

Patryk Niedbała

Zastosowanie receptorów typu niedomkniętych kryptandów
w badaniach procesów rozpoznania anionów
z użyciem technik chemii kombinatoryjnej

Praca doktorska przedstawiona Radzie Naukowej

Instytutu Chemii Organicznej

Polskiej Akademii Nauk

Promotor: prof. dr hab. Janusz Jurczak

A-21-6, K-c-121, K-c-130
K-9-1I2

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.394/17



90000000195464

Warszawa 2017



B. Org. 394/
17

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

Dr Kajetanowi Dąbrowie pragnę podziękować
za wieloletnią współpracę oraz
wprowadzenie mnie w tajniki
warsztatu badawczego.

Wszystkim koleżankom i kolegom
z Zespołu, a w szczególności
mgr Agnieszce Cholewiak
dziękuję za nieocenioną pomoc
i wspaniałą atmosferę.

Siostrze Magdalenie dziękuję za
wsparcie i dobre słowa
w trakcie pisania tej pracy.

Mateuszowi Gawronowi dziękuję
za pomoc w przygotowaniu grafik.

Moim Rodzicom
za to, że wychowali mnie na człowieka, którym jestem.

Kochanej Żonie.

Część doświadczalna niniejszej pracy powstała w Instytucie Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk w latach 2012-2016. Wyniki badań opisanych w pracy zostały częściowo opublikowane i zaprezentowane:

Publikacja:

Kajetan Dąbrowa, Patryk Niedbała, Maciej Majdecki, Piotr Duszewski, Janusz Jurczak
„A General Method for Synthesis of Unclosed Cryptands via H-Bond Templated Macrocyclization and Subsequent Mild Postfunctionalization”
Org. Lett. **2015**, *17*, 4774-4777.

Konferencje:

- ◆ „Warszawskie Seminarium Doktorantów Chemików ChemSession’14”, 16 maja 2014, Warszawa, poster.
- ◆ „14th Belgian Organic Synthesis Symposium (BOSS XIV)”, 13-18 lipca 2014, Louvain-la-Neuve, poster.

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

Publikacje:

Kajetan Dąbrowa, Patryk Niedbała, Janusz Jurczak

„Anion-tunable control of thermal Z→E isomerisation in basic azobenzene receptors”
Chem. Commun. **2014**, *50*, 15748-15751.

Kajetan Dąbrowa, Patryk Niedbała, Janusz Jurczak

„Engineering Light-Mediated Bistable Azobenzene Switches Bearing Urea d-Aminoglucose Units for Chiral Discrimination of Carboxylates”
J. Org. Chem. **2016**, *81*, 3576-3584.

Krzysztof Ziach, Kajetan Dąbrowa, Patryk Niedbała, Jarosław Kalisiak, Janusz Jurczak

„Exploration of structural motifs influencing solid-state conformation and packing of unclosed cryptands sharing the same 19-membered macrocyclic core”
Tetrahedron **2016**, *72*, 8373-8381.

Konferencje:

- ◆ „Warszawskie Seminarium Doktorantów Chemików ChemSession'13”, 17 maja 2013, Warszawa, poster.
- ◆ „18th European Symposium on Organic Chemistry (ESOC 2013)”, 7-12 lipca 2013, Marsylia, poster.
- ◆ „19th European Symposium on Organic Chemistry (ESOC 2015)”, 12-16 lipca 2015, Lizbona, poster.

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

Ar	- grupa arylowa
Boc	- podstawnik <i>tert</i> -butylokarbonylowy
DBK	- dynamiczna biblioteka kombinatoryjna
DCK	- dynamiczna chemia kombinatoryjna
DCM	- chlorek metylenu
DMF	- <i>N,N'</i> -dimetyloformamid
DMSO	- dimetylosulfotlenek
EI	- jonizacja elektronami (ang. <i>Electron Impact</i>)
Ekw	- ekwiwalent
ESI	- jonizacja typu elektrosprej (ang. <i>ElectroSpray Ionisation</i>)
H.D.	- technika wysokich rozcieńczeń (ang. <i>High Dillution</i>)
HPLC	- wysokosprawna chromatografia cieczowa
HRMS	- spektrometria mas wysokiej rozdzielczości
Me	- grupa metylowa
NMR	- magnetyczny rezonans jądrowy
Ph	- grupa fenylowa
RT	- temperatura pokojowa
SBK	- statyczna biblioteka kombinatoryjna
SCK	- statyczna chemia kombinatoryjna
TBA	- kation tetra- <i>n</i> -butyloamoniowy
THF	- tetrahydrofuran
TLC	- chromatografia cienkowarstwowa
t.t.	- temperatura topnienia

Spis treści

1. ZAŁOŻENIA I CEL PRACY	1
2. CZĘŚĆ LITERATUROWA	3
2.1. Wstęp: Od związków lariatowych do niedomkniętych kryptandów	3
2.2. Techniki używane w procesach makrocyklizacji.....	5
2.2.1. Wprowadzenie	5
2.2.2. Technika dużych rozcieńczeń – H.D.....	6
2.2.3. Techniki wykorzystujące samoorganizację pod wpływem rozpuszczalnika.....	7
2.2.4. Technika wysokich ciśnień – wspomaganie procesów preorganizacyjnych	9
2.2.5. Techniki templatowe	11
2.2.5.1. Templaty kationowe.....	11
2.2.5.2. Templaty anionowe.....	15
2.2.5.3. Templaty elektrycznie obojętne	17
2.2.6. Konkluzje	18
2.3. Oddziaływania najczęściej występujące w chemii supramolekularnej.	19
2.3.1. Wprowadzenie	19
2.3.2. Oddziaływania jonowe	19
2.3.3. Oddziaływania jon – dipol	20
2.3.4. Oddziaływania dipol – dipol	21
2.3.5. Wiązania wodorowe.....	21
2.3.5. Oddziaływania kation – układ elektronów π	24
2.3.6. Oddziaływania anion – układ elektronów π	25
2.3.7. Oddziaływania π - π – zjawisko π -stacking	26
2.3.8. Siły van der Waalsa.....	26
2.3.9. Inne słabe oddziaływania	27
2.3.10. Konkluzje	27
2.4. Podstawowe pojęcia chemii kombinatoryjnej	27
2.4.1. Wprowadzenie	27
2.4.2. Statyczna chemia kombinatoryjna (SCK).....	29
2.4.3. Dynamiczna chemia kombinatoryjna (DCK)	32
2.4.4. Konkluzje	35
2.5. Podsumowanie Części Literaturowej	35
3. BADANIA WŁASNE	37
3.1. Wprowadzenie	37
3.2. Synteza substratów i prekursorów makrocyklicznych poliamidów	38
3.2.1. Otrzymywanie diestru metylowego kwasu α,ω -dikarboksylowego 3.4	38
3.2.2. Synteza chlorowodorków α,ω -diamin.....	39
3.2.3. Synteza makrocyklicznych prekursorów	41
3.3. Synteza biblioteki wzorców makrocyklicznych poliamidów.....	43
3.3.1. Wstęp	43

3.3.2. Makrocykliczne poliamidy zawierające funkcję amidową w ramieniu lariatowym	43
3.3.3. Makrocykliczne poliamidy zawierające funkcję mocznikową w ramieniu lariatowym	47
3.4. Opracowanie metody oznaczania składu bibliotek kombinatoryjnych.....	49
3.5. Kalibracja detektora UV-Vis.....	50
3.6. Statyczne biblioteki kombinatoryjne tworzone przez związki makrocykliczne z funkcją amidową lub mocznikową w ramieniu lariatowym	53
3.6.1. Wprowadzenie	53
3.6.2. Układy nietemplatowane – linia amidowa.....	54
3.6.3. Układy nietemplatowane – linia mocznikowa.....	66
3.6.4. Układy templatowane TBA-H ₂ PO ₄ – linia amidowa.....	71
3.6.5. Układy templatowane – linia mocznikowa.....	80
3.6.5.1. TBA-H ₂ PO ₄ jako templat	80
3.6.5.2. Układy templatowane TBA-OAc.....	83
3.6.5.3. Układy templatowane TBA-OBz	87
3.7. Właściwości kompleksujące wybranych receptorów.....	90
3.7.1. Wprowadzenie	90
3.7.2. Badanie właściwości kompleksujących receptorów z funkcją amidową w łączniku lariatowym.....	91
3.7.4. Badanie właściwości kompleksujących receptorów z funkcją mocznikową w łączniku lariatowym.....	92
4. DYSKUSJA WYNIKÓW, PODSUMOWANIE I WNIOSKI.....	95
5. CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA	105
5.1. Uwagi ogólne.....	105
5.2. Synteza substratów	106
5.2.1. Synteza estru metylowego kwasu α,ω -dikarboksylowego	106
5.2.2. Synteza chlorowodorków α,ω -diamin.....	108
5.3. Synteza makrocyklicznych prekursorów	110
5.4. Synteza makrocyklicznych receptorów	115
5.4.1. Synteza makrocyklicznych poliamidów z funkcją amidową w ramieniu lariatowym.....	115
5.4.2. Synteza makrocyklicznych poliamidów z funkcją mocznikową w ramieniu lariatowym ..	128
5.5. Wykresy kalibracyjne.....	136
5.6. Wyniki analiz mieszanin kombinatoryjnych w układach amidowych oraz mocznikowych.....	138
5.6.1. Układy nietemplatowane – linia amidowa.....	138
5.6.2. Układy nietemplatowane – linia mocznikowa.....	148
5.6.3. Układy templatowane TBA-H ₂ PO ₄ – linia amidowa.....	152
5.6.4. Układy templatowane TBA-H ₂ PO ₄ – linia mocznikowa	162
5.6.5. Układy templatowane TBA-AcO – linia mocznikowa	166
5.6.6. Układy templatowane TBA-BzO – linia mocznikowa.....	170
5.7. Właściwości kompleksujące receptorów	174
5.7.1. Uwagi ogólne.....	174
5.7.2. Przebiegi miareczkowań ¹ H NMR	175
6. LITERATURA CYTOWANA.....	195

Zastosowanie receptorów typu niedomkniętych kryptandów
w badaniach procesów rozpoznania anionów
z użyciem technik chemii kombinatoryjnej

mgr Patryk Niedbała

Promotor: prof. dr hab. Janusz Jurczak

W ramach prezentowanej dysertacji postanowiłem zająć się problemem syntezy makrocyklicznych poliamidów z wykorzystaniem metody ICHOPAN II, z powodzeniem stosowanej w naszym Zespole. Następcza post-funkcjonalizacja, prowadzona przy zastosowaniu technik chemii kombinatoryjnej, daje możliwość otrzymania szerokiej gamy nowych receptorów anionów. Ponadto, dodatek do mieszaniny kombinatoryjnej odpowiedniej soli tetrabutylamoniowej, tzw. templaty, daje możliwość modulowania składu mieszaniny poreakcyjnej w układach konkurencyjnych.

Otrzymane przeze mnie makrocykliczne związki są zdolne do efektywnego kompleksowania anionów, m.in. karboksylanów oraz diwodorofosforanów, istotnych w wielu procesach biologicznych.

Analiza składu templatowanych mieszanin kombinatoryjnych dała możliwość wyselekcjonowania najbardziej efektywnych receptorów, których właściwości kompleksujące poddałem wstępnym badaniom, wykorzystując technikę miareczkowania kontrolowaną ^1H NMR.

The application of unclosed cryptand type receptors
in anion recognition studies
using combinatorial chemistry techniques

mgr Patryk Niedbała

Supervisor: prof. dr hab. Janusz Jurczak

In my PhD research I have focused attention on the synthesis of macrocyclic polyamides, using the ICHOPAN II method which was successfully applied in our Research Group. The subsequent post-functionalization, carried out with the use of combinatorial chemistry techniques, gives the possibility of receiving a wide range of new anion receptors. Moreover, the addition of appropriate tetrabutylammonium salt as a template to the combinatorial mixture gives the possibility of modulating composition of the reaction mixtures in the combinatorial systems.

Received macrocyclic compounds are capable of effective binding of anions, such as carboxylates and dihydrogen phosphates, important in many biological processes.

The composition analysis of templated combinatorial mixtures, gave the possibility of selection of the most effective receptors which binding properties were examined using the ^1H NMR titrations technique.

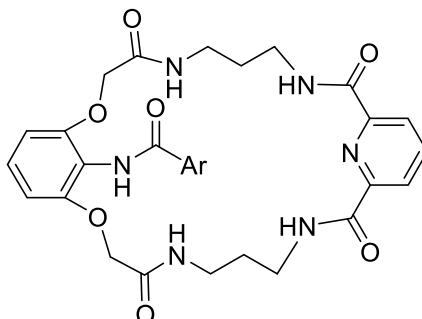
1. ZAŁOŻENIA I CEL PRACY

Niezwyczajnie intensywny rozwój chemii supramolekularnej rozpoczął się od odkryć Pedersena z lat 60-tych XX wieku.¹ Tematykę tę rozwinęli następnie Cram² oraz Lehn,^{3,4} za co w 1987 roku wszyscy trzej autorzy otrzymali Nagrodę Nobla.⁵⁻⁷ Badania Pedersena dotyczyły syntezy pierwszych nienaturalnych receptorów makrocyklicznych – eterów koronowych.⁸ Cram przedstawił natomiast możliwość otrzymywania receptorów podobnego typu w postaci czystych enancjomerów, dzięki czemu możliwe było rozwinięcie tematyki rozpoznania chiralnego.⁹⁻¹¹ Lehn, z kolei, dokonał syntezy pierwszych „niepłaskich” receptorów – kryptandów, a także wprowadził do nomenklatury pojęcie chemii supramolekularnej i związanych z nią pojęć i definicji.¹²

W niedługim czasie chemia supramolekularna znalazła zastosowanie w wielu bardzo intensywnie rozwijających się dziedzinach, m. in. w tworzeniu maszyn molekularnych oraz rozpoznaniu molekularnym kationów, anionów oraz cząsteczek obojętnych. Asocjacja dwóch indywidualności chemicznych odbywa się za pośrednictwem oddziaływań niekowalencyjnych, z których najważniejszą rolę odgrywają wiązania wodorowe, oddziaływania dipol-dipol, czy dipol-jon. Szybki rozwój tej dyscypliny spowodował konieczność poszukiwania nowych receptorów o odpowiednio zdefiniowanych właściwościach. Fakt ten potwierdzić może liczba opublikowanych monografii¹³ oraz przeglądów,¹⁴⁻²² traktujących o tej tematyce, a także przyznanie kolejnej Nagrody Nobla w 2016 roku trzem uczonym ją rozwijającym.

Badania prowadzone w Zespole VIII IChO PAN²³⁻²⁹ oraz w Pracowni Stereokontrolowanej Syntezy Organicznej UW,³⁰ wskazują na fakt, że obojętne elektrycznie makrocykliczne receptory mogą w sposób silny oraz z wysoką selektywnością kompleksować ujemnie naładowane cząsteczki gościa.

Niezwykle interesującą i godną kontynuacji była obserwacja, że związki makrocykliczne posiadające w swojej strukturze ramię lariatowe, przyłączone do jednego z pierścieniowych atomów węgla, są doskonałymi receptorami anionów (Rysunek 1.1).³¹



Rysunek 1.1.

W receptorach tego typu, aniony wiązane są w luce makrocyklicznej, a obecność ramienia lariatowego, posiadającego dodatkowe miejsce wiążące, daje możliwość modyfikowania właściwości kompleksujących takiej cząsteczki.

Powyższe rozważania, skojarzone z syntetycznymi możliwościami drzemiącymi w obszarze chemii kombinatoryjnej, zarówno w jej wariacie statycznym, jak i dynamicznym, otwierają dogodną drogę otrzymywania szerokiej gamy pożądanych nowych związków makrocyklicznych o określonych właściwościach, w stosunkowo niedługim czasie. Z tych powodów postanowiłem zająć się, w planowanej przeze mnie pracy doktorskiej, syntezą szeregu nowych receptorów lariatowych, wykorzystując techniki chemii kombinatoryjnej. Oczekiwałem przede wszystkim, że takie podejście umożliwi mi uzyskanie wielu nowych receptorów anionów, charakteryzujących się zdolnościami efektywnego wiązania cząsteczek gości, nawet w wysoce konkurencyjnych rozpuszczalnikach, jak na przykład w mieszaninie DMSO z wodą.

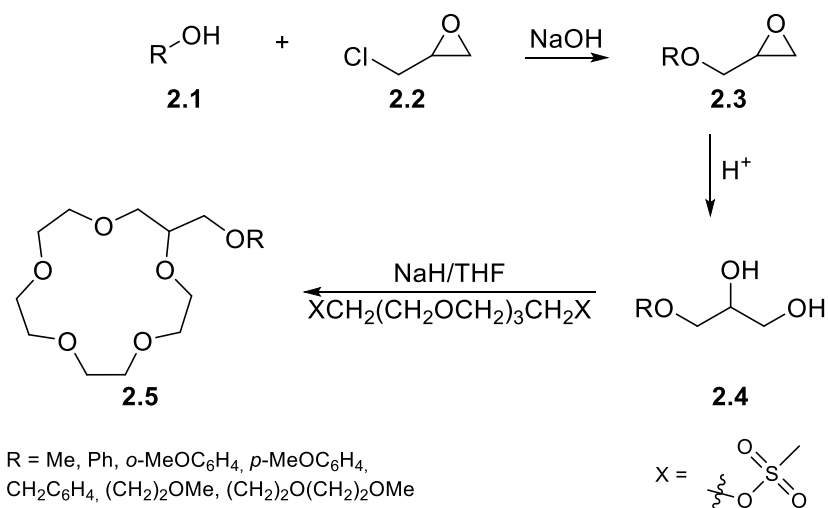
Po zrealizowaniu celów syntetycznych, zaplanowałem przeprowadzenie badań właściwości kompleksujących otrzymanych receptorów, wykorzystując głównie technikę miareczkowania pod kontrolą ^1H NMR.

W związku z powyższym, Część Literaturową niniejszej pracy postanowiłem poświęcić zagadnieniom związanym z syntezą oraz właściwościami związków lariatowych, a także zastosowaniem metod chemii kombinatoryjnej do otrzymywania związków makrocyklicznych.

2. CZĘŚĆ LITERATUROWA

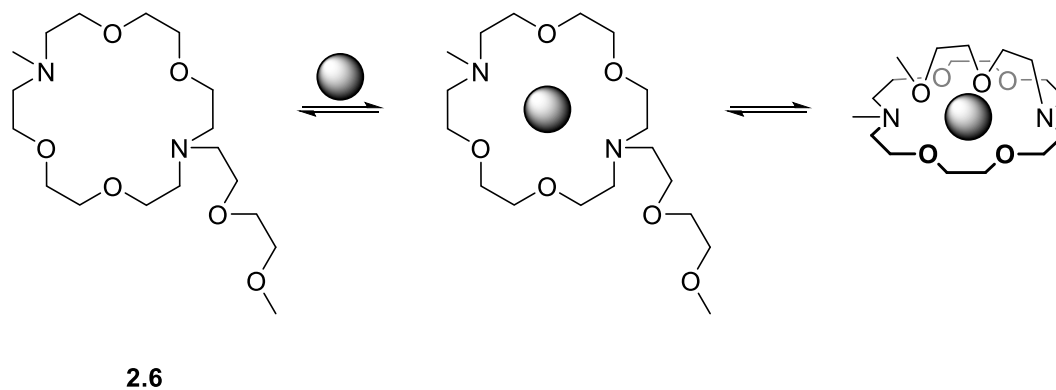
2.1. Wstęp: Od związków lariatowych do niedomkniętych kryptandów

Na początku lat 80-tych XX wieku, do nomenklatury chemicznej wprowadzone zostało określenie opisujące nowy typ związków chemicznych, odnoszące się do obecności w ich strukturze dodatkowego ramienia, biorącego udział w kompleksowaniu kationów metali alkalicznych oraz ziem alkalicznych. Związki lariatowe (hiszp. *la reata*), oznaczające lasso, jako pierwszy zaprezentował Gokel.³² Nazwa sugeruje ideę, w której makropierścień tworzy swojego rodzaju pętlę, a ramię stanowi linię utrzymującą kompleksowany kation. Związki te charakteryzują się zatem większą sztywnością oraz zdolnością do preorganizacji makrocyklu, a także możliwością dodatkowej stabilizacji oraz elastyczności, co umożliwia szybkie i efektywne wiązanie kationu. Przedstawione przez Gokela etery koronowe typu **2.5** zawierały konformacyjnie mobilne ramię, umożliwiające takie wzmocnienie kompleksowania. W strukturze ramienia lariatowego znajdowały się zarówno lipo- jak i hydrofilowe ugrupowania, co zostało przedstawione na Schemacie 2.1.



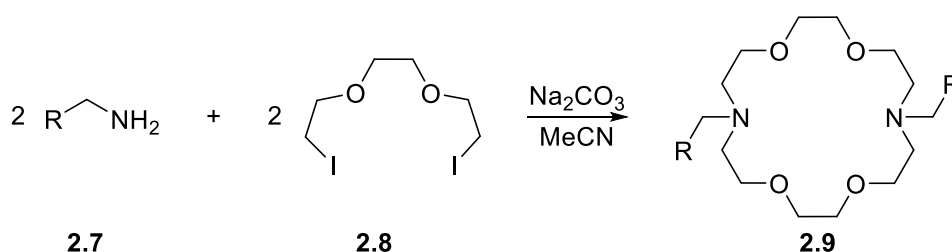
Schemat 2.1.

Nazwa „etry lariatowe” odnosi się do pochodnych eterów koronowych, np. **2.6**, zawierających w swojej budowie elementy zaprojektowane w celu wzmocnienia właściwości kompleksujących kationów metali (Schemat 2.2.).



Schemat 2.2.

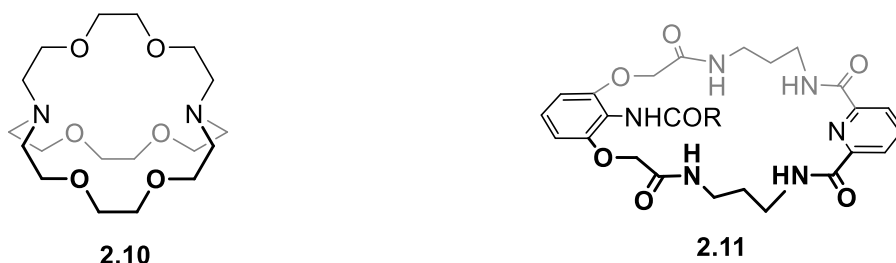
Koncepcja eterów lariatowych została poszerzona o związki typu **2.9** zawierające dwa mobilne ramiona – tzw. BiBLE (ang. *BiBracchial Lariat Ether*). Pozwalają one na jeszcze efektywniejsze osłonięcie kompleksowanego kationu.³³ Synteza eterów typu **2.9** została przedstawiona na Schemacie 2.3.



Schemat 2.3.

W Zespole VIII IChO PAN, kilka lat temu, została opublikowana praca opisująca badania kompleksowania anionów, w której do terminologii chemicznej wprowadzono nową klasę związków – tzw. niedomknięte kryptandy typu **2.11** (ang. *Unclosed Cryptands*), które w pełni wpisują się w strukturę związków lariatowych.³¹

W niedomkniętych kryptandach ramię lariatowe skierowane jest do wnętrza makropierścienia, co czyni ich strukturę podobną do struktury kryptandów (np. **2.10**). Porównanie struktur klasycznych kryptandów z niedomkniętymi kryptandami przedstawia Rysunek 2.1.



Rysunek 2.1.

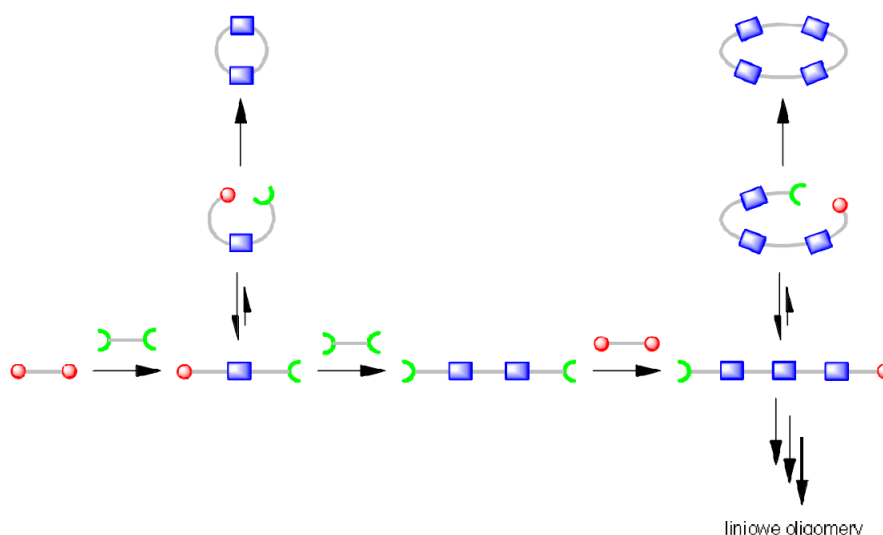
Ramię lariatowe może zawierać w swojej strukturze akceptory lub/i donory wiązań wodorowych, z których te drugie odgrywają kluczową rolę w procesach kompleksowania anionów. W cząsteczce niedomkniętego kryptandu funkcja oddziałująca z anionem jest usytuowana precyzyjnie, dzięki czemu może działać kooperatywnie z donorami i akceptorami wiązań wodorowych, znajdującymi się w makropierścieniu.

Dalsza część mojego eseju literaturowego dotyczyć będzie technik wykorzystywanych w procesach makrocyklizacji oraz rodzajów oddziaływań, które występują w procesach kompleksowania.

2.2. Techniki używane w procesach makrocyklizacji

2.2.1. Wprowadzenie

Synteza układów makrocyklicznych czerpie z szerokiego arsenału różnych rodzajów reakcji chemicznych. Wyjątkowo często wykorzystywane są reakcje amidowania, estryfikacji, iminowania, *O*- i *N*-alkilowania, a także metateza olefin z zamknięciem pierścienia – RCM. Typowy proces otrzymywania związków makrocyklicznych przedstawiony został na Schemacie 2.4.



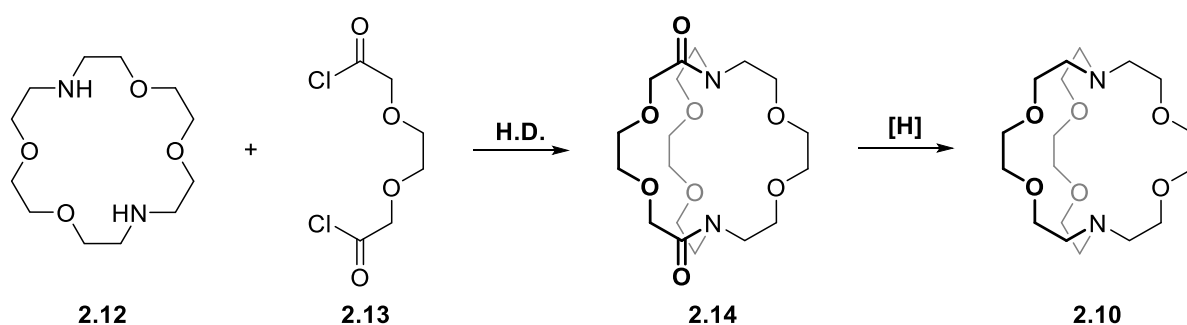
Schemat 2.4.

Oczekiwany produkt makrocykliczny otrzymać można na dwa sposoby. Pierwszy z nich polega na minimalizowaniu prawdopodobieństwa spotkania się dwóch cząsteczek w procesie międzycząsteczkowym. Wykorzystywane są przy tym techniki dużego rozcieńczenia, a także wysokich ciśnień. Drugą metodą jest natomiast wymuszenie odpowiedniej konformacji prekursora, która jest korzystna dla zamknięcia makropierścienia; realizuje się to poprzez dodanie templaty, samoorganizację pod wpływem rozpuszczalnika lub przez wykorzystanie wysokiego ciśnienia.

2.2.2. Technika dużych rozcieńczeń – H.D.

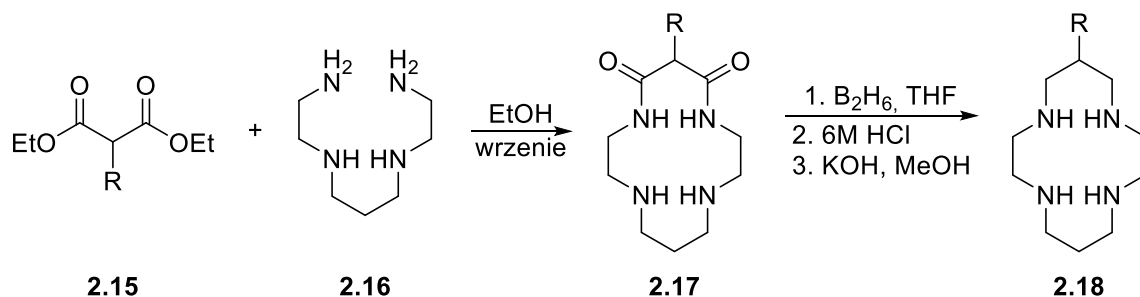
Technika H.D. (ang. *High Dilution*) po raz pierwszy zastosowana została przez Ruggiego³⁴ na początku XX wieku. Jej głównym założeniem jest konieczność utrzymywania, podczas całego procesu makrocyklizacji, bardzo niskiego stężenia liniowych substratów, sięgającego 10^{-5} M. Efektem takiego postępowania jest zminimalizowanie prawdopodobieństwa reakcji międzycząsteczkowych pomiędzy reagentami oraz związkami pośrednimi. Tymczasem promowane są reakcje wewnątrzcząsteczkowe, w wyniku których otrzymywane są oczekiwane produkty makrocykliczne. Technicznie metoda ta polega na dodawaniu ze stałą prędkością do bezwodnego rozpuszczalnika równomolowych ilości reagentów – zazwyczaj α,ω -diamin oraz α,ω -dichlorków kwasowych lub α,ω -diestrów.

Najważniejszym warunkiem jest, aby zarówno rozpuszczalnik, jak i substraty były wysokiej czystości, ponieważ wprowadzane do układu zanieczyszczenia mogą promować powstawanie produktów liniowych. Technika dużych rozcieńczeń była wielokrotnie, z powodzeniem wykorzystywana w procesach syntezy szerokiej gamy związków makrocyklicznych – między innymi diazokoronandów oraz kryptandów.^{19,35–37} Na przykład, Lehn ze współpracownikami otrzymał prekursor kryptandów [2.2.2] - bicykliczny diamid **2.14** poprzez reakcję diazokoronandu **2.12** z dichlorkiem kwasowym **2.13** (Schemat 2.5.).

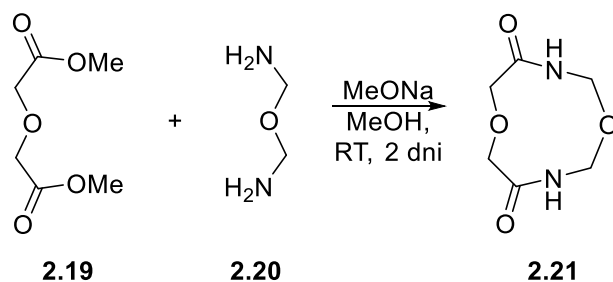


2.2.3. Techniki wykorzystujące samoorganizację pod wpływem rozpuszczalnika

W literaturze odnaleźć można prace Tabushiego przedstawiające reakcje makrocyklizacji poprzez podwójne amidowanie estrów etylowych kwasów dikarboksylowych.^{38,39} Zespół Tabushiego zaprezentował metodę syntezy związków makrocyklicznych, nie wymagającą wykorzystania technik dużych rozcieńczeń (Schemat 2.6.). Polegała ona na reakcji pochodnej malonianu dietylu **2.15** z diaminą **2.16**, prowadzonej we wrzącym etanolu, w wyniku której autorzy otrzymali diamid **2.17**, a po następczej redukcji borowodorem, pożądany produkt **2.18**. Wydajność tej metody nie była jednak zbyt wysoka.

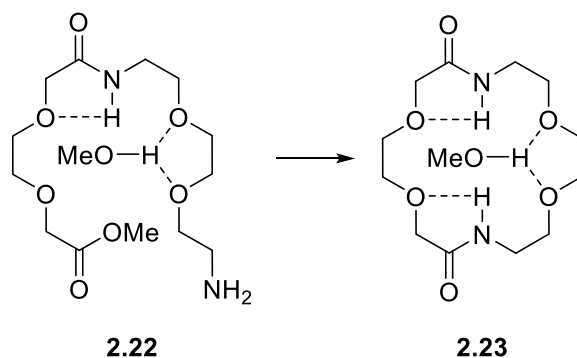


Na podstawie badań Tabushiego opracowana została w Zespole VIII IChO PAN znacznie wydajniejsza metoda makrocyklizacji, nazwana ICHOPAN II.^{40,41} Technika ta polega na reakcji estrów metylowych kwasów dikarboksylowych, np. **2.19** z α,ω -diaminami typu **2.20** przy użyciu metanolu jako rozpuszczalnika oraz z dodatkiem metanolanu sodu. Reakcja ta prowadzi z dobrymi wydajnościami do oczekiwanej pochodnej **2.21** i realizowana jest w temperaturze pokojowej, a stężenie reagentów mieści się w przedziale 0.05 – 0.10 M (Schemat 2.7.).



Schemat 2.7.

Wysoka wydajność tego procesu związana jest z możliwością utworzenia gęstej sieci wiązań wodorowych pomiędzy cząsteczkami metanolu a heteroatomami pochodzącymi z substratów. Sieć ta jest bardziej gęsta w przypadku metanolu i estrów dimetylowych w porównaniu z warunkami Tabushiego (etanol i estry etylowe). Ponadto, metoda ta charakteryzuje się korzystną, dla procesu tworzenia wiązań wodorowych, temperaturą pokojową w porównaniu z metodą prowadzoną w temperaturze wrzenia etanolu. Efektem tego procesu jest możliwość przyjęcia przez cząsteczkę pośredniego aminoestru konformacji pseudopierścieniowej **2.22** (Schemat 2.8.), co skutkuje wysoką wydajnością produktu cyklicznego **2.23**. Dodatek metanolanu sodu jest konieczny w przypadku estrów o zmniejszonej reaktywności.⁴²

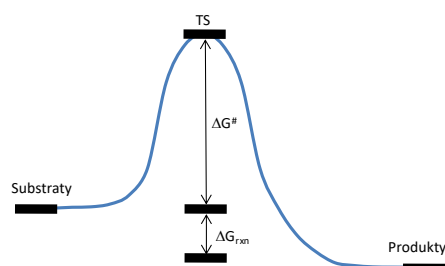


Schemat 2.8.

Zaobserwowano, że w rozpuszczalnikach aprotonowych oraz przy użyciu substratów o nierównomiernie rozmieszczonych heteroatomach, wydajność makrocyclizacji drastycznie spadała. Kolejnym dowodem wskazującym na wpływ wiązań wodorowych na preorganizację prekursora jest spadek wydajności ze wzrostem temperatury reakcji. Przypominam, że reakcje makrocyclizacji w warunkach Tabushiego prowadzone były w temperaturze wrzenia etanolu.

2.2.4. Technika wysokich ciśnień – wspomaganie procesów preorganizacyjnych

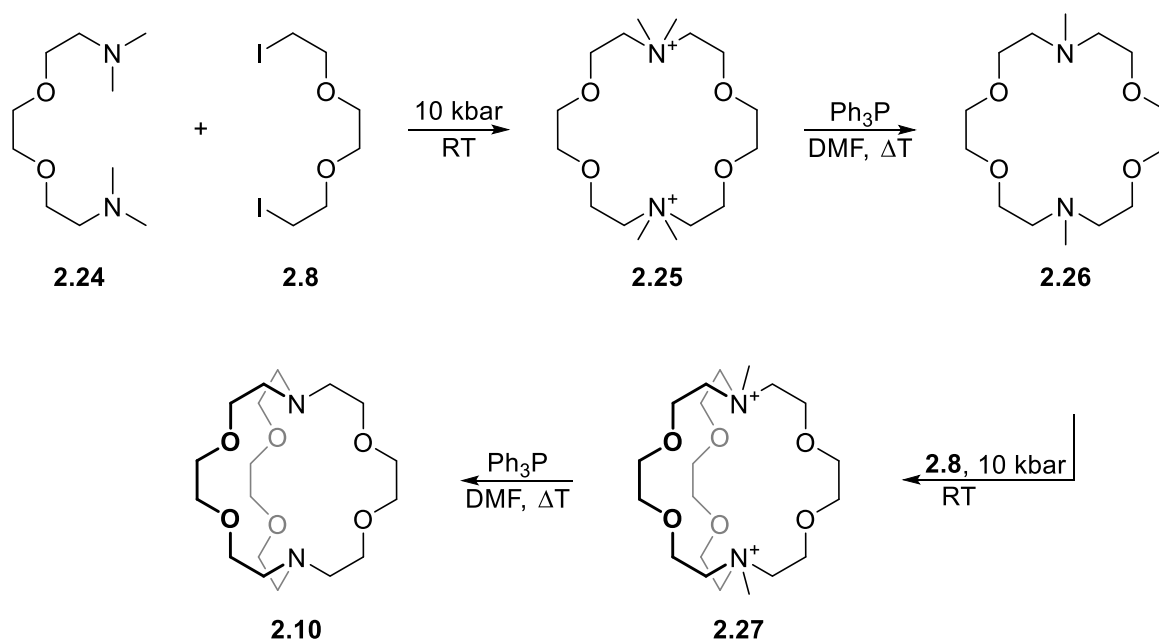
W technice tej wykorzystywane jest ciśnienie rzędu kilku do kilkunastu kilobarów. Obok temperatury, ciśnienie jest jednym z ważniejszych czynników wpływających na kierunek przebiegu reakcji chemicznych. Wzrost ciśnienia, pod którym prowadzona jest reakcja, powoduje zwiększenie lepkości mieszaniny reakcyjnej, co z kolei powoduje obniżenie szybkości procesów dyfuzyjnych. W związku z tym zmniejszona jest szansa na spotkanie się dwóch cząsteczek liniowych substratów lub liniowych związków pośrednich. Ponieważ zmniejszona jest częstotliwość zderzeń międzycząsteczkowych, promowane są reakcje wewnątrzcząsteczkowe. Dzięki temu możliwe jest uzyskanie związków makrocyclicznych z bardzo dużymi wydajnościami oraz o wysokim stopniu czystości. Stosowanie techniki wysokociśnieniowej jest również korzystne ze względów entropowych, które są istotne dla procesów preorganizacji. Na kierunek reakcji wpływa wartość objętości aktywacji - ΔV^\ddagger . Określa ona różnicę pomiędzy molowymi objętościami stanu przejściowego (V_{TS}) oraz substratów (V_S), co przedstawia wykres na Rysunku 2.2. Reakcje charakteryzujące się ujemną wartością objętości aktywacji ($\Delta V^\ddagger < 0$) są w warunkach wysokiego ciśnienia przyspieszane.^{43,44} Typowe urządzenie do syntezy pod wysokim ciśnieniem przedstawia Rysunek 2.2.



$$\Delta V^\ddagger = V_{TS} - V_S$$

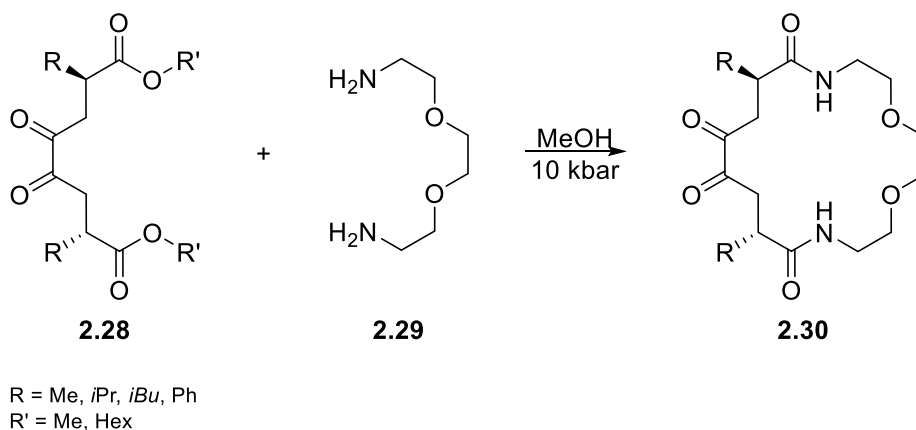
Rysunek 2.2.

W Zespole VIII IChO PAN techniki wysokociśnieniowe wykorzystywane są z powodzeniem od lat 80-tych XX wieku. Doskonałym przykładem takiej reakcji jest synteza czwartorzędowych soli amoniowych z trzeciorzędowych amin (Schemat 2.9).⁴⁵⁻⁴⁷ Trzeciorzędową diaminę **2.24** oraz diiodek **2.8** poddano reakcji pod ciśnieniem 10 kilobarów, w wyniku czego otrzymano czwartorzędową sól **2.25**, która po demetylowaniu pod wpływem trifenylfosfiny dała odpowiedni diazakoronand **2.26**. Powtórzenie poniższej procedury ze związkiem **2.26** prowadzi do otrzymania kryptandu **2.10**.



Schemat 2.9.

Techniki wysokociśnieniowe wykorzystane zostały również w syntezie chiralnych związków makrocyclicznych. Jurczak i współpracownicy⁴⁸ przeprowadzili reakcje chiralnych diestrów pod ciśnieniem 10 kbar z dobrymi wydajnościami, sięgającymi 60% (Schemat 2.10.). Działanie odpowiednim estrem **2.28** na diaminę **2.29** pod wysokim ciśnieniem umożliwiło otrzymanie chiralnego makrocyklu **2.30**.

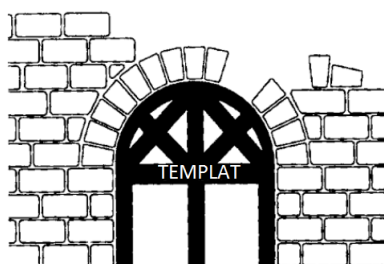


Schemat 2.10.

2.2.5. Techniki templatowe

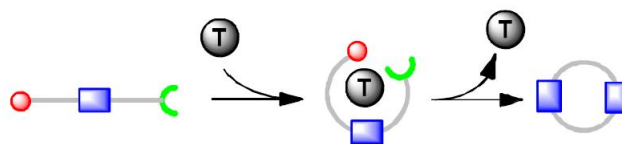
2.2.5.1. Templaty kationowe

Słowo „templat” wywodzi się z architektury średniowiecznej. Oznaczał on pewnego rodzaju formę, stosowaną tymczasowo, podczas tworzenia konstrukcji budowlanych. Po zakończeniu budowy templat był usuwany – Rysunek 2.3.⁴⁹



Rysunek 2.3.

W chemii supramolekularnej pojęcie to zostało po raz pierwszy wykorzystane przez Buscha w 1963 roku.⁵⁰ W odniesieniu do chemii „templat” oznacza indywidualne chemiczne, faworyzujące wytworzenie ściśle określonego, jednego, zazwyczaj cyklicznego produktu – Schemat 2.11. Templaty wpływają na reagenty w wyniku tzw. słabych oddziaływań typu dipol-dipol, dipol-jon,⁵¹ oddziaływań typu $\pi - \pi$, czy również wiązań wodorowych.⁵²



Schemat 2.11.

Aby templat spełniał swoją rolę zgodnie z jego przeznaczeniem, musi charakteryzować się określonymi właściwościami, do których należą:

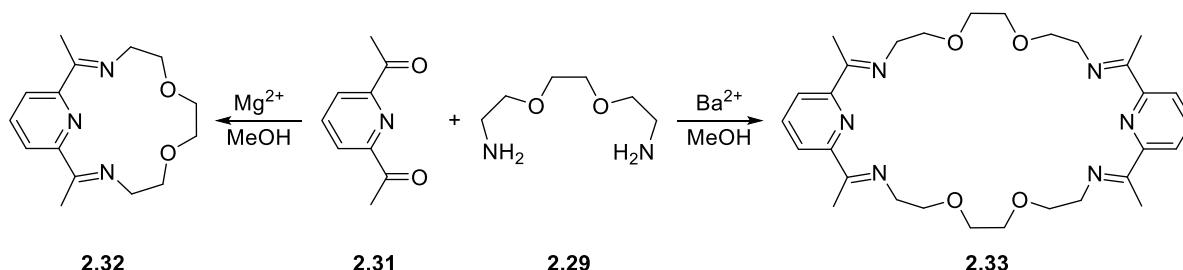
- ◆ usprawnienie przyjęcia przez reagenty odpowiedniego usytuowania w przestrzeni (odpowiedniej konformacji) – zwiększa to prawdopodobieństwo reakcji w oczekiwanym kierunku;
- ◆ wysoka selektywność – powstanie tylko jednego z możliwych produktów jest faworyzowane;
- ◆ zwiększenie szybkości reakcji poprzez promowanie oddziaływania pomiędzy reagentami;
- ◆ możliwość łatwego oddzielenia templaty od produktu po zakończeniu reakcji.

W klasycznym ujęciu wyróżnić można templaty kinetyczne oraz termodynamiczne.^{53,54} Templaty kinetyczne wykorzystywane są w reakcjach nieodwracalnych. Ich działanie polega na stabilizowaniu wszystkich kluczowych przemian, które prowadzą do powstania oczekiwanego produktu. Templatami takimi mogą być zarówno cząsteczki obojętne jak i naładowane (kationy oraz aniony). Do najczęściej stosowanych oraz najlepiej poznanych należą templaty kationowe.⁴⁹

Templaty termodynamiczne mają natomiast zastosowanie w reakcjach odwracalnych. Działają one poprzez przesunięcie stanu równowagi na korzyść oczekiwanego produktu, tym samym promują one przemiany, które do niego prowadzą.

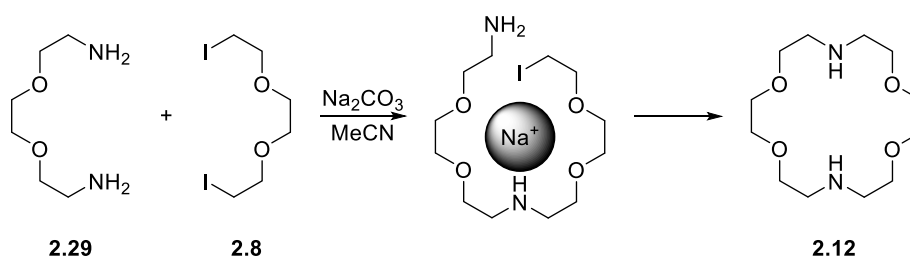
Przesunięcie stałej szybkości reakcji to nie wszystko. Wykorzystywanie templatów o różnej wielkości, daje możliwość otrzymywania produktów cyklicznych o różnej stechiometrii. Fakt taki zaobserwować można w reakcji kondensacji Schiffa związków dikarbonylowych z diaminami,⁵⁵ np. diketon **2.31** z diaminą **2.29** (Schemat 2.12.).

Użycie jako templaty mniejszego kationu magnezowego daje możliwość uzyskania związku makrocyklicznego **2.32** o stechiometrii 1:1. Natomiast zastosowanie większego kationu Ba^{2+} umożliwiła otrzymanie w przewadze produktu o stechiometrii 2:2 – związku makrocyklicznego **2.33** (Schemat 2.12.).



Schemat 2.12.

Klasyczny przykład kationowego templaty kinetycznego przedstawili jako pierwsi Kulstad i Malmsten^{56–58} w syntezie diazaboronandu **2.12**, wychodząc z diaminy **2.29** oraz diiodku alkilowego **2.8**. W zależności od węglanu odpowiednio dobranego metalu alkalicznego, autorzy otrzymywali diametralnie różne wydajności makrocyklizacji, co bezpośrednio związane było z wielkością kationu metalu. Najbardziej wydajnie omawiana reakcja zachodziła przy użyciu węglanu sodu (Schemat 2.13.).

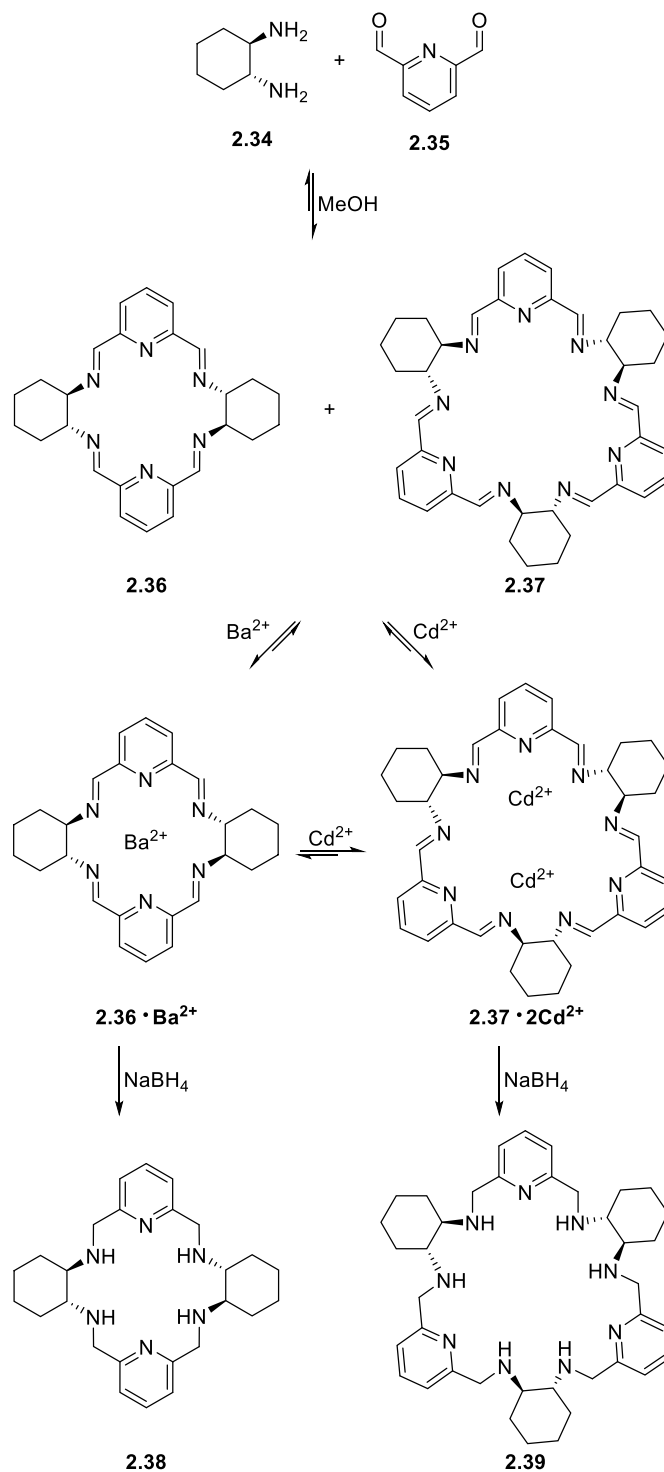


Schemat 2.13.

Kationowy templat termodynamiczny został natomiast zaprezentowany przez Gotora.⁵⁹ Autorzy porównali wpływ kationów baru oraz kadmu na stechiometrię reakcji (*R,R*)-1,2-cykloheksylodiaminy (**2.34**) z pirydyno-2,6-karbodialdehydem (**2.35**), przedstawione na Schemacie 2.14. W przypadku reakcji prowadzonej bez templaty powstawała mieszanina produktów, składająca się z dimeru **2.36** oraz trimeru **2.37**.



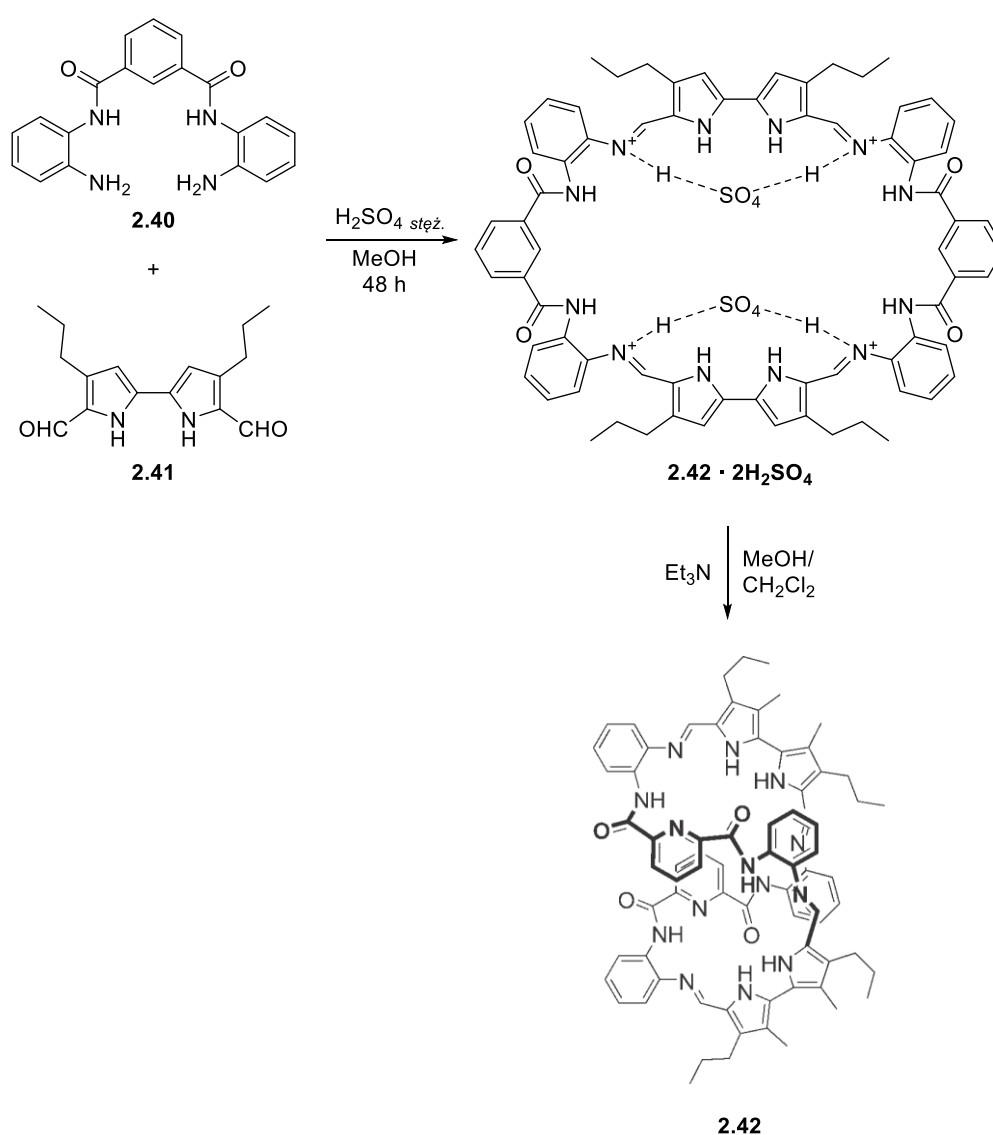
Dodatek soli Ba^{2+} skutkował otrzymaniem wyłącznie dimeru **2.36**, natomiast reakcja prowadzona w obecności Cd^{2+} prowadziła do powstania tylko trimeru **2.37**, oba w postaci kompleksów z odpowiednimi solami. W wyniku redukcji borowodorkiem sodowym otrzymano czyste, nasycone związki makrocykliczne, odpowiednio mniejszy **2.38** (z dimeru) i większy **2.39** (z trimeru).



Schemat 2.14.

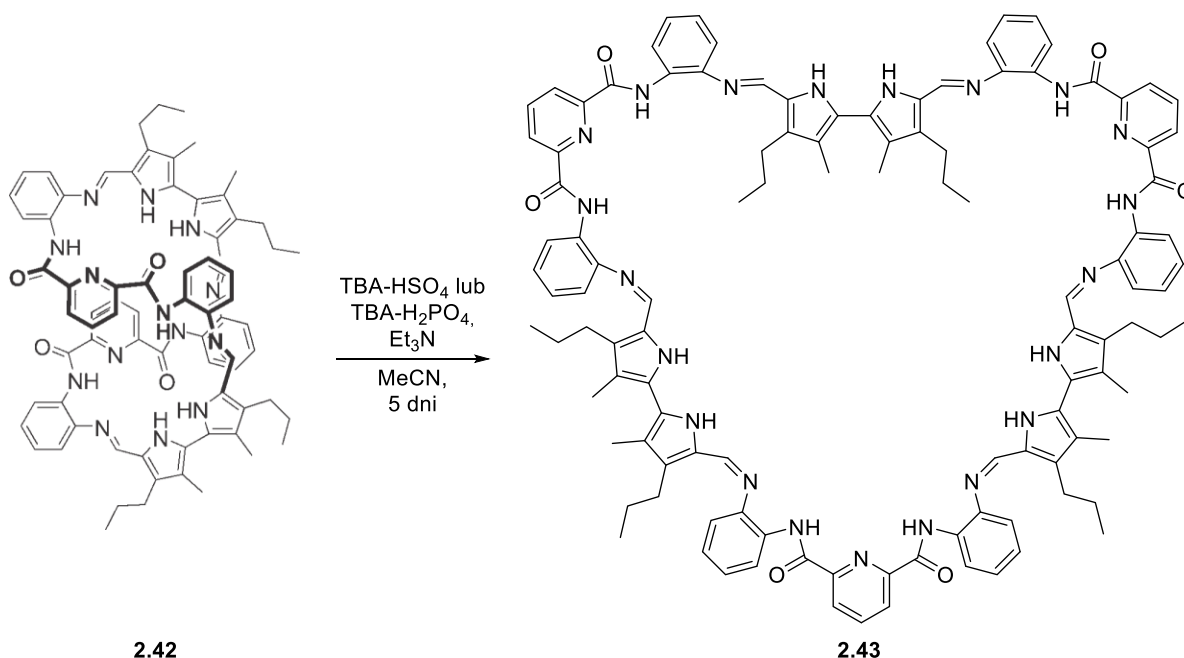
2.2.5.2. Templaty anionowe

W porównaniu do reakcji templatowanych kationami, wykorzystanie anionów jako templatów jest znacznie mniej popularne w literaturze. Sessler i współpracownicy przedstawili reakcję makrocyklizacji przy wykorzystaniu reakcji iminowania w obecności anionu siarczanowego⁶⁰ (Schemat 2.15.). Reakcję diaminy **2.40** z dialdehydem **2.41** prowadzono w metanolu przez 48 godzin, w wyniku czego otrzymano kompleks makrocyklu **2.42** z dwoma cząsteczkami kwasu siarkowego. Działanie trietyloaminą pozwala na łagodne uwolnienie templatów i oczywiście samego produktu **2.42**.



Schemat 2.15.

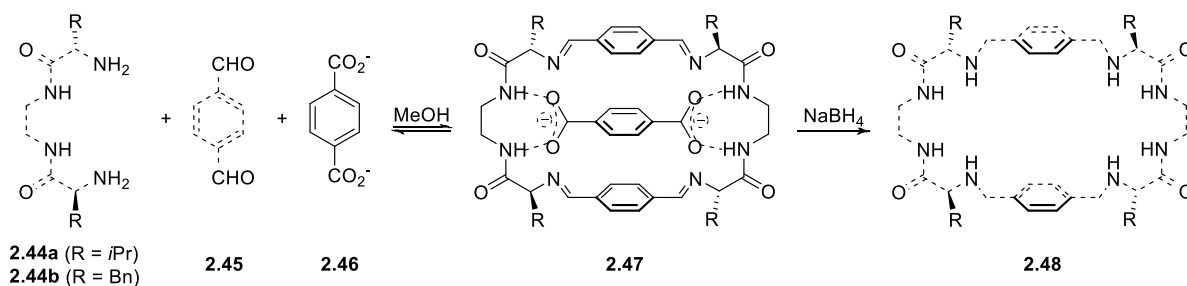
Autorzy wskazują, że jedynie w przypadku użycia kwasu siarkowego (VI) możliwe było otrzymanie czystego makrocyklu **2.42** o stechiometrii 2:2. Wykorzystanie innych kwasów – HCl, HBr, CH₃CO₂H, CF₃CO₂H lub H₃PO₄, prowadziło do uzyskania związków makrocyklicznych o wyższej stechiometrii, a nawet do powstania oligomerów liniowych.



Schemat 2.16.

Dzięki odwracalności reakcji iminowania autorzy, działając na związek makrocykliczny **2.42** wodorosiarczanem lub diwodorofosforanem w postaci ich soli tetrabutylamoniowych, byli w stanie wydzielić czysty produkt makrocykliczny **2.43** o stechiometrii (3:3) (Schemat 2.16.).

Kolejny przykład templatowania anionami zaprezentował Luis.⁶¹ Także w tym przypadku autorzy wykorzystywali reakcję iminowania aldehydu tereftalowego (**2.45**) pochodnymi aminy **2.44**. Tym razem jednak w roli templaty występował tereftalan *bis*-TBA **2.46**, co przedstawiono na Schemacie 2.17. W tym przypadku, w wyniku redukcji kompleksu templatowego **2.47** powstał nasycony związek makrocykliczny **2.48** z wydajnością przekraczającą 60%.

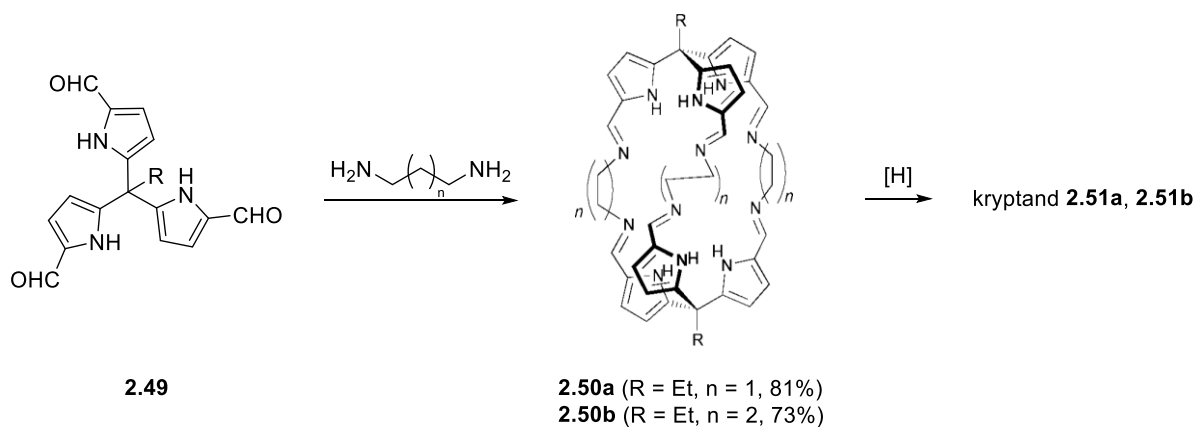


R = *i*-Pr, Bn

Schemat 2.17.

