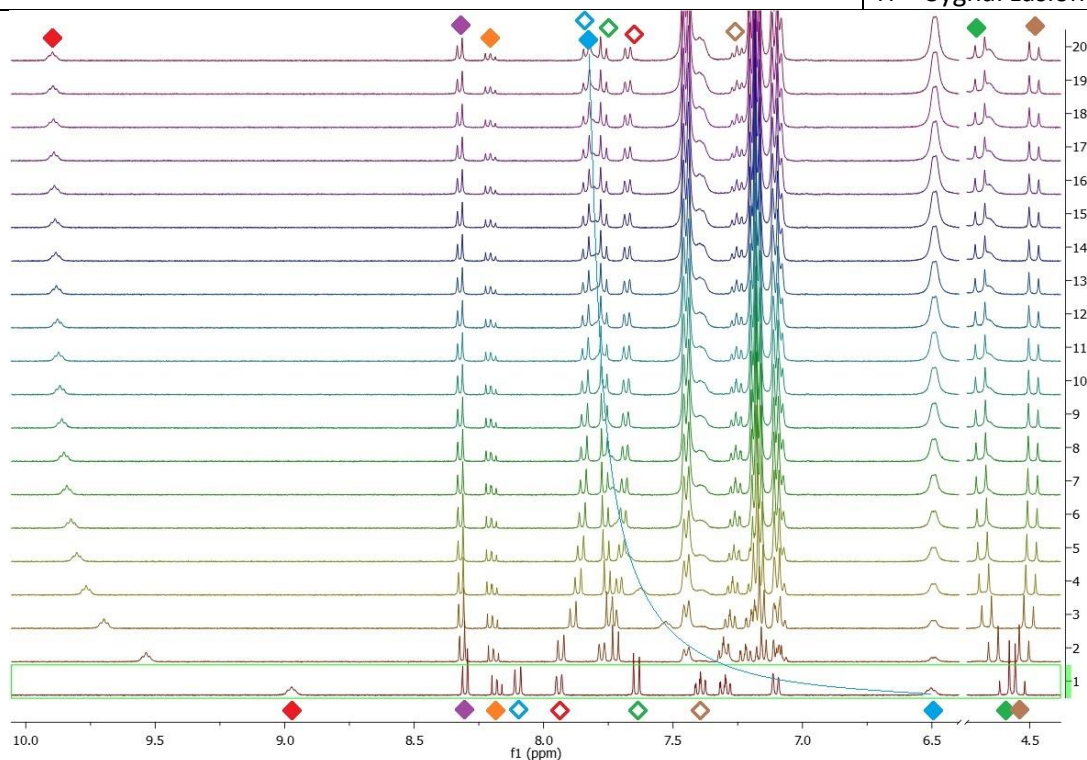


acetone- $d_6$  + 0,5% $H_2O$

Tabela 5.56. **(R)-3.96c** + *N*-Boc-(*D*)-Phg



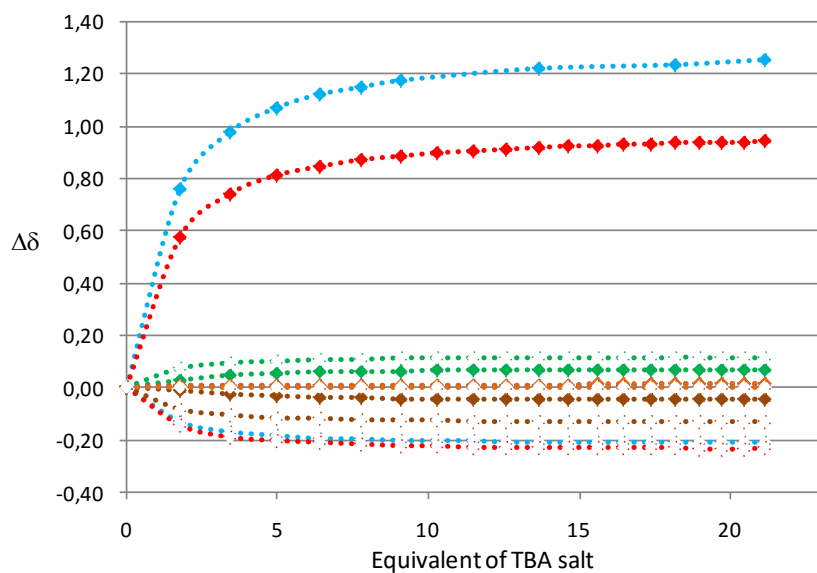
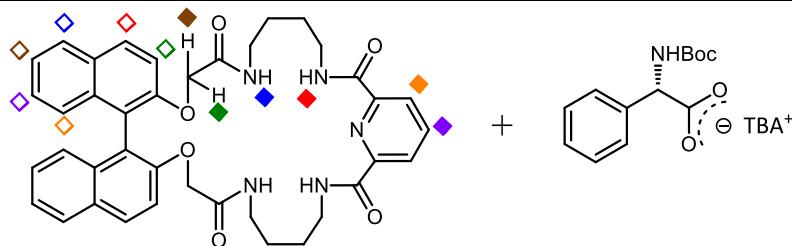
$K=407 \text{ mol}^{-1}$
$C_H=0,0028 \text{ mol/dm}^3$
$C_G=0,1536 \text{ mol/dm}^3$
Zakres przesunięć chemicznych $\delta$ [ppm]
H $\blacklozenge$ 1,31
H $\blacklozenge$ 0,92
H $\blacklozenge$ 0,10
H $\blacklozenge$ -0,05
H $\blacklozenge$ 0,02
H $\blacklozenge$ 0,03
H $\blacklozenge$ -0,27
H $\blacklozenge$ -0,27
H $\blacklozenge$ 0,13
H $\blacklozenge$ -0,14
H $\blacklozenge$ Sygnał zaślony
H $\blacklozenge$ Sygnał zaślony



