



IChF

Instytut Chemii Fizycznej PAN

**Makrocycliczne związki jonowe o strukturze filarowej –
synteza, właściwości kompleksujące i katalityczne**

Sandra Kosiorek

Promotor: dr hab. Volodymyr Sashuk, prof. IChF PAN

Rozprawa została wykonana w ramach Międzynarodowych Studiów
Doktoranckich

Instytutu Chemii Fizycznej Polskiej Akademii Nauk

ul. Kasprzaka 44/52, 01-224 Warszawa

Warszawa, kwiecień 2022

Praca doktorska została wykonana w ramach grantu:

OPUS UMO-2016/23/B/ST5/02937



W tym miejscu składam podziękowania wszystkim tym, którzy w jakiś sposób przyczynili się do powstania niniejszej rozprawy i bez których nie byłoby to możliwe:

W pierwszej kolejności chciałabym podziękować **dr hab. prof. IChF Volodymyrowi Sashukowi** za szansę jaką była praca w Jego zespole, fascynujący temat badań a przede wszystkim okazane wsparcie i morze cierpliwości.

Dziękuję **prof. Agnieszce Szumnej** i **Tomaszowi Boinskiemu** za wsparcie merytoryczne przy projekcie dotyczącym syntezy i badania właściwości pillar[4]pirydyny oraz **Markowi Szymańskiemu** za obliczenia DFT do tegoż projektu.

Serdeczne podziękowania kieruję w stronę **dr Oksany Danylyuk** za wszystkie wykonane pomiary rentgenowskie oraz analizę otrzymanych wyników.

Na szczególne uznanie zasługuje były student Naszego zespołu **Bartłomiej Rosa**, który jako pierwszy wyizolował pillar[4]pirydynę.

Dziękuję również **Helenie Butkiewicz** za wspólnie spędzony czas zarówno przy projekcie dotyczącym pillar[6]pirydyny jak i po godzinach.

Nazarowi Rad za sfinalizowanie projektu supramolekularnej katalizy z udziałem pillar[n]arenów podczas gdy przebywałam na urlopie macierzyńskim.

Grzegorzowi Sobczakowi za przepiękny projekt okładki do *Chemical Communications* a przede wszystkim za te wszystkie wspólnie spędzone lata zarówno w laboratorium jak i poza nim.

Wszystkim byłym i obecnym członkom Zespołu 7

Michalinie, Bartkowi, Tomaszowi oraz **ś.p. prof. Marcinowi Fiałkowskiemu** z zaprzyjaźnionego zespołu 12

oraz

Michałowi Michalakowi z Zespołu V IChO PAN za nieliczone ilości pożyczonych odczynników.

Niniejszą pracę dedykuję moim trzem muszkietierom
– dzieciom Franiowi i Leo oraz mężowi Radkowi.

Streszczenie

Główną koncepcją prezentowanej rozprawy była próba otrzymania nowych permanentnie jonowych związków makrocyklicznych o strukturze filarowej złożonych z jednostek pirydynowych oraz zbadanie ich właściwości w tym zdolności do tworzenia supramolekularnych kompleksów. Ponadto celem pracy było również poszerzenie dostępnej wiedzy na temat innych naładowanych makrocykli posiadających filarową budowę przestrzenną – karboksylowanych pillar[*n*]arenów.

Pierwsza część pracy została poświęcona właśnie pillar[*n*]arenom. Zaprezentowano rezultaty badań dotyczących właściwości katalitycznych karboksylowanych pillar[5]- oraz pillar[6]arenu w reakcji hydrolizy wybranych pochodnych hydrazonu benzaldehydu. Postulowany mechanizm katalizy przypomina cykl katalityczny reakcji enzymatycznej, w którym to pillar[5,6]aren odgrywa rolę enzymu. Jego katalityczne działanie polega na kompleksowaniu molekuł substratu, dzięki czemu przyjmują one określoną orientację przestrzenną ułatwiającą przebieg reakcji hydrolizy.

W drugiej części rozprawy zaprezentowano nową klasę kationowych związków makrocyklicznych o strukturze filarowej – pillar[*n*]pirydyn. Związki te zbudowane są z pierścieni pirydynowych połączonych mostkami metylenowymi pomiędzy atomem azotu a atomem węgla w pozycji *para*. Do omawianej grupy permanentnie jonowych makrocykli zaliczamy złożoną z czterech podjednostek pillar[4]pirydynę oraz jej sześcioczłonowy analog pillar[6]pirydynę. Pillar[4]pirydyna swoim kształtem przypomina kwadratowe pudełko i jest najbardziej kompaktową molekułą wśród znanych naładowanych związków makrocyklicznych. Pillar[6]pirydyna posiada filarową strukturę oraz makrocykliczny pierścień o kształcie sześciokąta. Obydwa związki posiadają ubogą w elektrony lukę makrocykliczną co czyni je odpowiednimi receptorami dla anionów bądź molekuł bogatych w elektrony. W omawianej rozprawie przedstawiono syntezę pillar[*n*]pirydyn, badania strukturalne oraz badania ich zdolności do tworzenia kompleksów typu gospodarz – gość z ujemnie naładowanymi molekułami.

Abstract

The main concept of the presented doctoral dissertation was an attempt to obtain new permanently ionic macrocyclic compounds with a pillar shape composed of pyridinium units and to study their properties, including the ability to create supramolecular complexes. In addition, the aim of the study was also to expand the available knowledge on other charged macrocycles having a pillar structure - carboxylated pillar[*n*]arenes.

The first part of the work is devoted to pillar[*n*]arenes. The results of research on the catalytic properties of carboxylated pillar[5]- and pillar[6]arene in the hydrolysis reaction of selected derivatives of benzaldehyde hydrazone are presented. The postulated mechanism of catalysis resembles the catalytic cycle of an enzymatic reaction in which the pillar[5,6]arene plays the role of the enzyme. Its catalytic action consists in the complexation of the substrate molecules, thanks to which substrate has a proper spatial orientation, which facilitates the hydrolysis reaction to occur.

The second part of the dissertation presents a new class of cationic macrocyclic compounds with a pillar structure - pillar[*n*]pyridiniums. These compounds are composed of pyridinium units linked by methylene bridges between the nitrogen and *para* carbon atom. The group of permanently ionic macrocycles under discussion includes macrocycle composed of four subunits - pillar[4]pyridinium, and its six-membered analog - pillar[6]pyridinium. Structure of pillar[4]pyridinium resembles a square shaped box and is the most compact molecule among the known charged macrocycles. Pillar[6]pyridinium possesses a pillar structure and a hexagonal macrocyclic ring. Both compounds have an electron-deficient inner cavity, which makes them suitable receptors for anions or electron-rich molecules. This doctoral thesis presents the synthesis of pillar[*n*]pyridiniums, structural studies and research on their ability to form host-guest complexes with negatively charged molecules.

Część wyników przedstawionych w niniejszej rozprawie ukazała się w formie publikacji:

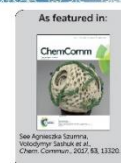
- 1) Sandra Kosiorek, Bartłomiej Rosa, Tomasz Boinski, Helena Butkiewicz, Marek P. Szymański, Oksana Danylyuk, Agnieszka Szumna, Volodymyr Sashuk, *Pillar[4]pyridinium: a square-shaped molecular box*, *Chem. Commun.*, **2017**, 53, 13320 – 13323
- 2) Sandra Kosiorek, Helena Butkiewicz, Oksana Danylyuk, Volodymyr Sashuk, *Pillar[6]pyridinium: a hexagonally shaped molecular box that selectively recognizes multicharged anionic species*, *Chem. Commun.*, **2018**, 54, 6316 - 6319
- 3) Sandra Kosiorek, Nazar Rad, Volodymyr Sashuk, *Supramolecular Catalysis by Carboxylated Pillar[n]arenes*, *ChemCatChem*, **2020**, 12, 2776 - 2782

Wyróżnienia publikacji:

- 1) Publikacja w *Chemical Communications* „*Pillar[4]pyridinium: a square-shaped molecular box*” została wyróżniona okładką.



Showcasing research from the group of Professor Volodymyr Sashuk, Institute of Physical Chemistry, Polish Academy of Sciences, Warsaw, Poland.
Pillar[4]pyridinium: a square-shaped molecular box
The paper describes the synthesis and physicochemical properties of the first member of a new family of macrocyclic - pillar[4]pyridines. It is a cyclic tetramer with a highly symmetric, coarcted structure and a donor-acceptor cavity that recognizes fluorescein in water.



See Agnieszka Szumna, Volodymyr Sashuk et al., *Chem. Commun.*, 2017, 53, 13320.

- 2) W 2017 roku na łamach *Chemistry World* ukazał się artykuł o pillar[4]pirydynie – „*Molecular box treats chemists to a strained surprise*”.



rsc.li/chemcomm

- 3) Artykuł „*Supramolecular Catalysis by Carboxylated Pillar[n]arenes*” w *ChemCatChem* jest częścią specjalnej kolekcji *Catalysis in Confined Spaces*.

Wyniki przedstawione w niniejszej rozprawie były prezentowane na konferencjach międzynarodowych:

- 1) Chemistry Beyond Nature 2018 (CBN2018), 21 – 22 czerwiec 2018, Poznań, Polska *Pillar[n]pyridiniums: a new family of electrically-charged macrocyclic hosts* - prezentacja ustna
- 2) International Symposium on Macrocyclic and Supramolecular Chemistry 2018 (ISMSC2018), 08 – 13 lipiec 2018, Quebec City, Kanada
Pillar[n]pyridiniums: a new family of electrically-charged macrocyclic hosts - poster

Lista publikacji nie będących przedmiotem rozprawy doktorskiej:

- 1) H. Butkiewicz, S. Kosiorek, O. Danylyuk, V. Sashuk, *Structural studies of the host–guest complexes of carboxylated pillar[n]arenes*, *Acta Crystallographica Section A: Foundations and Advances*, **2019**, 75, 560
- 2) O. Danylyuk, B. Rosa, H. Butkiewicz, S. Kosiorek, T. Boinski, A. Szumna, V. Sashuk, *Crystal structure and self-assembly of pillar[n]pyridiniums*, *Acta Crystallographica Section A: Foundations and Advances*, **2019**, 75, 569
- 3) H. Butkiewicz, S. Kosiorek, V. Sashuk, O. Danylyuk, *Unveiling the structural features of the host–guest complexes of carboxylated pillar[5]arene with viologen derivatives*, *CrystEngComm*, **2021**, 23, 1075 – 1082
- 4) M. Z. Wiloch, E. Kuna, S. Kosiorek, V. Sashuk, M. Jönsson-Niedziółka, *Spectroelectrochemical Behaviour of 1,4-Dimethoxypillar[5]arene (P5A) and its Monomer in Different Organic Solvents*, *ChemElectroChem*, **2021**, 8, 1507 – 1515
- 5) H. Butkiewicz, S. Kosiorek, V. Sashuk, O. Danylyuk, *How guest molecules affect the self-assembly of carboxylated pillar[5]arene in its complexes*, *Acta Crystallographica Section A: Foundations and Advances*, **2021**, 77, 1195
- 6) K. Kravets, M. Kravets, H. Butkiewicz, S. Kosiorek, V. Sashuk, O. Danylyuk, *Electrostatic co-assembly of pillar[n]pyridiniums and calix[4]arene in aqueous media*, *CrystEngComm*, **2022**, 24, 2213 – 2216
- 7) H. Butkiewicz, S. Kosiorek, V. Sashuk, M. Zimnicka, O. Danylyuk, *Inclusion of Pentamidine in Carboxylated Pillar[5]arene: Late Sequential Crystallization and Diversity of Host–Guest Interactions*, *Cryst. Growth Des.*, **2022**, DOI: 10.1021/acs.cgd.1c01201

Wykaz stosowanych skrótów

AcOH	kwasy octowe
AcONa	octan sodu
DBU	1,8-diazabicyklo[5.4.0]undek-7-en
DCE	1,2-dichloroetan
DMF	<i>N,N</i> -dimetyloformamid
DMSO	dimetylosulfotlenek
DSS	3-(trimetylosilylo)propano-1-sulfonian sodu
ESI	elektrozpylanie
Et₃N	trietyloamina
HRMS	wysokorozdzielcza spektrometria mas
NaNTf₂	sól sodowa bis(trifluorometylosulfonylo)imidu
NMR	spektroskopia magnetycznego rezonansu jądrowego
TBAF	fluorek tetra- <i>n</i> -butyloamoniowy
TFA	kwasy trifluoroctowe
THF	tetrahydrofuran
TLC	chromatografia cienkowarstwowa
TRIS	2-amino-2-(hydroksymetylo)-1,3- propandiol
UV - Vis	promieniowanie elektromagnetyczne z zakresu ultrafioletowego i widzialnego

Spis treści

Rozdział I. Założenia i cel pracy	17
Rozdział II. Wstęp literaturowy	19
2.1 Jonowe związki makrocykliczne	19
2.2 Jonowe związki makrocykliczne otrzymane ze związków obojętnych	19
2.2.1 Kaliks[n]areny	19
2.2.2 Pillar[n]areny	30
2.3 Związki makrocykliczne permanentnie jonowe	48
2.3.1 Blue box.....	48
2.3.2 Inne jonowe cyklofany	57
2.3.3 Kaliks[n]pirydyna i kaliks[n]imidazol.....	63
Rozdział III. Wyniki własne i ich analiza	68
3.1 Wprowadzenie	68
3.2 Pillar[n]areny	69
3.2.1 Projektowanie układu modelowego do badania właściwości katalitycznych pillar[n]arenów	69
3.2.2 Synteza rozpuszczalnych w wodzie karboksylowanych pillar[n]arenów.....	71
3.2.3 Synteza pochodnych hydrazonu	75
3.2.4 Badanie zdolności katalitycznej wybranych pillar[n]arenów	77
3.2.5 Podsumowanie i wnioski	99
3.3 Pillar[n]pirydyny.....	100
3.3.1 Synteza nowych kationowych związków makrocyklicznych.....	100
3.3.2 Badanie stabilności pillar[4]pirydyny.....	102
3.3.3 Analiza strukturalna pillar[n]pirydyn	106
3.3.4 Badanie zdolności kompleksujących nowych jonowych receptorów.....	113
3.3.5 Podsumowanie i wnioski	128

Rozdział IV. Opisy doświadczeń	129
4.1 Informacje ogólne	129
4.2 Pillar[n]areny.....	130
4.2.1 Synteza i charakterystyka otrzymanych związków.....	130
4.2.2 Badanie zdolności kompleksujących karboksylowanych pillar[n]arenów.....	138
4.2.3 Wyznaczanie wartości pKa dla hydrazonu i jego zmiany pod wpływem kompleksowania.....	151
4.2.4 Badanie zdolności katalitycznej karboksylowanych pillar[n]arenów	152
4.2.5 Badanie zdolności katalitycznej hydroksylowanego pillar[5]arenu.....	172
4.2.6 Badanie zdolności katalitycznej kwasu 1,4-fenylenodioksyoctowego	179
4.3 Pillar[n]pirydyny	182
4.3.1 Synteza i charakterystyka otrzymanych związków.....	182
4.3.2 Badanie zdolności kompleksujących pillar[n]pirydyn	185
Bibliografia.....	194

Rozdział I. Założenia i cel pracy

Wykształcone przez naturę systemy niejednokrotnie eleganckie i proste, a czasem niezwykle skomplikowane od wielu lat stanowią dla naukowców inspirację. Projektowanie układów zdolnych do naśladowania takich procesów biologicznych jak kataliza enzymatyczna, samoorganizacja, transport jonowy i wiele innych jest przedmiotem intensywnych badań chemii supramolekularnej^[1]. Podstawę każdego z układów stanowi rozpoznawanie molekularne. W układach biologicznych supramolekularnymi receptorami są geny, przeciwciała systemu odpornościowego, jonofory a także miejsca wiązania enzymu. Częsteczkami gości mogą być substraty, inhibitory, kofaktory, antygeny a także cząsteczki leków. W syntetycznych układach gospodarz – gość, gośćmi mogą być również cząsteczki biologiczne natomiast grupę receptorów stanowią na ogół w pełni syntetyczne związki makrocykliczne. Istnieje wiele różnych klas związków makrocyklicznych, lecz tylko niewielka ich liczba cechuje się dobrą rozpuszczalnością w wodzie, dzięki czemu może mieć znaczenie biologiczne. Do tej grupy związków możemy zaliczyć makrocykle o strukturze jonowej. Makrocykli tego typu jest stosunkowo niewiele. Jonowe związki makrocykliczne możemy podzielić na dwie grupy: makrocykle otrzymane poprzez modyfikację chemiczną związków obojętnych oraz makrocykle permanentnie jonowe.

Pierwszą grupę stanowią związki, w których ładunek zlokalizowany jest przeważnie na wejściu do luki makrocyklicznej z jednej lub obydwu stron.

Natomiast w drugiej grupie znajdują się makrocykle, w których ładunek skupiony jest w obrębie luki makrocyklicznej.

Na szczególną uwagę zasługują związki makrocyliczne posiadające permanentny ładunek elektryczny. Związków tego typu jest stosunkowo niewiele, większość z nich to makrocykle złożone z naprzemiennie występujących jednostek neutralnych i naładowanych^[2,3]. Do związków makrocylicznych zbudowanych wyłącznie z jednostek posiadających ładunek zaliczamy tylko kaliks[*n*]pirydyny^[4] oraz kaliks[*n*]imidazole^[5]. Supramolekularne receptory ze stałym ładunkiem elektrycznym są mało znane i co za tym idzie mało zbadane. Wyjątek stanowi zsyntezowany przez J.F. Stoddarta tetra kation cyklobis(parakwat-*p*-fenylenu) (**CBPT⁴⁺**)^[6]. Niezliczone zastosowania cyklofanu

Stoddarta^[7] spowodowały, iż ten makrocykl stał się natcheniem dla mojego projektu badawczego.

Celem mojej pracy była próba otrzymania nowych permanentnie jonowych związków makrocyklicznych zbudowanych z jednostek pirydynowych a także zbadanie właściwości nowych makrocykli w tym zdolności do tworzenia kompleksów.

W swojej pracy badawczej zajmowałam się również badaniem właściwości wybranych jonowych związków makrocyklicznych powstałych z makrocykli obojętnych. Przedmiotem moich badań były karboksylowane pillar[*n*]areny. Właściwości kompleksujące tych makrocykli są dobrze znane, dlatego też moim celem było wykorzystanie dostępnej wiedzy do zbadania właściwości katalitycznych karboksylowanych pillararenów. Supramolekularna kataliza z udziałem makrocykli zdolnych do tworzenia kompleksów inkluzyjnych z substratami i/lub produktami katalizowanej reakcji przypomina występującą w naturze katalizę enzymatyczną. W obydwu modelach kluczową rolę odgrywa wiązanie substratu przez enzym bądź supramolekularny receptor. Prowadzone przeze mnie badania miały na celu wykazanie, że jonowe pillarareny są dobrymi kandydatami w supramolekularnej katalizie.

Rozdział II. Wstęp literaturowy

2.1 Jonowe związki makrocykliczne

Związki makrocykliczne o strukturze jonowej stanowią ważną grupę związków w chemii supramolekularnej. Ich jonowy charakter powoduje, iż są one na ogół dobrze rozpuszczalne w wodzie. To bardzo ważna cecha, ponieważ wiele biologicznie ważnych procesów zachodzi właśnie w środowisku wodnym. Własność ta umożliwia wykorzystanie naładowanych makrocykli nie tylko w chemii, ale i innych dziedzinach nauki jak biologia czy medycyna.

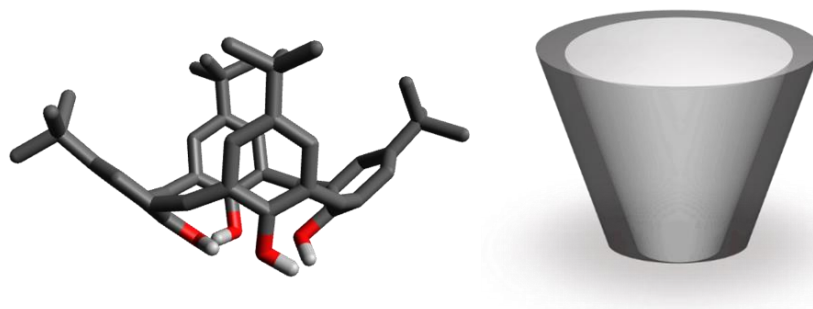
Jonowe związki makrocykliczne możemy podzielić na dwie grupy: makrocykle otrzymane poprzez modyfikację chemiczną związków obojętnych oraz makrocykle permanentnie jonowe.

Pierwszą grupę stanowią związki, w których ładunek zlokalizowany jest przeważnie na wejściu do luki makrocyklicznej z jednej lub obydwu stron. Natomiast w drugiej grupie znajdują się makrocykle, w których ładunek skupiony jest w obrębie luki makrocyklicznej. Poniżej przedstawiono najważniejszych przedstawicieli każdej z grup.

2.2 Jonowe związki makrocykliczne otrzymane ze związków obojętnych

2.2.1 Kaliks[n]areny

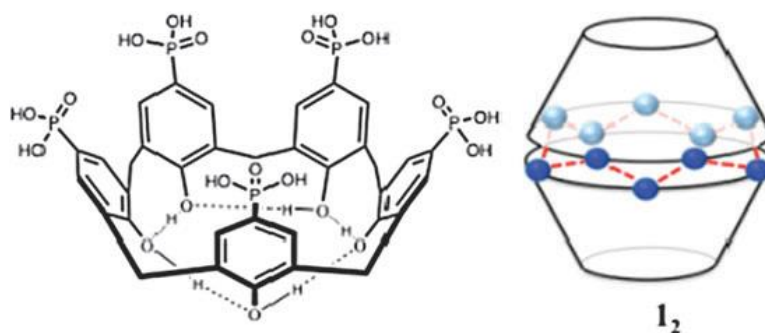
Kaliks[n]areny to rodzina związków makrocyklicznych zbudowanych z podjednostek fenolowych połączonych w pozycji *meta* mostkami metylenowymi. Otrzymywane są w wyniku kondensacji *para*-podstawionego fenolu z formaldehydem. Liczba podjednostek fenolowych może wynosić od 4 do 90 a zależy to ściśle od warunków reakcji i rodzaju użytych substratów^[8,9,10,11]. Kaliksareny posiadają unikalny kształt przypominający kielich (stąd nazwa kaliksaren od greckiego *kaliks*, czyli kielich), hydrofobową lukę makrocykliczną oraz łatwe do funkcjonalizacji podstawniki. Cechy te sprawiają, iż kaliksareny znalazły na przestrzeni lat wiele zastosowań takich jak kompleksowanie anionów^[12], kationów^[13], kataliza^[14] a także mimikowanie układów biologicznych jak enzymy^[15] czy kanały jonowe^[16] i wiele innych^[17,18].



Schemat 1. p-*t*-butylo kaliks[4]aren i jego motyw strukturalny.

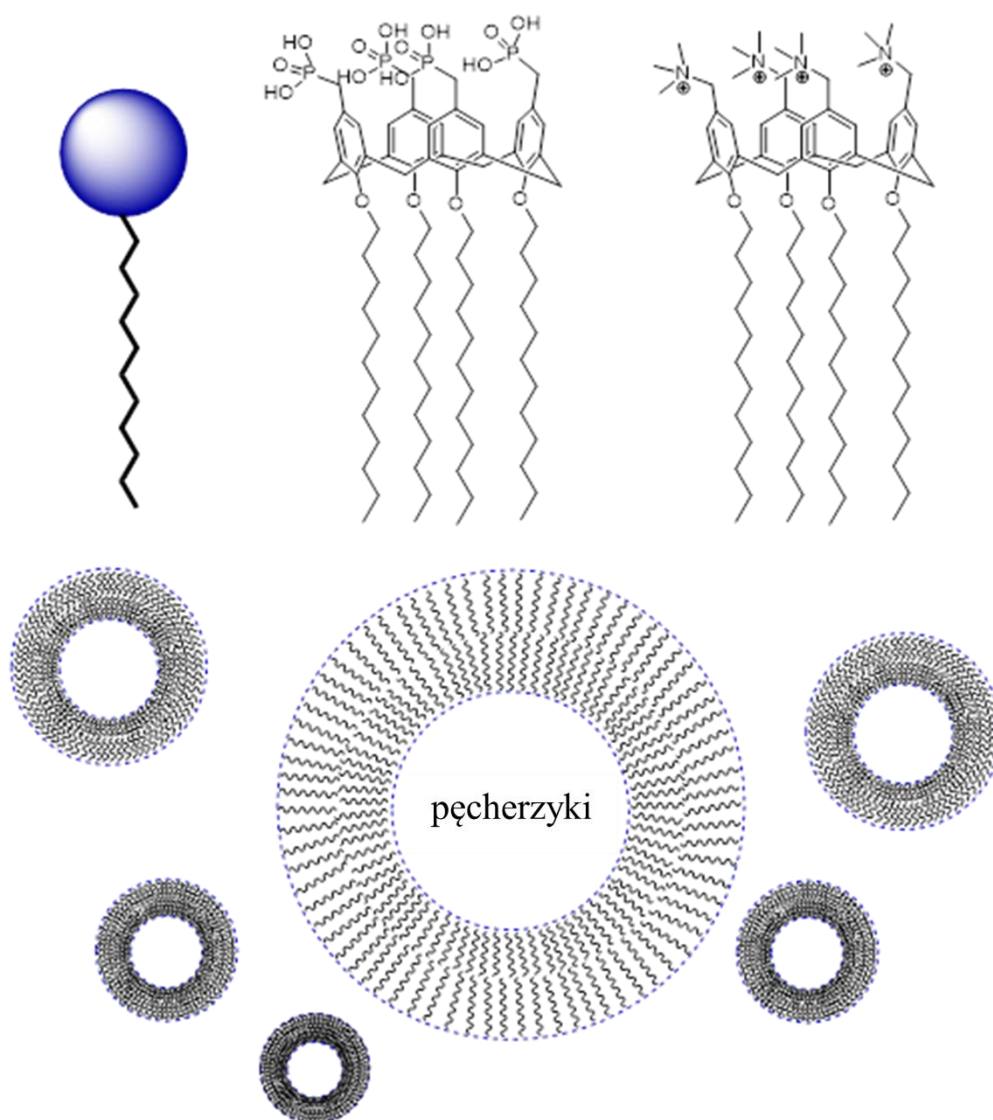
Jonowe kaliks[*n*]areny otrzymywane są poprzez chemiczną modyfikację kaliksarenów obojętnych. Pierwszym związkiem tego typu był otrzymany w 1984 roku tetrakarboksylowy kaliks[4]aren^[19]. Substratem wyjściowym w jego syntezie był p-*t*-butylo-kaliks[4]aren, którego wolne grupy –OH alkilowano za pomocą bromooctanu butylu a następnie grupy estrowe zhydrolizowano do kwasu otrzymując tetrakarboksylowy kaliksaren. Kaliks[*n*]areny posiadające grupy karboksylowe także w postaci soli mają duże szanse na zastosowanie ich w takich obszarach jak kontrolowana samoorganizacja^[20,21] oraz tworzenie nowych struktur metaloorganicznych jak MOFy^[22].

Do grupy kaliksarenów o jonowym charakterze zalicza się również makrocykle z grupami fosforanowymi. W 2011 roku C.L. Raston *et al* opublikowali pracę dotyczącą kaliks[5]arenu posiadającego grupy fosforowe, który w roztworze wodnym potrafi tworzyć molekularne kapsuły^[23]. Każda kapsuła składa się z dwóch cząsteczek kaliks[5]arenu połączonych za pomocą wiązań wodorowych utworzonych pomiędzy grupami fosforowymi (Schemat 2). Naukowcy wykazali w tej pracy, że w kapsułach tych można zamknąć a następnie uwolnić karboplatinę, związek stosowany w leczeniu chorób nowotworowych.



Schemat 2. Kaliks[5]aren z grupami fosforowymi oraz schemat tworzonej przez niego kapsuły molekularnej. Uzyskano za zgodą Royal Society of Chemistry. Copyright © 2022.

Rok później ten sam zespół pokazał że, amfifilowe kaliks[4]areny posiadające grupy fosforanowe lub amoniowe po jednej i łańcuchy alifatyczne po drugiej stronie cząsteczki potrafią organizować się w takie struktury jak micle bądź pęcherzyki (Schemat 3)^[24]. Ponadto badania wykazały również zdolność przenikania tych wesikli do wnętrza komórek. Do przeprowadzonych eksperymentów użyto komórek z linii komórkowej PC-12.



Schemat 3. Amfifilowe kaliks[4]areny oraz schematyczne przedstawienie pęcherzyków powstających w wyniku samoorganizacji w roztworze.

Zaprezentowane wyniki obu prac pokazują, iż struktury utworzone z fosforanowych kaliksarenów mogą w przyszłości posłużyć, jako nośniki w transporcie leków. To nie jedyne potencjalne zastosowanie tego typu związków. Kaliks[n]areny z grupami fosforowymi mogą być używane jako stabilizatory w syntezie nanocząstek^[25,26] a także

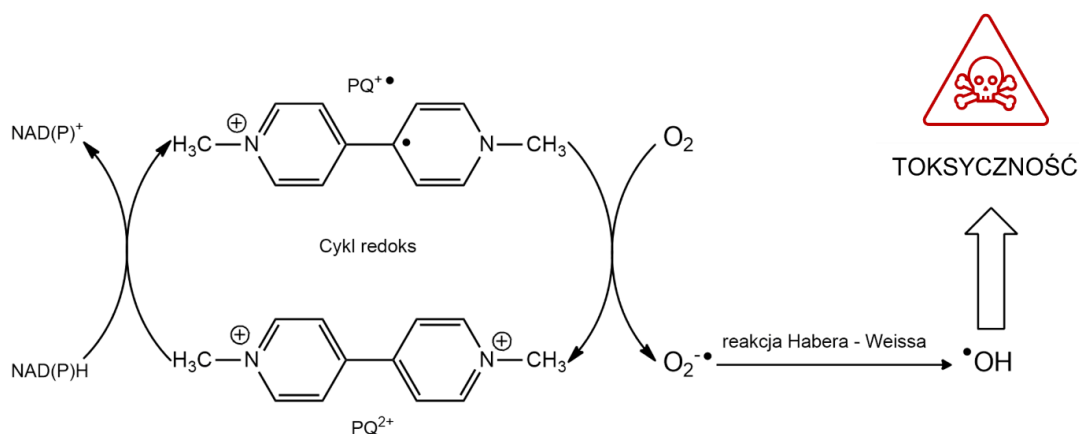
w procesie eksfoliacji^[27] oraz stabilizacji dwuwymiarowych materiałów w wodzie^[28] takich jak np. grafen.

Spośród anionowych kaliksarenów a także spośród wszystkich pochodnych kaliksarenu największą popularnością cieszą się kaliksareny z grupami sulfonowymi. Pierwsze związki tego typu zostały otrzymane w 1984 roku przez zespół S. Shinkai^[29]. Sulfonowe kaliksareny posiadają wiele zalet, wśród których można wymienić stosunkowo łatwą syntezę polegającą na bezpośrednim sulfonowaniu pierścieni aromatycznych, bardzo dobrą rozpuszczalność w wodzie w porównaniu do innych jonowych pochodnych kaliksarenów a także biokompatybilność^[30,31]. To właśnie te cechy sprawiają iż, p-sulfonowe kaliks[*n*]areny są przedmiotem ekstensywnych badań nie tylko w dziedzinie chemii lecz także biologii czy medycyny.

Badano zdolność kaliksarenów z grupami sulfonowymi do kompleksowania biologicznie ważnych związków. Naukowcy F. Hof *et al* wykazali że p-sulfonowe kaliks[*n*]areny selektywnie i z dużym powinowactwem wiążą się do trimetylolizyny wchodzącej w skład histonu^[32]. Ten motyw strukturalny histonu jest zaangażowany w regulację ekspresji genów i onkogenezę a kompleksowanie zakłóca oddziaływanie pomiędzy poszczególnymi motywami i w konsekwencji działanie mechanizmów epigenetycznych. Inni badacze donoszą, iż utworzenie kompleksu typu gospodarz – gość z sulfonowym kaliks[*n*]arenem może zwiększyć biodostępność a także obniżyć toksyczność ogólnoustrojową szeregu farmakologicznie aktywnych związków takich jak anestetyki^[33] oraz leki przeciwcukrzycowe^[34] i przeciwnowotworowe^[35].

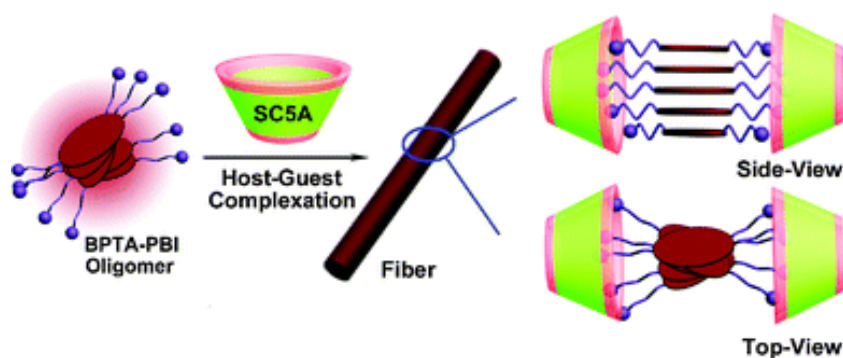
Tworzenie kompleksów inkluzyjnych może prowadzić do obniżenia bioaktywności skompleksowanych cząsteczek, co jest niepożądane w przypadku transportu leków, ale użyteczne w neutralizacji toksycznych związków. Najlepiej pod tym względem zostały zbadane wiologeny^[36,37]. Są to związki wykazujące wysoką toksyczność, powszechnie stosowane, jako herbicydy. Naukowcy Y. Liu *et al* wykazali że, toksyczność wiologenu może ulec inhibicji na skutek kompleksowania z sulfonowym kaliks[*n*]arenem a wpływa na to szereg czynników^[37]. Po pierwsze, kaliksaren mocno wiąże cząsteczki wiologenu zapobiegając ich interakcji ze związkami redukującymi obecnymi w komórkach takimi jak NADH lub NADPH. Ponadto kompleksowanie przesuwaa wartość potencjału redukującego wiologenu, co nie sprzyja tworzeniu kationorodników. Kationorodniki, które mimo wszystko zostaną wygenerowane, ulegną

dezaktywacji na skutek transferu atomu wodoru z cząsteczki kaliksarenu. Ostatnie, lecz równie ważne: sulfonowe kaliks[*n*]areny mogą koordynować jony metali przejściowych, które są zaangażowane w powstawanie cząsteczek reaktywnego tlenu odpowiedzialnego za toksyczność wiologenów (Schemat 4). Przeprowadzone na myszach badania, pokazują iż spożycie p-sulfonowego kaliks[5]renu nawet po 2 godzinach od ekspozycji na trujący wiologen, znacząco obniżyło wskaźnik śmiertelności zwierząt.



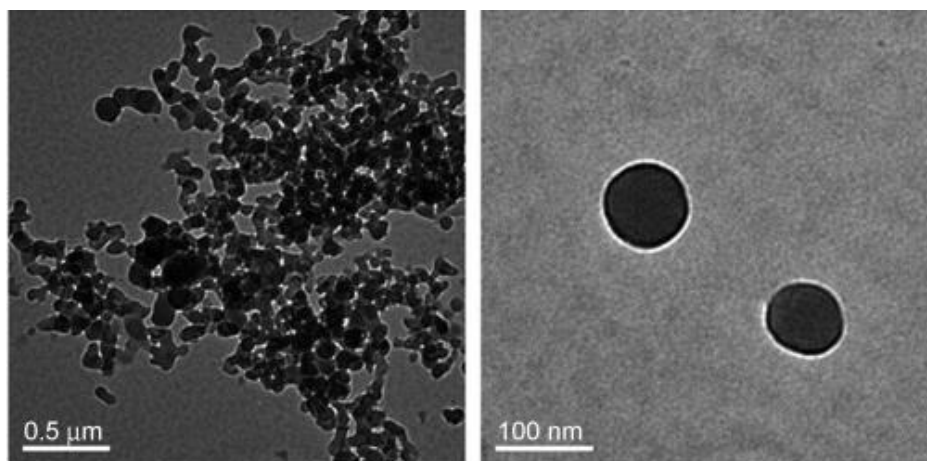
Schemat 4. Biochemiczny mechanizm toksyczności wiologenu.

Kompleksowanie przez sulfonowe pochodne kaliksarenu może indukować agregację aromatycznych lub amfifilowych cząsteczek gościa. Proces ten zachodzi, ponieważ na skutek kompleksowania dochodzi do obniżenia krytycznego stężenia agregacji, zwiększenia stabilności powstałego agregatu oraz zwiększenia stopnia uporządkowania cząsteczek w agregacie. Za tworzenie wysoko uporządkowanych struktur w wyniku agregacji indukowanej kaliksarenem odpowiadają dwie przeciwstawne siły: oddziaływania hydrofobowe i odpychanie elektrostatyczne. Oddziaływania hydrofobowe odpowiadają za organizację pierścieni aromatycznych lub łańcuchów alkilowych w wodzie, natomiast odpychanie elektrostatyczne, które zachodzi pomiędzy jednoimiennie naładowanymi grupami amoniowymi w cząsteczkach gościa zapobiega formowaniu się większych trójwymiarowych struktur. W wyniku kompleksowania z sulfonowym kaliksarenem odpychanie elektrostatyczne pomiędzy kationami amoniowymi zostaje zastąpione przez przyciąganie elektrostatyczne pomiędzy tymi kationami a grupami sulfonowymi w cząsteczce gospodarza^[38]. Poniższy schemat ilustruje proces agregacji diimidu N,N'-bis(propylotrimetyloamoniowego)-3,4,9,10-perylenu (Schemat 5).



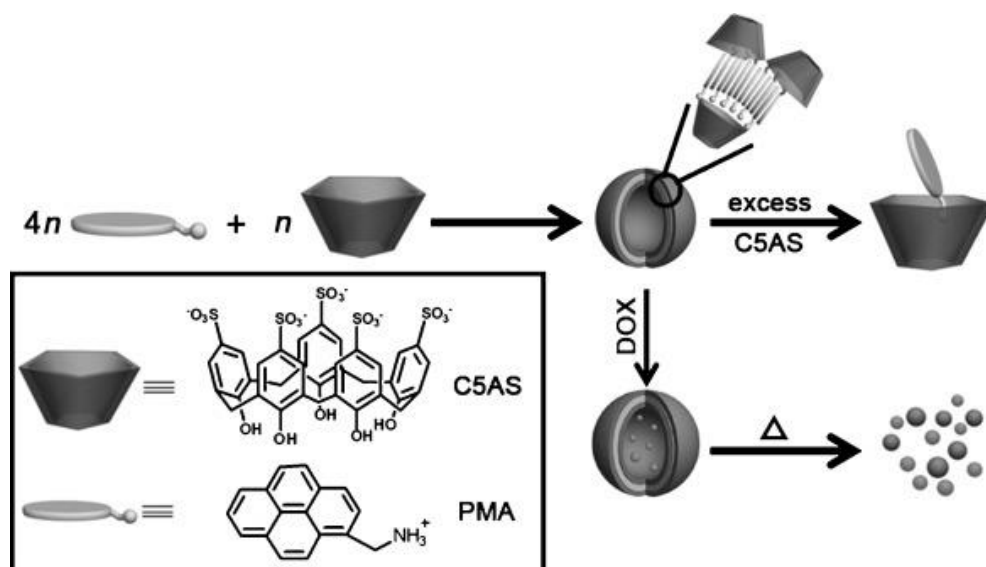
Schemat 5. Schemat agregacji indukowanej sulfonowanym kaliksaremem. Uzyskano za zgodą Royal Society of Chemistry. Copyright © 2022.

Agregacja indukowana kaliksaremem może prowadzić do powstania supramolekularnych pęcherzyków zbudowanych z cząsteczek sulfonowego makrocykla i aromatycznych lub amfifilowych cząsteczek organicznych. Badacze Y. Liu *et al* otrzymali supramolekularne wesikie utworzone przez p-sulfonowy kaliks[5]aren i 1-(metyloamino)piren^[39]. Za pomocą transmisyjnej mikroskopii elektronowej (TEM) naukowcy potwierdzili przewidywaną strukturę. Otrzymane zdjęcia pokazują sferyczne, puste w środku struktury (Schemat 6). Membrana pęcherzyka ma grubość około 3nm, co odpowiada sumie długości jednej cząsteczki pirenu (7 Å) i dwóch wysokości cząsteczek kaliksarenu (14 Å) i wskazuje, że struktury te zbudowane są z pojedynczej warstwy.



Schemat 6. Zdjęcia TEM wesikli złożonych z p-sulfonowego kaliks[5]arenu i 1-(metyloamino)pirenu. Uzyskano za zgodą John Wiley and Sons. Copyright © 2022.

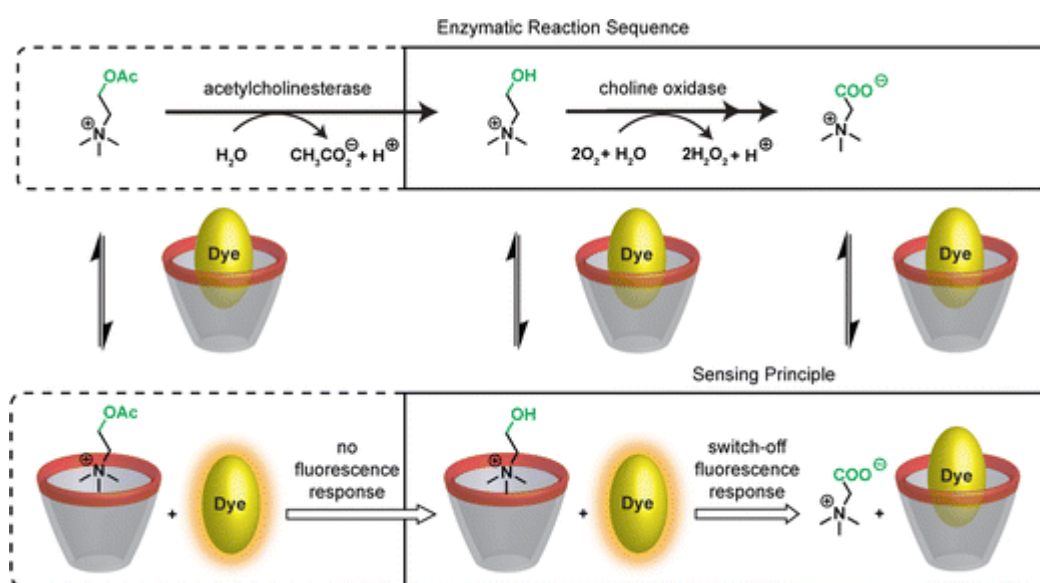
Pęcherzyki wykazują odwracalność termiczną, mogą one ulegać rozpadowi, gdy temperatura osiągnie 35-40°C. Zmiana struktury w odpowiedzi na zmiany temperatury czyni je dobrymi kandydatami do transportu leków. Zostało to potwierdzone poprzez wprowadzenie do wnętrza pęcherzyków deoksorubicyny, leku przeciwnowotworowego a następnie jej uwolnienia wraz z rozpadem pęcherzyków pod wpływem temperatury (Schemat 7).



Schemat 7. Schemat tworzenia supramolekularnych wesiłki i uwalniania doksorubicyny w odpowiedzi na zmianę temperatury. Uzyskano za zgodą John Wiley and Sons. Copyright © 2022.

Sulfonowe pochodne kaliksarenu mogą być z powodzeniem wykorzystywane jako sensory. Doskonałym przykładem są fluorescencyjne sensory złożone z cząsteczek kaliksarenu oraz cząsteczek fluorescencyjnego barwnika. Działanie takiego sensora opiera się na zasadzie, że analit dodany do roztworu zawierającego kompleks kaliksaren – barwnik zastępuje cząsteczki barwnika, w wyniku, czego powstaje nowy kompleks. Uwolniony do roztworu barwnik daje mierzalny sygnał analityczny w postaci zmiany fluorescencji (wzmocnienia lub wygaszenia). Naukowcy W.M. Nau i Y. Liu opracowali taki chemosensor wykorzystując w tym celu barwnik LCG^[40]. Barwnik ten wykazuje silną fluorescencję w środowisku wodnym, która po skompleksowaniu przez p-sulfonowy kaliks[4,5]aren ulega wygaszeniu. Opracowany system jest rozpuszczalny w wodzie i może być stosowany w szerokim zakresie pH. Dość poważną wadą tego typu fluorescencyjnych sensorów jest brak specyficzności. Ujemnie naładowane p-sulfonowe kaliks[n]areny mogą rozróżniać kationy od anionów, lecz wykazują ograniczoną selektywność w odróżnianiu strukturalnie podobnych kationów. Co więcej, wiele

biologicznie ważnych kationów, biopolimery posiadające w swojej strukturze dodatnio naładowane jednostki a nawet zwykłe sole wszechobecne w układach biologicznych mogą tworzyć kompleksy z ujemnie naładowanymi kaliksarenami. Ta niespecyficzność praktycznie uniemożliwia wyznaczenie dokładnego stężenia analitu w biologicznych systemach. Aby przezwyciężyć ten problem badacze stworzyli tandemowy analizator supramolekularny (STA), którego celem jest nie wyznaczenie całkowitych stężeń analitów w próbce, w tym przypadku acetylocholino i choliny, ale w ogóle monitorowanie reakcji enzymatycznych. Analizator ten składa się z wyżej opisanego układu sulfonowy kaliks[4]aren – LCG oraz dwóch enzymów: acetylocholinoesterazy (AChE) i cholinooksydazy (ChO). Układ związków makrocykliczny - barwnik odpowiada za detekcję analitu a enzymy pozwalają uzyskać wysoką selektywność. Acetylocholina i cholina wykazują zbliżone powinowactwo do p-sulfonowego kaliks[4]arenu, dlatego też badanie aktywności AChE metodą bezpośrednią nie jest możliwe. Jednakże ten sam kaliks[4]aren bardzo dobrze odróżnia cholinę od betainy co pozwala na monitorowanie aktywności AChE metodą pośrednią. Poniżej przedstawiono schematycznie mechanizm działania STA (Schemat 8).



Schemat 8. Tandemowy analizator supramolekularny do badania aktywności enzymów AChE i ChO. Uzyskano za zgodą Royal Society of Chemistry. Copyright © 2022.

Znane są również inne bazujące na omawianym kaliksarenie fluorescencyjne układy do wykrywania cząsteczek i monitorowania reakcji enzymatycznych. Większość z nich została opracowana przez W.M. Nau i współpracowników. Opracowane przez nich układy służyły między innymi do sprawdzania aktywatorów i inhibitorów enzymu

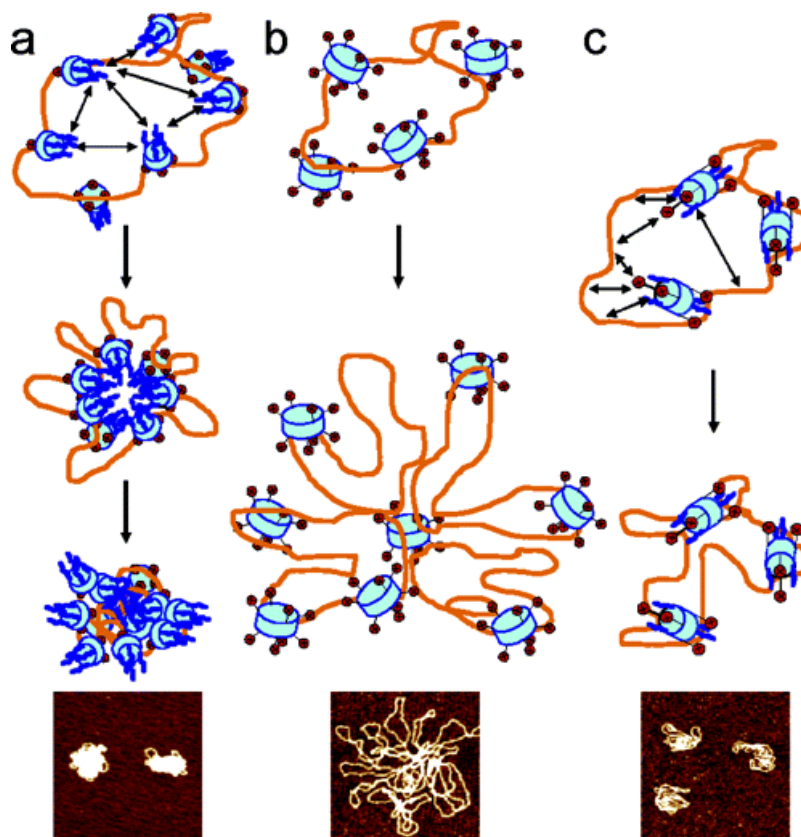
oraz wyznaczanie nadmiaru enancjomerycznego (*ee*) aminokwasów^[41], monitorowanie takich reakcji enzymatycznych jak dekarboksylacja aminokwasów^[42], hydroliza argininy^[43], trimetylacja lizyny w białkach histonu^[44]. Ponadto W.M. Nau *et al* wykorzystali ten sam układ p-sulfonowy kaliksarenu – barwnik LCG do monitorowania transportu wybranych cząsteczek bioorganicznych przez membranę liposomu^[45].

Wszystkie przedstawione powyżej przykłady pokazują jak wiele różnych zastosowań posiadają sulfonowe pochodne kaliks[*n*]arenu. Mogą być one z powodzeniem wykorzystywane do rozpoznawania molekularnego, transportu leków, monitorowania przebiegu reakcji enzymatycznych oraz w inżynierii kryształów^[46,47]. Ponadto związki te znalazły szereg innych zastosowań biomedycznych, wykazują, bowiem działanie przeciwwirusowe i przeciwzkrzepowe a także są zdolne do blokowania enzymów i kompleksowania białek^[48].

Jonowe kaliksareny to nie tylko związki anionowe, lecz również te pochodne, które posiadają ładunek dodatni. Do tej grupy zaliczamy kaliks[*n*]areny z grupami guanidynowymi, imidazoliowymi oraz amoniowymi. Kationowe makrocykle stanowią zdecydowaną mniejszość wśród jonowych kaliksarenów, niemniej jednak znalazły one kilka interesujących zastosowań.

W 2006 roku zespół R. Ungaro *et al* opublikował pracę dotyczącą guanidynowych pochodnych kaliks[*n*]arenu i ich zastosowania w procesie transfekcji komórek^[49]. Badacze zsyntezowali serię guanidynowych kaliksarenów różniących się długością lipofilowych łańcuchów a następnie badali ich zdolność do kompleksowania i kondensacji DNA. Badania z użyciem mikroskopu sił atomowych (AFM) wykazały, że po skompleksowaniu DNA dochodzi do asocjacji lipofilowych łańcuchów kaliks[4]arenu będącego w konformacji stożkowej co z kolei napędza formowanie wewnątrzcząsteczkowych kondensatów DNA. Co więcej, lipofilowy łańcuch o długości C6 lub C8 nadaje kaliks[4]arenowi zdolności do transfekcji komórek. Eksperymenty przeprowadzone z udziałem kaliks[6]- i kaliks[8]arenu z podstawnikami metoksyłowymi posiadającymi większą swobodę konformacyjną pokazały, że związki te powodują międzycząsteczkową agregację DNA. Agregaty te nie wykazują zdolności do transfekcji komórek. Guanidynowy kaliks[4]aren w konformacji 1,3-naprzemiennej wykazuje zachowanie pośrednie, bowiem jego obecność powoduje wewnątrzcząsteczkową

agregację DNA, ale proces ten napędzany jest przez oddziaływania elektrostatyczne (Schemat 9).



Schemat 9. Schemat przedstawiający prawdopodobny przebieg agregacji DNA indukowanej kaliks[4]arenowymi. U dołu znajdują się zdjęcia z mikroskopu AFM otrzymanych agregatów.

Uzyskano za zgodą American Chemical Society. Copyright © 2022.

W celu poprawy wydajności procesu transfekcji DNA ten sam zespół zsyntezował nowe guanidynowe pochodne kaliks[4]areny^[50,51]. W przeciwieństwie do kaliksarenowych opisanych wyżej, nowe pochodne posiadały guanidynowe ugrupowania przy dolnym portalu makrocyklicznego kielicha. Najbardziej interesujące wyniki otrzymano dla guanidynowego kaliks[4]arenu niepostawionego z drugiej strony. Związek ten z dodatkiem neutralnego, pomocniczego fosfolipidu DOPE wykazuje niską toksyczność i wydajność transfekcji wyższą niż dostępny handlowo lipofektamina LTX w leczeniu nowotworu złośliwego RMS i w badaniach na linii komórkowej Vero.

Amoniove kaliks[4]areny również są intensywnie badane pod kątem zastosowania w terapii genowej. Zespół A.S. Klymchenko *et al* zaprezentował serię amfifilowych kaliks[4]arenowych posiadających po jednej stronie makrocyklicznego pierścienia kationy choliny a po drugiej łańcuchy alifatyczne o różnych długościach^[52,53]. Związki te

wykazują niską cytotoksyczność i w zależności od długości łańcucha alkilowego wykazują różną zdolność do agregacji a co za tym idzie, kondensacji cząsteczek DNA i transfekcję komórek. Celem zbadania wpływu obecności kationów choliny na kondensację DNA i proces transfekcji, badacze zsyntezowali również amfifilowe kaliks[4]areny posiadające zamiast choliny kation N-(2-aminoetylo)-N,N-dimetyloamoniowy^[52] lub kation imidazoliowy^[53]. Zmiana dodatnio naładowanych grup funkcyjnych w cząsteczkach kaliks[4]arenów nie miała wpływu ani na transfekcję komórek ani na cytotoksyczność związków makrocyklicznych.

Kaliks[4]areny z grupami amoniowymi znalazły również zastosowanie jako jonofory. W 2008 roku na łamach *Chemical Communications* ukazała się praca dotycząca badania zdolności amoniowych kaliks[4]arenów do transportu anionów halogenowych do wnętrza liposomu^[54]. Przedmiotem badań były kaliks[4]areny w konformacji 1,3-naprzemiennej posiadające w swojej strukturze dodatnio naładowane ugrupowania spermidynowe. Przeprowadzone eksperymenty wykazały, iż makrocykle te są zdolne do transportowania przez membranę liposomu jonów H^+/Cl^- , H^+/I^- a także H^+/Br^- .

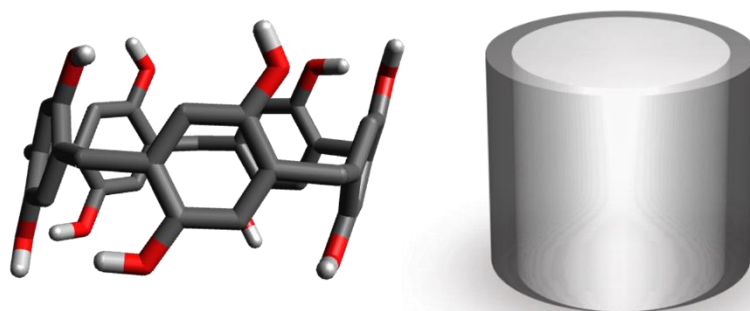
Przytoczone powyżej przykłady pokazują, że dodatnio naładowane kaliks[n]areny, choć nie posiadają jeszcze wielu potencjalnych zastosowań, to w przyszłości mogą z powodzeniem zostać wykorzystane w biologii i medycynie.

Podsumowując, jonowe kaliksareny to związki makrocykliczne otrzymywane poprzez modyfikację chemiczną kaliksarenów obojętnych. Do grupy kaliksarenów o strukturze jonowej zaliczamy ujemnie naładowane makrocykle z grupami karboksylowymi, fosforanowymi i sulfonowymi a także makrocykle z ładunkiem dodatnim, który zlokalizowany jest na atomie azotu (guanidynowe, imidazoliowe i amoniowe). Związki te posiadają szerokie spektrum potencjalnych zastosowań. Karboksylowe pochodne stosowane są do kontrolowanej samoorganizacji oraz tworzeniu nowych struktur metaloorganicznych. Kaliksareny fosforanowe mogą być nośnikami leków a także stabilizatorami w syntezie nanocząstek itp. Kaliksareny z grupami sulfonowymi stanowią najbardziej eksplorowaną grupę związków wśród wszystkich kaliksarenów, o czym świadczy szereg naukowych publikacji na przestrzeni ostatnich 30 lat. Mogą być one wykorzystywane do rozpoznawania molekularnego najróżniejszych cząsteczek, od prostych kationów po pestycydy i cząsteczki biologicznie ważne np. leki. Ponadto sulfonowy kaliksaren może posłużyć między innymi, jako nośnik w transporcie

leków a także do monitorowania przebiegu reakcji enzymatycznych. Kationowe kaliksareny również znalazły biomedyczne zastosowanie. Związki te są zdolne do kompleksowania i kondensacji DNA a także jego transfekcji do żywych komórek w związku, z czym mogą być z powodzeniem wykorzystane w terapii genowej.

2.2.2 Pillar[*n*]areny

W 2008 roku zespół Tomoki Ogoshi zaprezentował nową klasę związków makrocyklicznych – pillar[*n*]areny^[55]. Związki te wykazują wiele cech wspólnych z kaliks[*n*]arenami. Pillar[*n*]areny, podobnie jak kaliks[*n*]areny, złożone są podjednostek fenolowych połączonych ze sobą mostkami metylenowymi. W przypadku pillar[*n*]arenów mostki te występują w pozycji *para* do pierścieni aromatycznych dzięki czemu pillarareny, w odróżnieniu od kaliksarenów, posiadają tubularną strukturę przestrzenną (Schemat 10). Pomimo nieco odmiennej budowy przestrzennej, zarówno kaliks[*n*]areny jak i pillar[*n*]areny posiadają hydrofobową lukę makrocykliczną, dzięki czemu są zdolne do kompleksowania cząsteczek organicznych.



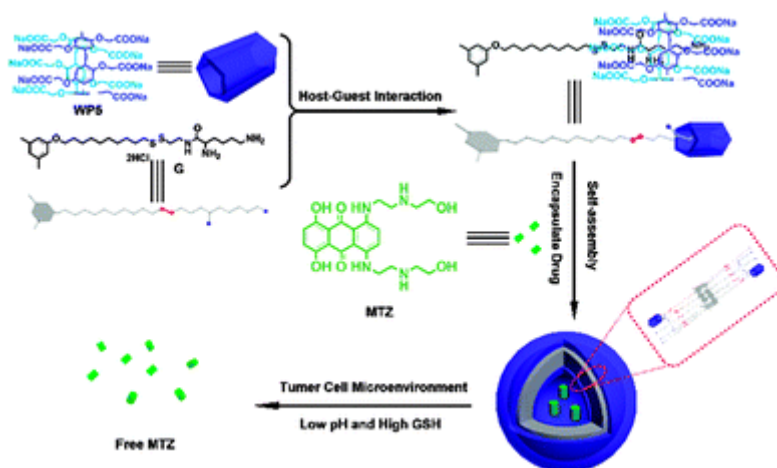
Schemat 10. Dimetoksypillar[5]aren i jego motyw strukturalny.

Związki makrocykliczne z omawianej klasy otrzymywane są na drodze reakcji Friedla–Craftsa pomiędzy *para* – podstawionym fenolem a formaldehydem. Wielkość makrocyklicznego pierścienia zależy od warunków reakcji tj. rodzaju rozpuszczalnika, katalizatora a także od budowy podstawników obecnych w cząsteczkach substratu. Pierwszym i zarazem najmniejszym przedstawicielem tej klasy związków jest pillar[5]aren złożony z pięciu podjednostek fenolowych. Liczba podjednostek w pillararenie może wynosić od 5 do 15^[56,57], przy czym największy potencjał aplikacyjny wykazują pillar[5] oraz pillar[6]aren i ich pochodne. Związki te znalazły wiele zastosowań, z których najważniejsze to rozpoznawanie molekularne^[59-61], kataliza^[62,63], mimikowanie układów biologicznych jak kanały jonowe^[64,65] i inne^[66,67].

Pillar[*n*]areny o strukturze jonowej powstają na skutek chemicznej modyfikacji podstawników obojętnych związków makrocyclicznych. Pierwszym jonowym makrocyklem z tej grupy był otrzymany w 2010 roku karboksylowany pillar[5]aren (**CPA5**) posiadający dziesięć grup karboksylowych przy pierścieniu makrocyclicznym^[68]. Związek ten wykazuje wysokie powinowactwo do kationów parakwatu w środowisku wodnym. Pierwszym przykładem rozpoznawania molekularnego cząsteczek biologicznych przez karboksylowane pillar[5]areny było kompleksowanie aminokwasów^[69]. Badano zdolność pillar[5]arenu do tworzenia kompleksów inkluzyjnych w wodzie z 20 naturalnie występującymi aminokwasami. Spośród wszystkich badanych aminokwasów tylko trzy selektywnie wiązały się z **CPA5**, były to L-arginina, L-histydyna oraz L-lizyna. Utworzone kompleksy są skutkiem oddziaływania elektrostatycznego pomiędzy dodatnio naładowanymi segmentami aminokwasów a negatywnie naładowanymi portalami pillar[5]arenu. Dodatkowe badania wykazały, iż **CPA5** może również wiązać białka zawierające argininę bądź lizynę a także metabolity lizyny takie jak kadaweryna, acetylo-L-lizyna lub trimetylo-L-lizyna.

W oparciu o tę wiedzę X-Y. Hu, L. Wang *et al* zaprezentowali supramolekularne pęcherzyki złożone z cząsteczek karboksylowanego pillar[5]arenu i amfifilowej pochodnej lizyny^[70]. Pęcherzyki te są zdolne do enkapsulacji przeciwnowotworowego metronidazolu a następnie do jego efektywnego uwolnienia w środowisku o niskim pH i wysokim stężeniu glutationu (GSH).

Ci sami naukowcy przedstawili również inne kapsuły oparte na karboksylowym pillar[5]arenie^[71]. Pęcherzyki zbudowane są, bowiem z **CPA5** oraz pochodnej BODIPY i wykazują zdolność do enkapsulacji innego leku przeciwnowotworowego - doksorubicyny a także jego uwolnienia w kwaśnym środowisku. Mechanizm tworzenia supramolekularnych kapsuł, enkapsulacji i uwalniania leków jest taki sam w obydwu przedstawionych przykładach (Schemat 11). Badania te pokazują, że pillarareny z grupami karboksylowymi mogą zostać z powodzeniem wykorzystane, jako nośniki leków w terapii antynowotworowej.

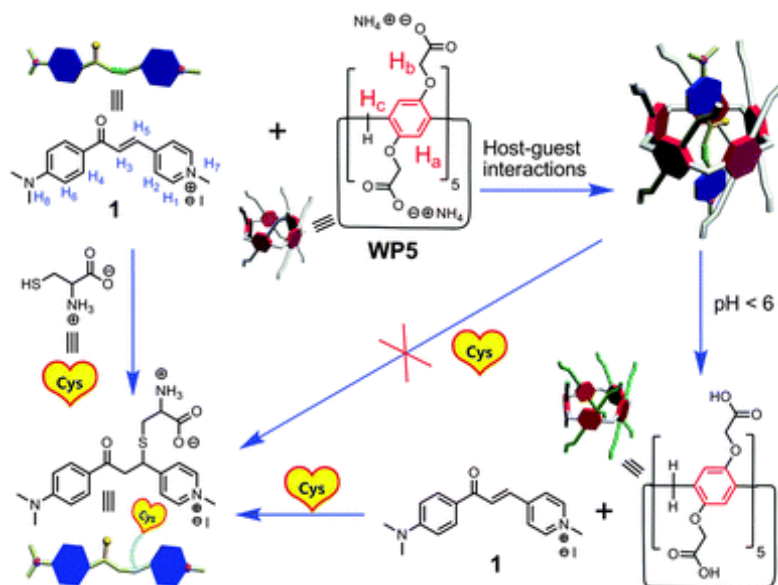


Schemat 11. Mechanizm powstawania wesyki, enkapsulacji i uwalniania cząsteczek leków.

Uzyskano za zgodą Royal Society of Chemistry. Copyright © 2022.

Transport określonych cząsteczek to nie jedyne zastosowanie struktur powstałych w wyniku samoorganizacji karboksylowych pillararenów. Przykładem tego jest praca zespołu Feihe Huang^[72], w której kompleksujące zdolności cyklicznego heksameru (**CPA6**) zostały z powodzeniem wykorzystane do dyspersji wielościennych nanorurek węglowych w wodzie. Dzięki temu, że **CPA6** jest czuły na zmiany pH, to dyspersja nanorurek węglowych może być procesem odwracalnym i co najważniejsze kontrolowanym. Rozproszenie nanorurek w wodzie stwarza im nowe możliwości aplikacyjne jak nanokataliza czy kontrolowany transport nanocząstek.

Karboksylowane pillar[*n*]areny potrafią nie tylko kompleksować wybrane aminokwasy, lecz mogą służyć do ich wykrywania, co opisują X. Ji *et al* w swojej pracy^[73]. Badacze zaprezentowali system do detekcji cysteiny, składający się z **CPA5** oraz 1-(4-dimetylamino-fenyl)-etanonu sprzężonego z grupą (metylo)pirydyniową za pomocą podwójnego wiązania. Związek ten tworzy z pillararemem kompleks inkluzyjny w środowisku wodnym, który nie reaguje na obecność cysteiny w roztworze o neutralnym pH. W wyniku obniżenia pH roztworu karboksylanowe grupy pillar[5]arenu zostają sprotonowane i cząsteczki gościa są uwalniane do roztworu gdzie reagują z cysteiną (Schemat 12). Zaprezentowany system, w którym do uwalniania reaktywnych cząsteczek dochodzi w kwaśnym środowisku może znaleźć zastosowanie w ilościowej detekcji tioli w komórkach nowotworowych.



Schemat 12. Schematyczne przedstawienie detekcji cysteiny za pomocą systemu opartego na **CPA5**.

Uzyskano za zgodą Royal Society of Chemistry. Copyright © 2022.

Bazując na opisanych wyżej badaniach dotyczących kompleksowania aminokwasów, I. Bitter *et al*^[74] opracowali fluorescencyjne sensory złożone z cząsteczek **CPA5** i fluorescencyjnego barwnika do detekcji aminokwasów. W swoich badaniach jako barwnika używali pochodnych aminonaftalimidu. Działanie tego rodzaju sensora opiera się na tej samej zasadzie, co opisane wcześniej fluorescencyjne sensory oparte na kaliksarenach. Oznaczany aminokwas dodany do roztworu zawierającego inkluzyjny kompleks pillararen – barwnik zastępuje cząsteczki barwnika, w wyniku czego utworzony zostaje nowy kompleks. Uwolniony do roztworu barwnik daje mierzalny sygnał analityczny w postaci zmiany fluorescencji. Omawiany system selektywnie wykrywa takie aminokwasy jak L-lizyna i L-arginina a także biogenną aminę – kadawerynę.

Używając podobnej metody, Yang i współpracownicy^[75] zaprezentowali fluorescencyjny i kolorymetryczny sensor do detekcji choliny i jej wybranych zwitterjonowych pochodnych. Sensor ten oparty jest na karboksylowym pillar[6]arenie i oranżu akrydynowym. W wyniku dodania **CPA6** dochodzi do kompleksowania oranżu akrydynowego, wygaszenia jego fluorescencji oraz zmiany barwy z żółtej na czerwoną. Jest to spowodowane przeniesieniem ładunku (CT) pomiędzy gospodarzem a gościem. Obecność choliny i jej pochodnych, które wykazują większe powinowactwo do pillararenu niż oranż, powoduje ich skompleksowanie i tym samym uwolnienie barwnika do roztworu. W opisywanym sensorze detekcja analitu powoduje zmiany

widoczne gołym okiem takie jak zmiana barwy a także zmiana fluorescencji. Opracowany system został przez badaczy z powodzeniem wykorzystany w tandemowym analizatorze surpramolekularnym (STA) do monitorowania reakcji enzymatycznego utleniania choliny. Schemat działania STA został opisany w podrozdziale 2.2.1.

W 2020 roku na łamach *Communications Chemistry* ukazała się praca dotycząca zastosowania pillar[6]arenu z grupami karboksylowymi jako biosensora do ilościowej detekcji metabolitu witaminy B3 (nikotynamidu) w surowych próbkach biologicznych^[76]. Przeprowadzone badania pokazały, że **CPA6** zdolny jest do ilościowego wykrywania 1-metylonikotynamidu (1-MNA). 1-metylonikotynamid jest metabolitem witaminy B3 wytworzonym przez enzym N-metylotransferazę nikotynamidu. Eksperymenty przeprowadzone za pomocą spektroskopii ¹H NMR, izotermicznej kalorymetrii (ITC) oraz fluorymetrii wykazały, że limit detekcji 1-MNA przez **CPA6** wynosi 4.38×10^{-6} M i jest 10 razy mniejszy niż dla analogicznego pillar[5]arenu. Karboksylowany pillar[6]aren cechuje się wysoką selektywnością, bowiem związek ten nie tworzy kompleksów z witaminą B3 ani jej pochodną 2PY. Co więcej pillararen może być używany do detekcji 1-MNA w nieoczyszczonych próbkach biologicznych takich jak próbki moczu. Ponadto, pillar[6]aren może być stosowany do monitorowania aktywności N-metylotransferazy w reakcji N-metylowania nikotynamidu. Opublikowana praca dostarcza podstawowej wiedzy na temat nowej strategii tworzenia specyficznych biosensorów z użyciem związków makrocyklicznych.

Karboksylowane pillarareny mogą tworzyć kompleksy typu gospodarz – gość również z innymi biologicznie ważnymi molekułami. Naukowcy Li *et al*^[77] opublikowali pracę dotyczącą kompleksowania sanguinaryny przez **CPA6**. Sanguinaryna jest alkaloidem posiadającym wiele biologicznych zastosowań. Enkapsulacja sanguinaryny powoduje poprawę jej rozpuszczalności w wodzie a także poprawę bioaktywności przeciwko bakteriom *Staphylococcus aureus* i *Escherichia Coli*.

Zespoły C.A. Shalley i S. Dong^[78] oraz Ma^[79] wykazali w swoich pracach, że karboksylowane pillar[5,6]areny mogą poprawiać rozpuszczalność w wodzie hydrofobowych cząsteczek leków. W obecności **CPA5** rozpuszczalność B-karbolicy wzrosła 100-krotnie. Kompleksowanie kamptotecyny i 10-hydroksykamptotecyny przez **CPA6** powoduje wzrost ich rozpuszczalności w środowisku wodnym odpowiednio

380 i 40 razy. Przykłady te pokazują, iż rozpuszczalne w wodzie pillarareny mogą być efektywnymi nośnikami w transporcie hydrofobowych leków.

W 2017 roku, zespół Li^[80] zaprezentował system transportu leku przeciwnowotworowego oksaliplatyny reagujący na zmiany pH. Korzystając z faktu, że wartości pH w tkankach nowotworowych są niższe niż w tkankach zdrowych a także w krwioobiegu, naukowcy wybrali **CPA6**. Tak jak przypuszczano, karboksylowany pillar[6]aren tworzy z oksaliplatyną kompleks inkluzyjny, który jest wrażliwy na zmiany pH przy biologicznie istotnych wartościach. Zastosowanie pillar[6]arenu z grupami karboksylowymi jako nośnika oksaliplatyny utrzymuje cytotoksyczność leku *in vitro* oraz zwiększa jego stabilność w cytoplazmie oraz *in vivo*. Co więcej antynowotworowa aktywność *in vivo* uległa znacznej poprawie, co spowodowane jest przez dwa czynniki. Kompleksowanie oksaliplatyny chroni ją przed czynnikami zewnętrznymi oraz uwolnienie leku następuje dopiero w łagodnie kwaśnym środowisku charakterystycznym dla tkanek nowotworowych.

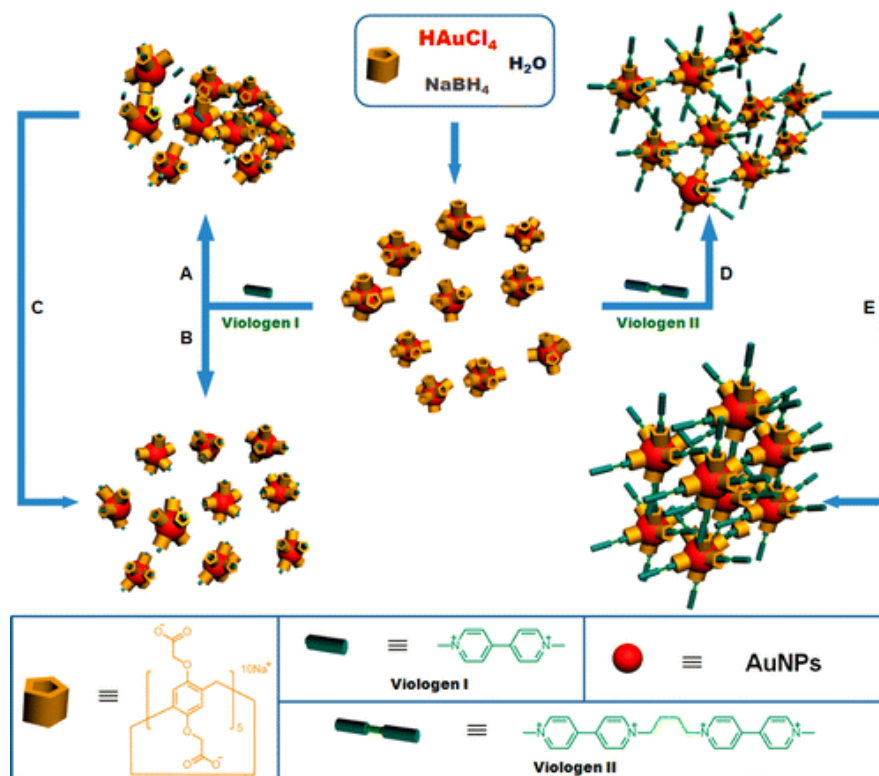
Ilenia Pisagatti, Anna Notti i współpracownicy^[81] zbadali zdolność **CPA6** do kompleksowania aminokacyny oraz jego wpływu na bakteriobójczą aktywność leku. Aminokacyna należy do grupy aminoglikozydowych antybiotyków stosowanych przeciwko bakteriom zarówno Gram-dodatnim jak i Gram-ujemnym. Przeprowadzone badania *in vitro* na Gram-dodatnich bakteriach *Staphylococcus aureus* wykazały, że kompleks inkluzyjny pomiędzy karboksylowanym pillar[6]aremem a aminokacyną przyczynia się do zahamowania inhibicji wzrostu komórek bakterii. Ponadto badania za pomocą spektroskopii NMR pokazały, że obniżenie pH roztworu powoduje uwolnienie aminokacyny do roztworu.

Ze względu na rozpuszczalność w wodzie zależną od pH, wspaniałe właściwości kompleksujące oraz różne dostępne rozmiary pierścieni makrocyklicznych karboksylowych pillararenów, nośniki leków oparte na tych związkach mogą znaleźć w przyszłości szerokie biomedyczne zastosowanie.

Pillar[*n*]areny z grupami karboksylowymi odgrywają również ważną rolę w procesie otrzymywania nanocząstek złota.

W roku 2013 pojawiła się praca o karboksylowym pillar[5]arenie spełniającym funkcję stabilizatora w syntezie nanocząstek złota^[82]. Związek ten oprócz funkcji stabilizatora pełni również funkcję ligandu a otrzymane nanocząstki złota modyfikowane

CPA5 są zdolne do supramolekularnej samoorganizacji w wyniku kompleksowania parakwatu bądź jego dimeru (Schemat 13).



Schemat 13. Ogólny schemat powstawania nanocząstek złota sfunkcjonalizowanych **CPA5** oraz ich supramolekularna samoorganizacja. A) 5min. od dodania 10mM roztworu parakwatu, B) 5min. od dodania 75mM roztworu parakwatu, C) 24h od dodania 10mM roztworu parakwatu, D) 5min. od dodania 3,8mM roztworu dimeru parakwatu, E) 24h od dodania 3,8mM roztworu dimeru parakwatu. Uzyskano za zgodą American Chemical Society. Copyright © 2022.

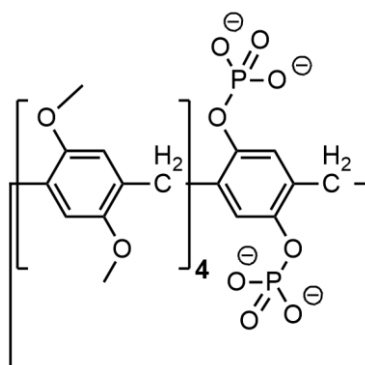
Rodzaj przestrzennej struktury otrzymanej w wyniku kompleksowania jest różny dla parakwatu oraz jego pochodnej. Związane jest to z różną stechiometrią tworzonych kompleksów. Każda cząsteczka parakwatu tworzy kompleks z jedną cząsteczką pillar[5]arenu obecnego na powierzchni nanocząstki złota. Natomiast kompleksowanie jednej cząsteczki dimeru parakwatu zachodzi z udziałem dwóch nanocząstek modyfikowanych **CPA5**.

Zdolność do kompleksowania wyżej opisanych związków przez nanocząstki złota sfunkcjonalizowane karboksylowanym pillar[5]aremem pozwala na ich wykorzystanie jako supramolekularnej sondy do wykrywania toksycznego parakwatu.

Wszystkie przytoczone wyżej prace pokazują jak wiele różnych zastosowań posiadają karboksylowe pochodne pillar[5,6]arenu. Związki te mogą być z powodzeniem wykorzystywane do rozpoznawania molekularnego, transportu leków i poprawy ich biodostępności, monitorowania przebiegu reakcji enzymatycznych a także do syntezy i stabilizacji nanocząstek złota.

Do grupy anionowych pochodnych pillararenu zaliczamy także pillar[*n*]areny fosforanowe. Podobnie do pozostałych jonowych makrocykli, związki te wykazują bardzo dobrą zdolność do rozpoznawania molekularnego w środowisku wodnym.

Doskonałym przykładem takiego związku makrocyklicznego jest kopillar[5]aren z dwoma grupami fosforanowymi (Schemat 14)^[83,84]. Makrocykl ten silnie wiąże alkanodiaminy oraz ich sole a także halogenoalkany w wodzie. Badanie kompleksowania typu gospodarz – gość pomiędzy omawianym kopillar[5]arenem a alkanodiaminami i ich kationowymi pochodnymi wykazało, że za tworzenie tych kompleksów odpowiedzialne są wiązania wodorowe pomiędzy grupami fosforanowymi makrocykla a grupami aminowymi/amoniowymi cząsteczek gościa. Natomiast kompleksowanie halogenków alkilowych w wodzie zachodzi dzięki wiązaniom halogenowym pomiędzy grupami halogenowymi gościa a fosforanowymi jednostkami kopillar[5]arenu. Co więcej, kompleksowanie dihalogenków alkilowych przez kopillar[5]aren powoduje wytrącenie kompleksów z roztworu. Sytuacja ta nie ma miejsca w przypadku pozostałych badanych związków. Selektywne strącanie dihalogenoalkanów za pomocą fosforanowego kopillararenu powoduje, że makrocykl ten może zostać z powodzeniem wykorzystany do detekcji i rozdzielania halogenków alkilowych w wodzie.

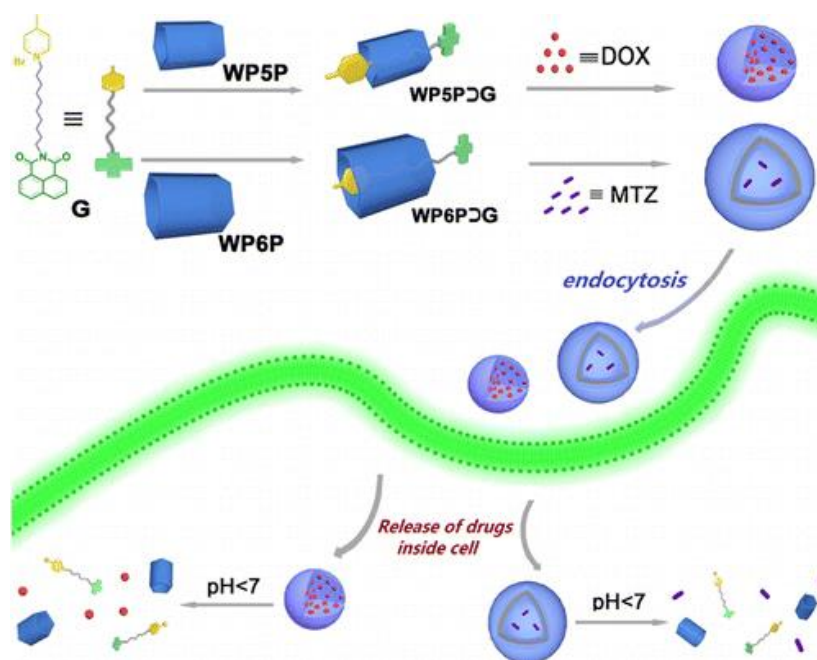


Schemat 14. Uproszczony schemat struktury difosforanowego kopillar[5]arenu.