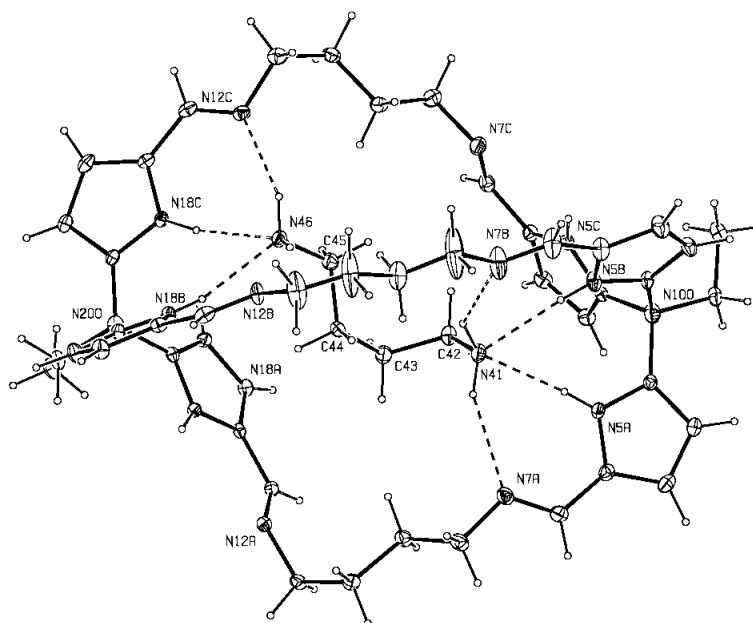
2.2.5.3. Templaty elektrycznie obojętne

Bardzo ciekawy przykład reakcji templatowanej cząsteczką obojętną przedstawiony został przez Foxa oraz Beera.⁶² Templat, którym jest tutaj α,ω -diamina o odpowiedniej długości łańcucha, jest równocześnie substratem w zachodzącej reakcji kondensacji Schiffa. W wyniku reakcji trialdehydu **2.49** z 1,3-diaminopropanem lub 1,4-diaminobutanem, autorzy otrzymali kryptandy iminowe typu **2.50** z bardzo dobrymi wydajnościami. Następcza redukcja pozwoliła na otrzymanie kryptandów **2.51a** i **2.51b** (Schemat 2.18.).



Schemat 2.18.

Potwierdzeniem działania diaminy jako templaty jest Rentgenowska Analiza Strukturalna (RAS) kompleksów kryptandu **2.51b**, zaprezentowanych przez autorów (Rysunek 2.4.). Po zakończeniu reakcji templat jest wmywany z kryptandu z wykorzystaniem metanolu.



2.51b

Rysunek 2.4.

2.2.6. Konkluzje

Zaprezentowany powyżej rozdział, ilustrowany licznymi przykładami, przedstawia techniki wykorzystywane w procesach syntezy związków makrocyklicznych. Dokonany został przegląd najważniejszych metod stosowanych we współczesnej syntezie związków makrocyklicznych. Naturalnie, planując syntezę tego typu związków, wykorzystać możemy więcej niż jedną z przedstawionych technik, wspomagając je innymi. Techniki te znajdują zastosowanie w Chemii Kombinatorycznej, zarówno w jej wariacie statycznym jak i dynamicznym. W dalszych rozdziałach przedstawiony zostanie przegląd rodzajów oddziaływań charakterystycznych dla chemii supramolekularnej oraz wprowadzenie do idei Chemii Kombinatorycznej.

2.3. Oddziaływania najczęściej występujące w chemii supramolekularnej

2.3.1. Wprowadzenie

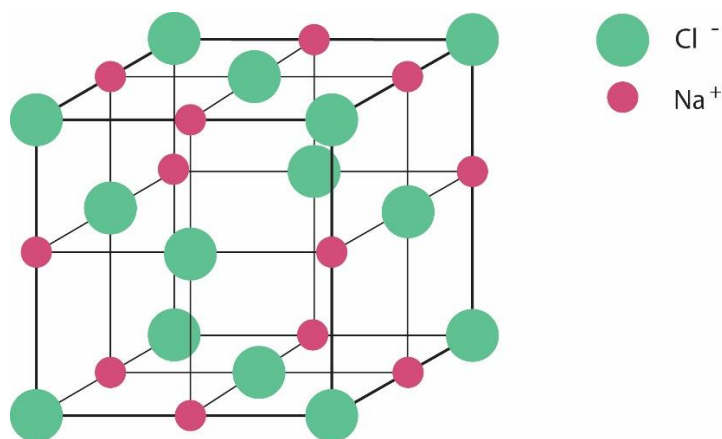
Rozpatrując układy supramolekularne ważnym jest, aby zwrócić uwagę na wzajemne oddziaływania wszystkich molekuł. Interakcje odnoszą się zarówno do gościa i gospodarza, jak i do ich otoczenia, np. solwatacja, parowanie jonów, oddziaływania w fazie gazowej, itp. Ogólnie rzecz biorąc, w chemii supramolekularnej wykorzystywane są wiązania niekowalencyjne. Określenie „niekowalencyjne” obejmuje jednak niestety szeroki zakres oddziaływań. Należą do nich przede wszystkim:⁶³

- ◆ oddziaływania jonowe (elektrostatyczne),
- ◆ oddziaływania typu jon-dipol,
- ◆ oddziaływania typu dipol-dipol,
- ◆ wiązania wodorowe,
- ◆ oddziaływania kation – układ elektronów π ,
- ◆ oddziaływania anion – układ elektronów π ,
- ◆ zjawisko π -stacking,
- ◆ siły van der Waalsa,
- ◆ inne oddziaływania.

2.3.2. Oddziaływania jonowe

Siła wiązania jonowego jest porównywalna z wiązaniem kowalencyjnym. Energia takiego wiązania wynosi $100 - 350 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$, i maleje ona wraz z kwadratem odległości pomiędzy ładunkami. Ładunki tworzące oddziaływanie jonowe często nie są punktowe, ale obejmują znaczny fragment cząsteczki. Klasycznym jonowym związkiem jest chlorek sodu. Struktura jego kryształu ma budowę sześcienną kratownicy, w której każdy kation Na^+ otoczony jest przez sześć anionów Cl^- , co zostało przedstawione na Rysunku 2.5.

Bezspornie NaCl nie jest związkiem supramolekularnym, nie mniej jednak struktura tej prostej jonowej molekuly obrazuje w jaki sposób kation Na^+ może organizować sześć komplementarnych atomów donorowych Cl^- w celu zmaksymalizowania niekwalencyjnych oddziaływań jon – jon. Tak utworzona struktura rozpada się w roztworze, co związane jest z solwatacją.



Rysunek 2.5.

2.3.3. Oddziaływania jon – dipol

Przykładem wiązania jon – dipol jest oddziaływanie jonu takiego jak Na^+ z polarną cząsteczką, np. wodą (Rysunek 2.6.). Siła takiego wiązania zawiera się w przedziale około 50 – 200 $\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$. Tego typu oddziaływania obserwowane są zarówno w ciele stałym, jak również w roztworze. Oczywiście, supramolekularnym analogiem tego zjawiska jest kompleksowanie kationów metali alkalicznych przez makrocycliczne etery koronowe, gdzie eterowe atomy tlenu odgrywają tę samą rolę, co polarne cząsteczki wody.

Wolne pary elektronowe na atomach tlenu przyciągane są przez dodatni ładunek kationu. Struktura została zaprezentowana na Rysunku 2.6. Do tego rodzaju wiązań zaliczane są również oddziaływania koordynacyjne.



Rysunek 2.6.

2.3.4. Oddziaływania dipol – dipol

Dwa dipole mogą się ustawić względem siebie prostopadle (Rysunek 2.7a.), bądź też równoległe (Rysunek 2.7b.). Energia tego rodzaju oddziaływań zawiera się w przedziale 5 – 50 kJ · mol⁻¹. Związki organiczne wykazują tego typu oddziaływania w ciele stałym, jednak w roztworze oddziaływania dipol – dipol są stosunkowo słabe. Ich szczególnym przypadkiem są wiązania wodorowe, które omówię osobno.



Rysunek 2.7.

2.3.5. Wiązania wodorowe^{64–66}

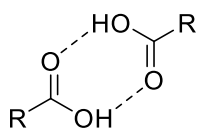
Oddziaływania wodorowe mają olbrzymi wpływ na właściwości biorących w tym procesie związków. Silne oddziaływania wodorowe w wodzie powodują, że jej temperatura wrzenia sięga 100°C. Oddziaływania wodorowe mogą być traktowane jako szczególny typ oddziaływań dipol – dipol, w których atom wodoru, połączony z elektroujemnym atomem, przyciągany jest do sąsiedniej cząsteczki dipola.

Wiązania wodorowe zapisuje się zwykle w postaci D – H ... A. Dotyczą one atomu wodoru przyłączonego do elektroujemnego atomu, takiego jak O lub N, jako donora (D) i podobnego elektroujemnego atomu, posiadającego wolną parę elektronową – akceptora (A).

Istotne w chemii organicznej są także oddziaływania wodorowe obejmujące atomy wodoru związane z atomem węgla zamiast atomu elektroujemnego (wartości elektroujemności: C: 2.55, H: 2.20, N: 3.04, O: 3.44).

Ze względu na stosunkowo silną i wysoce ukierunkowaną naturę wiązań wodorowych, traktuje się je jako uniwersalne w chemii supramolekularnej.⁶⁷ Siła klasycznych oddziaływań wodorowych waha się zazwyczaj w przedziale 4 – 60 kJ · mol⁻¹, chociaż niektóre bardzo silne kwasy, takie jak HF₂⁻, wykazują wiązania wodorowe o sile nawet do 120 kJ · mol⁻¹.

Doskonałym przykładem oddziaływań wodorowych w chemii jest tworzenie się dimerów kwasów karboksylowych (Rysunek 2.8.). Utworzenie dimeru powoduje przesunięcie rozciągających drgań OH w podczerwieni z częstotliwości około 3400 cm^{-1} do około 2500 cm^{-1} , czemu towarzyszy znaczne poszerzenie i wzmocnienie sygnału. Zazwyczaj powiązane wodorowo atomy $\text{O} \cdots \text{O}$ oddalone są od siebie o około $2.5 - 2.8\text{ \AA}$, chociaż wspomniane efekty spektralne występują nawet przy odległości powyżej 3.0 \AA .



Rysunek 2.8.

Wiązania wodorowe są wszechobecne w chemii supramolekularnej. Są one odpowiedzialne za kształt wielu białek, tworzą się pomiędzy enzymami oraz ich substratami, a także wspólnie z oddziaływaniami $\pi - \pi$ odpowiadają za powstawanie podwójnej helisy DNA.

Wiązania wodorowe występują w szerokim zakresie długości, wytrzymałości i geometrii. Ze względu na siłę wiązania mogą być podzielone na trzy główne kategorie, opisane poniżej.

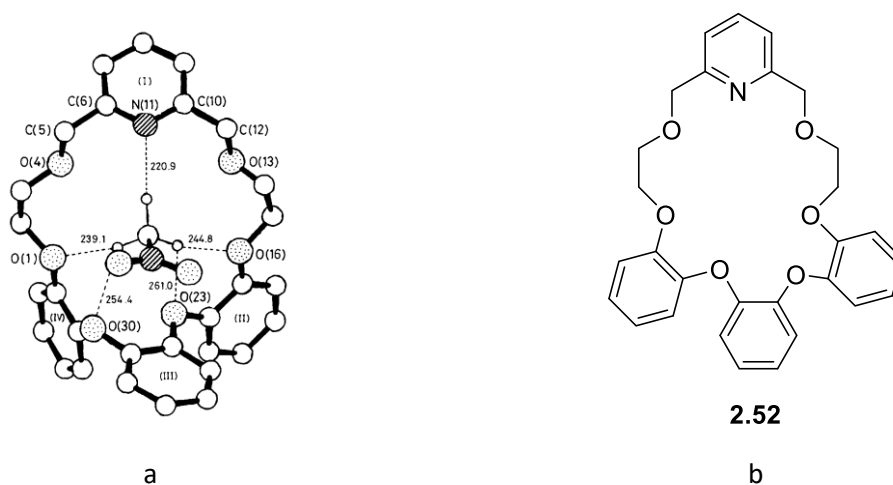
Silne wiązania wodorowe mają podobny charakter do wiązań kowalencyjnych, w których atom wodoru znajduje się w pobliżu środka ciężkości pomiędzy donorem i akceptorem. Ich energia mieści się w przedziale $60 - 120\text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$, a odległość pomiędzy heteroatomami, czyli donorem i akceptorem wiązania wodorowego wynosi $2.2 - 2.5\text{ \AA}$. Typowy kąt tworzony przez donor oraz akceptor protonu wynosi $175 - 180^\circ$. Silne wiązania wodorowe tworzone są pomiędzy mocnym kwasem i dobrym akceptorem wiązania wodorowego, np. H_5O_2^+ . Tego typu oddziaływania są praktycznie liniowe z atomem wodoru pomiędzy dwoma atomami elektroujemnymi.

Wiązania wodorowe o umiarkowanej sile tworzone są pomiędzy neutralnym donorem oraz neutralnym akceptorem. Przykładami mogą być tutaj: samoasocjacja kwasów karboksylowych czy też oddziaływania grup amidowych w białkach.

Umiarkowane wiązania wodorowe nie są liniowe, lecz lekko zgięte – kąty zawierają się w przedziale 130 – 180°. Energia tego typu wiązań wynosi około 15 – 60 kJ · mol⁻¹, a odległość pomiędzy heteroatomami to 2.5 – 3.2 Å.

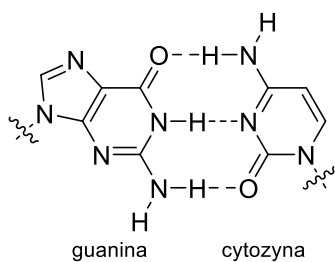
Słabsze wiązania wodorowe o energii poniżej 15 kJ · mol⁻¹ odgrywają rolę w stabilizacji struktury cząsteczek, a występują nawet pomiędzy heteroatomami oddalonymi o 4.0 Å. Mogą mieć one znaczny wpływ, kiedy duża ich liczba działa synergicznie. Oddziaływania te są wysoce nieliniowe (90 – 150°) i obejmują niekonwencjonalne donory i akceptory, takie jak grupy C – H, układy pierścieni aromatycznych lub alkinów, a nawet metali przejściowych.

Pomimo bardzo niskiej energii wiązania wodorowego układu C – H, obecność w sąsiedztwie atomu węgla, elektroujemnych atomów, może istotnie zwiększyć kwasowość protonu znajdującego się przy atomie węgla, co powoduje powstanie dipola. Doskonałym przykładem jest tutaj układ C – H ... N oraz C – H ... O w kompleksie nitrometanu z eterem koronowym przedstawionym na Rysunku 2.9.⁶⁸



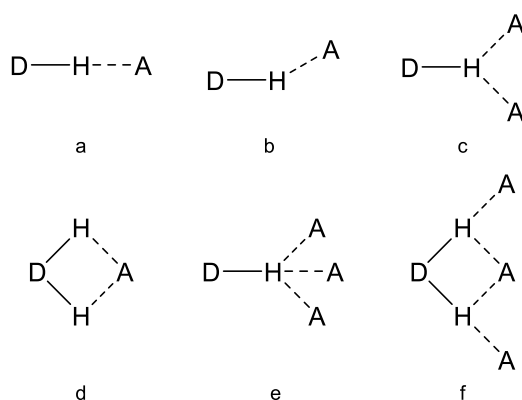
Rysunek 2.9.

Przykładem wiązań wodorowych biorących udział w procesach biologicznych są te występujące w podwójnej helisie DNA. Występuje w niej wiele donorów i akceptorów oddziaływań wodorowych, utrzymujących pary zasad azotowych guaniny i cytozyny razem, tak, jak zaprezentowano na Rysunku 2.10. W parze tej występują trzy wiązania wodorowe.



Rysunek 2.10.

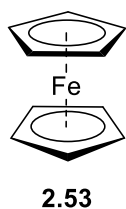
Możliwe kształty wiązań wodorowych zostały przedstawione na Rysunku 2.11.: a – liniowe, b – zgięte, c – rozwidlone donujące, d – rozwidlone akceptorowe, e – potrójne, f – rozwidlone z trzema centrami.



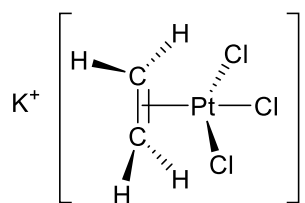
Rysunek 2.11.

2.3.5. Oddziaływania kation – układ elektronów π ⁶⁹

Kationy metali przejściowych, takie jak Fe^{2+} , Pt^{2+} i tym podobne, są znane z tworzenia kompleksów z olefinami i związkami aromatycznymi, takimi jak ferrocen **2.53** [$\text{Fe}(\text{C}_5\text{H}_5)_2$], czy też sól Zeisa **2.54** [$\text{PtCl}_3(\text{C}_2\text{H}_4)$]⁻ przedstawione na Rysunku 2.12.



a

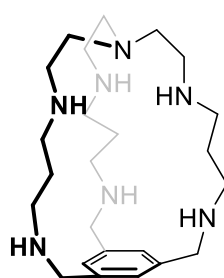


b

Rysunek 2.12.

2.3.6. Oddziaływania anion – układ elektronów π

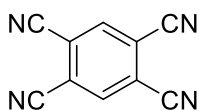
Oddziaływania kationów z układami π są znane od dawna, natomiast stosunkowo niedawno zainteresowano się oddziaływaniami anion – układ elektronów π . Intuicyjnie, oddziaływanie anionu z chmurą π -elektronową powinno być odpychające i faktycznie powinowactwo pierścienia aromatycznego kryptandu **2.55** (Rysunek 2.13.) do halogenków gwałtownie spada, w kolejności $F^- \gg Cl^- > Br^- \sim I^-$, ze względu na odpychanie anion – π w przypadku większych halogenków, przy czym wszystkie z wyjątkiem F^- , wykazują stałą odległość anionu od pierścienia aromatycznego, około 3.7 \AA .⁷⁰



2.55

Rysunek 2.13.

Istnieje jednak różnica pomiędzy całkowitym ładunkiem neutralnego pierścienia aromatycznego oraz anionu, dzięki czemu wytwarza się możliwość przyciągania elektrostatycznego. Praca Kochi⁷¹ wykazała, że aniony tworzą stabilne kompleksy z różnymi związkami aromatycznymi, charakteryzującymi się deficytem elektronów, np. z 1,2,4,5-tetracyjanobenzenem **2.56**, pokazanym na Rysunku 2.14. Stałe tworzenia kompleksów anionów z pierścieniami aromatycznymi mieszczą się w zakresie $1-10 \text{ M}^{-1}$.



2.56

Rysunek 2.14.

2.3.7. Oddziaływania π - π – zjawisko π -stacking⁷²

Aromatyczne oddziaływania π – π występują pomiędzy pierścieniami aromatycznymi, najczęściej gdy jeden z nich jest bogaty w elektrony, natomiast drugi – ubogi. Występują dwa typy oddziaływań tego rodzaju. W jednym przypadku pierścienie ułożone są równoległe, natomiast w drugim – prostopadle.

Oddziaływania równoległe odpowiadają za odczucie śliskości w dotyku grafitu oraz za właściwości użytkowe smarów. Oddziaływania π – π pomiędzy pierścieniami aromatycznymi zasad azotowych pomagają w stabilizowaniu podwójnej helisy DNA.

Oddziaływania prostopadłe mogą być traktowane jako słabe oddziaływania wodorowe pomiędzy atomami wodoru z nieznacznym deficytem elektronów jednego pierścienia aromatycznego oraz bogatą w elektrony π -chmurą drugiego pierścienia.

2.3.8. Siły van der Waalsa

Holenderski fizykochemik – van der Waals zajmował się słabymi oddziaływaniami międzycząsteczkowymi oraz odstępstwami gazów rzeczywistych od praw gazu doskonałego. Nieznane wówczas oddziaływania, dzisiaj noszą jego imię.

Występują trzy rodzaje sił van der Waalsa: dipolowe, które odpowiadają za orientację dipoli cząsteczek elektrycznych, indukowane, występujące pomiędzy dipolem oraz cząsteczką obojętną, na której powstaje indukowany moment elektryczny, a także dyspersyjne, za które odpowiadają chwilowe momenty dipolowe indywiduów chemicznych.

W zależności od odległości oddziałujących ze sobą cząsteczek, jak również i ich momentów dipolowych, udział poszczególnych oddziaływań van der Waalsa jest zmienny, nie mniej jednak ich całkowita energia nigdy nie przekracza kilku $\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$. Energia wiązań kowalencyjnych natomiast jest o dwa rzędy wyższa. Mimo to oddziaływania van der Waalsa niejednokrotnie mają duży wpływ na procesy zachodzące w przyrodzie. W układach, w których nie występują żadne silniejsze oddziaływania międzycząsteczkowe, to właśnie oddziaływania van der Waalsa odpowiedzialne są bezpośrednio za procesy fizykochemiczne.

2.3.9. Inne słabe oddziaływania

Co prawda, efektu hydrofobowego nie należy nazywać oddziaływaniem, jednak zjawisko to, które powszechnie występuje w wodnym środowisku, polega na minimalizowaniu powierzchni kontaktu pomiędzy cząsteczkami polarnymi i niepolarnymi. Cząsteczki hydrofobowe nie posiadają zwykle momentu dipolowego. Doskonałym przykładem są tutaj węglowodory.

Do rzadziej spotykanych oddziaływań zaliczyć można również:

- ◆ Oddziaływania halogenowe,^{64,73}
- ◆ Oddziaływania chalcogenkowe,⁷⁴
- ◆ Mostki diwodorowe.⁷⁵

2.3.10. Konkluzje

W niniejszym podrozdziale zaprezentowałem przegląd najważniejszych oddziaływań obserwowanych w układach makrocyklicznych. Proces projektowania selektywnych makrocyklicznych receptorów molekularnych jest przedsięwzięciem trudnym ze względu na konieczność uwzględnienia szeregu tych oddziaływań w zależności od charakteru kompleksowanego indywiduum.

2.4. Podstawowe pojęcia chemii kombinatoryjnej

2.4.1. Wprowadzenie

Chemię kombinatoryjną (ang. *Combinatorial Chemistry*) opisać można jako nowoczesną metodę syntezy wielu różnych związków równocześnie. Jest ona przeciwstawna do czasochłonnej chemii tradycyjnej, w której każdy związek musi zostać zsyntezowany indywidualnie. Zazwyczaj jest ona używana przez chemików organików, poszukujących nowych leków w przemyśle farmaceutycznym, chociaż coraz częściej wykorzystywana jest w tworzeniu nowych półprzewodników, katalizatorów czy polimerów.

Tak więc chemia kombinatoryjna jest technologią pozwalającą na równoległą syntezę dużej liczby związków chemicznych, sięgającej setek tysięcy, a nawet milionów, w jednym procesie chemicznym. Tak otrzymany zestaw związków nazywany jest biblioteką kombinatoryjną (ang. *Combinatorial Library*), a każdy z jej składników określany jest jako składnik (ang. *Component*) lub element (ang. *Member*). Oprócz syntezy, chemia kombinatoryjna obejmuje również analizę powstałej biblioteki (ang. *Screening*), pozwalającą na identyfikację otrzymanych składników oraz przetestowanie ich funkcji oraz właściwości.

Równoległa synteza oraz analiza powstałej biblioteki pozwala na minimalizację kosztów oraz zdecydowanie skraca czas badań. W dalszej kolejności potencjalnie użyteczne związki, otrzymane na drodze syntezy równoległej, są synteżowane oraz analizowane metodami klasycznymi, co pozwala wyeliminować związki dające fałszywie pozytywne właściwości, np. jako składniki prowadzące do efektów synergicznych. Trudniejszy do wyeliminowania jest niestety efekt przeciwny – fałszywie negatywny, ponieważ związków uznanych za nieaktywne w podejściu kombinatoryjnym, z założenia się już nie bada.

Chemia kombinatoryjna z równym powodzeniem wykorzystywana jest w syntezie małych związków, o niskim ciężarze cząsteczkowym, jak również i makrocząsteczek, np. peptydów. Pomimo faktu, że chemia kombinatoryjna w przemyśle wykorzystywana jest już od lat 90-tych XX wieku, jej korzeni można doszukiwać się w latach 60-tych, kiedy amerykański biochemik Merrifield rozpoczął badania nad syntezą peptydów na nośniku stałym, za co otrzymał Nagrodę Nobla z chemii w 1984 roku.

Wzrost liczności bibliotek jest silnie skorelowany z wymaganiami stawianymi metodom analize. Jednym z możliwych problemów są występujące w dużych zbiorach efekty krzyżowe. Powodują one wspomniane wcześniej fałszywie pozytywne wyniki, jak również prowadzą do inhibicji oddziaływań badanego templaty z daną biblioteką. Drugim ważnym ograniczeniem jest fakt, że jedynie niewielka część powstających związków wykazuje pożądaną aktywność, natomiast reszta stanowi niepotrzebny balast utrudniający analizę. Łączy się to także z faktem, że analiza wielotysięcznych skomplikowanych bibliotek musi być bardzo szybka. Ogół spełniających te wymagania metod nosi nazwę *High-Throughput Screening* (HTS). Wykorzystują one głównie spektrometrię mas (MS) w połączeniu z różnorodnymi technikami chromatograficznymi.^{76,77}

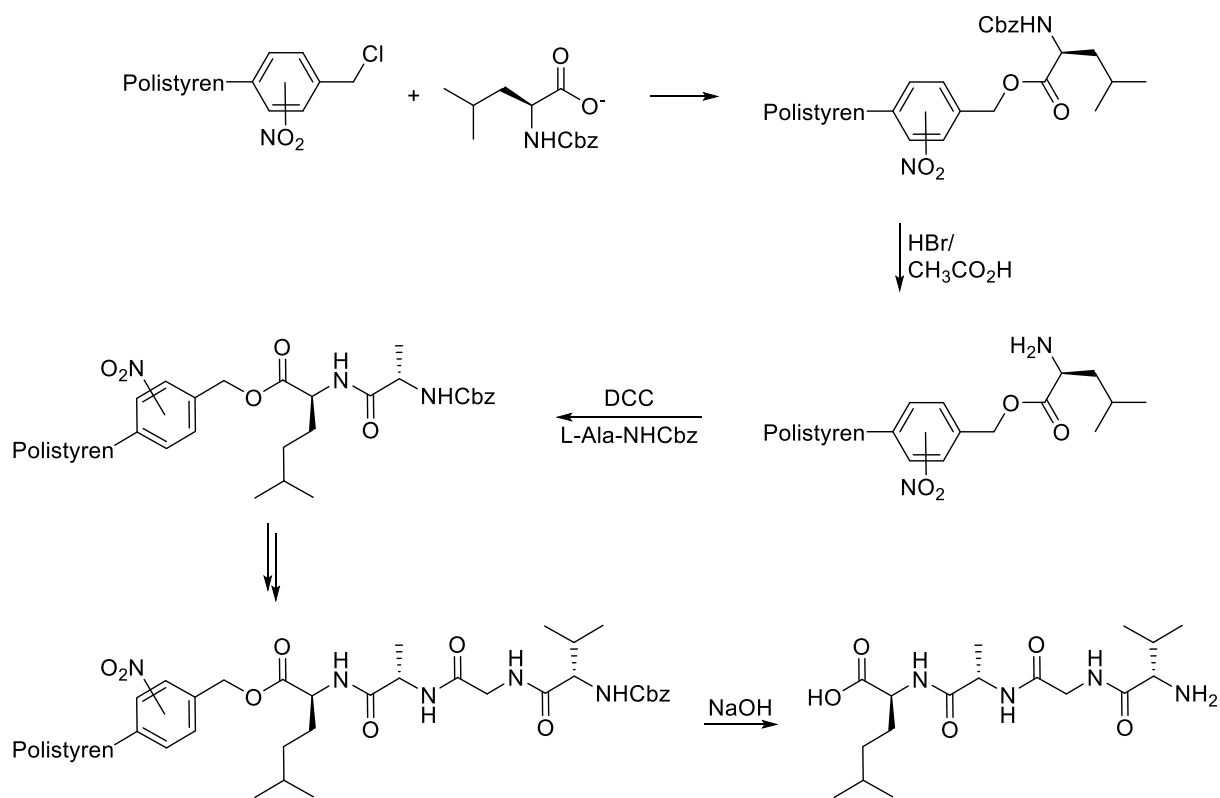
Pod koniec lat 90-tych XX wieku nastąpił podział chemii kombinatoryjnej na dwie części: klasyczną – statyczną chemię kombinatoryjną (SCK) (ang. *Static Combinatorial Chemistry*) oraz zaprezentowaną przez Sandersa⁷⁸ i Lehna⁷⁹ dynamiczną (ang. *Dynamic Combinatorial Chemistry*) (DCK).

Dynamiczną chemię kombinatoryjną (DCK) zdefiniować można jako chemię kombinatoryjną kontrolowaną termodynamicznie, co oznacza, że w dynamicznej bibliotece kombinatoryjnej wszystkie składniki znajdują się w równowadze. Sytuacja taka wymaga możliwości interkonwersji poszczególnych składników biblioteki na drodze jednej z szybko odwracalnych reakcji chemicznych. Poniżej omówię pokrótce oba zdefiniowane powyżej typy chemii kombinatoryjnej.

2.4.2. Statyczna chemia kombinatoryjna (SCK)

Statyczna chemia kombinatoryjna wykorzystuje szereg różnych reakcji nieodwracalnych, jakim ulegać mogą interesujące nas substraty. W związku z tym nie istnieje taka możliwość, aby raz powstałe produkty „przechodziły” w swoje izomery. Dodatkowym wymaganiem stawianym powstającej bibliotece statycznej jest jej reprezentatywność. Wymaga to, aby statyczna biblioteka kombinatoryjna zawierała wszystkie (lub prawie wszystkie) elementy, możliwe do uzyskania w oparciu o zastosowane substraty. Etap testu otrzymanej biblioteki jest niezależnym doświadczeniem, w związku z czym, może być on przeprowadzony w innych warunkach niż synteza, ponieważ nie powoduje to zmiany składu (równowagowania) biblioteki.

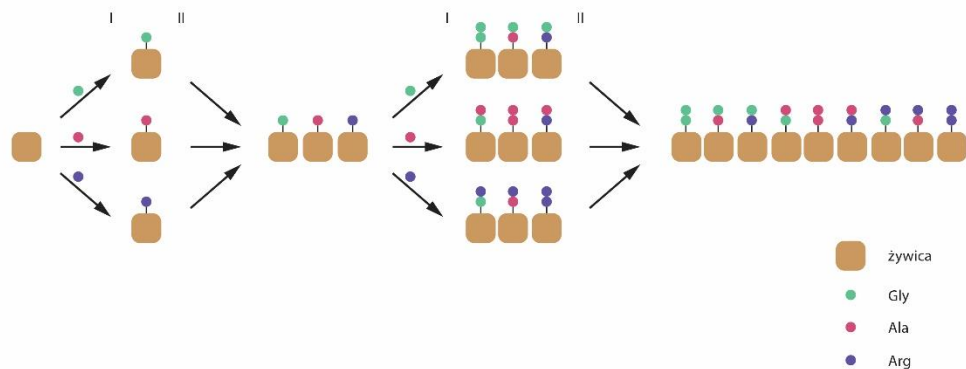
Ograniczony zestaw substratów, którego podstawą są naturalne α -aminokwasy, a także ugruntowana wiedza, potwierdzona wieloletnimi doświadczeniami spowodowały, że statyczna chemia kombinatoryjna została rozwinięta, a następnie była szeroko wykorzystywana w syntezie peptydów. Wspomniany wcześniej Merrifield, w 1963 roku opracował efektywną metodę syntezy peptydów na nośniku stałym.⁸⁰ Zaprezentowana przez niego procedura polegała na przyłączeniu zabezpieczonego aminokwasu do nośnika polistyrenowego, a następnie dobudowywania kolejnych aminokwasów, aż do otrzymania pożądanego peptydu. Metoda ta okazała się bardzo szybka oraz względnie łatwa w postępowaniu laboratoryjnym. Synteza tetrapeptydu L-Leu-L-Ala-Gly-L-Val, opracowana i zrealizowana przez Merrifielda, pokazana jest na Schemacie 2.19.



Schemat 2.19.

Odkrycie amerykańskiego biochemika stało się kamieniem milowym w rozwoju syntezy peptydów, a przedstawiona przez niego metoda syntezy na nośniku stałym została rozwinięta w drugiej połowie XX wieku i wykorzystywana jest w syntezie fragmentów DNA i RNA,⁸¹ a także w syntezie niskocząsteczkowych związków organicznych.^{82,83}

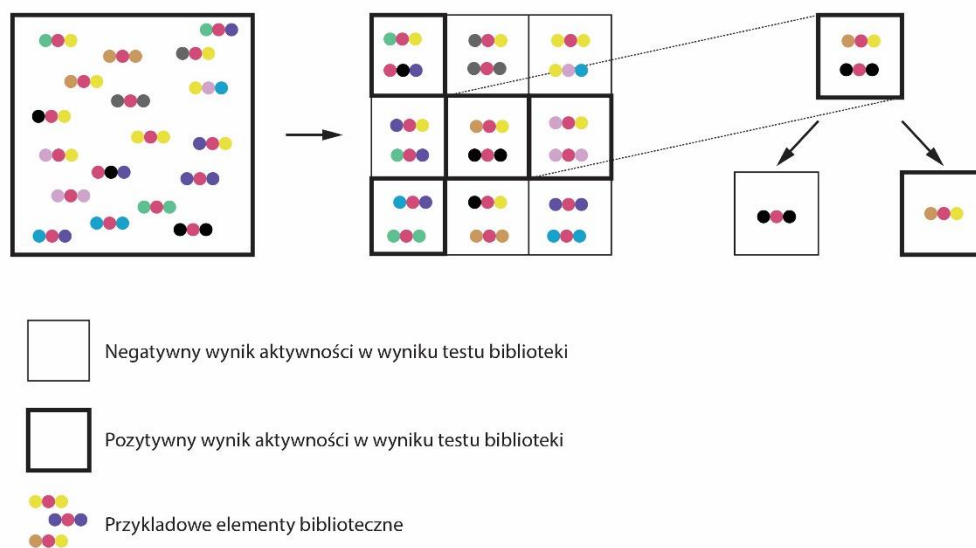
Nieskomplikowane procedury związane z syntezą i oczyszczaniem powodują, że biblioteki peptydowe syntezowane są prawie wyłącznie przy użyciu metod z wykorzystaniem nośników stałych. Doskonałym przykładem takiej dogodnej procedury jest metoda *split-and-mix* – „dziel i mieszaj”.⁸⁴ Na metodę tę składają się dwa powtarzające się etapy syntetyczne. Początkowo (I), odpowiednie aminokwasy osadzone są na żywicy, a następnie (II) wszystkie elementy biblioteki są mieszane, po czym kolejne etapy są powtórzeniem przedstawionej tu pierwszej sekwencji: kolejny aminokwas jest dobudowywany (I) oraz ponownie cała biblioteka jest mieszana (II). Ostatnim etapem syntezy jest uwolnienie peptydu z żywicy oraz usunięcie grup zabezpieczających z produktu. Korzystając z metody *split-and-mix* możliwe jest otrzymanie ogromnej liczby związków w krótkim czasie, przy przeprowadzeniu niewielkiej liczby powtórzeń (Rysunek 2.15.).



Rysunek 2.15.

Na Rysunku 2.15. zaobserwować można, że po drugim etapie otrzymujemy już 9 dipeptydów. Kontynuując kroki syntetyczne, po trzeciej sekwencji możliwych jest 27 tripeptydów, a po następnej czwartej, aż 81 tetrapeptydów.

Jak wspomniałem wcześniej test tak otrzymanej biblioteki jest eksperymentem odrębnym i niezależnym, dzięki czemu nie zmienia w żaden sposób składu biblioteki. Analiza zbyt dużego zbioru byłaby skrajnie trudna lub wręcz niemożliwa, w związku z czym przeprowadza się syntezę mniejszych bibliotek, opierających się na pomniejszonym zestawie substratów, co pozwala na uzyskanie odpowiedzi czy pożądanе produkty znajdują się w tak otrzymanej bibliotece. Podejście to, charakteryzujące się kolejnymi uproszczeniami składu biblioteki, nosi nazwę dekonwolucji, która nie tylko umożliwia przetestowanie biblioteki w dokładniejszy sposób, ale również stanowi dodatkową kontrolę, co daje możliwość ograniczenia efektów krzyżowych. Idea metody dekonwolucji przedstawiona jest na Rysunku 2.16.

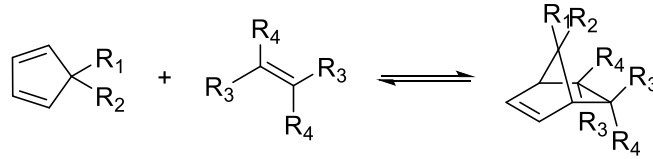


Rysunek 2.16.

2.4.3. Dynamiczna chemia kombinatoryjna (DCK)

Unikalność dynamicznej chemii kombinatoryjnej wynika z faktu, że utworzenie i skład biblioteki kontrolowany jest termodynamicznie i wynika z równowagi każdego ze składników biblioteki w określonych warunkach doświadczenia. Głównym założeniem i jednocześnie bezwzględny wymaganie dynamicznej chemii kombinatoryjnej jest używanie w niej jedynie reakcji odwracalnych, przy czym proces równowagowania powinien być względnie szybki. Skład biblioteki dynamicznej wynika ze względnej równowagi pomiędzy substratami oraz produktami. Przykłady reakcji użytecznych lub często używanych w dynamicznej chemii kombinatoryjnej zostały przedstawione w Tabeli 2.1.

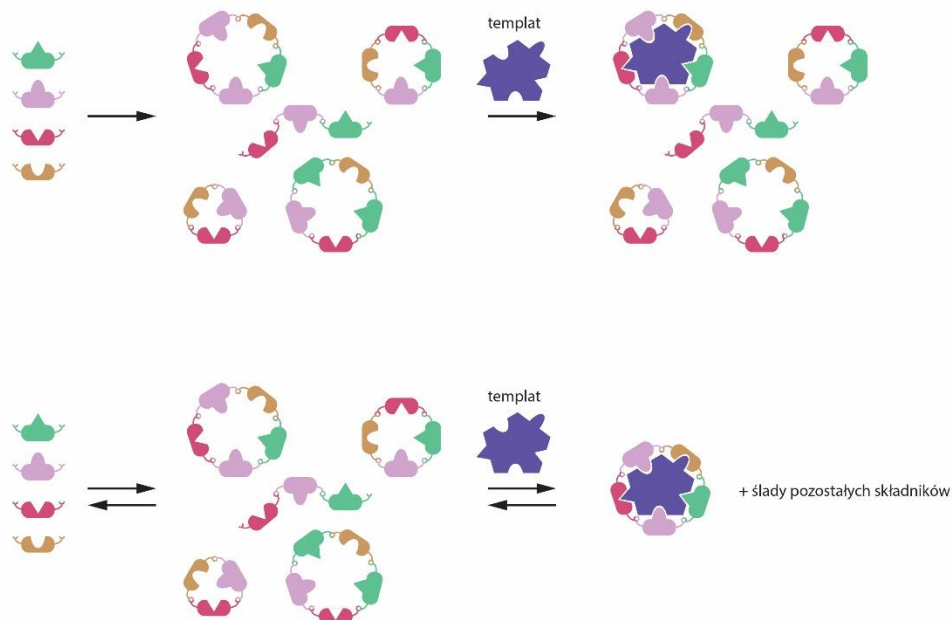
Tabela 2.1. Reakcje odwracalne wykorzystywane w dynamicznej chemii kombinatoryjnej.

$R_1-C(=O)-OR_2 + R_3-C(=O)-OR_4 \xrightleftharpoons{\text{zasada}} R_1-C(=O)-OR_4 + R_3-C(=O)-OR_2$
Transestryfikacja
$\begin{array}{c} RO \\ \\ R_1-C-OR \\ \\ R_2 \end{array} + \begin{array}{c} R'O \\ \\ R_3-C-OR' \\ \\ R_3 \end{array} \xrightleftharpoons{\text{kwas}} \begin{array}{c} R'O \\ \\ R_1-C-OR' \\ \\ R_2 \end{array} + \begin{array}{c} RO \\ \\ R_3-C-OR \\ \\ R_3 \end{array}$
Wymiana acetalu
$R_1-CH=N-R_2 + R_3-CH=N-R_4 \xrightleftharpoons{\text{kwas}} R_1-CH=N-R_4 + R_3-CH=N-R_2$
Transiminowanie
$R_1-CH=CH-R_2 + R_3-CH=CH-R_4 \xrightleftharpoons[\text{Grubbsa}]{\text{kat.}} R_1-CH=CH-R_4 + R_3-CH=CH-R_2$
Metateza olefin
$R_1-S-S-R_2 + R_3-S-S-R_4 \xrightleftharpoons{RS^-} R_1-S-S-R_3 + R_3-S-S-R_2$
Wymiana disulfidów

Reakcja Dielsa-Aldera
$[M(L_1)_n]^{m+} + nL_2 \rightleftharpoons [M(L_2)_n]^{m+} + nL_1$
Wymiana ligandów w kompleksach metali

W ideę dynamicznej chemii kombinatoryjnej wpisuje się możliwość zamrożenia (ang. *freezing*) reakcji równowagowej, w celu wydzielenia pożądanego produktu lub analizy składu biblioteki. Bardzo często zahamowanie równowagowania osiągnąć można poprzez zmianę pH lub usunięcie katalizatora.

Niesłychanie ważnym aspektem DCK jest wykorzystanie zasad syntezy templatowej. Wprowadzony do mieszaniny reakcyjnej templat staje się zaburzeniem dynamiki badanego układu. Najsilniej oddziałujący z templatem składnik biblioteki otrzymuje dodatkową stabilizację i jego zawartość w układzie wzrasta kosztem innych składników biblioteki. Proces skutecznego templatowania musi przebiegać w identycznych warunkach, w jakich zachodzi reakcja.

Ponadto templat nie może ulegać jakimkolwiek reakcjom, ani rozpoczynać innych, niepożądanych. Etapy syntezy oraz testu w SCK i DCK zostały przedstawione na Rysunku 2.17.



Rysunek 2.17.

W związku z równowagowym charakterem biblioteki dynamicznej, wszystkie jej składniki oraz ich kompleksy bezwzględnie muszą być w pełni rozpuszczalne w całym procesie generowania biblioteki.

Następstwem wykorzystywania w dynamicznej chemii kombinatoryjnej reakcji odwracalnych jest tzw. wirtualność biblioteki dynamicznej. Brak odpowiednich elementów biblioteki informuje, że były one zbyt słabo stabilizowane przez templat. Dzięki temu są nieprzydatne, a substraty użyte do ich budowy, zostały skonsumowane to utworzenia innych składników biblioteki.

W związku z tym wirtualność biblioteki dynamicznej wiąże się ze wzrostem zawartości w układzie reakcyjnym związków korzystnych, a w skrajnym przypadku tylko do jednego elementu oraz z samooczyszczaniem biblioteki z szumów. Zostało to przedstawione na Rysunku 2.17.

2.4.4. Konkluzje

W powyższym podrozdziale przedstawiłem podstawowe terminy i pojęcia wykorzystywane w Chemii Kombinatoryjnej oraz zaprezentowałem zastosowanie jej w procesach syntezy organicznej, zarówno w wariacie statycznym, jak i dynamicznym. Zaprezentowałem listę najważniejszych znanych reakcji spełniających wymagania stawiane Dynamicznej Chemii Kombinatoryjnej, dzięki czemu możliwe jest ich zastosowanie w syntezie związków makrocyklicznych.

2.5. Podsumowanie Części Literaturowej

Mam nadzieję, że w tak pomyślanym opracowaniu literaturowym udało mi się zamieścić podstawowe informacje ułatwiające czytelnikowi przyswojenie przedstawionych przeze mnie badań. I tak, zaprezentowałem ogólnie stosowane metody makrocyklizacji, ze względu na techniki ich prowadzenia, a także dokonałem przeglądu oddziaływań występujących w układach makrocyklicznych. Wykazałem, że wykorzystanie tej wiedzy daje możliwość zaprojektowania receptorów molekularnych selektywnych w odniesieniu do różnych indywiduów chemicznych.

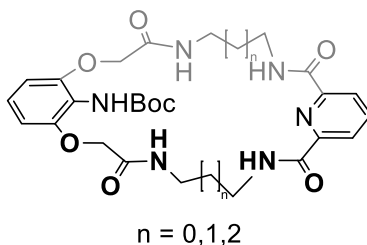
Rozwój chemii supramolekularnej pociąga za sobą konieczność poszukiwania coraz wydajniejszych dróg syntetycznych, pozwalających na otrzymanie receptorów molekularnych o określonych, specyficznych właściwościach. Receptory te mają zdolność do silnego oraz selektywnego wiązania substratów.

Idea Chemii Kombinatoryjnej, zarówno w podejściu statycznym, jak i dynamicznym pozwala na uzyskanie we względnie krótkim czasie biblioteki receptorów o poszukiwanych właściwościach kompleksujących.

3. BADANIA WŁASNE

3.1. Wprowadzenie

Jak wspomniałem wcześniej, wiodącym celem mojej dysertacji było otrzymanie makrocyklicznych poliamidów za pomocą technik chemii kombinatoryjnej oraz zbadanie ich właściwości kompleksujących. Wykorzystywana przeze mnie, a opracowana w naszym Zespole metoda syntezy ICHOPAN II (pokazana na Schemacie 2.7, str. 8, Część Literaturowa), polega na otrzymywaniu receptorów na drodze reakcji amidowania, z zastosowaniem α,ω -diamin oraz estrów metylowych kwasów α,ω -dikarboksylowych. Metoda ta umożliwia otrzymanie oczekiwanych produktów przedstawionych na Rysunku 3.1., posiadających co najmniej dwie funkcje amidowe w pierścieniu oraz przynajmniej jedną funkcję w ramieniu lariatowym, na drodze prostej syntezy ze stosunkowo dużymi wydajnościami.²³⁻³⁰



Rysunek 3.1.

Użycie właściwie dobranych substratów, posiadających w swojej strukturze odpowiednio zabezpieczone na czas makrocyklizacji funkcje, daje możliwość modyfikowania właściwości kompleksujących otrzymanych receptorów, na drodze w zasadzie nieodwracalnych reakcji amidowania. Stanowi to podstawowy warunek uzyskiwania bibliotek statycznych, których skład kontrolowany jest kinetycznie oraz nie ulega zmianie po zakończeniu reakcji także pod wpływem ich testowania.

Inną, obok reakcji amidowania, stosowaną przeze mnie metodą post-syntetycznej funkcjonalizacji była reakcja wprowadzania ugrupowania mocznikowego do ramienia lariatowego.

Niniejszy rozdział skonstruowałem w taki sposób, że na początku opisuję procedury syntezy niezbędnych substratów w dalszych etapach badań. Należą do nich: ester metylowy odpowiedniego kwasu α,ω -dikarboksylowego oraz odpowiednie α,ω -diaminy. Związki te, wykorzystane w metodzie ICHOPAN II, dają możliwość otrzymania makrocyklicznych prekursorów modelowych polilaktamów, których występowania można oczekiwać w potencjalnych bibliotekach kombinatoryjnych.

Posiadając wyczerpująco udokumentowane danymi analitycznymi i spektralnymi wzorce, mogłem rozpocząć realizowanie zasadniczego celu zaplanowanych przeze mnie badań, a więc konstrukcję statycznych bibliotek kombinatoryjnych oraz śledzenia ich składu pod wpływem zmiennych eksperymentalnych. Analizę otrzymanych bibliotek prowadziłem wykorzystując techniki wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC), która okazała się być doskonałym narzędziem do analizowania mieszanin kombinatoryjnych. Otrzymane wyniki odniosłem następnie do właściwości kompleksujących zaprezentowanych w pracy receptorów. Właściwości te zbadałem wykorzystując technikę miareczkowania, kontrolowaną ^1H NMR. Poniżej przedstawiam opis uzyskanych wyników w tak zaplanowanych badaniach.

3.2. Synteza substratów i prekursorów makrocyklicznych poliamidów

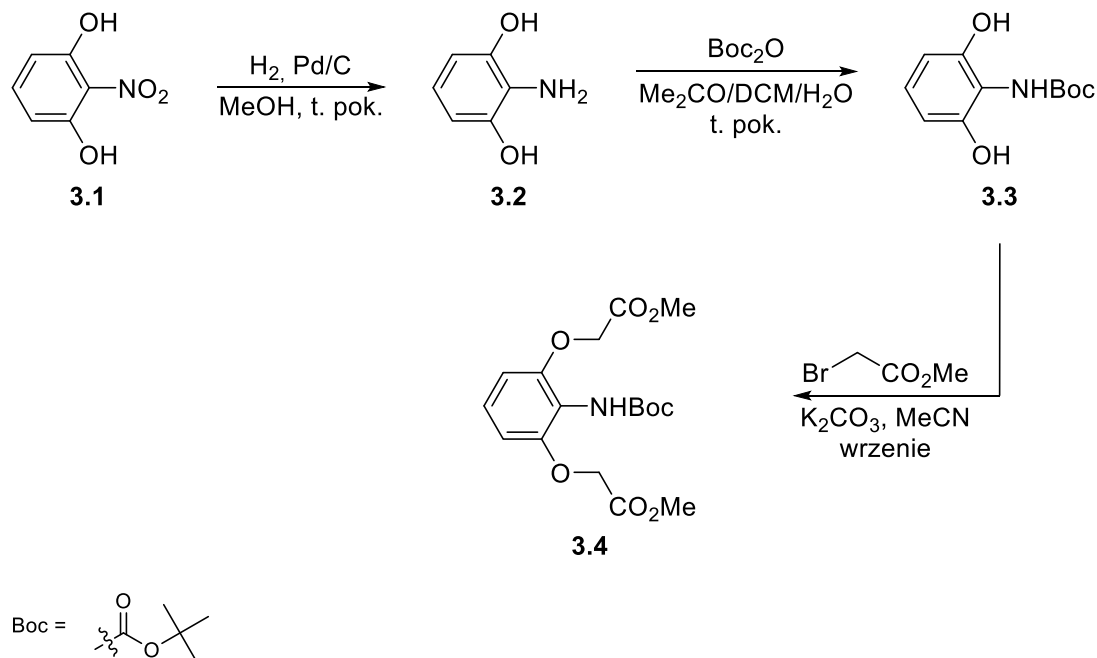
3.2.1. Otrzymywanie diestru metylowego kwasu α,ω -dikarboksylowego **3.4**

Syntezę substratów rozpocząłem od otrzymania diestru metylowego kwasu α,ω -dikarboksylowego **3.4**, zsyntezowanego z wykorzystaniem 2-aminorezorcyny (**3.2**). Jak już wcześniej wspominałem, diestry metylowe umożliwiają otrzymywanie pochodnych makrocyklicznych w znacznie wydajniejszy sposób, w porównaniu do diestrów etylowych.³⁸

W tym celu, dostępną handlowo 2-nitrorezorcynę (**3.1**) poddałem reakcji redukcji w obecności katalizatora palladowego osadzonego na węglu, prowadzonej w metanolu.

Następnie surowy produkt **3.2** rozpuściłem w mieszaninie woda/aceton i poddałem reakcji z diwęglanem di-*tert*-butylu, rozpuszczonym w chlorku metylenu, otrzymując oczekiwany produkt **3.3** z bardzo dobrą wydajnością (Schemat 3.1.).

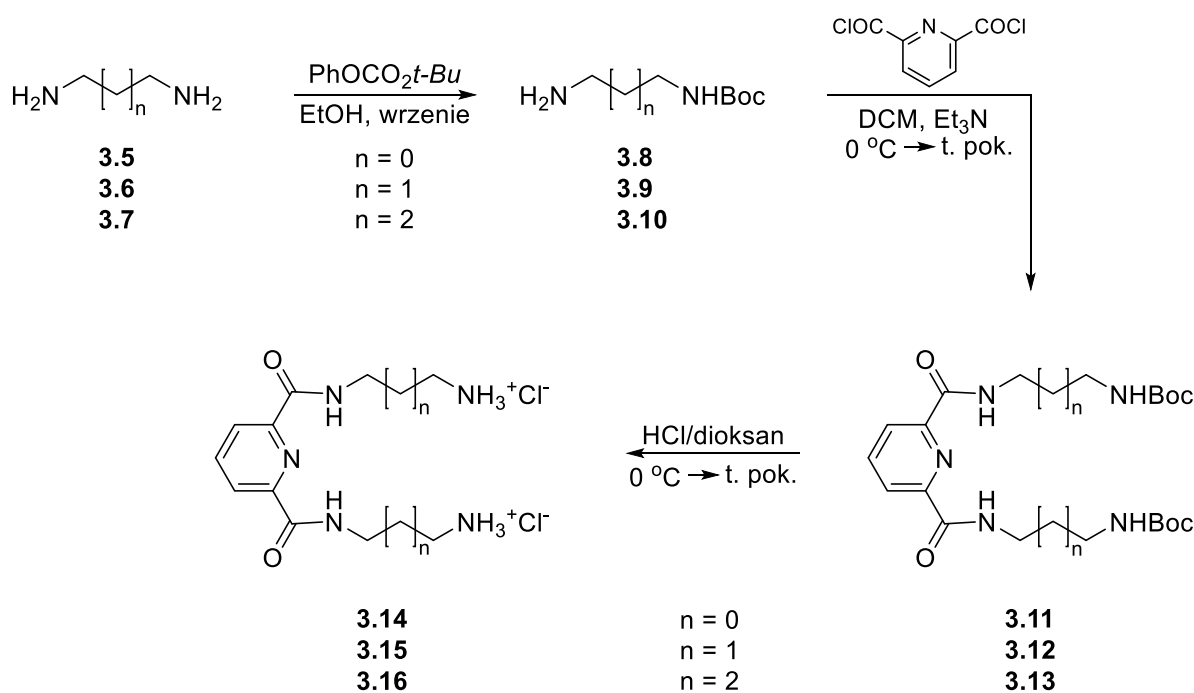
Związek **3.3** poddałem reakcji z bromooctanem metylu, w obecności bezwodnego węgla potasu, otrzymując pożądany dimetylowy ester **3.4** z doskonałą wydajnością.



Schemat 3.1.

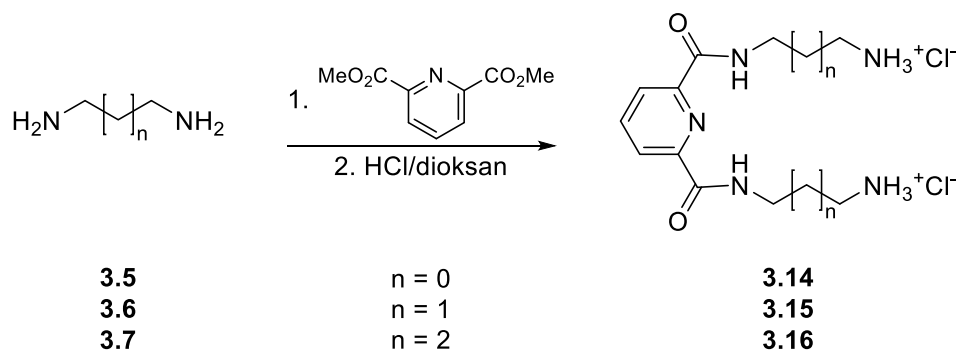
3.2.2. Synteza chlorowodorków α,ω -diamiin

Potrzebne do dalszych syntez α,ω -diamiiny **3.14-3.16** można uzyskać na dwa sposoby. Pierwsza z metod stosowanych w naszym Zespole polega na syntezie monozabezpieczonych α,ω -diamiin **3.8-3.10**, zgodnie z przepisami literaturowymi,⁸⁵ a następnie poddaniu ich reakcji z chlorkiem kwasu dipikolinowego. Tak otrzymany szereg produktów **3.11-3.13**, w ostatnim etapie poddany był reakcji odbezpieczenia funkcji aminowej przy użyciu chlorowodoru w dioksanie, dzięki czemu otrzymałem produkty **3.14-3.16** (Schemat 3.2.).^{31,86}



Schemat 3.2.

W mojej pracy zastosowałem drugą z metod, w której żmudny etap monozabezpieczania komercyjnie dostępnych α,ω -diamin **3.5-3.7** mogłem pominąć. Zabieg ten polegał na powolnym dodawaniu estru metylowego kwasu dipikolinowego do 20-krotnego nadmiaru intensywnie mieszanej każdej z diamin **3.5-3.7**. Następnie nadmiar odpowiedniej diaminy oddestylowywałem i po oczyszczeniu, surową diaminę przeprowadzałem w jej chlorowodrek **3.14-3.16** z wydajnością sięgającą 99%, w zależności od długości łańcucha użytej aminy (Schemat 3.3.).

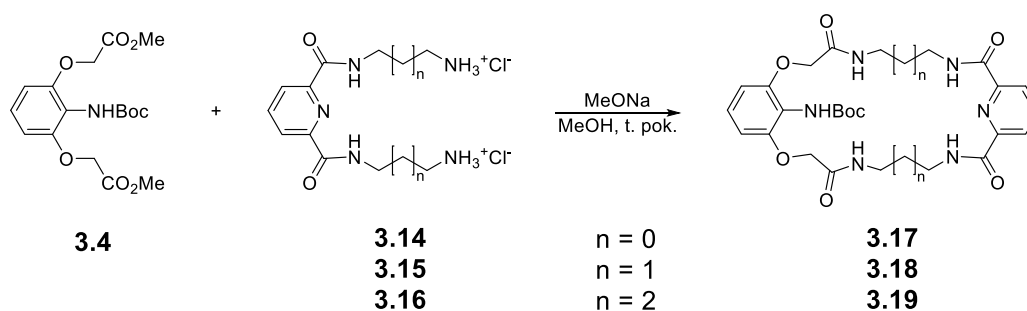


Schemat 3.3.

Co ciekawe, tylko w przypadku α,ω -diaminy **3.5** obserwowane było powstawanie w niewielkiej ilości zanieczyszczenia związkami makrocyklicznymi o stechiometrii (2:2), co wymagało przeprowadzenia chromatografii kolumnowej w celu oczyszczenia finalnego produktu.

3.2.3. Synteza makrocyklicznych prekursorów

Posiadając już odpowiednie chlorowodorki α,ω -diamin **3.14-3.16** oraz zabezpieczony na funkcji aminowej ester metylowy kwasu α,ω -dikarboksylowego (**3.4**) mogłem przystąpić do etapu syntezy makrocyklicznych poliamidowych prekursorów **3.17-3.19**. Reakcje te prowadziłem w warunkach ICHOPAN II, w metanolu z dodatkiem metanolanu sodu jako katalizatora (Schemat 3.4.).

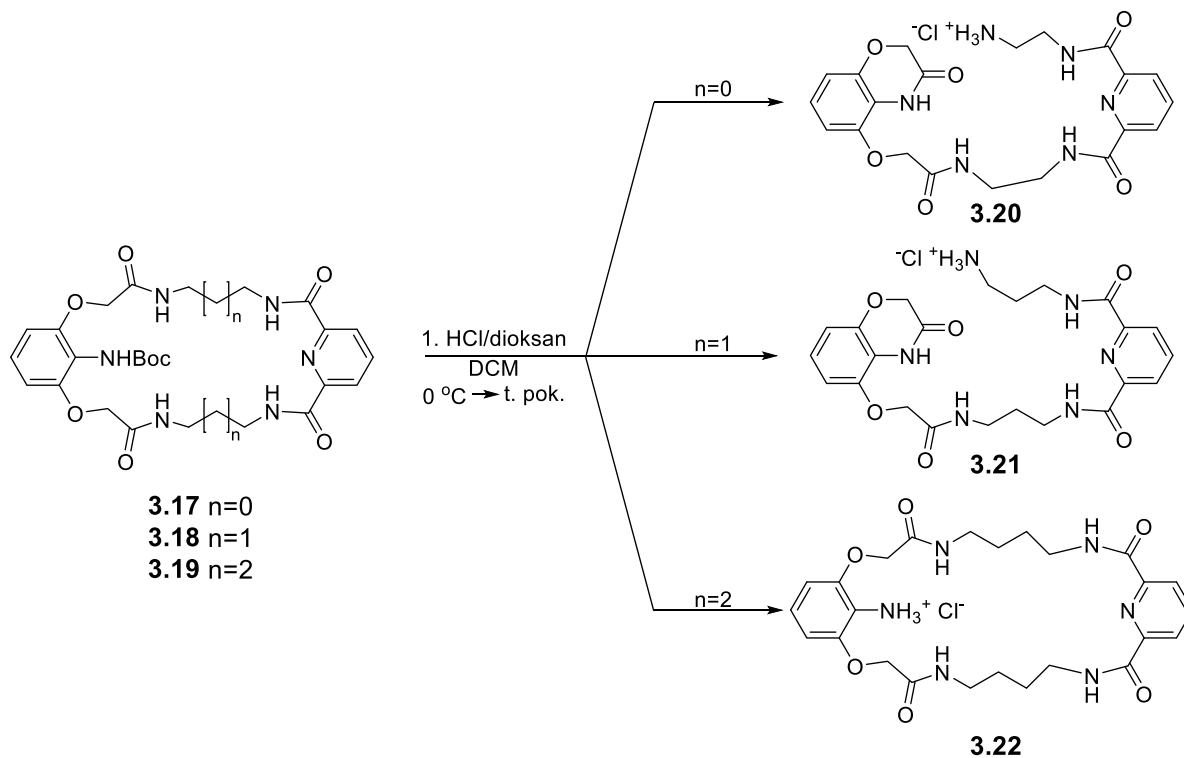


Schemat 3.4.