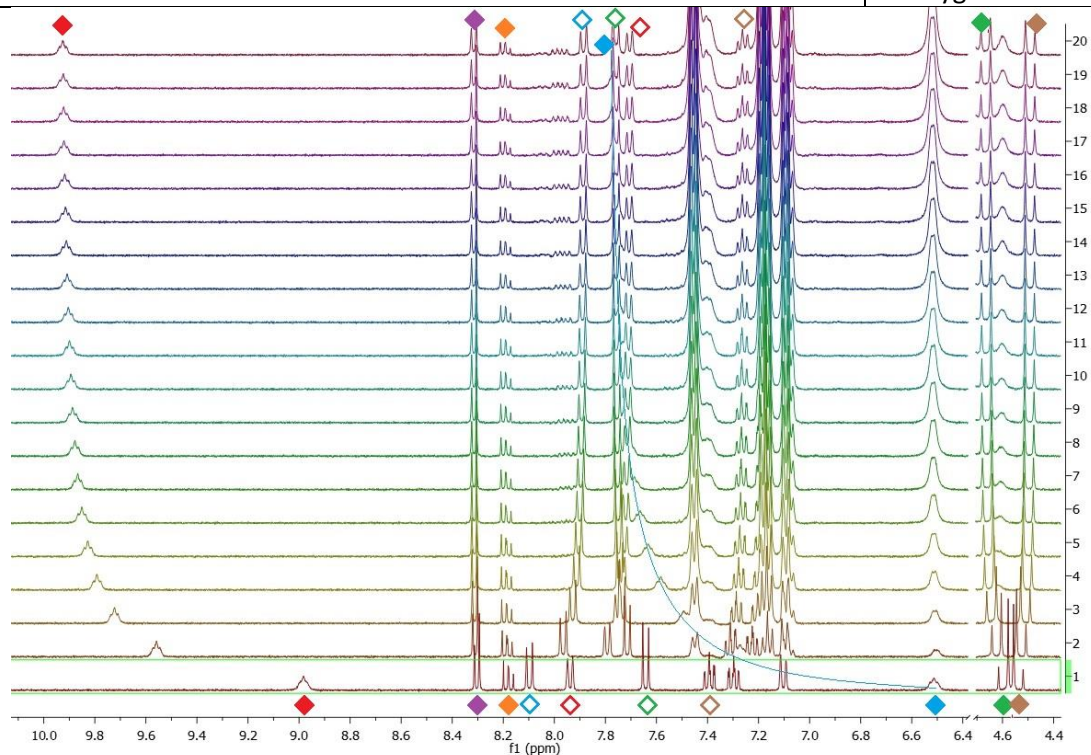
acetone- $d_6$  + 0,5% $H_2O$



Tabela 5.57. **(R)-3.96c** + *N*-Boc-(*L*)-Phg

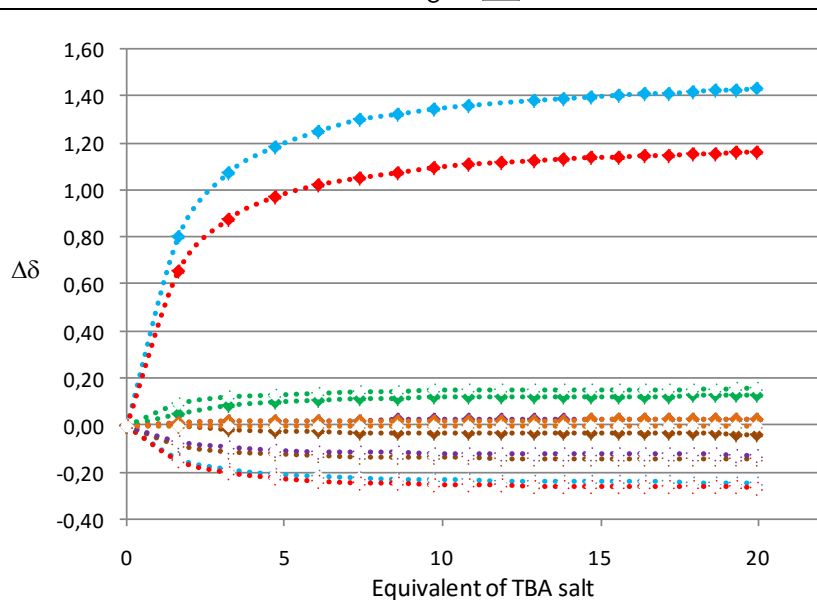
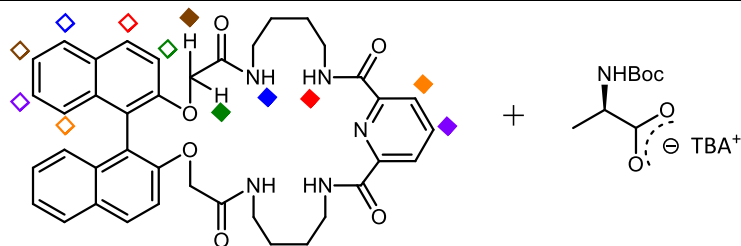


$K=417 \text{ mol}^{-1}$
$C_H=0,0028 \text{ mol/dm}^3$
$C_G=0,1540 \text{ mol/dm}^3$
Zakres przesunięć chemicznych $\delta$ [ppm]
H $\blacklozenge$ 1,26
H $\blacklozenge$ 0,94
H $\blacklozenge$ 0,07
H $\blacklozenge$ -0,05
H $\blacklozenge$ 0,01
H $\blacklozenge$ 0,01
H $\blacklozenge$ -0,21
H $\blacklozenge$ -0,23
H $\blacklozenge$ 0,12
H $\blacklozenge$ -0,13
H $\blacklozenge$ sygnał zastąpiony
H $\blacklozenge$ sygnał zastąpiony