Tak jak karboksylowe, fosforanowe pochodne pillar[*n*]arenu również mogą znaleźć zastosowanie w transporcie leków. Przykładem tego może być praca zespołu

L. Wanga^[85], opisująca otrzymywanie opartych na fosforanowych pillar[5,6]arenach supramolekularnych agregatów o różnej morfologii służących jako nośniki antynowotworowych leków. Omawiane agregaty złożone są z cząsteczek fosforanowego pillar[5]arenu (**PPA5**) lub jego sześcioczłonowego analogu (**PPA6**) oraz cząsteczki gościa **G** zaprezentowanej na schemacie 15.

W wyniku utworzenia kompleksu inkluzyjnego pomiędzy pillar[*n*]arenem a gościem **G** w wodzie, dochodzi do samoorganizacji cząsteczek kompleksu i powstania większych struktur w postaci micel bądź pęcherzyków. Morfologia powstałych agregatów zależy od modelu kompleksowania, co jest ściśle związane z rozmiarem luki makrocyklicznej. Micele powstają na skutek samoorganizacji cząsteczek kompleksu **PPA5** z **G**. W kompleksie tym tylko alifatyczny łańcuch cząsteczki **G** znajduje się wewnątrz luki pillararenu. Pęcherzyki tworzą się z cząsteczek kompleksu **PPA6** z gościem **G**. Model tego kompleksu jest nieco inny, bowiem we wnętrzu pillararenu znajduje się kation pirydyniowy a pozostały fragment cząsteczki gościa znajduje się na zewnątrz makrocyklicznego pierścienia.



Schemat 15. Schemat tworzenia supramolekularnych agregatów opartych na fosforanowych pillararenach a także enkapulacji i uwalniania cząsteczek leków. Uzyskano za zgodą American Chemical Society. Copyright © 2022.

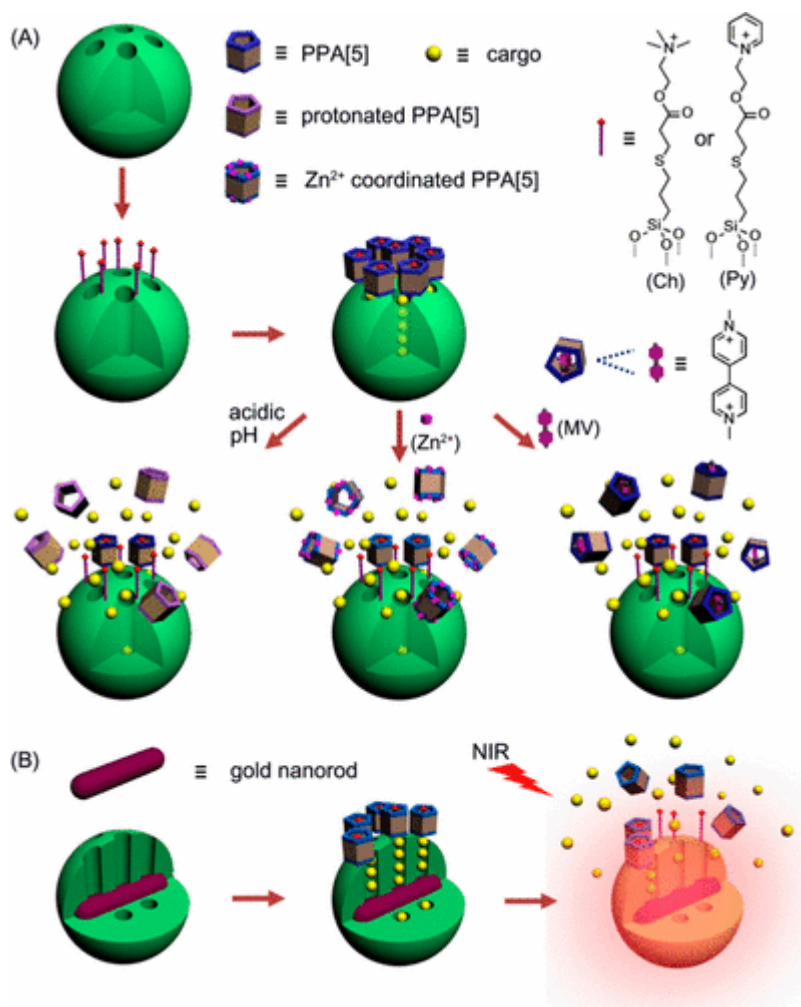
Zarówno micelle jak i pęcherzyki są czułe na zmiany pH oraz na obecność kationów cynku Zn^{2+} . Ponadto, otrzymane micelle są zdolne do enkapsulacji hydrofobowego leku przeciwnowotworowego, jakim jest dokсорubicyna. Natomiast we wnętrzu wesikli można zamknąć cząsteczki mitoksantronu, hydrofilowego leku antynowotworowego. Uwolnienie cząsteczek leków z wnętrza supramolekularnych agregatów może dojść na skutek obniżenia pH roztworu bądź dodanie Zn^{2+} . Przeprowadzone badania cytotoksyczności pokazały, że fosforanowe pillar[5,6]areny wykazują wspaniałą biokompatybilność. Badane agregaty zawierające cząsteczki leku prezentują taki sam efekt terapeutyczny na komórki nowotworowe jak wolne cząsteczki leku, ale są zdecydowanie mniej szkodliwe dla zdrowych komórek.

Innym ciekawym przykładem systemu transportu leków opartym na fosforanowych pochodnych pillararenu są badania X. Du *et al*^[86]. Proponowany system złożony jest z mezoporowatych nanocząstek krzemionki, powierzchnię których zmodyfikowano poprzez wprowadzenie ligandów posiadających ugrupowania cholinowe bądź kationy pirydyniowe. Modyfikacja powierzchni nanocząstek miała na celu wprowadzenie cząsteczek zdolnych do tworzenia kompleksów inkluzyjnych z **PPA5**. W wyniku kompleksowania, cząsteczki pillararenu zajmują miejsce na powierzchni nanocząstek, tworząc swoiste nanozawory blokujące dostęp do mezoporów, we wnętrzu, których znajdują cząsteczki leku. Nanozawory mogą zostać otwarte w wyniku obniżenia pH, obecności takich cząsteczek jak kationy Zn^{2+} bądź konkurencyjne cząsteczki gościa np. parakwat. Otwarcie supramolekularnego zaworu skutkuje uwolnieniem transportowanego przez nanocząstkę ładunku w postaci leku. Badacze w swojej pracy zaproponowali również analogiczny system, w którym mezoporowate nanocząstki krzemionki posiadają we wnętrzu nanopręt złota (**GNR**). Nanopręty złota posiadają maksimum absorpcji w zakresie bliskiej podczerwieni (NIR) i wykazują efekt fototermiczny pod wpływem promieniowania z tego zakresu.

Modyfikacja omawianego systemu poprzez wprowadzenie **GNR** powoduje, iż na skutek promieniowania z zakresu NIR dochodzi do podgrzania całego systemu. Wzrost temperatury prowadzi do osłabienia oddziaływania pomiędzy pillar[5]arenum a kompleksowanymi ligandami i tym samym uwolnienia cząsteczek leku z mezoporów nanocząstki krzemionkowej. Przeprowadzone eksperymenty wykazały, że system ten posiada wyższą wydajność uwalniania leku oraz wyższą skuteczność w walce

z nowotworami w porównaniu do systemu bez **GNR**. Swoją skuteczność system zawdzięcza synergistycznemu efektowi fototermo – chemoterapii.

Wszystkie opisane wyżej transportery leków oparte na pillararenach wyglądają bardzo obiecująco i prawdopodobnie zostaną w przyszłości wykorzystane do walki z nowotworami.



Schemat 16. Schemat działania nanozaworów A) nanocząstki bez **GNR** B) nanocząstki z **GNR**.

Uzyskano za zgodą American Chemical Society. Copyright © 2022.

Anionowe pillar[*n*]areny stanowią dość małą grupę związków makrocyklicznych, bowiem zaliczamy do niej tylko makrocykle posiadające w swojej strukturze grupy karboksylowe bądź fosforanowe. Nie mniej jednak, związki te wykazują niezwykle potężny potencjał aplikacyjny, co obrazują wszystkie powyżej zaprezentowane przykłady.

W 2011 roku F. Huang *et al*^[87] opublikował pierwszy rozpuszczalny w wodzie kationowy pillararen. Był to cykliczny pentamer posiadający dziesięć grup trimetyloamoniowych przy pierścieniu makrocyklicznym i wykazywał zdolność

do tworzenia kompleksu inkluzyjnego z 1-oktylosulfonianem sodu w środowisku wodnym. Kompleksowanie to jest wynikiem efektu hydrofobowego a także oddziaływania elektrostatycznego pomiędzy dodatnio naładowanymi podstawnikami makrocykla a ujemnie naładowaną grupą sulfonową cząsteczki gościa. Ta sama grupa badawcza opublikowała również pracę opisującą kompleksowanie przez trimetyloamoniowy pillar[5]aren neutralnych cząsteczek na skutek oddziaływania hydrofobowego^[88].

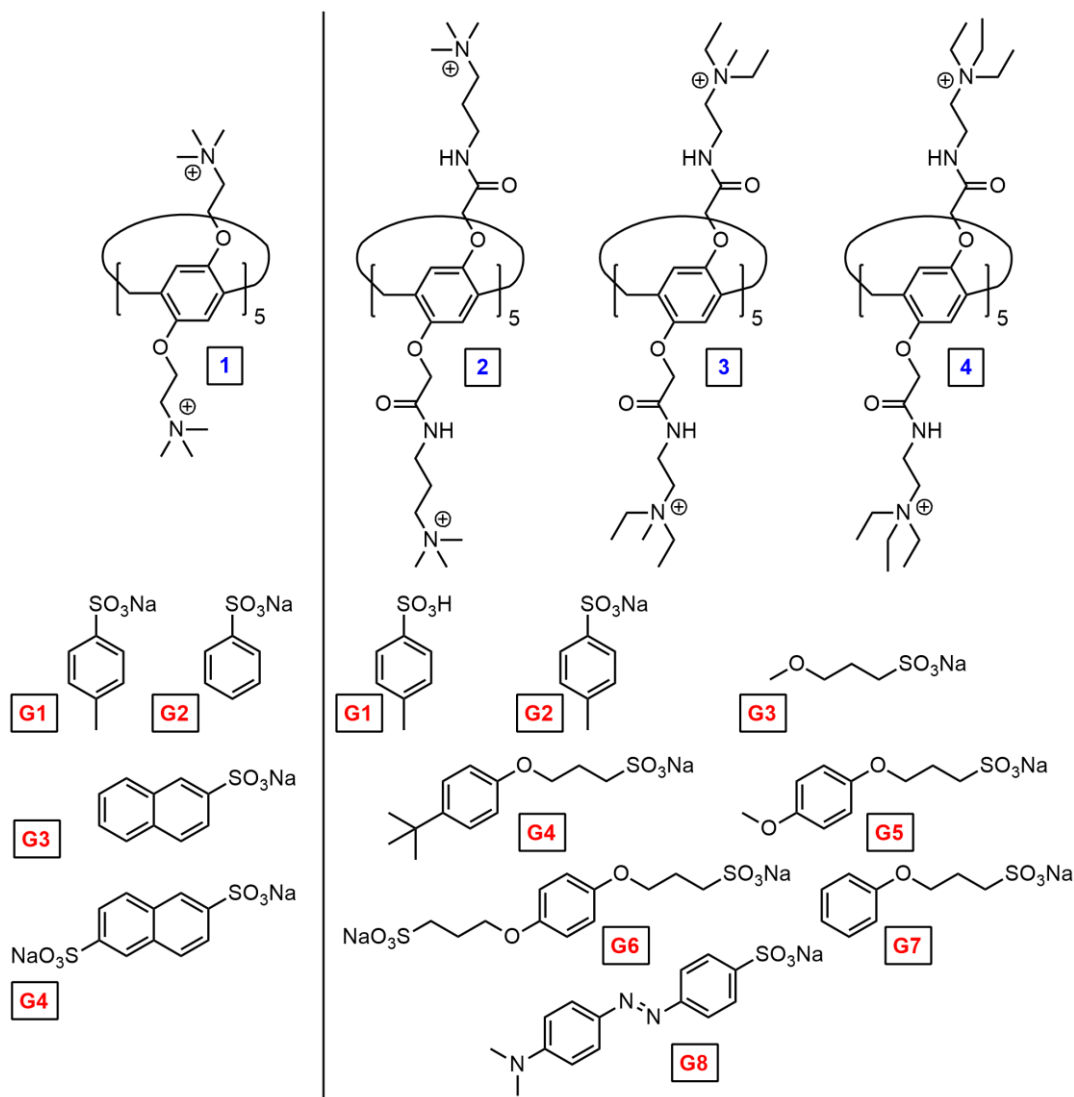
Do dziś znanych jest kilka rodzajów kationowych pillar[*n*]arenów posiadających takie podstawniki jak czwartorzędowe grupy amoniowe, pierścienie imidazoliowe bądź pirydyniowe.

W 2012 roku zespół F.Huang^[89] zsyntezował pillar[5]aren z podstawnikami w postaci krótkich łańcuchów alifatycznych zakończonych pierścieniami imidazoliowymi. Związek ten został użyty jako stabilizator w syntezie nanocząstek złota o rozmiarach mniejszych niż 6 nm w wodzie. Otrzymane nanocząstki stabilizowane kationowym pillar[5]arenem wykazują niezwykle wysoką aktywność katalityczną w reakcji redukcji *p*-nitroaniliny za pomocą borowodoru sodu.

Grupa badawcza Chunju Li^[90] przedstawiła syntezę dodatnio naładowanego pillar[6]arenu zawierającego w swojej strukturze dwanaście pierścieni pirydyniowych, zlokalizowanych po obu stronach makrocyklicznego pierścienia. W pracy tej badano również zdolności kompleksujące nowego makrocykla. W tym celu użyto jednej z dwóch pochodnych naftalenosulfonianu. 2,6-naftalenodisulfonian sodu wykazywał o wiele większe powinowactwo do luki makrocyklicznej pillar[6]arenu niż jego monosulfonowany analog. Spowodowane jest to kooperatywnym oddziaływaniem elektrostatycznym pomiędzy grupami sulfonowymi posiadającymi ujemny ładunek a dodatnio naładowanymi portalami pilar[6]arenu.

Zdolność do kompleksowania organicznych sulfonianów przez kationowe pillar[*n*]areny była badana również przez inne zespoły badawcze. I. Stoikov *et al*^[91] otrzymali serię pillar[5]arenów z podstawnikami zawierającymi fragmenty amidowe i grupy trialkiloamoniowe a następnie wykazali, że związki te są zdolne do kompleksowania wybranych sulfonianów w tym oranżu metylowego. Pillar[5]aren z grupami trimetyloamoniowymi tworzy z aromatycznymi sulfonianami kompleksy o różniące się nie tylko stechiometrią lecz także modelem kompleksowania^[92,93].

Przykładowo, benzenosulfonian sodu tworzy z pillar[5]arenem kompleksy inkluzyjne o stechiometrii 1:1 oraz 1:2. Naftalenosulfonian sodu kompleksuje się wewnątrz luki makrocykla a także częściowo na zewnątrz a jego disulfonowa pochodna tworzy kompleksy tylko zewnętrzne o stechiometrii 1:2. Poniżej przedstawiono struktury omawianych pillararenów oraz cząsteczek kompleksowanych sulfonianów (Schemat 17).



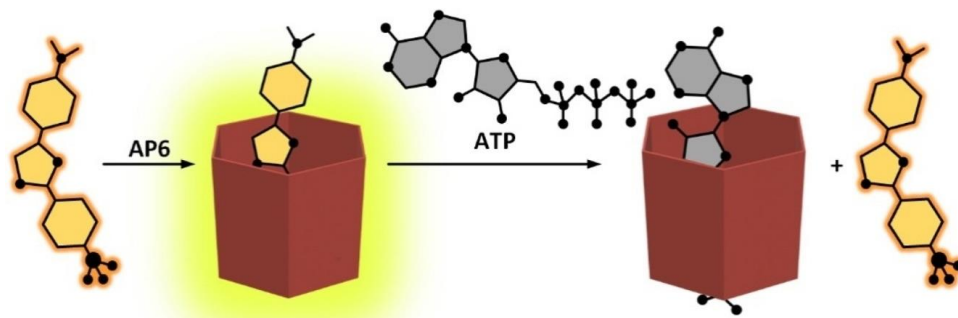
Schemat 17. Struktury amoniowych pillar[5]arenów oraz sulfonowych cząsteczek gości.

Kompleksowanie związków sulfonowych przez kationowe pillarareny zostało wykorzystane w celu opracowania nowego systemu do rozpoznawania molekularnego czułego na obecność cząsteczek CO₂^[94]. System ten oparty jest na pillar[5]arenie posiadającym dziesięć trzeciorzędowych grup aminowych. Dwutlenek węgla jako słaby kwas może protonować grupy aminowe co prowadzi do powstania rozpuszczalnego w wodzie pillar[5]arenu z grupami amoniowymi. W wyniku inkluzji dodecylosulfonianu

sodu przez kationowy makrocykl powstaje kompleks o właściwościach amfifilowych, który ulega samoorganizacji w wodzie do sferycznych dwuwarstwowych wesiki. Pęcherzyki ulegają rozkładowi poprzez podgrzanie roztworu bądź wprowadzenie gazu obojętnego np. azotu. Obecność N_2 prowadzi do eliminacji cząsteczek CO_2 , deprotonacji pillar[5]arenu i w konsekwencji do rozkładu kompleksu gospodarz – gość. Proces ten można odwrócić poprzez barbotaż dwutlenku węgla w wyniku, czego aminowe podstawniki pillar[5]arenu zostają ponownie sprotonowane i ponownie dochodzi do formowania pęcherzków. Powyższy przykład jest jednym z tych, które pokazują niezwykle piękno chemii supramolekularnej, że nawet z prostych cząsteczek można stworzyć skomplikowany system spełniający określone funkcje.

Adenozyno-5'-trifosforan (ATP) stanowi uniwersalne źródło energii. Hydroliza ATP jest podstawowym procesem prowadzącym do uwolnienia energii do mięśni. W jej wyniku ATP zostaje przekształcone w ADP oraz nieorganiczny fosforan HPO_4^{3-} . W 2017 roku I. Bitter i współpracownicy^[95] opracowali sensor do detekcji ATP oparty na pillar[6]arenie z podstawnikami trmetyloamionowymi i fluorescencyjnym barwniku z grupą sulfonową DSS. Opracowany system cechuje się dużą selektywnością, bowiem, sensor ten jest zdolny do wykrywania ATP spośród obecnych w roztworze jego analogów ADP i AMP a także guanozyno-5'-monofosforanu (GMP).

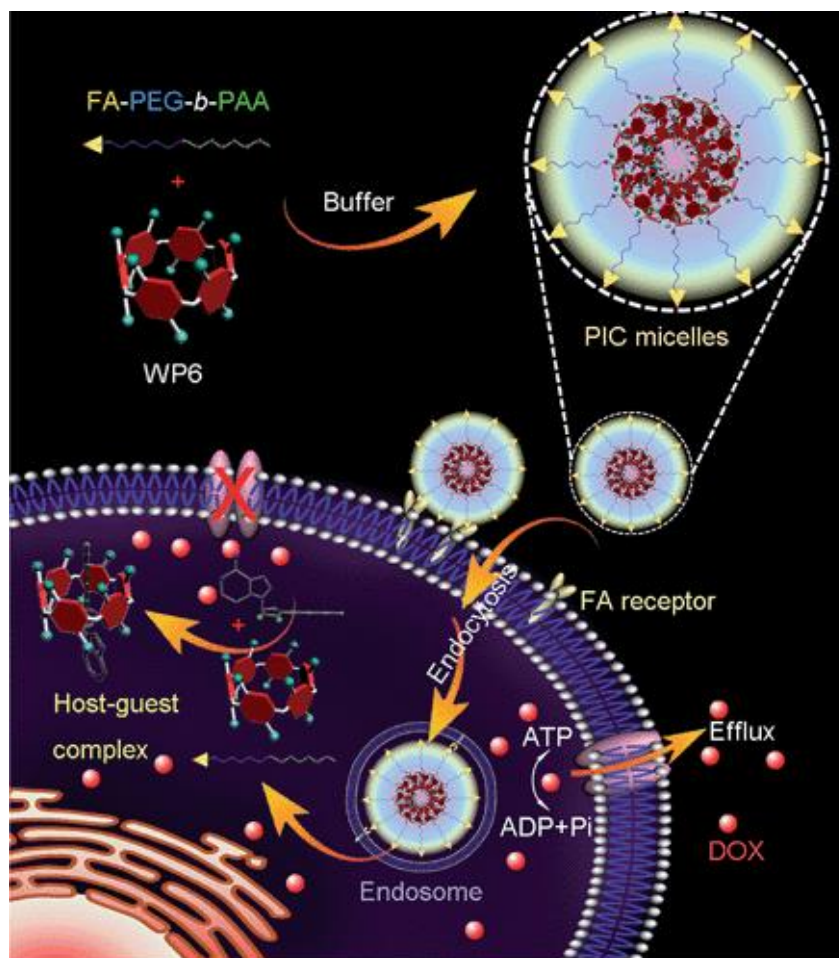
Cząsteczki barwnika tworzą z pillar[6]arenem kompleks w wyniku częściowej inkluzji DSS. Utworzenie kompleksu skutkuje wzmocnieniem fluorescencji barwnika. Obecność cząsteczek ATP w roztworze, wykazujących większe powinowactwo do luki pillar[6]arenu niż DSS, powoduje utworzenie kompleksu pillararen – ATP i uwolnienie barwnika do roztworu. Wolny DSS w roztworze daje mierzalny sygnał analityczny w postaci wygaszenia fluorescencji (Schemat 18).



Schemat 18. Zasada działania chemosensora do detekcji ATP opartego na kationowym pillar[6]arenie. Uzyskano za zgodą Elsevier. Copyright © 2022.

Zdolność do selektywnego kompleksowania ATP przez trimetyloamoniowy pillar[6]aren może powodować inhibicję reakcji hydrolizy ATP w obecności fosfatazy alkalicznej. W wyniku hydrolizy ATP uwalniana jest energia, która napędza działanie pomp efluksowych, występujących w komórkach wykazujących wielolekową odporność. Zadaniem takiej pompy jest usuwanie cząsteczek leków z wnętrza komórki. Wprowadzenie cząsteczek pillararenu do komórki może powodować zatrzymanie reakcji hydrolizy ATP, co prowadzi do zablokowania pompy efluksowej i zmniejszenia odporności komórek na działanie leków.

To jak przetransportować kationowy pillararen do wnętrza komórki opisał w swojej pracy Feihe Huang^[96]. Jego zespół otrzymał micelle złożone z cząsteczek trimetyloamoniowego pillar[6]arenu oraz kopolimeru blokowego, który z jednej strony posiada grupy karboksylowe natomiast zakończony jest cząsteczkami kwasu foliowego. Pillararen odgrywa w micelach rolę supramolekularnego czynnika sieciującego. Skupia on polimerowe łańcuchy poprzez elektrostatyczne przyciąganie pomiędzy amoniowymi podstawnikami makrocykla i grupami karboksylowymi cząsteczek kopolimeru. Cząsteczki pillararenu wraz z negatywnie naładowanymi karboksylowymi segmentami polimeru stanowią rdzeń miceli a cząsteczki kwasu foliowego znajdują się na zewnątrz. Obecność kwasu foliowego umożliwia dostarczenie cząsteczek pillararenu do receptorów folianowych, których nadmierna ekspresja występuje w komórkach nowotworowych. Następnie micelle w wyniku endocytozy receptorowej przenikają do wnętrza komórki gdzie dochodzi do uwolnienia cząsteczek amoniowego pillar[6]arenu i kompleksowanie ATP (Schemat 19). Badania wpływu obecności supramolekularnych micel na działanie leku antynowotworowego wykazały, że efektywność dokсорubicyny znacząco wzrosła w wyniku ich obecności. Przedstawione wyniki stanowią punkt wyjścia do dalszych badań mających na celu opracowanie nowych środków terapeutycznych do walki z odpornymi na leczenie nowotworami.



Schemat 19. Graficzne przedstawienie supramolekularnych micel i prawdopodobny mechanizm inhibicji pompy efluksowej w wyniku kompleksowania ATP przez kationowy pillar[6]aren.

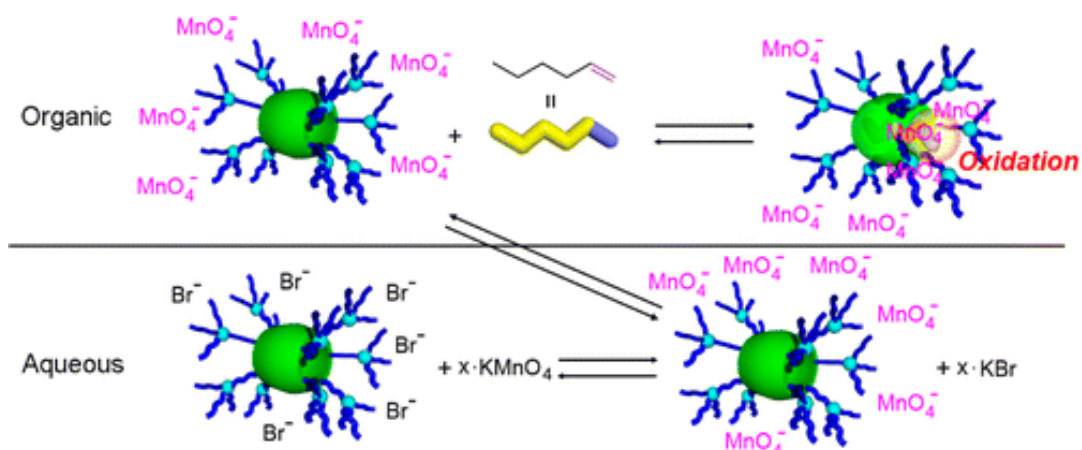
Uzyskano za zgodą Royal Society of Chemistry. Copyright © 2022.

W tym samym czasie, Y. Cohen, M. Fridman i współpracownicy^[97] również opublikowali pracę dotyczącą inhibicji spowodowanej obecnością kationowych pillararenów. Według nich dodatnio naładowane pillar[5]areny są zdolne do zahamowania tworzenia biofilmu przez bakterie Gram-dodatnie. Inhibicja formowania bakteryjnego biofilmu jest bardzo ważna, ponieważ aż do 80% infekcji bakteryjnych towarzyszy jego tworzenie. Taki biofilm jest mniej podatny na działanie antybiotyków niż wolno żyjące bakterie stąd pilna potrzeba opracowania nowych związków zapobiegających formowaniu biofilmów. Doskonałym rozwiązaniem zdają się być rozpuszczalne w wodzie pillar[5]areny posiadające podstawniki amoniowe bądź imidazoliowe. Z przeprowadzonych badań wynika, że makrocykle te potrafią zahamować formowanie bakteryjnego biofilmu. Co ważne ani negatywnie naładowany karboksylowy pillar[5]aren, ani czwartorzędowe sole amoniowe nie wykazują takich

zdolności. A ponieważ inhibicja nie jest wynikiem aktywności antymikrobiologicznej to obecność kationowych pillararenów nie wpływa na naturalny wzrost bakterii.

Dodatkowo naładowane pillarareny mogą pełnić także role katalizatorów. Pierwsze doniesienie o pillararenie w roli katalizatora pojawiło się w 2013 roku za sprawą zespołu Tomoki Ogoshi^[62].

Badacze zaprezentowali nowy, amfifilowy pillar[5]aren posiadający dziesięć grup w postaci bromku tetra alkilo fosfoniowego. Ze względu na dobrą rozpuszczalność zarówno w wodzie jak i rozpuszczalnikach organicznych, makrocykl ten może pełnić rolę katalizatora przeniesienia międzyfazowego (PTC) w reakcjach utleniania za pomocą KMnO_4 liniowych alkenów do związków karbonylowych. Zadaniem kationowego pillar[5]arenu jest przeniesienie anionu MnO_4^- z fazy wodnej do fazy organicznej oraz utworzenie w fazie organicznej z cząsteczkami alkenu kompleksu inkluzyjnego co ma na celu zbliżenie do siebie obu reagentów ułatwiając tym samym zajście reakcji utleniania. Właściwości katalityczne fosfoniowego pillar[5]arenu badano w reakcjach utleniania, dwóch, nierozpuszczalnych w wodzie alkenów heks-1-enu oraz 4-metyloheks-1-enu. Mechanizm działania katalizatora PTC w postaci tetra alkilo fosfoniowego pillar[5]arenu zaprezentowano na poniższym schemacie (Schemat 20). W obecności wodnego roztworu nadmanganianu potasu (KMnO_4) następuje wymiana przeciwjonów w pillararenie z bromkowych na nadmanganianowe. Po wymianie anionów następuje ich przeniesienie przez granicę faz woda – chloroform. Następnie w fazie organicznej dochodzi do utworzenia kompleksu typu gospodarz – gość pomiędzy pillar[5]arenem a heks-1-enem. Bliski kontakt anionów MnO_4^- z cząsteczką substratu obecną w luce makrocyklicznej umożliwia zajście reakcji utleniania w wyniku, której powstaje pentanal z wydajnością 99%. Cyklopentamer nie tworzy kompleksu z 4-metyloheks-1-enem ze względów sterycznych. Jednakże makrocykl ten wciąż wykazuje zdolność do przenoszenia jonów nadmanganianowych przez granicę faz, dlatego też reakcja utleniania 4-metyloheks-1-enu do 3-metylopentanal w przebiega, lecz jej wydajność to tylko 31%. Warto dodać, że nie zaobserwowano postępu w reakcjach przeprowadzonych w analogicznych warunkach, ale bez użycia supramolekularnego katalizatora.



Schemat 20. Proponowany mechanizm utleniania liniowych alkenów za pomocą kationowego pillar[5]arenu jako katalizatora PTC. Uzyskano za zgodą American Chemical Society.
Copyright © 2022.

Inny rodzaj katalizy z udziałem pillararenów przedstawili Luis Garcia-Rio i Faruk Nome^[63]. Naukowcy w swojej pracy opisują katalityczne działanie amoniowego pillar[5]arenu służącego jako biomimetyczny model fosfatazy promujący spontaniczną hydrolizę 2,4-dinitrofenylofosforanu. Pierwszym etapem reakcji katalizowanej za pomocą syntetycznego enzymu w postaci pillar[5]arenu jest kompleksowanie cząsteczki substratu wewnątrz luki makrocyklicznej będącej odpowiednikiem miejsca aktywnego enzymu. Utworzenie supramolekularnego kompleksu stwarza warunki sprzyjające przebiegu reakcji hydrolizy fosforanu. Kataliza jest wynikiem dwóch czynników. Pierwszym jest stabilizacja stanu przejściowego substratu na skutek oddziaływania elektrostatycznego. Kolejnym czynnikiem są efekty steryczne wynikające z bliskości grupy fosforanowej substratu i dodatnio naładowanych portali makrocykla. Obecność grup NMe_3^+ w pillar[5]arenie powoduje zerwanie wiązań wodorowych pomiędzy substratem a cząsteczkami otaczającej wody i w konsekwencji destabilizację fosforanowego dianionu, przyspieszając reakcję hydrolizy. Szybkość reakcji hydrolizy fosforanowego dianionu jest 10 razy wyższa niż szybkość reakcji bez udziału katalizatora.

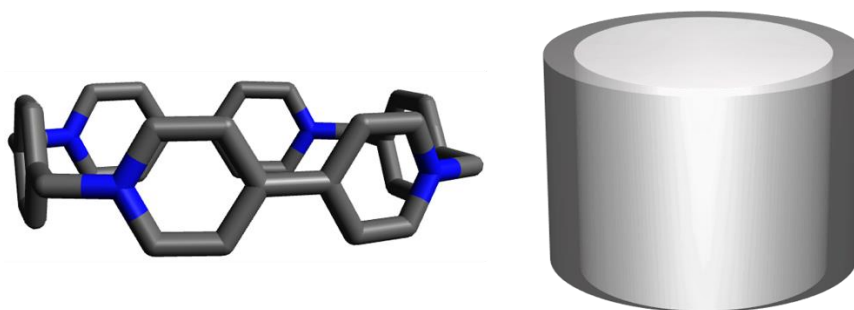
Podsumowując, pillar[*n*]areny są to związki makrocykliczne strukturalnie przypominające kaliks[*n*]areny posiadające odmienną budowę przestrzenną. Połączenie jednostek fenolowych mostkami metylenowymi w pozycji *para* w stosunku do sąsiednich pierścieni aromatycznych nadaje im sztywną, tubularną strukturę przestrzenną. Jonowe pochodne pillararenu, podobnie jak kaliksareny, otrzymywane są poprzez modyfikację chemiczną związków obojętnych. Do tej grupy makrocykli zaliczamy ujemnie naładowane pillar[*n*]areny z grupami karboksylowymi

bądź fosforanowymi a także związki makrocykliczne z ładunkiem dodatnim takie jak pillar[*n*]areny z grupami amoniowymi, pierścieniami imidazoliowymi lub pirydyniowymi a także makrocykle z ugrupowaniami fosfoniowymi. Jonowe pillarareny posiadają szerokie spektrum potencjalnych zastosowań. Anionowe pochodne mogą być wykorzystane do rozpoznawania molekularnego cząsteczek biologicznych, transportu leków i poprawy ich biodostępności, monitorowania przebiegu reakcji enzymatycznych a także do syntezy i stabilizacji nanocząstek złota oraz do dyspersji wielościennych nanorurek węglowych w wodzie. Dodatnio naładowane pillar[*n*]areny również posiadają liczne zastosowania. Związki te można z powodzeniem wykorzystać w rozpoznawaniu molekularnym oraz katalizie. Amoniowe pochodne są także zdolne do selektywnego wykrywania oraz do inhibicji hydrolizy ATP. Natomiast pillar[5]aren z grupami zawierającymi pierścienie imidazoliowe może służyć jako stabilizator w syntezie nanocząstek złota o rozmiarach mniejszych niż 6nm w wodzie.

2.3 Związki makrocykliczne permanentnie jonowe

2.3.1 Blue box

Do związków makrocyklicznych posiadających trwały ładunek zaliczamy przede wszystkim cyklofany. Jonowe cyklofany to makrocykle zbudowane z naładowanych jednostek występujących naprzemiennie z jednostkami obojętymi. Pierwszym a zarazem najbardziej spektakularnym związkiem tego typu jest otrzymany przez J. F. Stoddarta^[6] tetra kation cyklobis(parakwat-*p*-fenylenu) (**CBPT**⁴⁺) znany bliżej, jako *Blue box*. Cyklofan ten składa się z dwóch cząsteczek parakwatu połączonych ze sobą za pomocą pierścieni fenylowych w pozycji *para*. Jego strukturę przedstawiono na poniższym schemacie (Schemat 21).

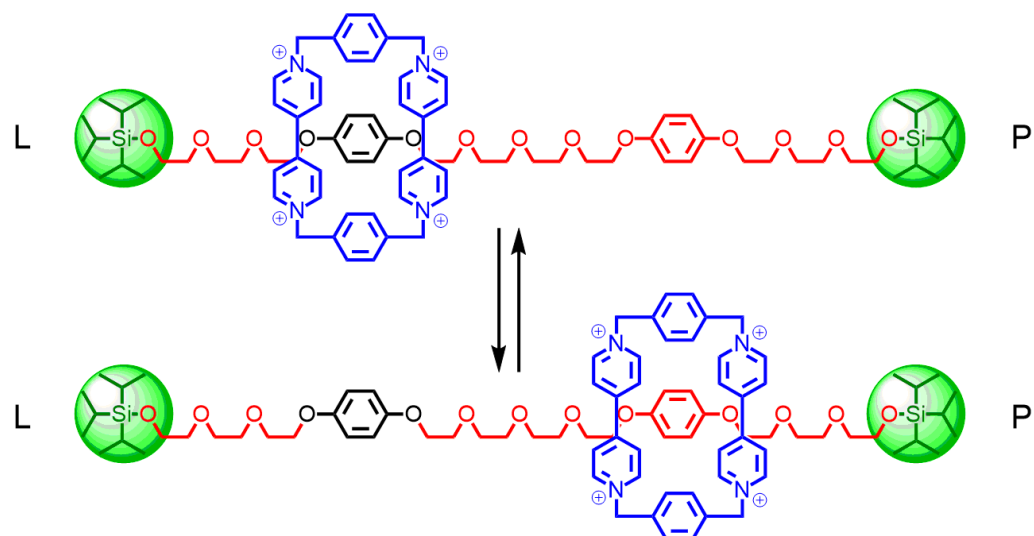


Schemat 21. Tetra kation cyklobis(parakwat-*p*-fenylenu) i jego motyw strukturalny.

J.F. Stoddart oznaczał w swoich pracach cząsteczki będące π -donorami kolorem czerwonym a molekuly π -akceptorowe – niebieskim. Niedługo po tym tetra kation cyklobis(parakwat-*p*-fenylenu) zyskał w literaturze nową, prostszą nazwę *Blue box*. Związek ten posiada dodatnio naładowaną lukę makrocykliczną, co powoduje, iż może być doskonałym receptorem dla cząsteczek bogatych w elektrony. Co więcej, cyklofan ten jest zdolny do kompleksowania molekuł zarówno w wodzie jak i rozpuszczalnikach organicznych w zależności od rodzaju obecnych przeciwjonów. Dzięki tym właściwościom **CBPT**⁴⁺ może tworzyć kompleksy inkluzyjne z takimi cząsteczkami jak pochodne hydrochinonu i rezorcyny^[98-100], cząsteczkami zawierającymi grupy dioksynaflatenowe^[101], bifenyłowe^[102], tetratriafulwalenem^[103], indolem^[104] i ich pochodnymi^[105], aromatycznymi aminokwasami^[106] a także z glukopiranozami z podstawnikami fenylowymi^[107].

Cyklofan Stoddarta ze względu na swoją budowę przestrzenną i π -akceptorowe właściwości doskonale sprawdza się w układach zablokowanych mechanicznie takich jak rotaksany^[108] czy katenany^[109-111]. To właśnie takie układy są ważnym a niejednokrotnie kluczowym elementem na drodze do stworzenia maszyn molekularnych. Za osiągnięcia w tej dziedzinie Sir James Fraser Stoddart został uhonorowany Nagrodą Nobla z chemii w 2016 roku. Wraz z nim nagrodę odebrali B.L. Feringa oraz J-P. Sauvage. Poniżej zaprezentowano najważniejsze przykłady supramolekularnych układów z wykorzystaniem **CBPT**⁴⁺.

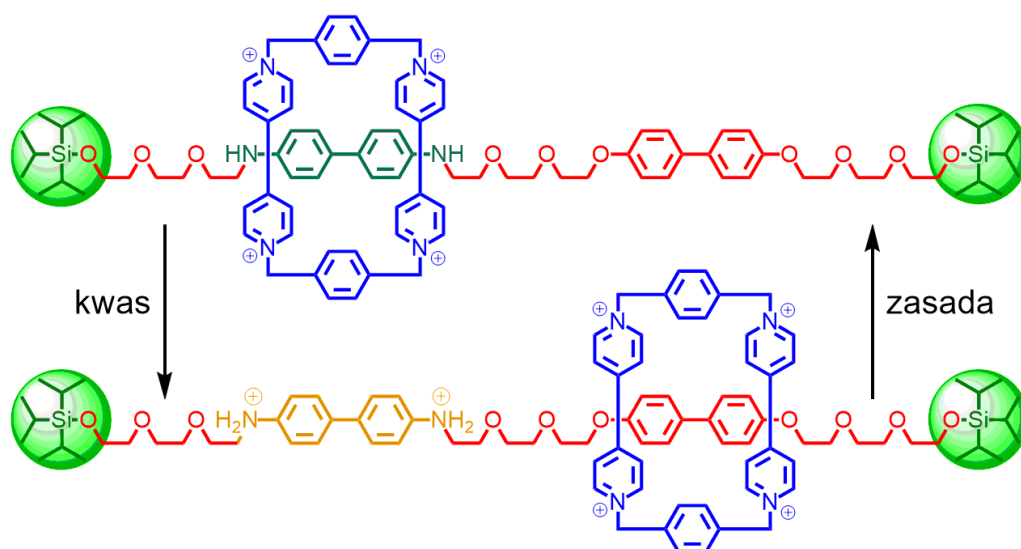
W 1991 roku zespół Stoddarta^[112] zaprezentował molekularne wahadło. System ten to nic innego jak rotaksan, w którym częścią ruchomą jest cząsteczka **CBPT**⁴⁺ a statorem łańcuch polieteryowy zawierający dwie cząsteczki hydrochinonu. Łańcuch ten zakończony jest z obydwu stron stoperami w postaci grup tri(izopropyl)sililowych, których zadaniem jest zablokowanie cząsteczki cyklofanu przed zsunięciem się z polietrerowego statora (Schemat 22).



Schemat 22. Struktura molekularnego wahadła.

Badania przeprowadzone za pomocą spektroskopii ^1H NMR wykazały, że cząsteczka **CBPT** $^{4+}$ przemieszcza się pomiędzy dwiema cząsteczkami hydrochinonu około 1000 razy na sekundę. Molekularne wahadło właśnie tym odróżnia się od klasycznego rotaksanu, że rotor wędruje tylko pomiędzy dwoma „stacjami” a nie porusza się swobodnie wzdłuż całego statora.

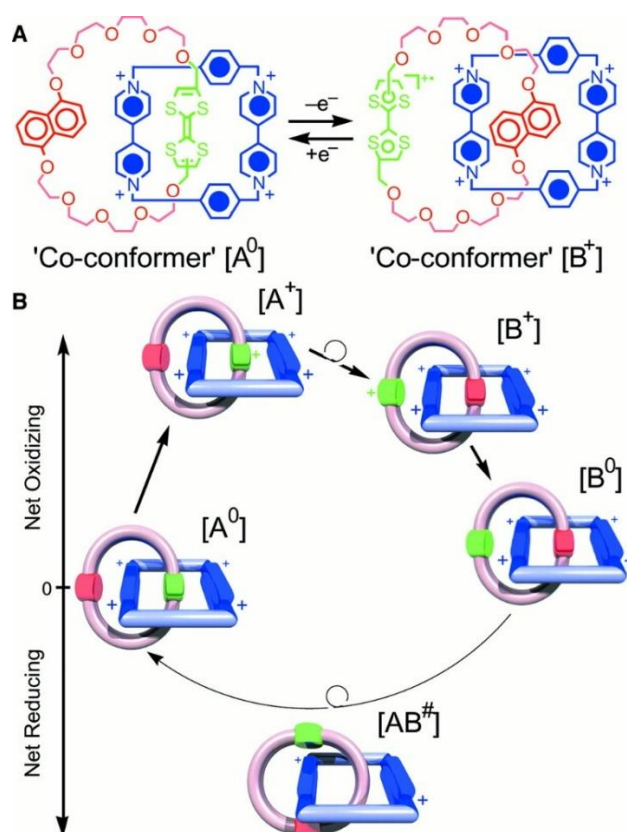
Kolejnym wyzwaniem była synteza takiego rotaksanu, w którym stator posiadałby dwie różne „stacje”, pomiędzy którymi można by przełączać rotor za pomocą bodźców zewnętrznych. W ten sposób powstał molekularny przełącznik^[113]. Badacze zmodyfikowali strukturę statora w molekularnym wahadle zastępując dwie jednostki hydrochinonu cząsteczką benzydyny oraz cząsteczką bifenolu. Badania dynamiki układu z użyciem spektroskopii ^1N HMR wykazały, iż w stanie równowagi cyklofan Stoddarta 84% czasu spędza przy grupie benzydynowej i tylko 16% czasu kompleksując bifenol. Nierówna dystrybucja makrocyklicznego pierścienia pomiędzy dwiema „stacjami” pozwala na zewnętrzną ingerencję w istniejący pomiędzy dwoma translacyjnymi izomerami stan równowagi. Stan ten można zaburzyć poprzez dodanie kwasu. W rezultacie grupa benzydynowa ulega sprotonowaniu i kulombowskie odpychanie powoduje przejście cząsteczki **CBPT** $^{4+}$ w stronę bifenolu. Proces ten można odwrócić dodając do roztworu zasady, pod wpływem, której jednostka benzydynowa ulega deprotonacji i układ wraca do stanu równowagi. Poniżej zaprezentowano opisywany molekularny przełącznik (Schemat 23).



Schemat 23. Molekularny przełącznik i jego schemat działania.

Zainspirowani otrzymanymi wynikami, J.F. Stoddart *et al* ^[114] zaprojektowali i zsyntezowali inny przełączalny układ. Nowy molekularny przełącznik to katenan, którego jeden węzeł stanowiła cząsteczka tetra kat4ionu cyklobis(parakwat-*p*-fenylenu) a drugi węzeł składał się z polioxyetylenowego łańcucha oraz dwóch jednostek rozpoznawanych przez **CBPT**⁴⁺ - tetratiafulwalenu (TTF) oraz 1,5-dioksynaftalenu (DNP). Badania krystalograficzne wykazały, że w stanie stałym pierścień cyklofanu kompleksuje TTF a cząsteczka DNP znajduje się na zewnątrz. Przełączanie pomiędzy stacjami następuje na skutek procesu utleniania/redukcji cząsteczki tetratiafulwalenu.

Ten sam [2]katenan użyto do skonstruowania elektronicznego molekularnego przełącznika^[115]. Urządzenie stanowią węzły, z których każdy składa się z dwóch elektrod, pomiędzy którymi znajduje się monowarstwa utworzona przez cząsteczki katenanu posiadające fosfolipidowe przeciwjony. Dolną elektrodę stanowi półprzewodnik typu n jak polikrystaliczny krzem. Natomiast górną jest elektroda metaliczna Ti/Al. Proponowany przez naukowców mechanizm działania elektronicznego przełącznika ilustruje poniższy schemat (Schemat 24).

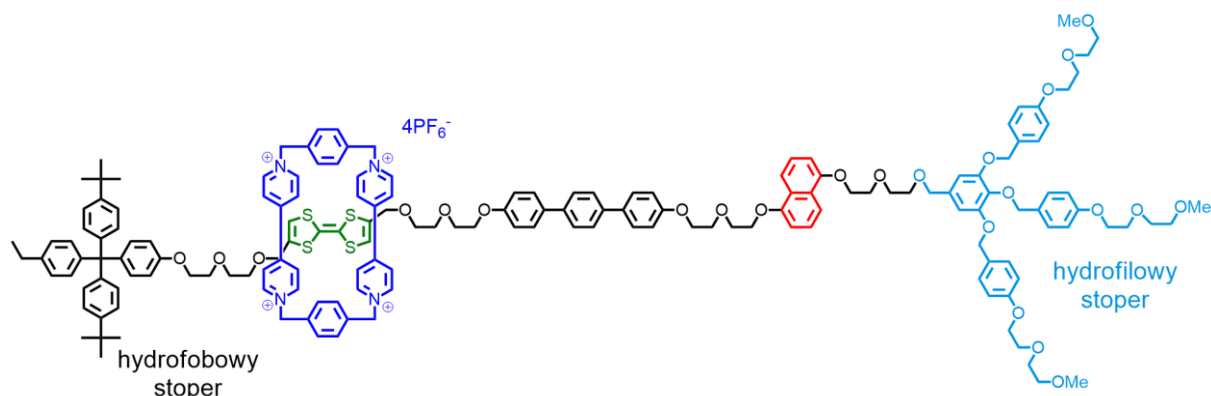


Schemat 24. Proponowany mechanizm działania elektronicznego przełącznika molekularnego opartego na [2]katenanie. Uzyskano za zgodą American Association for the Advancement of Science. Copyright © 2022.

Ko-konformacja [A⁰] to struktura [2]katenanu w stanie podstawowym, oznacza także stan w którym przełącznik jest otwarty. Gdy katenan zostanie utleniony (poprzez przyłożenie napięcia -2 V), cząsteczka tetratiafulwalenu zostanie zjonizowana a kulombowskie odpychanie pomiędzy TTF a cząsteczką kationowego cyklofanu spowoduje zmianę ko-konformacji na [B⁺]. Gdy napięcie zostanie zredukowane do wartości bliskiej zero utworzony zostanie ko-konformer [B⁰], który reprezentuje stan w którym molekularny przełącznik jest zamknięty. Częściowa redukcja **CBPT**⁴⁺ (poprzez przyłożenie napięcia +2 V) jest niezbędna do wygenerowania stanu podstawowego [2]katenanu [A⁰]. Odczytywanie stanu urządzenia następuje poprzez pomiar rezystancji węzła przy wartości napięcia ~0,1 V. Cały cykl utleniania/redukcji może być powtarzany wiele razy bez zauważalnych zmian we funkcjonowaniu urządzenia.

Zespół J.F. Stoddarta^[116] zaprojektował i skonstruował również molekularne urządzenie elektroniczne oparte na [2]rotaksanie. Urządzenie budową przypomina to opisane, powyżej bowiem węzły składają się z takich samych elektrod, pomiędzy którymi

znajduje się monowarstwa bistabilnego rotaksanu. Poniżej przedstawiono strukturę [2]rotaksanu stanowiącego serce urządzenia (Schemat 25).



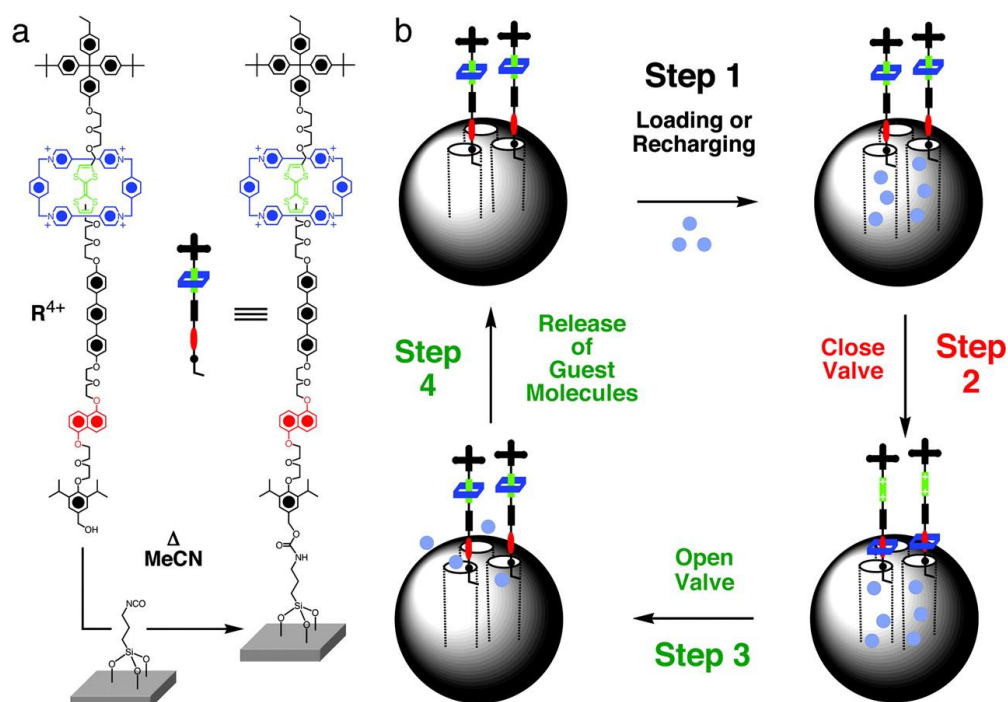
Schemat 25. Struktura bistabilnego rotaksanu wykorzystanego w molekularnym urządzeniu elektronicznym.

Opisywane urządzenie to nie tylko molekularny przełącznik, lecz także 160-kilobitowa molekularna elektroniczna pamięć o gęstości 10^{11} bitów/cm², w którym przełączalny rotaksan pełni rolę elementu przechowującego dane. Całe urządzenie jest mniejsze niż przekrój poprzeczny krwinki białej i może być przełączane około 100 razy.

Podobny rotaksan został wykorzystany do funkcjonalizacji mezoporowatych nanocząstek krzemionki^[117]. Jego zadaniem jest umożliwienie enkapsulacji cząsteczek gościa do wnętrza mezoporów nanocząstek oraz ich późniejsze uwolnienie. Jako gościa użyto luminescencyjny barwnik Rodaminę B.

Proponowany mechanizm działania molekularnego zaworu w postaci [2]rotaksanu jest analogiczny do tych przedstawionych powyżej. Częścią ruchomą jest pierścień **CBPT**⁴⁺, który może wędrować pomiędzy cząsteczką TTF a 1,5-dioksynaftalenem (DNP) pod wpływem reakcji redoks. Cylindryczne pory krzemionkowych nanocząstek są zablokowane przez **CBPT**⁴⁺, gdy zawór jest zamknięty. Cząsteczki gościa ulegają enkapsulacji na skutek dyfuzji do wnętrza porów, gdy cyklofan znajduje się przy TTF. Następnie molekularny zawór jest zamykany poprzez utlenienie cząsteczki TTF, które powoduje przesunięcie makrocyklicznego pierścienia w stronę DNP. 1,5-dioksynaftalen znajduje się bliżej powierzchni nanocząstki w porównaniu do tetratiafulwalenu stąd relokacja **CBPT**⁴⁺ powoduje zablokowanie mezoporów krzemionki. Kolejnym etapem jest otwarcie molekularnego zaworu.

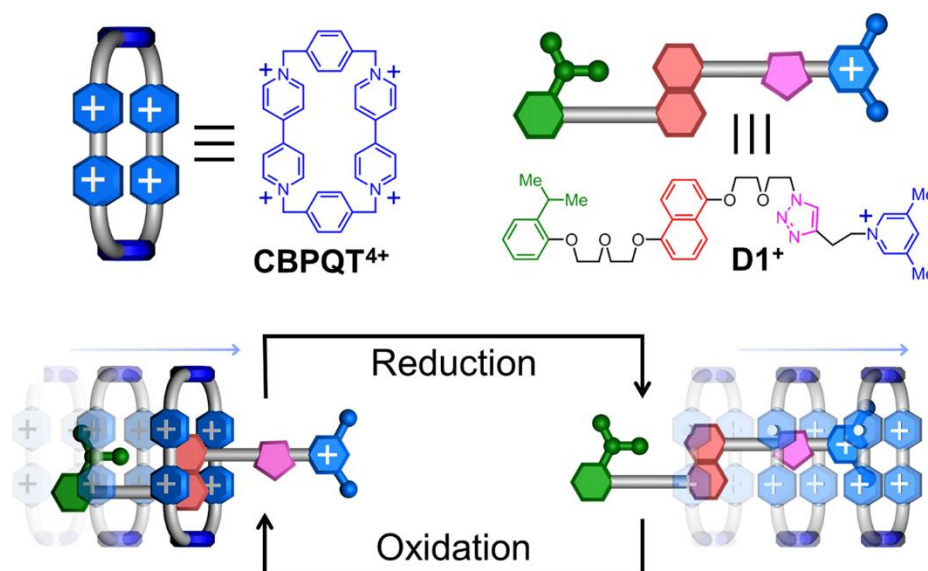
Można to zrealizować poprzez dodanie kwasu askorbinowego, którego zadaniem jest redukcja dikationu TTF do formy obojętnej, co skutkuje powrotem cząsteczki cyklofanu do jednostki TTF. W wyniku otwarcia zaworu następuje uwolnienie cząsteczek gościa a cały system jest gotowy do ponownej enkapsulacji molekuł (Schemat 26). Zaprezentowany prosty system enkapsulacji i uwalniania cząsteczek w przyszłości można by z powodzeniem wykorzystać do transportu i kontrolowanego uwalniania leków.



Schemat 26. Mechanizm działania molekularnego zaworu. Uzyskano za zgodą National Academy of Sciences USA. Copyright © 2022.

J.F. Stoddart i współpracownicy poświęcili sporo uwagi projektowaniu i syntezie molekularnych pomp. Pompy te to nic innego niż rotaksany złożone z cząsteczek $CBPT^{4+}$ nawleczonej na niesymetryczny stator. Na wstępie naukowcy otrzymali niesymetryczny [2]rotaksan w którym pierścień *Blue Boxa* może poruszać się tylko w jednym kierunku^[118]. Możliwe jest to tylko dzięki specjalnie zaprojektowanej strukturze statora. Składa się on, bowiem z kompleksowanej przez $CBPT^{4+}$ cząsteczki DNP oraz dwóch różnych stoperów. Jednym z nich jest obojętna grupa izopropylofenylova (IPP) a drugim kation 3,5-dimetylopirydyniowy (PY^+) (Schemat 27). Najkorzystniejszym termodynamicznie przejściem rotora w stronę DNP jest przejście przez grupę IPP, ponieważ dodatnio naładowany stoper PY^+ odpycha pierścień cyklofanu posiadający ten sam rodzaj ładunku. Gdy *Blue Box* ulegnie redukcji do kationorodnika relatywna wysokość dwóch barier energetycznych zmienia się na korzyść znacząco

zmniejszonej bariery kulombowskiego odpychania, co skutkuje wzrostem oddziaływania sterycznego z jednostką 3,5-dimetylopirydyniową. W tym samym czasie donorowo – akceptorowe oddziaływanie pomiędzy **CBPT**²⁽⁺⁾ a cząsteczką DNP maleje na tyle, iż bardziej faworyzowane staje się jej opuszczenie i przejście przez stoper PY⁺ do roztworu. W następnym cyklu cyklofan Stoddarta zostaje ponownie nawleczony na stator w wyniku przejścia przez jednostkę IPP.

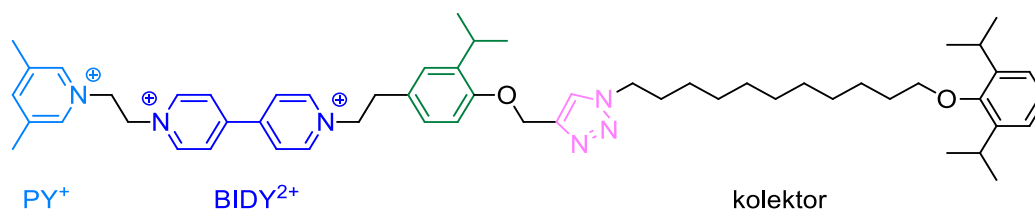


Schemat 27. [2]rotaksan wykazujący jednokierunkowy transport **CBPT**⁴⁺. Uzyskano za zgodą American Chemical Society. Copyright © 2022.

Zastosowane podejście wprowadzenia jednokierunkowości do supramolekularnego systemu wykorzystującego oddziaływania donorowo – akceptorowe pokazuje, że możliwe jest kontrolowanie relatywnego ruchu pomiędzy statorami a pierścieniem cyklofanu. Jednakże zmiana energii swobodnej podczas cyklu utleniania/redukcji jest zbyt mała, aby system ten znalazł zastosowanie praktyczne.

Rozwiązaniem problemu okazała się praca zespołu Stoddarta z 2010 roku^[119]. Naukowcy wykazali, że pomiędzy kationorodnikami cyklobis(parakwat-p-fenylenu) a bipyridyniowym (**BIPY**^{·+}) w redukującym środowisku tworzy się silny kompleks o stałej rzędu $10^4 - 10^5 \text{ M}^{-1}$. Silne przyciąganie między molekułami może zostać zmienione na oddziaływanie silnie odpychające w wyniku utlenienia obu kationorodników do kationów. Proces ten skutkuje ogromną zmianą entalpii, co można by wykorzystać przy tworzeniu syntetycznych maszyn molekularnych wykonujących użyteczną pracę.

Poczynione obserwacje pozwoliły na skonstruowanie w pełni syntetycznej pompy molekularnej. Pompa ta to nic innego jak rotaksan, w którym elementami ruchomymi są cząsteczki **CBPT**⁴⁺ przechodzące przez specjalnie zaprojektowany stator. Ten element molekularnej pompy złożony jest z dodatnio naładowanego stopera **PY**⁺, za którym znajduje się kation bipyridyniowy **BIPY**²⁺ odpowiedzialny za kompleksowanie **CBPT**⁴⁺ [120]. W nowszej wersji molekularnej pompy^[121] fragment ten połączony jest z tak zwanym kolektorem, czyli łańcuchem, na który „nawlekane” są cząsteczki cyklofanu Stoddarta. Strukturę tego statora zaprezentowano na poniższym schemacie (Schemat 28).



Schemat 28. Struktura statora będącego komponentem syntetycznej pompy molekularnej.

Początkowo dodatnio naładowany *Blue Box* oraz posiadający ten sam rodzaj ładunku stator odpychają się. W wyniku redukcji powstały kationorodnik **CBPT**²⁽⁺⁾ szybko przechodzi przez stoper **PY**⁺ do kationorodnika **BIPY**⁺, z którym tworzy termodynamicznie faworyzowany kompleks. Pod wpływem potencjału utleniającego kompleks ten staje się wysoce niestabilny ze względu na obecność sześciu dodatnich ładunków, stąd cyklofan przemieszcza się do bardziej atrakcyjnej lokalizacji. W takiej sytuacji powrót **CBPT**⁴⁺ do roztworu jest procesem korzystniejszym termodynamicznie, jednakże budowa statora uniemożliwia to przejście. Dlatego też z pomocą energii termicznej pierścien cyklofanu przechodzi jednostkę IPP do kolektora. Rolą grupy IPP jest zablokowanie powrotu **CBPT**²⁽⁺⁾ do **BIPY**⁺ powstałych w wyniku ponownej redukcji. Umożliwia to przyciąganie kolejnej cząsteczki cyklofanu z roztworu. Maszyna molekularna, w której dwa pozytywnie naładowane makrocykliczne pierścienie są „nawleczone” na dodatnio naładowany stator odzwierciedla proces, który jest niekorzystny zarówno entalpowo jak i entropowo. W związku, z czym molekularna pompa pracuje z dala od stanu równowagowego. Podstawową właściwością stworzonych przez naturę maszyn molekularnych jest właśnie konsumpcja energii, aby poprzez kontrolę kinetycznych barier wyprowadzić układ ze stanu równowagi.

Właśnie tak pracuje syntetyczna molekularna pompa stworzona przez J.F. Stoddarta i jego współpracowników.

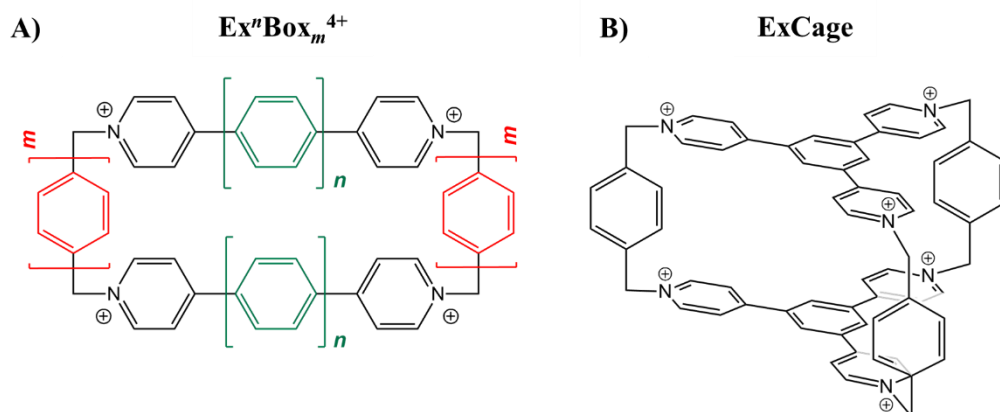
Na przestrzeni kilku kolejnych lat naukowcom udało się wprowadzić kilka modyfikacji do oryginalnej wersji molekularnej pompy takich jak przyspieszenie jej działania^[122], podwojenie liczby cząsteczek cyklofanu w kolektorze^[123] a także wprowadzenie jednokierunkowego transportu cząsteczek **CBPT**⁴⁺^[124].

Podsumowując, tetra kation cyklobis(parakwat-*p*-fenylenu) znany również, jako *Blue box* to związek makrocykliczny posiadający permanentny ładunek dodatni. Ładunek ten skupiony jest w luce makrocyklicznej, przez co cyklofan może tworzyć kompleksy inkluzyjne z molekułami bogatymi w elektrony. Kompleksowanie z udziałem *Blue boxa* może zachodzić zarówno w wodzie jak i medium organicznym w zależności od rodzaju obecnych przeciwjonów. Zdolności kompleksujące oraz prosta budowa przestrzenna cyklofanu sprawiły, iż związek ten doskonale sprawdza się w układach związanych mechanicznie takich jak rotaksany bądź katenany. Supramolekularne układy, w których kluczowym elementem jest tetra kation cyklobis(parakwat-*p*-fenylenu) znalazły liczne zastosowania od prostych molekularnych przełączników do w pełni syntetycznych maszyn molekularnych.

2.3.2 Inne jonowe cyklofany

Niebywały sukces *Blue boxa* spowodował, iż J.F. Stoddart i współpracownicy rozpoczęli poszukiwania analogów tej niezwyklej molekuly. W 2013 roku ukazała się praca opisująca metodę syntezy różnych, opartych na pirydynie cyklofanów^[125]. Związki te otrzymywane są w wyniku zmodyfikowanej reakcji Finkelsteina w obecności katalitycznej ilości jodku tertabutyloamoniowego (TBAI). Produkty reakcji będące pochodnymi **CBPT**⁴⁺ określane są mianem $\text{Ex}^n\text{Box}_m^{4+}$ gdzie n oznacza liczbę jednostek fenylowych pomiędzy pierścieniami pirydynowymi regulujących długość luki makrocyklicznej, m to liczba jednostek fenylowych łączących dwie sąsiednie ściany makrocykla odpowiadająca za szerokość makrocyklicznej luki (Schemat 29A). Korzystając z tej terminologii *Blue box* oznaczony będzie jako $\text{Ex}^0\text{Box}^{4+}$.

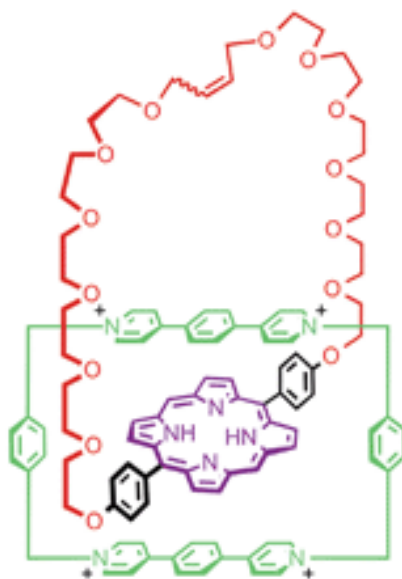
Możliwa jest także modulacja głębokości luki cyklofanu i synteza związków makrobicyklicznych (ExCage) poprzez wprowadzenie w miejsce 1,4-dipodstawionego pierścienia aromatycznego fenylu 1,3,5-tripodstawionego^[126] (Schemat 29B).



Schemat 29. Przykłady struktury A) cyklofanów z serii $Ex^nBox_m^{4+}$ B) cyklofanu typu ExCage.

Wszystkie związki makrocykliczne oraz makrobicykliczne należące do tej klasy supramolekularnych receptorów wykazują zdolność do kompleksowania wielopierścieniowych węglodorów aromatycznych takich jak na przykład antracen, tetracen, piren, perylen i wiele innych^[127 - 129]. Ponadto $ExBox_2^{4+}$ tworzy także kompleksy z fulerem C_{60} o stechiometrii 1:1^[130]. Powstałe cząsteczki kompleksu ulegają samoorganizacji w tubularne superstruktury, których pojedyncze kryształy wykazują przewodnictwo elektryczne.

Cyklofany $Ex^nBox_m^{4+}$ podobnie jak pierwszy z tej serii Ex^0Box^{4+} (*Blue box*) mogą tworzyć układy związane mechanicznie, o czym świadczy publikacja z 2014 roku^[131]. Zespół Stoddarta zaprojektował a następnie zsyntezował [2]katenan, którego jednym z pierścieni jest cząsteczka Ex^1Box^{4+} a drugim cyklofan posiadający w swojej strukturze cząsteczkę porfiryny (Schemat 30).

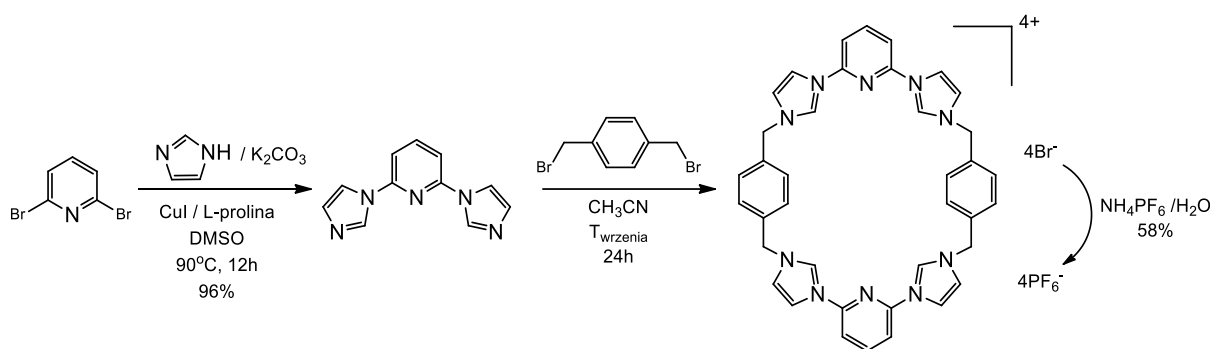


Schemat 30. [2]katenan oparty na cząsteczce cyklofanu $\text{Ex}^1\text{Box}^{4+}$. Uzyskano za zgodą Royal Society of Chemistry. Copyright © 2022.

W stanie podstawowym katenan przyjmuje ko-konformację, w której na skutek oddziaływań donorowo – akceptorowych cząsteczka porfiryny znajduje się wewnątrz pierścienia $\text{Ex}^1\text{Box}^{4+}$. Układ można przełączać pomiędzy poszczególnymi ko-konformacjami za pomocą kwasu bądź elektrochemicznie. Dodanie do roztworu, zawierającego cząsteczki [2]katenanu, kwasu trifluorooctowego powoduje protonowanie cząsteczki porfiryny i w konsekwencji kulombowskiego odpychania przemieszczenie pierścienia $\text{Ex}^1\text{Box}^{4+}$ z dala od dodatnio naładowanej jednostki. Proces ten można odwrócić poprzez dodanie poli(4-winylopirydyny), która deprotonuje pierścień porfirynowy w wyniku, czego supramolekularny układ wraca do stanu podstawowego. Przełączanie układu możliwe jest również za pomocą procesów redoks. Elektrochemiczna redukcja cyklofanu $\text{Ex}^1\text{Box}^{4+}$ powoduje zmniejszenie jego powinowactwa do cząsteczki porfiryny w związku z czym następuje zmiana ko-konformacji [2]katenanu na korzystniejszą energetycznie. Zmianę tę można cofnąć w wyniku utlenienia pierścienia $\text{Ex}^1\text{Box}^{4+}$. Luka makrocykliczna omawianego cyklofanu oraz pozostałych z serii $\text{Ex}^n\text{Box}^{4+}$ jest większa niż CBPT^{4+} , dzięki czemu związki te mogą być receptorami dla większej liczby różnorodnych molekuł. W konsekwencji możliwe jest otrzymanie nowych przełączalnych układów supramolekularnych.

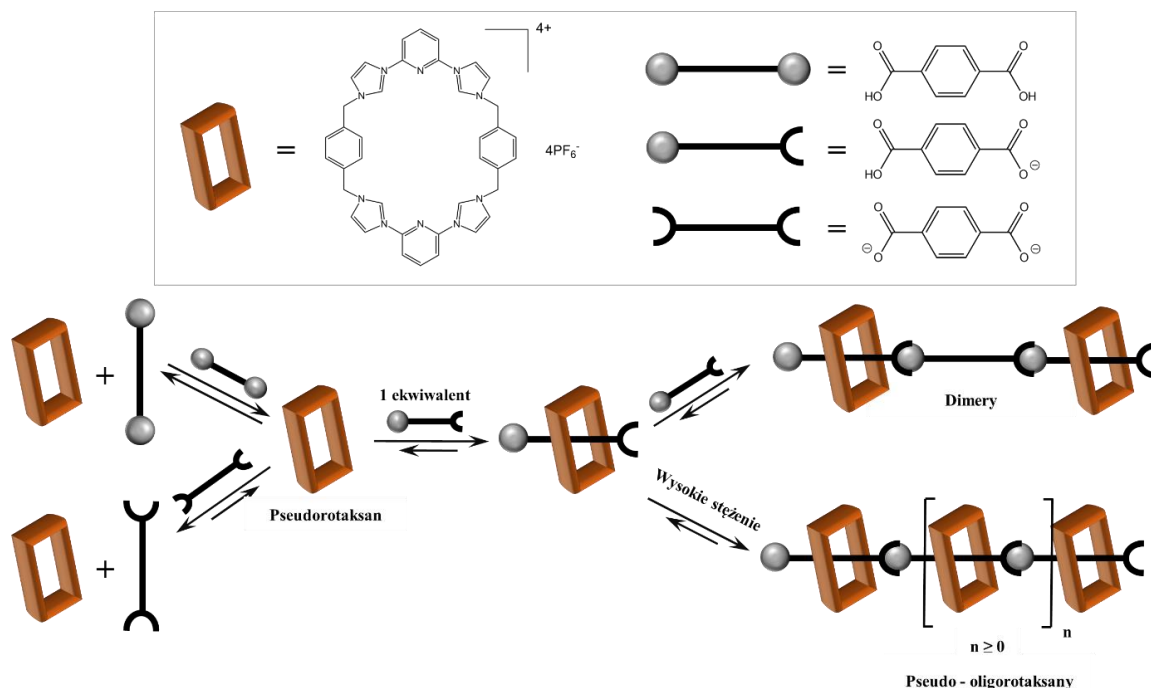
Na przestrzeni kilku ostatnich lat J.F. Stoddart i współpracownicy opracowali także inne pochodne **CBPT**⁴⁺. Są to związki posiadające pomiędzy pierścieniami pirydynowymi wiązania wielokrotne^[132,133], ugrupowania tetrazynowe^[134] bądź cząsteczki diimidu perylenowego^[135]. Projektowanie i synteza nowych funkcjonalnych analogów cyklofanu Stoddarta ma na celu stworzenie nowych, bardziej zaawansowanych maszyn molekularnych.

Inny jonowy związek makrocykliczny zaprezentował J.L. Sessler w 2010 roku^[136]. Cyklofan ten składa się z dwóch fragmentów 2,6-di(1H-imidazol-1-yl)pirydyny połączonych ze sobą za pomocą pierścieni benzytowych. Otrzymywany jest w wyniku dwuetapowej syntezy, w której substratami wyjściowymi są 2,6-dibromopirydyna oraz 1H-imidazol. Schemat syntezy cyklofanu oraz jego strukturę prezentuje poniższy schemat (Schemat 31).



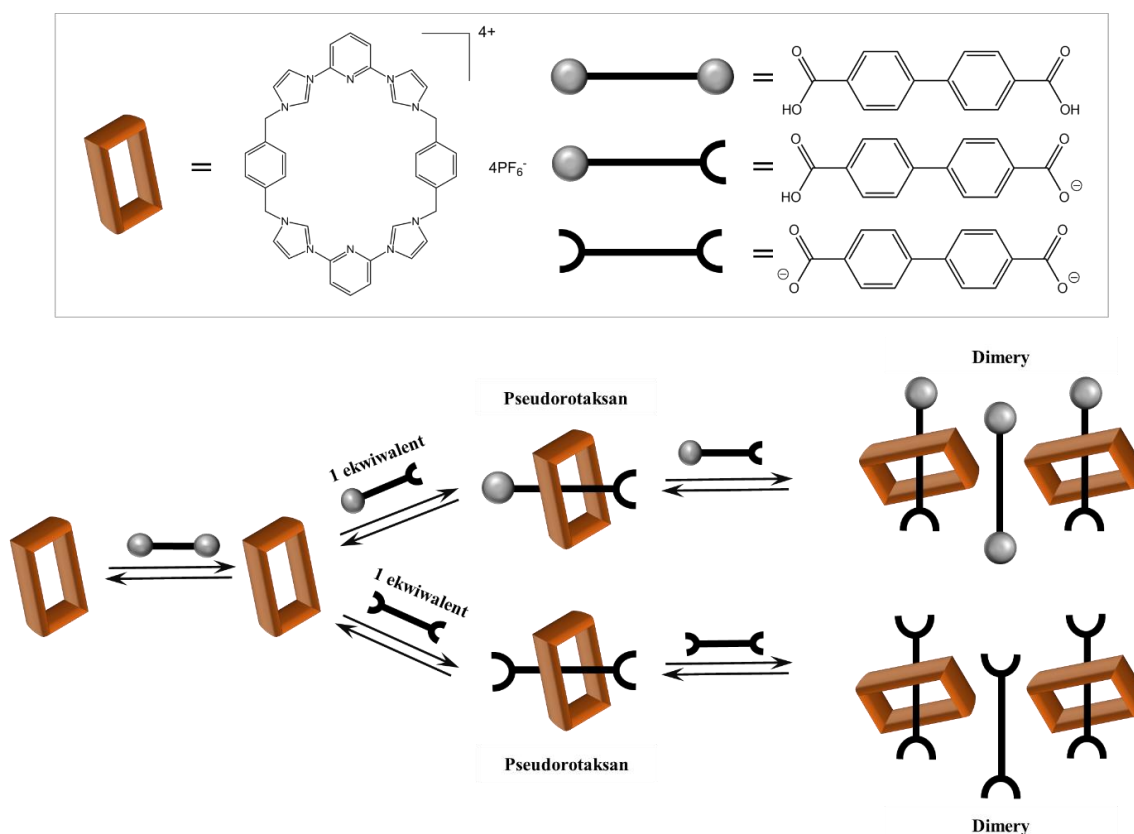
Schemat 31. Synteza cyklofanu J.L. Sesslera.

Omawiany tetraimidazoliowy związek makrocykliczny wykazuje zdolność do tworzenia kompleksu inkluzyjnego z cząsteczką kwasu tereftalowego wyłącznie w formie monoanionu. W wyniku kompleksowania powstają cząsteczki pseudorotaksanu, które następnie ulegają samoorganizacji w roztworze tworząc struktury zwane pseudo-oligorotaksanami oraz bardziej złożone pseudo-polirotaksany otrzymywane w stanie stałym (Schemat 32). Supramolekularne oligomery powstające w roztworze są czułe na zmiany zachodzące w otaczającym je środowisku. Ulegają dezagregacji pod wpływem zmian stężenia, wzrostu temperatury lub zmiany stopnia dysocjacji anionu mono-tereftalanowego stanowiącego rdzeń pseudo-oligorotaksanu.



Schemat 32. Graficzna prezentacja obserwowanych oddziaływań pomiędzy tetrakationowym cyklofanem a kwasem tereftalowym w formie obojętnej oraz mono- i di-anionu.

Ci sami naukowcy zbadali również zdolność cyklofanu do kompleksowania innych aromatycznych kwasów dikarboksyłowych a także wpływu ładunku na rodzaj otrzymanego kompleksu^[137]. W tym celu użyto takich cząsteczek jak kwas 4,4'-bifenyloodikarboksyłowy oraz kwas 2,6-naftalenodikarboksyłowy. Eksperymenty przeprowadzone za pomocą spektroskopii NMR wykazały, iż żaden z powyższych kwasów w formie obojętnej nie tworzy kompleksu z cyklofanem Sesslera. Podobne obserwacje odnotowano już wcześniej w przypadku kwasu tereftalowego. Gdy kwasy 4,4'-bifenyloodikarboksyłowy oraz 2,6-naftalenodikarboksyłowy występują w formie mono- bądź dianionu w każdym wypadku obserwuje się tworzenie pseudorotaksanu na skutek inkluzji cząsteczki kwasu do wnętrza luki makrocyklicznej. Ponadto w przypadku anionów kwasu 4,4'-bifenyloodikarboksyłowego nadmiar gościa prowadzi do powstania bardziej złożonych struktur (Schemat 33). Obserwacje te różnią się od tego, co zaobserwowano w eksperymentach z użyciem mono- oraz dianionu kwasu tereftalowego. Związek ten w postaci monoanionu tworzy z omawianym cyklofanem pseudorotaksan jednakże dianion oddziałuje z pierścieniem makrocykla wyłącznie od zewnątrz.



