



UNIwersYTET  
IM. ADAMA MICKIEWICZA  
W POZNANIU

Mikołaj Franciszek Zgorzelak

**CHIRALNE POLIIMINOWE  
MAKROCYKLE ZAWIERAJĄCE  
FRAGMENT ANTRACENU**

CHIRAL POLYIMINE MACROCYCLES CONTAINING  
ANTHRACENE MOIETY

ROZPRAWA DOKTORSKA

przedstawiona Radzie Naukowej Dyscypliny Nauki Chemiczne  
Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu  
celem uzyskania stopnia doktora nauk chemicznych

promotor: prof. dr hab. Marcin Kwit  
promotor pomocniczy: dr Jakub Grajewski

Poznań 2023



*Pragnę serdecznie podziękować mojemu promotorowi, **Panu prof. dr. hab. Marcinowi Kwitowi** za wyjątkową cierpliwość, profesjonalizm, a także inspirujące i merytoryczne konsultacje.*

*Niezmiernie dziękuję mojemu promotorowi pomocniczemu, **Panu dr. Jakubowi Grajewskiemu** za życzliwość, oddanie i nieocenione wsparcie otrzymane przez lata współpracy.*

*Pragnę podziękować **wszystkim Pracownikom Zakładu Stereochemii Organicznej** za wszelką pomoc, dobre rady i serdeczność okazaną przez dziesięć wspólnie spędzonych lat.*

*Szczególnie dziękuję **mgr. Tomaszowi Mądreemu** za wieloletnią przyjaźń, wspólne projekty i nietuzinkowe poczucie humoru zapewniające dobrą atmosferę każdego dnia.*

*Dziękuję **mojej ukochanej Narzeczonej Monice** oraz **moim wspaniałym Rodzicom i Siostrze** za okazaną miłość, bezgraniczną wiarę we mnie i motywowanie do ukończenia niniejszej pracy.*



## Spis treści

<b>1. Wykaz publikacji</b> .....	<b>11</b>
<b>2. Wystąpienia konferencyjne</b> .....	<b>12</b>
<b>3. Streszczenie</b> .....	<b>13</b>
<b>4. Abstract</b> .....	<b>14</b>
<b>5. Wykaz stosowanych skrótów</b> .....	<b>15</b>
<b>6. Hipoteza i cel badań</b> .....	<b>17</b>

## Wstęp literaturowy

<b>7. Związki makrocycliczne i gigantocycliczne</b> .....	<b>21</b>
7.1. Makrocykle naturalne .....	22
7.2. Metody syntezy związków makrocyclicznych.....	23
7.3. Predyspozycje geometryczne substratów .....	24
7.4. Dynamiczna chemia wiązań kowalencyjnych .....	24
7.5. Synteza templatowa .....	27
7.5.1. Reakcja transacetalowania.....	27
7.5.2. Reakcje równowagowe imin.....	28
7.6. Reakcje w warunkach dużego rozcieńczenia .....	29
<b>8. Chiralne makrocykle poliiminowe na bazie DACHu</b> .....	<b>31</b>
8.1. Diaminocykloheksan .....	32
8.2. Triangliminy .....	33
8.2.1. Zastosowania trianglimin do separacji mieszanin węglowodorów .....	35
8.3. Izotriangliminy .....	37
8.4. Kaliksaleny .....	38
8.5. Rezorcyinosaleny.....	39
8.6. Rombiminy .....	41
8.7. Pochodne makrocykli iminowych - trianglaminy.....	41

<b>9. Antraceni i jego pochodne .....</b>	<b>43</b>
9.1. Właściwości fizykochemiczne antracenu .....	43
9.2. Parametry strukturalne 9,10-difenyloantracenu .....	45
9.3. Metody syntezy pochodnych antracenu .....	46
9.3.1. Katalizowane metalami cyklotrimeryzacje alkinów .....	46
9.3.2. Katalizowana metalami aktywacja wiązania C-H.....	47
9.3.3. Alkilowanie arenów z użyciem aldehydów aromatycznych .....	48
9.3.4. Syntezy antraceniów poprzez redukcję antrachinonów .....	49
9.3.5. Cyklizacje wewnątrzcząsteczkowe .....	50
9.3.6. Procedury elongacji aromatycznych dialdehydów.....	50
<b>10. Tlen singletowy i endonadtlenki .....</b>	<b>52</b>
10.1. Tlen singletowy.....	53
10.1.1. Wygaszanie tlenu singletowego .....	53
10.1.2. Otrzymywanie tlenu singletowego ze związków nieorganicznych .....	54
10.1.3. Otrzymywanie tlenu singletowego z użyciem fotosensybilizatorów.....	55
10.2. Reakcje tworzenia endonadtlenków aromatycznych .....	56
10.2.1. Endonadtlenek 9,10-difenyloantracenu.....	56
10.2.2. Wpływ podstawników na tworzenie endonadtlenków.....	57
10.3. Reakcja cyklorewersji i rozkładu endonadtlenków.....	58
10.3.1. Możliwe drogi rozkładu endonadtlenków.....	58
10.3.2. Endonadtlenki pochodnych antracenu .....	59
10.3.3. Uwalnianie tlenu singletowego pod wpływem bodźca chemicznego.....	60
10.3.4. Endonadtlenki pochodnych naftalenu .....	61
<b>11. Związki makrocykliczne zawierające fragmenty antraceniowe .....</b>	<b>62</b>
11.1. Cykloparafenyleny zawierające antraceni.....	62
11.1.1. Synteza CPP z użyciem fotodimeru antracenu .....	62
11.1.2. Synteza CPP składającego się z jednostek 9,10-difenyloantracenu.....	64

11.2. Makrocykle z łącznikami typu antracen-etynyl.....	66
11.2.1. Makrocykl <b>105</b> charakteryzujący się nieznaczną zawadą steryczną .....	66
11.2.2. Naprężony makrocykl sześciokątny <b>109</b> .....	67
11.3. Poliaromatyczne tuby molekularne na bazie antracenu.....	68
11.3.1. Rombowa tuba molekularna <b>115</b> .....	68
11.3.2. Rozpuszczalna w wodzie tuba molekularna <b>116</b> .....	70
11.3.3. Tuba molekularna <b>122</b> o kształcie trójkąta.....	71
11.3.4. Rombowy makrocykl <b>125</b> zawierający cztery fragmenty antracenowe .....	73
11.4. Makrocykle otrzymane poprzez tworzenie wiązań amidowych.....	75
11.4.1. Makrocykl tetralaktamowy <b>131</b> i jego reaktywność wobec dienofili.....	77
11.5. Pillar[n]areny zawierające fragmenty antracenowe.....	79
11.5.1. Hybrydowe[4]areny z fragmentami antracenowymi .....	79
11.5.2. Pagoda[4]aren oraz pagoda[5]aren z fragmentami antracenowymi .....	81
11.6. Makrocykle powstające w reakcji tworzenia wiązań iminowych .....	84

## Dyskusja wyników

<b>12. Makrocykle na bazie liniowego dialdehydu 145 .....</b>	<b>90</b>
12.1. Reaktywność <b>145</b> wobec tlenu singletowego .....	90
12.2. Zmiana geometrii <b>145</b> na skutek tworzenia endonadtlenku .....	91
12.3. Reakcja kondensacji <b>145</b> z DACHem .....	92
12.4. Analiza spektroskopowa makrocykla <b>147</b> .....	94
12.5. Struktura produktów reakcji kondensacji <b>145</b> z DACHem .....	96
12.6. Makrocyklizacja <b>145</b> z DACHem w obecności światła .....	98
12.7. Tworzenie endonadtlenków przez makrocykl <b>147</b> .....	100
12.8. Struktura triendonadtlenku <b>148</b> .....	101
12.9. Stopniowe tworzenie triendonadtlenku <b>148</b> .....	102
12.10. Synteza i struktura makrocykli aminowych .....	104
12.11. Endonadtlenki makrocykla <b>149</b> .....	108