Tak otrzymane makrocykliczne poliamidy oczyszczałem następnie chromatograficznie, otrzymując produkty **3.17-3.19** z wydajnością przekraczającą, w każdym przypadku, 60%. Niewątpliwą zaletą tej procedury makrocyklizacji jest możliwość prowadzenia jej w dużej, kilkugramowej skali. Metoda ta, nazwana przez nas metodą pośrednią syntezy makrocyklicznych prekursorów, daje możliwość otrzymania w krótkim czasie dużej ilości związku, który po usunięciu zabezpieczenia z funkcji aminowej, może być funkcjonalizowany z użyciem różnorodnych reakcji.

Odbezpieczenie funkcji aminowej, z wykorzystaniem chlorowodoru w dioksanie, zarówno w przypadku związku makrocyklicznego **3.17** jak i **3.18**, powodowało interkonwersję tych związków w układy otwartołańcuchowe odpowiednio **3.20** i **3.21**.

Jedynie związek **3.19** zachowuje się stabilnie po odbezpieczeniu funkcji aminowej, umożliwiając otrzymanie wyłącznie pożądanego produktu **3.22** (Schemat 3.5.).



Schemat 3.5.

Biorąc pod uwagę wszystkie przedstawione powody, do badań porównawczych wybrałem, jako prekursor bazowy, zabezpieczony makrocykliczny związek **3.19**. Konsekwencją tego wyboru jest fakt, że wszystkie dalsze modyfikacje fragmentu lariatowego prowadzone były na 26-członowym makropierścieniu.

3.3. Synteza biblioteki wzorców makrocyklicznych poliamidów

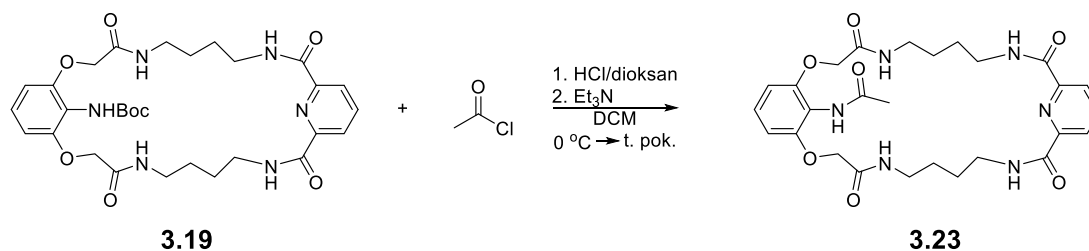
3.3.1. Wstęp

Jednym z celów prowadzonych przeze mnie prac było skonstruowanie biblioteki makrocyklicznych receptorów amidowych, pełniących rolę wzorców w dalszych etapach badań. Jest to szereg konkretnych układów odniesienia, możliwych do przewidzenia na wstępnych etapach badań, ważnych w późniejszych procesach identyfikacji oraz analizy jakościowej i ilościowej statycznych bibliotek kombinatoryjnych. Niniejszy podrozdział został podzielony na działy opisujące syntezę makrocyklicznych receptorów, różniących się funkcją ulokowaną w ramieniu lariatowym.

Jak wspomniałem poprzednio, w kolejnych badaniach postanowiłem skoncentrować się na związkach makrocyklicznych typu niedomkniętych kryptandów, charakteryzujących się 26-członowym makropierścieniem. Poza wcześniej wskazanymi powodami, związane jest to także z ich potencjalnymi właściwościami kompleksującymi aniony tetraedryczne, jak również z ich zdolnością do stabilizacji przejściowych klastrów wody w stanie stałym.^{31,87}

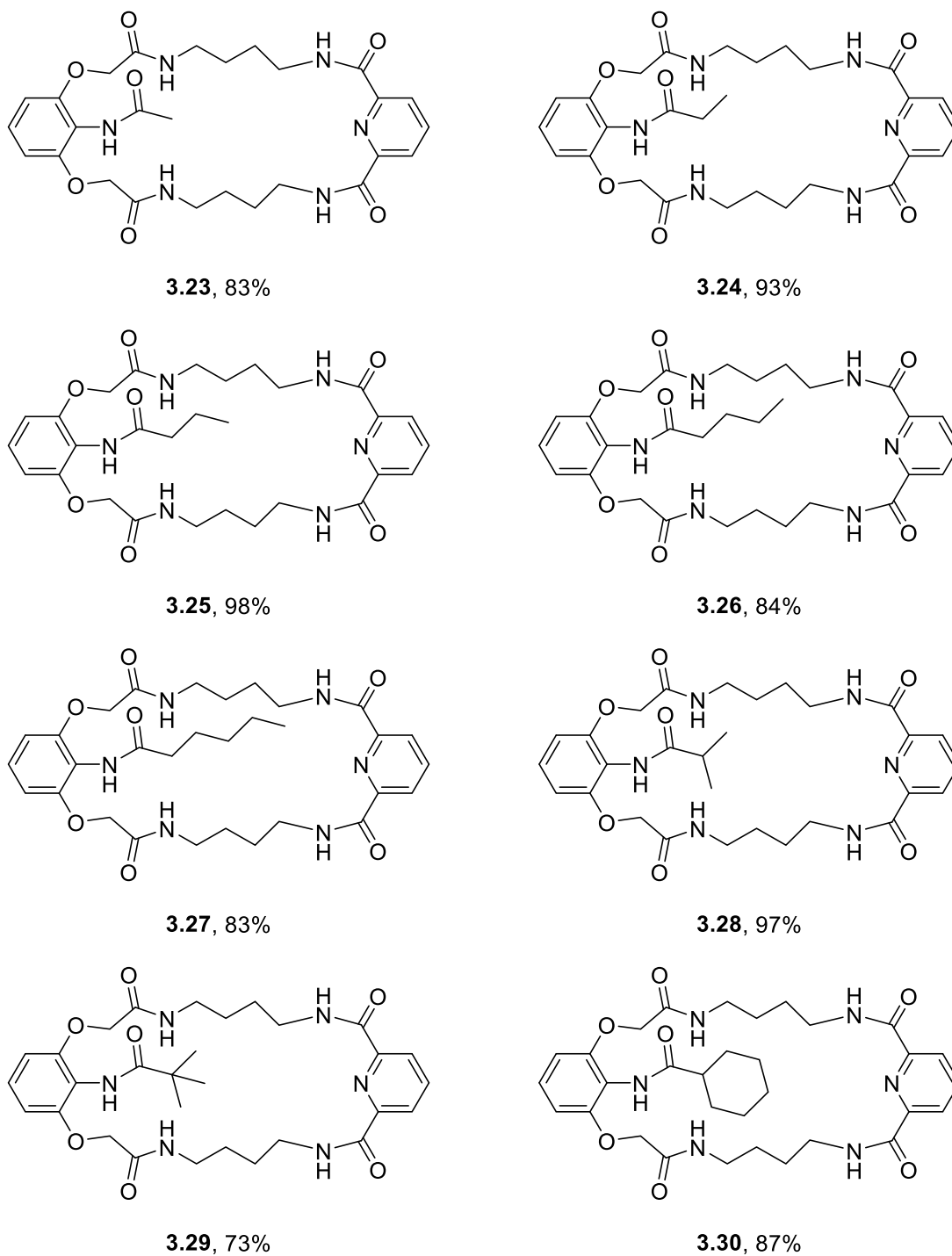
3.3.2. Makrocykliczne poliamidy zawierające funkcję amidową w ramieniu lariatowym

Przeprowadziłem reakcje amidowania makrocyklicznego prekursora **3.19**, różnorodnymi chlorkami kwasowymi różniącymi się budową (geometrią). Wykorzystałem zarówno chlorki kwasowe z łańcuchami alifatycznymi, jak i te zawierające pierścienie aromatyczne z podstawnikami tak elektronoakceptorowymi, jak i grupami elektronodonującymi. W pierwszym etapie syntezy usuwałem zabezpieczenie Boc z funkcji aminowej, poprzez powolny dodatek 4 M roztworu chlorowodoru w metanolu. Do tak otrzymanej zawiesiny dodawałem odpowiedni chlorek kwasowy w obecności trietyloaminy. Schemat 3.6. przedstawia jedną z typowych reakcji acylowania z udziałem chlorku acetylu.



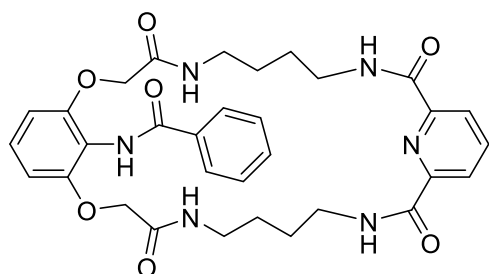
Schemat 3.6.

Wszystkie otrzymane przeze mnie produkty amidowania miały postać bezbarwnych osadów, a ich wydajności wynosiły od 73% do 99%, w zależności od wprowadzanego podstawnika. Zestaw uzyskanych produktów wraz z wydajnościami, przedstawiłem graficznie na kolejnych rysunkach. Rysunek 3.2. przedstawia osiem produktów post-funkcjonalizacji z użyciem chlorków alifatycznych kwasów karboksylowych.

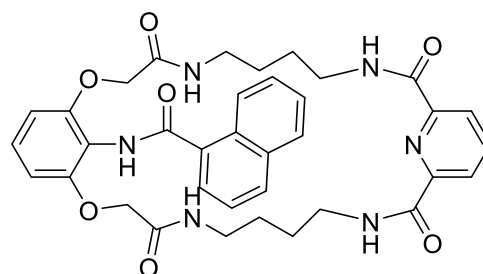


Rysunek 3.2.

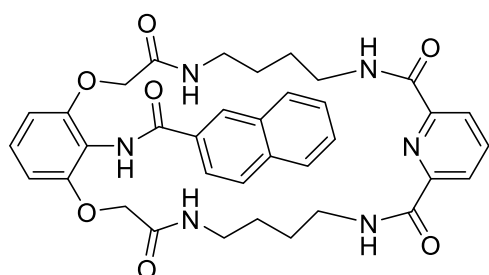
Wszystkie produkty acylowe **3.23-3.30** otrzymane zostały z dobrymi lub bardzo dobrymi wydajnościami (73-98%). Rysunek 3.3. prezentuje z kolei siedem produktów acylowania z użyciem chlorków typowych aromatycznych kwasów karboksylowych, wraz z wydajnościami.



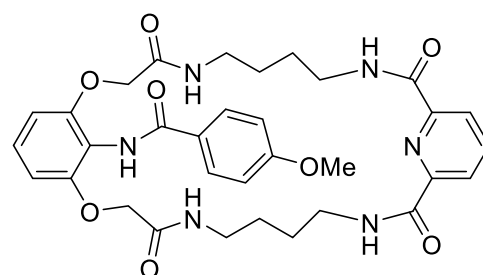
3.31, 96%



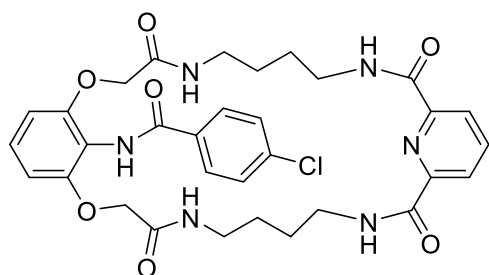
3.32, 99%



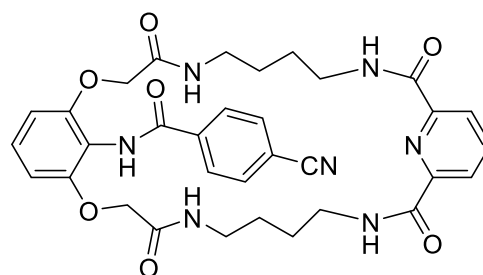
3.33, 97%



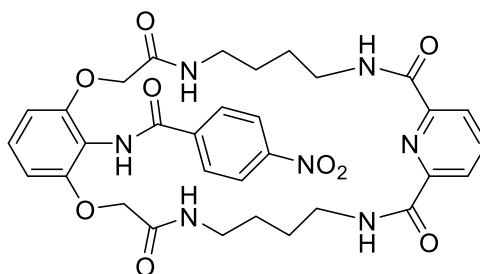
3.34, 94%



3.35, 89%



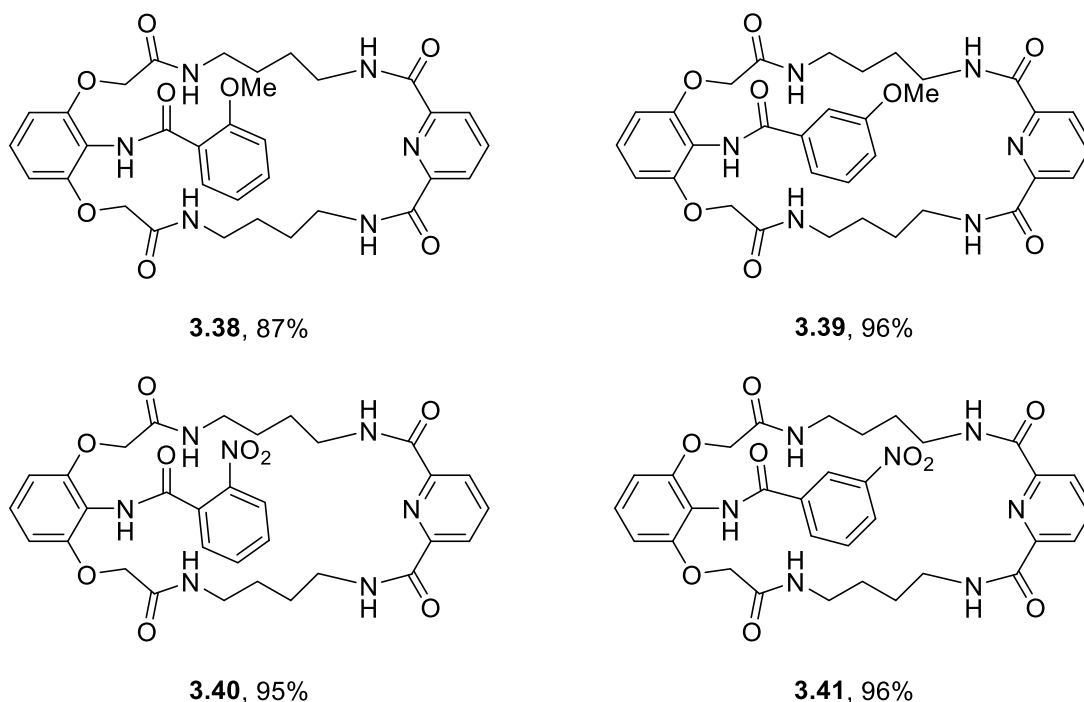
3.36, 93%



3.37, 95%

Rysunek 3.3.

Wszystkie pochodne aromatyczne **3.31-3.37** powstawały z doskonałymi wydajnościami (89-99%). W celu zapewnienia reprezentatywności mojej biblioteki wzorców postanowiłem dołączyć do niej cztery uzupełniające związki typu aromatycznego, a mianowicie o- i m-metoksy- oraz o- i m-nitropochodne **3.38-3.41**, które przedstawiam na Rysunku 3.4., wraz z wydajnościami.



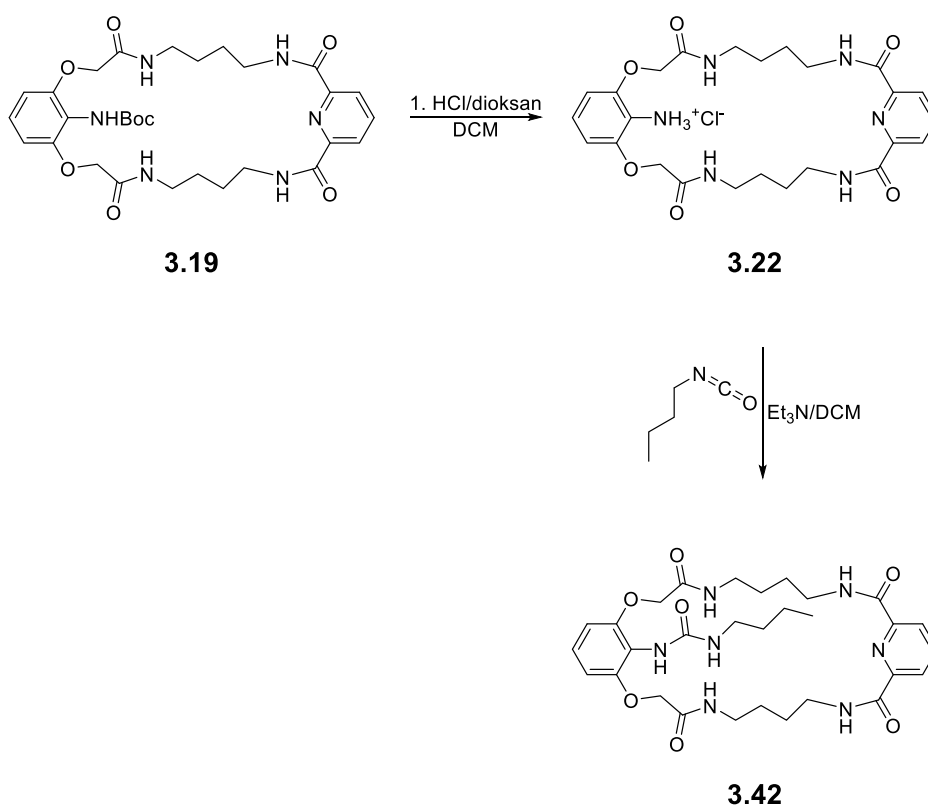
Rysunek 3.4.

W ten sposób zamknąłem problematykę niezbędnych wzorców z funkcją amidową w ramieniu lariatowym do przeprowadzenia badań konkurencji metodą statycznej chemii kombinatoryjnej.

W tym momencie doszedłem do wniosku, że dobrym rozszerzeniem pola badawczego byłoby wzbogacenie projektu o wprowadzenie funkcji mocznikowej do ramienia lariatowego, i w konsekwencji zbudowania biblioteki wzorców tego typu.

3.3.3. Makrocycliczne poliamidy zawierające funkcję mocznikową w ramieniu lariatowym

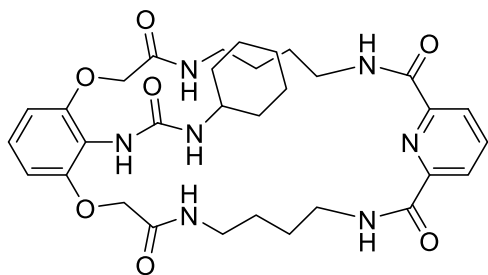
W celu wprowadzenia funkcji mocznikowej do ramienia lariatowego, opracowałem efektywną metodę syntezy, polegającą na reakcji chlorowodoru makrocyklu **3.22** z wybranym izocyjanianem alkilowym. Po usunięciu zabezpieczenia Boc funkcji aminowej w związku **3.19**, do otrzymanego chlorowodoru **3.22** dodałem izocyjanian n-butylu w środowisku trietyloaminy (Schemat 3.7.), otrzymując związek lariatowy **3.42** z dobrą wydajnością.



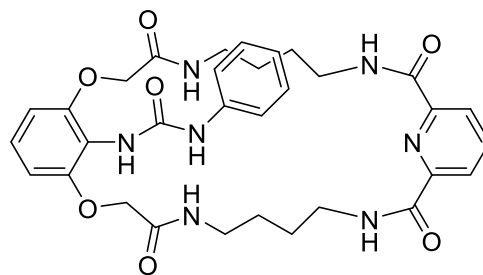
Schemat 3.7.

Stosując tę prostą procedurę otrzymałem N-cykloheksylową pochodną lariatową **3.43** oraz dziewięć analogicznych pochodnych aromatycznych **3.44-3.52**.

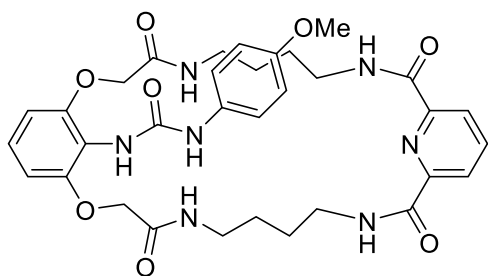
Wszystkie otrzymane przeze mnie pochodne mocznikowe **3.42-3.52** miały postać bezbarwnych ciał stałych. Wydajność ich otrzymywania zawierała się w przedziale od 65% do 98%, w zależności od wprowadzanego podstawnika. Zestaw uzyskanych produktów wraz z ich wydajnościami przedstawiłem na Rysunku 3.5.



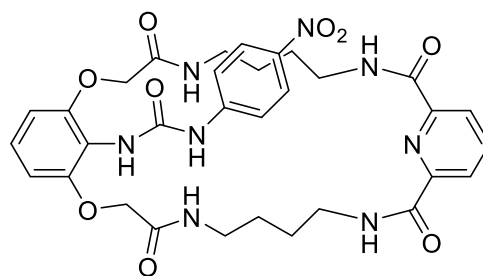
3.43, 97%



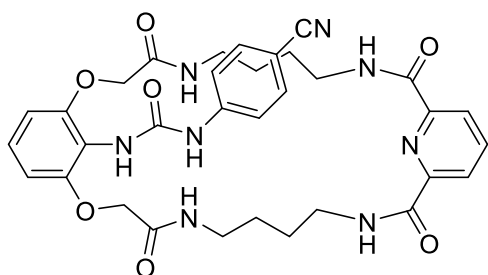
3.44, 97%



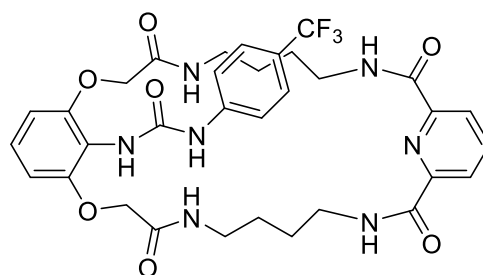
3.45, 96%



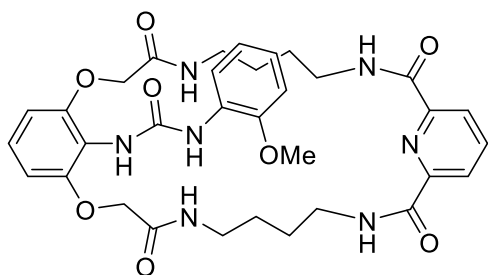
3.46, 74%



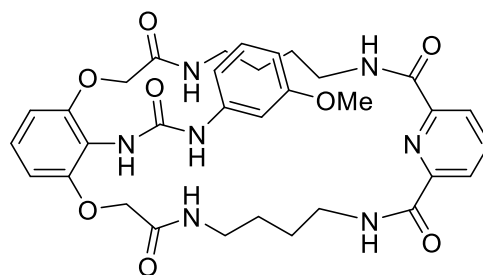
3.47, 98%



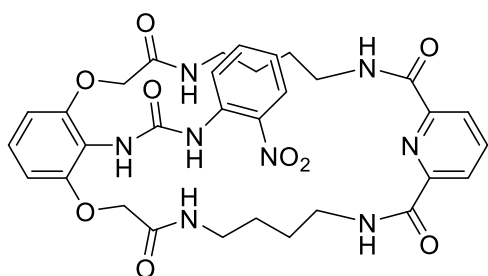
3.48, 92%



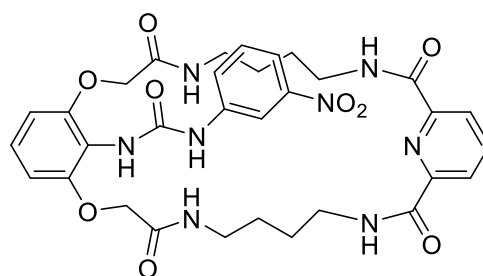
3.49, 95%



3.50, 94%



3.51, 90%

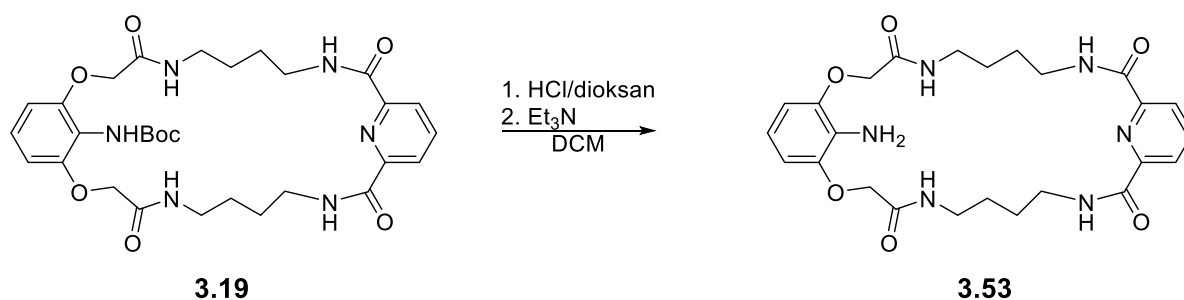


3.52, 96%

Rysunek 3.5.

3.4. Opracowanie metody oznaczania składu bibliotek kombinatoryjnych

Wysokosprawna chromatografia cieczowa – HPLC (ang. *High Performance Liquid Chromatography*) jest z powodzeniem stosowana, praktycznie we wszystkich dziedzinach analizy chemicznej, przy czym olbrzymie zasługi oddaje chemii organicznej. HPLC jest najskuteczniejszą metodą oznaczania składu bibliotek kombinatoryjnych, między innymi dzięki temu, że pozwala na analizę jakościową, i co najważniejsze, na jej wariant ilościowy. Obecność chromoforu w strukturze analizowanego związku daje możliwość detekcji za pomocą szerokopasmowego detektora UV-Vis. Przeprowadzenie kalibracji sprzężonego, z zastosowaną kolumną chromatograficzną, detektora w odniesieniu do otrzymanych przez mnie makrocyclicznych poliamidów, pozwoliło na ścisłe odwzorowanie składu otrzymanych bibliotek kombinatoryjnych. Za miarę konwersji substratów przyjętem zawartość w mieszaninie poreakcyjnej, zawierającego w swojej strukturze wolne ugrupowanie aminowe, makrocycliku **3.53**, powstałego z odbezpieczenia funkcji aminowej w związku **3.19** (Schemat 3.8.). Po działaniu na niego roztworem chlorowodoru w dioksanie, do reakcji wkroplilem nadmiar trietyloaminy, dzięki czemu możliwe było wyizolowanie produktu **3.53** w postaci bezbarwnego ciała stałego.



Schemat 3.8.

Rozpoczynając opracowywanie metody analizy makrocyclicznych poliamidów dokonałem pewnych założeń. Przede wszystkim analizie zawsze poddawać należy surową mieszaninę poreakcyjną. Jakikolwiek przerób, poprzedzający analizę, może indukować niekontrolowane zmiany w składzie badanych próbek. Po drugie, rozdział chromatograficzny musi spełniać podstawowy warunek chemii kombinatoryjnej, a mianowicie akceptowalną szybkość procesu i kompletność składu biblioteki. Po trzecie, metoda powinna być dobrana w taki sposób, aby sygnały pochodzące od poszczególnych związków były maksymalnie wąskie, a współczynniki podziału relatywnie duże.

Przeprowadzone wstępne analizy w układach izokratycznych nie okazały się być zadowalające, w związku z czym przedstawione w pracy analizy przeprowadziłem w układach gradientowych, z wykorzystaniem mieszaniny rozpuszczalników (woda/metanol) jako eluentów. W związku z założeniem dotyczącym konieczności pracy na surowych mieszaninach reakcyjnych, we wszystkich procesach rozdziału stosowałem prekolumny. W celu potwierdzenia kompletności przeprowadzonych analiz, po każdej z nich, kolumnę oraz prekolumnę płukałem czystym metanolem. Brak sygnałów na rejestrowanym chromatogramie świadczył, że żaden ze składników mieszaniny reakcyjnej nie pozostał na kolumnie.

Podsumowując, analizy chromatograficzne prowadziłem w układzie gradientowym woda/metanol, przepływ mieszaniny eluentów następował z szybkością 1 ml/min, a detekcję prowadziłem przy długości fali $\lambda = 200$ nm.

3.5. Kalibracja detektora UV-Vis

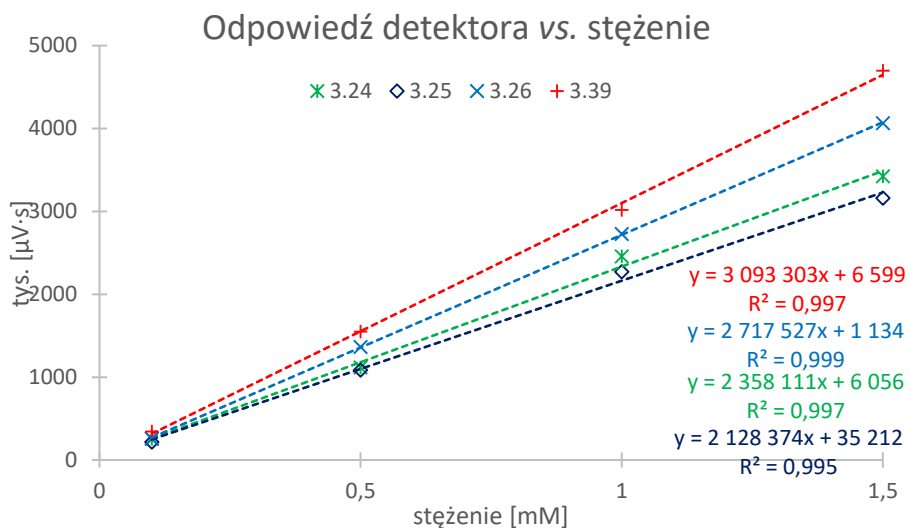
Posiadając zestaw wzorcowych związków makrocyclicznych **3.23-3.41** oraz **3.53** mogłem przeprowadzić kalibrację detektora UV-Vis. Celem tego procesu było wyznaczenie absorpcji, posiadanych przeze mnie związków, w zależności od stężenia. Dla każdego z makrocyclicznych poliamidów przeprowadziłem detekcję czteropunktową. Sporządziłem mieszaniny 4-składnikowe, w taki sposób aby rejestrowane sygnały nie nakładały się i były możliwie dobrze odseparowane. Stężenia analizowanych związków w mieszaninie zawierały się w przedziale $c = 0,1 - 1,5$ mM, przy czym późniejsze analizy kombinatoryjne prowadziłem przy stałym stężeniu $c = 1$ mM. Dane kalibracyjne dla związków **3.23-3.41** oraz **3.53** zostały przedstawione w Tabeli 3.1.

Tabela 3.1. Dane kalibracyjne dla związków **3.23-3.41** i **3.53**.

Mieszanina	Związek	Odpowiedź detektora [$\mu\text{V} \cdot \text{s}$]				Czas retencji [min]
		$c_1 = 0,1 \text{ mM}$	$c_2 = 0,5 \text{ mM}$	$c_3 = 1,0 \text{ mM}$	$c_4 = 1,5 \text{ mM}$	
A	3.53	216591	1067180	2155264	3201921	19,3
	3.25	217423	1088437	2271271	3161683	21,4
	3.39	346110	1551077	3019746	4698705	23,1
	3.30	181398	1069155	2028858	3029102	24,9
B	3.23	349856	1558421	2953320	4123079	18,8
	3.28	208414	1081293	2218277	3186723	21,5
	3.41	469768	2147549	4319744	6481877	22,6
	3.29	247291	1146736	2411886	3421620	23,2
C	3.24	255211	1119704	2457623	3424992	20,0
	3.36	277109	1360751	2849937	4088561	21,5
	3.26	261381	1364073	2729370	4064974	23,3
	3.27	224818	1112725	2259376	3297497	24,9
D	3.37	326893	1569758	3074350	4581800	23,2
	3.38	301985	1560161	2967056	4549914	23,7
	3.32	536596	2880356	5738396	8317969	24,6
	3.35	284566	1385872	2756436	4071791	25,6
E	3.40	331405	1731728	3461260	5013968	21,8
	3.31	377009	1777486	3422274	5154101	22,9
	3.34	441022	1681522	3125559	4688335	23,4
	3.33	456166	2392656	4712416	7051672	26,6

Spośród zbadanych związków makrocyklicznych największą absorbancją molową charakteryzował się związek **3.32** z podstawnikiem 1-naftylowym w ramieniu lariatowym. Niewiele mniejszą wartość absorbancji wykazuje makrocykl **3.33**, a najslabiej absorbują związki z podstawnikami alifatycznymi **3.25**, **3.28** i **3.30** oraz makrocykliczny prekursor **3.53**.

W zbadanym zakresie stężeń, dla każdego z badanych związków istnieje liniowa zależność pomiędzy odpowiedzią detektora, a stężeniem związku. Na Rysunku 3.6. zaprezentowałem przykładowe dane kalibracyjne dla czterech związków: **3.24**, **3.25**, **3.26** i **3.39**.



Rysunek 3.6.

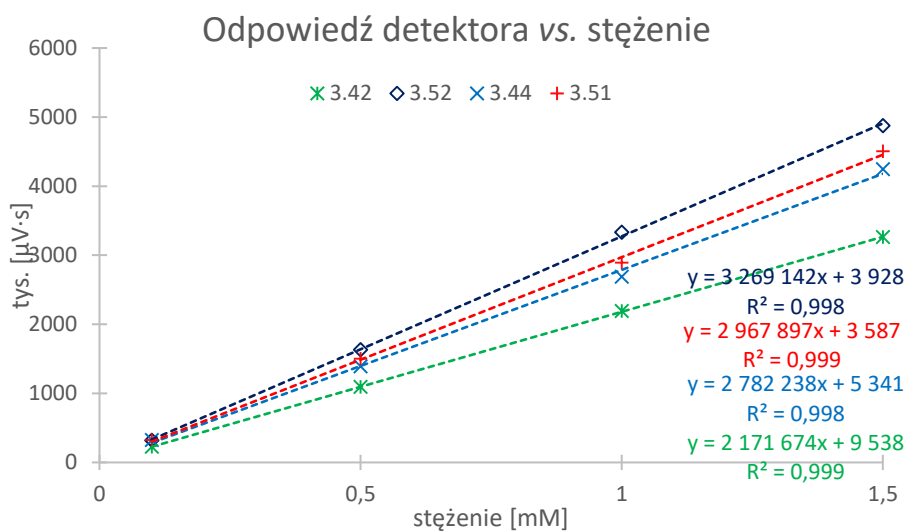
Wykresy z pomiarami kalibracyjnymi dla pozostałych związków pokazują w Części Doświadczalnej, str. 136.

W analogiczny sposób skalibrowałem urządzenie HPLC dla biblioteki związków **3.42-2.52** z ugrupowaniem mocznikowym. Wyniki zostały przedstawione w Tabeli 3.2.

Tabela 3.2. Dane kalibracyjne dla związków **3.42-3.52**.

Mieszana	Związek	Odpowiedź detektora [$\mu\text{V} \cdot \text{s}$]				Czas retencji [min]
		$c_1 = 0,1 \text{ mM}$	$c_2 = 0,5 \text{ mM}$	$c_3 = 1,0 \text{ mM}$	$c_4 = 1,5 \text{ mM}$	
A	3.42	225648	1091389	2192149	3261159	23,0
	3.45	322015	1498638	2888700	4505482	23,9
	3.50	251615	1234056	2137555	3507660	25,3
	3.52	275547	1313125	2611888	3878634	22,4
B	3.44	324388	1388917	2688366	4244635	23,3
	3.46	317542	1629063	3329185	4874264	22,6
	3.48	284613	1452561	2909729	4275446	21,8
	3.49	240605	1238990	2542077	3625110	27,2
C	3.43	212064	1093408	2234619	3170935	24,6
	3.47	372620	1677446	3374580	4966248	22,9
	3.51	395144	1936593	3785077	5743277	23,6

W tym przypadku najwyższą molową absorbancją charakteryzował się związek **3.51** o podstawniku 4-metoksyfenylowym, najniższą natomiast makrocykle o podstawnikach alifatycznych. Podobnie i w przypadku pochodnych mocznikowych zaobserwowałem liniową zależność pomiędzy odpowiedzią detektora, a stężeniem badanych związków. Uzyskane dane zaprezentowałem na Rysunku 3.7.



Rysunek 3.7.

Pozostałe wyniki pomiarów kalibracyjnych znajdują się w Części Doświadczalnej, str. 137.

3.6. Statyczne biblioteki kombinatoryjne tworzone przez związki makrocykliczne z funkcją amidową lub mocznikową w ramieniu lariatowym

3.6.1. Wprowadzenie

W tym rozdziale przedstawiam wyniki odnoszące się do zastosowania technik statycznej chemii kombinatoryjnej w reakcjach amidowania makrocyklicznego prekursora **3.53** mieszaninami odpowiednich chlorków kwasowych. W tym celu, jak już wspomniałem, dokonałem syntezy serii wzorcowych związków **3.23-3.37**, opracowałem metodę ich analizy z wykorzystaniem wysokosprawnej chromatografii cieczowej, a następnie, na drodze kalibracji detektora UV-Vis, wyznaczyłem molową absorbancję badanych związków, co powinno umożliwić oznaczenie zawartości każdego ze składników, generowanych statycznych bibliotek kombinatoryjnych.

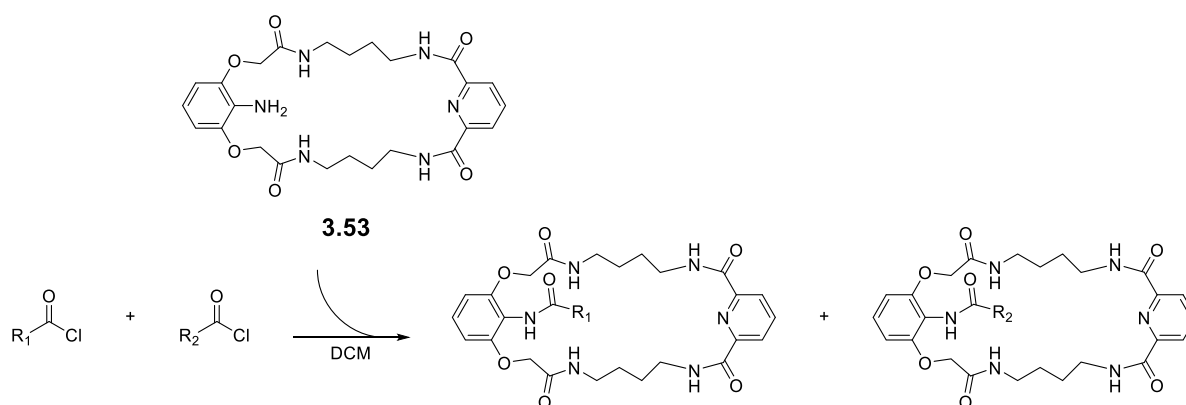
W swoich badaniach wykorzystywałem tzw. trójsubstratowe biblioteki, których substraty stanowiły: prekursor makrocykliczny **3.53** (w każdym przypadku) oraz dwa zmieniające się chlorki kwasowe. Biblioteki były konstruowane w ten sposób, że wszystkie substraty stosowane były równomolowo, a więc w każdej z nich znajdował się jeden ekwiwalent związku **3.53** oraz po jednym ekwiwalencie obu chlorków kwasowych. W układach takich badałem stosunek zawartości dwóch powstających makrocyklicznych produktów, określanych konsekwentnie jako Produkt „1” i Produkt „2” oraz całkowitą konwersję określaną na podstawie resztkowej zawartości związku **3.53** w mieszaninie poreakcyjnej.

Analogiczny sposób działania zastosowałem do linii mocznikowej badanych przeze mnie makrocyklicznych receptorów lariatowych.

3.6.2. Układy nietemplatowane – linia amidowa

W pierwszej kolejności postanowiłem wygenerować statyczne biblioteki trójsubstratowe w układach nietemplatowanych. Reakcje prowadziłem w bezwodnym chlorku metylenu, przy stężeniu $c = 1$ mM dla każdego z substratów, w czasie jednej godziny (Schemat 3.9.).

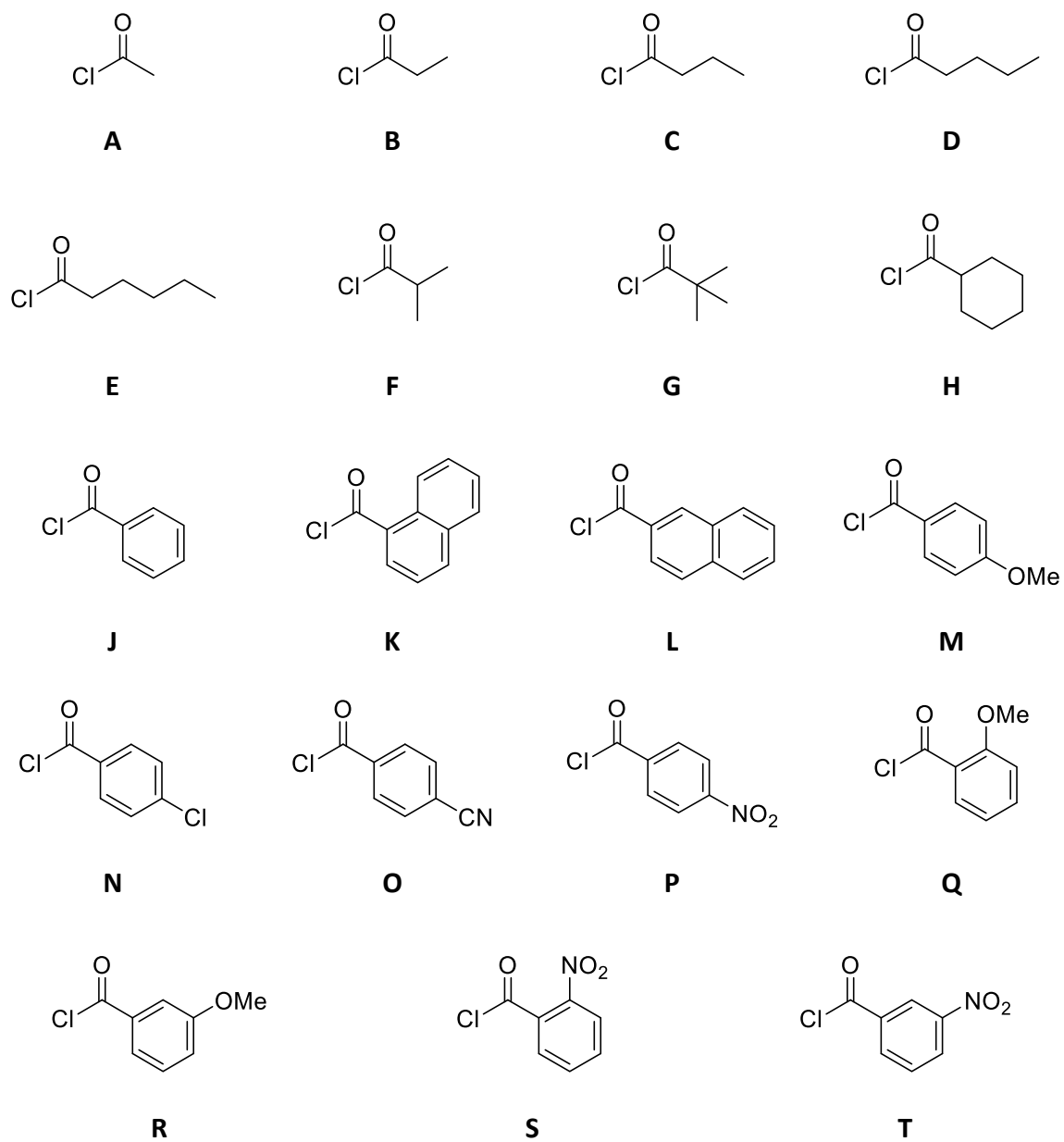
Tak otrzymaną mieszaninę poreakcyjną poddawałem następnie analizie za pomocą wysokosprawnej chromatografii cieczowej, otrzymując chromatogramy, na podstawie których dokonywałem obliczeń składu mieszanin.



Zaprojektowane badania konkurencyjne przeprowadziłem z użyciem 19 chlorków kwasowych oznaczonych wielkimi literami **A-T** (Rysunek 3.8.). Ze względu na dużą liczbę jednostkowych eksperymentów, składających się na te badania, otrzymane wyniki postanowiłem przedstawić w kolejnych siedmiu osobnych Tabelach 3.3. - 3.9., przedstawiających składy bibliotek wygenerowanych z użyciem substratów bazowych chlorków karboksylowych: acetylu (Tabela 3.3.), butyrylu (Tabela 3.4.), pentanoilu (Tabela 3.5.), kwasu cykloheksanokarboksylowego (Tabela 3.6.), benzoilu (Tabela 3.7.), 4-metoksybenzoilu (Tabela 3.8.) oraz 4-nitrobenzoilu (Tabela 3.9.).

Rezultaty zawarte w wyżej wymienionych Tabelach, uznałem za najbardziej reprezentatywne. Z oczywistych powodów w poszczególnych Tabelach powtarzają się niektóre rezultaty, co jest konsekwencją celowego zabiegu zmierzającego do otrzymania bardziej czytelnego, według mnie, obrazu składu generowanych bibliotek.

Pozostałe wyniki dotyczące opisywanych bibliotek amidowych zamieściłem w analogicznie skonstruowanych Tabelach zamieszczonych w Części Doświadczalnej (str. 138).



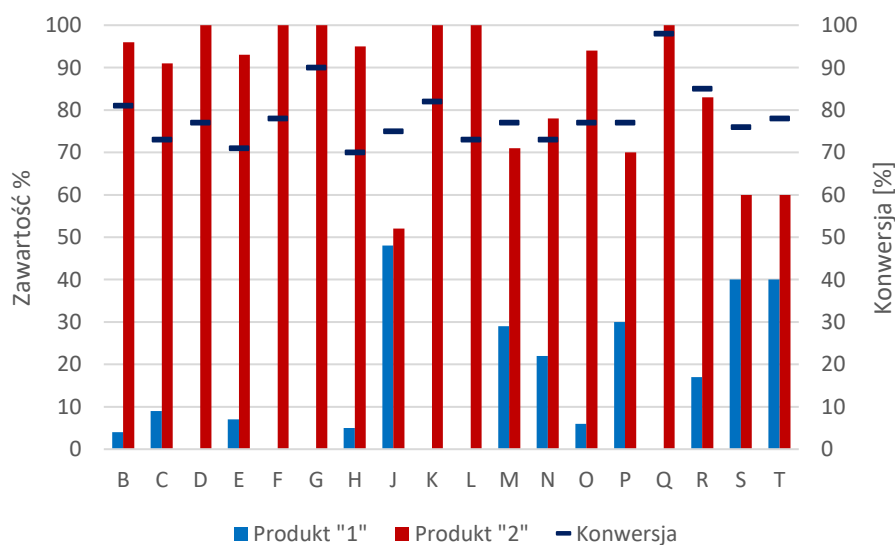
Rysunek 3.8.

Systematyczne badania zarysowanego wyżej problemu konkurencji w trójsustratowych bibliotekach z udziałem prekursora **3.53** rozpoczętem od chlorku acetylu (**A**) konkurującego z serią 18 chlorków kwasowych (**B-T**).

Tabela 3.3. Skład bibliotek nietemplatowanych z użyciem chlorku acetylu (**A**) oraz kolejnych 18 chlorków kwasowych **B-T**

L.p.	Drugi chlorek kwasowy	Produkt „1” / [%]	Produkt „2” / [%]	Konwersja 3.53 [%]
1	B	3.23 / 4	3.24 / 96	81
2	C	3.23 / 9	3.25 / 91	73
3	D	3.23 / 0	3.26 / 100	77
4	E	3.23 / 7	3.27 / 93	71
5	F	3.23 / 0	3.28 / 100	78
6	G	3.23 / 0	3.29 / 100	90
7	H	3.23 / 5	3.30 / 95	70
8	J	3.23 / 48	3.31 / 52	75
9	K	3.23 / 0	3.32 / 100	82
10	L	3.23 / 0	3.33 / 100	73
11	M	3.23 / 29	3.34 / 71	77
12	N	3.23 / 22	3.35 / 78	73
13	O	3.23 / 6	3.36 / 94	77
14	P	3.23 / 30	3.37 / 70	77
15	Q	3.23 / 0	3.38 / 100	98
16	R	3.23 / 17	3.39 / 83	85
17	S	3.23 / 40	3.40 / 60	76
18	T	3.23 / 40	3.41 / 60	78

W powyższych przykładach konwersja substratu zawierała się w przedziale od 70 do 98%, co wskazuje na fakt odpowiedniego dobrania warunków prowadzenia reakcji. W większości przypadków zdecydowanie przeważa zawartość Produktu „2”, wywodzącego się od „cięższego” chlorku kwasowego. Wyjątkiem na tym tle wydaje się być mieszanina zamieszczona w Tabeli 3.3. w pozycji 8 oraz, w nieco mniejszym stopniu, w pozycjach 17 i 18, w których zastosowałem odpowiednio chlorek benzoilu (**J**), a także 2- oraz 3-nitrobenzoilu (**S** i **T**). Produkt pochodzący od **A** stanowił odpowiednio 48, 40 i 40%. W nieco mniejszym stopniu wzbogacone są w Produkt „1” mieszaniny z pozycji 11 – z wykorzystaniem chlorku 4-metoksybenzoilu (**M**), a także 14, w której wykorzystałem chlorek 4-nitrobenzoilu (**P**). Ciekawym jest, że chlorek acetylu konkuruje z aromatycznymi chlorkami nie posiadającymi zawaad przestrzennych lub mającymi w pierścieniu aromatycznym podstawnik wyciągający elektrony (grupę NO₂). W opisach wszystkich następnycch serii posiłkował się będę również Tabelami. W tym jednak przypadku postanowiłem wyjątkowo użyć także wykresu słupkowego (Rysunek 3.9.) aby inaczej zobrazować otrzymane wyniki. Jednakże, po głębszej analizie, w opisywanej tu linii amidowej, zdecydowanie ograniczyć się do prezentacji tabelarycznej.



Rysunek 3.9.

Następnie, z wybranych do prezentacji w tej części rozdziału, Tabela 3.4. przedstawia konkurencję chlorków kwasowych **A, B i D-T** w stosunku do stałych substratów **3.53 i C**.

Tabela 3.4. Skład bibliotek nietemplatowanych z użyciem chlorku butyrylu (**C**) oraz kolejnych 18 chlorków kwasowych **A, B i D-T**

L.p.	Drugi chlorek kwasowy	Produkt „1” / [%]	Produkt „2” / [%]	Konwersja 3.53 [%]
1	A	3.25 / 91	3.23 / 9	73
2	B	3.25 / 59	3.24 / 41	80
3	D	3.25 / 55	3.26 / 45	77
4	E	3.25 / 46	3.27 / 54	91
5	F*	3.25 / -	3.28 / -	-
6	G	3.25 / 15	3.29 / 85	99
7	H	3.25 / 14	3.30 / 86	91
8	J	3.25 / 21	3.31 / 79	100
9	K	3.25 / 16	3.32 / 84	100
10	L	3.25 / 16	3.33 / 84	98
11	M	3.25 / 13	3.34 / 87	97
12	N	3.25 / 15	3.35 / 85	100
13	O*	3.25 / -	3.36 / -	-
14	P	3.25 / 29	3.37 / 71	97
15	Q	3.25 / 16	3.38 / 84	99
16	R	3.25 / 4	3.39 / 96	100
17	S*	3.25 / -	3.40 / -	-
18	T	3.25 / 26	3.41 / 74	99

* - skład mieszaniny reakcyjnej niemożliwy do oznaczenia ze względu na nakładające się sygnały na chromatogramie

We wszystkich przypadkach konwersje przeprowadzonych w tej serii reakcji, były bardzo dobre lub doskonałe (77-100%). W większości reakcji zaobserwować można było zdecydowaną przewagę zawartości Produktu „2”. Jedynie w przypadkach reakcji z udziałem chlorków propionylu (**B**), pentanoilu (**D**) oraz heksanoilu (**E**) (pozycje odpowiednio 2, 3 i 4) Produkty „1” i „2” występowały, w przybliżeniu, w porównywalnych ilościach.

Z kolei zająłem się badaniem składu bibliotek wygenerowanych ze stałych substratów **3.53** i **D** oraz zmiennych – **A-C** i **E-T**.

Tabela 3.5. Skład bibliotek nietemplatowanych z użyciem chlorku pentanoilu (**D**) oraz kolejnych 18 chlorków kwasowych **A-C** i **E-T**

L.p.	Drugi chlorek kwasowy	Produkt „1” / [%]	Produkt „2” / [%]	Konwersja 3.53 [%]
1	A	3.26 / 100	3.23 / 0	77
2	B	3.26 / 53	3.24 / 47	75
3	C	3.26 / 45	3.25 / 55	77
4	E	3.26 / 40	3.27 / 60	93
5	F	3.26 / 10	3.28 / 90	97
6	G*	3.26 / -	3.29 / -	-
7	H	3.26 / 9	3.30 / 91	99
8	J	3.26 / 97	3.31 / 3	99
9	K	3.26 / 93	3.32 / 7	95
10	L	3.26 / 91	3.33 / 9	97
11	M*	3.26 / -	3.34 / -	-
12	N	3.26 / 93	3.35 / 7	100
13	O	3.26 / 85	3.36 / 15	99
14	P*	3.26 / -	3.37 / -	-
15	Q*	3.26 / -	3.38 / -	-
16	R*	3.26 / -	3.39 / -	-

Tabela 3.5. cd.

17	S	3.26 / 92	3.40 / 8	94
18	T	3.26 / 82	3.41 / 18	98

* - skład mieszaniny reakcyjnej niemożliwy do oznaczenia ze względu na nakładające się sygnały na chromatogramie

We wszystkich reakcjach, w których udało się wyznaczyć skład mieszaniny reakcyjnej (w 13 przypadkach) zaobserwowałem doskonałe konwersje. W dwóch przypadkach – w reakcji z użyciem chlorków propionylu (**B**) oraz butyrylu (**C**), Produkty „1” i „2” występowały w przybliżeniu w ilościach równomolowych. Przy zastosowaniu chlorku izobutyrylu (**F**), a także chlorku kwasu cykloheksanokarboksylowego (**H**) przeważał zdecydowanie Produkt „2” (pozycja odpowiednio 5 i 7). W większości przypadków prawie wyłącznie powstaje Produkt „1” (**3.26**).

Następna Tabela 3.6. przedstawia wyniki badań konkurencyjnych opartych na prekursorze **3.53** i chlorku kwasu cykloheksanokarboksylowego (**H**) z udziałem 18 chlorków kwasowych **A-G** i **J-T**.

Tabela 3.6. Skład bibliotek nietemplatowanych z użyciem chlorku kwasu cykloheksanokarboksylowego (**H**) oraz kolejnych 18 chlorków kwasowych **A-G** i **J-T**

L.p.	Reagenty	Produkt „1” / [%]	Produkt „2” / [%]	Konwersja 3.53 [%]
1	A	3.30 / 95	3.23 / 5	70
2	B	3.30 / 89	3.24 / 11	95
3	C	3.30 / 86	3.25 / 14	91
4	D	3.30 / 91	3.26 / 9	99
5	E*	3.30 / -	3.27 / -	-
6	F	3.30 / 54	3.28 / 46	99
7	G	3.30 / 63	3.29 / 37	100
8	J	3.30 / 61	3.31 / 39	95
9	K*	3.30 / -	3.32 / -	-
10	L	3.30 / 65	3.33 / 35	97

Tabela 3.6. cd.

11	M	3.30 / 74	3.34 / 26	100
12	N	3.30 / 54	3.35 / 46	91
13	O	3.30 / 69	3.36 / 31	95
14	P	3.30 / 59	3.37 / 41	99
15	Q	3.30 / 50	3.38 / 50	98
16	R	3.30 / 56	3.39 / 44	100
17	S	3.30 / 65	3.40 / 35	98
18	T	3.30 / 56	3.41 / 44	100

* - skład mieszaniny reakcyjnej niemożliwy do oznaczenia ze względu na nakładające się sygnały na chromatogramie

We wszystkich reakcjach z udziałem chlorku kwasu cykloheksanokarboksylowego (**H**) z wyjątkiem tej z chlorkiem acetylu (**A**) uzyskałem doskonałe konwersje. Jeśli idzie o skład mieszaniny Produktów „1” i „2” w przypadku reakcji z użyciem chlorków izobutyrylu (**F**), 4-metoksybenzoilu (**M**), 4-chlorobenzoilu (**N**), 3-metoksybenzoilu (**R**) oraz 3-nitrobenzoilu (**T**) to był on w przybliżeniu równomolowy. W reakcjach z zastosowaniem liniowych chlorków alifatycznych **A-D**, silnie przeważał produkt **3.30** z podstawnikiem cykloheksylowym (Produkt „1”). W pozostałych przypadkach zaobserwowałem tylko nieznaczne wzbogacenie mieszaniny reakcyjnej w Produkt „1”.

Z kolei zbadałem skład bibliotek z użyciem prekursora **3.53**, chlorku benzoilu (**J**) i 18 pozostałych chlorków kwasowych **A-H** i **K-T**; wyniki przedstawiłem w Tabeli 3.7.

Tabela 3.7. Skład bibliotek nietemplatowanych z użyciem chlorku benzoilu (**J**) oraz kolejnych 18 chlorków kwasowych **A-H** i **K-T**

L.p.	Drugi chlorek kwasowy	Produkt „1” / [%]	Produkt „2” / [%]	Konwersja 3.53 [%]
1	A	3.31 / 52	3.23 / 48	75
2	B	3.31 / 90	3.24 / 10	98
3	C	3.31 / 79	3.25 / 21	100
4	D	3.31 / 3	3.26 / 97	95

Tabela 3.7. cd.

5	E	3.31 / 78	3.27 / 22	100
6	F	3.31 / 38	3.28 / 62	99
7	G*	3.31 / -	3.29 / -	-
8	H	3.31 / 39	3.30 / 61	95
9	K	3.31 / 51	3.32 / 49	95
10	L	3.31 / 48	3.33 / 52	97
11	M	3.31 / 80	3.34 / 20	95
12	N	3.31 / 48	3.35 / 52	98
13	O	3.31 / 29	3.36 / 71	98
14	P*	3.31 / -	3.37 / -	-
15	Q	3.31 / 32	3.38 / 68	99
16	R*	3.31 / -	3.39 / -	-
17	S	3.31 / 50	3.40 / 50	100
18	T*	3.31 / -	3.41 / -	-

* - skład mieszaniny reakcyjnej niemożliwy do oznaczenia ze względu na nakładające się sygnały na chromatogramie

Praktycznie we wszystkich przypadkach zaobserwowałem konwersje bliskie ilościowym. Użycie chlorku acetylu (**A**), a także chlorków 1-naftoilu (**K**), 2-naftoilu (**L**), 4-chlorobenzoilu (**N**) i 2-nitrobenzoilu (**S**) pozwoliło na uzyskanie Produktów „1” i „2” w stosunku bliskim równomolowego. Zdecydowaną przewagę Produktu „1” (**3.31**) stwierdziłem w przypadku użycia chlorku propionylu (**B**) oraz chlorku 4-cyjanobenzoilu (**O**). Również w reakcjach z udziałem chlorków butyrylu (**C**) i heksanoilu (**E**) zaobserwowałem przewagę produktu **3.31**. W pozostałych przypadkach występowała przewaga zawartości Produktu „2”, przy czym w reakcji z chlorkiem pentanoilu (**D**) prawie wyłącznie powstawał związek **3.26** (Produkt „2”).

Następnie przystąpiłem do zbadania składu bibliotek opartych o prekursor **3.53**, chlorek 4-metoksybenzoilu (**M**) oraz serię substratów **A-L** i **N-T** (Tabela 3.8.).

Tabela 3.8. Skład bibliotek nietemplatowanych z użyciem chlorku 4-metoksybenzoilu (**M**) oraz kolejnych 18 chlorków kwasowych **A-L** i **N-T**

L.p.	Reagenty	Produkt „1” / [%]	Produkt „2” / [%]	Konwersja 3.53 [%]
1	A	3.34 / 71	3.23 / 29	77
2	B	3.34 / 88	3.24 / 12	99
3	C	3.34 / 87	3.25 / 13	97
4	D*	3.34 / -	3.26 / -	-
5	E	3.34 / 78	3.27 / 22	99
6	F	3.34 / 32	3.28 / 68	96
7	G*	3.34 / -	3.29 / -	-
8	H	3.34 / 26	3.30 / 74	100
9	J	3.34 / 20	3.31 / 80	95
10	K	3.34 / 24	3.32 / 76	98
11	L	3.34 / 23	3.33 / 77	100
12	N	3.34 / 21	3.35 / 79	98
13	O	3.34 / 7	3.36 / 93	99
14	P*	3.34 / -	3.37 / -	-
15	Q*	3.34 / -	3.38 / -	-
16	R*	3.34 / -	3.39 / -	-
17	S	3.34 / 25	3.40 / 75	100
18	T	3.34 / 0	3.41 / 100	99

* - skład mieszaniny reakcyjnej niemożliwy do oznaczenia ze względu na nakładające się sygnały na chromatogramie

Praktycznie we wszystkich 13 przypadkach, w których udało się wyznaczyć skład mieszanin produktów, zaobserwowałem doskonałą konwersję. W bibliotekach generowanych z liniowych chlorków alkilowych (**A-C** i **E**) przeważał zdecydowanie Produkt „1” powstały z chlorku 4-metoksybenzoilu (**3.34**).

We wszystkich przypadkach chlorków kwasów aromatycznych **J-O**, **S** i **T** zawsze stwierdzałem zdecydowaną przewagę Produktu „2”, przy czym dla chlorku 4-nitrobenzoilu (**T**) Produkt „2” występował jako jedyny.

Ostatni zestaw badań w omawianej serii dotyczy badania konkurencji chlorków **A-O** i **Q-T** w odniesieniu do chlorku 4-nitrobenzoilu (**P**) (Tabela 3.9.).