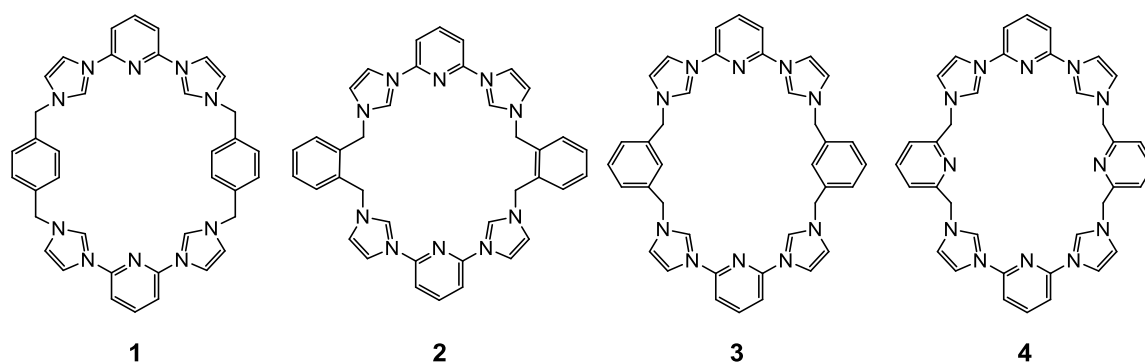
Schemat 33. Graficzna prezentacja obserwowanych oddziaływań pomiędzy tetrakationowym cyklofaniem a kwasem 4,4'-bifenyloodikarboksylowym w formie obojętnej oraz mono- i di-anionu.

J.L. Sessler *et al* zajmowali się również badaniem wpływu obecności konkurencyjnych cząsteczek gościa na kompleksowanie przez tetrakationowy cyklofan dianionu kwasu 2,6-naftalenodikarboksylowego^[138]. Z przeprowadzonych eksperymentów wynika, iż dodanie do roztworu zawierającego kompleks cyklofan – dianion kwasu 2,6-naftalenodikarboksylowego jonów chlorkowych powoduje wymianę cząsteczek kwasu na jony Cl⁻. Podobnie działa obecność w roztworze jonów azotanowych oraz anionu kwasu 6-amino-naftaleno-2-sulfonowego. W drugim wypadku ze względu na strukturalne podobieństwo konkurencyjnego gościa do kwasu 2,6-naftalenodikarboksylowego kompleksowanie prowadzi do utworzenia nowego pseudorotaksanu. Natomiast wprowadzenie do roztworu cząsteczek bifenylo-3,4,3',4'-tetraaminy skutkuje utworzeniem polimeru koordynacyjnego złożonego z naprzemiennie występujących cząsteczek kompleksu cyklofan - dianion kwasu 2,6-naftalenodikarboksylowego oraz cząsteczek obojętnej tetraaminy.

Pseudorotaksany tworzone przez omawiany związek makrocykliczny oraz dianion kwasu 2,6-naftalenodikarboksylowego bądź dianion kwasu tereftalowego znalazły

zastosowanie w tworzeniu nowych złożonych struktur metaloorganicznych jak MORFy^[139,140].

W 2013 roku J.L. Sessler *et al* poszerzył klasę tetraimidazoliowych związków makrocyklicznych o nowe pochodne. Związki te różnią się od pierwszego z tej serii sposobem połączenia dwóch fragmentów 2,6-di(1H-imidazol-1-yl)pirydyny^[141]. Struktury zsyntezowanych cyklofanów zaprezentowano na poniższym schemacie (Schemat 34).



Schemat 34. Struktury molekularne tetraimidazoliowych związków makrocyklicznych otrzymanych przez zespół J.L. Sesslera.

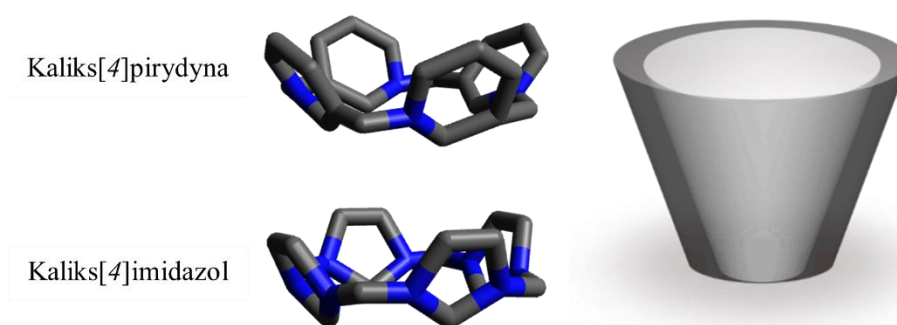
Nowe tetrakationowe makrocykle również wykazują zdolność do oddziaływania z dianionem kwasu 2,6-naftalenodikarboksylowego jednakże nie tworzą z nim kompleksów inkluzyjnych a kompleksują się od zewnętrznej strony makrocyklicznego pierścienia. Taki sposób oddziaływania umożliwi tworzenie molekularnych kapsuł bądź innych, polimerowych struktur.

Cyklofany zsyntezowane przez zespół J.L. Sesslera są prostymi w syntezie, wszechstronnymi receptorami anionowych molekuł. Ich zdolność do tworzenia złożonych struktur supramolekularnych czułych na zewnętrzne bodźce jak temperatura lub pH pozwala na wykorzystanie tych związków w przyszłości między innymi do otrzymywania nowych, inteligentnych materiałów.

2.3.3 Kaliks[n]pirydyna i kaliks[n]imidazol

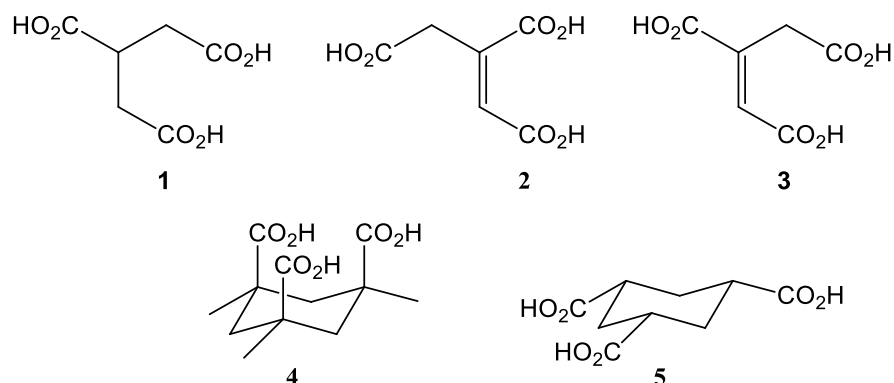
Permanentnie jonowe związki makrocykliczne zbudowane wyłącznie z jednostek posiadających ładunek spotyka się w literaturze niezwykle rzadko. Do tej grupy związków zalicza się jedynie dodatnio naładowana kaliks[n]pirydyna oraz kaliks[n]imidazole. Pierwszy zbudowany jest z pierścieni pirydynowych połączonych ze sobą mostkami metylenowymi poprzez atom azotu a atom węgla

w pozycji *meta*. Jedynym znanym przedstawicielem tej klasy związków jest cykliczny tetramer - kaliks[4]pirydyna. Natomiast kaliks[*n*]imidazole złożony jest z pierścieni imidazoliowych połączonych również za pomocą mostków metylenowych poprzez znajdujące się w pozycji *meta* atomy azotu. Do tej grupy związków zaliczamy makrocykle złożone z 4, 5 bądź 6 podjednostek. Zarówno kaliks[*n*]pirydyna jak i kaliks[*n*]imidazole swoje nazwy zawdzięczają swojej budowie przestrzennej, bowiem ich cząsteczki, podobnie jak kaliksareny, posiadają kształt przypominający kielich (Schemat 35).



Schemat 35. Kaliks[4]pirydyna i kaliks[4]imidazol oraz ich motyw strukturalny.

Kaliks[4]pirydynę otrzymuje się w wyniku jednoetapowej syntezy z dostępnego handlowo substratu – bromku 3-bromometylopirydyniowego^[4]. Analiza mieszaniny poreakcyjnej wykazała, że jest to jedyny cykliczny produkt powstający w tej reakcji. Zbadano również zdolności kompleksujące nowego związku makrocyklicznego. Ze względu na kationowy charakter makrocykla badanymi cząsteczkami były związki trikarboksylowe (Schemat 36)

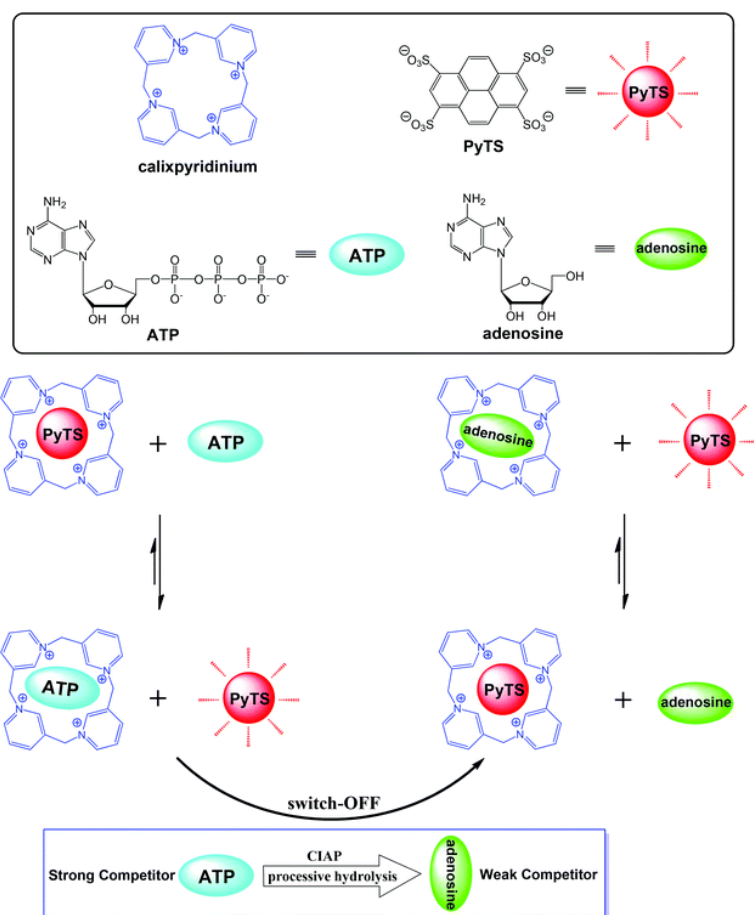


Schemat 36. Struktury związków trikarboksylowych użytych do badania zdolności kompleksujących kaliks[4]pirydyny.

Eksperymenty przeprowadzone za pomocą spektroskopii protonowego rezonansu jądrowego ^1H NMR wykazały, że wszystkie badane cząsteczki z wyjątkiem **4** tworzą z kaliks[4]pirydyną kompleksy typu gospodarz – gość przy czym najsilniej kompleksowany jest związek **1**. Jest to dowód na to, że nie tylko ładunek, lecz także geometria kompleksowanej molekuly odgrywa ważną rolę w tworzeniu kompleksu.

Kaliks[4]pirydyna może być z powodzeniem wykorzystywana jako sensor. W 2004 roku E.U. Akkaya^[142] zaprezentował fluorescencyjny sensor do detekcji ATP złożony z cząsteczek kaliks[4]pirydyny oraz cząsteczek fluorescencyjnego barwnika – piraniny. Działanie tego rodzaju sensora opiera się na tej samej zasadzie, co opisane wcześniej fluorescencyjne sensory oparte na kaliksarenach bądź pillararenach. ATP dodane do roztworu zawierającego inkluzyjny kompleks kalikspirydyna – barwnik zastępuje cząsteczki barwnika, w wyniku, czego utworzony zostaje kompleks kalikspirydyna - ATP. Uwolniona do roztworu piranina daje mierzalny sygnał analityczny w postaci zmiany fluorescencji.

Opracowany system został wiele lat później wykorzystany w tandemowym analizatorze surpramolekularnym (STA) do monitorowania aktywności fosfatazy alkalicznej w reakcji hydrolizy ATP^[143]. Mechanizm działania takiego analizatora przedstawiono na poniższym schemacie (Schemat 37).

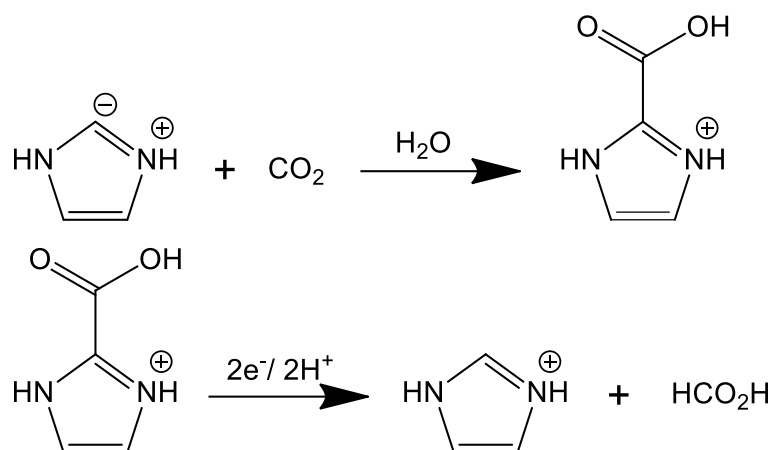


Schemat 37. Mechanizm działania STA opartego na kaliks[4]pirydynie. Uzyskano za zgodą Royal Society of Chemistry. Copyright © 2022.

Kaliks[*n*]imidazole zsyntezowano po raz pierwszy w 2013 roku. Związki te otrzymywane są również w wyniku pojedynczej reakcji^[5]. Substratem reakcji jest di(1H-imidazol-1-yl) metan. Reakcja prowadzona jest w dibromometanie w obecności czwartorzędowej soli amoniowej. Wielkość makrocyklicznego pierścienia powstającego produktu zależy od rodzaju przeciwjonu obecnego w stosowanej soli amoniowej. W przypadku użycia chlorku tetrabutylamoniowego powstaje cykliczny tetramer. Kaliks[5] oraz kaliks[6]imidazol powstają gdy w środowisku reakcyjnym obecny jest bromek tetrabutylamoniowy.

Tego rodzaju związki makrocykliczne znalazły zastosowanie w rozpoznawaniu molekularnym. Kaliks[4]imidazol jest zdolny do kompleksowania anionu fluorkowego w roztworze wodnym o wartości stałej K rzędu 10^4 M^{-1} . Natomiast cykliczny pentamer potrafi wykrywać fuleren C_{60} a silne oddziaływania $\pi^+ - \pi$ występujące pomiędzy obydwojma cząsteczkami powodują, iż fuleren staje się rozpuszczalny w wodzie.

W 2021 roku ukazała się praca dotycząca katalitycznych właściwości kaliks[4]imidazolu^[144]. Badano wpływ obecności cyklicznego tetrameru na przebieg elektrokatalitycznej redukcji CO₂ w wodzie. Elektrokatalityczną aktywność kaliks[4]imidazolu testowano za pomocą cyklicznej voltamperometrii. Przeprowadzone eksperymenty wykazały, że kaliksimidazol wykazuje właściwości katalityczne. Na poniższym schemacie przedstawiono proponowany mechanizm reakcji (Schemat 38).



Schemat 38. Proponowany mechanizm elektrokatalitycznej redukcji CO₂ w obecności kaliks[4]imidazolu przeprowadzonej w wodzie. Dla przejrzystości schematu mechanizm reakcji przedstawiony jest na przykładzie imidazolu stanowiącego jednostkę budulcową kaliks[*n*]imidazolu.

Kaliks[*n*]pirydyna oraz kaliks[*n*]imidazole to jedyne permanentnie jonowe związki makrocykliczne zbudowane wyłącznie z naładowanych podjednostek. Ich budowa przestrzenna przypomina dobrze znane kaliksareny. Ze względu na dodatni ładunek skupiony w obrębie luki makrocyklicznej związki te są zdolne do tworzenia kompleksów z anionami. Kompleksowanie ujemnie naładowanych molekuł umożliwiło naukowcom stworzenie opartego na kaliks[4]pirydynie fluorescencyjnego sensora a także tandemowego analizatora supramolekularnego do detekcji ATP. Niewiele jest naukowych doniesień o potencjalnych zastosowaniach kaliks[*n*]imidazoli. Nie mniej jednak związki te można z powodzeniem wykorzystać, jako homogeniczne katalizatory w elektrokatalitycznej redukcji CO₂ w wodzie.

Rozdział III. Wyniki własne i ich analiza

3.1 Wprowadzenie

W poprzednim rozdziale udowodniłam, że związki makrocykliczne o jonowym charakterze stanowią ważną grupę związków w chemii supramolekularnej. Na przestrzeni lat znalazły one szereg różnych zastosowań od prostych receptorów, poprzez systemy transportu leków aż po złożone maszyny molekularne.

Celem mojej pracy była próba otrzymania nowych jonowych związków makrocyklicznych oraz zbadanie ich właściwości jak i poszerzenie wiedzy na temat już istniejących. W swojej pracy skupiłam się na wybranych makrocyklach posiadających tubularną strukturę. Ten rodzaj molekuł wykazuje ogromny potencjał aplikacyjny w różnych dziedzinach nauki, czego doskonałym przykładem jest tetra kation cyklobis(parakwat-*p*-fenylenu) zsyntezowany przez zespół J.F. Stoddarta. Związki makrocykliczne o strukturze filarowej charakteryzują się sztywną architekturą, dzięki czemu są one na ogół bardziej selektywnymi receptorami w porównaniu do makrocykli, których struktura jest bardziej elastyczna.

Pierwszą część niniejszej pracy poświęciłam karboksylovanym pillar[*n*]arenom (gdzie $n = 5,6$). Związki te posiadają filarową strukturę i jonowy charakter. Ich synteza oraz właściwości kompleksujące zostały bardzo dobrze poznane, niewiele jest jednak informacji o ich katalitycznej aktywności. Moim zadaniem było szczegółowe zbadanie właściwości katalitycznych karboksylowanego pillar[5] (**CPA5**) i pillar[6]arenu (**CPA6**), ustalenie jakie czynniki wpływają na ich aktywność katalityczną a co powoduje że związki te są złymi katalizatorami bądź nawet inhibitorami.

Przedmiotem drugiej części rozprawy będą pillar[*n*]pirydyny - nowa klasa kationowych związków makrocyklicznych opracowana w Naszym zespole. Związki te złożone są z pierścieni pirydynowych połączonych mostkami metylenowymi pomiędzy atomem azotu a atomem węgla w pozycji *para*. Na grupę pillar[*n*]pirydyn składają się dwa związki makrocykliczne: pillar[4] (**P[4]P**) oraz pillar[6]pirydyna (**P[6]P**). Obydwa makrocykle różnią się od siebie ilością jednostek pirydynowych, a co za tym idzie rozmiarem luki makrocyklicznej. W swojej pracy przedstawiłam syntezę nowych związków, badania strukturalne a także badania zdolności tworzenia kompleksów typu

gospodarz – gość z ujemnie naładowanymi molekułami zarówno organicznymi jak i nieorganicznymi.

3.2 Pillar[n]areny

3.2.1 Projektowanie układu modelowego do badania właściwości katalitycznych pillar[n]arenów

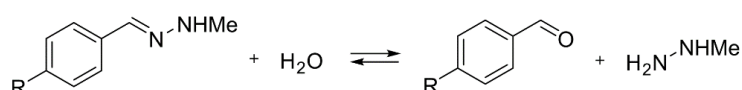
Pillar[n]areny posiadają takie same elementy strukturalne, dzięki którym związki makrocykliczne jak cyklodekstryny^[145] i kukurbiturile^[146] są dobrymi katalizatorami supramolekularnymi. Jednym z nich jest hydrofobowa luka makrocykliczna zdolna do kompleksowania organicznych cząsteczek potencjalnych substratów. Kolejnym są dwa polarne portale pomagające w utrzymaniu cząsteczki substratu w odpowiedniej orientacji przestrzennej stabilizujące tworzący się stan przejściowy ułatwiającej zajście reakcji chemicznej.

Reakcje katalizowane przez związki makrocykliczne można podzielić na dwa typy. Reakcje przebiegające głęboko wewnątrz luki makrocyklicznej oraz te zachodzące w sąsiedztwie polarnych portali. Do pierwszego typu zalicza się głównie reakcje cykloaddycji. Z tego powodu luka makrocykliczna powinna być na tyle duża, aby pomieścić dwie reagujące ze sobą cząsteczki. W reakcjach drugiego typu wystarczy, że jeden z reagentów będzie skompleksowany. Enkapsulacja wymusza przyjęcie przez cząsteczki substratu określonej orientacji, umożliwiającej dostęp drugiego reaktanta do miejsca aktywnego skompleksowanej molekuly.

W przypadku pillar[5] oraz pillar[6]arenu rozmiar luki jest zbyt mały aby można było rozważać reakcje pierwszego typu. W związku z tym, do badania zdolności katalitycznej pillar[n]arenów ($n = 5,6$) niezbędne było znalezienie odpowiedniej reakcji, w której jeden z substratów jest zdolny do tworzenia z pillararemem kompleksu inkluzyjnego i znajdowałby się przy tym w takiej pozycji aby drugi reagent miał do niego swobodny dostęp. Spośród wielu funkcjonalnych pochodnych pillar[5,6]arenu wybrałam makrocykle posiadające grupy karboksylowe. Związki te posiadają ujemnie naładowane portale, które potencjalnie mogłyby stabilizować kationowe stany przejściowe występujące w wielu reakcjach organicznych. W związku z tym wybrana przeze mnie modelowa reakcja powinna charakteryzować się dodatnio naładowanym stanem przejściowym z substratem wykazującym powinowactwo do luki makrocyklicznej pillararenu. Ponadto reakcja ta powinna być stosunkowo prosta do przeprowadzenia

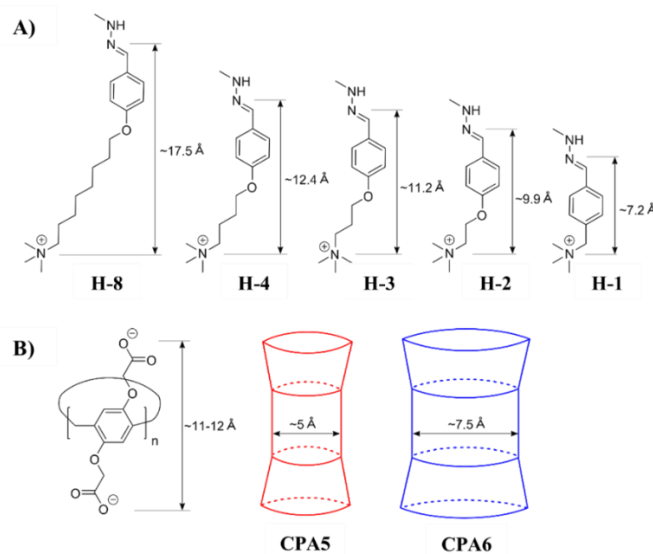
a także do monitorowania. Solwoliza bądź prosta kondensacja wydawały się najlepszymi kandydatami i tego rodzaju reakcje były już prowadzone z udziałem innych związków makrocyklicznych - kukurbiturili^[147-149].

Do swoich badań wybrałam reakcję hydrolizy hydrazonów^[150], ponieważ nie była ona wcześniej badana pod kątem supramolekularnej katalizy a także, dlatego że wykazuje ona potencjalne zastosowanie w biologii jak na przykład w celowanej terapii antynowotworowej^[151] (Schemat 39).



Schemat 39. Schemat reakcji hydrolizy pochodnych hydrazonu wybranej do badania katalitycznych właściwości karboksylowanych pillar[*n*]arenów.

Zsyntezowałam serię podobnych strukturalnie hydrazonów, różniących się jedynie długością alkilowego łańcucha. Każdy z nich zakończony jest grupą trimetyloamoniową (Schemat 40). Jest to tzw. grupa kotwicząca, czyli taka, która utrzymuje substrat w określonej pozycji w stosunku do portalu pillararenu poprzez oddziaływanie elektrostatyczne z grupami karboksylowymi znajdującymi się z drugiej strony makrocyklicznego pierścienia. Co więcej obecność tego ugrupowania zwiększa rozpuszczalność hydrazonów w wodzie.



Schemat 40. Struktury chemiczne A) pochodnych hydrazonu wykorzystanych do badania katalitycznej aktywności pillar[*n*]arenów B) karboksylowanych pillar[5] oraz pillar[6]arenu wraz z wymiarami luki i oszacowaną wysokością.

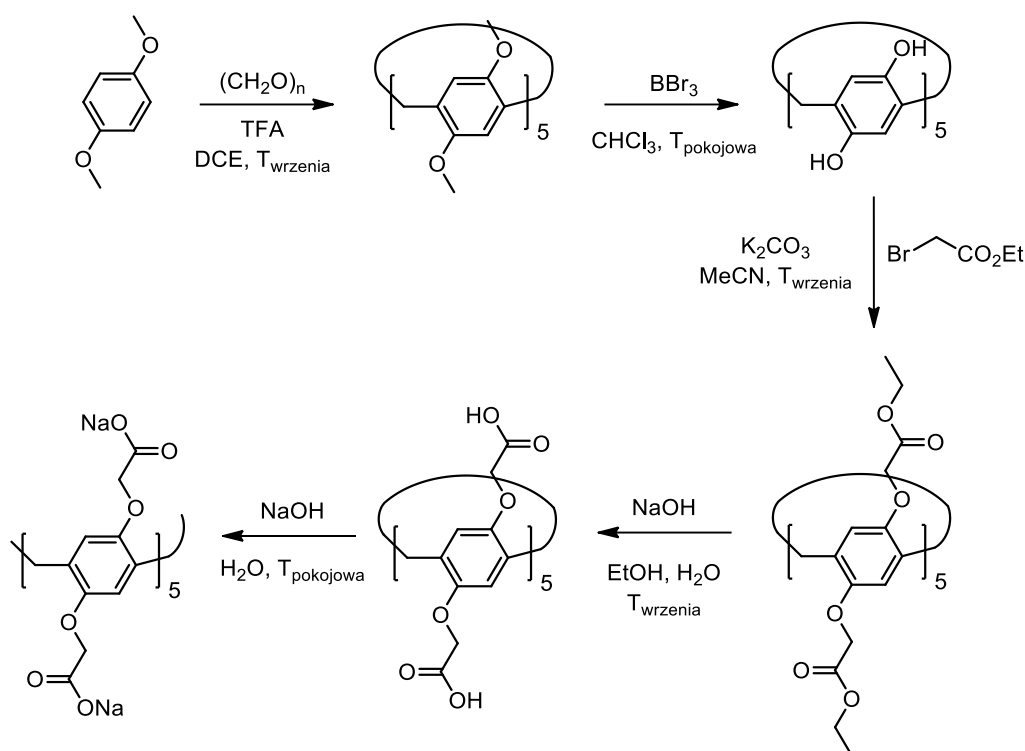
Założyłam, że poprzez modulacje długości alkilowego łańcucha w cząsteczce substratu można wpłynąć na relatywne położenie reaktywnej grupy hydrazonej względem luki makrocyklicznej i co za tym idzie na aktywność katalityczną pillararenu. Oszacowałam odległość pomiędzy dwiema naprzeciwległymi grupami karboksylowymi w pillar[*n*]arenie czyli jego wysokość oraz długości poszczególnych cząsteczek substratu (patrz Schemat 40).

W związku z wysuniętą hipotezą, największy efekt katalityczny powinien być obserwowalny dla cząsteczki **H-C3**, w której reagująca grupa -CH=N- będzie znajdowała się w bliskim sąsiedztwie grup karboksylowych pillararenu. Najniższą efektywność katalizatora lub nawet inhibicję jego działania powinnam zaobserwować dla hydrazonów, w których reagująca grupa będzie zlokalizowana głęboko wewnątrz luki makrocyklicznej (**H-C1**) bądź całkowicie na zewnątrz z dala od makrocyklicznego pierścienia (**H-C8**).

Kolejną hipotezą badawczą było założenie, że położenie hydrazonu wewnątrz makrocykla będzie zależało od wielkości jego luki. Im większą lukę makrocykliczną posiada pillar[*n*]aren tym większą swobodę ruchu będzie miała cząsteczka substratu. Co za tym idzie karboksylowany pillar[6]aren będzie słabiej wiązał cząsteczki hydrazonu niż cykliczny pentamer więc jego aktywność katalityczna będzie mniejsza. Jednakże większa luka może zwiększyć zakres stosowalności **CPA6**.

3.2.2 Synteza rozpuszczalnych w wodzie karboksylowanych pillar[*n*]arenów

Pillar[*n*]areny (gdzie *n* = 5,6) z grupami karboksylowymi należą do grupy jonowych związków makrocyklicznych otrzymanych przez chemiczną modyfikację makrocykli obojętnych. Procedura ich otrzymywania jest dobrze znana w literaturze^[68,72]. W trakcie swojej pracy badawczej przeprowadzałam syntezę karboksylowanych pillar[5] oraz pillar[6]arenu korzystając z przepisów dostępnych w literaturze, wprowadzając niekiedy niewielkie modyfikacje. Schemat syntezy **CPA5** przedstawiłam poniżej (Schemat 41).



Schemat 41. Ścieżka syntetyczna otrzymywania karboksylowanego pillar[5]arenu.

Pierwszym etapem syntezy była reakcja Friedla - Craftsa, pomiędzy dostępnymi handlowo, p-dimetoksybenzenem a paraformaldehydem w wyniku, której otrzymałam, obok liniowych polimerów, pożądany produkt - dimetoksy-pillar[5]aren. Reakcja ta wymaga użycia katalizatora w postaci kwasu Lewisa bądź kwasu Bröndsteda. Najczęściej stosowanym katalizatorem w syntezie pillar[n]arenów jest $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ^[152]. Jednak w reakcji otrzymywania dimetoksy-pillar[5]arenu lepiej sprawdza się dodatek 5% objętościowych kwasu trifluorooctowego (TFA)^[153]. Zmiana katalizatora na TFA pozwoliła mi na uniknięcie stosowania bezwodnych warunków reakcji oraz czasochłonnego oczyszczania produktu za pomocą chromatografii kolumnowej przy zachowaniu wysokiej wydajności 70%. Ważną rolę w syntezie zarówno pillar[n]arenów jak i innych związków makrocyklicznych odgrywa rozpuszczalnik. Służy on nie tylko jako medium reakcyjne, lecz także jako templat. Odpowiednio dobrany rodzaj rozpuszczalnika może sprzyjać tworzeniu związków o określonej wielkości luki makrocyklicznej. W przypadku otrzymywania pillar[5]arenów takim rozpuszczalnikiem jest 1,2-dichloroetan (DCE).

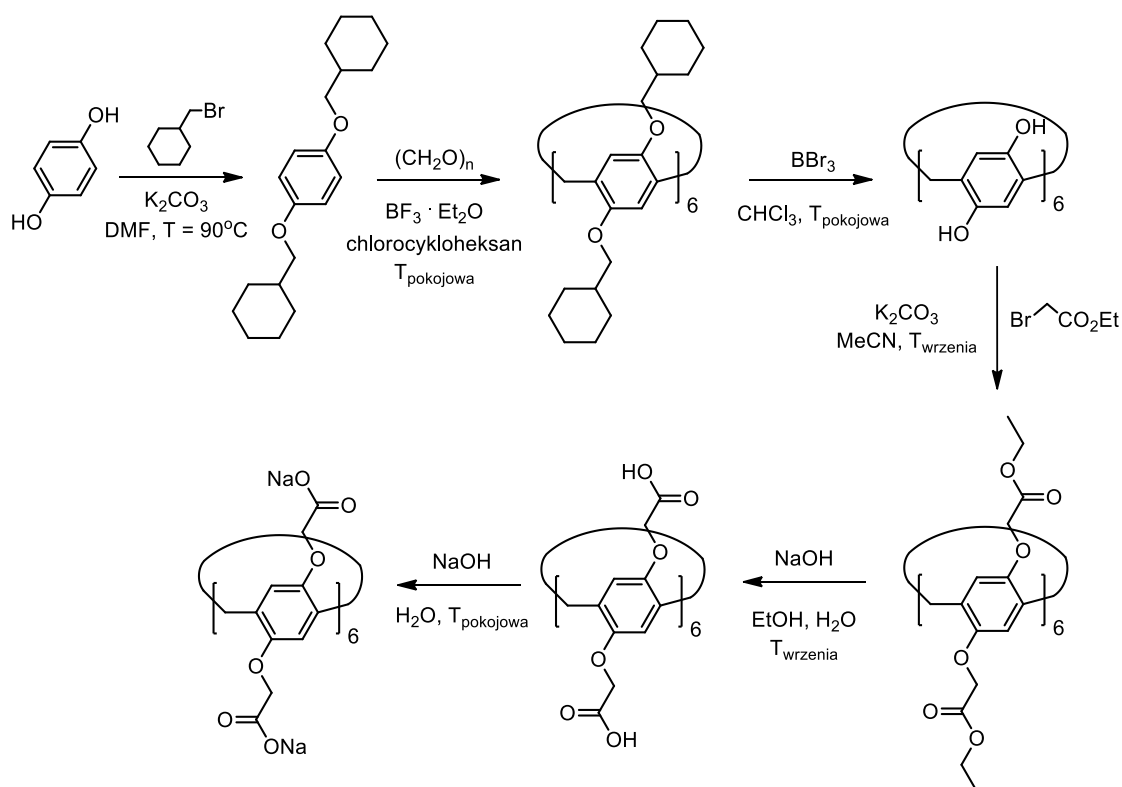
Kolejnym syntetycznym krokiem była reakcja dimetoksy-pillar[5]arenu z BBr_3 mająca na celu odbezpieczenie dziesięciu grup hydroksylowych. W jej wyniku otrzymałam hydroksylowany pillar[5]aren z wydajnością bliską 100%.

Następnie otrzymany związek poddałam reakcji *O*-alkilowania bromooctanem etylu dziecięciu aromatycznych grup hydroksylowych. Reakcję tą prowadzi się w zasadowym środowisku. Rolą zasady w tej reakcji jest deprotonowanie grup hydroksylowych, aby umożliwić podstawienie każdej z nich na atom bromu obecny w bromooctanie etylu. Reakcję prowadziłam w obecności 40-krotnego nadmiaru węgla potasu tj. po 4 równoważniki molowe na alkilowaną grupę OH. Pomimo dużego nadmiaru stosowanych reagentów oraz długiego czasu prowadzenia reakcji (3 dni) wydajność *O*-alkilowania wynosiła zaledwie 15%. Wydajność tej reakcji jest najniższa ze wszystkich wartości w całej ścieżce syntetycznej.

Otrzymany pillar[5]aren poddałam działaniu 40% wodnego roztworu wodorotlenku sodu w celu hydrolizy grup estrowych do karboksylowych. Reakcję zmydlania prowadziłam w temperaturze wrzenia przez 3 dni w celu zapewnienia całkowitego przereagowania substratu. Wydajność tej reakcji wynosiła, ponad 100% co oznaczało, że produkt w postaci osadu zanieczyszczony był chlorkiem sodu. Usuwanie nieorganicznej soli polegało na wielokrotnym przemywaniu osadu wodą, gdyż pillar[5]aren posiadający 10 grup karboksylowych jest nierozpuszczalny w wodzie.

Ostatnim etapem syntezy było przekształcenie karboksylovanego pillar[5]renu w formę jonową, rozpuszczalną w wodzie. W tym celu związek ten zawiesiłam w wodnym roztworze wodorotlenku sodu w takiej ilości, aby NaOH było 10 ekwiwalentów. Po rozpuszczeniu osadu odparowałam wodę otrzymując finalny produkt syntezy.

Na poniższym schemacie przedstawiłam syntezę karboksylovanego pillar[6]arenu (Schemat 42).



Schemat 42. Ścieżka syntetyczna otrzymywania karboksylowanego pillar[6]arenu.

Syntezę cyklicznego heksameru rozpoczęłam od otrzymania substratu do reakcji makrocyklizacji. Substratem w tej syntezie jest dostępny handlowo hydrochinon. Pierwszym etapem była reakcja di-*O*-alkilowania hydrochinonu za pomocą (bromometylo)cykloheksanu prowadzona w środowisku lekko zasadowym. W trakcie przebiegu reakcji powstaje zarówno produkt mono jak i dipodstawiony. Prowadzenie reakcji w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika oraz wydłużenie czasu jej przebiegu do 4 dni pozwoliło mi na uzyskanie wydajności dipodstawienia równej 60%.

Kolejnym etapem syntezy **CPA6** była reakcja Friedla-Craftsa pomiędzy 1,4-di(metylocykloheksylo)benzenem a paraformaldehydem prowadzona w obecności $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. Medium reakcyjne stanowił chlorocykloheksan. Rozpuszczalnik ten nie został wybrany przypadkowo, bowiem udowodniono iż, jest on doskonałym templatem w syntezie pillar[6]arenów^[154]. Przeprowadzona przeze mnie analiza składu mieszaniny reakcyjnej za pomocą chromatografii cienkowarstwowej wykazała, że heksamer jest jedynym makrocyklicznym produktem tej reakcji. Wydajność jego otrzymywania wynosiła ok. 20%.

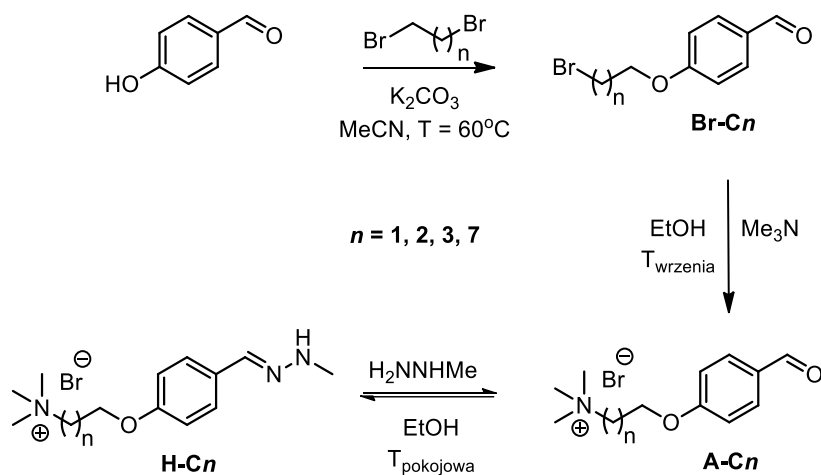
Następnie otrzymany w poprzednim etapie związek poddałam działaniu BBr_3 w celu odbezpieczenia dwunastu grup hydroksylowych. Reakcja ta przebiegła ilościowo podobnie jak w przypadku pillar[5]arenu.

Pozostałe etapy ścieżki syntetycznej przedstawionej przez mnie na Schemacie 42 przebiegały w takich samych warunkach jak w opisanej wyżej syntezie **CPA5**, przy czym wydajność reakcji podstawiania bromooctanu etylu wynosiła około 30% a hydroliza zasadowa przebiegała ilościowo.

Obydwie wyżej opisane syntezy przeprowadzałam kilkakrotnie w trakcie realizacji niniejszego projektu badawczego.

3.2.3 Synteza pochodnych hydrazonu

W celu zbadania zdolności katalitycznej karboksylowanych pillar[5] oraz pillar[6]renu niezbędne było zsyntezowanie odpowiednich substratów. Jak już wspomniałam wybraną reakcją do badania aktywności katalitycznej pillararenów była hydroliza hydrazonów, w związku, z czym na poniższym schemacie przedstawiłam ścieżkę syntetyczną prowadzącą do otrzymania serii podstawionych aromatycznych hydrazonów (Schemat 43).



Schemat 43. Synteza podstawionych aromatycznych hydrazonów **H-C2**, **C3**, **C4** i **H-C8**.

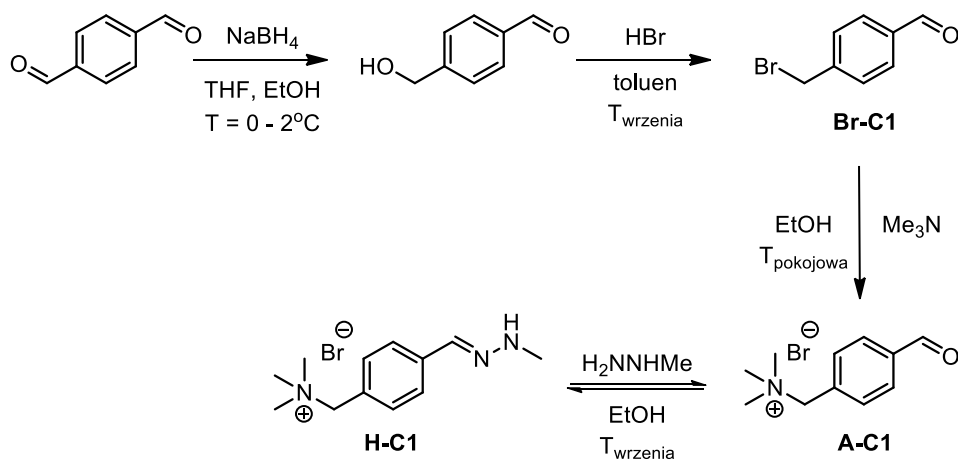
Pierwszym etapem syntezy była reakcja *O*-alkilowania *p*-hydroksybenzaldehydu za pomocą odpowiedniej długości dibromoalkanu. Reakcję tą przeprowadzałam w środowisku lekko zasadowym w celu deprotonowania aromatycznej grupy hydroksylowej z utworzeniem anionu fenolanowego zdolnego do podstawienia atomu bromu w dibromoalkanie. Wydajność reakcji substytucji w przypadku **Br-C2** oraz **Br-C3**

wynosiła 40 - 50%. Znacznie wyższą wydajność uzyskałam dla **Br-C4** (77%) oraz **Br-C8** (86%), na co wpływ miało dodanie do mieszaniny reakcyjnej 0,2 równoważnika molowego jodku potasu.

Kolejnym etapem w omawianej syntezie było przekształcenie otrzymanych bromków alkilowych w sole amoniowe. W tym celu związki te poddałam działaniu 33% roztworu trimetyloaminy w etanolu. Aminy użyłam w dużym nadmiarze, aby zapewnić całkowite przereagowanie substratu. W wyniku tej reakcji otrzymałam sole trimetyloamoniowe z wydajnością przekraczającą w każdym przypadku 90%.

Ostatnim krokiem w tej ścieżce syntetycznej była reakcja aldehydu **A-Cn** (gdzie $n = 2,3,4,8$) z metylohydrazyną polegająca na prostym zmieszaniu obu reagentów w stosunku molowym 1:1. Wydajność tej reakcji wahała się od 61% dla **H-C8** do 99% dla **H-C3**.

Synteza hydrazonu **H-C1** przebiegała według nieco innego schematu, który zaprezentowałam poniżej (Schemat 44).



Schemat 44. Synteza podstawionego aromatycznego hydrazonu **H-C1**.

Substratem wyjściowym w omawianej syntezie jest tereftalaldehyd. Pierwszym etapem tej ścieżki syntetycznej była redukcja jednej z dwóch dostępnych grup karbonylowych za pomocą borowodoru sodu. Wydajność tego etapu wynosiła 62%.

Otrzymany *p*-(hydroksymetylo)benzaldehyd poddałam działaniu stężonego kwasu bromowodorowego w wyniku czego grupa hydroksylowa została zamieniona na bromek. Reakcja ta przebiega według mechanizmu S_N1 . Produkt **Br-C1** powstaje z wydajnością wynoszącą 93%.

Pozostałe etapy tej syntezy są analogiczne jak w przypadku innych otrzymanych przeze mnie hydrazonów.

3.2.4 Badanie zdolności katalitycznej wybranych pillar[*n*]arenów

Po wybraniu reakcji modelowej do badania zdolności katalitycznej karboksylowanych pillararenów, kolejnym krokiem było dobranie optymalnych warunków do jej przeprowadzenia. Hydroliza hydrazonu jest reakcją odwracalną. Tworzący się w jej wyniku aldehyd może ulegać kondensacji z obecną w roztworze hydrazyną dając ponownie hydrazon. Ponadto przebieg hydrolizy zależy od wartości pH roztworu. Reakcja ta zachodzi spontanicznie w kwaśnym środowisku natomiast, gdy roztwór jest obojętny bądź zasadowy nie obserwuje się powstawania produktu. Wszystkie eksperymenty przeprowadzałam w buforze fosforanowym o $pD = 7.2$. Jest to wartość pD , przy której hydroliza hydrazonu przebiega bardzo wolno bądź nie przebiega wcale. Przebieg reakcji monitorowałam za pomocą spektroskopii 1H NMR, dlatego też reakcje prowadzone były w roztworze buforowym przygotowanym w wodzie deuterowanej stąd stosowanym parametrem jest pD . Pomiędzy wartością pH a pD zachodzi następująca zależność^[155]:

$$pD = pH + 0.41 \quad (1)$$

Z uwagi na to, że hydroliza hydrazonu jest procesem odwracalnym w celu przesunięcia równowagi reakcji w stronę tworzenia aldehydu zastosowałam nadmiar formaldehydu (w formie deuterowanej)^[150]. Jego zadaniem było wiązanie hydrazyny, powstającej w trakcie hydrolizy, uniemożliwiając jej ponowną reakcję z aldehydem.

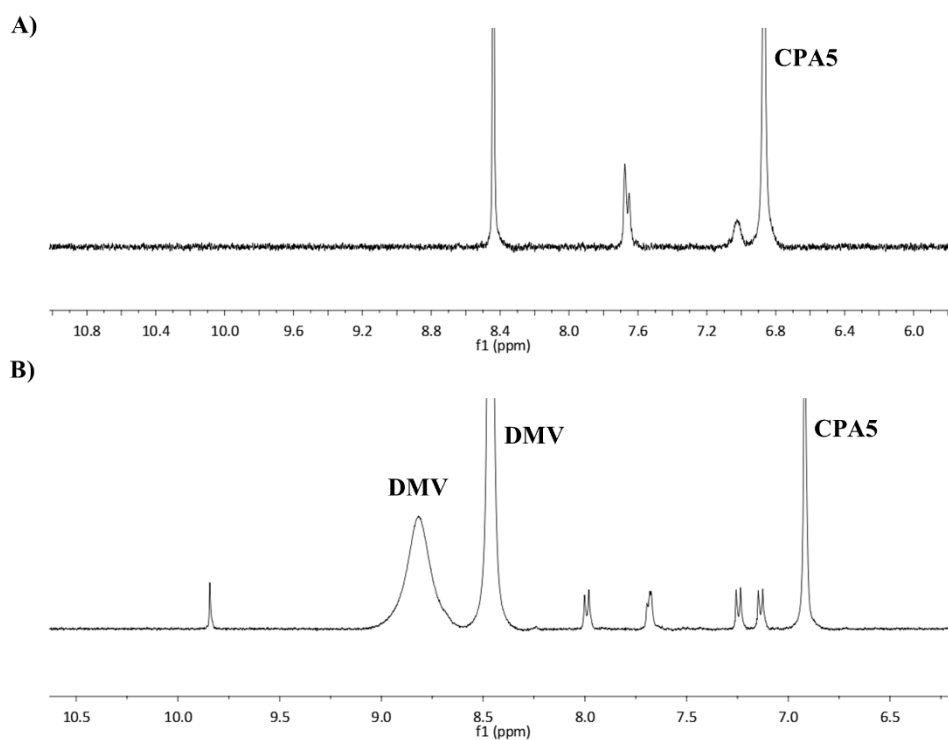
Reakcje utrzymywane były w stałej temperaturze wynoszącej 313 K. W pierwszych eksperymentach używałam pillar[*n*]arenu w ilości stechiometrycznej w stosunku do substratu. Ponadto do każdego eksperymentu przygotowywałam eksperyment kontrolny tj. reakcję bez udziału pillar[*n*]arenu. Obie próbki utrzymywane były w tych samych warunkach przez cały czas prowadzenia reakcji.

Jak już wspomniałam, przebieg reakcji monitorowałam za pomocą protonowego NMR. Początkowo pomiarów dokonywałam w sposób bezpośredni poprzez rejestrację widma dla całej próbki w różnych odstępach czasu od rozpoczęcia reakcji. W moim przypadku metoda ta zawiodła, bowiem kompleksowanie przez makrocykl zarówno substratu jak i produktu reakcji powodowało znaczne poszerzenie sygnałów na widmie uniemożliwiając ich poprawną interpretację.

Rozwiązaniem tego problemu było zastosowanie pośredniej metody pomiaru. Metoda ta polegała na pobieraniu z mieszaniny reakcyjnej niewielkiej objętości roztworu (500 μ l), dodaniu do niej roztworu wiologenu przygotowanego w tym samym buforze. Następnie dla każdej tak przygotowanej próbki rejestrowałam widmo ^1H NMR. Próbkę pobierałam z roztworu w określonych odstępach czasowych.

Wiologeny znane są ze swojej zdolności do tworzenia z pillararenami silnych kompleksów inkluzyjnych^[60]. Zadaniem wiologenu w tym eksperymencie było zastąpienie cząsteczki hydrazonu bądź powstającego aldehydu wewnątrz luki makrocyclicznej, dzięki czemu możliwa była ilościowa analiza otrzymanych widm NMR.

Przed zastosowaniem powyższej metody monitorowania przebiegu reakcji hydrolizy konieczny był wybór odpowiedniej pochodnej wiologenu oraz ustalenie ilości niezbędnej do dekompleksowania wszystkich cząsteczek zarówno substratu jak i produktu reakcji. W tym celu ponownie przygotowałam eksperyment dla hydrazonu **H-C2**, bowiem to w jego przypadku otrzymywałam najmniej czytelne widma NMR. Zarejestrowałam widmo dla pierwszej pobranej próbki a następnie dodawałam roztworu dichloru 1,1'-dimetylo-4,4'-bipyridyniowego (**DMV**) w takiej ilości, aby każdy dodatek stanowił 5 ekwiwaleatów wiologenu w stosunku do pillar[*n*]arenu. Po dodaniu każdej porcji rejestrowałam widma ^1H NMR. Z otrzymanych widm wynikało, iż optymalną ilością wiologenu **DMV**, jaką trzeba dodać do próbek zawierających **CPA5** w celu całkowitego dekompleksowania hydrazonu/aldehydu było 15 ekwiwaleatów w stosunku do pillararenu (Schemat 45). W przypadku **CPA6** w dalszym ciągu obserwowałam na widmach NMR poszerzenie sygnałów pochodzących od substratu bądź produktu hydrolizy. W związku z tym, postanowiłam przetestować w wyżej opisany sposób dwa inne wiologeny: dibromek 1,1'-dietylo-4,4'-bipyridyniowy (**DEV**) oraz dichlorek 1,1'-dibenzyl-4,4'-bipyridyniowy (**DBV**). Najlepsze wyniki uzyskałam dla wiologenu **DBV** w ilości 30 ekwiwaleatów w stosunku do **CPA6**.

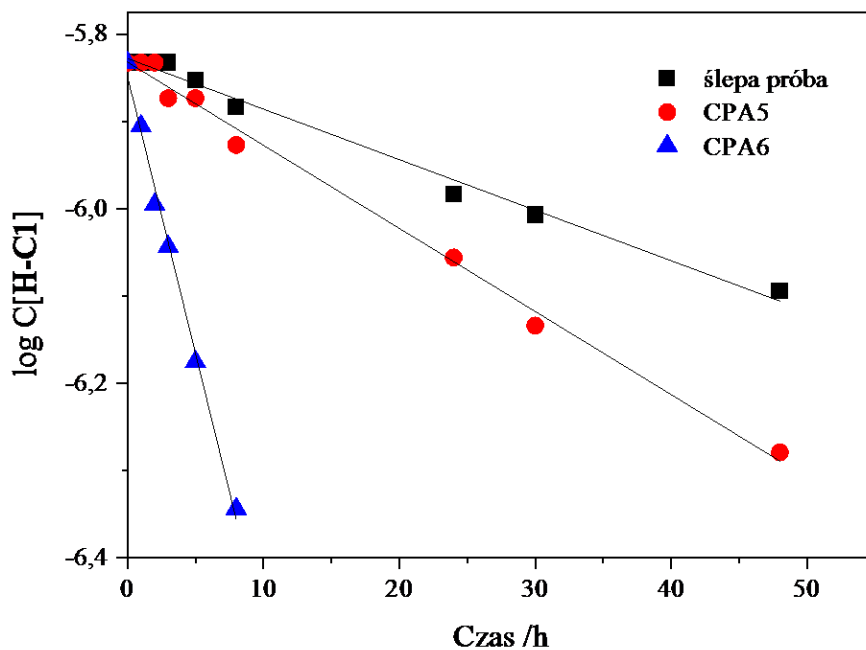


Schemat 45. Fragmety widm ¹H NMR zarejestrowanych podczas przebiegu hydrolizy **H-C2** w obecności **CPA5** (1.5 godziny od rozpoczęcia eksperymentu) A) bez dodatku wiologenu oraz B) po dodaniu 15 ekwiwalentów **DMV**.

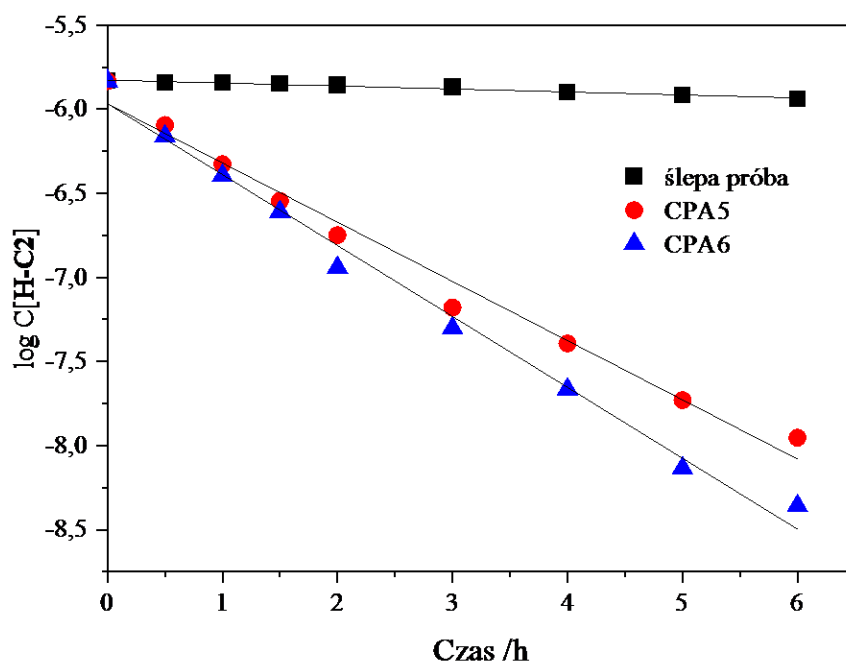
Ustalenie rodzaju oraz ilości odczynnika dekompleksującego, pozwoliło mi na powtórne przeprowadzenie wszystkich reakcji hydrolizy hydrazonu z udziałem karboksylowanego pillar[5] i pillar[6]arenu. Zarejestrowane widma ¹H NMR umożliwiły mi wyznaczenie stężeń substratu i produktu na podstawie całek sygnałów pochodzących od protonów hydrazonu i powstającego aldehydu. Obliczone stężenia pozwoliły na określenie wartości innych parametrów kinetycznych reakcji jak stała szybkości reakcji (k) oraz współczynnik przyspieszenia (α). Metodę obliczeniową w sposób szczegółowy omówiłam w części eksperymentalnej.

Drugim reagentem w omawianej reakcji jest woda. Z uwagi na to, że stanowi ona również medium reakcyjne, możemy przyjąć, że jej stężenie nie zmienia się w trakcie reakcji a samą reakcję hydrolizy hydrazonu możemy sprowadzić do reakcji pseudopierwszego rzędu. Otrzymane przez mnie dane eksperymentalne dość dobrze pasują do założonego modelu kinetycznego. Poniżej przedstawiłam wyznaczone zależności stężenia substratu od czasu reakcji dla każdego z hydrazonów (Schematy 46 - 50). Poszczególne proste przedstawione na jednym wykresie obrazują

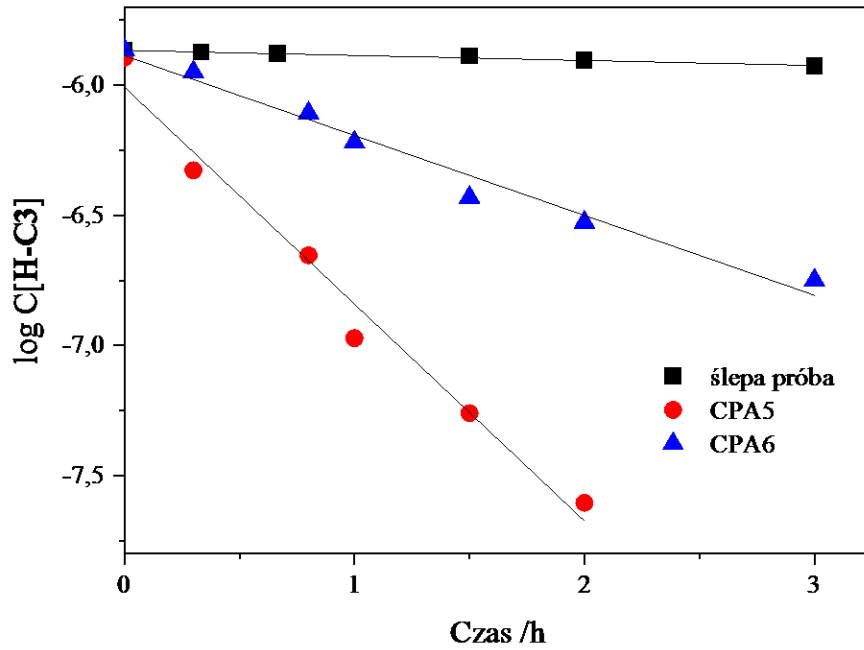
przebieg zmian stężenia zarówno dla reakcji bez udziału katalizatora jak i reakcji katalizowanej za pomocą CPA5 i CPA6.



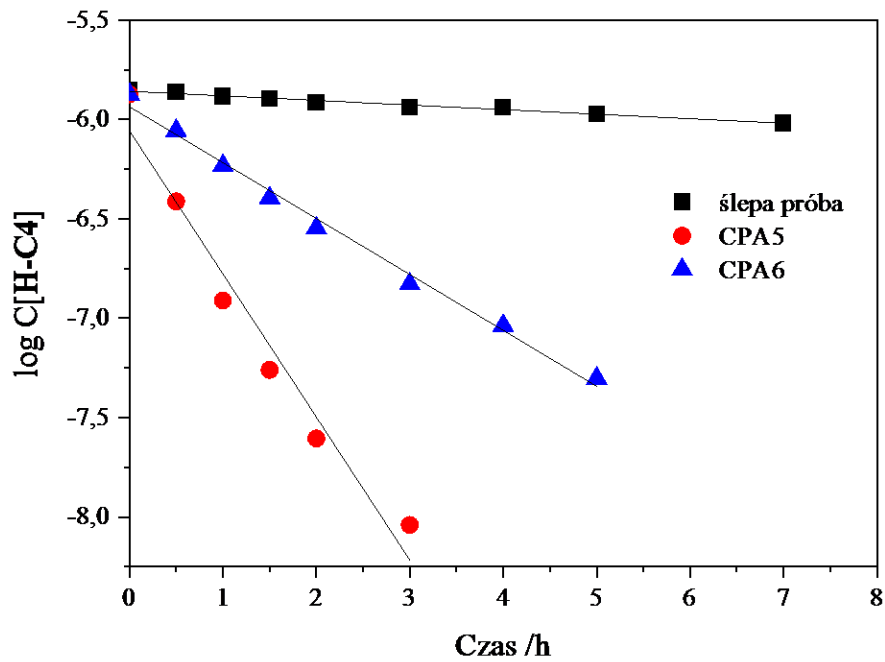
Schemat 46. Wykres przedstawiający zmiany stężenia substratu w funkcji czasu reakcji hydrolizy H-C1.



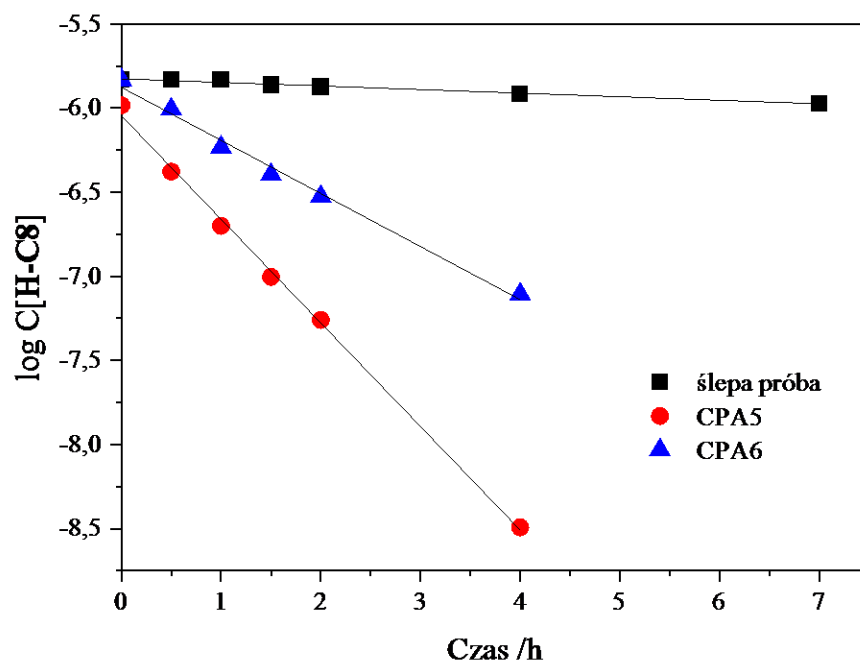
Schemat 47. Wykres przedstawiający zmiany stężenia substratu w funkcji czasu reakcji hydrolizy H-C2.



Schemat 48. Wykres przedstawiający zmiany stężenia substratu w funkcji czasu reakcji hydrolizy H-C3.



Schemat 49. Wykres przedstawiający zmiany stężenia substratu w funkcji czasu reakcji hydrolizy H-C4.



Schemat 50. Wykres przedstawiający zmiany stężenia substratu w funkcji czasu reakcji hydrolizy **H-C8**.

Równanie każdej prostej pozwoliło mi na wyznaczenie wartości stałych szybkości reakcji a także współczynników przyspieszenia. Otrzymane wartości współczynników α zestawiałam w poniższej tabeli. Wartości pozostałych parametrów znajdują się w rozdziale IV.

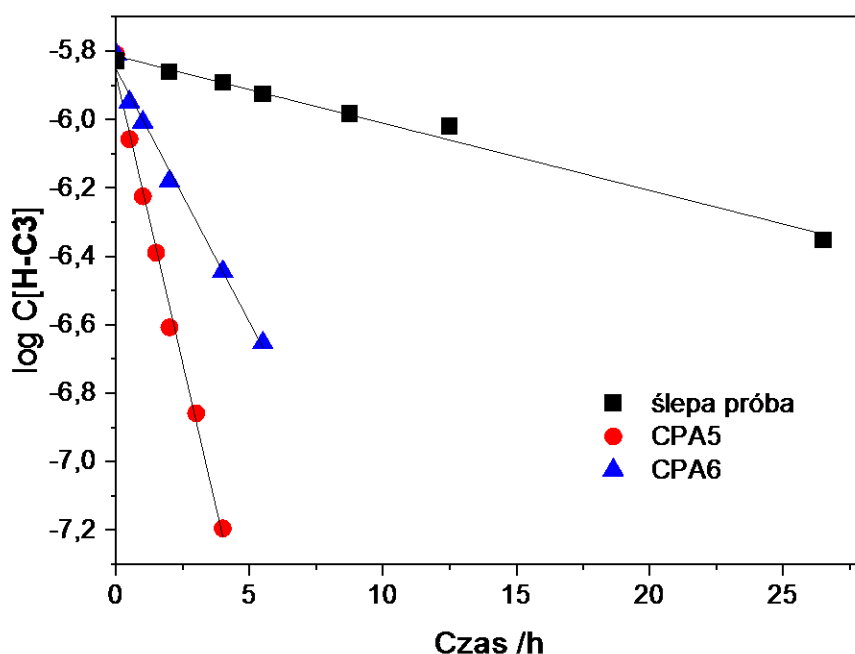
Katalizator	Substraty				
	H-C8	H-C4	H-C3	H-C2	H-C1
CPA5	29.0	31.4	42.9	19.9	1.6
CPA6	14.8	12.3	15.8	23.9	11.0

Tabela 1. Współczynniki przyspieszenia α reakcji hydrolizy **H-C_n** prowadzonej w obecności stechiometrycznych ilości **CPA5** lub **CPA6**.

W reakcjach z udziałem karboksylowanego pillar[5]arenu najwyższą wartość α obserwujemy dla reakcji hydrolizy związku **H-C3** a najniższą dla hydrazonu **H-C1**. Substraty **H-C8** oraz **H-C4** pomimo różnicy w długości alkilowego łańcucha osiągały zbliżone wartości współczynnika przyspieszenia. W przypadku reakcji prowadzonych

w obecności pillar[6]arenu z grupami karboksylowymi wartości współczynników α są niższe niż dla CPA5. Ponadto przedstawione dane pokazują, że przyspieszenie reakcji za pomocą CPA6 jest niezależnie od długości alifatycznego łańcucha użytego hydrazonu.

Wzrost szybkości reakcji zaobserwowałam również w eksperymencie z użyciem substechiometrycznych ilości pillararenu. Przeprowadziłam reakcję hydrolizy hydrazonu H-C3 w obecności 30% molowych CPA5 lub CPA6. Wyznaczone na podstawie danych eksperymentalnych wartości α dla pillar[5] oraz pillar[6]arenu wynosiły odpowiednio 17.1 oraz 7.5. Na poniższym wykresie przedstawiłam przebieg zmian stężenia substratu H-C3 w czasie trwania reakcji zarówno katalizowanej jak i bez udziału katalizatora (Schemat 51).



Schemat 51. Wykres zmian stężenia substratu w funkcji czasu reakcji hydrolizy H-C3 prowadzonej w obecności substechiometrycznej ilości CPA5 lub CPA6 oraz bez udziału katalizatora.

Z powyższych obserwacji wynika, że postawiona przeze mnie hipoteza badawcza jest prawdziwa tylko częściowo. Zgodnie z założeniami karboksylowany pillar[6]aren wykazuje mniejszą aktywność katalityczną w porównaniu do cyklicznego pentameru a także jest on mniej czuły na zmiany w strukturze cząsteczek substratu o czym świadczą zbliżone wartości α dla każdego z badanych hydrazonów. Najwolniej przebiega hydroliza najkrótszego hydrazonu (H-C1). Największe przyspieszenie zaobserwowałam dla substratu H-C3 jednakże tylko w przypadku eksperymentów z CPA5.

Przyjętym przeze mnie założeniem przeczą przede wszystkim wyniki otrzymane w reakcjach z udziałem pillar[6]arenu. Największą wartość współczynnika przyspieszenia odnotowałam w reakcji związku **H-C2** a pomiędzy wartościami α dla substratów najkrótszego (**H-C1**), średniej długości (**H-C3** i **H-C4**) a także cząsteczki z najdłuższym łańcuchem alkilowym (**H-C8**) nie ma prawie żadnej różnicy.

Aby zrozumieć, dlaczego tak się dzieje, postanowiłam przyjrzeć się bliżej procesowi poprzedzającemu reakcję a mianowicie procesowi kompleksowania. Karboksylowane pillarareny tworzą kompleksy inkluzyjne zarówno z cząsteczkami badanych hydrazonów jak i powstających z nich aldehydów. Jest to widoczne na każdym zarejestrowanym przeze mnie widmie ^1H NMR a objawia się głównie przesunięciem wszystkich bądź wybranych grup sygnałów w stronę mniejszych wartości przesunięcia chemicznego (δ).

W celu wyznaczenia wartości stałych kompleksowania (K), stechiometrii kompleksu oraz parametrów termodynamicznych tego procesu dla każdej pary pillararen – hydrazon przeprowadziłam miareczkowanie za pomocą techniki zwanej izotermiczną kalorymetrią miareczkującą (ITC). Otrzymane w jej wyniku termogramy oraz krzywe miareczkowania zamieściłam w części eksperymentalnej niniejszej pracy. Natomiast w poniższej tabeli zestawiałam wyznaczone wartości stałych trwałości kompleksu oraz takie parametry jak ΔG° , ΔH° oraz $T\Delta S^\circ$ kompleksowania.

Katalizator		Substraty				
		H-C8	H-C4	H-C3	H-C2	H-C1
CPA5	$\log K$	6.89	5.39	4.47	3.22	3.78
	$\Delta G^\circ / \text{kJ mol}^{-1}$	-39.4 ± 0.2	-30.8 ± 0.1	-25.6 ± 0.1	-18.4 ± 0.1	-21.6 ± 0.1
	$\Delta H^\circ / \text{kJ mol}^{-1}$	-70.5 ± 0.3	-38.5 ± 0.3	-40.3 ± 1.3	-36.7 ± 1.0	-31.8 ± 1.1
	$T\Delta S^\circ / \text{kJ mol}^{-1}$	-31.1 ± 0.4	-7.7 ± 0.4	-14.7 ± 1.3	-18.3 ± 1.0	-10.2 ± 1.1
CPA6	$\log K$	4.79	4.96	5.25	5.68	5.87
	$\Delta G^\circ / \text{kJ mol}^{-1}$	-27.4 ± 0.1	-28.3 ± 0.2	-30.0 ± 0.1	-32.5 ± 0.1	-33.5 ± 0.1
	$\Delta H^\circ / \text{kJ mol}^{-1}$	-51.9 ± 1.2	-81.1 ± 2.6	-79.4 ± 1.0	-40.6 ± 0.3	-27.7 ± 0.1
	$T\Delta S^\circ / \text{kJ mol}^{-1}$	-24.5 ± 1.2	-52.8 ± 2.7	-49.4 ± 1.0	-8.1 ± 0.3	5.8 ± 0.1

Tabela 2. Parametry termodynamiczne procesu kompleksowania hydrazonów **H-Cn** przez **CPA5** oraz **CPA6**.

W każdym przypadku stechiometria kompleksu wynosiła 1:1. Wyklucza to udział więcej niż jednej cząsteczki substratu lub makrocykla w pojedynczym cyklu katalitycznym. Z przedstawionych danych wynika, iż ze wzrostem długości alifatycznego łańcucha w cząsteczce gościa następuje wzrost (**CPA5**) bądź spadek (**CPA6**) wartości stałej K . Obserwacja ta sugeruje, że każdy z pillararenów kompleksuje cząsteczki hydrazonu w inny sposób, co prawdopodobnie związane jest z różnicą w rozmiarach luki makrocyklicznej. Siłą napędową kompleksowania hydrazonów jest negatywna zmiana entalpii ΔH . Jedynie w przypadku tworzenia kompleksu pomiędzy **CPA6** a cząsteczką **H-C1** zmiana entropii $T\Delta S$ jest dodatnia. Podczas analizy danych nie zaobserwowałam żadnej korelacji pomiędzy powinowactwem cząsteczki hydrazonu do luki pillararenu a jej reaktywnością. Podobną sytuację odnotowano dla kukurbiturili^[156]. Najwyższe wartości stałych trwałości otrzymałam dla kompleksów pillar[5]arenu z substratem **H-C8** oraz pillar[6]arenu z **H-C1**. Są to hydrazony wykazujące średnią reaktywność w reakcji hydrolizy spośród wszystkich testowanych molekuł.

Wykorzystując tę samą technikę analityczną, wyznaczyłam również wartości stałych trwałości kompleksów, ich stechiometrię oraz wartości wyżej wymienionych parametrów termodynamicznych kompleksowania dla wszystkich par pillararen – aldehyd. Otrzymane w wyniku eksperymentów ITC termogramy a także krzywe miareczkowania znajdują się w części eksperymentalnej tej rozprawy. Natomiast w poniższej tabeli przedstawiłam wyznaczone wartości stałych K kompleksów oraz wartości ΔG° , ΔH° oraz $T\Delta S^\circ$ procesu kompleksowania.

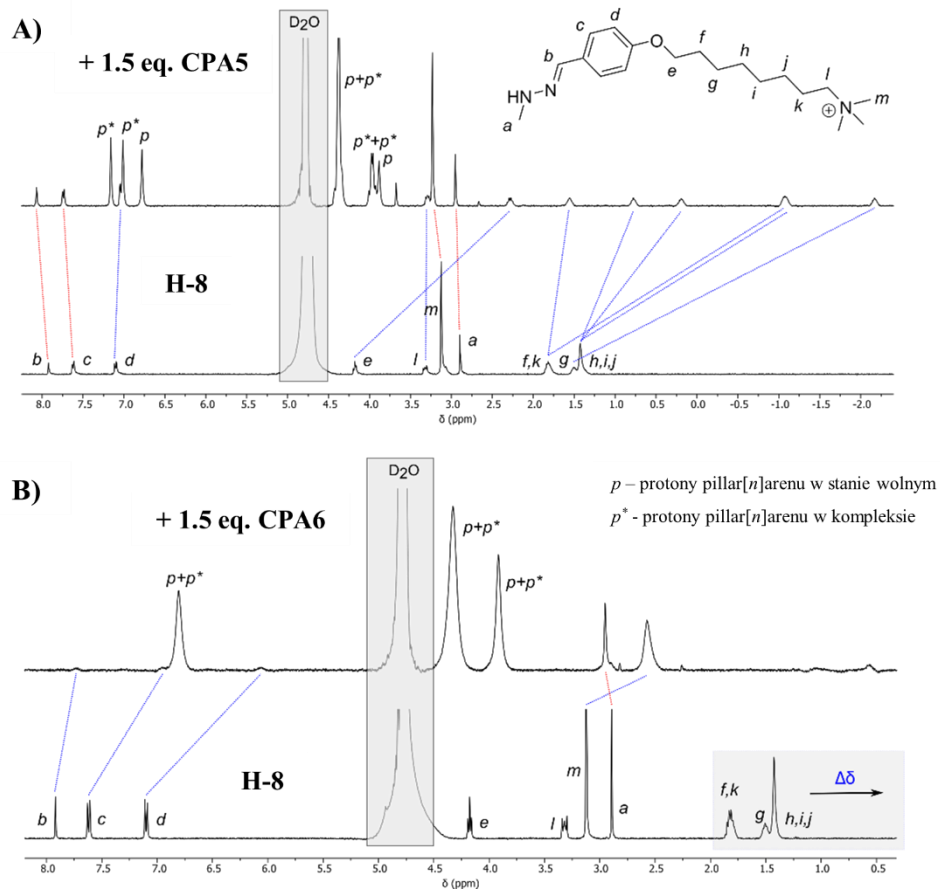
Katalizator	Substraty					
	A-C8	A-C4	A-C3	A-C2	A-C1	
CPA5	log K	7.32	5.76	5.30	4.40	3.75
	$\Delta G^\circ / \text{kJ mol}^{-1}$	-41.8 ± 0.4	-32.9 ± 0.1	-30.3 ± 0.1	-25.2 ± 0.1	-21.4 ± 0.1
	$\Delta H^\circ / \text{kJ mol}^{-1}$	-65.7 ± 0.2	-42.2 ± 0.2	-49.4 ± 0.4	-39.1 ± 0.2	-41.4 ± 1.7
	$T\Delta S^\circ / \text{kJ mol}^{-1}$	-23.9 ± 0.5	-9.3 ± 0.2	-19.2 ± 0.5	-13.9 ± 0.3	-20.2 ± 1.7
CPA6	log K	5.34	5.35	5.56	6.02	6.06
	$\Delta G^\circ / \text{kJ mol}^{-1}$	-30.5 ± 0.2	-30.6 ± 0.1	-31.8 ± 0.1	-34.4 ± 0.1	-34.7 ± 0.2
	$\Delta H^\circ / \text{kJ mol}^{-1}$	-42.1 ± 0.5	-73.4 ± 0.6	-86.7 ± 0.6	-53.4 ± 0.3	-33.0 ± 0.2
	$T\Delta S^\circ / \text{kJ mol}^{-1}$	-11.5 ± 0.6	-42.8 ± 0.6	-55.0 ± 0.6	-19.0 ± 0.3	1.6 ± 0.2

Tabela 3. Parametry termodynamiczne procesu kompleksowania aldehydów **A-Cn** przez **CPA5** oraz **CPA6**.

Wszystkie kompleksy karboksylowych pillar[5] oraz pillar[6]arenu z aldehydami posiadają taką samą stechiometrię (1:1) co odpowiadające im kompleksy pillararen – hydrazon. Jednakże wartości stałych kompleksowania dla aldehydów są kilkanaście razy wyższe niż w przypadku hydrazonów. Oznacza to, że powstający aldehyd może blokować lukę makrocykliczną pillararenu prowadząc do spowolnienia reakcji. Pomimo występowania zjawiska inhibicji produktem makrocykliczny katalizator wciąż pozostaje aktywny^[157], o czym świadczą wartości α większe od jedności.

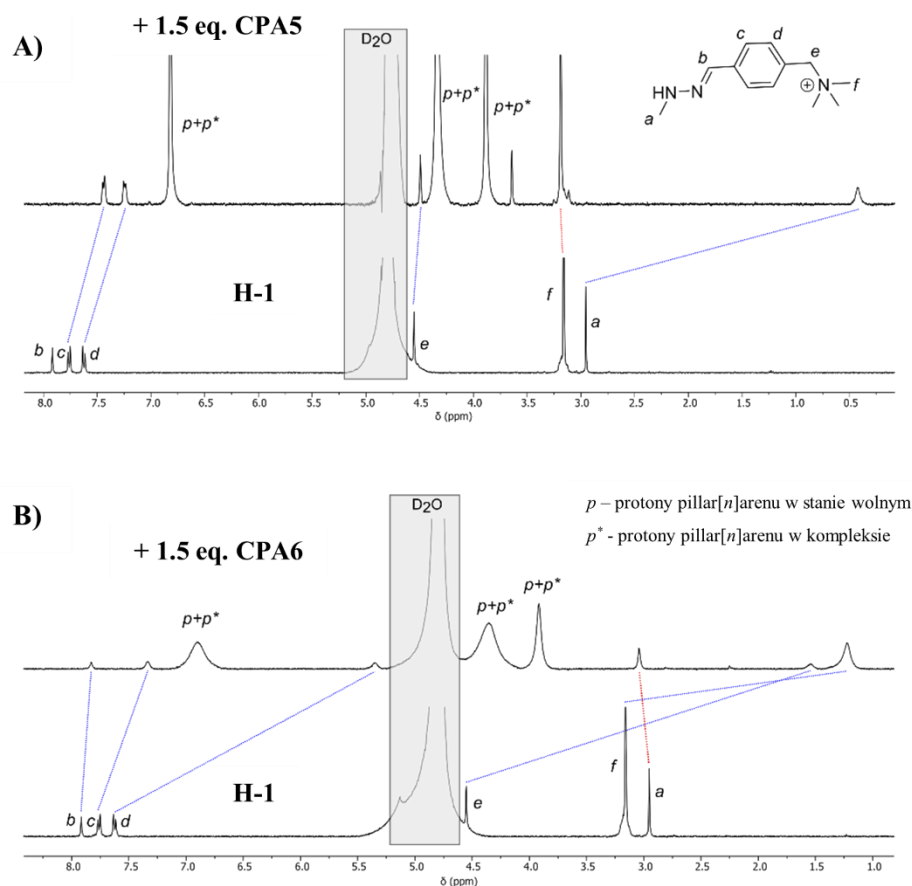
Izotermiczna kalorymetria miareczkująca dostarczyła mi wielu użytecznych informacji na temat termodynamiki tworzenia kompleksu przez pillararen zarówno z substratem jak i produktem omawianej reakcji hydrolizy. Z przeprowadzonych eksperymentów dowiedziałam się przede wszystkim, że każdy z makrocyklicznych receptorów wiąże hydrazony inaczej, lecz to wciąż za mało, aby w pełni zrozumieć katalityczną aktywność testowanych pillar[n]arenów.