<b>13. Makrocykle na bazie liniowego dialdehydu 154 z fragmentem</b>	
<b>2,6-di-<i>tert</i>-butyloantracenowym</b> .....	<b>111</b>
13.1. Synteza dialdehydu <b>154</b> .....	111
13.2. Cyklokondensacja dialdehydu <b>154</b> i DACHu.....	112
13.2.1. Próby rozdzielenia mieszaniny makrocykli <b>155</b> .....	114
13.2.2. Ilościowe przekształcenie makrocykla [3+3]- <b>155</b> w [4+4]- <b>155</b> .....	115
13.2.3. Wpływ warunków na selektywność tworzenia [4+4]- <b>155</b> .....	116
13.2.4. Proces równowagowania makrocykli [3+3]- <b>155</b> i [4+4]- <b>155</b> .....	117
13.3. Struktura makrocykli [3+3]- <b>155</b> i [4+4]- <b>155</b> .....	118
13.4. Temperaturowe widma NMR makrocykla [4+4]- <b>155</b> .....	120
13.5. Widmo ECD makrocykla [4+4]- <b>155</b> .....	121
13.6. Synteza i struktura oktaaminowego makrocykla <b>156</b> .....	124
13.7. Pochodne makrocykla <b>156</b> : tworzenie soli oraz <i>N</i> -metylowanie .....	129
13.7.1. Analiza spektroskopowa pochodnych makrocykla <b>156</b> .....	129
13.8. Temperaturowe pomiary NMR makrocykla <b>156</b> × <b>8H</b> <sup>+</sup> .....	133
13.9. Temperaturowe pomiary ECD makrocykla <b>157</b> .....	135
<b>14. Makrocykle na bazie <i>meta</i>- dialdehydu 159 z fragmentem</b>	
<b>2,6-di-<i>tert</i>-butyloantracenowym</b> .....	<b>137</b>
14.1. Dialdehyd <b>159</b> z grupami formylowymi w pozycjach <i>meta</i> .....	137
14.2. Reakcja makrocyklizacji <b>159</b> i DACHu.....	139
14.3. Analiza spektroskopowa mieszaniny makrocykli <b>160</b> .....	142
14.3.1. Analiza widma <sup>13</sup> C NMR makrocykli <b>160</b> .....	143
14.3.2. Wnioski dotyczące zahamowanej rotacji łączników aromatycznych .....	144
<b>15. Makrocykle na bazie liniowych dialdehydów zbudowanych</b>	
<b>z pięciu fragmentów aromatycznych</b> .....	<b>146</b>
15.1. Synteza i charakterystyka dialdehydu <b>163</b> .....	146
15.2. Reakcja kondensacji dialdehydu <b>163</b> i DACHu.....	148
15.3. Wymodelowana struktura makrocykla <b>164</b> .....	149

15.4. Synteza dialdehydu <b>167</b> .....	151
15.5. Analiza spektroskopowa rotamerów związku <b>166</b> .....	152
15.6. Analiza spektroskopowa dialdehydu <b>167</b> .....	153
15.7. Reakcja kondensacji dialdehydu <b>167</b> i DACHu .....	155
15.8. Analiza spektroskopowa produktów kondensacji <b>167</b> i DACHu .....	157
15.9. Analiza rotamerów łącznika aromatycznego <b>168</b> .....	158
15.9.1. Struktura makrocykla [3+3]- <b>168</b> .....	161
15.9.2. Struktura makrocykla [4+4]- <b>168</b> .....	163
15.10. Redukcja <b>168</b> .....	166
15.11. Analiza spektroskopowa makrocykla <b>169</b> .....	167
<b>16. Podsumowanie i główne osiągnięcia pracy</b> .....	<b>171</b>

### **Część eksperymentalna**

<b>17. Opis procedur syntetycznych</b> .....	<b>175</b>
17.1. Synteza dialdehydu <b>145</b> .....	176
17.2. Synteza makrocykla <b>147</b> .....	177
17.3. Synteza triendonadtlenku <b>148</b> .....	178
17.4. Synteza makrocykla <b>149</b> .....	179
17.5. Synteza pochodnej <b>150</b> .....	180
17.6. Synteza triendonadtlenku <b>151</b> .....	181
17.7. Synteza diaminy <b>152</b> .....	182
17.8. Synteza dialdehydu <b>154</b> .....	183
17.9. Synteza mieszaniny makrocykli <b>155</b> .....	184
17.10. Synteza makrocykla [4+4]- <b>155</b> .....	184
17.11. Synteza makrocykla <b>156</b> .....	185
17.12. Synteza makrocykla <b>157</b> .....	186
17.13. Synteza dialdehydu <b>159</b> .....	187
17.14. Synteza makrocykli <b>160</b> .....	188

17.15. Synteza aldehydu <b>161</b> .....	189
17.16. Synteza dialdehydu <b>163</b> .....	190
17.17. Synteza makrocykla <b>164</b> .....	191
17.18. Synteza dibromku <b>165</b> .....	192
17.19. Bromowanie <b>166</b> .....	193
17.20. Synteza dialdehydu <b>167</b> .....	194
17.21. Synteza makrocykla <b>168</b> .....	195
17.22. Synteza makrocykla <b>169</b> .....	196
<b>18. Bibliografia</b> .....	<b>197</b>

## 1. Wykaz publikacji

1. J. Grajewski, K. Piotrowska, M. Zgorzelak, A. Janiak, K. Biniek-Antosiak, U. Rychlewska, J. Gawroński  
"Introduction of axial chirality at a spiro carbon atom in the synthesis of pentaerythritol–imine macrocycles"  
*Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 981.
2. M. Kwit, J. Grajewski, P. Skowronek, M. Zgorzelak, J. Gawroński  
"One-Step Construction of the Shape Persistent, Chiral But Symmetrical Polyimine Macrocycles"  
*Chem. Rec.* **2019**, *19*, 213.
3. M. Zgorzelak, J. Grajewski, J. Gawroński, M. Kwit  
"Solvent-assisted synthesis of a shape-persistent chiral polyaza gigantocycle characterized by a very large internal cavity and extraordinarily high amplitude of the ECD exciton couplet"  
*Chem. Commun.* **2019**, *55*, 2301.
4. M. Zgorzelak, J. Grajewski  
"Axial chirality inversion at a spiro carbon leads to efficient synthesis of polyimine macrocycle"  
*J. Mol. Struct.* **2020**, *1202*, 127336.
5. J. Grajewski, M. Zgorzelak, A. Janiak, K. Taras-Goślińska  
„Controlled, Sunlight-Driven Reversible Cycloaddition of Multiple Singlet Oxygen Molecules to Anthracene-Containing Trianglimine Macrocycles”  
*ChemPlusChem* **2022**, *87*, e202100510.

## 2. Wystąpienia konferencyjne

1. *X Ogólnopolskie Sympozjum Chemii Organicznej*  
Łódź, Polska, 16–18.04.2015 r., plakat.
2. *58 Zjazd Naukowy Polskiego Towarzystwa Chemicznego*  
Gdańsk, Polska, 21–25.09.2015 r., plakat.
3. *II Poznańskie Sympozjum Młodych Naukowców*  
Poznań, Polska, 5.11.2015 r., plakat.
4. *I Wielkopolskie Sympozjum Chemii Bioorganicznej, Organicznej i Biomateriałów*  
Poznań, Polska, 5.12.2015 r., plakat.
5. *12<sup>th</sup> International Symposium on Macrocyclic and Supramolecular Chemistry*  
Cambridge, Wielka Brytania, 2–6.07.2017 r., plakat.
6. *60. Zjazd Naukowy Polskiego Towarzystwa Chemicznego*  
Wrocław, Polska, 17–21.09.2017 r., plakat.
7. *XI Ogólnopolskie Sympozjum Chemii Organicznej*  
Warszawa, Polska, 8–11.04.2018 r., plakat.
8. *Chemistry Beyond Nature*  
Poznań, Polska, 21–26.06.2018 r., plakat.
9. *14<sup>th</sup> International Symposium on Macrocyclic and Supramolecular Chemistry*  
Lecce, Włochy, 2–6.06.2019 r., plakat.