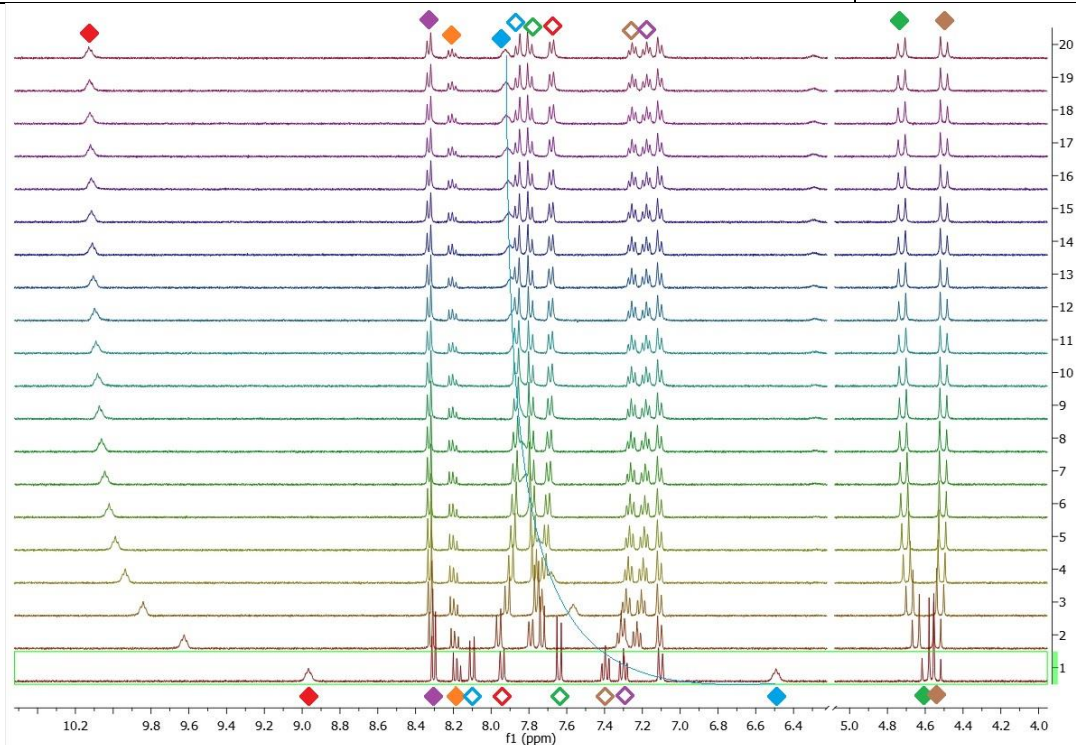


acetone- $d_6$  + 0,5% $H_2O$

Tabela 5.58. **(R)-3.96c** + N-Boc-(D)-Ala

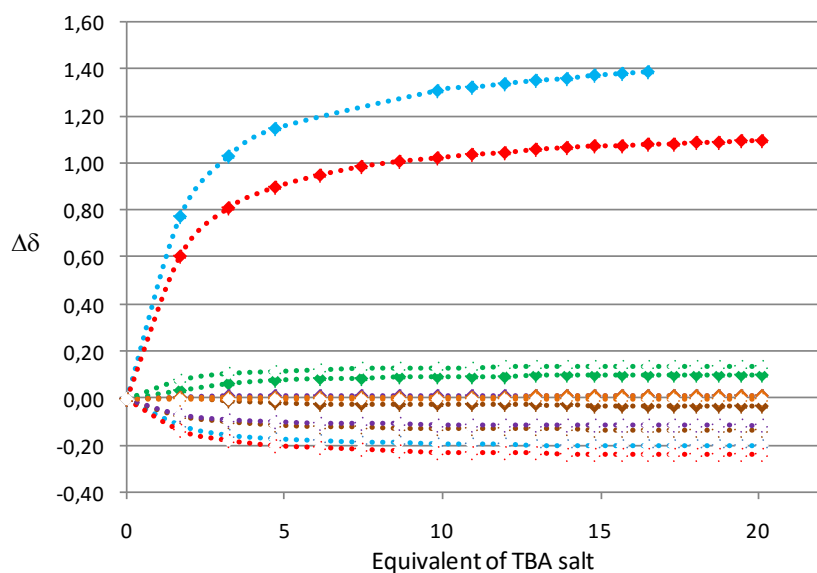
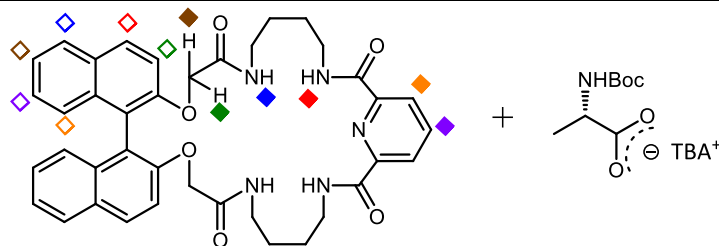


$K=354 \text{ mol}^{-1}$
$C_H=0,0028 \text{ mol/dm}^3$
$C_G=0,1454 \text{ mol/dm}^3$
Zakres przesunięć chemicznych $\delta$ [ppm]
H $\blacklozenge$ 1,43
H $\blacklozenge$ 1,16
H $\blacklozenge$ 0,13
H $\blacklozenge$ -0,04
H $\blacklozenge$ 0,03
H $\blacklozenge$ 0,02
H $\blacklozenge$ -0,24
H $\blacklozenge$ -0,26
H $\blacklozenge$ 0,16
H $\blacklozenge$ -0,14
H $\blacklozenge$ -0,12
H $\blacklozenge$ brak zmian