Tabela 3.9. Skład bibliotek nietemplatowanych z użyciem chlorku 4-nitrobenzoilu (**P**) oraz kolejnych 18 chlorków kwasowych **A-O** i **Q-T**

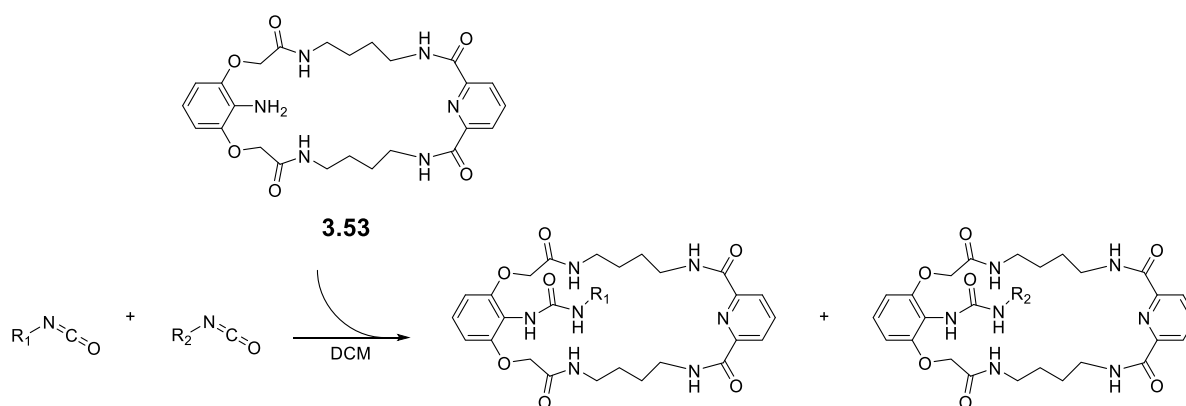
L.p.	Reagenty	Produkt „1” / [%]	Produkt „2” / [%]	Konwersja 3.53 [%]
1	A	3.37 / 70	3.23 / 30	77
2	B	3.37 / 73	3.24 / 27	100
3	C	3.37 / 71	3.25 / 29	97
4	D*	3.37 / -	3.26 / -	-
5	E	3.37 / 64	3.27 / 36	100
6	F	3.37 / 44	3.28 / 56	99
7	G*	3.37 / -	3.29 / -	-
8	H	3.37 / 41	3.30 / 59	99
9	J*	3.37 / -	3.31 / -	-
10	K	3.37 / 74	3.32 / 26	96
11	L	3.37 / 72	3.33 / 28	97
12	M*	3.37 / -	3.34 / -	-
13	N	3.37 / 72	3.35 / 28	99
14	O	3.37 / 54	3.36 / 46	97
15	Q	3.37 / 47	3.38 / 53	98
16	R*	3.37 / -	3.39 / -	-
17	S	3.37 / 73	3.40 / 27	99
18	T	3.37 / 47	3.41 / 53	100

* - skład mieszaniny reakcyjnej niemożliwy do oznaczenia ze względu na nakładające się sygnały na chromatogramie

Podobnie jak poprzednio właściwie we wszystkich reakcjach następowała doskonała konwersja. W przypadkach zastosowania chlorków izobutyrylu (**F**), 2-metoksybenzoilu (**Q**), 3-metoksybenzoilu (**R**) oraz 3-nitrobenzoilu (**T**) produkty występowały w stosunku zbliżonym do równomolowego. W pozostałych reakcjach obserwowałem przewagę występowania Produktu „1” (**3.37**). Podobnie jak w poprzednim akapicie (Tabela 3.8.) nie byłem w stanie z powodów technicznych wyznaczyć składu w pięciu przypadkach.

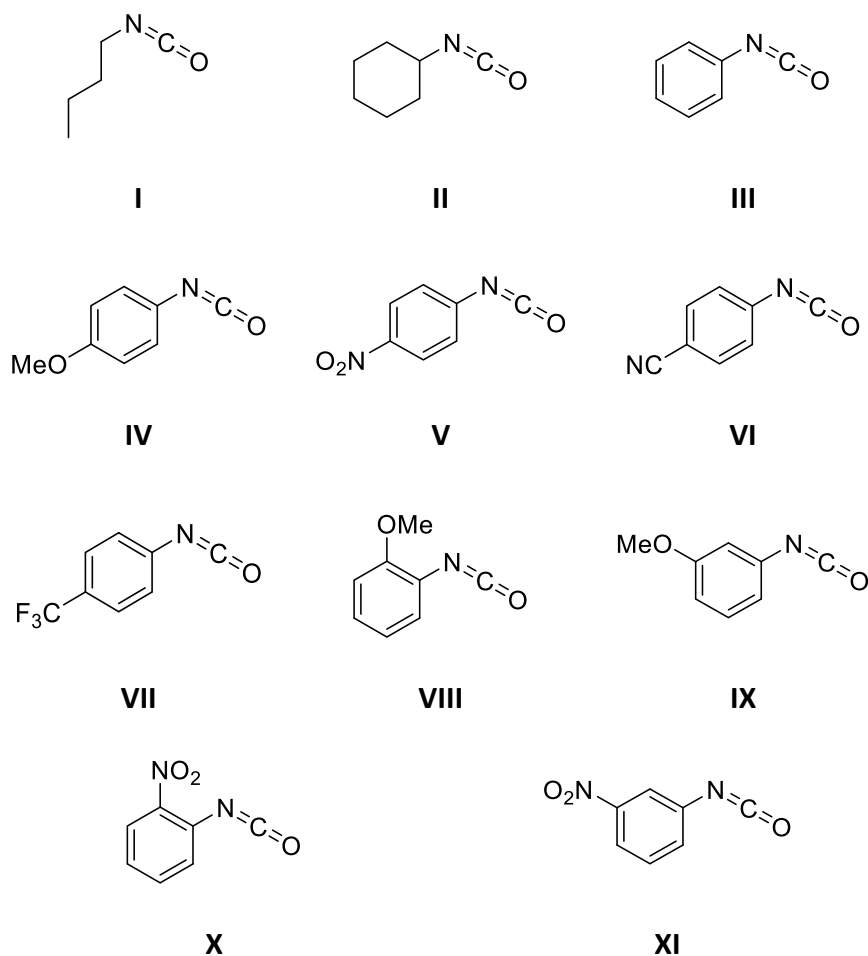
3.6.3. Układy nietemplatowane – linia mocznikowa

Oczywistym rozszerzeniem badań opisanych w poprzednim podrozdziale było wprowadzenie funkcji mocznikowej do ramienia lariatowego, wykorzystując ten sam co poprzednio prekursor **3.53**. Zastosowałem analogiczny sposób działania jak dla linii amidowej, co przedstawia Schemat 3.10.



Tak jak poprzednio reakcje prowadziłem w bezwodnym chlorku metylenu przy stężeniu $c = 1$ mM dla każdego z substratów, w czasie jednej godziny. Tak otrzymaną mieszaninę preakcyjną bez oczyszczania poddawałem analizie za pomocą wysokosprawnej chromatografii cieczowej, otrzymując chromatogramy, na podstawie których dokonywałem analizy składu mieszanin.

Zaprojektowane badania konkurencyjne przeprowadziłem z użyciem 11 izocyjanianów oznaczonych liczbami rzymskimi **I-XI** (Rysunek 3.10.).



Rysunek 3.10.

Pierwsze istotne badania przeprowadziłem wychodząc z prekursora **3.53**, z użyciem izocyjanianu cykloheksylu (**II**) oraz 10 izocyjanianów konkurujących **I** i **III-XI**, których wyniki zamieściłem w Tabeli 3.10.

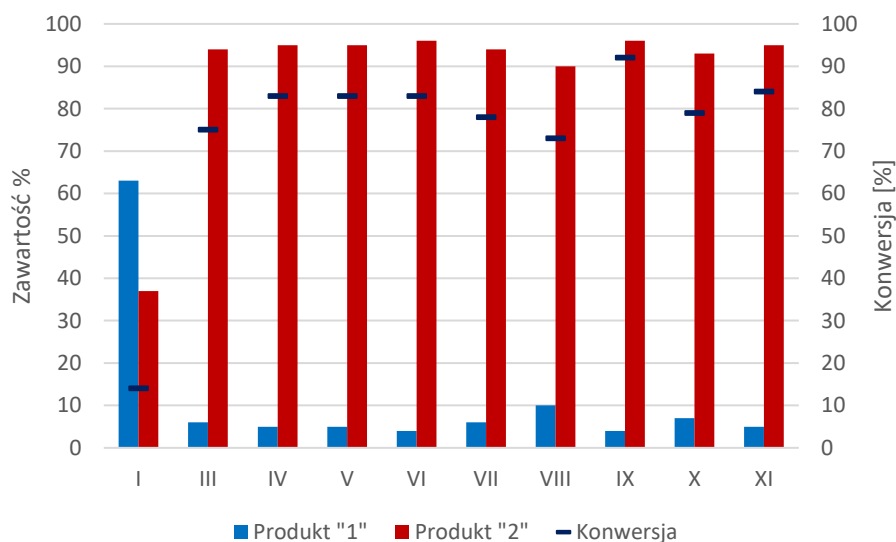
Tabela 3.10. Skład bibliotek nietemplatowanych z użyciem izocyjanianu cykloheksylu (**II**) oraz kolejnych 10 izocyjanianów **I** i **III-XI**

L.p.	Drugi izocyjanian	Produkt „1”/ [%]	Produkt „2”/ [%]	Konwersja 3.53 [%]
1	I	3.43 / 63	3.42 / 37	14
2	III	3.43 / 6	3.44 / 94	75
3	IV	3.43 / 5	3.45 / 95	83

Tabela 3.10. cd.

4	V	3.43 / 5	3.46 / 95	83
5	VI	3.43 / 4	3.47 / 96	83
6	VII	3.43 / 6	3.48 / 94	78
7	VIII	3.43 / 10	3.49 / 90	73
8	IX	3.43 / 4	3.50 / 96	92
9	X	3.43 / 7	3.51 / 93	79
10	XI	3.43 / 5	3.52 / 95	84

W większości przeprowadzonych reakcji zaobserwowałem bardzo dobrą konwersję. Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzić można, że prawie we wszystkich przypadkach zdecydowanie przeważa Produkt „2”. Jedynie w przypadku konkurencji izocyjanianu cykloheksylu (II) z izocyjanianem n-butyłu (I) mieszanina poreakcyjna wzbogacona była w Produkt „1” (**3.43**), co doskonale widać na poniższym wykresie (Rysunek 3.11.).



Rysunek 3.11.

Z kolei, jako substratu podstawowego, obok prekursora **3.53** użyłem izocyjanianu fenyłu (**III**), a jako substratów zmiennych – izocyjanianów **I**, **II** i **IV-XI**. Uzyskane wyniki przedstawiłem w Tabeli 3.11.

Tabela 3.11. Skład bibliotek nietemplatowanych z użyciem izocyjanianu fenyłu (**III**) oraz kolejnych 10 izocyjanianów **I-II** i **IV-XI**

L.p.	Drugi izocyjanian	Produkt „1”/ [%]	Produkt „2”/ [%]	Konwersja 3.53 [%]
1	I	3.44 / -	3.42 / -	-
2	II	3.44 / 94	3.43 / 6	75
3	IV	3.44 / 53	3.45 / 47	100
4	V	3.44 / 21	3.46 / 79	98
5	VI	3.44 / -	3.47 / -	-
6	VII	3.44 / 16	3.48 / 84	90
7	VIII	3.44 / 44	3.49 / 56	78
8	IX	3.44 / 37	3.50 / 63	85
9	X	3.44 / -	3.51 / -	-
10	XI	3.44 / 19	3.52 / 81	100

* - skład mieszaniny reakcyjnej niemożliwy do oznaczenia ze względu na nakładające się sygnały na chromatogramie

W większości przypadków, poza trzema, gdzie nie byłem w stanie zmierzyć składu (pozycje 1, 5 i 9), zaobserwowałem bardzo dobrą bądź doskonałą konwersję. Tylko w jednym przypadku, przy zastosowaniu izocyjanianu cykloheksylu (**II**), w zdecydowanej przewadze występuje Produkt „1” (**3.44**). Stosując izocyjanian 2-metoksyfenylu (**VIII**) otrzymałem mieszaninę o porównywalnej zawartości Produktów „1” i „2” (pozycja 7). W pozostałych przypadkach stwierdziłem znaczną przewagę Produktu „2”.

Następnie zająłem się zbadaniem składu bibliotek z użyciem prekursora **3.53** i izocyjanianu 4-metoksyfenylu (**IV**) oraz 10 izocyjanianów **I-III** i **V-XI**. Wyniki zebrałem w Tabeli 3.12.

Tabela 3.12. Skład bibliotek nietemplatowanych z użyciem izocyjanianu 4-metoksyfenylu (IV) oraz kolejnych 10 izocyjanianów I-III i V-XI

L.p.	Drugi izocyjanian	Produkt „1” / [%]	Produkt „2” / [%]	Konwersja 3.53 [%]
1	I	3.45 / 77	3.42 / 23	90
2	II	3.45 / 95	3.43 / 5	83
3	III	3.45 / 47	3.44 / 53	100
4	V	3.45 / 45	3.46 / 55	87
5	VI	3.45 / 18	3.47 / 82	100
6	VII	3.45 / 32	3.48 / 68	100
7	VIII	3.45 / 76	3.49 / 24	95
8	IX	3.45 / 35	3.50 / 65	98
9	X	3.45 / -	3.51 / -	-
10	XI	3.45 / 94	3.52 / 6	100

* - skład mieszaniny reakcyjnej niemożliwy do oznaczenia ze względu na nakładające się sygnały na chromatogramie

We wszystkich przeprowadzonych reakcjach, poza jedną (pozycja 2) uzyskałem doskonałą konwersję. W przypadku reakcji z izocyjanianem fenylu (III) otrzymałem prawie równomolową mieszaninę Produktów „1” i „2”. Stosując izocyjanian cykloheksylu (II) oraz 3-nitrofenylu (XI) zaobserwowałem zdecydowaną przewagę Produktu „1” (**3.45**), natomiast przy zastosowaniu izocyjanianów 4-cyjanofenylu (VI), 4-(trifluorometylo)fenylu (VII) oraz 3-metoksyfenylu (IX) w przewadze powstawał Produkt „2”.

Ostatnie badania z tej serii wykonałem z użyciem izocyjanianu 4-cyjanofenylu (VI) oraz pozostałych izocyjanianów I-V i VII-XI, a ich wyniki przedstawiłem w Tabeli 3.13.

Tabela 3.13. Skład bibliotek nietemplatowanych z użyciem izocyjanianu 4-cyjanofenyłu (**VI**) oraz kolejnych 10 izocyjanianów **I-V** i **VII-XI**

L.p.	Drugi izocyjanian	Produkt „1” / [%]	Produkt „2” / [%]	Konwersja 3.53 [%]
1	I	3.47 / -	3.42 / -	-
2	II	3.47 / 96	3.43 / 4	83
3	III	3.47 / -	3.44 / -	-
4	IV	3.47 / 82	3.45 / 18	100
5	V	3.47 / -	3.46 / -	-
6	VII	3.47 / 68	3.48 / 32	98
7	VIII	3.47 / 81	3.49 / 19	94
8	IX	3.47 / 78	3.50 / 22	97
9	X	3.47 / 64	3.51 / 36	100
10	XI	3.47 / 52	3.52 / 48	100

Praktycznie we wszystkich możliwych do zmierzenia przypadkach udało mi się otrzymać ilościową konwersję. Zastosowanie izocyjanianu 3-nitrofenyłu (**XI**) pozwoliło na uzyskanie mieszaniny produktów w stosunku bliskim równomolowemu. W większości pozostałych przypadków Produkt „1” z podstawnikiem 4-cyjanofenyłowym (**3.47**) występuje w przewodzie.

3.6.4. Układy templatowane TBA-H₂PO₄ – linia amidowa

W odróżnieniu od układów nietemplatowanych, w tym przypadku, w mieszaninie reakcyjnej znajdował się dodatkowy element, w postaci soli tetrabutylamoniowej (TBA) diwodorofosforanu. Wyniki przeprowadzonych reakcji zaprezentowałem w kolejnych siedmiu Tabelach 3.14. - 3.20., odpowiadającym wcześniej opisanym reakcjom nietemplatowanych (Tabele 3.3. – 3.9.). Badania rozpocząłem od serii, w której stałymi składnikami, obok templatu (TBA-H₂PO₄), były prekursor **3.53** oraz chlorek acetylu (**A**), a zmiennymi – chlorki kwasowe **B-T**. Uzyskane wyniki zebrałem w Tabeli 3.14.

Tabela 3.14. Skład bibliotek templatowanych TBA-H₂PO₄ z użyciem chlorku acetylu (**A**) oraz kolejnych 18 chlorków kwasowych **B-T**

L.p.	Drugi chlorek kwasowy	Produkt „1”/ [%]	Produkt „2”/ [%]	Konwersja 3.53 [%]
1	B	3.23 / 40	3.24 / 60	71
2	C	3.23 / 52	3.25 / 48	73
3	D	3.23 / 40	3.26 / 60	82
4	E	3.23 / 41	3.27 / 59	77
5	F	3.23 / 35	3.28 / 65	81
6	G	3.23 / 40	3.29 / 60	80
7	H	3.23 / 43	3.30 / 57	75
8	J	3.23 / 48	3.31 / 52	77
9	K	3.23 / 35	3.32 / 65	74
10	L	3.23 / 37	3.33 / 63	76
11	M	3.23 / 42	3.34 / 58	78
12	N	3.23 / 39	3.35 / 61	77
13	O	3.23 / 46	3.36 / 54	74
14	P	3.23 / 54	3.37 / 46	74
15	Q	3.23 / 0	3.38 / 100	19
16	R	3.23 / 44	3.39 / 56	79
17	S	3.23 / 50	3.40 / 50	71
18	T	3.23 / 55	3.41 / 45	72

W zdecydowanej większości prezentowanych przypadków osiągnąłem bardzo dobrą konwersję, z wyjątkiem konkurencji **A** z chlorkiem 2-metoksybenzoilu (**Q**), gdzie konwersja osiągnęła zaledwie 19%. Zastosowanie diwodorofosforanu jako templaty spowodowało, że w zdecydowanej większości przypadków, w niewielkiej przewadze powstawał Produkt „2”. Zupełnie inny wynik otrzymałem dla mieszaniny chlorku acetylu (**A**) z chlorkiem 2-metoksybenzoilu (**Q**), gdzie Produkt „2” (**3.38**) powstał jako jedyny.

Następnie zbadałem wpływ templaty na konkurujące reakcje z udziałem chlorku butyrylu (**C**) oraz pozostałych 18 chlorków kwasowych **A,B i D-T**. Wyniki zamieściłem w Tabeli 3.15.

Tabela 3.15. Skład bibliotek templatowanych TBA-H₂PO₄ z użyciem chlorku butyrylu (**C**) oraz kolejnych 18 chlorków kwasowych **A, B i D-T**

L.p.	Drugi chlorek kwasowy	Produkt „1” / [%]	Produkt „2” / [%]	Konwersja 3.53 [%]
1	A	3.25 / 48	3.23 / 52	73
2	B	3.25 / 42	3.24 / 58	73
3	D	3.25 / 54	3.26 / 46	48
4	E	3.25 / 44	3.27 / 56	55
5	F*	3.25 / -	3.28 / -	-
6	G	3.25 / 16	3.29 / 84	81
7	H	3.25 / 52	3.30 / 48	77
8	J	3.52 / 22	3.31 / 78	39
9	K	3.25 / 7	3.32 / 93	43
10	L	3.25 / 54	3.33 / 46	76
11	M	3.25 / 5	3.34 / 95	84
12	N	3.25 / 86	3.35 / 14	19
13	O*	3.25 / -	3.36 / -	-
14	P	3.25 / 94	3.37 / 6	17
15	Q	3.25 / 13	3.38 / 87	81
16	R	3.25 / 19	3.39 / 81	68
17	S*	3.25 / -	3.40 / -	-
18	T	3.25 / 88	3.41 / 12	13

* - skład mieszaniny reakcyjnej niemożliwy do oznaczenia ze względu na nakładające się sygnały na chromatogramie

W trzech przypadkach (pozycje 5, 13 i 17) nie udało się wyznaczyć składu mieszanin poreaekcyjnych. Spośród pozostałych, w sześciu stwierdziłem powstawanie Produktów „1” i „2” niemal w ilościach równomolowych (pozycje 1, 2, 3, 4, 7 i 10). Tak więc efekt taki dają chlorki liniowych kwasów alkilowych (**A**, **B**, **D** i **E**), kwasu cykloheksanokarboksylowego (**H**) oraz 2-naftoilu (**L**). Produkt „1” (**3.25**) przeważa przy zastosowaniu chlorku 4-chlorobenzoilu (**N**), 4-nitrobenzoilu (**P**) oraz 3-nitrobenzoilu (**T**). W pozostałych przypadkach zaobserwowałem wyraźną przewagę Produktu „2”.

Z kolei, w Tabeli 3.16. przedstawiłem wyniki uzyskane dla badań z udziałem chlorku pentanoilu (**D**) oraz pozostałych chlorków kwasowych (**A-C** i **E-T**).

Tabela 3.16. Skład bibliotek templatowanych TBA-H₂PO₄ z użyciem chlorku pentanoilu (**D**) oraz kolejnych 18 chlorków kwasowych **A-C** i **E-T**

L.p.	Drugi chlorek kwasowy	Produkt „1” / [%]	Produkt „2” / [%]	Konwersja 3.53 [%]
1	A	3.26 / 60	3.23 / 40	82
2	B	3.26 / 38	3.24 / 62	79
3	C	3.26 / 46	3.25 / 54	48
4	E	3.26 / 41	3.27 / 59	77
5	F	3.26 / 50	3.28 / 50	79
6	G*	3.26 / -	3.29 / -	-
7	H	3.26 / 50	3.30 / 50	81
8	J	3.26 / 60	3.31 / 40	83
9	K	3.26 / 60	3.32 / 40	81
10	L	3.26 / 56	3.33 / 44	81
11	M*	3.26 / -	3.34 / -	-
12	N	3.26 / 59	3.35 / 41	82
13	O	3.26 / 58	3.36 / 42	81
14	P*	3.26 / -	3.37 / -	-
15	Q*	3.26 / -	3.38 / -	-
16	R*	3.26 / -	3.39 / -	-

Tabela 3.16. cd.

17	S	3.26 / 63	3.40 / 37	81
18	T	3.26 / 64	3.41 / 36	81

* - skład mieszaniny reakcyjnej niemożliwy do oznaczenia ze względu na nakładające się sygnały na chromatogramie

W pięciu przypadkach (pozycje 6, 11 i 14-16) z omówionych wcześniej powodów, nie dało się uzyskać danych pozwalających na wyznaczenie składu mieszanin poreakcyjnych. W pozostałych przypadkach, poza reakcją pokazaną w pozycji 3, zaobserwowałem bardzo dobre konwersje, powyżej 80%. Prawie wszystkie reakcje charakteryzują się niewielką przewagą zawartości Produktu „1” (**3.26**). Jedynie w przypadku reakcji z chlorkami propanoilu (**B**), butyrylu (**C**) oraz heksanoilu (**E**) nieznacznie przeważał Produkt „2”.

Następnie przystąpiłem do zbadania reakcji templatowanych z udziałem chlorku kwasu cykloheksanokarboksylowego (**H**) jako czynnika stałego. Wyniki przedstawiam w Tabeli 3.17.

Tabela 3.17. Skład bibliotek templatowanych TBA-H₂PO₄ z użyciem chlorku kwasu cykloheksanokarboksylowego (**H**) oraz kolejnych 18 chlorków kwasowych **A-G** i **J-T**

L.p.	Reagenty	Produkt „1” / [%]	Produkt „2” / [%]	Konwersja 3.53 [%]
1	A	3.30 / 57	3.23 / 43	75
2	B	3.30 / 43	3.24 / 57	80
3	C	3.30 / 48	3.25 / 52	77
4	D	3.30 / 50	3.26 / 50	81
5	E*	3.30 / -	3.27 / -	-
6	F	3.30 / 54	3.28 / 46	55
7	G	3.30 / 17	3.29 / 83	61
8	J	3.30 / 29	3.31 / 71	34
9	K*	3.30 / -	3.32 / -	-
10	L	3.30 / 29	3.33 / 71	65
11	M	3.30 / 55	3.34 / 45	21

Tabela 3.17. cd.

12	N	3.30 / 51	3.35 / 49	17
13	O	3.30 / 74	3.36 / 26	11
14	P	3.30 / 62	3.37 / 38	23
15	Q	3.30 / 13	3.38 / 87	41
16	R	3.30 / 70	3.39 / 30	50
17	S	3.30 / 68	3.40 / 32	15
18	T	3.30 / 90	3.41 / 10	10

* - skład mieszaniny reakcyjnej niemożliwy do oznaczenia ze względu na nakładające się sygnały na chromatogramie

Przeprowadzone reakcje charakteryzują się bardzo zróżnicowaną konwersją, zawierającą się w przedziale od 10 do 81%. Na podkreślenie zasługują tutaj reakcje: z chlorkiem 3-nitrobenzoilu (**T**), gdzie zdecydowanie przeważa Produkt „1” (**3.30**) (pozycja 18) oraz z chlorkami izobutyrylu (**G**) i 2-metoksybenzoilu (**Q**) (pozycje 7 i 15), dla których występuje duża przewaga Produktu „2”.

Z kolei przeszedłem do zbadania serii templatowanych reakcji z udziałem chlorku benzoilu (**J**) jako czynnika stałego oraz pozostałych chlorków kwasowych **A-H** i **K-T**. Wyniki zawarte są w Tabeli 3.18.

Tabela 3.18. Skład bibliotek templatowanych TBA-H₂PO₄ z użyciem chlorku benzoilu (**J**) oraz kolejnych 18 chlorków kwasowych **A-H** i **K-T**

L.p.	Drugi chlorek kwasowy	Produkt „1” / [%]	Produkt „2” / [%]	Konwersja 3.53 [%]
1	A	3.31 / 52	3.23 / 48	77
2	B	3.31 / 72	3.24 / 28	38
3	C	3.31 / 78	3.25 / 22	39
4	D	3.31 / 40	3.26 / 60	83
5	E	3.31 / 79	3.27 / 21	53
6	F	3.31 / 73	3.28 / 27	34
7	G*	3.31 / -	3.29 / -	-

Tabela 3.18. cd.

8	H	3.31 / 71	3.30 / 29	34
9	K	3.31 / 45	3.32 / 55	80
10	L	3.31 / 45	3.33 / 55	80
11	M	3.31 / 62	3.34 / 38	86
12	N	3.31 / 44	3.35 / 56	76
13	O	3.31 / 57	3.36 / 43	78
14	P*	3.31 / -	3.37 / -	-
15	Q	3.31 / 18	3.38 / 82	69
16	R*	3.31 / -	3.39 / -	-
17	S	3.31 / 54	3.40 / 46	77
18	T*	3.31 / -	3.41 / -	-

* - skład mieszaniny reakcyjnej niemożliwy do oznaczenia ze względu na nakładające się sygnały na chromatogramie

W konkurencji chlorku benzoilu (**J**) z pięcioma chlorkami karboksylowych kwasów alkilowych **B**, **C**, **E**, **F** i **H** (pozycje 2, 3, 5, 6 i 8) zaobserwowałem powstawanie w przewodzie Produktu „1” (**3.31**). Wyjątkiem jest tutaj reakcja z chlorkiem acetylu (**A**), gdzie otrzymałem mieszaninę produktów w stosunku bliskim 1:1 (pozycja 1) oraz chlorkiem pentanoilu (**D**), dla którego stwierdziłem odwrócenie proporcji Produktów „1” i „2” (pozycja 4). W badaniach konkurencji chlorku benzoilu (**J**) z innymi pochodnymi aromatycznymi nie zaobserwowałem ciekawych prawidłowości.

Następnie zająłem się zbadaniem konkurencji chlorku 4-metoksybenzoilu (**M**) z pozostałymi 18 chlorkami kwasowymi **A-L** i **N-T**. Wyniki zebrałem w Tabeli 3.19.

Tabela 3.19. Skład bibliotek templatowanych TBA-H₂PO₄ z użyciem chlorku 4-metoksybenzoilu (**M**) oraz kolejnych 18 chlorków kwasowych **A-L** i **N-T**

L.p.	Reagenty	Produkt „1” / [%]	Produkt „2” / [%]	Konwersja 3.53 [%]
1	A	3.34 / 58	3.23 / 42	78
2	B	3.34 / 94	3.24 / 6	84

Tabela 3.19. cd.

3	C	3.34 / 95	3.25 / 5	84
4	D*	3.34 / -	3.26 / -	-
5	E	3.34 / 95	3.27 / 5	93
6	F	3.34 / 95	3.28 / 5	85
7	G*	3.34 / -	3.29 / -	-
8	H	3.34 / 90	3.30 / 10	83
9	J	3.34 / 38	3.31 / 62	86
10	K	3.34 / 41	3.32 / 59	88
11	L	3.34 / 48	3.33 / 52	91
12	N	3.34 / 48	3.35 / 52	89
13	O	3.34 / 61	3.36 / 39	90
14	P*	3.34 / -	3.37 / -	-
15	Q*	3.34 / -	3.38 / -	-
16	R*	3.34 / -	3.39 / -	-
17	S	3.34 / 54	3.40 / 46	87
18	T	3.34 / 54	3.41 / 46	83

* - skład mieszaniny reakcyjnej niemożliwy do oznaczenia ze względu na nakładające się sygnały na chromatogramie

We wszystkich przypadkach, w których możliwe było wyznaczenie składu mieszanin poreakcyjnych, udało mi się uzyskać bardzo dobre konwersje. Porównując konkurencyjne reakcje chlorku 4-metoksybenzoilu (**M**) z chlorkami kwasów alkilowych, praktycznie niemal ilościowo otrzymywałem Produkt „1” (**3.34**). Natomiast w konkurencji „wewnątrzaromatycznej” nie obserwowałem wyraźnej preferencji jednego z produktów.

Ostatnia z wybranych przeze mnie do prezentacji w tej części rozprawy seria reakcji konkurencyjnych odnosi się do chlorku 4-nitrobenzoilu (**P**) jako czynnika stałego. Uzyskane wyniki przedstawione są w Tabeli 3.20.

Tabela 3.20. Skład bibliotek templatowanych TBA-H₂PO₄ z użyciem chlorku 4-nitrobenzoilu (**P**) oraz kolejnych 18 chlorków kwasowych **A-O** i **Q-T**

L.p.	Reagenty	Produkt „1” / [%]	Produkt „2” / [%]	Konwersja 3.53 [%]
1	A	3.37 / 46	3.23 / 54	74
2	B	3.37 / 4	3.24 / 96	15
3	C	3.37 / 6	3.25 / 94	17
4	D*	3.37 / -	3.26 / -	-
5	E	3.37 / 9	3.27 / 91	25
6	F	3.37 / 19	3.28 / 81	17
7	G*	3.37 / -	3.29 / -	-
8	H	3.37 / 38	3.30 / 62	23
9	J*	3.37 / -	3.31 / -	-
10	K	3.37 / 36	3.32 / 64	74
11	L	3.37 / 33	3.33 / 67	77
12	M*	3.37 / -	3.34 / -	-
13	N	3.37 / 39	3.35 / 61	74
14	O	3.37 / 46	3.36 / 54	71
15	Q	3.37 / 6	3.38 / 94	66
16	R*	3.37 / -	3.39 / -	-
17	S	3.37 / 57	3.40 / 43	72
18	T	3.37 / 49	3.41 / 51	68

* - skład mieszaniny reakcyjnej niemożliwy do oznaczenia ze względu na nakładające się sygnały na chromatogramie

Na wstępie należy stwierdzić, że dla pięciu przypadków nie można było określić składu mieszanin poreakcyjnych. Ponadto, konwersje badanych reakcji zawierały się w bardzo szerokim zakresie od 17 do 77%.

W wielu przypadkach chlorek 4-nitrobenzoilu (**P**) reagował znacznie mniej chętnie niż stosowane konkurencyjne chlorki kwasów alkilowych (**B**, **C**, **E** i **F**), co powodowało powstawanie w zdecydowanej przewadze Produktu „2”. Podobną sytuację zanotowałem dla konkurencji chlorków kwasowych **P** z **Q** (pozycja 15).

3.6.5. Układy templatowane – linia mocznikowa

Analogicznie jak dla reakcji nietemplatowanych, postanowiłem i dla reakcji templatowanych rozszerzyć swoje badania na receptory zawierające w łańcuchu lariatowym funkcję mocznikową. Badania te prowadziłem dla trzech różnych templatów, a mianowicie TBA-H₂PO₄, TBA-OAc i TBA-OBz. Ta część rozprawy napisana jest w ten sposób, że dla każdego z templatów omówiłem kolejno ich wpływ na konkurencję tych samych zestawów substratów.

3.6.5.1. TBA-H₂PO₄ jako templat

W pierwszej kolejności zająłem się TBA-H₂PO₄ jako templatem uprzednio wykorzystywanym przeze mnie w badaniach linii amidowej. W Tabeli 3.21. przedstawiam wyniki uzyskane dla izocyjanianu cykloheksylu (**II**) jako czynnika stałego w konkurencji z pozostałymi 10 izocyjanianami, **I** i **III-XI**.

Tabela 3.21. Skład bibliotek templatowanych TBA-H₂PO₄ z użyciem izocyjanianu cykloheksylu (**II**) oraz kolejnych 10 izocyjanianów **I** i **III-XI**

L.p.	Drugi izocyjanian	Produkt „1” / [%]	Produkt „2” / [%]	Konwersja 3.53 [%]
1	I	3.43 / 55	3.42 / 45	85
2	III	3.43 / 44	3.44 / 56	94
3	IV	3.43 / 44	3.45 / 56	95
4	V	3.43 / 52	3.46 / 48	85
5	VI	3.43 / 49	3.47 / 51	90
6	VII	3.43 / 42	3.48 / 58	94
7	VIII	3.43 / 44	3.49 / 56	91

Tabela 3.21. cd.

8	IX	3.43 / 41	3.50 / 59	96
9	X	3.43 / 47	3.51 / 53	86
10	XI	3.43 / 39	3.52 / 61	91

We wszystkich przypadkach zaobserwowałem doskonałe konwersje. Co ciekawe, badania te nie wykazały wyraźnych preferencji jednego z produktów. Jedynie w przypadku konkurencji izocyjanianu cykloheksylu (**II**) z izocyjanianami 3-metoksyfenylu (**IX**) oraz z 3-nitrofenylu (**XI**) zaobserwowałem nieznaczne odchylenie od tej zasady na korzyść Produktu „2”.

Następnie przeszedłem do badań z udziałem izocyjanianu fenylu (**III**) jako czynnika stałego oraz pozostałych 10 izocyjanianów **I, II i IV-XI**, których wyniki przedstawia Tabela 3.22.

Tabela 3.22. Skład bibliotek templatowanych TBA-H₂PO₄ z użyciem izocyjanianu fenylu (**III**) oraz kolejnych 10 izocyjanianów **I-II i IV-XI**

L.p.	Drugi izocyjanian	Produkt „1”/ [%]	Produkt „2”/ [%]	Konwersja 3.53 [%]
1	I	3.44 / -	3.42 / -	-
2	II	3.44 / 56	3.43 / 44	94
3	IV	3.44 / 50	3.45 / 50	98
4	V	3.44 / 66	3.46 / 34	96
5	VI	3.44 / -	3.47 / -	-
6	VII	3.44 / 46	3.48 / 54	95
7	VIII	3.44 / 71	3.49 / 29	96
8	IX	3.44 / 63	3.50 / 37	97
9	X	3.44 / -	3.51 / -	-
10	XI	3.44 / 41	3.52 / 59	99

* - skład mieszaniny reakcyjnej niemożliwy do oznaczenia ze względu na nakładające się sygnały na chromatogramie

Podobnie jak poprzednio, odpowiednio dobrane warunki reakcji pozwoliły na uzyskanie doskonałych konwersji, a otrzymane dane dotyczące konkurencji nie różniły się od tych zaprezentowanych w Tabeli 3.21. Jedynie w niewielu przypadkach zaobserwowałem powstawanie w przewodzie jednego z dwóch możliwych produktów.

Makrocycliczny związek **3.44** (Produkt „1”) powstawał chętniej w konkurencji z izocyjanianami 4-nitrofenylu (**V**) oraz z 2-metoksyfenylu (**VIII**).

Z kolei zastosowałem izocyjanian 4-metoksyfenylu (**IV**) jako czynnik stały, a wyniki pokazałem w Tabeli 3.23.

Tabela 3.23. Skład bibliotek templatowanych TBA-H₂PO₄ z użyciem izocyjanianu 4-metoksyfenylu (**IV**) oraz kolejnych 10 izocyjanianów **I-III** i **V-XI**

L.p.	Drugi izocyjanian	Produkt „1”/ [%]	Produkt „2”/ [%]	Konwersja 3.53 [%]
1	I	3.45 / 55	3.42 / 45	96
2	II	3.45 / 56	3.43 / 44	95
3	III	3.45 / 50	3.44 / 50	98
4	V	3.45 / 54	3.46 / 46	96
5	VI	3.45 / 48	3.47 / 52	97
6	VII	3.45 / 54	3.48 / 46	98
7	VIII	3.45 / 72	3.49 / 28	97
8	IX	3.45 / 49	3.50 / 51	98
9	X	3.45 / -	3.51 / -	-
10	XI	3.45 / 56	3.52 / 44	98

* - skład mieszaniny reakcyjnej niemożliwy do oznaczenia ze względu na nakładające się sygnały na chromatogramie

Również i w tym przypadku osiągnąłem doskonałe konwersje, a dla większości mieszanin poreakcyjnych obserwowałem w przybliżeniu równomolową mieszaninę Produktów „1” i „2”. Jedynym przypadkiem nie wpisującym się w zaprezentowany obraz jest konkurencja pomiędzy izocyjanianami 4-metoksyfenylu (**IV**) a 2-metoksyfenylu (**VIII**), w której w przewodzie powstawał Produkt „1” (**3.45**).

Ostatnia z serii konkurencyjnych reakcji templatowanych TBA-H₂PO₄ wykonana była z użyciem izocyjanianu 4-cyjanofenyłu (**VI**) jako czynnika stałego. Uzyskane wyniki zaprezentowałem w Tabeli 3.24.

Tabela 3.24. Skład bibliotek templatowanych TBA-H₂PO₄ z użyciem izocyjanianu 4-cyjanofenyłu (**VI**) oraz kolejnych 10 izocyjanianów **I-V** i **VII-XI**

L.p.	Drugi izocyjanian	Produkt „1” / [%]	Produkt „2” / [%]	Konwersja 3.53 [%]
1	I	3.47 / -	3.42 / -	-
2	II	3.47 / 51	3.43 / 49	90
3	III	3.47 / -	3.44 / -	-
4	IV	3.47 / 52	3.45 / 48	97
5	V	3.47 / -	3.46 / -	-
6	VII	3.47 / 56	3.48 / 44	98
7	VIII	3.47 / 64	3.49 / 36	89
8	IX	3.47 / 53	3.50 / 47	97
9	X	3.47 / 59	3.51 / 41	100
10	XI	3.47 / 52	3.52 / 48	98

* - skład mieszaniny reakcyjnej niemożliwy do oznaczenia ze względu na nakładające się sygnały na chromatogramie

Dla trzech przypadków nie można było określić składu mieszanin poreakcyjnych. We wszystkich pozostałych przypadkach zanotowałem doskonałe konwersje, natomiast nie stwierdziłem występowania wyraźnej przewagi jednego z Produktów – „1” lub „2”.

3.6.5.2. Układy templatowane TBA-OAc

Przystępując do badania wpływu soli TBA-OAc na przebieg konkurencyjnych reakcji mocznicowania, postanowiłem kontynuować przyjętą przy poprzednim templatcie kolejność. I tak, badania rozpocząłem od użycia izocyjanianu cykloheksylu (**II**) jako czynnika stałego. Wyniki zebrałem w Tabeli 3.25.

Tabela 3.25. Skład bibliotek templatowanych TBA-OAc z użyciem izocyjanianu cykloheksylu (II) oraz kolejnych 10 izocyjanianów I i III-XI

L.p.	Drugi izocyjanian	Produkt „1”/ [%]	Produkt „2”/ [%]	Konwersja 3.53 [%]
1	I	3.43 / 34	3.42 / 66	14
2	III	3.43 / 3	3.44 / 97	85
3	IV	3.43 / 4	3.45 / 96	79
4	V	3.43 / 16	3.46 / 84	62
5	VI	3.43 / 3	3.47 / 97	89
6	VII	3.43 / 3	3.48 / 97	92
7	VIII	3.43 / 23	3.49 / 77	34
8	IX	3.43 / 4	3.50 / 96	81
9	X	3.43 / 3	3.51 / 97	64
10	XI	3.43 / 3	3.52 / 97	83

We wszystkich przypadkach, poza dwoma pokazanymi w pozycjach 1 i 7, konwersja była bardzo wysoka. Co więcej, w przypadkach przedstawionych w pozycjach 2-10 (konkurencja alifatyczno-aromatyczna) dominowały Produkty „2”.

Wyniki uzyskane z zastosowaniem izocyjanianu fenylu (III) (Tabela 3.26.) nie są już tak konsekwentnie jednoznaczne.

Tabela 3.26. Skład bibliotek templatowanych TBA- OAc z użyciem izocyjanianu fenylu (III) oraz kolejnych 10 izocyjanianów I, II i IV-XI.

L.p.	Drugi izocyjanian	Produkt „1”/ [%]	Produkt „2”/ [%]	Konwersja 3.53 [%]
1	I	3.44 / -	3.42 / -	-
2	II	3.44 / 97	3.43 / 3	85
3	IV	3.44 / 58	3.45 / 42	97
4	V	3.44 / 50	3.46 / 50	90
5	VI	3.44 / -	3.47 / -	-
6	VII	3.44 / 13	3.48 / 87	97

Tabela 3.26. cd.

7	VIII	3.44 / 92	3.49 / 8	81
8	IX	3.44 / 30	3.50 / 70	89
9	X	3.44 / -	3.51 / -	-
10	XI	3.44 / 19	3.52 / 81	92

* - skład mieszaniny reakcyjnej niemożliwy do oznaczenia ze względu na nakładające się sygnały na chromatogramie

W zaprezentowanej w powyższej Tabeli serii reakcji zaobserwowałem bardzo dobre lub doskonałe konwersje. W dwóch przypadkach stwierdziłem dominację Produktu „1” (**3.44**) (pozycje 2 i 7). W pozostałych przypadkach przeważał Produkt „2”, za wyjątkiem konkurencji z udziałem izocyjanianu 4-nitrofenylu (**V**) (pozycja 4), kiedy uzyskałem równomolową mieszaninę Produktów „1” i „2”.

Następnie zająłem się izocyjanianem 4-metoksyfenylu (**IV**) jako elementem stałym w badanych konkurencjach, a uzyskane wyniki przedstawiam w Tabeli 3.27.

Tabela 3.27. Skład bibliotek templatowanych TBA-OAc z użyciem izocyjanianu 4-metoksyfenylu (**IV**) oraz kolejnych 10 izocyjanianów I-III i V-XI

L.p.	Drugi izocyjanian	Produkt „1” / [%]	Produkt „2” / [%]	Konwersja 3.53 [%]
1	I	3.45 / 93	3.42 / 7	79
2	II	3.45 / 96	3.43 / 4	79
3	III	3.45 / 42	3.44 / 58	97
4	V	3.45 / 44	3.46 / 56	86
5	VI	3.45 / 7	3.47 / 93	98
6	VII	3.45 / 14	3.48 / 86	97
7	VIII	3.45 / 91	3.49 / 9	77
8	IX	3.45 / 35	3.50 / 65	94
9	X	3.45 / -	3.51 / -	-
10	XI	3.45 / 97	3.52 / 3	91

* - skład mieszaniny reakcyjnej niemożliwy do oznaczenia ze względu na nakładające się sygnały na chromatogramie

W czterech spośród zaprezentowanych przypadków zaobserwowałem praktycznie ilościowe powstawanie Produktu „1” (**3.45**) (pozycje 1, 2, 7 i 10), a więc dwukrotnie w konkurencji aromatyczno-alifatycznej oraz w dwóch wewnątrzaromatycznych. W dwóch innych przypadkach, zastosowanie TBA-OAc powodowało inhibowanie powstawania Produktu „1”. Dotyczy to konkurencji z izocyjanianami 4-cyjanofenyłu (**VI**) oraz 4-(trifluorometylo)fenyłu (**VII**).

W ostatniej z serii prezentowanych tu badań z użyciem templaty TBA-OAc, użyłem izocyjanianu 4-cyjanofenyłu (**VI**) jako czynnika stałego, a uzyskane wyniki zaprezentowałem w Tabeli 3.28.

Tabela 3.28. Skład bibliotek templatowanych TBA- OAc z użyciem izocyjanianu 4-cyjanofenyłu (**VI**) oraz kolejnych 10 izocyjanianów **I-V** i **VII-XI**

L.p.	Drugi izocyjanian	Produkt „1” / [%]	Produkt „2” / [%]	Konwersja 3.53 [%]
1	I	3.47 / -	3.42 / -	-
2	II	3.47 /97	3.43 / 3	89
3	III	3.47 / -	3.44 / -	-
4	IV	3.47 /93	3.45 / 7	98
5	V	3.47 / -	3.46 / -	-
6	VII	3.47 / 69	3.48 / 31	98
7	VIII	3.47 / 100	3.49 / 0	85
8	IX	3.47 / 87	3.50 / 13	98
9	X	3.47 / 71	3.51 / 29	100
10	XI	3.47 / 53	3.52 / 47	99

* - skład mieszaniny reakcyjnej niemożliwy do oznaczenia ze względu na nakładające się sygnały na chromatogramie

We wszystkich przypadkach zanotowałem doskonałą konwersję. W większości z prezentowanych przykładów użycie templaty octanowej promuje powstawanie Produktu „1” (**3.47**). Jedynie w przypadku konkurencji z izocyjanianem 3-nitrofenyłu (**XI**) stwierdziłem powstanie równomolowej mieszaniny Produktów „1” i „2”.

3.6.5.3. Układy templatowane TBA-OBz

Ostatnia z prezentowanych tu serii reakcji templatowanych prowadzona była z wykorzystaniem TBA-OBz. W pierwszej kolejności zbadalem wpływ templaty na konkurencje z udziałem izocyjanianu cykloheksylu (II) jako czynnika stałego, a uzyskane wyniki zestawilem w Tabeli 3.29.

Tabela 3.29. Skład bibliotek templatowanych TBA-OBz z użyciem izocyjanianu cykloheksylu (II) oraz kolejnych 10 izocyjanianów I i III-XI

L.p.	Drugi izocyjanian	Produkt „1” / [%]	Produkt „2” / [%]	Konwersja 3.53 [%]
1	I	3.43 / 32	3.42 / 68	46
2	III	3.43 / 35	3.44 / 65	80
3	IV	3.43 / 5	3.45 / 95	89
4	V	3.43 / 20	3.46 / 80	77
5	VI	3.43 / 42	3.47 / 58	28
6	VII	3.43 / 24	3.48 / 76	92
7	VIII	3.43 / 9	3.49 / 91	76
8	IX	3.43 / 3	3.50 / 97	92
9	X	3.43 / 17	3.51 / 83	90
10	XI	3.43 / 51	3.52 / 49	28

Prezentowane powyżej przykłady charakteryzują się silnie zróżnicowaną konwersją, mieszczącą się w zakresie od 28 do 92%. Zastosowanie benzoesanu TBA jako templaty w większości przypadków spowalnia powstawanie Produktu „1” (**3.43**). Jedynym wyjątkiem jest konkurencja (a właściwie jej brak) pokazana w pozycji 10.

Z kolei zająłem się, zgodnie z uprzednio przyjętym harmonogramem, serią badań konkurencyjnych z użyciem izocyjanianu fenylu (III). Uzyskane wyniki przedstawiam w Tabeli 3.30.

Tabela 3.30. Skład bibliotek templatowanych TBA-OBz z użyciem izocyjanianu fenylu (III) oraz kolejnych 10 izocyjanianów I, II i IV-XI

L.p.	Drugi izocyjanian	Produkt „1”/ [%]	Produkt „2”/ [%]	Konwersja 3.53 [%]
1	I	3.44 / -	3.42 / -	-
2	II	3.44 / 65	3.43 / 35	80
3	IV	3.44 / 59	3.45 / 41	79
4	V	3.44 / 68	3.46 / 32	90
5	VI	3.44 / -	3.47 / -	-
6	VII	3.44 / 61	3.48 / 39	67
7	VIII	3.44 / 92	3.49 / 8	96
8	IX	3.44 / 63	3.50 / 37	91
9	X	3.44 / -	3.51 / -	-
10	XI	3.44 / 64	3.52 / 46	43

* - skład mieszaniny reakcyjnej niemożliwy do oznaczenia ze względu na nakładające się sygnały na chromatogramie

We wszystkich analizowanych w tej serii mieszaninach zaobserwowałem dobrą, a niekiedy bardzo dobrą konwersję. W badanych przypadkach w przewodzie powstawał Produkt „1” (**3.44**), co wiąże się najprawdopodobniej z budową templaty (TBA-OBz) i stałego elementu konkurencji – izocyjanianu fenylu.

Następnie zająłem się badaniami konkurencyjnymi z użyciem izocyjanianu 4-metoksyfenylu (IV) jako elementu stałego, których wyniki zaprezentowałem w Tabeli 3.31.

Tabela 3.31. Skład bibliotek templatowanych TBA-OBz z użyciem izocyjanianu 4-metoksyfenylu (IV) oraz kolejnych 10 izocyjanianów I-III i V-XI

L.p.	Drugi izocyjanian	Produkt „1”/ [%]	Produkt „2”/ [%]	Konwersja 3.53 [%]
1	I	3.45 / 93	3.42 / 7	92
2	II	3.45 / 95	3.43 / 5	89
3	III	3.45 / 41	3.44 / 59	79
4	V	3.45 / 51	3.46 / 49	82

Tabela 3.31. cd.

5	VI	3.45 / 67	3.47 / 33	63
6	VII	3.45 / 62	3.48 / 38	81
7	VIII	3.45 / 89	3.49 / 11	95
8	IX	3.45 / 39	3.50 / 61	99
9	X	3.45 / -	3.51 / -	-
10	XI	3.45 / 57	3.52 / 43	91

* - skład mieszaniny reakcyjnej niemożliwy do oznaczenia ze względu na nakładające się sygnały na chromatogramie

W wyniku tych badań uzyskałem bardzo dobre lub doskonałe konwersje. W konkurencji izocyjanianu 4-metoksyfenylu (**IV**) z izocyjanianami alifatycznymi zdecydowanie „wygrywa” Produkt „1”, podobnie jak dla pary **IV** i **VIII** (pozycja 7). Dla pozostałych konkurencji wewnątrzaromatycznych opisana tu przewaga Produktu „1” jest niewielka, bądź obserwuje się powstawanie w niewielkiej przewadze Produktu „2”.

Ostatni segment moich badań reakcji templatowanych TBA-OBz dotyczy izocyjanianu 4-cyjanofenylnego (**VI**) jako czynnika stałego. Uzyskane wyniki pokazane są w Tabeli 3.32.

Tabela 3.32. Skład bibliotek templatowanych TBA-OBz z użyciem izocyjanianu 4-cyjanofenylnego (**VI**) oraz kolejnych 10 izocyjanianów **I-V** i **VII-XI**

L.p.	Drugi izocyjanian	Produkt „1” / [%]	Produkt „2” / [%]	Konwersja 3.53 [%]
1	I	3.47 / -	3.42 / -	-
2	II	3.47 / 58	3.43 / 42	28
3	III	3.47 / -	3.44 / -	-
4	IV	3.47 / 33	3.45 / 67	63
5	V	3.47 / -	3.46 / -	-
6	VII	3.47 / 50	3.48 / 50	60
7	VIII	3.47 / 43	3.49 / 57	40
8	IX	3.47 / 33	3.50 / 67	54

Tabela 3.32. cd.

9	X	3.47 / 28	3.51 / 72	22
10	XI	3.47 / 52	3.52 / 48	44

* - skład mieszaniny reakcyjnej niemożliwy do oznaczenia ze względu na nakładające się sygnały na chromatogramie

Dla tej serii badań stwierdziłem wyjątkowo niską w porównaniu z dotychczasowymi wynikami, konwersję zawierającą się w zakresie od 22 do 63%. W większości przypadków obserwowałem powstawanie Produktu „2” w nieznacznej przewodzie.

3.7. Właściwości kompleksujące wybranych receptorów

3.7.1. Wprowadzenie

W celu określenia powinowactwa zsyntezowanych przeze mnie receptorów do anionów, postanowiłem wykorzystać technikę miareczkowania kontrolowaną spektrometrią ^1H NMR. Wybór padł na tę technikę, ponieważ daje ona bardziej precyzyjne informacje o procesie kompleksowania, w odróżnieniu od innych metod, takich jak mikrokalorymetria, czy metody spektrofotometryczne.

Technika miareczkowania kontrolowana ^1H NMR polega na sukcesywnym dodawaniu porcji kompleksowanego anionu, w postaci odpowiedniej soli, do odpowiednio przygotowanego roztworu receptora i rejestracji widma ^1H NMR otrzymywanej mieszaniny. Sygnały pochodzące od protonów biorących udział w procesie kompleksowania, ulegają przesunięciom (przeważnie „w dół pola”), przy czym obserwowane zmiany są największe dla protonów oddziaływujących z „dodawanym” anionem poprzez wiązania wodorowe (głównie). Przesunięcia pozostałych sygnałów są na ogół znacznie mniejsze i wynikają ze zmian konformacyjnych cząsteczki receptora, zachodzących w trakcie kompleksowania (np. w wyniku zrywania wewnątrzcząsteczkowych wiązań wodorowych), lub z oddziaływań dalekiego zasięgu z anionem. Pomimo niewątpliwych zalet, technika ^1H NMR posiada pewne ograniczenia. Stałe kompleksowania o wartościach przekraczających 10000 M^{-1} obarczone są zbyt dużym błędem, aby można było je precyzyjnie wyznaczyć tą metodą.⁸⁸

Wynikiem przeprowadzonego eksperymentu jest otrzymanie wykresu zmiany przesunięcia chemicznego poszczególnych protonów, w zależności od liczby dodanych ekwiwalentów anionu. Relację tę opisać można matematycznie, wykorzystując tzw. krzywe dopasowania, które obliczane są komputerowo z wykorzystaniem dedykowanych do tego celu programów, np. HypNMR,⁸⁹ który zastosowałem w moich badaniach. Ponadto program ten daje możliwość wyznaczenia krzywych teoretycznych wszystkich protonów biorących udział w procesie kompleksowania (tzw. model globalny). Zastosowanie takiego modelu zdecydowanie korzystnie wpływa na zmniejszenie błędu wyznaczania stałej trwałości.

Jako modelowe aniony do badań wybrałem tetraedyczny diwodorofosforan (H_2PO_4^-), trygonalny octan (CH_3CO_2^-) oraz bardziej złożony benzoesan ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}_2^-$). Jako przeciwnik zawsze stosowałem wysoce rozbudowany kation *tetra-n*-butyloamoniowy (TBA). Ładunek dodatni w organicznych czwartorzędowych solach amoniowych jest rozmyty na wszystkie atomy, co powoduje zmniejszenie jego gęstości, a w konsekwencji zmniejsza przyciągające oddziaływanie z anionem.

Jako rozpuszczalnik stosowałem wysoce polarny i konkurencyjny układ DMSO z 0.5% dodatkiem wody. Kontrolowany dodatek wody wydatnie zmniejsza różnice w metodach suszenia, zarówno soli jak i receptorów. Ponadto eliminuje wpływ wody pochłanianej z powietrza podczas manipulacji, związanych np. z przygotowaniem próbek. Stałe kompleksowania K_a wyznaczone w ten sposób są znacznie bardziej wiarygodne. Stężenie receptora w trakcie całego eksperymentu kompleksowania utrzymywałem na stałym poziomie, dzięki czemu wykluczyłem jego ewentualną autoasocjację.

3.7.2. Badanie właściwości kompleksujących receptorów z funkcją amidową w łańcuchu lariatowym

Do badań receptorów z linii amidowej postanowiłem użyć reprezentatywne, moim zdaniem, związki **3.23**, **3.25**, **3.26**, **3.30**, **3.31**, **3.34** i **3.37**, wybrane spośród zsyntezowanych przeze mnie w toku niniejszej pracy. Te same związki prezentowałem jako substraty stałe w analizach układów kombinatoryjnych przedstawionych w Rozdziale 3.6. Uzyskane stałe trwałości K_a dla kompleksów tych receptorów z anionem diwodorofosforanowym zebrałem w Tabeli 3.33.

Ich analiza wskazuje, że spośród zaprezentowanych receptorów anion H_2PO_4^- jest najsilniej kompleksowany przez receptor **3.23** z podstawnikiem acetylowym w łączniku lariatowym oraz przez receptor **3.37**, zawierający w swojej strukturze silnie wyciągającą elektrony grupę nitrową, która zwiększa kwasowość protonu amidowego znajdującego się w łączniku lariatowym.

Tabela 3.33. Stałe trwałości K_a [M^{-1}] kompleksów receptorów z anionem H_2PO_4^- w $\text{DMSO-}d_6$ + 0.5% H_2O w 298 K^a

L.p.	Receptor	H_2PO_4^-
1	3.23	8521 (K_1) 210 (K_2)
2	3.25	2217 (K_1) 20 (K_2)
3	3.26	3862 (K_1) 50 (K_2)
4	3.30	1047
5	3.31	1999
6	3.34	656
7	3.37	7119 (K_1) 28 (K_2)

^a Anion w postaci soli TBA, stałe wyznaczone za pomocą programu HypNMR dla modelu wiązania 1:1 lub 1:2 [receptor:anion]

3.7.4. Badanie właściwości kompleksujących receptorów z funkcją mocznikową w łączniku lariatowym

Do zbadania właściwości kompleksujących, w tym przypadku wytypowałem receptory **3.43**, **3.44**, **3.45** i **3.47**. Próby wyznaczenia stałych trwałości podjąłem dla trzech anionów: diwodorofosforanowego, octanowego oraz benzoesanowego. Otrzymane dane zaprezentowałem w Tabeli 3.34.

Dla anionu octanowego w większości przypadków stałe kompleksowania K_a przekraczały 10000 M^{-1} , nie można więc wyznaczyć ich dokładnej wartości liczbowej, co spowodowane jest ograniczeniami techniki miareczkowania pod kontrolą ^1H NMR. Jedynie w przypadku receptora **3.43** mogłem precyzyjnie wyznaczyć stałą K_a .

Dla receptorów **3.43-3.45** wyznaczenie stałej trwałości przy dodatku benzoesu TBA nie było możliwe z powodu skomplikowanej stechiometrii kompleksowania, która nie pasowała zarówno do modelu 1:1 [ligand:anion], jak i do 1:2 ani do 2:1. Brak dopasowania wystąpił także dla modeli będących kombinacjami trzech najprostszych wariantów. Diwodorofosforan najsilniej kompleksowany jest przez receptor **3.43** z podstawnikiem cykloheksylowym, jednak i w tym przypadku technika ^1H NMR nie pozwoliła na precyzyjne wyznaczenie stałej trwałości.

Tabela 3.34. Stałe trwałości K_a [M^{-1}] kompleksów receptorów z anionami H_2PO_4^- , AcO^- i BzO^- w $\text{DMSO-}d_6 + 0.5\% \text{H}_2\text{O}$ w 298 K^a

Receptor	AcO^-	BzO^-	H_2PO_4^-
3.43	7244	_ ^b	>10000
3.44	> 10000	_ ^b	_ ^b
3.45	> 10000	_ ^b	2078
3.47	> 10000	> 10000	8302

^a Anion w postaci soli TBA, stałe wyznaczone za pomocą programu HypNMR dla modelu wiązania 1:1 lub 1:2 [receptor:anion]; ^b skomplikowana stechiometria kompleksowania

Opisane w tym Podrozdziale wyniki zostaną wykorzystane w dyskusji zamieszczonej w następnym rozdziale, w powiązaniu z wynikami badań konkurencyjnych.

4. *DYSKUSJA WYNIKÓW, PODSUMOWANIE I WNIOSKI*

Cele naukowe zaprezentowanej przeze mnie rozprawy można podzielić na trzy podstawowe zagadnienia:

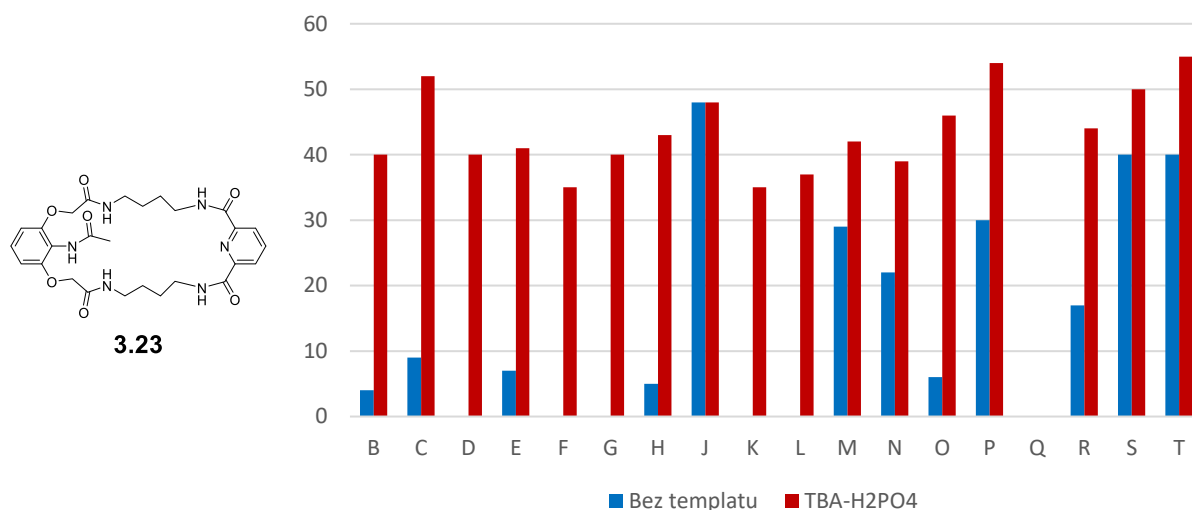
- ◆ opracowanie wydajnej metody syntezy skutecznych receptorów anionów, istotnych z punktu widzenia procesów biologicznych, a więc karboksylanów oraz diwodorofosforanów;
- ◆ otrzymanie serii receptorów typu niedomkniętych kryptandów oraz opracowanie procesów post-funkcjonalizacji ich ramienia lariatowego;
- ◆ doświadczalne sprawdzenie właściwości kompleksujących, zaprojektowanych i otrzymanych receptorów, z wykorzystaniem techniki miareczkowania kontrolowanej spektrometrią ^1H NMR.