### 3. Streszczenie

Od czasu pionierskich odkryć Rużički chemia i zastosowanie związków makrocyklicznych, zarówno pochodzenia naturalnego jak i syntetycznego, stanowią intensywnie eksploatowane obszary badań, limitowane głównie dostępnością odpowiednich związków. W przeciwieństwie do reakcji kontrolowanych kinetyką i prowadzących do inertnych związków, zazwyczaj z niskimi wydajnościami, makrocyklizacje bazujące na komplementarności geometrycznej substratów i kontroli termodynamicznej pozwalają na ilościową syntezę stało-kształtnych makrocykli i klatek molekularnych. Od początku XXI wieku w naszej grupie prowadzone są badania chiralnych makrocykli iminowych na bazie (1*R*,2*R*)-*trans*-1,2-diaminocykloheksanu i aromatycznych dialdehydów.

O ile pochodne aldehydu tere- i izoftalowego są dobrze rozpoznane, to chiralne makrocykle poliiminowe zawierające fragmenty antracenu są praktycznie nieznanymi. Generalnie, znane przypadki syntezy makrocykli z fragmentem (fragmentami) antracenu charakteryzuje niska wydajność. Jednakże związki tego typu, zarówno chiralne jak i achiralne, stanowią interesujące obiekty badań ze względu na szereg istotnych cech strukturalnych i fizykochemicznych, takich jak: duża powierzchnia aromatyczna, wysoka wydajność kwantowa fluorescencji i możliwość reakcji z tlenem singletowym.

W przedstawionej pracy moja uwaga skupiła się na opracowaniu metody syntezy chiralnych makrocykli na bazie (1*R*,2*R*)-*trans*-1,2-diaminocykloheksanu i aromatycznych dialdehydów zawierających fragmenty 9,10-difenyloantracenu. Uzyskane w początkowej fazie badań makrocykle heksaiminowe charakteryzowały się występowaniem zawady sterycznej, spowodowanej bliskim usytuowaniem trzech fragmentów antracenu. Wykazałem, że zwiększenie zawady sterycznej, poprzez funkcjonalizację fragmentów antracenu grupami *tert*-butylowymi, skutkuje powstawaniem nietypowych makrocykli oktaaminowych o kształcie kwadratu. Celem ukierunkowania syntezy na zdefiniowane produkty, opracowałem metodę selektywnego tworzenia makrocykli oktaaminowych z użyciem rozpuszczalnika jako templaty. Wykazałem, że analogi heksa- oraz oktaaminowe otrzymanych wcześniej poliimin można sfunekjonalizować. Dużo uwagi poświęcone zostało możliwości odwracalnego wiązania tlenu singletowego przez makrocykle z utworzeniem odpowiednich endonadtlenków.

Dla wybranych makrocykli przeprowadziłem analizę dynamiki konformacyjnej co pozwoliło wykazać i scharakteryzować diastereoizomery konformacyjne obecne w roztworach niesymetrycznie podstawionych pochodnych 9,10-difenyloantracenu.

Badania prowadzone przeze mnie stanowią pierwszy krok w stronę aplikacji makrocykli jako nośników tlenu singletowego, co może być wykorzystane, np.: w syntezie asymetrycznej.

## 4. Abstract

Since the early discoveries by Ružička, the chemistry and applications of macrocyclic compounds, both of natural and synthetic origin, have been intensively exploited fields, limited mainly by the availability of particular compounds. In contrast to kinetically-controlled reactions leading to the formation of inert compounds (generally, with low yields), thermodynamically-controlled macrocyclizations based on the structural predispositions of the substrates allow for the quantitative synthesis of shape-persistent macrocycles and molecular cages. Our group was among the pioneers in the (1*R*,2*R*)-*trans*-1,2-diaminocyclohexane and aromatic dialdehydes-based polyimine macrocycle and cage-compounds area of the research.

While tere- and isophthalaldehyde derivatives are well recognized, chiral polyimine macrocycles containing anthracene fragments are virtually unknown. Generally, the known procedures of anthracene-containing macrocycle syntheses are characterized by low yields. However, compounds of this type, both chiral and achiral, constitute interesting objects of research due to a number of important structural features and physicochemical properties, such as: large aromatic surface, high fluorescence quantum yields and the ability to react with singlet oxygen.

In the presented work, my attention has been focused on the method development of a chiral macrocycles synthesis based on (1*R*,2*R*)-*trans*-1,2-diaminocyclohexane and aromatic dialdehydes containing 9,10-diphenylanthracene fragments. The hexamine macrocycles obtained at the initial stage of the study have been characterized by the presence of steric hindrance caused by three anthracene fragments in close proximity. I have shown that increase of steric hindrance by *tert*-butyl groups functionalization of the anthracene skeleton results in the formation of unusual octamine square-shaped macrocycles. In order to direct the synthesis to defined products, I have developed a method of selective formation of octamine macrocycles using particular solvent as a medium and as a template. I have shown that the hexa- and octamine counterparts of the previously obtained polyimines can be functionalized. Much attention has been paid to the possibility of reversible binding of singlet oxygen by macrocycles with the formation of the corresponding endoperoxides.

For selected cases, I have conducted conformational dynamics analyses, which have indicated the presence and allowed the characterization of conformational diastereoisomers present in solutions of asymmetrically-substituted, macrocyclic 9,10-diphenylanthracene derivatives.

My research might be considered as the first step towards the application of macrocycles as carriers of singlet oxygen, which can be further used, for example, in asymmetric synthesis.

## 5. Wykaz stosowanych skrótów

$\Delta$  – ogrzewanie

Ac – acetyl

*t*-Bu – *tert*-butyl

cod – cyklooktadien

Cp – cyklopentadienyl

DACH – (1*R*,2*R*)-*trans*-1,2-diaminocykloheksan

dba – dibenzylidenoaceton

DBU – 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undek-7-en

*o*-DCB – 1,2-dichlorobenzen

DCC – dynamiczna chemia wiązań kowalencyjnych

DCE – 1,2-dichloroetan

DCM – dichlorometan

DDQ – 2,3-dichloro-5,6-dicyjano-1,4-benzochinon

DMF – dimetyloformamid

DMSO – dimetylosulfotlenek

dppf – 1,1'-bis(difenylofosfino)ferrocen

ECD – elektronowy dichroizm kołowy

ekw. – ekwiwalent

ESI – jonizacja techniką elektrosprej

Et – etyl

godz. – godzina

HMDS – heksametylodysilazan

HR – wysoka rozdzielczość

IR – spektroskopia w podczerwieni

MALDI – jonizacja przez desorpcję laserem przy udziale matrycy

Me – metyl

min. – minuta

MS – spektrometria mas

m/z – stosunek masy do ładunku

NMR – magnetyczny rezonans jądrowy

Ph – fenyl

PM3, PM6 – metody obliczeń semi-empirycznych

Tf – trifluorometanosulfonyl

TFA – kwas trifluorooctowy

THF – tetrahydrofuran

TLC – chromatografia cienkowarstwowa

TMS – trimetylosilil

TOF – czas przelotu

*p*-TSA – kwas *p*-toluenosulfonowy

UV – promieniowanie ultrafioletowe

Vis – promieniowanie w zakresie widzialnym

## 6. Hipoteza i cel badań

Nadrzędnym celem mojej pracy doktorskiej było otrzymanie i scharakteryzowanie nieznanych dotąd chiralnych makrocykli poliiminowych na bazie (1*R*,2*R*)-*trans*-1,2-diaminocykloheksanu, zawierających wbudowane fragmenty antracenowe.

Kolejnym celem było wykazanie możliwości tworzenia przez makrocykle endonadtlenków, a także zbadanie ich struktury oraz stabilności termicznej i chemicznej.

