

PRACA
DOKTORSKA

DAWID LICHOSYT

**POCHODNE AZULENU JAKO BLOKI
BUDULCOWE W KONSTRUKCJI
SELEKTYWNYCH RECEPTORÓW ANIONÓW**

A-21-6

K-c-125

K-g-152

K-c-124

K-c-123

Praca doktorska przedłożona
Radzie Naukowej
Instytutu Chemii Organicznej
Polskiej Akademii Nauk

Promotor:
Prof. dr hab. Janusz Jurczak

WARSZAWA 2018

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.401/18



30000000132405



B. Org. 401/18

Panu Profesorowi Januszowi Jurczakowi
dziękuję za umożliwienie wykonania tej pracy,
okazaną wyrozumiałość, cierpliwość oraz opiekę
naukową.

Dr Pawłowi Dydio serdecznie dziękuję za przekazaną wiedzę i umiejętności, oraz bezcenną pomoc.

Mgr Sylwii Wasilek, dziękuję za to, że wielokrotnie wyręczała mnie w żmudnych obowiązkach.

Wszystkim Kolegom i Koleżankom z Zespołu dziękuję za pomoc i wspaniałą atmosferę.

Moim Bliskim za cierpliwość okazaną w trakcie przygotowania tej pracy.

Pracę dedykuję mojej Mamie

Wyniki badań opisanych w niniejszej pracy zostały zawarte w dwóch artykułach:

Lichosyt, D.; Wasilek, S.; Dydio, P.; Jurczak, J. *The influence of binding site geometry on anion binding selectivity: a case study of macrocyclic receptors built on an azulene skeleton*, (wstępnie zaakceptowana w *Chem. Eur. J.*)

Lichosyt, D.; Dydio, P.; Jurczak, J., *Azulene-Based Macrocyclic Receptors for Recognition and Sensing of Phosphate Anions*, *Chem. Eur. J.*, 2016, 22 (49), s. 17673–17680.

Pozostałe publikacje:

Lichosyt, D.; Zhang, Y.; Dydio, P., *Reversible Creation of Non-Inherent Reactivity in Catalytic Organic Synthesis*, (w recenzji)

Dabrowa, K.; Ulatowski, F.; Lichosyt, D.; Jurczak, J., *Catching the chloride: searching for non-Hofmeister selectivity behavior in systematically varied polyamide macrocyclic receptors*, *Org. Biomol. Chem.*, 2017, 15, 5927–5942

Lichosyt, D.; Wasilek, S.; Jurczak, J., *Exploring the Chiral Recognition of Carboxylates by C2-Symmetric Receptors Bearing Glucosamine Pendant Arms*, *J. Org. Chem.*, 2016, 81 (17), s. 7342–7348.

Ulatowski, F.; Lichosyt, D.; Jurczak, J., 2015 *Introducing a Static Receptor to Compete with a Dynamic Combinatorial Library in Template Binding*, *Org. Biomol. Chem.*, 2015, 13 (42): s. 10451–10455.

Dydio, P.; Lichosyt, D.; Zieliński, T.; Jurczak, J. *7,7'-Diamino-2,2'-diindolylmethane: a Building Block for Highly Efficient and Selective Anion Receptors Studies in Solution and in the Solid State.*, *Chem. Eur. J.*, 2012, 18, 13686-13701.

Dydio, P.; Lichosyt, D.; Jurczak, J. *Amide- and urea-functionalized pyrroles and benzopyrroles as synthetic, neutral anion receptors*. *Chem. Soc. Rev.*, 2011, 40, 2971-2985.

Jurczak, J.; Chmielewski, M. J.; Dydio, P.; Lichosyt, D.; Ulatowski, F.; Zieliński, T., 2011 *Benzopyrrole Derivatives as Effective Anion Receptors in Highly Competitive Solvents*. *Pure Appl. Chem.*, 2011, 83, s. 1543–1554.

Zaprezentowane badania były współfinansowane ze środków projektów:

Diamentowy Grant (DI2011 014141) przyznany przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego na projekt pt. „Projektowanie, synteza, analiza strukturalna i badania właściwości kompleksujących makrocyklicznych receptorów anionów”

Stypendium Etiuda (2016/20/T/ST5/00494), na projekt pt. „Pochodne azulenu jako bloki budulcowe w konstrukcji selektywnych receptorów anionów”.

Streszczenie Rozprawy Doktorskiej

Celem przedstawionej pracy jest synteza i badania właściwości kompleksotwórczych nowych klas receptorów anionów o makrocyclicznej strukturze. Receptory te zbudowane są m.in. z jednostek azulenu, odpowiednio wyposażonych w donory wiązań wodorowych w postaci grup amidowych. Szkielet azulenu został wybrany jako blok budulcowy, ze względu na jego unikatową geometrię, wewnętrzny moment dipolowy oraz efektywny chromofor. Wszystkie te elementy jak dotąd nie zostały w pełni wykorzystane w chemii supramolekularnej anionów. Przeprowadzone w ramach rozprawy doktorskiej badania miały na celu: (i) zaprojektowanie efektywnych klas receptorów, wykorzystujących potencjał azulenu; (ii) opracowanie dogodnych metod syntezy, umożliwiających łatwy dostęp do modelowych receptorów i ich kolejnych, ulepszonych generacji; (iii) szczegółową ewaluację właściwości kompleksotwórczych receptorów z modelowymi anionami, poprzez badanie kompleksów receptor-anion zarówno w roztworze, jak i w fazie stałej. Zaprojektowane receptory wykazują zróżnicowaną geometrię miejsca wiążącego, co z założenia daje wgląd w relacje struktury badanych związków z trwałością tworzonych przez nie kompleksów i względną selektywnością z poszczególnymi anionami. Jak wspomniałem, azulen jest silnym chromoforem, dlatego też kolejnym zadaniem badawczym była ocena możliwości jego zastosowania do konstrukcji optycznych sensorów na aniony, pozwalających na szybką i łatwą ich detekcję.

Wyniki zaprezentowane w części Badań własnych wykazały korelacje geometrii centrum wiążącego względem efektywności i selektywności kompleksowania modelowych receptorów. Badania te ukazały jak racjonalna konstrukcja receptorów o pozornie zbliżonej strukturze prowadzi do drastycznych zmian ich właściwości w zależności od użytych azulenowych bloków budulcowych. Receptory zbudowane na „szerokim” bloku budulcowym (1,3-diamidowe pochodne azulenu) selektywnie wiążą aniony fosforanowe, z kolei receptory zbudowane na „wąskim” bloku budulcowym (5,7-diamidowe pochodne azulenu) wykazują silne powinowactwo do małych anionów chlorkowych. Konkluzje te poparte zostały szczegółowymi badaniami receptorów, zarówno w roztworze jak i w fazie stałej. Rezultaty tych badań doprowadziły zatem do pogłębienia wiedzy o mechanizmach rozpoznania anionów, szeroko występujących w układach biologicznych i licznych procesach angażujących anionowe indywidua w chemii, co stanowiło nadrzędny cel rozprawy doktorskiej. Uzyskana wiedza pozwala na zaprojektowanie złożonych receptorów kolejnych generacji o ulepszonej efektywności i selektywności. W szerszym kontekście, prowadzone badania przyczyniają się do racjonalnego projektowania bardziej zaawansowanych systemów supramolekularnych.

Summary of Ph.D. Thesis

The aim of this Ph.D. thesis was the synthesis and investigation of anion binding properties of new classes of anion receptors with a macrocyclic structure. These receptors are built of azulene units equipped with amide hydrogen bond donors. The azulene skeleton has been chosen as a building block due to its unique properties: geometry, internal dipole moment and a built-in chromophore. All these elements so far have not been fully exploited in the supramolecular chemistry of anions. The research carried out as part of the doctoral thesis was specifically aimed at: (i) designing effective classes of receptors using the potential of azulene; (ii) development of convenient synthetic methods that enable for an easy access to model receptors and their further generations; (iii) a detailed evaluation of the complex forming properties of receptors with model anions, by studying receptor-anion complexes in solution as well as in the solid phase. Considering that the designed receptors contain the binding sites of different geometries, the study gives insight the relationship between the structure of the designed compounds and the effectivity and selectivity of anion complexation. Moreover, the azulene moiety is a strong chromophore, therefore the next research task was to evaluate its potential in the construction of optical sensors for anions, allowing for their quick and easy detection. The results presented in the own research section showed correlations of the binding site geometry with the efficiency and the selectivity of complexation of the model receptors. These studies demonstrate that, despite their structural similarity, the designed receptors offer varied properties in terms of their selectivity and affinity for anion binding, depending on the azulene building blocks used. Receptors containing the "broad" building block – that is, 1,3-diamide derivatives of azulene – selectively bind to large phosphate anions, while receptors containing the "narrow" building block – that is, 5,7-diamide derivatives of azulene – selectively bind to small chloride anions. These conclusions were supported by detailed studies of receptors, both in solution and in the solid phase. The results of these studies provided the detailed insight into the mechanisms of anion recognition, commonly occurring in biological systems and numerous processes involving anionic individuals in chemistry, which was the overarching goal of the doctoral dissertation. The acquired knowledge enables to design new generations of anion receptors with target efficiency and selectivity, required for practical applications. In a broader context, the research carried out contributes to the rational design of more advanced supramolecular systems.

Wykaz stosowanych skrótów

Ac	– acetyl
aq	– roztwór wodny
B3LYP	– potencjał korelacyjno-wymienny Becka oraz Lee-Yang-Parr
BOC	– <i>tert</i> -butoksykarbonyl
<i>t</i> -Bu	– <i>tert</i> -butyl
DBU	– 1,8-diazabicyklo(5.4.0)undek-7-en
DCM	– chlorek metylenu
DFT	– teoria funkcjonałów gęstości (ang. density functional theory)
DMF	– N,N'-dimetyloformamid
DMSO	– dimetylosulfotlenek
EQUIV	– ekwiwalent
ESI	– jonizacja typu elektrosprej (ang. ElectroSpray Ionisation)
HBTU	– heksafluorofosforan 2-(1H-benzotriazol-1-ilo)-1,1,3,3-tetrametylouroniowy
HR MS	– wysokorozdzielcza spektrometria mas
K_a	– stała trwałości kompleksu
Me	– grupa metylowa
MS	– spektrometria mas
NOE	– jądrowy efekt Overhausera
NMR	– spektroskopia magnetycznego rezonansu jądrowego
Ph	– grupa fenyłowa
RAS	– rentgenowska analiza strukturalna
ROESY	– spektroskopia NOE w rotującym układzie współrzędnych
TEA	– trietyloamina
TBA	– kation tetra- <i>n</i> -butyloamoniowy
TFA	– kwas trifluorooctowy
TLC	– chromatografia cienkowarstwowa



Spis treści

1. Założenia i cel pracy	17
2. Część literaturowa.....	22
2.1 Wprowadzenie	22
2.2 Szereg Hofmeistera	23
2.3 Kryteria wyboru omówionych receptorów i badanych anionów	25
2.4 Amidowe receptory acykliczne.....	27
2.5 Receptory makrocykliczne	29
2.6 ‘Niedomknięte’ kryptandy.....	36
2.7 Kryptandy	38
2.8 Podsumowanie	41
3. Badania własne	44
3.1 Wprowadzenie	44
3.2 Receptory makrocykliczne zawierające azulen podstawiony w pierścieniu 5-członowym.47	
3.2.1 Analiza retrosyntetyczna.....	47
3.2.2 Synteza.....	50
3.2.3 Badania strukturalne	52
3.2.4 Badania właściwości kompleksotwórczych w roztworze	63
3.2.5 Krótkie podsumowanie	69
3.3 Receptory makrocykliczne zawierające azulen podstawiony w pierścieniu 7-członowym.69	
3.3.1 Analiza retrosyntetyczna.....	69
3.3.2 Synteza.....	70
3.3.3 Badania strukturalne	72
3.3.4 Badania właściwości kompleksotwórczych w roztworze	79
3.3.5 Krótkie podsumowanie	80
3.4 Analiza porównawcza receptorów	81
4. Podsumowanie i wnioski.....	89
5. Część doświadczalna.....	91
5.1 Synteza	91
5.1.1 Uwagi ogólne	91
5.1.2 Syntezy receptorów i substratów do ich syntezy.....	92

5.2 Miareczkowania pod kontrolą ^1H NMR.....	103
5.2.1 Uwagi ogólne	103
5.2.2 Miareczkowania w mieszaninie DMSO- d_6 z dodatkiem 0,5% H_2O	103
5.2.3 Miareczkowania w mieszaninie DMSO- d_6 z dodatkiem 5% H_2O	105
5.2.4 Miareczkowania w mieszaninie DMSO- d_6 z dodatkiem 10% MeOH- d_3	109
5.2.5 Miareczkowania w mieszaninie DMSO- d_6 z dodatkiem 25% MeOH- d_3	119
5.3 Eksperymenty pod kontrolą UV/Vis	132
5.3.1 Uwagi ogólne	132
5.3.2 Zmiany w widmach UV / Vis receptorów po dodaniu anionów	133
5.4 Dane krystalograficzne	134
5.4.1 Uwagi ogólne	134
5.4.2 Dane eksperymentalne	135
5.5 Pomiary ROESY NMR	143
6. Cytowana literatura	145

1. Założenia i cel pracy

Procesy kompleksowania anionów są ważnym zagadnieniem chemii supramolekularnej ze względu na rolę jaką pełnią te ostatnie w wielu fundamentalnych procesach w chemii, biologii i ochronie środowiska.^[1-3] Liczne prace przeglądowe i monografie dotyczące problematyki receptorów anionów, które ukazały się w ostatnim czasie, demonstrują duże i aktualne zainteresowanie badaczy tą tematyką.^[4-10] Kompleksowanie anionów przez receptory o precyzyjnie określonych właściwościach otwiera drogę do ich zastosowań np. w medycynie i farmacji,^[11-12] katalizie,^[13-15] i procesach transportowych.^[16-18] Czyni to zasadnym zbadanie i zrozumienie fundamentalnych procesów dotyczących tworzenia kompleksów receptor-anion, co powinno pozwolić na projektowanie i syntezę receptorów o ściśle zaplanowanych właściwościach. Szczególnie obiecujące wydają się receptory makrocykliczne, posiadające ograniczoną swobodę konformacyjną, które odpowiednio zaprojektowane wykazują zwiększoną efektywność i selektywność w stosunku do ich acyklicznych analogów.^[19-24] Mimo doniesień literaturowych,^[25-28] prezentujących syntezę i ewaluację właściwości stosunkowo efektywnych i selektywnych receptorów anionów, wciąż praktycznie niemożliwe jest przewidzenie ich właściwości kompleksotwórczych przed wykonaniem syntezy oraz czasochłonnej i kosztownych badań. Wynika to z faktu, że często nawet niewielkie zmiany w strukturze receptorów mają znaczny wpływ na ich właściwości kompleksotwórcze.^[29-32] Wskazuje to na deficyt prac o podstawowym charakterze, mających na celu określenie czynników strukturalnych wpływających na selektywność modelowych receptorów oraz trwałość tworzonych przez nie kompleksów. Omawiane powyżej aspekty chemii supramolekularnej anionów czynią zasadnym prowadzenie intensywnych badań z użyciem modelowych receptorów, celem pełnego zrozumienia procesu kompleksowania gość-gospodarz.

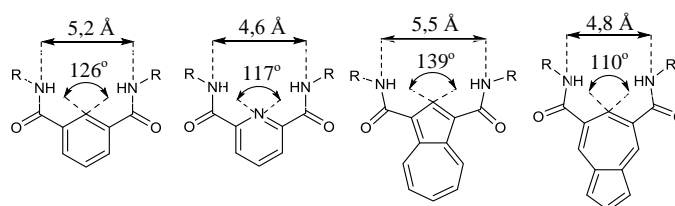
We wczesnym rozwoju tego nurtu chemii supramolekularnej włączyły się dwie nasze grupy badawcze działające w Instytucie Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk i na Wydziale Chemii Uniwersytetu Warszawskiego. Początkowo, moi poprzednicy zajmowali się głównie rozpoznaniem prostych anionów przez zaprojektowane i otrzymane w naszych laboratoriach acykliczne i makrocykliczne receptory. W wyniku tych badań powstało kilka prac doktorskich (autorstwa Agnieszki

Szumnej,^[33] Michała Chmielewskiego,^[34] Tomasza Zielińskiego,^[35] Marcina Pawlaka,^[36] Adama Sobczuka^[37] i Kajetana Dąbrowy^[38]), których celem było gruntowne zbadanie właściwości kompleksujących aniony przez otrzymane receptory i znalezienie prawidłowości ułatwiających projektowanie jeszcze bardziej skutecznych receptorów na aniony. Zagadnienia te okazały się kluczowe dla naszych późniejszych badań związanych z rozpoznaniem chiralnym, które zaowocowały kolejnymi ważnymi pracami doktorskimi (autorstwa Filipa Ulatowskiego,^[39] Agnieszki Sadowskiej-Kuzioły,^[40] Jarosława Grandy^[41] i Pauliny Hamankiewicz^[41]).

Z wymienionych powyżej prac doktorskich moich poprzedników, na szczególną uwagę zasługuje ta autorstwa Tomasza Zielińskiego, ze względu na pierwsze zastosowanie w tej tematyce pochodnych azulenu, ale także na wytyczenie nowych kierunków podejścia do tego zagadnienia, co podkreśla poniższy cytat z Jego dysertacji: „... można zaryzykować stwierdzenie, że zapanowała swoista „moda na aniony”, co powoduje pojawianie się publikacji przypadkowych lub sprawiających takie wrażenie jakby ich autorzy po zakończeniu syntezy ku swojemu „zdziwieniu” odkrywali, że otrzymali receptory anionów.”

Nie ulegało więc dla mnie wątpliwości, że wracając do problematyki azulenowej powinienem skierować swą uwagę na podejście „fundamentalne” do problematyki rozpoznania anionów sygnalizowanego optycznie. Pozwala ono na precyzyjne opisywanie prostych, modelowych układów, pełniących rolę punktów odniesienia dla bardziej złożonych systemów. Podstawowym celem mojej rozprawy jest więc ustalenie zależności między strukturą modelowych ligandów a ich zdolnością do rozpoznawania anionów.

Pośród bloków budulcowych stosowanych w konstrukcji kolejnych generacji receptorów, szczególne znaczenie mają te zbudowane na szkieletach zawierających pierścienie aromatyczne takie jak benzenowy czy pirydynowy. Odpowiednia ich funkcjonalizacja umożliwia wprowadzenie do układu grup amidowych, zdolnych do oddziaływania z anionami poprzez wiązania wodorowe (Rysunek 1.1).



Rysunek 1.1 Dikarboksyamidowe jednostki strukturalne wraz z ich geometrią.

Ponadto, azulen jest silnym chromoforem, dlatego też receptory zawierające ten blok budulcowy mogą działać, jako optyczne sensory anionów. Niemniej jednak, te zalety azulenu nie zostały, jak dotąd, w pełnym stopniu wykorzystane w chemii supramolekularnej anionów, pomimo podjętych w tym kierunku badań.^[42-43] Wynika to w znacznej mierze z trudności syntetycznych w otrzymaniu odpowiednich i interesujących związków modelowych, jak i ich bardziej złożonych pochodnych.

Biorąc pod uwagę wymienione powyżej potencjalne zalety receptorów zbudowanych na szkielecie azulenu, jako podstawowy cel mojej pracy doktorskiej przyjąłem:

- (i) zaprojektowanie nowej klasy receptorów wykorzystujących w pełnym stopniu potencjał azulenu;
- (ii) opracowanie dogodnych i ogólnych metod syntetycznych, pozwalających na łatwy dostęp do modelowych receptorów, w tym układów kolejnych generacji;
- (iii) szczegółową ewaluację właściwości kompleksotwórczych skonstruowanych receptorów.

Istotnym aspektem przedstawionej rozprawy doktorskiej jest wyznaczenie korelacji pomiędzy strukturą receptora a jego selektywnością i trwałością tworzonych kompleksów z anionami. Jak wspomniałem wyżej, azulen jest silnym chromoforem, dlatego dodatkowym aspektem prowadzonych prac jest rozpoznanie potencjalnych właściwości sensorycznych w obszarze światła widzialnego dla receptorów będących jego pochodnymi. Nadrzędnym celem prowadzonych przeze mnie badań jest więc zgłębienie wiedzy dotyczącej procesów tworzenia kompleksów receptor-anion, co pozwoli następnie na wykorzystanie uzyskanych wyników w projektowaniu nowych generacji receptorów z pożądanymi właściwościami.

Pierwsze generacje syntetycznych receptorów na aniony angażowały w procesach kompleksowania oddziaływania elektrostatyczne.^[44,45] Umożliwiało to wprawdzie silne wiązanie anionów, jednakże receptory tej klasy wykazywały wiele istotnych wad. Najpoważniejszą spośród nich jest niska selektywność, wynikająca z braku kierunkowego charakteru oddziaływania elektrostatycznego. Konsekwencją poszukiwania receptorów pozbawionych tych wad, było wykorzystanie do wiązania anionów oddziaływań o kierunkowym charakterze, które dodatkowo szybko zanikają ze wzrostem odległości. Do grupy tej należą oddziaływania typu π – anion,^[46,47] kwas Lewisa – zasada Lewisa,^[48] efekty hydrofobowe^[49,50] oraz wiązania wodorowe.^[8,51-54] Spośród nich najczęściej wykorzystywane są wiązania wodorowe co wiąże się z ich względnie dużą energią oraz dostępnością motywów strukturalnych będących donorami tych wiązań. Niemniej jednak, energia pojedynczego wiązania wodorowego zwykle tworzonego pomiędzy anionem a receptorem zawierającym grupy funkcyjne takie jak amidowa, sulfonamidowa, hydrazydowa, czy mocznikowa jest zazwyczaj niewystarczająca do efektywnego definiowania kompleksów supramolekularnych. Zatem w celu uzyskania silnego kompleksowania konieczna jest multiplikacja tychże oddziaływań. Realizacja tej koncepcji jest możliwa do uzyskania poprzez połączenie względnie dużej liczby motywów strukturalnych takich jak wymienione grupy funkcyjne. Niemniej jednak, odpowiednie rozmieszczenie donorów wiązań wodorowych, mające zapewnić silne kompleksowanie w wysoce polarnych rozpuszczalnikach oraz wysoką selektywność, jest wciąż trudnym zadaniem, mimo znaczącego postępu chemii supramolekularnej w tej dziedzinie.^[55] Ukazuje to deficyt prac badawczych prezentujących solidne podejście do problemu określania zależności właściwości kompleksotwórczych receptorów od ich struktury. Często niewielkie zmiany w strukturze receptorów mogą mieć bardzo duży wpływ na trwałość tworzonych przez nie kompleksów, co utrudnia określenie ogólnych reguł projektowania selektywnych receptorów. Powoduje to, że poznanie czynników wpływających na selektywność receptorów oraz na trwałość tworzonych przez nie kompleksów jest ważnym wyzwaniem dla chemii supramolekularnej anionów. Istotne dla rozwoju fundamentalnej wiedzy o procesach kompleksowania anionów są prace ewaluujące właściwości relatywnie prostych, modelowych receptorów. Umożliwiają one formułowanie wniosków i ogólnych zasad użytecznych przy projektowaniu bardziej złożonych układów molekularnych, wykorzystujących kompleksowanie anionów.

Dla lepszego zrozumienia motywów, jakimi kierowałem się przy wyborze modelowych receptorów oraz sposobów wiązania przez nie anionów, Część literaturową postanowiłem poświęcić analizie względnych selektywności wybranych klas receptorów, ze szczególnym uwzględnieniem struktur makrocyklicznych. Jako nadrzędny cel tej analizy przyjąłem uzyskanie korelacji struktury receptorów z ich względną selektywnością wiązania anionów wobec ważnego w układach biologicznych anionu chlorkowego. To z kolei umożliwiło mi ukazanie jak poprzez dobór odpowiedniej struktury receptora możliwe jest przewyciężenie natywnej selektywności kompleksowania anionów wynikającej z szeregu Hofmeistera.^[55]

2. Część literaturowa

2.1 Wprowadzenie

Ciągły rozwój i niebagatelne znaczenie chemii koordynacyjnej anionów jako części chemii supramolekularnej^{[3][2]} wynika niewątpliwie z kluczowej roli, jaką odgrywają aniony w wielu procesach zarówno chemicznych,^[56-57] jak i biologicznych.^[11,58-61] Liczne prace przeglądowe i monografie dotyczące problematyki receptorów na aniony ukazują duże zainteresowanie badaczy tą tematyką. Jednakże nadal praktycznie niemożliwe jest przewidzenie właściwości kompleksotwórczych zaprojektowanych receptorów przed wykonaniem syntezy i niezbędnych, czasochłonnych i kosztownych badań. Ukazuje to deficyt prac o charakterze fundamentalnym, mających na celu określenie czynników strukturalnych wpływających na selektywność modelowych związków oraz trwałość tworzonych przez nie kompleksów. Niemniej jednak, ogromny trud badaczy poświęcony wyznaczeniu właściwości kompleksotwórczych zbadanych receptorów powinien umożliwiać, na tym etapie chemii supramolekularnej anionów, uogólnienie zasad projektowania nowych ich klas. Jednakże uogólnienie to jest utrudnione choćby ze względu na brak standaryzacji ilościowo wyznaczonych powinowactw (stałych trwałości kompleksów) receptor – anion. Na utrudnienie to składają się czynniki takie jak wyznaczanie stałych trwałości w różnych rozpuszczalnikach i określanie ich dla różnych modelowych anionów. Co więcej, pewne wyznaczone dotychczas stałe trwałości, funkcjonujące w literaturze, jako tzw. złote standardy (ang. gold standard), wydają się być mało wiarygodne w świetle nowych badań dotyczących metodologii pomiarów ilościowego powinowactwa gość – gospodarz.^[62] Czynniki te sugerują potrzebę powtórnej krytycznej analizy (tzw. metaanalizy) danych literaturowych, celem uogólnienia relacji struktura receptora – właściwości kompleksotwórcze.

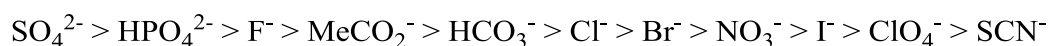
Dodatkowo, powyższe kwestie pokazują, że zorientowanie projektowania receptorów na uzyskanie selektywności na odpowiednie aniony wydaje się być nie lada wyzwaniem. Spośród takich anionów na szczególną uwagę zasługuje anion chlorkowy. Jest on jednym z wszechobecnych w przyrodzie anionów nieorganicznych o znaczeniu biologicznym. Chlorek wykorzystywany jest przez komórki w tworzeniu gradientów przez błonowych, kluczowych dla ich różnych funkcji, takich jak przekazywanie

sygnałów elektrycznych, regulacja objętości komórki i procesy transportowe.^{[63][64]} Wydaje się więc, że Natura znalazła własną drogę do uzyskania selektywności kompleksowania chlorków, w celu m.in. uzyskania gradientów elektrycznych poprzez wykorzystanie różnych aktywnych i pasywnych kanałów jonowych.

Wyżej wymienione kwestie skłoniły mnie do przeprowadzenia w Części literaturowej mojej pracy doktorskiej analizy wybranych klas receptorów pod kątem ich selektywności. Jako modelowe związki wybrałem kilka klas elektrycznie obojętnych receptorów amidowych, w szczególności opartych na aromatycznych blokach budulcowych takich jak benzen i pirydyna oraz systematycznie zróżnicowanych pod względem struktury. Analiza ta ma służyć swoistemu zrozumieniu genezy selektywności dla modelowych receptorów w konsekwencji prowadząc do wyznaczenia reguł ułatwiających projektowanie nowych klas receptorów o pożądanym właściwościach.

2.2 Szereg Hofmeistera

Prawie 130 lat temu niemiecki uczyony Wilhelm Hofmeister zaobserwował, że różne sole nieorganiczne wykazują zróżnicowaną zdolność do wytrącania białka jaja kurzego (t.j. globuliny).^[65] Szczególnie silne zróżnicowanie tej właściwości występowało dla soli różniących się anionem, podczas gdy wpływ kationu na to zjawisko okazał się zdecydowanie słabszy. Dalsze badania eksplorujące ten efekt doprowadziły do opracowania tak zwanego szeregu anionów Hofmeistera (Rysunek 2.1), klasyfikującego aniony według malejącej zdolności do wytrącania globuliny.^[66] Szereg ten, jak wykażę w dalszej części tego podrozdziału, jest w znacznym stopniu skorelowany z natywną selektywnością oddziaływania anionów z receptorami będącymi donorami wiązania wodorowego.



Rysunek 2.1. Szereg Hofmeistera anionów.

Z racji tego, że szereg anionów Hofmeistera został wyznaczony eksperymentalnie, łączy on i pośrednio uwzględnia wpływ wielu parametrów występujących w nim anionów, takich jak rozmiar jonu, gęstość ładunku, entalpia solwatacji, sfera hydratacji i polaryzowalność. Kolejność anionów w szeregu nadal nie

jest w pełni uzasadniona teoretycznie, jednak jest ona skorelowana z pewnymi ich właściwościami.^[67] Rozpoczyna się on od twardych anionów o dużej gęstości potencjału elektrostatycznego na ich powierzchni elektrostatycznej i kończy się miękkimi anionami o niskiej gęstości ładunku i wysokiej polaryzowalności. Szereg Hofmeistera porządkuje również wpływ jonów na strukturę wody.^[67] Wpływ ten określany, jako „kosmotropowy” (z języka greckiego: κοσμος (porządek)) i „chaotropowy” (z języka greckiego: chaos (nieporządek, nieład)) ukazuje w konsekwencji miarę jonów do uczestniczenia w układach wiązań wodorowych. Jonami kosmotropowymi określane są jony wykazujące zdolność do porządkowania struktury wody (zdolność do tworzenia wiązań wodorowych), podczas gdy jonami chaotropowymi określane są jony wykazujące tendencje do niszczenia wiązań wodorowych.

Pomimo, że szereg Hofmeistera został wyznaczony w buforowanych roztworach wodnych, jako miara zdolności anionów do wysalania odpowiednich białek, zaobserwowano również, że odzwierciedla on naturalny porządek powinowactwa anionów do prostych receptorów. Aniony kosmotropowe wykazują tendencję do tworzenia wiązań wodorowych, nawet w rozpuszczalnikach organicznych, tak jak zostało to potwierdzone przez bezpośrednie pomiary^[68] i raporty [4b-h].^{[69][70][31][71][72][73][74]} Taka korelacja nie jest zaskakująca, ponieważ siła wiązania wodorowego związana jest z wyżej wymienionym zbiorem parametrów.

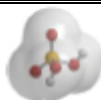
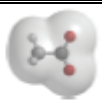

Powyżej przytoczone cechy anionów, pośrednio uwzględnione w szeregu Hofmeistera, powodują, że możliwa jest korelacja kolejności ich występowania w szeregu z „naturalnym” powinowactwem prostych receptorów do tych anionów. Jako miarę tego powinowactwa można przyjąć wartości stałych trwałości odpowiednich kompleksów receptor – anion. To z kolei powoduje, że w przypadku jakiegokolwiek braku preferencji geometrycznych receptora do określonego anionu, najsilniej kompleksowane będą aniony znajdujące się na początku szeregu (najlepsze akceptory wiązania wodorowego), a najsłabiej te na jego końcu (najsłabsze akceptory wiązania wodorowego). Uwzględniając te czynniki można sformułować tezę, że receptory wykazujące porządek siły oddziaływania zgodny z szeregiem Hofmeistera niejako posiadają jedynie naturalną selektywność zgodną z cechami pojedynczego wiązania wodorowego, a wszelkie przejawy tego porządku niezgodnego z szeregiem można uznać za efekt związany z odpowiednim geometrycznym dopasowaniem gość – gospodarz.

2.3 Kryteria wyboru omówionych receptorów i badanych anionów

Jak wspomniałem we Wprowadzeniu, badaniom nowych receptorów najczęściej towarzyszy wyznaczenie ilościowego powinowactwa do anionów w roztworze, jednakże powinowactwo to określone jest w arbitralnie wybranych przez autorów badań mediach rozpuszczalnikowych. Mimo, że pewne rozpuszczalniki w tym celu wykorzystywane są częściej (np. mieszaniny DMSO z wodą), to w dziedzinie chemii supramolekularnej anionów nie istnieje powszechnie obowiązujący standard rozpuszczalnikowy. To samo dotyczy zestawu anionów uznawanych jako modelowe, co utrudnia bezpośrednie porównanie receptorów opublikowanych w pracach różnych grup badawczych. Najczęściej, jednak wciąż zależnie od charakteru badań, powinowactwa wyznaczone są dla anionów reprezentujących różne topologie, takie jak aniony sferyczne (Cl^-) tetraedryczne (H_2PO_4^-) czy proste V-kształtne karboksylany (MeCO_2^- , PhCO_2^-). Z kolei, aniony takie jak azotan (NO_3^-), wodorosiarczan (HSO_4^-), siarczan (SO_4^{2-}), bromek (Br^-) czy wodorowęglan (HCO_3^-) są znacznie rzadziej stosowane. Dlatego, też w Części literaturowej postanowiłem, poza aspektami strukturalnymi receptorów, skupić się na tych dla których zmierzone są stałe trwałości kompleksów w następującym zestawie anionów: chlorek, diwodorofosforan oraz proste karboksylany (MeCO_2^- i PhCO_2^-). Co więcej, w celu analizy zjawisk selektywnego wiązania anionów w układach biologicznych, sam szereg Hofmeistera można ograniczyć do tych kilku anionów, posiadających najwyższą abundancję w organizmach żywych, co czyni ich wybór dodatkowo zasadnym. Wybrane właściwości fizykochemiczne tych anionów przedstawiłem w Tabeli 2.1.

Ponieważ wszystkie te aniony są naładowane pojedynczo, mogą być łatwo porównywane pod względem ich zdolności do tworzenia kompleksów z receptorem. Zwykle energia wiązania wodorowego jest skorelowana z zasadowością akceptora tego wiązania. W wybranym zestawie anionów karboksylany są najbardziej zasadowe, diwodorofosforan jest anionem pośrednim pod względem zasadowości, a chlorek jest najslabiej zasadowym. Również pod względem entalpii hydratacji, oddziaływania anionu z cząsteczkami wody, będącymi donorami wiązań wodorowych, są najslabsze w przypadku chlorku. Dodatkowo, obliczenia kwantowe sugerują, że powinowactwa prostych receptorów są skorelowane z ich położeniem w szeregu Hofmeistera.^{[55][76]}

Tabela 2.1. Porównanie kształtu i właściwościowości wybranych anionów.^[55]

Właściwość	H ₂ PO ₄ ⁻	MeCO ₂ ⁻	Cl ⁻
Kształt ^a			
pK _b ^b	11,8	9,2	17
ΔG _{hydr} ^c	-465	-365	-340
V _c ^a	62,6	59,4	23,7
E _{int.} ^d	-22,9	-28,8	-20,2

[a] V_c obliczone dla anionu w Å³, powierzchnia gęstości elektronowej obliczona dla 0.001 au, obliczenia przeprowadzone metodą DFT/M06-2X/6-311g(d); [b] pK_b = 14 – pK_a, gdzie pK_a to ujemny algorytm stałej dysocjacji odpowiedniego kwasu sprzężonego do anionu; [c] entalpia hydratacji w kJ/mol;^[75] [d] energia (kcal/mol) oddziaływania anionu z cząsteczką pirolu: E_{int.} = E_{kompleks} – (E_{pirol} + E_{anion}).

Fakt, że pomiary właściwości kompleksotwórczych receptorów prowadzone są w różnych rozpuszczalnikach powodują, że zbiorcze porównanie danych uzyskanych w różnych badaniach jest trudne. Pamiętając jednak, że w tej części mojej pracy doktorskiej koncentruję się na analizie selektywności wiązania anionów i jej powiązaniu z szeregiem Hofmeistera, zdecydowałem użyć, jako kluczowy parametr względne powinowactwa kompleksowania (K_{rel}) w miejsce bezwzględnych wartości (K_a) co ułatwia analizę. Względne stałe kompleksowania zaprezentowałem w postaci logarytmicznej w odniesieniu do anionu chlorkowego, zgodnie z poniższym równaniem.

$$K_{rel} = \log(K_{Cl}/K_a)$$

Taka prezentacja danych pozwala porównywać receptory, które były analizowane w różnych rozpuszczalnikach i bezpośrednio dostarcza informacji o selektywności. Ujemne wartości K_{rel} wskazują, że dany anion wiązany jest silniej niż chlorek, podczas gdy wartości dodatnie reprezentują selektywność receptora na anion chlorkowy.

Jako podstawę wyboru receptorów do analizy przyjąłem następujące kryteria:

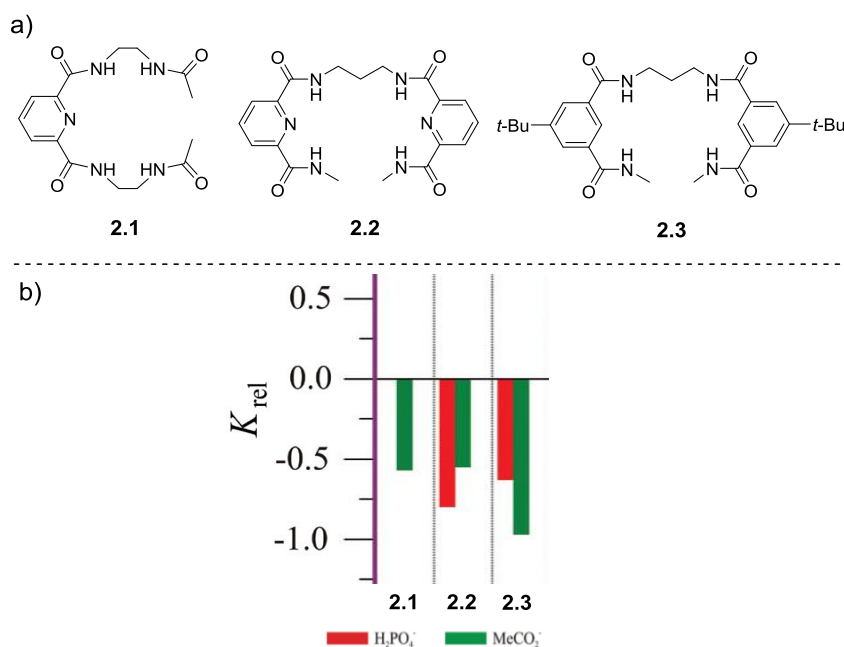
- 1) receptory są obojętne elektrycznie;
- 2) receptory posiadają wyznaczone ilościowe powinowactwo (K_a) dla anionów chlorkowych oraz co najmniej dla następujących anionów: $H_2PO_4^-$, $MeCO_2^-$ lub $PhCO_2^-$;
- 3) receptory wiążą aniony za pośrednictwem kilku donorów wiązania wodorowego;
- 4) receptory należą do klas receptorów o systematycznie zmiennej strukturze opartej na pokrewnych strukturalnie, zdefiniowanych blokach budulcowych.

Powyższe kryteria znacznie zawężają liczbę wybranych receptorów. Przeanalizowałem dane opisujące receptory acykliczne, makrocykliczne i makrobiocykliczne, wyposażone w funkcje amidowe lub tioamidowe umożliwiające oddziaływanie z anionem. Największą grupę spośród wybranych struktur stanowią receptory mające wspólny blok budulcowy oparty na szkielecie 1,3-dipodstawionych pochodnych aromatycznych kwasów karboksylowych. Struktury receptorów należących do tej grupy, spełniające wyżej wymienione kryteria, przedstawiłem na Rysunkach 2.2a, 2.4a, 2.8a i 2.10a, a odpowiednio ujęte dane powinowactwa zaprezentowałem na Rysunkach 2.2b, 2.4b, 2.8b i 2.10b. Dodatkowo dyskusję selektywności receptorów uzupełniłem, w przypadku dostępności danych, dyskusją wyników RAS struktur krystalicznych, których dokładna analiza zapewnia geometryczny/strukturalny wgląd w zjawiska kompleksowania anionów. W celu organizacji analizowanego materiału literaturowego, wydzieliłem cztery sekcje, w zależności od wzrostu strukturalnej organizacji danej klasy receptorów w następujących seriach receptorów: receptory acykliczne (Rysunek 2.2), makrocykliczne (Rysunek 2.4), ‘niedomknięte kryptandy’ (Rysunek 2.8) i kryptandy (Rysunek 2.10).

2.4 Amidowe receptory acykliczne

W porównaniu do receptorów makrocyklicznych, receptory acykliczne charakteryzują się stosunkowo wysoką swobodą konformacyjną, która zazwyczaj wiąże się ze słabą organizacją miejsca wiążącego dla potencjalnego gościa (anionu). Dlatego też w tym przypadku tworzone kompleksy receptor-anion są często mniej stabilne (tj. niskie wartości K_a) w porównaniu do receptorów o sztywnej strukturze.

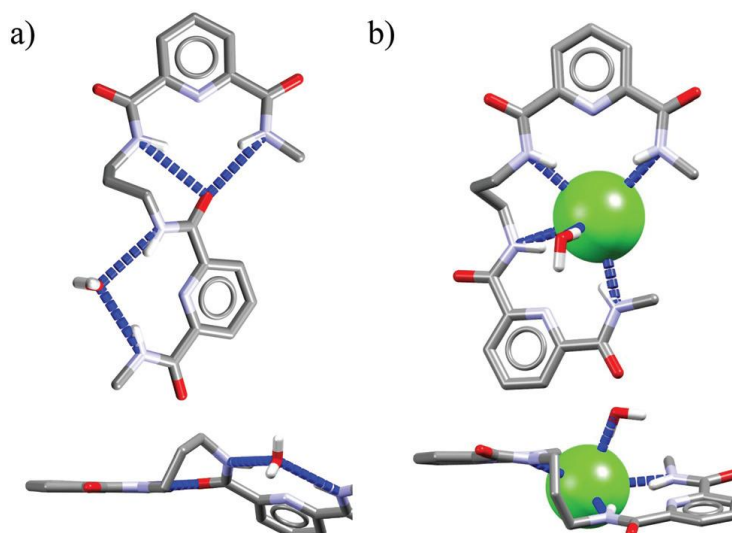
Pośród serii wyselekcjonowanych acyklicznych receptorów **2.1**,^[77] **2.2**,^[23] **2.3** (Rysunek 2.2),^[24] żaden nie wykazywał selektywności niezgodnej z szeregiem Hofmeistera dla anionu chlorkowego.



Rysunek 2.2. Receptory acykliczne **2.1-2.3** wraz z ich względnymi stałymi trwałości kompleksów w postaci logarymicznej: $K_{rel} = \log(K_{Cl}/K_a)$.

Najprawdopodobniej, dzięki swobodzie konformacyjnej, receptory mogą zmieniać i dostosowywać swoją geometrię dla skutecznego kompleksowania każdego z analizowanych anionów nie różnicując ich pod względem geometrycznym. Mimo, że acykliczny receptor **2.2** nie wykazuje selektywnego wiązania chlorku wobec pozostałych anionów, struktura krystaliczna jego chlorkowego kompleksu wskazuje na niektóre aspekty strukturalne, które mogą być kluczowe dla uzyskania dobrej selektywności w dalszych generacjach receptorów.

Struktura wolnego receptora **2.2** (Rysunek 2.3a) ukazuje brak preorganizacji miejsca wiążącego, umożliwiającej oddziaływanie z anionem z wykorzystaniem wszystkich dostępnych donorów wiązania wodorowego. Konformacja **2.2** jest stabilizowana poprzez dwa silne wewnątrzcząsteczkowe wiązania wodorowe, które muszą zostać zerwane celem skompleksowania anionu. To z kolei sugeruje, że acykliczny receptor musi znacząco zmienić swoją strukturę, aby z wiązać anion z wykorzystaniem wszystkich dostępnych donorów.



Rysunek 2.3. Struktury RAS dla receptora 2.1 (a) oraz jego kompleksu chlorkowego (b).

Z kolei struktura jego kompleksu (Rysunek 2.3b) pokazuje możliwość reorganizacji konformacji receptora **2.2** tak, że anion chlorkowy jest otoczony pięcioma wiązaniami wodorowymi pochodzącymi od czterech grup amidowych CONH ($d_{N-Cl} = 3,25-3,31 \text{ \AA}$, $\leq 146-155^\circ$) od jednej cząsteczki wody ($d_{O-Cl} = 3,18 \text{ \AA}$, $\leq 170^\circ$). Co interesujące, oceniając na podstawie długości wiązań, cząsteczka wody tworzy silniejsze wiązanie wodorowe z anionem chlorkowym w porównaniu do oddziaływań z donorami amidowymi. Chociaż energetyczny „koszt” zmiany konformacji wolnego receptora na taką, która występuje w jego kompleksie chlorkowym jest prawdopodobnie zbyt wysoki, aby osiągnąć silne wiązanie chlorków w stosunku do bardziej zasadowych anionów, struktura kompleksu chlorkowego stanowi pewną sugestię dotyczącą konstrukcji receptorów na aniony chlorkowe. Można zaryzykować konkluzję, że silne i selektywne kompleksowanie anionu chlorkowego wymaga receptorów o precyzyjnie zaprojektowanym centrum wiążącym, do tego posiadających ograniczoną swobodę konformacyjną.

2.5 Receptory makrocycliczne

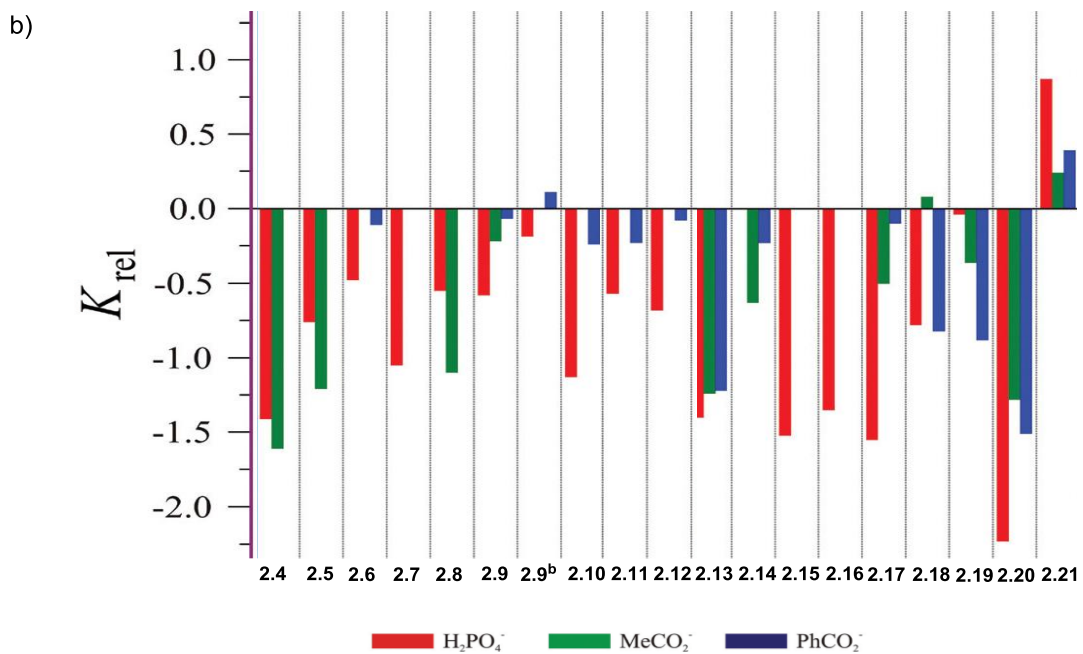
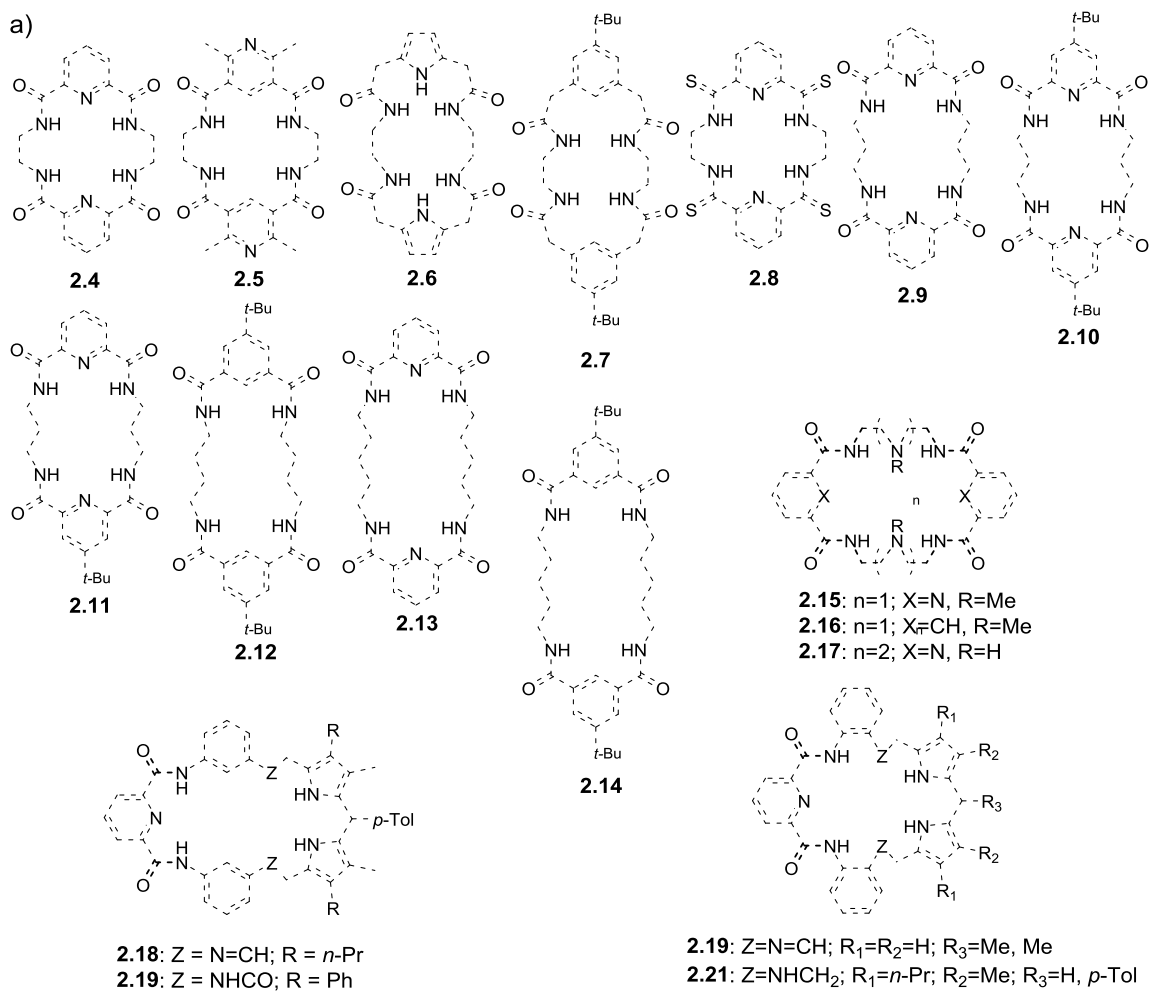
Odpowiednio zaprojektowane związki makrocycliczne są ogólnie uznawane za efektywniejsze receptory w porównaniu do ich acyklicznych analogów, ze względu na tzw. efekt makrocycliczny.^{[23][78]} Obserwacja ta jest związana z makrocycliczną topologią receptora, która narzuca wyższy stopień organizacji miejsca wiążącego, w porównaniu do analogicznego miejsca wiążącego dla acyklicznego receptora. W związku z tym, wiązanie jonu gościa często nie wymaga drastycznych zmian konformacyjnych,

przekładających się negatywnie na termodynamikę procesu kompleksowania, o których dyskutowałem w powyższym podrozdziale. Zalety receptorów makrocyklicznych kontrastują z trudnościami w syntezie takich związków, która jest zdecydowanie mniej wydajna, w porównaniu do syntezy liniowych gospodarzy. Wiąże się to z wymaganiami sterycznymi i entropowymi, oraz ubocznymi reakcjami oligo- i polimeryzacji.^[79,80] To z kolei powoduje, że często uwaga badaczy poświęcona jest receptorom acyklicznym, co powoduje swoistą dysproporcję danych literaturowych dotyczących receptorów makrocyklicznych na korzyść związków acyklicznych.

Struktura receptorów makrocyklicznych często zwiększa nie tylko siłę oddziaływania z anionem, ale także zapewnia wyższą selektywność, w porównaniu do analogicznych receptorów acyklicznych. Ze względu na sztywność konformacji i miejsca wiążącego, receptor makrocykliczny nie może łatwo dopasować swojej geometrii do wielkości i kształt dowolnego anionowego gościa, co wpływa pozytywnie na geometryczną komplementarność do odpowiedniego – wybranego – jonu gościa, a co za tym idzie, oferuje możliwość kontroli selektywności oddziaływań gość-gospodarz.

Celem przedyskutowania wpływu struktury makrocyklicznych receptorów na selektywność wiązania anionów, a w konsekwencji możliwości uzyskania selektywności niezgodnej z szeregiem Hofmeistera, do analizy wytypowałem, zgodnie z przyjętymi przeze mnie kryteriami, makrocykliczne receptory **2.4-2.21** (Rysunek 2.4a).^[23,24,77,81-91]

Generalnie struktura tych receptorów złożona jest z połączonych przez różne łączniki dwóch bloków budulcowych, zawierających donory wiązań wodorowych. Bloki te zbudowane są z aromatycznych szkieletów będących donorami dwóch wiązań wodorowych opartych na pierścieniach benzenu, pirydyny i pirolu. Różnorodność struktur bloków budulcowych powoduje różnice w geometrii, preferencjach konformacyjnych i kwasowości donorów wiązania wodorowego. Dla receptorów makrocyklicznych **2.4-2.14** alifatyczne łączniki zróżnicowane są pod względem liczby atomów węgla, zawierając od dwóch do pięciu grup metylenowych. To systematyczne zróżnicowanie rozmiaru makropierścienia – od 18 do 26 atomów – zapewnia zmianę rozmiaru wnęki makrocyklicznej. W przypadku receptorów **2.15-2.17** łączniki zawierają również inkorporowane atomy azotu, podczas gdy w przypadku związków **2.18-2.21** łącznik stanowi pierścień benzenowy.



Rysunek 2.4. Receptory makrocykliczne 2.4-2.21 wraz z ich względnymi stałymi trwałości kompleksów w postaci logarytmicznej: $K_{rel}=\log(K_{Cl}/K_a)$.

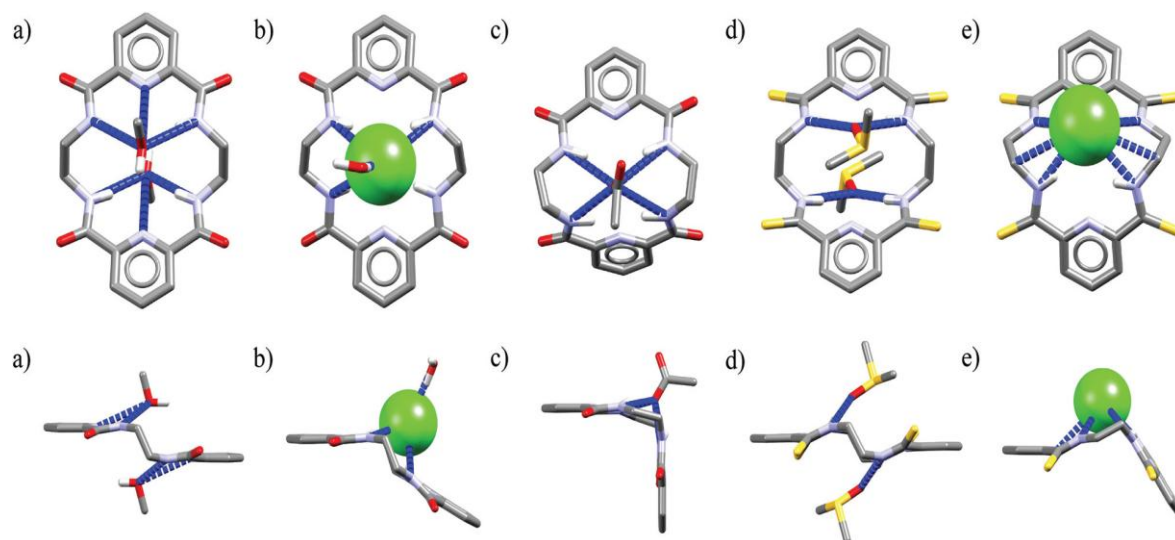
Pomimo dużego zróżnicowania strukturalnego miejsca wiążącego oraz potencjalnych zalet struktur makrocyklicznych wybrane związki **2.4-2.21** nie wykazują znacząco lepszej selektywności w porównaniu do strukturalnie podobnych receptorów acyklicznych. Jedynie w przypadku kilku związków, a mianowicie **2.6**, **2.9**, **2.11** i **2.12** wartość $\log(K_{rel})$ osiąga wartość bliską zera (oznacza to zbliżone powinowactwo receptora do chlorku i bardziej zasadowych karboksylanów i diwodorofosforanu), co wskazuje, że obserwowane selektywności są niezgodne z szeregiem Hofmeistera. Jedynym makrocyklem wyraźnie selektywnym dla wiązania chlorku jest receptor **2.21** o wyraźnie usztywnionej strukturze, zbudowany na bazie dipirolometanu.

Receptory **2.6**,^[81] **2.9**,^[83] i **2.11**^[85] to 20-członowe makrocykle, z łącznikami etylenowymi (**2.6**) lub propylenowymi pomiędzy grupami amidowymi (**2.9**, **2.8**). W **2.6** obie grupy aromatyczne są oparte na dimetylenopiroliu, w **2.9** są one amidowymi pochodnymi kwasu dipikolinowego, a z kolei związek **2.11** jest zbudowany z różnych bloków amidowych opartych na pierścieniach pirydynowych i benzenowych. Tylko te kombinacje bloków budulcowych okazały się odpowiednie dla wiązania anionu chlorkowego dla receptorów o 20-członowych pierścieniach. Dla porównania, związek zawierający dwa bloki budulcowe, będące pochodnymi kwasu izoftalowego, wykazuje silną selektywność, typową dla fosforanów i karboksylanów. Wśród 22-członowych makrocykli **2.12**^[24] z dwiema grupami izoftalowymi jest umiarkowanie selektywny dla wiązania chlorków, podczas gdy niesymetryczny związek **2.21**^[91] z blokami budulcowymi zawierającymi pochodne kwasu dipikolinowego i dipirolometanu jest, najbardziej selektywny w wiązaniu chlorków, spośród receptorów zawierających 22-członowy makropierścień. Pozostałe receptory o tej wielkości makropierścienia mają wysoce ujemną wartość $\log(K_{rel})$, co oznacza, że dużo silniej wiążą diwodorofosforan i karboksylany niż anion chlorkowy.