Mogę stwierdzić z satysfakcją, że wszystkie cele, które postawiłem sobie rozpoczynając wykonywanie pracy doktorskiej zostały zrealizowane. W tym momencie pragnę przypomnieć najważniejsze z uzyskanych przeze mnie wyników.

Odnosząc się do syntezy makrocyklicznych receptorów lariatowych, przedstawione przeze mnie badania pozwoliły na rozwinięcie zaprezentowanej wcześniej w Zespole VIII IChO PAN pośredniej metody syntezy tego typu związków. Stosując tę metodę, opracowałem efektywną drogę otrzymywania tzw. „niedomkniętych kryptandów”, co przełożyło się na uzyskanie 19 receptorów z funkcją amidową w ramieniu lariatowym oraz 11 receptorów posiadających ugrupowanie mocznikowe w tym ramieniu.

Posiadając 30 wzorcowych makrocyklicznych receptorów mogłem przystąpić do współbieżnej syntezy zaprezentowanych związków metodami chemii kombinatoryjnej. Analiza otrzymanych bibliotek kombinatoryjnych wskazuje, że powstające produkty makrocykliczne nie tworzą się w sposób statystyczny. Wpływ na skład mieszaniny poreakcyjnej mają czynniki strukturalne (geometryczne) wykorzystywanych substratów, a także ich właściwości elektronowe, które wpływały na skład statycznych bibliotek (proporcje makrocyklicznych produktów, różniących się ramieniem lariatowym).

Rozpatrując układy amidowe, powstające z udziałem chlorku acetylu (**A**) jako elementu stałego w konkurencji z serią 18 różnych chlorków kwasowych (**B-T**), zaobserwowałem, że dodatek diwodorofosforanu w postaci soli tetrabutylamoniowej, stosowanej jako templat, wywiera wyraźny wpływ na dystrybucję produktów w mieszaninie poreakcyjnej, z przewagą receptora **3.23**, zawierającego w ramieniu lariatowym grupę acetylową (Rysunek 4.1.).

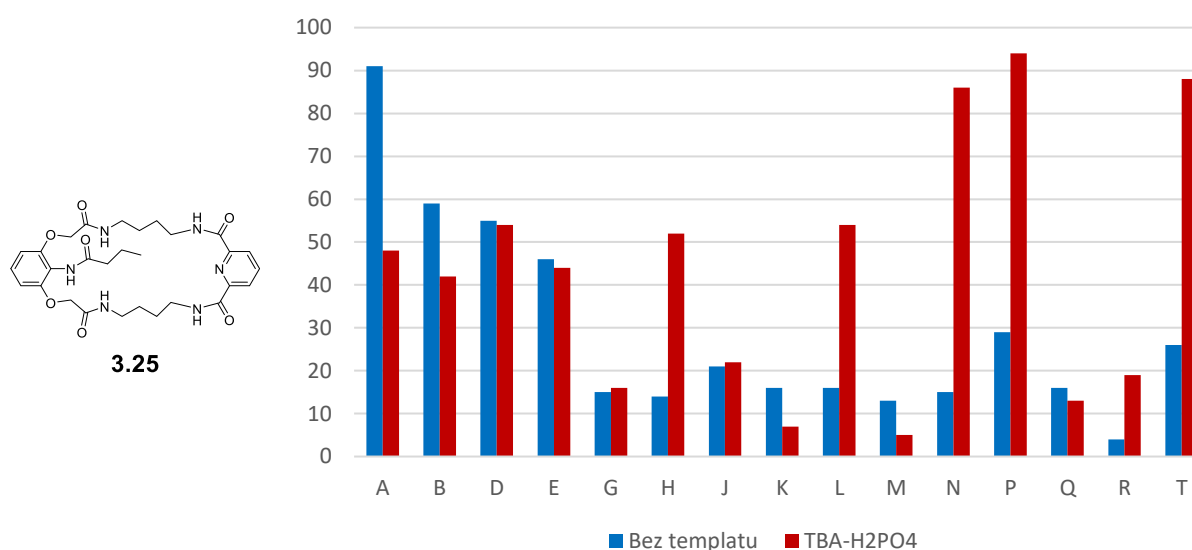


Rysunek 4.1. Zawartość produktu **3.23** w mieszaninach kombinatoryjnych w układach nietemplatowanych (niebieski) oraz z zastosowaniem TBA-H₂PO₄ jako templat (czerwony)

Rozpatrując konkurencję wewnątrzalifatyczną chlorki kwasowe (**B-H**) zaobserwowałem bardzo silny przyrost zawartości związku **3.23** we wszystkich przypadkach. Dodatek templat promuje powstawanie produktu z najmniejszym geometrycznie podstawnikiem w ramieniu. Podobną zależność zaobserwowałem w przypadku konkurencji alifatyczno-aromatycznej z użyciem dużych aromatycznych chlorków 1-naftoilu (**K**) oraz 2-naftoilu (**L**), a także, z zawierającym silnie wyciągającą elektrony grupę, chlorkiem 4-cyjanobenzoilu (**O**). W przypadku innych konkurujących par, efekty templatowania nie są aż tak wyraźne, przy czym w konkurencji chlorku acetylu z chlorkiem benzoilu (**J**), obserwowałem powstawanie produktu **3.23** w takich samych proporcjach przy zastosowaniu TBA-H₂PO₄, jak i w mieszaninach nie zawierających templat. Na tle konkurencji alifatyczno-aromatycznej wyróżnia się również para chlorek acetylu – chlorek 2-metoksybenzoilu (**Q**). Zarówno w przypadku reakcji prowadzonej bez obecności templat, jak i tej, w której stosowałem TBA-H₂PO₄, w ogóle nie obserwowałem powstawania produktu **3.23**.

Jedyną różnicą w tym przypadku były zmiany w kinetyce zachodzącej reakcji. Dodatek templaty powodował spadek konwersji z prawie ilościowej (98%) do bardzo niskiego poziomu rzędu 19%. Zaprezentowane wyniki znajdują odzwierciedlenie w stałych trwałości K_a kompleksów z udziałem badanych receptorów. Najsilniejsze właściwości kompleksujące zaobserwowałem właśnie dla receptora **3.23**.

Analogiczną analizę reakcji konkurencyjnych z udziałem chlorku butyrylu (**C**) jako elementu stałego zaprezentowałem na Rysunku 4.2.

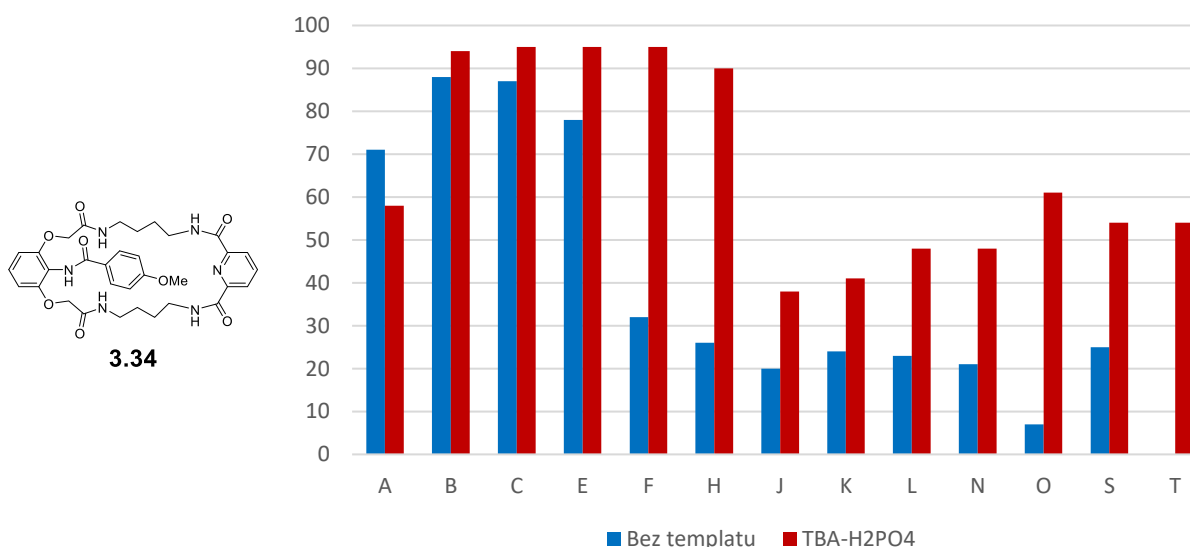


Rysunek 4.2. Zawartość produktu **3.25** w mieszaninach kombinatoryjnych w układach nietemplatowanych (niebieski) oraz z zastosowaniem TBA-H₂PO₄ jako templaty (czerwony)

W odróżnieniu od poprzedniego przypadku, analiza konkurencji wewnątrzkalifacyjnych wskazuje na znacznie mniej spektakularny efekt templatujący diwodorofosforanu. Jedynie w przypadku konkurencji z silnie rozbudowanym chlorkiem kwasu cykloheksanokarboksylowego (**H**), dodatek templaty powodował wzrost zawartości produktu **3.25** w mieszaninie poreakcyjnej, z równoczesnym spadkiem konwersji z 91 do 77%. Trudny do wytłumaczenia jest natomiast efekt templatowania w parach chlorek butyrylu (**C**) – obydwa izomery chlorku naftoilu (**K** i **L**). Jedynie w przypadku stosowania chlorku 2-naftoilu (**L**) zaobserwowałem promowanie produktu **3.25**. Również i w tym przypadku wiąże się to ze zmianą kinetyki reakcji, co przejawia się spadkiem konwersji z 98 do 76%.

Warte wspomnienia na tle pozostałych konkurencji alifatyczno-aromatycznych są mieszaniny, w których oprócz stałego w tej serii substratu **C** stosowałem: chlorek 4-chlorobenzoilu (**N**), zawierający podstawnik silnie deaktywujący pierścień aromatyczny, a także izomeryczne chlorki 4-nitro- (**P**) i 3-nitrobenzoilu (**T**). Zastosowanie TBA-H₂PO₄ pozwoliło na osiągnięcie zdecydowanej przewagi produktu **3.25** w badanych mieszaninach. Wiązało się to z drastycznym spadkiem konwersji z poziomu ilościowego do wartości rzędu 10-20%.

Podobne właściwości templatujące diwodorofosforanu zaobserwowałem także dla konkurencji chlorku 4-metoksybenzoilu (**M**) z 18 innymi chlorkami kwasowymi. Praktycznie we wszystkich badanych przypadkach zastosowanie templat znacząco zwiększyło dystrybucję produktu **3.34** w mieszaninach kombinatoryjnych (Rysunek 4.3.).



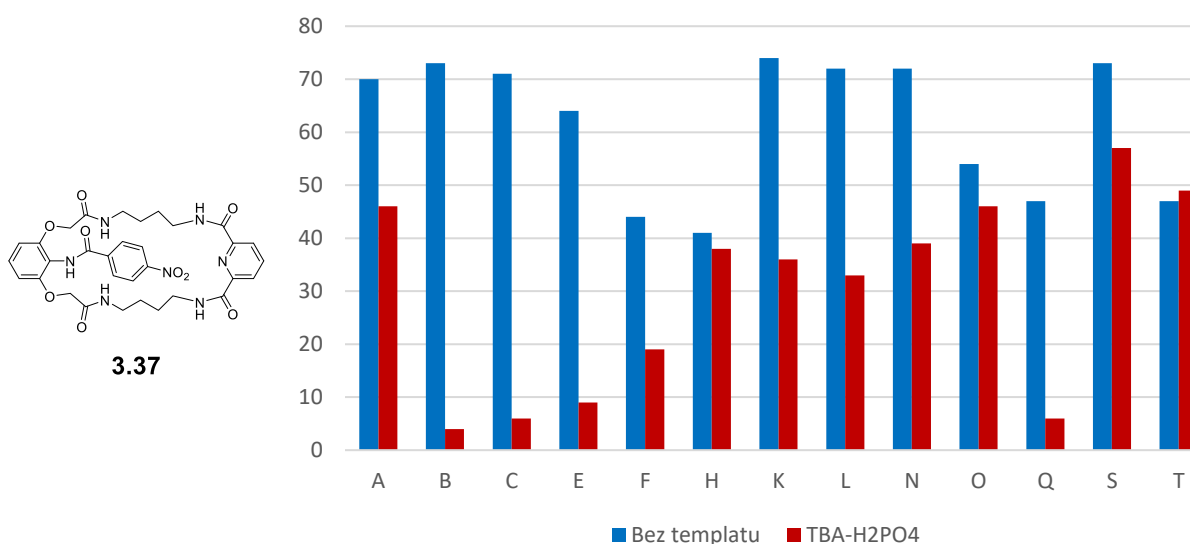
Rysunek 4.3. Zawartość produktu **3.34** w mieszaninach kombinatoryjnych w układach nietemplatowanych (niebieski) oraz z zastosowaniem TBA-H₂PO₄ jako templat (czerwony)

W przypadku układów alifatyczno-aromatycznych najsilniejsze właściwości templatujące w powstawaniu związku **3.34**, zaobserwowałem dla pary z silnie rozbudowanymi podstawnikami: chlorkiem izobutyli (**F**) oraz chlorkiem kwasu cykloheksanokarboksylowego (**H**). Ponadto, w układach templatowanych produkt **3.34** dominował we wszystkich konkurujących parach alifatyczno-aromatycznych.

W przypadku konkurencji wewnątrzaromatycznej w większości przypadków efekty templatuje TBA-H₂PO₄ nie są aż tak silne. Odstępstwa od tej zasady są widoczne w konkurencji chlorku kwasowego **M** z chlorkami 4-cyjanobenzoilu (**O**) i 3-nitrobenzoilu (**T**).

Można więc stwierdzić, że zastosowanie templatu TBA-H₂PO₄ promuje reakcję z chlorkiem zawierającym w swojej budowie podstawnik metoksylowy, posiadający właściwości donujące. Co ciekawe, w tej serii reakcji kombinatoryjnych nie zaobserwowałem znaczącego obniżenia konwersji.

Z kolei, w przypadku procesów konkurencyjnych prowadzących do związku **3.37**, stosowanie TBA-H₂PO₄ daje całkowicie odmienne wyniki niż te zaprezentowane dotychczas (Rysunek 4.4. vs Rysunki 4.1.-4.3.).

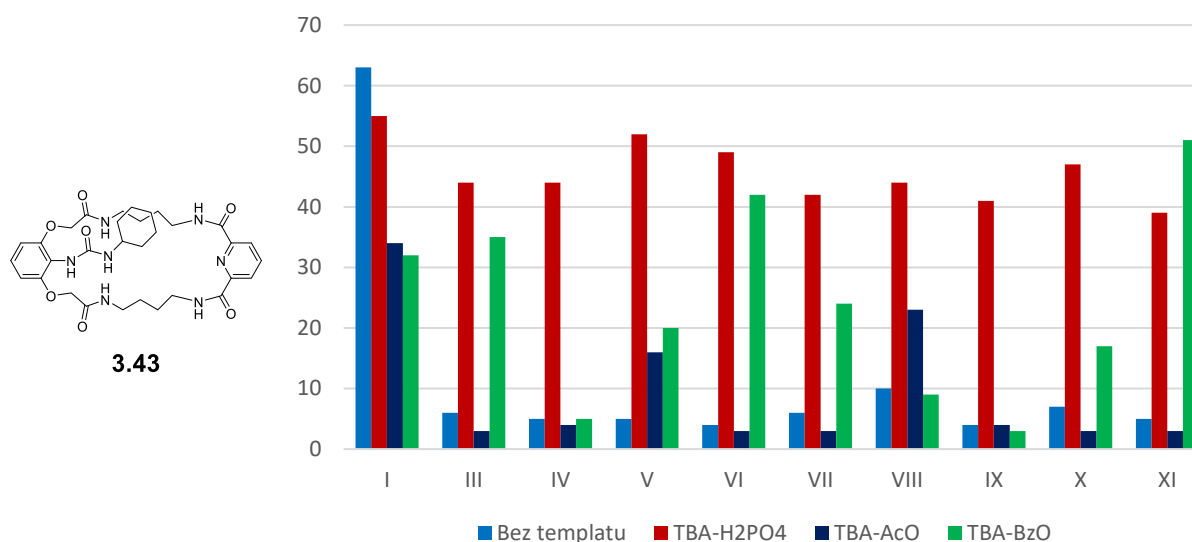


Rysunek 4.4. Zawartość produktu **3.37** w mieszaninach kombinatoryjnych w układach nietemplatowanych (niebieski) oraz z zastosowaniem TBA-H₂PO₄ jako templatu (czerwony)

We wszystkich przypadkach możliwych do analizy ze względów technicznych, w tej serii reakcji kombinatoryjnych, zaobserwowałem wyraźne właściwości inhibujące anionu diwodorofosforanowego w procesie powstawania związku makrocyklicznego **3.37**. Procesowi temu towarzyszył silny, w większości przypadków, spadek konwersji. Najsilniejsze zahamowanie tworzenia receptora **3.37** zaobserwowałem w kombinacji chlorku 4-nitrobenzoilu (**P**) z chlorkami alifatycznymi o wydłużonym łańcuchu (**B**, **C** i **E**) oraz z chlorkiem 2-metoksybenzoilu (**Q**).

Równie ciekawe wyniki otrzymałem dla drugiego nurtu badań związanych z otrzymywaniem receptorów zawierających funkcję mocznikową w ramieniu lariatowym.

I tak, wykorzystując izocyjanian cykloheksylu (II) w konkurencji z pozostałymi 10 izocyjanianami (I, III-XI), zaobserwowałem silne właściwości templatujące wszystkich trzech stosowanych w tym segmencie badań soli: TBA-H₂PO₄, TBA-OAc i TBA-OBz (Rysunek 4.5.).



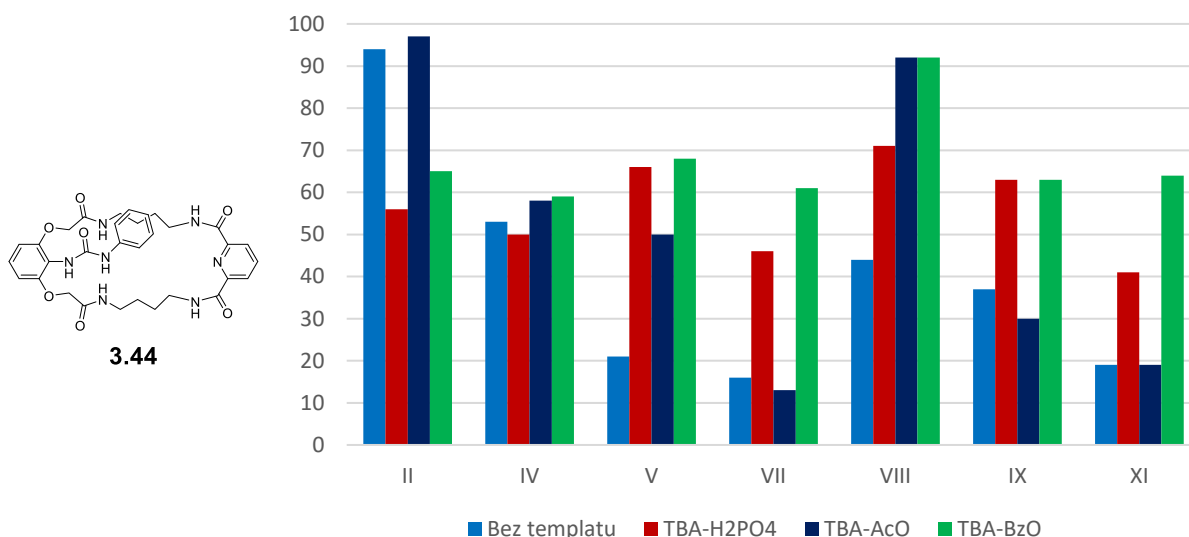
Rysunek 4.5. Zawartość produktu **3.43** w mieszaninach kombinatoryjnych w układach nietemplatowanych (niebieski) oraz z zastosowaniem jako templat TBA-H₂PO₄ (czerwony), TBA-OAc (granatowy) i TBA-OBz (zielony)

Spośród trzech stosowanych templatów, najlepsze efekty dawał TBA-H₂PO₄. Był to na przykład jedyny działający templat w konkurencji izocyjanianu cykloheksylu (II) z izocyjanianami 4-metoksy- (IV) oraz 3-metoksyfenylu (IX). Nie mniej jednak, w pozostałych układach alifatyczno-aromatycznych stosowanie TBA-H₂PO₄ powodowało znaczne zwiększenie zawartości produktu **3.43**, z poziomu 10% dla reakcji nietemplatowanych do powyżej 50% po zastosowaniu templat. TBA-H₂PO₄ działał analogicznie dla konkurujących izocyjanianów z grupami elektronodonorowymi, jak i dla tych z grupami elektronoakceptorowymi. Zjawisko to znalazło odzwierciedlenie w późniejszych badaniach właściwości kompleksujących. Receptor **3.43** charakteryzuje się najsilniejszym powinowactwem do anionu diwodorofosforanowego.

Drugim, dobrze działającym templatem była sól TBA-OBz, która pozwoliła na uzyskanie korzystnych wyników w konkurencyjnych mieszaninach kombinatoryjnych, w których oprócz stałego substratu **II** obecne były: izocyjanian fenylu (**III**) oraz izocyjaniany posiadające elektronoakceptorowe grupy: 4-cyjanofenylu (**VI**) lub 4-(trifluorometylo)fenylu (**VII**), a także izomeryczne izocyjaniany 4-nitro- (**V**), 2-nitro- (**X**) i 3-nitrofenylu (**XI**).

W żadnym przypadku reakcji z dodatkiem TBA-OAc nie zaobserwowałem silnych właściwości templatujących.

Równie interesujące dane uzyskałem dla konkurencji, w których stałym substratem był izocyjanian fenylu (**III**) (Rysunek 4.6.).

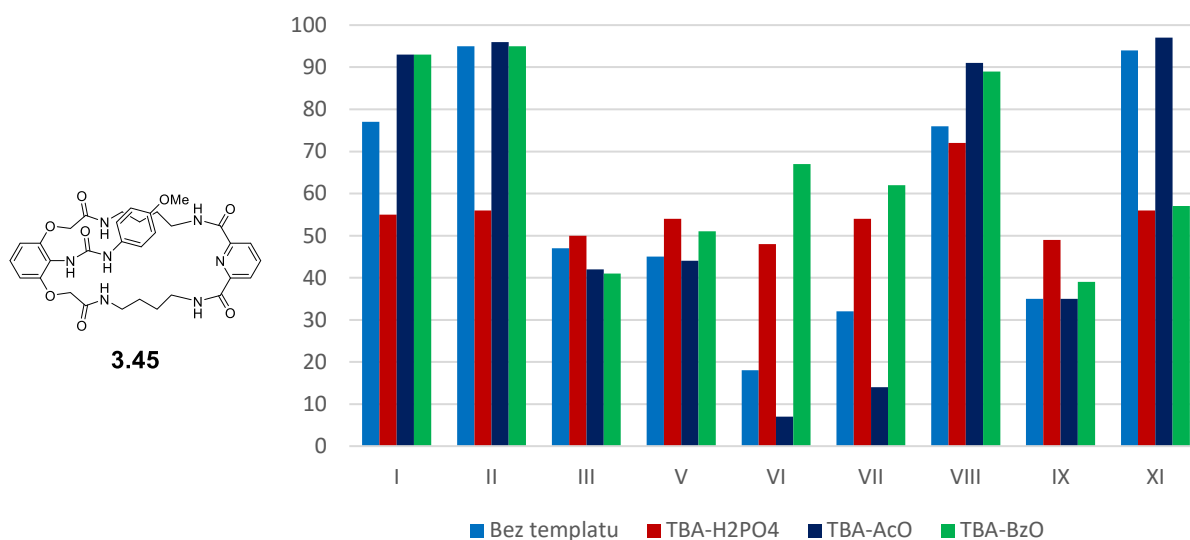


Rysunek 4.6. Zawartość produktu **3.44** w mieszaninach kombinatoryjnych w układach nietemplatowanych (niebieski) oraz z zastosowaniem jako templaty TBA-H₂PO₄ (czerwony), TBA-OAc (granatowy) i TBA-OBz (zielony)

W tym przypadku żadna ze stosowanych soli tetrabutylamoniowych nie wykazywała wyjątkowych, na tle wcześniejszych badań (Rysunek 4.5.) właściwości templatujących. Nie mniej jednak w kombinacji izocyjanianu fenylu (**III**) z alifatycznym izocyjanianem **II**, efekt templatujący wykazała jedynie sól TBA-OAc, przy czym zawartość produktu **3.44** (z podstawnikiem fenylowym) osiągnęła bardzo wysoką wartość. Podobne efekty stwierdziłem w konkurencji substratu **III** z izocyjanianem 2-metoksyfenylu (**VIII**). W tym przypadku oprócz TBA-OAc, podobne właściwości templatujące wykazywała druga sól – TBA-OBz.

Niestety, wyniki badań wpływu templatujących soli w przypadku zastosowania jako czynnika stałego izocyjanianu 4-metoksyfenylu (**IV**) (Rysunek 4.7.) oraz 4-cyjanofenylu (**VI**) (Rysunek 4.8.) były podobne do tych opisanych na Rysunku 4.6.

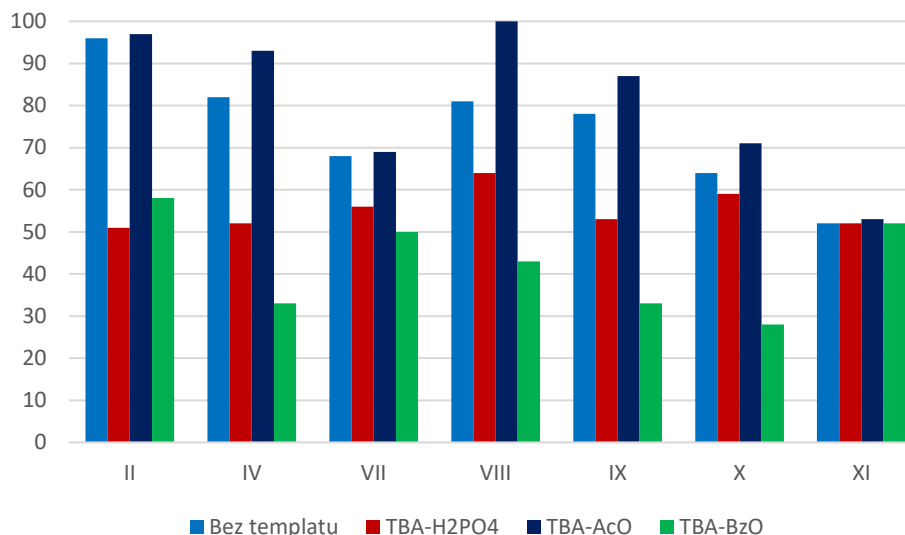
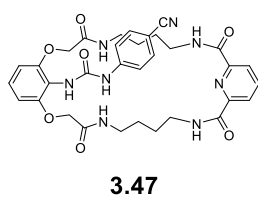
Porównanie zawartości produktu **3.45** z zastosowaniem różnych templatów zaprezentowałem na poniższym wykresie (Rysunek 4.7.).



Rysunek 4.7. Zawartość produktu **3.44** w mieszaninach kombinatoryjnych w układach nietemplatowanych (niebieski) oraz z zastosowaniem jako templaty TBA-H₂PO₄ (czerwony), TBA-OAc (granatowy) i TBA-OBz (zielony)

W przypadkach pokazanych na Rysunku 4.7. najsilniejszy efekt osiągnąłem przy użyciu templaty TBA-OBz, co szczególnie widać w konkurencji izocyjanianu 4-metoksyfenylu (**IV**) z izocyjanianami zawierającymi bardzo silnie elektronoakceptorowe grupy: 4-cyjanofenylu (**VI**) oraz 4-(trifluorometylo)fenylu (**VII**). Ta sama sól wykazywała natomiast właściwości inhibujące powstawanie produktu **3.45** w konkurencji izocyjanianu **IV** z substratem **XI** – izocyjanianem 3-nitrofenylu. Warto podkreślić, że w niektórych przypadkach podobne efekty wykazywał TBA-H₂PO₄.

Użycie izocyjanianu 4-cyjanofenylu (**VI**) jako czynnika stałego pozwoliło też na kilka ciekawych obserwacji, z których na wyróżnienie zasługują rezultaty konkurencji z izocyjanianem 3-nitrofenylu (**XI**). Otóż niezależnie od stosowanego templaty, a także w reakcji nietemplatowanej, zawartość produktu **3.47** pozostawała na stałym poziomie (około 50%).



Rysunek 4.8. Zawartość produktu **3.47** w mieszaninach kombinatoryjnych w układach nietemplatowanych (niebieski) oraz z zastosowaniem jako templaty TBA-H₂PO₄ (czerwony), TBA-OAc (granatowy) i TBA-OBz (zielony)

Przedstawione przeze mnie powyżej badania kombinatoryjne, pozwoliły na osiągnięcie nadrzędnego dla mnie celu, a mianowicie opracowanie efektywnej metody syntezy receptorów o silnych właściwościach kompleksujących aniony istotne w wielu procesach biologicznych. Wstępne wyniki miareczkowań kontrolowanych ¹H NMR wykazują, że udało mi się otrzymać szereg nowych, skutecznych receptorów anionów, opartych o strukturę tzw. „niedomkniętych kryptandów”. Oczekuję, że dalsze badania pozwolą na rozszerzenie zarówno biblioteki receptorów tego typu, jak i gamy stosowanych anionów.

Jestem przekonany, że w toku prowadzonych przeze mnie badań, udało mi się udowodnić, że zaprezentowane przeze mnie założenia badawcze pozwoliły zrealizować zaplanowane badania i otworzyć nowe perspektywy dla statycznej chemii kombinatoryjnej.

Niestety, nie było mi danym rozwiązać planowanych na wstępie problemów z użyciem metod dynamicznej chemii kombinatoryjnej. Jestem jednak przekonany, że to zagadnienie zostanie rozwiązane w niedalekiej przyszłości.

5. CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA

5.1. Uwagi ogólne

W przeprowadzonych syntezach używałem dostępnych handlowo odczynników wyprodukowanych przez firmy: Sigma-Aldrich, TCI, ABCR oraz POCH. Stosowałem rozpuszczalniki o czystości cz.d.a. lub HPLC bez uprzedniego przygotowania, jeśli nie zazaczyłem inaczej. Reakcje wymagające warunków bezwodnych prowadziłem w atmosferze argonu, a śladowe ilości wody zawarte w rozpuszczalnikach usuwałem z zastosowaniem ogólnie przyjętych metod literaturowych.⁹⁰

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

Wszelkie eksperymenty z wykorzystaniem wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC) przeprowadziłem 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 termostat VWR Hitachi L-2350. We wszystkich analizach stosowałem kolumnę Bionacom Velocity C18-2, o wymiarach 4,6 x 250 mm i grubości ziaren 5 μm, firmy Bionacom.

Widma ¹H NMR oraz ¹³C NMR zostały zarejestrowane na aparacie Varian Mercury 400 (400 MHz), stosując sygnał resztkowy rozpuszczalnika jako wzorzec: DMSO – ¹H NMR δ = 2.50 ppm, ¹³C NMR δ = 39.52 ppm.

Przy opisie widm ^1H NMR stosowałem następujące skrótów: s – singlet, d – dublet, t – tryplet, q – kwartet, p – pentet, dd – dublet dubletów, dt – dublet trypletów, tt – tryplet trypletów, m – multiplet, b – sygnał poszerzony, z – sygnał przysłonięty. Położenia sygnałów podałem w ppm w skali δ , a stałe sprzężenia J wyrażałem w hercach (Hz).

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

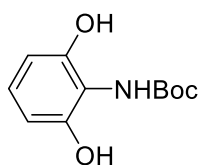
Temperatury topnienia (nie korygowane) mierzyłem przy użyciu aparatu Koefler Boetius M firmy HMK.

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

5.2. Synteza substratów

5.2.1. Synteza estru metylowego kwasu α,ω -dikarboksylowego

Difenol **3.3**



$$M = 225.24 \frac{\text{g}}{\text{mol}}$$

2-nitrorezorcynę (**3.1**) (25.0 g, 161 mmol) rozpuściłem w metanolu (250 ml), obserwując zabarwienie reakcji na intensywnie czerwony kolor. Po przepłukaniu kolby reakcyjnej argonem dodałem ostrożnie katalizator palladowy osadzony na węglu (1.0 g, 5% m/m) zawieszony w metanolu (10 ml). Następnie zamontowałem balon z wodorem i całość mieszałem w temperaturze pokojowej do momentu zaniku czerwonego zabarwienia (około 48 godzin). Po tym czasie katalizator odsączyłem przez warstwę Celitu i odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując produkt w postaci ciemnobrązowego osadu z ilościową wydajnością (20.1 g, 160 mmol, 99%).

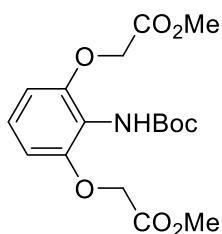
Następnie surowy produkt rozpuściłem w mieszaninie H_2O /aceton (400 ml/20 ml) i mieszałem w temperaturze pokojowej przez 10 minut.

Po tym czasie dodałem roztwór diwęglanu di-*tert*-butylu (87.7 g, 402 mmol) w chlorku metylenu (300 ml). Po 1 godzinie fazy rozdzieliłem, a warstwę organiczną ekstrahowałem chlorkiem metylenu (3 x 100 ml). Połączone fazy organiczne wysuszyłem znad bezwodnego Na₂SO₄. Następnie środek suszący odsączyłem, a rozpuszczalnik odparowałem pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy produkt rozpuściłem w chlorku metylenu i wytrąciłem poprzez dodatek heksanu. Finalny produkt (32.3 g, 143 mmol, 89%) otrzymałem w postaci białego ciała stałego o t.t. 147-148°C.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.04 (s, 2H), 7.62 (s, 1H), 6.81 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.30 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 1.42 (s, 9H).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO) δ 154.5, 153.8, 126.4, 113.2, 106.8, 78.3, 28.2.

Diester **3.4**



$$M = 369.37 \frac{\text{g}}{\text{mol}}$$

Do intensywnie mieszanej zawiesiny difenolu **3.3** (12.5 g, 55.5 mmol) oraz dobrze utartego K₂CO₃ (15.3 g, 111 mmol) i KI (0.5 g, 3 mmol) w acetonitrylu (250 ml) dodałem powoli bromooctan etylu (12.5 ml, 133 mmol). Mieszaninę utrzymywałem w atmosferze argonu w temperaturze wrzenia przez 10 godzin. Następnie odsączyłem nierozpuszczalne sole nieorganiczne, a rozpuszczalnik odparowałem pod zmniejszonym ciśnieniem. Oleistą pozostałość rozpuściłem w octanie etylu, a następnie wytrąciłem heksanem. Produkt (18.1 g, 48.8 mmol, 88%) otrzymałem w postaci białego ciała stałego o t.t. 84-85°C.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.80 (s, 1H), 7.10 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.73 (s, 4H), 3.69 (s, 6H), 1.39 (s, 9H).

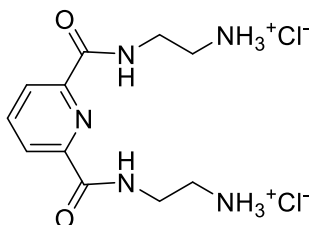
¹³C NMR (100 MHz, DMSO) δ 169.1, 154.7, 153.6, 126.8, 116.8, 107.1, 78.0, 65.9, 51.7, 28.1.

5.2.2. Synteza chlorowodorków α,ω -diamin

Procedura A

Do odpowiedniej diaminy **3.5-3.7** (1.0 mol) schłodzonej do temperatury 10°C dodawałem porcjami przez 1 godzinę ester dipikolinowy (10.0 g, 51 mmol). Następnie pozwoliłem, aby reakcja ogrzała się do temperatury pokojowej i kontynuowałem mieszanie przez kolejnych 16 godzin. Nadmiar diaminy odparowałem pod zmniejszonym ciśnieniem, a surowy produkt kilkakrotnie rozpuszczałem w metanolu, a następnie odparowywałem pod zmniejszonym ciśnieniem w celu pozbycia się resztek użytej diaminy **3.5-3.7**. Otrzymany surowy produkt rozpuściłem w chlorku metylenu (50 ml), schłodziłem do 0°C i wkraplałem powoli 4M HCl w dioksanie (32 ml) przez około 30 minut. Następnie pozwoliłem, aby reakcja ogrzała się do temperatury pokojowej i kontynuowałem mieszanie przez 16 godzin. Powstały biały osad odsączyłem, zawiesiłem w eterze dietylowym (100 ml) i mieszałem intensywnie przez 30 minut. Produkt odsączyłem i wysuszyłem pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując odpowiedni chlorowodorek w postaci białego ciała stałego.

Chlorowodorek **3.14**



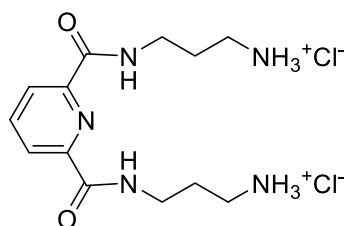
Korzystając z 1,2-diaminoetanu (**3.5**) i postępując zgodnie z Procedurą **A** oraz oczyszczając za pomocą chromatografii kolumnowej w układzie chlorek metylenu/ metanol [95:5, v/v] półprodukt powstały po etapie odparowania nadmiaru diaminy **3.5**, otrzymałem produkt **3.14** (15.7 g, 48.5 mmol, 95%) o t.t. 215-216°C

$$M = 324.21 \frac{\text{g}}{\text{mol}}$$

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.01 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 8.44 (bs, 6H), 8.23-8.14 (m, 3H), 3.65 (q, $J = 6.0$ Hz, 4H), 3.02 (q, $J = 7.6$ Hz, 4H).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO) δ 163.6, 148.5, 139.4, 124.4, 45.3, 36.6.

Chlorowodorek 3.15



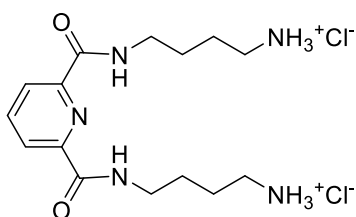
Korzystając z 1,3-diaminopropanu (**3.6**) i postępując zgodnie z Procedurą **A**, otrzymałem produkt **3.15** (17.2 g, 49.0 mmol, 96%) o t.t. 201°C.

$$M = 352.26 \frac{\text{g}}{\text{mol}}$$

¹H NMR (400 MHz, DMSO) 9.96 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 8.18 (m, 3H), 8.11 (bs, 6H), 3.44 (m, 4H), 2.86 (m, 4H), 1.89 (m, 4H).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO) 163.3, 148.6, 139.5, 124.1, 36.5, 35.5, 27.1.

Chlorowodorek 3.16



Korzystając z 1,4-diaminobutanu (**3.7**) i postępując zgodnie z Procedurą **A**, otrzymałem produkt **3.16** (19.2 g, 50.5 mmol, 99%) o t.t. 176°C.

$$M = 380.31 \frac{\text{g}}{\text{mol}}$$

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.70 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 8.18 (m, 3H), 8.01 (bs, 6H), 3.40 (q, *J* = 6.0 Hz, 4H), 2.83 (q, *J* = 5.7 Hz, 4H), 1.65 (m, 8H).

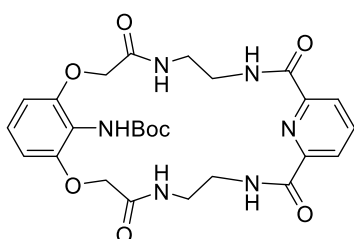
¹³C NMR (100 MHz, DMSO) δ 163.1, 148.8, 139.3, 124.1, 38.5, 38.0, 26.3, 24.4.

5.3. Synteza makrocyklicznych prekursorów

Procedura B

Do roztworu diestru **3.4** (4.0 g, 10.8 mmol) oraz odpowiedniego dichlorowodoru diaminy **3.14-3.16** (10.8 mmol) w bezwodnym metanolu (320 ml) dodałem roztwór metanolanu sodu w bezwodnym metanolu, przygotowany poprzez rozтворzenie metalicznego sodu (1.2 g, 54 mmol) w metanolu (80 ml). Po 8 godzinach mieszania w temperaturze pokojowej rozpuszczalnik odparowałem pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość oczyściłem chromatograficznie, jako eluent stosując gradient metanolu w chlorku metylenu [1:99 → 3:97, v/v].

Prekursor **3.17**

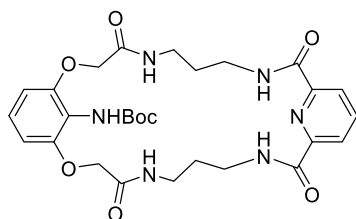


$$M = 556.58 \frac{\text{g}}{\text{mol}}$$

Korzystając z dichlorowodoru **3.14** i postępując zgodnie z Procedurą **B**, otrzymałem produkt **3.17** (2.9 g, 5.2 mmol, 48%) w postaci białego ciała stałego o t.t. 219-220°C.

¹H NMR (400 MHz, DMSO)	δ 8.79 (bs, 2H), 8.23-8.13 (m, 3H), 7.84 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 6.76 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.61 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 2H), 4.49 (s, 4H), 3.56-3.48 (m, 4H), 3.46-3.37 (m, 4H), 1.31 (s, 9H).
¹³C NMR (100 MHz, DMSO)	δ 167.9, 164.1, 155.4, 154.6, 148.9, 139.1, 127.4, 124.2, 79.5, 68.9, 37.3, 27.8.
HRMS ESI (m/z)	Obliczono dla C ₂₆ H ₃₂ N ₆ O ₈ Na [M+Na] ⁺ : 579.2179, zmierzono: 579.2174.
Analiza spaleniowa (%)	Obliczono dla C ₂₆ H ₃₂ N ₆ O ₈ : C 56.11, H 5.80, N 15.10, zmierzono: C 56.09, H 6.07, N 14.61.

Prekursor 3.18



$$M = 584.63 \frac{\text{g}}{\text{mol}}$$

Korzystając z dichlorowodorku **3.15** i postępując zgodnie z Procedurą **B**, otrzymałem produkt **3.18** (2.8 g, 4.9 mmol, 45%) w postaci białego ciała stałego o t.t. 210-211 °C.

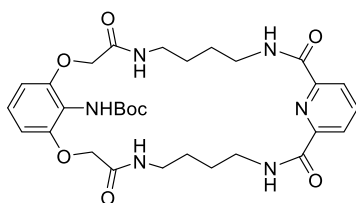
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.09 (s, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.20-8.13 (m, 3H), 7.92 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 7.17 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.63 (s, 4H), 3.18 (s, 8H), 1.63 (s, 4H), 1.31 (s, 9H).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO) δ 168.5, 163.4, 155.4, 154.7, 149.0, 140.0, 127.9, 124.4, 106.7, 79.5, 67.7, 36.5, 36.3, 29.4, 28.4.

HRMS ESI (m/z) Obliczono dla C₂₈H₃₆N₆O₈Na [M+Na]⁺: 607.2492, zmierzono: 607.2495.

Analiza spaleniowa (%) Obliczono dla C₂₈H₃₆N₆O₈ + CH₃OH: C 56.53, H 6.52, N 13.66, zmierzono: C 56.76, H 6.44, N 13.42.

Prekursor 3.19



$$M = 612.68 \frac{\text{g}}{\text{mol}}$$

Korzystając z dichlorowodorku **3.16** i postępując zgodnie z Procedurą **B**, otrzymałem produkt **3.19** (4.0 g, 6.6 mmol, 61%) w postaci białego ciała stałego o t.t. 120-121°C.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.34 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 8.70 (s, 1H), 8.19 – 8.10 (m, *J* = 8.9, 2.7 Hz, 3H), 8.07 (t, *J* = 4.7 Hz, 2H), 7.11 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.54 (s, 4H), 3.30 – 3.25 (m, 4H), 3.20 (dd, *J* = 11.6, 5.8 Hz, 4H), 1.61 (dd, *J* = 14.6, 8.2 Hz, 4H), 1.56 – 1.46 (m, 4H), 1.16 (s, 9H).

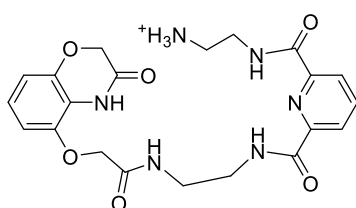
¹³C NMR (100 MHz, DMSO)	δ 167.4, 162.9, 154.1, 152.5, 148.7, 139.1, 126.6, 123.9, 115.1, 105.0, 78.9, 66.7, 38.1, 27.9, 26.7, 26.2.
HRMS ESI (m/z)	Obliczono dla C ₃₀ H ₄₀ N ₆ O ₈ Na [M+Na] ⁺ : 635.2805, zmierzono: 635.2809.
Analiza spaleniowa (%)	Obliczono dla C ₃₀ H ₄₀ N ₆ O ₈ : C 58.81, H 6.58, N 13.72, zmierzono: C 58.17, H 6.94, N 12.38.

Procedura C

Odpowiedni prekursor **3.17-3.19** (4.0 mmol) zawiesiłem w bezwodnym dichlorometanie (20 ml) i ochłodziłem do 0°C. Następnie ostrożnie wkropliłem 4 M roztwór chlorowodoru w dioksanie (5 ml). Po 30 minutach odstawiłem chłodzenie i kontynuowałem mieszanie przez 12 godzin. Po tym czasie rozpuszczalnik odparowałem, a pozostały biały osad w celu usunięcia resztek chlorowodoru, dwukrotnie odparowałem z metanolem (2 x 20 ml). Pozostały biały osad zawiesiłem w eterze dietylowym (40 ml) i intensywnie mieszałem przez 2 godziny.

Osad odsączyłem i przemyłem dodatkowo porcją eteru dietylowego (30 ml), otrzymując po wysuszeniu pod zmniejszonym ciśnieniem produkt w postaci białego ciała stałego.

3.20



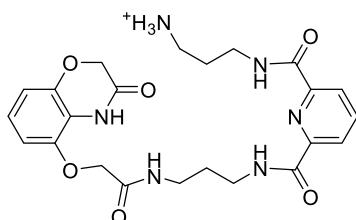
Korzystając z prekursora **3.17** i postępując zgodnie z Procedurą **C**, otrzymałem produkt **3.20** (1.7 g, 3.6 mmol, 90 %) w postaci białego ciała stałego o t.t. 275-276°C (rozkład).

$$M = 457.18 \frac{\text{g}}{\text{mol}}$$

¹H NMR (400 MHz, DMSO)	δ 10.53 (s, 1H), 10.02 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 9.89 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1H), 8.82 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 8.25 (bs, 3H), 8.21-8.15 (m, 3H), 6.85 (t, <i>J</i> = 8.2, 1H), 6.74 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.62 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.68 – 3.61 (m, 2H), 3.55-3.44 (m, 2H), 3.42-3.33 (m, 2H), 3.14-3.02 (m, 2H).
--	--

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO)	δ 167.4, 164.7, 163.7, 163.5, 148.7, 148.6, 144.9, 144.1, 139.3, 124.3, 124.2, 122.6, 116.2, 109.6, 106.5, 67.5, 66.6, 38.7, 38.1, 36.7, 36.6.
HRMS ESI (m/z)	Obliczono dla $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_6\text{O}_6$ $[\text{M}]^+$: 457.1836, zmierzono: 457.1842.
Analiza spaleniowa (%)	Obliczono dla $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_6\text{O}_6 + \text{CH}_2\text{Cl}_2$: C 48.72, H 5.02, N 15.49, zmierzono: C 48.23, H 5.37, N 16.01.

3.21

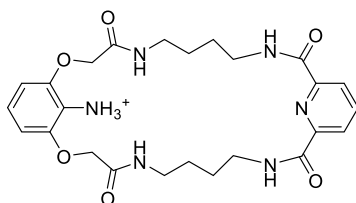


$$M = 485.52 \frac{\text{g}}{\text{mol}}$$

Korzystając z prekursora **3.18** i postępując zgodnie z Procedurą **C**, otrzymałem produkt **3.21** (1.8 g, 3.8 mmol, 95%) w postaci białego ciała stałego o t.t. 225-226°C.

^1H NMR (400 MHz, DMSO)	δ 10.52 (s, 1H), 9.83 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 9.76 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 8.78 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 8.23-8.13 (m, 3H), 8.04 (s, 3H), 6.89 (t, $J = 8.3$, 1H), 6.74 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.52 (s, 2H) 3.51 – 3.38 (m, 4H), 3.30 (q, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.88 (dd, $J = 12.5, 6.4$ Hz, 2H), 1.90 (p, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.81 (p, $J = 6.7$ Hz, 2H).
^{13}C NMR (100 MHz, DMSO)	δ 167.0, 164.8, 163.4, 163.1, 148.7, 148.5, 145.0, 144.3, 139.4, 124.2, 124.0, 122.7, 116.3, 109.7, 106.6, 67.6, 66.7, 36.6, 36.2, 35.8, 35.6, 29.5, 27.1.
HRMS ESI (m/z)	Obliczono dla $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_6\text{O}_6$ $[\text{M}]^+$: 485.2149, zmierzono: 485.2148.
Analiza spaleniowa (%)	Obliczono dla $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_6\text{O}_6 + \text{HCl}$: C 52.34, H 5.76, N 15.92, zmierzono: C 52.34, H 5.92, N 15.98.

3.22



$$M = 513.57 \frac{\text{g}}{\text{mol}}$$

Korzystając z prekursora **3.19** i postępując zgodnie z Procedurą **C**, otrzymałem produkt **3.22** (2.0 g, 4.0 mmol, 99%) w postaci białego ciała stałego o t.t. 158-159°C.

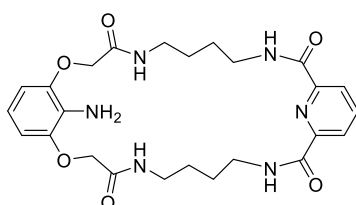
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.68 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 8.58 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 8.20-8.13 (m, 3H), 8.00 (bs, 3H), 7.35 (t, *J* = 8.4, 1H), 6.72 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.54 (s, 4H), 3.41-3.32 (m, 4H), 3.27-3.21 (m, 4H), 1.66-1.60 (m, 4H), 1.57-1.48 (m, 4H).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO) δ 166.8, 163.2, 148.8, 145.0, 139.3, 124.1, 116.3, 106.6, 68.0, 38.5, 38.1, 27.1, 26.7, 26.3.

HRMS ESI (m/z) Obliczono dla C₂₅H₃₃N₆O₆ [M]⁺: 513.2462, zmierzono: 513.2465.

Analiza spaleniowa (%) Obliczono dla C₂₅H₃₃N₆O₆ + 2·CH₂Cl₂: C 47.45, H 5.46, N 12.30, zmierzono: C 46.94, H 6.17, N 13.02.

3.53



$$M = 512.57 \frac{\text{g}}{\text{mol}}$$

Makrocykliczny prekursor **3.19** (2.5 g, 4.0 mmol) zawiesiłem w bezwodnym dichlorometanie (20 ml), ochłodziłem do 0°C i wkropliłem ostrożnie 4M roztwór chlorowodoru w dioksanie (5 ml), odstawiłem chłodzenie, a następnie kontynuowałem mieszanie przez 2 godziny. Po tym czasie mieszaninę reakcyjną ponownie schłodziłem do 0°C i powoli wkropliłem trietyloaminę (3.7 ml). Po 30 minutach rozpuszczalniki odparowałem, a suchą pozostałość rozpuściłem w małej ilości metanolu i wytrąciłem poprzez dodatek wody destylowanej. Finalny produkt **3.53** (2.0 g, 4.0 mmol, 96%) otrzymałem w postaci białego ciała stałego o t.t. 228-229°C (rozkład).

¹H NMR (400 MHz, DMSO)	δ 9.46 (bs, 2H), 8.33 (bs, 2H), 8.19-8.15 (m, 3H), 6.59 (d, <i>J</i> = 7.8, 2H), 6.48 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 5.22 (bs, 2H), 4.43 (s, 4H), 3.26 (bs, 8H), 1.60 (bs, 4H), 1.51 (bs, 4H).
¹³C NMR (100 MHz, DMSO)	δ 167.5, 162.9, 148.8, 145.1, 139.3, 124.2, 114.9, 106.9, 68.2, 39.0, 37.9, 30.6, 27.7, 27.3.
HRMS ESI (m/z)	Obliczono dla C ₂₅ H ₃₂ N ₆ O ₆ Na [M+Na] ⁺ : 535.2281, zmierzono: 535.2277.
Analiza spaleniowa (%)	Obliczono dla C ₂₅ H ₃₂ N ₆ O ₆ + 0.25·CH ₂ Cl ₂ : C 56.81, H 6.14, N 15.74, zmierzono: C 56.63, H 6.50, N 15.73.

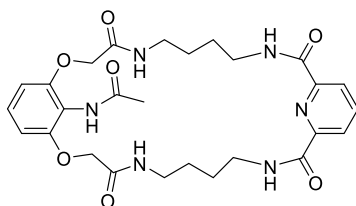
5.4. Synteza makrocyklicznych receptorów

5.4.1. Synteza makrocyklicznych poliamidów z funkcją amidową w ramieniu lariatowym

Procedura D

Do zawiesiny makrocyklicznego prekursora **3.19** (0.10 g, 0.16 mmol) w bezwodnym chlorku metylenu (2 ml) dodałem w temperaturze 0°C 4M roztwór chlorowodoru w dioksanie (0.2 ml), odstawiłem chłodzenie i mieszałem przez 1.5 godziny. Następnie mieszaninę schłodziłem ponownie do 0 °C, wkropliłem trietyloaminę (0.15 ml) i po 10 minutach dodałem odpowiedni chlorek kwasowy (0.19 mmol). Reakcję prowadziłem przez 30 minut w temperaturze pokojowej. Po tym czasie rozpuszczalniki odparowałem pod zmniejszonym ciśnieniem, a suchą pozostałość oczyściłem chromatograficznie w układzie chlorek metylenu/metanol [97:3, v/v]. Otrzymany produkt rozpuściłem w metanolu i wytrąciłem poprzez dodatek wody destylowanej, otrzymując po wysuszeniu pod zmniejszonym finalny produkt.

3.23

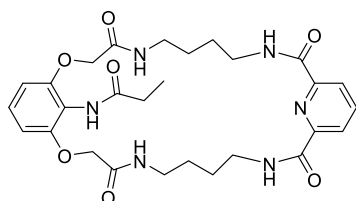


$$M = 554.60 \frac{\text{g}}{\text{mol}}$$

Postępując zgodnie z Procedurą **D** i używając chlorku acetylu (14 μl , 0.19 mmol), otrzymałem produkt **3.23** (74 mg, 0.13 mmol, 83%) w postaci białego ciała stałego o t.t. > 300°C.

^1H NMR (400 MHz, DMSO)	δ 9.52 (s, 1H), 9.37 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 8.25 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 8.22 – 8.10 (m, 3H), 7.15 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.51 (s, 4H), 3.30 (d, J = 7.0 Hz, 4H), 3.21 (dd, J = 10.9, 5.3 Hz, 4H), 1.95 (s, 3H), 1.68 (d, J = 6.2 Hz, 4H), 1.52 (d, J = 3.9 Hz, 4H).
^{13}C NMR (100 MHz, DMSO)	δ 169.0, 167.2, 163.0, 152.3, 148.9, 139.2, 127.1, 124.0, 114.8, 105.3, 66.9, 39.0, 37.9, 26.8, 26.3, 22.6.
HRMS ESI (m/z)	Obliczono dla $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}_7\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 577.2387, zmierzono: 577.2395.
Analiza spaleniowa (%)	Obliczono dla $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}_7 + 0.25 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$: C 57.35, H 6.08, N 14.77, zmierzono: C 57.43, H 5.94, N 14.72.

3.24



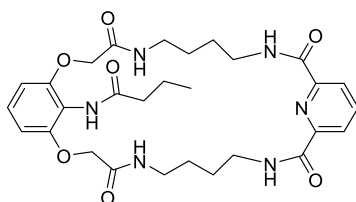
$$M = 568.63 \frac{\text{g}}{\text{mol}}$$

Postępując zgodnie z Procedurą **D** i używając chlorku propionylu (17 μl , 0.19 mmol), otrzymałem produkt **3.24** (84 mg, 0.15 mmol, 93%) w postaci białego ciała stałego o t.t. 261-262°C.

^1H NMR (400 MHz, DMSO)	δ 9.42 (s, 1H), 9.36 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 8.35 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 8.20 – 8.10 (m, 3H), 7.15 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.53 (s, 4H), 3.31 – 3.26 (m, 4H), 3.20 (dd, J = 10.5, 5.6 Hz, 4H), 2.28 (dd, J = 14.7, 7.2 Hz, 2H), 1.73 – 1.62 (m, 4H), 1.56 – 1.45 (m, 4H), 0.59 (t, J = 7.4 Hz, 3H).
--	--

¹³C NMR (100 MHz, DMSO)	δ 172.5, 167.3, 162.9, 152.3, 148.8, 139.1, 127.1, 123.9, 114.7, 105.1, 66.7, 39.0, 38.0, 28.2, 26.7, 26.2, 9.3.
HRMS ESI (m/z)	Obliczono dla C ₂₈ H ₃₆ N ₆ O ₇ Na [M+Na] ⁺ : 591.2543, zmierzono: 591.2546.
Analiza spaleniowa (%)	Obliczono dla C ₂₈ H ₃₆ N ₆ O ₇ + CH ₂ Cl ₂ : C 53.29, H 5.86, N 12.86, zmierzono: C 53.89, H 6.58, N 13.30.

3.25

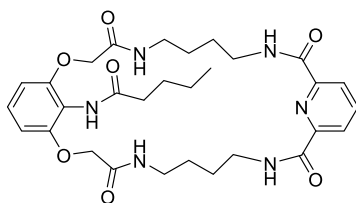


Postępując zgodnie z Procedurą **D** i używając chlorku butyrylu (20 μl, 0.19 mmol), otrzymałem produkt **3.25** (91 mg, 0.16 mmol, 98%) w postaci białego ciała stałego o t.t. 235-236°C.

$$M = 582.66 \frac{\text{g}}{\text{mol}}$$

¹H NMR (400 MHz, DMSO)	δ 9.45 (s, 1H), 9.38 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 8.39 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 8.22 – 8.08 (m, 3H), 7.15 (t, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 6.68 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 4.53 (s, 4H), 3.29 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 4H), 3.20 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 4H), 2.23 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 1.69 (s, 4H), 1.51 (s, 4H), 1.23 – 1.12 (m, 2H), 0.36 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).
¹³C NMR (100 MHz, DMSO)	δ 171.8, 167.2, 162.9, 152.2, 148.9, 139.1, 127.1, 123.9, 114.6, 104.9, 66.6, 38.9, 37.9, 37.0, 26.6, 26.2, 18.5, 12.9.
HRMS ESI (m/z)	Obliczono dla C ₂₉ H ₃₈ N ₆ O ₇ Na [M+Na] ⁺ : 605.2700, zmierzono: 605.2697.
Analiza spaleniowa (%)	Obliczono dla C ₂₉ H ₃₈ N ₆ O ₇ + 2·H ₂ O: C 56.30, H 6.84, N 13.58, zmierzono: C 56.30, H 6.69, N 13.32.

3.26



$$M = 596.69 \frac{\text{g}}{\text{mol}}$$

Postępując zgodnie z Procedurą **D** i używając chlorku pentanoilu (23 μl , 0.19 mmol), otrzymałem produkt **3.26** (80 mg, 0.13 mmol, 84%) w postaci białego ciała stałego o t.t. 247-248°C.

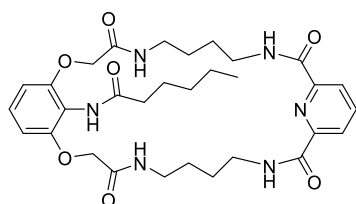
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 9.46 (s, 1H), 9.39 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 8.39 (bs, 2H), 8.22 – 8.10 (m, 3H), 7.15 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.53 (s, 4H), 3.31 – 3.26 (m, 4H), 3.23 – 3.18 (m, 4H), 2.26 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.70 (bs, 4H), 1.51 (bs, 4H), 1.21 – 1.11 (m, 2H), 0.85 – 0.75 (m, 2H), 0.41 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, DMSO) δ 171.9, 167.2, 162.9, 152.3, 148.9, 139.1, 127.1, 123.9, 114.6, 104.9, 66.6, 38.9, 37.9, 34.8, 27.0, 26.6, 26.2, 21.3, 13.2.

HRMS ESI (m/z) Obliczono dla $\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{N}_6\text{O}_7\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 619.2856, zmierzono: 619.2861.

Analiza spaleniowa (%) Obliczono dla $\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{N}_6\text{O}_7 + 0.5 \cdot \text{H}_2\text{O}$: C 59.49, H 6.82, N 13.88, zmierzono: C 59.53, H 7.00, N 13.88.

3.27



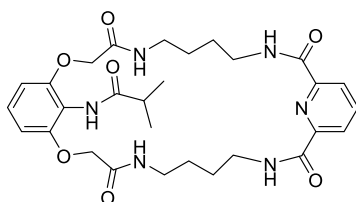
$$M = 610.71 \frac{\text{g}}{\text{mol}}$$

Postępując zgodnie z Procedurą **D** i używając chlorku heksanoilu (27 μl , 0.19 mmol), otrzymałem produkt **3.27** (81 mg, 0.13 mmol, 83%) w postaci białego ciała stałego o t.t. 202-203°C.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 9.46 (s, 1H), 9.39 (bs, 2H), 8.39 (bs, 2H), 8.23 – 8.10 (m, 3H), 7.15 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 4.52 (s, 4H), 3.31 – 3.28 (m, 4H), 3.23 – 3.18 (m, 4H), 2.25 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 1.74 – 1.66 (m, 4H), 1.56 – 1.48 (m, 4H), 1.16 (bs, 2H), 0.82 – 0.73 (m, 4H), 0.52 (t, $J = 6.0$ Hz, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO)	δ 172.0, 167.2, 162.9, 152.3, 148.9, 139.1, 127.1, 123.9, 114.6, 104.9, 66.6, 37.8, 35.2, 30.4, 26.6, 26.2, 24.9, 21.4, 13.6.
HRMS ESI (m/z)	Obliczono dla C ₃₁ H ₄₂ N ₆ O ₇ Na [M+Na] ⁺ : 633.3013, zmierzono: 633.3008.
Analiza spaleniowa (%)	Obliczono dla C ₃₁ H ₄₂ N ₆ O ₇ + H ₂ O: C 59.22, H 7.05, N 13.37, zmierzono: C 58.92, H 7.24, N 13.12.