Plan badawczy zakładał ponadto sprawdzenie jak potencjalna zawada steryczna, generowana przez fragmenty antracenowe, wpływa na efektywność reakcji makrocyklizacji. Zaobserwowane w początkowej fazie badań cechy strukturalne otrzymanych makrocykli ukierunkowały prace ku nowym celom, dotyczącym wyjaśnienia wpływu zwiększonej zawady sterycznej na możliwość otrzymywania nowych typów związków makrocyklicznych o powiększonym pierścieniu.

Równie ważnym aspektem mojej pracy było uzyskanie nowej klasy związków: chiralnych makrocyklicznych poliamin zawierających fragmenty antracenowe, a także ich późniejsza funkcjonalizacja. Ustalenie wpływu redukcji wiązań iminowych, w otrzymywanych makrocyklach, na zmianę parametrów strukturalnych pierścienia makrocyklicznego mogą określić jako naturalne rozwinięcie pracy badawczej w tym obszarze.



# Wstęp literaturowy



## 7. Związki makrocykliczne i gigantocykliczne

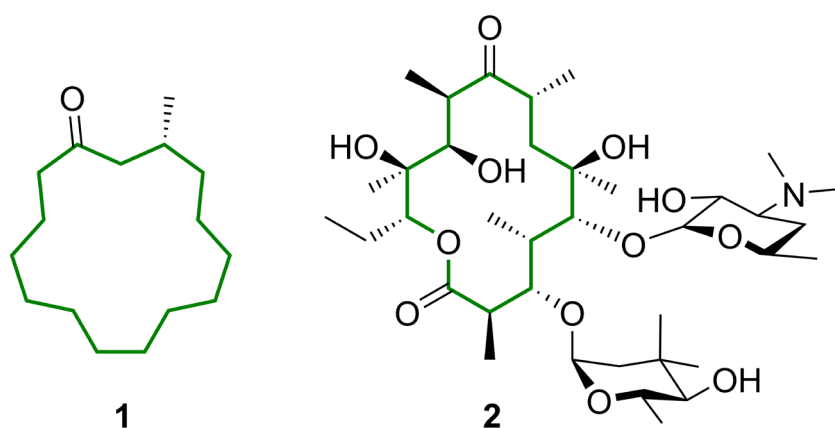
Jako związki makrocykliczne określa się substancje składające się lub zawierające w strukturze pierścień złożony z co najmniej dwunastu atomów. Nieco nowszym i węższym pojęciem są gigantocykle, których pierścienie składają się z co najmniej pięćdziesięciu atomów. Dla przejrzystości pracy, związki gigantocykliczne będę określać dalej ogólniej jako makrocykle.

Od blisko stu lat obserwuje się nieustanny wzrost zainteresowania makrocyklami. Uwagę świata naukowego przyciąga zarówno synteza jak i zastosowania makrocykli i pokrewnych im klatek molekularnych. Prace skupiające się na syntezie i określaniu struktury związków makrocyklicznych i ich aplikacjach zostały uhonorowane Nagrodą Nobla w 1987 roku dla Crama, Lehna i Pedersena. Późniejsze badania dotyczące zastosowań, m.in. makrocykli w budowie maszyn molekularnych zaowocowały Nagrodą Nobla w 2016 roku dla Feringi, Sauvage'a i Stoddarta.

Niniejsza praca poświęcona jest syntezie, modyfikacji i właściwościom specyficznej grupy chiralnych makrocykli poliiminowych. Cechą tych związków jest obecność fragmentu antracenu w strukturze. Stąd, w poniższym przeglądzie literaturowym zostały poruszone zarówno kwestie związane z reakcjami makrocyklizacji, ze szczególnym uwzględnieniem reakcji iminowania, omówiono pokrótce chiralne stałokształtne makrocykle poliiminowe, a duża część przeglądu literaturowego została poświęcona antraceniowi i jego odwracalnym reakcjom z tlenem, zaś na końcu tego fragmentu pracy zostały omówione wybrane przykłady makrocykli zawierających kilka fragmentów antracenowych w strukturze. Każda z tych tematów może być podstawą bardzo obszernego przeglądu, stąd konieczna była selekcja materiału. Wybór omawianych zagadnień był wprawdzie arbitralny, jednakże starałem się by wszystkie kwestie, istotne z punktu widzenia badań opisanych w tej pracy, zostały omówione.

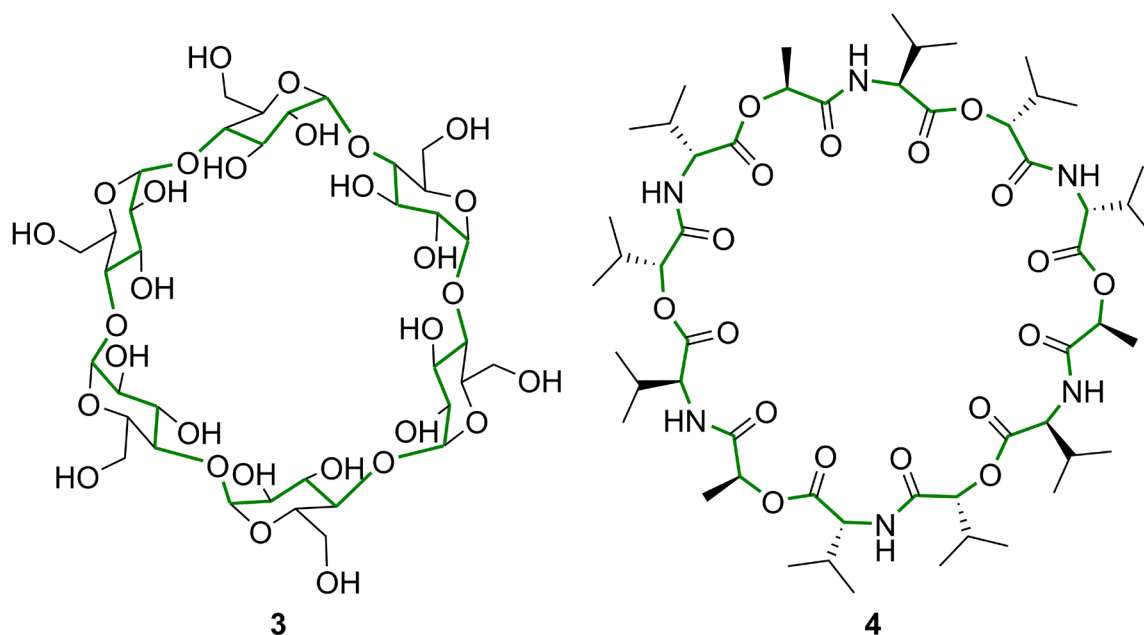
## 7.1. Makrocykle naturalne

Inspiracją dla naukowców są licznie występujące w przyrodzie związki makrocykliczne pełniące różnorakie funkcje. Szacuje się, że blisko 20% naturalnie występujących związków organicznych zawiera fragment pierścieniowy. Nawet pobieżne omówienie tych związków wykracza poza ramy tej pracy, stąd na **Rysunku 1** zaprezentowano tylko dwa arbitralnie wybrane przykłady. Muskon (1), o pierścieniu 15-członowym jest produktem naturalnym, składnikiem piżma i stosowany jest w przemyśle perfumeryjnym. Drugi przykład, erytromycyna (2), zawierająca wysoce sfunkcjonalizowany pierścień 14-członowy, jest wytwarzana przez promieniowce (*Actinobacteria*) i ma właściwości przeciwbakteryjne.