Receptory o mniejszym, 18-członowym makropierścieniu lub też o większych rozmiarach makropierścienia tj. 24 i 32-członowe wykazują natywną selektywność zgodną z szeregiem Hofmeistera. W przypadku luki makrocyklicznej 18-członowego pierścienia, anion chlorkowy wydaje się być za duży, aby zostać efektywnie związany przez receptor, co przekłada się na brak selektywności. Z kolei, większe receptory makrocykliczne są wystarczająco elastyczne, aby dostosować swoją geometrię dla każdego anionu, co również powoduje brak selektywności.

W dwóch przypadkach (2.9 i 2.11) zwiększenie zawartości wody w mieszaninie rozpuszczalników użytych do wyznaczenia stałych trwałości kompleksów ma pozytywny wpływ na względną selektywność wiązania anionów chlorkowych. Efekt ten może być przypisany, najniższej entalpii hydratacji anionu chlorkowego spośród wszystkich analizowanych anionów. W procesie tworzenia kompleksu woda zastępuje cząsteczki rozpuszczalnika solwatuujące anion. W konsekwencji, wysoka zawartość wody w mieszaninie rozpuszczalników mocno osłabia wiązanie diwodorofosforanu i karboksylanów, natomiast wykazuje słabszy wpływ na wiązanie chlorku. Efektem tego jest wzrost wartości (K_{rel}) dla diwodorofosforanu i karboksylanów. Podobne zmiany stabilności kompleksów supramolekularnych w układach zawierających zwiększoną ilość wody są opisane w literaturze.^[92]

Analiza dużej liczby dostępnych struktur krystalograficznych kompleksów makrocyklicznych receptorów często jest narzędziem umożliwiającym wyjaśnienie niektórych cech obserwowanej zależności selektywności receptorów od ich struktury. Stwierdzenie to doskonale demonstruje seria wyników RAS dla receptorów zawierających 18-członowy makropierścień (Rysunek 2.5).

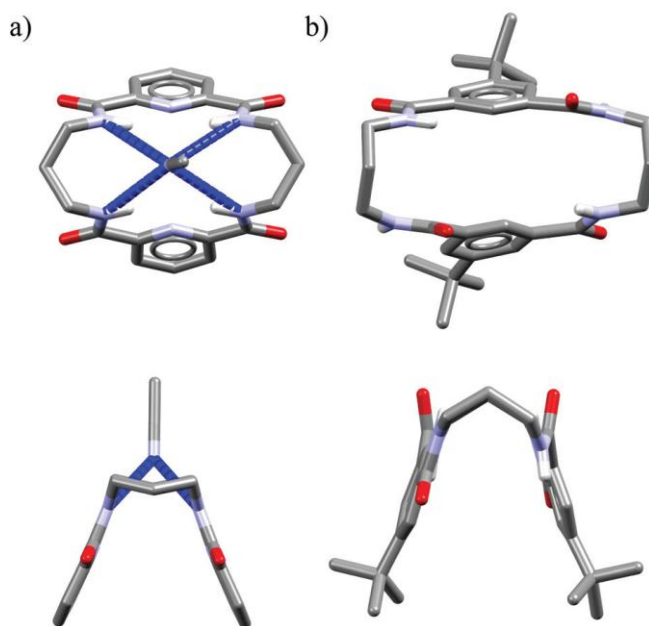


Rysunek 2.5. Struktury RAS dla receptorów zawierających 18-członowy makropierścień oraz ich kompleksów.

W przypadku receptora 2.4,^[77] rentgenowska analiza strukturalna jego chlorkowego kompleksu pokazuje, że anion jest skompleksowany przez wszystkie cztery amidowe donory wiązania wodorowego. Warto zauważyć, że anion nie jest

zlokalizowany dokładnie wewnątrz luki makrocyklicznej, a zajmuje pozycję nieco ponad luką makrocykla. Wiązanie anionu przez receptor nie jest symetryczne; dwa z czterech wiązań wodorowych są znacznie krótsze niż dwa pozostałe, co pokazuje pewne niedopasowanie miejsca wiążącego do tego anionu. Co więcej, anion chlorkowy zaangażowany jest również w oddziaływanie z cząsteczką wody działającą jako dodatkowy donator wiązania wodorowego. Luka wiążąca receptora o pierścieniu 18-członowym jest wyraźnie za mała, aby pomieścić anion chlorkowy. Podobną strukturę zaobserwowano dla kompleksu analogicznego receptora **2.8**,^[93] zawierającego grupy tioamidowe w miejscu grup amidowych. Niemniej jednak, w strukturze tej nie ma dodatkowych interakcji anionu z cząsteczką wody. W wyniku zamiany tlenu na siarkę w strukturze receptora **2.8** uzyskano znaczny wzrost bezwzględnych stałych trwałości, jednakże nie stwierdzono poprawy selektywności.

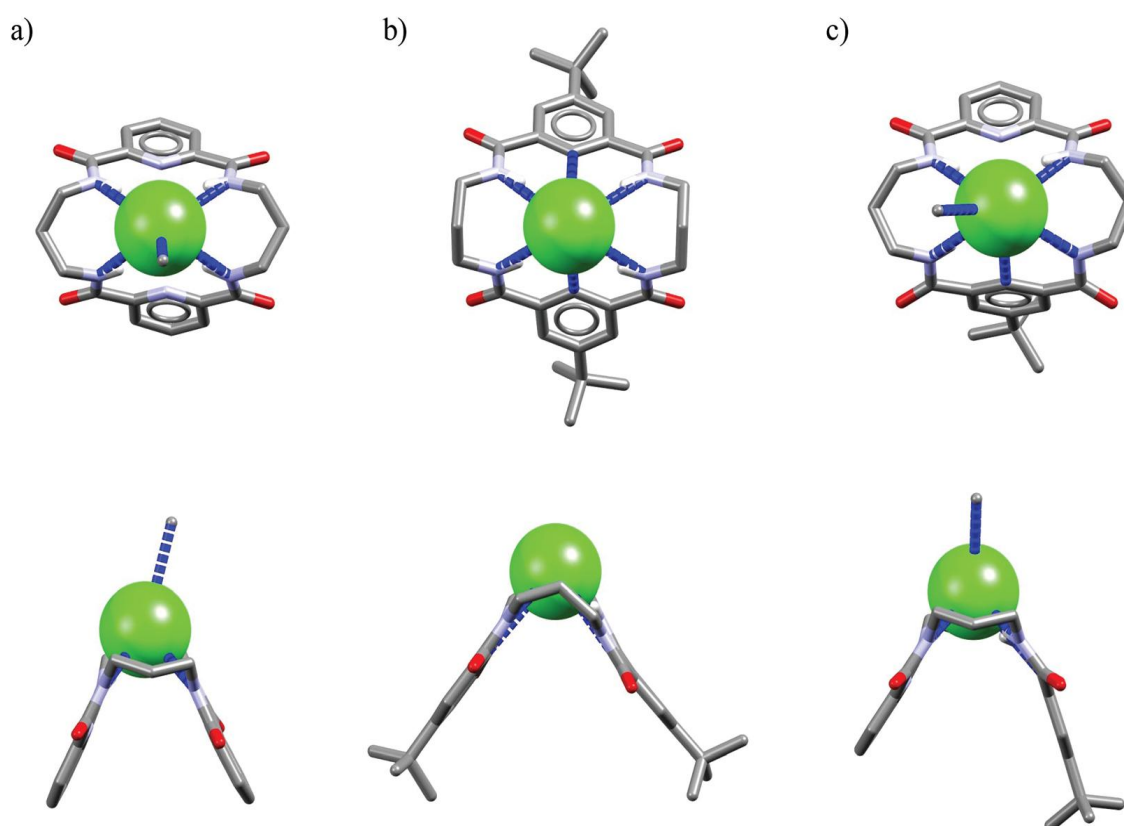
Można oczekiwać, że wydłużenie łączników i tym samym ekspansja makrocyklicznych wnęk powinna uczynić je wystarczająco dużymi, aby pomieścić anion chlorkowy. Jednak analiza strukturalna wskazuje, że nawet 20-członowe receptory makrocykliczne nie mogą kompleksować dowolnego jonu w luce wiążącej. Wyniki RAS solwatów receptorów **2.9**,^[83] i **2.10**,^[84] posiadających alifatyczne łączniki trójwęglowe, przedstawiłem na Rysunku 2.6.



Rysunek 2.6. Struktury RAS dla receptorów zawierających 20-członowy makropierścień.

W strukturach receptorów **2.9** i **2.10**, cząsteczki gospodarza przyjmują V-kształtne konformacje, w których tworzą hydraty lub solwaty z cząsteczkami wody lub acetonitrylu, które działają, jako akceptory wiązań wodorowych. Donory wiązań wodorowych skierowane są konwergentnie w kierunku przestrzeni powyżej luki makrocyklicznej obsadzonej przez rozpuszczalnik.

Wyniki RAS kompleksów chlorkowych receptorów **2.9**, **2.10** i **2.11** (Rysunek 2.7) pokazują, że związki te ponownie przyjmują kształt litery V i posiadają cztery konwergentnie skierowane donory wiązań wodorowych oddziałujące z anionem, który jest ulokowany powyżej luki makrocyklicznej.



Rysunek 2.7. Struktury RAS dla kompleksów receptorów zawierających 20-członowy makropierścień.

Wydłużenie alifatycznych łączników jedynie w niewielkim stopniu zwiększa lukę makrocykliczną dla receptorów 20-członowych w porównaniu ze związkami 18-członowymi co jest konsekwencją przyjmowanych konformacji przez te receptory. W kompleksach chlorkowych receptorów **2.9**, **2.10** i **2.11** anion jest nieco bliżej płaszczyzny wyznaczonej przez amidowe atomy azotu (odpowiednio 1,81, 1,65 i 1,61 Å)

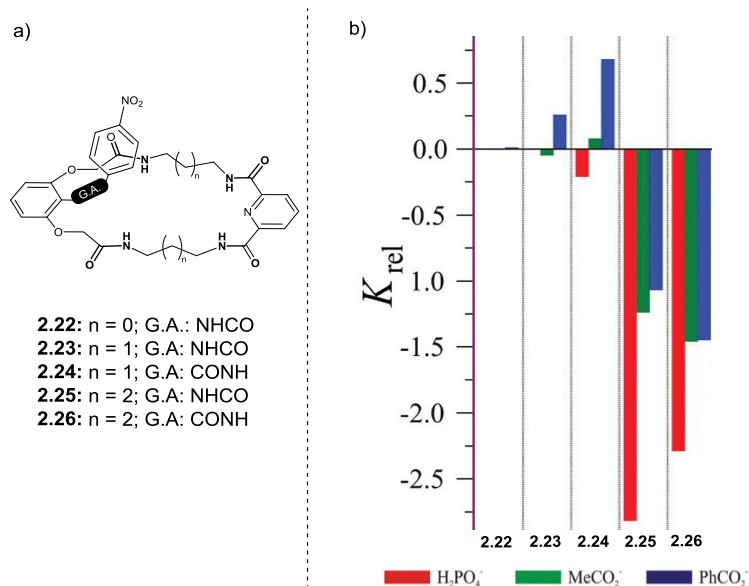
w porównaniu z kompleksem **2.4**-Cl⁻, jednakże kompleksy te wydają się być wciąż dalekie od optymalnych, na przykład takiego jak w kompleksach białkowych.^[94]

Struktury kompleksów przedstawione na Rysunku 2.7 sugerują, że makrocykliczna struktura receptorów zbudowanych na amidowych blokach budulcowych, złożonych z pierścieni benzenowych i pirydynowych nie może zapewnić odpowiedniej enkapsulacji chlorków. Prawdopodobnie, dopiero obecność szerszego fragmentu dipirolometanu w receptorze **2.18**^[91] powoduje, że makrocykliczna luka posiada wielkość i geometrię odpowiednią do wiązania chlorku, co powoduje, że receptor ten posiada najwyższą wartość K_{rel} . Jednakże, jak widać ze struktury krystału **2.2**, nawet dobre dopasowanie geometryczne między anionem chlorkowym i miejscem wiążącym tetraamidowych receptorów makrocyklicznych, cztery wiązania wodorowe nie nasycają wszystkich miejsc akceptorowych anionu chlorkowego. Dlatego też pozycje akceptorowe anionu powyżej i / lub poniżej płaszczyzny makrocyklicznej mogą być zajęte przez cząsteczki rozpuszczalnika. Można założyć, że wyposażanie makrocyklicznego szkieletu w podstawnik zdolny do tworzenia dodatkowych interakcji z wierzchołkową pozycją anionu, powinno mieć pozytywny wpływ na selektywność wiązania anionu chlorkowego. Aby ocenić trafność takiej strategii, w kolejnych podrozdziałach dyskutuję złożone makrocykliczne receptory z podstawnikiem lariatowym – wprowadzone do literatury przez nas – ‘niedomknięte kryptandy’ (Podrozdział 2.6), oraz polimakrocykliczne receptory – kryptandy (Podrozdział 2.7). Jednakże, jak pokazują wyniki selektywnego wiązania anionu chlorkowego poprzez receptor **2.21**, odpowiednia struktura makrocykliczna dla stosunkowo prostego receptora pozwala na uzyskanie pożądanej selektywności. Pełne zrozumienie reguł rządzących kompleksowaniem przez proste układy, będące celem moich badań eksperymentalnych przedstawionych w dalszej części mojej pracy doktorskiej, pozwoli na racjonalne projektowanie bardziej złożonych układów, takich właśnie jak kryptandy i ‘niedomknięte’ kryptandy.

2.6 ‘Niedomknięte’ kryptandy

‘Niedomknięte’ kryptandy **2.22-2.26**^[36,95,96] (Rysunek 2.8a) są strukturalnie pokrewne wcześniej omówionym receptorom makrocyklicznym **2.4-2.14**, jednak tylko jeden blok budulcowy skonstruowany jest na bazie pochodnej kwasu dipikolinowego, podczas gdy drugi oparty jest na diamidowych pochodnych 1,3-dihydroksybenzenu. Za

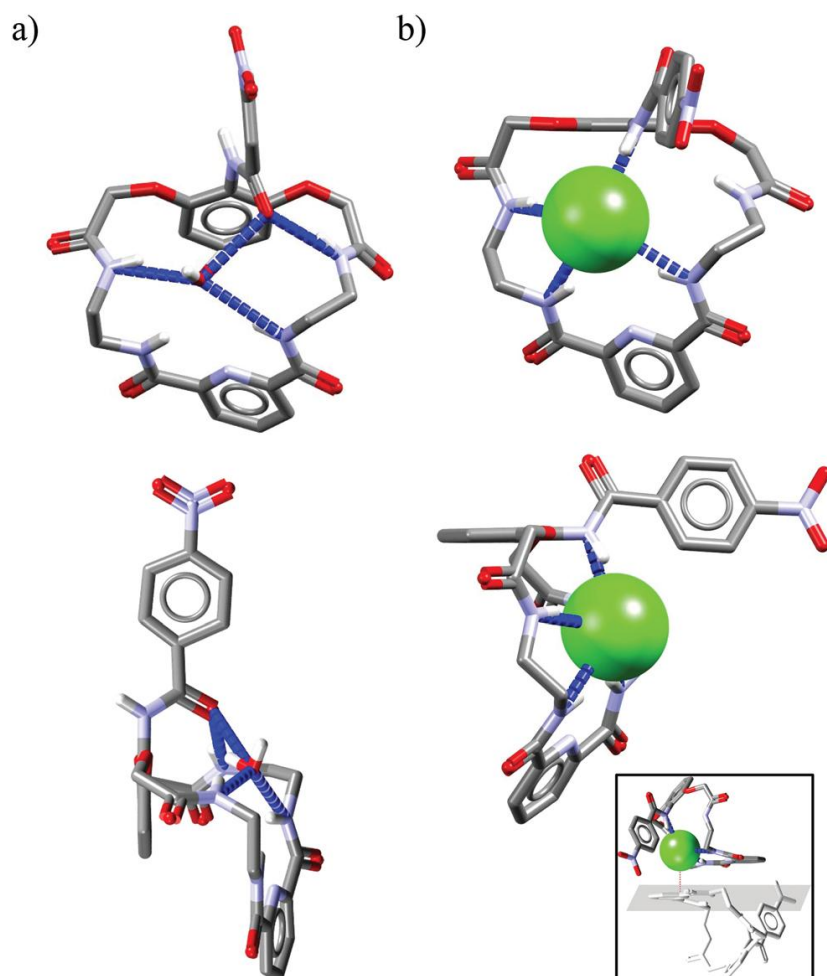
sprawą tego drugiego bloku budulcowego możliwe jest wprowadzenie do struktury receptora dodatkowego donora wiązania wodorowego (tzw. ramię lariatowe). Obecność tego elastycznego fragmentu strukturalnego może dodatkowo stabilizować jon gościa kompleksowany w luce makrocyklicznej.



Rysunek 2.8 ‘Niedomknięte’ kryptandy 2.22-2.26 wraz z ich względnymi stałymi trwałości kompleksów w postaci logarytmicznej: $K_{rel} = \log(K_{Cl}/K_a)$.

Najmniejszy receptor z wybranej serii tj. 22-członowy związek **2.22** posiadający łącznik etylenowy i wiążący anion chlorkowy z podobną wartością stałej trwałości jak w przypadku anionu benzooesowego, ukazuje jak odpowiednia geometria miejsca wiążącego umożliwia osiągnięcie selektywności niezgodnej z szeregiem Hofmeistera.^{[36][95]} Związki **2.23** i **2.24**, czyli receptory o większym makropierścieniu (tj. 24-członowym), wykazują stałe trwałości wyższe dla kompleksów chlorkowych w porównaniu do kompleksów z karboksylanami.^[95] Co więcej, subtelna zmiana strukturalna pozycji heteroatomów pomiędzy strukturą makrocykliczną i ramieniem lariatowym prowadzi do wyższych wartości K_{rel} w przypadku **2.24**, większych niż dla **2.23**. Co ciekawe, selektywność na anion chlorkowy całkowicie zanika dla największych receptorów tej klasy (tj. 26-członowych) **2.25**^[95] i **2.26**^[96] o znacznie bardziej elastycznym alifatycznym łączniku.

Strukturalna analiza porównawcza (RAS) monohydratu **2.22** i jego kompleksu chlorkowego ujawnia niektóre interesujące aspekty strukturalne tych związków (Rysunek 2.9).



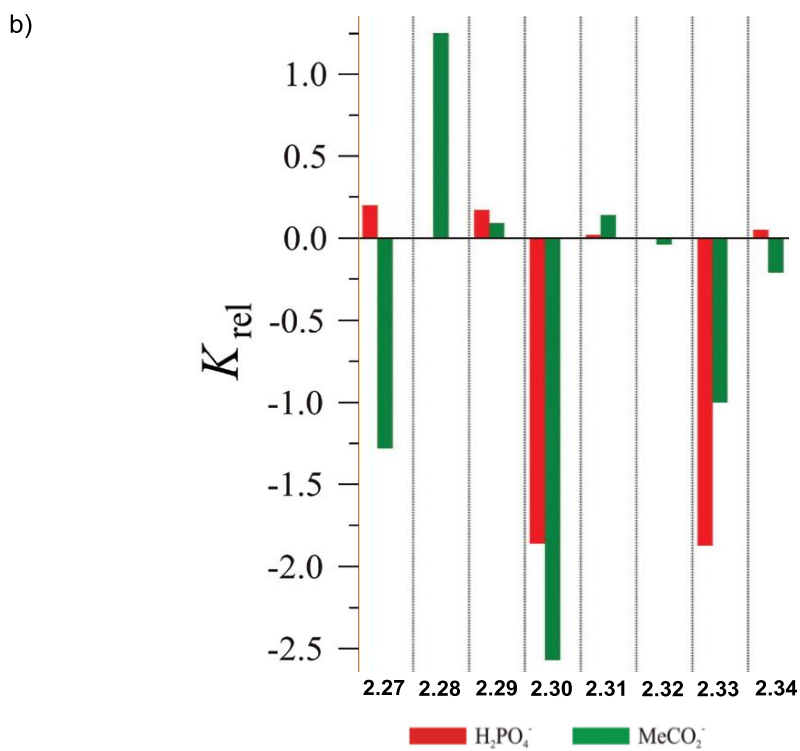
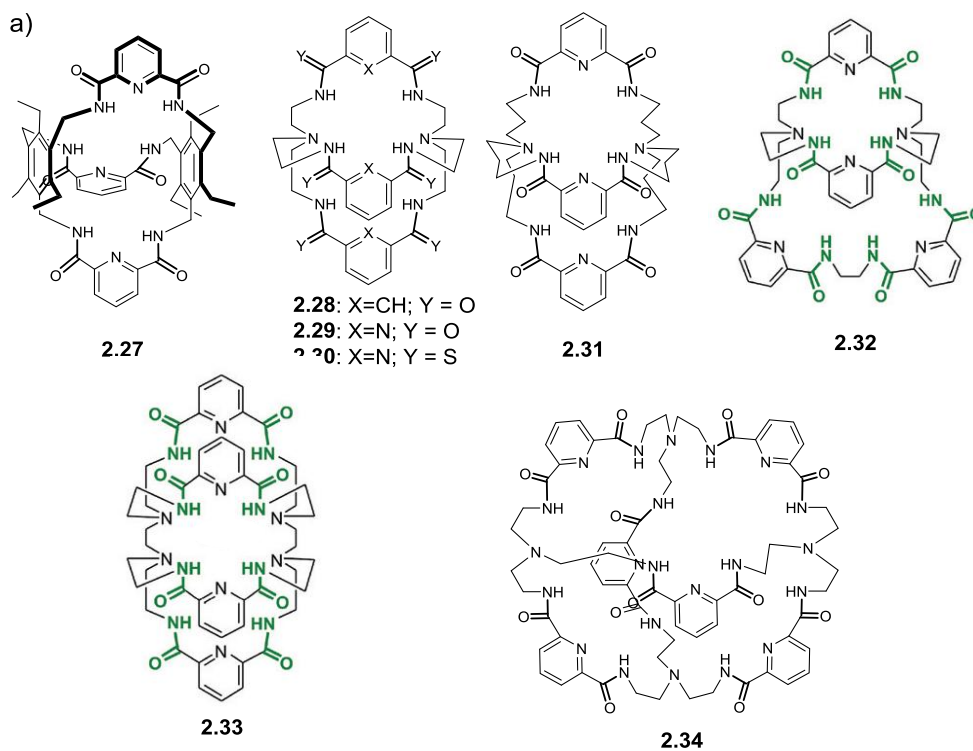
Rysunek 2.9. Struktury RAS dla receptora 2.22 oraz jego kompleksu chlorkowego.

Po pierwsze, chociaż struktura części makrocyklicznej jest dość dobrze zorganizowana, to wiązanie różnych gości za pośrednictwem wiązań wodorowych,^[95-98] celem skompleksowania gościa, który jest wyłącznie akceptorem wiązania wodorowego (np. chlorek) wymaga obrotu ramienia lariatowego o kąt 180° celem zerwania wewnątrzcząsteczkowego wiązania wodorowego, obniżając tym samym efektywność omawianego receptora lariatowego.

2.7 Kryptandy

Na ostatnią omawianą tu klasę analizowanych związków składają się strukturalnie usztywnione receptory **2.27-2.34**^{[99][51][100][101][102][103][104][82][105]} (Rysunek 2.10) zbudowane są one z bloków budulcowych, pochodnych kwasu dipikolinowego lub kwasu izoftalowego odpowiednio połączonych i wyposażonych w sześć (2.27,^[99]

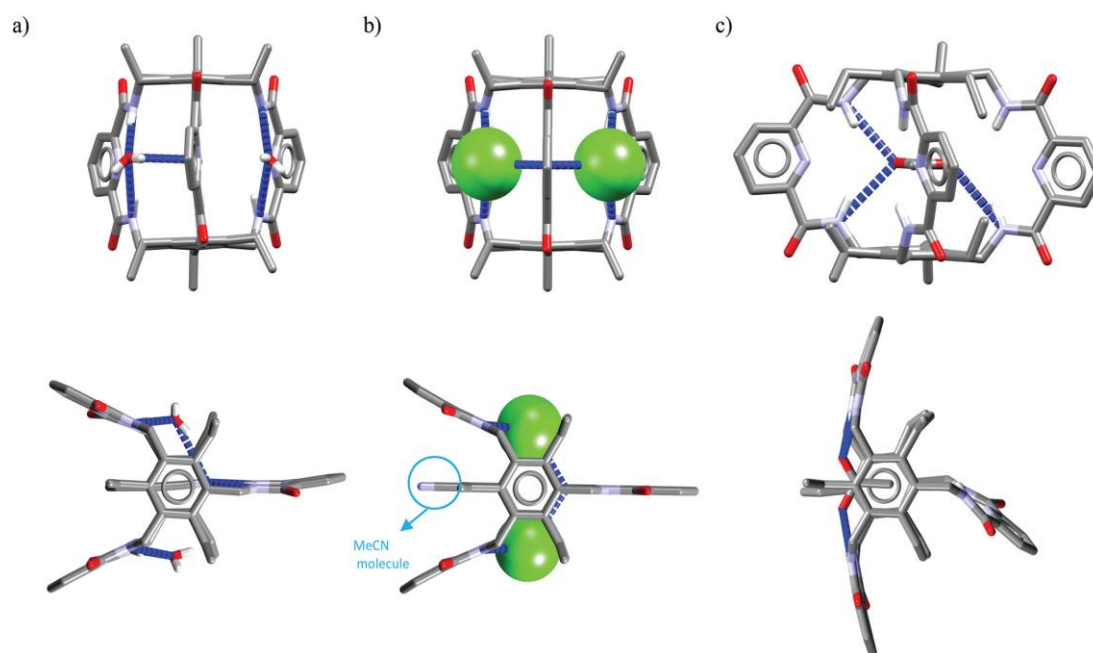
2.28,^[51] 2.29,^{[100][101]} 2.30,^[101] 2.31^{[102][103]}) osiem (2.32^[104] i 2.33^[82]) i dwanaście (2.34^[105]) grup amidowych.



Rysunek 2.10. Kryptandy 2.27-2.34 wraz z ich względnymi stałymi trwałości kompleksów w postaci logarytmicznej: $K_{rel} = \log(K_{Cl}/K_a)$.

Prawie wszystkie receptory z tego zestawu wykazują umiarkowaną selektywność dla chlorków wyrażonych przez wartości K_{rel} bliskie zeru lub dodatnie (Rysunek 2.10b). Z tego zestawu receptorów najlepsze selektywności były obserwowane dla mniejszych kryptandów **2.27-2.29**, podczas gdy rozszerzone kryptandy **2.31**, **2.32** i **2.33** zapewniały umiarkowane selektywności. Dwa kryptandy, **2.30** i **2.33**, mimo złożonej budowy, wykazywały natywną selektywność zgodną z szeregiem Hofmeistera (Rysunek 2.10b).

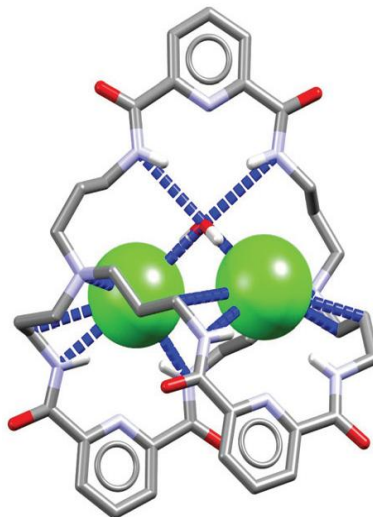
Rentgenowska analiza strukturalna solwatu **2.27** (Rysunek 2.11a) i jego dwóch anionowych kompleksów (**2.27** \subset Cl⁻ – Rysunek 2.11b; **2.27** \subset MeCO₂⁻ – Rysunek 2.11c) pokazuje, że sferyczny anion chlorkowy nie może przeniknąć bezpośrednio do środka wnęki kryptandu (Rysunek 2.11b). W rzeczywistości, dwa jony chlorkowe lokują się na powierzchni wnęki, podobnie jak obserwowano dla wcześniej omówionych makrocyklicznych receptorów.



Rysunek 2.11. Struktury RAS dla receptora 2.27 i jego kompleksów z anionami.

Co ciekawe, w przeciwieństwie do kompleksu chlorkowego (Rysunek 2.11b), octan w kompleksie **2.27** \subset MeCO₂⁻ (Rysunek 2.11c) jest w pełni enkapsulowany wewnątrz luki kryptandu **2.27**. Aby zmniejszyć odpychanie pomiędzy negatywnie naładowanym anionem i pierścieniami benzenowymi kryptandu, grupa metylowa karboksylanu jest skierowana na zewnątrz luki wiążącej. W tym przypadku oddziaływania hydrofobowe (wrażliwe na wielkość i geometrię gościa) mogą tłumaczyć

silniejsze wiązanie octanu względem chlorku dla receptora **2.27** w roztworze. Podobny sposób wiązania anionu chlorkowego w fazie stałej występuje również w przypadku kryptandu **2.31** (Rysunek 2.12).



Rysunek 2.12. Struktura RAS kompleksu chlorkowego receptora 2.31.

Chociaż zaprezentowane kryptandy wyposażone są w liczne donory wiązań wodorowych ich sztywna budowa może utrudniać dostęp jonom gościa do wnętrza luki. Ponadto synteza kryptandów jest trudna oraz struktury tych związków nie można łatwo modyfikować celem dostosowania selektywności do odpowiedniego jonu.

2.8 Podsumowanie

Anion chlorkowy w szeregu Hofmeistera znajduje się znacznie poniżej diwodorofosforanu oraz karboksylanów, co jest skorelowane z jego stosunkowo niską zdolnością do tworzenia wiązań wodorowych. Ta właściwość anionu chlorkowego skutkuje słabymi oddziaływaniami z receptorami wykorzystującymi donory wiązań wodorowych do konstrukcji miejsca wiążącego. Powoduje to, że uzyskanie selektywnego i jednocześnie silnego wiązania chlorku w obecności diwodorofosforanu oraz karboksylanów jest niezwykle trudnym zadaniem. Istnieją jednak pewne cechy charakterystyczne anionu chlorkowego, które można wykorzystać do osiągnięcia jego selektywnego kompleksowania. Po pierwsze, chlorek jest znacznie mniejszy w porównaniu do diwodorofosforanu i karboksylanów. Ponadto, ma on sferyczny kształt i może być równocześnie akceptorem wielu wiązań wodorowych ulokowanych wokół

niego.^[106] Pozostałe aniony są znacznie większe i mogą tworzyć wiązania wodorowe z receptorami o określonej geometrycznej komplementarności. Po drugie, wśród rozważanych powyżej anionów chlorków charakteryzuje się najniższą entalpią hydratacji, tj. oddziałuje dość słabo z cząsteczkami rozpuszczalnika, w szczególności z rozpuszczalnikami polarnymi, protonowymi. Innymi słowy, jego desolvatacja jest stosunkowo łatwa co można wykorzystać, w projektowaniu wyższych generacji receptorów selektywnych wobec chlorków. Rozważania te pozostają w zgodności z wcześniej wymienionymi regułami wynikającymi z analizy selektywności kolejnych klas receptorów.

Powyżej przedstawioną analizę wyników badań receptorów znanych w literaturze, można podsumować w postaci kilku praktycznych wskazówek, pomagających w projektowaniu receptorów selektywnych na anion chlorkowy:

- 1) dobry receptor powinien posiadać sztywną, najlepiej makrocykliczną strukturę;
- 2) rozmiar miejsca wiążącego receptora powinien odpowiadać promieniowi anionu chlorkowego, będąc jednocześnie zbyt małym dla konkurencyjnych anionów;
- 3) geometria miejsca wiążącego powinna odpowiadać sferycznej topologii anionu chlorkowego;
- 4) anion chlorkowy w kompleksie supramolekularnym powinien być oddzielony od cząsteczek rozpuszczalnika mogących z nim oddziaływać;
- 5) grupy hydrofobowe znajdujące się blisko miejsca wiążącego receptora powinny wspomagać wiązanie chlorków oddziaływaniami hydrofobowym w wodzie lub w wysoce polarnych rozpuszczalnikach.

Poszukiwanie prawidłowości i korelacji struktury receptorów z ich selektywnością ma kluczowe znaczenie dla zrozumienia powodów występowania selektywności kompleksowania. Do tego prowadzić może analiza dużych zestawów danych eksperymentalnych umożliwiających sensowne korelacje, a w konsekwencji umożliwiających formowanie zasad rządzących tymi zjawiskami. W powyżej zaprezentowanych badaniach literaturowych tylko nieliczne z wybranych do dyskusji receptorów wykazywały selektywność dla anionu chlorkowego. Jednakże dopiero ta ogólna analiza zróżnicowanych strukturalnie klas receptorów wraz z przykładami

nieselektywnych związków umożliwiła sformułowanie ogólnych reguł dotyczących kompleksowania anionów z selektywnościami niezgodnymi z szeregiem Hofmeistera. Z kolei reguły te umożliwiają racjonalne projektowanie układów supramolekularnych i wydają się być kluczem do lepszego zrozumienia podstawowych procesów kompleksowania anionów przez stosowne receptorów.

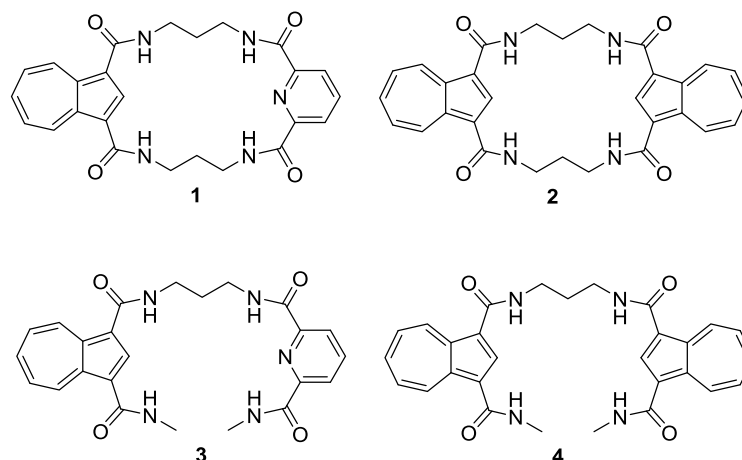
3. Badania własne

3.1 Wprowadzenie

Właściwe zaprojektowanie receptora na aniony wydaje się być kluczowym aspektem do uzyskania odpowiedniej efektywności i selektywności kompleksowania jonu gościa. To z kolei otwiera szerokie praktyczne zastosowania^[107] i stanowi atrakcyjny cel prowadzonych obecnie prac badawczych. Kluczowymi cechami receptorów są: ich powinowactwo do badanego anionu i, przede wszystkim, selektywność kompleksowania rozumiana jako efektywne wiązanie tego anionu względem innych anionów, potencjalnie obecnych w analizie. Podczas gdy ogromny postęp w dziedzinie chemii supramolekularnej dostarczył wytycznych odnośnie konstruowania receptorów o wysokim powinowactwie anionowym,^{[25][30][108]} [cyt] projektowanie *a priori* receptorów o wysokiej selektywności na aniony pozostaje w znacznej mierze poza naszym bezpośrednim zasięgiem.^[109] Dlatego też, podstawowe badania zapewniające wgląd w relację struktura-selektywność są niezwykle pożądane, celem umożliwienia racjonalnego projektowania efektywnych i selektywnych receptorów, co ułatwi ich dalsze praktyczne zastosowania.^{[23][24]} Jedną z szeroko stosowanych i wciąż głównych strategii służących realizacji tego celu jest wykorzystanie dobrze zdefiniowanych jednostek strukturalnych (bloków budulcowych) wyposażonych w donory odpowiednich wiązań (np. wodorowych) umożliwiających interakcje z anionem. Ze względu na wysoce kierunkowy charakter oddziaływań wodorowych i możliwość precyzyjnego dostrojenia geometrii miejsca wiązania anionu poprzez odpowiedni rozkład wielu donorów, receptory wykorzystujące wiązania wodorowe są szczególnie atrakcyjne pod względem selektywności. Wykorzystanie donorów wiązania wodorowego, wkomponowanych w dobrze zdefiniowane bloki budulcowe, gruntownie zbadane w toku wcześniejszych, często systematycznych badań ich właściwości, umożliwia bardziej racjonalne zaprojektowanie odpowiedniej struktury receptora.

Wybór i efektywna inkorporacja odpowiednich bloków budulcowych do docelowej struktury receptora jest nie lada wyzwaniem. Niemniej jednak, wzmiankowany wyżej postęp w dziedzinie chemii supramolekularnej, dostarcza wielu nowych wskazań dotyczących projektowania receptorów. Zgodnie z danymi zawartymi w Rozdziale 1 mojej pracy doktorskiej, na początku prowadzonych przeze mnie badań

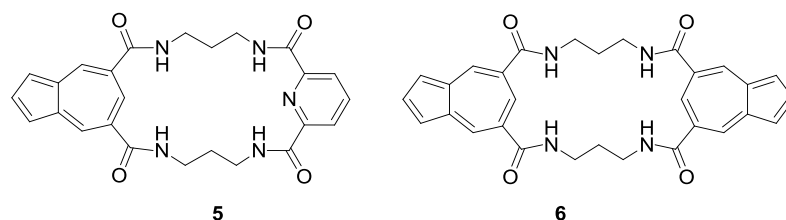
wybrałem, z oczywistych powodów, przedstawione na Rysunku 3.1 pochodne azulenu, sfunkcjonalizowane w pierścieniu 5-członowym, w pozycjach 1,3.



Rysunek 3.1. Makrocykliczne receptory zawierające jednostki azulenowe (1 i 2) oraz ich liniowe analogi (3 i 4).

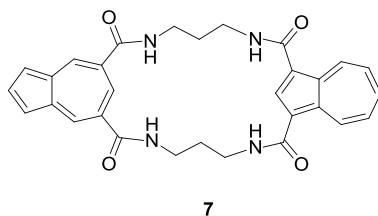
Wybrane przeze mnie struktury receptorów **1** – **4** są naturalną konsekwencją prac badawczych przeprowadzonych przez moich poprzedników w Zespole VIII IChO PAN.^{[34][35]} Badania te wykazały, że proste bisamidy, oparte o szkielet azulenu, stanowią atrakcyjne bloki budulcowe do konstruowania receptorów anionów. Pochodne azuleno-1,3-dikarboksyamidowe ukazały szczególnie potencjał ukierunkowany na selektywne kompleksowanie anionów diwodorofosforanowych. Jednakże powinowactwo do anionu tak prostych, wyposażonych jedynie w dwa donory wiązania wodorowego, receptorów utrudniało ich skuteczne kompleksowanie w wysoce konkurencyjnych mediach rozpuszczalnikowych, szczególnie w tych zawierających wodę. Dlatego, w celu realizacji założeń mojego doktoratu, zaprojektowałem, zsyntezowałem oraz gruntownie przebadalem właściwości kompleksotwórcze makrocyklicznych receptorów **1** i **2**, łączących zalety azulenu jako bloku budulcowego z makrocykliczną topologią receptorów tetraamidowych (Rysunek 3.1). Wykorzystanie w strukturze receptora **1** bloku budulcowego opartego, obok azulenu, na pochodnej kwasu dipikolinowego, umożliwia porównanie właściwości konformacyjnych, a tym samym ich preorganizacji. W celu zbadania w jaki sposób makrocykliczna topologia receptorów **1** i **2** wpływa na uzyskaną efektywność i selektywność kompleksowania, otrzymałem i zbadalem ich liniowe analogi **3** i **4** (Rysunek 3.1).

W konsekwencji przeprowadzonych przez mnie studiów, niezwykle interesującym okazało się zbadanie jak funkcjonalizacja azulenu w innych pozycjach wpływa na efektywność i selektywność kompleksowania z użyciem powstałych z nich makrocyklicznych receptorów. Warto w tym miejscu zaznaczyć, że wykorzystanie azulenu jako bloku budulcowego umożliwia porównanie, w jaki sposób geometria funkcyjalizowanego pierścienia wpływa na właściwości konformacyjne, a w konsekwencji na efektywność i selektywność kompleksowania anionów. Tak więc, poprzez wykorzystanie azulenu sfunkcyjalizowanego w pozycjach 5,7, w kolejnych obiektach moich badań tj. receptorach **5** i **6** (Rysunek 3.2), będących analogami związków **1** i **2**, możliwe okazało się bezpośrednie porównanie wpływu geometrii pierścienia 5-członowego (receptory **1** i **2**) z wpływem pierścienia 7-członowego na ich właściwości.



Rysunek 3.2. Makrocykliczne receptory zawierające jednostki azulenowe sfunkcyjalizowane w pierścieniu 7-członowym.

Kolejnym krokiem, który jest dalszą konsekwencją projektowania izomerycznych receptorów opartych na szkielecie azulenu, było wytypowanie nowego receptora, łączącego właściwości bloków budulcowych opartych na azulenach podstawionych w pozycjach 1,3 oraz 5,7. Strukturę takiego hybrydowego receptora, który dołączyłem do puli obiektów moich badań przedstawiłem na Rysunku 3.3.



Rysunek 3.3. Makrocykliczny receptory zawierające jednostki azulenowe sfunkcyjalizowane w pierścieniu 5- i 7-członowym.

Zaprojektowane receptory (**1**, **2** i **5–7**) stanowią spójną „rodzinę” makrocyklicznych pochodnych azulenu wraz z liniowymi analogami (**3** i **4**), co umożliwiło mi szeroką i systematyczną charakterystykę ich właściwości strukturalnych w postaci zarówno wolnej, jak i skompleksowanej oraz zbadanie efektywności i selektywności kompleksowania. Wyniki przeprowadzonych przeze mnie badań, które poddam dyskusji w dalszym tekście Rozdziału Badania Własne, zorganizowałem poprzez wyodrębnienie osobnej prezentacji wyników dla receptorów sfunkcjonalizowanych wyłącznie w pozycjach 1,3 (opartych na pierścieniu 5-członowym) oraz osobnej dla receptorów zawierających azulen podstawiony w pozycjach 5,7 (opartych na pierścieniu 7-członowym). Każdą z tych części podzieliłem dodatkowo na podrozdziały:

- 1) Analiza retrosyntetyczna
- 2) Synteza
- 3) Badania strukturalne
- 4) Badania właściwości kompleksotwórczych w roztworze
- 5) Krótkie podsumowanie

W następnym etapie dokonałem analizy porównawczej obu typów receptorów, co w konsekwencji umożliwi mi pogłębioną dyskusję i wyciągnięcie stosownych wniosków. Mam nadzieję, że taki układ ułatwi Czytelnikowi analizę materiału eksperymentalnego, który przedstawię w Części Doświadczalnej.

3.2 Receptory makrocykliczne zawierające azulen podstawiony w pierścieniu 5-członowym

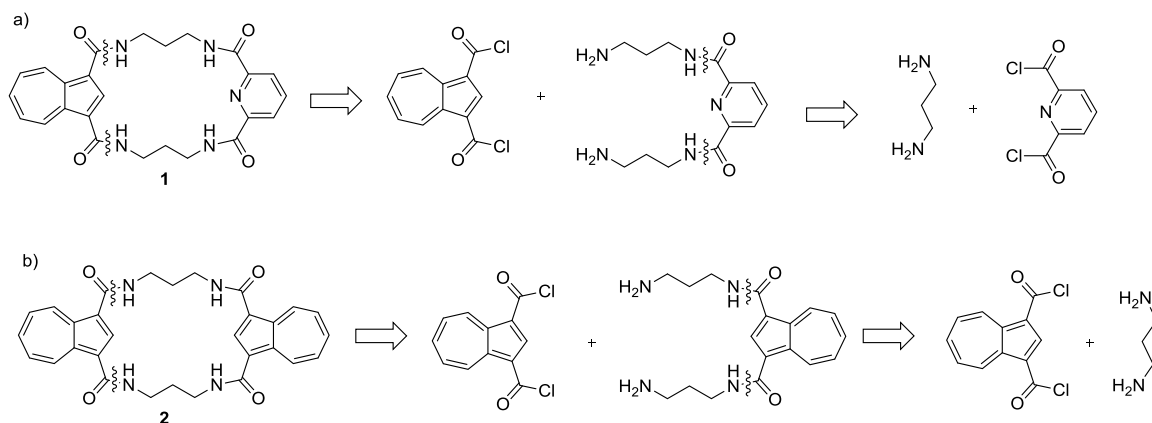
Systematyczną prezentację rezultatów badań własnych postanowiłem, zgodnie z przedstawionym powyżej schematem organizacji tekstu, rozpocząć od analizy retrosyntetycznej.

3.2.1 Analiza retrosyntetyczna

Dobór odpowiedniej strategii syntezy zaprojektowanych receptorów jest jednym z kluczowych etapów badań w chemii supramolekularnej ze względu na przyszłe potencjalne, praktyczne zastosowania receptorów. Spośród różnych klas receptorów, związki makrocykliczne stanowią na ogół większe wyzwanie syntetyczne, ze względu na trudności związane z reakcją makrocyklizacji. Dlatego też, opracowanie nowych metod

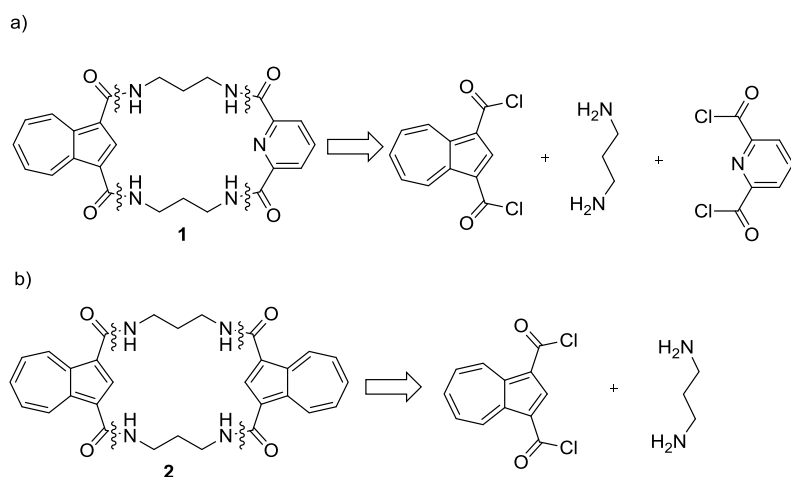
ich otrzymywania, jak również adaptacja znanych strategii syntetycznych dotyczących związków makrocyklicznych, stanowią wciąż „wąskie gardło” tego typu badań,^[79] a rezultaty prac prowadzonych w tym obszarze często stanowią znakomity „punkt wyjścia” dla kolejnych studiów warunkujących postępy w chemii supramolekularnej.

W przypadku makrocyklicznych amidów narzucającą się metodą wydaje się być podejście wykorzystujące reakcję makrocyklizacji w warunkach dużych rozcieńczeń, opartą o proces tworzenia ugrupowania amidowego. Typową dla badanych przeze mnie makrocyklicznych receptorów analizę retrosyntetyczną przedstawiłem na Schemacie 3.1. Pierwszym wyborem strategicznym, który nasuwa się dla związków **1** i **2** jest rozłączenie prowadzące do dwóch bloków budulcowych, co sugeruje wykorzystanie reakcji makrocyklizacji [1+1] w wyniku utworzenia dwóch drugorzędowych wiązań amidowych. W kontekście wcześniej prowadzonych badań zastosowanie tego podejścia dla związków **1** i **2** wydaje się być w pełni uzasadnione.



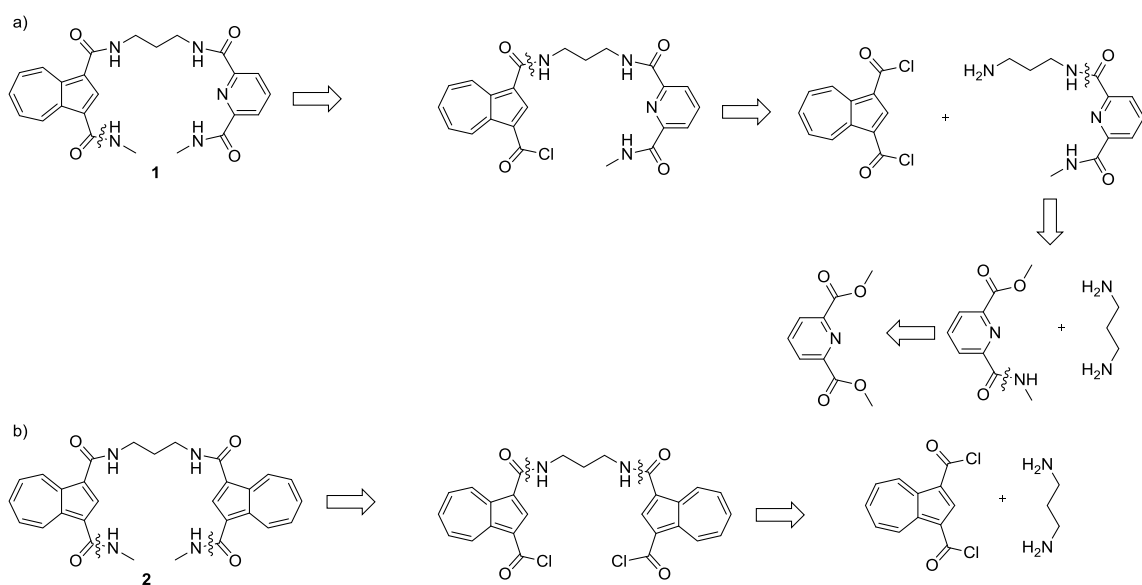
Schemat 3.1. Analiza retrosyntetyczna receptorów 1 i 2.

Możliwa jest jednak inna - alternatywna strategia, polegająca na rozłączeniu czterech wiązań N-C(O), pokazana na Schemacie 3.2, co w przypadku syntezy związków **1** i **2** sugeruje odpowiednie procesy jednoetapowe wykorzystujące powstawanie czterech wiązań amidowych, a więc makrocyklizację [1+2+1] dla związku **1** oraz [2+2] dla związku **2**. Jest rzeczą oczywistą, że ta strategia jest wysoce ryzykowna ze względu na wysokie prawdopodobieństwo przebiegu reakcji ubocznych.



Schemat 3.2. Alternatywna analiza retrosyntetyczna receptorów 1 i 2.

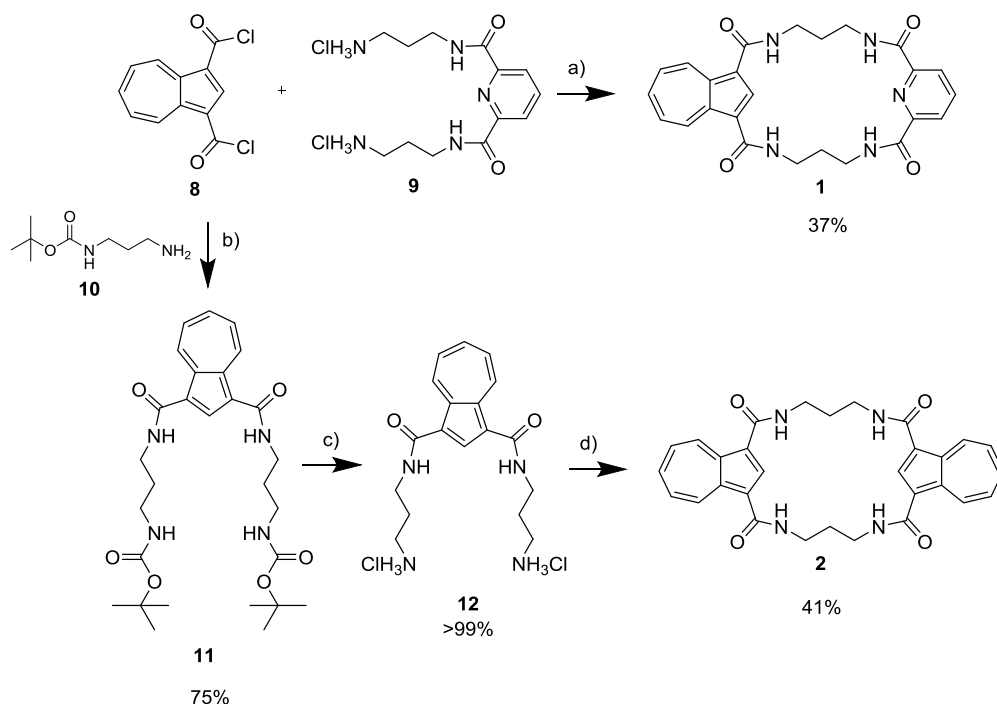
Ze względu na budowę oraz symetrię receptorów **3** i **4** optymalnym podejściem do ich syntezy wydaje się być wykorzystanie reakcji tworzenia ugrupowań amidowych. Analizę retrosyntetyczną dla związków **3** i **4** polegającą na sekwencyjnym rozłączaniu poszczególnych wiązań N-C(O), przedstawiłem na Schemacie 3.3.



Schemat 3.3. Analiza tetrasyntetyczna receptorów 3 -4.

3.2.2 Synteza

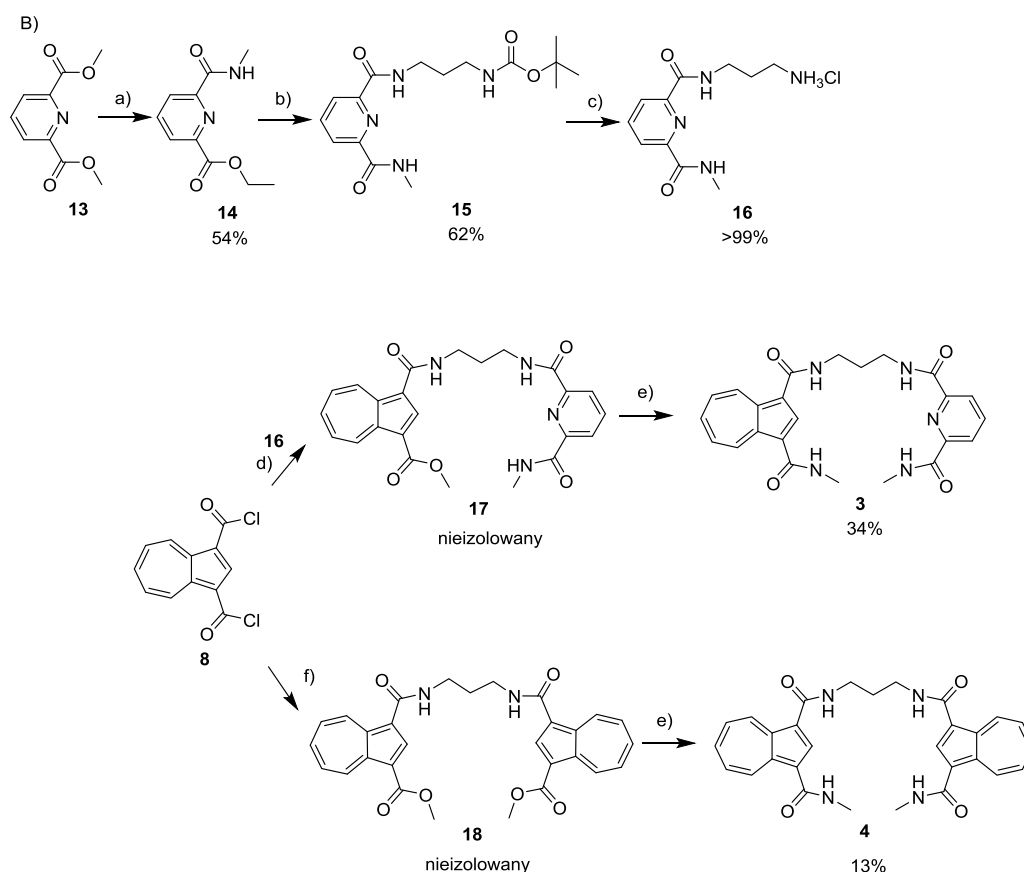
Efektywne ścieżki syntetyczne, które wykorzystałem do syntezy docelowych receptorów **1** - **4** została przedstawiona na Schematach 3.4 i 3.5. Makrocykliczne receptory **1** i **2** otrzymałem, zgodnie z koncepcją przedstawioną na Schemacie 3.1, poprzez reakcje dichlorku kwasowego **8** z syntetycznie łatwo dostępnymi diaminami, otrzymanymi z dichlorowodorków **9** i **12**, w warunkach dużych rozcieńczeń. Protokół ten - szeroko stosowany w syntezie różnych klas związków makrocyklicznych - doprowadził do otrzymania receptorów **1** i **2** z dobrą wydajnością (odpowiednio 37 i 41%). W przypadku receptora **2**, warto nadmienić, że etapowa synteza okazała się znacznie efektywniejsza niż alternatywna strategia bezpośredniej reakcji [2 + 2] dichlorku kwasowego **8** z 1,3-diaminopropanem, zgodnie z koncepcją pokazaną na Schemacie 3.4. Ta ostatnia, w przypadku receptora **2** prowadziła do złożonej mieszaniny produktów, zmniejszając wydajność i utrudniając izolację receptora **2**.



Schemat 3.4. Synteza receptorów **1** i **2**; a) 1) NaOH_(MeOH); 2) TEA, DCM; b) TEA, DCM; c) HCl_(MeOH); d) 1) NaOH_(MeOH); 2) **8**, TEA, DCM.

Z kolei, receptory **3** i **4** otrzymałem w wyniku serii prostych transformacji, bazując na reakcjach aminolizy estrów lub chlorków kwasowych (Schemat 5). W syntezie związku **3** wykorzystałem sekwencyjną aminolizę dipikolinianu dimetylu **13** z

metyloaminą i 1,3-diaminopropanem zabezpieczonym grupą BOC (**10**), z wytworzeniem związku pośredniego **15**. Następnie, po usunięciu zabezpieczenia w związku **15**, otrzymany związek pośredni **16** potraktowałem dichlorkiem kwasowym **8**, a następnie przeprowadziłem estryfikację i aminolizę grupy estrowej, z wytworzeniem tetramidu **3**. Symetryczny związek **4** uzyskałem w dwóch etapach, obejmujących bezpośrednią reakcję 1,3-diaminopropanu z nadmiarem dichlorku kwasowego **8**, a następnie sekwencyjną estryfikację i aminolizę (Schemat 3.5).