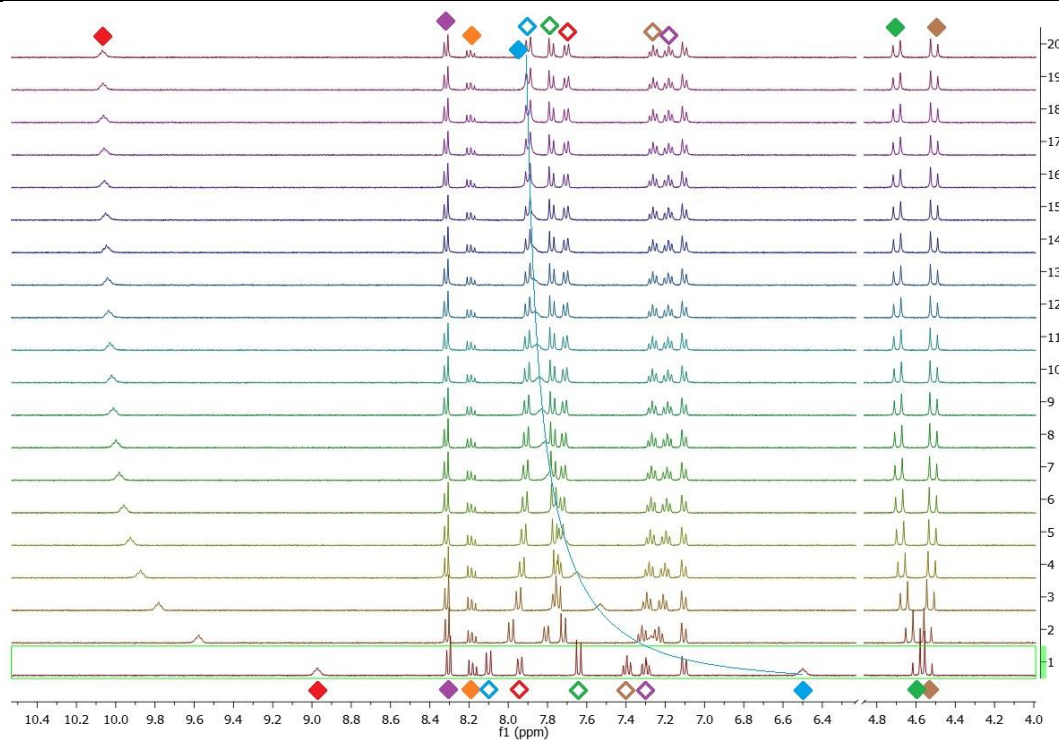


acetone- $d_6$  + 0,5% $H_2O$

Tabela 5.59. **(R)-3.96c** + *N*-Boc-*(L)*-Ala



$K=328 \text{ mol}^{-1}$
$C_H=0,0028 \text{ mol/dm}^3$
$C_G=0,1455 \text{ mol/dm}^3$
Zakres przesunięć chemicznych $\delta$ [ppm]
H $\blacklozenge$ 1,39
H $\blacklozenge$ 1,10
H $\blacklozenge$ 0,1
H $\blacklozenge$ -0,03
H $\blacklozenge$ 0,01
H $\blacklozenge$ 0,01
H $\blacklozenge$ -0,20
H $\blacklozenge$ -0,24
H $\blacklozenge$ 0,14
H $\blacklozenge$ -0,13
H $\blacklozenge$ -0,12
H $\blacklozenge$ brak zmian