**Rysunek 1: Struktura muskonu (1) oraz erytromycyny (2) (kolorem zielonym oznaczono wiązania tworzące pierścienie makrocykliczne).**

Wiele naturalnie występujących makrocykli charakteryzuje się dużo większymi rozmiarami pierścieni (**Rysunek 2**), co wpływa na ich funkcje. Cykliczny heksamer glukozy,  $\alpha$ -cyklodekstryna (3), o pierścieniu 24-członowym, dzięki możliwości wiązania w luce makrocykla cząsteczek niepolarnych, pozwala na ich rozpuszczanie oraz transport w wodzie. Z kolei walinomycyna (4), o pierścieniu 24-członowym, składająca się z naprzemiennych fragmentów amidowych i estrowych, jest zdolna do przenoszenia kationu potasu przez błony komórkowe.



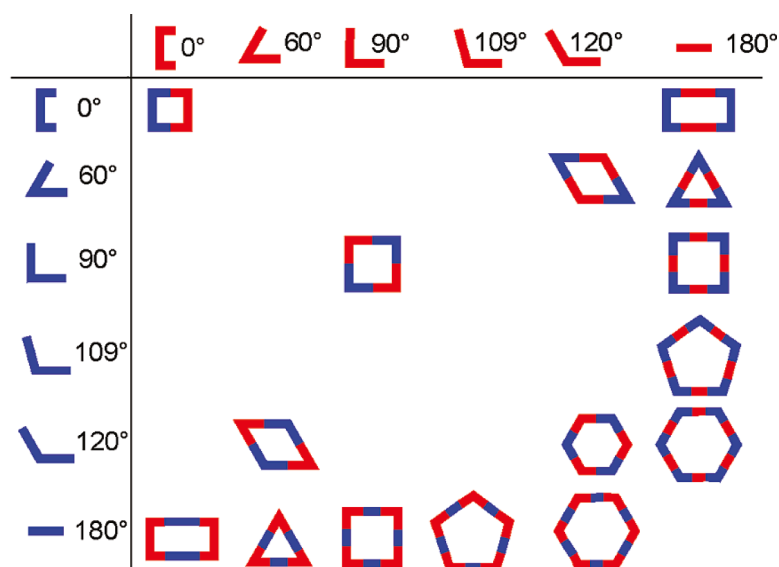
**Rysunek 2: Struktury  $\alpha$ -cyklodekstryny (3) oraz walinomycyny (4) (kolorem zielonym oznaczono wiązania tworzące pierścienie makrocykliczne).**

## 7.2. Metody syntezy związków makrocyklicznych

Naturalnie nasuwający się sposób otrzymywania dużych struktur cyklicznych, polegający na stopniowym dobudowywaniu fragmentów pierścienia, często nie jest najlepszym rozwiązaniem. Konieczność wieloetapowej syntezy powoduje, że sumaryczna wydajność reakcji jest zazwyczaj niska. Do tej pory opracowano wiele strategii syntetycznych, nierzadko stosowanych łącznie, celem efektywnego otrzymywania związków makrocyklicznych.<sup>1,2</sup> Bardzo zgrubnie metody syntezy makrocykli można podzielić według kilku kryteriów, np.: na templatowe lub nietemplatowe, bazujące na reakcjach odwracalnych lub nieodwracalnych, prowadzone w warunkach kinetycznych lub termodynamicznych, polegające na reakcji jednoetapowej lub na wielu etapach stopniowego budowania struktury.

### 7.3. Predyspozycje geometryczne substratów

W syntezach makrocykli, zwłaszcza prowadzonych w warunkach termodynamicznych, kluczowe są predyspozycje geometryczne substratów do tworzenia produktu makrocyklicznego, możliwie o najmniejszej energii naprężeń sterycznych. Na **Rysunku 3** pokazano przewidywane kształty związków makrocyklicznych, w zależności od budowy katowej substratów.<sup>3</sup> Należy zauważyć, że podane przewidywania sprawdzają się najlepiej w przypadku substratów o limitowanej liczbie stopni swobody. Możliwe są odstępstwa od podanych przewidywań, np.: w przypadku konformacyjnie labilnych łączników, które *de facto* nie mają dobrze zdefiniowanych kątów między reagującymi grupami.



**Rysunek 3: Kształty możliwych do otrzymania struktur makrocyklicznych jako funkcja geometrii substratów (podano kąty torsyjne między reagującymi grupami).**

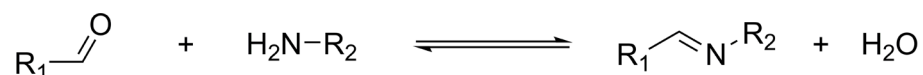
Rysunek na podstawie ilustracji z odnośnika<sup>3</sup>.

### 7.4. Dynamiczna chemia wiązań kowalencyjnych

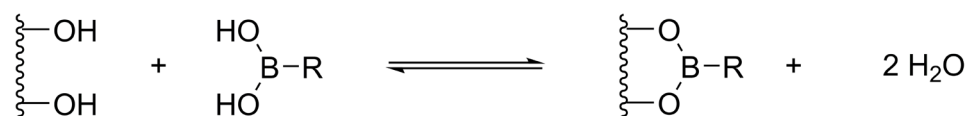
Dynamiczna chemia wiązań kowalencyjnych (z ang. DCC), to podejście polegające na użyciu reakcji odwracalnych w połączeniu z zapewnieniem kontroli termodynamicznej procesu. Istotne tu są predyspozycje geometryczne substratów, gdyż metodologia DCC opiera się na powstawaniu produktów o możliwie najniższej energii (entalpii swobodnej).<sup>2</sup>

Na **Schemacie 1** przedstawiono popularne reakcje odwracalne, stosowane w reakcjach prowadzonych według metodologii DCC, w celu zapewnienia stanu równowagi między substratami a produktem (produktami).<sup>4</sup>

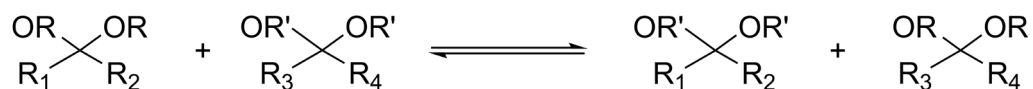
reakcja tworzenia imin:



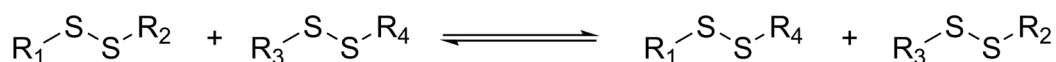
reakcja tworzenia estrów boronowych:



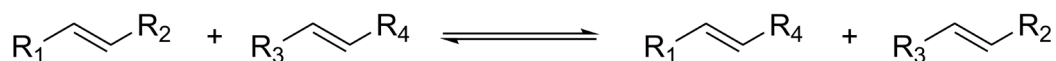
reakcja transacetalowania:



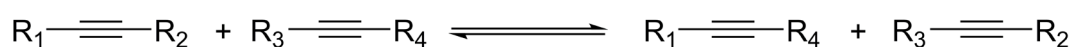
metateza mostków disiarczkowych:



metateza olefin:

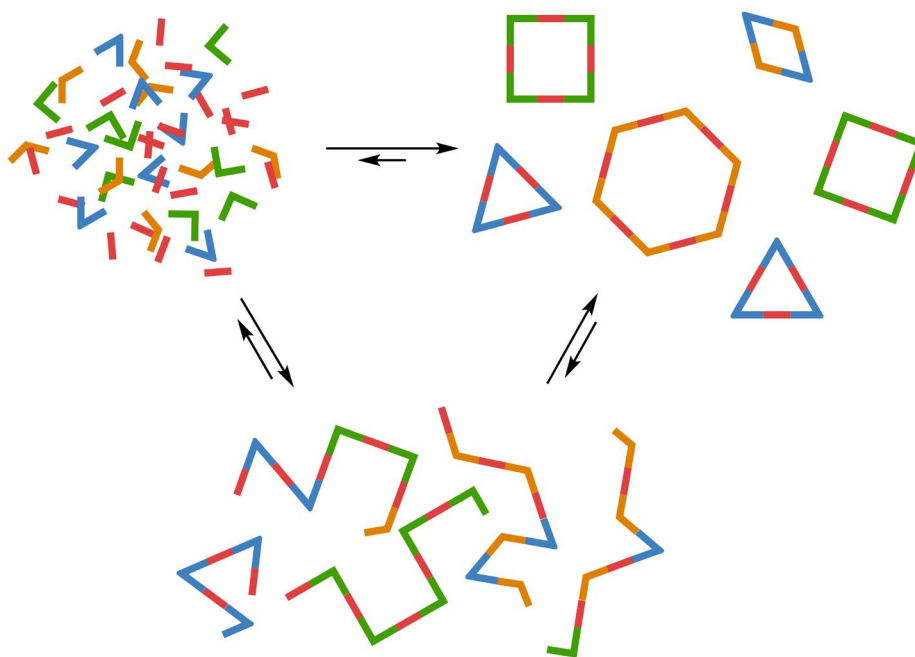


metateza alkinów:



**Schemat 1: Reakcje odwracalne stosowane w dynamicznej chemii wiązań kowalencyjnych.**

W reakcjach kontrolowanych kinetycznie, z reguły nieodwracalnych, możliwe jest powstawanie liniowych produktów polimerycznych, co często znacząco zmniejsza wydajność docelowego makrocykla. W przeciwieństwie do reakcji kontrolowanych energiami aktywacji, w reakcjach kontrolowanych termodynamicznie na strukturę produktu ma wpływ jego stabilność termodynamiczna. Zaletą stosowania reakcji odwracalnych jest możliwość rozpadu niekorzystnych energetycznie produktów pośrednich, np.: oligomerycznych i cofnięcie reakcji do etapu reagentów mogących utworzyć makrocykl. Umożliwia to tworzenie struktur makrocyklicznych z większymi wydajnościami, co często nazywane jest naprawą błędów (**Rysunek 4**). W tego typu reakcjach istotna jest kwestia rozpuszczalności produktów pośrednich, gdyż ich wypadanie z roztworu uniemożliwia równowagowanie i eliminuje je z cyklu korekcji struktur niestabilnych.



**Rysunek 4: Koncepcja dynamicznej chemii wiązań kowalencyjnych.**

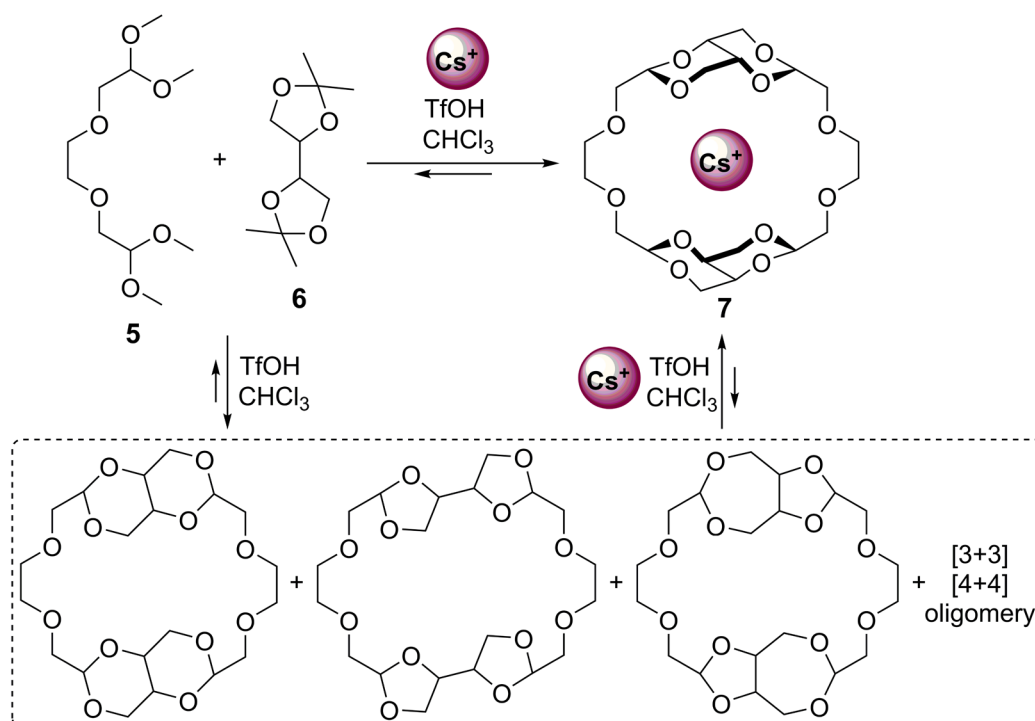
Podobnie jak w innych reakcjach, przebiegających pod kontrolą termodynamiczną, na równowagę a tym samym strukturę powstającego (dominującego) produktu można wpływać używając, np.: nadmiaru jednego z substratów czy usuwając produkty uboczne reakcji. W reakcjach przebiegających według koncepcji DCC często konieczne jest stosowanie wydłużonego czasu, katalizatorów lub podwyższonej temperatury aby zapewnić układowi możliwie najlepsze warunki do osiągnięcia stanu równowagi termodynamicznej.

## 7.5. Synteza templatowa

W metodologii DCC niekiedy możliwe jest utworzenie kilku trwałych termodynamicznie produktów, a na ich dystrybucję mają wpływ różne czynniki, takie jak użyty rozpuszczalnik, temperatura czy przede wszystkim obecność templatów, przesuujących równowagę reakcji w stronę określonego produktu. Templat, zdolny do preorganizacji niedomkniętego oligomeru przy pomocy oddziaływań niekwalencyjnych, znacząco podnosi wydajność pożądanego produktu cyklicznego.

### 7.5.1. Reakcja transacetalowania

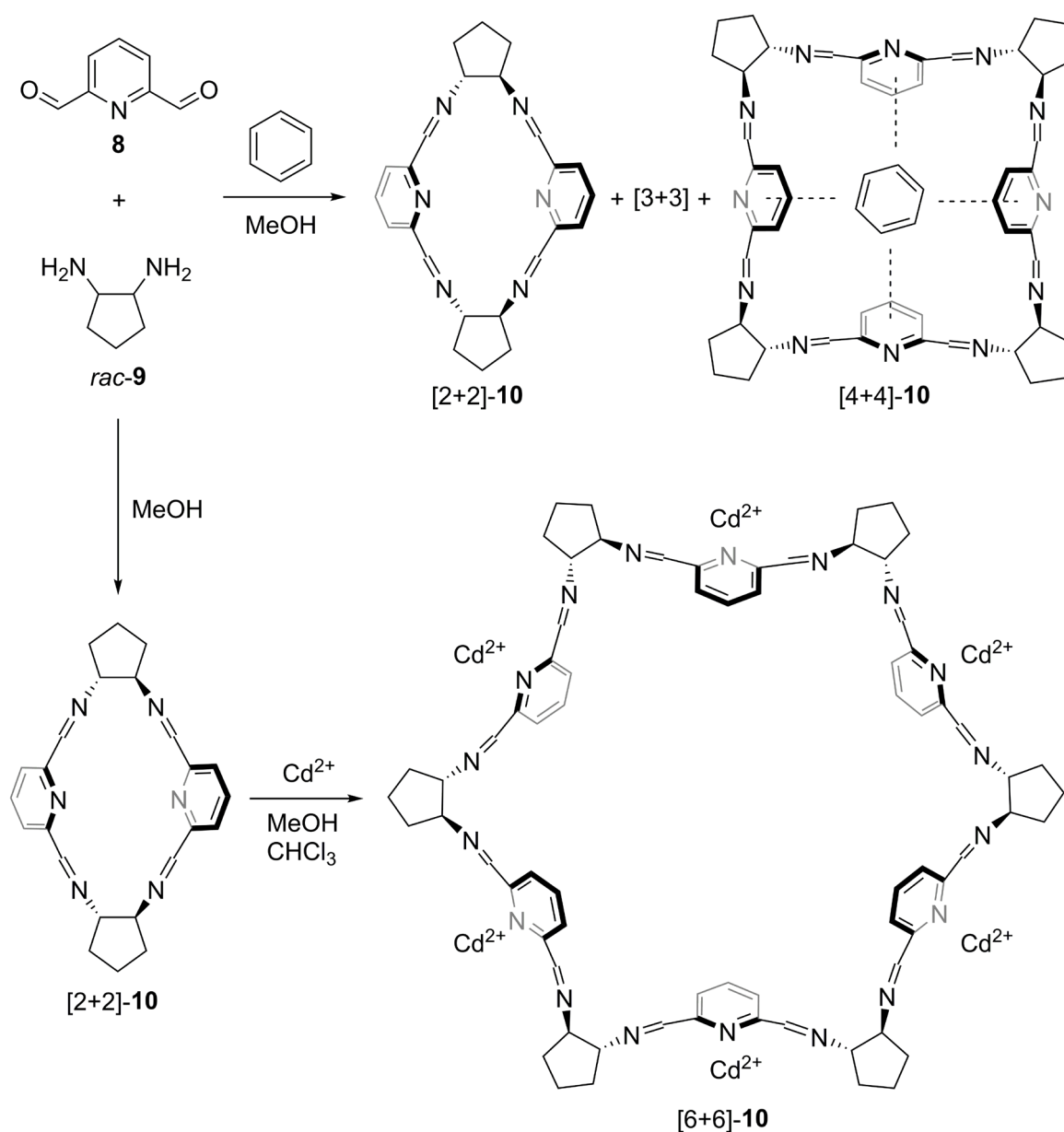
Przykładem powyżej opisanego podejścia jest praca grupy Stoddarta opisująca syntezę eteru koronowego poprzez odwracalne tworzenie wiązań acetalowych.<sup>5</sup> Na **Schemacie 2** przedstawiono wpływ templatów - kationów cezu, na reakcję transacetalowania między diacetalami **5** i **6**. Bez obecności kationów cezu w reakcji tworzyła się mieszanina produktów polimerycznych oraz makrocyklicznych, różniących się wielkością i sposobem utworzenia wiązań acetalowych. Po dodaniu do mieszaniny kationów cezu następowało przesunięcie równowagi ku produktowi **7**, typu [2+2].