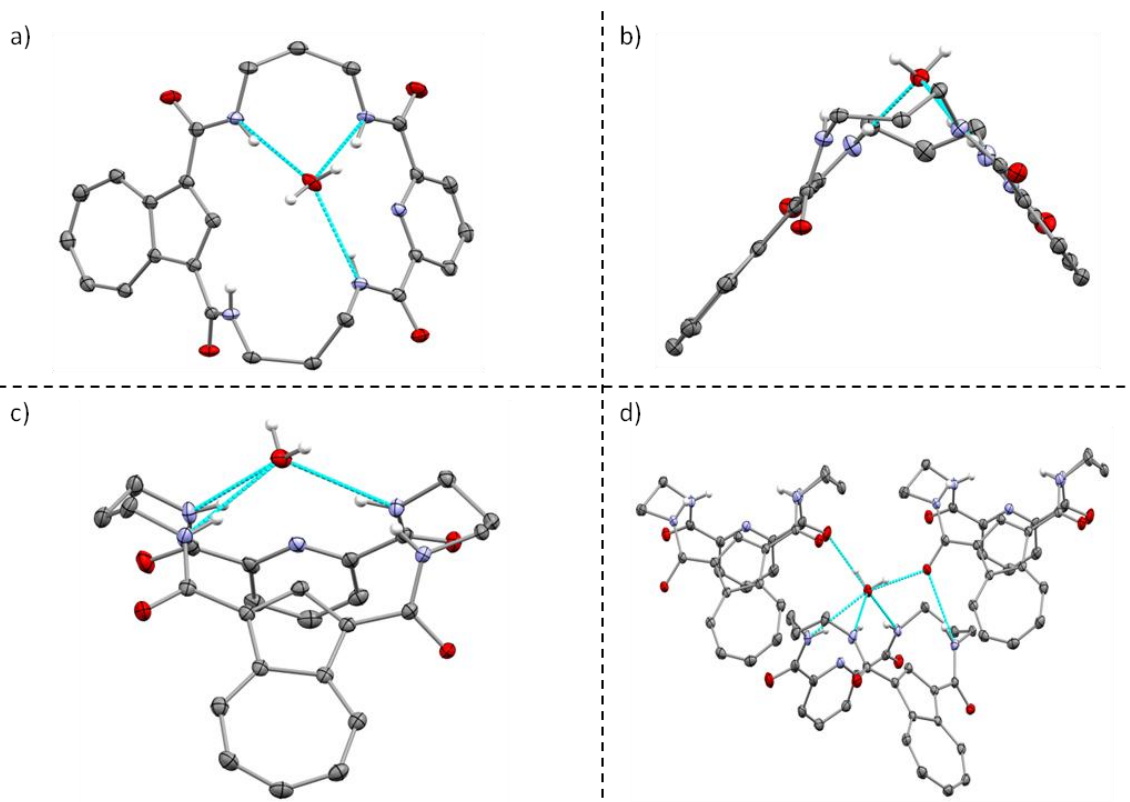


Schemat 3.5. Synteza receptorów 3 i 4; a) MeNH₂(EtOH), EtOH; b) 10, DBU, MeOH; c) HCl(MeOH), d) 1) TEA, DCM, 2) MeOH; e) MeNH₂(EtOH), 60°C; f) 1) MeOH, TEA, DCM, 2) NH₂(CH₂)₃NH₂, DCM, 3) MeOH.

3.2.3 Badania strukturalne

Otrzymane przez mnie receptory, zawierające azulen podstawiony w pierścieniu 5-członowym oraz ich kompleksy z anionami badałem w stanie stałym wykorzystując Rentgenowską Analizę Strukturalną (RAS). Celem porównania właściwości konformacyjnych receptorów w fazie stałej oraz w roztworze, przeprowadziłem również badania z wykorzystaniem technik NMR (ROESY).

Monokryształ receptora **1** uzyskałem poprzez powolne odparowanie jego roztworu w metanolu z niewielkim dodatkiem wody. Receptor **1** krystalizuje w tych warunkach w formie monohydratu $2C \cdot H_2O$, w konformacji przedstawionej na Rysunku 3.4.



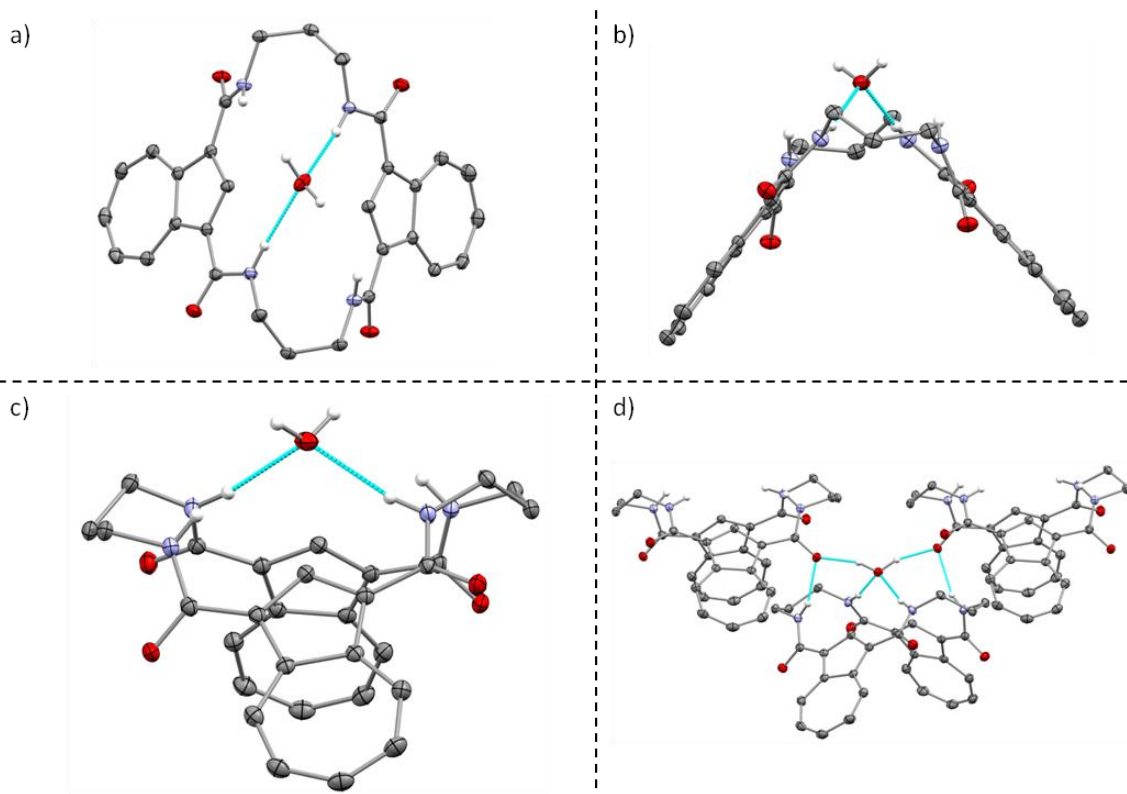
Rysunek 3.4. Wyniki RAS dla hydratu receptora **1** przedstawione w różnych rzutach w konwencji ORTEP.

W strukturze tej cząsteczka receptora przyjmuje V-kształtną konformację (kąt pomiędzy płaszczyznami pierścieni aromatycznych - określany później jako kąt α wynosi 79°). Warto zaznaczyć, że podjednostki bisamidowe znajdują się w konformacji *syn-syn*.

Trzy amidowe grupy NH skierowane są zbieżnie w stronę centralnie umieszczonej cząsteczki wody, która lokuje się nieco powyżej luki makrocyklicznej. Układ ten jest stabilizowany trzema wiązaniami wodorowymi, w których donorami są dwie amidowe grupy pochodzące z jednostki pirydynowej ($d_{\text{N-H-O}} = 3,06, 3,17 \text{ \AA}$) a trzecia tworzona jest przez jedną z amidowych grup NH jednostki azulenowej ($d_{\text{N-H-O}} = 3,11 \text{ \AA}$). Cząsteczka wody tworzy również wiązanie wodorowe z ugrupowaniami karbonyłowymi dwóch sąsiadujących cząsteczek receptora. Amidowe grupy CONH, oddziałujące z cząsteczką wody, są prawie współpłaszczyznowe z pierścieniami aromatycznymi (odpowiednie kąty torsyjne $< 12^\circ$). Czwarta grupa amidowa jest nieznacznie wychylona poza płaszczyznę pierścienia azulenu (kąt torsyjny C2-C1-C(O)-N (H) równy 25°), wchodząc w ten sposób w dodatkowe oddziaływanie z atomem tlenu grupy karbonylowej sąsiedniej cząsteczki receptora.

Powolne odparowanie roztworu receptora **2** w DMSO z dodatkiem wody, również spowodowało powstanie kryształów hydratu receptora **2** \cdot **H₂O** (Rysunek 3.5). W tym przypadku RAS wykazała, że receptor **2** przyjmuje konformację podobną do tej pokazanej dla hydratu receptora **1** \cdot **H₂O** (kąt $\alpha = 80^\circ$). Podobnie, cząsteczka wody znajduje się nieco powyżej luki makrocyklicznej, z tą różnicą, że w tym kompleksie jest ona związana tylko z dwiema amidowymi grupami CONH, pochodzącymi od przeciwległe ułożonych funkcji amidowych (oba wiązania wodorowe jednakowe, o długości $3,16 \text{ \AA}$). Pozostałe dwie grupy amidowe tworzą wiązania wodorowe z grupami karbonyłowymi wywodzącymi się z sąsiadujących cząsteczek receptora ($d_{\text{N-H-O}} = 2,93 \text{ \AA}$).

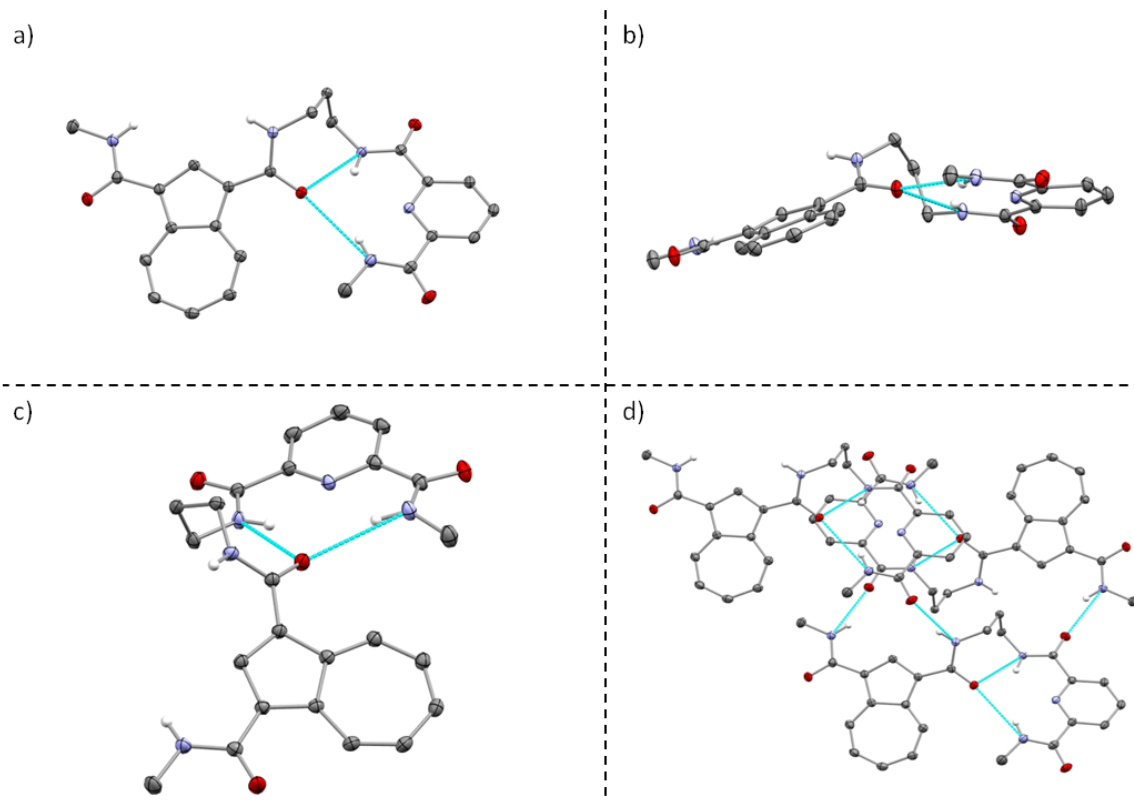
Wyniki RAS dla obu hydratów receptorów, a więc indywiduów niekompleksujących aniony, pokazują, że makrocykliczne związki **1** i **2** przyjmują konformacje, w których wszystkie grupy amidowe są w relacji *syn-syn*, przy czym wszystkie amidowe donory wiązania wodorowego skierowane są zbieżnie do wewnętrznej luki makrocyklicznej. To z kolei zapewnia dobrze zorganizowane miejsce wiążące receptora, potencjalnie „przygotowane” (preorganizowane) do interakcji z anionowym gościem. Co więcej, uzyskane na tej drodze wyniki są zgodne z rezultatami otrzymanymi z badań receptorów w roztworze, z wykorzystaniem spektroskopii ROESY NMR, co opiszę bardziej szczegółowo później. Receptory **1** i **2** w roztworze przyjmują analogiczne jak w fazie stałej, gotowe do związania anionu, konformacje z jednostkami bisamidowymi będącymi w relacjach *syn-syn*.



Rysunek 3.5. Wyniki RAS dla hydratu receptora 2 przedstawione w różnych rzutach w konwencji ORTEP.

Preferencje konformacyjne receptorów **1** i **2** w znacznym stopniu kontrastują z pokrewnymi 20-członowymi makrocyklicznymi receptorami, opartymi na jednostkach izoftalowych, których właściwości omówiłem dokładniej w Części Literaturowej, a które przyjmują niepreorganizowane konformacje z wewnątrzcząsteczkowymi wiązaniami wodorowymi.

Z kolei, porównanie struktur hydratów makrocykli **1** i **2** z liniowym receptorem **3** ujawniło wpływ makrocyklicznej topologii na konformacje receptorów. W przeciwieństwie do preorganizowanych konformacji receptorów **1** \cdot H_2O i **2** \cdot H_2O , konformacja związku **3** wykazuje niski stopień preorganizacji miejsca wiążącego (Rysunek 3.6).

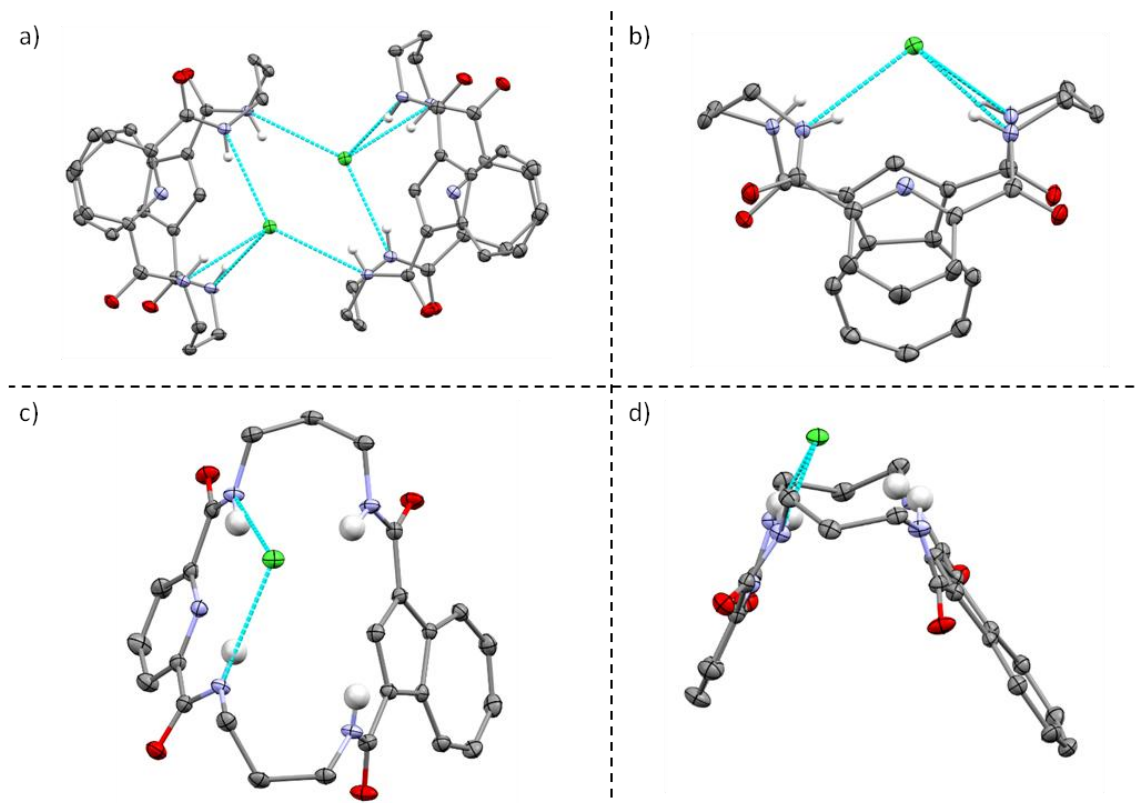


Rysunek 3.6. Wyniki RAS dla receptora **3** przedstawione w różnych rzutach w konwencji ORTEP.

Mimo, że podjednostki bisamidowe z pierścieniami azulenu i pirydyny przyjmują konformacje *syn-syn*, analogiczne do prostych receptorów bisamidowych opartych na azulenie^{[42][43]} i kwasie dipikolinowym,^{[110][111]} struktura receptora **3** nie jest korzystna z punktu widzenia procesu kompleksowania z jednoczesnym wykorzystaniem wszystkich czterech donorów wiązań wodorowych. Elastyczny łącznik alifatyczny pomiędzy podjednostkami bisamidowymi powoduje ich rozbieżną orientację, utrudniając wiązanie anionów. Obie grupy amidowe powiązane z jednostką pirydynową są tu zaangażowane w tworzenie wewnątrzcząsteczkowych wiązań wodorowych ($d_{\text{N-H-O}} = 2,93; 3,37 \text{ \AA}$) z atomem tlenu grupy amidowej podjednostki azulenowej. Aby doszło do skutecznego kompleksowania anionów z wykorzystaniem wszystkich czterech donorów wiązania wodorowego, wewnątrzcząsteczkowe wiązania wodorowe muszą zostać zerwane, co z oczywistych powodów obniża całkowite powinowactwo receptora do anionu.

Aby uzyskać lepszy wgląd w geometrię i sposób wiązania anionów przez makrocykliczne receptory typu **1** i **2** postanowiłem wygenerować serie monokryształów ich kompleksów, a następnie przeprowadzić ich Rentgenowską Analizę Strukturalną (RAS).

Powolna dyfuzja eteru dietylowego do roztworu receptora **1** w obecności chlorku TBA w DCM doprowadziła do utworzenia kryształów dimerycznego kompleksu o stechiometrii 2: 2 receptor : anion, co zaprezentowałem na Rysunku 3.7. Utworzony kompleks jest centrosymetryczny gdzie dwie równoważne cząsteczki receptora **1** przyjmują zgiętą konformację. Konformacja ta jest podobna do tej występującej w hydracie receptora **1** (Rysunek 3.4).

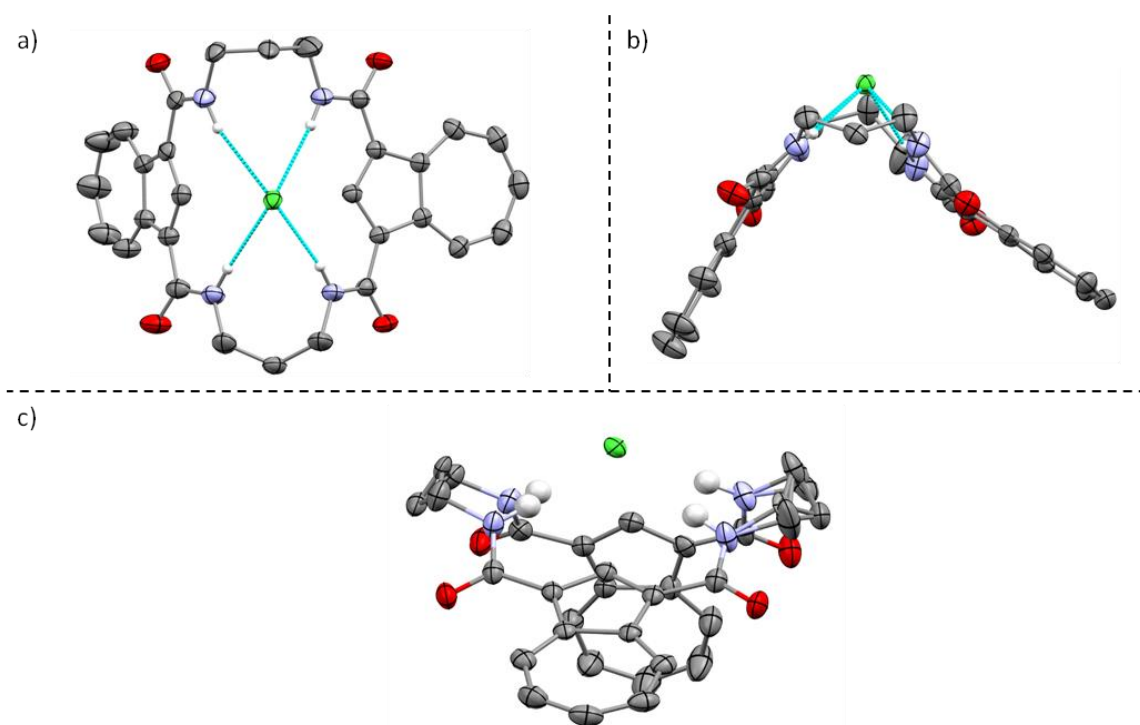


Rysunek 3.7. Wyniki RAS dla kompleksu chlorkowego receptora **1 przedstawione w różnych rzutach w konwencji ORTEP.**

Wszystkie grupy NH receptora skierowane są zbieżnie w kierunku anionów chlorkowych, które znajdują się w środku luki, pomiędzy makrocyklami. Biorąc pod uwagę symetrycznie niezależną część dimeru, anion chlorkowy, związany jest za pomocą czterech wiązań wodorowych: dwóch utworzonych przez jednostkę dipikolinową z tej samej cząsteczki receptora **1** ($d_{\text{N-H-Cl}} = 3,17 \text{ \AA}$, $\angle = 155^\circ$, $d_{\text{N-H-Cl}} = 3,28 \text{ \AA}$, $\angle = 157^\circ$) i dwóch wiązań wodorowych ($d_{\text{N-H-Cl}} = 3,29 \text{ \AA}$, $\angle = 136^\circ$; $d_{\text{N-H-Cl}} = 3,39 \text{ \AA}$, $\angle = 159^\circ$) tworzonych przez jednostki azulenowe dwóch zależnych symetrycznie cząsteczek receptora **1** w kompleksie dimerycznym. Ogólnie, struktura sugeruje, że geometria i rozmiar miejsca wiążącego receptora **1** nie są dobrze dopasowane do wiązania anionów

chlorkowych. W konsekwencji, aby zmaksymalizować liczbę oddziaływań z anionem, receptor ma tendencję do tworzenia kompleksów dimerycznych. Takie dimeryczne struktury są możliwe w stanie stałym ze względu na bliskość monomerycznych kompleksów, jednakże struktura o stechiometrii 2: 2 receptor : anion jest mało prawdopodobna w roztworze, zwłaszcza w rozcieńczonych warunkach.

Kryształy kompleksu anionu chlorkowego dla receptora **2** otrzymałem poprzez powolną dyfuzję eteru dietylowego do roztworu mieszaniny receptora **2** w obecności chlorku TBA w 1,2-dichloroetanie. Analiza rentgenowska wykazała, że konformacja **2** w kompleksie jest podobna do tej w nieskompleksowanym receptorze **2** (Rysunek 3.5) i przyjmuje ponownie kształt zgiętej kartki (Rysunek 3.8).

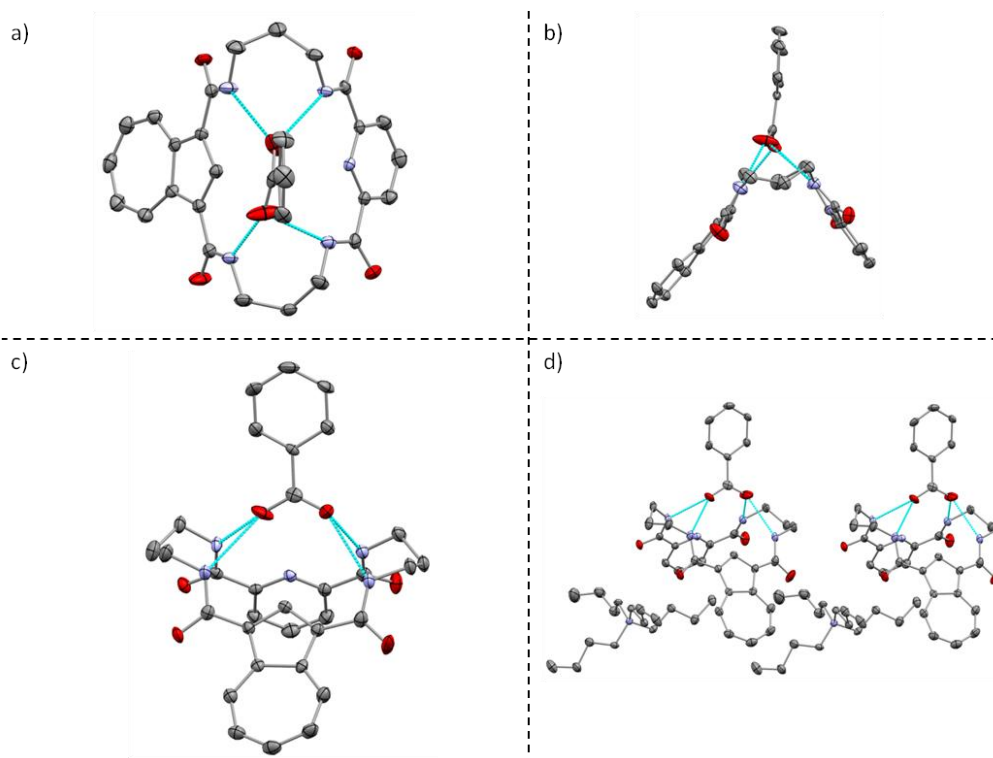


Rysunek 3.8. Wyniki RAS dla kompleksu chlorkowego receptora **2** przedstawione w różnych rzutach w konwencji ORTEP.

Jednakże, w odróżnieniu od kompleksu $1_2 \subset Cl_2$ kompleks chlorkowy receptora **2** ma prostą stechiometrię 1:1 receptor : anion. Anion chlorkowy jest tu umiejscowiony centralnie ponad makropierścieniem i jest związany za pomocą czterech długich - a zatem słabych - wiązań wodorowych z wykorzystaniem wszystkich grup amidowych CONH receptora **2** ($d_{N-H-Cl} = 3,45 \text{ \AA} - 3,64 \text{ \AA}$, $167^\circ - 174^\circ$). Struktura kompleksu pokazuje, że geometria receptora jest odpowiednia do wiązania anionów, ale rozmiar miejsca

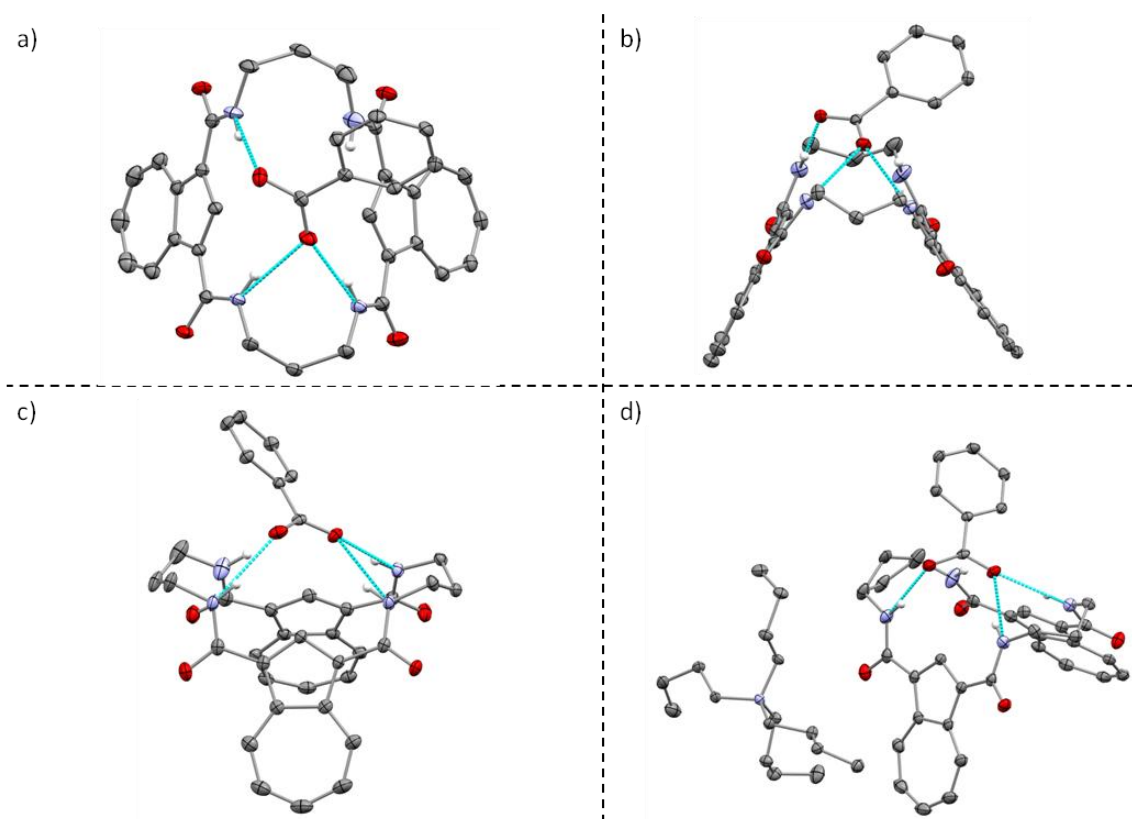
wiązania jest zbyt duży, aby dopasować się do stosunkowo małego anionu chlorkowego. Przepuszczalnie miejsce wiążące receptora **2** mogłoby być dobrze dopasowane do wiązania anionów sferycznych większych niż chlorek, takich jak bromek i jodek. Hipoteza ta jest zgodna z badaniami w roztworze zaprezentowanych przeze mnie w podrozdziale 3.4, gdzie receptor ten wykazuje stosunkowo wysokie powinowactwo do wiązania bromku w wysoce konkurencyjnym rozpuszczalniku jakim jest mieszanina DMSO + 25% MeOH.

Kryształy kompleksu receptora **1** z benzoesanem tetrabutylamoniowym ($\mathbf{1} \cdot \text{C}_6\text{H}_5\text{CO}_2^-$) otrzymałem poprzez powolne odparowywanie roztworu receptora **1** w mieszaninie DMSO z wodą w obecności nadmiaru benzoesu TBA. Struktura tego kompleksu, przedstawiona na Rysunku 3.9, pokazuje, że receptor silnie wiąże anion benzoesanowy z wykorzystaniem wszystkich czterech grup amidowych (dla jednostki azulenowej: $d_{\text{N-H}\cdots\text{O}} = 2,87; 2,77 \text{ \AA}$, a dla jednostki dipikolinowej: $d_{\text{N-H}\cdots\text{O}} = 2,80; 2,99 \text{ \AA}$). Co ważne, ponownie konformacja receptora **1** w kompleksie jest zbliżona do tej obserwowanej dla hydratu $\mathbf{1} \cdot \text{H}_2\text{O}$ ($\alpha = 77^\circ$), co potwierdza doskonałą preorganizację wolnego receptora do wiązania anionów.



Rysunek 3.9. Wyniki RAS dla kompleksu benzoesanowego receptora **1** przedstawione w różnych rzutach w konwencji ORTEP.

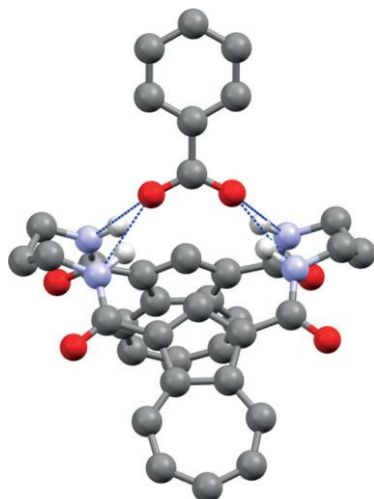
Kryształy kompleksu $2\text{-C}_6\text{H}_5\text{CO}_2^-$ uzyskałem w zbliżonych jak dla poprzedniego kompleksu $1\text{-C}_6\text{H}_5\text{CO}_2^-$ warunkach - poprzez powolne odparowywanie roztworu receptora **2** i nadmiaru benzoianu TBA w DMSO. Wyniki RAS ukazują, że analogicznie do receptora **1**, receptor **2** tworzy kompleks z benzoianem o stechiometrii 1 : 1 (Rysunek 3.10). Konformacja receptora **2** jest analogiczna do konformacji **1** w kompleksie z benzoianem ($\alpha = 64^\circ$). Jednakże, w przeciwieństwie do kompleksu receptora **1** z benzoianem, anion jest związany trzema grupami amidowymi z obecnych czterech w receptorze **2** ($d_{\text{N-H}\cdots\text{O}} = 2,87; 2,90; 2,94 \text{ \AA}$), tak więc czwarty donor wiązania wodorowego pozostaje niewykorzystany. Anion benzoianowy jest ustawiony ukośnie ponad luką makrocykliczną, co utrudnia interakcję z tym czwartym, niewykorzystanym donorem wiązania wodorowego.



Rysunek 3.10. Wyniki RAS dla kompleksu benzoianowego receptora **2** przedstawione w różnych rzutach w konwencji ORTEP.

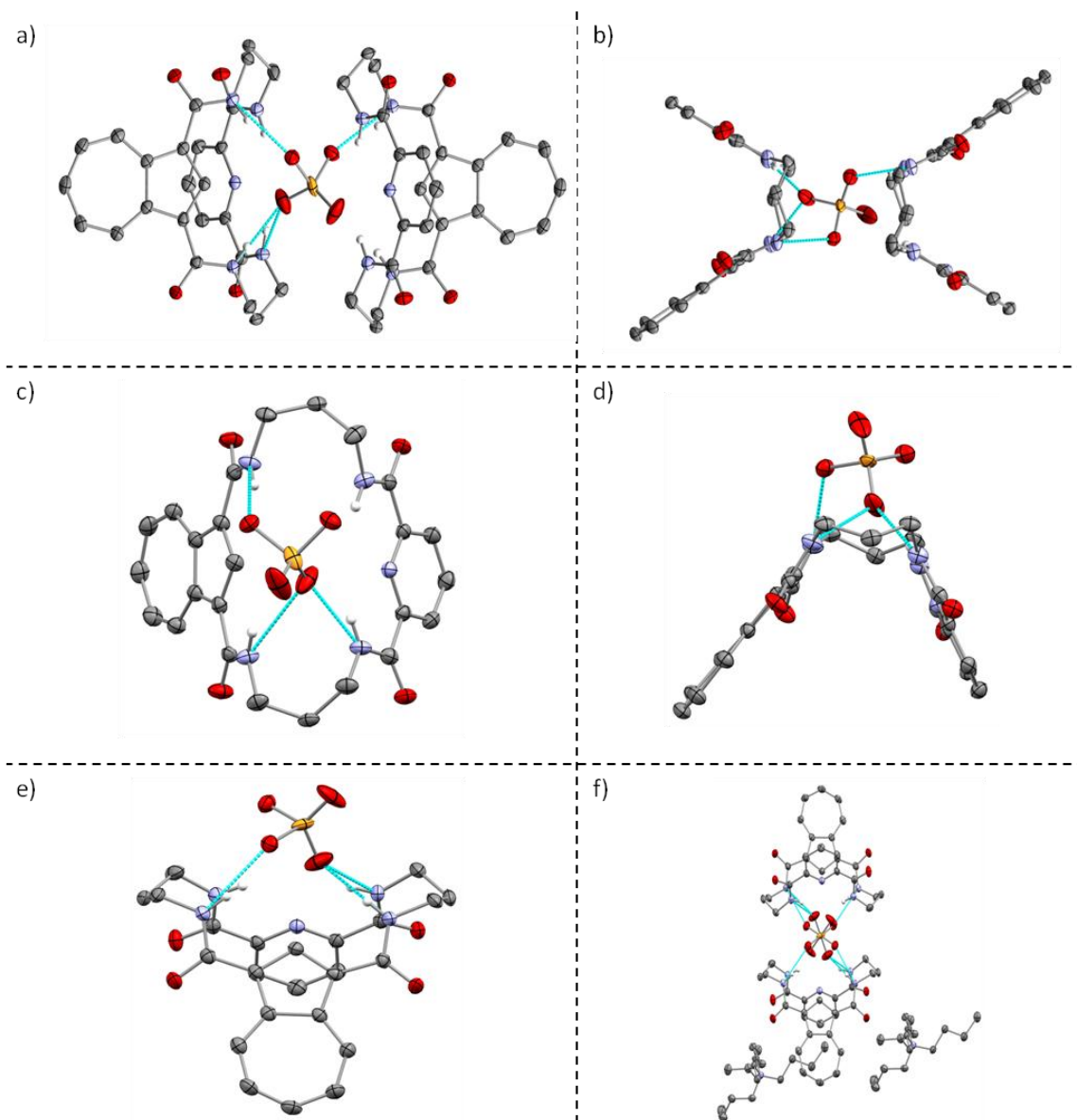
Biorąc pod uwagę, że oddziaływanie w fazie stałej receptora **2** z anionem benzoianowym może zostać zaburzone przez upakowanie kryształu, postanowiłem przeprowadzić przy użyciu metody DFT (B3LYP / 6-31+G*) optymalizację geometrii pojedynczego kompleksu 2-PhCO_2^- , obecnego w strukturze w fazie stałej. Wyniki tak

przeprowadzonej optymalizacji geometrii (Rysunek 3.11) wskazały, że struktura otrzymana z RAS jest zbieżna do geometrii kompleksu z wykorzystanymi wszystkimi czterema donorami wiązania wodorowego receptora **2**. Wszystkie cztery donory są zaangażowane w wiązanie anionu. Co istotne, zoptymalizowana metodą DFT struktura kompleksu **2**-PhCO₂ jest zbliżona do struktury **1**-PhCO₂ otrzymanej z RAS, co z kolei sugeruje, że wszystkie cztery grupy amidowe receptora **2** są zdolne, z geometrycznego punktu widzenia, do konwergentnego wiązania anionów karboksylanowych.



Rysunek 3.11. Wyniki optymalizacji DFT (B3LYP / 6-31+G*) struktury RAS kompleksu 2-PhCO₂.

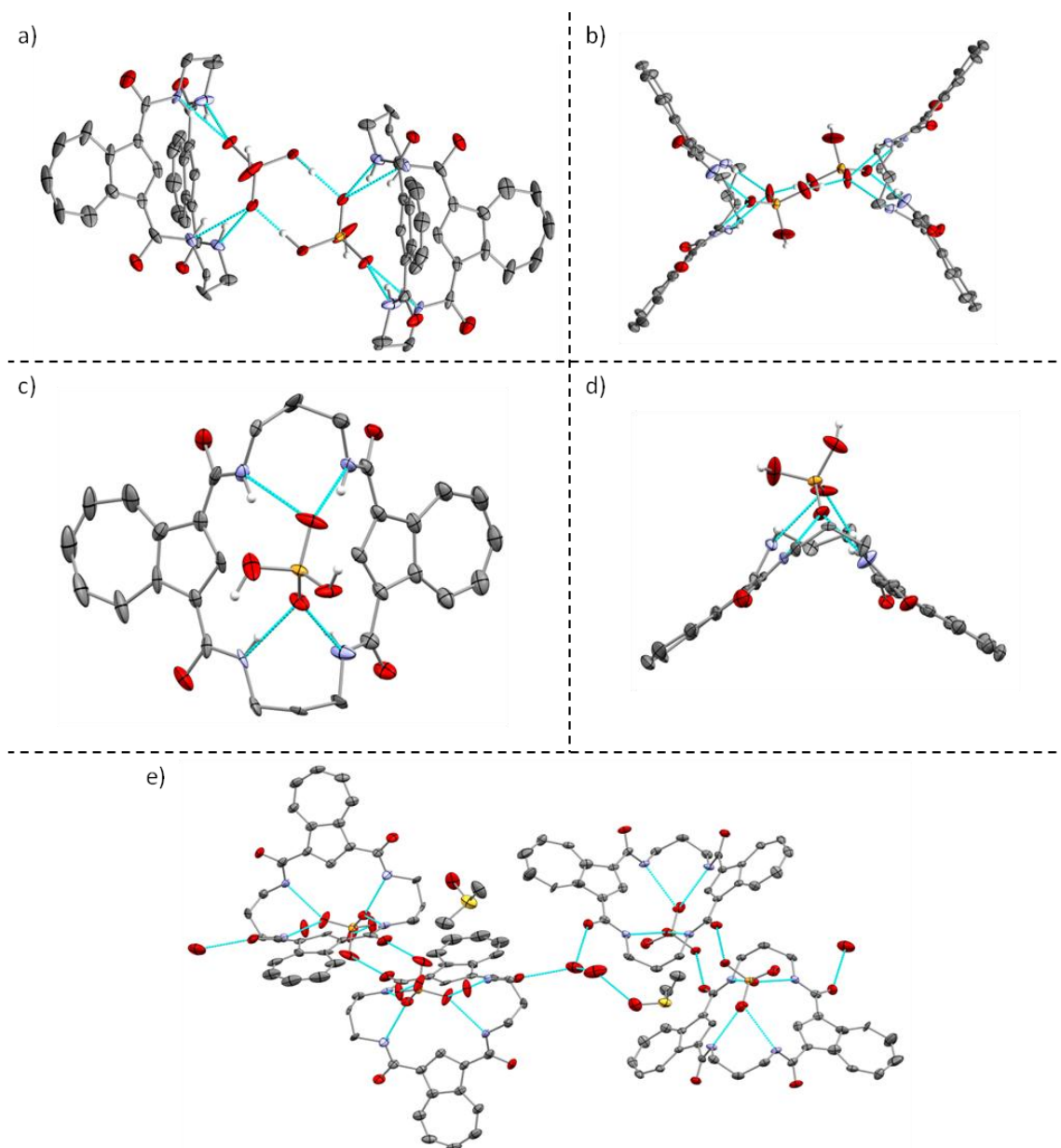
Z kolei, powolne odparowywanie roztworu receptora **1** w DMSO, w obecności soli TBAH₂PO₄ doprowadziło do uzyskania monokryształów kompleksu **1**₂-HPO₄ o jakości odpowiedniej do badań RAS. Analiza ta wykazała, że w tych warunkach powstaje kompleks o stechiometrii anion-receptor 1: 2 (Rysunek 3.12). Struktura kompleksu jest centrosymetryczna i składa się z anionu wodorofosforanowego otoczonego dwiema cząsteczkami receptora **1**, z anionem obsadzającym dwie równocenne pozycje (atom fosforu anionu znajduje się w centrum symetrii (Rysunek 3.12)). Anion wodorofosforanowy, znajdujący się pomiędzy dwiema cząsteczkami związku **1** i jest akceptorem czterech wiązań wodorowych tworzonych przez grupy amidowe: trzy z jedną cząsteczką receptora **1** oraz jedno z sąsiednią cząsteczką tego receptora ($d_{N-H-O} = 2,67; 2,73; 2,92; 2,97 \text{ \AA}$). Co warto specjalnego podkreślić, receptor **1** ponownie przyjmuje V-kształtną konformację ($\alpha = 66^\circ$) z wszystkimi jednostkami bisamidowymi ułożonymi w konformacjach *syn-syn*.



Rysunek 3.12. Wyniki RAS dla kompleksu wodorofosforanowego receptora **1 przedstawione w różnych rzutach w konwencji ORTEP.**

Z kolei, RAS przeprowadzona dla kryształów uzyskanych poprzez powolne odparowywanie roztworu **2** w DMSO w obecności soli TBAH_2PO_4 pokazała tworzenie kompleksu $2_2\text{C}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$ o stechiometrii anion-receptor 2:2 (Rysunek 3.13). Część niezależna struktury zawiera dwie cząsteczki receptora **2** różniące się nieznacznie konformacjami. Podstawową jednostkę kompleksu 2:2 można rozważać jako złożoną z dwóch kompleksów o stechiometrii 1:1 mostkowanych dwoma wiązaniami wodorowymi (oba wiązania o długości 2,64 Å) pomiędzy anionami diwodorofosforanowymi. Ten sposób ułożenia cząsteczek w fazie stałej jest dodatkowo stabilizowany przez oddziaływania cząsteczek rozpuszczalników (DMSO i wody) z cząsteczkami receptora

poprzez sieć wiązań wodorowych. Analiza podjednostki kompleksu o stechiometrii 1:1 wskazuje, że receptor silnie wiąże anion H_2PO_4^- za pomocą czterech wiązań wodorowych ($d_{\text{N-H}\cdots\text{O}} = 2,83 - 3,02 \text{ \AA}$), umiejscowionych powyżej luki makrocyklicznej.



Rysunek 3.13. Wyniki RAS dla kompleksu wodorofosforanowego receptora 2 przedstawione w różnych rzutach w konwencji ORTEP.

Przedstawione w tym fragmencie badania strukturalne receptorów i ich kompleksów z anionami potwierdziły moje założenia o bardzo dobrej reorganizacji wybranych do moich badań receptorów makrocyklicznych.

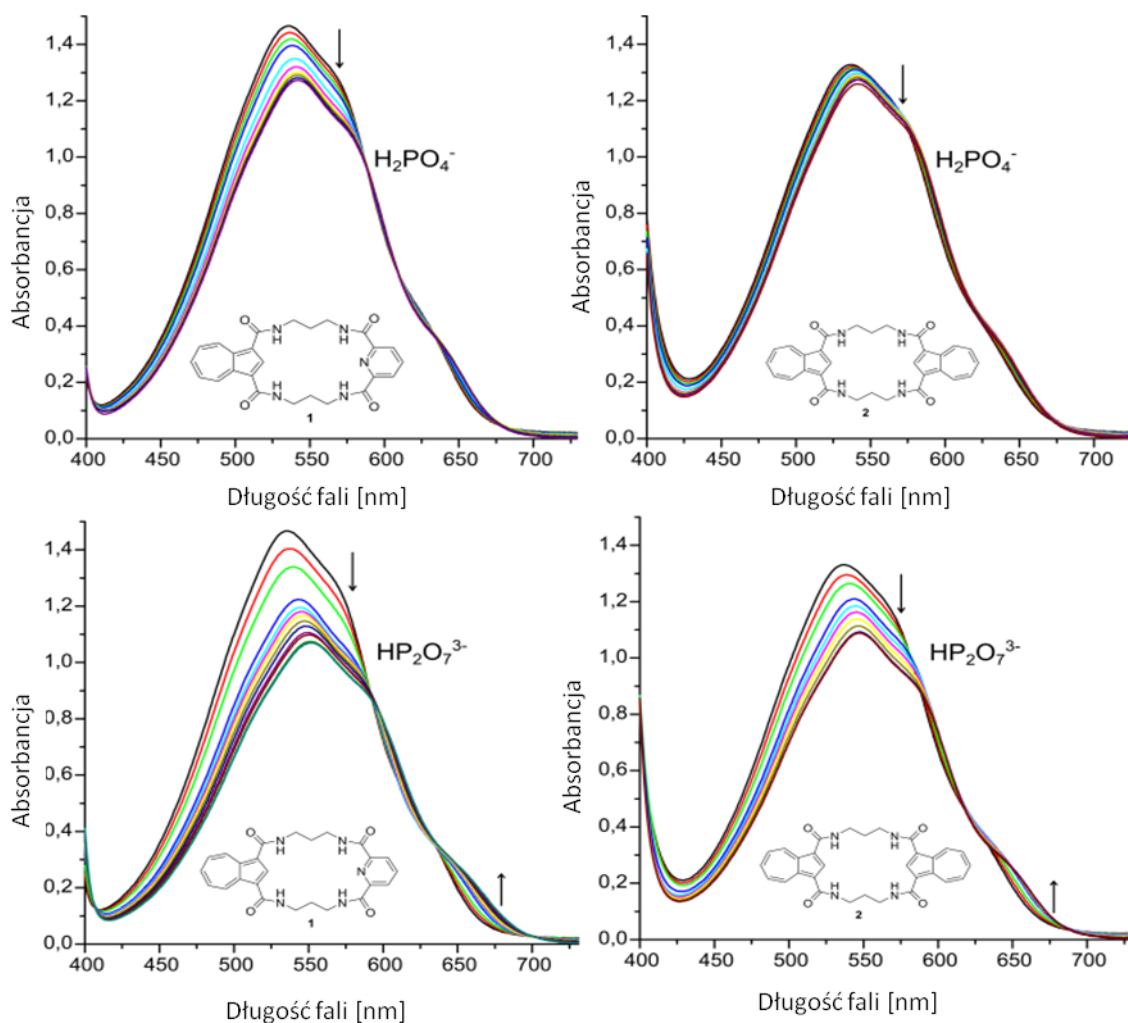
3.2.4 Badania właściwości kompleksotwórczych w roztworze

Biorąc pod uwagę fakt, że receptory **1** i **2** łączą w swej strukturze funkcje miejsc wiążących z chromoforowym ugrupowaniem azulenu, związki te mogą potencjalnie służyć, jako optyczne sensory anionów, umożliwiając detekcję jonów gościa, wykorzystując metody organoleptyczne. Dlatego też, określenie potencjału receptorów na tym polu, stanowiło interesujący, z punktu widzenia praktycznych zastosowań, dodatkowy aspekt prowadzonych przeze mnie badań. Proste testy wykorzystania receptora **1** jako optycznego sensora wykazały, że związek ten sygnalizuje obecność niektórych anionów za pomocą wystarczająco wyraźnej zmiany zabarwienia roztworu w DMSO, będąc niewrażliwym na obecność innych anionów (Rysunek 3.14). W szczególności, aniony fosforanowe, zarówno H_2PO_4^- , jak i $\text{HP}_2\text{O}_7^{3-}$, wywoływały wyraźną zmianę zabarwienia roztworu receptora.



Rysunek 3.14. Kolory roztworu receptora 1 w DMSO w obecności lub braku 3 ekwivalentów soli TBA anionów.

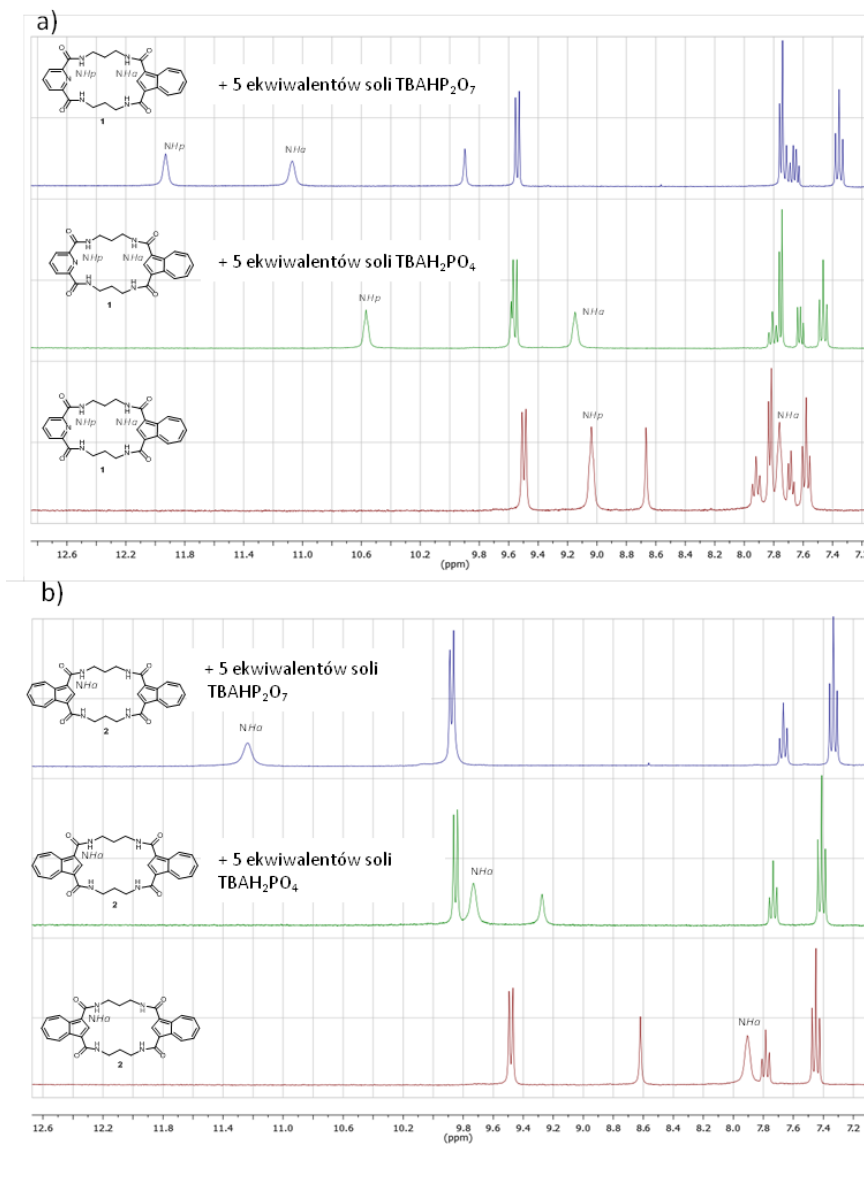
Dalsze, już bardziej wyczerpujące, badania właściwości optycznych receptorów **1** i **2** w obecności zestawu reprezentatywnych anionów ($\text{HP}_2\text{O}_7^{3-}$, H_2PO_4^- , PhCO_2^- , Cl^-) przeprowadziłem z wykorzystaniem spektroskopii UV/Vis. Zgodnie z wstępną, organoleptyczną oceną zmian barwy odpowiednich roztworów (Rysunek 3.14), istotne zmiany widmowe zaobserwowałem tylko w obecności anionów H_2PO_4^- i $\text{HP}_2\text{O}_7^{3-}$ (Rysunek 3.15), podczas gdy obecność innych anionów nie doprowadziła do znaczących zmian w widmach absorpcyjnych receptorów co pokazałem na Rysunkach 5.2 i 5.3 w podrozdziale 5.3.2 Części Doświadczalnej.



Rysunek 3.15. Zmiany w widmach absorcyjnych receptorów **1** i **2** w DMSO podczas miareczkowań z wykorzystaniem soli TBA anionów fosforanowych: a) **1** z $H_2PO_4^-$ (0-4 ekwiwaleńców); b) **2** z $H_2PO_4^-$ (0-5 ekwiwaleńców); c) **1** z $HP_2O_7^{3-}$ (0-3 ekwiwaleńców); d) **2** z $HP_2O_7^{3-}$ (0-3 ekwiwaleńców).

Po dodatku soli TBA wybranych anionów fosforanowych - $H_2PO_4^-$ i $HP_2O_7^{3-}$, do roztworów receptorów **1** i **2** w DMSO maksima pasm absorcyjnych receptorów ulegają przesunięciu w kierunku dłuższych fal, a ich intensywności maleją. Receptor **1** jest bardziej czułym sensorem na obecność anionów fosforanowych niż receptor **2**, co jest konsekwencją intensywniejszych zmian absorpcji związku **1** wywołanej dodatkem anionów. Co istotne, w obecności anionów nie pojawiają się nowe pasma absorpcji. Taka obserwacja sugerowałaby deprotonowanie receptorów, w odróżnieniu od specyficznego oddziaływanie gospodarz-gość.[cyt] Dodatkowe eksperymenty mające na celu potwierdzenie braku deprotonowania wykonałem prowadząc miareczkowanie pod kontrolą NMR. Widma 1H NMR dla receptorów **1** i **2** w obecności pięciu ekwiwaleńców molowych fosforanów ($H_2PO_4^-$ lub $HP_2O_7^{3-}$) w postaci soli TBA, zarejestrowane w

DMSO- d_6 w stężeniach podobnych do tych stosowanych w pomiarach UV/Vis ($c = 0,002$ M i $c = 0,001$ M, odpowiednio dla receptorów **1** i **2**) nie wykazały istotnego poszerzenia amidowego sygnału NH ani zaniku tego sygnału (Rysunek 3.16).



Rysunek 3.16. Widma ^1H NMR dla receptorów **1 (a) i **2** (b) w obecności i braku soli TBA anionów H_2PO_4^- lub $\text{HP}_2\text{O}_7^{3-}$**

Ponieważ poszerzenie i zanik sygnału są charakterystyczne dla deprotonowania receptorów przez aniony zasadowe,^[32] eksperymenty te wykluczyły możliwość występowania tego zjawiska dla receptorów **1** i **2** pod wpływem anionów fosforanowych. Można więc przyjąć, że wyniki pomiarów prowadzonych pod kontrolą UV/Vis i NMR dowodzą, że aniony fosforanowe są selektywnie wykrywane przez receptory **1** i **2**. Tak

więc ich obecność sygnalizowana jest poprzez możliwą do obserwacji „gołym okiem” zmianę zabarwienia ich roztworów. Zaobserwowane przeze mnie zjawiska demonstrują potencjalną użyteczność receptorów azulenowych jako sensorów anionów, co wykazałem na przykładzie anionów fosforanowych.

Po tych badaniach wstępnych przystąpiłem do ilościowego wyznaczenia powinowactwa receptorów **1** - **4** do wybranych anionów. Postanowiłem więc wyznaczyć stałe trwałości badanych kompleksów techniką miareczkowania pod kontrolą ^1H NMR. Dodatek modelowych anionów, w postaci ich soli TBA, spowodował znaczące przesunięcia sygnałów amidowych NH oraz 3-CH azulenu, co jest zwykle obserwowane w przypadku tworzenia wiązania wodorowego przez ugrupowania amidowe.[cyt] Monitorowanie zmiany przesunięć chemicznych w funkcji stężenia dodawanego anionu, wykorzystałem do obliczenia globalnych stałych trwałości kompleksów poprzez nieliniowe dopasowywanie krzywych. Zbadałem możliwość dopasowania punktów eksperymentalnych do krzywych teoretycznych dla kilku modeli kompleksowania receptor-anion ze stechiometrią 1:1, 2:1 oraz 1:2. Wyniki o najlepszym dopasowaniu zamieściłem w Tabelach 3.1 i 3.2.