aceton- $d_6$  + 0,5% $H_2O$



## 6. Literatura cytowana

1. J-M. Lehn, *Chemia supramolekularna*, Instytut Chemii Fizycznej PAN, Warszawa **1985**.
2. A. Handelman, P. Beker, N. Amdursky, G. Rosenman, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2012**, *14*, 6391.
3. D. Philp, J. F. Stoddart, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1996**, *35*, 1154; D. A. Tomalia, A. M. Naylor, W. A. Goddard III, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1990**, *29*, 138; M. Chorąży, *Nauka*, **2011**, *1*, 58.
4. G. Schroeder (Ed.), *Materiały supramolekularne*, BETAGRAF P.U.H, Poznań **2008**.
5. D. Bradley, *Chem. Soc. Rev.*, **1995**, *24*, 379; J-M. Lehn, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1988**, *27*, 89.
6. J. Jurczak, R. Ostaszewski, P. Sałański, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1989**, *3*, 184; J. Jurczak, R. Ostaszewski, P. Sałański, T. Stankiewicz, *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 1471.
7. J. Jurczak, T. Stankiewicz, P. Sałański, S. Kasprzyk, P. Lipkowski, *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 1478.
8. L. A. Wessjohann, E. Ruijter, D. Garcia-Rivera, W. Brandt, *Mol. Divers.*, **2005**, *9*, 171.
9. F. Giordanetto, J. Kihlberg, *J. Med. Chem.*, **2014**, *57*, 278.
10. X. Yu, D. Sun, *Molecules*, **2013**, *18*, 6230.
11. C. J. Pedersen, *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 7017.
12. D. J. Cram, M. E. Tanner, R. Thomas, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1991**, *30*, 1024.
13. J. M. Lehn, *Acc. Chem. Res.*, **1978**, *11*, 49.
14. V. Swali, J. Langley, M. Bradley, *Curr. Op. Chem. Bol.*, **1999**, *3*, 337.
15. G. Siuzdak, K. Lewis, *Biotech. Bioeng.*, **1998**, *61*, 127.
16. R. B. Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, *85*, 2149.
17. B. A. Bunin, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 10997.
18. A. Fruka, F. Sebestyen M. Asgedom, G. Dibo, *Int. J. Peptide Protein Res.*, **1991**, *37*, 487.
19. S. R. Beeren, J. K. M. Sanders, *History and Principles of Dynamic Combinatorial Chemistry in Dynamic Combinatorial Chemistry*, J. N. H. Reek, S. Otto (Eds), Wiley, Weinheim **2010**.
20. I. Huc, J-M. Lehn, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1997**, *94*, 2106.
21. P. T. Corbett, J. Leclaire, L. Vial, K. R. West, J-L Wietor, J. K. M. Sanders, S. Otto, *Chem. Rev.*, **2006**, *106*, 3652.