**Schemat 2: Porównanie dystrybucji produktów w templatowej oraz nietemplatowej reakcji transacetalowania prowadzących do pochodnej eteru koronowego.**

### 7.5.2. Reakcje równowagowe imin

W grupie Lisowskiego zaprezentowano interesujący przypadek wpływu templatów na rodzaj otrzymywanych produktów (**Schemat 3**).<sup>6</sup> W reakcji makrocyklizacji 2,6-diformylopirydyny (**8**) i racemicznego *trans*-1,2-diaminocyklopentanu (**9**), prowadzonej w metanolu bez dodatku templatów, otrzymano czysty makrocykl [2+2]-**10** w formie *mezo*. Selektywność reakcji była pochodną niskiej rozpuszczalności produktu, co usuwało go z cyklu reakcji odwracalnych.

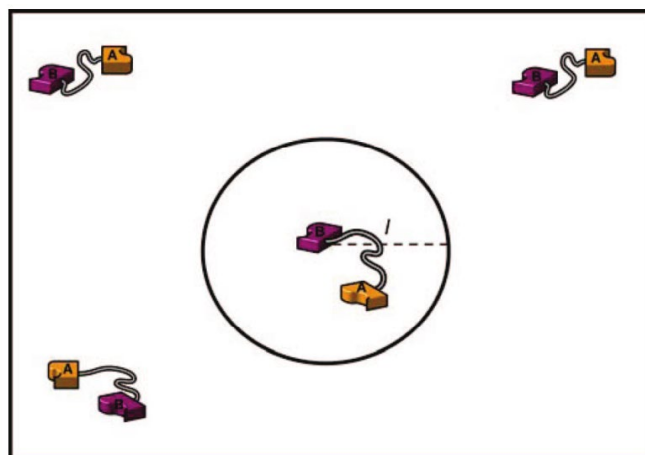


**Schemat 3:** Wpływ warunków reakcji na dystrybucję produktów kondensacji *rac*-1,2-diaminocyklopentanu z 2,6-diformylopirydyną.

Zastosowanie jako rozpuszczalnika mieszaniny metanolu i benzenu powodowało powstawanie produktów **10**, typu [2+2], [3+3] oraz [4+4]. Okazało się, że makrocykl [4+4]-**10** jest zdolny do wiązania w luce cząsteczki benzenu, co może tłumaczyć tejsze działanie jako templaty i częściowe przesunięcie stanu równowagi reakcji. Ogrzewanie czystego makrocykla [2+2]-**10** z nadmiarem jonów  $\text{Cd}^{2+}$ , spowodowało jego przekształcenie w słabo rozpuszczalny makrocykl [6+6]-**10**, który następnie został zredukowany przy użyciu  $\text{NaBH}_4$  do makrocyklicznej oligoaminy. Kation kadmu(II) wykazuje takie samo działanie templatowe gdy do reakcji z 2,6-diformylopirydyną (**8**) użyje się mieszaniny (*rac*)-*trans*-1,2-diaminocyklopentanu (**9**) oraz (*rac*)-*trans*-1,2-diaminocykloheksanu, przy czym enancjomery użytych diamin tworzą tylko makrocykle heterochiralne.<sup>7</sup>

## 7.6. Reakcje w warunkach dużego rozcieńczenia

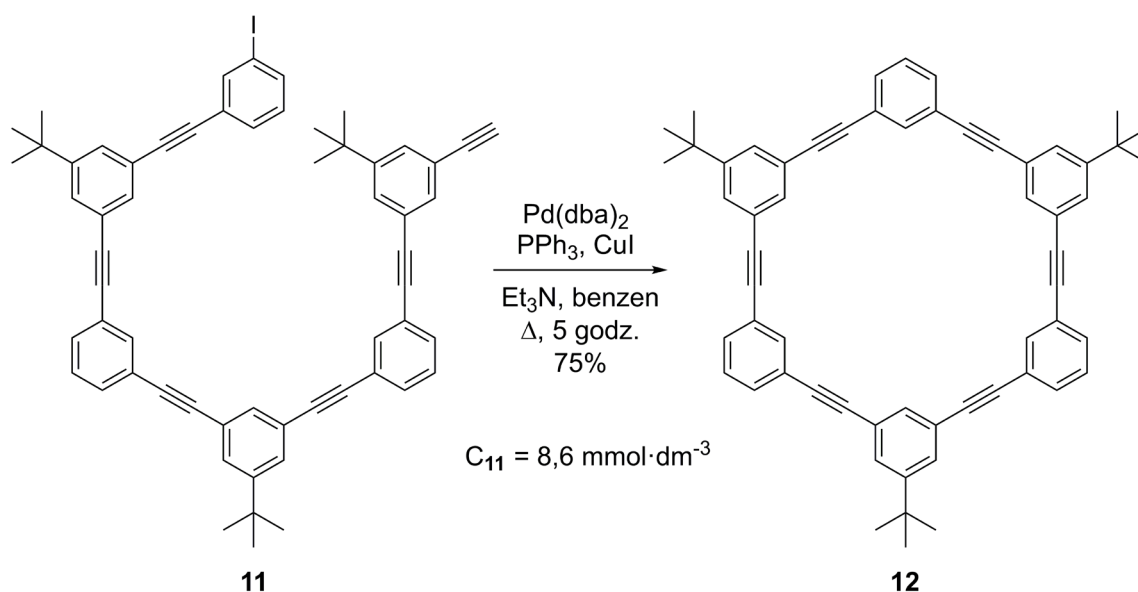
Innym, historycznie ważnym, podejściem do zwiększenia efektywności syntezy makrocykli jest stosowanie warunków dużego rozcieńczenia substratów tak, aby preferowane były reakcje wewnątrzcząsteczkowe prowadzące do makrocykli, zamiast międzycząsteczkowych dających acykliczne oligomery. Takie podejście stosuje się głównie w reakcjach nieodwracalnych, gdzie efekt kinetyczny ma szczególne znaczenie, ale z powodzeniem może być także użyte w reakcjach kontrolowanych termodynamicznie. Jako duże rozcieńczenia rozumie się użycie małych ilości reagujących substratów w dużej objętości rozpuszczalnika, tak aby cząsteczki w roztworze były izolowane od siebie (**Rysunek 5**). Na **Rysunku 5**, literą *l* oznaczono promień sfery, odpowiadający długości łącznika A-B. W uproszczonym modelu, grupa A związana z B nie może się oddalić na większą odległość niż długość wiązania A-B, dlatego będzie preferencyjnie reagować wewnątrzcząsteczkowo.<sup>8</sup>



Rysunek 5: Izolacja cząsteczek w roztworze o dużym rozcieńczeniu.  
Ilustracja zaczerpnięta z odnośnika<sup>8</sup>.