Tabela 3.1. Stałe trwałości kompleksów receptorów **1** i **3** z różnymi anionami w $\text{DMSO-}d_6 + 0,5\%$ H_2O .^[a]

Anion	1	3
H_2PO_4^-	_ ^[b]	$K_{1:1} = 150$ ^[c] $K_{1:2} = 48$
PhCO_2^-	$K_{1:1} = 3700$ ^[c] $K_{1:2} = 200$	13
HSO_4^-	90	_ ^[d]
Cl^-	280	5

[a] Wartości wyznaczone za pomocą miareczkowań pod kontrolą ^1H NMR w $T = 298\text{ K}$, szacowane błędy $< 10\%$; sole TBA użyte jako źródło anionów. [b] Brak dopasowania danych eksperymentalnych do testowanych modeli kompleksowania. [c] Wartości wyznaczone dla modelu 1:2 receptor anionl. [d] Słabe oddziaływanie uniemożliwiające wyznaczenie stałej.

Wstępne miareczkowania, przeprowadzone w DMSO z dodatkiem 0,5% H₂O, wykazały wysokie powinowactwo receptora **1** dla anionów H₂PO₄⁻, PhCO₂⁻ i Cl⁻, w tym umiarkowanie konkurencyjnym rozpuszczalniku, co oceniłem za pomocą kształtu krzywych miareczkowania. Nieliniowe dopasowanie krzywej ujawniło, że receptor **1** wiąże anion chlorkowy ze stałą trwałości 620 M⁻¹, podczas gdy w przypadku anionów diwodorofosforanowego oraz benzoesanowego dopasowanie do testowanych modeli teoretycznych kompleksowania nie powiodło się ze względu na prawdopodobne tworzenie kompleksów o wyższej stechiometrii. Natomiast miareczkowania przeprowadzone w bardziej konkurencyjnym rozpuszczalniku, a mianowicie w DMSO z dodatkiem 5% H₂O pozwoliły ustalić stałe trwałości dla receptora **1** dla anionu benzoesanowego. Nawet w tym wymagającym medium rozpuszczalnikowym, receptor **1** tworzy silne kompleksy o pierwszej stałej trwałości wynoszącej 3700 M⁻¹. W przeciwieństwie do tego, jego liniowy analog **3** wiąże anion benzoesanowy z 280-krotnie niższym powinowactwem w tych samych warunkach, co demonstruje wpływ makrocyklicznej topologii receptora **1** na jego właściwości kompleksujące. Anion diwodorofosforanowy jest anionem najsilniej kompleksowanym przez receptory **1** i **3** (Tabela 3.1), niemniej jednak dane eksperymentalne dla receptora **1** prowadziły do słabego ich dopasowanie do testowanych modeli. Niska rozpuszczalność receptora **2** w DMSO z 5% H₂O wykluczała badania jego powinowactwa do anionów w tym medium.

Szczegółowe badania miareczkowania dla receptorów **1-4** ze wszystkimi anionami przeprowadziłem w innym medium rozpuszczalnikowym jakim jest DMSO-*d*₆ z dodatkiem 10% CD₃OH. W tym wysoce konkurencyjnym środowisku hamowane jest tworzenie kompleksów o stechiometrii wyższego rzędu[cyt], co pozwoliło mi określić wartości stałych trwałości kompleksów w większości przypadków(Tabela 3.2).

Tabela 3.2. Stałe trwałości kompleksów receptorów **1-4** z różnymi anionami w DMSO-*d*₆ + 10 % MeOH-*d*₃.^[a]

Anion	1	2	3	4
H ₂ PO ₄ ⁻	K _{1:1} = 4800 ^[b] K _{1:2} = 130	K _{1:1} > 10 ⁴ [b], [c] K _{1:2} = 100	K _{1:1} = 93 ^[b] K _{1:2} = 15	K _{1:1} = 210 ^[b] K _{1:2} = 32
HP ₂ O ₇ ³⁻	_ ^[d]	_ ^[d]	_ ^[e]	_ ^[e]
PhCO ₂ ⁻	K _{1:1} > 1700 ^[b] K _{1:2} = 100	K _{1:1} > 10 ⁴ [b], [f] K _{1:2} = 170	10	12
HSO ₄ ⁻	100	240	- ^[g]	- ^[g]
Cl ⁻	270	93	5	- ^[g]
Br ⁻	100	46	- ^[g]	- ^[g]
I ⁻	12	7	- ^[g]	- ^[g]

[a] Wartości wyznaczone za pomocą miareczkowań pod kontrolą ¹H NMR w T = 298 K, szacowane błędy < 10 %; sole TBA użyte jako źródło anionów. [b] Wartości dla modelu kompleksowania 1:2 receptor anion. [c] Uzyskana wartość K_{1:1} = 25 000 M⁻¹ [d] Brak dopasowania danych eksperymentalnych do testowanych modeli kompleksowania. [e] Nie wyznaczona wartość. [f] Uzyskana wartość K_{1:1} = 13 000. [g] Słabe oddziaływanie uniemożliwiające wyznaczenie stałej.

Makrocykliczne receptory **1** i **2** oraz ich liniowe analogi **3** i **4** wykazują selektywność dla diwodorofosforanu w stosunku do innych anionów. W większości przypadków, dla danych z miareczkowań oksoanionów makrocyklicznymi receptorami **1** i **2**, najlepsze dopasowania uzyskałem dla modelu receptor-anion 1:2. Porównując pierwsze stałe trwałości (K_{1:1}), receptory makrocykliczne wiążą aniony z wyższym powinowactwem niż ich analogi liniowe, z nawet 1080-krotnie wyższymi stałymi, co wskazuje na silny efekt makrocykliczny. Receptor **2**, który zawiera dwie podjednostki azulenu, ma około 5-krotnie wyższe powinowactwo do H₂PO₄⁻, ponad 7-krotnie wyższe powinowactwo do benzoesu i ponad 2-krotnie wyższe powinowactwo do HSO₄⁻ niż powinowactwa receptora **1**, który składa się z jednego ugrupowania azulenu i jednej podjednostki dipikolinowej. Z kolei receptor **2** wiąże aniony halogenkowe słabiej niż receptor **1**, a stałe asocjacji są nawet trzykrotnie niższe. Analiza względnych selektywności w kierunku różnych anionów potwierdza względnie wysokie powinowactwo receptora **1** do anionu chlorkowego, który jest silniej związany niż HSO₄⁻

Wyniki te ukazują, że zarówno powinowactwo, jak i selektywność makrocyklicznych receptorów można kontrolować za pomocą geometrii, jak również właściwości elektronowych użytych bloków budulcowych, czego przykładem są tutaj bloki budulcowe bisamidowe oparte na szkielecie azulenu.

3.2.5 Krótkie podsumowanie

Zaprezentowane przeze mnie wyniki badań ukazały wysoką użyteczność bisamidowych bloków budulcowych opartych na azulenie podstawionym w pierścieniu 5-członowym. W zaprezentowanych makrocyklicznych receptorach względne powinowactwo receptorów **1** i **2** w stosunku do anionów fosforanowych, zademonstrowane zostało w wysoce polarnych mediach rozpuszczalnikowych, ukazując efektywność i selektywność kompleksowania. Użyteczność receptorów została również poparta danymi strukturalnymi (eksperymenty RAS i ROESY NMR), gdzie wykazałem, że ugrupowanie 1,3-diamidoazulenu spełnia również funkcję organizującą miejsce wiążące receptorów zapewniając dobrą preorganizację konformacji związków **1** i **2**. Co ważne, podjednostka ta, odpowiednio wykorzystana, może wykazywać wysoki potencjał w konstrukcji wyższych generacji receptorów jako efektywny blok budulcowy, który aktywnie uczestniczy w silnym wiązaniu anionów i wstępnie organizuje strukturę makrocykliczną.

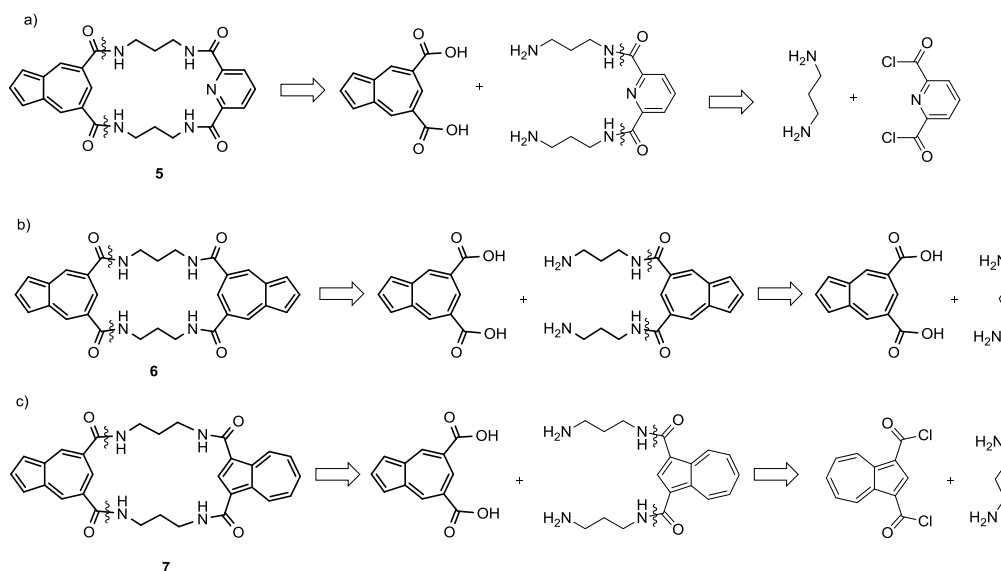
3.3 Receptory makrocykliczne zawierające azulen podstawiony w pierścieniu 7-członowym

Zaprezentowane w Części 3.2 badania ujawniły, jak dobrze zorganizowana struktura makrocyklicznych receptorów zapewnia ich zwiększone powinowactwo w porównaniu do powinowactwa ich acyklicznych analogów. [Cyt] Co więcej, badania te ukazały wpływ bloków budulcowych na właściwości receptorów. Dlatego też w dalszym etapie mojej pracy doktorskiej skupiłem się na badaniach receptorów makrocyklicznych **5-7**, eksplorujących właściwości bloków budulcowych opartych na azulenie podstawionym grupami amidowymi w pozycjach 5,7.

3.3.1 Analiza retrosyntetyczna

Optymalne podejście do syntezy związków **5-7** wydaje się być zgodne z retrosyntetyczną analizą receptorów **1** i **2** zaprezentowaną na Schemacie 3.1. Jednakże zgodność ta jest jedynie pozorna - syntetyczny dostęp do pochodnych azulenu z

niepodstawionymi pozycjami 1,3 z wykorzystaniem dichlorków kwasowych jest utrudniony ze względu na możliwość konkurencyjnych reakcji. Wciąż jednak optymalną dyskonekcją jest ta analogiczna jak dla receptorów **1** i **2**, a przedstawiona na Schemacie 3.6, jednak wymagany protokół syntetyczny musi być odmienny od tego dla związków **1** i **2** ze względu na wymienione różnice.

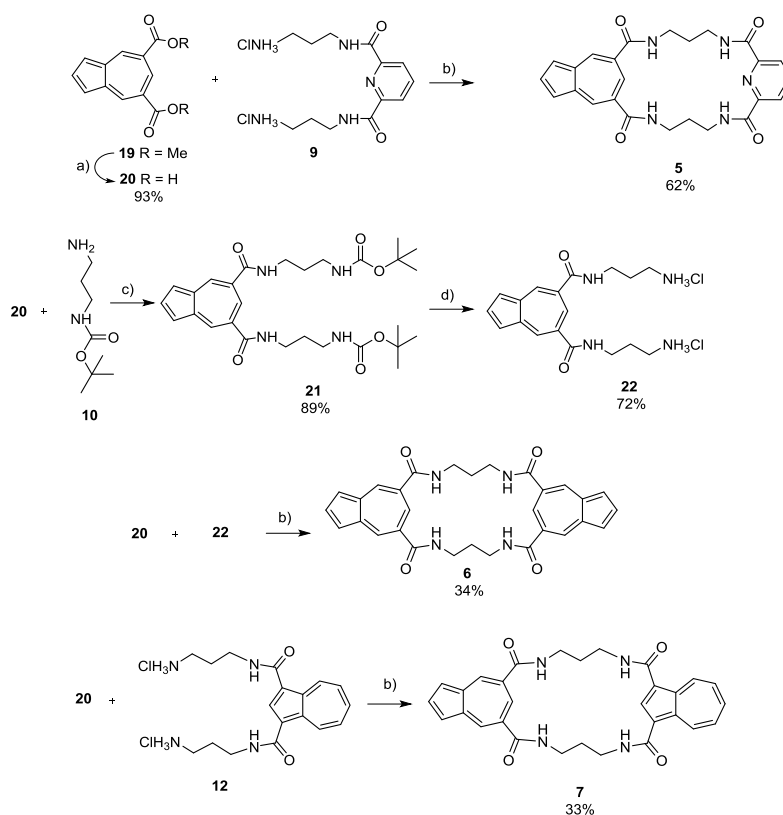


Schemat 3.6. Analiza tetrosyntetyczna receptorów 5 – 7.

3.3.2 Synteza

Jak zademonstrowałem wcześniej, synteza receptorów typu **1** i **2**, zawierających azuleno-1,3-bisamid jest prosta i prowadzi się ją przy wykorzystaniu standardowych protokołów makrocyklizacji z udziałem odpowiedniej diaminy i dichlorku dikwasowego w warunkach dużych rozcieńczeń.^[112] Natomiast synteza receptorów zawierających jednostki azuleno-5,7-bisamidowe jest znacznie trudniejsza.^[43] Różnica ta jest spowodowana przez specyficzną reaktywność kwasu azuleno-5,7-dikarboksyowego **20** i jego pochodnych, co wyklucza możliwość zastosowania standardowych protokołów makrocyklizacji. W szczególności, wolne pozycje 1 i 3 ugrupowania azulenu są silnie nukleofilowe, w wyniku czego dikwas **20** nie może ulec przekształceniu w odpowiedni dichlorek dikwasowy bez reakcji ubocznych, co konieczne jest dla wcześniej stosowanego protokołu syntezy receptorów typu **1** i **2**. W przypadku kwasu azuleno-5,7-dikarboksyowego **20**, jego pochodna w postaci dichlorku dikwasowego ulegałyby reakcjom ubocznym typu Friedela-Craftsa, tworząc mieszaninę struktur oligomerycznych i polimerycznych.^[35] Inna znana strategia,^{[23][24]} wykorzystująca aminolizę estrów jako

etap makrocyklizacji również nie jest optymalna. W szczególności niska reaktywność pochodnej diestrowej **19** w bezpośredniej aminolizie wymaga zastosowania ostrych warunków dla zajścia reakcji. Mianowicie, reakcja aminolizy diestru **19** zachodzi z niską szybkością tylko z silnie nukleofilowymi aminami, jednocześnie pełniącymi rolę rozpuszczalnika.^[43] Ta ograniczona reaktywność limituje możliwość wykorzystania takich protokołów do syntezy opracowanych układów. Aby przezwyciężyć te ograniczenia, zbadalem możliwość wykorzystania reakcji makrocyklizacji z użyciem czynników aktywujących dla grup karboksylowych, pierwotnie opracowanych dla chemii syntezy peptydów.^[113] W toku prowadzonych badań wykazałem, że reakcje amidowania kwasu azuleno-5,7-dikarboksylowego **20** z prostymi aminami przebiegają łatwo w łagodnych warunkach w obecności HBTU (heksafluorofosforan 2-(1H-benzotriazol-1-ilo)-1,1,3,3-tetrametylouroniowy), działającego jako odczynnik sprzęgający. W szczególności, syntezy makrocykli **5-7** przeprowadziłem przez powolne dodawanie roztworu dikwasu **20**, chlorowodoru odpowiedniej diaminy i trietyloaminy w DMF do roztworu HBTU w DMF (Schemat 3.7).



Schemat 3.7. Synteza receptorów **5-7**; a) 1) NaOH, EtOH/H₂O, 80°C 2) HCl_(aq); b) HBTU, TEA, DMF/DMSO, high dilution protocol; c) HBTU, TEA, DMF; d) HCl in MeOH.

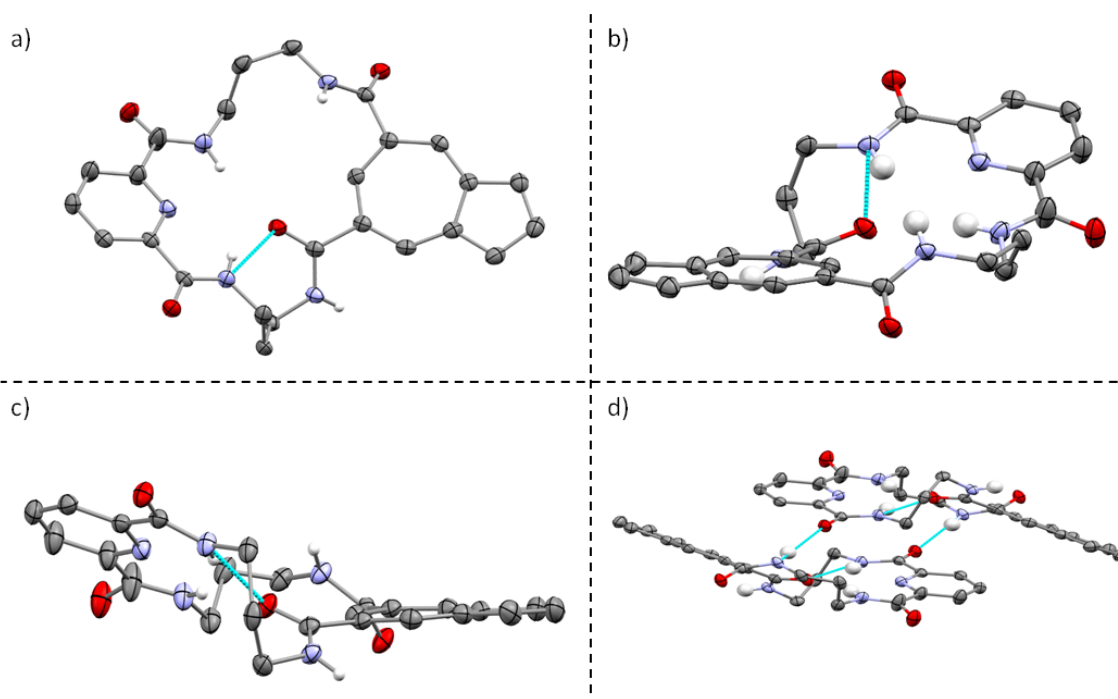
Ustalony protokół zapewnia syntezę makrocyklicznych receptorów **5-7** z dobrymi jak na reakcje makrocyklizacji wydajnościami (33%-62%). Co ważne, izolacja docelowych produktów okazała się ułatwiona ze względu na tworzenie makrocyklicznych tetraamidów bez towarzyszących im w znacznym stopniu wyższych makrocyklicznych analogów, zwykle obecnych w mieszaninach reakcyjnych jako produkty uboczne dla standardowych protokołów makrocyklizacji.

3.3.3 Badania strukturalne

W dalszym etapie badań postanowiłem szczegółowo zbadać receptory **5-7** pod kątem ich właściwości strukturalnych. Podobnie jak poprzednio zbadałem właściwości konformacyjne wolnych receptorów, a następnie ich kompleksów z anionami wykorzystując techniki RAS. Niestety, pomimo licznych wysiłków nie udało mi się uzyskać monokryształów o dyfrakcyjnej czystości dla kompleksów innych niż chlorkowe.

Monokryształy zawierające nieskompleksowany receptor **5** uzyskałem poprzez krystalizację z mieszaniny DMSO z dodatkiem metanolu, co ciekawe w obecności soli TBA anionu diwodorofosforanowego. Mimo oczywistego czynnika losowego często wpływającego na powstawanie monokryształów, obserwacja braku tworzenia w tych warunkach kryształów kompleksu z anionem H_2PO_4^- może świadczyć o różnicach w preferencjach konformacyjnych receptora **5** w porównaniu do jego izomeru - związku **1**, co w dalszej części postaram się udowodnić. Prezentację konformacji receptora **5** zamieściłem na Rysunku 3.17. Ukazuje ona, że związek ten przyjmuje lekko skręconą, prawie płaską konformację stabilizowaną przez wewnątrzcząsteczkowe wiązania wodorowe ($d_{\text{N-H}\cdots\text{O}} = 2,81 \text{ \AA}$, 147° dla pierwszego wiązania, i $d_{\text{N-H}\cdots\text{O}} = 3,19 \text{ \AA}$, 164° dla drugiego wiązania) utworzone pomiędzy amidowymi grupami CONH jednostki dipikolinowej i karbonylowym atomem tlenu jednostki azulenowej. W odróżnieniu od receptora **1**, grupy amidowe jednostki azulenowej w związku **5** przyjmują konformację *syn-anti* z pewnymi odchyleniami od płaszczyzny pierścienia azulenowego z odpowiednimi kątami torsyjnymi (określonymi jako kąty C6-C7-C(O)-N(H)) odpowiednio $44,3^\circ$ i $23,5^\circ$. Ugrupowanie dipikolinowe przyjmuje konformację z grupami amidowymi w relacji *syn-syn*, co ogólnie prowadzi do zbieżnego ułożenia trzech z czterech dostępnych amidowych donorów wiązań wodorowych wskazujących w kierunku luki makrocyklicznej. Warto zauważyć, że w dotychczas przeprowadzonych

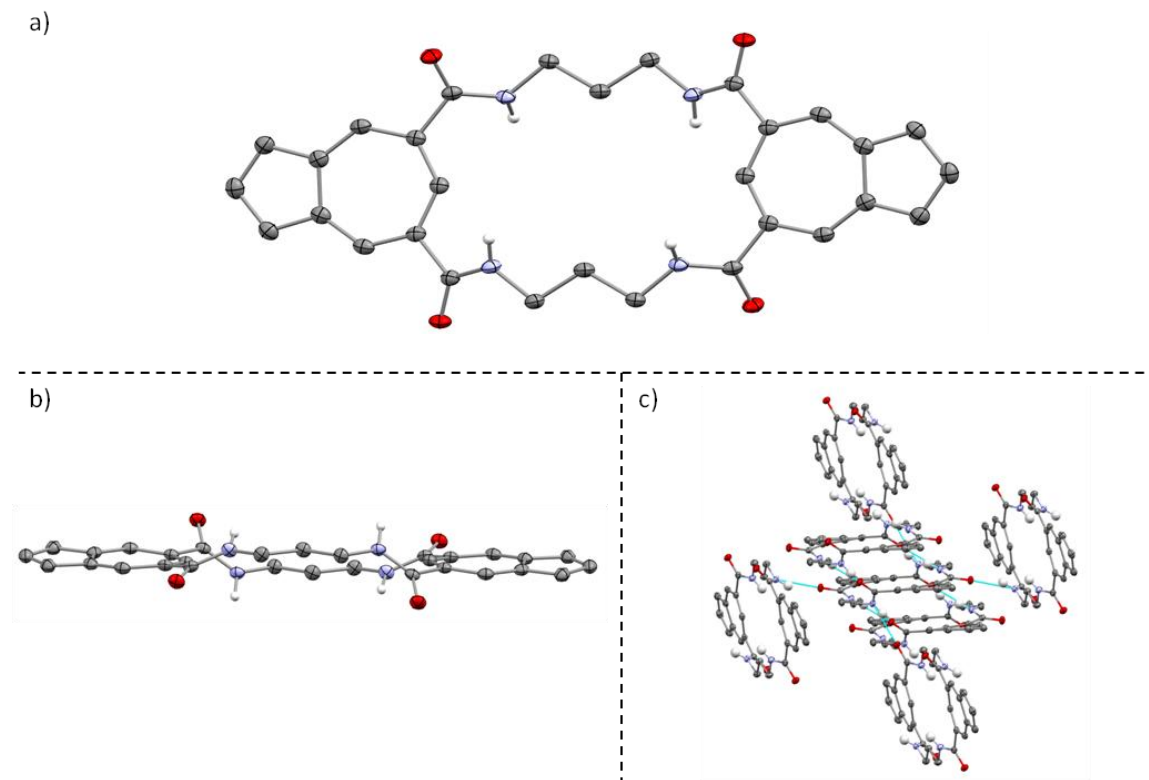
badaniach tertaamidowych receptorów, obecność jednostki dipikolinowej w 20-członowych makrocyklach zwykle wymusza układ *syn-syn* dla sąsiedniej jednostki bisamidowej, wstępnie organizując ogólną geometrię ułożenia donorowych grup amidowych.^[85] Jednakże, w receptorze **5**, pomimo obecności tej jednostki, grupa azuleno-5,7-bisamidowa przyjmuje konformację *syn-anti* ukazując silny wpływ tego bloku budulcowego na konformację receptora.



Rysunek 3.17. Wyniki RAS dla receptora **5** przedstawione w różnych rzutach w konwencji ORTEP.

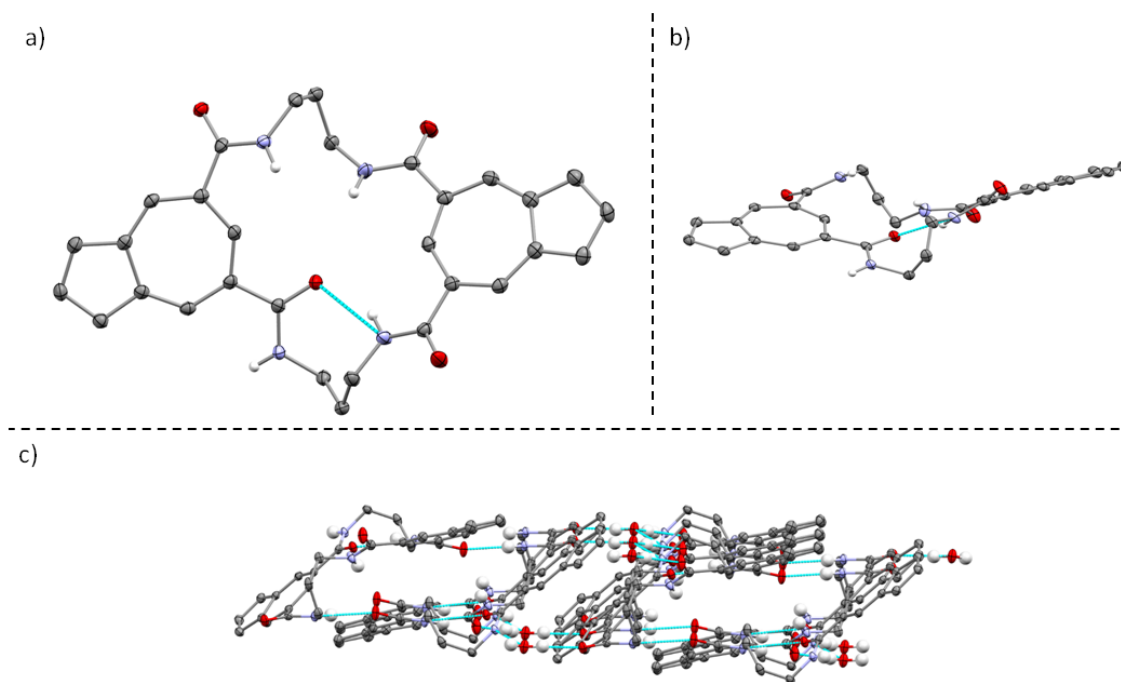
W przypadku receptora **6** udało mi się uzyskać monokryształy o jakości nadającej się do RAS o dwóch różnych typach pokroju, w zależności od warunków krystalizacji. Analiza tych kryształów wykazała, że receptor **6** w każdej z nich przyjmuje różne konformacje. Krystalizacja przeprowadzona poprzez powolne odparowanie roztworu **6** w mieszaninie MeOH/DMSO w obecności TBABr doprowadziła do struktury receptora pokazanej na Rysunek 3.18, w której przyjmuje on płaską konformację z obydwojema pierścieniami azulenowymi ułożonymi niemal w tej samej płaszczyźnie. Amidowe grupy CONH przyjmują konformację *syn-syn* w obu jednostkach, co jest niejako wymuszone przez symetrię sieci krystalicznej. Upakowanie kryształu jest stabilizowane poprzez sieć wiązań wodorowych między cząsteczkami receptora obejmującymi wszystkie grupy amidowe CONH, co powoduje ich pewne odchylenie od płaszczyzn pierścieni azulenu (z kątami 39,3° i 21,9°). Co ważne, struktura pokazuje, że konformacja *all-cis* - to jest

konformacja z geometrią odpowiednią do wiązania anionów - może być promowana właśnie przez strukturę makrocykliczną, pomimo naturalnej preferencji dla konformacji *syn-anti* dla wykorzystanych bloków budulcowych.^[43]



Rysunek 3.18. Wyniki RAS dla receptora **6** przedstawione w różnych rzutach w konwencji ORTEP.

W przeciwieństwie do preorganizowanej struktury przedstawionej na Rysunku 3.16, monokryształ otrzymany z tego samego układu rozpuszczalników (MeOH/DMSO), ale w obecności TBAH₂PO₄ zawiera receptor **6** przyjmujący zaburzoną pod względem preorganizacji konformację pokazaną na Rysunku 3.19. W tym przypadku receptor **6** przyjmuje skręconą konformację stabilizowaną wewnątrzcząsteczkowym wiązaniem wodorowym (2,78 Å, 148°) pomiędzy jedną grupą amidową CONH jednej jednostki azuleno-5,7-bisamidu i karbonylowym atomem tlenu drugiej jednostki. Analogicznie do struktury RAS receptora **5**, trzy z czterech donorów wiązania wodorowego ustawione są zbieżnie w kierunku luki makrocyklicznej.

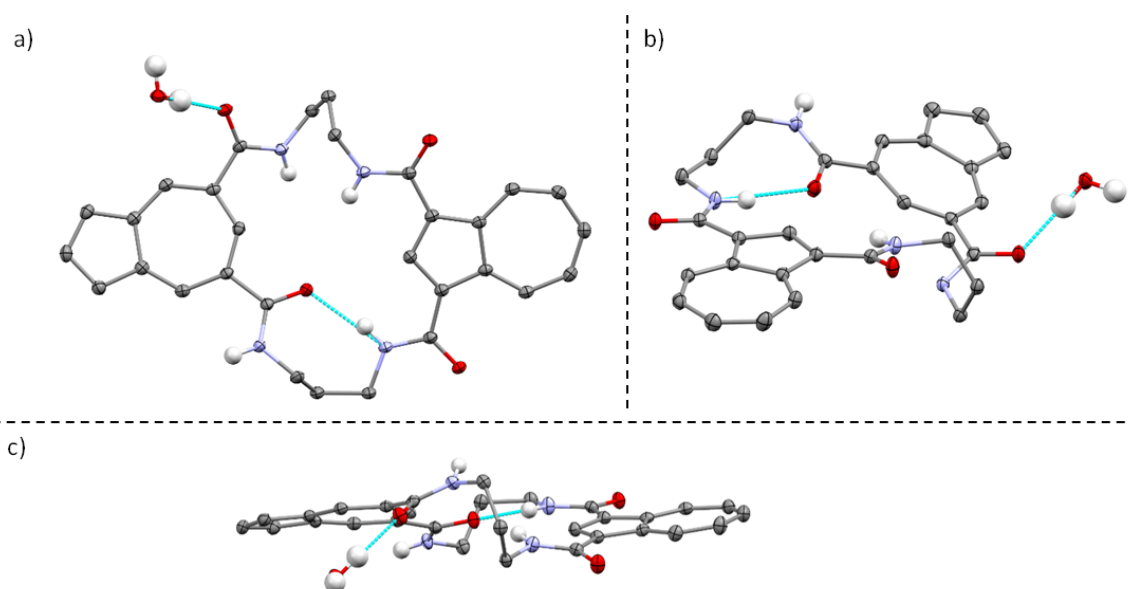


Rysunek 3.19. Wyniki RAS dla receptora **6** przedstawione w różnych rzutach w konwencji ORTEP.

Konformacja receptora jest również stabilizowana przez sieć wiązań wodorowych, obejmujących grupy amidowe sąsiadujących cząsteczek i cząsteczkę wody, która również jest obecna w strukturze. Wyniki RAS dla obu struktur kryształów **6** (Rysunki 3.18 i 3.19) sugerują, że konformacja wolnego receptora zawierającego jednostkę azuleno-5,7-bisamidu jest elastyczna i może być łatwo reorganizowana w celu zmaksymalizowania oddziaływań z innymi obecnymi cząsteczkami – co jest potencjalnie korzystną właściwością pod względem wiązania cząsteczki gościa.

Hybrydowy receptor **7**, łączący cechy bisamidowych jednostek sfunkcjonalizowanych zarówno w pierścieniu 5- jak i 7-członowym, udało mi się wykryształować w postaci hydratu, przez powolne odparowywanie roztworu związku **7** w mieszaninie DMSO/woda. Analiza rentgenowska wykazała, że analogicznie do struktury krystalicznej receptora **5** (Rysunek 3.17) i drugiej struktury receptora **6** (Rysunek 3.19), receptor **7** przyjmuje skrzyżowaną konformację pokazaną na Rysunku 3.20. Obie grupy amidowe jednostki azuleno-1,3-bisamidowej pozostają w prawie płaskiej konformacji *syn-syn*, podczas gdy jednostka azuleno-5,7-bisamidowa przyjmuje zaburzoną konformację *syn-anti*, z odchyleniem od planarności (z kątem skręcenia równym $31,4^\circ$) dla ustawionej w pozycji *syn* grupy CONH i w pozycji *anti* dla drugiej z nich (odpowiedni kąt równy $8,9^\circ$). Konformacja ta jest stabilizowana przez

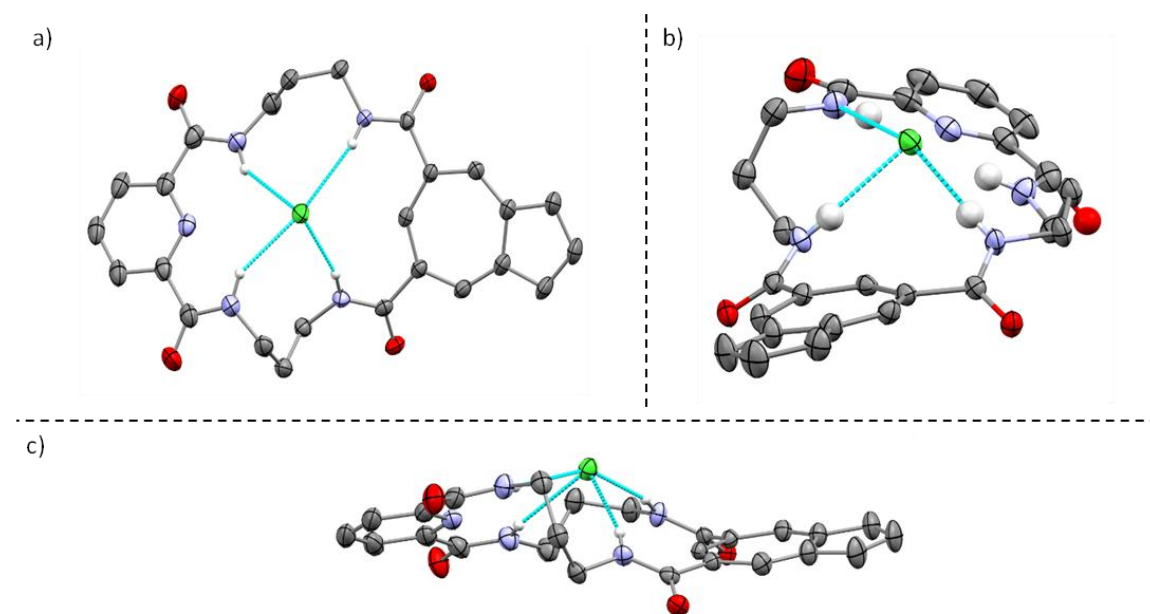
wewnątrzcząsteczkowe wiązanie wodorowe o długości 2,9 Å i kącie 167° łączące amidową grupą CONH jednostki azuleno-1,3-bisamidu z karbonylowym atomem tlenu jednostki azuleno-5,7-bisamidu. Upakowanie kryształu jest dodatkowo wspierane przez interakcje z udziałem grup amidowych i cząsteczki wody obecnej w strukturze. Porównanie struktury **7** ze strukturami wolnych receptorów **1** i **2** podkreśla silny wpływ preferencji konformacyjnych bloków budulcowych na globalną geometrię makrocyklicznych receptorów omawianego typu.



Rysunek 3.20. Wyniki RAS dla receptora **6** przedstawione w różnych rzutach w konwencji ORTEP.

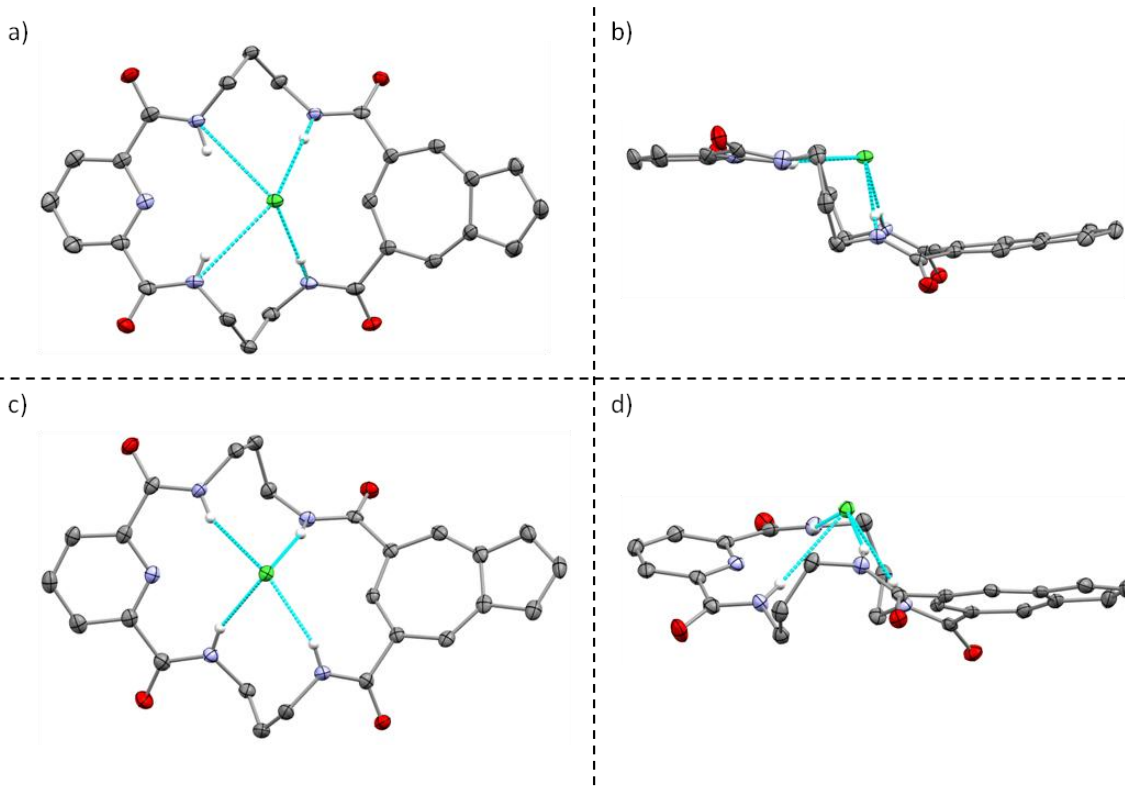
W celu otrzymania kompleksu chlorkowego receptora **5**, przeprowadziłem krystalizację z wykorzystaniem powolnej dyfuzji eteru dietylowego do roztworu makrocyklu **5** i chlorku TBA w DCM, co doprowadziło do utworzenia dwóch różnych rodzajów kryształów. Badania RAS pierwszego rodzaju kryształów ujawniły strukturę z niezależną częścią zawierającą jedną cząsteczkę receptora **5** i dwie cząsteczki soli TBACl. Jednak analiza struktury pokazała, że tylko jeden anion chlorkowy jest związany z receptorem **5**, tak jak pokazuje Rysunek 3.21, podczas gdy drugi anion chlorkowy zajmuje pozycję w luce między dwoma kationami TBA. Struktura jest stabilizowana przez interakcje z cząsteczkami wody, które są również obecne w kryształach. W kompleksie receptor przyjmuje konformację zbliżoną do tej obecnej w wolnym receptorze (Rysunek 3.15). Jednakże, w przeciwieństwie do wolnego receptora, receptor w kompleksie **5**·Cl występuje się konformacją *all-cis* ze wszystkimi grupami NH skierowanymi zbieżnie w kierunku anionu chlorkowego, który znajduje się wewnątrz

luki makrocyklicznej, nieco powyżej płaszczyzny receptora (Rysunek 3.21). Grupy CONH z jednostki azulenowej tworzą dwa silne wiązania wodorowe ($d_{\text{N-H-Cl}} = 3,21 \text{ \AA} - 3,27 \text{ \AA}$, 165° - oba kąty równe), podczas gdy grupy CONH z jednostki dipikolinowej tworzą nieco słabsze wiązania oddziaływania ($d_{\text{N-H-Cl}} = 3,21 \text{ \AA} - 3,37 \text{ \AA}$, $146^\circ - 148^\circ$).



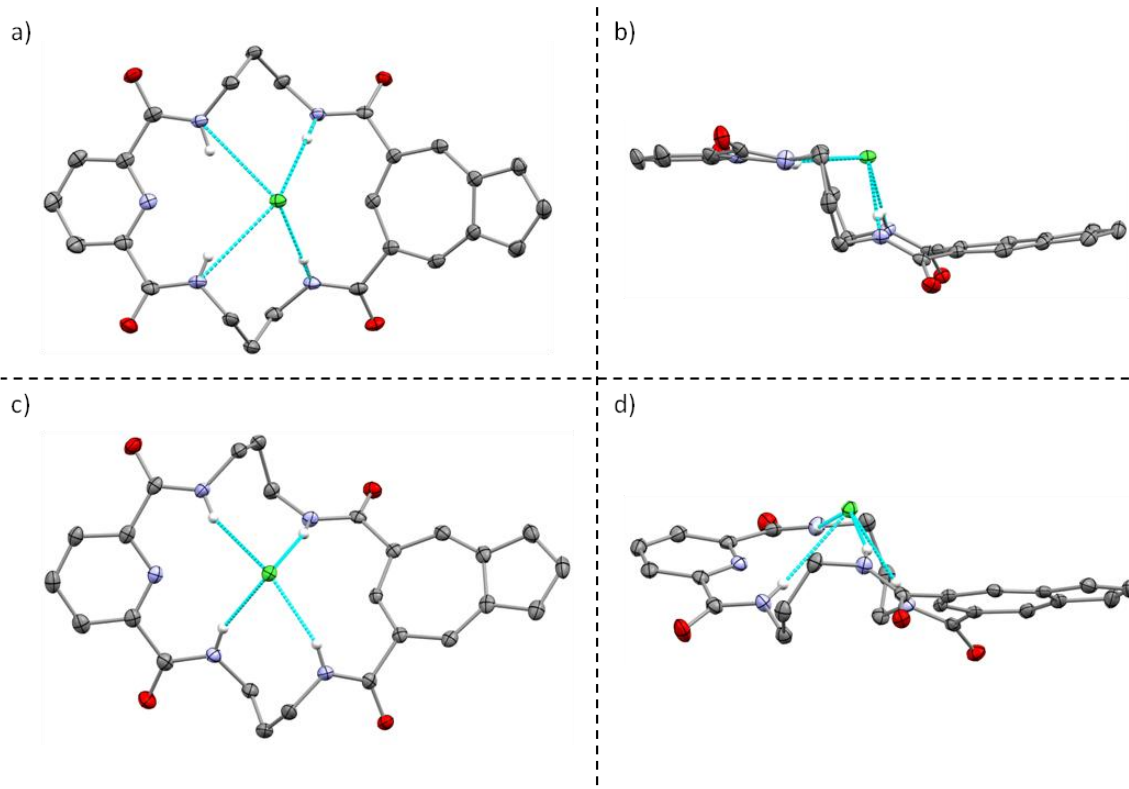
Rysunek 3.21. Wyniki RAS dla kompleksu chlorkowego receptora 5 przedstawione w różnych rzutach w konwencji ORTEP.

Badania RAS drugiego rodzaju kryształów uzyskanych z roztworu receptora **5** i chlorku TBA, ujawniły dwa różne kompleksy chlorkowe receptora **5** różniące się w części niezależnej struktury (Rysunek 3.22). Oba kompleksy mają stechiometrię 1:1 anionu do receptora, jednakże receptor występuje w nich w dwóch różnych geometriach, planarnej lub skręconej, aby przyjąć konformację najbardziej przystosowaną do wiązania anionu chlorkowego. W obu kompleksach anion jest umieszczony w centrum luki makrocyklicznej i otoczony przez wszystkie dostępne donory wiązań wodorowych. Wiązania te są silne i prawie liniowe: $d_{\text{N-H-Cl}} = 3,18 \text{ \AA} - 3,25 \text{ \AA}$, 165° dla pierwszego kompleksu (Rysunek 3.22a) i $d_{\text{N-H-Cl}} = 3,14 \text{ \AA} - 3,40 \text{ \AA}$, 165° dla drugiego kompleksu (Rysunek 3.22b). Porównanie struktur wolnego receptora i jego kompleksów z anionem chlorkowym pokazuje, że niepreorganizowany receptor **5** może łatwo reorganizować swoją konformację, aby zmaksymalizować oddziaływania z anionowym gościem, tworząc w rezultacie kompleksy o nieco innych konformacjach.



Rysunek 3.22. Wyniki RAS dla kompleksu chlorkowego receptora 5 przedstawione w różnych rzutach w konwencji ORTEP; a), b) kompleks typu „skręconego”; c), d) kompleks typu „schodkowego”.

Powolna dyfuzja eteru dietylowego do roztworu receptora **6** i chlorku TBA w DCM również dostarczyła monokryształy o jakości wymaganej dla badań RAS. Analiza ta ujawniła strukturę odpowiedniego kompleksu **6**·Cl o prostej stechiometrii 1:1 receptora do anionu. (Rysunek 3.23). Receptor **6** w kompleksie przyjmuje lekko skręconą konformację, umożliwiającą obu jednostkom azulenowym centralne ustawienie w stosunku do anionu chlorkowego. Skręcona konformacja receptora **6** sugeruje, że wcześniej przez nas zbadany receptor o 20-członowym makropierścieniu^{[23][24]} jest nieco zbyt duży, aby dobrze dopasował się do małych anionów, takich jak chlorki. Niemniej jednak, swoboda konformacyjna receptora **6** umożliwia przyjęcie konformacji odpowiedniej do interakcji, ze wszystkimi donorami wiązań wodorowych NH zbieżnymi w kierunku anionu, który wiąże się poprzez cztery silne i prawie liniowe wiązania wodorowe ($d_{\text{N-H-Cl}} = 3,18\text{-}3,28 \text{ \AA}$, $157\text{-}171^\circ$).). Struktura ta pokazuje najbardziej geometryczne relacje bloku budulcowego azuleno-5,7-bisamidu do wiązania anionu chlorkowego (Rysunek 3.23).



Rysunek 3.23. Wyniki RAS dla kompleksu chlorkowego receptora 6 przedstawione w różnych rzutach w konwencji ORTEP.

Uzyskane w tej części moich badań wyniki demonstrują, że receptory wiążące aniony z jednostkami azueleno-5,7-bisamidowymi tworzą silne wiązania wodorowe z anionem chlorkowym, wykazujące zazwyczaj lepszą liniowość, niż wiązania wodorowe utworzone przez jednostki azueleno-1,3-bisamidowe. Otrzymane dane wykazują dopasowanie geometryczne pomiędzy blokiem budulcowym azueleno-5,7-bisamidu i anionem chlorkowym, co jest szczególnie istotne w kontekście selektywności kompleksowania.

3.3.4 Badania właściwości kompleksotwórczych w roztworze

Kompleksotwórcze właściwości receptorów **5-7** w roztworze wyznaczyłem w wysoce polarnej mieszaninie rozpuszczalników DMSO/25%MeOH (v/v) metodą miareczkowania kontrolowanego ^1H NMR (Tabela 3.3). Podobnie jak w przypadku receptorów **1** i **2**, dodanie anionów w postaci soli TBA do roztworu receptorów **5-7** powodowało znaczące przesunięcia wszystkich sygnałów *NH* oraz niektórych sygnałów *CH*. Szybka wymiana w skali czasowej NMR między wolnym receptorem a jego kompleksem anionowym była obserwowana we wszystkich przypadkach. Ponownie,

zmiany przesunięć chemicznych użyłem do wyznaczenia globalnych stałych trwałości poprzez dopasowanie krzywych dla modeli 1:1, 2:1 i 1:2 do danych eksperymentalnych. W większości przypadków, najlepsze dopasowanie uzyskałem dla modelu 1:1, z wyjątkiem wiązania z H_2PO_4^- przez wszystkie receptory. W tych przypadkach dane najlepiej pasowały do modelu kompleksowania receptor : anion 1:2, ukazując tworzenie złożonych kompleksów . Uzyskane dane zaprezentowałem w Tabeli 3.3.

Tabela 3.3. Stałe trwałości kompleksów receptorów **5-7** z różnymi anionami w $\text{DMSO-}d_6 + 25\% \text{ MeOH-}d_3$.^[a]

Receptor	H_2PO_4^-	PhCO_2^-	Cl^-	Br^-
5	$K_{1:1} = 388$ $K_{1:2} = 55.1$	50.5	64.3	11.1
6	$K_{1:1} = 176$ $K_{1:2} = 10.6$	27.3	36.2	5.78
7	$K_{1:1} = 326$ $K_{1:2} = 28.5$	18.6	14.2	3.30

[a] Wartości wyznaczone za pomocą miareczkowań pod kontrolą $^1\text{H NMR}$ w $T = 298 \text{ K}$, szacowane błędy $< 10 \%$; sole TBA użyte jako źródło anionów.

Dane w Tabeli 3.3 pokazują silny wpływ rodzaju bloków budulcowych na selektywność wiązania. Co istotne, wszystkie receptory tworzą stabilne kompleksy nawet w tak silnie polarnym medium rozpuszczalnikowym. Receptory **5** i **6** zawierające fragment azuleno-5,7-bisamidowy wykazują bardziej wyraźne względne powinowactwo do wiązania małego anionu chlorkowego. Względna selektywność kompleksowania anionu benzoosanowego w stosunku do wiązania anionu chlorkowego silnie zależy od rodzaju drugiego bloku strukturalnego co jest przedmiotem dalszej dyskusji uzyskanych wyników w Części 3.4 dotyczącej analizy porównawczej całej rodziny makrocyclicznych receptorów **1** i **2** oraz **5-7**.

3.3.5 Krótkie podsumowanie

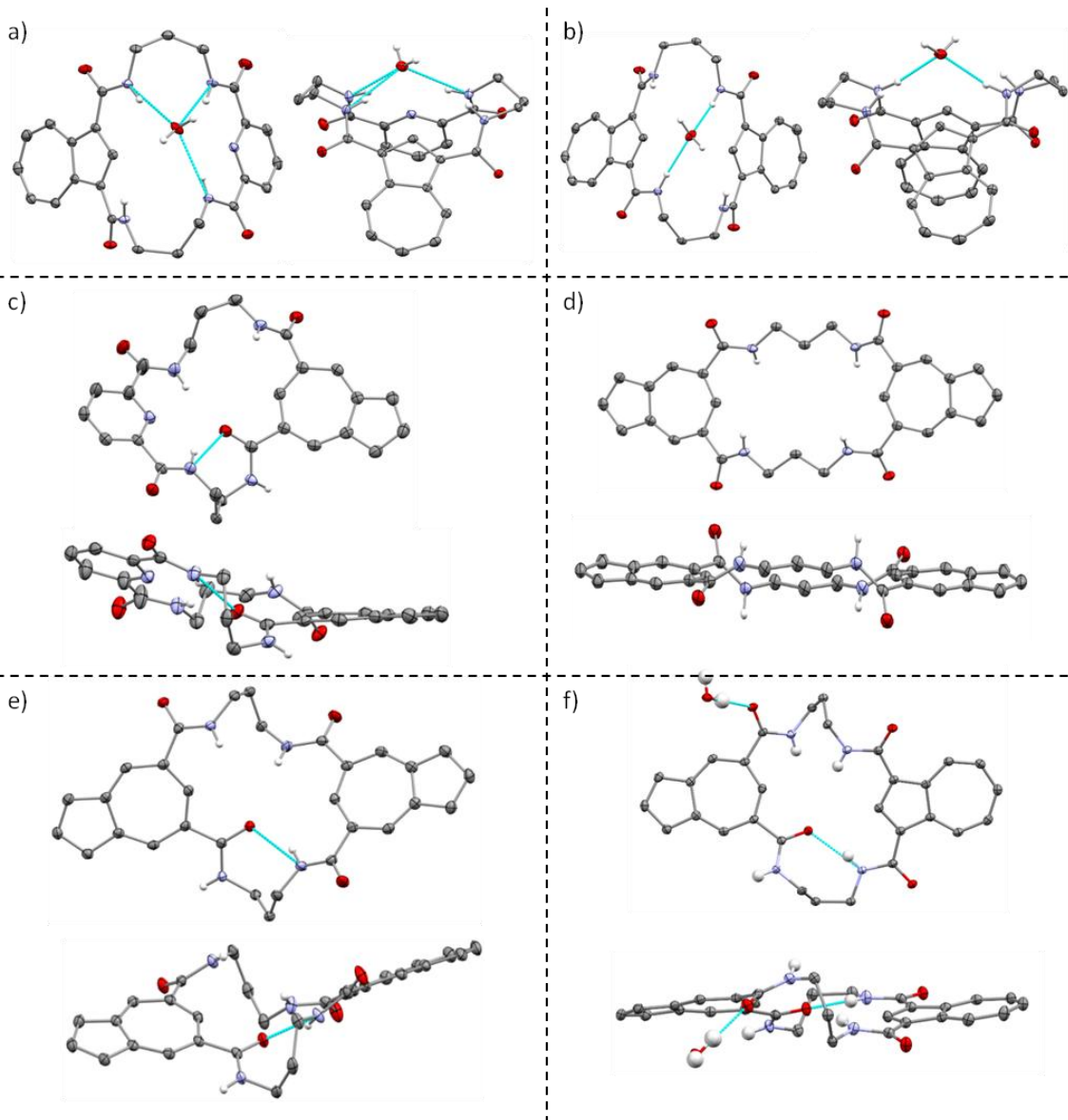
Przedstawione w tej części Badań własnych wyniki zapewniają wgląd w preferencje konformacyjne zaprojektowanych receptorów **5-7** jednocześnie demonstrując jak geometria miejsca wiążącego wpływa na organizację struktury receptorów oraz

powinowactwo do anionów. Uzyskane rezultaty umożliwiają powiązanie właściwości receptorów opartych na azulenie sfunkcjonalizowanym w pierścieniu 7-członowym z ich strukturą. W konsekwencji, przekłada się to na racjonalizację i uogólnienie podejścia do projektowania nowych, efektywnych i selektywnych receptorów, zdolnych do kompleksowania anionów słabo oddziałujących. Zademonstrowałem to na przykładzie systematycznych studiów kompleksowania anionów słabo oddziałujących, takich jak aniony chlorkowe, co jest pod kątem potencjalnych praktycznych zastosowań receptorów anionów niezwykle istotne.

3.4 Analiza porównawcza receptorów

Celem porównania właściwości kompleksotwórczych otrzymanych makrocyklicznych receptorów, co stanowi ogólne podsumowanie uzyskanych przeze mnie wyników przedstawionych w Części Badania Własne, postanowiłem zestawić wyniki RAS oraz badania w roztworze dla rodziny związków **1** i **2** oraz **5-7**. Sądzę, że zestawienie to ułatwi Czytelnikowi bezpośrednie „prześledzenie” korelacji struktury receptorów z ich właściwościami.

Uzyskane przeze mnie wyniki RAS wolnych receptorów (Rysunek 3.24) ukazują zróżnicowane preferencje konformacyjne związków **1** i **2** oraz **5-7** w zależności od rodzaju bloków budulcowych użytych do konstrukcji receptorów. Receptory **1** i **2**, oparte na blokach budulcowych zawierających azulen sfunkcjonalizowany w pierścieniu pięcioczłonowym, wykazują znakomitą preorganizację miejsca wiążącego, ze wszystkimi potencjalnymi donorami wiązań wodorowych skierowanymi zbieżnie ku punktowi lokującemu się ponad luką makrocykliczną. Z kolei, receptory **5-7** zawierające azulen sfunkcjonalizowany w pierścieniu siedmioczłonowym wykazują tendencje do tworzenia wewnątrzcząsteczkowego, wiązania wodorowego ewidentnie zaburzającego preorganizację każdego z tych receptorów. Dodatkowo, receptor **6** wykazuje wystarczającą swobodę konformacyjną do przyjęcia również preorganizowanej konformacji co ukazuje struktura umieszczona na Rysunku 3.24f. Co interesujące, w przypadku receptora **7**, jego konformacja zdominowana jest przez preferencje bloku budulcowego, opartego na azulenie podstawionym w pierścieniu siedmioczłonowym, podczas gdy jednostka azuleno-1,3-dikarboksyamidowa występuje w preorganizowanej konformacji *syn-syn*.