22. P.A. Brady, R. P. Bonar-Law, S. J. Rowan, C. J. Suckling, J. K. M. Sanders, *Chem. Commun.*, **1996**, 319.
23. J-M. Lehn, M. Hochgürtel, w *Dynamic combinatorial chemistry: in Drug Discovery, Bioinorganic Chemistry, and Materials Sciences*; Wiley, Weinheim **2006**
24. S. J. Rowan, S. J. Cantrill, G. R. L. Cousins, J. K. M. Sanders, J. F. Stoddart, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 898.
25. Y. Gao, T. Kodadek, *ACS Comb. Sci.*, **2015**, *17*, 190.
26. P. C. Weber, D. H. Ohlendorf, J. J. Wendoloski, F. R. Salemme, *Science*, **1989**, *243*, 85.
27. B. Manzini, P. Hodge, *React. Funct. Polym.*, **2008**, *68*, 1297.
28. A. Cook, P. Hodge, B. Manzini, C. L. Ruddick, *Tetrahedron Lett.*, **2007**, *48*, 6496.
29. L. A. Wessjohann, D. G. Rivera, O. E. Vercillo, *Chem., Rev.*, **2009**, *109*, 796.
30. I. Ugi, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1962**, *1*, 8.
31. D. G. Rivera, O. E. Vercillo, L. A. Wessjohann, *Synlett*, **2007**, *2*, 308.
32. L. A. Wessjohann, D. G. Rivera, F. Coll, *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 7521.
33. D. G. Rivera, L. A. Wessjohann, *Molecules*, **2007**, *12*, 1890.
34. P. Hodge, *React. Funct. Polym.*, **2014**, *80*, 21.
35. P. Monvisade, P. Hodge, C. L. Ruddick, *Chem. Commun.*, **1999**, 1987.
36. P. Ruggli, *Liebigs Ann. Chem.*, **1912**, *392*, 92.
37. B. Dietrich, J.M. Lehn, J. P. Sauvage, *Tetrahedron*, **1973**, *29*, 1629; *Tetrahedron*, **1973**, *29*, 1647.
38. S. Kulstad, L. A. Malmsten, *Tetrahedron*, **1980**, *36*, 521.
39. A. Gonzalez-Alvarez, I Alfonso, F. Lopez-Ortiz, A. AguirreS. Garcia-Granda, V. Gotor, *Eur. J. Chem.*, **2004**, 1117.
40. M. Bru, I. Alfonso, M. I. Burguete, S. V. Luis, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 6155.
41. J. Jurczak, R. Ostaszewski, M. Pietraszkiewicz, P. Sałański, *J. Incl. Phenom.*, **1987**, *5*, 553.
42. T. Asano, W. J. Le Noble, *Chem. Rev.*, **1978**, *78*, 407.
43. J. Jurczak, R. Ostaszewski, *J. Coord. Chem.*, **1992**, *27*, 201.
44. J. Jurczak, S. Kasprzyk, P. Sałański, T. Stankiewicz, *High Press. Res.*, **1992**, *11*, 139.
45. I. Tabushi, Y. Taniguchi, H. Kato, *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 1049.
46. K. Dąbrowa, M. Pawlak, P. Duszewski, J. Jurczak, *Org. Lett.*, **2014**, *14*, 6298.
47. D. T. Gryko, P. Piątek, J. Jurczak, *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 7957.