Niezbędne okazało się zastosowanie techniki umożliwiającej wgląd w strukturę każdego z powstających kompleksów. Najprostszą techniką wykorzystywaną w tym celu jest NMR. Dla każdego kompleksu pillararen – hydrazon zostało przeprowadzone miareczkowanie z pomocą protonowego NMR. Zarejestrowane widma bardzo dobrze obrazują powinowactwo poszczególnych hydrazonów do luki makrocyklicznej pillararenu. Przykładowo, silne kompleksowanie **H-C8** przez cykliczny pentamer powoduje, że wymiana protonu pomiędzy stanem związanym a niezwiązanym jest wolna w skali czasu NMR. W związku z tym obydwie formy są widoczne na widmie (Schemat 52A).



Schemat 52. Wybrane widma ^1H NMR obrazujące kompleksowanie **H-C8** przez A) **CPA5** B) **CPA6** w 0.1 M buforze fosforanowym o $\text{pD} = 7.2$ przygotowanym w D_2O , $T = 303$ K.

Z kolei słabe oddziaływanie występujące pomiędzy **H-C1** a tym samym makrocyklem powoduje, że wymiana protonów w skali czasu NMR jest tak szybka, że na widmie obserwuje się jeden sygnał będący średnią sygnałów dla cząsteczki skompleksowanej i nieskompleksowanej (Schemat 53A).



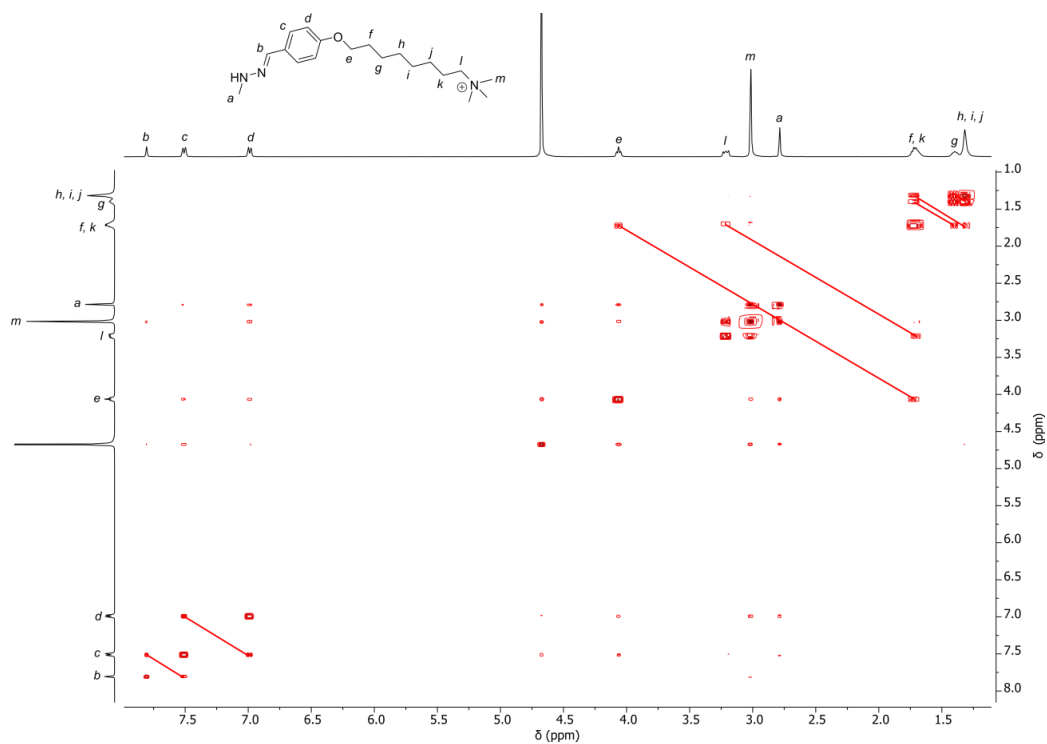
Schemat 53. Wybrane widma ^1H NMR obrazujące kompleksowanie **H-C1** przez A) **CPA5** B) **CPA6** w 0.1 M buforze fosforanowym o $\text{pD} = 7.2$ przygotowanym w D_2O , $T = 303\text{ K}$.

Gdy oddziaływanie hydrazonu z pillararemem jest umiarkowane na otrzymanych widmach ^1H NMR obserwuje się w niektórych przypadkach sygnały uśrednione a w innych dwa osobne sygnały pochodzące od tych samych protonów w kompleksie i stanie wolnym (patrz Schematy 94 - 99).

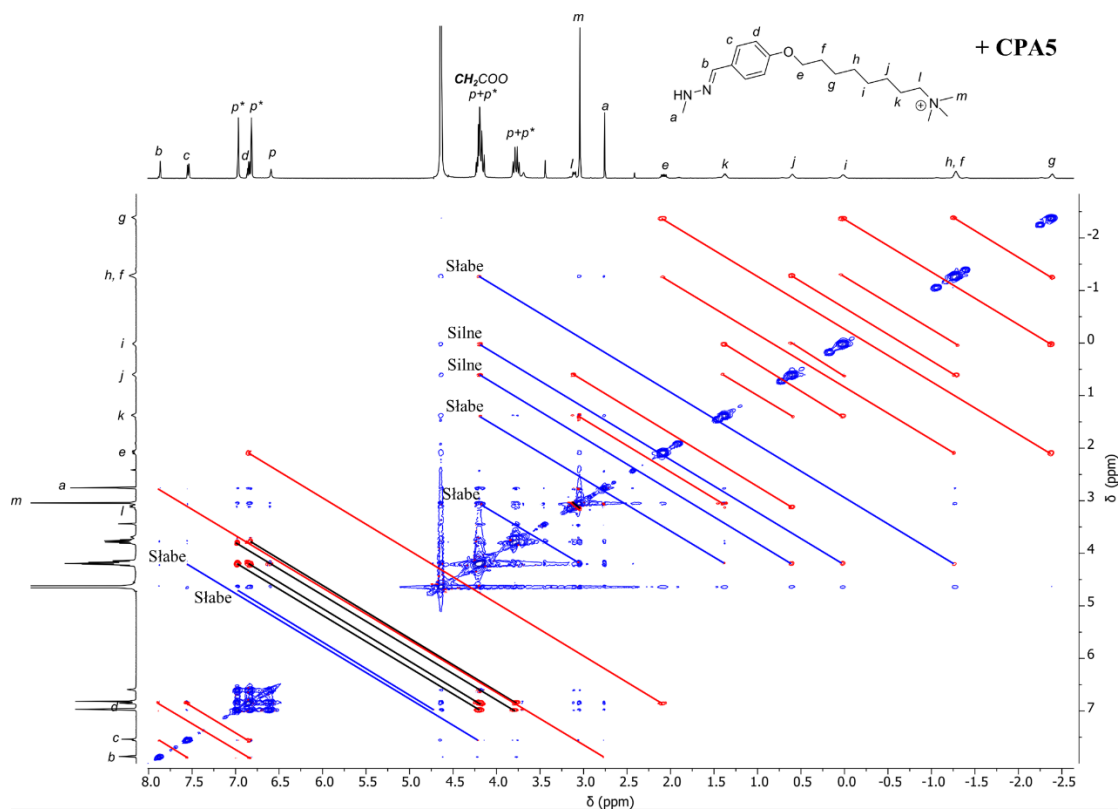
W wyniku kompleksowania sygnały pochodzące od cząsteczek gościa ulegają nie tylko przesunięciu, mogą także ulec znacznemu poszerzeniu a w niektórych przypadkach stają się całkowicie niewidoczne na widmie. Przesunięcie sygnału jest jedynym parametrem, dzięki któremu można ustalić położenie przestrzenne cząsteczki gościa względem gospodarza. Związane jest to z niehomogenicznością pola magnetycznego wewnątrz oraz dookoła cząsteczki makrocyklicznego receptora. Prąd pierścieniowy wytwarzany przez pierścienie aromatyczne pillararenu sprawia, że protony cząsteczek gościa wewnątrz luki są przesłanianie w wyniku, czego pochodzące od nich sygnały są przesunięte w górę pola. Protony znajdujące się w sąsiedztwie portali pillararenu są odsłanianie przez grupy karboksylowe w związku,

z czym ich sygnały na widmie są przesunięte w stronę większych wartości przesunięcia chemicznego tj. w dół pola^[158]. Korzystając z tych informacji możliwe było określenie relatywnego ustawienia cząsteczki każdego hydrazonu względem pillar[5] oraz pillar[6]arenu.

Jak już wspomniałam, wszystkie kompleksy karboksylowanych pillararenów z omawianymi hydrazonami to kompleksy inkluzyjne. Jednakże grupa trimetyloamoniowa występująca w cząsteczkach gościa nie ma ustalonej pozycji jak zakładałam na początku. Jest to szczególnie widoczne w kompleksach **CPA5**. W cząsteczkach hydrazonów z najdłuższym (**H-C8**) oraz najkrótszym (**H-C1**) łańcuchem alkiowym grupa amoniowa znajduje się na zewnątrz luki pillar[5]arenu. Różnica przesunięć chemicznych ($\Delta\delta$) pomiędzy sygnałami pochodzącymi od hydrazonu skompleksowanego a w stanie wolnym wynosi +0.1 ppm dla **H-C8** i +0.03 ppm dla **H-C1**. Pozostałe omawiane cząsteczki gościa mają grupę trimetyloamoniową zlokalizowaną wewnątrz makrocyklicznej luki a ich $\Delta\delta$ jest ujemne i przyjmuje wartości -0.13 ppm dla **H-C2**, -0.32 ppm dla **H-C3** oraz -0.37 ppm dla cząsteczki **H-C4**. Wnioskiem płynącym z tych obserwacji jest to, że oddziaływania elektrostatyczne nie odgrywają znaczącej roli w kompleksowaniu badanych hydrazonów. Jest to spowodowane prawdopodobnie przez hydratację naładowanych grup karboksylowych. Oznacza to, że inne oddziaływania międzycząsteczkowe, w szczególności oddziaływanie hydrofobowe zdaje się mieć kluczowe znaczenie w tworzeniu kompleksów pillararen – hydrazon. Dowodem tego jest kompleks utworzony przez **CPA5** oraz cząsteczkę **H-C8**, w której długi łańcuch alifatyczny znajduje się całkowicie wewnątrz makrocyklicznego pierścienia. Różnica przesunięć chemicznych dla jednej z grup CH₂ alkiowego łańcucha wynosi -3.7 ppm i dla tego kompleksu wartość stałej *K* jest najwyższa. Dla tego kompleksu oraz dla samej cząsteczki gościa zarejestrowano również protonowe widma dwuwymiarowe NMR w celu dokładniejszego zobrazowania struktury kompleksu (Schematy 54 oraz 55). Widoczne na widmach czerwone oraz czarne linie przedstawiają wewnątrzcząsteczkowe korelacje protonów odpowiednio w **H-C8** oraz **CPA5**. Natomiast linie koloru niebieskiego obrazują korelacje protonów gościa **H-C8** z protonami pochodzącymi od makrocykla.



Schemat 54. Widmo ^1H 2D COSY NMR zarejestrowane dla cząsteczki **H-C8** w 0.1 M buforze fosforanowym o $\text{pD} = 7.2$ przygotowanym w D_2O , $T = 303\text{ K}$.



Schemat 55. Widmo ^1H 2D ROESY NMR zarejestrowane dla kompleksu **H-C8** z karboksylowanym pillar[5]arenem w 0.1 M buforze fosforanowym o $\text{pD} = 7.2$ przygotowanym w D_2O , $T = 303\text{ K}$.

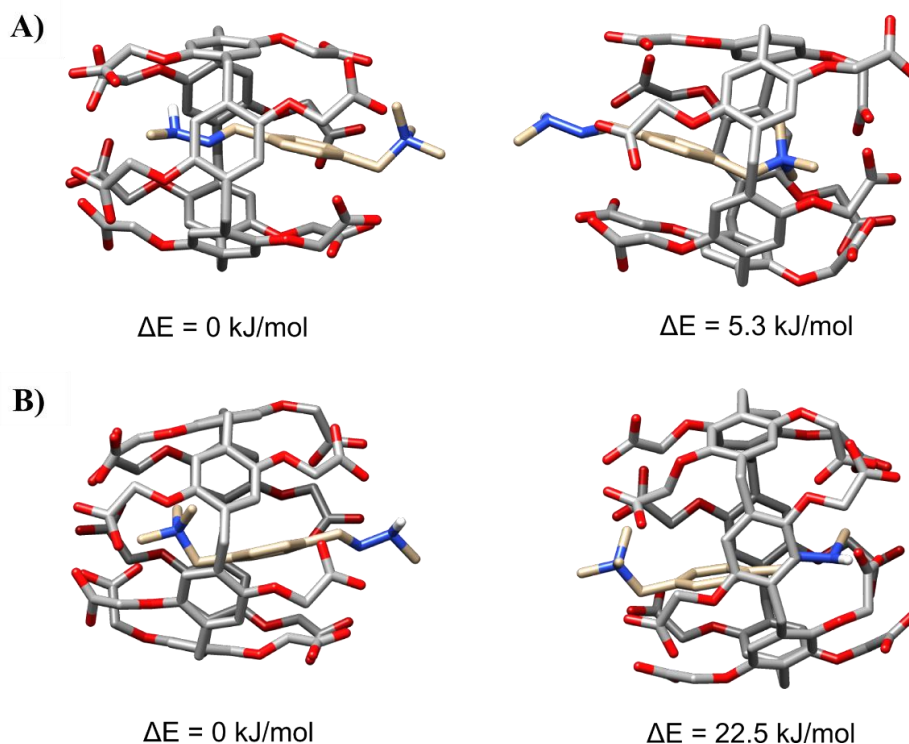
Porównując wszystkie widma zarejestrowane dla kompleksów karboksylowanego pillar[5]arenu z hydrazonami zauważyłam, że istnieje korelacja pomiędzy przesunięciem chemicznym grupy $-\text{CH}=\text{N}-\text{NHCH}_3$ czyli jej względną pozycją w kompleksie a reaktywnością. Substraty **H-C8**, **H-C4** oraz **H-C3**, w których ugrupowanie to znajduje się w sąsiedztwie grup karboksylowych **CPA5** wykazują największą reaktywność. Spośród wyżej wymienionych hydrazonów najbardziej reaktywny jest **H-C3**, gdyż w cząsteczce tej grupa $-\text{CH}=\text{N}-\text{NHCH}_3$ znajduje się najbliżej grup karboksylowych pillararenu, o czym świadczy najmniejsza wartość $\Delta\delta$ równa $+0.06$ ppm. Dla cząsteczek **H-C4** i **H-C8**, w których protony grup hydrazonowych również doświadczają odsłaniania, lecz grupy te są bardziej oddalone od luki **CPA5** ($\Delta\delta = +0.15$ ppm) wykazują taką samą reaktywność, choć jej wartość jest nieco niższa w porównaniu do **H-C3**. W pozostałych badanych substratach grupa hydrazonowa znajduje się we wnętrzu makrocyklicznego pierścienia, gdzie jej protony doświadczają przesłaniania a wartości $\Delta\delta$ wynoszą -0.65 ppm dla **H-C2** oraz -2.39 ppm dla **H-C1**. Związki te wykazują najniższą reaktywność. Wnioski te zgadzają się z tym, co zaobserwowałam w reakcjach hydrolizy z udziałem pillar[5]arenu, choć struktura kompleksów okazała się nieco inna niż przewidywałam.

Odmienne zachowanie molekuł gościa zaobserwowałam na widmach ^1H NMR kompleksów pillar[6]arenu. W wyniku kompleksowania sygnały pochodzące od gościa uległy znacznemu poszarzeniu a część z nich stała się całkowicie niewidoczna utrudniając tym samym interpretację widm. Niemniej jednak na każdym z widm widoczna jest grupa trimetyloamoniowa i w każdym przypadku jej sygnał przesunięty jest w górę pola. Podobnie jest z sygnałami pochodzącymi od łańcuchów alkilowych. Oznacza to, że w każdym przypadku cały łańcuch alifatyczny wraz z dołączoną do niego grupą trimetyloamoniową znajdują się wewnątrz luki **CPA6**. Sygnały pochodzące od protonów grupy hydrazonowej o ile są widoczne, przesunięte są w dół pola bądź nie przesuwają się wcale. Sytuacja wygląda nieco inaczej w przypadku kompleksu pillar[6]arenu i **H-C8**. Prawie wszystkie sygnały pochodzące od protonów molekuly hydrazonu przesunięte są w kierunku mniejszych wartości przesunięcia chemicznego. Wyjątek stanowi grupa metylowa z ugrupowania $-\text{CH}=\text{N}-\text{NHCH}_3$, której protony przesunięte są w przeciwną stronę. Jest to dosyć zaskakująca obserwacja, gdyż długość molekuly **H-C8** jest około 1,5 razy większa niż wysokość cząsteczki makrocyklicznego receptora (patrz Schemat 40). Spostrzeżenie to podsuwa sugestię, iż w przypadku

hydrazonu **H-C8** tworzone są co najmniej dwa typy kompleksów inkluzyjnych. W pierwszym grupa amoniowa okupuje lukę **CPA6**, natomiast w drugim znajduje się na zewnątrz makrocyklicznego pierścienia. Wartości przesunięć, które obserwujemy na widmie NMR to wartości średnie dla całej populacji cząsteczek gościa a ponieważ przesłanianie daje większą zmianę przesunięcia niż odsłanianie to wartość średnia będzie ujemna. Innym możliwym wyjaśnieniem obserwowanych przesunięć sygnałów było zwijanie się długiego łańcucha węglowego, dzięki czemu wewnątrz pillar[6]arenu zmieściłaby się cała cząsteczka **H-C8**. Jest to jednak mniej prawdopodobne ze względu na ograniczoną elastyczność cząsteczki gościa. Ewentualnym potwierdzeniem tej teorii byłoby zarejestrowanie dla tego kompleksu dwuwymiarowego widma ROESY NMR. Ze względu na znaczne poszerzenie sygnałów pochodzących od kompleksu widoczne na widmie jednowymiarowym nie udało się zarejestrować widma 2D.

Porównując przesunięcia grup amoniowych w kompleksach z pillar[6]arenem z tymi, otrzymanymi dla kompleksów **CPA5** można zauważyć, iż w przypadku tego pierwszego zmiana przesunięcia sygnałów od grup amoniowych jest bardziej wyraźna. W kompleksie **CPA6** z hydrazonem **H-C1** różnica przesunięć $\Delta\delta$ wynosi -1.94 ppm, co wskazuje na położenie grupy amoniowej głęboko wewnątrz makrocyklicznej luki. Dla tej pary hydrazon – pillar[6]aren stała kompleksowania miała najwyższą wartość. Ponadto kompleks ten, jako jedyny powstaje przy dodatniej zmianie entropii, co sugeruje, że podczas procesu kompleksowania uwalniane są do roztworu cząsteczki wody z otoczki hydratacyjnej kationu trimetyloamoniowego. Jest to możliwe tylko dzięki dużej i silnie hydrofobowej luce pillar[6]arenu (szer. $\approx 7.5 \text{ \AA}$). W kompleksie **H-C1** z pillar[5]arenem gdzie luka makrocykliczna jest węższa (szer. $\approx 5 \text{ \AA}$) kation amoniowy (4.3 \AA) pozostaje na zewnątrz i kulombowska stabilizacja kompleksu jest słabsza w wyniku sąsiedztwa polarnego rozpuszczalnika. Z uwagi na to, że grupa ta pozostaje w otoczce solwatacyjnej podczas kompleksowania to entropia układu maleje. Dzieje się tak również w przypadku innych kompleksów, w których dodatnio naładowana grupa amoniowa znajduje się na zewnątrz makrocyklicznego pierścienia.

Struktury przestrzenne kompleksów **H-C1** z pillararenami przewidywane na podstawie analizy widm NMR postanowiono sprawdzić za pomocą komputerowych symulacji z wykorzystaniem oprogramowania Gaussian 09. Wyniki optymalizacji struktury zaprezentowałam na schemacie 56.

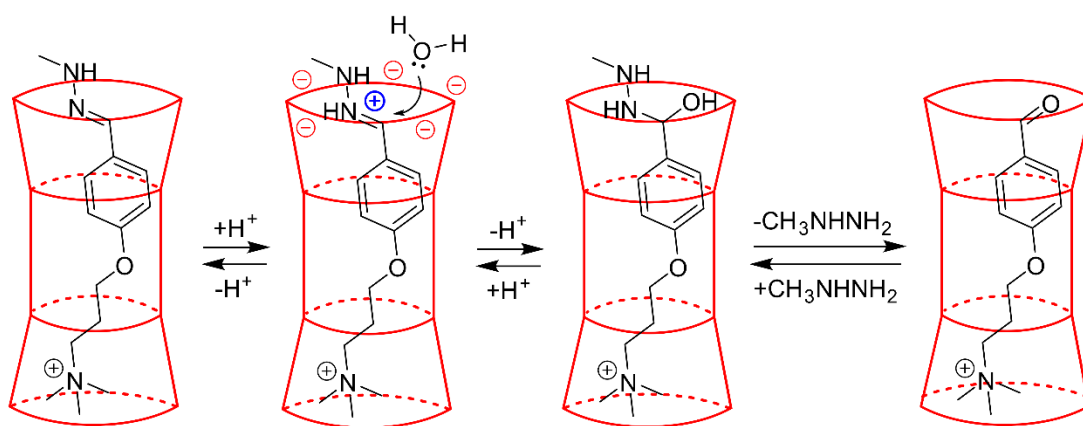


Schemat 56. Struktury kompleksu **H-C1** z A) **CPA5** B) **CPA6** otrzymane w wyniku komputerowej optymalizacji struktury przedstawione wraz z wartościami minimum energii potencjału.

Powyższe struktury zgadzają się z tym, co ustaliłam na podstawie zarejestrowanych widm NMR. Gdy luka makrocykliczna jest wąska, kation amoniowy zlokalizowany jest na zewnątrz makrocykla. Tak umiejscowiony hydrazon **H-C1** wykazuje znikomą reaktywność w reakcji hydrolizy. W przypadku większego pillararenu grupa trimetyloamoniowa przesuwa się do jego wnętrza w wyniku, czego skraca się odległość pomiędzy grupą hydrazonową substratu a grupami karboksylanowymi **CPA6** i substrat staje się reaktywny.

Przedstawione wyniki sugerują, iż zdolność substratu do przejścia przez lukę pillararenu^[159] determinuje, przynajmniej w pewnym stopniu, sposób oddziaływania hydrazonu z makrocyklem i co za tym idzie jego reaktywność. W kompleksach z udziałem karboksylowanego pillar[5]arenu ruch cząsteczek gościa jest utrudniony więc przyjmują one określone pozycje wewnątrz makrocykla stąd duże różnice w reaktywnościach poszczególnych hydrazonów. W kompleksach pillar[6]arenu cząsteczki gościa mają więcej swobody więc mogą przyjmować różne konformacje. Z tego wynika, iż w przypadku **CPA6** struktura substratu nie ma większego wpływu na jego reaktywność. Powyższe wnioski są zgodne z ostatnimi badaniami nad reaktywnością dioksolanów w obecności kukurbiturili^[156].

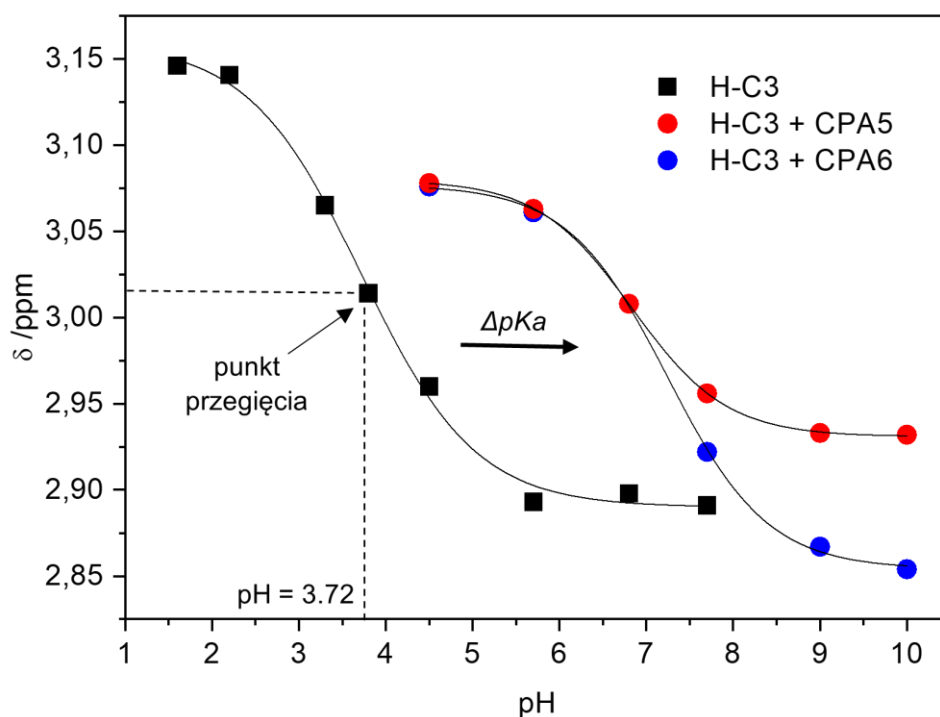
Hydrolyza hydrazonów zachodzi poprzez protonowanie ugrupowania $-\text{CH}=\text{N}-$ a następnie nukleofilowy atak przez cząsteczkę wody. W neutralnym środowisku, gdzie stężenie protonów jest małe, reakcja jest bardzo powolna. Wykazałam, że obecność w roztworze cząsteczek karboksylowanego pillararenu może przyspieszyć tę reakcję. Dzieje się tak prawdopodobnie, dlatego że makrocykl ten wykazuje zdolność do stabilizowania dodatnio naładowanego stanu przejściowego reakcji. Możliwe jest to za pomocą oddziaływania elektrostatycznego pomiędzy powstałym kationem a ujemnie naładowanymi grupami karboksylowymi pillararenu. Proponowany mechanizm hydrolyzy hydrazonu z udziałem pillararenu zaprezentowałam poniżej (Schemat 57).



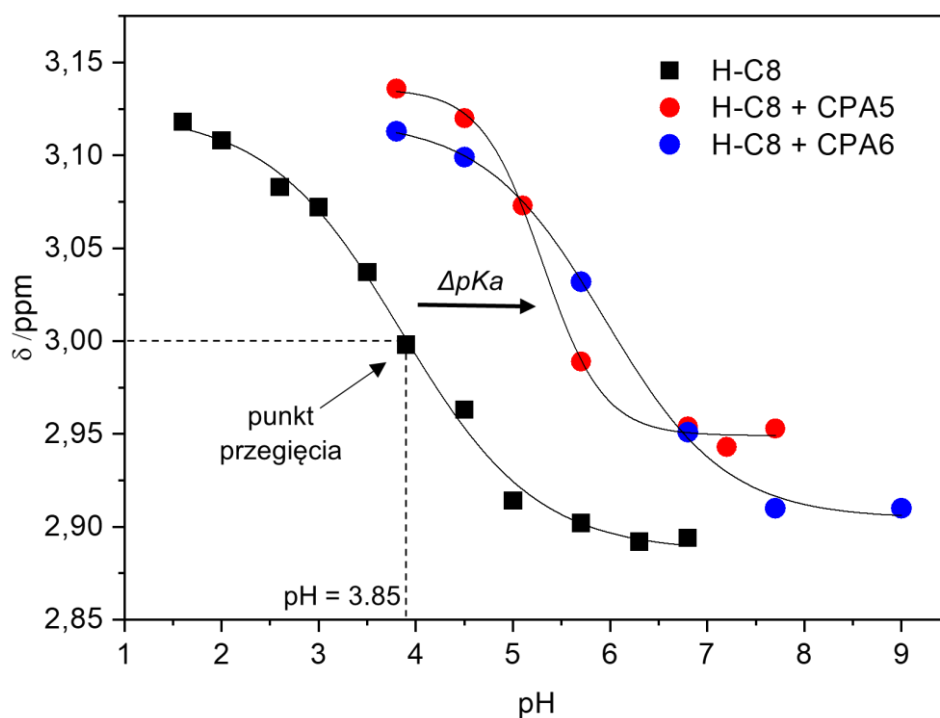
Schemat 57. Proponowany mechanizm reakcji hydrolyzy hydrazonu **H-C3** katalizowanej karboksylowanym pillar[5]arenem.

Ostatnie badania wykazały, że **CPA6** może zwiększać wartość pK_a kompleksowanej molekuly o dwie jednostki^[160]. W celu zbadania czy kompleksowanie hydrazonów przez karboksylowane pillar[5] oraz pillar[6]aren również zmienia ich wartości pK_a przeprowadzono kolejny eksperyment z wykorzystaniem spektroskopii protonowego rezonansu magnetycznego. Pierwszym krokiem było wyznaczenie wartości pK_a dla omawianych hydrazonów a następnie powtórzenie eksperymentu dla ich kompleksów z **CPA5** oraz **CPA6**. Do badań wybrano związki **H-C3** oraz **H-C8**. Eksperyment polegał na przygotowaniu serii roztworów hydrazonu w buforach o różnym pH a następnie na zarejestrowaniu widma ^1H NMR dla każdej próbki. Stężenie hydrazonu było jednakowe w każdej próbówce. W analogiczny sposób przeprowadzono eksperymenty dla kompleksów hydrazonu z pillararenami. Stężenie hydrazonu było takie samo jak w eksperymencie bez udziału makrocykla. Stosunek molowy hydrazon : pillararen wynosił 1:1 w każdym z badanych roztworów. Poniżej przedstawiono wyniki

przeprowadzonego eksperymentu w postaci zależności przesunięcia chemicznego od wartości pH roztworu dla każdego badanego hydrazonu (Schematy 58 i 59).

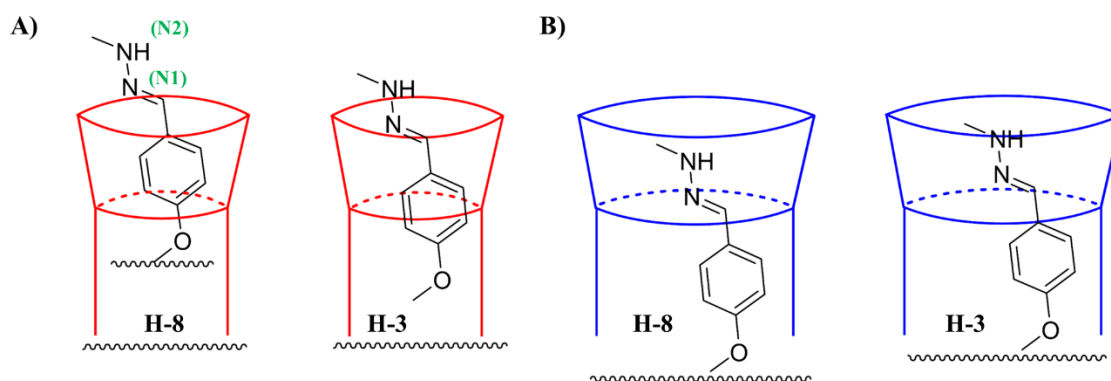


Schemat 58. Wykresy zależności przesunięcia chemicznego w funkcji pH dla hydrazonu **H-C3** i jego kompleksów z karboksylowanymi pillararenami.



Schemat 59. Wykresy zależności przesunięcia chemicznego w funkcji pH dla hydrazonu **H-C8** i jego kompleksów z karboksylowanymi pillararenami.

Z otrzymanych wykresów wynika jasno, że kompleksowanie hydrazonów przez omawiane pillarareny przesunęła pK_a w kierunku większych wartości pH. W przypadku **H-C8** obecność **CPA6** przesunęła pK_a o 2.09 jednostki a **CPA5** o 1.45 jednostki. Dla hydrazonu **H-C3** przesunięcia te wynoszą odpowiednio 3.52 oraz 3.11 jednostek. Oznacza to, że łatwiej protonowane są cząsteczki hydrazonów znajdujące się wewnątrz makrocyklicznej luki niż te znajdujące się w roztworze. W odniesieniu do omawianej reakcji, ogólna zasada mówi, że łatwiejsze protonowanie to wyższa reaktywność substratu. Z moich wcześniejszych ustaleń wynika, że na reaktywność hydrazonu ma również wpływ jego położenie wewnątrz makrocyklicznego pierścienia (Schemat 59). Gdy grupa hydrazonowa znajduje się w bliskim sąsiedztwie grup karboksylowych pillararenu to jest większa reaktywność. Tak jest w przypadku **CPA5** gdzie współczynniki przyspieszenia reakcji α dla **H-C3** oraz **H-C8** wynosiły odpowiednio 42.9 i 29.0 a pomiędzy wartościami pK_a zachodzi zależność **H-C3**>**H-C8**. Hydrazony okupujące lukę **CPA6** są bardziej zasadowe niż te wewnątrz **CPA5**, jednakże ich reaktywność jest niższa.

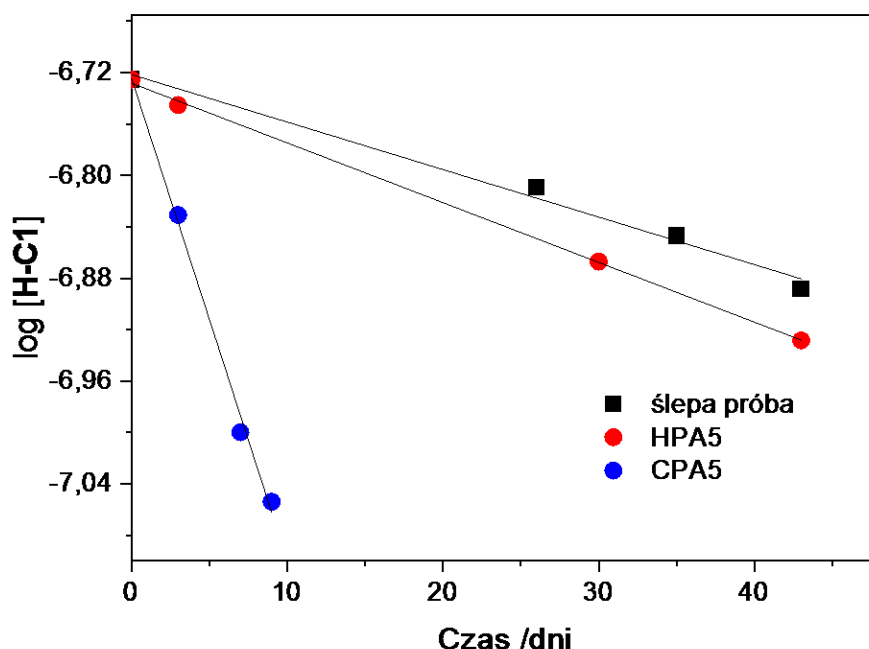


Schemat 59. Graficzne przedstawienie przybliżonego położenia substratów **H-C3** oraz **H-C8** w kompleksach z A) **CPA5** B) **CPA6** oszacowane na podstawie przesunięć chemicznych aromatycznych protonów w cząsteczkach hydrazonu.

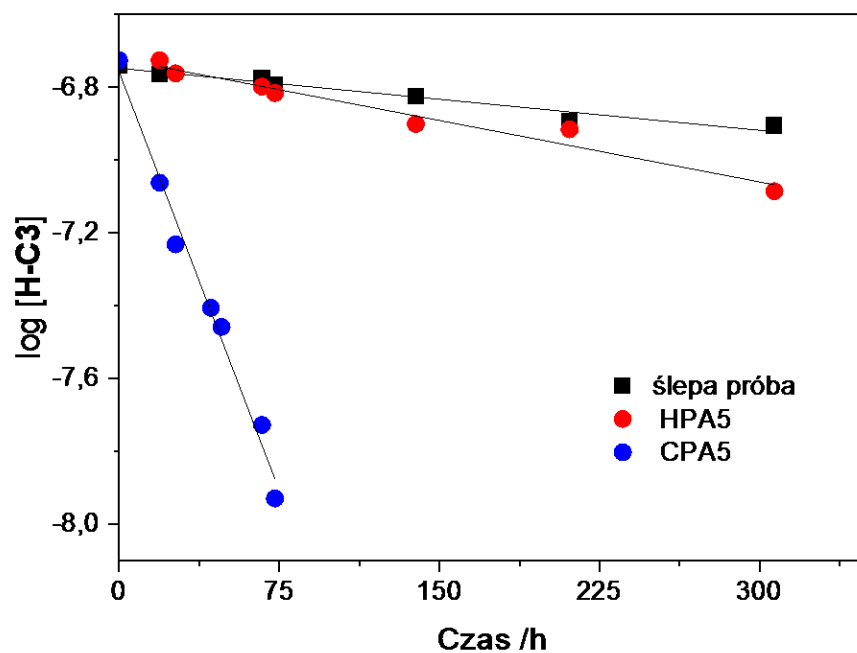
Przesunięcie wartości pK_a ustalane jest w oparciu o zmiany przesunięcia chemicznego indukowane zmianami pH sygnałów pochodzących od grupy metylowej przy atomie azotu N2 hydrazonu (patrz Schemat 59A). Atom ten jest bardziej zasadowy niż sąsiadujący z nim atom N1^[150]. Analizując zarejestrowane widma ¹H NMR można zauważyć, że w przypadku **CPA6** grupy metylowe z ugrupowania hydrazonowego w **H-C3** oraz **H-C8** są znacznie bliżej grup karboksylowych pillararenu niż w kompleksach z **CPA5**. Taka pozycja substratu powoduje, że zasadowość atomu azotu

N2 bardziej wzrasta i co za tym idzie jest on protonowany łatwiej. Jednakże tylko protonowanie atomu N1 jest produktywne i prowadzi do hydrolizy hydrazonu. W kompleksach pillar[5]arenu bliżej grup karboksylowych makrocykla znajduje się atom azotu N1 substratu, dlatego też hydrazony wykazują wyższą reaktywność.

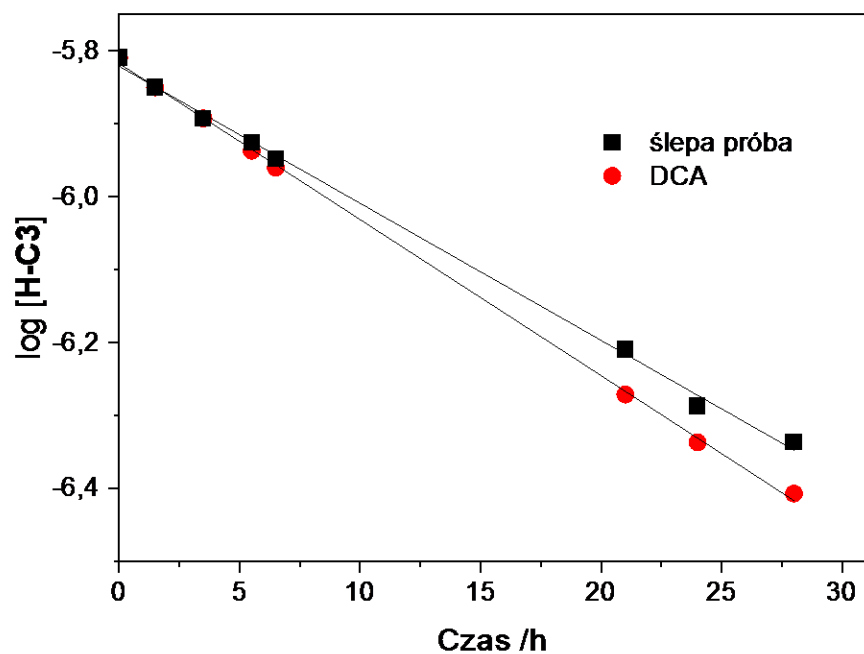
Na koniec zbadano również wpływ obecności grup karboksylowych w strukturze makrocykla na reaktywność hydrazonów. W tym celu przeprowadzono reakcje hydrolizy hydrazonu **H-C1** oraz **H-C3** w obecności pillar[5]arenu z grupami hydroksylowymi (**HPA5**). Dla cząsteczki **H-C3** wykonano również eksperyment, w którym zamiast związku makrocyklicznego użyto kwasu 1,4-fenylendioksyoctowego (**DCA**) stanowiącego jednostkę strukturalną karboksylowanych pillararenów. Stężenia poszczególnych reagentów były takie same jak w eksperymentach z **CPA5** oraz **CPA6**. Pozostałe warunki eksperymentu również pozostały bez zmian. Poniżej przedstawiłam wyznaczone zależności stężenia substratu od czasu reakcji dla każdego z eksperymentów (Schematy 60 - 62). Dla porównania na każdym z wykresów przedstawiono również przebieg prostej obrazującej zmiany stężenia substratu w reakcji katalizowanej karboksylowanym pillar[5]aremem.



Schemat 60. Wykres przedstawiający zmiany stężenia substratu w funkcji czasu reakcji hydrolizy **H-C1** prowadzonej w obecności stechiometrycznych ilości **HPA5**, **CPA5** a także bez udziału katalizatora.



Schemat 61. Wykres przedstawiający zmiany stężenia substratu w funkcji czasu reakcji hydrolizy **H-C3** prowadzonej w obecności stechiometrycznych ilości **HPA5**, **CPA5** a także bez udziału katalizatora.



Schemat 62. Wykres przedstawiający zmiany stężenia substratu w funkcji czasu reakcji hydrolizy **H-C3** prowadzonej w obecności stechiometrycznych ilości **DCA** oraz bez udziału katalizatora.

Z otrzymanych wykresów wynika, że związek makrocykliczny, który nie posiada łatwo jonizowalnych grup funkcyjnych nie wykazuje zdolności katalitycznych w omawianej reakcji. Prawdopodobnie jest to związane z wysoką wartością pK_a

pillararenu, dzięki czemu jonizacja grup hydroksylowych w warunkach reakcji jest niemożliwa. W eksperymencie z udziałem kwasu 1,4-fenylendioksyoctowego również nie zaobserwowano przyspieszenia reakcji. Obserwacja ta jest dowodem na to, że kompleksowanie substratu jest procesem niezbędnym w całym cyklu katalitycznym.

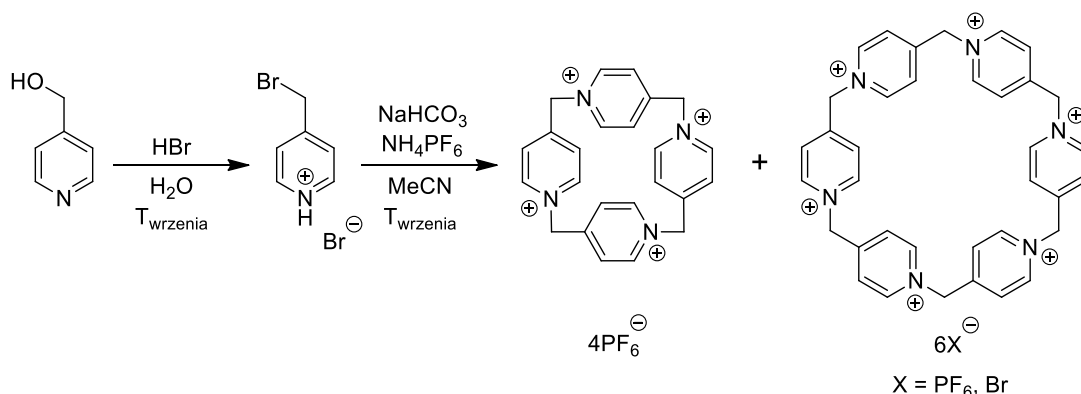
3.2.5 Podsumowanie i wnioski

Zaprojektowałam i przeprowadziłam serię eksperymentów wykazujących, że karboksylowane pillar[5] oraz pillar[6]aren są dobrymi kandydatami do supramolekularnej katalizy. Wybraną przeze mnie w tym celu reakcją modelową była hydroliza hydrazonów prowadzona w neutralnych warunkach. Stosując proste substraty i znane związki makrocykliczne uzyskałam, co najmniej 10-krotne przyspieszenie reakcji. Wynik ten jest porównywalny z innymi makrocyklami jak na przykład kukurbiturile. Planując reakcje katalizowane za pomocą pillararenów trzeba wziąć pod uwagę następujące czynniki. Po pierwsze, rodzaj grup funkcyjnych w strukturze makrocykla. Wraz z innymi badaczami^[63] wykazałam, że jonowe pillarareny są obiecującymi kandydatami ze względu na ich potencjalną zdolność do stabilizowania naładowanego stanu przejściowego reakcji. Drugim czynnikiem jest rozmiar luki makrocyklicznej. Im szersza luka tym szerszy zakres stosowalności pillararenu, ale niższa aktywność katalityczna. Ostatnim, lecz nie mniej ważnym aspektem jest struktura substratu. Wzajemne ustawienie grup funkcyjnych w substracie może w niektórych przypadkach zmniejszać jego reaktywność. Doskonałym przykładem tego jest hydrazon **H-C1** w kompleksie z **CPA5**. W substracie tym dodatkowo naładowana grupa trimetyloamoniowa znajduje się na tyle blisko reagującej grupy hydrazonowej, że jej oddziaływanie z ujemnie naładowanym portalem **CPA5** wymusza niekorzystne ustawienie grupy hydrazonowej głęboko wewnątrz luki makrocykla. W pozostałych przypadkach struktura substratu nie ma dużego znaczenia, ponieważ kompleksowanie jest procesem dynamicznym. Oznacza to, że nawet pomimo występowania niekorzystnych oddziaływań międzycząsteczkowych substrat jest w stanie utworzyć z makrocyklem kompleks inkluzyjny i przyjąć orientację umożliwiającą zajście reakcji chemicznej. Biorąc pod uwagę fakt, iż karboksylowane pillarareny wykazują niską toksyczność^[163] oraz że ugrupowanie hydrazonowe jest szeroko stosowane w biokoniugacji^[162] systemy takie jak ten opracowany przeze mnie może znaleźć zastosowanie w biologii np. w transporcie i uwalnianiu cząsteczek leków w przestrzeni komórkowej.

3.3 Pillar[*n*]pirydyny

3.3.1 Synteza nowych kationowych związków makrocyklicznych

Pillar[*n*]pirydyny to nowa klasa permanentnie jonowych związków makrocyklicznych otrzymana w Naszym zespole w 2017 roku. Pierwszym przedstawicielem tej grupy makrocykli jest pillar[4]pirydyna. **P[4]P** to cykliczny tetramer zbudowany z jednostek pirydyniowych połączonych ze sobą za pomocą mostków metylenowych pomiędzy atomem azotu a atomem węgla w pozycji *para*. Pillar[4]pirydyna jest najbardziej kompaktową molekułą wśród znanych naładowanych związków makrocyklicznych. Do nowej klasy makrocykli zaliczamy również otrzymaną nieco później pillar[6]pirydynę będącą sześcioczłonowym analogiem pillar[4]pirydyny. Obydwa związki otrzymywane są w wyniku tej samej syntezy, której schemat zaprezentowałam poniżej (Schemat 63).



Schemat 63. Ścieżka syntetyczna otrzymywania pillar[4] oraz pillar[6]pirydyny.

Substratem wyjściowym w omawianej syntezie była 4-(hydroksymetylo)pirydyna. Związek ten poddałam działaniu 48% wodnego roztworu kwasu bromowodorowego w celu podstawienia grupy hydroksylowej atomem bromu. Reakcja ta przebiega według mechanizmu $\text{S}_{\text{N}}1$ a jej produktem jest 4-(bromometylo)pirydyna w postaci bromowodorku. Wydajność reakcji wynosiła 61%.

Kolejnym etapem była reakcja makrocyklizacji. Pillarpirydyny powstają w wyniku kondensacji bromowodorku 4-(bromometylo)pirydyny prowadzonej w środowisku zasadowym w obecności heksafluorofosforanu amonu. NH_4PF_6 pełni w tej reakcji rolę odczynnika templatującego gdyż reakcja przeprowadzona bez jego udziału prowadzi do otrzymania wyłącznie liniowych oligomerów^[163]. Kondensację przeprowadzano również z zastosowaniem innych soli w roli potencjalnych templatów a były to: KF, KI,

NH_4BF_4 , $\text{K}_4\text{Fe}(\text{CN})_6$, KAsF_6 , KSbF_6 , Na_2SO_4 , $\text{NaB}(\text{Ph})_4$, NaNtf_2 , cytrynian sodu, piranina, sól sodowa kwasu 1,3,5-benzenotrikarboksyłowego. W żadnym przypadku nie zaobserwowano powstawania makrocyklicznych produktów reakcji. Na przebieg reakcji ma również wpływ rodzaj a także ilość użytej zasady. Testowano takie zasady jak DBU, Et_3N , pirydyna a także NaHCO_3 . Największą wydajność otrzymywania **P[4]P** (50% obliczone na podstawie widma NMR) zaobserwowałam przy użyciu wodorowęglanu sodu w ilości bliskiej do stechiometrycznej (1.1 ekwiwalenta w stosunku do substratu). Duży nadmiar zasady prowadzi do powstania wyłącznie produktów liniowych. Reakcję makrocyklizacji przeprowadzano z zastosowaniem takich rozpuszczalników jak woda, DMF oraz acetonitryl. Reakcja w wodzie prowadziła do hydrolizy substratu. Użycie DMF jako medium spowodowało powstanie wyłącznie produktów polimerycznych. Najodpowiedniejszym rozpuszczalnikiem okazał się acetonitryl. Surowy produkt otrzymany w wyniku zoptymalizowanej reakcji oczyszczałam za pomocą krystalizacji z wodnego roztworu bromku potasu. Pomimo dużego nadmiaru anionów bromkowych w roztworze pillar[4]pirydyna krystalizuje w formie soli **P[4]P•(PF₆)₄**. Oznacza to że pomiędzy **P[4]P⁴⁺** a anionami PF_6^- istnieje silne oddziaływanie elektrostatyczne i co za tym idzie aniony te mogą pełnić rolę templaty w syntezie pillarpirydyn. Roztwór pozostały po wydzieleniu **P[4]P•(PF₆)₄** zatężyłam i poddałam krystalizacji z wodnego roztworu jodku potasu. Otrzymałam w ten sposób drugi rzut pillar[4]pirydyny tym razem w postaci soli **P[4]P•(I)₄**.

Wyizolowane sole **P[4]P** są bardzo słabo rozpuszczalne w najczęściej stosowanych rozpuszczalnikach. Przykładowo **P[4]P•(PF₆)₄** słabo rozpuszcza się w DMSO oraz mokrym acetonitrylu. Związek ten nie rozpuszcza się w samej wodzie a jedynie w wodnym roztworze siarczanu sodu. Rozpuszczalność pillar[4]pirydyny można zwiększyć poprzez wymianę przeciwjonów. I tak **P[4]P** w formie soli **P[4]P•(NTf₂)₄** wykazuje dobrą rozpuszczalność w acetonitrylu a **P[4]P•(Cl)₄** rozpuszcza się w czystej wodzie.

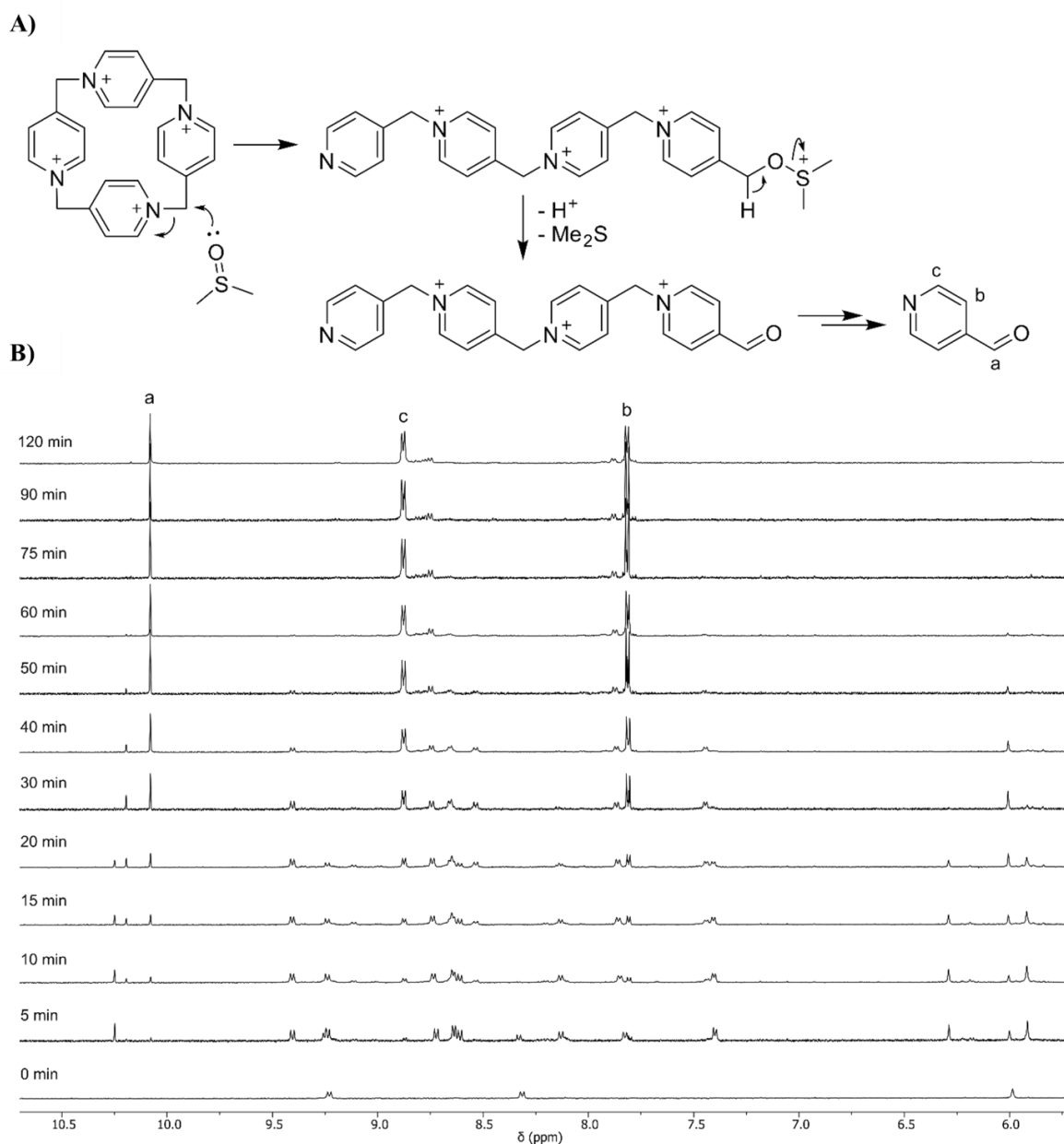
Pillar[6]pirydyna powstaje w tej samej reakcji co jej czteropierścieniowy analog. **P[6]P** posiada lepszą rozpuszczalność w wodzie niż pillar[4]pirydyna dzięki czemu podczas krystalizacji **P[4]P** cykliczny heksamer pozostaje w roztworze. Jego wydzielenie polega na ponownej krystalizacji z wodnego roztworu KBr pozostałości po wyizolowaniu **P[4]P**. Pillar[6]pirydyna również krystalizuje w obecności jonów

heksafluorofosforanowych co oznacza, że jony PF_6^- templatuja syntezę obydwu makrocykli. Analiza otrzymanej soli pillar[6]pirydyny za pomocą spektrometrii mas ujawniła, że związek ten krystalizuje w formie soli mieszanej gdyż zarejestrowane widmo masowe wskazuje na obecność nie tylko anionów PF_6^- lecz także Br^- . Kompletne widmo HRMS TOFES+ zamieściłam w części eksperymentalnej. Ze względu na występowanie dwóch rodzajów przeciwjonów w soli **P[6]P** przeprowadziłam proces ich wymiany na aniony chlorkowe otrzymując **P[6]P•(Cl)₆**.

Struktura nowych permanentnie jonowych związków makrocyklicznych została potwierdzona za pomocą spektroskopii NMR, spektrometrii mas i co najważniejsze dzięki krystalografii rentgenowskiej.

3.3.2 Badanie stabilności pillar[4]pirydyny

Pillar[*n*]pirydyny stanowią nową klasę związków makrocyklicznych więc ich właściwości nie są jeszcze znane. Zastosowanie tego typu makrocykli w chemii supramolekularnej bądź innych dziedzinach nauki wymaga znajomości warunków, w jakich związki te są stabilne. Dotyczy to szczególnie pillar[4]pirydyny, którą cechuje kompaktowa struktura z silnie naprężonym pierścieniem makrocyklicznym. Stabilność **P[4]P** testowałam w różnych warunkach z wykorzystaniem spektroskopii NMR. Analogicznie do *Blue boxa* Stoddarta, pillar[4]pirydyna jest podatna na działanie nukleofili, zasad a także związków redukujących i utleniających, których obecność prowadzi do rozerwania makrocyklicznego pierścienia^[108,110]. Obrazowym przykładem takiego zachowania jest rozkład **P[4]P•(PF₆)₄** w DMSO. Pillar[4]pirydynę w postaci heksafluorofosforanu rozpuściłam w DMSO i zawartość probówki podgrzałam a następnie utrzymywałam w temperaturze 120 °C. Rejestrowałam widma ¹H NMR w różnych odstępach czasu od rozpoczęcia eksperymentu (Schemat 64B).



Schemat 64. A) Proponowany mechanizm rozkładu pillar[4]pirydyny w obecności DMSO

B) Widma ^1H NMR $\text{P}[4]\text{P}\cdot(\text{PF}_6)_4$ w gorącym DMSO- d_6 zarejestrowane w różnych interwałach czasowych.

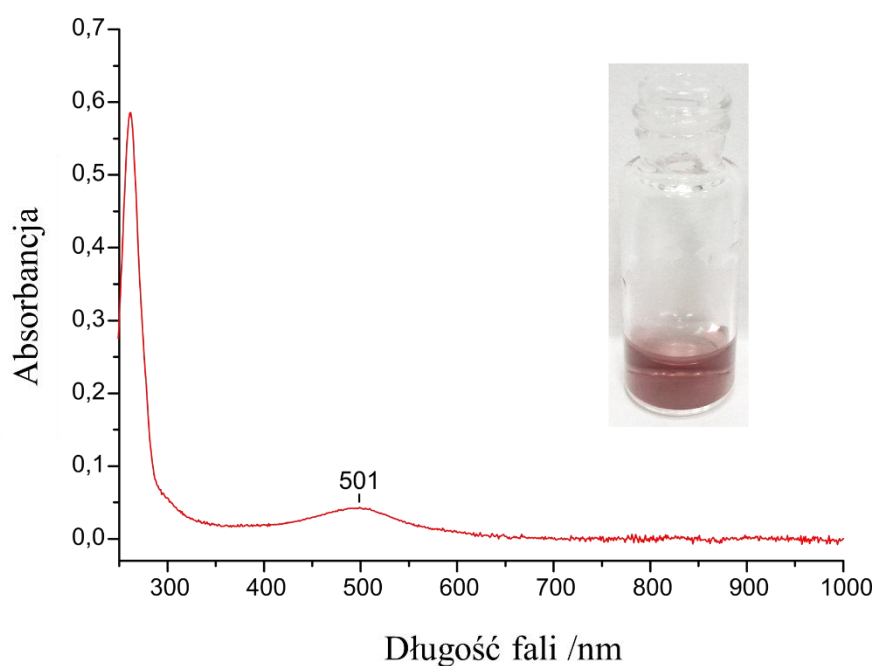
$\text{P}[4]\text{P}$ zaczyna się rozkładać tuż po rozpoczęciu eksperymentu. Z otrzymanych widm NMR wynika, iż makrocycliczny pierścień ulega otwarciu, powstaje jon sulfoniowy, który następnie przekształca się do aldehydu. Zachodząca reakcja przypomina reakcje utleniania N. Kornbluma^[164] oraz F.Kröhnke^[165]. Co ważne, rozkład $\text{P}[4]\text{P}$ nie zatrzymuje się na tym etapie i liniowy produkt otwarcia pierścienia ulega dalszej fragmentacji aż do utworzenia aldehydu izonikotynowego. Opisany mechanizm reakcji zaprezentowałam na poniższym schemacie (Schemat 64A).

Pillar[4]pirydyna jest również czuła na obecność jonów I^- nawet w formie przeciwjonów. Cząsteczki $P[4]P \cdot (I)_4$ ulegają degradacji we wrzącej wodzie, podczas gdy pierścień $P[4]P \cdot (PF_6)_4$ pozostaje nietknięty w tych samych warunkach.

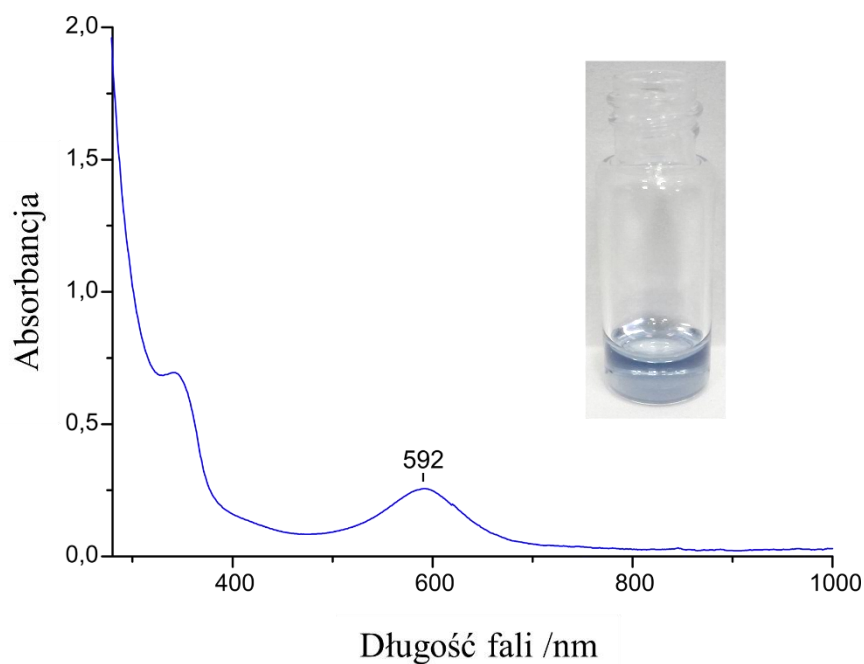
$P[4]P$ jest stabilna w roztworach kwaśnych, obojętnych i lekko zasadowych, jednakże ulega natychmiastowemu rozkładowi w roztworach o $pH > 10$.

Ponadto $P[4]P \cdot (PF_6)_4$ ulega nieodwracalnym zmianom strukturalnym podczas próby redukcji elektrochemicznej bądź za pomocą odczynników redukujących jak np. $SnCl_2$.

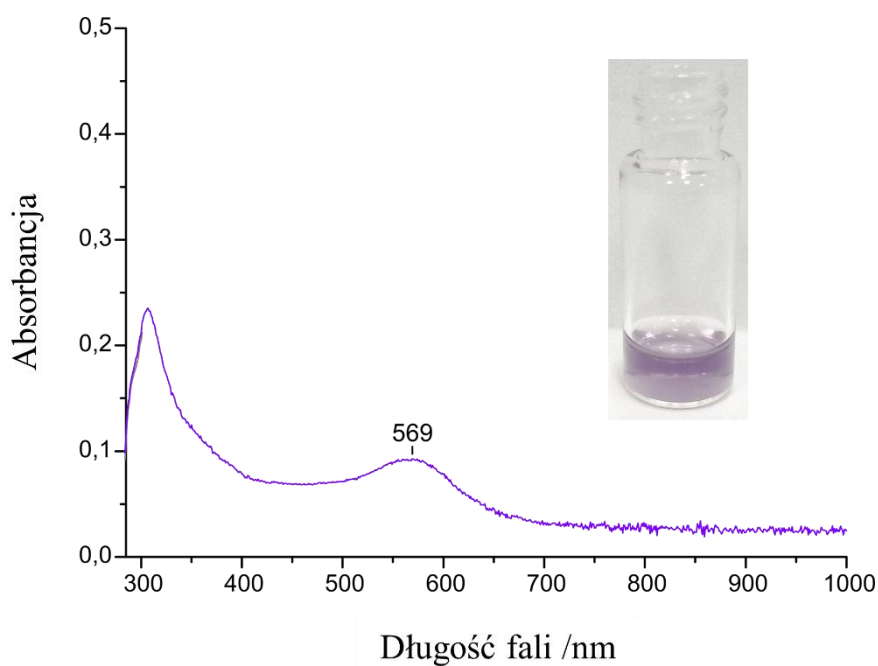
Co ciekawe, rozkładowi pillar[4]pirydyny towarzyszy zmiana zabarwienia roztworu. Roztwór przybiera czerwoną barwę, gdy jego odczyn jest mocno zasadowy, niebieską w gorącym DMSO i fioletową w obecności chlorku cyny. Poniżej przedstawiłam zdjęcia poszczególnych próbek oraz zmierzone widma UV-Vis dla każdej z nich (Schematy 65 - 67).



Schemat 65. Widmo UV-Vis oraz zdjęcie roztworu $P[4]P \cdot (PF_6)_4$ w roztworze o odczynie zasadowym.



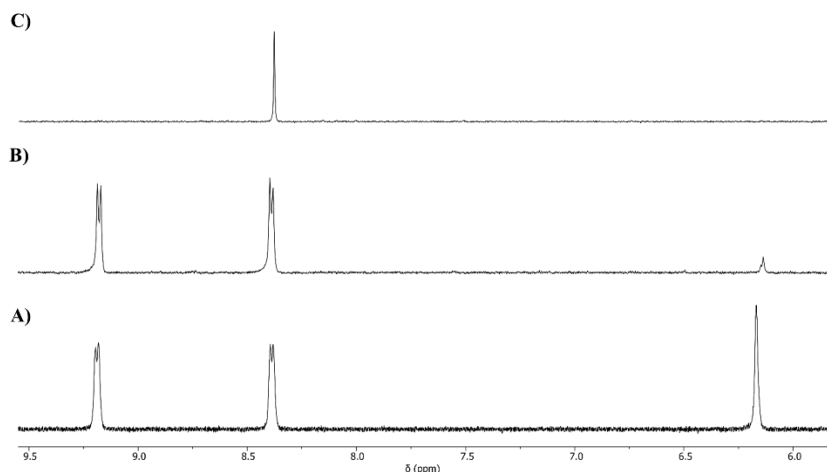
Schemat 66. Widmo UV-Vis oraz zdjęcie roztworu P[4]P•(PF₆)₄ w gorącym DMSO.



Schemat 67. Widmo UV-Vis oraz zdjęcie roztworu P[4]P•(PF₆)₄ w DMF po podgrzaniu w obecności SnCl₂.

Kolejną cechą pillar[4]pirydyny jest niezwykła kwasowość. Właściwość tę badałam za pomocą spektroskopii protonowego rezonansu magnetycznego. Przygotowałam dwa identyczne roztwory P[4]P•(PF₆)₄ w mieszaninie deuterowanej wody z acetonitrylem-d₃

(stosunek objętościowy rozpuszczalników wynosił 1:1). Do jednego z nich dodałam zasady w takiej ilości, aby pD roztworu wynosiło 10. Następnie zarejestrowałam widma ^1H NMR dla obydwu próbek. Ponadto dla próbki **P[4]P** w roztworze obojętnym zmierzyłam kolejne widmo po upływie doby od rozpoczęcia eksperymentu (Schemat 68).



Schemat 68. Widma ^1H NMR **P[4]P•(PF₆)₄** w mieszaninie $\text{D}_2\text{O}-\text{CD}_3\text{CN}$ zarejestrowane dla roztworów A) pD = 7, w czasie 0 h B) pD = 7, po upływie 24 h C) pD = 10, w czasie 0 h.

Na kolejnych widmach obserwujemy znikanie sygnałów pochodzących od protonów **P[4]P**. Owe zniknięcie to nic innego niż wymiana protonów na deuter. Z otrzymanych widm wynika, że cząsteczki **P[4]P** z łatwością tracą protony z atomów węgla sąsiadujących z atomami azotu. W neutralnym środowisku deprotonowanie zachodzi głównie na mostkach metylenowych. Natomiast, gdy wartość pH jest wyższa utrata protonów zachodzi również w pozycji metinowej. Wzrastająca kwasowość tych protonów może być skutkiem znacznego naprężenia pierścienia pillar[4]pirydyny a także efektów indukcyjnego i mezomerycznego.

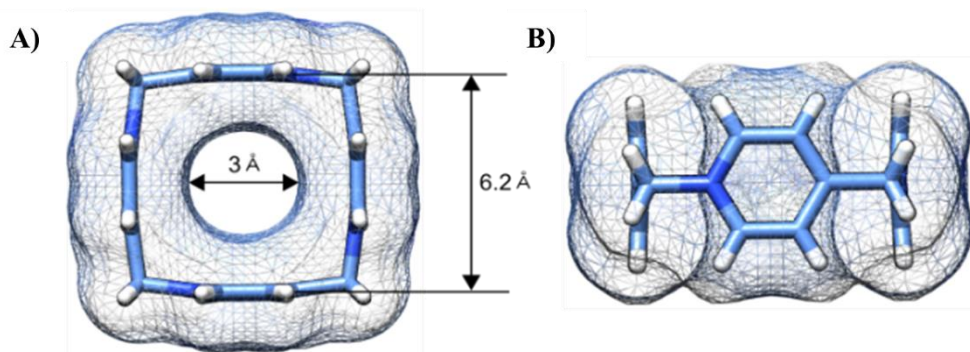
3.3.3 Analiza strukturalna pillar[n]pirydyn

Wszystkie pomiary rentgenowskie oraz analizę otrzymanych wyników wykonała dr Oksana Danylyuk z zespołu badawczego nr 22 IChF PAN.

Pillar[4]pirydyna

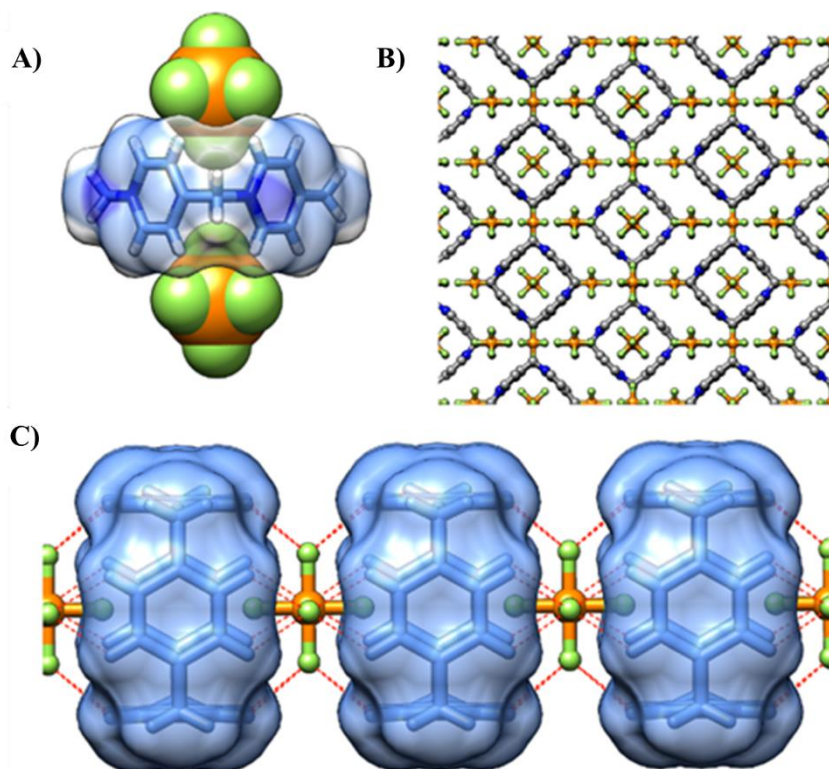
Kryształy odpowiednie do analizy krystalograficznej wyhodowano dla pillar[4]pirydyny w postaci heksafluorofosforanu a także w formie jodku.

P[4]P•(PF₆)₄ krystalizuje układzie rombowym, w grupie przestrzennej *Immm*. Asymetryczna komórka zawiera 1/8 cyklicznego tetrameru i aniony PF₆⁻ w trzech krystalograficznie nierównocennych pozycjach. Pillar[4]pirydyna przyjmuje wysoce symetryczną konformację przypominającą swoim kształtem kwadratowe pudełko. Luka wewnętrzna **P[4]P** ma średnicę 3 Å. Natomiast rozmiar makrocyklicznego pierścienia mierzony pomiędzy dwoma środkami naprzeciwległych pierścieni pirydynowych wynosi 6.2 Å (Schemat 69).



Schemat 69. Struktura przestrzenna pillar[4]pirydyny widok A) z góry B) z boku.

Napężenie pierścienia objawia się redukcją kątów walencyjnych N⁺-CH₂-C z 109.5° czyli wartości odpowiadającej kątowi tetraedrycznemu do 106.6 oraz 107.2°. **P[4]P** posiada pustą lukę makrocykliczną a oddziałujące z cząsteczką makrocykla z jony PF₆⁻ zlokalizowane są przy dwóch portalach **P[4]P** (Schemat 70A). Atomy fluoru oddziałują z pierścieniem pillar[4]pirydyny za pomocą wiązań wodorowych (C-H)⋯F gdzie odległości C⋯F wynoszą 3.12 oraz 3.14 Å. **P[4]P•(PF₆)₄** tworzy w stanie stałym tubularne struktury (Schemat 70C). Zbudowane są one z pierścieni **P[4]P** występujących naprzemiennie z cząsteczkami PF₆⁻. Pozostałe jony heksafluorofosforanowe oddzielają poszczególne struktury w sieci krystalicznej poprzez takie oddziaływania z powierzchnią zewnętrzną pierścieni **P[4]P** jak wiązania wodorowe (C-H)⋯F oraz CH₂⋯F a także oddziaływania π⁺ - anion zachodzące pomiędzy pierścieniami pirydynowymi makrocykla a anionami PF₆⁻ (Schemat 70B).

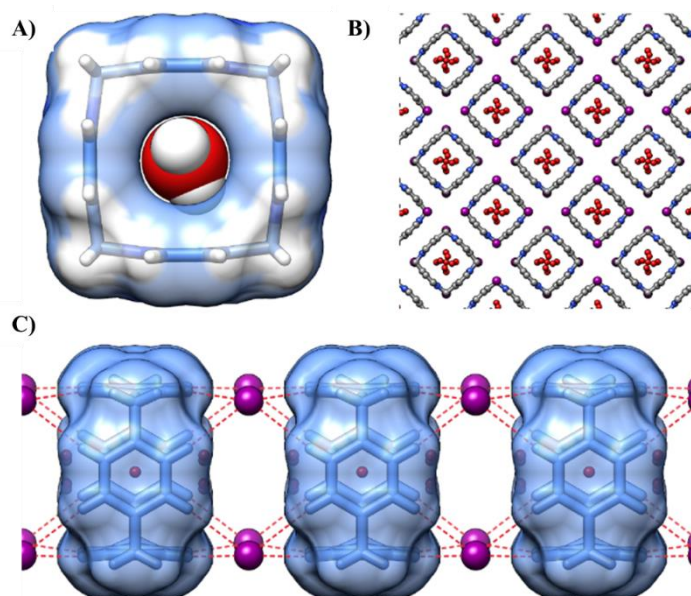


Schemat 70. Otrzymane struktury krystaliczne A) P[4]P z dwoma jonami PF_6^- B) upakowanie w sieci krystalicznej cząsteczek $\text{P[4]P} \cdot (\text{PF}_6)_4$ widziane z kierunku a C) tubularna struktura utworzona przez molekuly P[4]P występujące naprzemiennie z jonami PF_6^- (czerwone linie przerywane przedstawiają wiązania wodorowe).

$\text{P[4]P} \cdot (\text{I})_4$ krystalizuje w układzie tetragonalnym, w grupie przestrzennej $I4/m$. Pojedyncza komórka elementarna składa się z 1/8 cząsteczki P[4]P znajdującej się na osi czterokrotnej i w prostopadłej płaszczyźnie odbicia, 1/2 anionu jodkowego i cząsteczek wody. Wartość kąta walencyjnego $\text{N}^+ - \text{CH}_2 - \text{C}$ wynosi 105.2° co oznacza, iż makrocykliczny pierścień jest bardziej naprężony niż w przypadku heksafluorofosforanu P[4]P . Rozmiar luki makrocyklicznej jest wystarczający, aby zmieścić w swoim wnętrzu cząsteczkę wody (Schemat 71A). Dodatkowo dwie molekuly wody znajdują się po obu stronach pierścienia P[4]P oddziałując z tą we wnętrzu makrocykla poprzez wiązania wodorowe. Długość wiązania $\text{O} - \text{H} \cdots \text{O}$ wynosi 2.67 \AA .

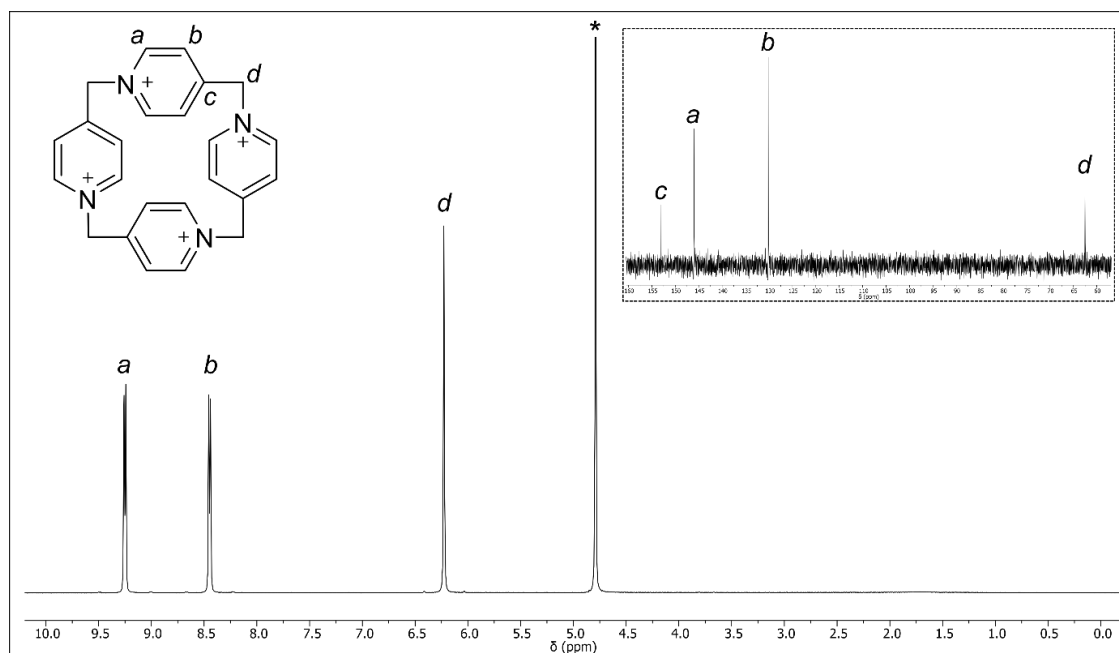
Podobnie jak w przypadku $\text{P[4]P} \cdot (\text{PF}_6)_4$, cząsteczki pillar[4]pirydyny w formie jodku również tworzą w stanie stałym struktury tubularne (Schemat 71C). Pojedynczy kanał składa się z kationów P[4]P występujących naprzemiennie z anionami I, które usytuowane są na każdym z czterech wierzchołków cząsteczki pillarpirydyny. Poszczególne struktury tubularne stabilizowane są poprzez wielokierunkowe

oddziaływania elektrostatyczne pomiędzy $\text{P}[4]\text{P}^{4+}$ a jonami I^- a także za pośrednictwem wiązań wodorowych $(\text{C-H})\cdots\text{I}$ pomiędzy atomami wodoru pierścieni pirydynowych a anionami jodkowymi. Przez środek każdego z molekularnych kanałów biegnie ciąg oddziałujących ze sobą przez wiązania wodorowe cząsteczek wody, których obecność dodatkowo stabilizuje powstały układ (Schemat 71B).



Schemat 71. Otrzymane struktury krystaliczne A) $\text{P}[4]\text{P}$ w kompleksie inkluzyjnym z cząsteczką wody B) upakowanie w sieci krystalicznej cząsteczek $\text{P}[4]\text{P}\cdot(\text{D}_4)$ widziane z kierunku c C) tubularna struktura utworzona przez molekuły $\text{P}[4]\text{P}$ występujące naprzemiennie z jonami I^- (czerwone linie przerywane przedstawiają wiązania wodorowe).

Symetria D_{4v} pierścienia pillar[4]pirydyny w roztworze została przeze mnie potwierdzona za pomocą spektroskopii NMR. Zarejestrowane widmo ^1H NMR składa się tylko z trzech sygnałów. Dwa dublety pochodzą od pierścieni pirydynowych makrocykla a singlet jest sygnałem należącym do mostków metylenowych. Równie proste otrzymałam widmo ^{13}C NMR. Na widmie tym widoczne są cztery sygnały, gdzie trzy z nich należą do aromatycznych atomów węgla, natomiast czwarty jest alifatyczny. Obydwa zarejestrowane przeze mnie widma NMR zamieszczone są poniżej (Schemat 72).