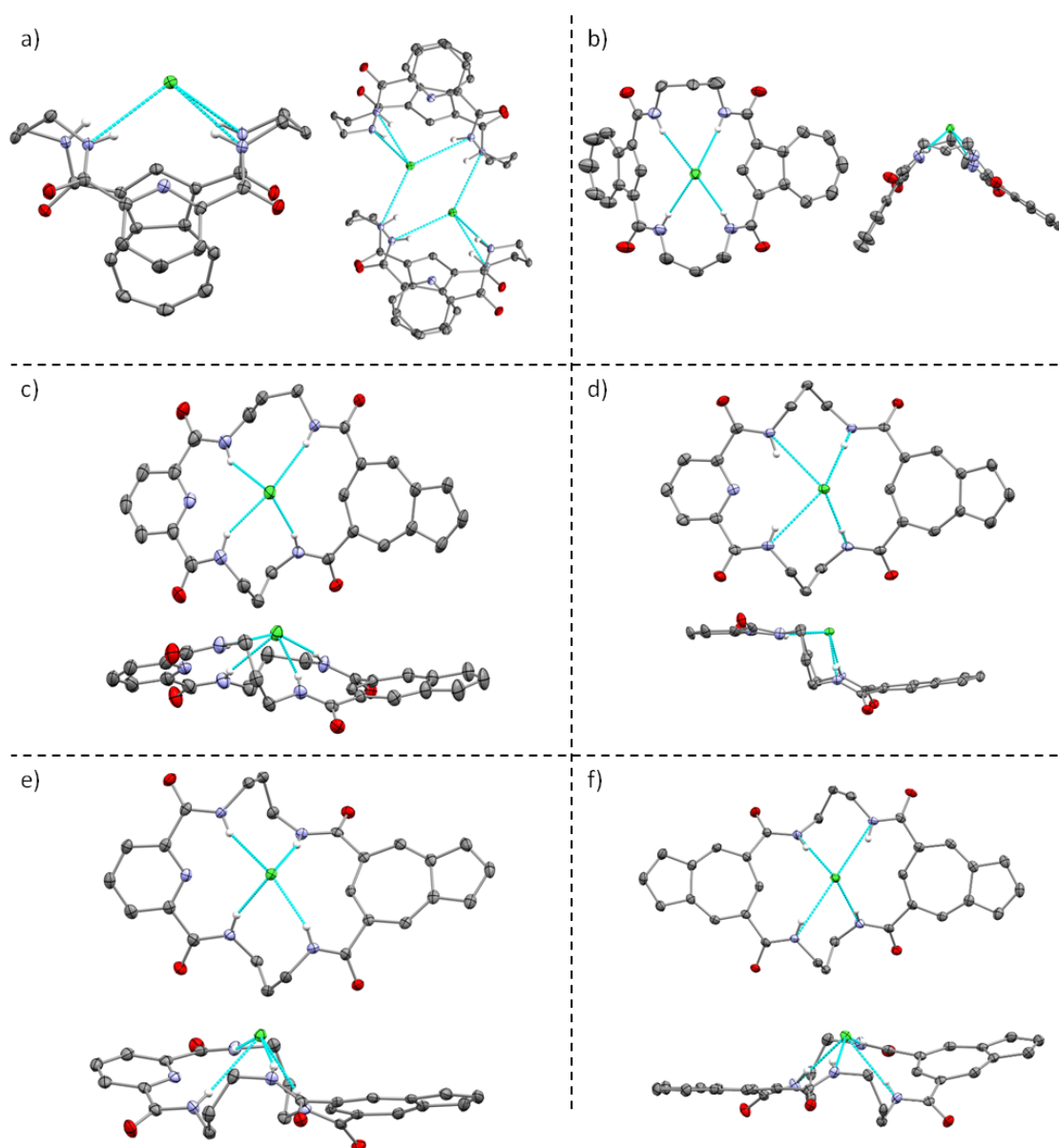


Rysunek 3.24. Porównanie wyników RAS dla receptorów 1 (a), 2 (b), 5 (c), 6 (d i e) oraz 7 (f), przedstawione w różnych rzutach w konwencji ORTEP.

Wyniki te demonstrują różnice w preferencjach konformacyjnych (*syn-syn* versus *syn-anti*) samych 1,3-dikarboksyamidowych bloków budulcowych, które wpływają na organizację całej struktury makrocyklicznej. Ponadto, jednostka azuleno-1,3-dikarboksyamidowa reguluje preorganizację receptora w zdecydowany inny sposób od amidowych pochodnych kwasu izoftalowego.^[24] W przypadku tego drugiego bloku, wcześniejsze badania ukazały, że celem zapewnienia preorganizacji całego receptora konieczne jest wykorzystanie dodatkowego bloku budulcowego, zapewniającego preorganizację – jednostki opartej na amidowej pochodnej kwasu dipikolinowego, wykazującej silne preferencje konformacyjne *syn-syn*, jednakże o obniżonym

powinowactwie.^[23] To z kolei ukazuje jak subtelne efekty (m.in. wykorzystanie bloków budulcowych o różnej geometrii) wpływają na preorganizację miejsca wiążącego receptora w procesach supramolekularnych.

Kolejnym aspektem wartym rozważenia są parametry strukturalne kompleksów tworzonych przez receptory. Celem redukcji czynników wpływających na porównanie kompleksów, do porównania wybrałem jedynie ich kompleksy chlorkowe, dla których wyniki RAS otrzymałem dla większości receptorów (z wyjątkiem związku 7). Struktury tych kompleksów zestawiałem na Rysunku 3.25.



Rysunek 3.25. Porównanie wyników RAS dla kompleksów chlorkowych receptorów 1 (a), 2 (b), 5 (c, d i e), 6 (f), przedstawione w różnych rzutach w konwencji ORTEP.

Dodatkowo parametry geometryczne wiązania anionu chlorkowego, czyli długości wiązań wodorowych i ich kątów w kompleksach, zebrałem w Tabeli 3.4. Dane te pokazują, że receptory z jednostkami azuleno-5,7-bisamidowymi tworzą średnio krótsze wiązania wodorowe z anionem chlorkowym niż te utworzone przez receptory wiążące aniony z jednostkami azuleno-1,3-bisamidu.

Tabela 3.4. Parametry geometryczne wiązania anionu chlorkowego dla receptorów **1** i **2** oraz **5** i **6**.

Kompleks	Jednostka donorowa wiązania wodorowego	d_{N-Cl} [Å]	\angle [°]
1 ₂ ⊂(TBACl) ₂	dipikolinowy bisamid	3.17	155
	dipikolinowy bisamid	3.28	157
	azuleno-1,3-bisamid	3.39	159
	azuleno-1,3-bisamid	3.29	136
2 ⊂TBACl	azuleno-1,3-bisamid	3.64	167
	azuleno-1,3-bisamid	3.57	174
	azuleno-1,3-bisamid	3.45	171
	azuleno-1,3-bisamid	3.58	169
5 ⊂ (TBACl) ₂ *H ₂ O	dipikolinowy bisamid	3.21	146
	dipikolinowy bisamid	3.37	148
	azuleno-5,7-bisamid	3.27	165
	azuleno-5,7-bisamid	3.21	165
5 ₂ ⊂ (TBACl) ₂	dipikolinowy bisamid ^[b]	3.25	144
	dipikolinowy bisamid ^[b]	3.22	144
	azuleno-5,7-bisamid ^[b]	3.25	174
	azuleno-5,7-bisamid ^[b]	3.18	176
	dipicolinic bisamide ^[c]	3.42	154
	dipicolinic bisamide ^[c]	3.18	155
	azuleno-5,7-bisamid ^[c]	3.40	171
	azuleno-5,7-bisamid ^[c]	3.14	163
6 ⊂(TBACl)*CH ₂ Cl ₂	azuleno-5,7-bisamid	3.23	161
	azuleno-5,7-bisamid	3.23	171
	azuleno-5,7-bisamid	3.18	157
	azuleno-5,7-bisamid	3.28	170

[a] Wartości uzyskane za pomocą RAS. [b] [b] Parametry dla kompleksu typu “schodkowego”. [c] Parametry dla kompleksu typu “skręconego”.

Ponadto, wiązania wodorowe utworzone przez jednostki azueleno-5,7-bisamidowe są zwykle bardziej zbliżone do liniowości niż wiązania wodorowe utworzone przez jednostki azuleno-1,3-bisamidowe. W konsekwencji, ukazuje to dopasowanie geometryczne pomiędzy blokiem budulcowym azuleno-5,7-bisamidowym i anionem chlorkowym. Konkluzje te demonstrują również wpływ geometrii miejsca wiążącego na powinowactwo do anionu. Względne dopasowanie geometryczne pomiędzy blokiem konstrukcyjnym a różnymi anionowymi gośćmi jest niezbędne dla uzyskania (względnej) selektywności kompleksowania.

W przypadku badań w roztworze, celem ilościowego porównania receptorów przeprowadziłem ponowne miareczkowania ^1H NMR (Tabela 3.5) receptorów **1** i **2**, tym razem w jeszcze bardziej (poprzednio 10% MeOH/DMSO) konkurencyjnym rozpuszczalniku tj. w mieszaninie 25% MeOH/DMSO która została użyta do wyznaczenia powinowactwa dla wszystkich makrocyklicznych receptorów **1** i **2** oraz **5-7** (Tabela 3.5) Najdokładniejsze dopasowanie danych otrzymałem dla modelu 1:1 w większości przypadków, z wyjątkiem wiązania diwodorofosforanu przez wszystkie receptory i wiązania benzoesu przez receptory **1** i **2**. W tych przypadkach dane wykazywały najlepsze dopasowanie do modelu wiązania 1: 2 receptor : anion. Poza analizą efektywności dla rodziny receptorów **1 – 7** szczególnie istotne wydaje się porównanie ich selektywności, w tym również selektywności względnej dla poszczególnych anionów. Dlatego też, aby uprościć tę analizę, stałe asocjacji dla każdego receptora znormalizowałem za pomocą stałej asocjacji dla wiązania anionu chlorkowego (np. względna stała asocjacji dla wiązania PhCO_2^- można obliczyć przez podzielenie wartości stałej asocjacji dla wiązania PhCO_2^- przez wartość stałej asocjacji dla wiązania Cl^- : $\text{Krel.a(X)} = \text{Ka(X)} / \text{Ka(Cl}^-)$). Względne stałe asocjacji przedstawiłem w Tabeli 3.6.

Tabela 3.5. Stałe trwałości kompleksów receptorów **1** i **2** oraz **5-7** z różnymi anionami w DMSO- d_6 + 25% MeOH- d_3 .^[a]

Receptor	H ₂ PO ₄ ⁻	PhCO ₂ ⁻	Cl ⁻	Br ⁻
1	K _{1:1} = 646 K _{1:2} = 28.7	K _{1:1} = 268 K _{1:2} = 28.6	126	76.4
2	K _{1:1} = 5890 K _{1:2} = 26.4	K _{1:1} = 3210 K _{1:2} = 148	46.7	39.1
5	K _{1:1} = 388 K _{1:2} = 55.1	50.5	64.3	11.1
6	K _{1:1} = 176 K _{1:2} = 10.6	27.3	36.2	5.78
7	K _{1:1} = 326 K _{1:2} = 28.5	18.6	14.2	3.30

[a] Wartości wyznaczone za pomocą miareczkowań pod kontrolą ¹H NMR w T = 298 K, szacowane błędy < 10 %; sole TBA użyte jako źródło anionów.

Tabela 3.6. Względne stałe trwałości kompleksów receptorów **1** i **2** oraz **5-7** z różnymi anionami w DMSO- d_6 + 25% MeOH- d_3 .^[a]

Receptor	H ₂ PO ₄ ⁻	PhCO ₂ ⁻	Cl ⁻	Br ⁻
1	5.13	2.13	1	0.606
2	126	68.7	1	0.837
5	6.03	0.785	1	0.180
6	4.86	0.754	1	0.160
7	23.0	1.31	1	0.232

[a] Wartości uzyskane na podstawie Tabeli 3.5 według równania $K_{rel.a}(X) = K_a(X)/K_a(Cl^-)$.

Dane w Tabelach 3.5 i 3.6 pokazują silny wpływ rodzaju bloków budulcowych na selektywność wiązania anionów w roztworze. Receptory **1** i **2**, zawierające jednostki azuleno-1,3-bisamidowe wiążą anion diwodorofosforanowy ze stałymi do około 126-

krotnie wyższymi niż wiązania dla anionu chlorkowego. Do tego receptory te wykazują najwyższe powinowactwo do tego anionów spośród wszystkich związków **1-7**. Względna selektywność wiązania benzoesanu względem wiązania chlorku silnie zależy od obecnego drugiego bloku strukturalnego. W szczególności, podczas gdy dla receptora hybrydowego **1**, zawierającego obok jednostki azulenowej jednostkę dipikolinową, stała kompleksowania dla wiązania z benzoesanem jest tylko dwukrotnie wyższa niż dla wiązania z anionem chlorkowym, dla symetrycznego receptora **2** stała dla wiązania benzoesanu jest około 69-krotnie wyższa niż w przypadku wiązania z anionem chlorkowym. Ta obserwacja ponownie odzwierciedla wysoką względną selektywność wiązania anionu diwodorofosforanowego przez blok budulcowy azuleno-1,3-bisamidu.

W przeciwieństwie do tego, receptory **5** i **6**, zawierające azuleno-5,7-bisamid wykazują wyraźne względne powinowactwo do wiązania z małym anionem chlorkowym. Wprawdzie diwodorofosforan jest nadal wiązany najsilniej, ale ze znacznie zmniejszoną stałą (względem Cl⁻) w porównaniu do receptora **2** (odpowiednio 6,0 i 4,9 dla receptora **5** i **6**, w porównaniu do 126 dla receptora **2**). Warto zauważyć, że oba receptory **5** i **6** wiążą aniony chlorkowe preferencyjnie względem anionów benzoesanowych, przy względnych selektywnościach wiązania PhCO₂⁻ do wiązania Cl⁻ wynoszącymi odpowiednio 0,79 i 0,75. Ta względna selektywność wiązania anionów dla receptorów **5** i **6** przełamuje natywną selektywność wiązania zgodną z szeregiem Hofmeistera. Dane te potwierdzają wyjątkową względną selektywność wiązania anionu chlorkowego przez blok budulcowy azuleno-5,7-bisamidu. Ta selektywność sprawia, że jednostka ta nadaje się do budowy bardziej złożonych receptorów, takich jak kryptandy, które mogłyby wiązać anion chlorkowy z absolutną selektywnością dla wiązania innych anionów, takich jak np. fosforany.

Względna selektywność wiązania anionu dla receptora **7**, czyli hybrydowego makrocyklu zawierającego zarówno bloki budulcowe azuleno-1,3-bisamidowe, jak i azuleno-5,7-bisamidowe, jest zdominowana przez wpływ jednostki azuleno-1,3-bisamidowej. Podobnie do receptorów **1** i **2**, makrocykl **7** wiąże się selektywnie z diwodorofosforanem, względem benzoesanu i chlorku, z względnymi selektywnościami odpowiednio 23, 1,3 i 1.

Względne selektywności receptorów **1-7** do wiązania bromku, czyli anionu o tej samej topologii co chlorek, ale o większym rozmiarze, ujawniają wpływ wielkości

anionów i geometrii miejsca wiążącego na dopasowanie gość – gospodarz (Tabela 3.6). Najwyższą względną selektywność wiązania Cl^- względem Br^- zaobserwowałem dla receptora **6**, który jest dobrze dopasowany do małych anionów chlorkowych (Rysunek 3.25f). Z kolei najniższą względną selektywność wiązania chlorku względem bromku uzyskałem dla receptora **2**, który został zidentyfikowany jako niedopasowany do anionu chlorkowego, który jest zbyt mały, aby umożliwić silne jednoczesne oddziaływania ze wszystkimi czterema donorami wiązań wodorowych receptorów (Rysunek 3.25b).

4. Podsumowanie i wnioski

W ramach przedstawionej rozprawy zaprojektowałem i wykonałem syntezę szeregu opartych na azulenie receptorów anionów o makrocyklicznej topologii i zróżnicowanej geometrii miejsca wiązania. Opisałem też ich właściwości kompleksotwórcze a odpowiedni dobór bloków budulcowych tworzących receptory umożliwił mi ocenę zależności struktura-selektywność.

Uzyskane przeze mnie wyniki pozwoliły na sformułowanie poniższych konkluzji:

1) Struktury RAS w stanie stałym dla wolnych receptorów **1** i **2** oraz **5-7** wykazywały zróżnicowane preferencje konformacyjne - a co za tym idzie preorganizację miejsca wiązania anionów – gdzie zaobserwowałem silny wpływ rodzaju użytych bloków budulcowych, tj. jednostek azuleno-1,3-bisamidowych i azuleno-5,7-bisamidowych, na obecność lub brak preorganizacji. Niemniej jednak, w niektórych przypadkach, makrocykliczna topologia jest zdolna do odwrócenia natywnych preferencji, jak zaobserwowałem dla receptora **6** na podstawie konformacji *all-syn*, sprzyjającego wiązaniu anionów pomimo, że jednostka azuleno-5,7-bisamidowa nie preferuje konformacji *syn-syn*.

2) Struktury RAS kompleksów chlorkowych receptorów wykazały, że wszystkie mogą one przystosować się do wiązania anionów z wykorzystaniem dostępnych donorów wiązania wodorowego. Jednakże, receptory **1** i **2** zawierające jednostki azuleno-1,3-bisamidowe tworzą zazwyczaj długie a zatem słabe wiązania wodorowe, które cechują się odstępstwem od liniowości. Receptor **2** tworzy z chlorkiem kompleks o stechiometrii receptor : anion 2: 2 w stanie stałym, który jest mało prawdopodobny w roztworze. Ten złożony kompleks sugeruje geometryczne niedopasowanie tego bloku budulcowego do małego anionu chlorkowego. Z kolei receptory **5** i **6** zawierające jednostki azuleno-5,7-bisamidowe tworzą zazwyczaj krótkie, a zatem silne i bardziej liniowe wiązania wodorowe, demonstrując dopasowanie geometryczne tego bloku strukturalnego do anionu chlorkowego. Warto zauważyć, że struktura krystaliczna kompleksu chlorkowego dla receptora **6** sugeruje, że 20-członowy rozmiar pierścienia, wcześniej zidentyfikowane jako optymalny dla makrocyklicznych receptorów tetra amidowych,^{[23][24]} jest za duży aby dokładnie pomieścić mały anion chlorkowy.

3) Badania w roztworze wykazały, że wszystkie receptory **1** i **2** oraz **5-7** mają wysokie powinowactwo do wiązania z anionami o różnych rozmiarach i geometrii (H_2PO_4^- , PhCO_2^- , Cl^- , Br^-), które są demonstrowane nawet w wysoce konkurencyjnych rozpuszczalnikach (DMSO + 25% MeOH). Potwierdza to uprzywilejowane właściwości, bazujących na azuleniu bloków budulcowych i makrocyklicznej topologii, do budowy tych receptorów anionów.

4) Względna selektywność wiązania różnych anionów pokazuje, że: receptory zawierające bloki budulcowe azuleno-1,3-bisamidu wykazują wysoką selektywność, z niezwykle wysokim powinowactwem do diwodorofosforanu, zgodnie zarówno z trendem Hofmeistera, jak i z wynikami poprzednim badań,^[43] receptory zawierające blok budulcowy azuleno-5,7-bisamidu wykazują wyższe powinowactwo do powszechnie słabo wiążącego anionu chlorkowego względem powinowactwa do benzoesu - zazwyczaj silnie wiążącego anionu. Pokazuje to, że *natywna selektywność wiązania anionów z serii Hofmeistera może zostać odwrócona poprzez dobre dostosowanie geometrii miejsca wiązania.*

5) Spośród badanych receptorów związki **1** i **2** wykazują właściwości sensoryczne umożliwiające organoleptyczną detekcję anionów fosforanowych w polarnych rozpuszczalnikach. Ukazuje to zaletę azulenu jako atrakcyjnego bloku budulcowego nie tylko ze względu na jego unikalną geometrię, ale również ze względu na właściwości chromoforowe, ukazujące potencjał w konstrukcji selektywnych sensorów anionów.

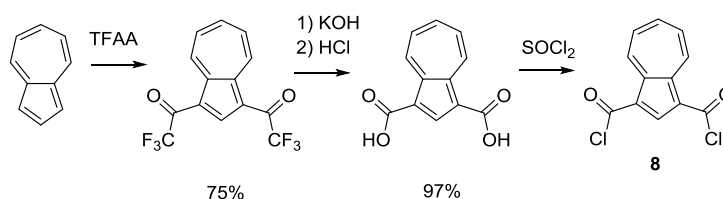
Podsumowując, przedstawione powyżej wyniki zapewniają wgląd we wpływ geometrii miejsca wiążącego oraz preorganizacji konformacyjnej receptorów na powinowactwo do anionów, rzucając światło na racjonalną kontrolę względnej selektywności wiązania anionów. Uzyskane przeze mnie wyniki powinny ułatwić racjonalne projektowanie selektywnych receptorów anionów, zdolnych do tworzenia kompleksów z zazwyczaj słabo oddziałującymi anionami, takimi jak aniony chlorkowe, nawet w wysoce polarnych rozpuszczalnikach. Uzyskanie tego celu otwiera drogę do praktycznych zastosowań gdzie konieczne jest wykorzystanie receptorów o precyzyjnie dobranych cechach.

5. Część doświadczalna

5.1 Synteza

5.1.1 Uwagi ogólne

Substraty do syntezy pozyskałem z handlowych źródeł (firmy Sigma-Aldrich, Fluka, TCI, ABCR oraz POCH.) i używałem bez oczyszczania. Stosowałem rozpuszczalniki o czystości cz.d.a. lub HPLC bez dodatkowego oczyszczania z wyjątkiem chlorku metylenu i heksanu, które były destylowane przed użyciem. W przypadku reakcji prowadzonych w środowisku bezwodnym, zarówno rozpuszczalniki jak i aparaturę suszyłem zgodnie z ogólnie stosowanymi przepisami literaturowymi,^[114] a reakcje prowadziłem w atmosferze argonu. Do chromatografii kolumnowej stosowałem żel krzemionkowy Merck Kieselgel 60 (230 – 400 mesh) używając zazwyczaj, jeśli nie podałem inaczej, wagowo 30-krotny nadmiar żelu w stosunku do masy rozdzielanej mieszaniny. Chromatografię cienkowarstwową (TLC) wykonywałem na płytkach Merck Kieselgel 60 F254, przy czym substancje wizualizowałem przy użyciu lampy UV lub odczynnika molibdenowo-cerowego. Widma NMR zostały wykonane na aparacie Varian Mercury 400 MHz oraz Varian VNMRS 600 MHz. Ścieżki syntetyczne prowadzące do substratów zawierających szkielet azulenu zaprezentowałem na Schemacie 5.1 wykorzystując literaturowe metody.^[115-116]



Schemat 5.1

5.1.2 Syntezy receptorów i substratów do ich syntezy

Procedura A - ogólna metoda usuwania grupy zabezpieczającej Boc z odpowiednich diaminowych pochodnych

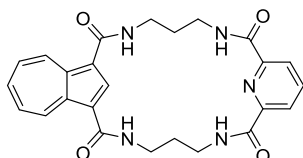
Reakcja została przeprowadzona zgodnie z procedurą literaturową.^[95] Przygotowałem roztwór HCl w metanolu poprzez (1:4, n/n) chlorku acetylu (0.2 mol) do metanolu (8 mL, 0.8 mol). Uzyskany roztwór dodałem do roztworu (lub zawiesiny) odpowiedniej N-BOC-aminy **11** lub **21** (2 mmol) w metanolu (5 mL) w 0 °C. Następnie mieszaninę reakcyjną mieszałem przez 10 minut w 0 °C oraz przez 1 godzinę w temperaturze pokojowej. Następnie rozpuszczalnik odparowałem na wyparce. Uzyskany osad zawiesiłem w eterze dietylowym (40 ml) i mieszałem przez 2 h. Osad odfiltrowałem i przemyłem dodatkową porcją eteru (50 ml) i wysuszyłem pod wysoką próżnią otrzymując odpowiedni chlorowodorek w postaci proszku.

Procedura B – ogólna metoda makrocyclizacji z wykorzystaniem HBTU

W atmosferze argonu 25 ml strzykawkę Hamilton Gastight® napełniłem roztworem kwasu azuleno-5,7-dikarboksylowego **20** (0,216 g, 1,5 mmol), dichlorowodorkiem odpowiedniej diaminy (1,5 mmol) i trietyloaminą (1,25 ml, 9 mmol) w suchym DMF (20 ml) i DMSO (5 ml). Za pomocą pompy strzykawkowej roztwór dodano do mieszanego roztworu heksafluorofosforanu HBTU (2,276 g, 6 mmol) w suchym DMF (80 ml) w temperaturze pokojowej przez 6 godzin. Po zakończeniu, mieszaninę reakcyjną mieszałem przez noc w temperaturze pokojowej. Następnie, mieszaninę reakcyjną zatężyłem do ~ 10 ml pod próżnią, a następnie dodałem wodę (100 ml) w celu strącenia osadu. Uzyskaną zawiesinę mieszałem energicznie przez 4 godziny. Stały osad zebrałem przez filtrację pod próżnią i przemyłem wodą i DCM. Następnie, mieszaninę zebranego osadu i TBACl (~ 1 g) rozpuściłem w minimalnej ilości DCM zawierającej MeOH (10% obj./obj.). (Uwaga: obecność soli TBACl zwiększa rozpuszczalność docelowych produktów w rozpuszczalnikach organicznych, takich jak DCM). Do mieszaniny dodałem żel krzemionkowy (~ 5 g), a następnie odparowałem lotne składniki pod próżnią. Otrzymany stały materiał oczyściłem za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (80 g) i eluowałem mieszaniną DCM i MeOH (gradient od 100: 0 do 90: 10). Frakcje zawierające czysty produkt (oceniało poprzez TLC) połączono i

rozpuszczalnik odparowałem. Uzyskane ciało stałe i kolejną porcję TBACl (~ 1 g) rozpuściłem w minimalnej ilości gorącego DCM zawierającego MeOH (10% obj./obj.), a następnie dodałem wodę (200 ml). Otrzymaną dwufazową mieszaninę pozostawiłem na noc. Powstałe kryształy zebrałem przez odsączenie, przemyłem wodą, DCM i wysuszyłem pod wysoką próżnią, otrzymując docelowy produkt.

Receptor 1



Do roztworu dichlorowodoru **9**^[95] (1,022 g, 2,9 mmola) w MeOH (80 ml) dodałem roztwór NaOH (0,232 g, 5,8 mmol) w MeOH (20 ml) i stały Na₂CO₃ (50 g), mieszając uzyskaną zawiesinę przez 10 minut. Następnie odparowałem rozpuszczalnik na wyparce, a pozostały osad wysuszyłem pod wysoką próżnią przez 2 godziny w temperaturze pokojowej. Pozostałość ekstrahowałem suchym DCM (4 x 30 ml). Organiczne ekstrakty połączyłem i odparowałem na wyparce. Uzyskany osad wysuszyłem pod wysoką próżnią przez 2 godziny w temperaturze pokojowej, a następnie rozpuściłem w suchym DCM (120 ml). Tak przygotowany roztwór oraz roztwór dichloru kwasu azuleno-1,3-dikarboksylogowego **8** (0,733 g, 2,9 mmola) w suchym DCM (120 ml) dodawałem do roztworu TEA (1,213 ml, 0,880 g), 8,7 mmol) w suchym DCM (400 ml) w atmosferze argonu, utrzymując szybkość dodawania 12 ml / h dla każdego roztworu. Po zakończeniu dodawania mieszaninę reakcyjną mieszałem przez 8 godzin. Następnie dodałem MeOH (50 ml) i mieszaninę reakcyjną mieszałem przez 4 godziny. Następnie wszystkie lotne składniki odparowałem na wyparce i z uzyskanej pozostałości wyizolowałem produkt za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym, z mieszaniną DCM : MeOH jako eluentem (gradient od 200: 1 do 10: 1, v / v). Frakcje zawierające produkt połączyłem i zateżyłem pod próżnią. Uzyskany produkt rozpuściłem w minimalnej ilości gorącej mieszaniny DCM: MeOH (9: 1, obj./obj.), a następnie dodałem wodę (200 ml). Mieszaninę pozostawiłem na noc. Powstałe kryształy odsączyłem, przemyłem wodą oraz DCM i wysuszyłem pod wysoką próżnią, otrzymując produkt w postaci fioletowych kryształów (0,491 mg, 37%).

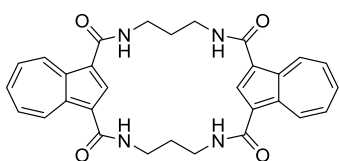
¹H NMR (600 MHz, [D₆]DMSO) δ 9.49 (d, J = 9.9 Hz, 2H), 9.04 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 8.66 (s, 1H), 7.92 (t, J = 9.7 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.77 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 7.67 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 9.9 Hz, 2H), 3.64 – 3.54 (m, 4H), 3.54 – 3.43 (m, 4H), 2.09 – 1.91 (m, 4H).

$^{13}\text{C NMR}$ $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$) δ 164.6, 163.2, 148.6, 140.7, 140.4, 138.5, 138.3, 137.3, 128.4, 123.6, 118.9, 39.1, 38.9, 27.2;

ESI HRMS: m/z calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{NaO}_4$: 482.1804 $[\text{M} + \text{Na}]^+$; found: 482.1794

Analiza elementarna obliczono (%) dla: $(\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_4)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$: C 61.72, H 5.80, N 14.39; znaleziono C 61.63, H 5.57, N 14.25.

Receptor 2



Do roztworu dichlorowodoru **12** (0,883 g, 2,2 mmola) w MeOH (80 ml) dodałem roztwór NaOH (0,176 g, 4,4 mmola) w MeOH (20 ml) i stały Na_2CO_3 (50 g).. Mieszaninę mieszałem przez 10 minut. Następnie rozpuszczalnik odparowałem na wyparce, a pozostałą substancję stałą wysuszyłem pod wysoką próżnią przez 2 godziny w temperaturze pokojowej. Uzyskany osad ekstrahowałem suchym DCM (4 x 80 ml). Organiczne ekstrakty połączyłem i odparowałem na wyparce. Uzyskany osad wysuszyłem pod wysoką próżnią przez 2 godziny w temperaturze pokojowej, a następnie rozpuściłem w suchym DCM (250 ml). Tak przygotowany roztwór oraz roztwór dichloru kwasu azuleno-1,3-dikarboksylowego **8** (0,557 g, 2,2 mmola) w suchym DCM (250 ml) dodawałem do roztworu TEA (0,920 ml, 0,668 g, 6,6 mmol) w suchym DCM (300 ml) w atmosferze argonu, utrzymując szybkość dodawania 25 ml / h dla każdego roztworu. Po zakończeniu dodawania mieszaninę reakcyjną mieszałem przez 8 godzin. Następnie dodałem MeOH (50 ml) i mieszaninę reakcyjną mieszałem przez 4 godziny. Następnie wszystkie lotne składniki odparowałem na wyparce i z uzyskanej pozostałości wyizolowałem produkt za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym, z mieszaniną DCM : MeOH jako eluentem (gradient od 200: 1 do 10: 1, v / v). Frakcje zawierające produkt połączyłem i zateżyłem pod próżnią. Uzyskany produkt rozpuściłem w minimalnej ilości gorącej mieszaniny DCM: MeOH (9: 1, obj./obj.), a następnie dodałem wodę (200 ml). Mieszaninę pozostawiłem na noc. Powstałe kryształy odsączyłem, przemyłem wodą i DCM i wysuszyłem pod wysoką próżnią, otrzymując produkt w postaci fioletowych kryształów (0,457 mg, 41%).

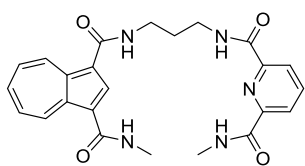
$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$) δ 9.47 (d, $J = 10.0$ Hz, 4H), 8.61 (s, 2H), 7.91 (t, $J = 5.1$ Hz, 4H), 7.77 (t, $J = 9.7$ Hz, 2H), 7.44 (t, $J = 10.0$ Hz, 4H), 3.60 – 3.53 (m, 8H), 1.97 – 1.90 (m, 4H);

^{13}C NMR (151 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$) δ 164.8, 140.7, 140.3, 138.6, 135.4, 128.2, 119.0, 39.7, 28.1;

ESI HRMS: m/z calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{NaO}_4$: 531.2008 $[\text{M} + \text{Na}]^+$; found: 531.1995

Analiza elementarna calcd. (%) for $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$: C 66.16, H 5.92, N 10.29; found C 66.10, H 5.68, N 10.21.

Receptor 3



Do mieszanego roztworu dichlorku kwasu azuleno-1,3-dikarboksylowego **8** (0,607 g, 2,4 mmol) w bezwodnym DCM (100 ml), powoli dodałem zawiesinę chlorowodoru **15** (0,218 g, 0,8 mmol) w roztworze TEA (0,81 mL, 0,202 g, 5,6 mmol) w suchym DCM (20 ml). Mieszaninę reakcyjną pozostawiłem na noc a następnie dodałem MeOH (20 ml), i mieszałem przez 4 godziny. Następnie mieszaninę reakcyjną zatężyłem na wyparce. Obecny w stałej pozostałości ester metylowy związku pośredniego **17** (**ESI MS** dla **17**: m / z obliczono dla $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{NaO}_5$: 471,2 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, znaleziono: 471,1) oddzieliłem od głównego produktu ubocznego (estru dimetylowego kwasu azuleno-1,3-dikarboksylowego) za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowy, stosując mieszaninę DCM: MeOH jako eluent (gradient od 200: 1 do 30: 1, v / v). Wszystkie frakcje zawierające związek **17** (w tym zanieczyszczone) połączyłem. Po odparowaniu rozpuszczalników pod próżnią surowy związek **17** wykorzystałem w następnym etapie bez dalszego oczyszczania.

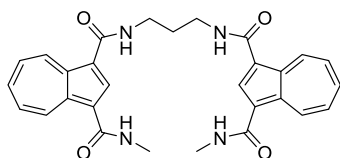
Surowy związek **17** dodałem do roztworu MeNH_2 w EtOH (15 ml, 8 mol / l) w kolbie Schlenka. Kolbę szczelnie zamknąłem i mieszaninę ogrzewałem w 60°C . Postęp reakcji monitorowałem za pomocą TLC. Po zakończeniu reakcji, mieszaninę reakcyjną zatężyłem na wyparce i wyizolowałem produkt, za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym, stosując mieszaninę DCM: MeOH jako eluent (gradient od 200: 1 do 20: 1, v / v). Frakcje zawierające czysty produkt połączyłem i zatężyłem na wyparce, susząc następnie pozostałość pod próżnią przez 8 godzin w temperaturze pokojowej, uzyskując fioletowy proszek produktu (0,121 g, 34%).

^{13}C NMR (101 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$) δ 165.64, 165.43, 163.50, 163.09, 148.66, 148.65, 140.88, 140.42, 140.41, 139.44, 138.77, 138.65, 136.65, 128.20, 128.15, 123.98, 123.94, 120.14, 119.95, 36.71 (s, 2C), 29.83, 25.93, 25.81;

ESI HRMS: m/z calcd for $C_{24}H_{25}N_5NaO_4$: 470.1804 $[M + Na]^+$; found: 470.1801

Analiza elementarna calcd. (%) for $(C_{24}H_{25}N_5O_4)_2 \cdot H_2O$: C 63.15, H 5.74, N 15.34; found C 62.85, H 6.07, N 15.01.

Receptor 4



Do mieszanego roztworu dichlorku azuleno-1,3-dikarboksylowego **8** (1,772 g, 7 mmol) w suchym DCM (400 ml), dodałem kroplami TEA (2,361 ml, 1,700 g, 16,8 mmol), a następnie powoli (w ciągu 4 h) roztworu MeOH (0,284 ml, 7 mmoli) w bezwodnym DCM (15 ml) i mieszaninę reakcyjną mieszałem przez 4 godziny. Następnie powoli dodałem roztwór propano-1,3-diaminy (0,093 ml, 0,259 g, 3,5 mmola) w bezwodnym DCM (15 ml) (w ciągu 4 godzin) i mieszaninę reakcyjną mieszałem przez noc. Następnie dodałem MeOH (20 ml), mieszaninę reakcyjną mieszałem przez 4 godziny i wszystkie lotne składniki usunąłem pod próżnią. Ester dimetylowy związku pośredniego **18** (ESI MS dla **18**: m/z obliczono dla $C_{29}H_{26}N_2NaO_6$: 521,2 $[M + Na]^+$, znaleziono: 521,4) oddzieliłem od głównego produktu ubocznego (estru dimetylowego kwasu azuleno-1,3-dikarboksylowego) za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym, stosując mieszaninę DCM:MeOH jako eluent (gradient od 200: 1 do 20: 1, v / v). Wszystkie frakcje zawierające związek **18** połączono. Po odparowaniu substancji lotnych pod próżnią, surowy produkt **18** użyłem w następnym etapie bez dalszego oczyszczania.

Surowy produkt **18** dodałem do roztworu $MeNH_2$ w EtOH (20 ml, 8 mol/l) w kolbie Schlenka. Kolbę szczelnie zamknąłem i mieszaninę ogrzewałem w 60 °C. Postęp reakcji monitorowałem za pomocą TLC. Po zakończeniu, części lotne usunąłem pod próżnią i produkt wyizolowałem za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym, stosując mieszaninę DCM:MeOH jako eluent (gradient od 200:1 do 15:1, v/v). Frakcje zawierające czysty produkt połączono, substancje lotne usunięto pod próżnią, a następnie suszono pod silnie zmniejszonym ciśnieniem przez 8 godzin w temperaturze pokojowej, uzyskując fioletowy proszek produktu (0,230 g, 13%).

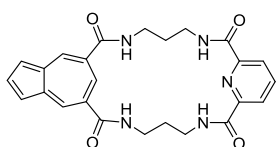
1H NMR (400 MHz, $[D_6]DMSO$) δ 9.72 – 9.56 (m, 4H), 8.66 (s, 2H), 8.37 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 8.27 (m, 2H), 8.00 (t, $J = 9.8$ Hz, 2H), 7.67 (t, $J = 10.0$ Hz, 4H), 3.47 (q, $J = 6.6$ Hz, 4H), 2.85 (d, $J = 4.5$ Hz, 6H), 1.90 (quint, $J = 6.6$ Hz, 2H).

^{13}C NMR (101 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$) δ 165.66, 165.26, 140.85, 140.41, 140.39, 138.73 (s, 2C), 136.61, 128.13 (s, 2C), 120.11, 120.06, 36.83, 29.69, 25.94.

ESI HRMS: m/z calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{NaO}_4$: 519.2008 $[\text{M} + \text{Na}]^+$; found: 519.2007

Analiza elementarna calcd. (%) for $(\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$: C 66.53, H 5.97, N 10.70; found C 66.48, H 5.88, N 10.53.

Receptor 5



Receptor **5** otrzymałem zgodnie z ogólną procedurą B z wykorzystaniem związku **9** (0.528 g, 1.5 mmol) otrzymując produkt (442 mg, 62%) w postaci niebieskich kryształów.

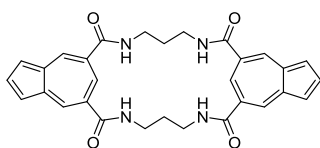
^1H NMR (600 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$) δ 9.24 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 8.94 (s, 2H), 8.67 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 8.63 (s, 1H), 8.12 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 8.08 – 8.00 (m, 2H), 7.75 (d, $J = 3.6$ Hz, 2H), 3.53 – 3.40 (m, 8H), 1.98 – 1.86 (m, 4H).

^{13}C NMR (151 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$) δ 169.3, 163.0, 148.5, 139.4, 138.3, 137.5, 137.2, 135.1, 127.5, 124.2, 123.7, 37.0, 36.0, 28.6.

ESI HRMS: m/z calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{NaO}_4$: 482.1804 $[\text{M} + \text{Na}]^+$; found: 482.1795.

Analiza elementarna calcd. (%) for $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_4 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$: C 57.36, H 5.00, N 12.86; found C 57.46, H 5.11, N 12.82.

Receptor 6



Receptor **6** otrzymałem zgodnie z ogólną procedurą B z wykorzystaniem związku **22** (0.602 mg, 1.5 mmol) otrzymując produkt (268 mg, 34%) w postaci ciemnoniebieskich kryształów.

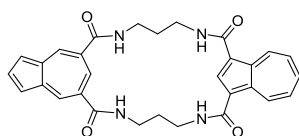
^1H NMR (600 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$) δ 8.96 (s, 4H), 8.75 (t, $J = 5.5$ Hz, 4H), 8.67 (s, 2H), 8.01 (t, $J = 3.7$ Hz, 2H), 7.73 (d, $J = 3.7$ Hz, 4H), 3.53 – 3.45 (m, 8H), 1.94 – 1.86 (m, 4H).

^{13}C NMR (151 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$) δ 169.0, 138.3, 137.5, 137.1, 134.8, 127.7, 124.1, 37.1, 28.8.

ESI HRMS: m/z calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{NaO}_4$: 531.2008 $[\text{M} + \text{Na}]^+$; found: 531.2000.

Analiza elementarna calcd. (%) for $(C_{30}H_{28}N_4O_4)_2 \cdot H_2O$: C 69.62, H 5.65, N 10.82; found C 69.75, H 5.62, N 10.67.

Receptor 7



Receptor **7** otrzymałem zgodnie z ogólną procedurą B z następującymi wyjątkami. Reakcja została przeprowadzona w 1.5-razy mniejszej skali. Strzykawka 25 ml Hamilton Gastight® została napełniona roztworem dikwasu **20** (0.216 g, 1 mmol), dichlorowodoru diaminy **12** (0.401 mg, 1 mmol) i trietyloaminy (834 μ l, 6 mmol) w suchym DMF (15 ml) i suchym DMSO (2 ml). Mieszaninę dodałem do mieszanego roztworu HBTU (1.517 g, 4 mmol) w suchym DMF (60 ml) przez 6 h w temperaturze pokojowej. Dalsze etapy przeprowadziłem zgodnie z ogólną procedurą A, w wyniku czego uzyskano produkt (168 mg, 33%) w postaci fioletowych kryształów.

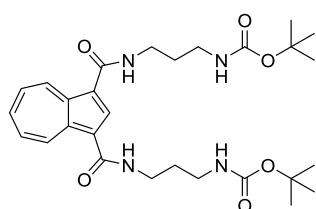
1H NMR (600 MHz, $[D_6]DMSO$) δ 9.57 (d, $J = 9.9$ Hz, 2H), 8.89 – 8.84 (m, 3H), 8.77 – 8.72 (m, 3H), 8.14 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 7.89 (t, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.79 (t, $J = 9.7$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 3.6$ Hz, 2H), 7.47 (t, $J = 9.9$ Hz, 2H), 3.59 – 3.53 (m, 4H), 3.53 – 3.47 (m, 4H), 1.98 – 1.92 (m, 4H).

^{13}C NMR (151 MHz, $[D_6]DMSO$) 168.2, 165.0, 140.7, 140.7, 138.6, 137.9, 136.9, 136.6, 136.2, 134.9, 128.3, 126.3, 124.2, 119.1, 38.2, 39.2, 27.8.

ESI HRMS: m/z calcd for $C_{30}H_{28}N_4NaO_4$: 531.2008 $[M + Na]^+$; found: 531.1996.

Analiza elementarna calcd. (%) for $(C_{30}H_{28}N_4O_4)_2 \cdot H_2O$: C 69.62, H 5.65, N 10.82; found C 69.58, H 5.66, N 10.80.

Związek 11



Do mieszanego roztworu dichlorku kwasu azuleno-1,3-dikarboksylowego **8** (1,012 g, 4 mmol) w bezwodnym DCM (100 ml), dodałem TEA (1,619 g, 2,23 ml, 16 mmoli), a następnie powoli dodałem roztwór związku **10** (2,091 g, 12 mmol) w 10 ml suchego DCM. Następnie mieszaninę reakcyjną mieszałem przez 8 godzin. Następnie mieszaninę przemyłem 10% $NaHCO_3(aq)$ (2 x 50 ml) i wodą (50 ml), wysuszyłem nad $MgSO_4$, i lotne składniki usunąłem pod próżnią. Surowy produkt oczyściłem za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym, stosując AcOEt jako eluent. Frakcje zawierające czysty produkt

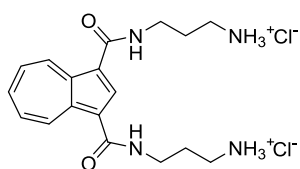
połączono, lotne składniki usunięto pod próżnią, a następnie wysuszono pod wysoką próżnią przez 8 godzin w temperaturze pokojowej, otrzymując produkt w postaci fioletowej substancji stałej (1,581 g, 75%)

¹H NMR (400 MHz, [D₆]DMSO) δ 9.63 (d, *J* = 9.8 Hz, 2H), 8.63 (s, 1H), 8.30 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 8.00 (t, *J* = 9.8 Hz, 1H), 7.66 (t, *J* = 10.0 Hz, 2H), 6.82 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.36 – 3.30 (m, 4H), 3.03 (q, *J* = 6.6 Hz, 4H), 1.68 (quint, *J* = 6.9 Hz, 4H), 1.38 (s, 18H).

¹³C NMR. (101 MHz, [D₆]DMSO) δ 165.1, 155.6, 140.8, 140.5, 138.7, 136.6, 128.1, 120.0, 77.4, 37.8, 36.6, 29.8, 28.2

ESI MS: m/z calcd for C₂₈H₄₀N₄NaO₆: 551.3 [M + Na]⁺; found: 551.4

Związek 12



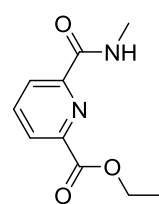
Związek **12** otrzymałem ze związku **11** (1,057 g, 2 mmole) zgodnie z ogólną procedurą A. Produkt wyizolowałem w postaci fioletowego proszku (0,799 g, > 99%).

¹H NMR (400 MHz, [D₆]DMSO). δ 9.64 (d, *J* = 9.9 Hz, 2H), 8.87 (s, 1H), 8.54 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 8.15 – 7.92 (m, *J* = 9.7 Hz, 7H), 7.70 (t, *J* = 9.9 Hz, 2H), 3.41 (q, *J* = 7.2, 4H), 2.90 (t, *J* = 6.8 Hz, 4H), 1.89 (quint, *J* = 7.2 Hz, 4H).

¹³C NMR. (101 MHz, [D₆]DMSO) ¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 165.4, 140.9, 140.6, 138.6, 137.2, 128.4, 119.5, 36.8, 35.8, 27.5.

ESI MS: m/z calcd for C₁₈H₂₅N₄O₂⁺: 329.2 [M – HCl₂]⁺; found: 329.1

Związek 14



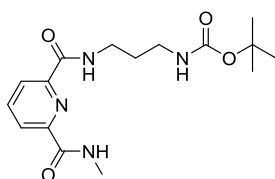
Diester **13** (3 g, 15,4 mmol) rozpuściłem w EtOH (150 ml), następnie dodałem roztwór MeNH₂ w EtOH (8 M, 1,92 ml, 15,4 mmol) mieszając w temperaturze pokojowej przez 4 dni. Następnie lotne substancje usunąłem pod próżnią i produkt wyodrębniłem za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym, stosując mieszaninę DCM:MeOH jako eluent (90:1, v/v). Frakcje zawierające czysty produkt połączyłem, substancje lotne usunąłem pod próżnią, a następnie wysuszyłem pod wysoką próżnią przez 8 godzin w temperaturze pokojowej, uzyskując produkt jako białą substancję stałą (1,61 g, 54%).

¹H NMR (400 MHz, [D₆]DMSO) δ 8.37 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.20 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.99 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.47 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.05 (d, *J* = 5.1 Hz, 3H), 1.44 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR. (101 MHz, [D₆]DMSO) δ 164.58, 164.21, 150.37, 146.90, 138.59, 127.22, 125.41, 125.29, 62.21, 26.28, 14.42

ESI MS: m/z calcd for C₁₀H₁₂N₂NaO₃: 231.1 [M + Na]⁺; found: 231.0

Związek 15



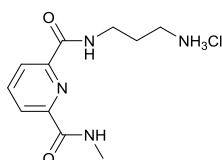
Związek **14** (1,041 g, 5 mmoli) rozpuściłem w MeOH (100 ml), dodałem związek **10** (1,742 g, 10 mmol) i DBU (1,8-diazabicyklo[5.4.0]undek-7-en, 2 ml) i mieszaninę reakcyjną mieszałem przez 3 dni. Następnie lotne substancje usunąłem pod próżnią i produkt wyizolowałem za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym, stosując AcOEt jako eluent. Frakcje zawierające czysty produkt połączyłem, lotne substancje usunąłem pod próżnią, a następnie pozostałość wysuszyłem, pod wysoką próżnią przez 8 godzin w temperaturze pokojowej, otrzymując produkt w postaci białego ciała stałego (1,05 g, 62%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.20 (br, 1H), 8.68 (br, 1H), 8.32 (m, 2H), 8.00 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.82 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.55 (q, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.37 (q, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.06 (d, *J* = 5.0 Hz, 3H) 1.72 – 1.62 (m, 2H), 1.48 (s, 9H).

¹³C NMR. (101 MHz, CDCl₃) δ 164.63, 163.71, 157.61, 148.86, 148.83, 138.90, 124.60, 124.39, 79.95, 36.44, 34.36, 30.24, 28.56, 26.63.

ESI MS: m/z calcd for C₁₆H₂₄N₄NaO₄: 359.2 [M + Na]⁺; found: 359.2.

Związek 16



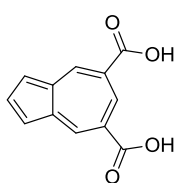
Związek **16** otrzymałem ze związku **15** (0,673 g, 2 mmole) zgodnie z ogólną procedurą A. Produkt wyizolowałem jako biały proszek (0,543 g, > 99%).

¹H NMR (400 MHz, [D₆]DMSO). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.83 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 9.58 (br, 1H), 8.25 – 8.01 (m, 5H), 3.43 (q, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.93 – 2.78 (m, 5H), 1.96 – 1.81 (m, 2H).

^{13}C NMR. (101 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$) ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 163.45, 163.40, 148.78, 148.52, 139.36, 123.95, 123.88, 36.48, 35.57, 27.09, 25.78.

ESI MS: m/z calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_2$: 237.1 $[\text{M}-\text{Cl}]^+$; found: 237.0.

Związek 20



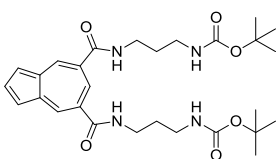
W okrągłodennej kolbie o pojemności 250 ml umieściłem ester dimetylowy kwasu azuleno-5,7-dikarboksylowego **19** (2 g, 8,19 mmola), NaOH (6,58 g, 164 mmole), wodę (50 ml) i etanol (50 ml). Uzyskaną mieszaninę ogrzewałem w 80°C pod chłodnicą zwrotną przez 2 godziny. Po schłodzeniu do temperatury pokojowej, mieszaninę zakwasiłem 2 M HCl_{aq} (~ 50 ml) i HCl_{st} . (~ 2 ml) w celu wytrącenia osadu. Utworzony osad odsączyłem przemyłem wodą, eterem dietylowym, DCM i zimnym metanolem, następnie wysuszyłem pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując produkt (1,64 g, 93%) jako niebieski proszek.

^1H NMR (400 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$) δ 13.36 (s, 2H), 9.32 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 9.25 (d, $J = 1.6$ Hz, 2H), 8.06 (t, $J = 3.7$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 3.8$ Hz, 2H).

^{13}C NMR (101 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$) δ 168.5, 139.4, 138.7, 138.5, 137.0, 127.4, 122.2.

ESI HRMS: m/z calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{O}_4$: 216.0423 [M]; found:216.0427.

Związek 21



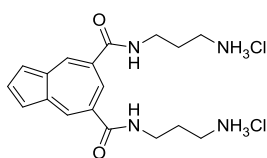
Pod argonem, w kolbie okrągłodennej o pojemności 250 ml umieściłem kwas azuleno-5,7-dikarboksylowy (0,432 g, 2 mmol), suchy DMF (50 ml), trietyloaminę (1,39 ml, 10 mmoli) i mieszałem przez 5 minut. Następnie wkropliłem roztwór aminy **10** (1,045 g, 6 mmoli) w bezwodnym DMF (10 ml) i mieszałem przez noc. Mieszaninę reakcyjną zatężono do ~ 10 ml pod próżnią, a następnie dodano wodę (100 ml). Wodną mieszaninę wyekstrahowano octanem etylu (3 x 50 ml). Połączone ekstrakty organiczne wysuszyłem nad bezwodnym Na_2SO_4 . Następnie, po odparowaniu, otrzymany surowy produkt oczyściłem za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (150 g) stosując octan etylu jako eluent, uzyskując czysty produkt (946 mg, 89%) w postaci niebieskiej substancji stałej.

¹H NMR (400 MHz, [D₆]DMSO) δ 8.92 (d, *J* = 1.2 Hz, 2H), 8.67 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 8.57 (s, 1H), 8.02 (t, *J* = 3.7 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 3.8 Hz, 2H), 6.81 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.48-3.07 (m, *J* = 6.7 Hz, 4H), 3.03 (q, *J* = 12.9, 6.6 Hz, 4H), 1.68 (quint, *J* = 13.6, 6.8 Hz, 4H), 1.38 (s, 18H).

¹³C NMR. (101 MHz, [D₆]DMSO) δ 168.7, 155.6, 138.2, 137.4, 136.8, 135.2, 127.9, 123.6, 77.5, 37.7, 37.6, 29.5, 28.2.

ESI MS: *m/z* calcd for C₂₈H₄₀N₄NaO₆: 551.2846 [M +Na]⁺; found: 551.2834.

Związek 22



Syntezę przeprowadziłem zgodnie z procedurą ogólną A z wykorzystaniem związku **21** (2 g, 3,78 mmol) uzyskując produkt (1,095 g, 72%) w postaci ciemnozielonego proszku.

¹H NMR (400 MHz, [D₆]DMSO) δ 9.29 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 9.01 (d, *J* = 1.4 Hz, 2H), 8.66 (s, 1H), 8.05 (m, 10.2 Hz, 7H), 7.74 (d, *J* = 3.8 Hz, 2H), 3.41 (q, *J* = 6.2 Hz, 4H), 2.92 (s, 4H), 1.94 – 1.88 (m, 4H).

¹³C NMR (101 MHz, [D₆]DMSO) δ 168.9, 138.3, 137.4, 137.3, 134.65, 127.38, 124.03, 36.87 (s, 2C), 27.20.

ESI MS: *m/z* calcd for C₁₈H₂₅N₄O₂⁺: 329.1978 [M]; found: 329.1971.

5.2 Miareczkowania pod kontrolą ^1H NMR

5.2.1 Uwagi ogólne

We wszystkich miareczkowaniach jako źródło anionów zastosowałem komercyjnie dostępne sole tetrabutylamoniowe (TBA). W celu uzyskania odpowiednich mieszanin rozpuszczalnikowych do handlowo dostępnego DMSO- d_6 o czystości izotopowej 99,9% (ARMAR AG) dodawałem wodę destylowaną lub MeOH- d_3 do uzyskania odpowiedniego stężenia. Roztwór receptora (odpowiednie stężenia zamieściłem w Tabelach 5.1-5.54) miareczkowałem w probówce NMR roztworem odpowiedniej soli TBA w roztworze receptora (szczegóły podano w tabelach S1 - S74) celem zachowania stałego, całkowitego stężenia receptora w każdym punkcie pomiarowym. Stałe wiązania obliczyłem ze zmian przesunięć chemicznych protonów receptora najsilniej zaburzonych w trakcie miareczkowania (zwykle sygnały od NH i azulenu (C-2 lub C-7) oraz/lub sygnały z przesunięciem $> 0,1$ ppm). Nieliniowe dopasowanie krzywej przeprowadziłem za pomocą programu HypNMR2008 wersja 4.0.71 z dopasowaniem do odpowiedniego globalnego modelu wiązania (Tabele 5.1-5.54).

5.2.2 Miareczkowania w mieszaninie DMSO- d_6 z dodatkiem 0,5% H_2O

Tabela 5.1. Szczegółowe dane dla miareczkownia ^1H NMR receptora **1** z $\text{TBA}^+ \text{H}_2\text{PO}_4^-$ w DMSO- $d_6/0.5\%$ H_2O .^{a,b}

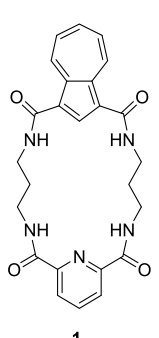
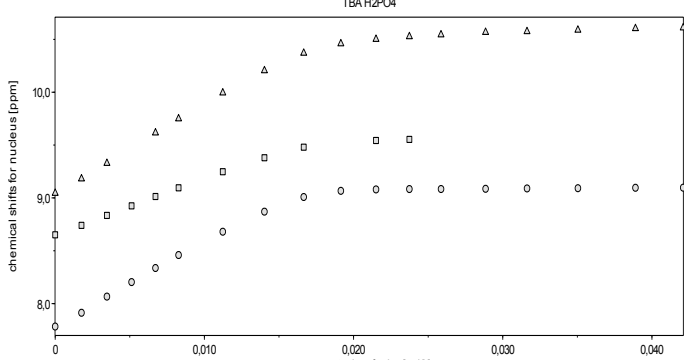
 <p style="text-align: center;">1</p>				
Stężenia [mol·dm ⁻³]		Model kompleksowania (receptor:anion)	Log β	Stała trwałości K_a [M ⁻¹]
Ligand	Anion	-	-	-
0.014298	0.10752			
[a] Zastosowane stężenia, krzywe miareczkowania i wyniki dopasowania danych. [b] Dopasowanie danych eksperymentalnych do testowanych modeli okazało się niemożliwe ze względu na złożony model kompleksowania.				

Tabela 5.2. Szczegółowe dane dla miareczkownia ^1H NMR receptora **1** z $\text{TBA}^+ \text{PhCO}_2^-$ w $\text{DMSO-}d_6/0.5\% \text{H}_2\text{O}$.^{a,b}

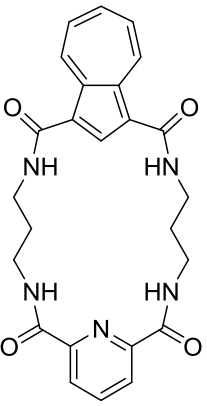
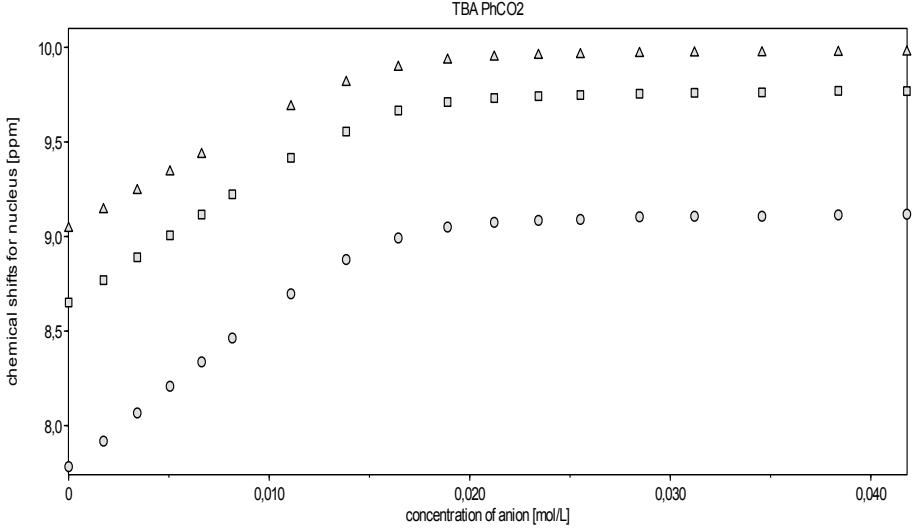
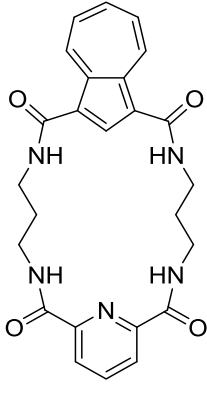
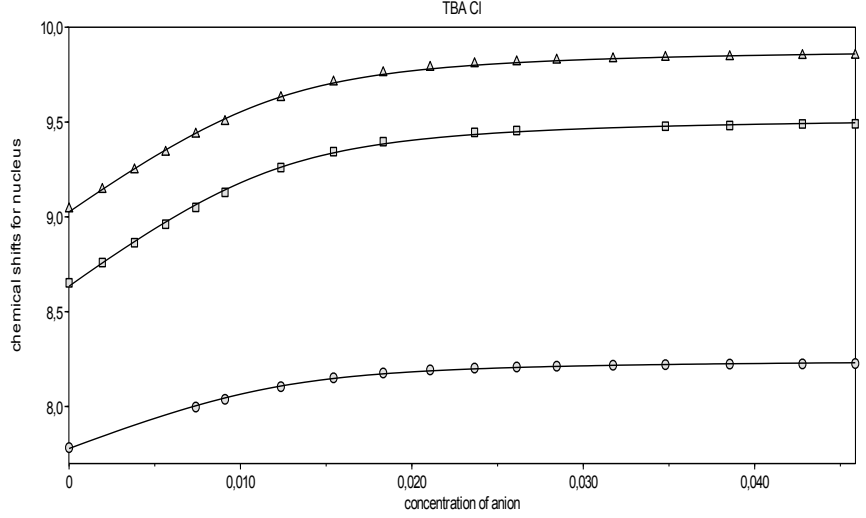
 <p style="text-align: center;">1</p>				
Stężenia [mol·dm ⁻³]		Model kompleksowania (receptor:anion)	Log β	Stała trwałości K _a [M ⁻¹]
Ligand	Anion			
0.013856	0.10610	-	-	-
[a] Zastosowane stężenia, krzywe miareczkowania i wyniki dopasowania danych. [b] Dopasowanie danych eksperymentalnych do testowanych modeli okazało się niemożliwe ze względu na złożony model kompleksowania.				