3.28

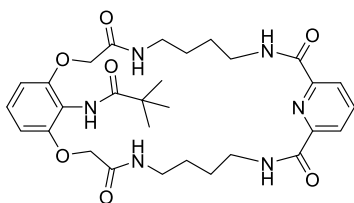


Postępując zgodnie z Procedurą **D** i używając chlorku izobutyrylu (21 μl, 0.19 mmol), otrzymałem produkt **3.28** (90 mg, 0.16 mmol, 97%) w postaci białego ciała stałego o t.t. 220-221°C.

$$M = 582.66 \frac{\text{g}}{\text{mol}}$$

¹H NMR (400 MHz, DMSO)	δ 9.37 – 9.31 (m, 3H), 8.28 (t, <i>J</i> = 4.7 Hz, 2H), 8.20 – 8.09 (m, 3H), 7.15 (t, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 6.67 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 4.54 (s, 4H), 3.32 – 3.26 (m, 4H), 3.23 – 3.17 (m, 4H), 1.72 – 1.61 (m, 4H), 1.55 – 1.46 (m, 4H), 1.17 (s, 1H), 0.81 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 6H).
¹³C NMR (100 MHz, DMSO)	δ 175.8, 167.3, 162.9, 152.4, 148.8, 139.1, 127.0, 123.8, 114.7, 105.0, 66.7, 38.1, 33.5, 27.9, 26.7, 26.2, 19.4.
HRMS ESI (m/z)	Obliczono dla C ₂₉ H ₃₈ N ₆ O ₇ Na [M+Na] ⁺ : 605.2700, zmierzono: 605.2697.
Analiza spaleniowa (%)	Obliczono dla C ₂₉ H ₃₈ N ₆ O ₇ + 2·H ₂ O: C 56.30, H 6.84, N 13.58, zmierzono: C 56.26, H 6.74, N 13.37.

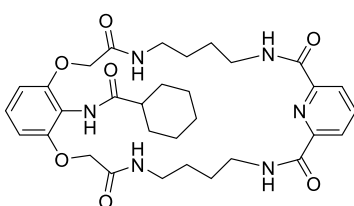
3.29



$$M = 596.69 \frac{\text{g}}{\text{mol}}$$

- ¹H NMR** (400 MHz, DMSO) δ 9.32 (bs, 2H), 8.94 (s, 1H), 8.22 – 8.09 (m, 3H), 7.94 (s, 2H), 7.16 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 4.54 (s, 4H), 3.29 (bs, 4H), 3.18 (bs, 4H), 1.64 (bs, 4H), 1.49 (bs, 4H), 0.97 (s, 9H).
- ¹³C NMR** (100 MHz, DMSO) δ 177.5, 167.4, 163.0, 153.2, 148.8, 127.4, 123.9, 115.2, 105.3, 66.8, 38.4, 38.2, 27.2, 26.9, 26.3.
- HRMS ESI** (*m/z*) Obliczono dla C₃₀H₄₀N₆O₇Na [M+Na]⁺: 619.2856, zmierzono: 619.2845.
- Analiza spaleniowa** (%) Obliczono dla C₃₀H₄₀N₆O₇ + 2·H₂O: C 56.79, H 7.02, N 13.24, zmierzono: C 56.90, H 7.08, N 13.13.
-

3.30



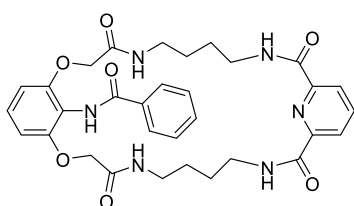
$$M = 622.72 \frac{\text{g}}{\text{mol}}$$

- Postępując zgodnie z Procedurą **D** i używając chlorku kwasu cykloheksanokarboksylowego (26 μl, 0.19 mmol), otrzymałem produkt **3.30** (87 mg, 0.14 mmol, 87%) w postaci białego ciała stałego o t.t. 268-269°C.
- ¹H NMR** (400 MHz, DMSO) δ 9.44 – 9.27 (m, 3H), 8.36 (s, 2H), 8.22 – 8.07 (m, 3H), 7.15 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 4.53 (s, 4H), 3.30 – 3.16 (m, 8H), 2.37 (t, *J* = 11.0 Hz, 1H), 1.71 (bs, 6H), 1.50 (bs, 4H), 1.25 – 1.05 (m, 6H), 0.99 – 0.85 (m, 2H).
- ¹³C NMR** (100 MHz, DMSO) δ 174.8, 167.3, 162.8, 152.2, 148.8, 139.0, 126.9, 123.8, 114.6, 104.8, 66.6, 43.4, 37.9, 29.2, 26.5, 26.2, 24.9, 24.9.
-

HRMS ESI (m/z) Obliczono dla $C_{32}H_{42}N_6O_7Na$ $[M+Na]^+$: 645.3013, zmierzono: 645.3008.

Analiza spaleniowa (%) Obliczono dla $C_{32}H_{42}N_6O_7 + H_2O$: C 59.99, H 6.92, N 13.12, zmierzono: C 59.95, H 6.83, N 12.97.

3.31



Postępując zgodnie z Procedurą **D** i używając chlorku benzoilu (22 μ l, 0.19 mmol), otrzymałem produkt **3.31** (95 mg, 0.15 mmol, 96%) w postaci białego ciała stałego o t.t. 283-284°C.

$$M = 616.68 \frac{\text{g}}{\text{mol}}$$

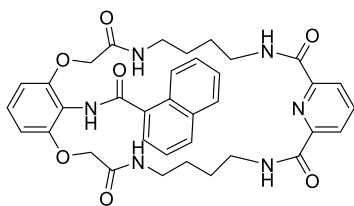
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 9.99 (s, 1H), 9.33 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 8.26 – 8.16 (m, 3H), 8.08 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 7.90 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.30 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.23 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.89 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.72 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.57 (s, 4H), 3.19 (d, $J = 5.8$ Hz, 4H), 3.12 (d, $J = 4.8$ Hz, 4H), 1.41 (s, 8H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, DMSO) δ 167.3, 166.1, 162.8, 152.9, 149.0, 139.3, 133.6, 131.4, 128.0, 127.7, 127.6, 124.0, 114.9, 105.3, 66.8, 38.8, 37.8, 26.1.

HRMS ESI (m/z) Obliczono dla $C_{32}H_{36}N_6O_7Na$ $[M+Na]^+$: 639.2543, zmierzono: 639.2542.

Analiza spaleniowa (%) Obliczono dla $C_{32}H_{36}N_6O_7 + 0.25 \cdot \text{DCM}$: C 61.67, H 5.84, N 13.44, zmierzono: C 61.79, H 5.78, N 13.17.

3.32



$$M = 666.74 \frac{\text{g}}{\text{mol}}$$

Postępując zgodnie z Procedurą **D** i używając chlorku 1-naftoilu (30 μl , 0.19 mmol), otrzymałem produkt **3.32** (106 mg, 0.16 mmol, 99%) w postaci białego ciała stałego o t.t. 164-165°C.

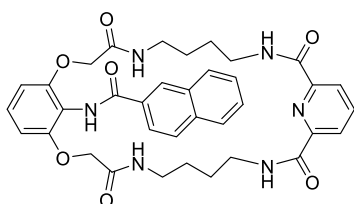
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 10.18 (s, 1H), 9.44 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H), 8.41 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.29 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H), 8.22 – 8.11 (m, 3H), 7.87 (dd, $J = 13.1, 8.2$ Hz, 2H), 7.73 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.53 – 7.44 (m, 2H), 7.24 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.98 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.64 (s, 4H), 3.30 – 3.24 (m, 4H), 3.18 – 3.09 (m, 4H), 1.58 (bs, 4H), 1.45 (bs, 4H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, DMSO) δ 167.8, 167.3, 163.0, 152.6, 148.9, 139.2, 134.7, 132.8, 129.9, 129.8, 128.1, 127.5, 126.8, 126.1, 125.8, 125.3, 124.3, 124.0, 114.6, 105.2, 67.0, 38.9, 37.8, 26.6, 26.2.

HRMS ESI (m/z) Obliczono dla $\text{C}_{36}\text{H}_{38}\text{N}_6\text{O}_7\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 689.2700, zmierzono: 689.2693.

Analiza spaleniowa (%) Obliczono dla $\text{C}_{36}\text{H}_{38}\text{N}_6\text{O}_7$: C 64.85, H 5.75, N 12.61, zmierzono: C 64.47, H 5.79, N 11.54.

3.33



$$M = 666.74 \frac{\text{g}}{\text{mol}}$$

Postępując zgodnie z Procedurą **D** i używając chlorku 2-naftoilu (38 mg, 0.19 mmol), otrzymałem produkt **3.33** (103 mg, 0.16 mmol, 97%) w postaci białego ciała stałego o t.t. 158-159°C.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 10.18 (s, 1H), 9.31 (bs, 2H), 8.59 (s, 1H), 8.21 (s, 3H), 8.16 (s, 2H), 7.94 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.69 (t, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.53 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.42 (t, $J = 7.2$ Hz,

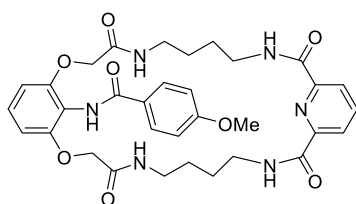
1H), 7.25 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.60 (s, 4H), 3.14 (bs, 8H), 1.40 (bs, 8H).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 167.4, 166.1, 162.8, 152.9, 148.9, 139.2, 134.1, 131.7, 130.1, 128.5, 128.4, 127.7 (x2), 127.4, 127.2, 126.5, 124.7, 124.0, 115.0, 105.3, 66.9, 38.7, 37.7, 26.1 (x2).

HRMS ESI (m/z) Obliczono dla $\text{C}_{36}\text{H}_{38}\text{N}_6\text{O}_7\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 689.2700, zmierzono: 689.2694.

Analiza spaleniowa (%) Obliczono dla $\text{C}_{36}\text{H}_{38}\text{N}_6\text{O}_7$: C 64.85, H 5.75, N 12.61, zmierzono: C 64.12, H 5.86, N 11.81.

3.34



$$M = 646.70 \frac{\text{g}}{\text{mol}}$$

Postępując zgodnie z Procedurą **D** i używając chlorku 4-metoksybenzoilu (22 μl , 0.19 mmol), otrzymałem produkt **3.34** (97 mg, 0.15 mmol, 94%) w postaci białego ciała stałego o t.t. 233-234°C.

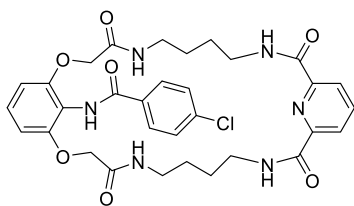
^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.83 (s, 1H), 9.34 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 8.28 – 8.15 (m, 3H), 8.08 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 7.88 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.22 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.35 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.56 (s, 4H), 3.59 (s, 3H), 3.22 – 3.18 (m, 4H), 3.12 (d, $J = 5.0$ Hz, 4H), 1.41 (s, 8H).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 167.4, 165.6, 162.8, 161.7, 152.9, 149.0, 139.3, 129.9, 127.6, 125.7, 124.0, 115.1, 112.8, 105.3, 66.8, 55.0, 38.8, 37.8, 26.1, 26.0.

HRMS ESI (m/z) Obliczono dla $\text{C}_{33}\text{H}_{38}\text{N}_6\text{O}_8\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 669.2649, zmierzono: 669.2646.

Analiza spaleniowa (%) Obliczono dla $\text{C}_{33}\text{H}_{38}\text{N}_6\text{O}_8 + 1.5 \cdot \text{MeOH}$: C 59.64, H 6.38, N 12.10, zmierzono: C 59.72, H 6.32, N 11.77.

3.35

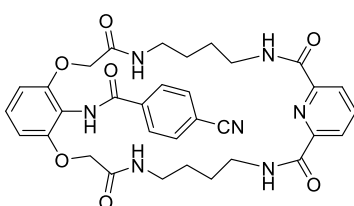


$$M = 651.12 \frac{\text{g}}{\text{mol}}$$

Postępując zgodnie z Procedurą **D** i używając chlorku 4-chlorobenzoilu (25 μl , 0.19 mmol), otrzymałem produkt **3.35** (93 mg, 0.14 mmol, 89%) w postaci białego ciała stałego o t.t. 255-256°C.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO)	δ 10.08 (s, 1H), 9.31 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 8.27 – 8.18 (m, 3H), 8.10 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 7.92 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.24 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.73 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.58 (s, 4H), 3.20 (bs, 4H), 3.15 (bs, 4H), 1.43 (bs, 8H).
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, DMSO)	δ 167.3, 164.9, 162.7, 152.8, 148.9, 139.3, 136.3, 132.2, 129.8, 127.8, 127.7, 124.1, 114.6, 105.3, 66.8, 38.8, 37.8, 26.2, 26.1.
HRMS ESI (m/z)	Obliczono dla $\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{N}_6\text{O}_7\text{ClNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 673.2153, zmierzono: 673.2153.
Analiza spaleniowa (%)	Obliczono dla $\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{N}_6\text{O}_7\text{Cl} + \text{H}_2\text{O}$: C 57.44, H 5.57, N 12.56, Cl 5.44 zmierzono: C 57.22, H 5.60, N 12.42, Cl 5.40.

3.36



$$M = 641.69 \frac{\text{g}}{\text{mol}}$$

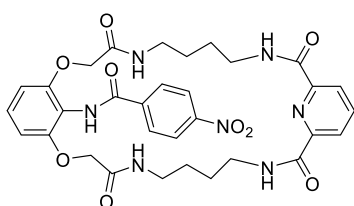
Postępując zgodnie z Procedurą **D** i używając chlorku 4-cyjanobenzoilu (33 mg, 0.19 mmol), otrzymałem produkt **3.36** (95 mg, 0.15 mmol, 93%) w postaci białego ciała stałego o t.t. 276-277°C (rozkład).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO)	δ 10.26 (s, 1H), 9.26 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 8.27 – 8.18 (m, 3H), 8.10 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H), 8.04 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.33 – 7.22 (m, 3H), 6.74 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.58 (s, 4H), 3.17 (bs, 8H), 1.44 (bs, 8H).
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, DMSO)	δ 167.3, 164.3, 162.7, 152.8, 148.9, 139.3, 137.4, 131.6, 128.7, 128.1, 124.1, 118.0, 114.2, 109.5, 105.3, 66.8, 38.8, 37.8, 26.3, 26.0.

HRMS ESI (m/z) Obliczono dla $C_{33}H_{35}N_7O_7Na$ $[M+Na]^+$: 664.2496, zmierzono: 664.2496.

Analiza spaleniowa (%) Obliczono dla $C_{33}H_{35}N_7O_7 + H_2O$: C 60.08, H 5.65, N 14.86, zmierzono: C 59.91, H 5.89, N 14.66.

3.37



Postępując zgodnie z Procedurą **D** i używając chlorku 4-nitrobenzoilu (36 mg, 0.19 mmol), otrzymałem produkt **3.37** (101 mg, 0.15 mmol, 95%) w postaci żółtego ciała stałego o t.t. 168°C.

$$M = 661.67 \frac{\text{g}}{\text{mol}}$$

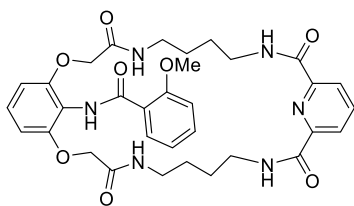
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 10.36 (s, 1H), 9.30 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 8.21 (s, 3H), 8.16-8.09 (m, 4H), 7.65 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.27 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.59 (s, 4H), 3.18 (dd, $J = 13.6, 5.0$ Hz, 8H), 1.44 (bs, 8H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, DMSO) δ 167.3, 164.1, 162.7, 152.7, 148.9, 148.8, 139.3, 139.1, 129.4, 128.1, 124.1, 122.7, 114.1, 105.3, 66.8, 38.8, 37.8, 26.3, 26.1.

HRMS ESI (m/z) Obliczono dla $C_{32}H_{35}N_7O_9Na$ $[M+Na]^+$: 684.2389, zmierzono: 684.2412.

Analiza spaleniowa (%) Obliczono dla $C_{32}H_{35}N_7O_9 + H_2O$: C 55.09, H 5.63, N 14.05, zmierzono: C 55.63, H 5.52, N 13.82.

3.38

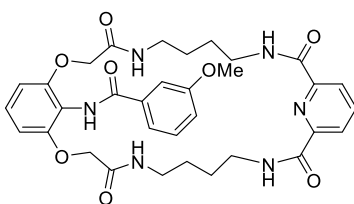


$$M = 646.70 \frac{\text{g}}{\text{mol}}$$

Postępując zgodnie z Procedurą **D** i używając chlorku 2-metoksybenzoilu (29 μl , 0.19 mmol), otrzymałem produkt **3.38** (90 mg, 0.14 mmol, 87%) w postaci białego ciała stałego o t.t. 161-162°C.

^1H NMR (400 MHz, DMSO)	δ 9.71 (s, 1H), 9.22 (bs, 2H), 8.26 – 8.11 (m, 3H), 8.03 (bs, 2H), 7.72 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.28 – 7.18 (m, 2H), 7.12 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 6.06 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.59 (s, 4H), 3.95 (s, 3H), 3.26 – 3.13 (m, 8H), 1.44 (bs, 8H).
^{13}C NMR (100 MHz, DMSO)	δ 167.3, 163.8, 162.8, 157.2, 152.9, 148.8, 139.1, 132.8, 131.1, 127.7, 123.9, 121.5, 120.0, 114.9, 112.1, 105.3, 66.8, 56.3, 38.8, 37.9, 26.4 (x2).
HRMS ESI (m/z)	Obliczono dla $\text{C}_{33}\text{H}_{38}\text{N}_6\text{O}_8\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 669.2649, zmierzono: 669.2636.
Analiza spalenkowa (%)	Obliczono dla $\text{C}_{33}\text{H}_{38}\text{N}_6\text{O}_8 + \text{H}_2\text{O}$: C 59.63, H 6.07, N 12.64, zmierzono: C 59.06, H 6.09, N 12.57.

3.39



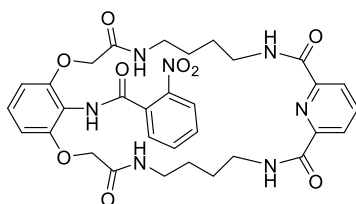
$$M = 646.70 \frac{\text{g}}{\text{mol}}$$

Postępując zgodnie z Procedurą **D** i używając chlorku 3-metoksybenzoilu (28 μl , 0.19 mmol), otrzymałem produkt **3.39** (99 mg, 0.15 mmol, 96%) w postaci białego ciała stałego o t.t. 153-154°C.

^1H NMR (400 MHz, DMSO)	δ 9.96 (bs, 1H), 9.23 (bs, 2H), 8.25 – 8.03 (m, 5H), 7.60 – 7.42 (m, 3H), 7.22 (s, 1H), 6.91 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 4.57 (s, 4H), 3.62 (s, 3H), 3.24 – 3.08 (m, 8H), 1.44 (bs, 8H).
--	--

¹³C NMR (100 MHz, DMSO)	δ 167.6, 162.8, 153.0, 148.9, 139.1, 134.8, 131.4, 128.8, 127.7, 126.8, 123.9, 120.3, 116.9, 109.2, 105.9, 105.4, 66.9, 55.1, 37.8, 26.1 (x2).
HRMS ESI (m/z)	Obliczono dla C ₃₃ H ₃₈ N ₆ O ₈ Na [M+Na] ⁺ : 669.2649, zmierzono: 669.2638.
Analiza spaleniowa (%)	Obliczono dla C ₃₃ H ₃₈ N ₆ O ₈ + 0.5·CH ₂ Cl ₂ : C 58.38, H 5.70, N 12.19, zmierzono: C 59.05, H 5.87, N 11.78.

3.40

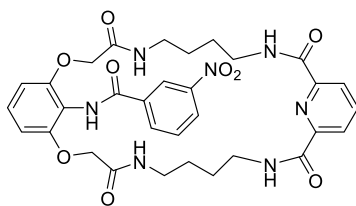


Postępując zgodnie z Procedurą **D** i używając chlorku 2-nitrobenzoilu (25 μl, 0.19 mmol), otrzymałem produkt **3.40** (101 mg, 0.15 mmol, 95%) w postaci jasnożółtego ciała stałego o t.t. 168-169°C.

$$M = 661.67 \frac{\text{g}}{\text{mol}}$$

¹H NMR (400 MHz, DMSO)	δ 10.22 (s, 1H), 9.17 (bt, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 8.18 – 8.08 (m, 3H), 8.02 (bt, <i>J</i> = 5.1 Hz, 2H), 7.88 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 7.59 – 7.49 (m, 2H), 7.22 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.72 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 4.59 (s, 4H), 3.28 – 3.21 (m, 4H), 3.20 – 3.15 (m, 4H), 1.58 – 1.49 (m, 4H), 1.45 (bs, 4H).
¹³C NMR (100 MHz, DMSO)	δ 167.3, 164.5, 162.9, 153.0, 148.8, 147.0, 139.1, 133.1, 131.6, 131.0, 129.6, 127.9, 124.0, 123.8, 113.8, 105.3, 67.0, 38.8, 37.9, 26.8, 26.4.
HRMS ESI (m/z)	Obliczono dla C ₃₂ H ₃₅ N ₇ O ₉ Na [M+Na] ⁺ : 684.2394, zmierzono: 684.2389.
Analiza spaleniowa (%)	Obliczono dla C ₃₂ H ₃₅ N ₇ O ₉ + 0.5·H ₂ O: C 57,29, H 5,41, N 14,62, zmierzono: C 56,55, H 5,49, N 14,43.

3.41



$$M = 661.67 \frac{\text{g}}{\text{mol}}$$

Postępując zgodnie z Procedurą **D** i używając chlorku 3-nitrobenzoilu (36 mg, 0.19 mmol), otrzymałem produkt **3.41** (102 mg, 0.15 mmol, 96%) w postaci jasnożółtego ciała stałego o t.t. 192-193°C.

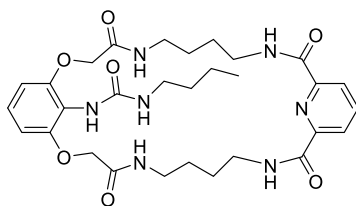
¹H NMR (400 MHz, DMSO)	δ 10.39 (s, 1H), 9.18 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 8.80 (s, 1H), 8.32 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 8.22 – 8.13 (m, 6H), 7.27 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.04 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 6.75 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 4.60 (s, 4H), 3.17 (bs, 8H), 1.46 (bs, 8H).
¹³C NMR (100 MHz, DMSO)	δ 167.3, 163.5, 162.8, 152.8, 148.8, 147.2, 139.1, 134.8, 134.2, 129.3, 128.1, 126.1, 124.0, 122.7, 114.0, 105.2, 66.8, 38.7, 37.6, 26.1, 26.0.
HRMS ESI (m/z)	Obliczono dla C ₃₂ H ₃₅ N ₇ O ₉ Na [M+Na] ⁺ : 684.2394, zmierzono: 684.2389.
Analiza spaleniowa (%)	Obliczono dla C ₃₂ H ₃₅ N ₇ O ₉ + H ₂ O: C 56,52, H 5,49, N 14,42, zmierzono: C 56,74, H 5,47, N 14,48.

5.4.2. Synteza makrocyklicznych poliamidów z funkcją mocznikową w ramieniu lariatowym

Procedura E

Do zawiesiny makrocyklicznego prekursora **3.19** (0.10 g, 0.16 mmol) w bezwodnym chlorku metylenu (2 ml) dodałem w temperaturze 0 °C 4M roztwór chlorowodoru w dioksanie (0.2 ml), odstawiłem chłodzenie i mieszałem przez 1.5 godziny. Następnie mieszaninę schłodziłem ponownie do 0 °C, wkropliłem trietyloaminę (0.15 ml) i po 10 minutach dodałem odpowiedni izocyjanian (0.32 mmol). Reakcję prowadziłem przez 30 minut w temperaturze pokojowej. Po tym czasie rozpuszczalniki odparowałem pod zmniejszonym ciśnieniem, a suchą pozostałość oczyściłem chromatograficznie w układzie chlorek metylenu/metanol [97:3, v/v]. Otrzymany produkt rozpuściłem w metanolu i wytrąciłem poprzez dodatek wody destylowanej, otrzymując po wysuszeniu pod zmniejszonym ciśnieniem odpowiedni produkt.

3.42



Postępując zgodnie z Procedurą E i używając izocyjanianu n-butylu (36 μ l, 0.32 mmol), otrzymałem produkt **3.42** (64 mg, 0.10 mmol, 65%) w postaci białego ciała stałego o t.t. 133-134°C.

$$M = 611.70 \frac{\text{g}}{\text{mol}}$$

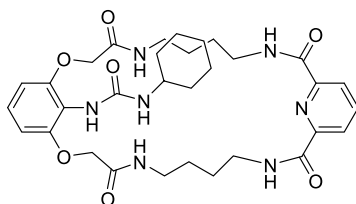
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.42 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 8.44 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 8.21 – 8.09 (m, 3H), 7.72 (s, 1H), 7.08 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.24 (t, $J = 4.1$ Hz, 1H), 4.53 (s, 4H), 3.30 – 3.24 (m, 4H), 3.23 – 3.16 (m, 4H), 2.79 (dd, $J = 12.2, 6.4$ Hz, 2H), 1.69 – 1.62 (m, 4H), 1.56 – 1.47 (m, 4H), 0.89 – 0.83 (m, 2H), 0.70 (dd, $J = 14.4, 7.2$ Hz, 2H), 0.48 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO) δ 167.3, 162.8, 156.4, 152.4, 148.8, 139.1, 125.9, 123.9, 116.1, 105.0, 66.6, 39.0, 38.0, 31.4, 29.3, 26.4, 26.3, 19.0, 13.3.

HRMS ESI (m/z) Obliczono dla $\text{C}_{30}\text{H}_{41}\text{N}_7\text{O}_7\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 634.2965, zmierzono: 634.2964.

Analiza spaleniowa (%) Obliczono dla $\text{C}_{30}\text{H}_{41}\text{N}_7\text{O}_7 + \text{H}_2\text{O}$: C 57,19, H 6,89, N 15,56, zmierzono: C 56,88, H 6,91, N 15,48.

3.43



Postępując zgodnie z Procedurą E i używając izocyjanianu cykloheksylu (42 μ l, 0.32 mmol), otrzymałem produkt **3.43** (99 mg, 0.16 mmol, 97%) w postaci białego ciała stałego o t.t. 163-164°C.

$$M = 637.74 \frac{\text{g}}{\text{mol}}$$

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.41 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 8.43 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 8.19 – 8.11 (m, 3H), 7.72 (s, 1H), 7.07 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.11 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H),

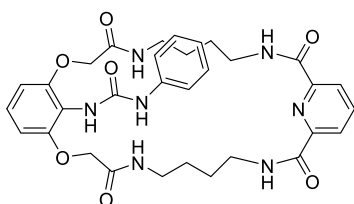
4.53 (s, 4H), 3.29 – 3.27 (m, 2H), 3.27 – 3.19 (m, 8H), 1.72 – 1.62 (m, 6H), 1.56 – 1.46 (m, 7H), 1.00 – 0.93 (m, 2H), 0.45 (dd, $J = 23.7, 11.8$ Hz, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 167.4, 162.8, 155.5, 152.2, 148.9, 139.1, 125.7, 123.9, 116.0, 104.9, 66.6, 48.0, 38.9, 37.7, 32.6, 26.4, 25.0, 24.4, 23.6.

HRMS ESI (m/z) Obliczono dla $\text{C}_{32}\text{H}_{43}\text{N}_7\text{O}_7\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 660.3122, zmierzono: 660.3126.

Analiza spaleniowa (%) Obliczono dla $\text{C}_{32}\text{H}_{43}\text{N}_7\text{O}_7$: C 58.61, H 6.92, N 14.95, zmierzono: C 58.30, H 6,78, N 14.20.

3.44



Postępując zgodnie z Procedurą E i używając izocyjanianu fenylu (35 μl , 0.32 mmol), otrzymałem produkt **3.44** (98 mg, 0.16 mmol, 97%) w postaci białego ciała stałego o t.t. 177-178°C.

$$M = 631.69 \frac{\text{g}}{\text{mol}}$$

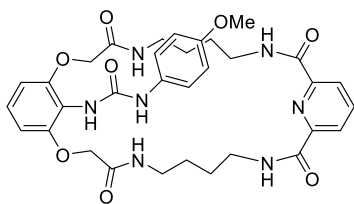
^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.17 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 8.86 (s, 1H), 8.23 (t, $J = 5.0$ Hz, 2H), 8.18 – 8.06 (m, 4H), 7.30 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.13 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.71 – 6.61 (m, 4H), 6.41 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.58 (s, 4H), 3.20 (s, 8H), 1.52 (s, 8H).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 167.4, 162.78 (s), 153.31 (s), 152.64 (s), 148.75 (s), 139.33 (s), 138.90 (s), 127.82 (s), 126.26 (s), 123.86 (s), 121.28 (s), 117.93 (s), 115.42 (s), 105.25 (s), 66.89 (s), 38.76 (s), 37.89 (s), 26.40 (s), 26.21 (s).

HRMS ESI (m/z) Obliczono dla $\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{N}_7\text{O}_7\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 654.2652, zmierzono: 654.2647.

Analiza spaleniowa (%) Obliczono dla $\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{N}_7\text{O}_7 + 0.5 \cdot \text{H}_2\text{O}$: C 59,97, H 5,98, N 15,30, zmierzono: C 59,57, H 6,01, N 15,20.

3.45



Postępując zgodnie z Procedurą E i używając izocyjanianu 4-metoksyfenylu (41 μ l, 0.32 mmol), otrzymałem produkt **3.45** (102 mg, 0.15 mmol, 96%) w postaci białego ciała stałego o t.t. 146-147°C.

$$M = 661.72 \frac{\text{g}}{\text{mol}}$$

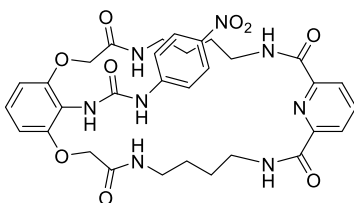
^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.19 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 8.54 (s, 1H), 8.25 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H), 8.17 – 8.08 (m, 3H), 8.04 (s, 1H), 7.21 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.12 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.23 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 4.57 (s, 4H), 3.38 (s, 3H), 3.21 (d, $J = 5.6$ Hz, 8H), 1.54 (dd, $J = 13.7, 6.3$ Hz, 8H).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 167.4, 162.8, 153.9, 153.5, 152.6, 148.7, 138.9, 132.3, 126.2, 123.8, 120.0, 115.5, 113.1, 105.2, 66.9, 54.6, 38.8, 37.8, 26.4, 26.2.

HRMS ESI (m/z) Obliczono dla $\text{C}_{33}\text{H}_{39}\text{N}_7\text{O}_8\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 684.2758, zmierzono: 684.2755.

Analiza spaleniowa (%) Obliczono dla $\text{C}_{33}\text{H}_{39}\text{N}_7\text{O}_8 + 0.5 \cdot \text{H}_2\text{O}$: C 59,08, H 6,01, N 14,61, zmierzono: C 58,70, H 6,05, N 14,52.

3.46



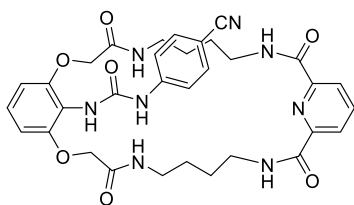
Postępując zgodnie z Procedurą E i używając izocyjanianu 4-nitrofenylu (53 mg, 0.32 mmol), otrzymałem produkt **3.46** (80 mg, 0.12 mmol, 74%) w postaci żółtego ciała stałego o t.t. 176-177°C.

$$M = 676.69 \frac{\text{g}}{\text{mol}}$$

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.62 (s, 1H), 9.05 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 8.22 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 8.18 – 8.09 (m, 3H), 7.90 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.72 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 7.61 (s, 2H), 7.21 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.58 (s, 4H), 3.29 – 3.14 (m, 8H), 1.61 – 1.41 (m, 8H).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO)	δ 167.3, 162.8, 153.9, 148.7, 146.1, 145.6, 141.5, 139.2, 128.6, 125.1, 124.0, 123.9, 118.0, 106.1, 102.0, 67.4, 38.0, 26.7, 26.4.
HRMS ESI (m/z)	Obliczono dla C ₃₂ H ₃₆ N ₈ O ₉ Na [M+Na] ⁺ : 699.2503, zmierzono: 699.2497.
Analiza spaleniowa (%)	Obliczono dla C ₃₂ H ₃₆ N ₈ O ₉ : C 54.62, H 5.59, N 15.92, zmierzono: C 54.80, H 5.52, N 15.65.

3.47

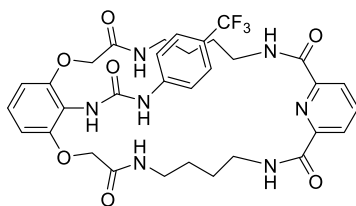


Postępując zgodnie z Procedurą E i używając izocyjanianu 4-cyanofenylnu (46 mg, 0.32 mmol), otrzymałem produkt **3.47** (84 mg, 0.13 mmol, 98%) w postaci białego ciała stałego o t.t. 171-172°C.

$$M = 656.70 \frac{\text{g}}{\text{mol}}$$

¹H NMR (400 MHz, DMSO)	δ 9.28 (s, 1H), 9.14 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 8.33 (s, 1H), 8.20 (t, <i>J</i> = 5.3 Hz, 2H), 8.15 – 8.10 (m, 3H), 7.42 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.16 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.92 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 6.68 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 4.60 (s, 4H), 3.27 – 3.16 (m, 8H), 1.53 (s, 8H).
¹³C NMR (100 MHz, DMSO)	δ 167.4, 162.7, 152.6, 152.4, 148.6, 143.7, 139.1, 132.2, 126.8, 123.8, 118.9, 117.5, 114.6, 105.1, 102.9, 66.7, 38.8, 38.0, 26.3, 26.1.
HRMS ESI (m/z)	Obliczono dla C ₃₃ H ₃₆ N ₈ O ₇ Na [M+Na] ⁺ : 679.2605, zmierzono: 679.2605.
Analiza spaleniowa (%)	Obliczono dla C ₃₃ H ₃₆ N ₈ O ₇ + H ₂ O: C 58,71, H 5,68, N 16,60, zmierzono: C 58,43, H 5,71, N 16,52.

3.48



Postępując zgodnie z Procedurą E i używając izocyjanianu 4-(trifluorometylo)fenylu (45 μ l, 0.32 mmol), otrzymałem produkt **3.48** (103 mg, 0.15 mmol, 92%) w postaci białego ciała stałego o t.t. 174-175°C.

$$M = 699.69 \frac{\text{g}}{\text{mol}}$$

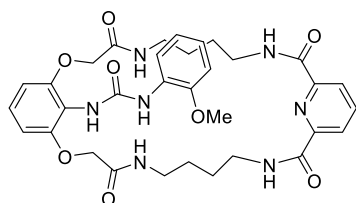
^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.23 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 9.14 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.15 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 8.13 – 8.07 (m, 3H), 7.51 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.16 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.68 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.59 (s, 4H), 3.21 (d, $J = 3.1$ Hz, 8H), 1.52 (s, 8H).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 167.5, 162.8, 153.1, 152.6, 148.6, 143.1, 139.0, 126.7, 125.2, 123.9, 117.8, 114.9, 105.2, 66.8, 38.7, 37.9, 26.3, 26.1.

HRMS ESI (m/z) Obliczono dla $\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}_7\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 722.2526, zmierzono: 722.2520.

Analiza spaleniowa (%) Obliczono dla $\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}_7 + 2 \cdot \text{H}_2\text{O}$: C 53.87, H 5.48, N 13.33, zmierzono: C 56.61, H 5.91, N 12.56.

3.49



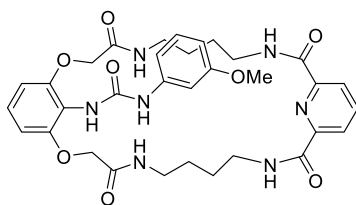
Postępując zgodnie z Procedurą E i używając izocyjanianu 2-metoksyfenylu (43 μ l, 0.32 mmol), otrzymałem produkt **3.49** (101 mg, 0.15 mmol, 95%) w postaci białego ciała stałego o t.t. 151-152°C.

$$M = 661.72 \frac{\text{g}}{\text{mol}}$$

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.14 (bs, 2H), 8.86 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.31 (bs, 2H), 8.16 – 8.07 (m, 3H), 7.91 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 6.36 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 5.90 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.58 (s, 4H), 3.86 (s, 3H), 3.26 – 3.16 (m, 8H), 1.53 (bs, 8H).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO)	δ 167.5, 162.8, 153.2, 152.6, 148.7, 147.4, 128.8, 126.3, 123.8, 121.9, 120.4, 119.4, 119.2, 115.4, 110.8, 105.1, 66.8, 55.7, 38.9, 38.0, 26.4, 26.1.
HRMS ESI (m/z)	Obliczono dla C ₃₃ H ₃₉ N ₇ O ₈ Na [M+Na] ⁺ : 684.2758, zmierzono: 684.2758.
Analiza spaleniowa (%)	Obliczono dla C ₃₃ H ₃₉ N ₇ O ₈ + H ₂ O: C 58,28, H 6,08, N 14,42, zmierzono: C 58,19, H 6,09, N 14,39.

3.50

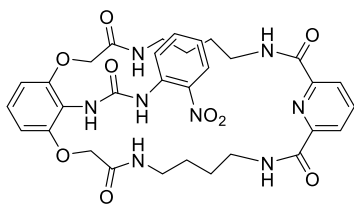


Postępując zgodnie z Procedurą E i używając izocyjanianu 3-metoksyfenylu (42 μl, 0.32 mmol), otrzymałem produkt **3.50** (100 mg, 0.15 mmol, 94%) w postaci białego ciała stałego o t.t. 135-136°C.

$$M = 661.72 \frac{\text{g}}{\text{mol}}$$

¹H NMR (400 MHz, DMSO)	δ 9.04 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H), 8.80 (s, 1H), 8.25 (t, <i>J</i> = 3.8 Hz, 2H), 8.15 – 8.09 (m, 3H), 8.05 (s, 1H), 7.16 (dd, <i>J</i> = 14.2, 6.1 Hz, 1H), 7.12 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.85 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 6.67 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 6.10 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 4.58 (s, 4H), 3.50 (s, 3H), 3.19 (dd, <i>J</i> = 14.8, 5.6 Hz, 8H), 1.52 (s, 8H).
¹³C NMR (100 MHz, DMSO)	δ 167.5, 162.8, 159.7, 153.3, 152.7, 148.7, 140.8, 138.9, 129.5, 126.4, 123.9, 115.3, 110.6, 107.3, 105.3, 104.0, 66.9, 54.9, 38.8, 38.0, 26.5, 26.3.
HRMS ESI (m/z)	Obliczono dla C ₃₃ H ₃₉ N ₇ O ₈ Na [M+Na] ⁺ : 684.2758, zmierzono: 684.2759.
Analiza spaleniowa (%)	Obliczono dla C ₃₃ H ₃₉ N ₇ O ₈ + 0.5·H ₂ O: C 59,08, H 6,01, N 14,61, zmierzono: C 58,79, H 6,04, N 14,54.

3.51



$$M = 676.69 \frac{\text{g}}{\text{mol}}$$

Postępując zgodnie z Procedurą E i używając izocyjanianu 2-nitrofenylu (52 mg, 0.32 mmol), otrzymałem produkt **3.51** (97 mg, 0.14 mmol, 90%) w postaci jasnożółtego ciała stałego o t.t. 156-157°C.

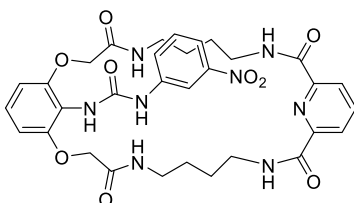
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.84 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 9.15 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 8.28 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.18 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 8.15 – 8.11 (m, 3H), 7.79 (dd, *J* = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 7.18 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.64 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.57 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.59 (s, 4H), 3.25 – 3.15 (m, 8H), 1.51 (bs, 8H).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO) δ 167.4, 162.7, 152.5, 152.5, 148.7, 139.0, 136.6, 134.8, 133.8, 127.0, 124.8, 124.0, 122.0, 121.5, 114.5, 105.1, 66.8, 38.7, 37.8, 26.3, 26.0.

HRMS ESI (m/z) Obliczono dla C₃₂H₃₆N₈O₉Na [M+Na]⁺: 699.2503, zmierzono: 699.2498.

Analiza spaleniowa (%) Obliczono dla C₃₂H₃₆N₈O₉ + H₂O: C 55,34, H 5,51, N 16,13, zmierzono: C 55,47, H 5,49, N 16,17.

3.52



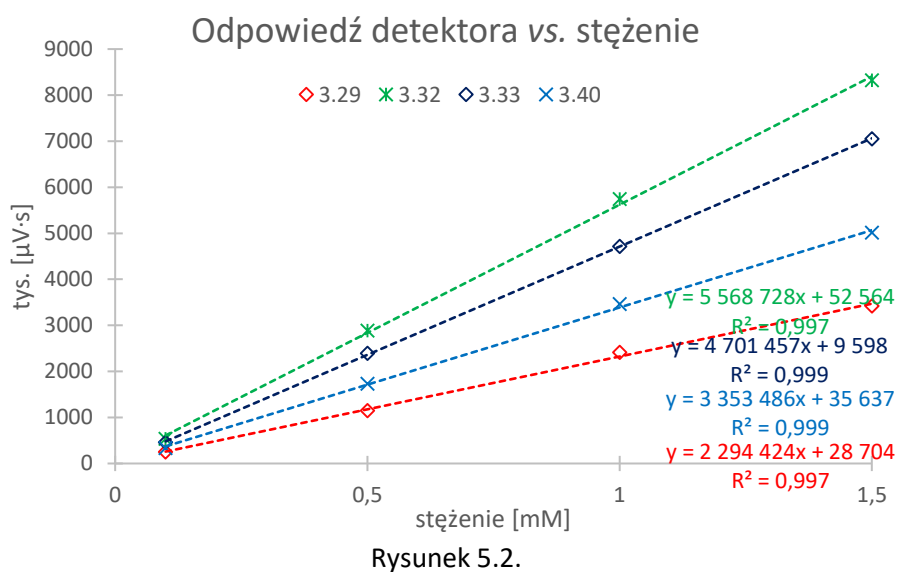
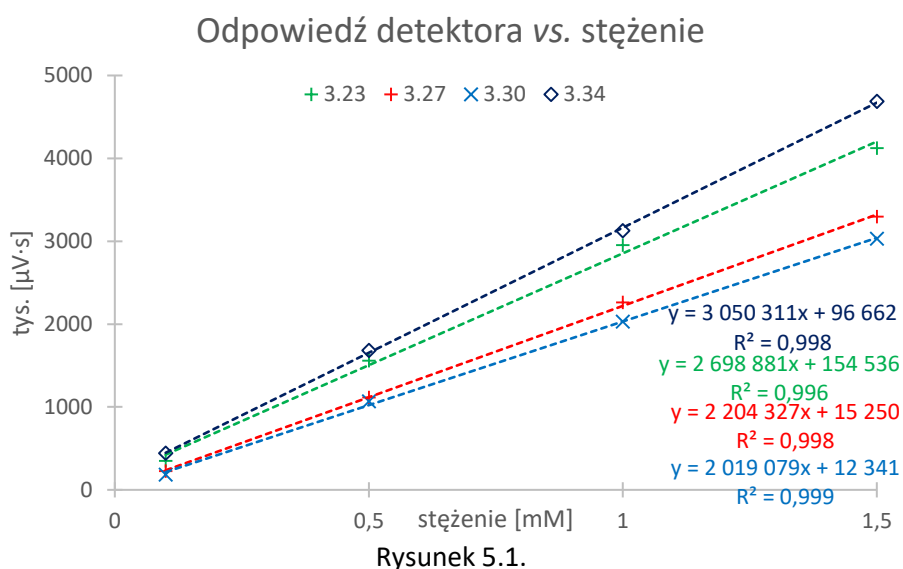
$$M = 676.69 \frac{\text{g}}{\text{mol}}$$

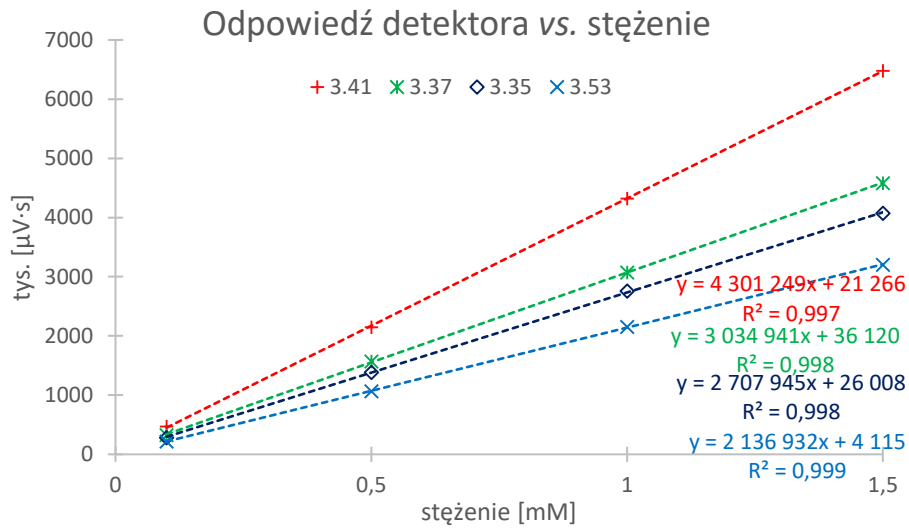
Postępując zgodnie z Procedurą E i używając izocyjanianu 3-nitrofenylu (52 mg, 0.32 mmol), otrzymałem produkt **3.52** (104 mg, 0.15 mmol, 96%) w postaci jasnożółtego ciała stałego o t.t. 170-171°C.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.31 (s, 1H), 8.99 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 8.34 (s, 1H), 8.30 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 8.24 (s, 1H), 8.10 – 7.98 (m, 3H), 7.49 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.17 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 6.94 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.61 (s, 4H), 3.25 (d, *J* = 5.1 Hz, 4H), 3.16 (d, *J* = 6.0 Hz, 4H), 1.56 (s, 8H).

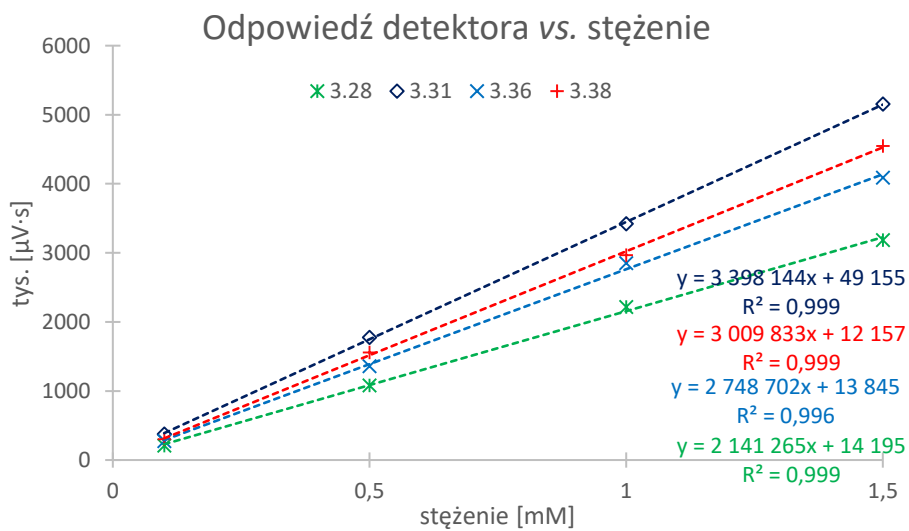
¹³C NMR (100 MHz, DMSO)	δ 167.5, 162.6, 153.0, 152.5, 148.5, 147.2, 140.5, 138.7, 129.0, 126.8, 123.7, 115.7, 114.6, 111.8, 105.1, 66.8, 38.8, 38.1, 26.4, 26.2.
HRMS ESI (m/z)	Obliczono dla C ₃₂ H ₃₆ N ₈ O ₉ Na [M+Na] ⁺ : 699.2503, zmierzono: 699.2499.
Analiza spalenkowa (%)	Obliczono dla C ₃₂ H ₃₆ N ₈ O ₉ + 2·H ₂ O: C 53.93, H 5.66, N 15.72, zmierzono: C 53.21, H 5.48, N 15.74.

5.5. Wykresy kalibracyjne

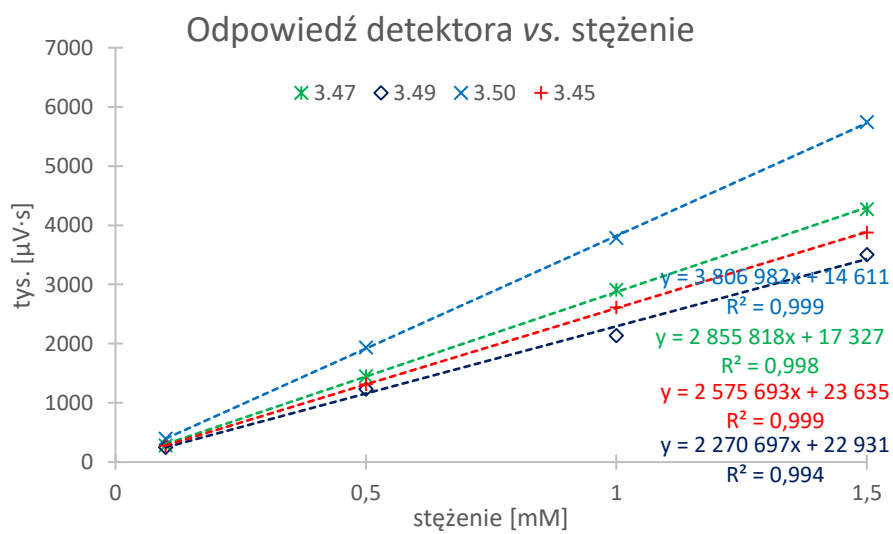




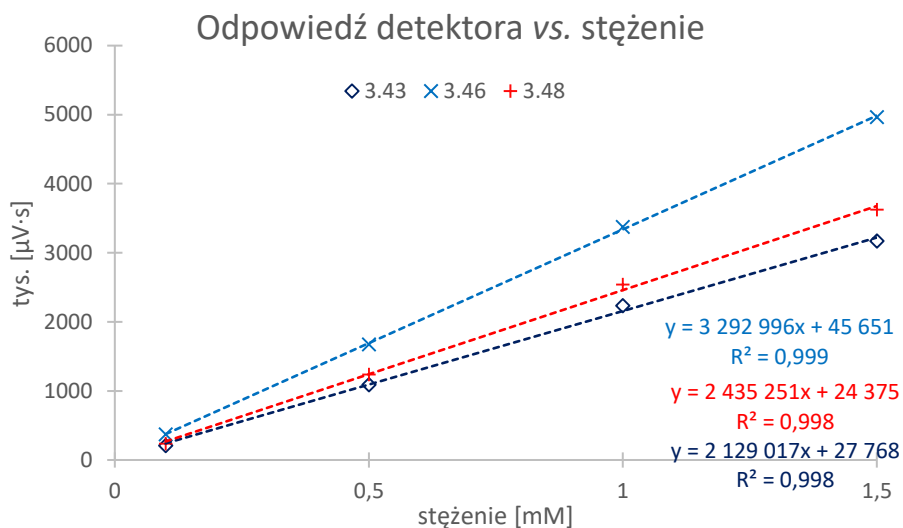
Rysunek 5.3.



Rysunek 5.4.



Rysunek 5.5.



Rysunek 5.6.

5.6. Wyniki analiz mieszanin kombinatoryjnych w układach amidowych oraz mocznikowych

W poniższych tabelach zaprezentowałem analizy składów mieszanin kombinatoryjnych, które nie zostały zaprezentowane w Rozdziale 3. Symbol „-” oznacza mieszaniny reakcyjne, których skład był niemożliwy do oznaczenia ze względu na nakładające się sygnały na chromatogramie.

5.6.1. Układy nietemplatowane – linia amidowa

Tabela 5.1. Skład bibliotek nietemplatowanych z użyciem chlorku propionylu (**B**) oraz kolejnych 18 chlorków kwasowych **A i C-T**

L.p.	Drugi chlorek kwasowy	Produkt „1”/ [%]	Produkt „2”/ [%]	Konwersja 3.53 [%]
1	A	3.24 / 96	3.23 / 4	81
2	C	3.24 / 41	3.25 / 59	80
3	D	3.24 / 47	3.26 / 53	75
4	E	3.24 / 36	3.27 / 64	85
5	F	3.24 / 12	3.28 / 88	92
6	G	3.24 / 6	3.29 / 94	96

Tabela 5.1. cd.

7	H	3.24 / 11	3.30 / 89	95
8	J	3.24 / 10	3.31 / 90	98
9	K	3.24 / 9	3.32 / 91	100
10	L	3.24 / 13	3.33 / 87	97
11	M	3.24 / 12	3.34 / 88	99
12	N	3.24 / 7	3.35 / 93	98
13	O	3.24 / 29	3.36 / 71	100
14	P	3.24 / 27	3.37 / 73	100
15	Q	3.24 / 4	3.38 / 96	99
16	R	3.24 / 6	3.39 / 94	96
17	S	3.24 / 10	3.40 / 90	100
18	T	3.24 / 26	3.31 / 74	98

Tabela 5.2. Skład bibliotek nietemplatowanych z użyciem chlorku heksanoilu (E) oraz kolejnych 18 chlorków kwasowych A-D i F-T

L.p.	Drugi chlorek kwasowy	Produkt „1” / [%]	Produkt „2” / [%]	Konwersja 3.53 [%]
1	A	3.27 / 93	3.23 / 7	71
2	B	3.27 / 64	3.24 / 36	85
3	C	3.27 / 54	3.25 / 46	91
4	D	3.27 / 60	3.26 / 40	93
5	F	3.27 / 21	3.28 / 79	100
6	G	3.27 / 45	3.29 / 55	97
7	H*	3.27 / -	3.30 / -	-
8	J	3.27 / 22	3.31 / 78	100
9	K*	3.27 / -	3.32 / -	-
10	L	3.27 / 50	3.33 / 50	100

Tabela 5.2. cd.

11	M	3.27 / 22	3.34 / 78	99
12	N	3.27 / 18	3.35 / 82	99
13	O	3.27 / 37	3.36 / 63	98
14	P	3.27 / 36	3.37 / 64	100
15	Q	3.27 / 30	3.38 / 70	97
16	R	3.27 / 20	3.39 / 80	100
17	S	3.27 / 33	3.40 / 67	99
18	T	3.27 / 29	3.31 / 71	98

Tabela 5.3. Skład bibliotek nietemplatowanych z użyciem chlorku izobutyrylu (**F**) oraz kolejnych 18 chlorków kwasowych **A-E** i **G-T**

L.p.	Drugi chlorek kwasowy	Produkt „1” / [%]	Produkt „2” / [%]	Konwersja 3.53 [%]
1	A	3.28 / 100	3.23 / 0	78
2	B	3.28 / 88	3.24 / 12	92
3	C*	3.28 / -	3.25 / -	-
4	D	3.28 / 90	3.26 / 10	97
5	E	3.28 / 79	3.27 / 21	100
6	G	3.28 / 68	3.29 / 32	100
7	H	3.28 / 46	3.30 / 54	99
8	J	3.28 / 62	3.31 / 38	99
9	K	3.28 / 62	3.32 / 38	98
10	L	3.28 / 62	3.33 / 38	99
11	M	3.28 / 68	3.34 / 32	96
12	N	3.28 / 54	3.35 / 46	100
13	O*	3.28 / -	3.36 / -	-
14	P	3.28 / 56	3.37 / 44	99

Tabela 5.3. cd.

15	Q	3.28 / 48	3.38 / 52	95
16	R	3.28 / 56	3.39 / 44	93
17	S*	3.28 / -	3.40 / -	-
18	T	3.28 / 54	3.31 / 46	99

Tabela 5.4. Skład bibliotek nietemplatowanych z użyciem chlorku piwaloilu (**G**) oraz kolejnych 18 chlorków kwasowych **A-F** i **H-T**

L.p.	Drugi chlorek kwasowy	Produkt „1”/ [%]	Produkt „2”/ [%]	Konwersja 3.53 [%]
1	A	3.29 / 100	3.23 / 0	90
2	B	3.29 / 94	3.24 / 6	96
3	C	3.29 / 85	3.25 / 15	99
4	D*	3.29 / -	3.26 / -	-
5	E	3.29 / 55	3.27 / 45	97
6	F	3.29 / 32	3.28 / 68	100
7	H	3.29 / 37	3.30 / 63	100
8	J*	3.29 / -	3.31 / -	-
9	K	3.29 / 51	3.32 / 49	96
10	L	3.29 / 51	3.33 / 49	99
11	M*	3.29 / -	3.34 / -	-
12	N	3.29 / 41	3.35 / 59	98
13	O	3.29 / 58	3.36 / 42	95
14	P*	3.29 / -	3.37 / -	-
15	Q	3.29 / 32	3.38 / 68	99
16	R*	3.29 / -	3.39 / -	-
17	S	3.29 / 48	3.40 / 52	98
18	T	3.29 / 45	3.31 / 55	100

Tabela 5.5. Skład bibliotek nietemplatowanych z użyciem chlorku 1-naftoilu (**K**) oraz kolejnych chlorków kwasowych **A-J** i **L-T**

L.p.	Drugi chlorek kwasowy	Produkt „1” / [%]	Produkt „2” / [%]	Konwersja 3.53 [%]
1	A	3.32 / 100	3.23 / 0	82
2	B	3.32 / 91	3.24 / 9	100
3	C	3.32 / 84	3.25 / 16	100
4	D	3.32 / 7	3.26 / 93	100
5	E	3.32 / -	3.27 / -	-
6	F	3.32 / 38	3.28 / 62	98
7	G	3.32 / 49	3.29 / 51	96
8	H	3.32 / -	3.30 / -	-
9	J	3.32 / 49	3.31 / 51	95
10	L	3.32 / 47	3.33 / 53	99
11	M	3.32 / 76	3.34 / 24	98
12	N	3.32 / 46	3.35 / 54	100
13	O	3.32 / 30	3.36 / 70	97
14	P	3.32 / 26	3.37 / 74	96
15	Q	3.32 / 34	3.38 / 66	99
16	R	3.32 / 40	3.39 / 60	95
17	S	3.32 / 48	3.40 / 52	98
18	T	3.32 / 23	3.41 / 77	99

Tabela 5.6. Skład bibliotek nietemplatowanych z użyciem chlorku 2-naftoilu (**L**) oraz kolejnych 18 chlorków kwasowych **A-K** i **M-T**

L.p.	Drugi chlorek kwasowy	Produkt „1” / [%]	Produkt „2” / [%]	Konwersja 3.53 [%]
1	A	3.33 / 100	3.23 / 0	73
2	B	3.33 / 87	3.24 / 13	97

Tabela 5.6. cd.

3	C	3.33 / 84	3.25 / 16	98
4	D	3.33 / 9	3.26 / 91	100
5	E	3.33 / 50	3.27 / 50	100
6	F	3.33 / 38	3.28 / 62	99
7	G	3.33 / 49	3.29 / 51	99
8	H	3.33 / 35	3.30 / 65	97
9	J	3.33 / 52	3.31 / 48	97
10	K	3.33 / 53	3.32 / 47	99
11	M	3.33 / 77	3.34 / 23	100
12	N	3.33 / 48	3.35 / 52	96
13	O	3.33 / 32	3.36 / 68	99
14	P	3.33 / 28	3.37 / 72	97
15	Q	3.33 / 34	3.38 / 66	98
16	R	3.33 / 41	3.39 / 59	100
17	S	3.33 / 51	3.40 / 49	94
18	T	3.33 / 26	3.41 / 74	97

Tabela 5.7. Skład bibliotek nietemplatowanych z użyciem chlorku 4-chlorobenzoilu (**N**) oraz kolejnych 18 chlorków kwasowych **A-M** i **O-T**

L.p.	Reagenty	Produkt „1” / [%]	Produkt „2” / [%]	Konwersja 3.53 [%]
1	A	3.35 / 78	3.23 / 22	73
2	B	3.35 / 93	3.24 / 7	98
3	C	3.35 / 85	3.25 / 15	100
4	D	3.35 / 7	3.26 / 93	100
5	E	3.35 / 82	3.27 / 18	99
6	F	3.35 / 46	3.28 / 54	100

Tabela 5.7. cd.

7	G	3.35 / 59	3.29 / 41	98
8	H	3.35 / 46	3.30 / 54	91
9	J	3.35 / 52	3.31 / 48	98
10	K	3.35 / 54	3.32 / 46	100
11	L	3.35 / 52	3.33 / 48	96
12	M	3.35 / 79	3.34 / 21	98
13	O	3.35 / 32	3.36 / 68	97
14	P	3.35 / 28	3.37 / 72	99
15	Q	3.35 / 43	3.38 / 57	100
16	R	3.35 / 49	3.39 / 51	98
17	S	3.35 / 52	3.40 / 48	96
18	T	3.35 / 26	3.41 / 74	99

Tabela 5.8. Skład bibliotek nietemplatowanych z użyciem chlorku 4-cyjanobenzoilu (**O**) oraz kolejnych 18 chlorków kwasowych **A-N** i **P-T**

L.p.	Reagenty	Produkt „1” / [%]	Produkt „2” / [%]	Konwersja 3.53 [%]
1	A	3.36 / 94	3.23 / 6	77
2	B	3.36 / 71	3.24 / 29	100
3	C*	3.36 / -	3.25 / -	-
4	D	3.36 / 15	3.26 / 85	100
5	E	3.36 / 63	3.27 / 37	98
6	F*	3.36 / -	3.28 / -	-
7	G	3.36 / 42	3.29 / 58	95
8	H	3.36 / 31	3.30 / 69	95
9	J	3.36 / 71	3.31 / 29	98
10	K	3.36 / 70	3.32 / 30	97

Tabela 5.8. cd.