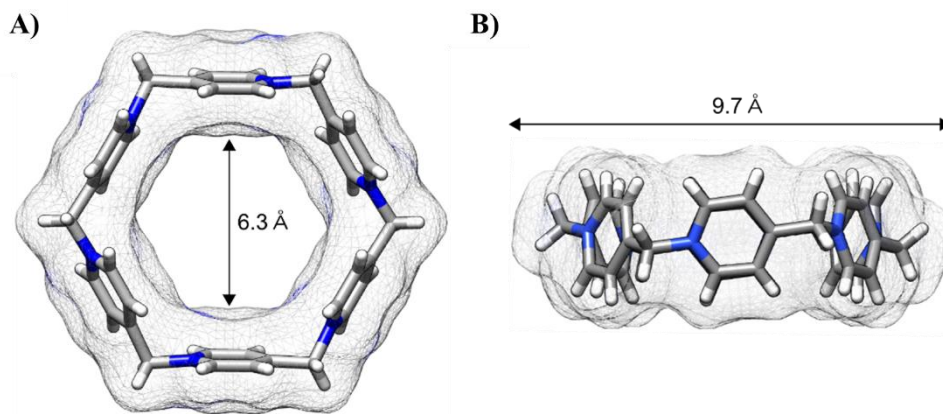
Schemat 72. Widma ^1H i ^{13}C NMR $\text{P}[4]\text{P}\cdot(\text{PF}_6)_4$ w D_2O (1M roztwór Na_2SO_4), $T = 293\text{ K}$.

Interpretacja widma masowego zarejestrowanego z zastosowaniem wysokorozdzielczej spektrometrii mas jest o wiele bardziej skomplikowane ze względu na jonowy charakter badanego związku makrocyklicznego (patrz część eksperymentalna).

Pillar[6]pirydyna

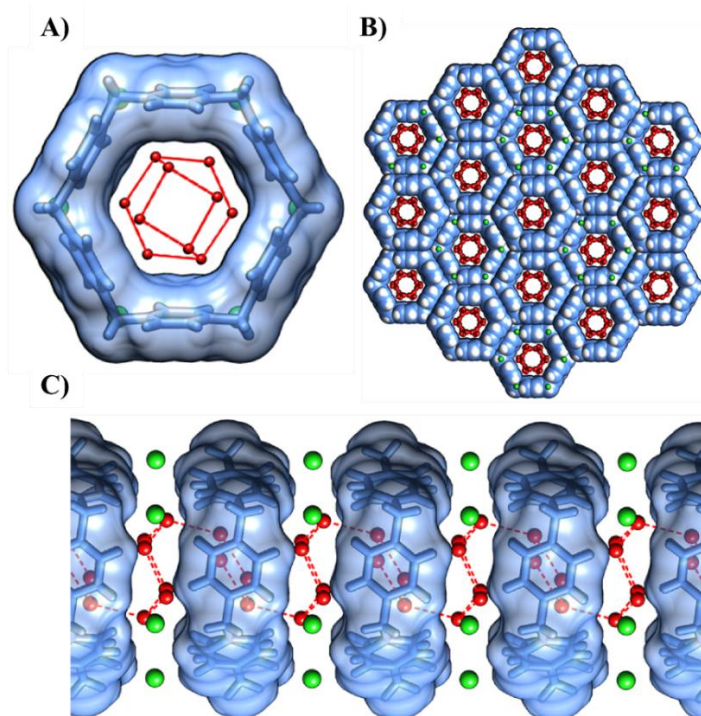
Kryształy odpowiednie do analizy krystalograficznej wyhodowano poprzez powolną dyfuzję par etanolu do wodnego roztworu dla heksachlorku pillar[6]pirydyny.

$\text{P}[6]\text{P}\cdot(\text{Cl})_6$ krystalizuje układzie trygonalnym, w grupie przestrzennej $R\bar{3}$. Struktura krystaliczna ujawniła, iż $\text{P}[6]\text{P}$ posiada filarową strukturę a także heksameryczny kształt makrocyklicznego pierścienia. Konformacja, którą przyjmują cząsteczki pillar[6]pirydyny jest nieco zniekształcona w porównaniu z idealnie filarową strukturą $\text{P}[4]\text{P}$. Pirydynowe pierścienie $\text{P}[6]\text{P}$ są naprzemiennie skierowane do wewnątrz oraz do zewnątrz makrocyklicznej luki a łączące je mostki metylenowe są wychylone w górę bądź w dół z płaszczyzny cząsteczki makrocykla. Otrzymana struktura wskazuje, iż pillar[6]pirydyna jest znacznie bardziej elastyczną molekułą w porównaniu do cyklicznego tetrameru i posiada większą swobodę konformacyjną umożliwiającą zmniejszenie naprężenia pierścienia. Wielkość cząsteczki mierzona pomiędzy środkami naprzeciwległych pierścieni pirydynowych wynosi 9.7 \AA a rozmiar makrocyklicznej luki wynosi 6.3 \AA co daje wartość dwa razy większą niż w przypadku $\text{P}[4]\text{P}$ (Schemat 73).



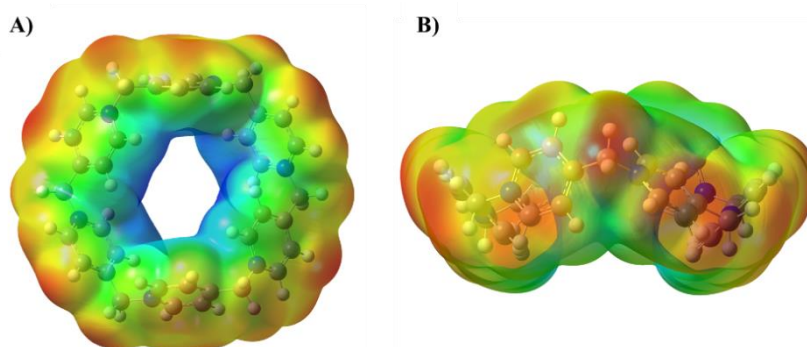
Schemat 73. Struktura przestrzenna pillar[6]pirydyny widok A) z góry B) z boku.

Wewnątrz luki **P[6]P** obserwuje się obecność tetramerycznego klastra wody. Klaster ten ma płaską strukturę i złożony jest dwóch par cząsteczek wody różniących się symetrią (O2W i O2WA) gdzie długości wiązań wodorowych O...O wynoszą 2.64 oraz 2.96 Å. Dodatni ładunek cząsteczki makrocykla jest kompensowany przez sześć anionów chlorkowych zlokalizowanych dokładnie nad i pod każdym wierzchołkiem sześciokątnej molekuly **P[6]P**.



Schemat 74. Otrzymane struktury krystaliczne A) widok z góry na pojedynczy tubularny kanał złożony z **P[6]P**, tetramerycznego klastra wody wewnątrz luki makrocyklicznej oraz drugiego większego klastra zlokalizowanego pod płaszczyzną pierścienia **P[6]P** B) upakowanie w sieci krystalicznej cząsteczek **P[6]P•(Cl)₆** widziane z kierunku *c* C) widok z boku na tubularną strukturę utworzoną przez molekuly **P[6]P** występujące naprzemiennie z jonami Cl⁻ (zielone) oraz heksamerycznymi klastrami wody (czerwony).

P[6]P podobnie jak jej mniejszy analog również tworzy w stanie stałym tubularne struktury (Schemat 74C). Zbudowane są one z pierścieni **P[6]P** oddzielonych od siebie jonami chlorkowymi a także dodatkowymi klastery wody. Klaster te są większe niż te znajdujące się wewnątrz makrocykla. Mają kształt sześciokąta i przyjmują konformację krzesłową podobną do tej występującej w lodzie. Długość wiązań wodorowych $O\cdots O$ przyjmuje wartość 2.72 \AA , jest ona zbliżona do wartości obserwowanej dla lodu^[166]. Sześciokątny klaster wody otoczony jest przez sześć anionów chlorkowych, które prawdopodobnie odpowiadają za stabilizację tych klastrów. Świadczy o tym odległość $O\cdots Cl$ wynosząca 3.13 \AA , wskazująca na obecność stabilizujących wiązań wodorowych. Zarówno te klastry jak i te wewnątrz luki **P[6]P** oddziałują ze sobą tworząc pewnego rodzaju nić. Długości wiązań wodorowych $O\cdots O$ pomiędzy sąsiednimi klastery wynoszą 2.84 \AA , co jest wartością bardzo zbliżoną do odległości pomiędzy cząsteczkami wody w stanie ciekłym wynoszącą 2.85 \AA ^[167]. Polimeryczna nić złożona z cząsteczek wody pogrupowanych w naprzemiennie występujące klaster tetrameryczne i heksametyczne biegnie przez środek kanału utworzonego przez cząsteczki pillarpirydyny (Schemat 74A). Taka organizacja molekuł H_2O jest podyktowana prawdopodobnie przez rozmiar oraz kształt supramolekularnego kanału. I wzajemnie, obecność klastrów wody może przypuszczalnie indukować przyjęcie przez cząsteczki **P[6]P** filarowej struktury, podczas gdy związek ten mógłby przyjmować inne bardziej płaskie konformacje. Przeprowadzone przeze mnie obliczenia z wykorzystaniem teorii funkcjonału gęstości (DFT) wykazały, że optymalna geometria pillar[6]pirydyny w wodzie jest znacząco różna od tej otrzymanej w stanie stałym (Schemat 75).



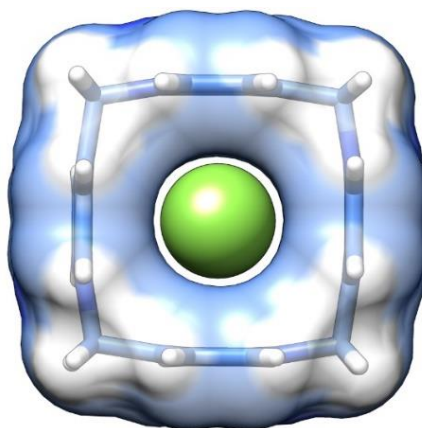
Schemat 75. Struktura **P[6]P⁶⁺** po optymalizacji struktury przedstawiona wraz z mapowaniem potencjału elektrostatycznego widok A) z góry B) z boku.

Z obliczeń wynika, iż pierścienie pirydynowe cząsteczki makrocykla są mocno wychylone z ustawienia kolumnowego tworząc coś w rodzaju molekularnego siodła. Mapowanie potencjału elektrostatycznego pokazuje, iż, dodatni ładunek elektryczny generowany na atomach azotu **P[6]P** skoncentrowany jest wewnątrz luki makrocyklicznej dzięki czemu związek ten może potencjalnie pełnić rolę receptora dla molekuł naładowanych ujemnie.

3.3.4 Badanie zdolności kompleksujących nowych jonowych receptorów

Pillar[4]pirydyna

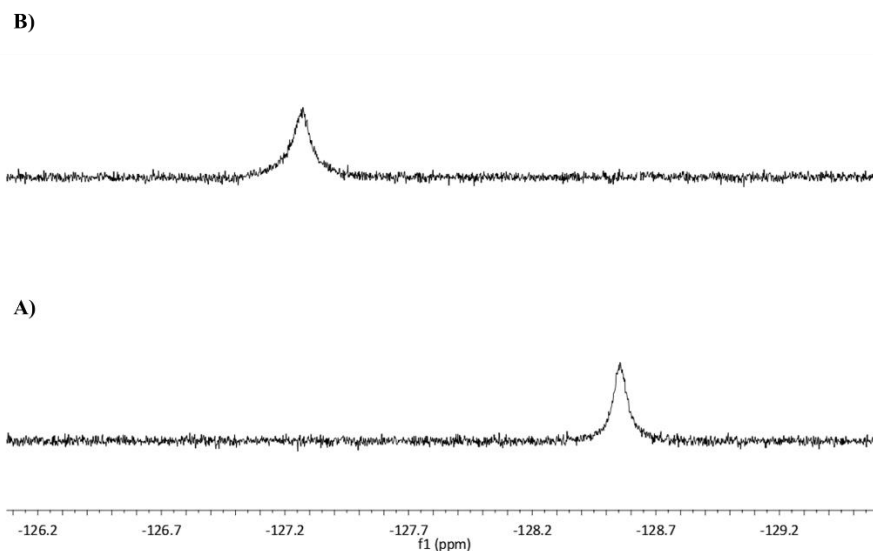
Rentgenografia strukturalna pillar[4]pirydyny wykazała, iż związek ten posiada sztywną, filarową strukturę swoim kształtem przypominającą molekularne pudełko. Średnica luki makrocyklicznej wynosi 3Å. Wartość ta jest stosunkowo niska co znacznie zawęża listę molekuł, które byłyby zdolne do utworzenia z **P[4]P** kompleksu inkluzyjnego. Ponadto z uwagi na kationowy charakter makrocykla idealny gość powinien być cząsteczką bogatą w elektrony bądź molekułą z ładunkiem ujemnym. Obydwa te warunki spełnia anion fluorkowy. Przeprowadziłam za pomocą DFT symulację struktury kompleksu utworzonego pomiędzy **P[4]P** a anionem F⁻. Geometryczne dopasowanie pokazuje, iż rozmiar makrocyklicznego pierścienia jest odpowiedni do kompleksowania fluorku (Schemat 76).



Schemat 76. Zoptymalizowana struktura kompleksu pillar[4]pirydyny z anionem F⁻.

Badania zdolności kompleksujących pillar[4]pirydyny przeprowadzałam za wykorzystaniem spektroskopii NMR. Źródłem anionu fluorkowego był fluorek tetrabutylamoniowy (TBAF). Pillarpirydyna występowała a postaci soli chlorkowej. Eksperyment polegał na przygotowaniu roztworów gospodarza oraz gościa a następnie zmieszaniu ich taki sposób, aby stosunek molowy **P[4]P•(Cl)₄** : TBAF wynosił 1:1.

Dla tak przygotowanej próbki zarejestrowałam widmo ^{19}F NMR. W celu porównania wartości przesunięć chemicznych zmierzyłam również widmo roztworu zawierającego tylko TBAF o stężeniu takim samym jak w próbce z **P[4]P** (Schemat 77).

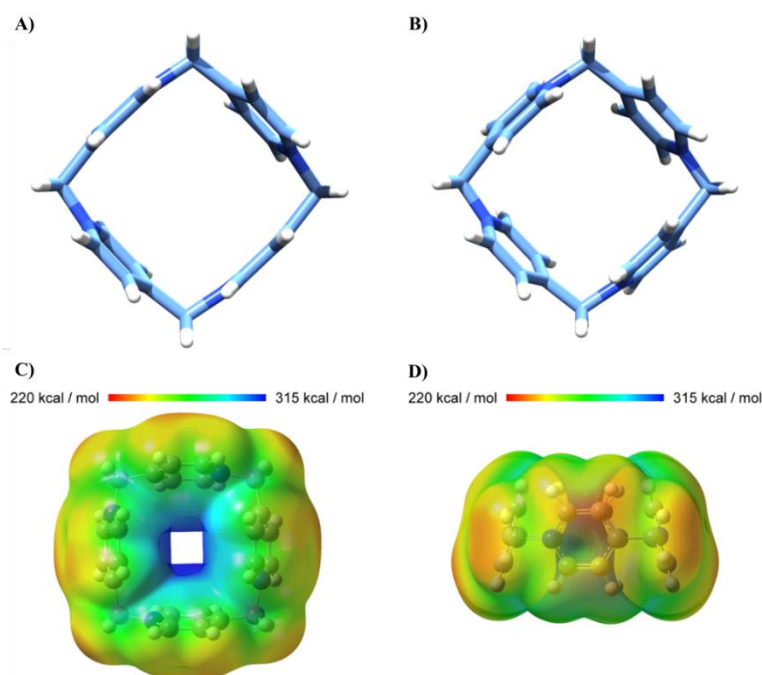


Schemat 77. Fragmenty widm ^{19}F NMR roztworów A) kompleksu **P[4]P·(Cl)₄** z TBAF (1:1) B) samego TBAF w D_2O .

Sygnal pochodzący od anionu fluorkowego pod wpływem obecności cząsteczek heksachloru pillar[4]pirydyny przesuwają się w stronę bardziej ujemnych wartości δ , co jest dowodem na wzajemne oddziaływanie obydwu molekuł. W celu wyznaczenia stałej kompleksowania a także stechiometrii kompleksu przeprowadziłam miareczkowanie za pomocą ^{19}F NMR. Eksperyment powtórzyłam trzy razy w różnych zakresach stężeń. Wyniki analizowałam za pomocą oprogramowania HypNMR. Nieliniowe dopasowanie krzywej do punktów eksperymentalnych ujawniło mieszaną stechiometrię kompleksu gospodarz-gość (H:G). Najlepsze dopasowanie uzyskałam przy następujących wartościach stałych kompleksowania: $K_{HG} = 1.45 \times 10^4 \text{M}^{-1}$, $K_{HG_2} = 0.91 \times 10^3 \text{M}^{-1}$, $K_{HG_3} = 1.05 \times 10^3 \text{M}^{-1}$, $K_{HG_4} = 1.15 \times 10^2 \text{M}^{-1}$. Przyjmując do obliczeń modele zakładające obecność wyłącznie kompleksowania o stechiometrii 1:1 bądź 1:1 i 1:2 występowało duże odchylenie krzywej od punktów eksperymentalnych (patrz Schematy 152 i 153). Było to szczególnie widoczne w rejonie wysokich stężeń gościa, co jest charakterystyczne dla kompleksów o wyższych stechiometriach. Warto dodać, że stała kompleksowania wyznaczona dla kompleksu o stechiometrii 1:1 ma ten sam rząd wielkości co wartość K dla kompleksowania anionu F^- przez kaliks[4]imidazol^[5].

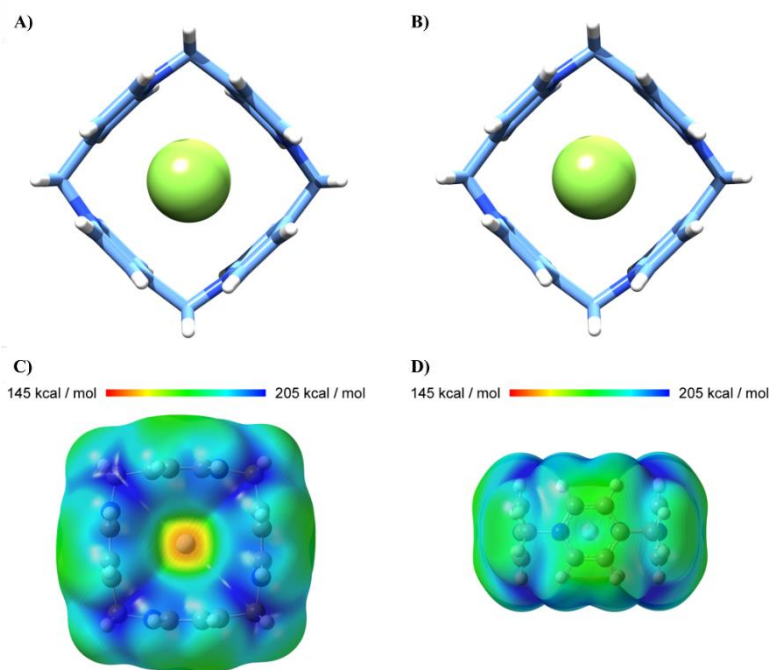
Przeprowadzono optymalizację geometrii oraz mapowanie potencjału elektrostatycznego za pomocą DFT zarówno dla każdego z kompleksów jak i dla samego kationu $\mathbf{P[4]P^{4+}}$.

Zoptymalizowana struktura $\mathbf{P[4]P^{4+}}$ posiada jednostki pirydynowe pochylone o 10° (symetria S_4) podczas gdy filarowa struktura makrocykla o symetrii C_{4v} i kącie nachylenia pierścieni wynoszącym 0° jest niestabilna. Dodatni potencjał elektrostatyczny osiąga najwyższą wartość wewnątrz luki pillarpirydyny (Schemat 78).



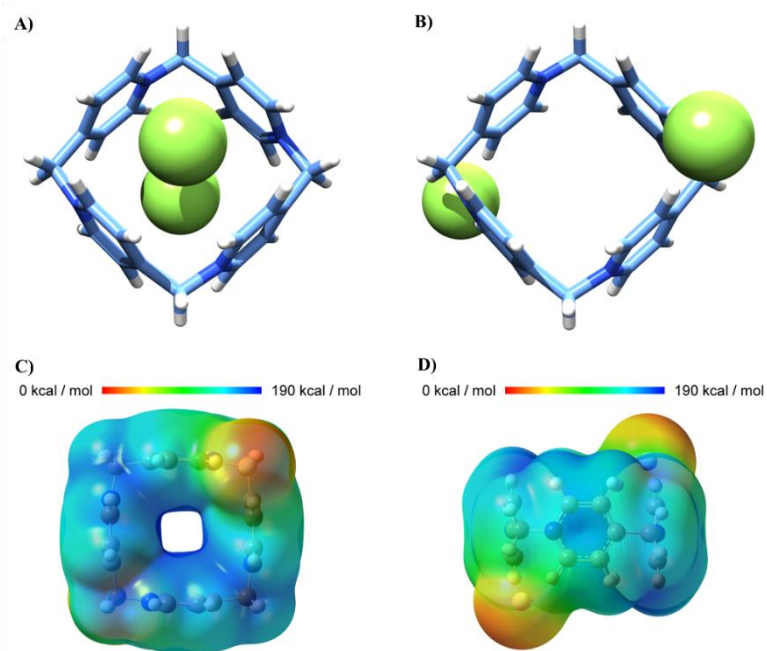
Schemat 78. Struktura $\mathbf{P[4]P^{4+}}$ A) przed B) po optymalizacji struktury. Mapowanie potencjału elektrostatycznego $\mathbf{P[4]P^{4+}}$ widok C) z góry D) z boku.

Dla kompleksu $\text{P}[4]\text{P}^{4+} \cdot \text{F}$ o stechiometrii 1: 1 zarówno struktura S_4 jak i filarowa struktura C_{4v} są stabilne. Co oznacza, że istnienie takiego kompleksu inkluzyjnego jest możliwe (Schemat 79).

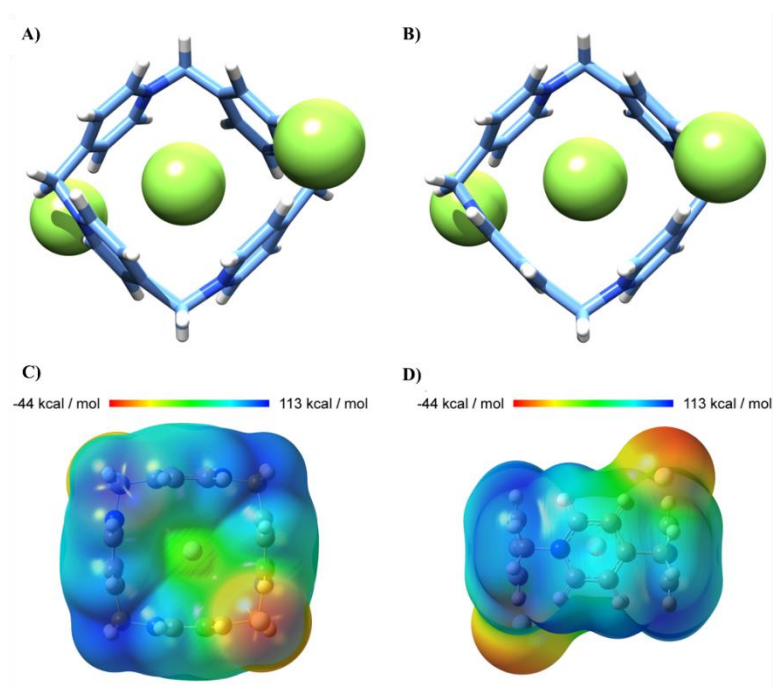


Schemat 79. Struktura kompleksu $\text{P}[4]\text{P}^{4+} \cdot \text{F}$ A) przed B) po optymalizacji struktury. Mapowanie potencjału elektrostatycznego dla kompleksu $\text{P}[4]\text{P}^{4+} \cdot \text{F}$ widok C) z góry D) z boku.

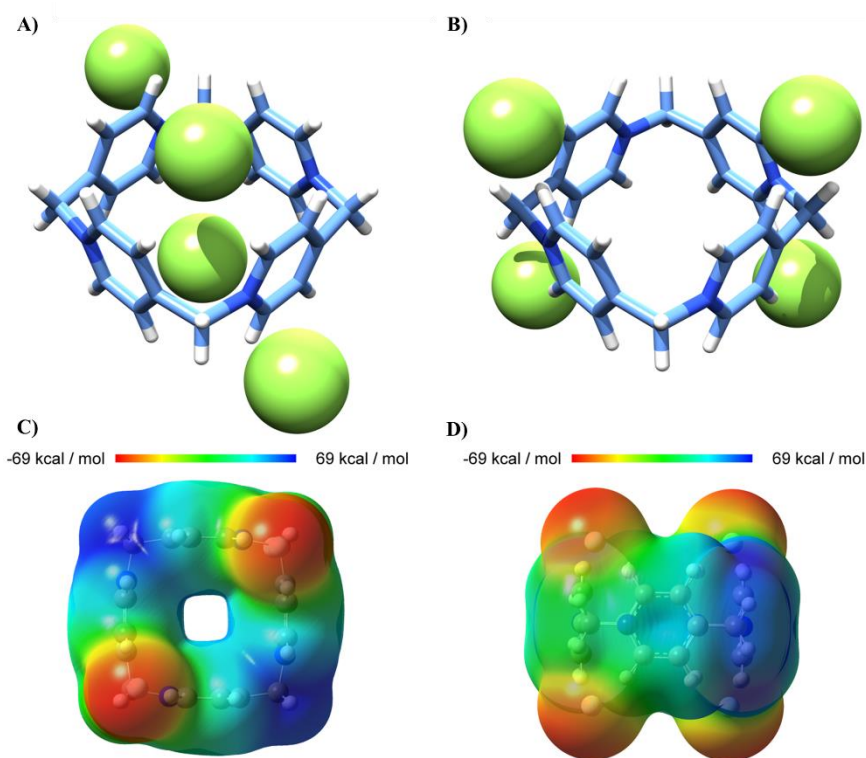
W przypadku kompleksów o wyższych stechiometriach obliczenia pokazują, że aniony fluorkowe oddziałują z pillarpirydyną od zewnątrz zajmując pozycje obok mostków metylenowych makrocykla. Na poniższych schematach zaprezentowałam strukturę przyjętą do obliczeń, zoptymalizowaną strukturę oraz mapowanie potencjału elektrostatycznego dla kompleksów HG_2 , HG_3 oraz HG_4 (Schematy 80 - 82).



Schemat 80. Struktura kompleksu $\text{P}[4]\text{P}^{4+} \cdot \text{F}_2$ A) przed B) po optymalizacji struktury. Mapowanie potencjału elektrostatycznego dla kompleksu $\text{P}[4]\text{P}^{4+} \cdot \text{F}_2$ widok C) z góry D) z boku.



Schemat 81. Struktura kompleksu $\text{P}[4]\text{P}^{4+} \cdot \text{F}_3$ A) przed B) po optymalizacji struktury. Mapowanie potencjału elektrostatycznego dla kompleksu $\text{P}[4]\text{P}^{4+} \cdot \text{F}_3$ widok C) z góry D) z boku.



Schemat 82. Struktura kompleksu $\text{P}[4]\text{P}^{4+}\cdot\text{F}_4$ A) przed B) po optymalizacji struktury.

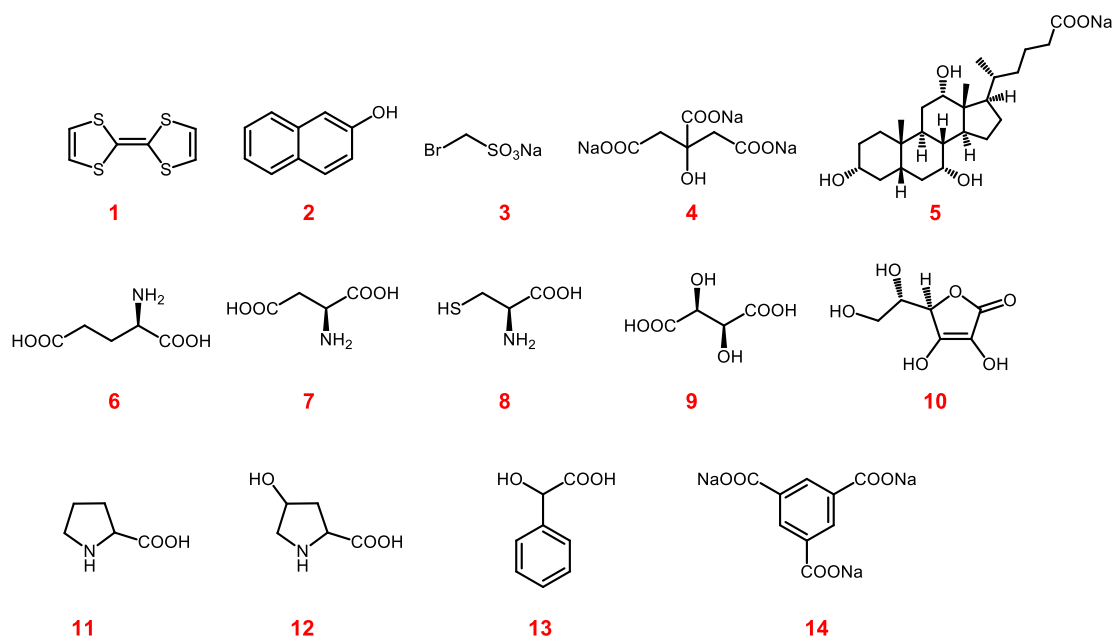
Mapowanie potencjału elektrostatycznego dla kompleksu $\text{P}[4]\text{P}^{4+}\cdot\text{F}_4$ widok C) z góry D) z boku.

Wszystkie otrzymane wyniki jasno wskazują, iż początkowo kompleksowanie (tworzenie kompleksu HG) zachodzi wewnątrz luki makrocyklicznej natomiast pozostałe aniony fluorkowe oddziałują z pillar[4]pirydyną od zewnątrz. Stąd też na widmach ^{19}F NMR zarejestrowanych podczas miareczkowania zaobserwowałam przesunięcie sygnału od F^- w stronę większych wartości δ charakterystyczne dla kompleksów zewnętrznych. Obserwowane przesunięcie jest, bowiem uśrednioną wartością dla całej populacji F^- .

Pillar[6]pirydyna

Analiza struktury pillar[6]pirydyny dostarczyła wielu informacji użytecznych przy doborze odpowiednich cząsteczek gościa do badania zdolności kompleksujących $\text{P}[6]\text{P}$. Omawiany makrocykl posiada elastyczną strukturę z luką makrocykliczną wielkości 6.3 \AA . Ponadto związek ten wykazuje kationowy charakter z ładunkiem dodatnim skupionym wewnątrz makrocyklicznego pierścienia, dzięki czemu może on być potencjalnym gospodarzem dla molekuł bogatych w elektrony a także tych naładowanych ujemnie.

Do badania kompleksowania **P[6]P** wybrałam takie związki jak: tetratiafulwalen (**1**), β -naftol (**2**), (bromometylo)sulfonian sodu (**3**), cytrynian trójsodowy (**4**), sól sodową kwasu cholowego (**5**), kwas L-glutaminowy (**6**), kwas L-asparaginowy (**7**), L-cysteinę (**8**), kwas winowy (**9**), kwas L-askorbinowy (**10**), L-prolinę (**11**), L-hydroksyprolinę (**12**), kwas migdałowy (**13**) oraz sól trójsodową kwasu 1,3,5-trikarboksybenzenowego (**14**) (Schemat 83).

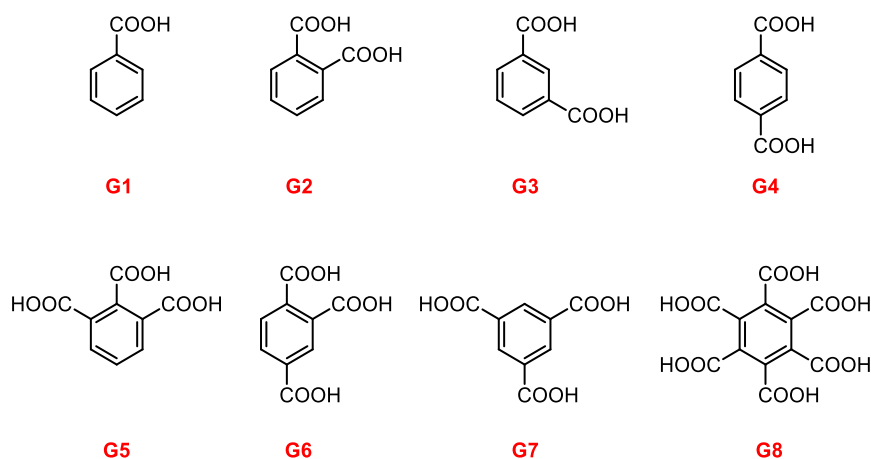


Schemat 83. Struktury molekularne wybranych do badania kompleksowania **P[6]P**.

Eksperymenty testujące zdolności kompleksujące pillar[6]pirydyny przeprowadzałam za wykorzystaniem spektroskopii ^1H NMR. Pillarpirydyna występowała w formie soli heksafluorofosforanowej bądź pod postacią chlorku. Przebieg poszczególnych eksperymentów z wykorzystaniem kolejno każdej z wybranych molekuł gościa i **P[6]P** był analogiczny do tego przeprowadzonego dla pary **P[4]P**•(**PF**₆)₄ – TBAF. Analiza otrzymanych widm ^1H NMR ujawniła, iż spośród wszystkich wybranych cząsteczek tylko sól trójsodowa kwasu 1,3,5-trikarboksybenzenowego (**G7**) oddziałuje z pillar[6]pirydyną tworząc kompleks inkluzyjny. Świadczy o tym przesunięcie w górę pola sygnału pochodzącego od protonów gościa widoczne na widmach zaprezentowanych na Schemacie 87.

W przypadku pozostałych molekuł nie zaobserwowałam na widmach żadnej zmiany w wartościach przesunięcia chemicznego świadczącej o tworzeniu kompleksu.

Kompleksowanie kwasu 1,3,5-trikarboksybenzenowego przez pillar[6]pirydynę spowodowało, iż postanowiłam poszerzyć portfolio potencjalnych gości o inne aromatyczne kwasy karboksylowe. Wybrane molekuly różnią się między sobą liczbą a także pozycją grup karboksylowych przy pierścieniu aromatycznym. Struktury wybranych cząsteczek zaprezentowałam na poniższym schemacie (Schemat 84).



Schemat 84. Struktury aromatycznych kwasów karboksylowych wybranych do badania zdolności kompleksujących **P[6]P**.

Badanie zdolności kompleksujących aromatycznych kwasów karboksylowych (**Gn**) przez **P[6]P** przeprowadziłam za pomocą ITC. Wszystkie eksperymenty przeprowadzałam w warunkach zbliżonych do neutralnych (pH = 7.22, bufor Tris). Pillarpirydyna występowała w postaci heksachlorku. Ponadto dla wybranych molekuł gościa miareczkowania ITC powtórzyłam z użyciem innego buforu. Celem tych eksperymentów było zbadanie wpływu pH oraz obecności jonów potencjalnie konkurencyjnych na wartość stałej trwałości kompleksu. Poniżej zamieściłam wyznaczone wartości stałych kompleksowania oraz takich parametrów jak ΔG° , ΔH° oraz $T\Delta S^\circ$ procesu (Tabela 4). Otrzymane termogramy oraz krzywe miareczkowania dla każdego kompleksu przedstawiłam w części eksperymentalnej niniejszej pracy.

Gość	Bufor	pH	K / M^{-1}	$\Delta G^\circ / kJ mol^{-1}$	$\Delta H^\circ kJ mol^{-1}$	$\Delta S^\circ T kJ mol^{-1}$
G1	Tris/HCl	7.22	$1.22 \pm 0.20 \times$	-6.2 ± 0.4	- ^a	- ^a
G2	Tris/HCl	7.22	$1.13 \pm 0.08 \times$	-11.7 ± 0.1	4.1 ± 0.1	15.8 ± 0.1
G3	Tris/HCl	7.22	$0.73 \pm 0.03 \times$	-10.6 ± 0.1	7.4 ± 0.2	18.0 ± 0.2
G4	Tris/HCl	7.22	$2.10 \pm 0.16 \times$	-13.3 ± 0.2	1.1 ± 0.1	14.4 ± 0.2
G5	Tris/HCl	7.22	$3.85 \pm 0.13 \times$	-14.8 ± 0.1	7.9 ± 0.2	22.7 ± 0.2
G6	Tris/HCl	7.22	$9.62 \pm 0.25 \times$	-17.0 ± 0.1	6.7 ± 0.1	23.7 ± 0.1
G7	Tris/HCl	8.08	$2.99 \pm 0.23 \times$	-19.9 ± 0.2	7.2 ± 0.2	27.1 ± 0.3
	Tris/HCl	7.22	$5.24 \pm 0.32 \times$	-21.3 ± 0.2	3.9 ± 0.1	25.2 ± 0.2
	AcOH/AcONa	5.85	$1.05 \pm 0.12 \times$	-23.0 ± 0.3	0.9 ± 0.1	23.9 ± 0.3
	AcOH/AcONa	4.86	$1.36 \pm 0.15 \times$	-23.6 ± 0.3	1.3 ± 0.1	24.9 ± 0.3
	AcOH/AcONa	4.11	$3.13 \pm 0.40 \times$	-25.7 ± 0.3	1.9 ± 0.1	27.6 ± 0.3
G8	Tris/HCl	7.22	$4.65 \pm 0.22 \times$	-26.7 ± 0.1	9.5 ± 0.1	36.2 ± 0.2
	KH ₂ PO ₄ /KOH	6.97	$3.19 \pm 0.29 \times$	-20.0 ± 0.2	-4.7 ± 0.2	15.3 ± 0.3

a - nie można było oszacować dokładnych wartości ze względu na profil krzywej miareczkowania (patrz część eksperymentalna)

Tabela 4. Parametry termodynamiczne procesu kompleksowania kwasów **G_n** przez **P[6]P•(Cl)₆**.

Stechiometria każdego z kompleksów wynosiła 1: 1. Z wyników zestawionych w powyższej tabeli wynika, iż benzoesan sodu (**G1**) wykazuje znikome powinowactwo do luki makrocyklicznej pillar[6]pirydyny. Ze wzrostem liczby grup karboksylowych przy pierścieniu aromatycznym oddziaływanie cząsteczek kwasów z **P[6]P** staje się bardziej widoczne. Najwyższą wartość stałej K obserwuje się dla soli sodowej kwasu heksakarboksybenzenowego. A ponieważ wszystkie kwasy są kompletnie zjonizowane w warunkach eksperymentu to obserwowany trend oznacza, iż ważną rolę w procesie kompleksowania odgrywają oddziaływania elektrostatyczne.

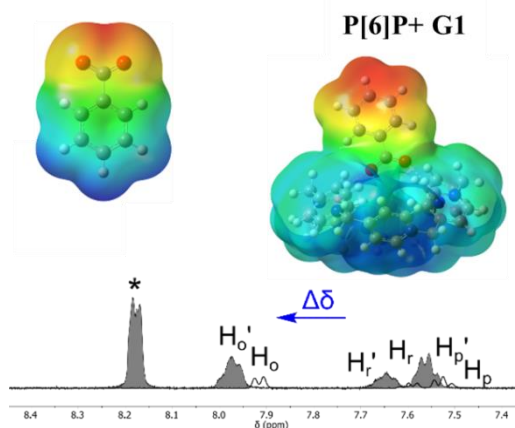
Drugim czynnikiem, który wpływa na wartość stałej kompleksowania jest względna pozycja grup karboksylowych w cząsteczkach gości. Jest to szczególnie widoczne w przypadku kwasów trójpodstawionych. Wartość stałej trwałości kompleksu wyznaczona dla cząsteczki **G7** jest około 5 razy wyższa niż dla kwasu **G6** i ponad 14 razy wyższa niż wartość K dla cząsteczki **G5**. Takie zachowanie kompleksowanych molekuł jest najprawdopodobniej związane z dystrybucją ładunku ujemnego w obrębie cząsteczki gościa.

W celu sprawdzenia tej teorii przeprowadziłam za pomocą DFT optymalizację geometrii omawianych kompleksów oraz mapowanie potencjału elektrostatycznego zarówno kompleksów jak i samych cząsteczek kwasów polikarboksylowych (Schematy 85 – 88). Obliczenia DFT pokazują, iż kwasy karboksylowe z większym i równo rozmieszczonym ładunkiem ujemnym (**G7** i **G8**) silniej oddziałują z **P[6]P**

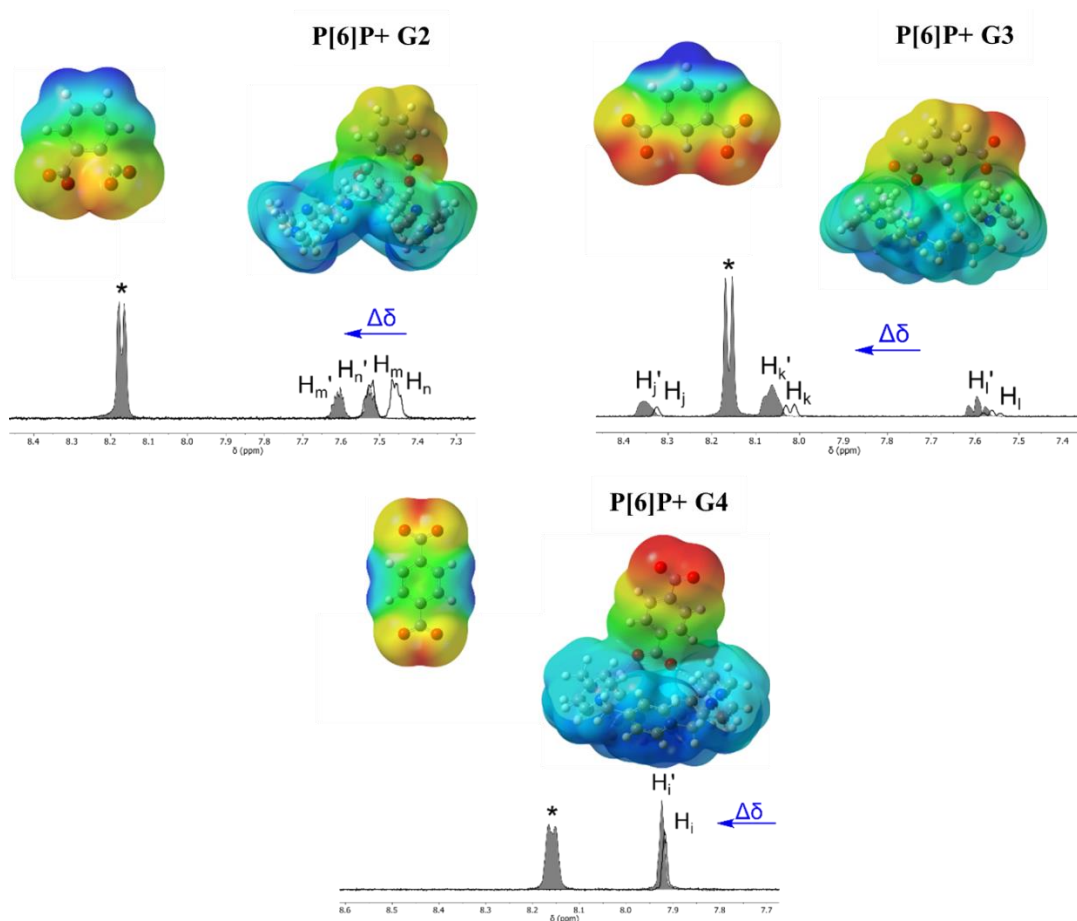
co przekłada się na wyższe wartości stałej kompleksowania. Gdy ładunek jest mniejszy i skupiony w jednym bądź dwóch miejscach cząsteczki gościa (**G1-G6**) to proces kompleksowania zachodzi na obrzeżach makrocyklicznego pierścienia, przez co oddziaływanie obu molekuł jest słabsze a stała K osiąga niższą wartość. Struktury przestrzenne omawianych kompleksów otrzymane metodą obliczeniową potwierdziłam za pomocą spektroskopii NMR.

Eksperymenty zostały przeprowadzone w sposób analogiczny do tych opisanych na początku niniejszego rozdziału. Dla każdej pary **P[6]P** - **Gn** przygotowałam roztwór, w którym stosunek gospodarz: gość wynosił 1: 1 oraz drugi zawierający tylko cząsteczki gościa.

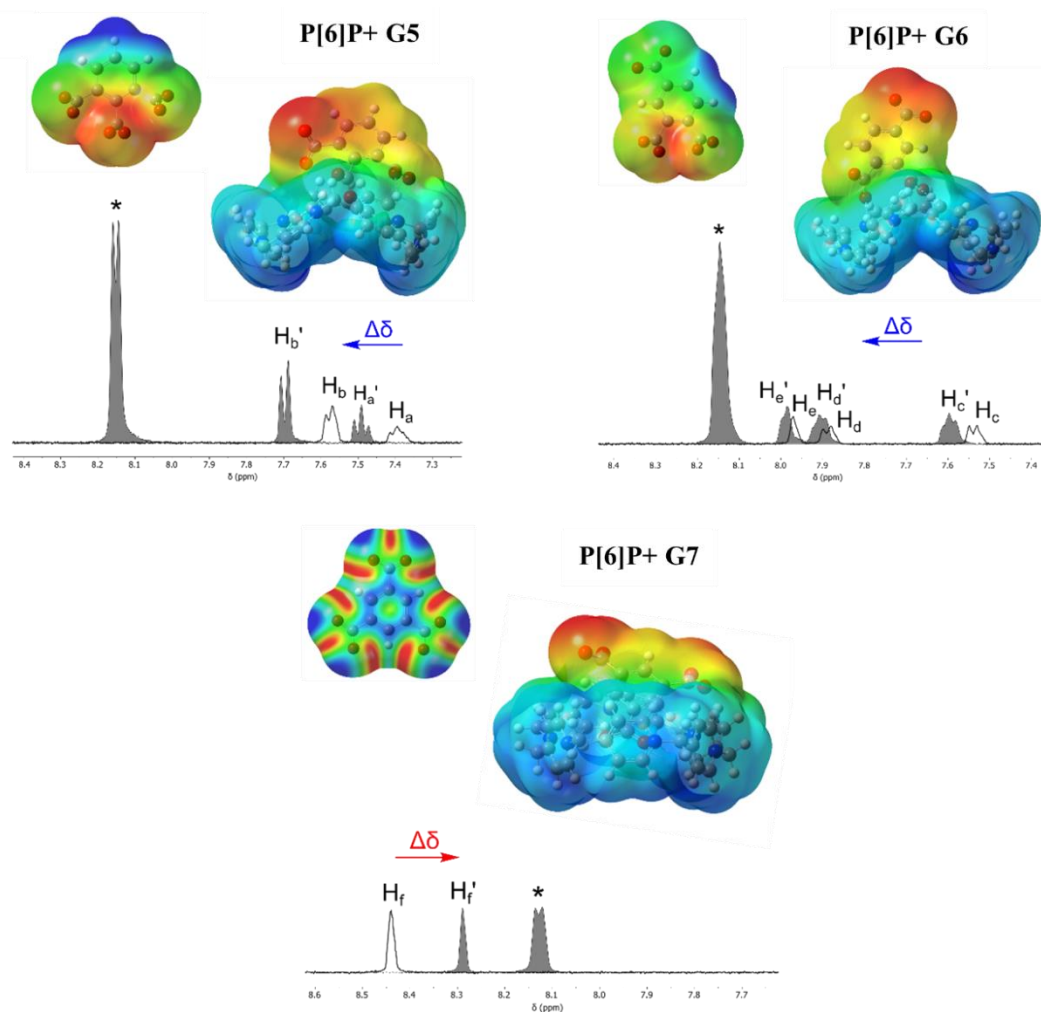
Dla obu próbek zarejestrowałam widmo ^1H NMR. W przypadku eksperymentów z **G8** rejestrowałam widma ^{13}C NMR z uwagi na brak obecności protonów w strukturze gościa. Na poniższych schematach przedstawiłam fragmenty otrzymanych widm (Schematy 89 - 92). Kompletne widma NMR zamieszczone są w części eksperymentalnej rozprawy.



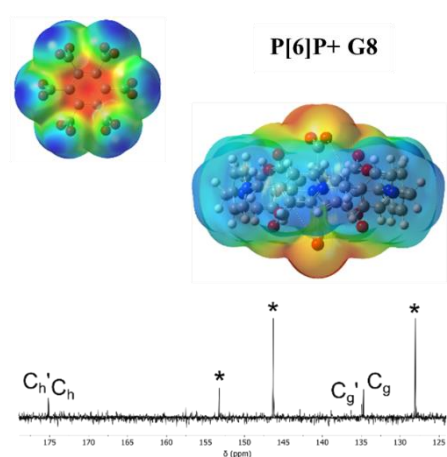
Schemat 85. Porównanie widm ^1H NMR zarejestrowanych dla wolnego **G1** oraz w kompleksie z **P[6]P** a także mapy potencjału elektrostatycznego gościa i kompleksu.



Schemat 86. Porównanie widm ^1H NMR zarejestrowanych dla wolnych kwasów **G2 - G4** oraz ich kompleksów z **P[6]P** a także mapy potencjału elektrostatycznego gościa i kompleksu.



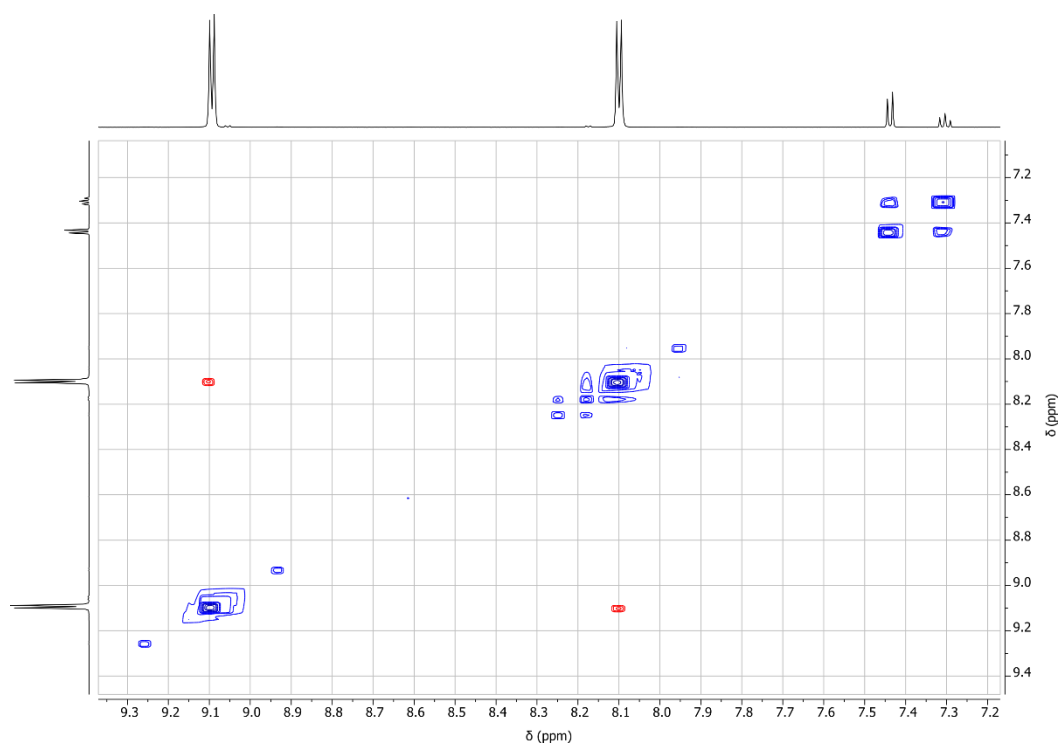
Schemat 87. Porównanie widm ^1H NMR zarejestrowanych dla wolnych kwasów **G5** - **G7** oraz ich kompleksów z **P[6]P** a także mapy potencjału elektrostatycznego gościa i kompleksu.



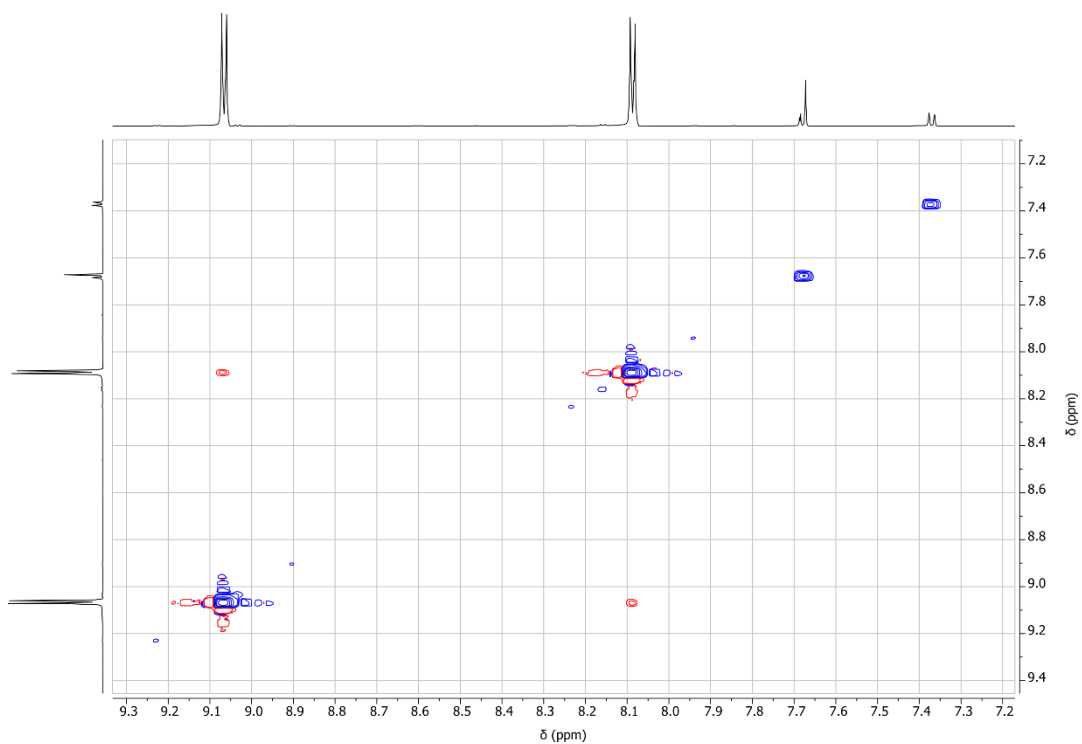
Schemat 88. Porównanie widm ^{13}C NMR zarejestrowanych dla wolnego **G8** oraz w kompleksie z **P[6]P** a także mapy potencjału elektrostatycznego gościa i kompleksu.

Odziaływanie pillar[6]pirydyny z **G7** przesuwają sygnał rezonansowy aromatycznych protonów molekuli gościa w kierunku niższych wartości δ , co oznacza utworzenie kompleksu inkluzyjnego. W przypadku cząsteczek **G1** - **G6** sygnał od protonów aromatycznych przesuwają się w drugą stronę, co jest obserwacją charakterystyczną dla kompleksów zewnętrznych.

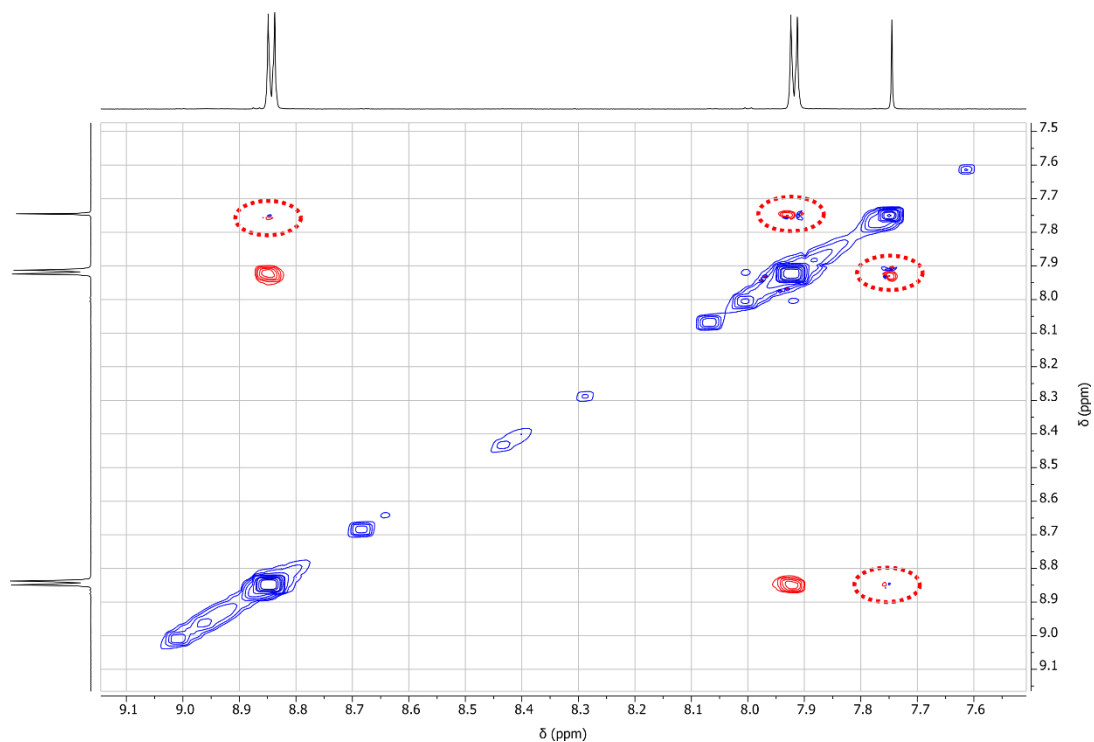
Ze względu na obecność dwóch rodzajów kompleksów w obrębie izomerów konstytucyjnych tej samej cząsteczki dla każdego z kompleksów kwasów trójpodstawionych zarejestrowałam widma ROESY (Schematy 89 - 91). Są to protonowe widma dwuwymiarowe wykorzystujące jądrowy efekt Overhausera (NOE). Dzięki nim możliwe jest określenie wzajemnego ustawienia przestrzennego gościa względem gospodarza.



Schemat 89. Widmo ^1H 2D ROESY NMR zarejestrowane dla kompleksu **G5** z **P[6]P•(Cl)₆** w 0.1 M buforze Tris o pD = 6.4 przygotowanym w D_2O , T = 298 K.



Schemat 90. Widmo ^1H 2D ROESY NMR zarejestrowane dla kompleksu **G6** z $\text{P}[\mathbf{6}]\text{P}\cdot(\text{Cl})_6$ w 0.1 M buforze Tris o pD = 6.4 przygotowanym w D_2O , T = 298 K.



Schemat 91. Widmo ^1H 2D ROESY NMR zarejestrowane dla kompleksu **G7** z $\text{P}[\mathbf{6}]\text{P}\cdot(\text{Cl})_6$ w 0.1 M buforze Tris o pD = 6.4 przygotowanym w D_2O , T = 298 K.

Na widmie zarejestrowanym dla kompleksu $P[6]P \cdot (Cl)_6$ z **G7** widoczne są sygnały korelacyjne protonów gościa z protonami obecnymi przy pierścieniach pirydynowych makrocykla. Oznacza to, że obydwie molekuly znajdują się w bardzo niewielkiej odległości od siebie tj. w kompleksie inkluzyjnym. W przypadku widm korelacyjnych kompleksów pillar[6]pirydyny z **G5** oraz **G6** nie zaobserwowałam żadnych sygnałów świadczących o bliskości aromatycznych protonów cząsteczek gościa w stosunku do makrocyklicznego receptora. Obserwacja ta jest zgodna ze strukturą przestrzenną kompleksów otrzymanych *in silico*.

Widma ^{13}C NMR zarejestrowane dla kompleksu $P[6]P$ z **G8** nie wniosły żadnych informacji dotyczących struktury kompleksu^[168] ponieważ sygnały pochodzące od poszczególnych atomów węgla nie wykazują zmiany przesunięcia chemicznego.

Siłą napędową kompleksowania anionów karboksylanowych przez pillar[6]pirydynę jest zmiana entropii. Jest to szczególnie widoczne w przypadku **G8**, gdzie duża zmiana entropii jest prawdopodobnie wynikiem uwolnienia do roztworu cząsteczek wody z wnętrza makrocyklicznego pierścienia. Udział entalpii w inkluzji **G8** jest tak mały, że zastępując bufor Tris buforem fosforanowym proces kompleksowania z endotermicznego staje się egzotermiczny. Zmiana buforu na fosforanowy skutkuje spadkiem wartości stałej kompleksowania, czego przyczyną jest prawdopodobnie konkurencyjne kompleksowanie anionów fosforanowych. Kompleksowanie molekuł o kwasowym charakterze może być silniejsze przynajmniej o rząd wielkości, gdy obniżymy wartość pH roztworu. Wytlumaczeniem tego zjawiska może być desolvatacja grup karboksylanowych gościa na skutek ich protonowania, która prowadzi do silniejszego oddziaływania gospodarz – gość^[169].

3.3.5 Podsumowanie i wnioski

W powyższym rozdziale zaprezentowałam nową klasę permanentnie jonowych związków makrocyklicznych - pillar[*n*]pirydyny. Do tej grupy makrocykli zaliczamy kompaktowe, kwadratowe molekularne pudełko – pillar[4]pirydynę oraz nieco większą i bardziej elastyczną pillar[6]pirydynę. Obydwa związki otrzymuje się w wyniku tej samej dwuetapowej syntezy wychodząc z dostępnych handlowo substratów. Pillarpirydyny tworzą w ciele stałym fascynujące tubularne struktury i niemniej interesujące właściwości wykazują w roztworze. Dodatni ładunek skupiony wewnątrz luki makrocyklicznej pillarpirydyny czyni je dobrymi receptorami wybranych molekuł o przeciwnym ładunku. **P[4]P** tworzy kompleksy z anionem fluorkowym w roztworach wodnych. Podczas gdy **P[6]P** jest zdolna do rozpoznawania między innymi izomerów konstytucyjnych aromatycznych kwasów trikarboksylowych tworząc z nimi kompleksy wewnętrzne bądź zewnętrzne. Sposób kompleksowania zależy od struktury gościa. Kompleksy inkluzyjne są charakterystyczne dla molekuł gościa o wysoce symetrycznej strukturze jak kwasy 1,3,5-trikarboksybenzenowy oraz heksakarboksybenzenowy.

Zaprezentowane przeze mnie nowe kationowe związki makrocykliczne wykazują ogromny potencjał aplikacyjny między innymi w rozpoznawaniu molekularnym, katalizie, transporcie i uwalnianiu leków a także konstrukcji nowych układów zablokowanych mechanicznie i co za tym idzie maszyn molekularnych.

Rozdział IV. Opisy doświadczeń

4.1 Informacje ogólne

Odczynniki dostępne handlowo używano bez dodatkowego oczyszczania. Stosowane rozpuszczalniki były wysokiej czystości. DMSO wykorzystywane do badania stabilności **P[4]P** suszono za pomocą aluminium oraz wodoru wapnia a następnie destylowano w atmosferze argonu i przechowywano nad sitami molekularnymi. Dejonizowaną wodę (18.3 M Ω ·cm) otrzymano za pomocą systemu oczyszczania Milli-Q®.

Przebieg reakcji monitorowano za pomocą chromatografii cienkowarstwowej (TLC) którą, wykonywano na aluminiowych płytkach pokrytych warstwą żelu krzemionkowego 60 F254 (0.2 mm) od firmy Merck. Chromatografię kolumnową wykonywano przy użyciu żelu krzemionkowego Silica Gel 60 (230-400 mesh) również firmy Merck.

Widma NMR zarejestrowano przy użyciu spektrometrów Bruker (400 MHz, 500 MHz lub 600 MHz). Przesunięcia chemiczne (δ) podane są w ppm w odniesieniu do TMS. Stałe sprzężenia (J) podano w Hz. Otrzymane widma analizowano za pomocą oprogramowania MestReNova. Widma masowe (m/z) zarejestrowano przy użyciu spektrometru Maldi SYNAPT G2-S (Waters) w wysokiej rozdzielczości (HR MS) metodą elektrorozpylania (ESI). Widma UV-Vis rejestrowano za pomocą spektrofotometru Evolution220 od Thermo Scientific. Eksperymenty izotermicznego miareczkowania kalorymetrycznego (ITC) przeprowadzono za pomocą mikrokalorymetru MicroCal PEAQ-ITC firmy Malvern. Pomiarów pH dokonywano za pomocą pH-metru HI 3220 zaopatrzonego w elektrodę szklaną InLab Micro® (Mettler Toledo). Wartości pD uzyskano poprzez dodanie 0.4 jednostek do zmierzonych wartości pH^[155].

Analizę krystalograficzną wykonano w zespole badawczym nr 22 Instytutu Chemii Fizycznej PAN. Obrazy dyfrakcyjne uzyskano za pomocą dyfraktometru SuperNova (Agilent Technologies) wyposażonego w dwa mikro-ogniskujące źródła promieniowania rentgenowskiego Nova [Cu] o $\lambda = 1.54184 \text{ \AA}$ oraz Mova [Mo] o $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$. Temperatura pomiaru wynosiła 100 K. Zbieranie danych i ich obróbkę przeprowadzono z użyciem oprogramowania CrysAlisPro^[170]. Struktury rozwiązywano metodami bezpośrednimi a do ich udokładnienia użyto programu SHELXL-97 bądź SHELXL 2013^[171]. Otrzymane struktury przedstawiono graficznie z wykorzystaniem programu UCSF Chimera^[172].

Obliczenia kwantowo-chemiczne metodą opartą na Teorii Funkcjonału Gęstości (DFT) przeprowadzono za pomocą oprogramowania Gaussian 09^[173]. Geometria **P[4]P** oraz **P[6]P** przyjęte do obliczeń otrzymano poprzez optymalizację struktur krystalograficznych z użyciem funkcjonału B3LYP i bazą orbitali 6-31+g(d). Obliczenia przeprowadzono korzystając z modelu rozpuszczalnika, jako polaryzowalnego kontinuum (PCM) a dokładniej modelu rozpuszczalnika przewodzącego (CPCM). Otrzymane mapy potencjału elektrostatycznego oraz orbitale molekularne przedstawiono graficznie za pomocą oprogramowania GaussView^[174]. Obliczenia przeprowadzono dzięki Infrastrukturze PIGrid.

4.2 Pillar[n]areny

4.2.1 Synteza i charakterystyka otrzymanych związków

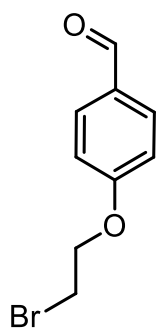
Synteza karboksylowanych pillar[n]arenów (n = 5,6)

Syntezę karboksylowanych pillar[n]arenów (n = 5,6) przeprowadzono korzystając z procedur opisanych w literaturze^[68,72].

Synteza 4-(2-bromoalkoksy)benzaldehydu

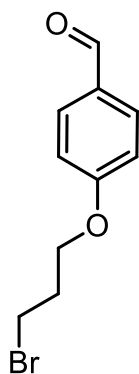
W kolbie Schlenka sporządzono w atmosferze argonu zawiesinę 4-hydroksybenzaldehydu (1 ekw.) oraz K₂CO₃ (4 ekw.) w bezwodnym acetonitrylu (3 ml na 1 mmol aldehydu). W przypadku **Br-C4** i **Br-C8** do zawiesiny dodano także KI (0.2 ekw.). Następnie do zawartości kolby dodano 1,4-dibromoalkanu (3 ekw.). Tak sporządzoną mieszaninę reakcyjną utrzymywano pod chłodnicą zwrotną w temperaturze 60 °C przez 5 dni. Przebieg reakcji monitorowano za pomocą TLC (układ rozwijający: heksan:octan etylu 2:1) Po tym czasie sole nieorganiczne odsączono a z przesączu odparowano rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Produkt reakcji wydzielono za pomocą chromatografii kolumnowej z wypełnieniem w postaci żelu krzemionkowego. Jako eluent zastosowano układ heksan : octan etylu 4:1.

4-(2-bromoetoksy)benzaldehyd (Br-C2). Biały proszek. Wydajność reakcji 41%.



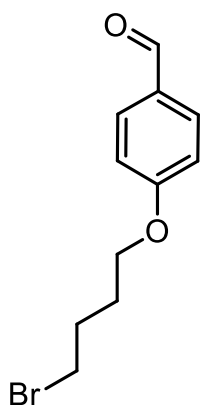
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 9.89 (s, 1H), 7.84 (dd, $J=8.8$, Hz $J=2.0$ Hz, 2H), 7.01 (dd, $J=8.8$ Hz $J=2.0$ Hz, 2H), 4.37 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.66 (t, $J=6.4$ Hz, 2H).

4-(2-bromopropoksy)benzaldehyd (Br-C3). Biały proszek. Wydajność reakcji 47%.



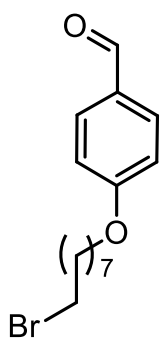
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 9.89 (s, 1H), 7.84 (dd, $J=8.8$, Hz $J=2.0$ Hz, 2H), 7.01 (dd, $J=8.8$ Hz, $J=2.0$ Hz, 2H), 4.20 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.61 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 2.36 (dt, $J=12.0$ Hz, $J=6.0$ Hz, 2H).

4-(2-bromobutoksy)benzaldehyd (Br-C4). Biały proszek. Wydajność reakcji 77%.



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 9.88 (s, 1H), 7.83 (dd, $J=8.8$ Hz, $J=2.0$ Hz, 2H), 6.98 (dd, $J=8.8$ Hz, $J=2.0$ Hz, 2H), 4.01 (t, $J=5.6$ Hz, 2H), 3.49 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 1.93-2.13 (m, 4H).

4-(2-bromoalkoxy)benzaldehyd (Br-C8). Biały proszek. Wydajność reakcji 86%.

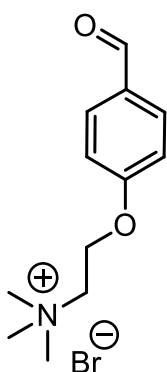


$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 9.88 (s, 1H), 7.82 (dd, $J=8.8$ Hz, $J=2.0$ Hz, 2H), 6.98 (dd, $J=8.8$ Hz, $J=2.0$ Hz, 2H), 4.04 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 3.37-3.45 (m, 2H), 1.75-1.93 (m, 4H), 1.30-1.52 (m, 8H).

Synteza bromku 2-(4-formylofenoksy)-*N,N,N*-trimetyloalkilo-1-amonowego

W kolbie Schlenka sporządzono w atmosferze argonu roztwór 4-(2-bromoalkoxy)benzaldehydu (1 ekw.) w 33% wag. roztworze trimetyloaminy (20 ekw.) w etanolu. Tak sporządzoną mieszaninę reakcyjną utrzymywano w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez 8 h. Przebieg reakcji monitorowano za pomocą TLC (układ rozwijający: heksan : octan etylu 2:1). Po upływie tego czasu odparowano rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość przemyto za pomocą eteru dietylowego i wysuszono otrzymując czysty produkt reakcji.

bromek 2-(4-formylofenoksy)-*N,N,N*-trimetyloetylo-1-amonowy (A-C2). Biały proszek. Wydajność reakcji 94%.

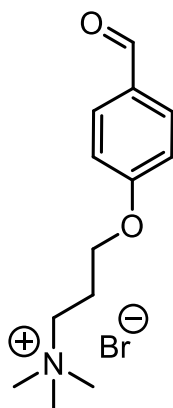


$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.90 (s, 1H), 7.91 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 4.60 (brs, 2H), 3.82-3.92 (m, 2H), 3.22 (s, 9H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, DMSO-d_6): δ 192.9, 137.1, 134.4, 133.6, 129.6, 66.8, 51.9.

bromek 2-(4-formylofenoksy)-N,N,N-trimetylopropylo-1-amonowy (A-C3).

Biały proszek. Wydajność reakcji 92%.

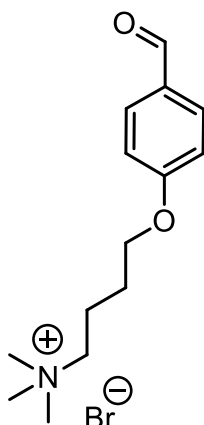


¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.89 (s, 1H), 7.88 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.15 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 4.19 (t, *J*=6.0, 2H), 3.48-3.60 (m, 2H), 3.14 (s, 9H), 2.15-2.28 (m, 2H).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-d₆): δ 191.8, 163.6, 132.3, 130.4, 115.5, 65.8, 63.2, 52.8, 52.8, 52.8, 22.94.

bromek 2-(4-formylofenoksy)-N,N,N-trimetylobutylo-1-amonowy (A-C4).

Biały proszek. Wydajność reakcji 90%.

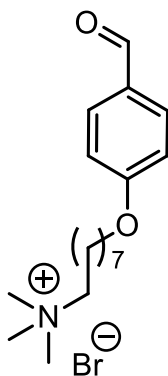


¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.88 (s, 1H), 7.87 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.15 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.09 (s, 9H), 1.65-1.97 (m, 4H).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-d₆): δ 191.8, 163.9, 132.3, 130.2, 115.5, 67.8, 65.4, 52.7, 52.6, 52.6, 25.9, 19.6

bromek 2-(4-formylofenoksy)-N,N,N-trimetylooktylo-1-amonowy (A-C8).

Biały proszek. Wydajność reakcji 99%.



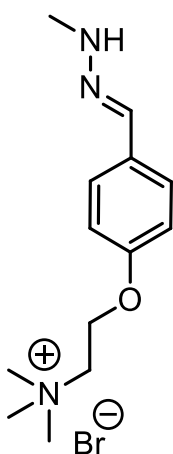
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.87 (s, 1H), 7.86 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.11 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 4.08 (t, *J*=6.4 Hz, 2H), 3.27-3.35 (m, 2H), 3.07 (s, 9H), 1.60-1.80 (m, 4H), 1.20-1.48 (m, 8H).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-d₆): δ 191.7, 164.1, 132.3, 130.0, 115.4, 68.5, 65.7, 52.6, 28.92, 28.88, 26.2, 25.8, 22.5

Synteza bromku *N,N,N*-trimetylo-5-(4-((2-metylohydrazono)metylo)fenoksy)alkilo-1-amonowego

W kolbie Schlenka sporządzono w atmosferze argonu roztwór bromku 2-(4-formylofenoksy)-*N,N,N*-trimetyloalkilo-1-amonowego (1 ekw.) w etanolu (4 ml na 1 mmol bromku), a następnie dodano metylohydrazyny (1 ekw.). Tak sporządzoną mieszaninę reakcyjną mieszano w temperaturze pokojowej przez 20 h. Po upływie tego czasu odparowano rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymany osad przemyto niewielką ilością zimnego etanolu i wysuszono.

bromek *N,N,N*-trimetylo-5-(4-((2-metylohydrazono)metylo)fenoksy)etylo-1-amonowy (H-C2). Biały proszek. Wydajność reakcji 97%.

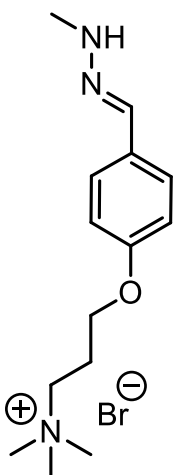


$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.47 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.42(s, 1H), 7.10 (brs, 1H), 6.97 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 4.46 (brs, 2H), 3.76-3.85 (m, 2H), 3.21 (s, 9H), 2.77(s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, DMSO- d_6): δ 156.5, 131.0, 130.0, 126.2, 114.8, 64.1, 61.6, 53.1, 33.7.

HRMS (ESI) m/z: obliczone dla $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}$: 236.1765 $[\text{M}-\text{Br}]^+$; znalezione: 236.1763.

Bromek *N,N,N*-trimetylo-5-(4-((2-metylohydrazono)metylo)fenoksy)propylo-1-amonowy (H-C3). Biały proszek. Wydajność reakcji 99%.

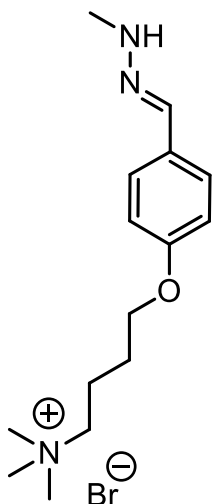


$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.44 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.41(s, 1H), 7.07 (brs, 1H), 6.91 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 4.05 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 3.12 (s, 9H), 2.76 (s, 3H), 2.45-2.52 (m, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, DMSO- d_6): δ 157.3, 131.9, 130.2, 126.2, 114.6, 64.7, 62.9, 52.3, 33.7, 22.6.

HRMS (ESI) m/z: obliczone dla $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}$: 250.1918 $[\text{M}-\text{Br}]^+$; znalezione: 250.1919.

bromek *N,N,N*-trimetylo-5-(4-((2-metylohydrazono)metylo)fenoksy)butylo-1-amonowy (H-C4). Biały proszek. Wydajność reakcji 79%.

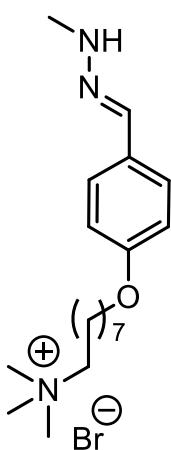


$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.43 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.41(s, 1H), 7.04 (brs, 1H), 6.91 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 4.02 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.35-3.48 (m, 2H), 3.09 (s, 9H), 2.76 (s, Hz, 3H), 1.58-1.78 (m, 2H), 1.17-1.47 (m, 8H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, DMSO- d_6): δ 157.6, 132.0, 129.9, 126.2, 114.5, 66.7, 64.9, 52.1, 33.8, 25.6, 19.2.

HRMS (ESI) m/z: obliczone dla $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}$: 264.2079 $[\text{M}-\text{Br}]^+$; znalezione: 264.2076.

bromek *N,N,N*-trimetylo-5-(4-((2-metylohydrazono)metylo)fenoksy)oktylo-1-amonowy (H-C8). Biały proszek. Wydajność reakcji 61%.



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.41 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.01 (brs, 1H), 6.87 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 3.95 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 3.22-3.35 (m, 2H), 3.05 (s, 9H), 2.76 (s, 3H), 1.62-1.92 (m, 4H).

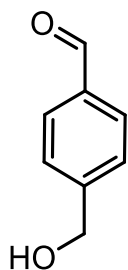
$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, DMSO- d_6): δ 157.9, 132.1, 129.6, 126.2, 114.4, 67.3, 65.3, 52.1, 33.8, 28.6, 28.4, 28.4, 25.6, 25.3, 22.0.

HRMS (ESI) m/z: obliczone dla $\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}$: 320.2702 $[\text{M}-\text{Br}]^+$; znalezione: 320.2702.

Synteza 4-(hydroksymetylo)benzaldehydu

W kolbie o pojemności 250 ml sporządzono roztwór tereftalaldehydu (2 g, 14.9 mmol) w mieszaninie THF:Etanol (60 ml, 1:1 objętościowo). Zawartość kolby ochłodzono do temperatury -5 °C a następnie w ciągu 30 min. dodawano porcjami NaBH_4 (141 mg, 3.7 mmol). Po zakończeniu tej czynności zawartość kolby mieszano przez 6 h

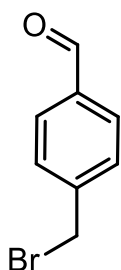
utrzymując temperaturę w przedziale 0-2 °C. Przebieg reakcji monitorowano za pomocą TLC (układ rozwijający: heksan : octan etylu 1:1). Po upływie tego czasu reakcję przerwano poprzez dodanie 2 N roztworu HCl w takiej ilości, aby pH wynosiło ~5. Następnie zawartość kolby zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem a pozostałość rozcieńczono wodą. Przeprowadzono ekstrakcję za pomocą octanu etylu. Połączone fazy organiczne suszono bezwodnym MgSO₄. Po odsączeniu środka suszącego odparowano rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem a powstały osad wysuszono. Produkt reakcji wydzielono za pomocą kolumny chromatograficznej z wypełnieniem w postaci żelu krzemionkowego. Jako eluent zastosowano układ heksan : octan etylu 2:1. Otrzymano 1.26 g produktu w postaci białego proszku. Wydajność reakcji wynosiła 62%.