Tabela 5.3. Szczegółowe dane dla miareczkownia ^1H NMR receptora **1** z $\text{TBA}^+ \text{Cl}^-$ w $\text{DMSO-}d_6/0.5\% \text{H}_2\text{O}$.^a

 <p style="text-align: center;">1</p>				
Stężenia [mol·dm ⁻³]		Model kompleksowania (receptor:anion)	Log β	Stała trwałości K _a [M ⁻¹]
Ligand	Anion			
0.012449	0.11829	1:1	2.79(2)	617
[a] Zastosowane stężenia, krzywe miareczkowania i wyniki dopasowania danych.				

5.2.3 Miareczkowania w mieszaninie DMSO-*d*₆ z dodatkiem 5% H₂O

Tabela 5.4. Szczegółowe dane dla miareczkownia ¹H NMR receptora **1** z TBA⁺ H₂PO₄⁻ w DMSO-*d*₆/5% H₂O.^{a,b}

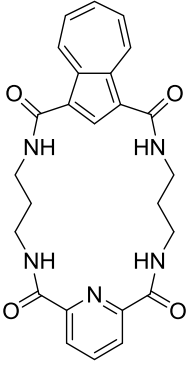
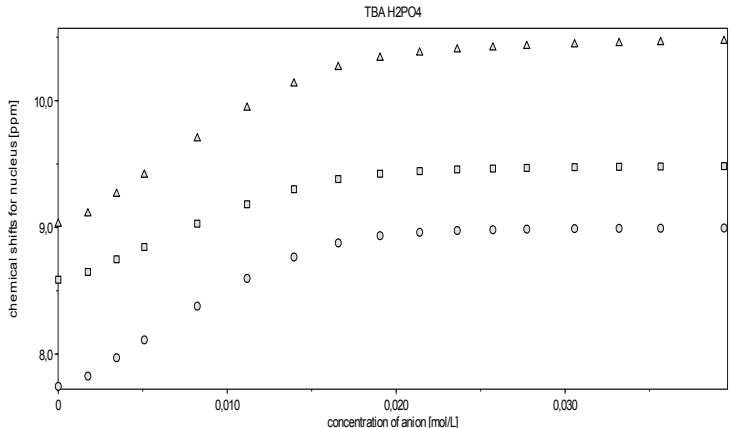
 <p style="text-align: center;">1</p>						
Stężenia [mol·dm ⁻³]		Model kompleksowania (receptor:anion)	Log β		Stała trwałości K _a [M ⁻¹]	
Ligand	Anion					
0.013104	0.10696	-	-		-	
[a] Zastosowane stężenia, krzywe miareczkowania i wyniki dopasowania danych. [b] Dopasowanie danych eksperymentalnych do testowanych modeli okazało się niemożliwe ze względu na złożony model kompleksowania.						

Tabela 5.5. Szczegółowe dane dla miareczkownia ¹H NMR receptora **1** z TBA⁺ PhCO₂⁻ w DMSO-*d*₆/5% H₂O.^a

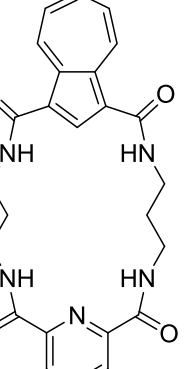
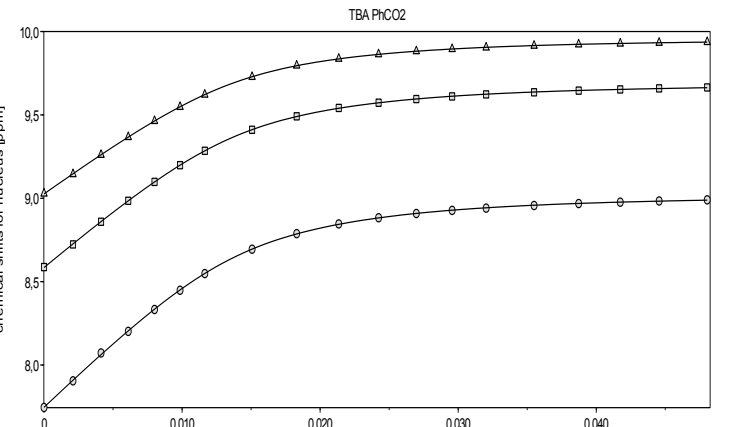
 <p style="text-align: center;">1</p>						
Stężenia [mol·dm ⁻³]		Model kompleksowania (receptor:anion)	Log β		Stała trwałości K _a [M ⁻¹]	
Ligand	Anion		Log β ₁	Log β ₂	K _{1:1}	K _{1:2}
0.013092	0.12810	1:2	3.57(4)	5.86(6)	3720	195
[a] Zastosowane stężenia, krzywe miareczkowania i wyniki dopasowania danych..						

Tabela 5.6. Szczegółowe dane dla miareczkownia ^1H NMR receptora **1** z $\text{TBA}^+ \text{HSO}_4^-$ w $\text{DMSO-}d_6/5\% \text{H}_2\text{O}$.^a

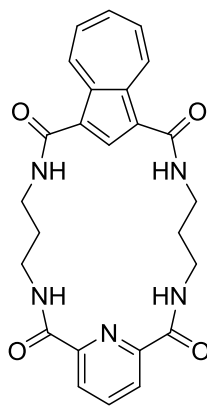
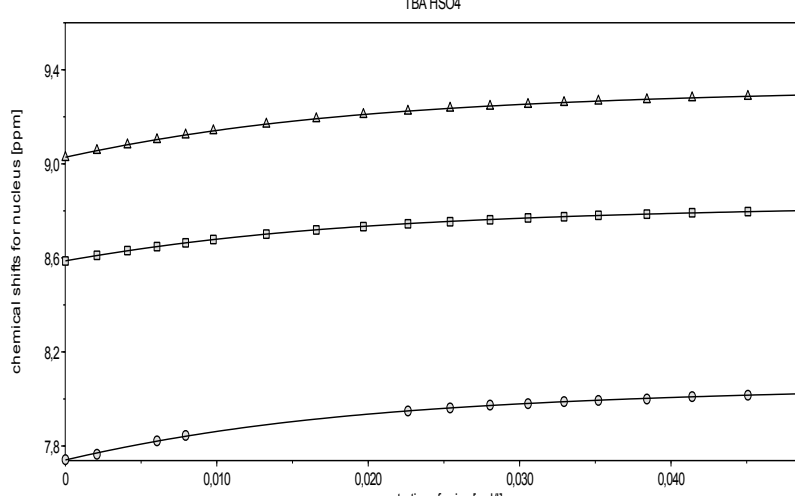
 <p style="text-align: center;">1</p>															
<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Stężenia [mol·dm⁻³]</th> <th rowspan="2">Model kompleksowania (receptor:anion)</th> <th rowspan="2">Log β</th> <th rowspan="2">Stała trwałości K_a [M⁻¹]</th> </tr> <tr> <th>Ligand</th> <th>Anion</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0.013187</td> <td>0.12704</td> <td>1:1</td> <td>1.953(9)</td> <td>89.7</td> </tr> </tbody> </table>		Stężenia [mol·dm ⁻³]		Model kompleksowania (receptor:anion)	Log β	Stała trwałości K_a [M ⁻¹]	Ligand	Anion	0.013187	0.12704	1:1	1.953(9)	89.7		
Stężenia [mol·dm ⁻³]		Model kompleksowania (receptor:anion)	Log β				Stała trwałości K_a [M ⁻¹]								
Ligand	Anion														
0.013187	0.12704	1:1	1.953(9)	89.7											
[a] Zastosowane stężenia, krzywe miareczkowania i wyniki dopasowania danych.															

Tabela 5.7. Szczegółowe dane dla miareczkownia ^1H NMR receptora **1** z $\text{TBA}^+ \text{Cl}^-$ w $\text{DMSO-}d_6/5\% \text{H}_2\text{O}$.^a

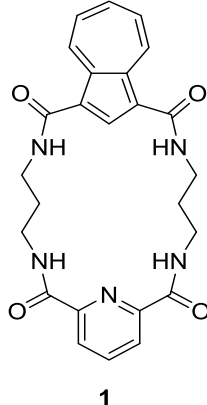
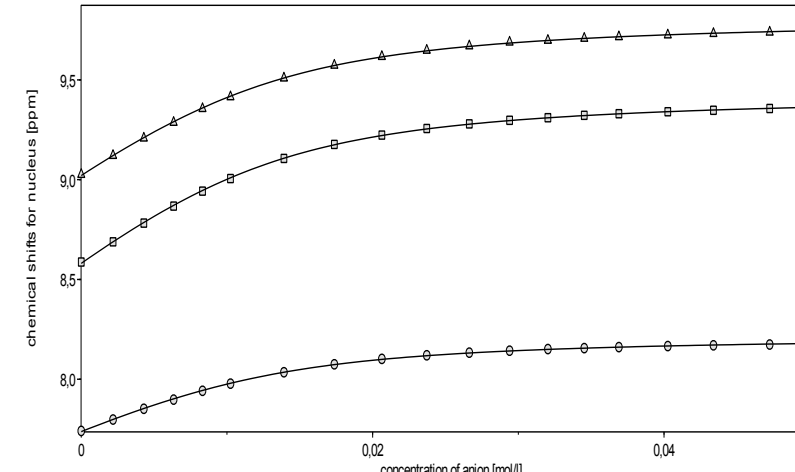
 <p style="text-align: center;">1</p>															
<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Stężenia [mol·dm⁻³]</th> <th rowspan="2">Model kompleksowania (receptor:anion)</th> <th rowspan="2">Log β</th> <th rowspan="2">Stała trwałości K_a [M⁻¹]</th> </tr> <tr> <th>Ligand</th> <th>Anion</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0.013187</td> <td>0.13316</td> <td>1:1</td> <td>2.439(6)</td> <td>275</td> </tr> </tbody> </table>		Stężenia [mol·dm ⁻³]		Model kompleksowania (receptor:anion)	Log β	Stała trwałości K_a [M ⁻¹]	Ligand	Anion	0.013187	0.13316	1:1	2.439(6)	275		
Stężenia [mol·dm ⁻³]		Model kompleksowania (receptor:anion)	Log β				Stała trwałości K_a [M ⁻¹]								
Ligand	Anion														
0.013187	0.13316	1:1	2.439(6)	275											
[a] Zastosowane stężenia, krzywe miareczkowania i wyniki dopasowania danych.															

Tabela 5.8. Szczegółowe dane dla miareczkownia ^1H NMR receptora **3** z $\text{TBA}^+ \text{H}_2\text{PO}_4^-$ w $\text{DMSO}-d_6/5\%$ H_2O .^a

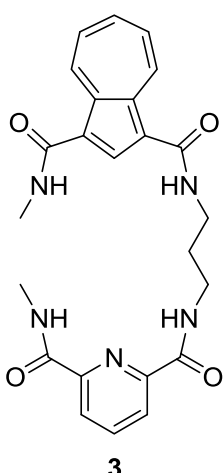
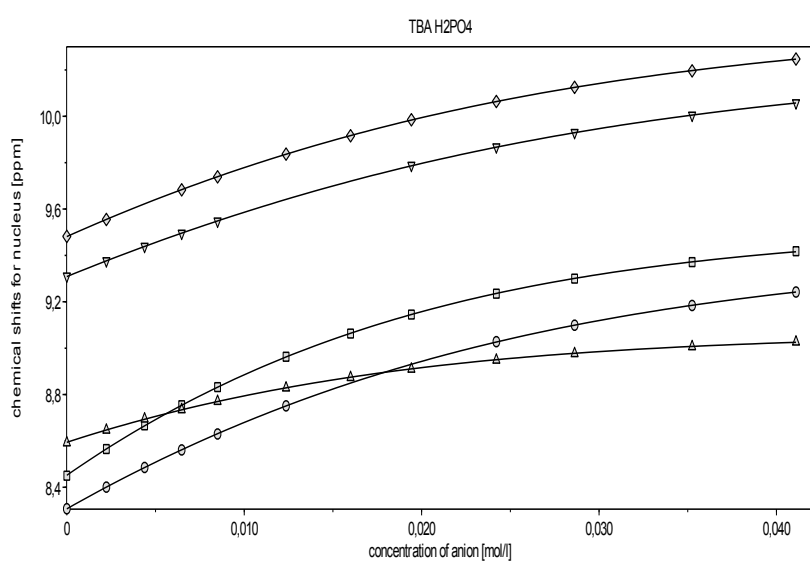
 <p style="text-align: center;">3</p>						
Stężenia [mol·dm ⁻³]		Model kompleksowania (receptor:anion)	Log β		Stała trwałości K _a [M ⁻¹]	
Ligand	Anion	1:2	Log β ₁	Log β ₂	K _{1:1}	K _{1:2}
0.013813	0.13595		2.18(5)	3.86(4)	151	47.9
[a] Zastosowane stężenia, krzywe miareczkowania i wyniki dopasowania danych.						

Tabela 5.9. Szczegółowe dane dla miareczkownia ^1H NMR receptora **3** z $\text{TBA}^+ \text{PhCO}_2^-$ w $\text{DMSO}-d_6/5\%$ H_2O .^a

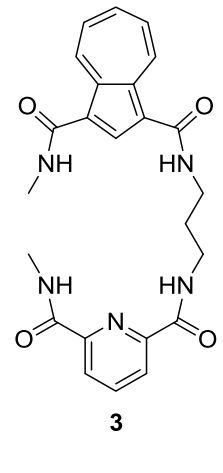
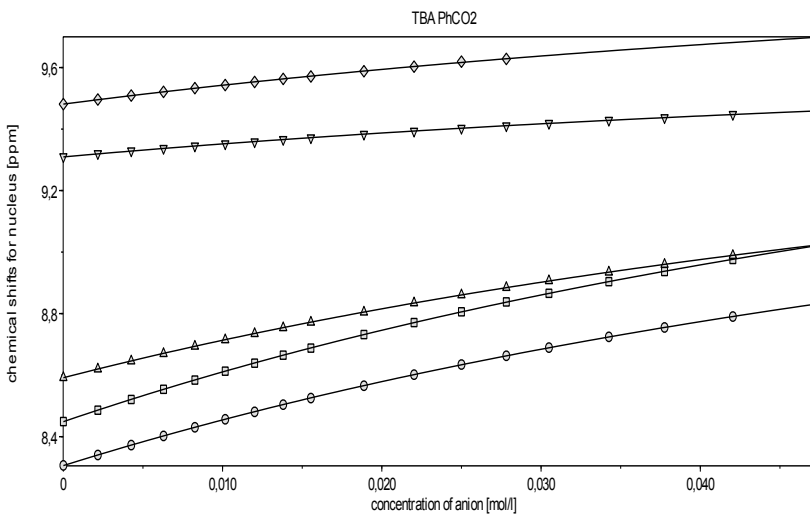
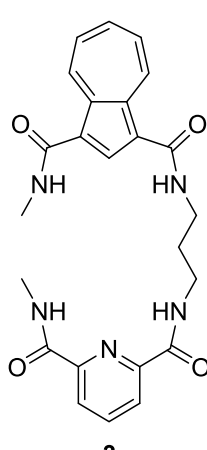
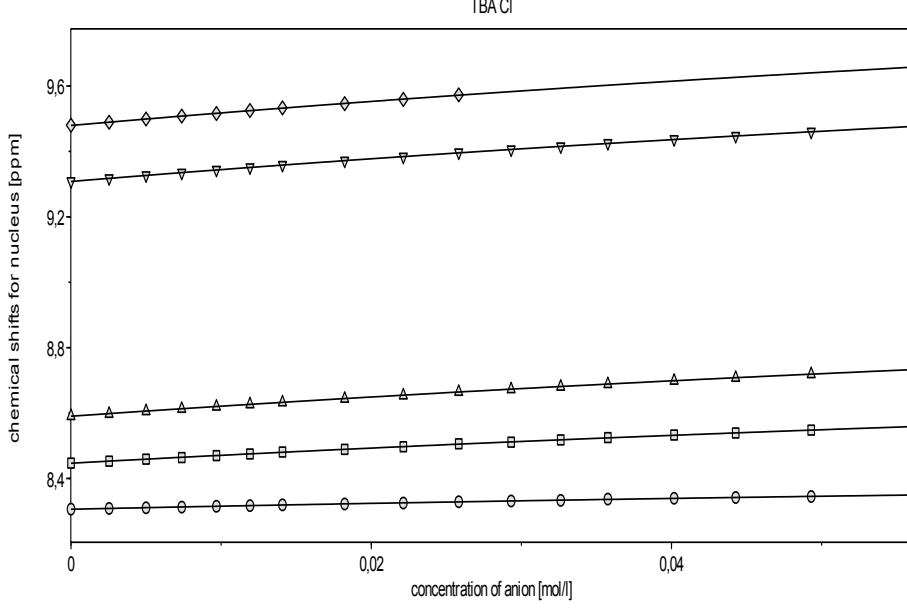
 <p style="text-align: center;">3</p>						
Stężenia [mol·dm ⁻³]		Model kompleksowania (receptor:anion)	Log β		Stała trwałości K _a [M ⁻¹]	
Ligand	Anion	1:1	Log β		K _a	
0.014997	0.13214		1.12(3)		13.2	
[a] Zastosowane stężenia, krzywe miareczkowania i wyniki dopasowania danych.						

Tabela 5.10. Szczegółowe dane dla miareczkownia ^1H NMR receptora **3** z $\text{TBA}^+ \text{Cl}^-$ w $\text{DMSO-}d_6/5\% \text{H}_2\text{O}$.^a

 <p style="text-align: center;">3</p>		<p style="text-align: center;">TBA Cl</p> 		
<p style="text-align: center;">Stężenia [mol·dm⁻³]</p>		Model kompleksowania (receptor:anion)	Log β	Stała trwałości K_a [M ⁻¹]
Ligand	Anion	1:1	0.73(1)	5.37
0.014609	0.15496			
[a] Zastosowane stężenia, krzywe miareczkowania i wyniki dopasowania danych.				

5.2.4 Miareczkowania w mieszaninie DMSO-*d*₆ z dodatkiem 10% MeOH-*d*₃.

Tabela 5.11. Szczegółowe dane dla miareczkownia ¹H NMR receptora **1** z TBA⁺ HP₂O₇³⁻ w DMSO-*d*₆/10% MeOH-*d*₃.^{a,b}

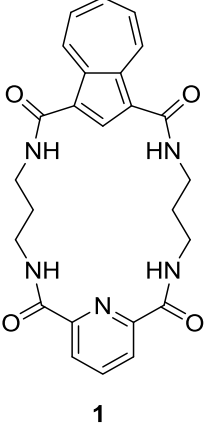
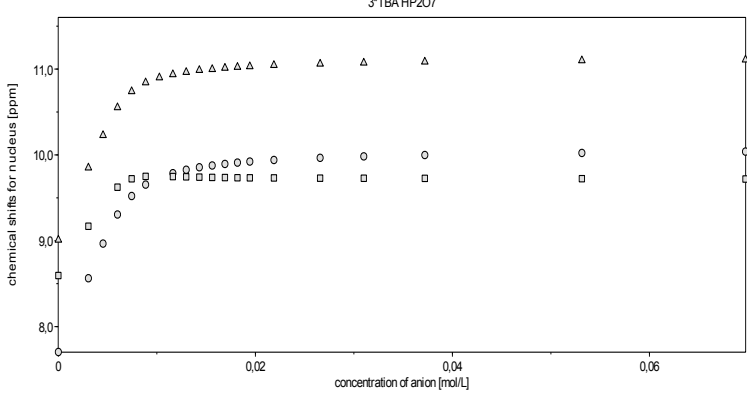
 <p style="text-align: center;">1</p>				
Stężenia [mol·dm ⁻³]		Model kompleksowania (receptor:anion)	Log β	Stała trwałości K _a [M ⁻¹]
Ligand	Anion			
0.013639	0.18601	-	-	-
[a] Zastosowane stężenia, krzywe miareczkowania i wyniki dopasowania danych. [b] Dopasowanie danych eksperymentalnych do testowanych modeli okazało się niemożliwe ze względu na złożony model kompleksowania.				

Tabela 5.12. Szczegółowe dane dla miareczkownia ¹H NMR receptora **1** z TBA⁺ H₂PO₄⁻ w DMSO-*d*₆/10% MeOH-*d*₃.^a

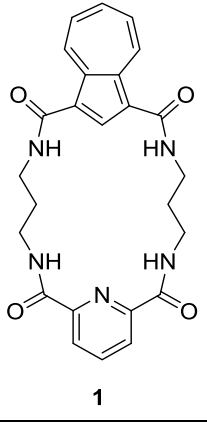
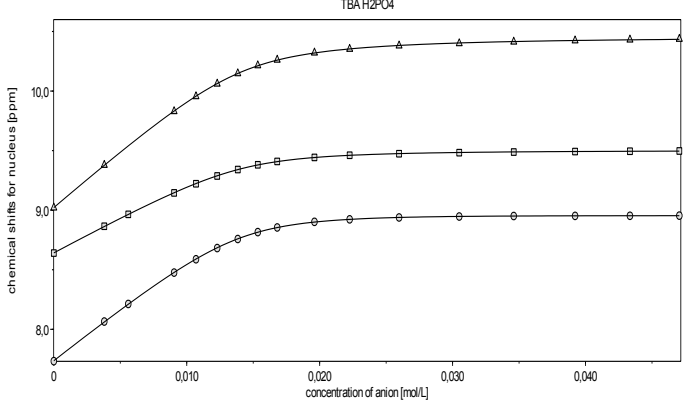
 <p style="text-align: center;">1</p>						
Stężenia [mol·dm ⁻³]		Model kompleksowania (receptor:anion)	Log β		Stała trwałości K _a [M ⁻¹]	
Ligand	Anion		Log β ₁	Log β ₂	K _{1:1}	K _{1:2}
0.013991	0.11764	1:2	3.68(5)	5.8(1)	4790	132
[a] Zastosowane stężenia, krzywe miareczkowania i wyniki dopasowania danych.						

Tabela 5.13. Szczegółowe dane dla miareczkownia ^1H NMR receptora **1** z $\text{TBA}^+ \text{PhCO}_2^-$ w $\text{DMSO}-d_6/10\% \text{MeOH}-d_3$.^a

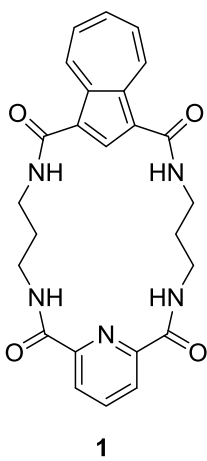
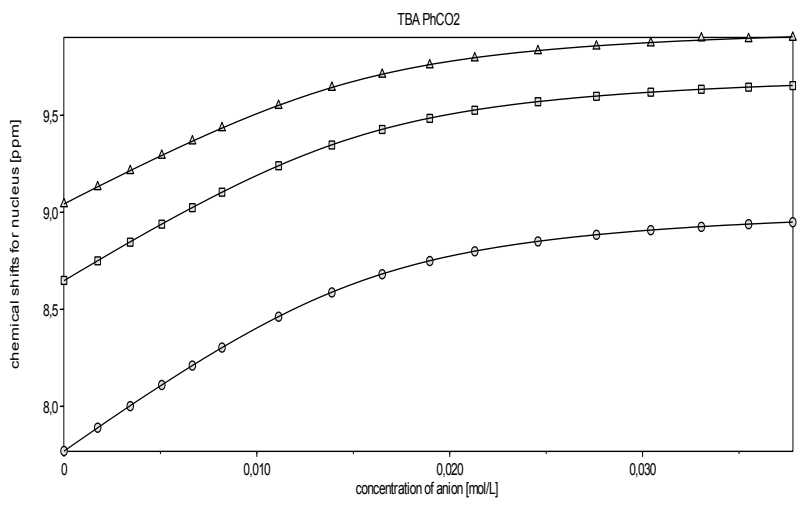
 <p style="text-align: center;">1</p>						
Stężenia [mol·dm ⁻³]		Model kompleksowania (receptor:anion)	Log β		Stała trwałości K _a [M ⁻¹]	
Ligand	Anion		Log β ₁	Log β ₂	K _{1:1}	K _{1:2}
0.014946	0.10649	1:2	3.24(4)	5.24(8)	1740	100
[a] Zastosowane stężenia, krzywe miareczkowania i wyniki dopasowania danych.						

Tabela 5.14. Szczegółowe dane dla miareczkownia ^1H NMR receptora **1** z $\text{TBA}^+ \text{HSO}_4^-$ w $\text{DMSO}-d_6/10\% \text{MeOH}-d_3$.^a

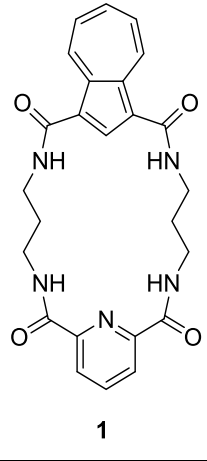
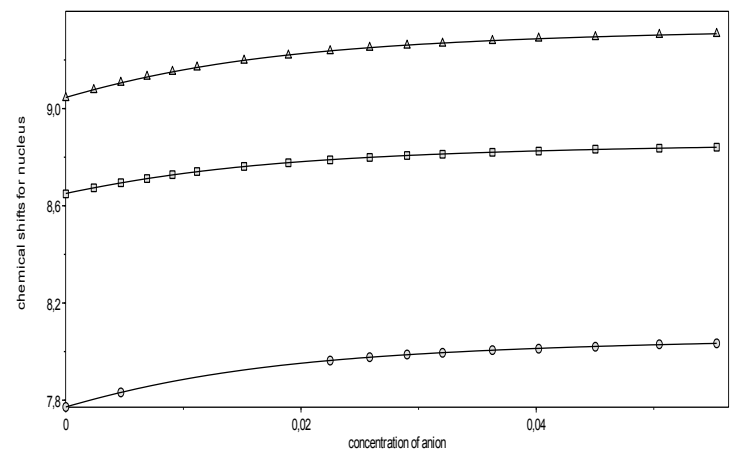
 <p style="text-align: center;">1</p>						
Stężenia [mol·dm ⁻³]		Model kompleksowania (receptor:anion)	Log β		Stała trwałości K _a [M ⁻¹]	
Ligand	Anion		2.003(7)		101	
0.012816	0.14510	1:1	2.003(7)		101	
[a] Zastosowane stężenia, krzywe miareczkowania i wyniki dopasowania danych.						

Tabela 5.15. Szczegółowe dane dla miareczkownia ^1H NMR receptora **1** z $\text{TBA}^+ \text{Cl}^-$ w $\text{DMSO-}d_6/10\% \text{MeOH-}d_3$.^a

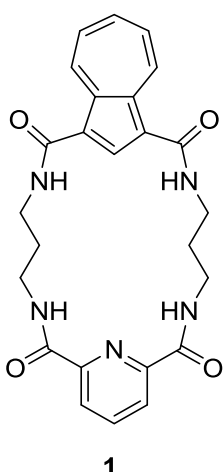
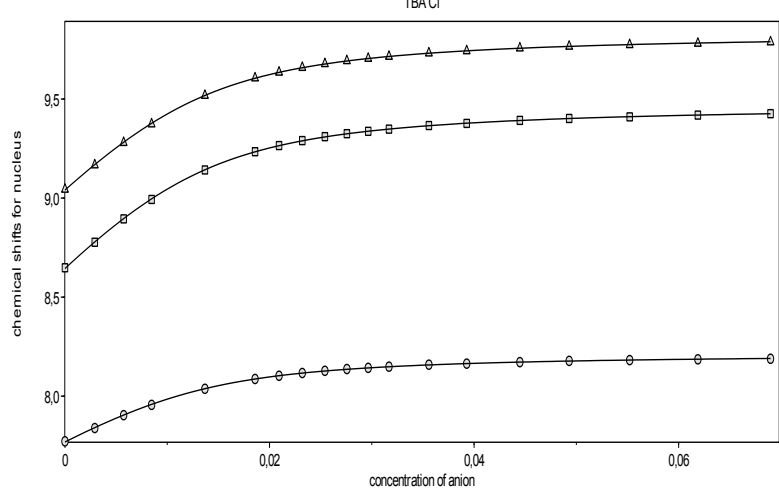
 <p style="text-align: center;">1</p>				
Stężenia [mol·dm ⁻³]		Model kompleksowania (receptor:anion)	Log β	Stała trwałości K_a [M ⁻¹]
Ligand	Anion	1:1	2.434(3)	272
0.013679	0.177899			
[a] Zastosowane stężenia, krzywe miareczkowania i wyniki dopasowania danych.				

Tabela 5.16. Szczegółowe dane dla miareczkownia ^1H NMR receptora **1** z $\text{TBA}^+ \text{Br}^-$ w $\text{DMSO-}d_6/10\% \text{MeOH-}d_3$.^a

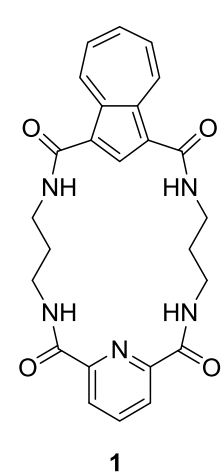
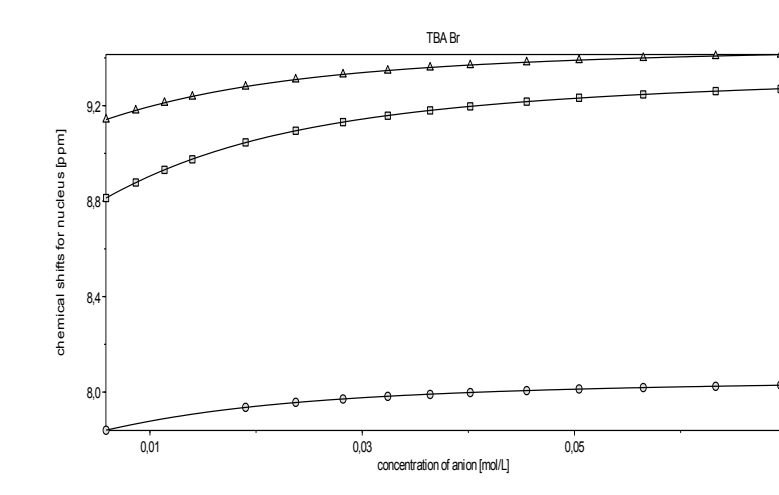
 <p style="text-align: center;">1</p>				
Stężenia [mol·dm ⁻³]		Model kompleksowania (receptor:anion)	Log β	Stała trwałości K_a [M ⁻¹]
Ligand	Anion	1:1	1.997(2)	99.3
0.012816	0.18199			
[a] Zastosowane stężenia, krzywe miareczkowania i wyniki dopasowania danych.				

Tabela 5.17. Szczegółowe dane dla miareczkownia ^1H NMR receptora **1** z $\text{TBA}^+ \text{I}^-$ w $\text{DMSO-}d_6/10\% \text{MeOH-}d_3$.^a

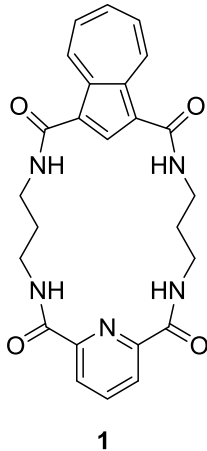
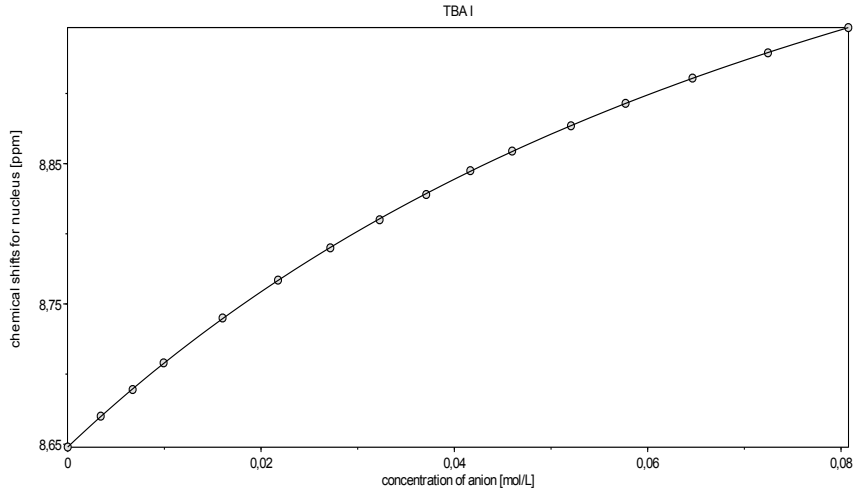
 <p style="text-align: center;">1</p>				
Stężenia [mol·dm ⁻³]		Model kompleksowania (receptor:anion)	Log β	Stała trwałości K_a [M ⁻¹]
Ligand	Anion	1:1	1.079(3)	12.0
0.013679	0.20826			
[a] Zastosowane stężenia, krzywe miareczkowania i wyniki dopasowania danych.				

Tabela 5.18. Szczegółowe dane dla miareczkownia ^1H NMR receptora **2** z $\text{TBA}^+ \text{HP}_2\text{O}_7^{3-}$ w $\text{DMSO-}d_6/10\% \text{MeOH-}d_3$.^{a,b}

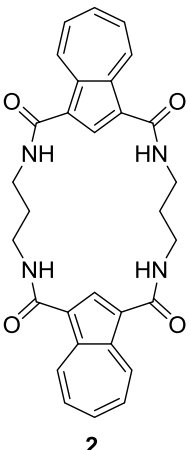
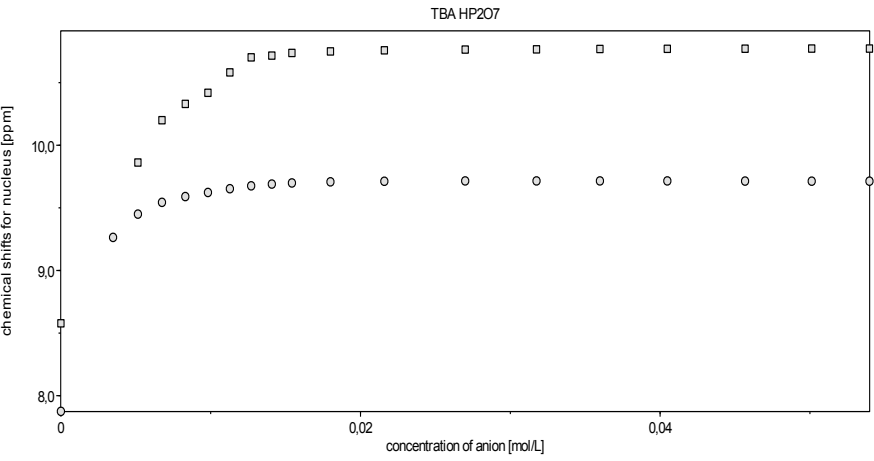
 <p style="text-align: center;">2</p>				
Stężenia [mol·dm ⁻³]		Model kompleksowania (receptor:anion)	Log β	Stała trwałości K_a [M ⁻¹]
Ligand	Anion	-	-	-
0.010325	0.10795			
[a] Zastosowane stężenia, krzywe miareczkowania i wyniki dopasowania danych. [b] Dopasowanie danych eksperymentalnych do testowanych modeli okazało się niemożliwe ze względu na złożony model kompleksowania.				

Tabela 5.19. Szczegółowe dane dla miareczkownia ^1H NMR receptora **2** z $\text{TBA}^+ \text{H}_2\text{PO}_4^-$ w $\text{DMSO-}d_6/10\% \text{MeOH-}d_3$.^a

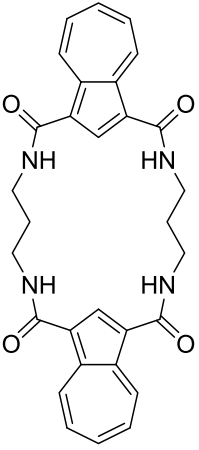
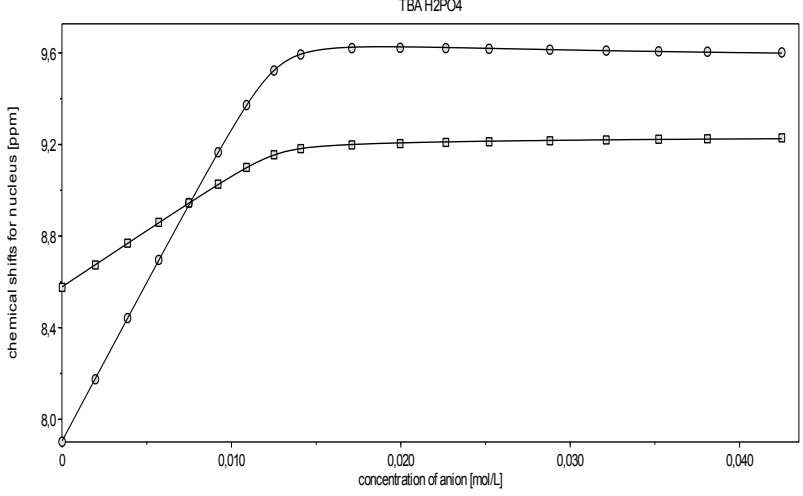
 <p style="text-align: center;">2</p>						
Stężenia [mol·dm ⁻³]		Model kompleksowania (receptor:anion)	Log β		Stałe trwałości K _a [M ⁻¹]	
Ligand	Anion		Log β ₁	Log β ₂	K _{1:1}	K _{1:2}
0.012626	0.11975	1:2	4.4(1)	6.4(4)	25 100	100
[a] Zastosowane stężenia, krzywe miareczkowania i wyniki dopasowania danych.						

Tabela 5.20. Szczegółowe dane dla miareczkownia ^1H NMR receptora **2** z $\text{TBA}^+ \text{PhCO}_2^-$ w $\text{DMSO-}d_6/10\% \text{MeOH-}d_3$.^a

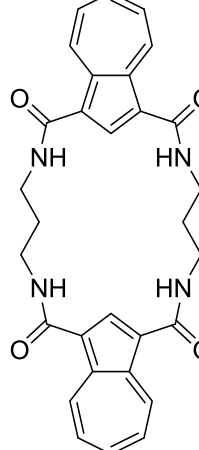
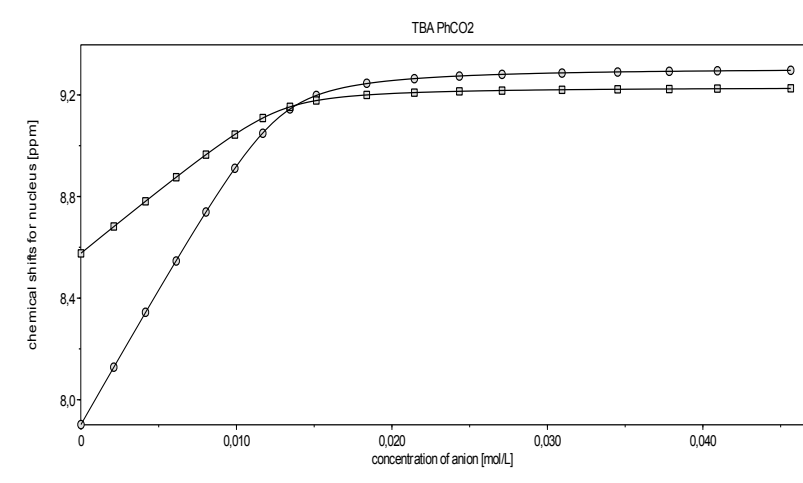
 <p style="text-align: center;">2</p>						
Stężenia [mol·dm ⁻³]		Model kompleksowania (receptor:anion)	Log β		Stałe trwałości K _a [M ⁻¹]	
Ligand	Anion		Log β	Log β	K _{1:1}	K _{1:2}
0.012626	0.12865	1:2	4.1(3)	6.32(7)	12 600	166
[a] Zastosowane stężenia, krzywe miareczkowania i wyniki dopasowania danych.						

Tabela 5.21. Szczegółowe dane dla miareczkownia ^1H NMR receptora **2** z $\text{TBA}^+ \text{HSO}_4^-$ w $\text{DMSO-}d_6/10\% \text{MeOH-}d_3$.^a

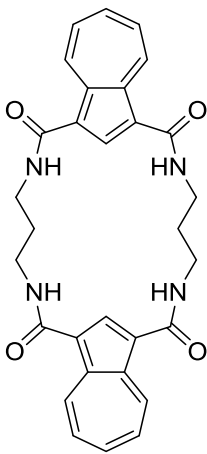
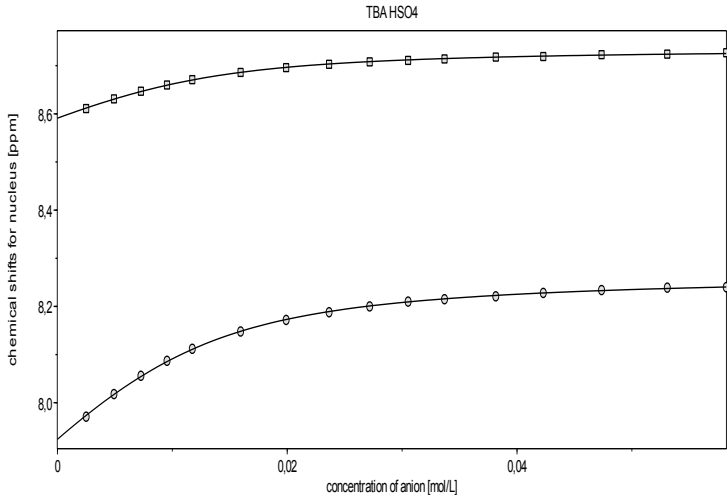
 <p style="text-align: center;">2</p>				
Stężenia [mol·dm ⁻³]		Model kompleksowania (receptor:anion)	Log β	Stała trwałości K_a [M ⁻¹]
Ligand	Anion	1:1	2.376(1)	238
0.012464	0.15261			
[a] Zastosowane stężenia, krzywe miareczkowania i wyniki dopasowania danych.				

Tabela 5.22. Szczegółowe dane dla miareczkownia ^1H NMR receptora **2** z $\text{TBA}^+ \text{Cl}^-$ w $\text{DMSO-}d_6/10\% \text{MeOH-}d_3$.^a

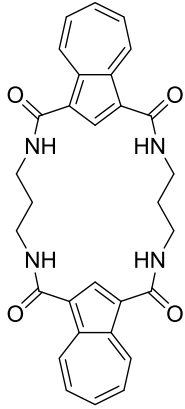
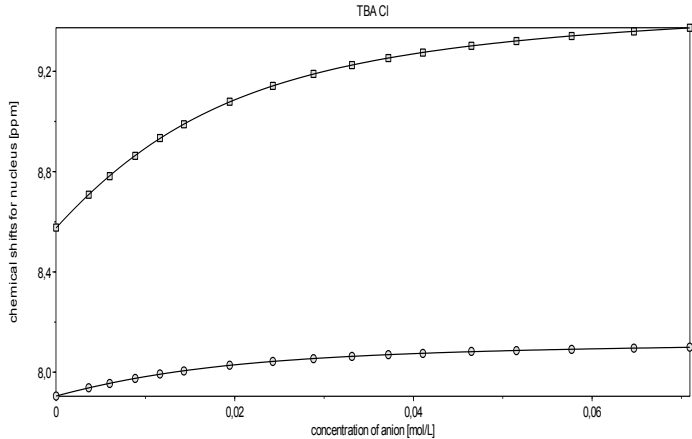
 <p style="text-align: center;">2</p>				
Stężenia [mol·dm ⁻³]		Model kompleksowania (receptor:anion)	Log β	Stała trwałości K_a [M ⁻¹]
Ligand	Anion	1:1	1.969(2)	93.1
0.013372	0.18597			
[a] Zastosowane stężenia, krzywe miareczkowania i wyniki dopasowania danych.				

Tabela 5.23. Szczegółowe dane dla miareczkownia ^1H NMR receptora **2** z $\text{TBA}^+ \text{Br}^-$ w $\text{DMSO}-d_6/10\%$ $\text{MeOH}-d_3$.^a

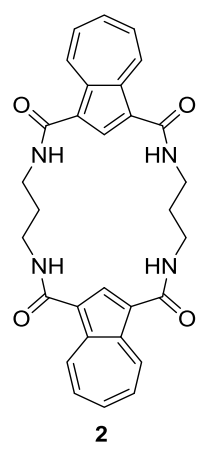
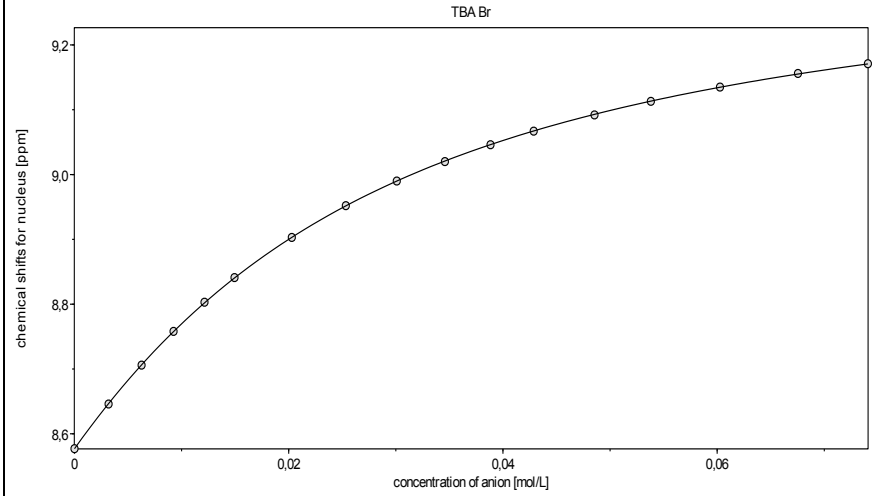
 <p style="text-align: center;">2</p>		 <p style="text-align: center;">TBA Br</p>		
Stężenia [mol·dm ⁻³]		Model kompleksowania (receptor:anion)	Log β	Stała trwałości K_a [M ⁻¹]
Ligand	Anion	1 : 1	1.664(2)	46.1
0.012464	0.19419			
[a] Zastosowane stężenia, krzywe miareczkowania i wyniki dopasowania danych.				

Tabela 5.24. Szczegółowe dane dla miareczkownia ^1H NMR receptora **2** z $\text{TBA}^+ \text{I}^-$ w $\text{DMSO}-d_6/10\%$ $\text{MeOH}-d_3$.^a

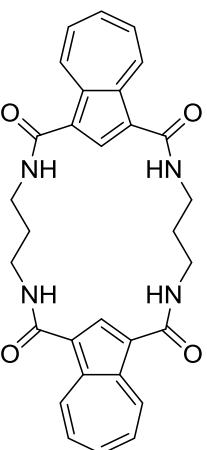
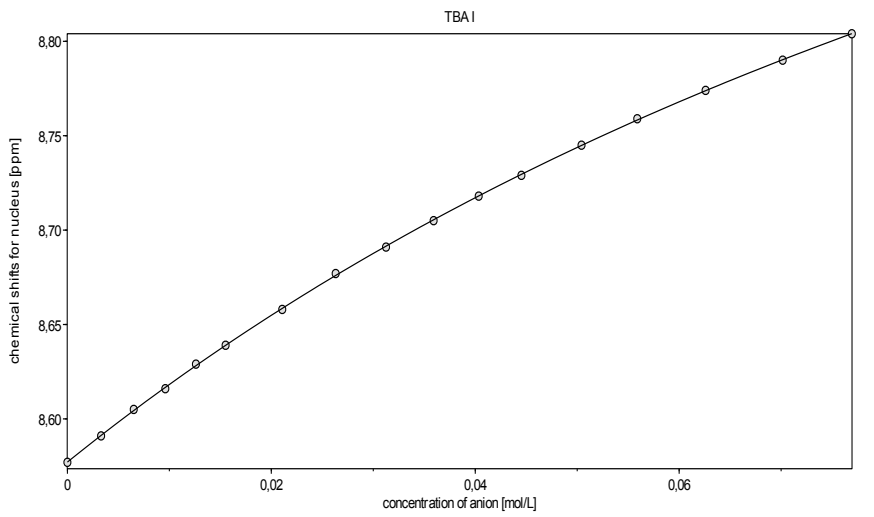
 <p style="text-align: center;">2</p>		 <p style="text-align: center;">TBA I</p>		
Stężenia [mol·dm ⁻³]		Model kompleksowania (receptor:anion)	Log β	Stała trwałości K_a [M ⁻¹]
Ligand	Anion	1 : 1	0.86(1)	7.24
0.013372	0.20169			
[[a] Zastosowane stężenia, krzywe miareczkowania i wyniki dopasowania danych.				

Tabela 5.25. Szczegółowe dane dla miareczkownika ^1H NMR receptora **3** z $\text{TBA}^+ \text{H}_2\text{PO}_4^-$ w $\text{DMSO-}d_6/10\% \text{MeOH-}d_3$.^a

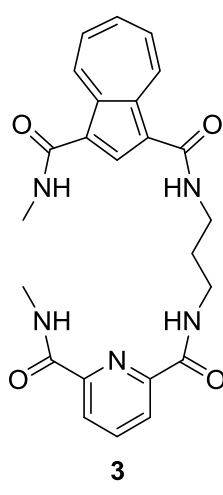
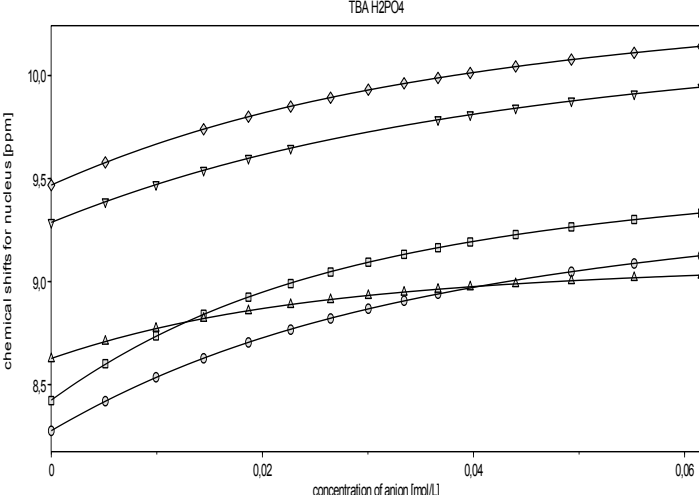
 <p style="text-align: center;">3</p>						
Stężenia [mol·dm ⁻³]		Model kompleksowania (receptor:anion)	Log β		Stała trwałości K _a [M ⁻¹]	
Ligand	Anion		Log β ₁	Log β ₂	K _{1:1}	K _{1:2}
0.012772	0.15876	1:2	1.97(5)	3.14(8)	93.3	14.8
[a] Zastosowane stężenia, krzywe miareczkowania i wyniki dopasowania danych.						

Tabela 5.26. Szczegółowe dane dla miareczkownika ^1H NMR receptora **3** z $\text{TBA}^+ \text{PhCO}_2^-$ w $\text{DMSO-}d_6/10\% \text{MeOH-}d_3$.^a

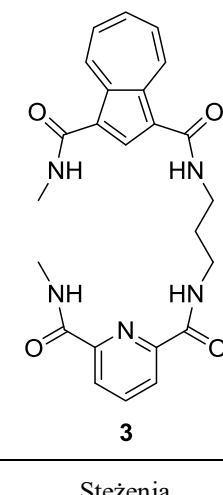
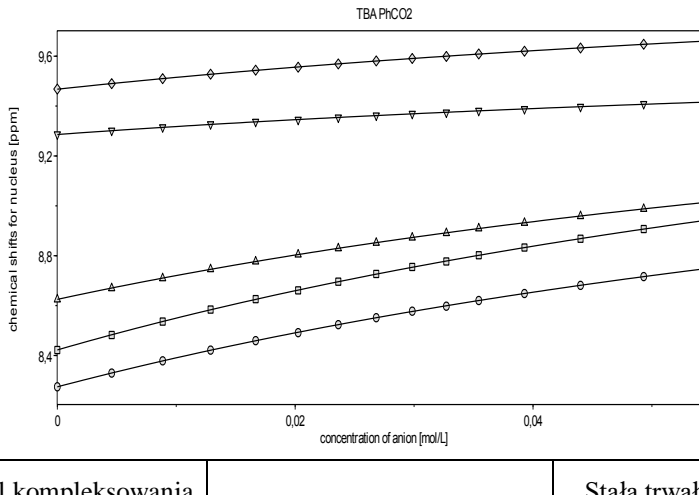
 <p style="text-align: center;">3</p>						
Stężenia [mol·dm ⁻³]		Model kompleksowania (receptor:anion)	Log β		Stała trwałości K _a [M ⁻¹]	
Ligand	Anion		0.999(4)		9.98	
0.012772	0.14176	1:1	0.999(4)		9.98	
[a] Zastosowane stężenia, krzywe miareczkowania i wyniki dopasowania danych.						

Tabela 5.27. Szczegółowe dane dla miareczkownia ^1H NMR receptora **3** z $\text{TBA}^+ \text{Cl}^-$ w $\text{DMSO-}d_6/10\% \text{MeOH-}d_3$.^a

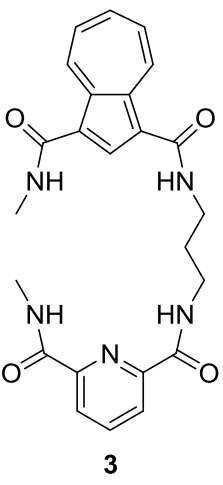
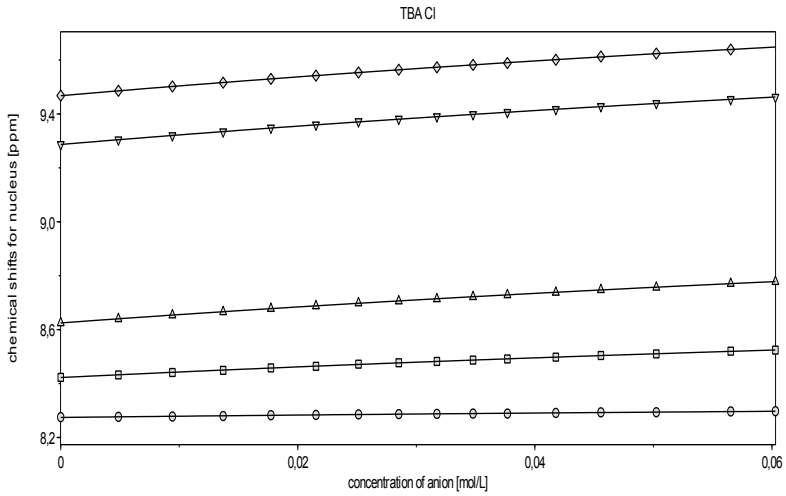
 <p style="text-align: center;">3</p>						
Stężenia [mol·dm ⁻³]		Model kompleksowania (receptor:anion)	Log β		Stała trwałości K_a [M ⁻¹]	
Ligand	Anion					
0.01286	0.15073	1 : 1	0.69(1)		4.90	
[a] Zastosowane stężenia, krzywe miareczkowania i wyniki dopasowania danych.						