11	L	3.36 / 68	3.33 / 32	99
12	M	3.36 / 93	3.34 / 7	99
13	N	3.36 / 68	3.36 / 32	97
14	P	3.36 / 46	3.37 / 54	97
15	Q	3.36 / 36	3.38 / 64	100
16	R	3.36 / 44	3.39 / 56	95
17	S*	3.36 / -	3.40 / -	-
18	T	3.36 / 43	3.41 / 57	94

Tabela 5.9. Skład bibliotek nietemplatowanych z użyciem chlorku 2-metoksybenzoilu (**Q**) oraz kolejnych 18 chlorków kwasowych **A-P** i **R-T**

L.p.	Reagenty	Produkt „1” / [%]	Produkt „2” / [%]	Konwersja 3.53 [%]
1	A	3.38 / 100	3.23 / 0	98
2	B	3.38 / 96	3.24 / 4	99
3	C	3.38 / 84	3.25 / 16	99
4	D*	3.38 / -	3.26 / -	-
5	E	3.38 / 70	3.27 / 30	97
6	F	3.38 / 52	3.28 / 48	95
7	G	3.38 / 68	3.29 / 32	99
8	H	3.38 / 50	3.30 / 50	98
9	J	3.38 / 68	3.31 / 32	99
10	K	3.38 / 66	3.32 / 34	99
11	L	3.38 / 66	3.33 / 34	98
12	M*	3.38 / -	3.34 / -	-
13	N	3.38 / 57	3.35 / 43	100
14	O	3.38 / 64	3.36 / 36	100

Tabela 5.9. cd.

15	P	3.38 / 53	3.37 / 47	98
16	R	3.38 / 56	3.39 / 44	99
17	S	3.38 / 64	3.40 / 36	98
18	T	3.38 / 52	3.41 / 48	100

Tabela 5.10. Skład bibliotek nietemplatowanych z użyciem chlorku 3-metoksybenzoilu (**R**) oraz kolejnych 18 chlorków kwasowych **A-Q** i **S-T**

L.p.	Reagenty	Produkt „1” / [%]	Produkt „2” / [%]	Konwersja 3.53 [%]
1	A	3.39 / 83	3.23 / 17	85
2	B	3.39 / 94	3.24 / 6	96
3	C	3.39 / 96	3.25 / 4	100
4	D*	3.39 / -	3.26 / -	-
5	E	3.39 / 80	3.27 / 20	100
6	F	3.39 / 44	3.28 / 56	93
7	G*	3.39 / -	3.29 / -	-
8	H	3.39 / 44	3.30 / 56	100
9	J*	3.39 / -	3.31 / -	-
10	K	3.39 / 60	3.32 / 40	95
11	L	3.39 / 59	3.33 / 41	100
12	M*	3.39 / -	3.34 / -	-
13	N	3.39 / 51	3.35 / 49	98
14	O	3.39 / 56	3.36 / 44	95
15	P*	3.39 / -	3.37 / -	-
16	Q	3.39 / 44	3.38 / 56	99
17	S	3.39 / 58	3.40 / 42	98
18	T	3.39 / 47	3.41 / 53	99

Tabela 5.11. Skład bibliotek nietemplatowanych z użyciem chlorku 2-nitrobenzoilu (**S**) oraz kolejnych 18 chlorków kwasowych **A-R i T**

L.p.	Reagenty	Produkt „1” / [%]	Produkt „2” / [%]	Konwersja 3.53 [%]
1	A	3.40 / 60	3.23 / 40	76
2	B	3.40 / 90	3.24 / 10	100
3	C*	3.40 / -	3.25 / -	-
4	D	3.40 / 8	3.26 / 92	100
5	E	3.40 / 67	3.27 / 33	99
6	F*	3.40 / -	3.28 / -	-
7	G	3.40 / 52	3.29 / 48	98
8	H	3.40 / 35	3.30 / 65	98
9	J	3.40 / 50	3.31 / 50	100
10	K	3.40 / 52	3.32 / 48	98
11	L	3.40 / 49	3.33 / 51	94
12	M	3.40 / 75	3.34 / 25	100
13	N	3.40 / 48	3.35 / 52	96
14	O*	3.40 / -	3.36 / -	-
15	P	3.40 / 27	3.37 / 73	99
16	Q	3.40 / 36	3.38 / 64	98
17	R	3.40 / 42	3.39 / 58	98
18	T	3.40 / 23	3.41 / 77	99

Tabela 5.12. Skład bibliotek nietemplatowanych z użyciem chlorku 3-nitrobenzoilu (**T**) oraz kolejnych 18 chlorków kwasowych **A-S**

L.p.	Reagenty	Produkt „1” / [%]	Produkt „2” / [%]	Konwersja 3.53 [%]
1	A	3.41 / 60	3.23 / 40	78
2	B	3.41 / 74	3.24 / 26	98

Tabela 5.12. cd.

3	C	3.41 / 74	3.25 / 26	99
4	D	3.41 / 18	3.26 / 82	100
5	E	3.41 / 71	3.27 / 29	98
6	F	3.41 / 46	3.28 / 54	99
7	G	3.41 / 55	3.29 / 45	100
8	H	3.41 / 44	3.30 / 56	100
9	J	3.41 / -	3.31 / -	-
10	K	3.41 / 77	3.32 / 23	99
11	L	3.41 / 74	3.33 / 26	97
12	M	3.41 / 100	3.34 / 0	99
13	N	3.41 / 74	3.35 / 26	99
14	O	3.41 / 57	3.36 / 43	94
15	P	3.41 / 53	3.37 / 47	100
16	Q	3.41 / 48	3.38 / 52	100
17	R	3.41 / 53	3.39 / 47	99
18	S	3.41 / 77	3.40 / 23	99

5.6.2. Układy nietemplatowane – linia mocznikowa

Tabela 5.13. Skład bibliotek nietemplatowanych z użyciem izocyjanianu n-butylu (I) oraz kolejnych 10 izocyjanianów II-XI

L.p.	Drugi izocyjanian	Produkt „1” / [%]	Produkt „2” / [%]	Konwersja 3.53 [%]
1	II	3.42 / 37	3.43 / 63	14
2	III	3.42 / -	3.44 / -	-
3	IV	3.42 / 23	3.45 / 77	90
4	V	3.42 / -	3.46 / -	-
5	VI	3.42 / -	3.47 / -	-

Tabela 5.13. cd.

6	VII	3.42 / 4	3.48 / 96	79
7	VIII	3.42 / 3	3.49 / 97	56
8	IX	3.42 / 3	3.50 / 97	85
9	X	3.42 / 9	3.51 / 91	79
10	XI	3.42 / -	3.52 / -	-

Tabela 5.14. Skład bibliotek nietemplatowanych z użyciem izocyjanianu 4-nitrofenylu (V) oraz kolejnych 10 izocyjanianów I-IV i VI-XI

L.p.	Drugi izocyjanian	Produkt „1” / [%]	Produkt „2” / [%]	Konwersja 3.53 [%]
1	I	3.46 / -	3.42 / -	-
2	II	3.46 / 95	3.43 / 5	83
3	III	3.46 / 79	3.44 / 21	98
4	IV	3.46 / 55	3.45 / 45	87
5	VI	3.46 / -	3.47 / -	-
6	VII	3.46 / 73	3.48 / 27	100
7	VIII	3.46 / 82	3.49 / 18	93
8	IX	3.46 / 78	3.50 / 22	96
9	X	3.46 / 70	3.51 / 30	100
10	XI	3.46 / -	3.52 / -	-

Tabela 5.15. Skład bibliotek nietemplatowanych z użyciem izocyjanianu 4-(trifluorometylo)fenylu (VII) oraz kolejnych 10 izocyjanianów I-VI i VIII-XI

L.p.	Drugi izocyjanian	Produkt „1” / [%]	Produkt „2” / [%]	Konwersja 3.53 [%]
1	I	3.48 / 96	3.42 / 4	79
2	II	3.48 / 94	3.43 / 6	78
3	III	3.48 / 84	3.44 / 16	90
4	IV	3.48 / 68	3.45 / 32	100

Tabela 5.15. cd.

5	V	3.48 / 27	3.46 / 73	100
6	VI	3.48 / 32	3.47 / 68	98
7	VIII	3.48 / 76	3.49 / 24	92
8	IX	3.48 / 63	3.50 / 37	97
9	X	3.48 / 47	3.51 / 53	100
10	XI	3.48 / 31	3.52 / 69	100

Tabela 5.16. Skład bibliotek nietemplatowanych z użyciem izocyjanianu 2-metoksyfenylu (VIII) oraz kolejnych 10 izocyjanianów I-VII i IX-XI

L.p.	Drugi izocyjanian	Produkt „1” / [%]	Produkt „2” / [%]	Konwersja 3.53 [%]
1	I	3.49 / 97	3.42 / 3	56
2	II	3.49 / 90	3.43 / 10	73
3	III	3.49 / 56	3.44 / 44	78
4	IV	3.49 / 24	3.45 / 76	95
5	V	3.49 / 18	3.46 / 82	93
6	VI	3.49 / 19	3.47 / 81	94
7	VII	3.49 / 24	3.48 / 76	92
8	IX	3.49 / 17	3.50 / 83	95
9	X	3.49 / 29	3.51 / 71	92
10	XI	3.49 / 16	3.52 / 84	95

Tabela 5.17. Skład bibliotek nietemplatowanych z użyciem izocyjanianu 3-metoksyfenylu (IX) oraz kolejnych 10 izocyjanianów I-VIII i X-XI

L.p.	Drugi izocyjanian	Produkt „1” / [%]	Produkt „2” / [%]	Konwersja 3.53 [%]
1	I	3.50 / 97	3.42 / 3	85
2	II	3.50 / 96	3.43 / 4	92
3	III	3.50 / 63	3.44 / 37	85

Tabela 5.17. cd.

4	IV	3.50 / 65	3.45 / 35	98
5	V	3.50 / 22	3.46 / 78	96
6	VI	3.50 / 22	3.47 / 78	97
7	VII	3.50 / 37	3.48 / 63	97
8	VIII	3.50 / 83	3.49 / 17	95
9	X	3.50 / 37	3.51 / 63	97
10	XI	3.50 / 23	3.52 / 77	97

Tabela 5.18. Skład bibliotek nietemplatowanych z użyciem izocyjanianu 2-nitrofenylu (X) oraz kolejnych 10 izocyjanianów I-IX i XI

L.p.	Drugi izocyjanian	Produkt „1” / [%]	Produkt „2” / [%]	Konwersja 3.53 [%]
1	I	3.51 / 91	3.42 / 9	79
2	II	3.51 / 93	3.43 / 7	79
3	III	3.51 / -	3.44 / -	-
4	IV	3.51 / -	3.45 / -	-
5	V	3.51 / 30	3.46 / 70	100
6	VI	3.51 / 36	3.47 / 64	100
7	VII	3.51 / 53	3.48 / 47	100
8	VIII	3.51 / 71	3.49 / 29	92
9	IX	3.51 / 63	3.50 / 37	97
10	XI	3.51 / 38	3.52 / 62	100

Tabela 5.19. Skład bibliotek nietemplatowanych z użyciem izocyjanianu 3-nitrofenylu (XI) oraz kolejnych 10 izocyjanianów I-X

L.p.	Drugi izocyjanian	Produkt „1” / [%]	Produkt „2” / [%]	Konwersja 3.53 [%]
1	I	3.52 / -	3.42 / -	-
2	II	3.52 / 95	3.43 / 5	84

Tabela 5.19. cd.

3	III	3.52 / 81	3.44 / 19	100
4	IV	3.52 / 6	3.45 / 94	100
5	V	3.52 / -	3.46 / -	-
6	VI	3.52 / 48	3.47 / 52	100
7	VII	3.52 / 69	3.48 / 31	100
8	VIII	3.52 / 84	3.49 / 16	95
9	IX	3.52 / 77	3.50 / 23	97
10	X	3.52 / 62	3.51 / 38	100

5.6.3. Układy templatowane TBA-H₂PO₄ – linia amidowaTabela 5.20. Skład bibliotek templatowanych TBA-H₂PO₄ z użyciem chlorku propionylu (B) oraz kolejnych 18 chlorków kwasowych A i C-T

L.p.	Drugi chlorek kwasowy	Produkt „1” / [%]	Produkt „2” / [%]	Konwersja 3.53 [%]
1	A	3.24 / 60	3.23 / 40	71
2	C	3.24 / 58	3.25 / 42	73
3	D	3.24 / 62	3.26 / 38	79
4	E	3.24 / 52	3.27 / 48	68
5	F	3.24 / 54	3.28 / 46	55
6	G	3.24 / 18	3.29 / 82	73
7	H	3.24 / 57	3.30 / 43	80
8	J	3.24 / 28	3.31 / 72	38
9	K	3.24 / 8	3.32 / 92	75
10	L	3.24 / 33	3.33 / 67	55
11	M	3.24 / 6	3.34 / 94	84
12	N	3.24 / 46	3.35 / 54	20
13	O	3.24 / 88	3.36 / 12	32

Tabela 5.20. cd.

14	P	3.24 / 96	3.37 / 4	15
15	Q	3.24 / 15	3.38 / 85	25
16	R	3.24 / 17	3.39 / 83	49
17	S	3.24 / 62	3.40 / 38	19
18	T	3.24 / 96	3.31 / 4	14

Tabela 5.21. Skład bibliotek templatowanych TBA-H₂PO₄ z użyciem chlorku heksanoilu (**E**) oraz kolejnych 18 chlorków kwasowych **A-D** i **F-T**

L.p.	Drugi chlorek kwasowy	Produkt „1” / [%]	Produkt „2” / [%]	Konwersja 3.53 [%]
1	A	3.27 / 59	3.23 / 41	77
2	B	3.27 / 48	3.24 / 52	68
3	C	3.27 / 56	3.25 / 44	55
4	D	3.27 / 59	3.26 / 41	77
5	F	3.27 / 55	3.28 / 45	68
6	G	3.27 / 16	3.29 / 84	59
7	H*	3.27 / -	3.30 / -	-
8	J	3.27 / 21	3.31 / 79	53
9	K*	3.27 / -	3.32 / -	-
10	L	3.27 / 24	3.33 / 76	82
11	M	3.27 / 5	3.34 / 95	93
12	N	3.27 / 33	3.35 / 67	36
13	O	3.27 / 86	3.36 / 14	55
14	P	3.27 / 91	3.37 / 9	25
15	Q	3.27 / 13	3.38 / 87	38
16	R	3.27 / 18	3.39 / 82	27

Tabela 5.21. cd.

17	S	3.27 / 46	3.40 / 54	34
18	T	3.27 / 88	3.31 / 12	20

Tabela 5.22. Skład bibliotek templatowanych TBA-H₂PO₄ z użyciem chlorku izobutyrylu (**F**) oraz kolejnych 18 chlorków kwasowych **A-E** i **G-T**

L.p.	Drugi chlorek kwasowy	Produkt „1”/ [%]	Produkt „2”/ [%]	Konwersja 3.53 [%]
1	A	3.28 / 65	3.23 / 35	81
2	B	3.28 / 46	3.24 / 54	55
3	C*	3.28 / -	3.25 / -	-
4	D	3.28 / 50	3.26 / 50	79
5	E	3.28 / 45	3.27 / 55	68
6	G	3.28 / 11	3.29 / 89	49
7	H	3.28 / 46	3.30 / 54	55
8	J	3.28 / 27	3.31 / 73	34
9	K	3.28 / 10	3.32 / 90	56
10	L	3.28 / 52	3.33 / 48	62
11	M	3.28 / 5	3.34 / 95	85
12	N	3.28 / 47	3.35 / 53	22
13	O*	3.28 / -	3.36 / -	-
14	P	3.28 / 81	3.37 / 19	17
15	Q	3.28 / 11	3.38 / 89	25
16	R	3.28 / 22	3.39 / 78	31
17	S*	3.28 / -	3.40 / -	-
18	T	3.28 / 83	3.31 / 17	13

Tabela 5.23. Skład bibliotek templatowanych TBA-H₂PO₄ z użyciem chlorku piwaloilu (**G**) oraz kolejnych 18 chlorków kwasowych **A-F** i **H-T**

L.p.	Drugi chlorek kwasowy	Produkt „1” / [%]	Produkt „2” / [%]	Konwersja 3.53 [%]
1	A	3.29 / 60	3.23 / 40	80
2	B	3.29 / 82	3.24 / 18	73
3	C	3.29 / 84	3.25 / 16	81
4	D*	3.29 / -	3.26 / -	-
5	E	3.29 / 84	3.27 / 16	59
6	F	3.29 / 89	3.28 / 11	49
7	H	3.29 / 83	3.30 / 17	61
8	J*	3.29 / -	3.31 / -	-
9	K	3.29 / 34	3.32 / 66	76
10	L	3.29 / 71	3.33 / 29	59
11	M*	3.29 / -	3.34 / -	-
12	N	3.29 / 88	3.35 / 12	49
13	O	3.29 / 91	3.36 / 9	61
14	P*	3.29 / -	3.37 / -	-
15	Q	3.29 / 42	3.38 / 58	47
16	R*	3.29 / -	3.39 / -	-
17	S	3.29 / 90	3.40 / 10	55
18	T	3.29 / 98	3.31 / 2	50

Tabela 5.24. Skład bibliotek templatowanych TBA-H₂PO₄ z użyciem chlorku 1-naftoilu (**K**) oraz kolejnych 18 chlorków kwasowych **A-J** i **L-T**

L.p.	Drugi chlorek kwasowy	Produkt „1” / [%]	Produkt „2” / [%]	Konwersja 3.53 [%]
1	A	3.32 / 65	3.23 / 35	74
2	B	3.32 / 92	3.24 / 8	75

Tabela 5.24. cd.

3	C	3.32 / 93	3.25 / 7	43
4	D	3.32 / 40	3.26 / 60	81
5	E	3.32 / -	3.27 / -	-
6	F	3.32 / 90	3.28 / 10	56
7	G	3.32 / 66	3.29 / 34	76
8	H	3.32 / -	3.30 / -	-
9	J	3.32 / 55	3.31 / 45	80
10	L	3.32 / 50	3.33 / 50	83
11	M	3.32 / 59	3.34 / 41	88
12	N	3.32 / 44	3.35 / 56	81
13	O	3.32 / 59	3.36 / 41	78
14	P	3.32 / 64	3.37 / 36	74
15	Q	3.32 / 59	3.38 / 41	68
16	R	3.32 / 75	3.39 / 25	54
17	S	3.32 / 55	3.40 / 45	74
18	T	3.32 / 57	3.41 / 43	73

Tabela 5.25. Skład bibliotek templatowanych TBA-H₂PO₄ z użyciem chlorku 2-naftoilu (L) oraz kolejnych 18 chlorków kwasowych A-K i M-T

L.p.	Drugi chlorek kwasowy	Produkt „1” / [%]	Produkt „2” / [%]	Konwersja 3.53 [%]
1	A	3.33 / 63	3.23 / 37	76
2	B	3.33 / 67	3.24 / 33	55
3	C	3.33 / 46	3.25 / 54	76
4	D	3.33 / 44	3.26 / 56	81
5	E	3.33 / 76	3.27 / 24	82
6	F	3.33 / 48	3.28 / 52	62

Tabela 5.25. cd.

7	G	3.33 / 29	3.29 / 71	59
8	H	3.33 / 71	3.30 / 29	65
9	J	3.33 / 55	3.31 / 45	80
10	K	3.33 / 50	3.32 / 50	83
11	M	3.33 / 52	3.34 / 48	91
12	N	3.33 / 48	3.35 / 52	83
13	O	3.33 / 60	3.36 / 40	82
14	P	3.33 / 67	3.37 / 33	77
15	Q	3.33 / 23	3.38 / 77	71
16	R	3.33 / 42	3.39 / 58	82
17	S	3.33 / 55	3.40 / 45	78
18	T	3.33 / 63	3.41 / 37	76

Tabela 5.26. Skład bibliotek templatowanych TBA-H₂PO₄ z użyciem chlorku 4-chlorobenzoiłu (**N**) oraz kolejnych 18 chlorków kwasowych **A-M** i **O-T**

L.p.	Reagenty	Produkt „1” / [%]	Produkt „2” / [%]	Konwersja 3.53 [%]
1	A	3.35 / 61	3.23 / 39	77
2	B	3.35 / 54	3.24 / 46	20
3	C	3.35 / 14	3.25 / 86	19
4	D	3.35 / 41	3.26 / 59	82
5	E	3.35 / 67	3.27 / 33	36
6	F	3.35 / 53	3.28 / 47	22
7	G	3.35 / 12	3.29 / 88	49
8	H	3.35 / 49	3.30 / 51	17
9	J	3.35 / 56	3.31 / 44	76
10	K	3.35 / 56	3.32 / 44	81

Tabela 5.26. cd.

11	L	3.35 / 52	3.33 / 48	83
12	M	3.35 / 52	3.34 / 48	89
13	O	3.35 / 48	3.36 / 52	82
14	P	3.35 / 61	3.37 / 39	74
15	Q	3.35 / 10	3.38 / 90	61
16	R	3.35 / 24	3.39 / 76	51
17	S	3.35 / 63	3.40 / 37	74
18	T	3.35 / 57	3.41 / 43	73

Tabela 5.27. Skład bibliotek templatowanych TBA-H₂PO₄ z użyciem chlorku 4-cyjanobenzoilu (**O**) oraz kolejnych 18 chlorków kwasowych **A-N** i **P-T**

L.p.	Reagenty	Produkt „1” / [%]	Produkt „2” / [%]	Konwersja 3.53 [%]
1	A	3.36 / 54	3.23 / 46	74
2	B	3.36 / 12	3.24 / 88	32
3	C*	3.36 / -	3.25 / -	-
4	D	3.36 / 42	3.26 / 58	81
5	E	3.36 / 14	3.27 / 86	55
6	F*	3.36 / -	3.28 / -	-
7	G	3.36 / 9	3.29 / 91	61
8	H	3.36 / 26	3.30 / 74	11
9	J	3.36 / 43	3.31 / 57	78
10	K	3.36 / 41	3.32 / 59	78
11	L	3.36 / 40	3.33 / 60	82
12	M	3.36 / 39	3.34 / 61	90
13	N	3.36 / 52	3.36 / 48	82
14	P	3.36 / 54	3.37 / 46	71

Tabela 5.27. cd.

15	Q	3.36 / 14	3.38 / 86	68
16	R	3.36 / 17	3.39 / 83	40
17	S*	3.36 / -	3.40 / -	-
18	T	3.36 / 61	3.41 / 39	73

Tabela 5.28. Skład bibliotek templatowanych TBA-H₂PO₄ z użyciem chlorku 2-metoksybenzoilu (**Q**) oraz kolejnych 18 chlorków kwasowych **A-P** i **R-T**

L.p.	Reagenty	Produkt „1” / [%]	Produkt „2” / [%]	Konwersja 3.53 [%]
1	A	3.38 / 100	3.23 / 0	19
2	B	3.38 / 85	3.24 / 15	25
3	C	3.38 / 87	3.25 / 13	81
4	D*	3.38 / -	3.26 / -	-
5	E	3.38 / 87	3.27 / 13	38
6	F	3.38 / 89	3.28 / 11	25
7	G	3.38 / 58	3.29 / 42	47
8	H	3.38 / 87	3.30 / 19	41
9	J	3.38 / 82	3.31 / 18	69
10	K	3.38 / 41	3.32 / 59	68
11	L	3.38 / 77	3.33 / 23	71
12	M*	3.38 / -	3.34 / -	-
13	N	3.38 / 90	3.35 / 10	61
14	O	3.38 / 86	3.36 / 14	68
15	P	3.38 / 94	3.37 /	66
16	R	3.38 / 69	3.39 / 31	71
17	S	3.38 / 92	3.40 / 8	67
18	T	3.38 / 97	3.41 / 3	65

Tabela 5.29. Skład bibliotek templatowanych TBA-H₂PO₄ z użyciem chlorku 3-metoksybenzoilu (**R**) oraz kolejnych 18 chlorków kwasowych **A-Q** i **S-T**

L.p.	Reagenty	Produkt „1” / [%]	Produkt „2” / [%]	Konwersja 3.53 [%]
1	A	3.39 / 56	3.23 / 44	79
2	B	3.39 / 83	3.24 / 17	49
3	C	3.39 / 81	3.25 / 19	68
4	D*	3.39 / -	3.26 / -	-
5	E	3.39 / 82	3.27 / 18	27
6	F	3.39 / 78	3.28 / 22	31
7	G*	3.39 / -	3.29 / -	-
8	H	3.39 / 30	3.30 / 70	50
9	J*	3.39 / -	3.31 / -	-
10	K	3.39 / 25	3.32 / 75	54
11	L	3.39 / 58	3.33 / 42	82
12	M*	3.39 / -	3.34 / -	-
13	N	3.39 / 76	3.35 / 24	51
14	O	3.39 / 83	3.36 / 17	40
15	P*	3.39 / -	3.37 / -	-
16	Q	3.39 / 31	3.38 / 69	71
17	S	3.39 / 85	3.40 / 15	44
18	T	3.39 / 92	3.41 / 8	48

Tabela 5.30. Skład bibliotek templatowanych TBA-H₂PO₄ z użyciem chlorku 2-nitrobenzoilu (**S**) oraz kolejnych 18 chlorków kwasowych **A-R** i **T**

L.p.	Reagenty	Produkt „1” / [%]	Produkt „2” / [%]	Konwersja 3.53 [%]
1	A	3.40 / 50	3.23 / 50	71
2	B	3.40 / 38	3.24 / 62	19

Tabela 5.30. cd.

3	C*	3.40 / -	3.25 / -	-
4	D	3.40 / 37	3.26 / 63	81
5	E	3.40 / 54	3.27 / 46	34
6	F*	3.40 / -	3.28 / -	-
7	G	3.40 / 10	3.29 / 90	55
8	H	3.40 / 32	3.30 / 68	15
9	J	3.40 / 46	3.31 / 54	77
10	K	3.40 / 45	3.32 / 55	74
11	L	3.40 / 45	3.33 / 55	78
12	M	3.40 / 46	3.34 / 54	87
13	N	3.40 / 37	3.35 / 63	74
14	O*	3.40 / -	3.36 / -	-
15	P	3.40 / 43	3.37 / 57	72
16	Q	3.40 / 8	3.38 / 92	67
17	R	3.40 / 15	3.39 / 85	44
18	T	3.40 / 53	3.41 / 47	65

Tabela 5.31. Skład bibliotek templatowanych TBA-H₂PO₄ z użyciem chlorku 3-nitrobenzoilu (**T**) oraz kolejnych 18 chlorków kwasowych **A-S**

L.p.	Reagenty	Produkt „1” / [%]	Produkt „2” / [%]	Konwersja 3.53 [%]
1	A	3.41 / 45	3.23 / 55	72
2	B	3.41 / 4	3.24 / 96	14
3	C	3.41 / 12	3.25 / 88	13
4	D	3.41 / 36	3.26 / 64	81
5	E	3.41 / 12	3.27 / 88	20
6	F	3.41 / 17	3.28 / 83	13

Tabela 5.31. cd.

7	G	3.41 / 2	3.29 / 98	50
8	H	3.41 / 10	3.30 / 90	10
9	J	3.41 / -	3.31 / -	-
10	K	3.41 / 43	3.32 / 57	73
11	L	3.41 / 37	3.33 / 63	76
12	M	3.41 / 46	3.34 / 54	83
13	N	3.41 / 43	3.35 / 57	73
14	O	3.41 / 39	3.36 / 61	73
15	P	3.41 / 51	3.37 / 49	68
16	Q	3.41 / 3	3.38 / 97	65
17	R	3.41 / 8	3.39 / 92	48
18	S	3.41 / 47	3.40 / 53	65

5.6.4. Układy templatowane TBA-H₂PO₄ – linia mocznikowaTabela 5.32. Skład bibliotek templatowanych TBA-H₂PO₄ z użyciem izocyjanianu n-butyłu (I) oraz kolejnych 10 izocyjanianów II-XI

L.p.	Drugi izocyjanian	Produkt „1” / [%]	Produkt „2” / [%]	Konwersja 3.53 [%]
1	II	3.42 / 45	3.43 / 55	85
2	III	3.42 / -	3.44 / -	-
3	IV	3.42 / 45	3.45 / 55	96
4	V	3.42 / -	3.46 / -	-
5	VI	3.42 / -	3.47 / -	-
6	VII	3.42 / 49	3.48 / 51	99
7	VIII	3.42 / 64	3.49 / 36	100

Tabela 5.32. cd.

8	IX	3.42 / 47	3.50 / 53	89
9	X	3.42 / 50	3.51 / 50	87
10	XI	3.42 / -	3.52 / -	-

Tabela 5.33. Skład bibliotek templatowanych TBA-H₂PO₄ z użyciem izocyjanianu 4-nitrofenylu (V) oraz kolejnych 10 izocyjanianów I-IV i VI-XI

L.p.	Drugi izocyjanian	Produkt „1” / [%]	Produkt „2” / [%]	Konwersja 3.53 [%]
1	I	3.46 / -	3.42 / -	-
2	II	3.46 / 48	3.43 / 52	85
3	III	3.46 / 34	3.44 / 66	96
4	IV	3.46 / 46	3.45 / 54	96
5	VI	3.46 / -	3.47 / -	-
6	VII	3.46 / 57	3.48 / 43	98
7	VIII	3.46 / 63	3.49 / 37	86
8	IX	3.46 / 53	3.50 / 47	97
9	X	3.46 / 51	3.51 / 49	96
10	XI	3.46 / -	3.52 / -	-

Tabela 5.34. Skład bibliotek templatowanych TBA-H₂PO₄ z użyciem izocyjanianu 4-(trifluorometylo)fenylu (VII) oraz kolejnych 10 izocyjanianów I-VI i VIII-XI

L.p.	Drugi izocyjanian	Produkt „1” / [%]	Produkt „2” / [%]	Konwersja 3.53 [%]
1	I	3.48 / 51	3.42 / 49	99
2	II	3.48 / 58	3.43 / 42	94
3	III	3.48 / 54	3.44 / 46	95
4	IV	3.48 / 46	3.45 / 54	98
5	V	3.48 / 43	3.46 / 57	98
6	VI	3.48 / 44	3.47 / 56	98

Tabela 5.34. cd.

7	VIII	3.48 / 66	3.49 / 34	93
8	IX	3.48 / 52	3.50 / 48	98
9	X	3.48 / 56	3.51 / 44	100
10	XI	3.48 / 45	3.52 / 55	99

Tabela 5.35. Skład bibliotek templatowanych TBA-H₂PO₄ z użyciem izocyjanianu 2-metoksyfenylu (**VIII**) oraz kolejnych 10 izocyjanianów **I-VII** i **IX-XI**

L.p.	Drugi izocyjanian	Produkt „1” / [%]	Produkt „2” / [%]	Konwersja 3.53 [%]
1	I	3.49 / 36	3.42 / 64	100
2	II	3.49 / 56	3.43 / 44	91
3	III	3.49 / 29	3.44 / 71	96
4	IV	3.49 / 28	3.45 / 72	97
5	V	3.49 / 37	3.46 / 63	86
6	VI	3.49 / 36	3.47 / 64	89
7	VII	3.49 / 34	3.48 / 66	93
8	IX	3.49 / 30	3.50 / 70	95
9	X	3.49 / 43	3.51 / 57	98
10	XI	3.49 / 34	3.52 / 66	92

Tabela 5.36. Skład bibliotek templatowanych TBA-H₂PO₄ z użyciem izocyjanianu 3-metoksyfenylu (**IX**) oraz kolejnych 10 izocyjanianów **I-VIII** i **X-XI**

L.p.	Drugi izocyjanian	Produkt „1” / [%]	Produkt „2” / [%]	Konwersja 3.53 [%]
1	I	3.50 / 53	3.42 / 47	89
2	II	3.50 / 59	3.43 / 41	96
3	III	3.50 / 37	3.44 / 63	97
4	IV	3.50 / 51	3.45 / 49	98
5	V	3.50 / 47	3.46 / 53	97

Tabela 5.36. cd.

6	VI	3.50 / 47	3.47 / 53	97
7	VII	3.50 / 48	3.48 / 52	98
8	VIII	3.50 / 70	3.49 / 30	95
9	X	3.50 / 58	3.51 / 42	98
10	XI	3.50 / 50	3.52 / 50	98

Tabela 5.37. Skład bibliotek templatowanych TBA-H₂PO₄ z użyciem izocyjanianu 2-nitrofenylu (**X**) oraz kolejnych 10 izocyjanianów **I-IX** i **XI**

L.p.	Drugi izocyjanian	Produkt „1” / [%]	Produkt „2” / [%]	Konwersja 3.53 [%]
1	I	3.51 / 50	3.42 / 50	87
2	II	3.51 / 53	3.43 / 47	86
3	III	3.51 / -	3.44 / -	-
4	IV	3.51 / -	3.45 / -	-
5	V	3.51 / 49	3.46 / 51	96
6	VI	3.51 / 41	3.47 / 59	100
7	VII	3.51 / 44	3.48 / 56	100
8	VIII	3.51 / 57	3.49 / 43	98
9	IX	3.51 / 42	3.50 / 58	98
10	XI	3.51 / 43	3.52 / 57	99

Tabela 5.38. Skład bibliotek templatowanych TBA-H₂PO₄ z użyciem izocyjanianu 3-nitrofenylu (**XI**) oraz kolejnych 10 izocyjanianów **I-X**

L.p.	Drugi izocyjanian	Produkt „1” / [%]	Produkt „2” / [%]	Konwersja 3.53 [%]
1	I	3.52 / -	3.42 / -	-
2	II	3.52 / 61	3.43 / 39	91
3	III	3.52 / 59	3.44 / 41	99
4	IV	3.52 / 44	3.45 / 56	98

Tabela 5.38. cd.

5	V	3.52 / -	3.46 / -	-
6	VI	3.52 / 48	3.47 / 52	98
7	VII	3.52 / 55	3.48 / 45	99
8	VIII	3.52 / 66	3.49 / 34	92
9	IX	3.52 / 50	3.50 / 50	98
10	X	3.52 / 57	3.51 / 43	99

5.6.5. Układy templatowane TBA-AcO – linia mocznikowa

Tabela 5.39. Skład bibliotek templatowanych TBA-AcO z użyciem izocyjanianu n-butylu (I) oraz kolejnych 10 izocyjanianów II-XI

L.p.	Drugi izocyjanian	Produkt „1” / [%]	Produkt „2” / [%]	Konwersja 3.53 [%]
1	II	3.42 / 66	3.43 / 34	14
2	III	3.42 / -	3.44 / -	-
3	IV	3.42 / 7	3.45 / 93	79
4	V	3.42 / -	3.46 / -	-
5	VI	3.42 / -	3.47 / -	-
6	VII	3.42 / 3	3.48 / 97	91
7	VIII	3.42 / 25	3.49 / 75	32
8	IX	3.42 / 17	3.50 / 83	76
9	X	3.42 / 4	3.51 / 96	83
10	XI	3.42 / -	3.52 / -	-

Tabela 5.40. Skład bibliotek templatowanych TBA-AcO z użyciem izocyjanianu 4-nitrofenylu (V) oraz kolejnych 10 izocyjanianów I-IV i VI-XI

L.p.	Drugi izocyjanian	Produkt „1”/ [%]	Produkt „2”/ [%]	Konwersja 3.53 [%]
1	I	3.46 / -	3.42 / -	-
2	II	3.46 / 84	3.43 / 16	62
3	III	3.46 / 50	3.44 / 50	90
4	IV	3.46 / 56	3.45 / 44	86
5	VI	3.46 / -	3.47 / -	-
6	VII	3.46 / 47	3.48 / 53	98
7	VIII	3.46 / 70	3.49 / 30	55
8	IX	3.46 / 33	3.50 / 67	84
9	X	3.46 / 75	3.51 / 25	98
10	XI	3.46 / -	3.52 / -	-

Tabela 5.41. Skład bibliotek templatowanych TBA-AcO z użyciem izocyjanianu 4-(trifluorometylo)fenylu (VII) oraz kolejnych 10 izocyjanianów I-VI i VIII-XI

L.p.	Drugi izocyjanian	Produkt „1”/ [%]	Produkt „2”/ [%]	Konwersja 3.53 [%]
1	I	3.48 / 97	3.42 / 3	91
2	II	3.48 / 97	3.43 / 3	92
3	III	3.48 / 87	3.44 / 13	97
4	IV	3.48 / 86	3.45 / 14	97
5	V	3.48 / 53	3.46 / 47	98
6	VI	3.48 / 31	3.47 / 69	98
7	VIII	3.48 / 100	3.49 / 0	94
8	IX	3.48 / 79	3.50 / 21	98
9	X	3.48 / 61	3.51 / 39	100
10	XI	3.48 / 35	3.52 / 65	99

Tabela 5.42. Skład bibliotek templatowanych TBA-AcO z użyciem izocyjanianu 2-metoksyfenylu (VIII) oraz kolejnych 10 izocyjanianów I-VII i IX-XI

L.p.	Drugi izocyjanian	Produkt „1” / [%]	Produkt „2” / [%]	Konwersja 3.53 [%]
1	I	3.49 / 75	3.42 / 25	32
2	II	3.49 / 77	3.43 / 23	34
3	III	3.49 / 8	3.44 / 92	81
4	IV	3.49 / 9	3.45 / 91	77
5	V	3.49 / 30	3.46 / 70	55
6	VI	3.49 / 0	3.47 / 100	85
7	VII	3.49 / 0	3.48 / 100	94
8	IX	3.49 / 6	3.50 / 94	83
9	X	3.49 / 6	3.51 / 94	80
10	XI	3.49 / 5	3.52 / 95	83

Tabela 5.43. Skład bibliotek templatowanych TBA-AcO z użyciem izocyjanianu 3-metoksyfenylu (IX) oraz kolejnych 10 izocyjanianów I-VIII i X-XI

L.p.	Drugi izocyjanian	Produkt „1” / [%]	Produkt „2” / [%]	Konwersja 3.53 [%]
1	I	3.50 / 83	3.42 / 17	76
2	II	3.50 / 96	3.43 / 4	81
3	III	3.50 / 70	3.44 / 30	89
4	IV	3.50 / 65	3.45 / 35	94
5	V	3.50 / 67	3.46 / 33	84
6	VI	3.50 / 13	3.47 / 87	98
7	VII	3.50 / 21	3.48 / 79	98
8	VIII	3.50 / 94	3.49 / 6	83
9	X	3.50 / 67	3.51 / 33	93
10	XI	3.50 / 18	3.52 / 82	96

Tabela 5.44. Skład bibliotek templatowanych TBA-AcO z użyciem izocyjanianu 2-nitrofenylu (X) oraz kolejnych 10 izocyjanianów I-IX i XI

L.p.	Drugi izocyjanian	Produkt „1”/ [%]	Produkt „2”/ [%]	Konwersja 3.53 [%]
1	I	3.51 / 96	3.42 / 4	83
2	II	3.51 / 97	3.43 / 3	64
3	III	3.51 / -	3.44 / -	-
4	IV	3.51 / -	3.45 / -	-
5	V	3.51 / 25	3.46 / 75	98
6	VI	3.51 / 29	3.47 / 71	100
7	VII	3.51 / 39	3.48 / 61	100
8	VIII	3.51 / 94	3.49 / 6	80
9	IX	3.51 / 33	3.50 / 67	93
10	XI	3.51 / 34	3.52 / 66	100

Tabela 5.45. Skład bibliotek templatowanych TBA-AcO z użyciem izocyjanianu 3-nitrofenylu (XI) oraz kolejnych 10 izocyjanianów I-X

L.p.	Drugi izocyjanian	Produkt „1”/ [%]	Produkt „2”/ [%]	Konwersja 3.53 [%]
1	I	3.52 / -	3.42 / -	-
2	II	3.52 / 97	3.43 / 3	83
3	III	3.52 / 81	3.44 / 19	92
4	IV	3.52 / 3	3.45 / 97	91
5	V	3.52 / -	3.46 / -	-
6	VI	3.52 / 47	3.47 / 53	99
7	VII	3.52 / 65	3.48 / 35	99
8	VIII	3.52 / 95	3.49 / 5	83
9	IX	3.52 / 82	3.50 / 18	96
10	X	3.52 / 66	3.51 / 34	100

5.6.6. Układy templatowane TBA-BzO – linia mocznikowa

Tabela 5.46. Skład bibliotek templatowanych TBA-AcO z użyciem izocyjanianu n-butylu (I) oraz kolejnych 10 izocyjanianów II-XI

L.p.	Drugi izocyjanian	Produkt „1”/ [%]	Produkt „2”/ [%]	Konwersja 3.53 [%]
1	II	3.42 / 66	3.43 / 34	14
2	III	3.42 / -	3.44 / -	-
3	IV	3.42 / 7	3.45 / 93	79
4	V	3.42 / -	3.46 / -	-
5	VI	3.42 / -	3.47 / -	-
6	VII	3.42 / 34	3.48 / 66	37
7	VIII	3.42 / 20	3.49 / 80	81
8	IX	3.42 / 23	3.50 / 77	76
9	X	3.42 / 29	3.51 / 71	56
10	XI	3.42 / -	3.52 / -	-

Tabela 5.47. Skład bibliotek templatowanych TBA-BzO z użyciem izocyjanianu 4-nitrofenylu (V) oraz kolejnych 10 izocyjanianów I-IV i VI-XI

L.p.	Drugi izocyjanian	Produkt „1”/ [%]	Produkt „2”/ [%]	Konwersja 3.53 [%]
1	I	3.46 / -	3.42 / -	-
2	II	3.46 / 80	3.43 / 20	77
3	III	3.46 / 32	3.44 / 68	90
4	IV	3.46 / 49	3.45 / 51	82
5	VI	3.46 / -	3.47 / -	-
6	VII	3.46 / 10	3.48 / 90	37
7	VIII	3.46 / 0	3.49 / 100	22
8	IX	3.46 / 0	3.50 / 100	21

Tabela 5.47. cd.

9	X	3.46 / 31	3.51 / 69	30
10	XI	3.46 / -	3.52 / -	-

Tabela 5.48. Skład bibliotek templatowanych TBA-BzO z użyciem izocyjanianu (trifluorometylo)fenylu (VII) oraz kolejnych 10 izocyjanianów I-VI i VIII-XI 4-

L.p.	Drugi izocyjanian	Produkt „1”/ [%]	Produkt „2”/ [%]	Konwersja 3.53 [%]
1	I	3.48 / 66	3.42 / 34	37
2	II	3.48 / 76	3.43 / 24	92
3	III	3.48 / 39	3.44 / 61	67
4	IV	3.48 / 38	3.45 / 62	81
5	V	3.48 / 90	3.46 / 10	37
6	VI	3.48 / 50	3.47 / 50	60
7	VIII	3.48 / 60	3.49 / 40	46
8	IX	3.48 / 43	3.50 / 57	66
9	X	3.48 / 74	3.51 / 26	45
10	XI	3.48 / 57	3.52 / 43	43

Tabela 5.49. Skład bibliotek templatowanych TBA-BzO z użyciem izocyjanianu 2-metoksyfenylu (VIII) oraz kolejnych 10 izocyjanianów I-VII i IX-XI

L.p.	Drugi izocyjanian	Produkt „1”/ [%]	Produkt „2”/ [%]	Konwersja 3.53 [%]
1	I	3.49 / 80	3.42 / 20	81
2	II	3.49 / 91	3.43 / 9	76
3	III	3.49 / 8	3.44 / 92	96
4	IV	3.49 / 11	3.45 / 89	95
5	V	3.49 / 100	3.46 / 0	22
6	VI	3.49 / 57	3.47 / 43	40
7	VII	3.49 / 40	3.48 / 60	46

Tabela 5.49. cd.

8	IX	3.49 / 10	3.50 / 90	94
9	X	3.49 / 85	3.51 / 15	72
10	XI	3.49 / 76	3.52 / 24	25

Tabela 5.50. Skład bibliotek templatowanych TBA-BzO z użyciem izocyjanianu 3-metoksyfenylu (**IX**) oraz kolejnych 10 izocyjanianów **I-VIII** i **X-XI**

L.p.	Drugi izocyjanian	Produkt „1” / [%]	Produkt „2” / [%]	Konwersja 3.53 [%]
1	I	3.50 / 77	3.42 / 23	76
2	II	3.50 / 97	3.43 / 3	92
3	III	3.50 / 37	3.44 / 63	91
4	IV	3.50 / 61	3.45 / 39	99
5	V	3.50 / 100	3.46 / 0	21
6	VI	3.50 / 67	3.47 / 33	54
7	VII	3.50 / 57	3.48 / 43	66
8	VIII	3.50 / 90	3.49 / 10	94
9	X	3.50 / 65	3.51 / 35	90
10	XI	3.50 / 61	3.52 / 39	43

Tabela 5.51. Skład bibliotek templatowanych TBA-BzO z użyciem izocyjanianu 2-nitrofenylu (**X**) oraz kolejnych 10 izocyjanianów **I-IX** i **XI**

L.p.	Drugi izocyjanian	Produkt „1” / [%]	Produkt „2” / [%]	Konwersja 3.53 [%]
1	I	3.51 / 71	3.42 / 29	56
2	II	3.51 / 83	3.43 / 17	90
3	III	3.51 / -	3.44 / -	-
4	IV	3.51 / -	3.45 / -	-
5	V	3.51 / 69	3.46 / 31	30
6	VI	3.51 / 72	3.47 / 28	22

Tabela 5.51. cd.

7	VII	3.51 / 26	3.48 / 74	45
8	VIII	3.51 / 15	3.49 / 85	72
9	IX	3.51 / 35	3.50 / 65	90
10	XI	3.51 / 39	3.52 / 61	94

Tabela 5.52. Skład bibliotek templatowanych TBA-BzO z użyciem izocyjanianu 3-nitrofenylu (XI) oraz kolejnych 10 izocyjanianów I-X

L.p.	Drugi izocyjanian	Produkt „1” / [%]	Produkt „2” / [%]	Konwersja 3.53 [%]
1	I	3.52 / -	3.42 / -	-
2	II	3.52 / 49	3.43 / 51	28
3	III	3.52 / 46	3.44 / 54	43
4	IV	3.52 / 43	3.45 / 57	91
5	V	3.52 / -	3.46 / -	-
6	VI	3.52 / 48	3.47 / 52	44
7	VII	3.52 / 43	3.48 / 57	43
8	VIII	3.52 / 24	3.49 / 76	25
9	IX	3.52 / 39	3.50 / 61	43
10	X	3.52 / 61	3.51 / 39	94

5.7. Właściwości kompleksujące receptorów

5.7.1. Uwagi ogólne

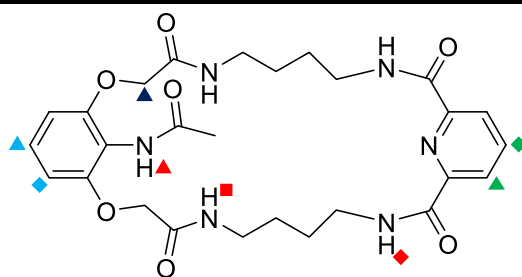
Jako źródło anionów służyły mi handlowo dostępne sole tetrabutylamoniowe (Sigma-Aldrich). Za rozpuszczalnik stosowałem DMSO- d_6 o czystości izotopowej 99.8% (Euriso-Top), do którego dodawałem wodę o czystości HPLC (Carl Roth GmbH), w ilości wymaganej do otrzymania stężenia 0.5% wody w DMSO (v/v). Miareczkowania wykonywałem w probówkach NMR (Wilmad® screw-cap NMR tube 500 MHz). Wszystkie pomiary przeprowadziłem w temperaturze 298 K.

Naważkę receptora (ok. 10 mg) rozpuszczałem w 1,2 ml, tak aby otrzymać stężenie ok. 0.015 M. Część tak powstałego roztworu (0,4 ml) używałem do rozpuszczenia naważki soli tetrabutylamoniowego (ok. 35 mg). Zabieg ten zapobiegał rozcieńczeniu ligandu w roztworze w trakcie prowadzenia pomiarów.

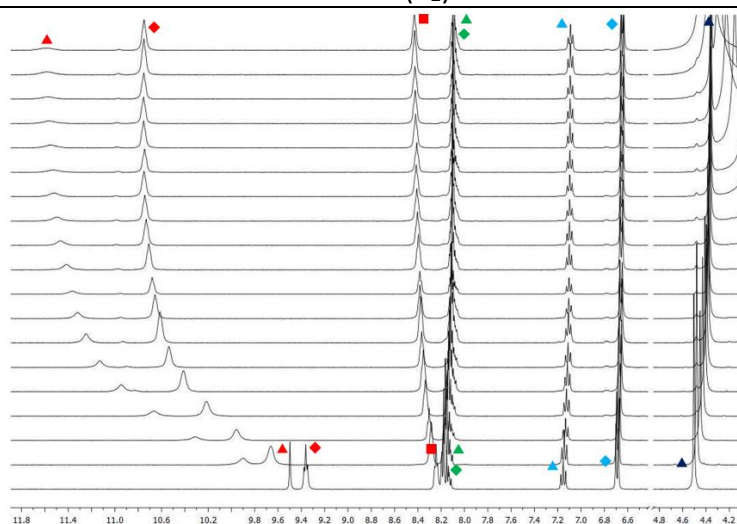
Odpowiednią objętość roztworu receptora (0,6 ml) umieszczałem w probówce NMR, do której następnie dodawałem porcje roztworu anionu, za każdym razem zapisując otrzymane widmo ^1H NMR. Podczas miareczkowania zbierałem przynajmniej 19 punktów pomiarowych. Wartości stałych kompleksowania wyznaczałem z wykorzystaniem programu HypNMR 2008.

5.7.2. Przebiegi miareczkowań ^1H NMR

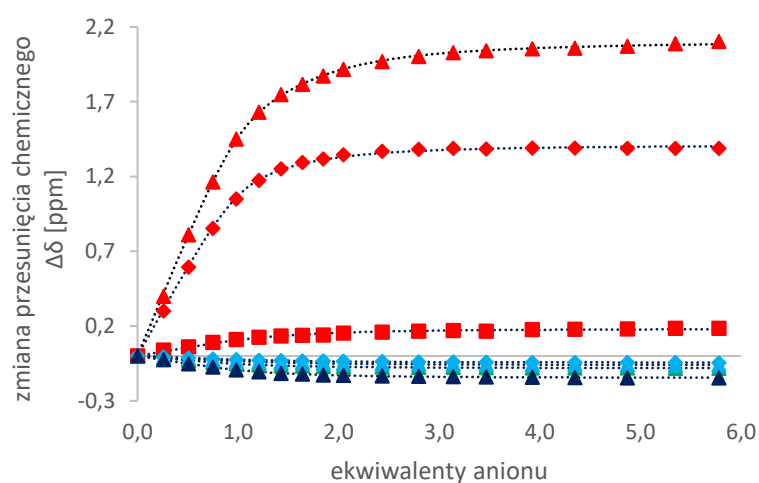
Tabela 5.53. Dane miareczkowania ^1H NMR receptora **3.23** w $\text{DMSO-}d_6 + 0,5\% \text{H}_2\text{O}^a$



Anion	C ligandu [M]	C anionu [M]	K_a [M^{-1}]	$\Delta\delta_{\text{max}}$ [ppm]			
				NH▲	NH◆	NH■	Ar▲
H_2PO_4^-	0,01558	0,24451	8521 (K_1) 210 (K_2)	2,12	1,42	0,18	-0,08



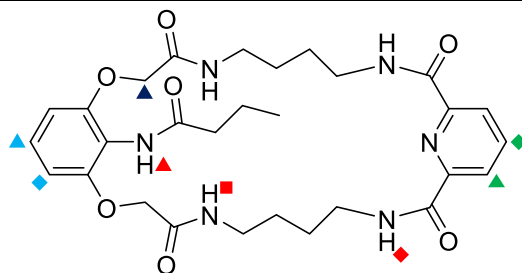
Zmiana przesunięcia sygnałów ^1H NMR



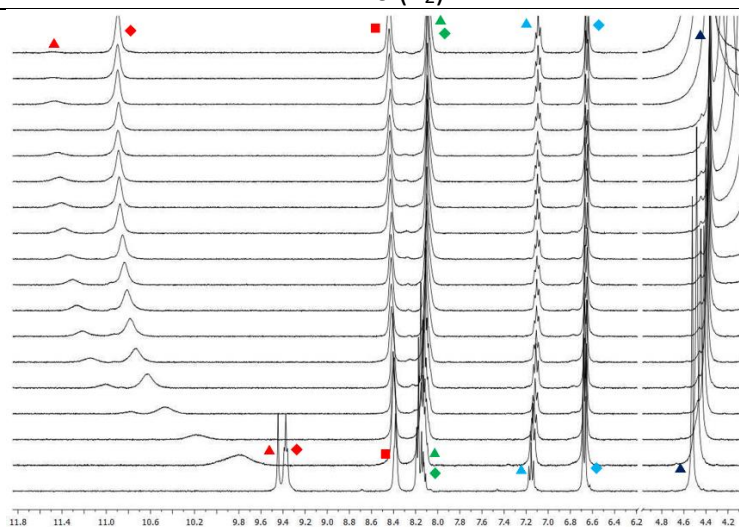
Dopasowane krzywe kompleksowania

^a Globalne stałe kompleksowania zostały wyznaczone za pomocą programu HypNMR2008; maksymalne przesunięcia podane są dla pierwszej stałej kompleksowania – K_1 .

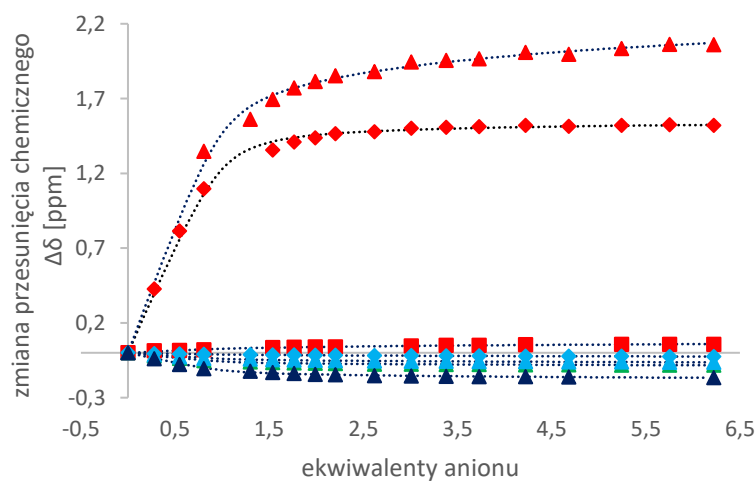
Tabela 5.54. Dane miareczkowania ^1H NMR receptora **3.25** w $\text{DMSO-}d_6 + 0,5\% \text{H}_2\text{O}^a$



Anion	C_{ligandu} [M]	C_{anionu} [M]	K_a [M^{-1}]	$\Delta\delta_{\text{max}}$ [ppm]			
				NH▲	NH◆	NH■	Ar▲
H_2PO_4^-	0,01440	0,24319	2217 (K_1) 20 (K_2)	2,33	1,56	0,08	-0,10



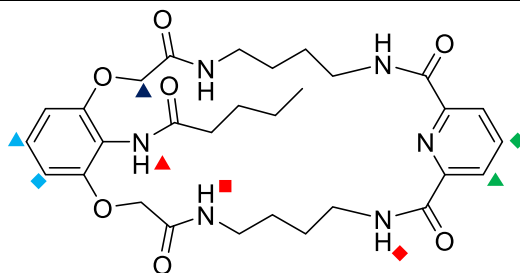
Zmiana przesunięcia sygnałów ^1H NMR



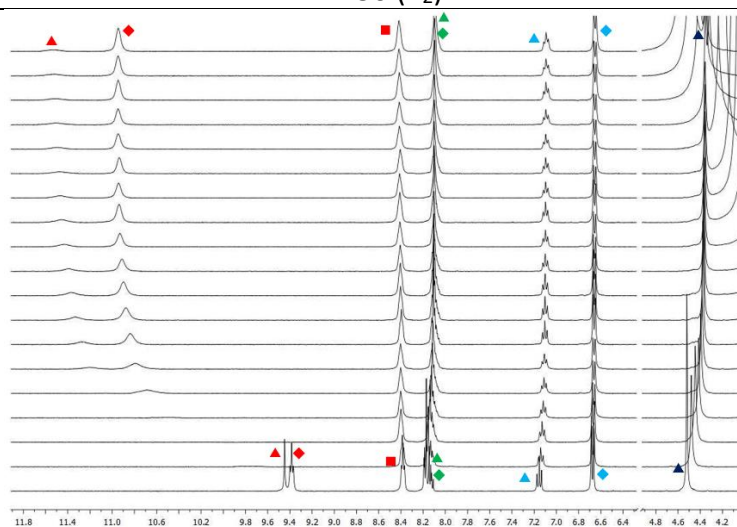
Dopasowane krzywe kompleksowania

^a Globalne stałe kompleksowania zostały wyznaczone za pomocą programu HypNMR2008; maksymalne przesunięcia podane są dla pierwszej stałej kompleksowania – K_1 .

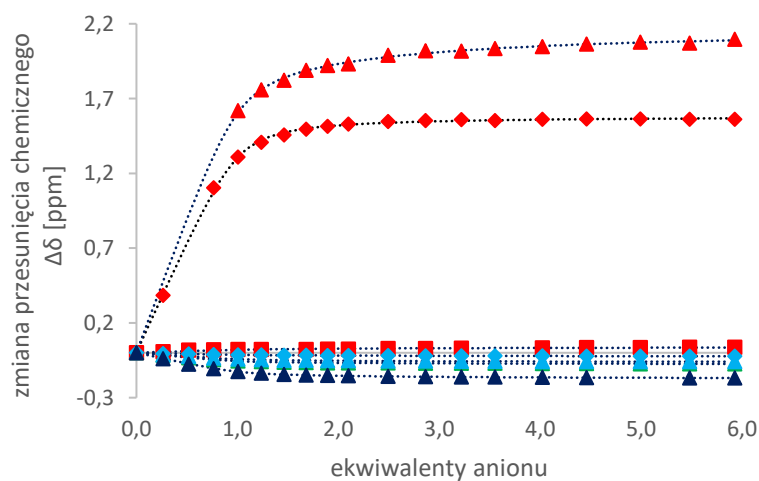
Tabela 5.55. Dane miareczkowania ^1H NMR receptora **3.26** w $\text{DMSO-}d_6 + 0,5\% \text{H}_2\text{O}^a$



Anion	C_{ligandu} [M]	C_{anionu} [M]	K_a [M^{-1}]	$\Delta\delta_{\text{max}}$ [ppm]			
				NH▲	NH◆	NH■	Ar▲
H_2PO_4^-	0,01494	0,24046	3862 (K_1) 50 (K_2)	2,17	1,58	0,04	-0,08



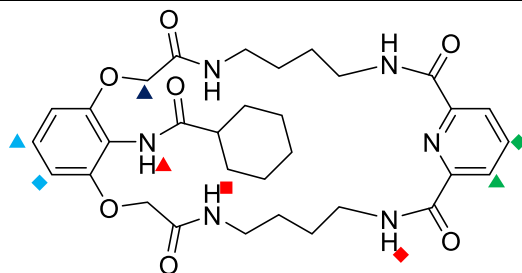
Zmiana przesunięcia sygnałów ^1H NMR



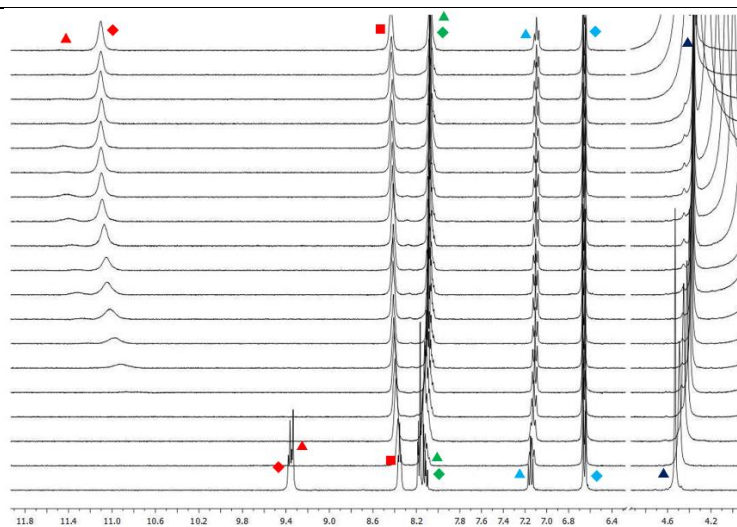
Dopasowane krzywe kompleksowania

^a Globalne stałe kompleksowania zostały wyznaczone za pomocą programu HypNMR2008; maksymalne przesunięcia podane są dla pierwszej stałej kompleksowania – K_1 .