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.00 (s, 1H), 7.87 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.53(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 4.80 (s, 2H)

Synteza 4-(bromometylo)benzaldehydu (Br-C1)

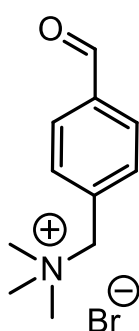
W kolbie o pojemności 25 ml sporządzono roztwór 4-(hydroksymetylo)benzaldehydu (1.26 g, 9.3 mmol) w toluenie (5 ml). Dodano 48% wodny roztwór HBr (2.5 ml). Tak sporządzoną mieszaninę reakcyjną utrzymywano w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez 4 h. Po tym czasie zawartość kolby ochłodzono do temperatury pokojowej a powstałe dwie fazy rozdzielono. Fazę organiczną przemyto nasyconym wodnym roztworem NaHCO₃ a następnie wysuszono za pomocą bezwodnego Na₂SO₄. Po odsączeniu środka suszącego odparowano rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem a powstały osad wysuszono. Otrzymano 1.71 g produktu w postaci białego proszku. Wydajność reakcji wynosiła 93%.



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.02 (s, 1H), 7.87 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.56 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 4.51 (s, 2H)

Synteza bromku 1-(4-formylofenylo)-N,N,N-trimetyloamoniowego (A-C1)

W kolbie Schlenka sporządzono w atmosferze argonu roztwór 4-(bromometylo)benzaldehydu (1 g, 5.0 mmol) w 33% wag. roztworze trimetyloaminy (24 ml) w etanolu. Tak sporządzoną mieszaninę reakcyjną utrzymywano w temperaturze pokojowej przez 24 h. W miarę postępu reakcji z roztworu wytrącał się produkt. Po upływie doby odsączono powstały osad pod zmniejszonym ciśnieniem, przemyto etanolem i wysuszono. Otrzymano 592 mg produktu w postaci białego proszku. Wydajność reakcji wynosiła 46%

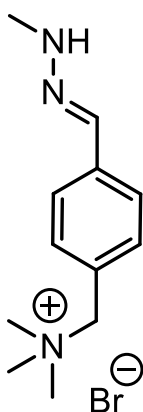


¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.11 (s, 1H), 8.04 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.81 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 4.74 (s, 2H), 3.10 (s, 9H).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-d₆): δ 192.9, 137.1, 134.4, 133.6, 129.6, 66.8, 51.9.

Synteza bromku N,N,N-trimetylo-1-(4-((2-metylohydrazono)metylo)fenylo)metanoamoniowego (H-C1)

W kolbie Schlenka sporządzono w atmosferze argonu roztwór bromku 1-(4-formylofenylo)-N,N,N-trimetyloamoniowego (200 mg, 0.8 mmol) w etanolu (2 ml), a następnie dodano metylohydrazyny (36 mg, 0.8 mmol). Tak sporządzoną mieszaninę reakcyjną utrzymywano w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez 20h. Po upływie tego czasu odparowano rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując 203 mg czystego produktu w postaci białego proszku. Wydajność reakcji wynosiła 92%.



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.61 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.46 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.03 (s, 9H), 2.83 (s, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-d₆): δ 139.0, 132.6, 129.3, 125.5, 125.0, 59.5, 51.9, 33.2.

HRMS (ESI) m/z: obliczone dla C₁₃H₂₀N₃: 206.1656 [M-Br]⁺; znalezione: 206.1657.

4.2.2 Badanie zdolności kompleksujących karboksylowanych pillar[n]arenów

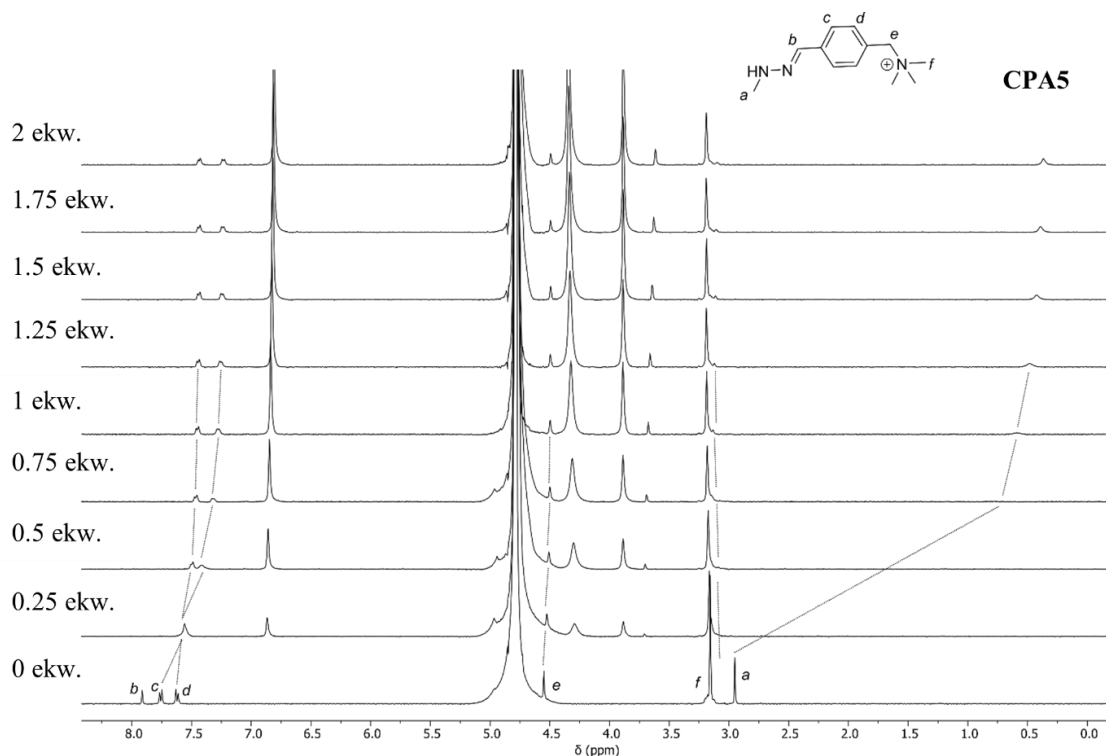
4.2.2.1 Miareczkowanie ^1H NMR

Opis eksperymentu

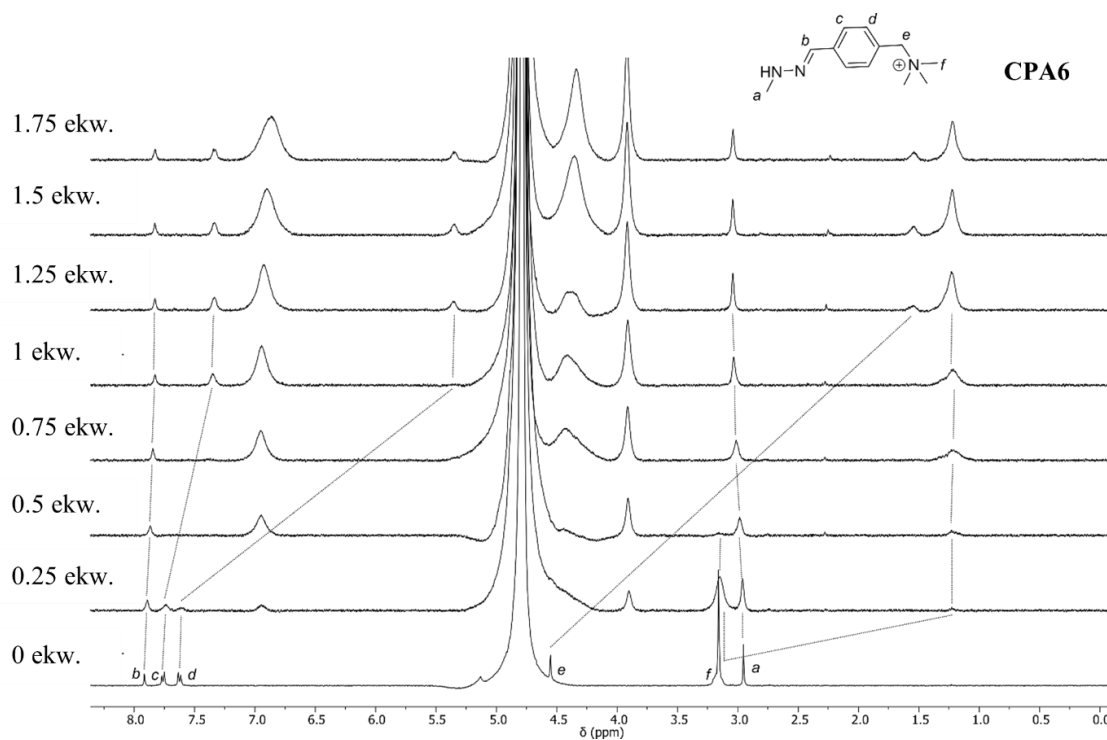
Do sporządzenia roztworów użyto świeżo przygotowanego w D_2O 0.1 M buforu fosforanowego ($\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{NaOH}$) o $\text{pD} = 7.20$.

W probówce NMR umieszczono 2.5 μM roztwór hydrazonu **H-C1** (400 μl) i zarejestrowano widmo ^1H NMR. Do miareczkowania użyto roztworu karboksylowanego pillar[n]arenu ($n = 5,6$) i **H-C1** o stężeniach odpowiednio 10 μM i 2.5 μM . Eksperyment polegał na dodawaniu roztworu titranta do roztworu hydrazonu **H-C1** i rejestracji widma ^1H NMR po każdym dodaniu. Miareczkowanie prowadzono do momentu, w którym na kolejnych widmach nie obserwowano zmiany przesunięcia chemicznego ($\Delta\delta$) sygnałów pochodzących od cząsteczek hydrazonu. Analogiczne eksperymenty przeprowadzono z pozostałymi hydrazonami **H-Cn** ($n = 1,2,3,4,8$).

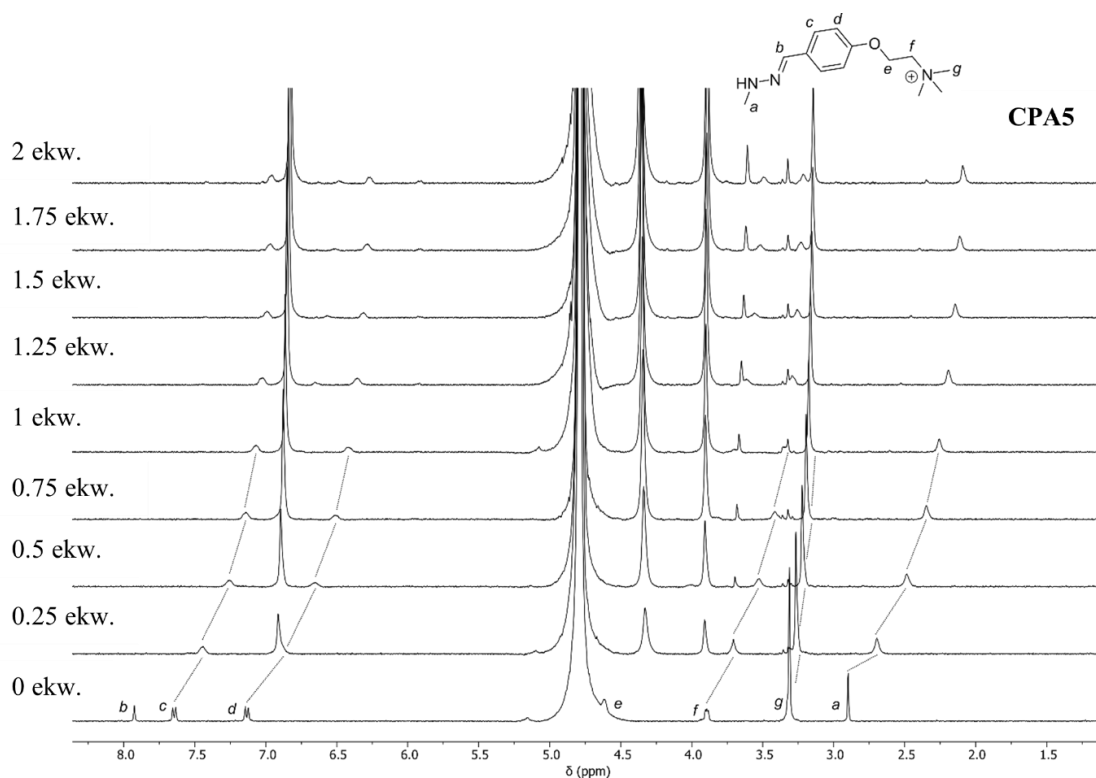
Zarejestrowane widma ^1H NMR



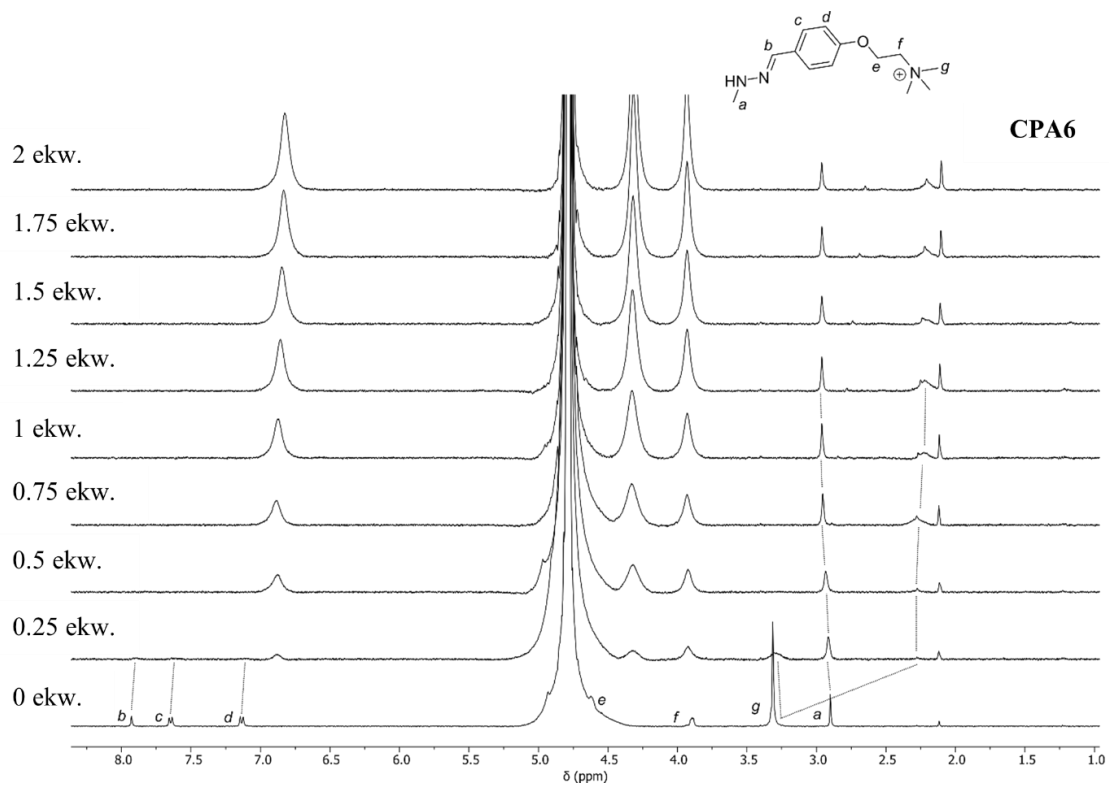
Schemat 92. Widma ^1H NMR zarejestrowane podczas miareczkowania **H-C1** za pomocą **CPA5** w 0.1 M buforze fosforanowym ($\text{pD} = 7.20$).



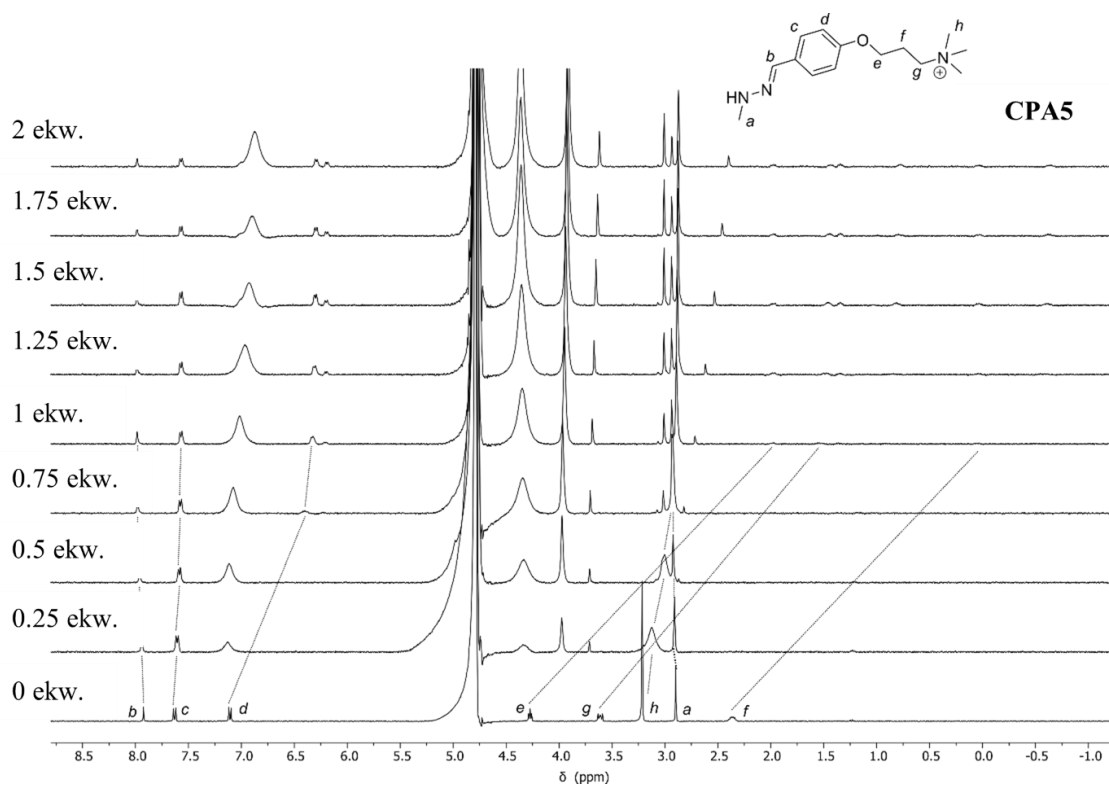
Schemat 93. Widma ^1H NMR zarejestrowane podczas miareczkowania H-C1 za pomocą CPA6 w 0.1 M buforze fosforanowym (pD = 7.20).



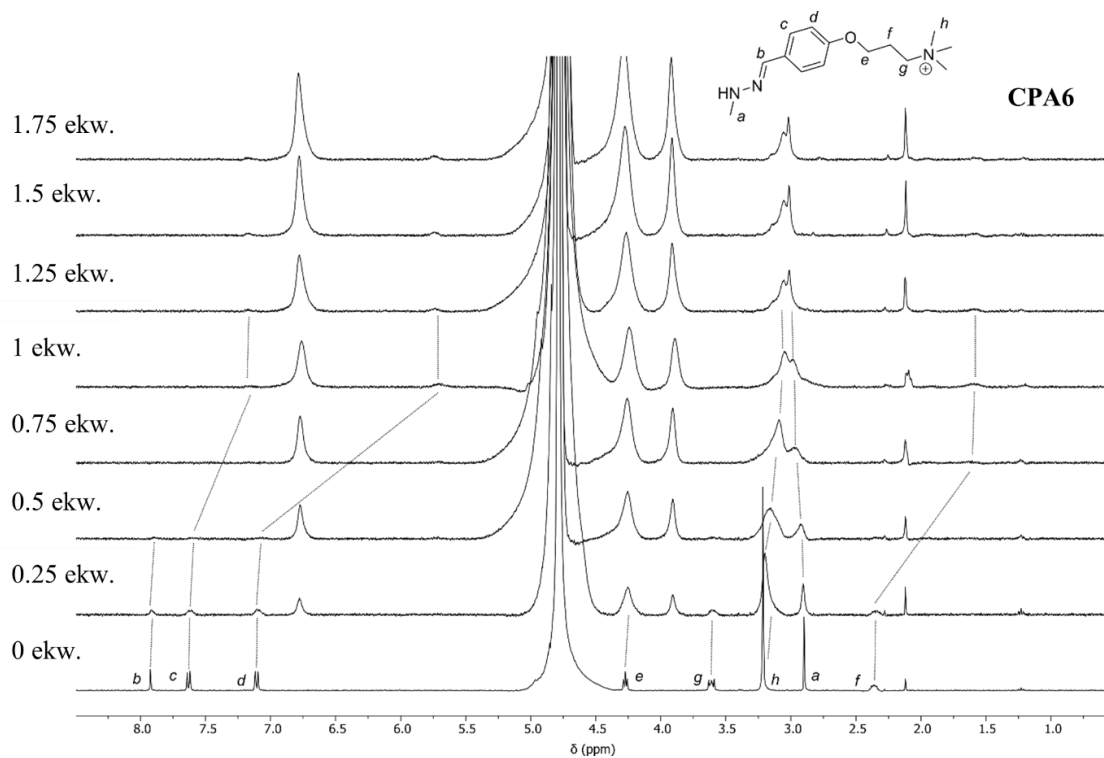
Schemat 94. Widma ^1H NMR zarejestrowane podczas miareczkowania H-C2 za pomocą CPA5 w 0.1 M buforze fosforanowym (pD = 7.20).



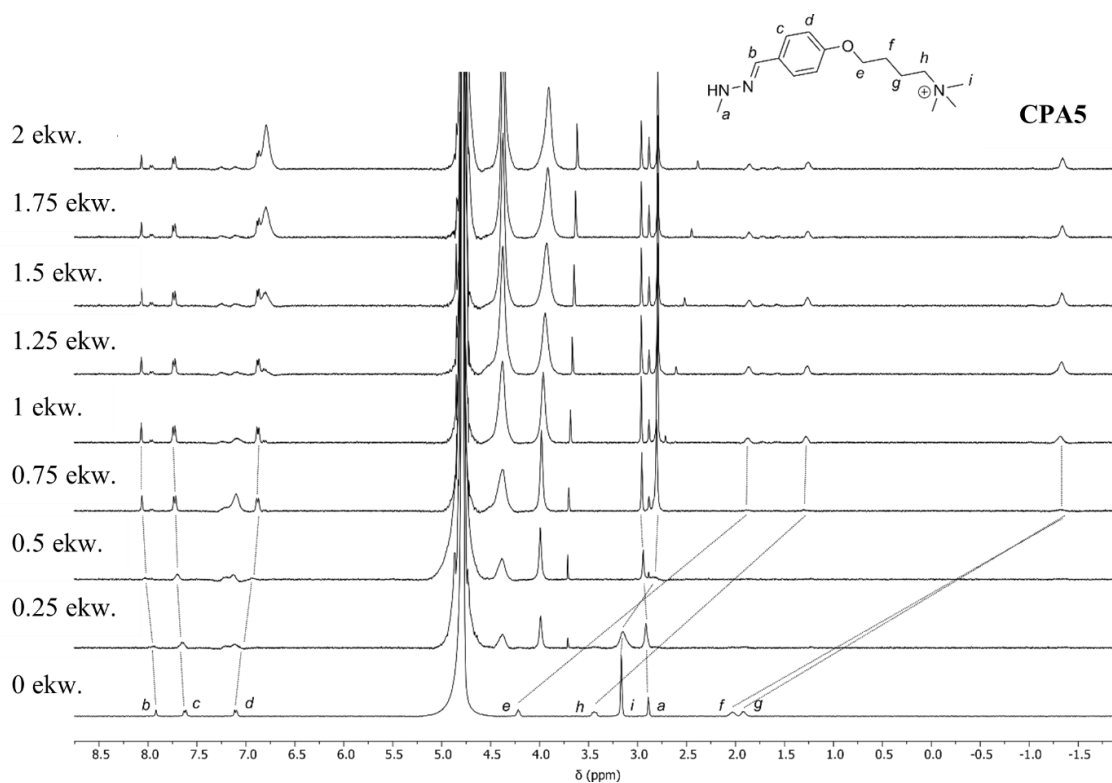
Schemat 95. Widma ^1H NMR zarejestrowane podczas miareczkowania **H-C2** za pomocą **CPA6** w 0.1 M buforze fosforanowym (pD = 7.20).



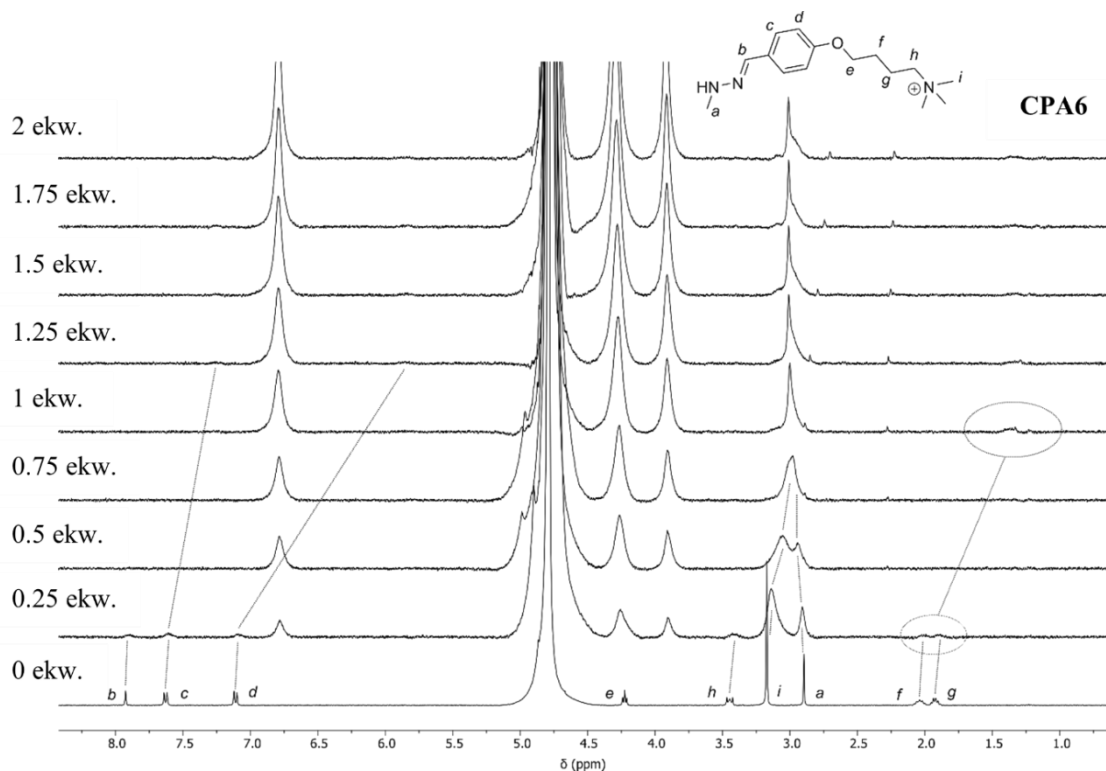
Schemat 96. Widma ^1H NMR zarejestrowane podczas miareczkowania **H-C3** za pomocą **CPA5** w 0.1 M buforze fosforanowym (pD = 7.20).



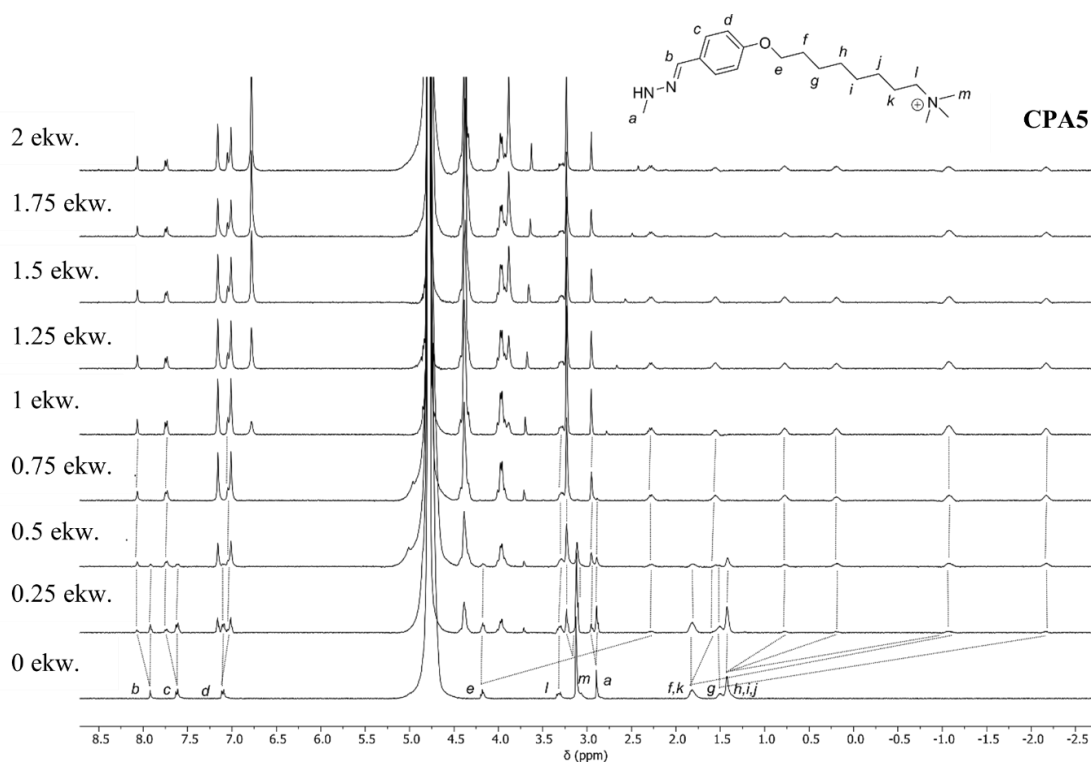
Schemat 97. Widma ^1H NMR zarejestrowane podczas miareczkowania **H-C3** za pomocą **CPA6** w 0.1 M buforze fosforanowym (pD = 7.20).



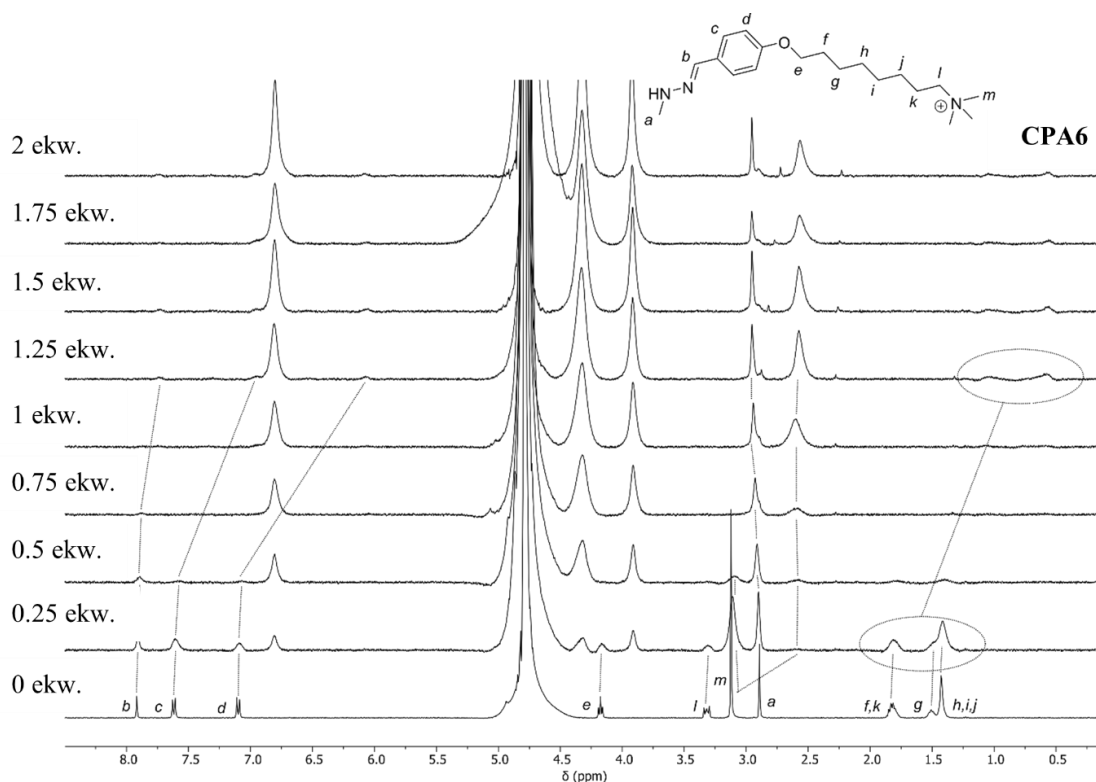
Schemat 98. Widma ^1H NMR zarejestrowane podczas miareczkowania **H-C4** za pomocą **CPA5** w 0.1 M buforze fosforanowym (pD = 7.20).



Schemat 99. Widma ^1H NMR zarejestrowane podczas miareczkowania **H-C4** za pomocą **CPA6** w 0.1 M buforze fosforanowym (pD = 7.20).



Schemat 100. Widma ^1H NMR zarejestrowane podczas miareczkowania **H-C8** za pomocą **CPA5** w 0.1 M buforze fosforanowym (pD = 7.20).



Schemat 101. Widma ^1H NMR zarejestrowane podczas miareczkowania **H-C8** za pomocą **CPA6** w 0.1 M buforze fosforanowym (pD = 7.20).

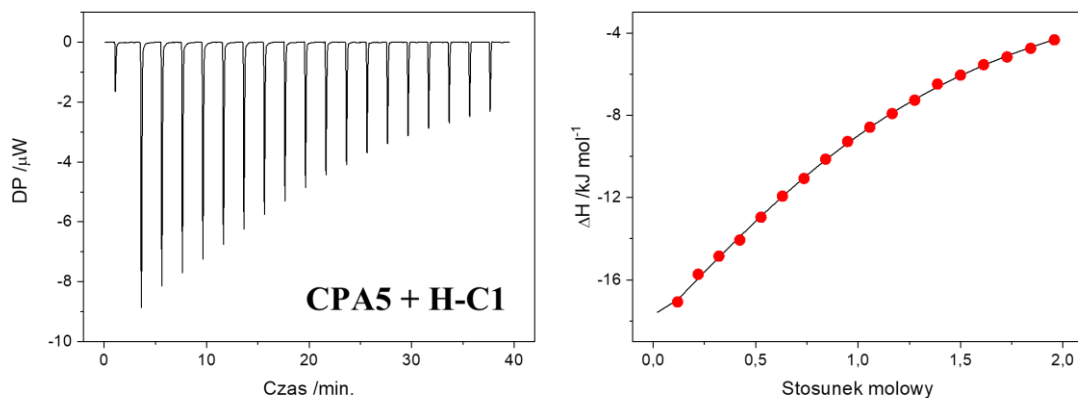
4.2.2.2 Miareczkowanie ITC

Opis eksperymentu

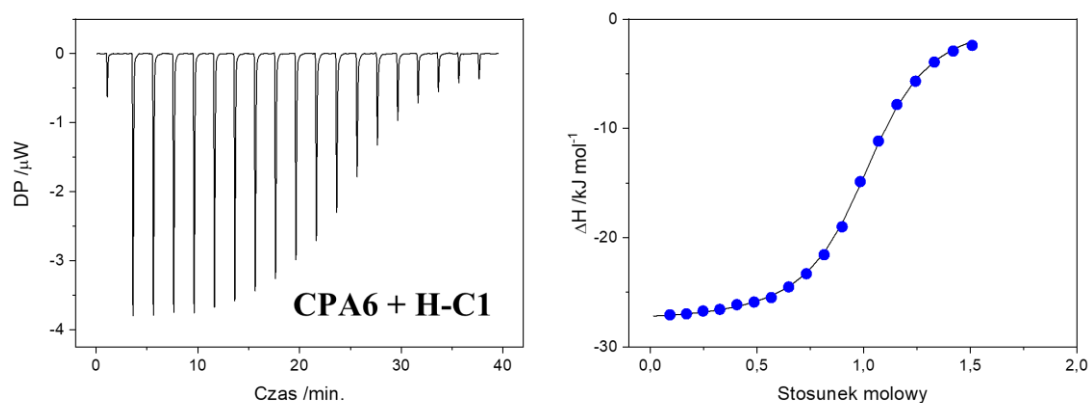
Do sporządzenia roztworów użyto świeżo przygotowanego 0.1 M buforu fosforanowego ($\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{K}_2\text{HPO}_4$) o pH = 7.20. **CPA5** i **CPA6** używano w postaci soli sodowych, aby zwiększyć ich rozpuszczalność w wodzie. Wszystkie pomiary przeprowadzono w $T = 298\text{ K}$.

W typowym eksperymencie ITC 300 μl 0.05 mM roztworu pillar[n]arenu ($n = 5,6$) umieszczono w celce pomiarowej i miareczkowano za pomocą 36,4 μl 0.5 mM roztworu hydrazonu **H-Cn** (18 nastrzyków po 2 μl każdy, poprzedzonych 0,4 μl nastrzykiem pominiętym podczas analizy danych). Do każdego miareczkowania przeprowadzono eksperyment kontrolny polegający na dodawaniu roztworu hydrazonu **H-Cn** do celki pomiarowej zawierającej sam roztwór buforowy. Otrzymane dane analizowano za pomocą oprogramowania MicroCal PEAQ-ITC Analysis Software. Analogiczne eksperymenty przeprowadzono dla aldehydów **A-Cn** ($n = 1,2,3,4,8$).

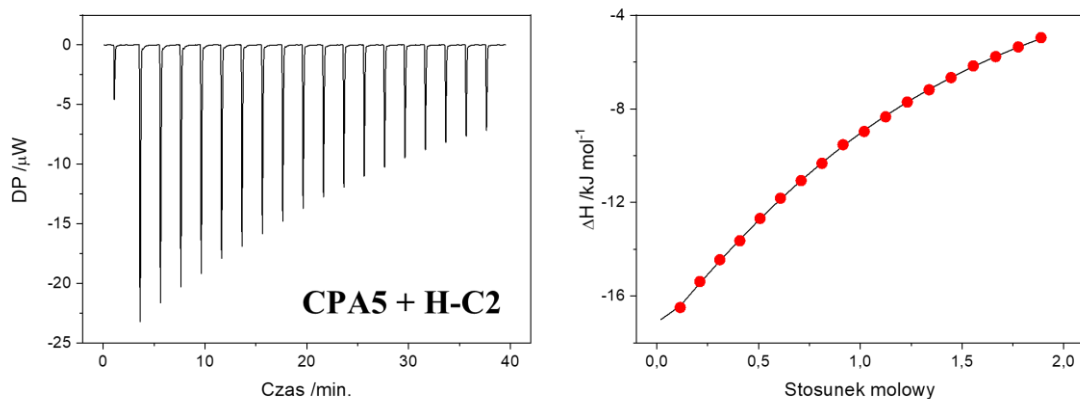
Termogramy oraz krzywe miareczkowania – hydrazony



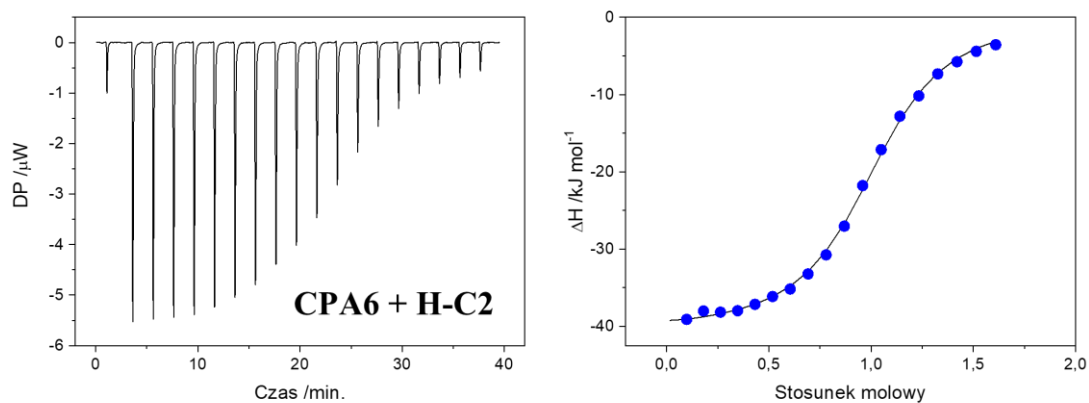
Schemat 102. Termogram oraz krzywa miareczkowania dla kompleksu **CPA5** z hydrazonem **H-C1** w 0.1 M buforze fosforanowym (pH = 7.20).



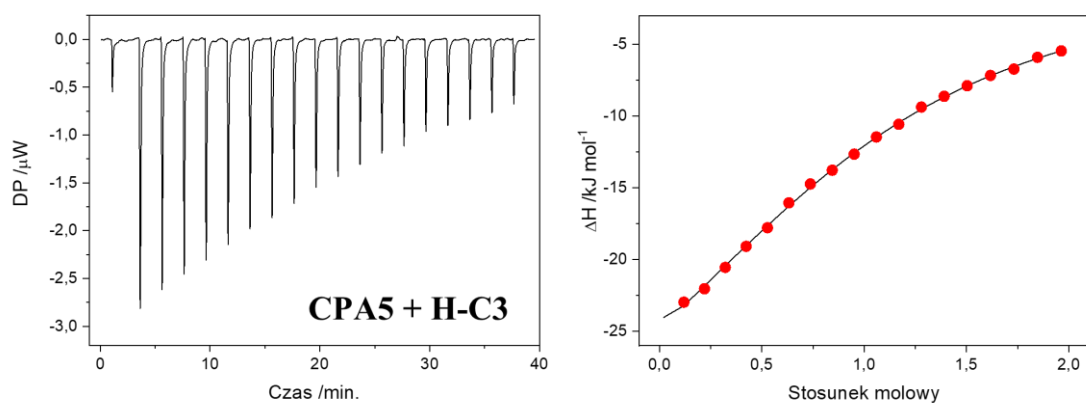
Schemat 103. Termogram oraz krzywa miareczkowania dla kompleksu **CPA6** z hydrazonem **H-C1** w 0.1 M buforze fosforanowym (pH = 7.20).



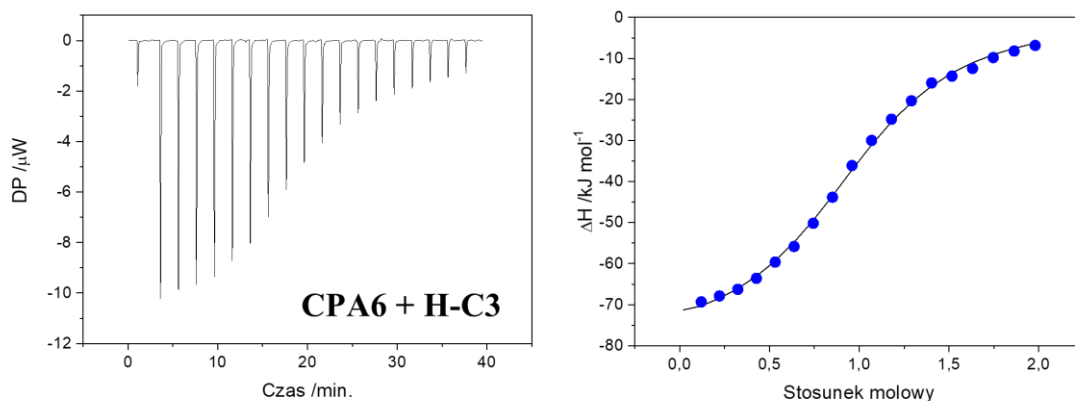
Schemat 104. Termogram oraz krzywa miareczkowania dla kompleksu **CPA5** z hydrazonem **H-C2** w 0.1 M buforze fosforanowym ($\text{pH} = 7.20$).



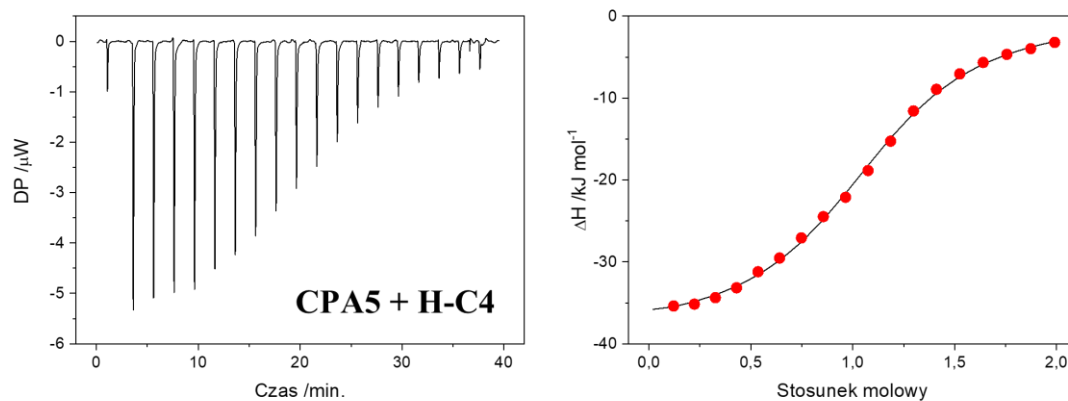
Schemat 105. Termogram oraz krzywa miareczkowania dla kompleksu **CPA6** z hydrazonem **H-C2** w 0.1 M buforze fosforanowym ($\text{pH} = 7.20$).



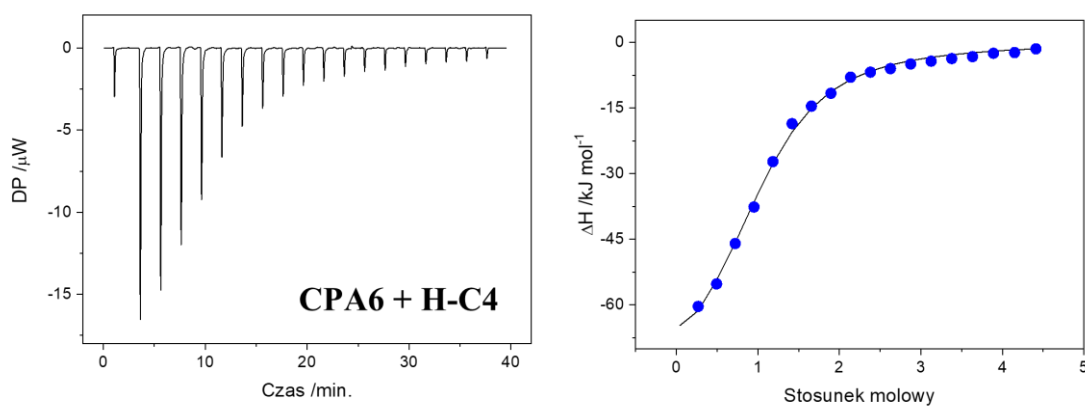
Schemat 106. Termogram oraz krzywa miareczkowania dla kompleksu **CPA5** z hydrazonem **H-C3** w 0.1 M buforze fosforanowym ($\text{pH} = 7.20$).



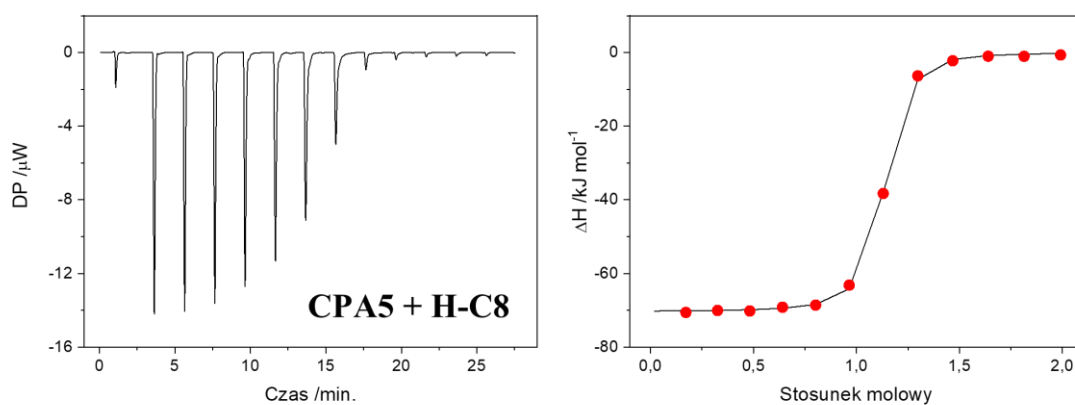
Schemat 107. Termogram oraz krzywa miareczkowania dla kompleksu **CPA6** z hydrazonem **H-C3** w 0.1 M buforze fosforanowym (pH = 7.20).



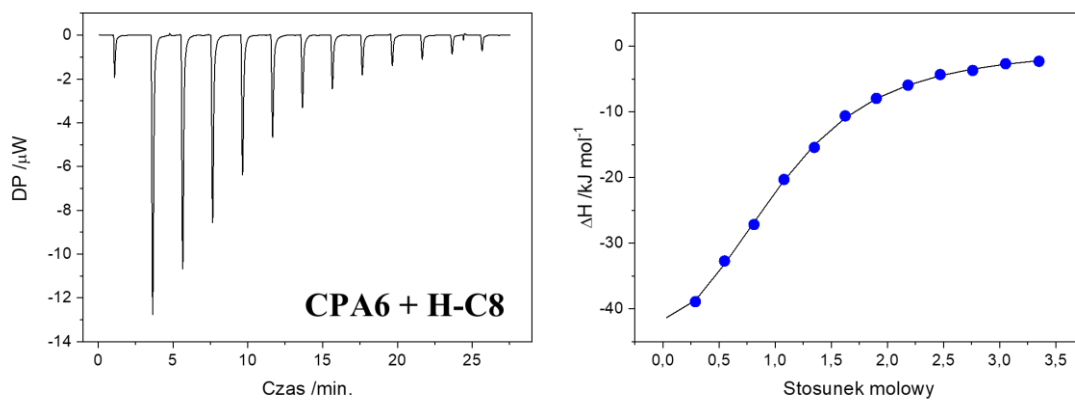
Schemat 108. Termogram oraz krzywa miareczkowania dla kompleksu **CPA5** z hydrazonem **H-C4** w 0.1 M buforze fosforanowym (pH = 7.20).



Schemat 109. Termogram oraz krzywa miareczkowania dla kompleksu **CPA6** z hydrazonem **H-C4** w 0.1 M buforze fosforanowym (pH = 7.20).

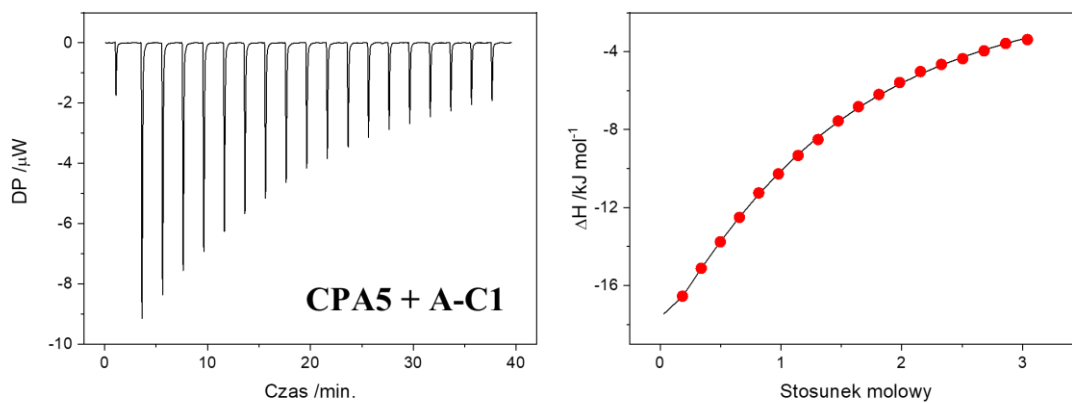


Schemat 110. Termogram oraz krzywa miareczkowania dla kompleksu CPA5 z hydrazonem H-C8 w 0.1 M buforze fosforanowym (pH = 7.20).

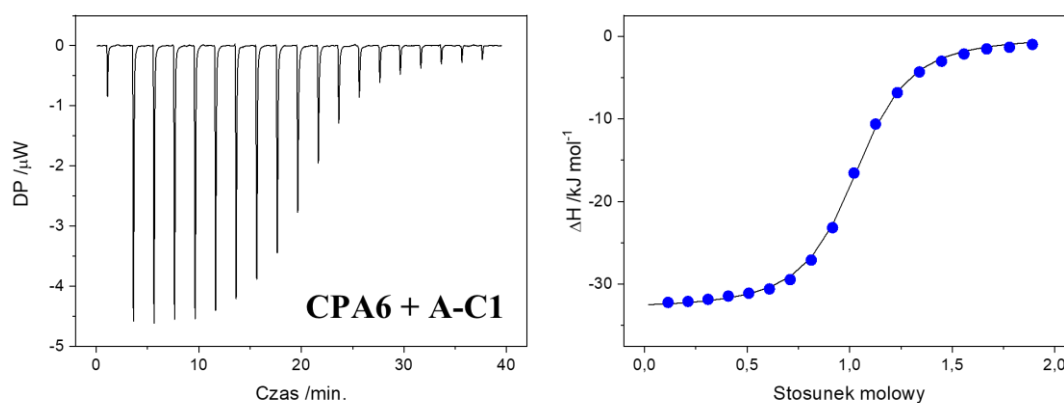


Schemat 111. Termogram oraz krzywa miareczkowania dla kompleksu CPA6 z hydrazonem H-C8 w 0.1 M buforze fosforanowym (pH = 7.20).

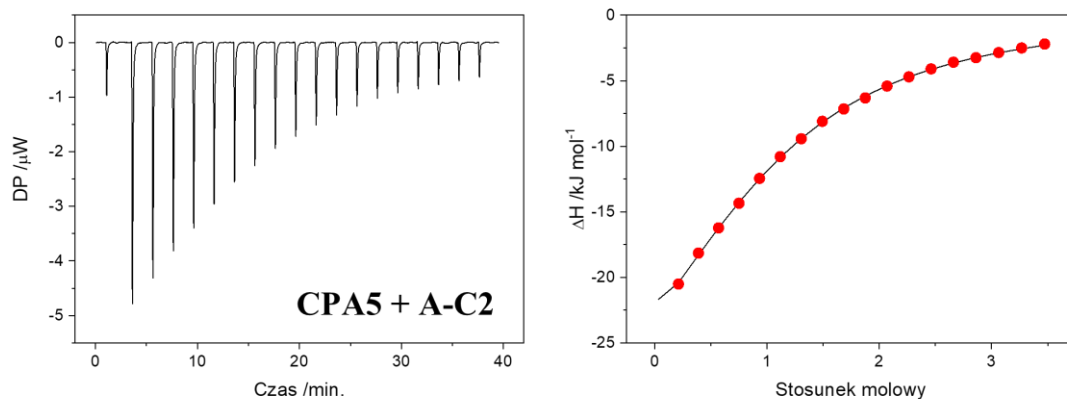
Termogramy oraz krzywe miareczkowania – aldehydy



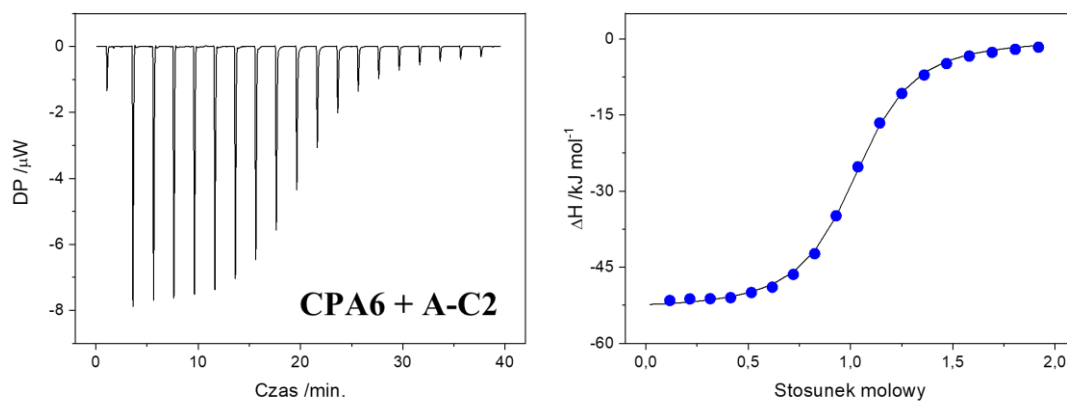
Schemat 112. Termogram oraz krzywa miareczkowania dla kompleksu **CPA5** z aldehydem **A-C1** w 0.1 M buforze fosforanowym (pH = 7.20).



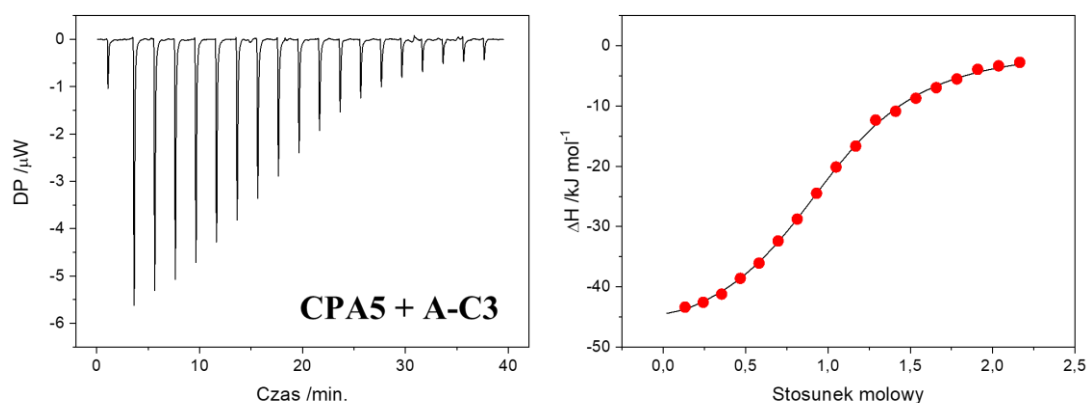
Schemat 113. Termogram oraz krzywa miareczkowania dla kompleksu **CPA6** z aldehydem **A-C1** w 0.1 M buforze fosforanowym (pH = 7.20).



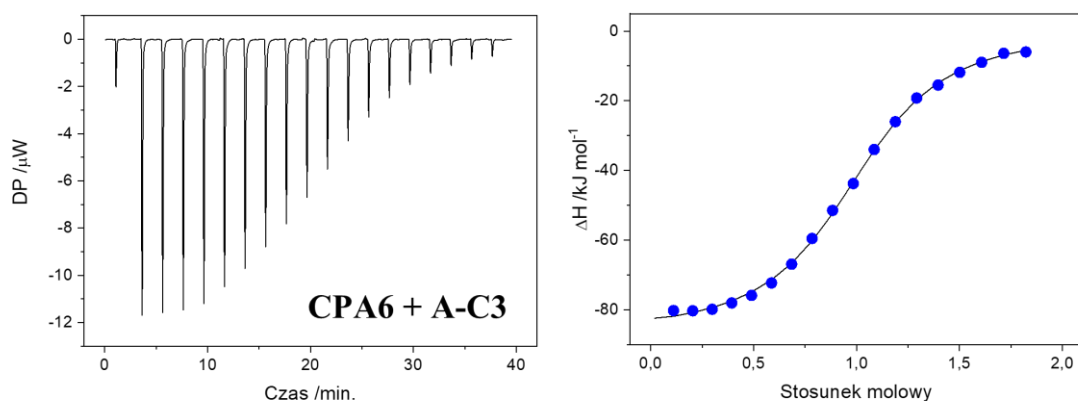
Schemat 114. Termogram oraz krzywa miareczkowania dla kompleksu CPA5 z aldehydem A-C2 w 0.1 M buforze fosforanowym (pH = 7.20).



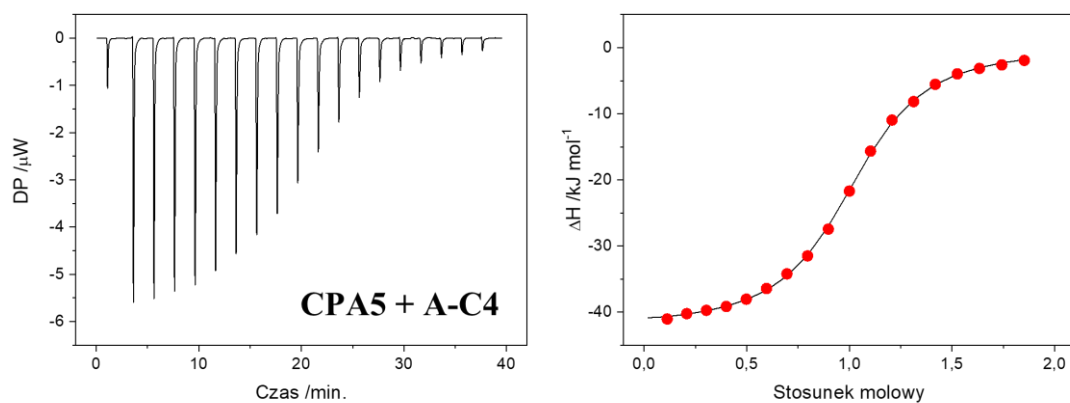
Schemat 115. Termogram oraz krzywa miareczkowania dla kompleksu CPA6 z aldehydem A-C2 w 0.1 M buforze fosforanowym (pH = 7.20).



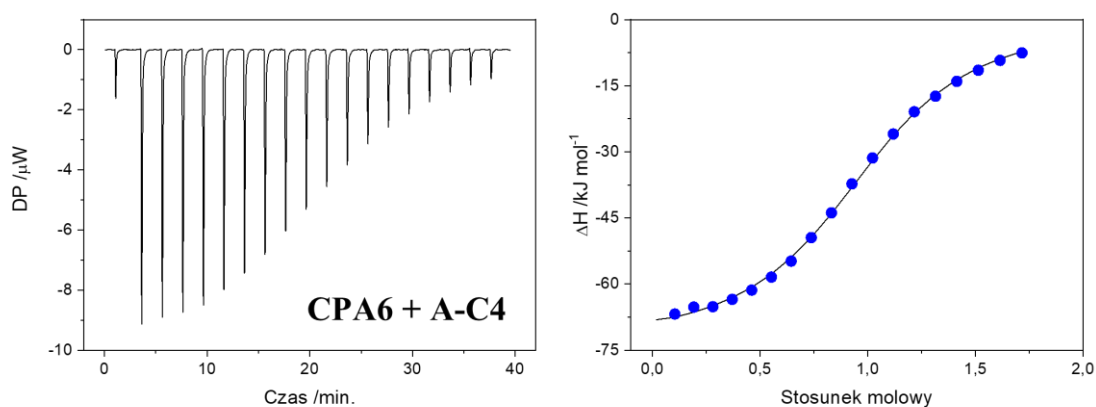
Schemat 116. Termogram oraz krzywa miareczkowania dla kompleksu CPA5 z aldehydem A-C3 w 0.1 M buforze fosforanowym (pH = 7.20).



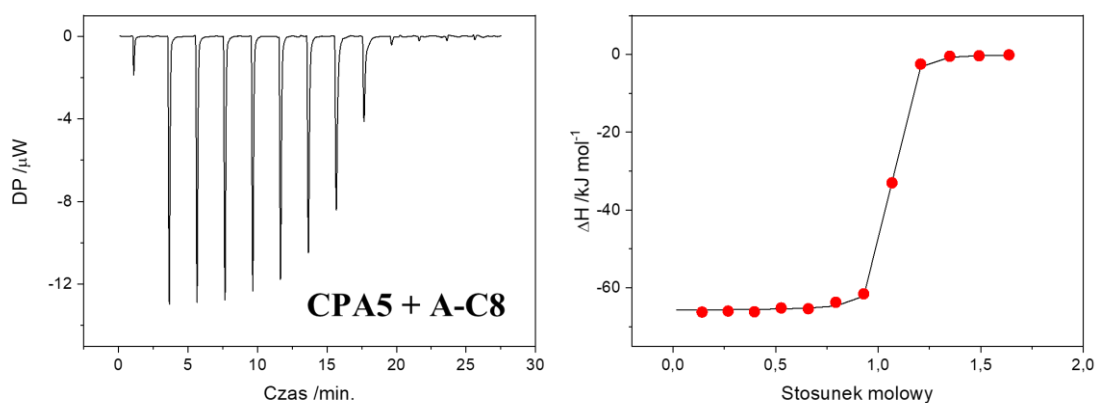
Schemat 117. Termogram oraz krzywa miareczkowania dla kompleksu CPA6 z aldehydem A-C3 w 0.1 M buforze fosforanowym (pH = 7.20).



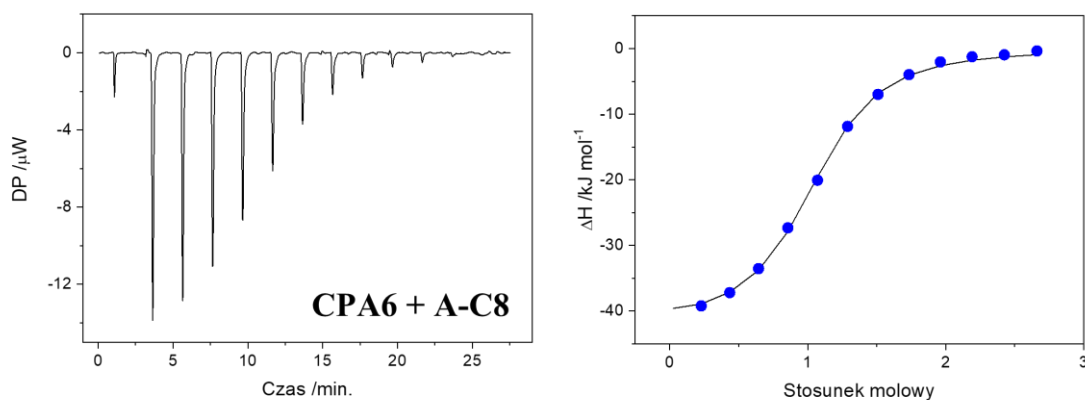
Schemat 118. Termogram oraz krzywa miareczkowania dla kompleksu CPA5 z aldehydem A-C4 w 0.1 M buforze fosforanowym (pH = 7.20).



Schemat 119. Termogram oraz krzywa miareczkowania dla kompleksu CPA6 z aldehydem A-C4 w 0.1 M buforze fosforanowym (pH = 7.20).



Schemat 120. Termogram oraz krzywa miareczkowania dla kompleksu **CPA5** z aldehydem **A-C8** w 0.1 M buforze fosforanowym (pH = 7.20).



Schemat 121. Termogram oraz krzywa miareczkowania dla kompleksu **CPA6** z aldehydem **A-C8** w 0.1 M buforze fosforanowym (pH = 7.20).

4.2.3 Wyznaczanie wartości pKa dla hydrazonu i jego zmiany pod wpływem kompleksowania

Opis eksperymentu

Przygotowano 15 mM roztwór **H-C3** w D_2O . Następnie do serii probówek NMR dodano po 100 μl tego roztworu oraz 400 μl roztworu buforowego. W każdej probówce znajdował się bufor o innej wartości pH: 0.1 M bufor HCl/KCl (pH 1-2.3), bufor octanowy (AcOH/AcONa; pH 3-4.9) lub bufor fosforanowy ($\text{NaH}_2\text{PO}_4/\text{Na}_2\text{HPO}_4$; pH 5.4-7.2). Zarejestrowano widma ^1H NMR dla każdej próbki. Eksperyment powtórzono używając 15 mM roztworu **H-C3** i **CPA5** w D_2O oraz 15 mM roztworu **H-C3** i **CPA6** w D_2O .

Analogiczny eksperyment przeprowadzono dla hydrazonu **H-C8**.

Wyznaczanie wartości pK_a hydrazonu oraz ΔpK_a

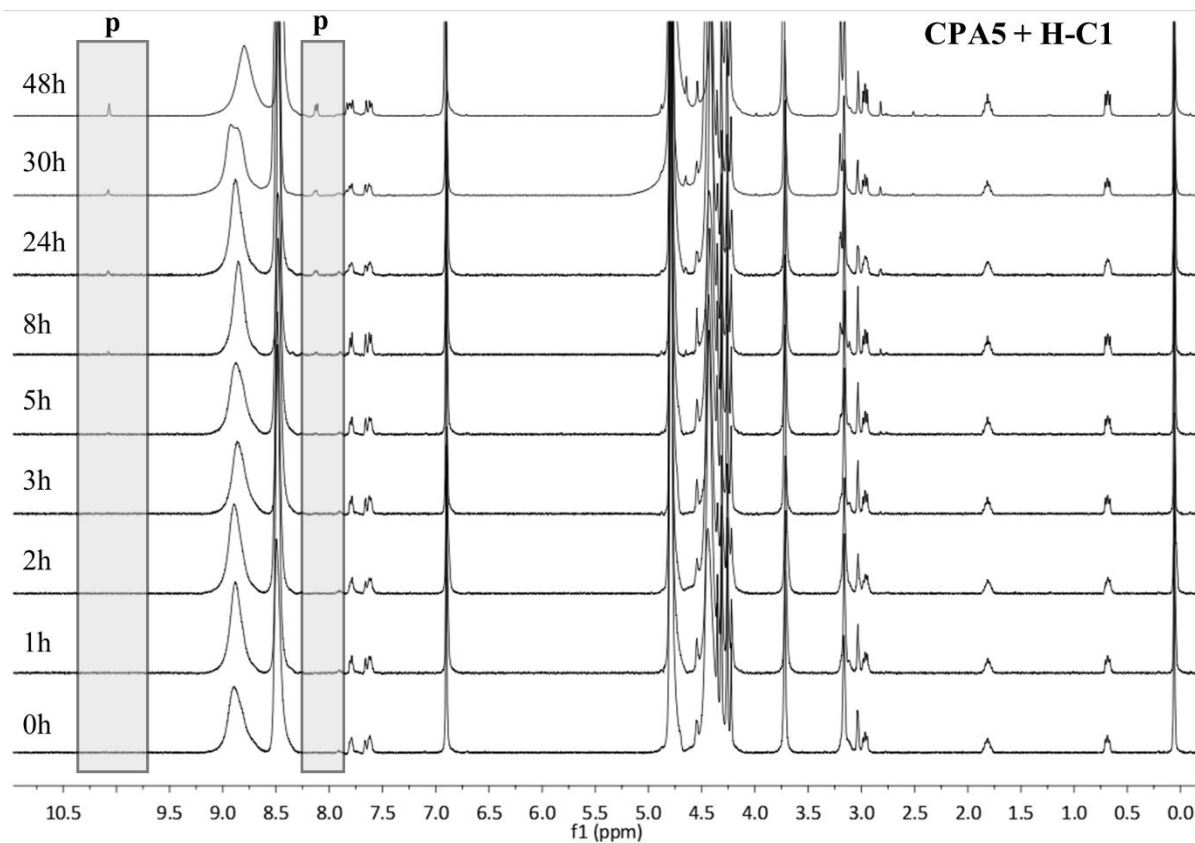
W celu wyznaczenia wartości pK_a hydrazonu **H-C3** sporządzono wykres przesunięcia chemicznego (δ) protonów pochodzących od hydrazonu w funkcji pH. Wartość pH w punkcie przegięcia otrzymanej krzywej oznacza wartość pK_a hydrazonu. W ten sam sposób sporządzono krzywe $\delta = f(\text{pH})$ dla kompleksów **H-C3** z **CPA5** oraz **CPA6**. ΔpK_a to różnica pomiędzy pK_a wolnego hydrazonu i skompleksowanego.

4.2.4 Badanie zdolności katalitycznej karboksylowanych pillar[n]arenów

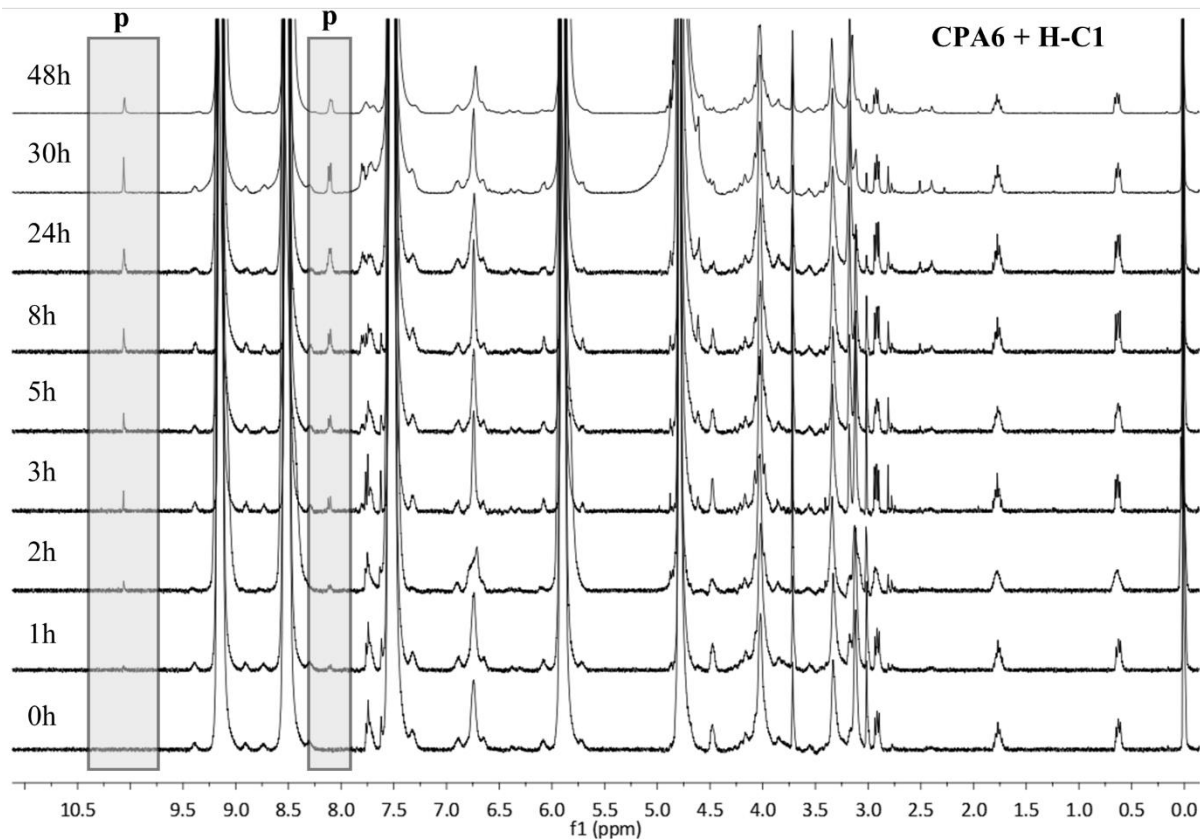
Opis eksperymentu

Do sporządzenia roztworów użyto świeżo przygotowanego w D_2O 0.1 M buforu fosforanowego ($\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{NaOH}$) o $\text{pD} = 7.20$. **CPA5** i **CPA6** używano w postaci soli sodowych, aby zwiększyć ich rozpuszczalność w wodzie.

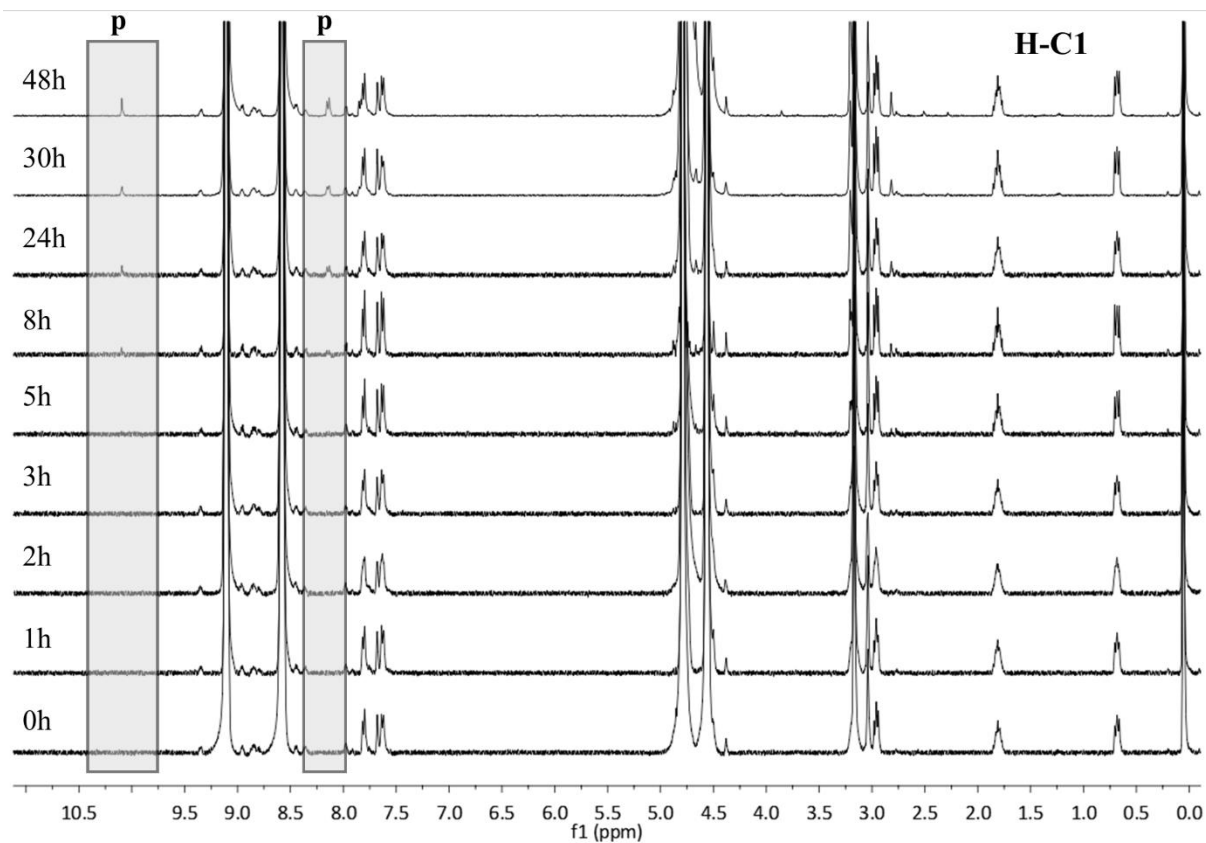
Do fiolki o pojemności 25 ml dodano 0.01 M roztworu **CPA5** (1.5 ml), 0.01 M roztworu hydrazonu **H-Cn** (1.5 ml) oraz 0.01 M roztworu DSS (1.5 ml) w roli wzorca wewnętrznego. Następnie dodano 20.52 μl 20% roztworu deuterowanego formaldehydu w D_2O i całość dopełniono za pomocą buforu do objętości 5 ml. Analogicznie przygotowano eksperyment z **CPA6** a także eksperyment kontrolny w którym, zamiast roztworu pillar[n]arenu, użyto buforu. Sporządzone mieszaniny reakcyjne utrzymywano w $T = 40\text{ }^\circ\text{C}$ przez cały czas prowadzenia reakcji. Mieszanie realizowano za pomocą mieszadła magnetycznego. W osobnych fiolkach przygotowano 0.4394 M roztwór dichlorku 1,1'-dimetylo-4,4'-bipyridyniowego (**DMV**) oraz 0.4394 M roztwór dichlorku 1,1'-dibenzyl-4,4'-bipyridyniowego (**DBV**). W ustalonych odstępach czasu pobierano po 500 μl każdej mieszaniny reakcyjnej do osobnych próbek NMR. Następnie do próbek zawierających **CPA5** oraz próbek bez katalizatora dodawano po 50 μl **DMV** (15 ekw.), a do próbek zawierających **CPA6** po 100 μl **DBV** (30 ekw.). Zarejestrowano widma ^1H NMR.