Tabela 5.28. Szczegółowe dane dla miareczkownia ^1H NMR receptora **4** z $\text{TBA}^+ \text{H}_2\text{PO}_4^-$ w $\text{DMSO-}d_6/10\% \text{MeOH-}d_3$.^a

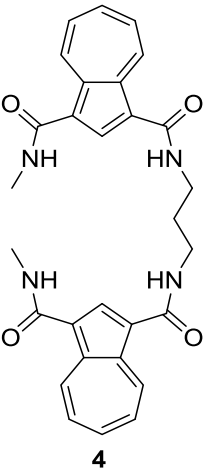
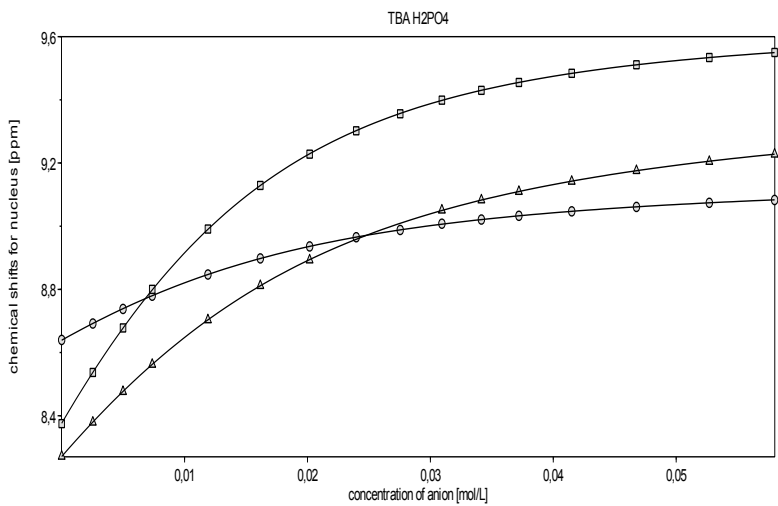
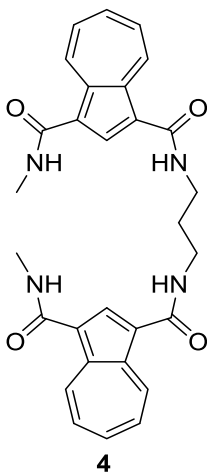
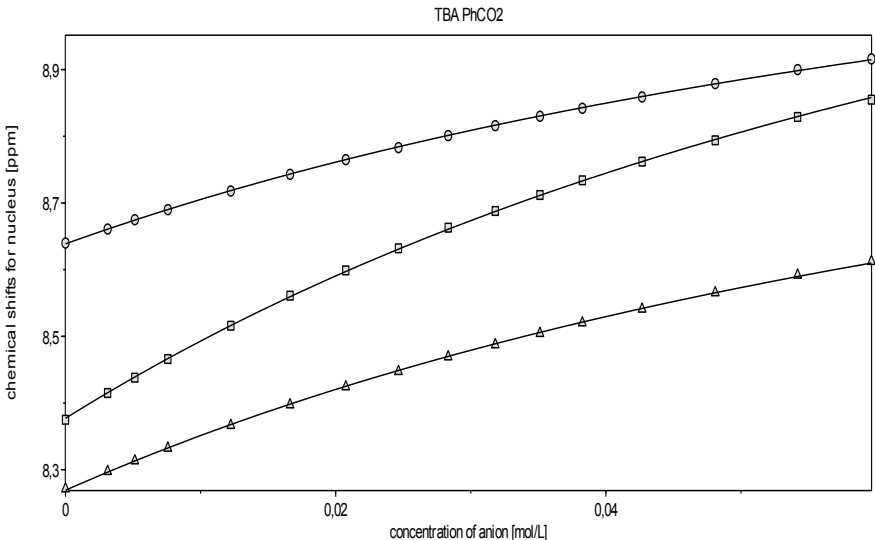
 <p style="text-align: center;">4</p>						
Stężenia [mol·dm ⁻³]		Model kompleksowania (receptor:anion)	Log β		Stała trwałości K_a [M ⁻¹]	
Ligand	Anion		Log β_1	Log β_2	$K_{1:1}$	$K_{1:2}$
0.01306	0.15469	1 : 2	2.32(2)	3.83(3)	209	32.4
[a] Zastosowane stężenia, krzywe miareczkowania i wyniki dopasowania danych.						

Tabela 5.29. Szczegółowe dane dla miareczkownia ^1H NMR receptora **4** z $\text{TBA}^+ \text{PhCO}_2^-$ w $\text{DMSO-}d_6/10\% \text{MeOH-}d_3$.^a

 <p style="text-align: center;">4</p>																
<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Stężenia [mol·dm⁻³]</th> <th rowspan="2">Model kompleksowania (receptor:anion)</th> <th rowspan="2">Log β</th> <th rowspan="2">Stała trwałości K_a [M⁻¹]</th> </tr> <tr> <th>Ligand</th> <th>Anion</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0.013060</td> <td>0.15907</td> <td>1 : 1</td> <td>1.082(8)</td> <td>12.1</td> </tr> </tbody> </table>		Stężenia [mol·dm ⁻³]		Model kompleksowania (receptor:anion)	Log β	Stała trwałości K _a [M ⁻¹]	Ligand	Anion	0.013060	0.15907	1 : 1	1.082(8)	12.1			
Stężenia [mol·dm ⁻³]		Model kompleksowania (receptor:anion)	Log β				Stała trwałości K _a [M ⁻¹]									
Ligand	Anion															
0.013060	0.15907	1 : 1	1.082(8)	12.1												
<p>[a] Zastosowane stężenia, krzywe miareczkowania i wyniki dopasowania danych.</p>																

5.2.5 Miareczkowania w mieszaninie DMSO-*d*₆ z dodatkiem 25% MeOH-*d*₃.

Tabela 5.30. Szczegółowe dane dla miareczkownia ¹H NMR receptora **1** z 3TBA⁺ HP₂O₇³⁻ w DMSO-*d*₆/25% MeOH-*d*₃.^a

Stężenia [mol·dm ⁻³]		Model kompleksowania (receptor:anion)	Log β		Stała trwałości K _a [M ⁻¹]	
Ligand	Anion		Log β ₁	Log β ₂	K _{1:1}	K _{2:1}
0.013394	0.18598	2:1	3.588	6.529	3875	873
[a] Zastosowane stężenia, krzywe miareczkowania i wyniki dopasowania danych.						

Tabela 5.31. Szczegółowe dane dla miareczkownia ¹H NMR receptora **1** z TBA⁺ H₂PO₄⁻ w DMSO-*d*₆/25% MeOH-*d*₃.^a

Stężenia [mol·dm ⁻³]		Model kompleksowania (receptor:anion)	Log β		Stała trwałości K _a [M ⁻¹]	
Ligand	Anion		Log β ₁	Log β ₂	K _{1:1}	K _{1:2}
0.014802	0.12608	1:2	2.810	4.267	646	28.7
[a] Zastosowane stężenia, krzywe miareczkowania i wyniki dopasowania danych.						

Tabela 5.32. Szczegółowe dane dla miareczkownia ^1H NMR receptora **1** z $\text{TBA}^+ \text{PhCOO}^-$ w $\text{DMSO-}d_6/25\% \text{MeOH-}d_3$.^a

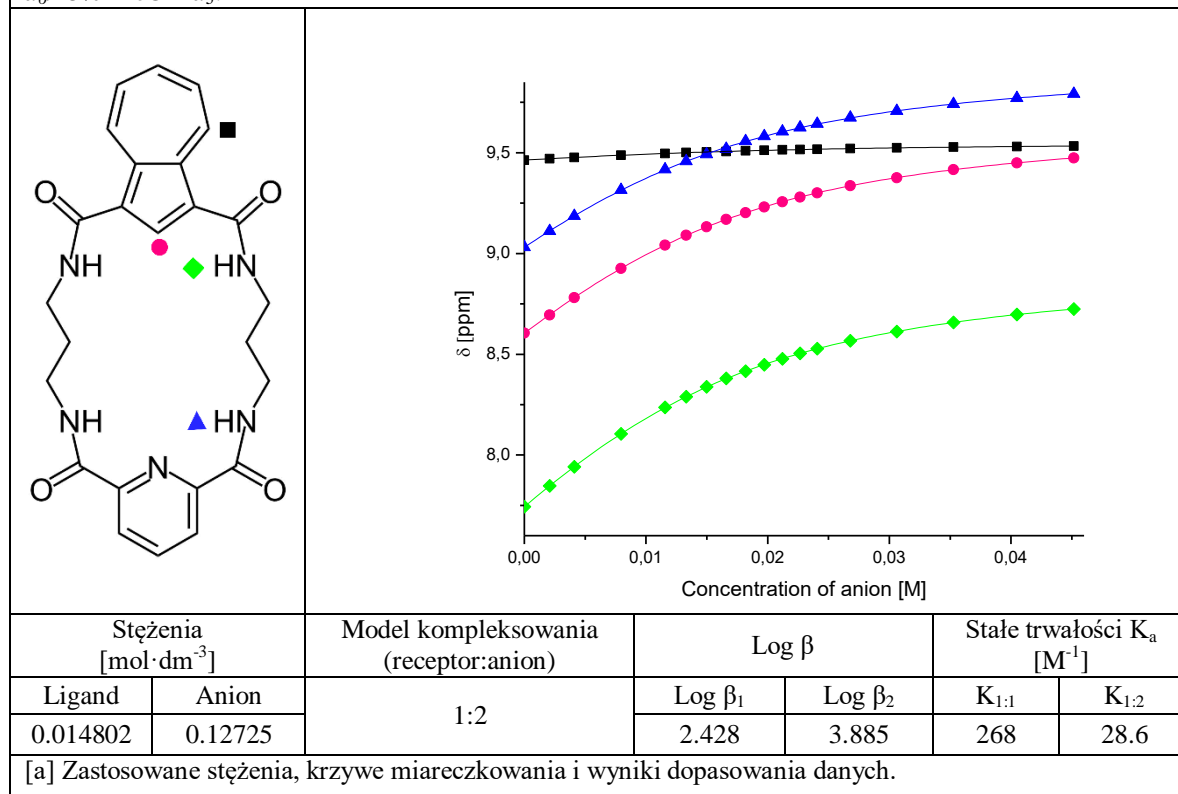


Tabela 5.33. Szczegółowe dane dla miareczkownia ^1H NMR receptora **1** z $\text{TBA}^+ \text{Cl}^-$ w $\text{DMSO-}d_6/25\% \text{MeOH-}d_3$.^a

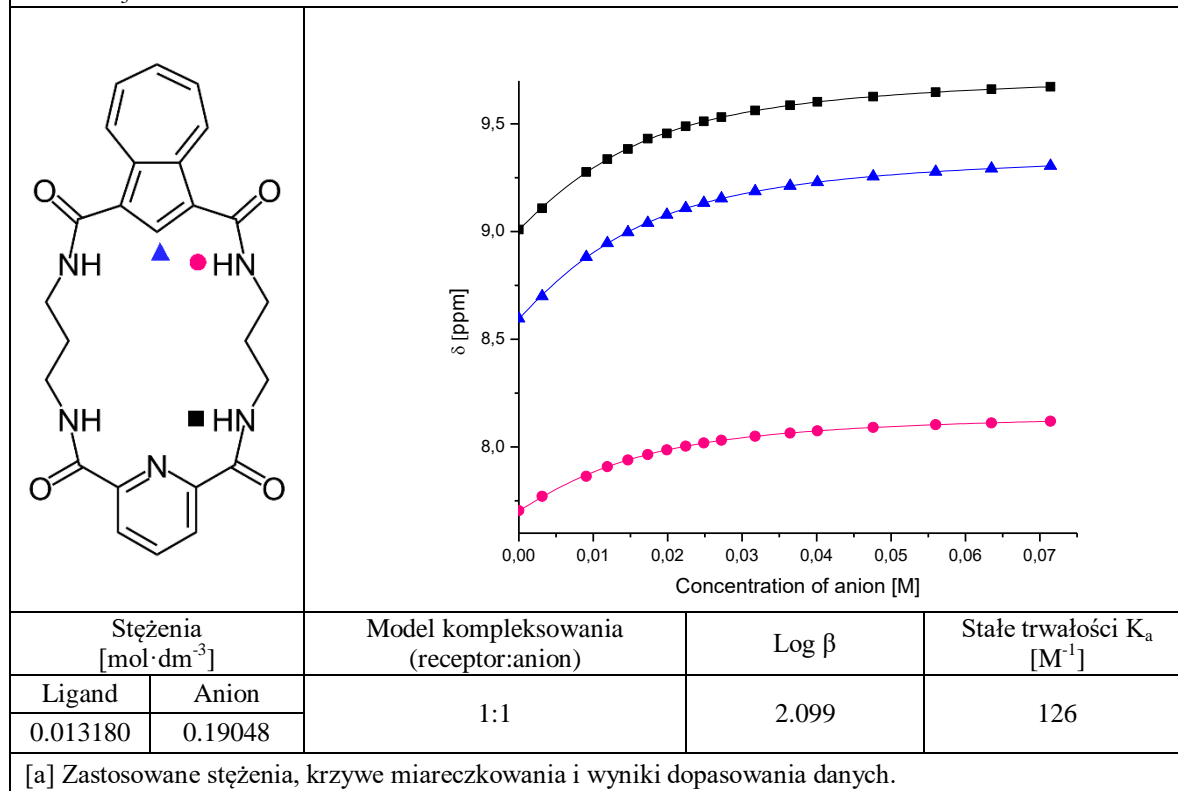


Tabela 5.34. Szczegółowe dane dla miareczkownia ^1H NMR receptora **1** z $\text{TBA}^+ \text{Br}^-$ w $\text{DMSO-}d_6/25\% \text{MeOH-}d_3$.^a

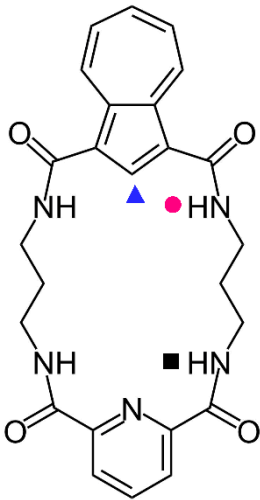
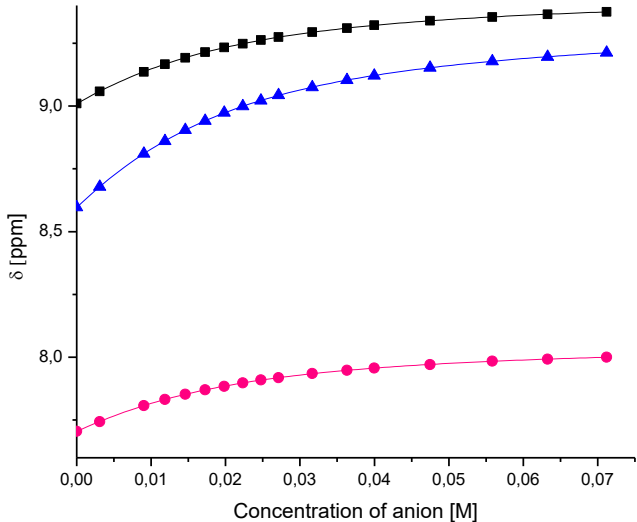
				
Stężenia [mol·dm ⁻³]		Model kompleksowania (receptor:anion)	Log β	Stałe trwałości K_a [M ⁻¹]
Ligand	Anion	1:1	1.883	76.4
0.013180	0.18985			
[a] Zastosowane stężenia, krzywe miareczkowania i wyniki dopasowania danych.				

Tabela 5.35. Szczegółowe dane dla miareczkownia ^1H NMR receptora **2** z $3\text{TBA}^+ \text{HP}_2\text{O}_7^{3-}$ w $\text{DMSO-}d_6/25\% \text{MeOH-}d_3$.^a

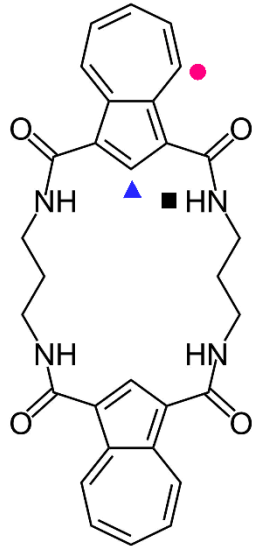
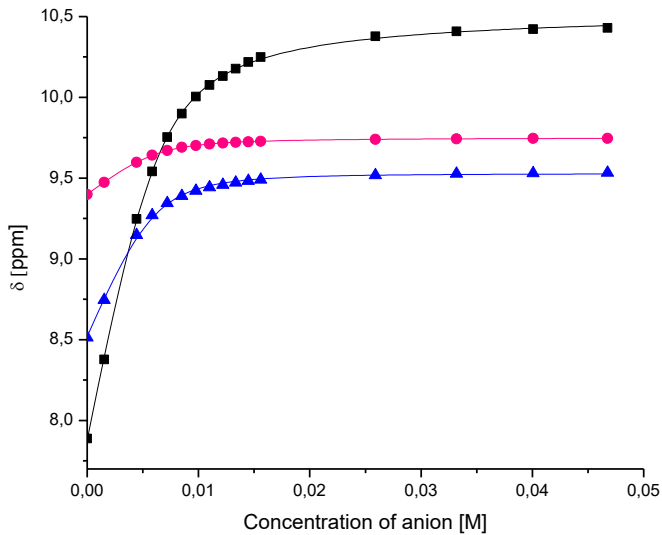
						
Stężenia [mol·dm ⁻³]		Model kompleksowania (receptor:anion)	Log β		Stałe trwałości K_a [M ⁻¹]	
Ligand	Anion	1:2	Log β_1	Log β_2	$K_{1:1}$	$K_{1:2}$
0.012928	0.093498		2.986	5.517	967	340
[a] Zastosowane stężenia, krzywe miareczkowania i wyniki dopasowania danych.						

Tabela 5.36. Szczegółowe dane dla miareczkownia ^1H NMR receptora **2** z $\text{TBA}^+ \text{H}_2\text{PO}_4^-$ w $\text{DMSO}-d_6/25\%$ $\text{MeOH}-d_3$.^a

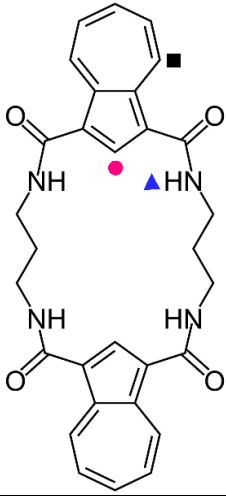
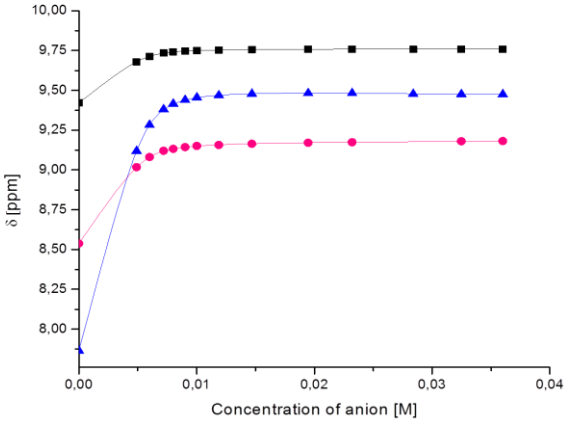
						
Stężenia [mol·dm ⁻³]		Model kompleksowania (receptor:anion)	Log β		Stałe trwałości K _a [M ⁻¹]	
Ligand	Anion		Log β ₁	Log β ₂	K _{1:1}	K _{1:2}
0.0057289	0.076776	1:2	3.770	5.191	5890	26.4
[a] Zastosowane stężenia, krzywe miareczkowania i wyniki dopasowania danych.						

Tabela 5.37. Szczegółowe dane dla miareczkownia ^1H NMR receptora **2** z $\text{TBA}^+ \text{PhCOO}^-$ w $\text{DMSO}-d_6/25\%$ $\text{MeOH}-d_3$.^a

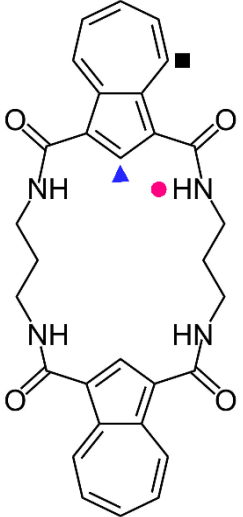
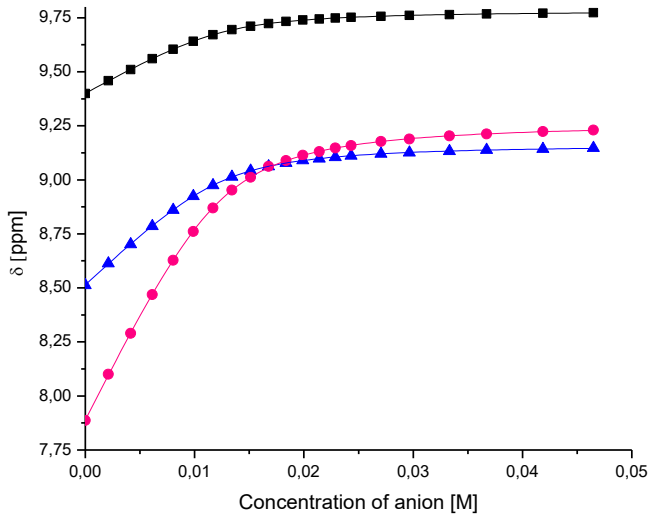
						
Stężenia [mol·dm ⁻³]		Model kompleksowania (receptor:anion)	Log β		Stałe trwałości K _a [M ⁻¹]	
Ligand	Anion		Log β ₁	Log β ₂	K _{1:1}	K _{1:2}
0.011907	0.128514	1:2	3.507	5.678	3210	148
[a] Zastosowane stężenia, krzywe miareczkowania i wyniki dopasowania danych.						

Tabela 5.38. Szczegółowe dane dla miareczkownia ^1H NMR receptora **2** z $\text{TBA}^+ \text{Cl}^-$ w $\text{DMSO}-d_6/25\% \text{MeOH}-d_3$.^a

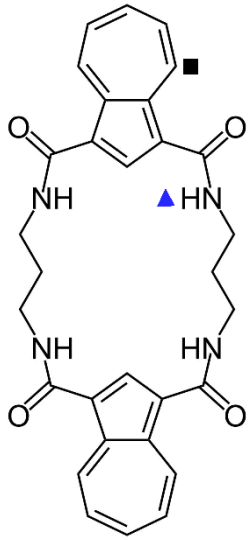
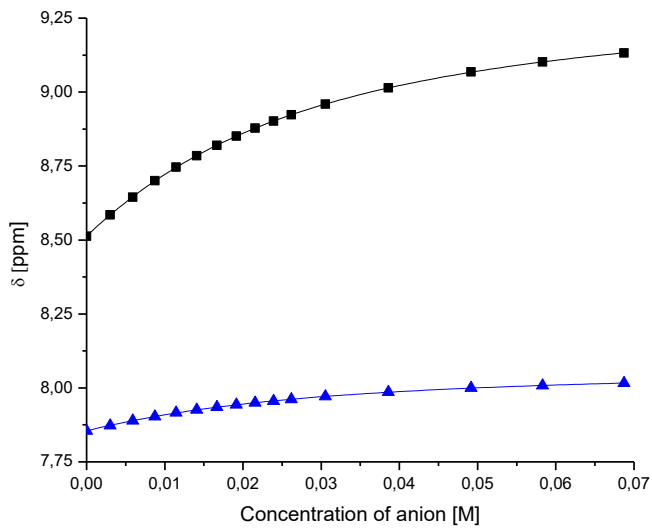
				
Stężenia [mol·dm ⁻³]		Model kompleksowania (receptor:anion)	Log β	Stałe trwałości K_a [M ⁻¹]
Ligand	Anion	1:1	1.669	46.7
0.011838	0.18325			
[a] Zastosowane stężenia, krzywe miareczkowania i wyniki dopasowania danych..				

Tabela 5.39. Szczegółowe dane dla miareczkownia ^1H NMR receptora **2** z $\text{TBA}^+ \text{Br}^-$ w $\text{DMSO}-d_6/25\% \text{MeOH}-d_3$.^a

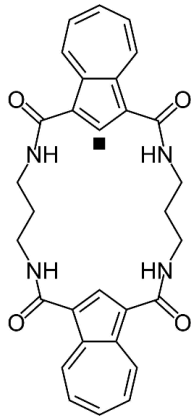
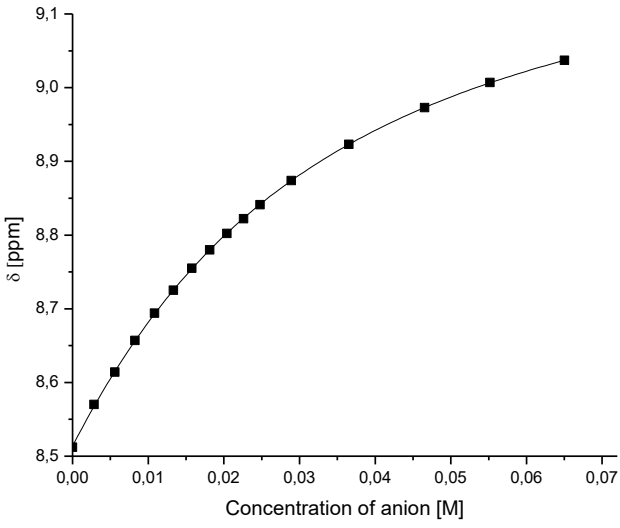
				
Stężenia [mol·dm ⁻³]		Model kompleksowania (receptor:anion)	Log β	Stałe trwałości K_a [M ⁻¹]
Ligand	Anion	1:1	1.592	39.1
0.012456	0.17344			
[a] Zastosowane stężenia, krzywe miareczkowania i wyniki dopasowania danych..				

Tabela 5.40. Szczegółowe dane dla miareczkownia ^1H NMR receptora **5** z $3\text{TBA}^+ \text{HP}_2\text{O}_7^{3-}$ w $\text{DMSO-}d_6/25\% \text{MeOH-}d_3$.^{a,b}

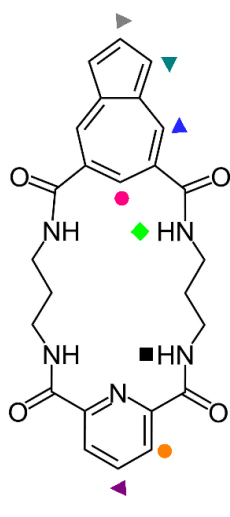
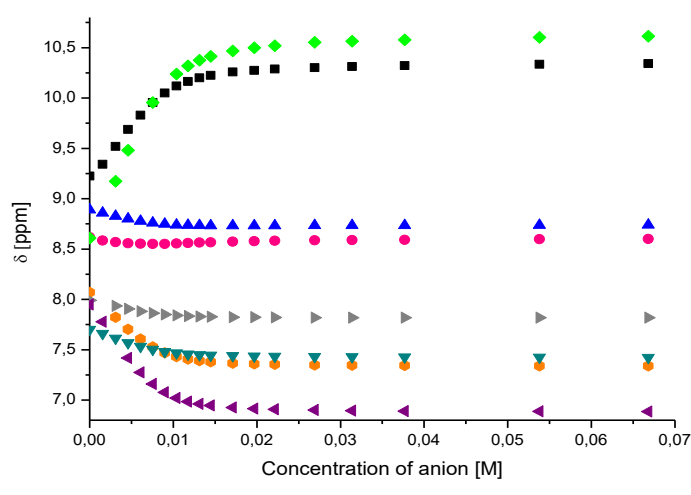
				
Stężenia [mol·dm ⁻³] Ligand Anion 0.012525 0.18832		Model kompleksowania (receptor:anion)	Log β	Stałe trwałości K_a [M ⁻¹]
		-	-	-
[a] Zastosowane stężenia, krzywe miareczkowania i wyniki dopasowania danych. [b] Dopasowanie danych eksperymentalnych do testowanych modeli okazało się niemożliwe ze względu na złożony model kompleksowania.				

Tabela 5.41. Szczegółowe dane dla miareczkownia ^1H NMR receptora **5** z $\text{TBA}^+ \text{H}_2\text{PO}_4^-$ w $\text{DMSO-}d_6/25\% \text{MeOH-}d_3$.^a

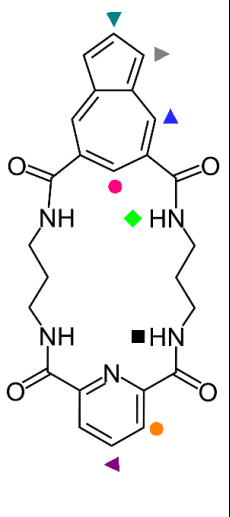
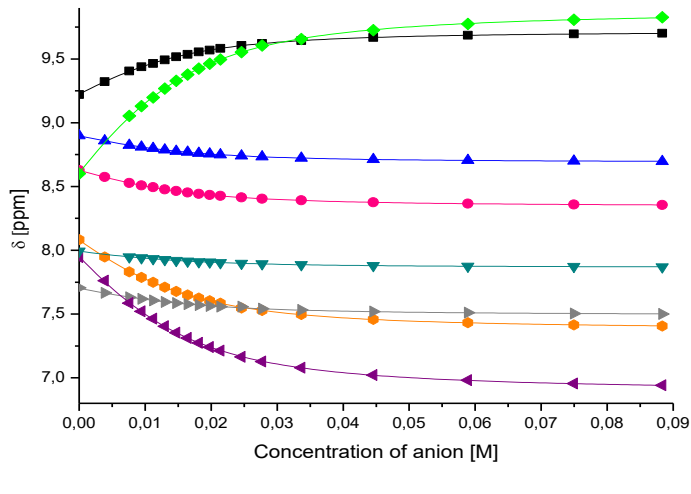
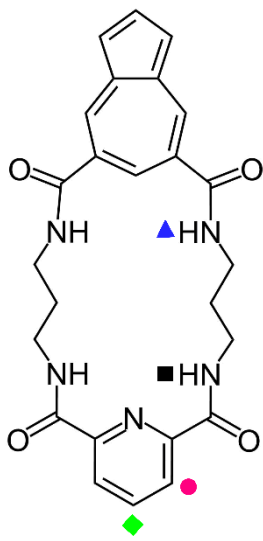
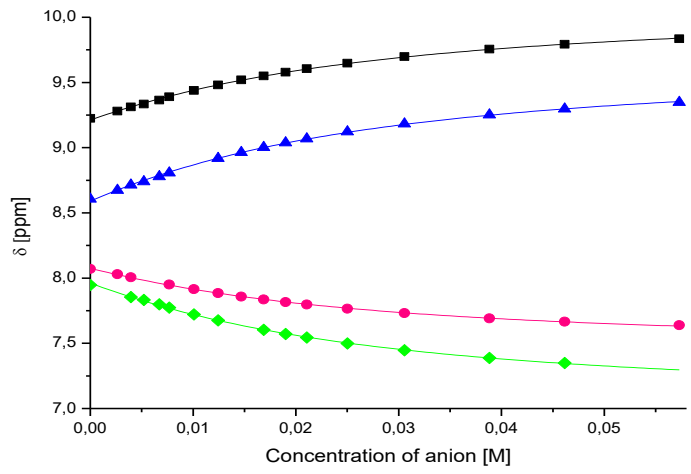
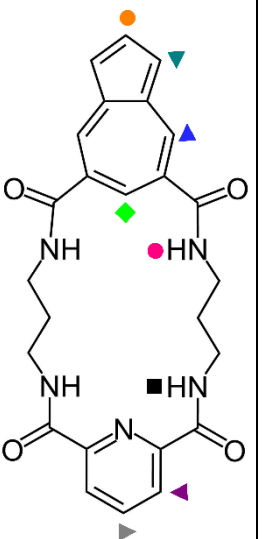
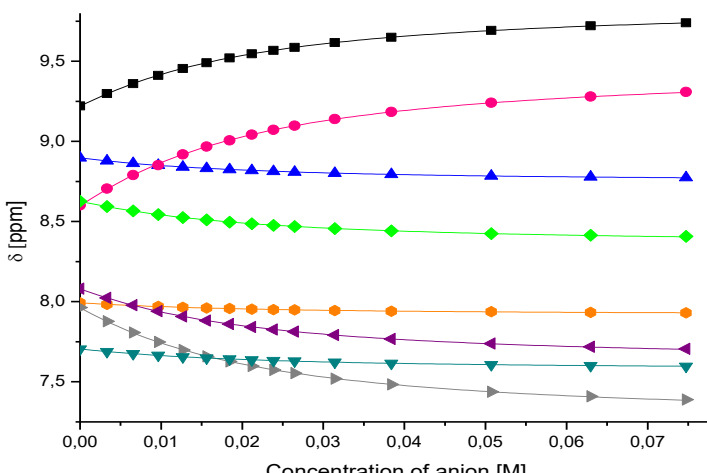
						
Stężenia [mol·dm ⁻³] Ligand Anion 0.012704 0.23555		Model kompleksowania (receptor:anion)	Log β		Stałe trwałości K_a [M ⁻¹]	
		1:2	β_1	β_2	$K_{1:1}$	$K_{1:2}$
			2.589	4.330	388	55.1
[a] Zastosowane stężenia, krzywe miareczkowania i wyniki dopasowania danych.						

Tabela 5.42. Szczegółowe dane dla miareczkownia ^1H NMR receptora **5** z $\text{TBA}^+ \text{PhCOO}^-$ w $\text{DMSO-}d_6/25\% \text{MeOH-}d_3$.^a

				
Stężenia [mol·dm ⁻³]		Model kompleksowania (receptor:anion)	Log β	Stałe trwałości K_a [M ⁻¹]
Ligand	Anion			
0.012201	0.16149	1:1	1.703	50.5

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

Tabela 5.43. Szczegółowe dane dla miareczkownia ^1H NMR receptora **5** z $\text{TBA}^+ \text{Cl}^-$ w $\text{DMSO-}d_6/25\% \text{MeOH-}d_3$.^a

				
Stężenia [mol·dm ⁻³]		Model kompleksowania (receptor:anion)	Log β	Stałe trwałości K_a [M ⁻¹]
Ligand	Anion			
0.0097962	0.20289	1:1	1.808	64.3

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

Tabela 5.44. Szczegółowe dane dla miareczkownika ^1H NMR receptora **5** z $\text{TBA}^+ \text{Br}^-$ w $\text{DMSO}-d_6/25\%$ $\text{MeOH}-d_3$.^a

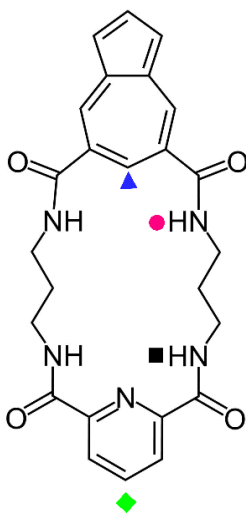
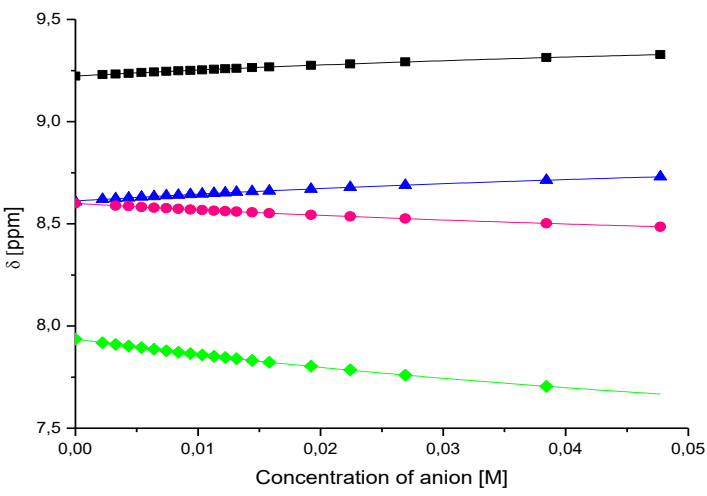
				
Stężenia [mol·dm ⁻³]		Model kompleksowania (receptor:anion)	Log β	Stałe trwałości K_a [M ⁻¹]
Ligand	Anion	1:1	1.063	11.1
0.0099743	0.13451			
[a] Zastosowane stężenia, krzywe miareczkowania i wyniki dopasowania danych.				

Tabela 5.45. Szczegółowe dane dla miareczkownika ^1H NMR receptora **6** z $3\text{TBA}^+ \text{HP}_2\text{O}_7^{3-}$ w $\text{DMSO}-d_6/25\%$ $\text{MeOH}-d_3$.^{a,b}

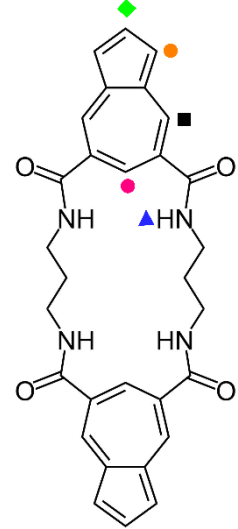
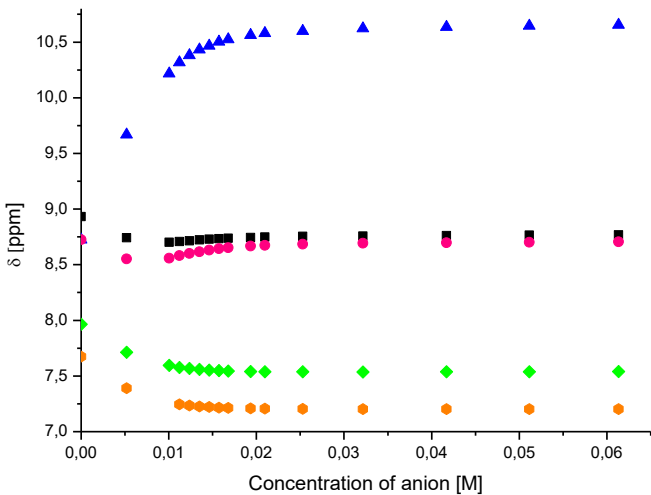
				
Stężenia [mol·dm ⁻³]		Model kompleksowania (receptor:anion)	Log β	Stałe trwałości K_a [M ⁻¹]
Ligand	Anion	-	-	-
0.011446	0.16077			
[a] Zastosowane stężenia, krzywe miareczkowania i wyniki dopasowania danych. [b] Dopasowanie danych eksperymentalnych do testowanych modeli okazało się niemożliwe ze względu na złożony model kompleksowania.				

Tabela 5.46. Szczegółowe dane dla miareczkownia ^1H NMR receptora **6** z $\text{TBA}^+ \text{H}_2\text{PO}_4^-$ w $\text{DMSO}-d_6/25\% \text{MeOH}-d_3$.^a

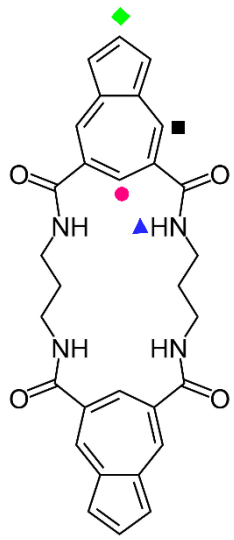
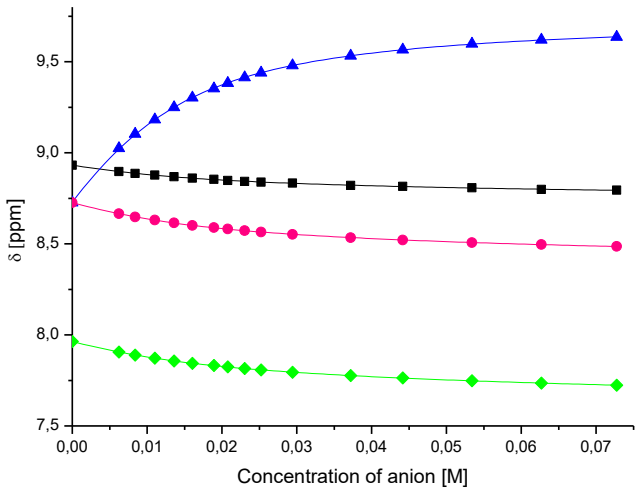
						
Stężenia [mol·dm ⁻³]		Model kompleksowania (receptor:anion)	Log β		Stałe trwałości K_a [M ⁻¹]	
Ligand	Anion		β_1	β_2	$K_{1,1}$	$K_{1,2}$
0.011446	0.17665	1:2	2.246	3.271	176	10.6
[a] Zastosowane stężenia, krzywe miareczkowania i wyniki dopasowania danych.						

Tabela 5.47. Szczegółowe dane dla miareczkownia ^1H NMR receptora **6** z $\text{TBA}^+ \text{PhCOO}^-$ w $\text{DMSO}-d_6/25\% \text{MeOH}-d_3$.^a

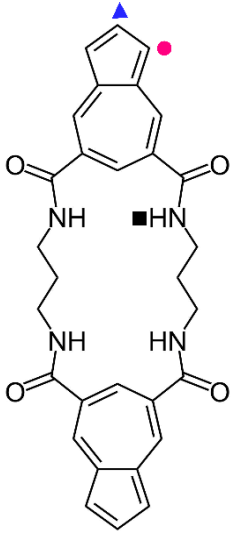
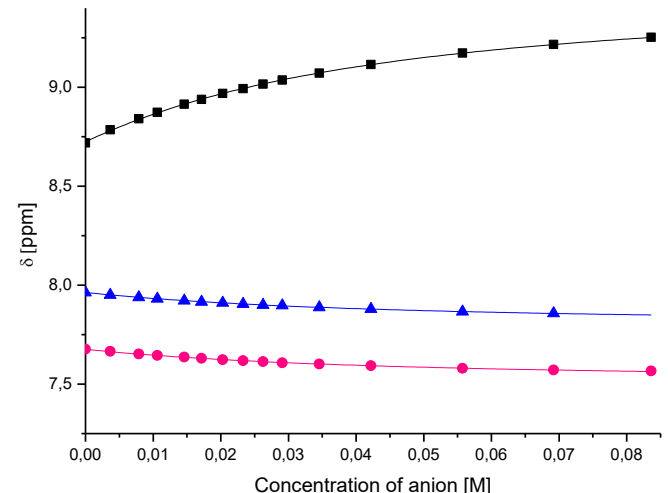
						
Stężenia [mol·dm ⁻³]		Model kompleksowania (receptor:anion)	Log β		Stałe trwałości K_a [M ⁻¹]	
Ligand	Anion					
0.011636	0.22298	1:1	1.436		27.3	
[a] Zastosowane stężenia, krzywe miareczkowania i wyniki dopasowania danych.						

Tabela 5.48. Szczegółowe dane dla miareczkownia ^1H NMR receptora **6** z $\text{TBA}^+ \text{Cl}^-$ w $\text{DMSO}-d_6/25\% \text{MeOH}-d_3$.^a

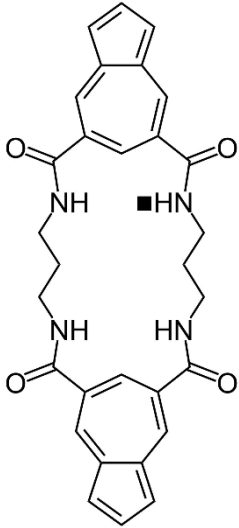
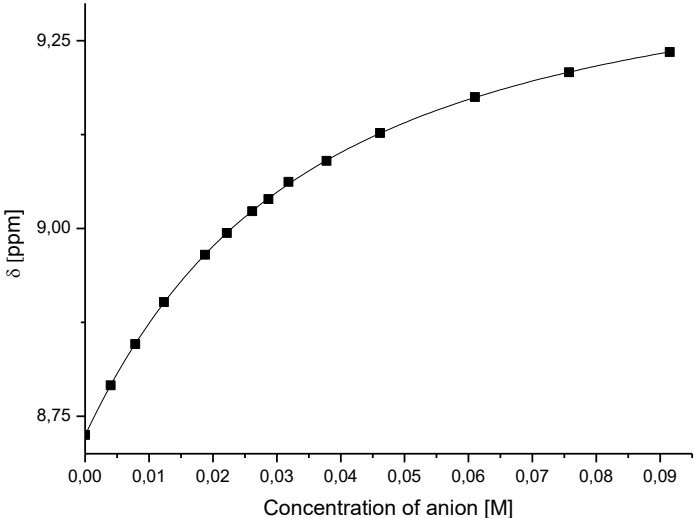
				
Stężenia [mol·dm ⁻³]		Model kompleksowania (receptor:anion)	Log β	Stałe trwałości K_a [M ⁻¹]
Ligand	Anion	1:1	1.559	36.2
0.010042	0.24406			
[a] Zastosowane stężenia, krzywe miareczkowania i wyniki dopasowania danych.				

Tabela 5.49. Szczegółowe dane dla miareczkownia ^1H NMR receptora **6** z $\text{TBA}^+ \text{Br}^-$ w $\text{DMSO}-d_6/25\% \text{MeOH}-d_3$.^a

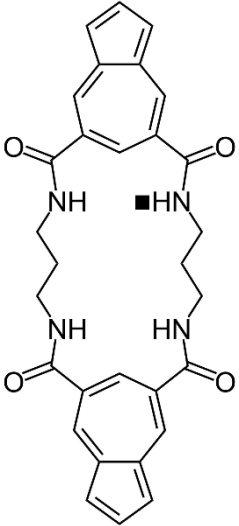
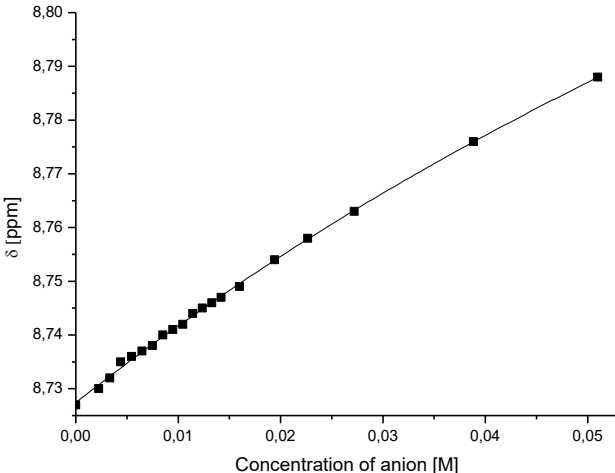
				
Stężenia [mol·dm ⁻³]		Model kompleksowania (receptor:anion)	Log β	Stałe trwałości K_a [M ⁻¹]
Ligand	Anion	1:1	0.762	5.78
0.010656	0.13598			
[a] Zastosowane stężenia, krzywe miareczkowania i wyniki dopasowania danych.				

Tabela 5.50. Szczegółowe dane dla miareczkownia ^1H NMR receptora **7** z $3\text{TBA}^+ \text{HP}_2\text{O}_7^{3-}$ w $\text{DMSO-}d_6/25\% \text{MeOH-}d_3$.^{a,b}

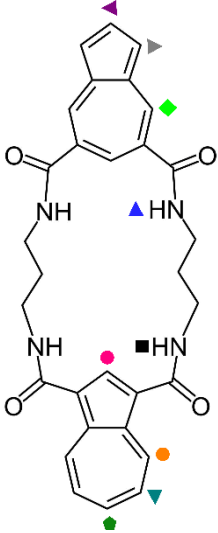
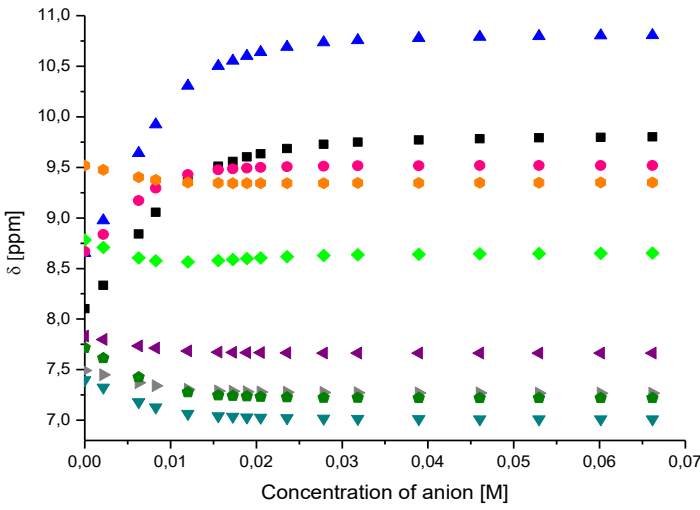
				
Stężenia [mol·dm ⁻³]		Model kompleksowania (receptor:anion)	Log β	Stałe trwałości K_a [M ⁻¹]
Ligand	Anion	-	-	-
0.013606	0.13234			
[a] Zastosowane stężenia, krzywe miareczkowania i wyniki dopasowania danych. [b] Dopasowanie danych eksperymentalnych do testowanych modeli okazało się niemożliwe ze względu na złożony model kompleksowania.				

Tabela 5.51. Szczegółowe dane dla miareczkownia ^1H NMR receptora **7** z $\text{TBA}^+ \text{H}_2\text{PO}_4^-$ w $\text{DMSO-}d_6/25\% \text{MeOH-}d_3$.^a

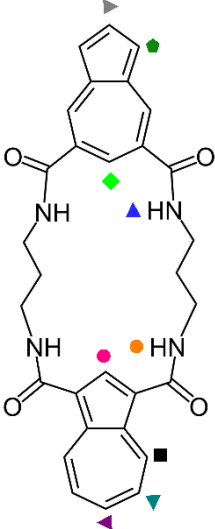
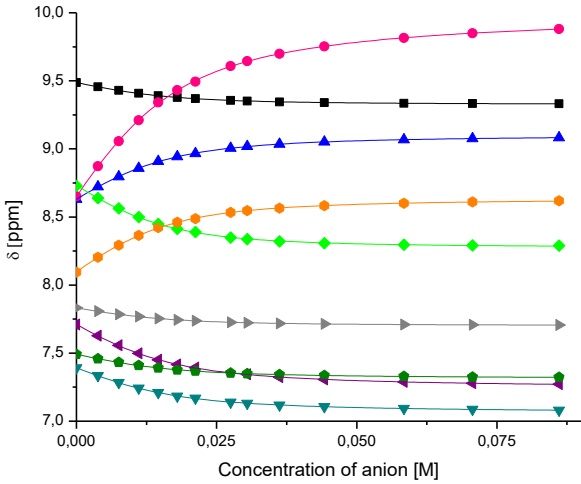
						
Stężenia [mol·dm ⁻³]		Model kompleksowania (receptor:anion)	Log β		Stałe trwałości K_a [M ⁻¹]	
Ligand	Anion	1:2	β_1	β_2	$K_{1:1}$	$K_{1:2}$
0.014215	0.23368		2.513	3.968	326	28.5
[a] Zastosowane stężenia, krzywe miareczkowania i wyniki dopasowania danych.						

Tabela 5.52. Szczegółowe dane dla miareczkownia ^1H NMR receptora **7** z $\text{TBA}^+ \text{PhCOO}^-$ w $\text{DMSO-}d_6/25\% \text{MeOH-}d_3$.^a

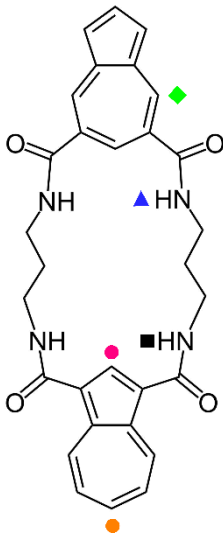
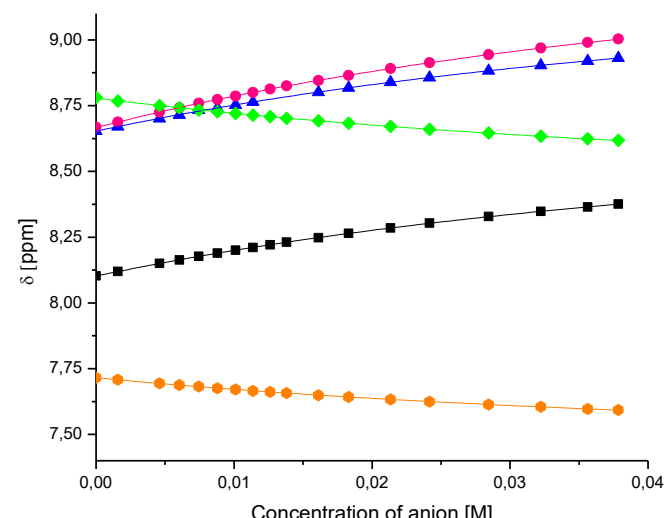
				
Stężenia [mol·dm ⁻³]		Model kompleksowania (receptor:anion)	Log β	Stałe trwałości K_a [M ⁻¹]
Ligand	Anion	1:1	1.270	18.6
0.01154	0.01406			
[a] Zastosowane stężenia, krzywe miareczkowania i wyniki dopasowania danych.				

Tabela 5.53. Szczegółowe dane dla miareczkownia ^1H NMR receptora **7** z $\text{TBA}^+ \text{Cl}^-$ w $\text{DMSO-}d_6/25\% \text{MeOH-}d_3$.^a

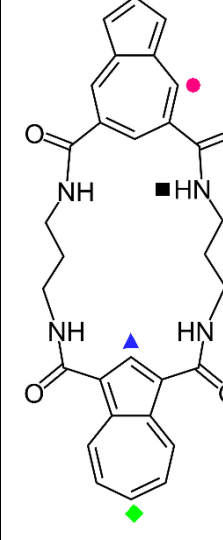
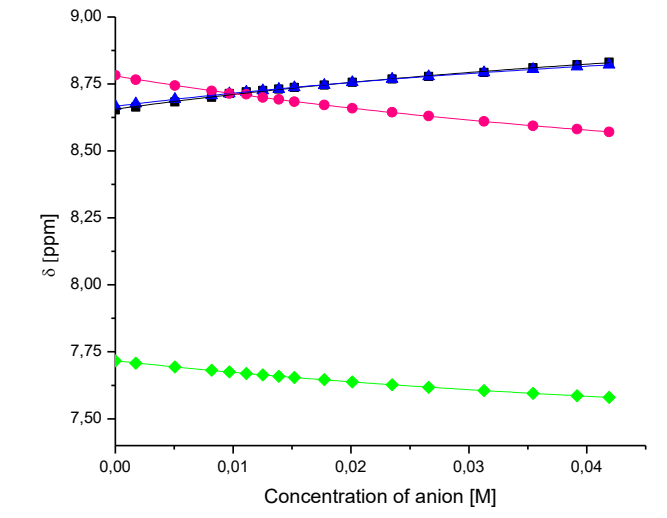
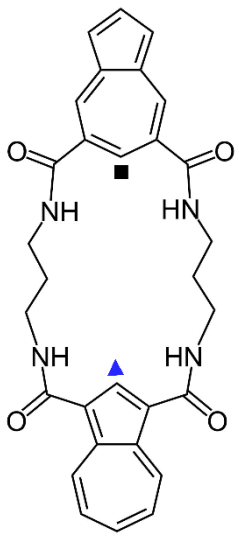
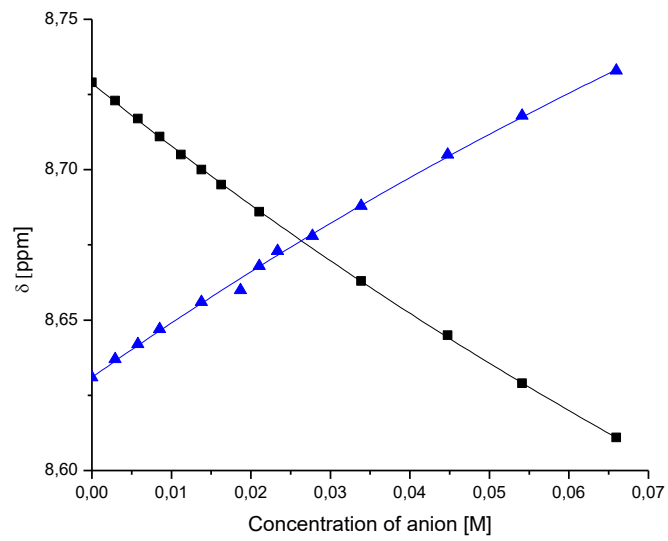
				
Stężenia [mol·dm ⁻³]		Model kompleksowania (receptor:anion)	Log β	Stałe trwałości K_a [M ⁻¹]
Ligand	Anion	1:1	1.152	14.2
0.010137	0.10636			
[a] Zastosowane stężenia, krzywe miareczkowania i wyniki dopasowania danych.				

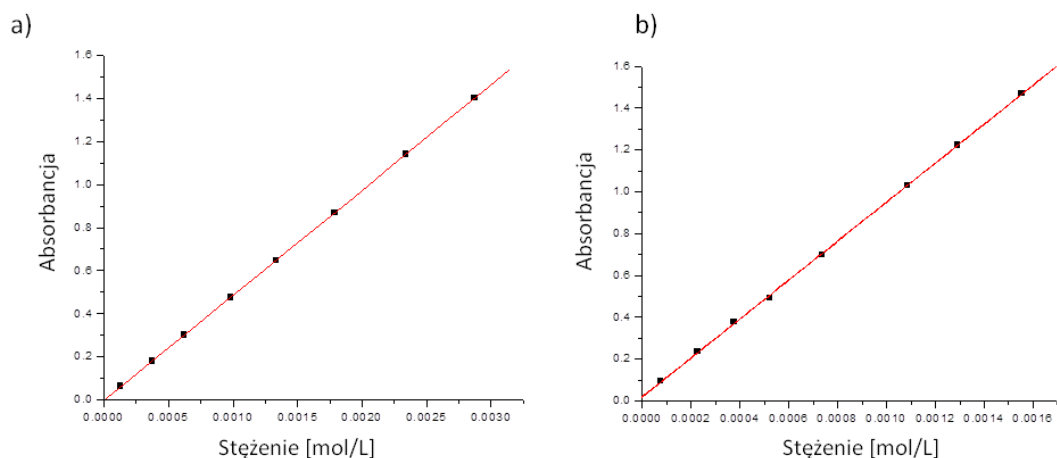
Tabela 5.54. Szczegółowe dane dla miareczkownia ^1H NMR receptora **7** z $\text{TBA}^+ \text{Br}^-$ w $\text{DMSO-}d_6/25\% \text{MeOH-}d_3$.^a

				
Stężenia $[\text{mol} \cdot \text{dm}^{-3}]$		Model kompleksowania (receptor:anion)	Log β	Stałe trwałości K_a $[\text{M}^{-1}]$
Ligand	Anion	1:1	0.519	3.3
0.014215	0.17899			
[a] Zastosowane stężenia, krzywe miareczkowania i wyniki dopasowania danych.				