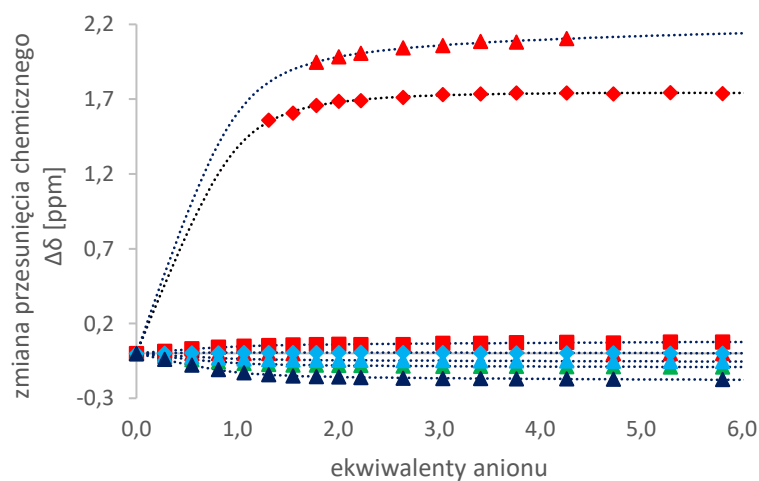
Tabela 5.56. Dane miareczkowania ^1H NMR receptora **3.30** w $\text{DMSO-}d_6 + 0,5\% \text{H}_2\text{O}^a$



Anion	C_{ligandu} [M]	C_{anionu} [M]	K_a [M^{-1}]	$\Delta\delta_{\text{max}}$ [ppm]			
				NH▲	NH◆	NH■	Ar▲
H_2PO_4^-	0,01401	0,23892	1047	- ^b	1,65	0,14	-0,12



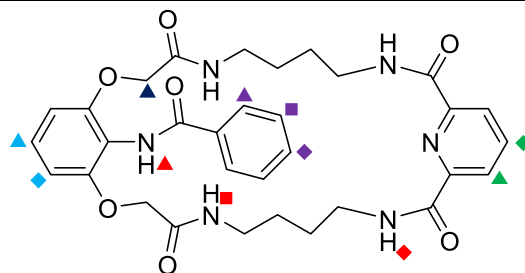
Zmiana przesunięcia sygnałów ^1H NMR



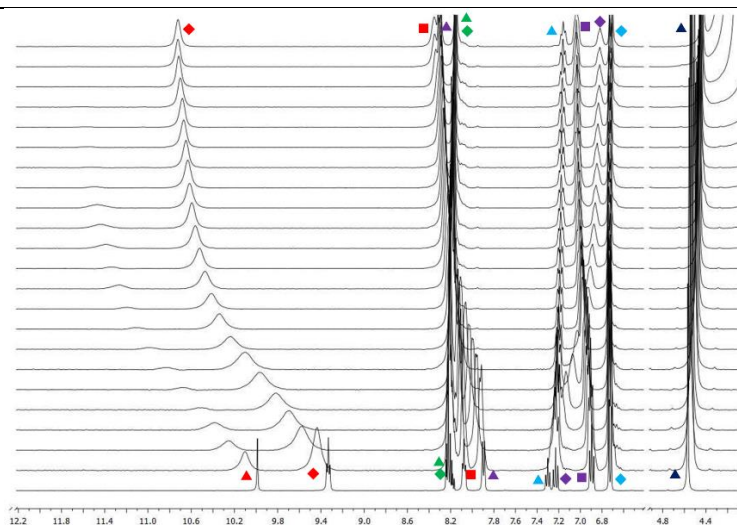
Dopasowane krzywe kompleksowania

^a Globalne stałe kompleksowania zostały wyznaczone za pomocą programu HypNMR2008; maksymalne przesunięcia podane są dla pierwszej stałej kompleksowania – K_1 ; ^b sygnał protonu zanika w czasie miareczkowania – inne dane eksperymentalne wskazują na wolną wymianę (w skali czasu NMR) pomiędzy formą skompleksowaną i wolną.

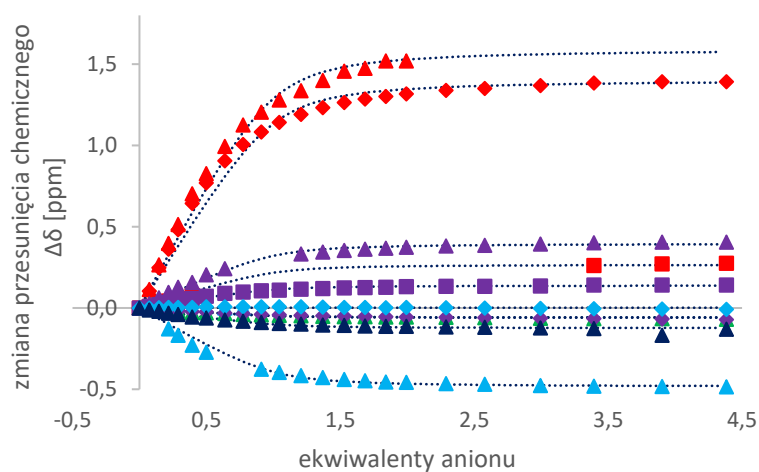
Tabela 5.57. Dane miareczkowania ^1H NMR receptora **3.31** w $\text{DMSO-}d_6 + 0,5\% \text{H}_2\text{O}^a$



Anion	C_{ligandu} [M]	C_{anionu} [M]	K_a [M^{-1}]	$\Delta\delta_{\text{max}}$ [ppm]			
				NH▲	NH◆	NH■	Ar▲
H_2PO_4^-	0,01084	0,23759	1999	1,60	1,41	0,27	-0,06



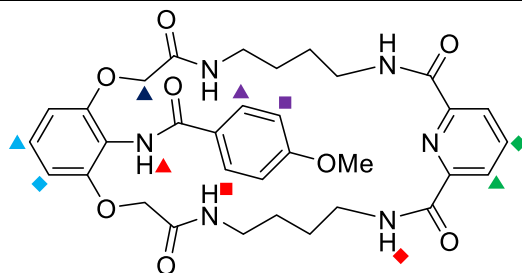
Zmiana przesunięcia sygnałów ^1H NMR



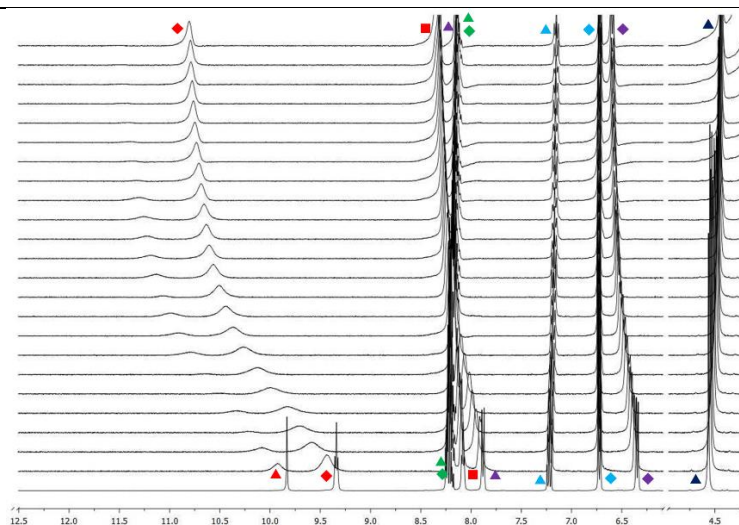
Dopasowane krzywe kompleksowania

^a Globalne stałe kompleksowania zostały wyznaczone za pomocą programu HypNMR2008; maksymalne przesunięcia podane są dla pierwszej stałej kompleksowania – K_1 .

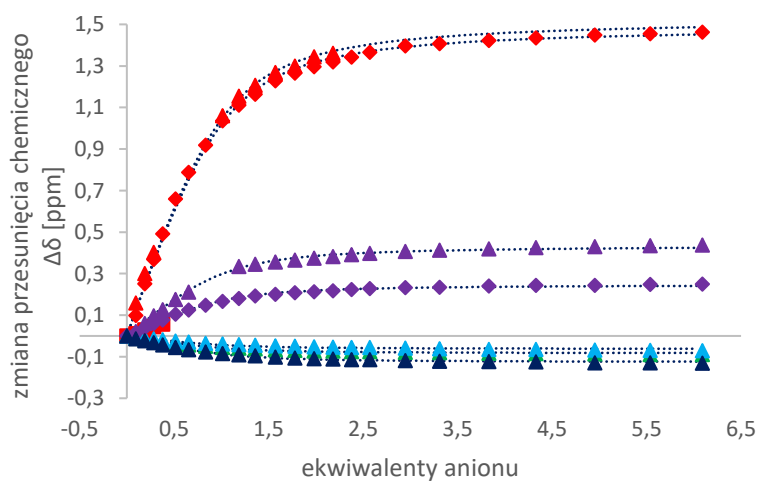
Tabela 5.58. Dane miareczkowania ^1H NMR receptora **3.34** w $\text{DMSO-}d_6 + 0,5\% \text{H}_2\text{O}^a$



Anion	C_{ligandu} [M]	C_{anionu} [M]	K_a [M^{-1}]	$\Delta\delta_{\text{max}}$ [ppm]			
				NH▲	NH◆	NH■	Ar▲
H_2PO_4^-	0,01028	0,24668	656	1,53	1,49	0,18	-0,08



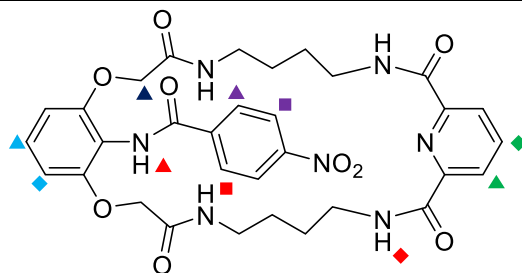
Zmiana przesunięcia sygnałów ^1H NMR



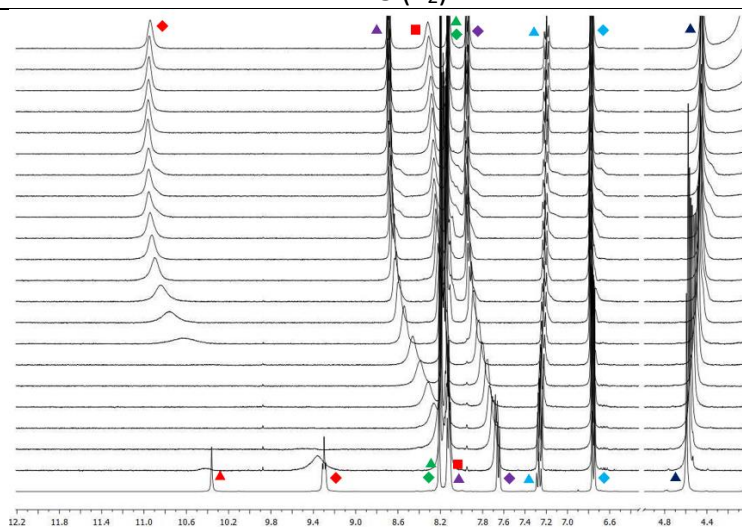
Dopasowane krzywe kompleksowania

^a Globalne stałe kompleksowania zostały wyznaczone za pomocą programu HypNMR2008; maksymalne przesunięcia podane są dla pierwszej stałej kompleksowania – K_1 .

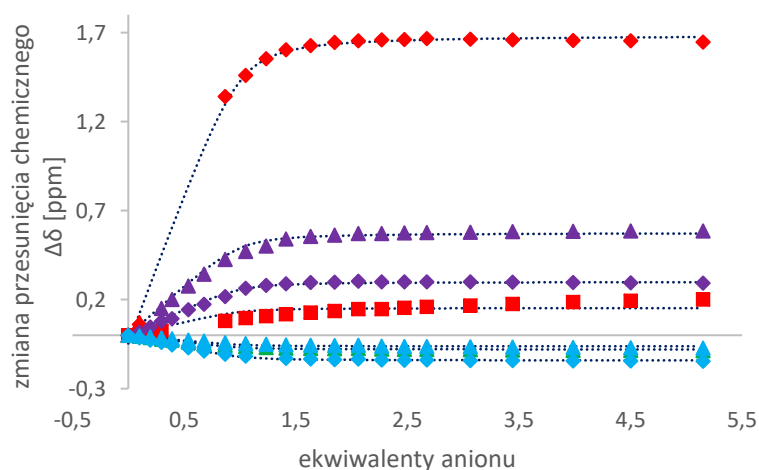
Tabela 5.59. Dane miareczkowania ^1H NMR receptora **3.37** w $\text{DMSO-}d_6 + 0,5\% \text{H}_2\text{O}^a$



Anion	C_{ligandu} [M]	C_{anionu} [M]	K_a [M^{-1}]	$\Delta\delta_{\text{max}}$ [ppm]			
				NH▲	NH◆	NH■	Ar▲
H_2PO_4^-	0,01034	0,25814	7119 (K_1) 28 (K_2)	- ^b	1,69	0,57	-0,08



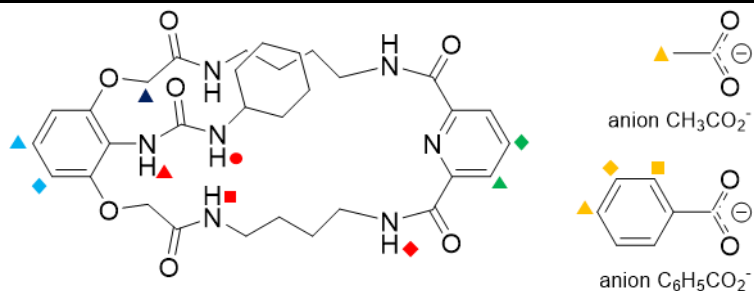
Zmiana przesunięcia sygnałów ^1H NMR



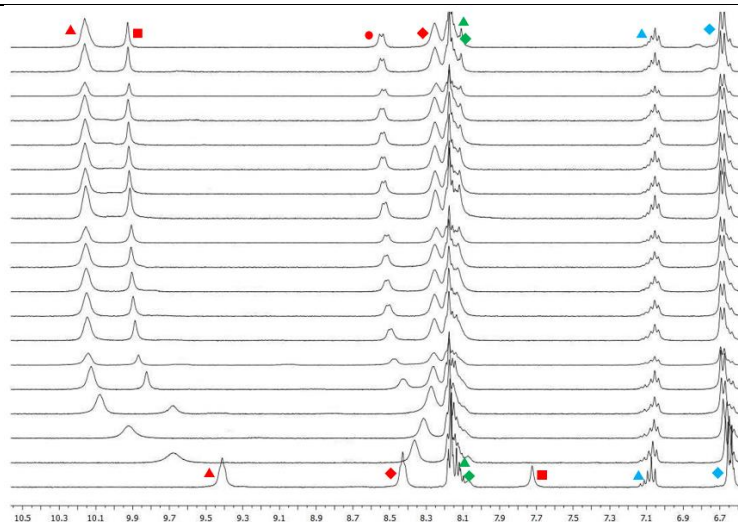
Dopasowane krzywe kompleksowania

^a Globalne stałe kompleksowania zostały wyznaczone za pomocą programu HypNMR2008; maksymalne przesunięcia podane są dla pierwszej stałej kompleksowania – K_1 ; ^b sygnał protonu zanika w czasie miareczkowania – inne dane eksperymentalne wskazują na wolną wymianę (w skali czasu NMR) pomiędzy formą skompleksowaną i wolną.

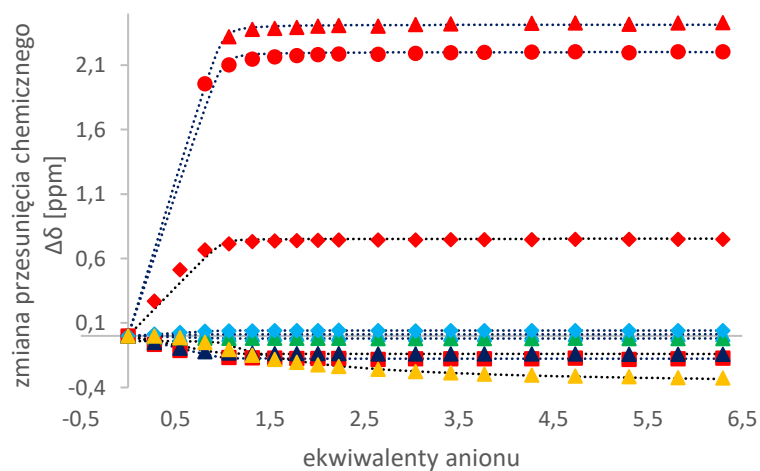
Tabela 5.60. Dane miareczkowania ^1H NMR receptora **3.43** w $\text{DMSO-}d_6 + 0,5\% \text{H}_2\text{O}^a$



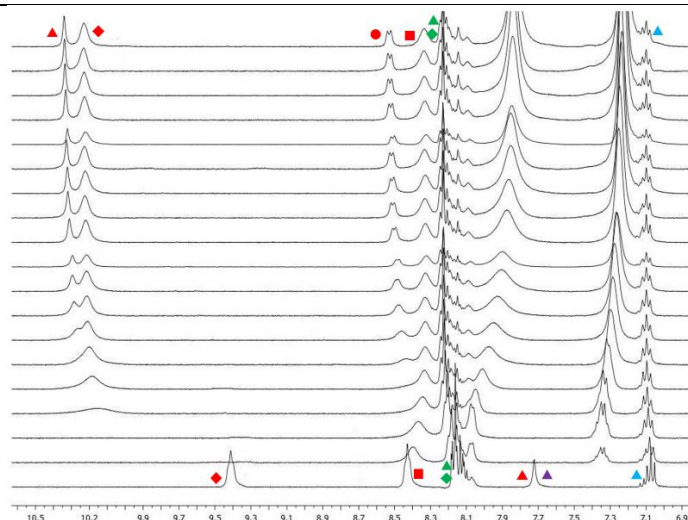
Anion	C_{ligandu} [M]	C_{anionu} [M]	K_a [M^{-1}]	$\Delta\delta_{\text{max}}$ [ppm]			
				NH▲	NH●	NH■	NH◆
AcO^-	0,01474	0,25181	7244	2,41	2,20	-0,18	0,75
BzO^-	0,01474	0,24939	$^{-b}$	$\geq 0,80$	$\geq 0,78$	$\leq -0,10$	$\geq 0,81$
H_2PO_4^-	0,01453	0,2445	> 10000	1,53	$^{-c}$	0,55	0,27



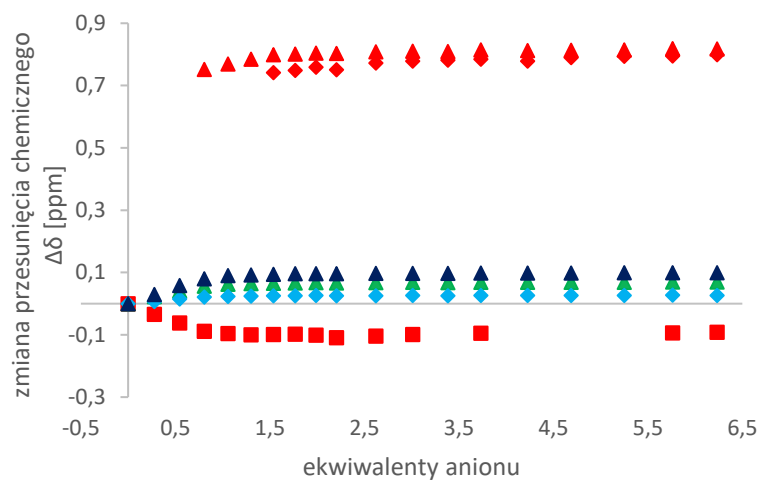
Zmiana przesunięcia sygnałów ^1H NMR dla TBA-AcO



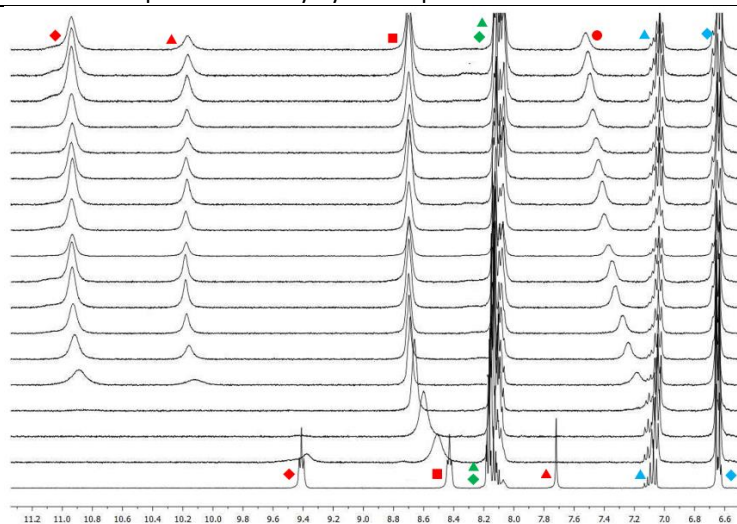
Dopasowane krzywe kompleksowania dla TBA-AcO



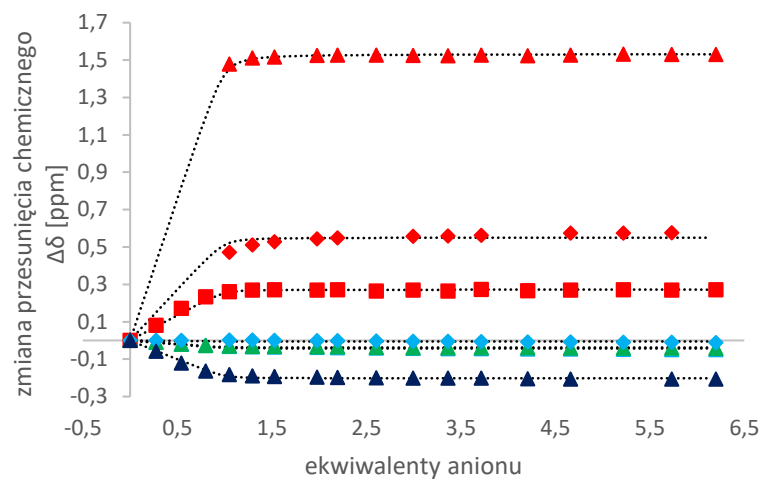
Zmiana przesunięcia sygnałów ^1H NMR dla TBA-BzO



Brak dopasowania krzywych kompleksowania dla TBA-BzO



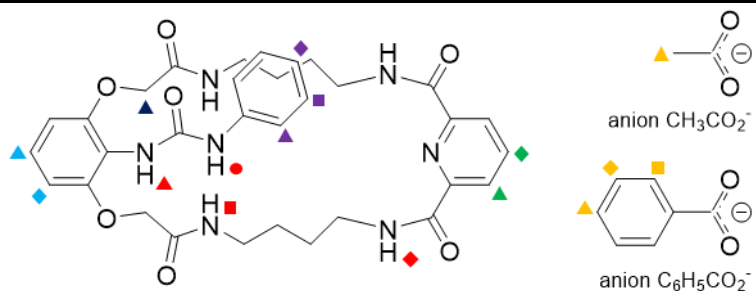
Zmiana przesunięcia sygnałów ^1H NMR dla TBA- H_2PO_4



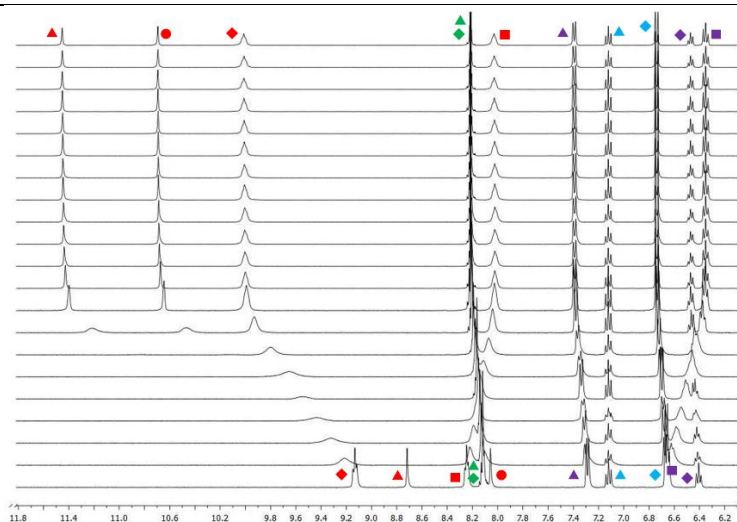
Dopasowane krzywe kompleksowania dla TBA-H₂PO₄

^a Globalne stałe kompleksowania zostały wyznaczone za pomocą programu HypNMR2008; maksymalne przesunięcia podane są dla pierwszej stałej kompleksowania – K_1 ; ^b wyznaczenie wiarygodnej stałej trwałości nie było możliwe z powodu złożonego modelu kompleksowania; ^c przysłonięcie sygnału w trakcie miareczkowania uniemożliwiło wyznaczenie maksymalnego przesunięcia.

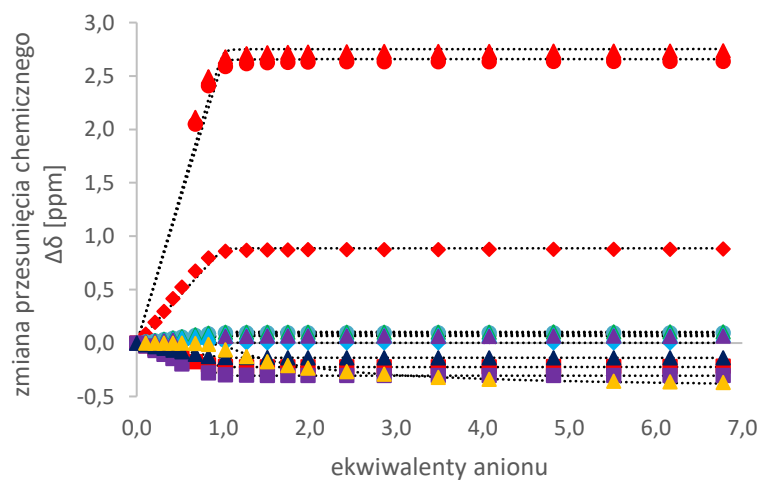
Tabela 5.61. Dane miareczkowania ^1H NMR receptora **3.44** w $\text{DMSO-}d_6 + 0,5\% \text{H}_2\text{O}^a$



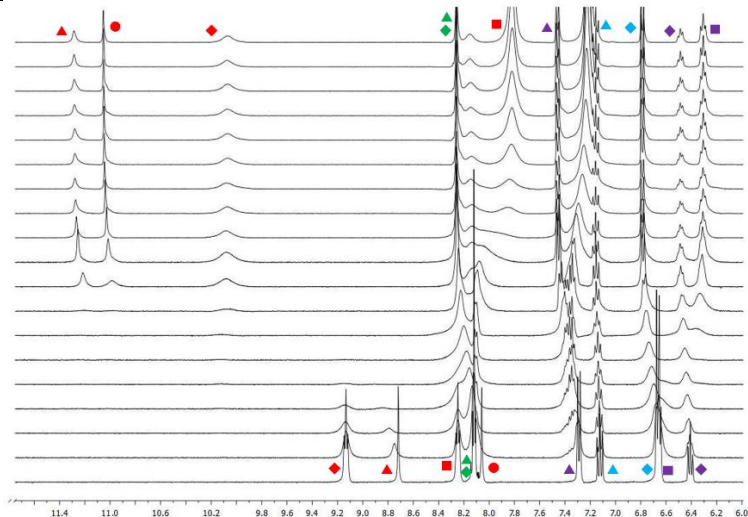
Anion	C_{ligandu} [M]	C_{anionu} [M]	K_a [M^{-1}]	$\Delta\delta_{\text{max}}$ [ppm]			
				NH \blacktriangle	NH \bullet	NH \blacksquare	NH \blacklozenge
AcO^-	0,01055	0,28191	7244	2,75	2,66	-0,22	0,89
BzO^-	0,01055	0,28879	$^{-b}$	$\geq 2,99$	$\geq 2,56$	$\leq -0,37$	$\geq 0,94$
H_2PO_4^-	0,01055	0,27984	$^{-b}$	$\geq 2,89$	$\geq 1,70$	$\leq 0,30$	$\geq 1,49$



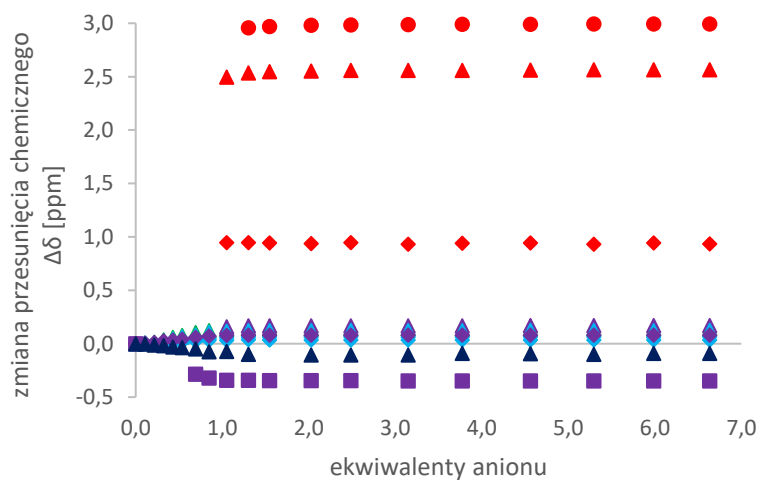
Zmiana przesunięcia sygnałów ^1H NMR dla TBA-AcO



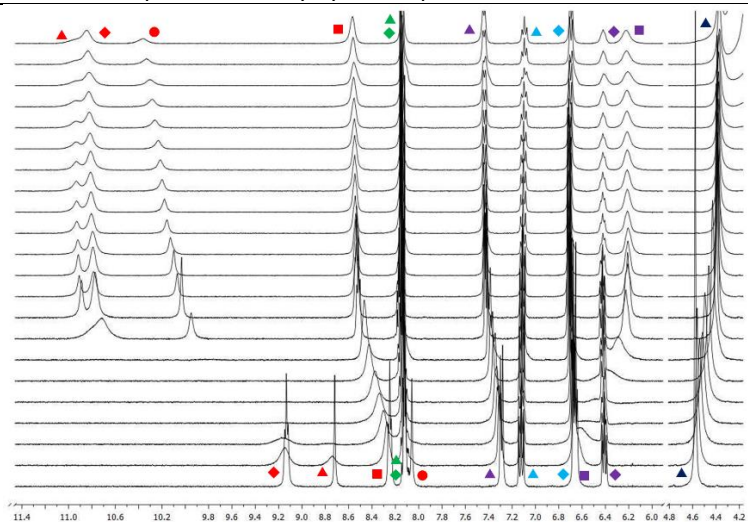
Dopasowane krzywe kompleksowania dla TBA-AcO



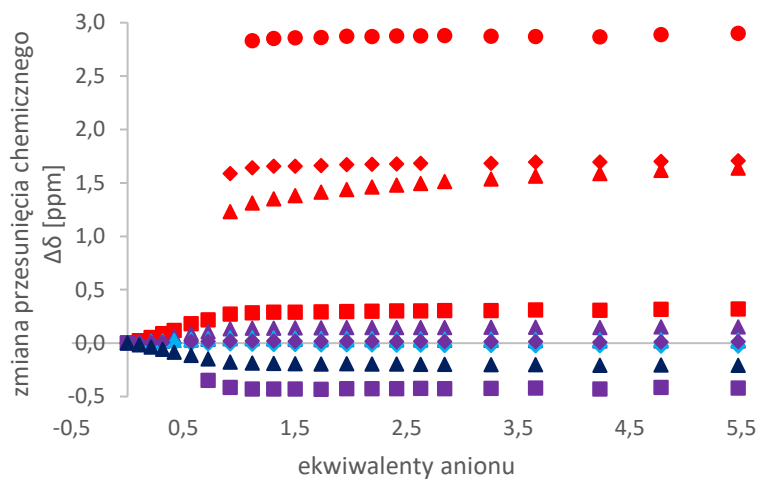
Zmiana przesunięcia sygnałów ^1H NMR dla TBA-BzO



Brak dopasowania krzywych kompleksowania dla TBA-BzO



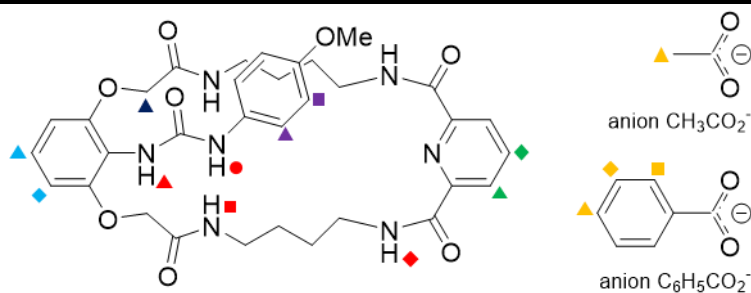
Zmiana przesunięcia sygnałów ^1H NMR dla TBA- H_2PO_4



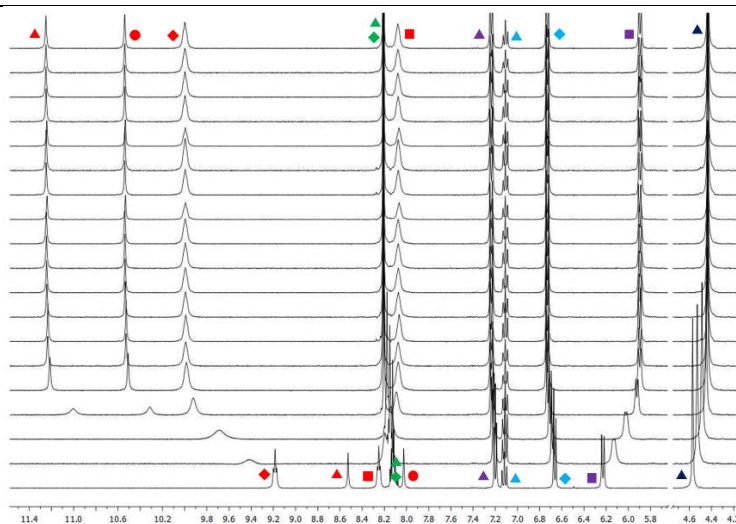
Brak dopasowania krzywych kompleksowania dla TBA-H₂PO₄

^a Globalne stałe kompleksowania zostały wyznaczone za pomocą programu HypNMR2008; maksymalne przesunięcia podane są dla pierwszej stałej kompleksowania – K_1 ; ^b wyznaczenie wiarygodnej stałej trwałości nie było możliwe z powodu złożonego modelu kompleksowania.

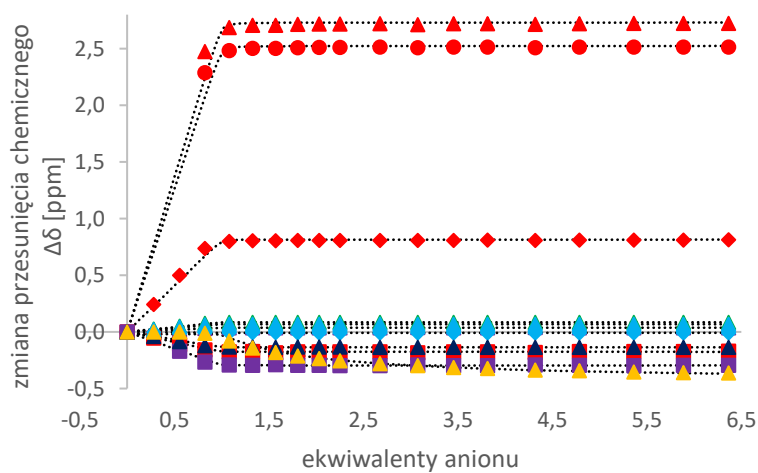
Tabela 5.62. Dane miareczkowania ^1H NMR receptora **3.45** w $\text{DMSO-}d_6 + 0,5\% \text{H}_2\text{O}^a$



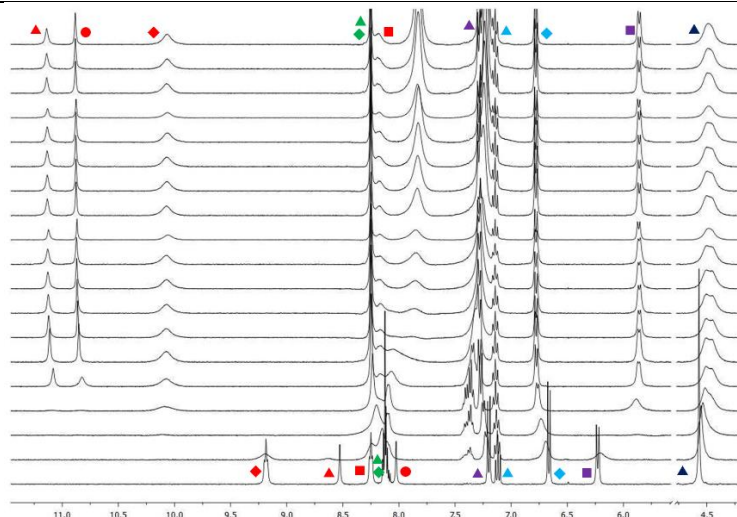
Anion	C_{ligandu} [M]	C_{anionu} [M]	K_a [M^{-1}]	$\Delta\delta_{\text{max}}$ [ppm]			
				NH \blacktriangle	NH \bullet	NH \blacksquare	NH \blacklozenge
AcO^-	0,01493	0,25803	>10000	2,83	2,63	-0,23	0,91
BzO^-	0,01493	0,24926	$^{-b}$	$\geq 2,85$	$\geq 2,61$	$\leq -0,08$	$\geq 0,89$
H_2PO_4^-	0,01521	0,23995	2078	1,68	1,56	0,35	1,21



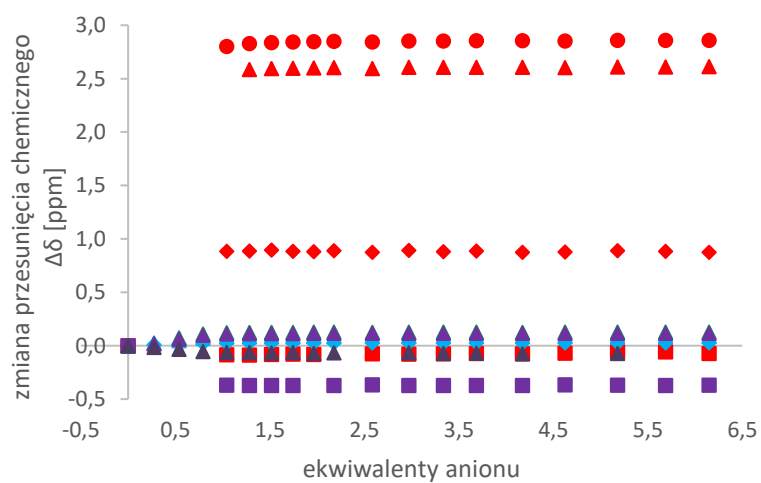
Zmiana przesunięcia sygnałów ^1H NMR dla TBA-AcO



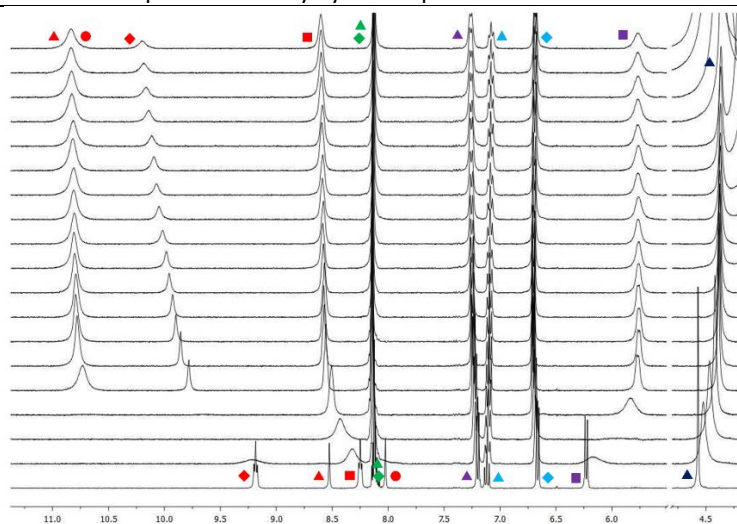
Dopasowane krzywe kompleksowania dla TBA-AcO



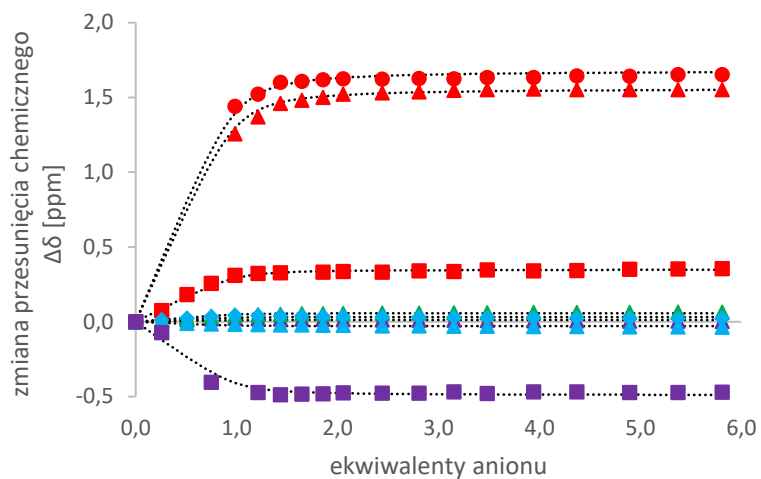
Zmiana przesunięcia sygnałów ^1H NMR dla TBA-BzO



Brak dopasowania krzywych kompleksowania dla TBA-BzO



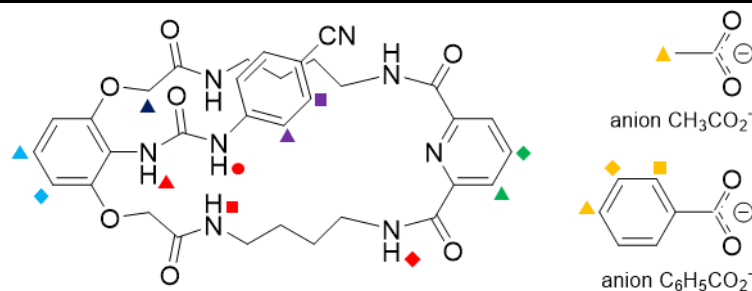
Zmiana przesunięcia sygnałów ^1H NMR dla TBA- H_2PO_4



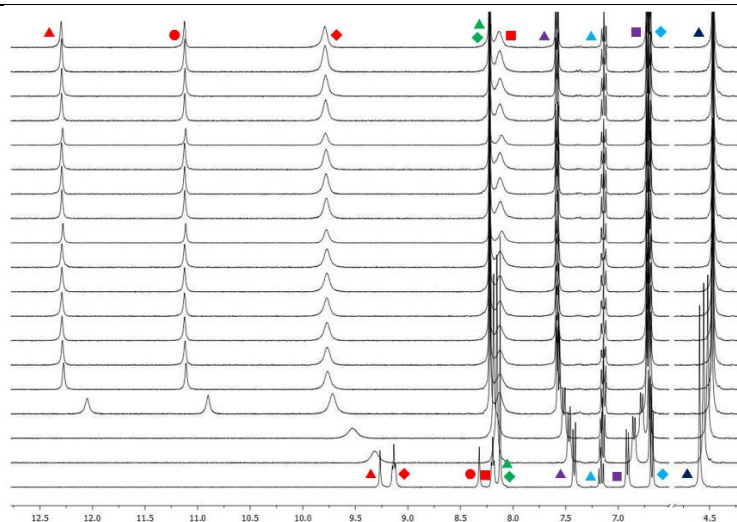
Dopasowane krzywe kompleksowania dla TBA-H₂PO₄

^a Globalne stałe kompleksowania zostały wyznaczone za pomocą programu HypNMR2008; maksymalne przesunięcia podane są dla pierwszej stałej kompleksowania – K_1 ; ^b wyznaczenie wiarygodnej stałej trwałości nie było możliwe z powodu złożonego modelu kompleksowania.

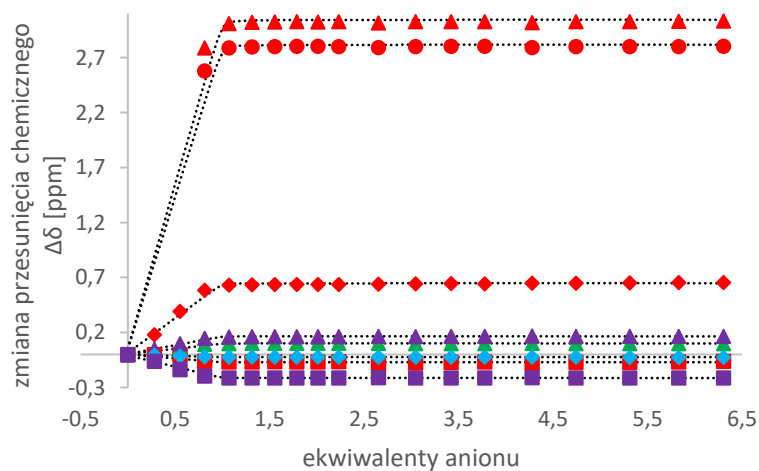
Tabela 5.63. Dane miareczkowania ^1H NMR receptora **3.47** w $\text{DMSO-}d_6 + 0,5\% \text{H}_2\text{O}^a$



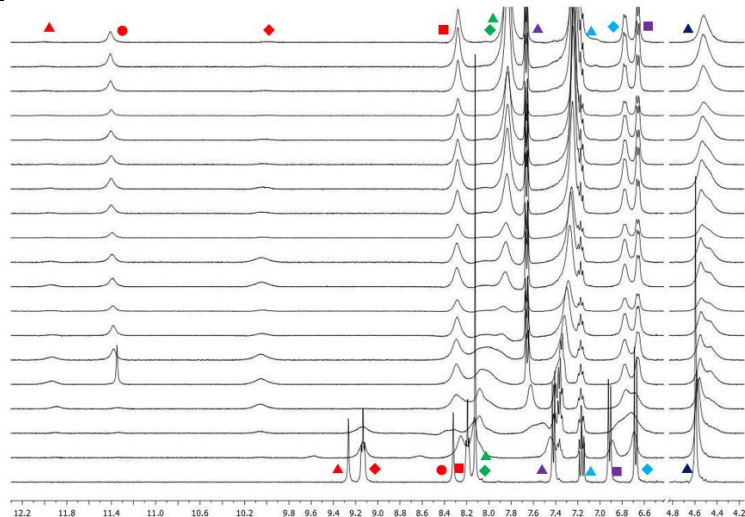
Anion	C_{ligandu} [M]	C_{anionu} [M]	K_a [M^{-1}]	$\Delta\delta_{\text{max}}$ [ppm]			
				NH \blacktriangle	NH \bullet	NH \blacksquare	NH \blacklozenge
AcO^-	0,01522	0,26035	>10000	2,87	2,75	-0,21	0,69
BzO^-	0,01522	0,24307	>10000	- ^b	2,15	0,01	- ^b
H_2PO_4^-	0,01564	0,24179	8302	- ^b	- ^b	0,31	1,59



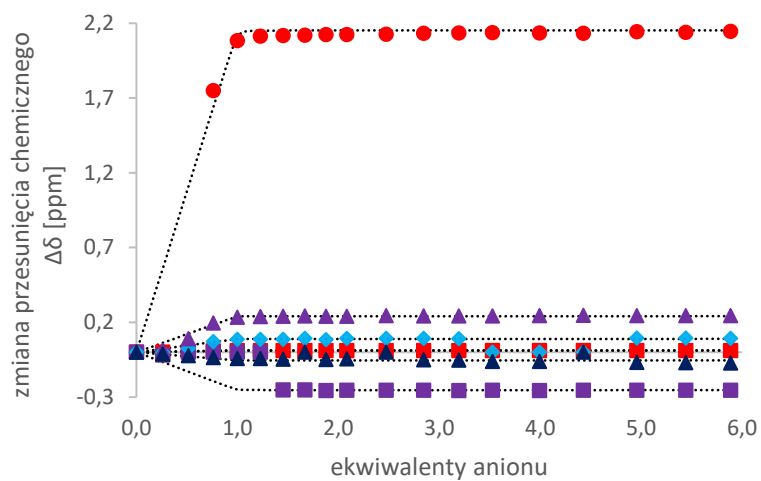
Zmiana przesunięcia sygnałów ^1H NMR dla TBA-AcO



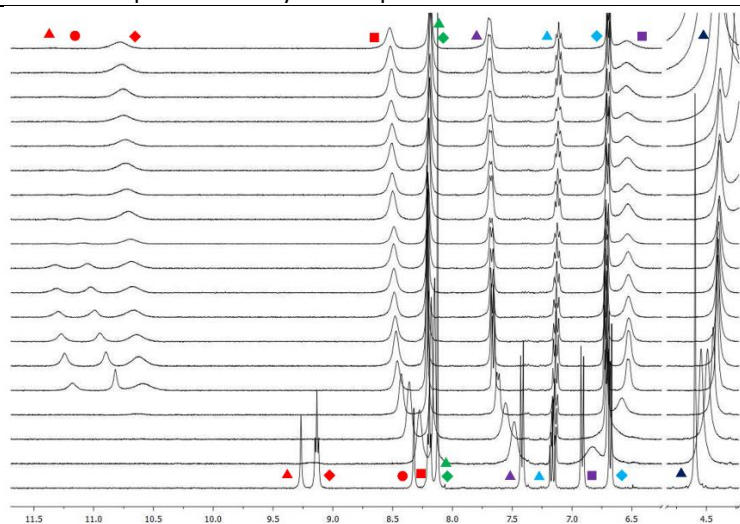
Dopasowane krzywe kompleksowania dla TBA-AcO



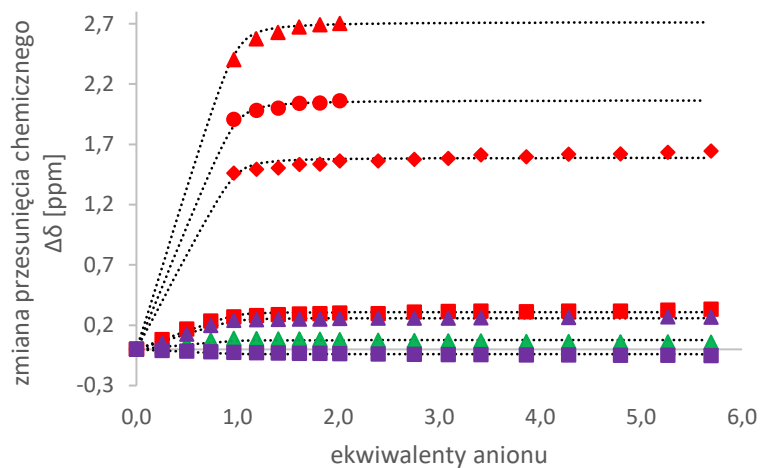
Zmiana przesunięcia sygnałów ^1H NMR dla TBA-BzO



Dopasowane krzywe kompleksowania dla TBA-BzO



Zmiana przesunięcia sygnałów ^1H NMR dla TBA- H_2PO_4



Dopasowane krzywe kompleksowania dla TBA-H₂PO₄

^a Globalne stałe kompleksowania zostały wyznaczone za pomocą programu HypNMR2008; maksymalne przesunięcia podane są dla pierwszej stałej kompleksowania – K_1 ; ^b sygnał protonu zanika w czasie miareczkowania – inne dane eksperymentalne wskazują na wolną wymianę (w skali czasu NMR) pomiędzy formą skompleksowaną i wolną.

6. LITERATURA CYTOWANA

- 1 C. J. Pedersen, *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 7017–7036.
- 2 L. A. Singer and D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, *85*, 1080–1084.
- 3 B. Dietrich, J. M. Lehn and J. P. Sauvage, *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 2885–2888.
- 4 B. Dietrich, J. M. Lehn and J. P. Sauvage, *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 2889–2892.
- 5 J. M. Lehn, *Angew. Chemie Int. Ed. English*, **1988**, *27*, 89–112.
- 6 D. J. Cram, *Angew. Chemie Int. Ed. English*, **1988**, *27*, 1009–1020.
- 7 C. J. Pedersen, *Angew. Chemie Int. Ed. English*, **1988**, *27*, 1021–1027.
- 8 C. J. Pedersen, *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 2495–2496.
- 9 D. J. Cram and R. H. Bauer, *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, *81*, 5971–5977.
- 10 G. W. Gokel and D. J. Cram, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1973**, *92*, 481–482.
- 11 D. J. Cram and J. M. Cram, *Science*, **1974**, *183*, 803–809.
- 12 J. M. Lehn, *Pure Appl. Chem.*, **1978**, *50*, 871–892.
- 13 K. Bowman-James, A. Bianchi and E. García-España, *Anion Coordination Chemistry*, Wiley-VCH, **2012**.
- 14 P. A. Gale, *Coord. Chem. Rev.*, **2001**, *213*, 79–128.
- 15 C. R. Bondy and S. J. Loeb, *Coord. Chem. Rev.*, **2003**, *240*, 77–99.
- 16 K. Bowman-James, *Acc. Chem. Res.*, **2005**, *38*, 671–678.
- 17 P. A. Gale, S. E. García-Garrido and J. Garric, *Chem. Soc. Rev.*, **2008**, *37*, 151–190.
- 18 C. Caltagirone and P. A. Gale, *Chem. Soc. Rev.*, **2009**, *38*, 520–563.
- 19 P. A. Gale and T. Gunnlaugsson, *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, *39*, 3746–3771.
- 20 M. Wenzel, J. R. Hiscock and P. A. Gale, *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, *41*, 480–520.
- 21 M. Cametti and K. Rissanen, *Chem. Soc. Rev.*, **2013**, *42*, 2016–2038.
- 22 P. A. Gale, N. Busschaert, C. J. E. Haynes, L. E. Karagiannidis and I. L. Kirby, *Chem. Soc. Rev.*, **2014**, *43*, 205–241.
- 23 A. Szumna, Praca Doktorska, Instytut Chemii Organicznej PAN, Warszawa, **2001**.
- 24 M. Chmielewski, Praca Doktorska, Instytut Chemii Organicznej PAN, Warszawa, **2003**.
- 25 J. Kalisiak, Praca Doktorska, Instytut Chemii Organicznej PAN, Warszawa, **2004**.
- 26 M. Pawlak, Praca Doktorska, Instytut Chemii Organicznej PAN, Warszawa, **2007**.
- 27 A. Sobczuk, Praca Doktorska, Instytut Chemii Organicznej PAN, Warszawa, **2008**.
- 28 K. Dąbrowa, Praca Doktorska, Instytut Chemii Organicznej PAN, Warszawa, **2013**.

- 29 P. Duszewski, Praca Doktorska, Instytut Chemii Organicznej PAN, Warszawa, **2015**.
- 30 P. Piątek, Praca Doktorska, Uniwersytet Warszawski, Warszawa, **1999**.
- 31 K. Dąbrowa, M. Pawlak, P. Duszewski and J. Jurczak, *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 6298–6301.
- 32 G. W. Gokel, D. M. Dishong and C. J. Diamond, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1980**, 1053–1054.
- 33 V. Gatto, K. Arnold, A. Viscariello, S. Miller, C. Morgan and G. Gokel, *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 5373–5384.
- 34 P. Ruggli, **1912**, *392*, 92–100.
- 35 B. Dietrich, J. P. Sauvage, J. Blanzat and J. M. Lehn, *Tetrahedron*, **1973**, *29*, 1629–1645.
- 36 B. Dietrich, J. P. Sauvage and J. M. Lehn, *Tetrahedron*, **1973**, *29*, 1647–1658.
- 37 V. Amendola, L. Fabbrizzi and L. Mosca, *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, *39*, 3889–3915.
- 38 H. Okino, Y. Kuroda and I. Tabushi, *Tetrahedron Lett.*, **1976**, *48*, 4339–4342.
- 39 H. Kato, Y. Taniguchi and I. Tabushi, *Tetrahedron Lett.*, **1977**, *12*, 1049–1052.
- 40 S. Kasprzyk, P. Sałański, T. Stankiewicz and J. Jurczak, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1991**, 956–957.
- 41 T. Stankiewicz, P. Sałański, S. Kasprzyk and P. Lipkowski, *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 1478–1488.
- 42 D. Gryko, Praca Doktorska, Instytut Chemii Organicznej PAN, Warszawa, **1997**.
- 43 T. Asano and W. J. Le Noble, *Chem. Rev.*, **1978**, *78*, 407–489.
- 44 J. Jurczak and R. Ostaszewski, *J. Incl. Phenom.*, **1987**, *5*, 553–561.
- 45 J. Jurczak and M. Pietraszkiewicz, *Top. Curr. Chem.*, **1986**, *130*, 183–204.
- 46 J. Jurczak and R. Ostaszewski, *J. Coord. Chem.*, **1992**, *27*, 201–214.
- 47 R. Ostaszewski, P. Sałański, T. Stankiewicz and J. Jurczak, *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 1471–1477.
- 48 T. Zieliński, M. Achmatowicz and J. Jurczak, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2002**, *13*, 2053–2059.
- 49 F. Diederich and P. Stang, *John Wiley Sons*, **2008**.
- 50 D. H. Busch, *React. Coord. Ligands*, **1962**, *37*, 1–18.
- 51 G. W. Gokel and S. H. Korzeniowski, *Macrocyclic Polyether Syntheses*, **1982**.
- 52 T. R. Kelly, G. J. Bridger and C. Zhao, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 8024–8034.
- 53 M. C. Thompson and D. H. Busch, *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, *84*, 1762–1763.
- 54 J. C. Curry and D. H. Busch, *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, *86*, 592–594.
- 55 M. S. Nelson, V. C. Knox, M. McCann and M. G. B. Drew, *J. Chem. Soc. Dalt. Trans.*, **1981**, 1669–1677.
- 56 S. Kulstad and L. Å. Malmsten, *Tetrahedron*, **1980**, *36*, 521–523.
- 57 S. Kulstad and L. Å. Malmsten, *Acta Chem. Scand. B*, **1979**, *33*, 469–474.
- 58 S. Kulstad and L. Å. Malmsten, *Tetrahedron Lett.*, **1980**, *21*, 643–646.

- 59 A. González-Álvarez, I. Alfonso, F. López-Ortiz, Á. Aguirre, S. García-Granda and V. Gotor, *European J. Org. Chem.*, **2004**, 1117–1127.
- 60 E. A. Katayev, G. D. Pantos, M. D. Reshetova, V. N. Khrustalev, V. M. Lynch, Y. A. Ustynyuk and J. L. Sessler, *Angew. Chemie - Int. Ed.*, **2005**, *44*, 7386–7390.
- 61 M. Bru, I. Alfonso, M. I. Burguete and S. V. Luis, *Angew. Chemie - Int. Ed.*, **2006**, *45*, 6155–6159.
- 62 O. D. Fox, T. D. Rolls, M. G. B. Drew and P. D. Beer, *Chem Commun*, **2001**, 1632–1633.
- 63 C. A. Schalley (Ed), *Analytical Methods in Supramolecular Chemistry*, **2012**.
- 64 A. R. Voth, P. Khuu, K. Oishi and P. S. Ho, *Nat. Chem.*, **2009**, *1*, 74–79.
- 65 E. Arunan, G. R. Desiraju, R. A. Klein, J. Sadlej, S. Scheiner, I. Alkorta, D. C. Clary, R. H. Crabtree, J. J. Dannenberg, P. Hobza, H. G. Kjaergaard, A. C. Legon, B. Mennucci and D. J. Nesbitt, *Pure Appl. Chem.*, **2011**, *83*, 1619–1636.
- 66 E. Arunan, G. R. Desiraju, R. a. Klein, J. Sadlej, S. Scheiner, I. Alkorta, D. C. Clary, R. H. Crabtree, J. J. Dannenberg, P. Hobza, H. G. Kjaergaard, A. C. Legon, B. Mennucci and D. J. Nesbitt, *Pure Appl. Chem.*, **2011**, *83*, 1637–1641.
- 67 J. M. Lehn, *Supramolecular Chemistry. 1 ed*, **1995**.
- 68 E. Weber and J. Ahrendta, **1986**, 467–469.
- 69 G. W. Gokel, L. J. Barbour, S. L. De Wall and E. S. Meadows, *Coord. Chem. Rev.*, **2001**, *222*, 127–154.
- 70 C. Ilioudis, D. Tocher and J. Steed, **2004**, 12395–12402.
- 71 Y. S. Rosokha, S. V. Lindeman, S. V. Rosokha and J. K. Kochi, *Angew. Chemie - Int. Ed.*, **2004**, *43*, 4650–4652.
- 72 C. A. Hunter and J. K. M. Sanders, *Epoch*, **1990**, *112*, 5525–5534.
- 73 R. G. Gonnade, M. S. Shashidhar and M. M. Bhadbhade, *J. Indian Inst. Sci.*, **2007**, *87*, 149–165.
- 74 C. Bleiholder, D. B. Werz, H. Köppel and R. Gleiter, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 2666–2674.
- 75 S. Jaksch, F. F. Da Silva, S. Denifl, O. Echt, T. D. Märk and P. Scheier, *Chem. - A Eur. J.*, **2009**, *15*, 4190–4194.
- 76 V. Swali, G. J. Langley and M. Bradley, *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **1999**, *3*, 337–341.
- 77 G. Siuzdak and J. Kathleen Lewis, *Biotechnol. Bioeng.*, **1998**, *61*, 127–134.
- 78 P. A. Brady, R. P. Bonar-Law, S. J. Rowan, C. J. Suckling and J. K. M. Sanders, *Chem. Commun.*, **1996**, 319–320.
- 79 I. Huc and J. M. Lehn, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **1997**, *94*, 2106–2110.
- 80 R. B. Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, *85*, 2149–2154.
- 81 R. L. Letsinger and V. Mahadevan, *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, *414*, 3526–3527.
- 82 S. W. Kaldor, M. G. Siegel, J. E. Fritz, B. A. Dressman and P. J. Hahn, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 7193–7196.
- 83 B. A. Bunin and J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 10997–10998.
- 84 Á. Furka, F. Sebestyén, M. Asgedom and G. Dibó, *Int. J. Pept. Protein Res.*, **1991**, *37*, 487–493.

- 85 M. Pittelkow, R. Lewinsky and J. B. Christensen, *Org. Synth.*, **2007**, *84*, 209–214.
- 86 D. M. Shendage, R. Frohlich and G. Haufe, *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 3675–3678.
- 87 K. Dąbrowa, M. Ceborska and J. Jurczak, *Cryst. Growth Des.*, **2014**, *14*, 4906–4910.
- 88 L. Fielding, *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 6151–6170.
- 89 C. Frassinetti, L. Alderighi, P. Gans, A. Sabatini, A. Vacca and S. Ghelli, *Anal. Bioanal. Chem.*, **2003**, *376*, 1041–1052.
- 90 W. L. E. Armarego, C. Li and L. Chai, *Purification of Laboratory Chemicals, Fifth Edition*, **2003**.



B. Org. 394/17

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.394/17



90000000195464