48. E. Pańniczek, M. Chmielewski, P. Grzegorzewski, A. Kulesza, J. Jurczak, *Polish J. Chem.*, **2006**, *80*, 899.
49. S. Kulstad, L.A. Malmsten, *Acta Chem. Scand.*, **1979**, *B33*, 469.
50. S. Jarosz, *J. Carbohydr. Chem.*, **2015**, *34*, 365.
51. M. A. Potopnyk, S. Jarosz, *Adv. Carbohydr. Chem. Bi.*, **2014**, *71*, 227.
52. P. Hamankiewicz, J. Granda, J. Jurczak, *Tetrahedron Lett.*, **2013**, *54*, 5608.
53. M. V. Rekharsky, Y. Inoue, *Chem. Rev.*, **1998**, *98*, 1857.
54. F. Ulatowski, J. Jurczak, *Tetrahedron Asymmetry*, **2014**, *25*, 962.
55. F. Ulatowski, J. Jurczak, *J. Org. Chem.*, **2015**, *80*, 4235.
56. P. R. Brotherhood, A. P. Davis, *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, *39*, 3633.
57. I. Alfonso, *Curr. Org. Synth.*, **2010**, *7*, 1.
58. L. Pu, *Chem. Rev.*, **1998**, *98*, 2405.
59. H-L., Liu, H-P. Zhu, X-L. Hou, L. Pu, *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 4172.
60. L. Meca, D. Reha, Z. Havlas, *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 5677.
61. B. Kowalczyk, *Rozprawa Doktorska*, Uniwersytet Warszawski, Warszawa **2006**.
62. A. Späth, B. König, *Beilstein, J. Org. Chem.*, **2010**, *6*, 32.
63. X. X. Zhang, J. S. Bradshaw, R. M. Izatt, *Chem. Rev.*, **1997**, *97*, 3313
64. L. Fielding, *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 6151.
65. G. A. Hembury, V. V. Borovkov, Y. Inoue, *Chem. Rev.*, **2008**, *108*, 1.
66. I. Stibor, P. Zalušková, *Top. Curr. Chem.*, **2005**, *255*, 31.
67. A. Akdeniz, T. Minami, S. Watanabe, M. Yokoyama, T. Ema, P. Anzenbacher Jr., *Chem. Sci.*, **2016**, *7*, 2016.
68. T. Ema, K. Hamada, K. Sugita, Y. Nagata, T. Sakai, A. Ohnishi, *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 4492.
69. T. Ema, D. Tanida, K. Hamada, T. Sakai, *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 9129.
70. Armarego, W. L. F.; Chai, C. L. L. *Purification of Laboratory Chemicals (5th Edition)*, Elsevier, Oxford **2003**.
71. D. Muller, I. Zeltser, G. Bitan, C. Gilon, *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 411.

B. Org. 384/16

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

**O-B.384/16**



90000000193781