5.3 Eksperymenty pod kontrolą UV/Vis

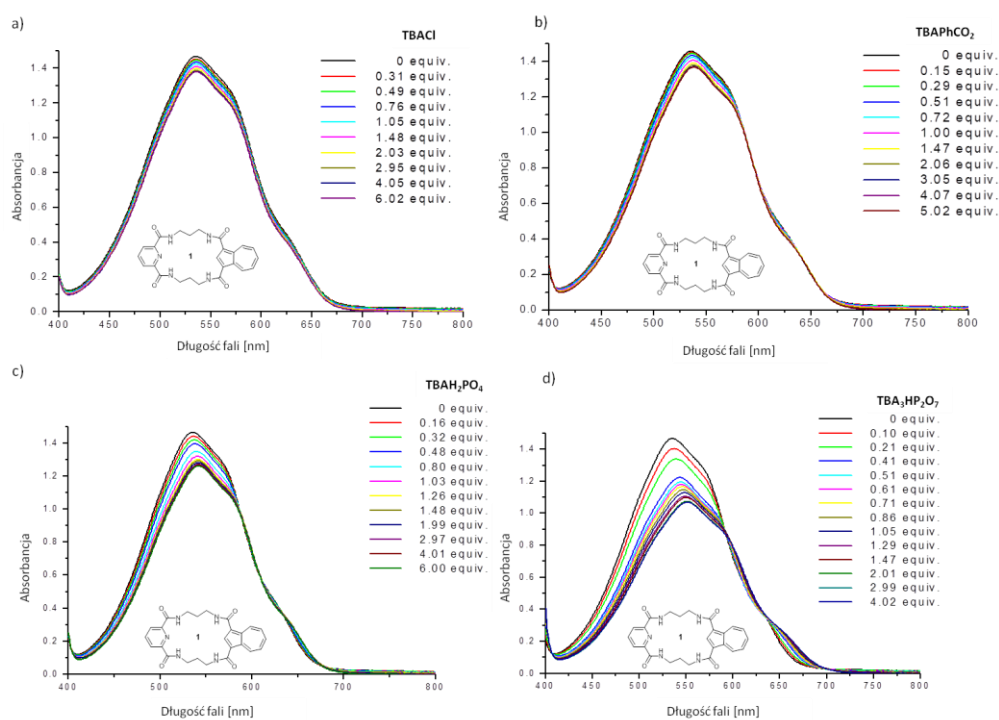
5.3.1 Uwagi ogólne

Pomiary UV / Vis przeprowadziłem, w 1 cm kuwecie. Do 3 ml roztworu receptora **1** lub **2** w DMSO dodawałem w porcjach 0,3 - 0,5 ml roztworu odpowiedniej soli TBA w roztworze receptora DMSO (w celu utrzymania stałego stężenia odpowiedniego receptora podczas pomiarów). Po dodaniu każdej porcji roztworu zawierającego sól anionu rejestrowałem widmo UV / Vis. Test zachowania prawa Lamberta-Beera (wykluczający autoasocjację receptorów) przeprowadziłem otrzymując liniową zależność z czynnikiem R^2 wyższym niż 0,999 dla receptorów **1** i **2**.

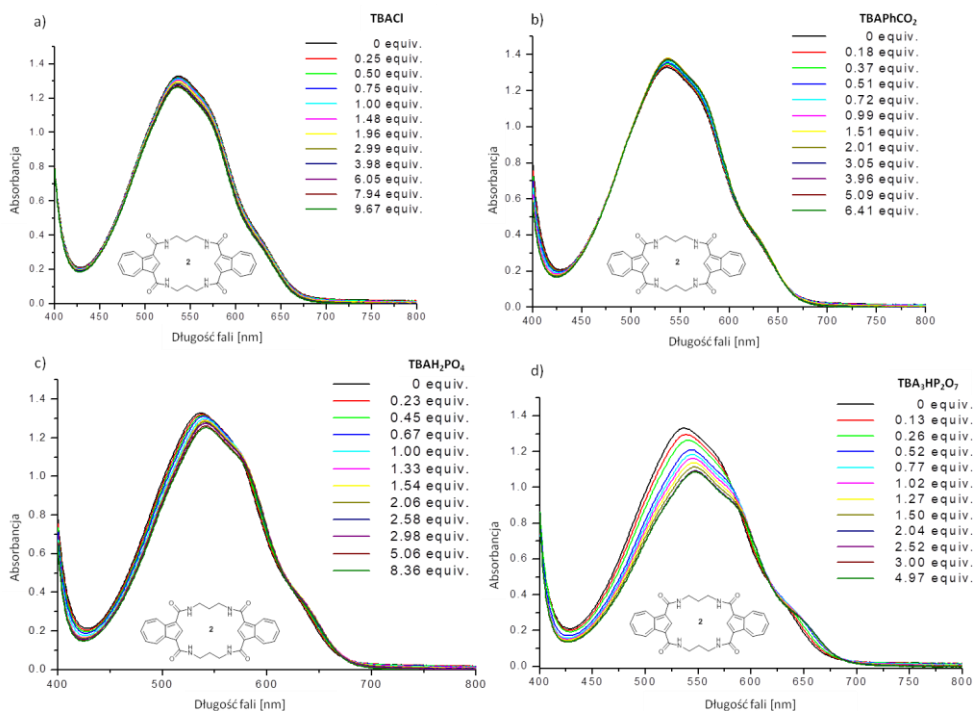


Rysunek 5.1. Zmiany absorbancji (przy długości fali odpowiadającej maksimum absorpcji światła w zakresie widzialnym) dla receptorów **1** (a) i **2** (b) w funkcji stężenia w DMSO.

5.3.2 Zmiany w widmach UV / Vis receptorów po dodaniu anionów



Rysunek 5.2. Zmiany w widmach absorcyjnych receptora 1 pod wpływem soli TBA wybranych anionów.



Rysunek 5.3. Zmiany w widmach absorcyjnych receptora 2 pod wpływem soli TBA wybranych anionów.

5.4 Dane krystalograficzne

5.4.1 Uwagi ogólne

Rentgenowska analiza strukturalna (RAS) receptorów została wykonana w Pracowni Krystalochemii Uniwersytetu Warszawskiego za pomocą dyfraktometru KM4CCD k-axis lub BRUKER KAPPA APEXII ULTRA z wykorzystaniem promieniowania $\text{MoK}\alpha$ lub $\text{CuK}\alpha$ i monochromatora grafitowego. Uzyskane dane z pomiarów zostały poddane korekcji na efekty polaryzacyjne i Lorentza z uwzględnieniem poprawki na absorpcję przy użyciu metody wieloskanowej lub empirycznej. Analiza i redukcja danych została przeprowadzona przy użyciu programów Oxford Diffraction lub Agilent. Struktury zostały rozwiązane metodami bezpośrednimi i udokładnione za pomocą programów SHELXL231 oraz WinGX232.^[117] Udokładnienia bazowały na kwadratach czynników struktury (F^2) z pominięciem tych o wyjątkowo ujemnych wartościach. W większości przypadków pozycje atomów wodoru wyznaczono z map gęstości elektronowej i udokładniono izotropowo. W obliczeniach użyto współczynników rozpraszania atomów z Tablic 4.2.4.2 oraz 6.1.1.4.^[118]

Dane krystalograficzne dla struktur przedstawionych w niniejszej pracy zdeponowałem w Centrum Danych Krystalograficznych Cambridge (numery CCDC zamieściłem w Tabelach 5.55 – 5.70). Kopie danych można uzyskać bezpłatnie na wniosek do CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EW, Wielka Brytania (Fax: Int code + (1223) 336-033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).

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

5.4.2 Dane eksperymentalne

Tabela 5.55. Dane krystalograficzne dla struktury 1*H₂O.^a	
Numer CCDC:	1486795
Wzór empiryczny:	C ₂₅ H ₂₇ N ₅ O ₅
Masa cząsteczkowa:	477.52
Temperatura:	100(2) K
Długość fali:	0.71073 Å
Układ krystalograficzny, grupa przestrzenna:	Monoclinic, P21/c
Parametry komórki elementarnej:	a = 19.954(2) Å, α = 90 deg. b = 12.0401(13) Å, β = 94.478(10) deg. c = 9.6175(10) Å, γ = 90 deg.
Objętość komórki:	2303.6(4) Å ³
Z	4
Gęstość kryształu:	1.377 Mg/m ³
Współczynnik absorpcji:	0.098 mm ⁻¹
F(000):	1008
Wymiary kryształu:	0.48 x 0.23 x 0.10 mm
Zakres kątowy θ:	2.84 to 27.10 deg.
Zakres indeksów:	-25<=h<=25, -15<=k<=15, -12<=l<=12
Liczba refleksów (wszystkie / niezależne):	25206 / 5050 [R(int) = 0.0278]
Kompletność do kąta theta:	99.4 %
Poprawka na absorpcję:	Semi-empirical from equivalents
Transmisja (min. / maks.):	0.9903 and 0.9859
Metoda udokładnienia:	Full-matrix least-squares on F ²
Dane/węzły/parametry:	5050 / 0 / 340
Parametr G-o-F dla F ² :	0.910
Czynnik rozbieżności R [$I > 2\sigma(I)$]:	R1 = 0.0324, wR2 = 0.0704
Czynnik rozbieżności R (wszystkie dane):	R1 = 0.0526, wR2 = 0.0728
Resztkowe p _{max} i p _{min} :	0.407 and -0.238 e.Å ⁻³
^a Monokryształ otrzymałem przez powolne odparowanie roztworu metanol-woda receptora 1 .	

Tabela 5.56. Dane krystalograficzne dla struktury 2*H₂O.^a	
Numer CCDC:	1486796
Wzór empiryczny:	C ₃₀ H ₃₀ N ₄ O ₅
Masa cząsteczkowa:	526.58
Temperatura:	100(2) K
Długość fali:	0.71073 Å
Układ krystalograficzny, grupa przestrzenna:	Orthorhombic, Pbcn
Parametry komórki elementarnej:	a = 12.7645(3) Å; α = 90 deg. b = 9.6312(3) Å; β = 90 deg. c = 20.6745(4) Å; γ = 90 deg.
Objętość komórki:	2541.67(11) Å ³
Z	4
Gęstość kryształu:	1.376 Mg/m ³
Współczynnik absorpcji:	0.095 mm ⁻¹
F(000):	1112
Wymiary kryształu:	0.36 x 0.20 x 0.11 mm
Zakres kątowy θ:	1.97 to 28.54 deg
Zakres indeksów:	-16<=h<=15, -12<=k<=12, -27<=l<=27
Liczba refleksów (wszystkie / niezależne):	14656 / 3001 [R(int) = 0.0259]
Kompletność do kąta theta::	99.6 %
Poprawka na absorpcję:	Semi-empirical from equivalents
Transmisja (min. / maks.):	0.9896 and 0.9666
Metoda udokładnienia:	Full-matrix least-squares on F ²
Dane/węzły/parametry:	3001 / 0 / 189
Parametr G-o-F dla F ² :	1.038
Czynnik rozbieżności R [$I > 2\sigma(I)$]:	R1 = 0.0401, wR2 = 0.0898
Czynnik rozbieżności R (wszystkie dane):	R1 = 0.0542, wR2 = 0.0975
Resztkowe p _{max} i p _{min} :	0.477 and -0.214 e.Å ⁻³
^a Monokryształ otrzymałem przez powolne odparowanie roztworu receptora 2 w DMSO/H ₂ O.	

Tabela 5.57. Dane krystalograficzne dla struktury receptora 3.^a	
Numer CCDC:	1486801
Wzór empiryczny:	C ₂₄ H ₂₅ N ₅ O ₄
Masa cząsteczkowa:	447.49
Temperatura:	100(2)
Długość fali:	0.71073 Å
Układ krystalograficzny, grupa przestrzenna:	Triclinic, P-1
Parametry komórki elementarnej:	a = 9.8810(4) Å; α = 83.111(4) deg. b = 10.3886(4) Å; β = 81.374(3) deg. c = 11.8044(5) Å; γ = 63.503(4) deg.
Objętość komórki:	1070.24(8)
Z	2
Gęstość kryształu:	1.389 mg/mm ³
Współczynnik absorpcji:	0.097 m/mm ⁻¹
F(000):	472.0
Wymiary kryształu:	0.51 × 0.28 × 0.11
Zakres katowy θ:	3.5 to 64.54°
Zakres indeksów:	-14 ≤ h ≤ 14, -15 ≤ k ≤ 15, -17 ≤ l ≤ 17
Liczba refleksów (wszystkie / niezależne):	34136 / 7218 [R(int) = 0.0301]
Kompletność do kąta theta:	0.950
Poprawka na absorpcję:	Multi-scan
Transmisja (min. / maks.):	0.989, 0.952
Metoda udokładnienia:	Full-matrix least-squares on F ²
Dane/węzły/parametry:	7218/0/316
Parametr G-o-F dla F ² :	1.023
Czynnik rozbieżności R [I > 2σ(I)]:	R ₁ = 0.0417, wR ₂ = 0.1014
Czynnik rozbieżności R (wszystkie dane):	R ₁ = 0.0566, wR ₂ = 0.1107
Resztkowe ρ _{max} i ρ _{min} :	0.39/-0.25 e Å ⁻³
^a Monokryształ otrzymałem przez powolne odparowanie roztworu receptora 3 w DMSO/H ₂ O.	

Tabela 5.58. Dane krystalograficzne dla struktury 1*TBAPhCO₂.^a	
Numer CCDC:	1486798
Wzór empiryczny:	C ₄₈ H ₆₆ N ₆ O ₆
Masa cząsteczkowa:	823.07
Temperatura:	100(2) K
Długość fali:	0.71073 Å
Układ krystalograficzny, grupa przestrzenna:	Monoclinic, P21
Parametry komórki elementarnej:	a = 11.4678(13) Å; α = 90 deg. b = 17.190(3) Å; β = 101.394(12) deg. c = 11.8082(16) Å; γ = 90 deg.
Objętość komórki:	2281.8(5) Å ³
Z	2
Gęstość kryształu:	1.198 Mg/m ³
Współczynnik absorpcji:	0.079 mm ⁻¹
F(000):	888
Wymiary kryształu:	0.33 x 0.20 x 0.14 mm
Zakres katowy θ:	2.76 to 26.37 deg
Zakres indeksów:	-14 ≤ h ≤ 14, -21 ≤ k ≤ 21, -14 ≤ l ≤ 14
Liczba refleksów (wszystkie / niezależne):	24575 / 4828 [R(int) = 0.0415]
Kompletność do kąta theta:	99.8 %
Poprawka na absorpcję:	Semi-empirical from equivalents
Transmisja (min. / maks.):	0.9890 and 0.9743
Metoda udokładnienia:	Full-matrix least-squares on F ²
Dane/węzły/parametry:	4828 / 1 / 557
Parametr G-o-F dla F ² :	0.902
Czynnik rozbieżności R [I > 2σ(I)]:	R ₁ = 0.0360, wR ₂ = 0.0603
Czynnik rozbieżności R (wszystkie dane):	R ₁ = 0.0604, wR ₂ = 0.0630
Resztkowe ρ _{max} i ρ _{min} :	0.431 and -0.207 e.Å ⁻³
^a Monokryształ otrzymałem przez powolne odparowanie roztworu receptora 1 w DMSO/H ₂ O w obecności benzoenu TBA.	

Tabela 5.59. Dane krystalograficzne dla struktury 2*TBAPhCO₂,^a	
Numer CCDC:	1486800
Wzór empiryczny:	C ₅₃ H ₆₉ N ₅ O ₆
Masa cząsteczkowa:	872.13
Temperatura:	100(2) K
Długość fali:	0.71073 Å
Układ krystalograficzny, grupa przestrzenna:	Triclinic, P-1
Parametry komórki elementarnej:	a = 12.0711(3) Å; α = 98.924(2) deg. b = 12.6788(3) Å; β = 97.840(2) deg. c = 16.3698(4) Å; γ = 108.954(2) deg
Objętość komórki:	2293.57(10) Å ³
Z	2
Gęstość kryształu:	1.263 Mg/m ³
Współczynnik absorpcji:	0.082 mm ⁻¹
F(000):	940
Wymiary kryształu:	0.41 x 0.34 x 0.15 mm
Zakres kątowy θ:	1.82 to 27.88 deg
Zakres indeksów:	-15<=h<=15, -16<=k<=16, -21<=l<=21
Liczba refleksów (wszystkie / niezależne):	54874 / 10942 [R(int) = 0.0316]
Kompletność do kąta theta:	100.0 %
Poprawka na absorpcję:	Semi-empirical from equivalents
Transmisja (min. / maks.):	0.9877 and 0.9670
Metoda udokładnienia:	Full-matrix least-squares on F ²
Dane/węzły/parametry:	10942 / 6 / 612
Parametr G-o-F dla F ² :	1.074
Czynnik rozbieżności R [$I > 2\sigma(I)$]:	R1 = 0.0402, wR2 = 0.1154
Czynnik rozbieżności R (wszystkie dane):	R1 = 0.0554, wR2 = 0.1370
Resztkowe p _{max} i p _{min} :	0.472 and -0.370 e.Å ⁻³
^a Monokryształ otrzymałem przez powolne odparowanie roztworu receptora 2 w DMSO/H ₂ O w obecności benzoenu TBA.	

Tabela 5.60. Dane krystalograficzne dla struktury 1*TBA₂HPO₄,^a	
Numer CCDC:	1486797
Wzór empiryczny:	C82 H122 N12 O12 P
Masa cząsteczkowa:	1498.89
Temperatura:	100(2) K
Długość fali:	0.71073 Å
Układ krystalograficzny, grupa przestrzenna:	Monoclinic, P21/c
Parametry komórki elementarnej:	a = 11.8369(14) Å; α = 90 deg. b = 16.4144(19) Å; β = 119.314(7) deg. c = 23.551(3) Å; γ = 90 deg.
Objętość komórki:	3990.0(8) Å ³
Z	2
Gęstość kryształu:	1.248 Mg/m ³
Współczynnik absorpcji:	0.103 mm ⁻¹
F(000):	1618
Wymiary kryształu:	0.28 x 0.20 x 0.17 mm
Zakres kątowy θ:	1.59 to 26.79 deg.
Zakres indeksów:	-14<=h<=14, -20<=k<=20, -29<=l<=29
Liczba refleksów (wszystkie / niezależne):	33174 / 8452 [R(int) = 0.0394]
Kompletność do kąta theta:	99.1 %
Poprawka na absorpcję:	Semi-empirical from equivalents
Transmisja (min. / maks.):	0.9828 and 0.9273
Metoda udokładnienia:	Full-matrix least-squares on F ²
Dane/węzły/parametry:	8452 / 0 / 531
Parametr G-o-F dla F ² :	1.024
Czynnik rozbieżności R [$I > 2\sigma(I)$]:	R1 = 0.0476, wR2 = 0.1092
Czynnik rozbieżności R (wszystkie dane):	R1 = 0.0756, wR2 = 0.1218
Resztkowe p _{max} i p _{min} :	0.505 and -0.299 e.Å ⁻³
^a Monokryształ otrzymałem przez powolne odparowanie roztworu receptora 1 w DMSO/H ₂ O w obecności diwodorofosforanu TBA.	

Tabela 5.61. Dane krystalograficzne dla struktury 2_TBAH₂PO₄^a	
Numer CCDC:	1486799
Wzór empiryczny:	C ₄₈ H ₇₂ N ₅ O ₁₀ PS
Masa cząsteczkowa:	942.14
Temperatura:	100(2) K
Długość fali:	0.71073 Å
Układ krystalograficzny, grupa przestrzenna:	Triclinic, P -1
Parametry komórki elementarnej:	a = 12.4897(7) Å; α = 89.223(2)° b = 15.7688(9) Å; β = 77.503(2)° c = 26.4677(15) Å; γ = 78.384(2)°
Objętość komórki:	4982.6(5) Å ³
Z	4
Gęstość kryształu:	1.256 g/cm ³
Współczynnik absorpcji:	0.158 mm ⁻¹
F(000):	2024
Wymiary kryształu:	0.130 mm x 0.180 mm x 0.410 mm
Zakres kątowy θ:	2.28 to 27.50°
Zakres indeksów:	22755/22755
Liczba refleksów (wszystkie / niezależne):	99.3%
Kompletność do kąta theta:	multi-scan
Poprawka na absorpcję:	0.9798 and 0.9382
Transmisja (min. / maks.):	Full-matrix least-squares on F ²
Metoda udokładnienia:	22755 / 233 / 1579
Dane/węzły/parametry:	1.094
Parametr G-o-F dla F ² :	R1 = 0.0722, wR2 = 0.1591
Czynnik rozbieżności R [I>2σ(I)]:	R1 = 0.0981, wR2 = 0.1717
Czynnik rozbieżności R (wszystkie dane):	0.668 and -0.637 eÅ ⁻³
^a Monokryształ otrzymałem przez powolne odparowanie roztworu receptora 2 w DMSO/H ₂ O w obecności diwodorofosforanu TBA.	

Tabela 5.62. Dane krystalograficzne dla struktury 5*(CH₂Cl)_{0.68}^a	
Numer CCDC:	1587476
Wzór empiryczny:	C _{25.68} H _{26.32} Cl _{1.36} N ₅ O ₄
Masa cząsteczkowa:	258.60 g/mol
Temperatura:	100(2) K
Długość fali:	0.71073 Å
Układ krystalograficzny, grupa przestrzenna:	triclinic, P -1
Parametry komórki elementarnej:	a = 8.9834(7) Å α = 74.908(2)° b = 11.9892(9) Å β = 70.239(2)° c = 12.7445(10) Å γ = 85.938(2)°
Objętość komórki:	1247.02(17) Å ³
Z	2
Gęstość kryształu:	1.377 g/cm ³
Współczynnik absorpcji:	0.234 mm ⁻¹
F(000):	541
Wymiary kryształu:	0.149 x 0.218 x 0.268 mm
Zakres kątowy θ:	2.15 to 25.05°
Zakres indeksów:	-10<=h<=10, -14<=k<=14, -15<=l<=15
Liczba refleksów (wszystkie / niezależne):	33090
Kompletność do kąta theta:	99.9%
Poprawka na absorpcję:	multi-scan
Transmisja (min. / maks.):	0.9660 and 0.9400
Metoda udokładnienia:	Full-matrix least-squares on F ²
Dane/węzły/parametry:	4412 / 18 / 380
Parametr G-o-F dla F ² :	1.045
Czynnik rozbieżności R [I>2σ(I)]:	R1 = 0.0539, wR2 = 0.1341
Czynnik rozbieżności R (wszystkie dane):	R1 = 0.0618, wR2 = 0.1419
Resztkowe ρ _{max} i ρ _{min} :	0.660 and -0.617 eÅ ⁻³
^a Monokryształ otrzymałem przez powolne odparowanie roztworu receptora 5 w DMSO/DCM/H ₂ O w obecności diwodorofosforanu TBA.	

Tabela 5.63. Dane krystalograficzne dla struktury receptora 6^a	
Numer CCDC:	1587478
Wzór empiryczny:	C ₃₀ H ₂₈ N ₄ O ₄
Masa cząsteczkowa:	508.56 g/mol
Temperatura:	100(2) K
Długość fali:	0.71073 Å
Układ krystalograficzny, grupa przestrzenna:	monoclinic, P 1 21/n 1
Parametry komórki elementarnej:	a = 7.4675(7) Å α = 90° b = 11.1692(10) Å β = 98.658(2)° c = 14.8835(14) Å γ = 90°
Objętość komórki:	1227.2(2) Å ³
Z	2
Gęstość kryształu:	1.376 g/cm ³
Współczynnik absorpcji:	0.093 mm ⁻¹
F(000):	536
Wymiary kryształu:	0.132 x 0.256 x 0.495 mm
Zakres katowy θ:	2.29 to 25.05°
Zakres indeksów:	-8<=h<=8, -13<=k<=13, -17<=l<=17
Liczba refleksów (wszystkie / niezależne):	20381
Kompletność do kąta theta:	100.00%
Poprawka na absorbcję:	multi-scan
Transmisja (min. / maks.):	0.9880 and 0.9550
Metoda udokładnienia:	Full-matrix least-squares on F ²
Dane/węzły/parametry:	2164 / 0 / 180
Parametr G-o-F dla F ² :	1.051
Czynnik rozbieżności R [$I > 2\sigma(I)$]:	R1 = 0.0305, wR2 = 0.0742
Czynnik rozbieżności R (wszystkie dane):	R1 = 0.0329, wR2 = 0.0761
Resztkowe ρ _{max} i ρ _{min} :	0.240 and -0.164 eÅ ⁻³
^a Monokryształ otrzymałem przez powolne odparowanie roztworu receptora 6 w DMSO/H ₂ O w obecności bromku TBA.	

Tabela 5.64. Dane krystalograficzne dla struktury 6*H₂O.^a	
Numer CCDC:	1587479
Wzór empiryczny:	C ₃₀ H ₃₀ N ₄ O ₅
Masa cząsteczkowa:	526.58
Temperatura:	100(2) K
Długość fali:	0.71073 Å
Układ krystalograficzny, grupa przestrzenna:	Triclinic, P -1
Parametry komórki elementarnej:	a = 9.6619(11) Å α = 96.821(3)° b = 9.6769(11) Å β = 102.786(3)° c = 14.8904(17) Å γ = 108.198(2)°
Objętość komórki:	1263.0(3) Å ³
Z	2
Gęstość kryształu:	1.385 g/cm ³
Współczynnik absorpcji:	0.096 mm ⁻¹
F(000):	556
Wymiary kryształu:	0.123 x 0.218 x 0.437 mm
Zakres katowy θ:	2.91 to 25.05°
Zakres indeksów:	-11<=h<=11, -11<=k<=11, -17<=l<=17
Liczba refleksów (wszystkie / niezależne):	20328
Kompletność do kąta theta:	99.70%
Poprawka na absorbcję:	multi-scan
Transmisja (min. / maks.):	0.9880 and 0.9590
Metoda udokładnienia:	Full-matrix least-squares on F ²
Dane/węzły/parametry:	4463 / 0 / 377
Parametr G-o-F dla F ² :	1.033
Czynnik rozbieżności R [$I > 2\sigma(I)$]:	R1 = 0.0337, wR2 = 0.0824
Czynnik rozbieżności R (wszystkie dane):	R1 = 0.0388, wR2 = 0.0864
Resztkowe ρ _{max} i ρ _{min} :	0.303 and -0.185 eÅ ⁻³
^a Monokryształ otrzymałem przez powolne odparowanie roztworu receptora 6 w DMSO/H ₂ O w obecności diwodorofosforanu TBA.	

Tabela 5.65. Dane krystalograficzne dla struktury 7·H₂O.^a	
Numer CCDC:	1587480
Wzór empiryczny:	C ₃₀ H ₃₀ N ₄ O ₅
Masa cząsteczkowa:	526.58 g/mol
Temperatura:	100(2) K
Długość fali:	0.71073 Å
Układ krystalograficzny, grupa przestrzenna:	Triclinic, P-1
Parametry komórki elementarnej:	a = 8.8737(7) Å α = 78.0630(19)° b = 11.4592(9) Å β = 75.308(2)° c = 13.7422(11) Å γ = 71.7951(19)°
Objętość komórki:	1271.59(18) Å ³
Z	2
Gęstość kryształu:	1.375 g/cm ³
Współczynnik absorpcji:	0.095 mm ⁻¹
F(000):	556
Wymiary kryształu:	0.116 x 0.222 x 0.330 mm
Zakres kątowy θ:	dark violet-black prism
Zakres indeksów:	2.27 to 26.00°
Liczba refleksów (wszystkie / niezależne):	-10<=h<=10, -14<=k<=14, -16<=l<=16
Kompletność do kąta theta:	31145
Poprawka na absorpcję:	100.00%
Transmisja (min. / maks.):	multi-scan
Metoda udokładnienia:	0.9890 and 0.9690
Dane/węzły/parametry:	Full-matrix least-squares on F ²
Parametr G-o-F dla F ² :	4978 / 0 / 376
Czynnik rozbieżności R [I>2sigma(I)]:	1.037
Czynnik rozbieżności R (wszystkie dane):	R1 = 0.0323, wR2 = 0.0800
Reszkowe ρ _{max} i ρ _{min} :	R1 = 0.0388, wR2 = 0.0845
Numer CCDC:	0.300 and -0.190 eÅ ⁻³
^a Monokryształ otrzymałem przez powolne odparowanie roztworu receptora 7 w DMSO/H ₂ O.	

Tabela 5.66. Dane krystalograficzne dla struktury 1₂(TBACl)₂.^a	
Numer CCDC:	1587472
Wzór empiryczny:	C ₄₁ H ₆₁ ClN ₆ O ₄
Masa cząsteczkowa:	737.41
Temperatura:	100(2) K
Długość fali:	0.71073 Å
Układ krystalograficzny, grupa przestrzenna:	Monoclinic, P21/c
Parametry komórki elementarnej:	a = 12.2622(3) Å, α = 90° b = 16.0588(4) Å, β = 121.089(2)° c = 23.4950(6) Å, γ = 90°
Objętość komórki:	3962.02(19) Å ³
Z	4
Gęstość kryształu:	1.236 Mg/m ³
Współczynnik absorpcji:	0.145 mm ⁻¹
F(000):	1592
Wymiary kryształu:	0.25 x 0.20 x 0.10
Zakres kątowy θ:	2.90 to 25.00
Zakres indeksów:	-14<=h<=14, -15<=k<=19, -27<=l<=27
Liczba refleksów (wszystkie / niezależne):	29952 / 6930 [R(int) = 0.0343]
Kompletność do kąta theta:	99.5 %
Poprawka na absorpcję:	Semi-empirical from equivalents
Transmisja (min. / maks.):	0.9857 and 0.9749
Metoda udokładnienia:	Full-matrix least-squares on F ²
Dane/węzły/parametry:	6930 / 0 / 489
Parametr G-o-F dla F ² :	0.803
Czynnik rozbieżności R [I>2sigma(I)]:	R1 = 0.0289, wR2 = 0.0536
Czynnik rozbieżności R (wszystkie dane):	R1 = 0.0530, wR2 = 0.0559
Reszkowe ρ _{max} i ρ _{min} :	0.204 and -0.220 eÅ ⁻³
^a Monokryształ otrzymałem przez powolną dyfuzję eteru dietylowego do roztworu receptora 1 w DCM w obecności chlorku TBA.	

Tabela 5.67. Dane krystalograficzne dla struktury 2*TBACl.^a	
Numer CCDC:	1587473
Wzór empiryczny:	C ₄₆ H ₆₄ ClN ₅ O ₄
Masa cząsteczkowa:	786.47 g/mol
Temperatura:	100(2) K
Długość fali:	0.71073 Å
Układ krystalograficzny, grupa przestrzenna:	Monoclinic, P 1 21/c 1
Parametry komórki elementarnej:	a = 17.0739(13) Å α = 90° b = 14.6124(11) Å β = 114.060(2)° c = 18.6797(14) Å γ = 90°
Objętość komórki:	4255.5(6) Å ³
Z	4
Gęstość kryształu:	1.228 g/cm ³
Współczynnik absorpcji:	0.139 mm ⁻¹
F(000):	1696
Wymiary kryształu:	0.220 x 0.357 x 0.644 mm
Zakres kątowy θ:	1.31 to 25.05°
Zakres indeksów:	-20<=h<=20, -17<=k<=17, -22<=l<=22
Liczba refleksów (wszystkie / niezależne):	64955
Kompletność do kąta theta:	100.0%
Poprawka na absorpcję:	multi-scan
Transmisja (min. / maks.):	0.9700 and 0.9160
Metoda udokładnienia:	Full-matrix least-squares on F ²
Dane/węzły/parametry:	7551 / 14 / 592
Parametr G-o-F dla F ² :	1.105
Czynnik rozbieżności R [$I > 2\sigma(I)$]:	R1 = 0.0513, wR2 = 0.1178
Czynnik rozbieżności R (wszystkie dane):	R1 = 0.0699, wR2 = 0.1362
Resztkowe p _{max} i p _{min} :	0.497 and -0.250 eÅ ⁻³
^a Monokryształ otrzymałem przez powolną dyfuzję eteru dietylowego do roztworu receptora 2 w 1,2-dichloroetanie w obecności chlorku TBA.	

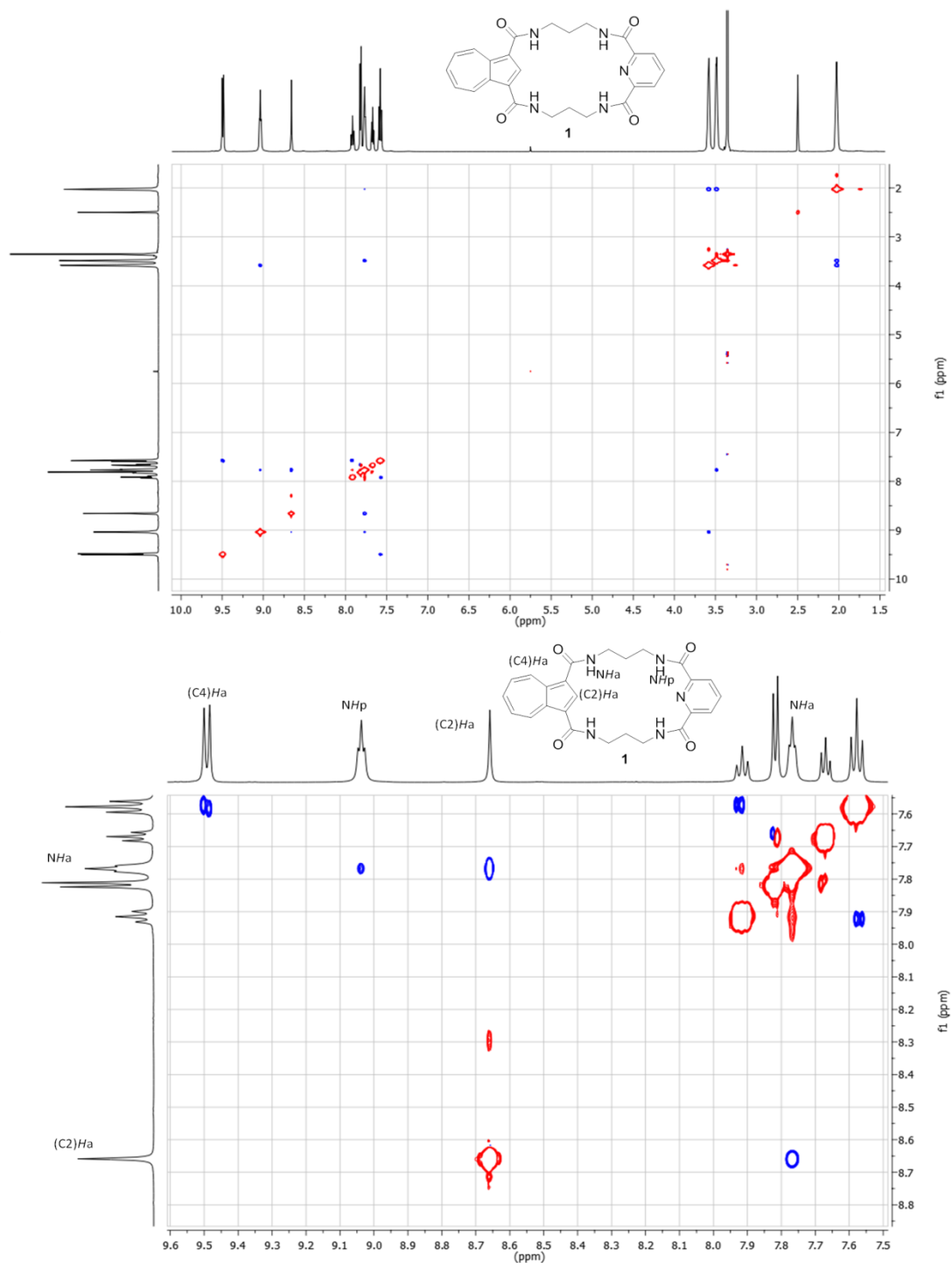
Tabela 5.68. Dane krystalograficzne dla struktury 5*TBACl*H₂O.^a	
Numer CCDC:	1587474
Wzór empiryczny:	C ₅₇ H _{98,47} Cl ₂ N ₇ O _{5,03}
Masa cząsteczkowa:	1033.31 g/mol
Temperatura:	100(2) K
Długość fali:	0.71073 Å
Układ krystalograficzny, grupa przestrzenna:	Monoclinic, I 1 2/a 1
Parametry komórki elementarnej:	a = 35.837(3) Å α = 90° b = 9.6177(8) Å β = 115.605(2)° c = 37.936(4) Å γ = 90°
Objętość komórki:	11791.3(19) Å ³
Z	8
Gęstość kryształu:	1.164 g/cm ³
Współczynnik absorpcji:	0.161 mm ⁻¹
F(000):	4510
Wymiary kryształu:	0.087 x 0.120 x 0.433 mm
Zakres kątowy θ:	2.16 to 25.05°
Zakres indeksów:	-42<=h<=42, -11<=k<=11, -45<=l<=45
Liczba refleksów (wszystkie / niezależne):	73307
Kompletność do kąta theta:	100.0%
Poprawka na absorpcję:	multi-scan
Transmisja (min. / maks.):	0.9860 and 0.9340
Metoda udokładnienia:	Full-matrix least-squares on F ²
Dane/węzły/parametry:	10439 / 16 / 750
Parametr G-o-F dla F ² :	1.041
Czynnik rozbieżności R [$I > 2\sigma(I)$]:	R1 = 0.0447, wR2 = 0.0949
Czynnik rozbieżności R (wszystkie dane):	R1 = 0.0669, wR2 = 0.1064
Resztkowe p _{max} i p _{min} :	0.353 and -0.275 eÅ ⁻³
^a Monokryształ otrzymałem przez powolną dyfuzję eteru dietylowego do roztworu receptora 5 w DCM w obecności chlorku TBA.	

Tabela 5.69. Dane krystalograficzne dla struktury 5*TBACl.^a	
Numer CCDC:	1587475
Wzór empiryczny:	C ₈₂ H ₁₂₂ Cl ₂ N ₁₂ O ₈
Masa cząsteczkowa:	1474.81
Temperatura:	100(2) K
Długość fali:	0.71073 Å
Układ krystalograficzny, grupa przestrzenna:	monoclinic, C 1 c 1
Parametry komórki elementarnej:	a = 9.5108(10) Å α = 90° b = 23.808(2) Å β = 91.109(2)° c = 35.050(4) Å γ = 90°
Objętość komórki:	7935.0(14) Å ³
Z	4
Gęstość kryształu:	1.235 g/cm ³
Współczynnik absorpcji:	0.145 mm ⁻¹
F(000):	3184
Wymiary kryształu:	0.292 x 0.376 x 0.486 mm
Zakres kątowy θ:	2.92 to 25.05°
Zakres indeksów:	-11 ≤ h ≤ 11, -28 ≤ k ≤ 28, -41 ≤ l ≤ 41
Liczba refleksów (wszystkie / niezależne):	66516
Kompletność do kąta theta:	99.8%
Poprawka na absorpcję:	multi-scan
Transmisja (min. / maks.):	0.9590 and 0.9330
Metoda udokładnienia:	Full-matrix least-squares on F ²
Dane/węzły/parametry:	14034 / 6 / 1006
Parametr G-o-F dla F ² :	1.084
Czynnik rozbieżności R [I > 2σ(I)]:	R1 = 0.0261, wR2 = 0.0648
Czynnik rozbieżności R (wszystkie dane):	R1 = 0.0270, wR2 = 0.0655
Reszkowe p _{max} i p _{min} :	0.223 and -0.211 eÅ ⁻³
^a Monokryształ otrzymałem przez powolną dyfuzję eteru dietylowego do roztworu receptora 5 w DCM w obecności chlorku TBA.	

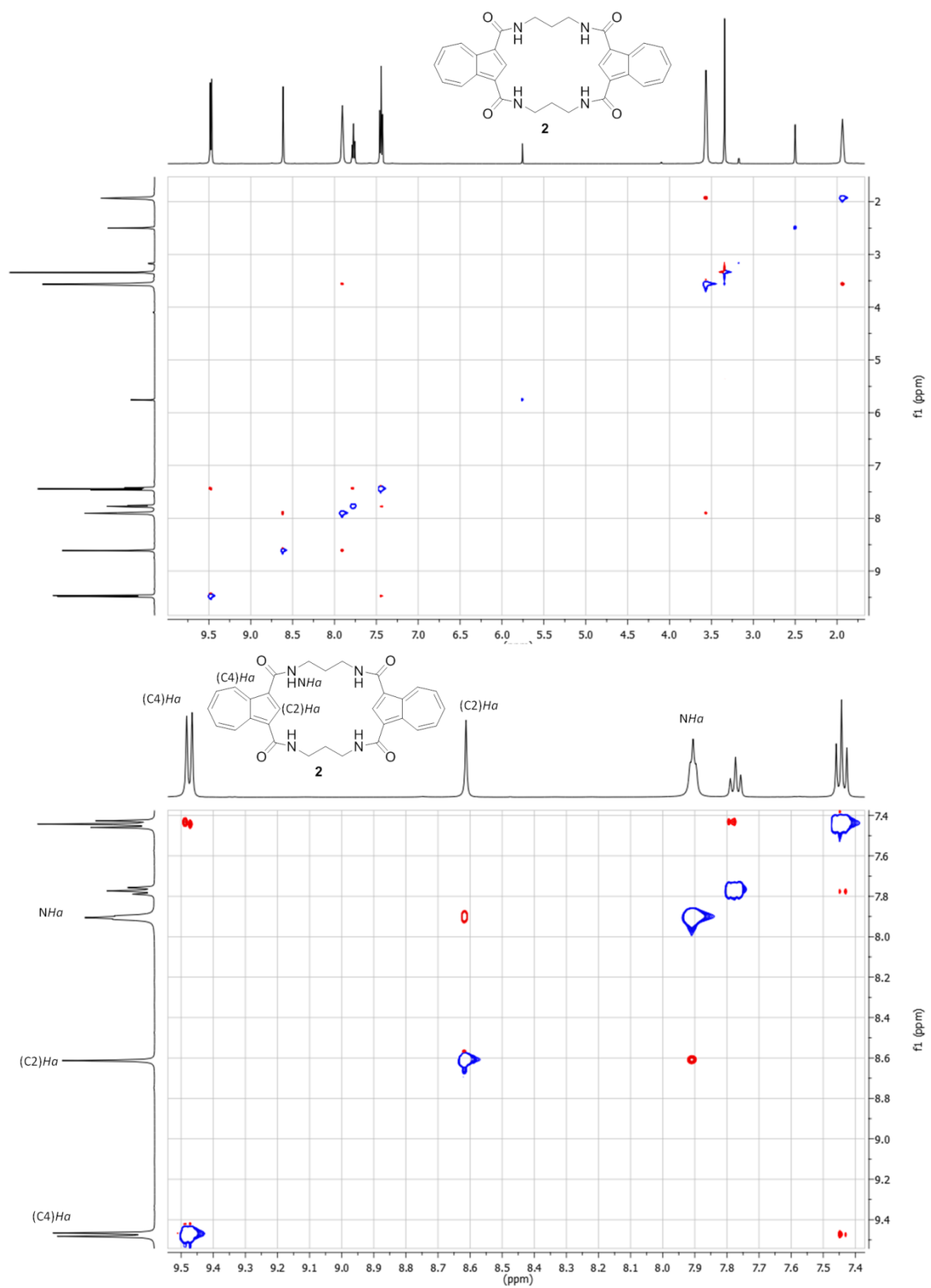
Tabela 5.70. Dane krystalograficzne dla struktury 6*TBACl*CH₂Cl₂.^a	
Numer CCDC:	1587477
Wzór empiryczny:	C ₄₇ H ₆₆ Cl ₃ N ₅ O ₄
Masa cząsteczkowa:	871.39
Temperatura:	100(2) K
Długość fali:	0.71073 Å
Układ krystalograficzny, grupa przestrzenna:	Triclinic, P-1
Parametry komórki elementarnej:	a = 12.6988(15) Å α = 62.690(3)° b = 14.0584(16) Å β = 79.924(3)° c = 15.0193(17) Å γ = 83.477(3)°
Objętość komórki:	2344.0(5) Å ³
Z	2
Gęstość kryształu:	1.235 g/cm ³
Współczynnik absorpcji:	0.243 mm ⁻¹
F(000):	932
Wymiary kryształu:	0.058 x 0.182 x 0.463 mm
Zakres kątowy θ:	2.92 to 25.05°
Zakres indeksów:	-15 ≤ h ≤ 15, -16 ≤ k ≤ 16, -17 ≤ l ≤ 17
Liczba refleksów (wszystkie / niezależne):	46767
Kompletność do kąta theta:	99.60%
Poprawka na absorpcję:	multi-scan
Transmisja (min. / maks.):	0.9860 and 0.8960
Metoda udokładnienia:	Full-matrix least-squares on F ²
Dane/węzły/parametry:	8260 / 0 / 553
Parametr G-o-F dla F ² :	1.168
Czynnik rozbieżności R [I > 2σ(I)]:	0.001
Czynnik rozbieżności R (wszystkie dane):	R1 = 0.0440, wR2 = 0.1093 R1 = 0.0502, wR2 = 0.1124
Reszkowe p _{max} i p _{min} :	0.375 and -0.339 eÅ ⁻³
^a Monokryształ otrzymałem przez powolną dyfuzję eteru dietylowego do roztworu receptora 6 w DCM w obecności chlorku TBA.	

5.5 Pomiary ROESY NMR

Przedstawione poniżej fragmenty widm ROESY ukazują sprzężenia przez przestrzeń odpowiednich sygnałów Receptorów **1** i **2** potwierdzających przyjmowanie przez nie preorganizowanych konformacji z jednostkami-1,3-diamidowymi w konformacjach *syn-syn*.



Rysunek 5.4 Widmo ROESY (600 MHz) receptora **1** w $[D_6]DMSO$.



Rysunek 5.5 Widmo ROESY (600 MHz) receptora 2 w $[D_6]DMSO$.

6. Cytowana literatura

- [1] A. Bianchi, K. Bowman-James, E. García-España, Eds. , *Supramolecular Chemistry of Anions*, Wiley-VCH, New York, **1997**.
- [2] J. L. Sessler, P. A. Gale, W. S. Cho, *Anion Receptor Chemistry*, Royal Society Of Chemistry, Cambridge, **2006**.
- [3] J. L. Steed, Jonathan W. ; Atwood, *Supramolecular Chemistry*, Wiley, **2009**.
- [4] V. Amendola, L. Fabbrizzi, L. Mosca, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 3889.
- [5] P. A. Gale, T. Gunnlaugsson, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 3595–3596.
- [6] P. A. Gale, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 480–520.
- [7] S. Kubik, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 3648–3663.
- [8] P. Dydio, D. Lichosyt, J. Jurczak, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 2971.
- [9] P. A. Gale, S. E. García-Garrido, J. Garric, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 151–190.
- [10] P. A. Gale, T. Gunnlaugsson, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 3595–3596.
- [11] A. E. Hargrove, S. Nieto, T. Zhang, J. L. Sessler, E. V. Anslyn, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 6603–6782.
- [12] A. J. Hutchison, *Kidney Int.* **2009**, *75*, 906–914.
- [13] P. Dydio, W. I. Dzik, M. Lutz, B. de Bruin, J. N. H. Reek, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2011**, *50*, 396–400.
- [14] P. Dydio, Ch. Rubay, T. Gadzikwa, M. Lutz, J. N. H. Reek, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 17176–17179.
- [15] P. Dydio, J. N. H. Reek, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2013**, *52*, 3878–3882.
- [16] R. Quesada, P. A. Gale, R. Pérez-Tomás, R. Quesada, *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 2801–2813.
- [17] P. A. Gale, **2011**, *44*.
- [18] M. Klingenberg, *Biochim. Biophys. Acta - Biomembr.* **2008**, *1778*, 1978–2021.
- [19] K. Choi, A. D. Hamilton, *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *240*, 101–110.
- [20] L. Qin, A. Hartley, P. Turner, R. B. P. Elmes, K. A. Jolliffe, *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 4563–4572.
- [21] Y. Li, A. H. Flood, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2008**, *47*, 2649–2652.
- [22] Z.-B. Li, J. Lin, H.-C. Zhang, M. Sabat, M. Hyacinth, L. Pu, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6284–6293.
- [23] M. J. Chmielewski, J. Jurczak, *Chem. - A Eur. J.* **2005**, *11*, 6080–6094.
- [24] M. J. Chmielewski, J. Jurczak, *Chem. - A Eur. J.* **2006**, *12*, 7652–7667.
- [25] S. Kubik, R. Kirchner, D. Nolting, J. Seidel, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12752–12760.
- [26] S. Kubik, R. Goddard, R. Kirchner, D. Nolting, J. Seidel, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2001**, *40*, 2648–2651.
- [27] C. Caltagirone, P. A. Gale, J. R. Hiscock, S. J. Brooks, M. B. Hursthouse, M. E. Light, *Chem. Commun.* **2008**, 3007–3009.
- [28] Y. Liu, A. Sengupta, K. Raghavachari, A. H. Flood, *Chem* **2017**, *3*, 411–427.

- [29] J. Jurczak, M. J. Chmielewski, P. Dydio, D. Lichosyt, F. Ulatowski, T. Zieliński, *Pure Appl. Chem.* **2011**, *83*, 1543-1554.
- [30] P. Dydio, D. Lichosyt, T. Zieliński, J. Jurczak, *Chem. - A Eur. J.* **2012**, *18*, 13686–13701.
- [31] T. Zieliński, J. Jurczak, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 4081–4089.
- [32] P. Dydio, T. Zieliński, J. Jurczak, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1525–1530.
- [33] A. Szumna, Praca Doktorska, Instytut Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk, **2001**.
- [34] M. J. Chmielewski, Praca Doktorska, Instytut Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk, **2003**.
- [35] T. Zieliński, Praca Doktorska, Instytut Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk, **2006**.
- [36] M. Pawlak, Praca Doktorska, Instytut Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk, **2007**.
- [37] A. Sobczuk, Praca Doktorska, Instytut Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk, **2008**.
- [38] K. Dąbrowa, Praca Doktorska, Instytut Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk, **2013**.
- [39] F. Ulatowski, Praca Doktorska, Instytut Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk, **2013**.
- [40] A. Sadowska-Kuzioła, Praca Doktorska, Wydział Chemii Uniwersytetu Warszawskiego, **2017**.
- [41] J. M. Granda, Praca Doktorska, Instytut Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk, **2014**.
- [42] T. Zieliński, M. Kędziołek, J. Jurczak, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6231–6234.
- [43] T. Zieliński, M. Kędziołek, J. Jurczak, *Chem. - A Eur. J.* **2008**, *14*, 838–846.
- [44] K. Worm, F. P. Schmidtchen, A. Schier, A. Schäfer, M. Hesse, *Angew. Chemie Int. Ed.* **1994**, *33*, 327–329.
- [45] F. P. Schmidtchen, *Angew. Chemie Int. Ed.* **1977**, *16*, 720–721.
- [46] B. L. Schottel, H. T. Chifotides, K. R. Dunbar, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 68–83.
- [47] M. Mascal, I. Yakovlev, E. B. Nikitin, J. C. Fettinger, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2007**, *46*, 8782–8784.
- [48] H. E. Katz, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1420–1421.
- [49] Y. Inoue, T. Hakushi, Y. Liu, L. Tong, B. Shen, D. Jin, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 475–481.
- [50] J. W. Steed, R. K. Juneja, J. L. Atwood, *Angew. Chemie Int. Ed.* **1995**, *33*, 2456–2457.
- [51] S. O. Kang, M. A. Hossain, K. Bowman-James, *Coord. Chem. Rev.* **2006**, *250*, 3038–3052.
- [52] P. A. Gale, *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 465.
- [53] S. O. Kang, R. A. Begum, K. Bowman-James, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 7882.
- [54] C. R. Bondy, S. J. Loeb, *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *240*, 77–99.
- [55] K. Dąbrowa, F. Ulatowski, D. Lichosyt, J. Jurczak, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 5927–5943.
- [56] M. B. Smith, J. March, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 6th Edition*, Wiley, **2006**.
- [57] J. F. Hartwig, *Organotransition Metal Chemistry : From Bonding to Catalysis*, University Science Books, **2010**.
- [58] R. L. P. Adams, J. T. Knowler, D. P. Leader, *The Biochemistry of the Nucleic Acids*, Springer Netherlands, Dordrecht, **1986**.
- [59] K. A. Hruska, S. Mathew, R. Lund, P. Qiu, R. Pratt, *Kidney Int.* **2008**, *74*, 148–157.
- [60] C. F. Mason, *Biology of Freshwater Pollution*, Prentice Hall, **2002**.
- [61] M. P. Platre, Y. Jaillais, *Plant Signal. Behav.* **2017**, *12*, e1282022.
- [62] F. Ulatowski, K. Dąbrowa, T. Bałakier, J. Jurczak, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 1746–1756.

- [63] A. Accardi, A. Picollo, *Biochim. Biophys. Acta - Biomembr.* **2010**, 1798, 1457–1464.
- [64] R. Planells-Cases, T. J. Jentsch, *Biochim. Biophys. Acta - Mol. Basis Dis.* **2009**, 1792, 173–189.
- [65] F. Hofmeister, *Arch. für Exp. Pathol. und Pharmakologie* **1888**, 24, 247–260.
- [66] R. Custelcean, B. A. Moyer, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, 2007, 1313–1313.
- [67] A. Salis, B. W. Ninham, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, 43, 7358–7377.
- [68] S. J. Pike, J. J. Hutchinson, C. A. Hunter, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 6700–6706.
- [69] D. E. Gross, V. Mikkilineni, V. M. Lynch, J. L. Sessler, *Supramol. Chem.* **2010**, 22, 135–141.
- [70] T. Zieliński, P. Dydio, J. Jurczak, *Tetrahedron* **2008**, 64, 568–574.
- [71] P. A. Gale, *Chem. Commun.* **2008**, 4525–4540.
- [72] M. J. Chmielewski, M. Charon, J. Jurczak, *Org. Lett.* **2004**, 6, 3501–3504.
- [73] S. Camiolo, P. A. Gale, M. B. Hursthouse, M. E. Light, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 6995–6996.
- [74] P. A. Gale, S. Camiolo, C. P. Chapman, M. E. Light, M. B. Hursthouse, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 5095–5097.
- [75] Y. Marcus, *J. Chem. Soc., Faraday Trans.* **1991**, 87, 2995–2999.
- [76] J. Jurczak, M. J. Chmielewski, P. Dydio, D. Lichosyt, F. Ulatowski, T. Zieliński, *Pure Appl. Chem.* **2011**, 83, 1543–1554.
- [77] A. Szumna, J. Jurczak, *European J. Org. Chem.* **2001**, 2001, 4031–4039.
- [78] A. H. Flood, *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, 12, 611–627.
- [79] V. Martí-Centelles, M. D. Pandey, M. I. Burguete, S. V. Luis, *Chem. Rev.* **2015**, 115, 8736–8834.
- [80] F. Diederich, P. J. Stang, R. R. (Rik R. . Tykwinski, Wiley InterScience (Online service), *Modern Supramolecular Chemistry : Strategies for Macrocyclic Synthesis*, **n.d.**
- [81] J. Jurczak, P. Dydio, P. Stepniak, T. Zielinski, *RSC Adv.* **2016**, 6, 41568–41571.
- [82] S. O. Kang, R. A. Begum, K. Bowman-James, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2006**, 45, 7882–7894.
- [83] M. Chmielewski, J. Jurczak, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 6007–6010.
- [84] M. J. Chmielewski, A. Szumna, J. Jurczak, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 8699–8703.
- [85] M. J. Chmielewski, J. Jurczak, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 3085–3088.
- [86] A. Hossain, S. O. Kang, D. Powell, K. Bowman-James, *Inorg. Chem.* **2003**, 42, 1397–1399.
- [87] A. Hossain, J. M. Llinares, D. Powell, K. Bowman-James, *Inorg. Chem.* **2001**, 40, 2936–2937.
- [88] I. V. Korendovych, M. Cho, O. V. Makhlynets, P. L. Butler, R. J. Staples, E. V. Rybak-Akimova, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 4771–4782.
- [89] G. V. Kolesnikov, K. E. German, G. Kirakosyan, I. G. Tananaev, Y. A. Ustynyuk, V. N. Khrustalev, E. A. Katayev, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 7358–64.
- [90] J. L. Sessler, E. Katayev, G. D. Pantos, Y. A. Ustynyuk, *Chem. Commun.* **2004**, 0, 1276–1277.
- [91] J. L. Sessler, E. Katayev, G. Dan Pantos, P. Scherbakov, M. D. Reshetova, V. N. Khrustalev, V. M. Lynch, Y. A. Ustynyuk, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 11442–11446.
- [92] F. Sommer, S. Kubik, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12, 8851–8860.
- [93] Y. Inoue, T. Kanbara, T. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 5167–5169.
- [94] R. Dutzler, E. B. Campbell, M. Cadene, B. T. Chait, R. MacKinnon, *Nature* **2002**, 415, 287–294.
- [95] K. Dąbrowa, M. Pawlak, P. Duszewski, J. Jurczak, *Org. Lett.* **2012**, 14, 6298–6301.
- [96] K. Dąbrowa, M. Ceborska, J. Jurczak, *Cryst. Growth Des.* **2014**, 14, 4906–4910.

- [97] K. Dąbrowa, P. Niedbała, M. Majdecki, P. Duszewski, J. Jurczak, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4774–4777.
- [98] K. Dąbrowa, M. Ceborska, M. Pawlak, J. Jurczak, *Cryst. Growth Des.* **2017**, *17*, 701–710.
- [99] A. P. Bisson, V. M. Lynch, M.-K. C. Monahan, E. V. Anslyn, *Angew. Chemie, Int. Ed.* **1997**, *36*, 2340–2342.
- [100] S. O. Kang, J. M. Llinares, D. Powell, D. VanderVelde, K. Bowman-James, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10152–10153.
- [101] M. A. Hossain, S. O. Kang, J. M. Llinares, D. Powell, K. Bowman-James, *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 5043–5045.
- [102] S. O. Kang, D. Powell, K. Bowman-James, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13478–13479.
- [103] S. O. Kang, J. M. Llinares, V. W. Day, K. Bowman-James, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 3980.
- [104] Q.-Q. Wang, R. A. Begum, V. W. Day, K. Bowman-James, *Polyhedron* **2013**, *52*, 515–523.
- [105] Q.-Q. Wang, V. W. Day, K. Bowman-James, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2012**, *51*, 2119–2123.
- [106] C. A. Ilioudis, K. S. B. Hancock, D. G. Georganopoulou, J. W. Steed, *New J. Chem.* **2000**, *24*, 787–798.
- [107] N. Busschaert, C. Caltagirone, W. Van Rossom, P. A. Gale, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 8038–8155.
- [108] J. Y. C. Lim, T. Bunchuay, P. D. Beer, *Chem. - A Eur. J.* **2017**, *23*, 4700–4707.
- [109] A. H. Flood, *Beilstein J. Org. Chem* **2016**, *12*, 611–627.
- [110] K. Kavallieratos, S. R. De Gala, D. J. Austin, R. H. Crabtree, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2325–2326.
- [111] K. Kavallieratos, C. M. Bertao, R. H. Crabtree, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1675–1683.
- [112] D. Lichosyt, P. Dydio, J. Jurczak, *Chem. - A Eur. J.* **2016**, *22*, 17673–17680.
- [113] R. Knorr, A. Trzeciak, W. Bannwarth, D. Gillessen, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1927–1930.
- [114] W. L. F. Armarego, C. L. L. Chai, *Purification of Laboratory Chemicals*, Butterworth-Heinemann, **2003**.
- [115] L. J. Mathias, C. G. Overberger, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1701–1703.
- [116] C. Jutz, E. Schweiger, H. -G Löbering, A. Kraatz, W. Kosbahn, *Chem. Ber.* **1974**, *107*, 2956–2975.
- [117] G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr. Sect. A Found. Crystallogr.* **2008**, *64*, 112–122.
- [118] A. J. C. Wilson, V. Geist, *Cryst. Res. Technol.* **1993**, *28*, 110–110.



B. Org. 401/18

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.401/18



30000000132405