Zarejestrowane widma ^1H NMR

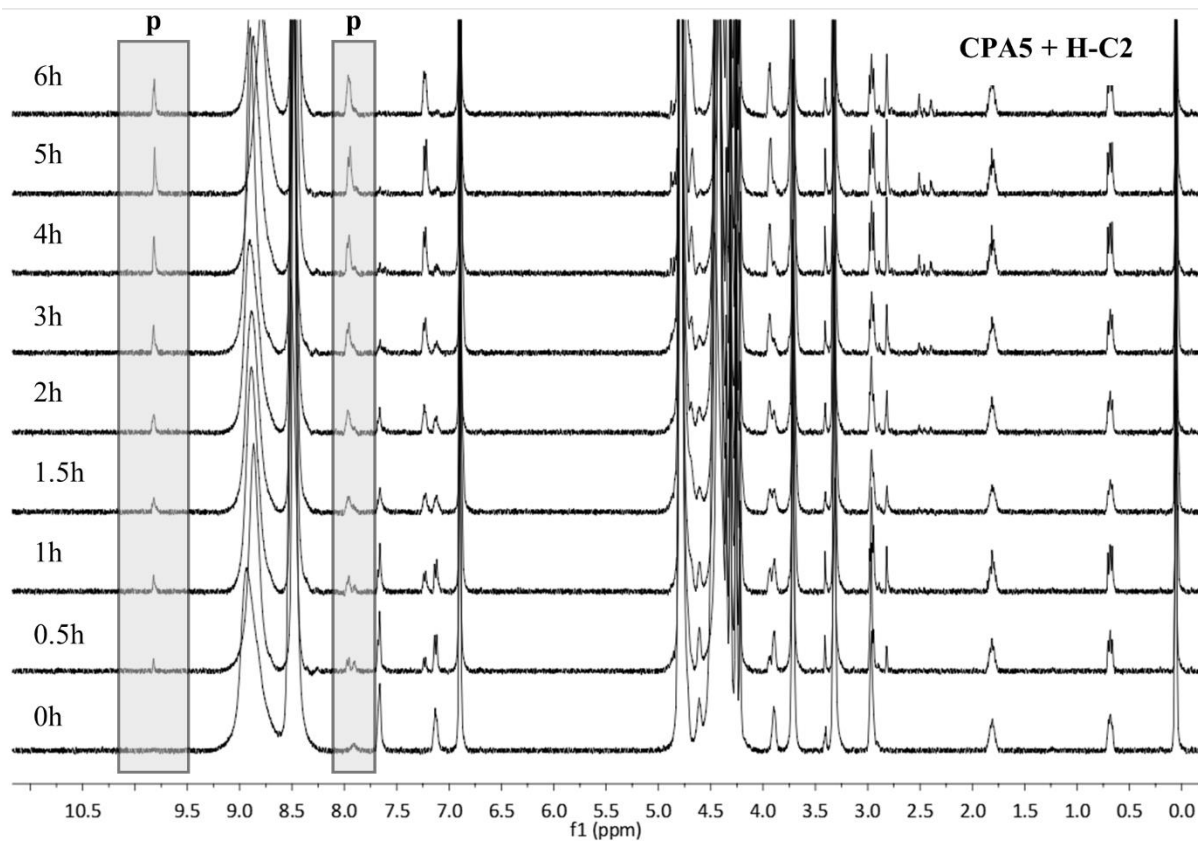
Schemat 122. Widma ^1H NMR zarejestrowane podczas przebiegu reakcji hydrolizy **H-C1** w obecności stechiometrycznej ilości **CPA5** w 0.1 M buforze fosforanowym (pD = 7.20); **p** – wybrane sygnały pochodzące od produktu (protony grupy karbonylowej oraz wybrane protony aromatyczne).



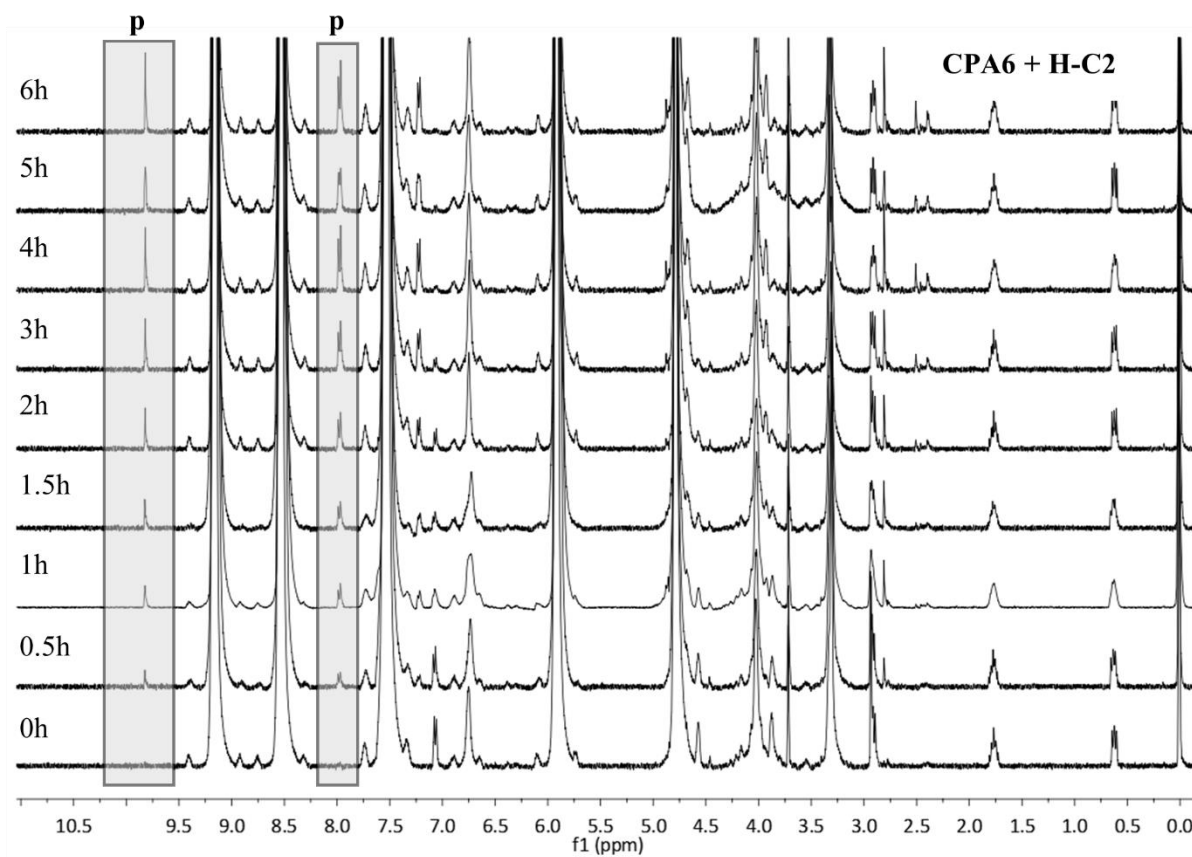
Schemat 123. Widma ^1H NMR zarejestrowane podczas przebiegu reakcji hydrolizy **H-C1** w obecności stechiometrycznej ilości **CPA6** w 0.1 M buforze fosforanowym (pD = 7.20); **p** – wybrane sygnały pochodzące od produktu (protony grupy karbonylowej oraz wybrane protony aromatyczne).



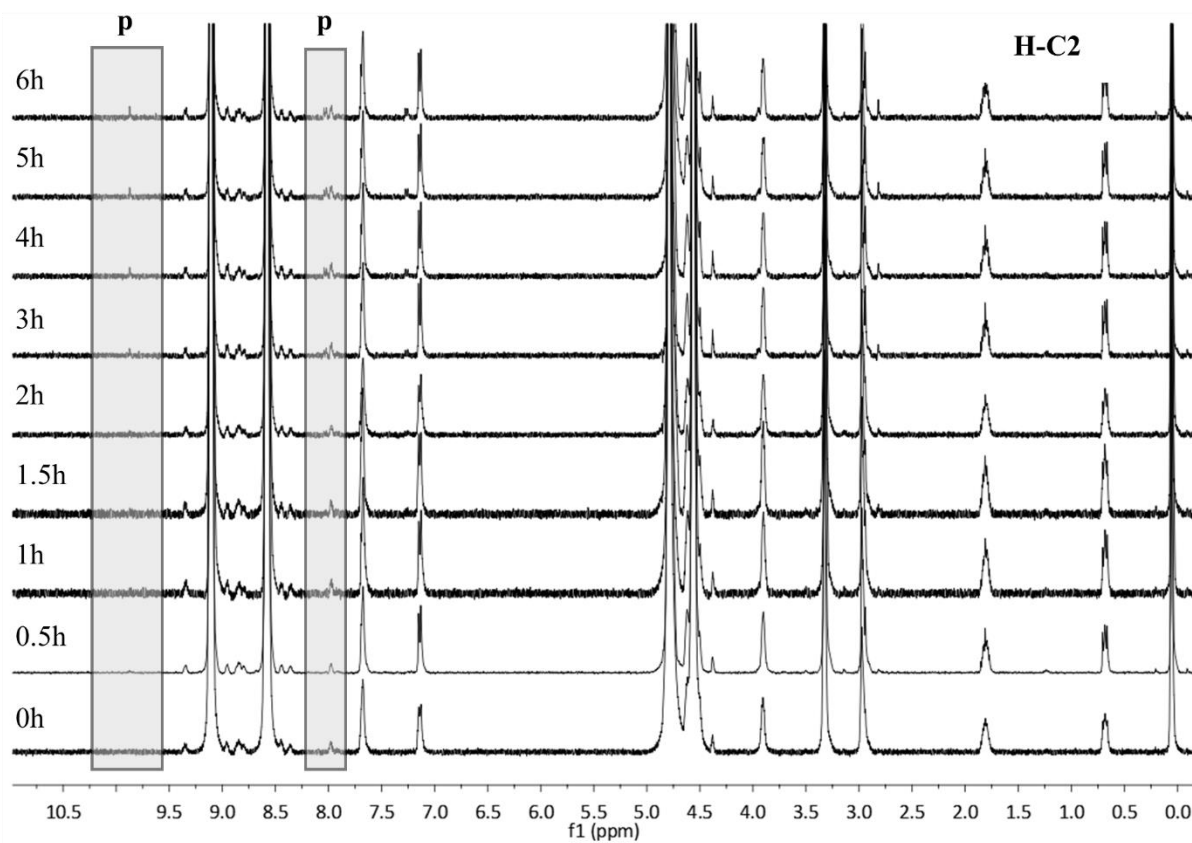
Schemat 124. Widma ^1H NMR zarejestrowane podczas przebiegu reakcji hydrolizy **H-C1** w 0.1 M buforze fosforanowym (pD = 7.20); **p** – wybrane sygnały pochodzące od produktu (protony grupy karbonylowej oraz wybrane protony aromatyczne).



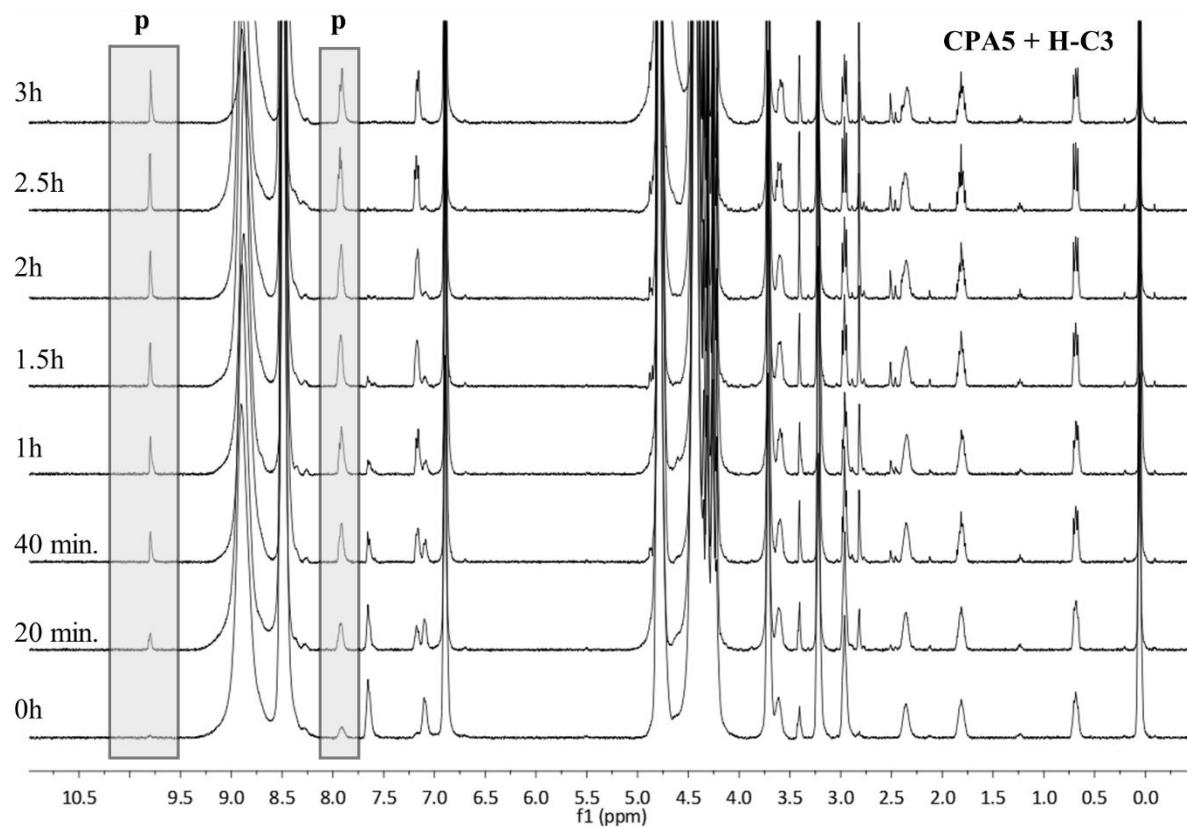
Schemat 125. Widma ^1H NMR zarejestrowane podczas przebiegu reakcji hydrolizy **H-C2** w obecności stechiometrycznej ilości **CPA5** w 0.1 M buforze fosforanowym ($\text{pD} = 7.20$); **p** – wybrane sygnały pochodzące od produktu (protony grupy karbonylowej oraz wybrane protony aromatyczne).



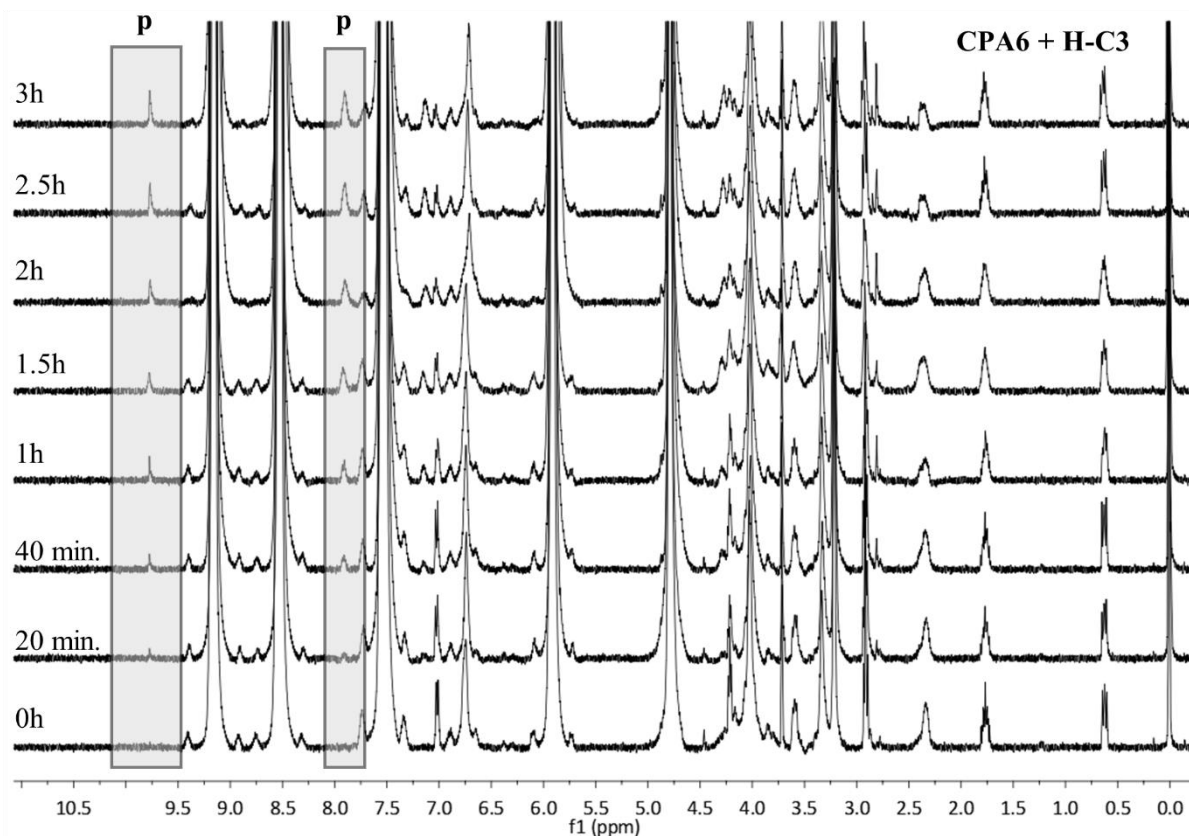
Schemat 126. Widma ^1H NMR zarejestrowane podczas przebiegu reakcji hydrolizy **H-C2** w obecności stechiometrycznej ilości **CPA6** w 0.1 M buforze fosforanowym ($\text{pD} = 7.20$); **p** – wybrane sygnały pochodzące od produktu (protony grupy karbonylowej oraz wybrane protony aromatyczne).



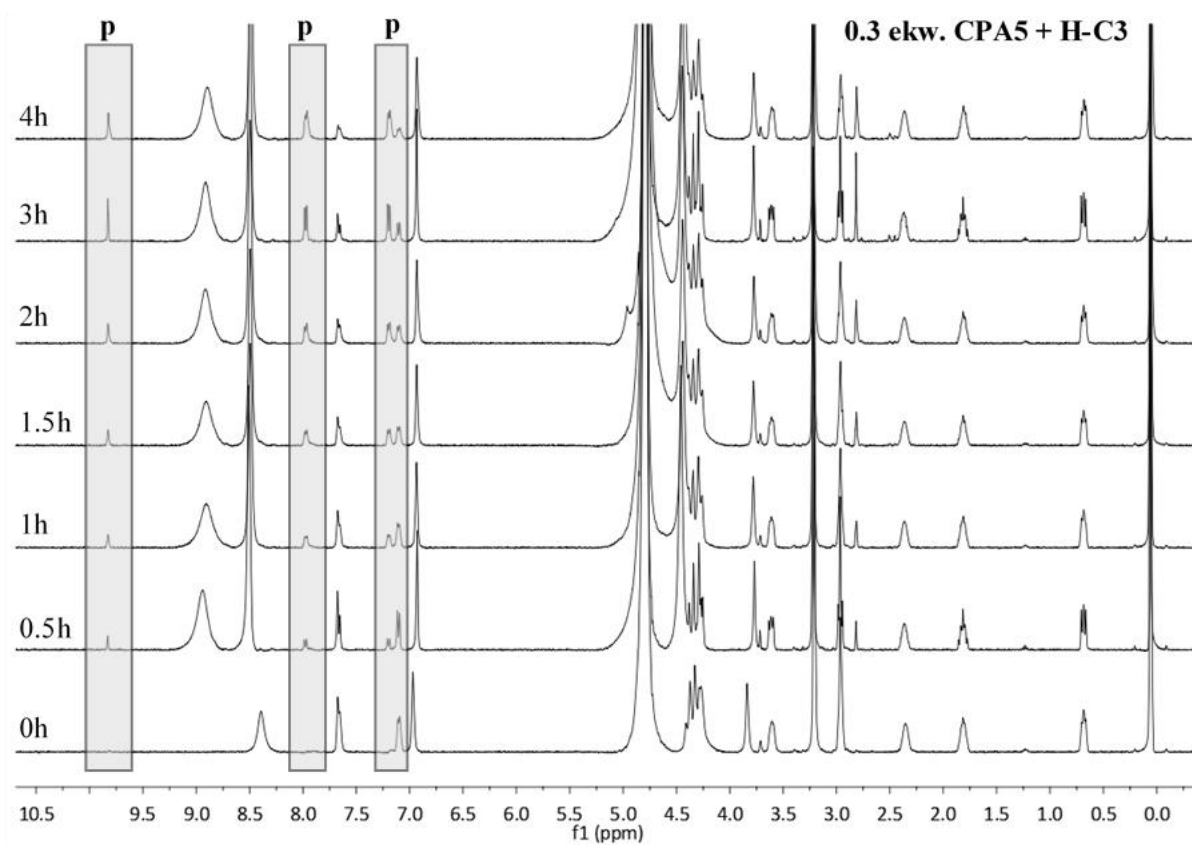
Schemat 127. Widma ^1H NMR zarejestrowane podczas przebiegu reakcji hydrolizy **H-C2** w 0.1 M buforze fosforanowym (pD = 7.20); **p** – wybrane sygnały pochodzące od produktu (protony grupy karbonylowej oraz wybrane protony aromatyczne).



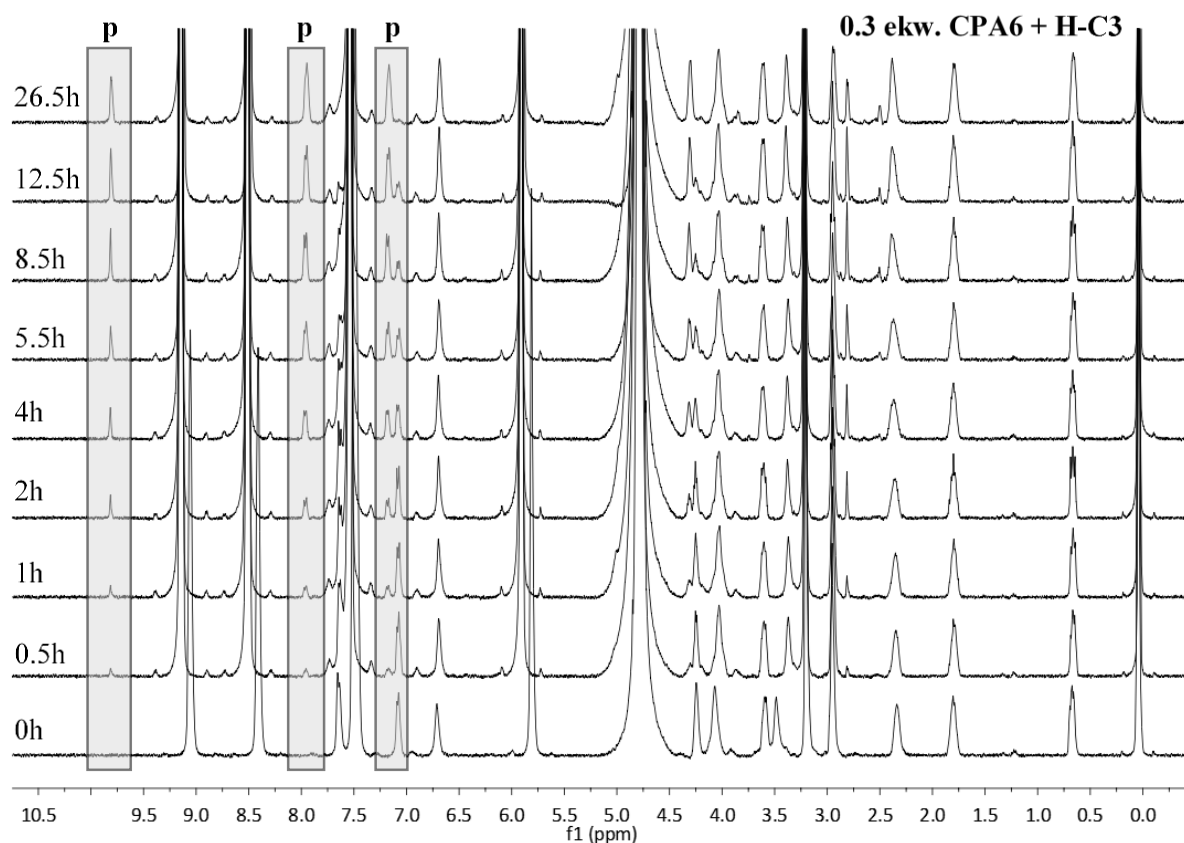
Schemat 128. Widma ^1H NMR zarejestrowane podczas przebiegu reakcji hydrolizy **H-C3** w obecności stechiometrycznej ilości **CPA5** w 0.1 M buforze fosforanowym (pD = 7.20); **p** – wybrane sygnały pochodzące od produktu (protony grupy karbonylowej oraz wybrane protony aromatyczne).



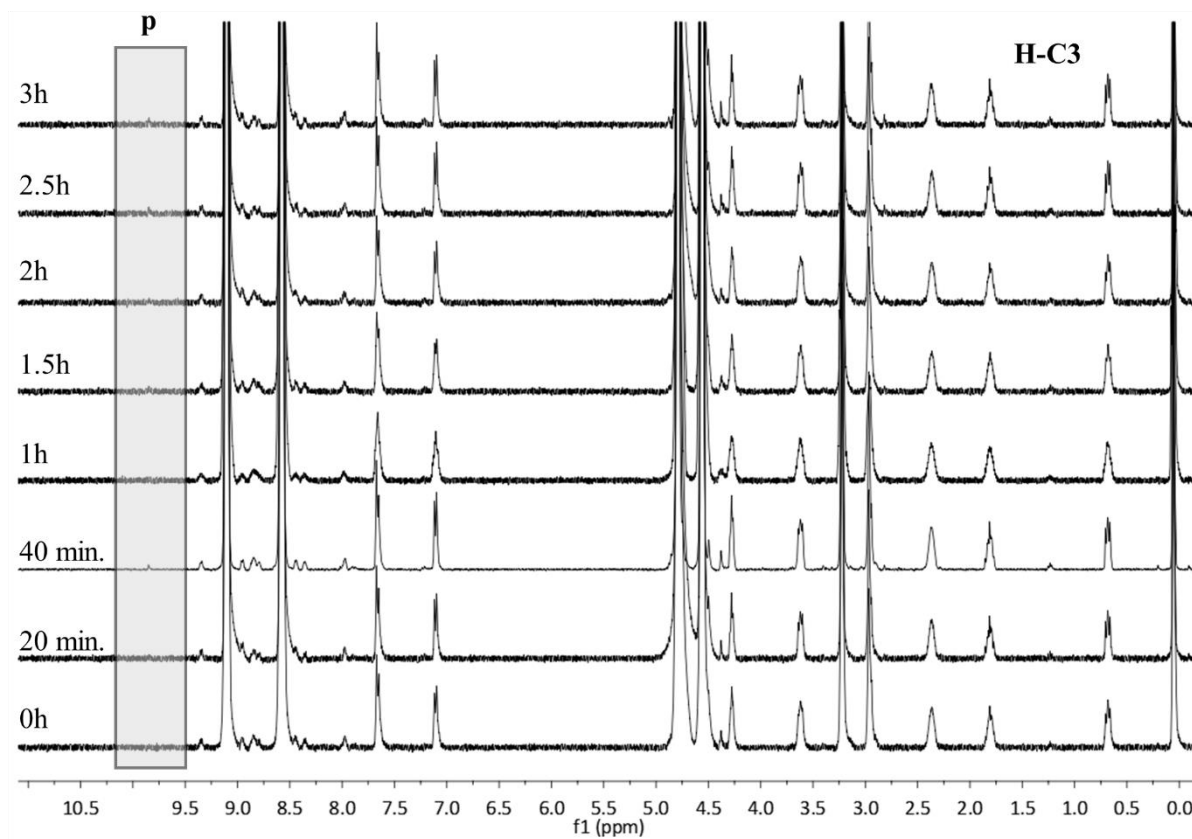
Schemat 129. Widma ^1H NMR zarejestrowane podczas przebiegu reakcji hydrolizy **H-C3** w obecności stechiometrycznej ilości **CPA6** w 0.1 M buforze fosforanowym (pD = 7.20); **p** – wybrane sygnały pochodzące od produktu (protony grupy karbonylowej oraz wybrane protony aromatyczne).



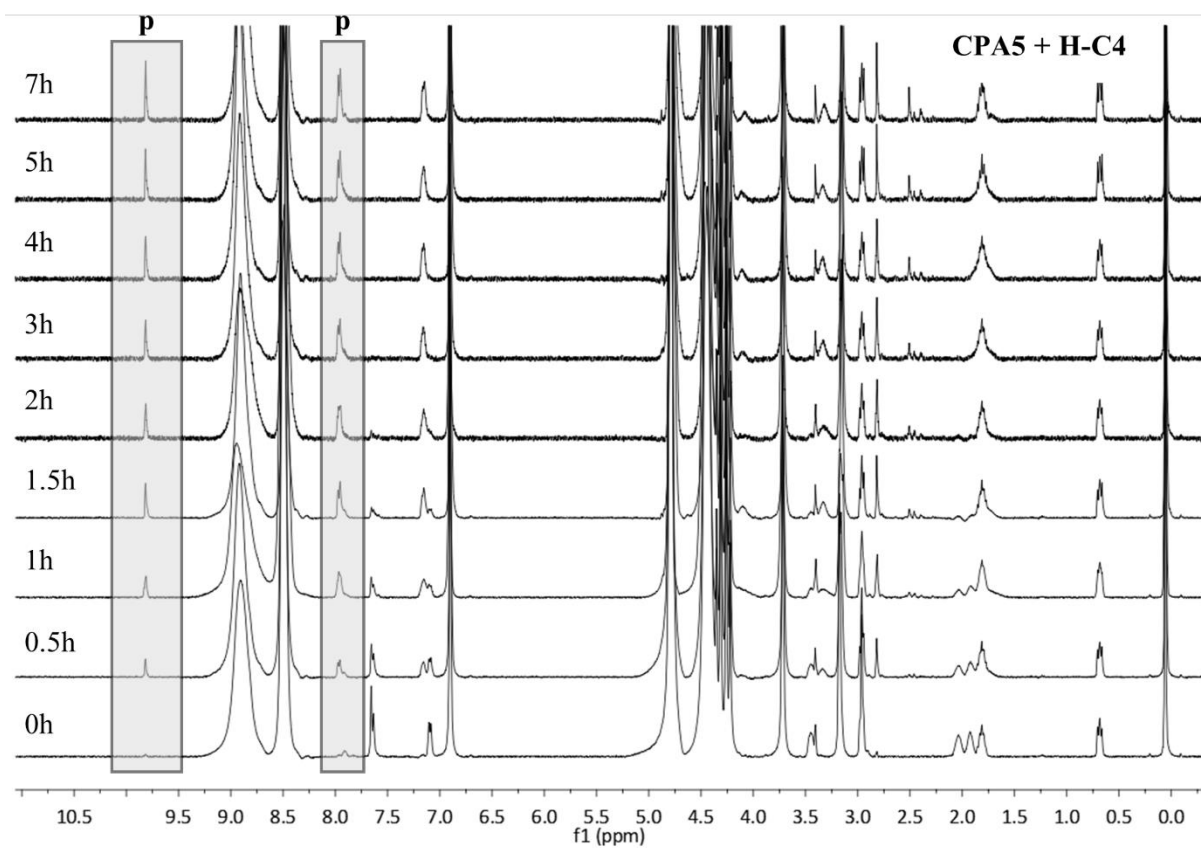
Schemat 130. Widma ^1H NMR zarejestrowane podczas przebiegu reakcji hydrolizy **H-C3** w obecności 30% molowych **CPA5** w 0.1 M buforze fosforanowym (pD = 7.20); **p** – wybrane sygnały pochodzące od produktu (protony grupy karbonylowej oraz protony aromatyczne).



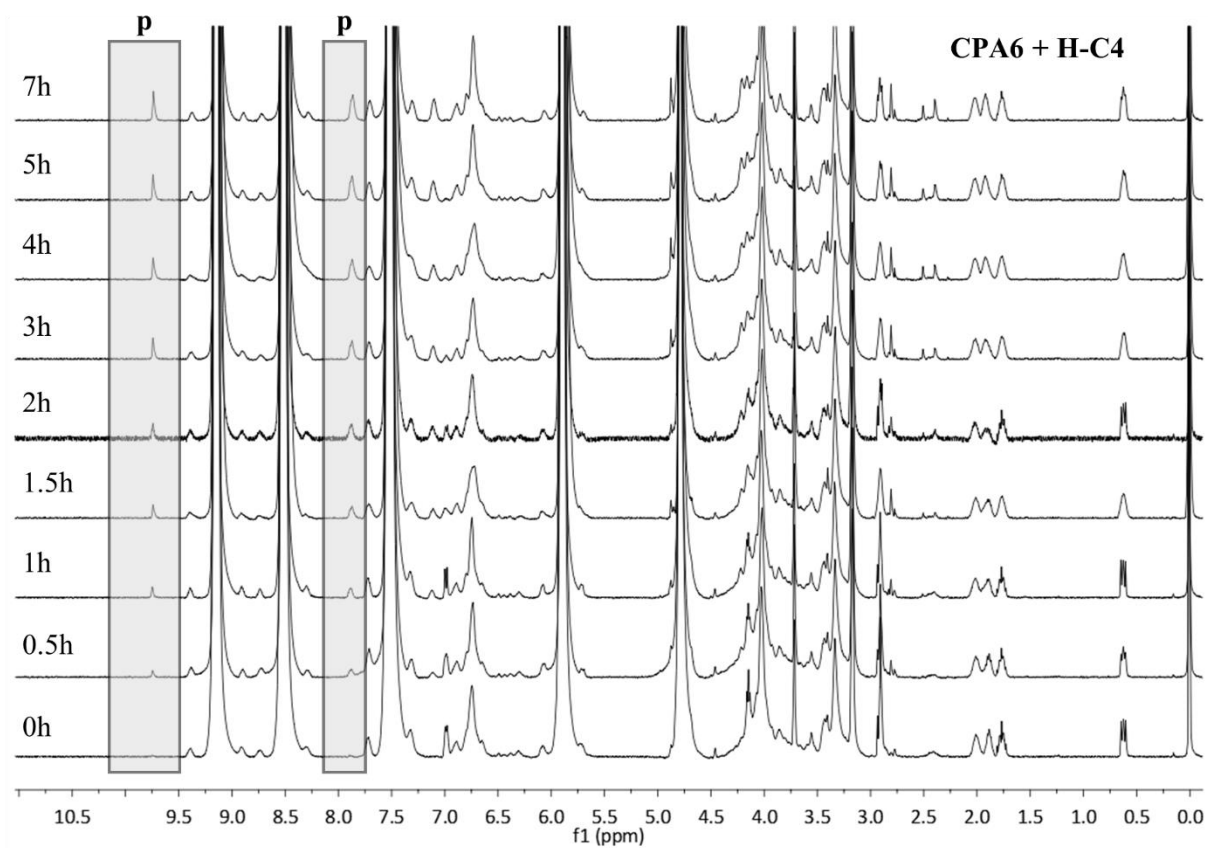
Schemat 131. Widma ^1H NMR zarejestrowane podczas przebiegu reakcji hydrolizy **H-C3** w obecności 30% molowych **CPA6** w 0.1 M buforze fosforanowym (pD = 7.20); **p** – wybrane sygnały pochodzące od produktu (protony grupy karbonylowej oraz protony aromatyczne).



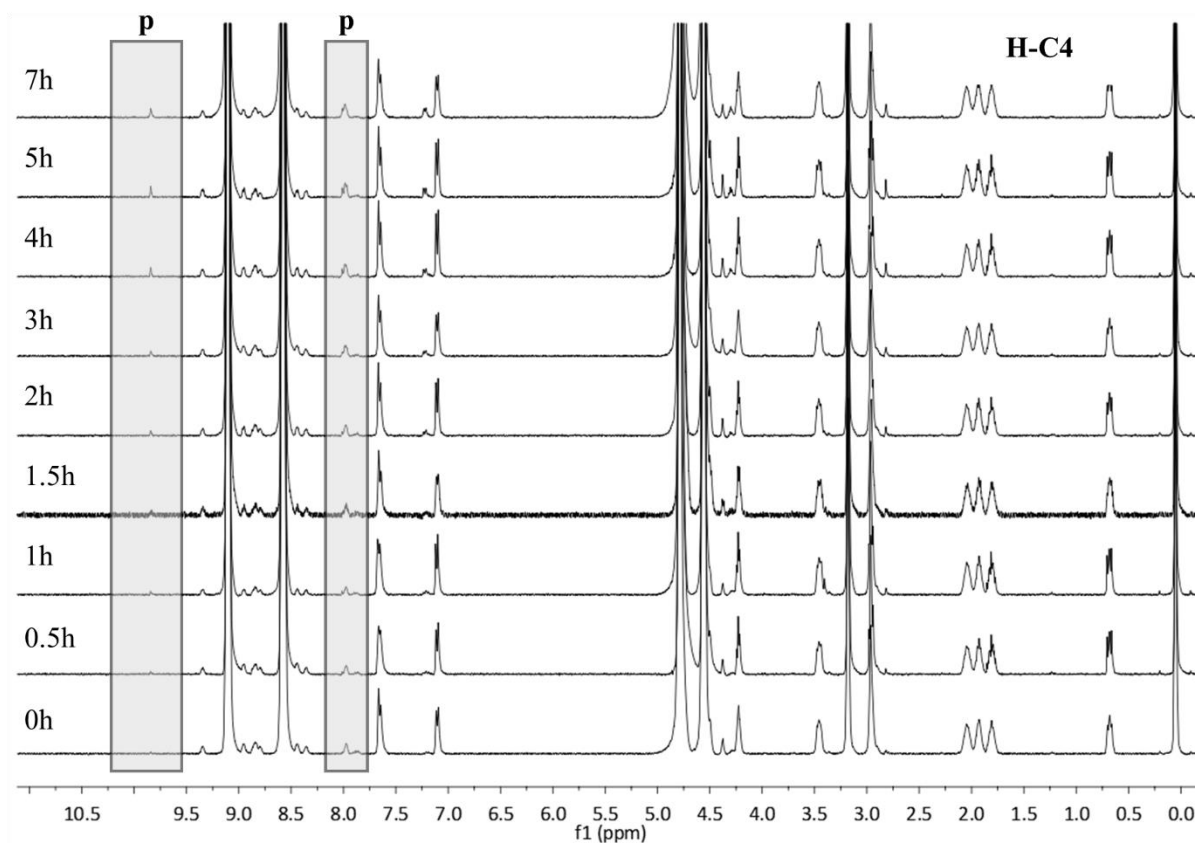
Schemat 132. Widma ^1H NMR zarejestrowane podczas przebiegu reakcji hydrolizy **H-C3** w 0.1 M buforze fosforanowym (pD = 7.20); **p** – wybrane sygnały pochodzące od produktu (protony grupy karbonylowej).



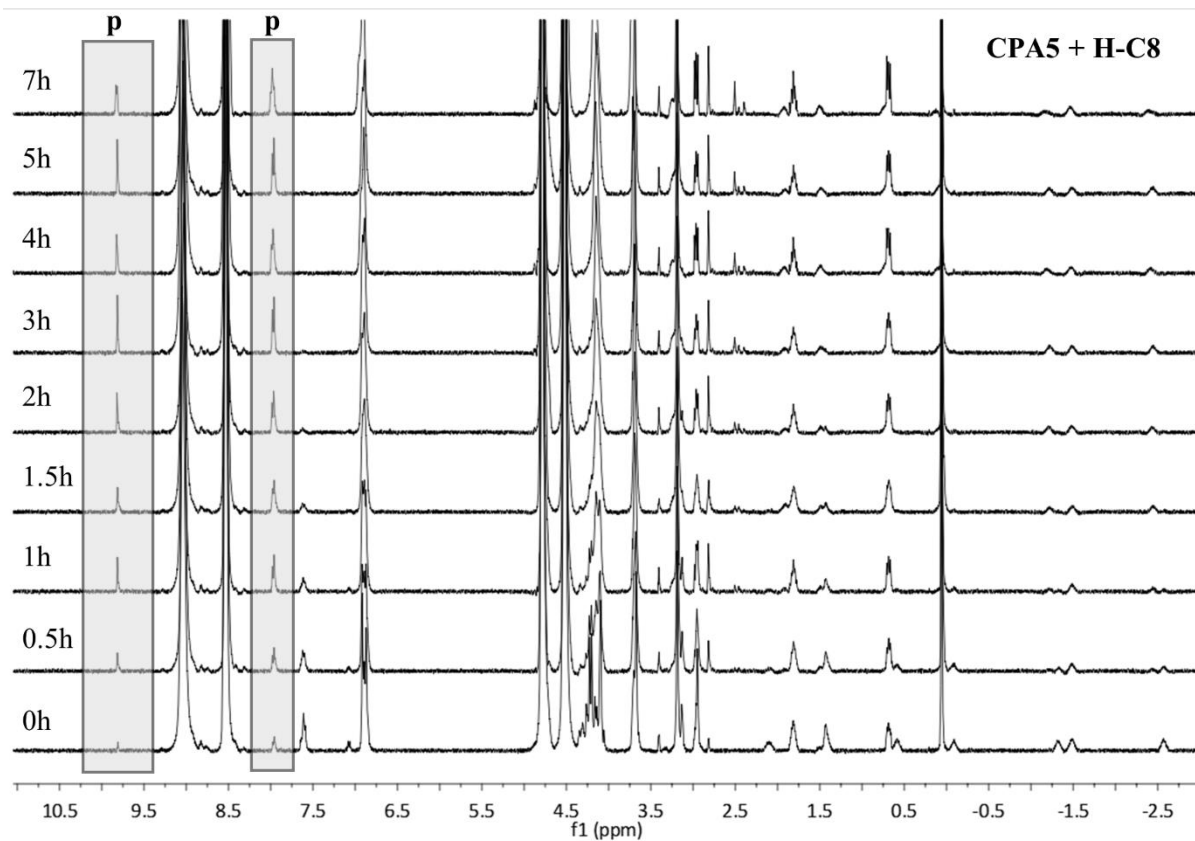
Schemat 133. Widma ^1H NMR zarejestrowane podczas przebiegu reakcji hydrolizy **H-C4** w obecności stechiometrycznej ilości **CPA5** w 0.1 M buforze fosforanowym (pD = 7.20); **p** – wybrane sygnały pochodzące od produktu (protony grupy karbonylowej oraz wybrane protony aromatyczne).



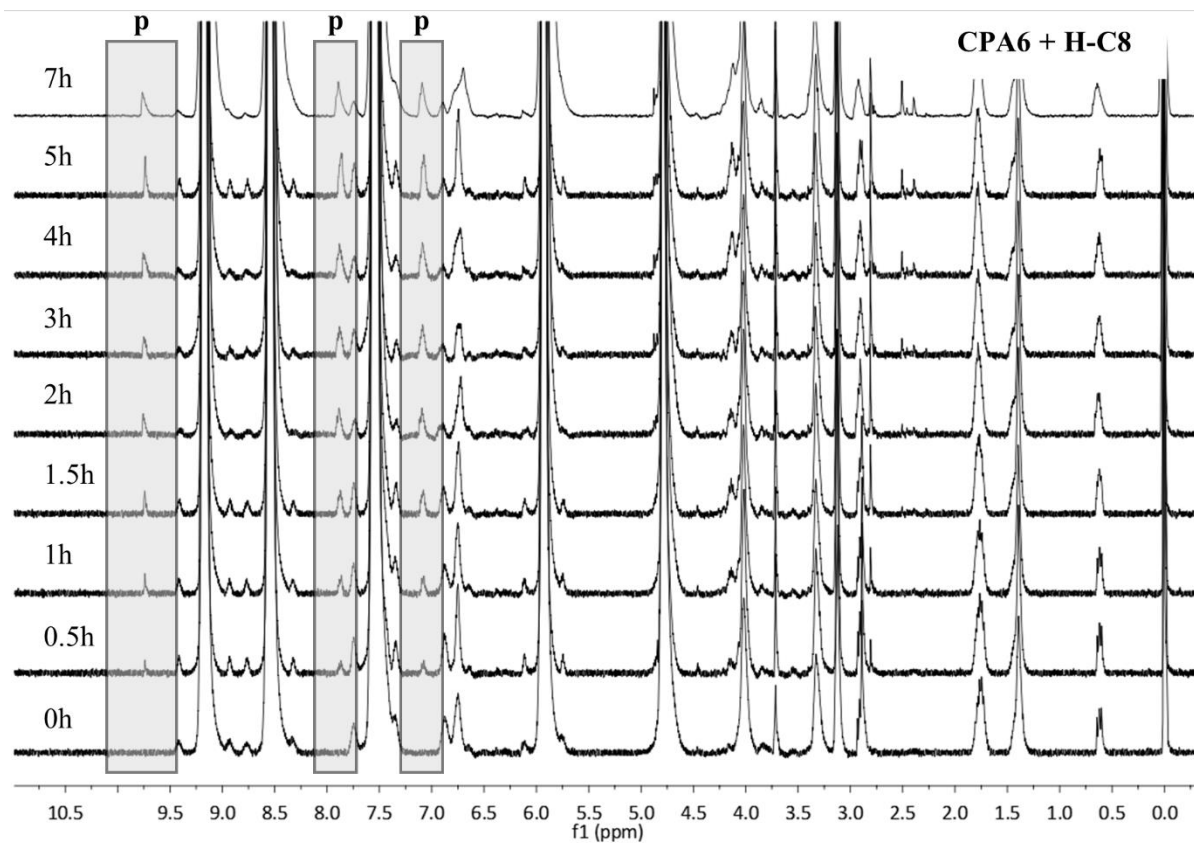
Schemat 134. Widma ^1H NMR zarejestrowane podczas przebiegu reakcji hydrolizy **H-C4** w obecności stechiometrycznej ilości **CPA6** w 0.1 M buforze fosforanowym (pD = 7.20); **p** – wybrane sygnały pochodzące od produktu (protony grupy karbonylowej oraz wybrane protony aromatyczne).



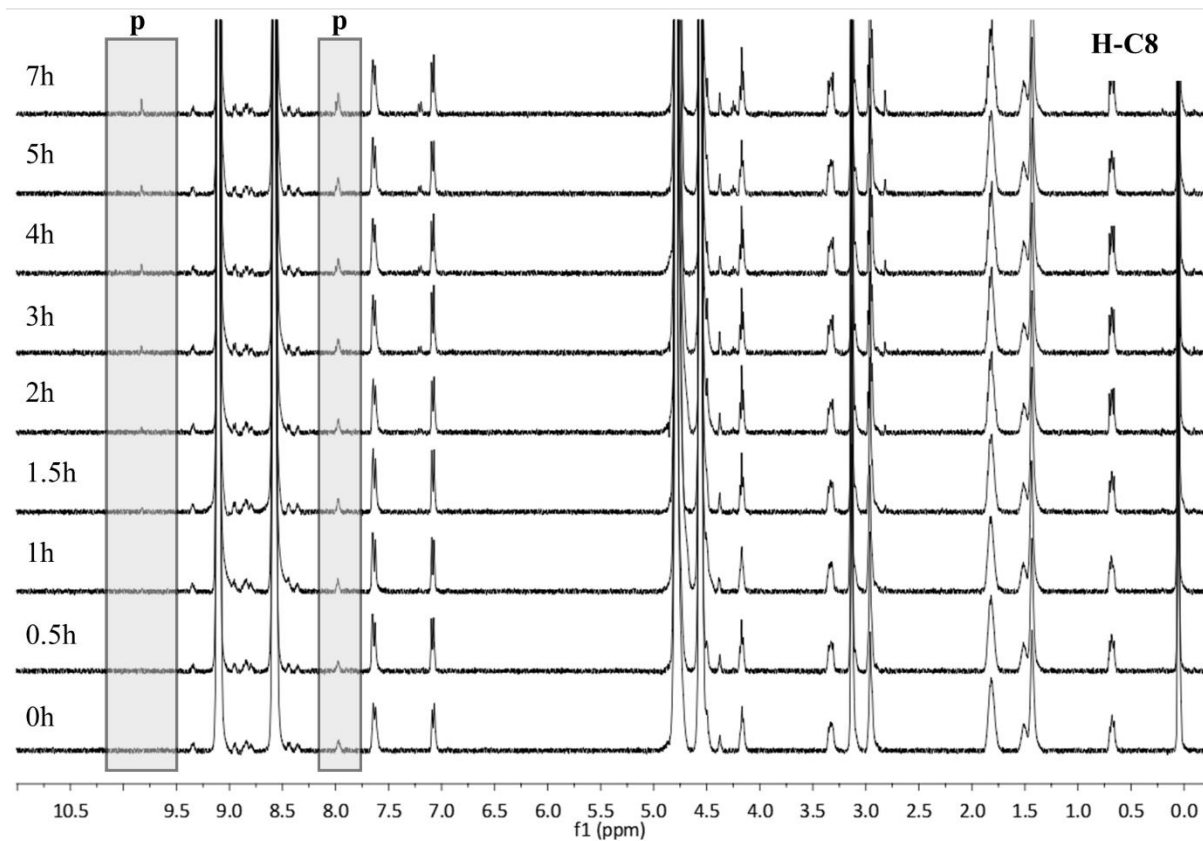
Schemat 135. Widma ^1H NMR zarejestrowane podczas przebiegu reakcji hydrolizy **H-C4** w 0.1 M buforze fosforanowym ($\text{pD} = 7.20$); **p** – wybrane sygnały pochodzące od produktu (protony grupy karbonylowej oraz wybrane protony aromatyczne).



Schemat 136. Widma ^1H NMR zarejestrowane podczas przebiegu reakcji hydrolizy **H-C8** w obecności stechiometrycznej ilości **CPA5** w 0.1 M buforze fosforanowym (pD = 7.20); **p** – wybrane sygnały pochodzące od produktu (protony grupy karbonylowej oraz wybrane protony aromatyczne).



Schemat 137. Widma ^1H NMR zarejestrowane podczas przebiegu reakcji hydrolizy **H-C8** w obecności stechiometrycznej ilości **CPA6** w 0.1 M buforze fosforanowym (pD = 7.20); **p** – wybrane sygnały pochodzące od produktu (protony grupy karbonylowej oraz protony aromatyczne).



Schemat 138. Widma ^1H NMR zarejestrowane podczas przebiegu reakcji hydrolizy **H-C8** w 0.1 M buforze fosforanowym (pD = 7.20); **p** – wybrane sygnały pochodzące od produktu (protony grupy karbonylowej oraz wybrane protony aromatyczne).

Analiza kinetyki reakcji

Przebieg reakcji monitorowano za pomocą spektroskopii ^1H NMR. Rejestrowano widma w ściśle określonych odstępach czasu od rozpoczęcia reakcji. Stężenia substratu i produktu w czasie trwania reakcji obliczano na podstawie stosunku całek sygnałów pochodzących od substratu lub produktu względem sygnałów wzorca wewnętrznego.

Omawiana reakcja hydrolizy hydrazonu przebiega według równania przedstawionego w poprzednim rozdziale (Schemat 39). Woda w tej reakcji pełni rolę rozpuszczalnika i reagenta. Ze względu na występowanie wody w dużym nadmiarze można przyjąć, że jej stężenie jest stałe a równanie kinetyczne sprowadza się do równania charakterystycznego dla reakcji I-rzędu:

$$v = \frac{\partial C_H}{\partial t} = -k' C_H \quad (2)$$

gdzie

$$k' = k C_w \quad (3)$$

Po rozdzieleniu zmiennych i scałkowaniu, równanie (2) przyjmuje postać:

$$\ln C_H = -k' t + \ln C_{0H} \quad (4)$$

gdzie

C_H – stężenie hydrazonu / M

C_{0H} – stężenie początkowe hydrazonu / M

C_w – stężenie wody / M

k – stała szybkości reakcji II-rzędu / $\text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$

k' – stała szybkości reakcji pseudo I-rzędu / s^{-1}

t – czas / s

Korzystając z metody najmniejszych kwadratów wyznaczono wartości stałych szybkości reakcji i wynoszą one:

Katalizator		Substraty				
		H-C8	H-C4	H-C3	H-C2	H-C1
brak	$k \times 10^6 / s^{-1}$	5.97	6.37	5.39	4.92	1.61
	R^2	0.9741	0.9755	0.9754	0.9691	0.9883
1 ekw. CPA5	$k \times 10^6 / s^{-1}$	171.03	200.04	231.49	97.80	2.64
	R^2	0.9975	0.9562	0.9743	0.9817	0.9925
1 ekw. CPA6	$k \times 10^6 / s^{-1}$	87.62	78.13	85.26	117.15	17.61
	R^2	0.9903	0.9914	0.9734	0.9884	0.9931
0.3 ekw. CPA5	$k \times 10^6 / s^{-1}$	-	-	93.61	-	-
	R^2	-	-	0.9916	-	-
0.3 ekw. CPA6	$k \times 10^6 / s^{-1}$	-	-	41.11	-	-
	R^2	-	-	0.9913	-	-

Tabela 5. Obliczone wartości stałych szybkości reakcji oraz współczynniki R^2 dla reakcji hydrolizy **H-Cn** prowadzonej w obecności **CPA5**, **CPA6** bądź bez udziału katalizatora.

Znając wartości stałych szybkości reakcji obliczono współczynniki przyspieszenia (α) korzystając z zależności:

$$\alpha = \frac{k_k}{k_{nk}} \quad (5)$$

gdzie

α – współczynnik przyspieszenia

k_k – stała szybkości reakcji katalizowanej /s⁻¹

k_{nk} – stała szybkości reakcji bez udziału katalizatora /s⁻¹

Ich wartości zestawiono w poniższej tabeli:

Katalizator	Substraty				
	H-C8	H-C4	H-C3	H-C2	H-C1
1 ekw. CPA5	28.96	31.39	42.93	19.94	1.64
1 ekw. CPA6	14.84	12.26	15.81	23.88	10.95
0.3 ekw. CPA5	-	-	17.14	-	-
0.3 ekw. CPA6	-	-	7.53	-	-

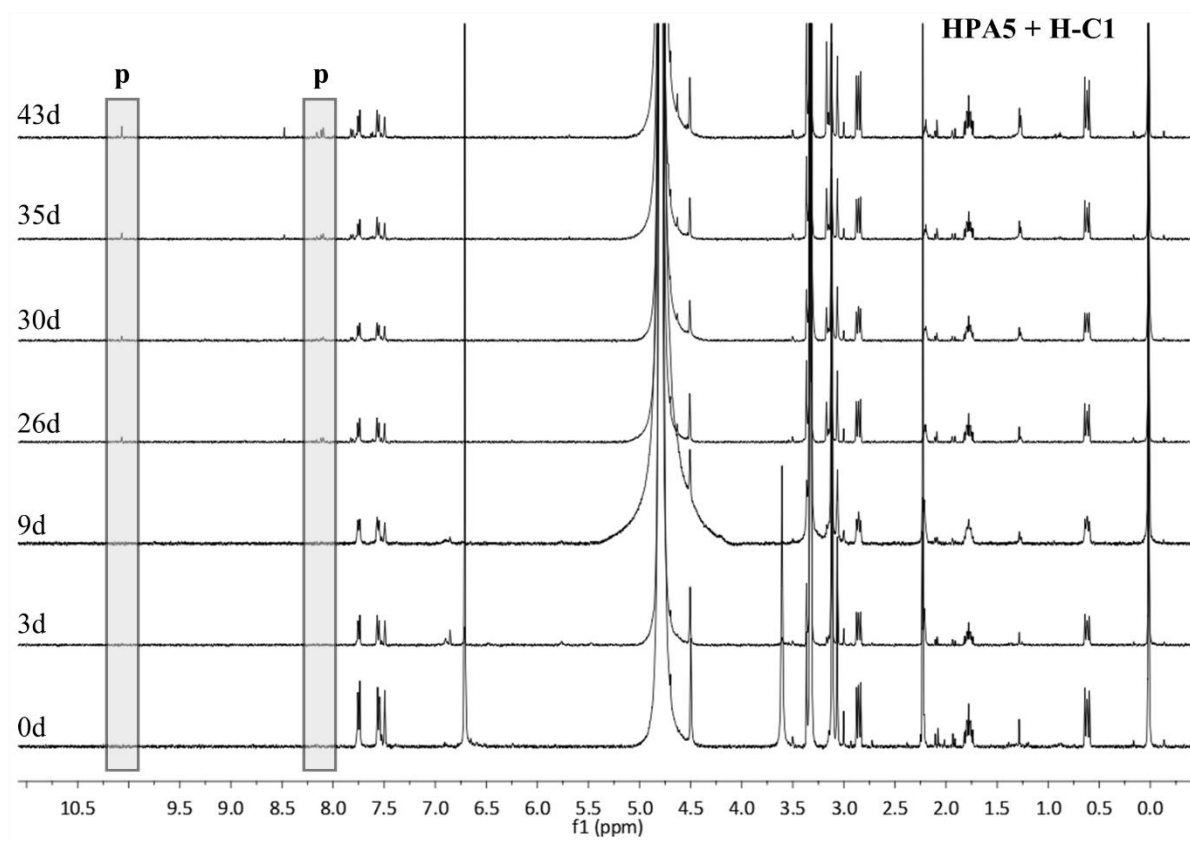
Tabela 6. Obliczone współczynniki przyspieszenia α reakcji hydrolizy **H-C n** prowadzonej w obecności **CPA5** lub **CPA6**.

4.2.5 Badanie zdolności katalitycznej hydroksylowanego pillar[5]arenu

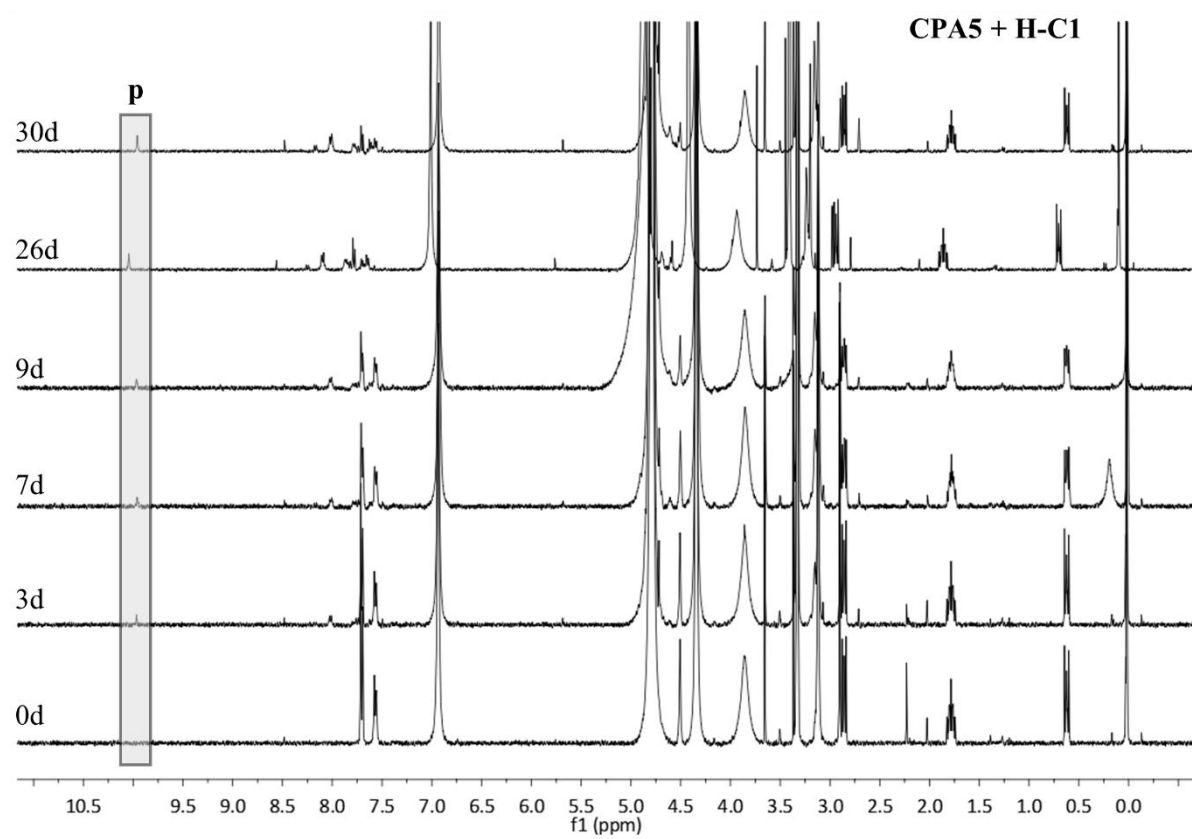
Opis eksperymentu

Do sporządzenia roztworów użyto mieszaniny (1:1 obj.) metanolu- d_4 i 0.1 M buforu fosforanowego ($KH_2PO_4/NaOH$) o $pD = 7.20$ przygotowanego w D_2O . **CPA5** używano w postaci soli sodowej.

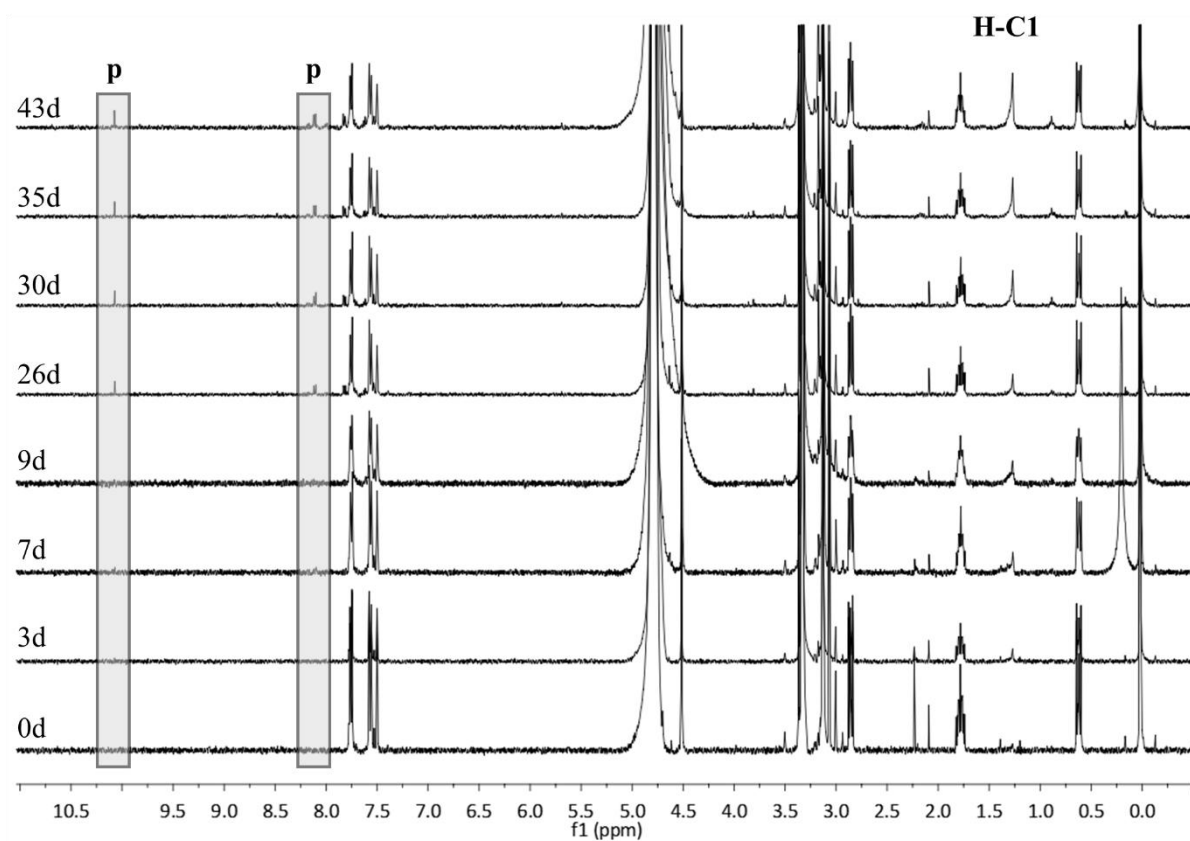
Do próbki NMR dodano 3 mM roztworu **HPA5** (200 μl), 4 mM roztworu hydrazonu **H-C n** (150 μl) oraz 4 mM roztworu DSS (150 μl) w roli wzorca wewnętrznego. Następnie dodano 0.82 μl 20% roztworu deuterowanego formaldehydu w D_2O . Analogicznie przygotowano eksperyment z **CPA5** a także eksperyment kontrolny w którym, zamiast roztworu pillar[n]arenu, użyto buforu. Sporządzone mieszaniny reakcyjne utrzymywano w temperaturze pokojowej przez cały czas prowadzenia reakcji. Rejestrowano widma 1H NMR w różnych odstępach czasu od rozpoczęcia reakcji.

Zarejestrowane widma ^1H NMR

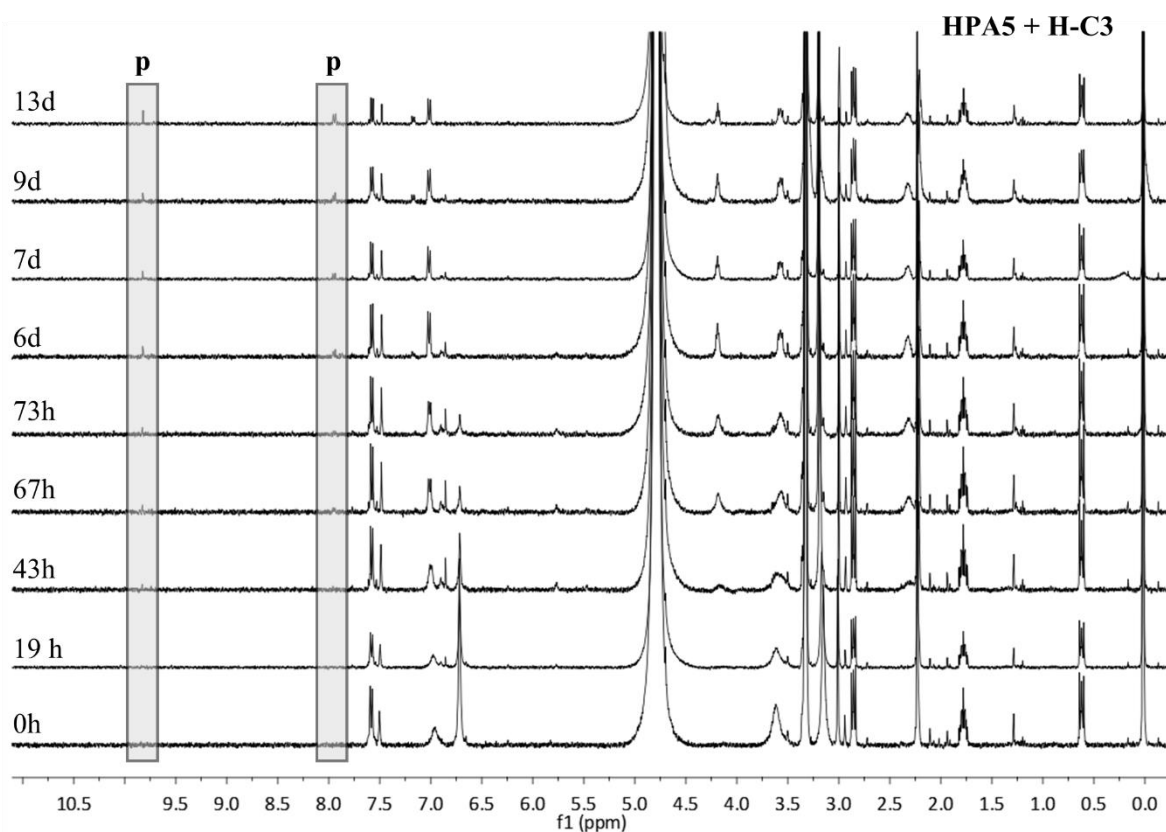
Schemat 139. Widma ^1H NMR zarejestrowane podczas przebiegu reakcji hydrolizy **H-C1** w obecności stechiometrycznej ilości **HPA5** w mieszaninie (1:1 obj.) metanolu- d_4 i 0.1 M buforu fosforanowego (pD = 7.20); **p** – wybrane sygnały pochodzące od produktu (protony grupy karbonylowej oraz wybrane protony aromatyczne).



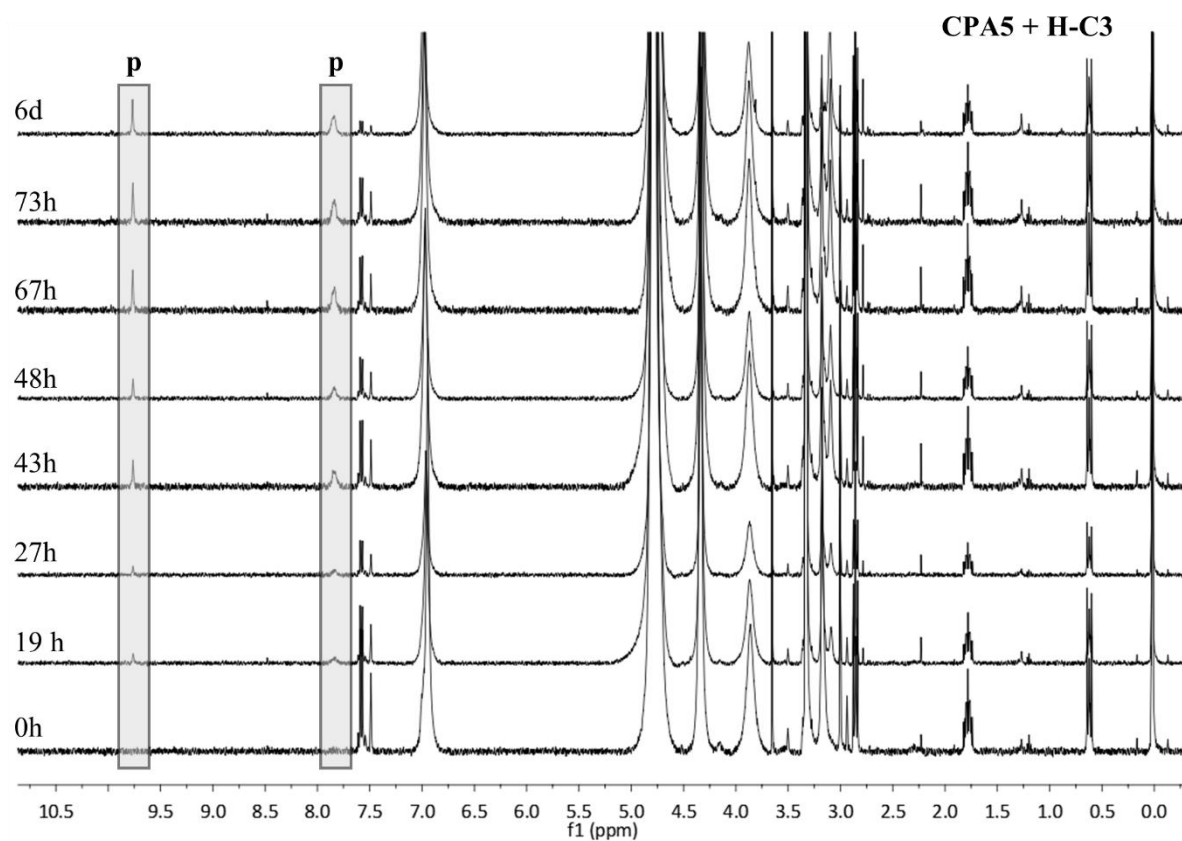
Schemat 140. Widma ^1H NMR zarejestrowane podczas przebiegu reakcji hydrolizy **H-C1** w obecności stechiometrycznej ilości **CPA5** w mieszaninie (1:1 obj.) metanolu- d_4 i 0.1 M buforu fosforanowego ($\text{pD} = 7.20$); **p** – wybrane sygnały pochodzące od produktu (protony grupy karbonylowej).



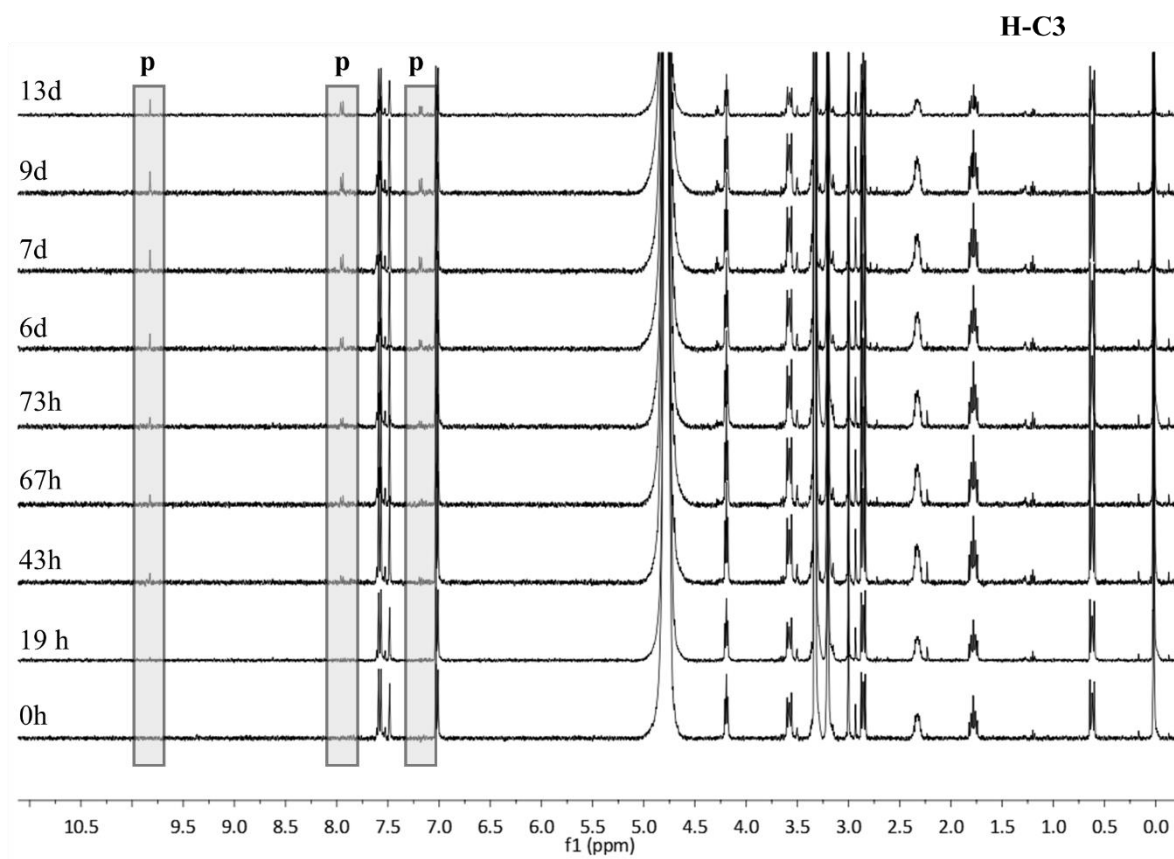
Schemat 141. Widma ^1H NMR zarejestrowane podczas przebiegu reakcji hydrolizy **H-C1** w mieszaninie (1:1 obj.) metanolu- d_4 i 0.1 M buforu fosforanowego (pD = 7.20); **p** – wybrane sygnały pochodzące od produktu (protony grupy karbonylowej oraz wybrane protony aromatyczne).



Schemat 142. Widma ^1H NMR zarejestrowane podczas przebiegu reakcji hydrolizy **H-C3** w obecności stechiometrycznej ilości **HPA5** w mieszaninie (1:1 obj.) metanolu- d_4 i 0.1 M buforu fosforanowego ($\text{pD} = 7.20$); **p** – wybrane sygnały pochodzące od produktu (protony grupy karbonylowej oraz wybrane protony aromatyczne).



Schemat 143. Widma ^1H NMR zarejestrowane podczas przebiegu reakcji hydrolizy **H-C3** w obecności stechiometrycznej ilości **CPA5** w mieszaninie (1:1 obj.) metanolu- d_4 i 0.1 M buforu fosforanowego (pD = 7.20); **p** – wybrane sygnały pochodzące od produktu (protony grupy karbonylowej oraz wybrane protony aromatyczne).



Schemat 144. Widma ^1H NMR zarejestrowane podczas przebiegu reakcji hydrolizy **H-C3** w mieszaninie (1:1 obj.) metanolu- d_4 i 0.1 M buforu fosforanowego (pD = 7.20); **p** – wybrane sygnały pochodzące od produktu (protony grupy karbonylowej oraz protony aromatyczne).

Analiza kinetyki reakcji

Metodyka zastosowana do analizy kinetyki reakcji hydrolizy wybranych pochodnych hydrazonu została szczegółowo omówiona w podrozdziale 4.2.4.

Wyznaczone stałe szybkości reakcji k dla omawianego eksperymentu przyjmują wartości:

Katalizator	Substraty		
	H-C3	H-C1	
brak	k / s^{-1}	1.58×10^{-7}	4.28×10^{-8}
	R^2	0.9418	0.9830
HPA5	k / s^{-1}	3.14×10^{-7}	5.38×10^{-8}
	R^2	0.9555	0.9990
CPA5	k / s^{-1}	4.26×10^{-6}	4.34×10^{-7}
	R^2	0.9830	0.9940

Tabela 7. Obliczone wartości stałych szybkości reakcji oraz współczynniki R^2 dla reakcji hydrolizy **H-C1** oraz **H-C3** prowadzonej w obecności stechiometrycznej ilości **HPA5**, **CPA5** bądź bez udziału katalizatora.

Wartości współczynników przyspieszenia wynoszą:

Katalizator	Substraty	
	H-C3	H-C1
HPA5	1.99	1.26
CPA5	27.40	10.14

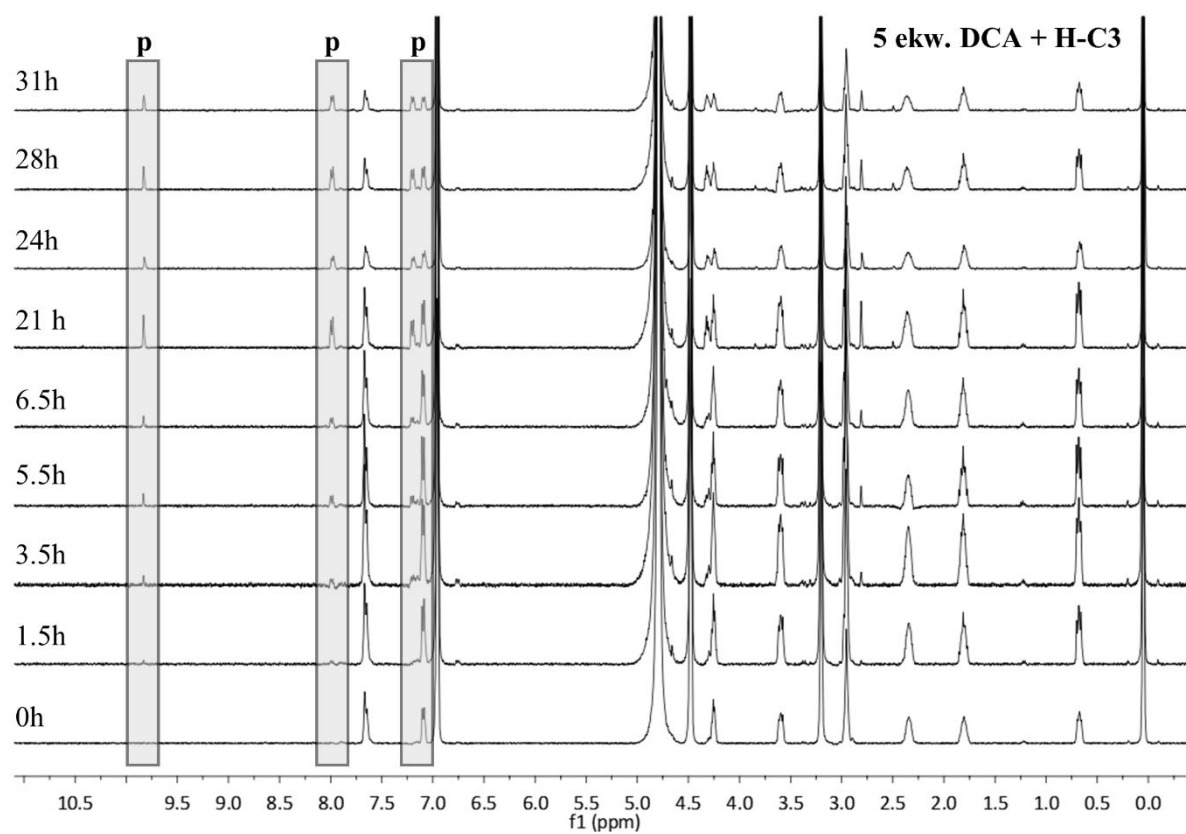
Tabela 8. Obliczone współczynniki przyspieszenia α reakcji hydrolizy **H-C1** oraz **H-C3** prowadzonej w obecności stechiometrycznej ilości **HPA5** lub **CPA5**.

4.2.6 Badanie zdolności katalitycznej kwasu 1,4-fenyleneodioksyoctowego

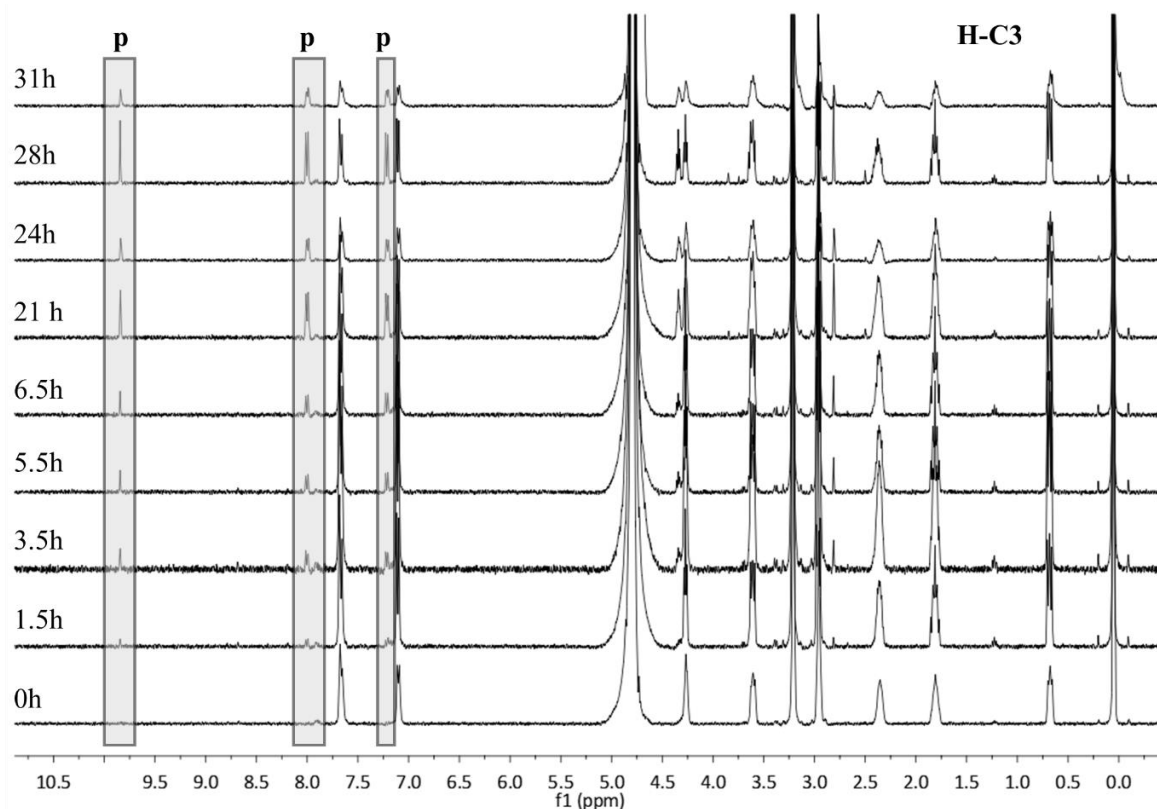
Opis eksperymentu

Do sporządzenia roztworów użyto świeżo przygotowanego w D_2O 0.1 M buforu fosforanowego ($KH_2PO_4/NaOH$) o $pD = 7.20$.

Do próbówki NMR dodano 0.05 M roztworu **DCA** (150 μl), 0.01 M roztworu hydrazonu **H-C3** (150 μl) oraz 0.01 M roztworu **DSS** (150 μl) w roli wzorca wewnętrznego. Następnie dodano 2.05 μl 20% roztworu deuterowanego formaldehydu w D_2O . Analogicznie przygotowano eksperyment kontrolny, w którym zamiast roztworu **DCA**, użyto buforu. Sporządzone mieszaniny reakcyjne utrzymywano w temperaturze pokojowej przez cały czas prowadzenia reakcji. Rejestrowano widma 1H NMR w różnych odstępach czasu od rozpoczęcia reakcji.

Zarejestrowane widma ^1H NMR

Schemat 145. Widma ^1H NMR zarejestrowane podczas przebiegu reakcji hydrolizy **H-C3** w obecności 5-krotnego nadmiaru **DCA** w 0.1 M buforze fosforanowym (pD = 7.20); **p** – wybrane sygnały pochodzące od produktu (protony grupy karbonylowej oraz protony aromatyczne).



Schemat 146. Widma ^1H NMR zarejestrowane podczas przebiegu reakcji hydrolizy **H-C3** w 0.1 M buforze fosforanowym (pD = 7.20); **p** – wybrane sygnały pochodzące od produktu (protony grupy karbonylowej oraz protony aromatyczne).

Analiza kinetyki reakcji

Metodyka zastosowana do analizy kinetyki reakcji hydrolizy wybranych pochodnych hydrazonu została szczegółowo omówiona w podrozdziale 4.2.4.

Wyznaczone stałe szybkości reakcji k dla omawianego eksperymentu przyjmują wartości:

Katalizator	Substrat	
	H-C3	
brak	$k \times 10^6 / \text{s}^{-1}$	5.22
	R^2	0.998
DCA	$k \times 10^6 / \text{s}^{-1}$	5.96
	R^2	0.999

Tabela 9. Obliczone wartości stałych szybkości reakcji oraz współczynniki R^2 dla reakcji hydrolizy **H-C3** prowadzonej w obecności **DCA** bądź bez udziału katalizatora.

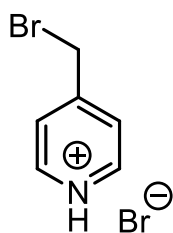
Obliczony współczynnik przyspieszenia dla tej reakcji wynosi $\alpha = 1.14$.

4.3 Pillar[*n*]pirydyny

4.3.1 Synteza i charakterystyka otrzymanych związków

Synteza bromowodorku 4-bromometylopirydyniowego – prekursora pillar[*n*]pirydyn (*n* = 4,6)

Reakcję przeprowadzono korzystając z procedury opisanej w literaturze^[175]. W kolbie o pojemności 500 ml sporządzono roztwór 4-hydroksymetylopirydyny (11.46 g, 105 mmol) w 48% wodnym roztworze HBr (130 ml). Tak sporządzoną mieszaninę reakcyjną utrzymywano w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez 24 h. Reakcję przerwano poprzez odparowanie roztworu HBr pod zmniejszonym ciśnieniem. Następnie do kolby dodano schłodzonego etanolu. Powstały osad odsączono pod zmniejszonym ciśnieniem, przepłukano schłodzonym etanolem i wysuszono. Otrzymano 16.26 g (64.3 mmol) produktu w postaci białego proszku. Wydajność reakcji 61%.



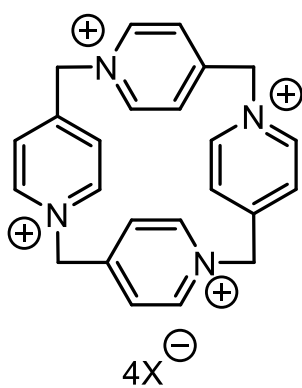
¹H NMR (400 MHz, D₂O): δ 8.81 (d, *J*=5.2Hz, 2H), 8.19 (d, *J*=5.2Hz, 2H), 4.83 (s, 2H).

Synteza pillar[4]pirydyny

W kolbie o pojemności 250 ml sporządzono zawiesinę bromowodorku 4-bromometylopirydyniowego (2.53 g, 10 mmol) w 100 ml gorącego acetonitrylu. Następnie dodano NaHCO₃ (0.92 g, 11 mol). Po upływie 1h do zawartości kolby dodano NH₄PF₆ (1.63 g, 10 mmol). Tak sporządzoną mieszaninę reakcyjną mieszano w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez 48 h. Po tym czasie mieszaninę ochłodzono do temperatury pokojowej a wytrącony ceglasto-czerwony osad odsączono i wysuszono. Do 100 mg surowego produktu dodano 3 ml 1 M roztworu KBr. Mieszaninę podgrzano i utrzymywano w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną do całkowitego rozpuszczenia osadu. Otrzymany brązowy roztwór powoli ochłodzono do temperatury pokojowej. Wytrącony biały osad odsączono i rekrytalizowano z wody w celu otrzymania P[4]P·(PF₆)₄. Z przesączu odparowano wodę pod zmniejszonym ciśnieniem a powstały osad rekrytalizowano z 1 M wodnego roztworu KI. W wyniku powolnego ochłodzenia mieszaniny do temperatury pokojowej wytrącił się pomarańczowy osad. Osad ten

odsączone a następnie przekrystalizowano z wody w celu otrzymania **P[4]P·(I)**₄. Całkowita wydajność otrzymywania pillar[4]pirydyny (**P[4]P**) tą metodą wynosiła 40%.

W celu wymiany przeciwnionów, **P[4]P·(PF₆)₄** rozpuszczono w gorącej wodzie i dodano nasyconego wodnego roztworu NaNTf₂ o tej samej temperaturze. Zawartość kolby ochłodzono do temperatury pokojowej. Wytrącony biały osad **P[4]P·(NTf₂)₄** odsączone, przemyto wodą i wysuszono. Następnie, wysuszony osad **P[4]P·(NTf₂)₄** rozpuszczono w acetonitrylu. Do roztworu dodano stężonego kwasu solnego. Powstały biały osad **P[4]P·(Cl)**₄ odsączone, przemyto za pomocą acetonitrylu i wysuszono.

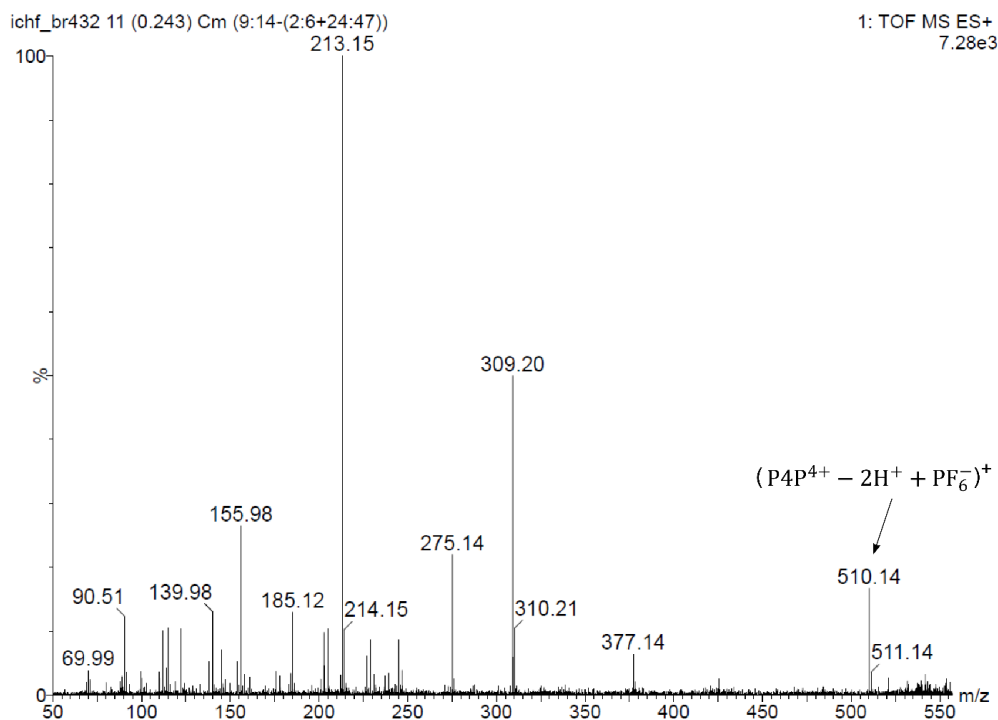


X = PF₆ lub Cl

¹H NMR (400 MHz, D₂O, P[4]P·(Cl)₄): δ 9.15 (d, *J* = 6.4 Hz, 8H), 8.34 (d, *J* = 6.4 Hz, 8H), 6.18 (s, 8H).

¹H NMR (400 MHz, 1M Na₂SO₄ w D₂O, P[4]P·(PF₆)₄): δ 9.25 (d, *J* = 6.6 Hz, 8H), 8.45 (d, *J* = 6.6 Hz, 8H), 6.23 (s, 8H).

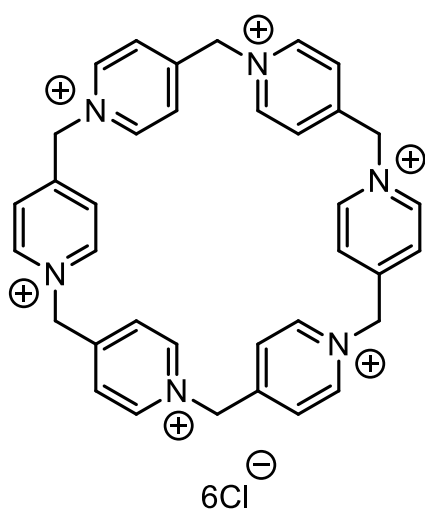
¹³C NMR (100 MHz, 1M Na₂SO₄ w D₂O, P[4]P·(PF₆)₄): δ 153.0, 146.0, 130.2, 62.5.



Schemat 147. Wysokorozdzielcze widmo ESI – MS m/z dla **P[4]P·(PF₆)₄**.

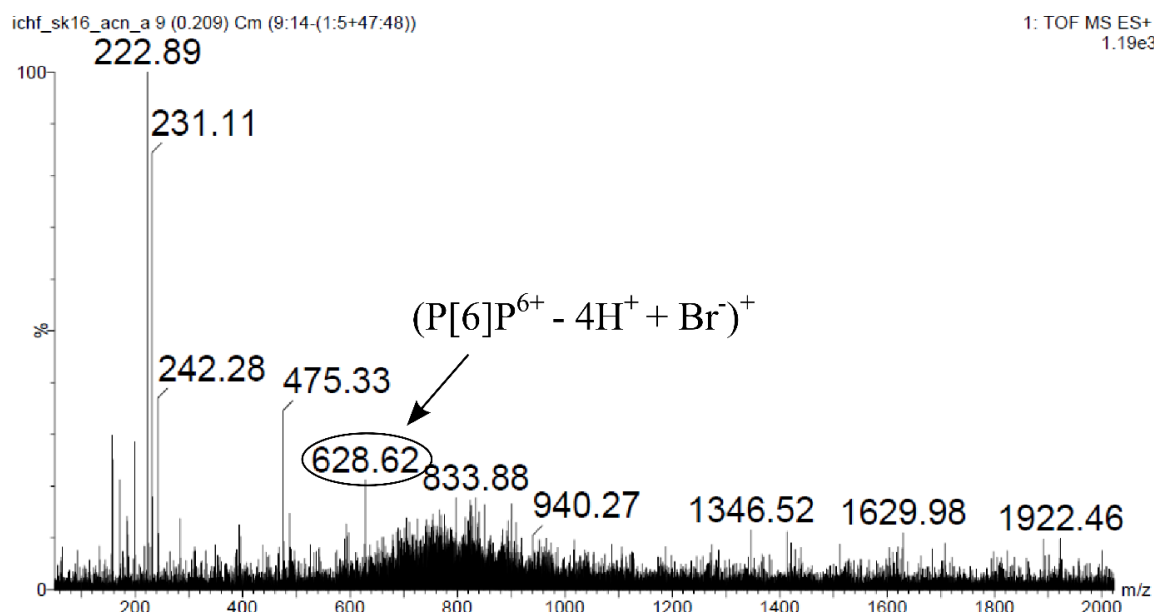
Synteza pillar[6]pirydyny

W kolbie o pojemności 500 ml sporządzono zawiesinę bromowodoru 4-bromometylopirydyniowego (4 g, 15.8 mmol) oraz NaHCO_3 (1.46 g, 17.4 mmol) w 160 ml acetonitrylu. Zawartość kolby podgrzano do temperatury wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Po upływie 20 minut do kolby dodano NH_4PF_6 (2.58 g, 15.8 mmol). Tak sporządzoną mieszaninę reakcyjną utrzymywano w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez 48h. Po tym czasie zawartość kolby ochłodzono do temperatury pokojowej a powstały osad ceglasto – czerwony odsączono i wysuszono. Następnie osad ten poddano krystalizacji z 1 M wodnego roztworu KBr (50 ml). Otrzymany biały osad $\text{P}[4]\text{P}(\text{PF}_6)_4$ odsączono i wysuszono. Z przesączu odparowano rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem a otrzymany w wyniku tego osad ponownie poddano krystalizacji z 1 M wodnego roztworu KBr (10 ml). Wytrącony osad zawierał mieszaninę $\text{P}[4]\text{P}(\text{PF}_6)_4$ i $\text{P}[6]\text{P}(\text{PF}_6)_6$. Z przesączu ponownie odparowano rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem a powstały osad rekrystalizowano z wody (3ml). W wyniku tej krystalizacji otrzymano 13 mg czystego produktu $\text{P}[6]\text{P}(\text{PF}_6)_6$. Drugi rzut $\text{P}[6]\text{P}$ (97 mg) otrzymano w wyniku krystalizacji mieszaniny $\text{P}[4]\text{P}$ i $\text{P}[6]\text{P}$ w minimalnej ilości wody. Połączone frakcje $\text{P}[6]\text{P}$ rozpuszczono w 5 ml stężonego kwasu solnego. Otrzymany roztwór utrzymywano w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez 2 h. Po tym czasie roztwór ochłodzono do temperatury pokojowej a następnie zawartość kolby wylano na acetonitryl. Wytrącony osad odsączono pod zmniejszonym ciśnieniem i wysuszono. Otrzymano 59 mg białego osadu $\text{P}[6]\text{P}(\text{Cl})_6$. Wydajność reakcji 3%.



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, D_2O , $\text{P}[6]\text{P}(\text{Cl})_6$): δ 9.11 (d, J = 6.2 Hz, 12H), 8.09 (d, J = 6.2 Hz, 12H), 6.38 (s, 12H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, D_2O , $\text{P}[6]\text{P}(\text{Cl})_6$): δ 153.5, 146.4, 128.1, 62.0.



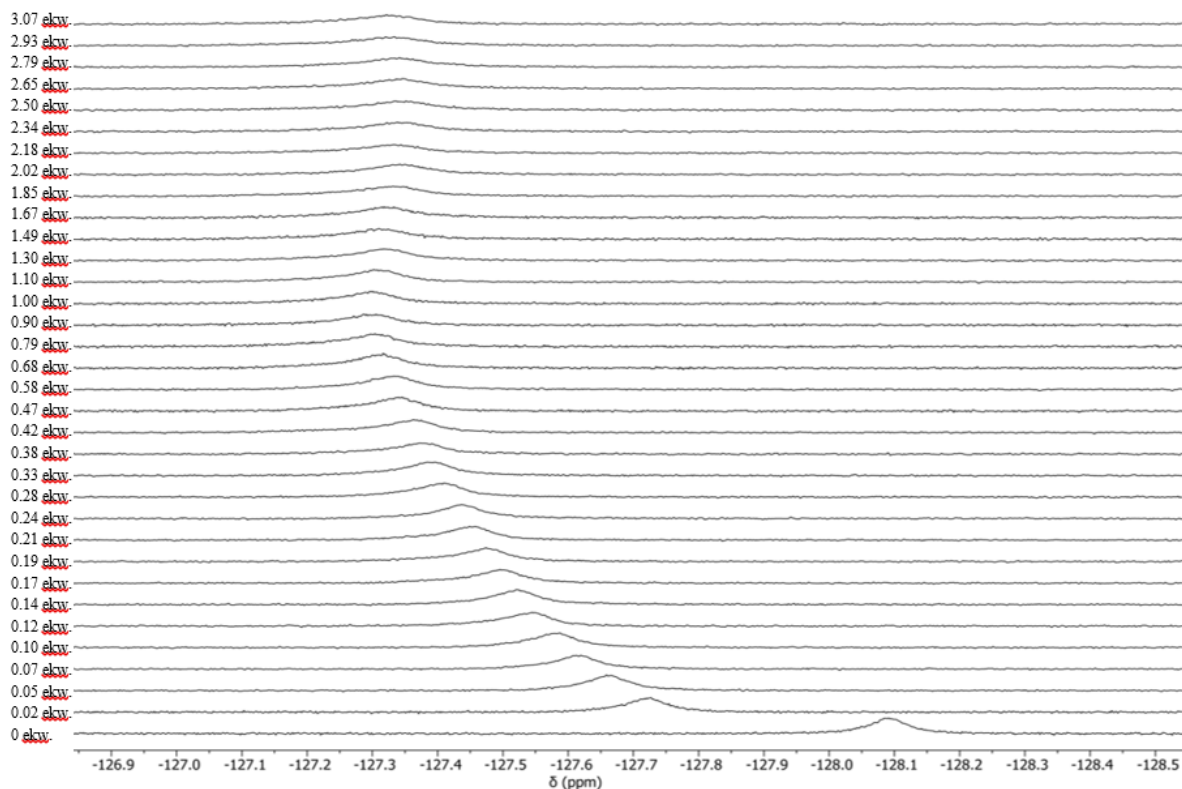
Schemat 148. Wysokorozdzielcze widmo ESI – MS m/z dla $P[6]P(X)_6$, $X = PF_6^{-}, Br^{-}$.

4.3.2 Badanie zdolności kompleksujących pillar[n]pirydyn

4.3.2.1 Miareczkowanie ^{19}F NMR

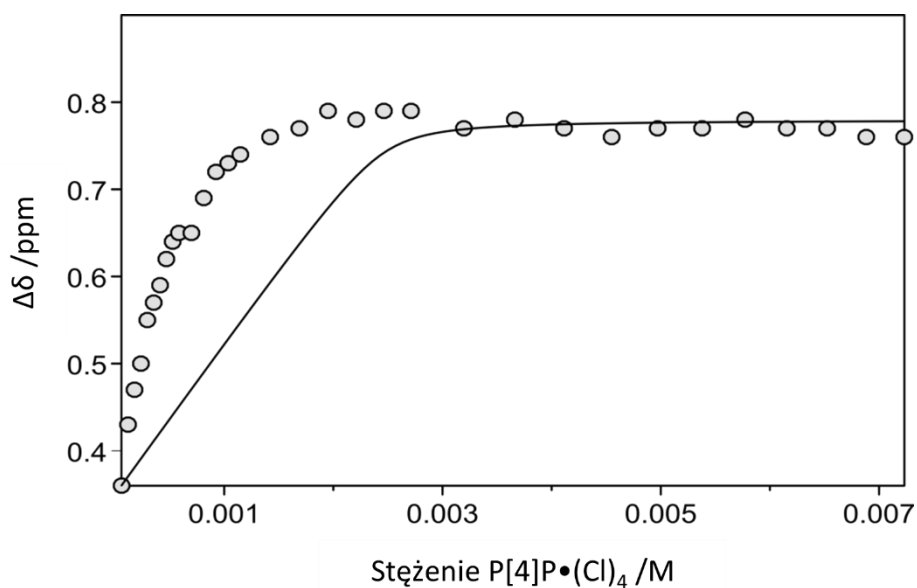
Opis eksperymentu

W próbówce NMR umieszczono 2.495 mM roztwór TBAF w D_2O (500 μ l) i zarejestrowano widmo ^{19}F NMR. Do miareczkowania użyto roztworu $P[4]P(Cl)_4$ i TBAF w D_2O o stężeniach odpowiednio 29.827 mM i 2.495 mM. Eksperyment polegał na dodawaniu roztworu titranta do roztworu TBAF i rejestracji widma ^{19}F NMR po każdym dodaniu. Miareczkowanie prowadzono do momentu, w którym na kolejnych widmach nie obserwowano zmiany przesunięcia chemicznego ($\Delta\delta$) sygnału pochodzącego od TBAF. Otrzymane dane analizowano za pomocą oprogramowania HypNMR.

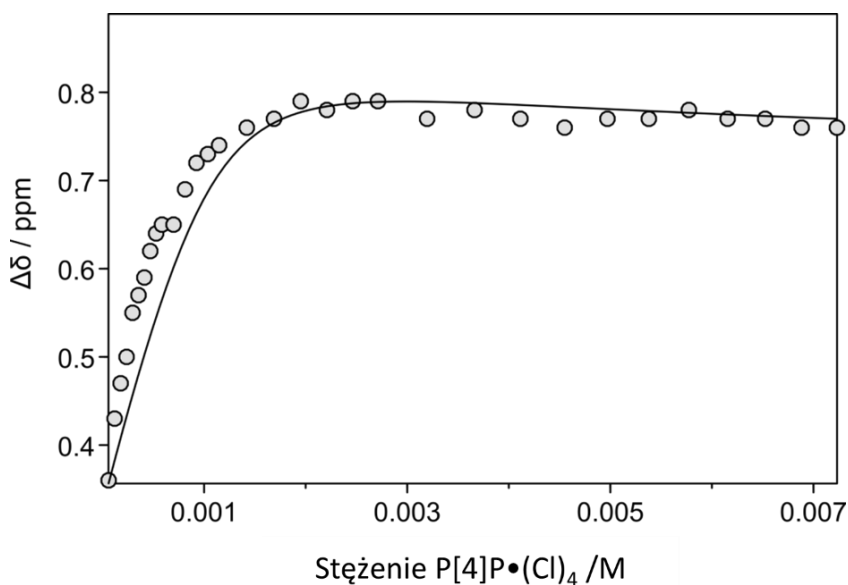
Zarejestrowane widma ^{19}F NMR

Schemat 149. Widma ^{19}F NMR zarejestrowane podczas miareczkowania TBAF za pomocą $\text{P}[4]\text{P}\cdot(\text{Cl})_4$ w D_2O .

Krzywe miareczkowania



Schemat 150. Krzywa miareczkowania TBAF za pomocą $\text{P}[4]\text{P}\cdot(\text{Cl})_4$ w D_2O . Wykres przedstawia punkty eksperymentalne oraz dopasowaną krzywą (model kompleksowania 1:1).



Schemat 151. Krzywa miareczkowania TBAF za pomocą $\text{P}[4]\text{P}\cdot(\text{Cl})_4$ w D_2O . Wykres przedstawia punkty eksperymentalne oraz dopasowaną krzywą (modele kompleksowania 1:1 i 1:2).

4.3.2.2 Miareczkowanie ITC

Opis eksperymentu

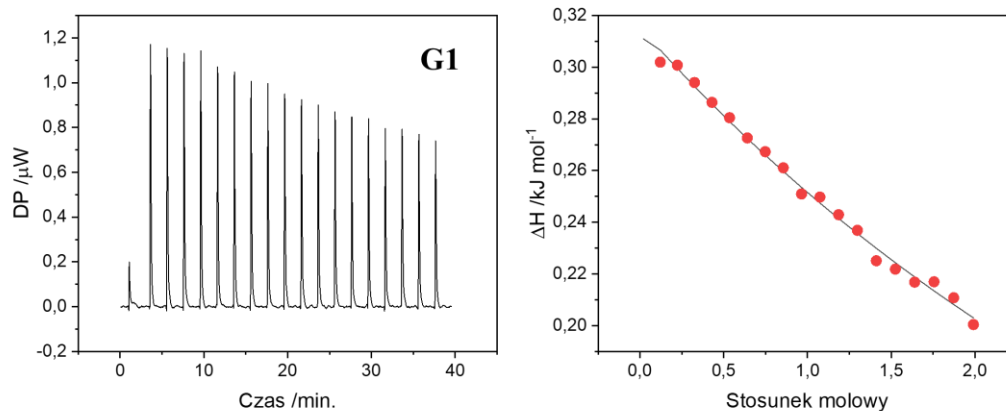
Do sporządzenia roztworów użyto świeżo przygotowanych buforów: 0.05 M bufor TRIS (tris(hydroksymetylo)aminometan/HCl; pH = 7.22), 0.05 M bufor fosforanowy ($\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{NaOH}$; pH = 6.97) oraz 0.1 M bufor octanowy (AcOH/AcONa ; pH = 4.11, 4.86 lub 5.85). Wszystkich kwasów polikarboksylowych (**G1** - **G8**) używano w postaci soli sodowych, aby zwiększyć ich rozpuszczalność w wodzie. Wszystkie pomiary przeprowadzono w $T = 298 \text{ K}$.

W typowym eksperymencie ITC 300 μl roztworu $\text{P}[6]\text{P}\cdot(\text{Cl})_6$ umieszczono w celce pomiarowej i miareczkowano za pomocą 36,4 μl roztworu gościa (18 nastrzyków po 2 μl każdy, poprzedzonych 0,4 μl nastrzykiem pominiętym podczas analizy danych). Stężenie titranta było 10 - 20 razy wyższe niż stężenie $\text{P}[6]\text{P}\cdot(\text{Cl})_6$ w celce pomiarowej. Dokładne wartości stężeń roztworów heksachloru pillar[6]pirydyny oraz poszczególnych kwasów polikarboksylowych zestawiono w Tabeli 10. Do każdego miareczkowania przeprowadzono eksperyment kontrolny polegający na dodawaniu roztworu gościa do celki pomiarowej zawierającej sam roztwór buforowy. Otrzymane dane analizowano za pomocą oprogramowania MicroCal PEAQ-ITC Analysis Software.

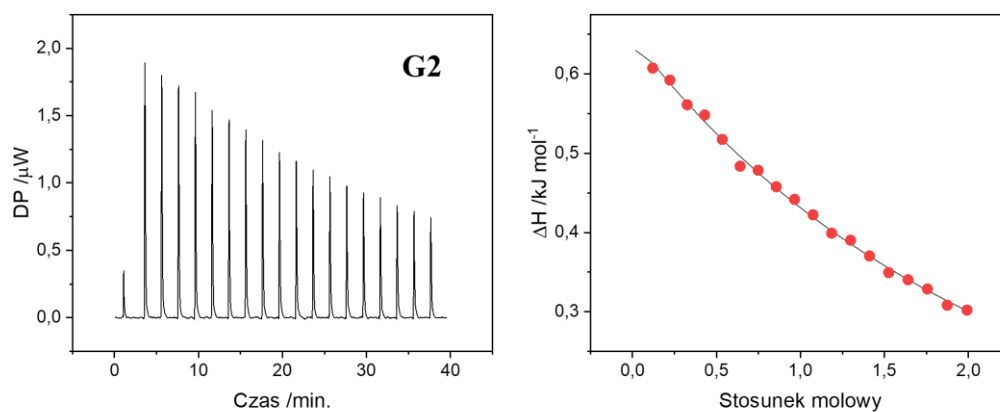
P[6]P·(Cl)₆ + Gn	pH	C_{P[6]P} /mM	C_{Gn}/mM
G1	7.22	1.6	16.0
G2	7.22	1.6	16.0
G3	7.22	1.6	16.0
G4	7.22	1.6	16.0
G5	7.22	0.8	8.0
G6	7.22	0.8	8.0
G7	8.08	0.8	8.0
	7.22	0.4	4.0
	5.85	0.6	8.0
	4.86	0.7	8.0
	4.11	0.3	4.0
G8	7.22	0.3	4.0
	6.97	0.4	8.0

Tabela 10. Wartości stężeń roztworów P[6]P·(Cl)₆ oraz Gn użytych do poszczególnych eksperymentów ITC.

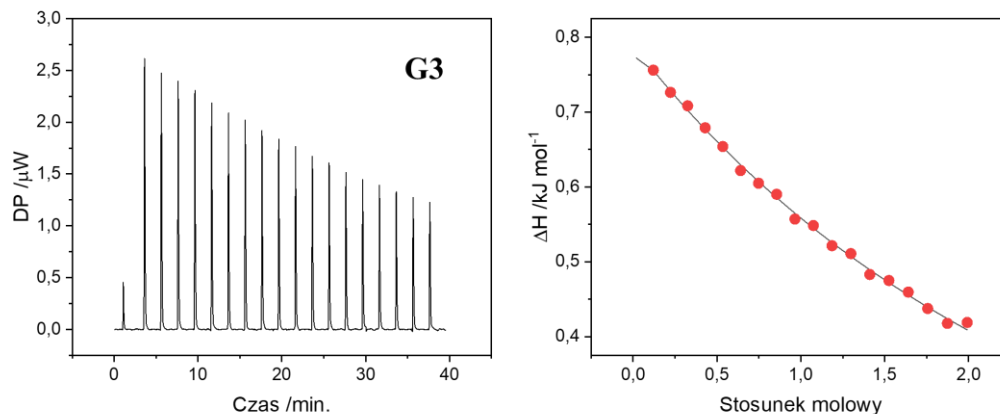
Termogramy oraz krzywe miareczkowania



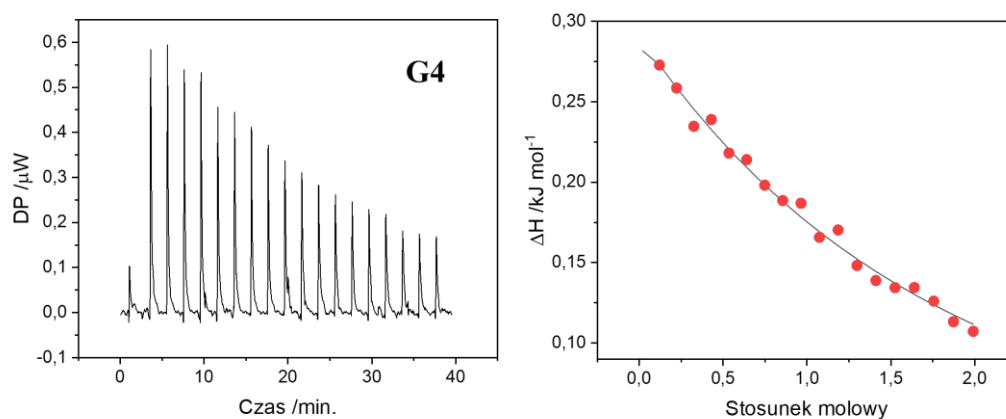
Schemat 152. Termogram oraz krzywa miareczkowania dla kompleksu $P[6]P \cdot (Cl)_6$ z cząsteczką **G1** w 0.05 M buforze TRIS (pH = 7.22).



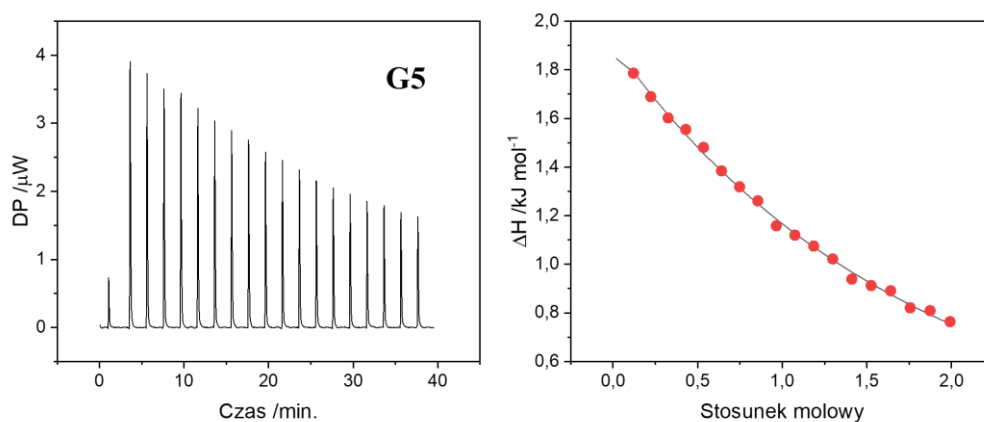
Schemat 153. Termogram oraz krzywa miareczkowania dla kompleksu $P[6]P \cdot (Cl)_6$ z cząsteczką **G2** w 0.05 M buforze TRIS (pH = 7.22).



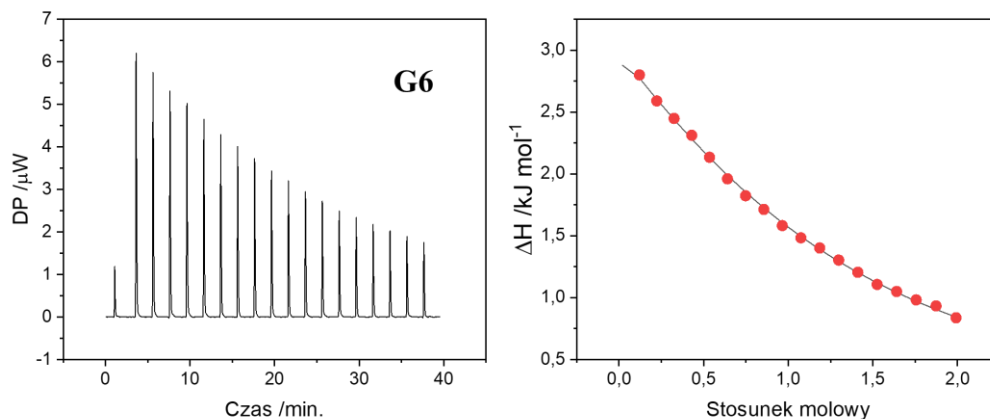
Schemat 154. Termogram oraz krzywa miareczkowania dla kompleksu $P[6]P \cdot (Cl)_6$ z cząsteczką **G3** w 0.05 M buforze TRIS (pH = 7.22).



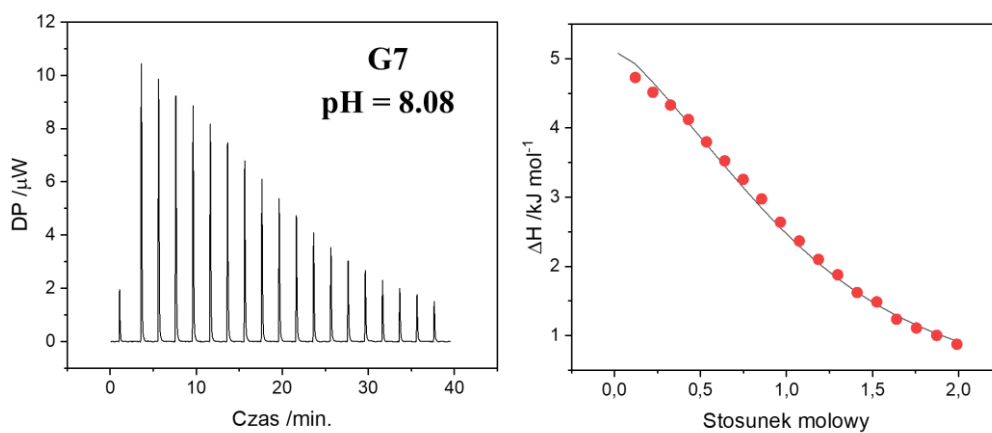
Schemat 155. Termogram oraz krzywa miareczkowania dla kompleksu $P[6]P \cdot (Cl)_6$ z cząsteczką **G4** w 0.05 M buforze TRIS (pH = 7.22).



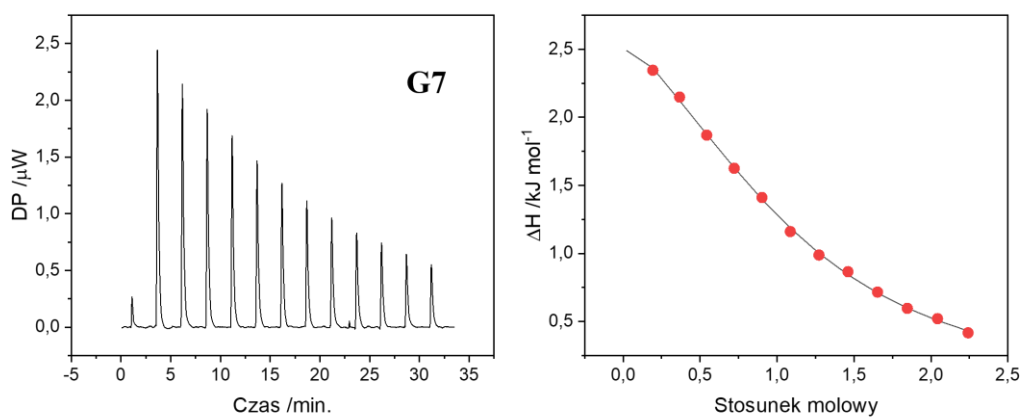
Schemat 156. Termogram oraz krzywa miareczkowania dla kompleksu $P[6]P \cdot (Cl)_6$ z cząsteczką **G5** w 0.05 M buforze TRIS (pH = 7.22).



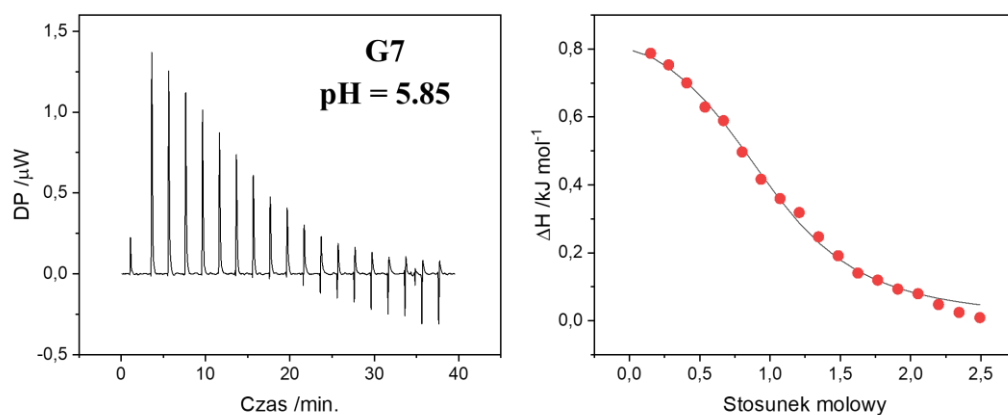
Schemat 157. Termogram oraz krzywa miareczkowania dla kompleksu $\text{P}[6]\text{P} \cdot (\text{Cl})_6$ z cząsteczką **G6** w 0.05 M buforze TRIS (pH = 7.22).



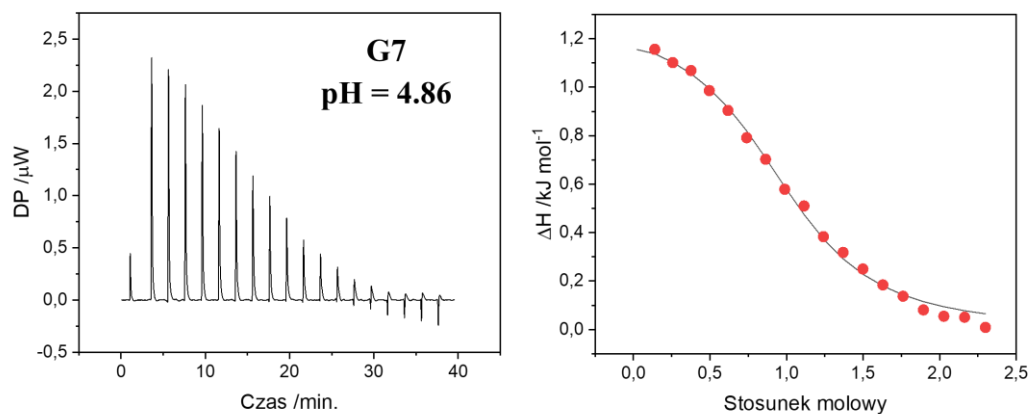
Schemat 158. Termogram oraz krzywa miareczkowania dla kompleksu $\text{P}[6]\text{P} \cdot (\text{Cl})_6$ z cząsteczką **G7** w 0.05 M buforze TRIS (pH = 8.08).



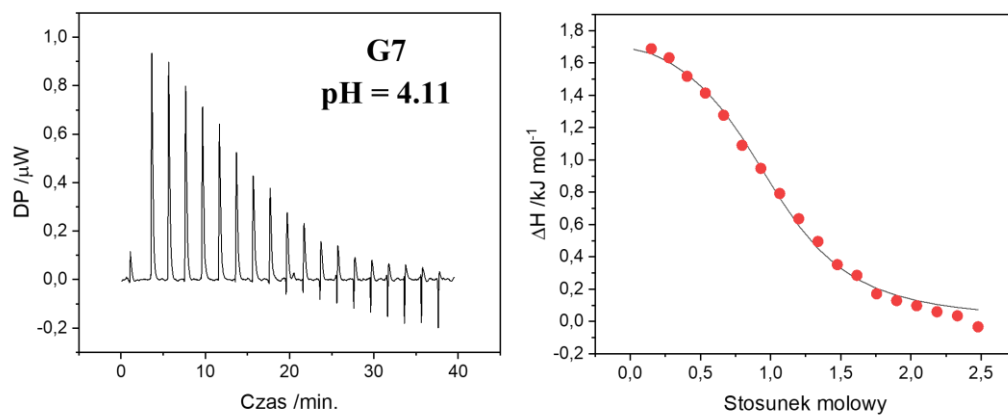
Schemat 159. Termogram oraz krzywa miareczkowania dla kompleksu $\text{P}[6]\text{P} \cdot (\text{Cl})_6$ z cząsteczką **G7** w 0.05 M buforze TRIS (pH = 7.22).



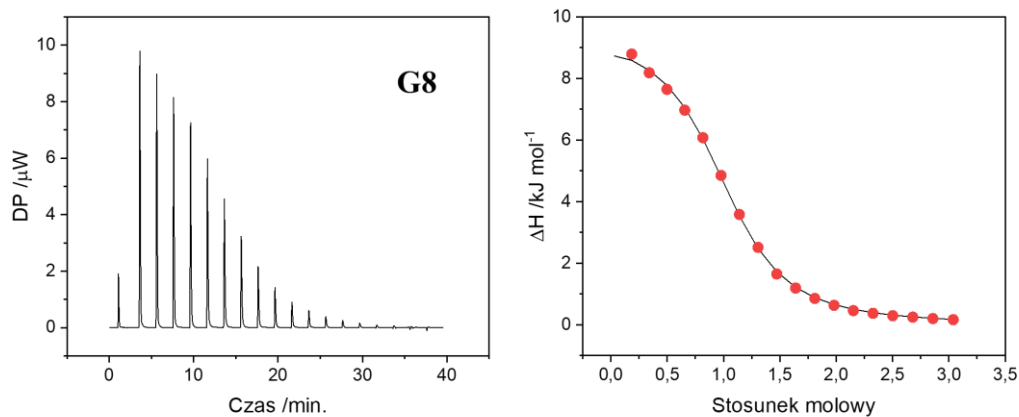
Schemat 160. Termogram oraz krzywa miareczkowania dla kompleksu $P[6]P \cdot (Cl)_6$ z cząsteczką $G7$ w 0.1 M buforze octanowym (pH = 5.85).



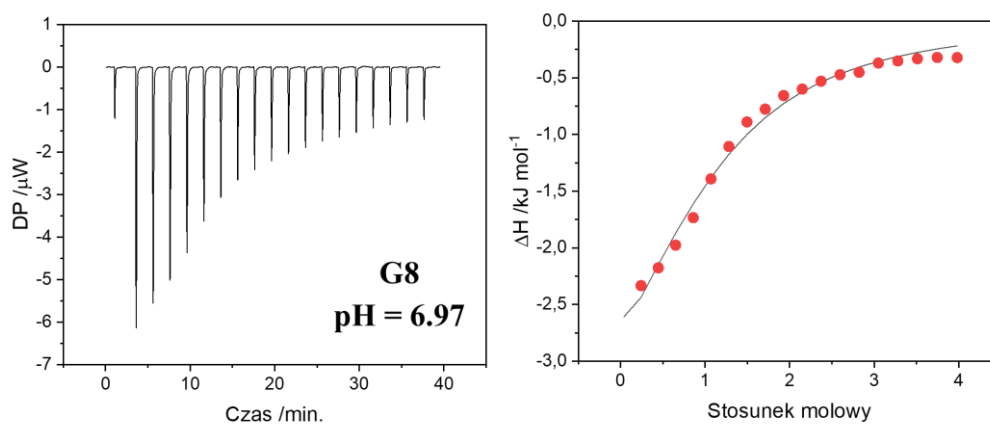
Schemat 161. Termogram oraz krzywa miareczkowania dla kompleksu $P[6]P \cdot (Cl)_6$ z cząsteczką $G7$ w 0.1 M buforze octanowym (pH = 4.86).



Schemat 162. Termogram oraz krzywa miareczkowania dla kompleksu $P[6]P \cdot (Cl)_6$ z cząsteczką $G7$ w 0.1 M buforze octanowym (pH = 4.11).



Schemat 163. Termogram oraz krzywa miareczkowania dla kompleksu $\text{P}[6]\text{P} \cdot (\text{Cl})_6$ z cząsteczką **G8** w 0.05 M buforze TRIS (pH = 7.22).



Schemat 164. Termogram oraz krzywa miareczkowania dla kompleksu $\text{P}[6]\text{P} \cdot (\text{Cl})_6$ z cząsteczką **G8** w 0.05 M buforze fosforanowym (pH = 6.97).

Bibliografia

- [1] J.W. Steed, J.L. Atwood, *Supramolecular Chemistry. Second Edition*, John Wiley & Sons, **2009**.
- [2] M. Böhner, W. Geuder, W.-K. Gries, S. Hünig, M. Koch i T. Poll, *Angew. Chem. Int Ed. Engl.*, **1988**, 27, 1553 – 1556.
- [3] P.J. Altmann, C. Jandl i A. Pöthig, *Dalton Trans.*, **2015**, 44, 11278 – 11281.
- [4] S. Shinoda, M. Tadokoro, H. Tsukube i R. Arakawa. *Chem. Commun.*, **1998**, 181 – 182.
- [5] Y. Chun, N. J. Singh, I.-C. Hwang, J. W. Lee, S. U. Yu i K. S. Kim, *Nat. Commun.*, **2013**, 4, 1797 – 1804.
- [6] B. Odell, M. V. Reddington, A. M. Z. Slawin, N. Spencer, J. F. Stoddart i D. J. Williams, *Angew. Chem. Int Ed. Engl.*, **1988**, 27, 1547 – 1550.
- [7] J. F. Stoddart, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2017**, 56, 11094 – 11125.
- [8] C. D. Gutsche, B. Dhawan, K. H. No i R. Muthukrishnan, *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, 103, 3782 - 3792.
- [9] D. R. Stewart i C. D. Gutsche, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, 121, 4136 - 4146.
- [10] C. Bavoux, R. Baudry, I. Dumazet – Bonnamour, R. Lamartine i M. Perrin, *J Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.*, **2001**, 40, 221 – 224.
- [11] V. Guérineau, M. Rollet, S. Viel, B. Lepoittevin, L. Costa, P. Saint-Aguet, R. Laurent, P. Roger, D. Gimes, C. Martini i V. Huc, *Nat. Commun.*, **2019**, 10, 113 – 126.
- [12] E. Quinlan, S. E. Matthews i T. Gunnlaugsson, *J. Org. Chem.*, **2007**, 72, 7497 – 7503.
- [13] L. Baldini, F. Sansone and A. Casnati, *Cation Complexation by Calixarenes, Reference Module in Chemistry, Molecular Sciences and Chemical Engineering*, Elsevier, **2013**.
- [14] M. J. Walton, S. J. Lancaster, J. A. Wright, M. R. J. Elsegood i C. Redshaw, *Dalton Trans.*, **2014**, 43, 18001 – 18009.
- [15] Y. Rondelez, G. Bertho i O. Reinaud, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, 41, 1044 – 1046.
- [16] K. S. J. Iqbal i P. J. Cragg, *Dalton Trans.*, **2007**, 26 – 32.
- [17] E. S. Español i M. M. Villamil, *Biomolecules*, **2019**, 9, 90 – 104.
- [18] R. Kumar, A. Sharma, H. Singh, P. Suating, H. S. Kim, K. Sunwoo, I. Shim, B. C. Gibb i J. S. Kim, *Chem. Rev.*, **2019**, 119, 9657 – 9721.
- [19] A. Arduini, A. Pochini, S. Reverberi, i R. Ungaro, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1984**, 15, 981 - 982.
- [20] S. J. Dalgarno, J. E. Warren, J. Antesberger, T. E. Glass i J. L. Atwood, *New J. Chem.*, **2007**, 31, 1891 – 1894.
- [21] S. Kennedy i S. J. Dalgarno, *Chem. Commun.*, **2009**, 5275 – 5277.
- [22] S. Kennedy, G. Karotsis, C. M. Beavers, S. J. Teat, E. K. Brechin i S. J. Dalgarno, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, 49, 4205 – 4208.
- [23] A. D. Martin, R. A. Boulos, L. J. Hubble, K. J. Hartlieb i C. L. Raston, *Chem. Commun.*, **2011**, 47, 7353 – 7355.

- [24] P.K. Eggers, T. Becker, M. K. Melvin, R. A. Boulos, E. James, N. Morellini, A. R. Harvey, S. A. Dunlop, M. Fitzgerald, K. A. Stubbs i C. L. Raston, *RSC Advances*, **2012**, 2, 6250 – 6257.
- [25] N. J. D'Alonzo, P. K. Eggers, E. Eroglu i C. L. Raston, *ChemPlusChem*, **2017**, 82, 416 – 423.
- [26] W. Zang, X. Chen, R. A. Boulos, J. Toster, C. L. Raston, *Chem. Commun.*, **2014**, 50, 15167 – 15170.
- [27] E. Eroglu, W. Zang, P. K. Eggers, X. Chen, R. A. Boulos, M. H. Wahid, S. M. Smith i C. L. Raston, *Chem. Commun.*, **2013**, 49, 8172 – 8174.
- [28] X. Chen, R. A. Boulos, P. K. Eggers i C. L. Raston, *Chem. Commun.*, **2012**, 48, 11407 – 11409.
- [29] S. Shinkai, S. Mori, T. Tsubaki, T. Sone i O. Manabe, *Tetrahedron Letters*, **1984**, 25, 5315 – 5318.
- [30] M. H. Paclet, C. F. Rousseau, C. Yannick, F. Morel i A. W. Coleman, *J Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.*, **2006**, 55, 353 – 357.
- [31] A. W. Coleman, S. Jebors, S. Cecillon, P. Perret, D. Garin, D. Marti-Battle i M. Moulin, *New J. Chem.*, **2008**, 32, 780 – 782.
- [32] K. D. Daze, T. Pinter, C. S. Beshara, A. Ibraheem, S. A. Minaker, M. C. F. Ma, R. J. M. Courtemanche, R. E. Campbell i F. Hof, *Chem. Sci.*, **2012**, 3, 2695 – 2699.
- [33] Q. Li, D. -S. Guo, H. Qian, Y. Liu, *Eur. J. Org. Chem.*, **2012**, 3962 – 3971.
- [34] D.-S. Guo, H.-Q. Zhang, F. Ding, Y. Liu, *Org. Biomol. Chem.*, **2012**, 10, 1527 – 1536.
- [35] G. -S. Wanga, H. -Y. Zhanga, D. Lib, P. - Y. Wang i Y. Liu, *Supramolecular Chemistry*, **2011**, 23, 441 – 446.
- [36] G. -F. Wang, X. -L. Ren, M. Zhao, X. -L. Qiu, A. -D. Qi, *J. Agric. Food Chem.*, **2011**, 59, 8, 4294 – 4299.
- [37] K. Wang, D. -S. Guo, H. -Q. Zhang, D. Li, X. -L. Zheng, i Y. Liu, *J. Med. Chem.*, **2009**, 52, 6402 – 6412.
- [38] D. -S. Guo, B. -P. Jiang, X. Wang i Y. Liu, *Org. Biomol. Chem.*, **2012**, 10, 720 – 723.
- [39] K. Wang, D. -S. Guo, i Y. Liu, *Chem. Eur. J.*, **2010**, 16, 8006 – 8011.
- [40] D. -S. Guo, V. D. Uzunova, X. Su, Y. Liu i W. M. Nau, *Chem. Sci.*, **2011**, 2, 1722 – 1734.
- [41] R. N. Dsouza, A. Hennig i W. M. Nau, *Chem. Eur. J.*, **2012**, 18, 3444 – 3459.
- [42] A. Hennig, H. Bakirci i W. M. Nau, *Nat. Methods*, **2007**, 4, 629 – 632.
- [43] W. M. Nau, G. Ghale, A. Hennig, H. Bakirci i D. M. Bailey, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, 131, 11558 – 11570.
- [44] M. Florea, S. Kudithipudi, A. Rei, M. J. Gonzalez-Alvarez, A. Jeltsch i W. M. Nau, *Chem. Eur. J.*, **2012**, 18, 3521 – 3528.
- [45] G. Ghale, A. G. Lanctôt, H. T. Kreissl, M. H. Jacob, H. Weingart, M. Winterhalter i W. M. Nau, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, 53, 2762 – 2765.
- [46] O. Danylyuk i K. Suwińska, *Chem. Commun.*, **2009**, 5799 – 5813.
- [47] S. J. Dalgarno, J. L. Atwood i C. L. Raston, *Chem. Commun.*, **2006**, 4567 – 4574.
- [48] F. Perret, A. N. Lazar i A. W. Coleman, *Chem. Commun.*, **2006**, 2425 – 2438.
- [49] F. Sansone, M. Dudic, G. Donofrio, C. Rivetti, L. Baldini, A. Casnati, S. Cellai, R. Ungaro, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 14528 – 14536.
- [50] V. Bagnacani, F. Sansone, G. Donofrio, L. Baldini, A. Casnati, R. Ungaro, *Org. Lett.*, **2008**, 10, 3953 – 3956.

- [51] V. Bagnacani, V. Franceschi, L. Fantuzzi, A. Casnati, G. Donofrio, F. Sansone, R. Ungaro, *Bioconjugate Chem.*, **2012**, 23, 993 – 1002.
- [52] R. V. Rodik, A.-S. Anthony, V. I. Kalchenko, Y. Mély, A. S. Klymchenko, *New J. Chem.*, **2015**, 39, 1654 – 1664.
- [53] R. V. Rodik, A. S. Klymchenko, N. Jain, S. I. Miroshnichenko, L. Richert, V. I. Kalchenko, Y. Mély, *Chem. Eur. J.*, **2011**, 17, 5526 – 5538.
- [54] I. Izzo, S. Licen, N. Maulucci, G. Autore, S. Marzocco, P. Tecilla i F. De Riccardis, *Chem. Commun.*, **2008**, 2986 – 2988.
- [55] T. Ogoshi, S. Kanai, S. Fujinami, T. Yamagishi i Y. Nakamoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130, 5022 – 5023.
- [56] T. Ogoshi, N. Ueshima, F. Sakakibara, T. Yamagishi i T. Haino, *Org. Lett.*, **2014**, 16, 2896 – 2899.
- [57] X. -B. Hu, Z. Chen, L. Chen, L. Zhang, J.-L. Hou i Z. -T. Lia, *Chem. Commun.*, **2012**, 48, 10999 – 11001.
- [58] T. Ogoshi, T. Yamagishi, *Chem. Commun.*, **2014**, 50, 4776 – 4787
- [59] C. Li, *Chem. Commun.*, **2014**, 50, 12420 – 12433.
- [60] G. Yu, X. Zhou, Z. Zhang, C. Han, Z. Mao, C. Gao i F. Huang, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, 134, 19489 – 19497.
- [61] W. Chen, Y. Zhang, J. Li, X. Lou, Y. Yu, X. Ji, C. Li, *Chem. Commun.*, **2013**, 49, 7956 – 7958.
- [62] T. Ogoshi, N. Ueshima, T. Yamagishi, *Org. Lett.*, **2013**, 15, 3742 – 3745.
- [63] D. G. Liz, A. M. Manfredi, M. Medeiros, R. Montecinos, B. Gómez-González, L. Garcia-Rio, F. Nome, *Chem. Commun.*, **2016**, 52, 3167 – 3170.
- [64] W. Si, L. Chen, X.-B. Hu, G. Tang, Z. Chen, J. -L. Hou, Z. -T. Li, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, 50, 12564 – 12568.
- [65] X. -B. Hu, Z. Chen, G. Tang, J. -L. Hou, Z.-T. Li, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, 134, 8384 – 8387.
- [66] I. Nierengarten, S. Guerra, M. Holler, J.-F. Nierengarten, R. Deschenaux, *Chem. Commun.*, **2012**, 48, 8072 – 8074.
- [67] T. Ogoshi, N. Ueshima, T. Yamagishi, Y. Toyota i N. Matsumi, *Chem. Commun.*, **2012**, 48, 3536 – 3538.
- [68] T. Ogoshi, M. Hashizume, T. Yamagishi i Y. Nakamoto, *Chem. Commun.*, **2010**, 46, 3708 – 3710.
- [69] C. Li, J. Ma, L. Zhao, Y. Zhang, Y. Yu, X. Shu, J. Lia i X. Jia, *Chem. Commun.*, **2013**, 49, 1924 – 1926.
- [70] X. Wu, Y. Li, C. Lin, X.-Y. Hu i L. Wang, *Chem. Commun.*, **2015**, 51, 6832 – 6835.
- [71] L.-B. Meng, W. Zhang, D. Li, Y. Li, X.-Y. Hu, L. Wang i G. Li, *Chem. Commun.*, **2015**, 51, 14381 – 14384.
- [72] G. Yu, M. Xue, Z. Zhang, J. Li, C. Han i F. Huang, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, 134, 13248 – 13251.
- [73] P. Wang, Z. Li i X. Ji, *Chem. Commun.*, **2014**, 50, 13114 – 13116.
- [74] M. Bojtár, A. Paudics, D. Hessz, M. Kubinyi i I. Bitter, *RSC Adv.*, **2016**, 6, 86269 – 86275.
- [75] B. Hua, L. Shao, Z. Zhang, J. Sun, J. Yang, *Sens. Actuators B*, **2018**, 255, 1430 – 1435.

- [76] M. Ueno, T. Tomita, H. Arakawa, T. Kakuta, T. Yamagishi, J. Terakawa, T. Daikoku, S. Horike, S. Si, K. Kurayoshi, C. Ito, A. Kasahara, Y. Tadokoro, M. Kobayashi, T. Fukuwatari, I. Tamai, A. Hirao i T. Ogoshi, *Commun Chem*, **2020**, 3, 183 – 193.
- [77] G. Ping, Y. Wang, L. Shen, Y. Wang, X. Hu, J. Chen, B. Hu, L.Cui, Q. Meng, C. Li, *Chem. Commun.*, **2017**, 53, 7381 – 7384.
- [78] Z. Qi, K. Achazi, R. Haag, S. Dong, C. A. Schalley, *Chem. Commun.*, **2015**, 51, 10326 – 10329.
- [79] Y. Liu, X. Chen, J. Ding, L. Yu, D. Ma, J. Ding, *ACS Omega*, **2017**, 2, 5283 – 5288.
- [80] B. Li, Z. Meng, Q. Li, X. Huang, Z. Kang, H. Dong, J. Chen, J. Sun, Y. dong, J. Li, X. Jia, J. L. Sessler, Q. Meng, C. Li, *Chem. Sci.*, **2017**, 8, 4458 – 4464.
- [81] L. Barbera, D. Franco, L. M. De Plano, G. Gattuso, S. P. P. Guglielmino, G. Lentini, N. Manganaro, N. Marino, S. Pappalardo, M. F. Parisi, F. Puntoriero, I. Pisagatti, A. Notti, *Org. Biomol. Chem.*, **2017**, 15, 3192 – 3195.
- [82] H. Li, D.-X. Chen, Y.-L. Sun, Y. B. Zheng, L.-L. Tan, P. S. Weiss, Y.-W. Yang, *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, 135, 1570 – 1576.
- [83] W. Cheng, H. Tang, R. Wang, L. Wang, H. Meier, D. Cao, *Chem. Commun.*, **2016**, 52, 8075 – 8078.
- [84] X. Shu, K. Xu, D. Hou, C. Li, *Isr. J. Chem.*, **2018**, 58, 1230 – 1240.
- [85] X.-Y. Hu, X. Liu, W. Zhang, S. Qin, C. Yao, Y. Li, D. Cao, L. Peng, L. Wang, *Chem. Mater.*, **2016**, 28, 3778 – 3788.
- [86] X. Huang, S. Wu, X. Ke, X. Li, i X. Du, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2017**, 9, 19638 – 19645.
- [87] Y. Ma, X. Ji, F. Xiang, X. Chi, C. Han, J. He, Z. Abliz, W. Chen, F. Huang, *Chem. Commun.*, **2011**, 47, 12340 – 12342.
- [88] Y. Ma, M. Xue, Z. Zhang, X. Chi, F. Huang, *Tetrahedron*, **2013**, 69, 4532 – 4535.
- [89] Y. Yao, M. Xue, X. Chi, Y. Ma, J. He, Z. Abliz, F. Huang, *Chem. Commun.*, **2012**, 48, 6505 – 6507.
- [90] W. Chen, Y. Zhang, J. Li, X. Lou, Y. Yu, X. Jia, C. Li, *Chem. Commun.*, **2013**, 49, 7956 – 7958.
- [91] L. S. Yakimova, D. N. Shurpik, L. H. Gilmanova, A. R. Makhmutova, A. Rakhimbekova, I. I.Stoikov, *Org. Biomol. Chem.*, **2016**, 14, 4233 – 4238.
- [92] B. Gómez, V. Francisco, F. Fernández-Nieto, L. García-Río, M. Martín-Pastor, M. R. Paleo, F. J. Sardina, *Chem. Eur. J.*, **2014**, 20, 12123 – 12132.
- [93] B. Gómez-González, V. Francisco, R. Montecinos, L. García-Río, *Org. Biomol. Chem.*, **2017**, 15, 911 – 919.
- [94] K. Jie, Y. Zhou, Y. Yao, B. Shi, F. Huang, *J. Am. Chem. Soc.*, **2015**, 137, 10472 – 10475.
- [95] M. Bojtár, J. Kozma, Z. Szakács, D. Hessz, M. Kubinyi, I. Bitter, *Sens. Actuators B*, **2017**, 248, 305 – 310.
- [96] G. Yu, J. Zhou, J. Shen, G. Tang, F. Huang, *Chem. Sci.*, **2016**, 7, 4073 – 4078.
- [97] R. Joseph, A. Naugolny, M. Feldman, I. M. Herzog, M. Fridman i Y. Cohen, *J. Am. Chem. Soc.*, **2016**, 138, 754 – 757.
- [98] P. R. Ashton, B. Odell, M. V. Reddington, A. M. Z. Slawin, J. F. Stoddart, D. J. Williams, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1988**, 27, 1550 – 1553.
- [99] P. L. Anelli, P. R. Ashton, N. Spencer, A. M. Z. Slawin, J. F. Stoddart, D. J. Williams, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1991**, 30, 1036 – 1039.

- [100] P. R. Ashton, D. Philp, N. Spencer, J. F. Stoddart, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1991**, 23, 1677 – 1679.
- [101] M. V. Reddington, A. M. Z. Slawin, N. Spencer, J. F. Stoddart, C. Vicent, D. J. Williams, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1991**, 9, 634-639.
- [102] E. Cordova, R. A. Bissell, N. Spencer, P. R. Ashton, J. F. Stoddart, A. E. Kaifer, *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 6550 – 6552.
- [103] M. B. Nielsen, J. O. Jeppesen, J. Lau, C. Lomholt, D. Damgaard, J. P. Jacobsen, J. Becher i J. F. Stoddart, *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 3559 – 3563.
- [104] A. Mirzoian, A. E. Kaifer, *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 8093 – 8095.
- [105] M. Asakawa, W. Dehaen, G. L'abbé, S. Menzer, J. Nouwen, F. M. Raymo, J. F. Stoddart i D. J. Williams, *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 9591 – 9595.
- [106] T. T. Goodnow, M. V. Reddington, J. F. Stoddart, A. E. Kaifer, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 4335 – 4337.
- [107] S. A. Staley, B. D. Smith, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 283 – 286.
- [108] I. Aprahamian, W. R. Dichtel, T. Ikeda, J. R. Heath i J. F. Stoddart, *Org. Lett.*, **2007**, 9, 1287 – 1290.
- [109] O. Š. Miljanić, W. R. Dichtel, S. Mortezaei i J. F. Stoddart, *Org. Lett.*, **2006**, 8, 4835 – 4838.
- [110] O. Š. Miljanić, J. F. Stoddart, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **2007**, 104, 12966 – 12970.
- [111] P. R. Ashton, T. T. Goodnow, A. E. Kaifer, M. V. Reddington, A. M. Z. Slawin, N. Spencer, J. F. Stoddart, C. Vicent, D. J. Williams, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1989**, 28, 1396 – 1399.
- [112] P. L. Anelli, N. Spencer, J. F. Stoddart, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 5131 – 5133.
- [113] R. A. Bissel, E. Cordova, A. E. Kaifer, J. F. Stoddart, *Nature*, **1994**, 369, 133 – 137
- [114] M. Asakawa, P. R. Ashton, V. Balzani, A. Credi, C. Hamers, G. Mattersteig, M. Montalti, A. N. Shipway, N. Spencer, J. F. Stoddart, M. S. Tolley, M. Venturi, A. J. P. White, D. J. Williams, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1998, 37, 333 – 337.
- [115] C. P. Collier, G. Mattersteig, E. W. Wong, Y. Luo, K. Beverly, J. Sampaio, F. M. Raymo, J. F. Stoddart, J. R. Heath, *Science*, 2000, 289, 1172 – 1175.
- [116] J. E. Green, J. W. Choi, A. Boukai, Y. Bunimovich, E. Johnston-Halperin, E. Delonno, Y. Luo, B. A. Sheriff, K. Xu, Y. S. Shin, H. -R. Tseng, J. F. Stoddart i J. R. Heath, *Nature*, 2007, 445, 414 – 417.
- [117] T. D. Nguyen, H.-R. Tseng, P. C. Celestre, A. H. Flood, Y. Liu, J. F. Stoddart, i J. I. Zink, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **2005**, 102, 10029 – 10034.
- [118] H. Li, C. Cheng, P. R. McGonigal, A. C. Fahrenbach, M. Frasconi, W.-G. Liu, Z. Zhu, Y. Zhao, C. Ke, J. Lei, R. M. Young, S. M. Dyar, D. T. Co, Y.-W. Yang, Y. Y. Botros, W. A. Goddard, M. R. Wasielewski, R. D. Astumian i J. F. Stoddart, *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, 135, 18609 – 18620.
- [119] H. Li, A. C. Fahrenbach, S. K. Dey, S. Basu, A. Trabolsi, Z. Zhu, Y. Y. Botros, i J. F. Stoddart, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, 49, 8260 – 8265.
- [120] C. Cheng, P. R. McGonigal, W.-G. Liu, H. Li, N. A. Vermeulen, C. Ke, M. Frasconi, C. L. Stern, W. A. Goddard III i J. F. Stoddart, *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, 136, 14702 – 14705.

- [121] C. Cheng, P. R. McGonigal, S. T. Schneebeli, H. Li, N. A. Vermeulen, C. Ke i J. F. Stoddart, *Nature Nanotech.*, **2015**, 10, 547 – 553.
- [122] C. Pezzato, M. T. Nguyen, C. Cheng, D. J. Kim, M. T. Otley, J. F. Stoddart, *Tetrahedron*, **2017**, 73, 4849 – 4857.
- [123] Y. Qiu, B. Song, C. Pezzato, D. Shen, W. Liu, L. Zhang, Y. Feng, Q.-H. Guo, K. Cai, W. Li, H. Chen, M. T. Nguyen, Y. Shi, C. Cheng, R. D. Astumian, X. Li, J. F. Stoddart, *Science*, **2020**, 368, 1247 – 1253.
- [124] Y. Qiu, L. Zhang, C. Pezzato, Y. Feng, W. Li, M. T. Nguyen, C. Cheng, D. Shen, Q.-H. Guo, Y. Shi, K. Cai, F. M. Alsubaie, R. D. Astumian, J. F. Stoddart, *J. Am. Chem. Soc.*, **2019**, 141, 17472 – 17476.
- [125] J. C. Barnes, M. Juriček, N. A. Vermeulen, E. J. Dale i J. F. Stoddart, *Org. Chem.* **2013**, 78, 11962 – 11969.
- [126] E. J. Dale, N. A. Vermeulen, A. A. Thomas, J. C. Barnes, M. Juriček, A. K. Blackburn, N. L. Strutt, A. A. Sarjeant, C. L. Stern, S. E. Denmark, J. F. Stoddart, *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, 136, 10669 – 10682.
- [127] E. J. Dale, N. A. Vermeulen, M. Juriček, J. C. Barnes, R. M. Young, M. R. Wasielewski, J. F. Stoddart, *Acc. Chem. Res.*, **2016**, 49, 262 – 273.
- [128] J. C. Barnes, M. Juriček, N. L. Strutt, M. Frascioni, S. Sampath, M. A. Giesener, P. L. McGrier, C. J. Bruns, C. L. Stern, A. A. Sarjeant i J. F. Stoddart, *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, 135, 183 – 192.
- [129] N. Hafezi, J. M. Holcroft, K. J. Hartlieb, E. J. Dale, N. A. Vermeulen, C. L. Stern, A. A. Sarjeant i J. F. Stoddart, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, 53, 456 – 461.
- [130] J. C. Barnes, E. J. Dale, A. Prokofjevs, A. Narayanan, I. C. Gibbs-Hall, M. Juriček, C. L. Stern, A. A. Sarjeant, Y. Y. Botros, S. I. Stupp i J. F. Stoddart, *J. Am. Chem. Soc.*, **2015**, 137, 2392 – 2399.
- [131] M. Juriček, J. C. Barnes, N. L. Strutt, N. A. Vermeulen, K. C. Ghooray, E. J. Dale, P. R. McGonigal, A. K. Blackburn, A.-J. Avestro i J. F. Stoddart, *Chem. Sci.*, **2014**, 5, 2724 – 2731.
- [132] H. Wu, Y. Chen, L. Zhang, O. Anamimoghadam, D. Shen, Z. Liu, K. Cai, C. Pezzato, C. L. Stern, Y. Liu i J. F. Stoddart, *J. Am. Chem. Soc.*, **2019**, 141, 1280 – 1289.
- [133] E. J. Dale, D. P. Ferris, N. A. Vermeulen, J. J. Henkelis, I. Popovs, M. Juriček, J. C. Barnes, S. T. Schneebeli i J. F. Stoddart, *J. Am. Chem. Soc.*, **2016**, 138, 3667 – 3670.
- [134] Q.-H. Guo, J. Zhou, H. Mao, Y. Qiu, M. T. Nguyen, Y. Feng, J. Liang, D. Shen, P. Li, Z. Liu, M. R. Wasielewski i J. F. Stoddart, *J. Am. Chem. Soc.*, **2020**, 142, 5419 – 5428.
- [135] M. T. Nguyen, M. D. Krzyaniak, M. Owczarek, D. P. Ferris, M. R. Wasielewski i J. Fraser Stoddart, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2017**, 56, 5795 – 5800.
- [136] H.-Y. Gong, B. M. Rambo, E. Karnas, V. M. Lynch i J. L. Sessler, *Nature Chem.*, **2010**, 2, 406 – 409.
- [137] H.-Y. Gong, B. M. Rambo, E. Karnas, V. M. Lynch, K. M. Keller i J. L. Sessler, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, 133, 1526 – 1533.
- [138] H.-Y. Gong, B. M. Rambo, V. M. Lynch, K. M. Keller i J. L. Sessler, *Chem. Eur. J.*, **2012**, 18, 7803 – 7809.

- [139] H.-Y. Gong, B. M. Rambo, W. Cho, V. M. Lynch, M. Oh i J. L. Sessler, *Chem. Commun.*, **2011**, 47, 5973 – 5975.
- [140] H.-Y. Gong, B. M. Rambo, C. A. Nelson, V. M. Lynch, X. Zhua i J. L. Sessler, *Chem. Commun.*, **2012**, 48, 10186 – 10188.
- [141] H.-Y. Gong, B. M. Rambo, V. M. Lynch, K. M. Keller i J. L. Sessler, *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, 135, 6330 – 6337.
- [142] S. Atilgan i E. U. Akkaya, *Tetrahedron*, **2004**, 50, 9269 – 9271.
- [143] K. Wang, J.-H. Cui, S.-Y. Xing i H.-X. Dou, *Org. Biomol. Chem.*, **2016**, 14, 2684 – 2690.
- [144] C. Saravanan, P. Muthu Mareeswaran, *Materials Today: Proceedings*, **2021**, 34, 408 – 411.
- [145] R. Breslow i S. D. Dong, *Chem. Rev.*, **1998**, 98, 1997 – 2011.
- [146] B. C. Pemberton, R. Raghunathan, S. Volla i J. Sivaguru, *Chem. Eur. J.*, **2012**, 18, 12178 – 12190.
- [147] V. Sashuk, H. Butkiewicz, M. Fiałkowski i O. Danylyuk, *Chem. Commun.*, **2016**, 52, 4191 – 4194.
- [148] C. Klöck, R. N. Dsouza i W. M. Nau, *Org. Lett.*, **2009**, 11, 2595 – 2598.
- [149] N. Rad, O. Danylyuk i V. Sashuk, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2019**, 58, 11340 – 11343.
- [150] J. Kalia i R. T. Raines, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, 47, 7523 – 7526.
- [151] A. M. Wu i P. D. Senter, *Nat Biotechnol.*, **2005**, 23, 1137 – 1146.
- [152] T. Ogoshi, T. Aoki, K. Kitajima, S. Fujinami, T. Yamagishi i Y. Nakamoto, *J. Org. Chem.*, **2011**, 76, 328 – 331.
- [153] T. Boinski, A. Szumna, *Tetrahedron*, **2012**, 68, 9419 – 9422.
- [154] T. Ogoshi, N. Ueshima, T. Akutsu, D. Yamafuji, T. Furuta, F. Sakakibara i T. Yamagishi, *Chem. Commun.*, **2014**, 50, 5774 – 5777.
- [155] P. K. Glasoe, F. A. Long, *J. Phys. Chem.*, **1960**, 64, 188 – 190.
- [156] L. Scorsin, J. A. Roehrs, R. R. Campedelli, G. F. Caramori, A. O. Ortolan, R. L. T. Parreira, H. D. Fiedler, A. Acuña, L. García-Río i Faruk Nome, *ACS Catal.*, **2018**, 8, 12067 – 12079.
- [157] A. Palma, M. Artelsmair, G. Wu, X. Lu, S. J. Barrow, N. Uddin, E. Rosta, E. Masson, O. A. Scherman, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2017**, 56, 15688 – 15692.
- [158] L. D. Field, S. Sternhell, J. R. Kalman, *Organic Structures from Spectra, 5th Edition*, John Wiley & Sons, **2013**.
- [159] T. Ogoshi, D. Kotera, S. Nishida, T. Kakuta, T. Yamagishi, A. M. Brouwer, *Chem. Eur. J.*, **2018**, 24, 6325 – 6329.
- [160] G. Ping, Y. Wang, L. Shen, Y. Wang, X. Hu, J. Chen, B. Hu, L. Cui, Q. Meng, C. Li, *Chem. Commun.*, **2017**, 53, 7381 – 7384.
- [161] N. J. Wheate, K.-A. Dickson, R. R. Kim, A. Nematollahi, R. B. Macquart, V. Kayser, G. Yu, W. B. Church, D. J. Marsh, *J. Pharm. Sci.*, **2016**, 105, 3615 – 3625.
- [162] D. K. Kölmel, E. T. Kool, *Chem. Rev.*, **2017**, 117, 10358 – 10376.
- [163] S. Monmoton, H. Lefebvre, F. Costa-Torro, A. Fradet, *Macromol. Chem. Phys.*, **2008**, 209, 2374 – 2381.
- [164] N. Kornblum, J. W. Powers, G. J. Anderson, W. J. Jones, H. O. Larson, O. Levand i W. M. Weaver, *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, 79, 6562.
- [165] F. Kröhnke, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1963**, 2, 380 – 393.

-
- [166] M. Matsumoto, S. Saito i I. Ohmine, *Nature*, **2002**, 416, 409 - 413.
- [167] A. H. Narten, W. E. Thiessen i L. Blum, *Science*, **1982**, 217, 1033 – 1034.
- [168] S. Kumar i H.-J. Schneider, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1989**, 245 – 250.
- [169] W. Cullen, S. Turega, C. A. Hunter i M. D. Ward, *Chem. Sci.*, **2015**, 6, 625 – 631.
- [170] Agilent Technologies, CrysAlisPro, Version 1.171.35.21b.
- [171] G. Sheldrick, *Acta Crystallogr. Sect. A*, **2008**, 64, 112 - 122.
- [172] E. F. Pettersen, T. D. Goddard, C. C. Huang, G. S. Couch, D. M. Greenblatt, E. C. Meng, T. E. Ferrin, *J. Comput. Chem.* **2004**, 25, 1605 – 1612.
- [173] Frisch MJ et al. (2009) Gaussian 09, Revision B.01. Gaussian, Inc., Wallingford CT.
- [174] Dennington R, Keith T, Millam J (2009) GaussView, Version 5, Semicem Inc., Shawnee Mission, KS.
- [175] Z. Liu, Q. Lin, Q. Huang, H. Liu, C. Bao, W. Zhang, X. Zhong, L. Zhu, *Chem. Commun.*, **2011**, 47, 1482 – 1484.