Obecnie opracowano metody, które omijają konieczność używania dużych ilości rozpuszczalników, co wiąże się z precyzyjnym dodawaniem małych ilości substratów. Uzyskanie warunków dużego rozcieńczenia jest również możliwe, gdy doda się odpowiednio małą ilość katalizatorów.

Wpływ dużego rozcieńczenia na zwiększenie wydajności reakcji kontrolowanej kinetycznie obrazuje synteza makrocykla **12** (Schemat 4).<sup>9</sup> Autorzy zastosowali duże rozcieńczenie ( $0,008 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$ ), zarówno substratu **11** jak i katalizatorów reakcji, co przyczyniło się do faworyzowania reakcji wewnątrzcząsteczkowej i uzyskania wysokiej wydajności makrocykla **12**.

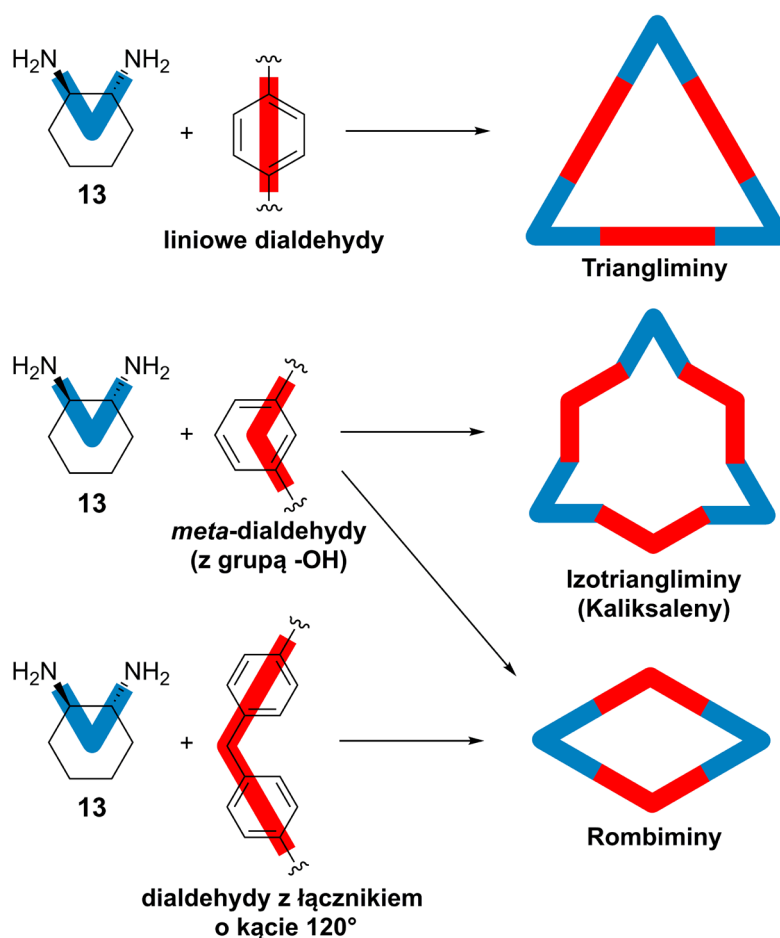


Schemat 4: Reakcja Sonogashiry zamykająca pierścień makrocykla **12**.

## 8. Chiralne makrocykle poliiminowe na bazie DACHu

Odrębną klasę związków makrocyklicznych mogą stanowić pochodne (1*R*,2*R*)-*trans*-1,2-diaminocykloheksanu (DACH, **13**). Badania nad chiralnymi makrocyklami iminowymi prowadzono w grupie Gawrońskiego od 2000 roku, a w późniejszym czasie tematykę tę intensywnie rozwijano w grupie Kwita.<sup>10</sup> Na przestrzeni ponad dwudziestu lat opublikowano szereg prac opisujących syntezę, badania strukturalne, właściwości i zastosowania wybranych związków makrocyklicznych na bazie DACHu.<sup>11,12</sup>

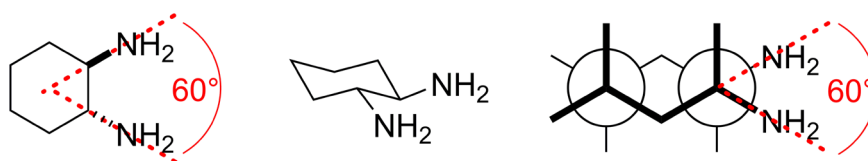
Makrocykle na bazie DACHu oraz aromatycznych dialdehydów charakteryzują się ograniczoną swobodą konformacyjną, przez co można je traktować jako sztywne pierścienie o dobrze zdefiniowanej geometrii. Rodzaj otrzymywanego związku makrocyklicznego zależy w dużej mierze od struktury aromatycznego dialdehydu, a wśród możliwych produktów można wymieć związki znane potocznie jako: triangliminy, izotriangliminy, kaliksaleny czy rombiminy (**Rysunek 6**).



**Rysunek 6:** Wpływ geometrii dialdehydu na rodzaj otrzymywanego makrocykla po reakcji kondensacji z DACHem.

## 8.1. Diaminocykloheksan

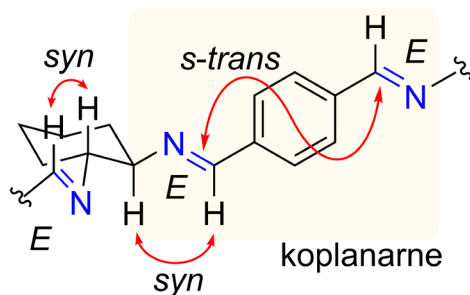
(1*R*,2*R*)-*Trans*-1,2-diaminocykloheksan, jest chiralną diaminą o kącie pseudowalencyjnym między grupami aminowymi równym  $60^\circ$  (patrząc prostopadle do średniej płaszczyzny pierścienia cykloheksanowego i przedłużając linie wiązań C-N do środka pierścienia, **Rysunek 7**). Poza niską ceną i łatwym sposobem otrzymywania enancjomerycznie czystego związku, *trans*-1,2-diaminocykloheksan ze względu na szereg cech strukturalnych jest cenionym blokiem budulcowym. Sześciocząłowy pierścień *trans*-1,2-dipodstawiony ma symetrię  $C_2$  i sztywny szkielet ze zdefiniowanymi pozycjami grup aminowych. Obliczenia, jak i eksperymenty potwierdziły, że najstabilniejszym konformerem jest ten o strukturze krzesła z podstawnikami w pozycjach ekwatorialnych, gdzie zniwelowane są oddziaływania 1,3-diaksjalne oraz występuje wewnątrzcząsteczkowe wiązanie wodorowe między grupami aminowymi. Obie grupy aminowe są względem siebie w konformacji *gauche*, o kącie torsyjnym wiązań N-C\*-C\*-N zbliżonym do  $\pm 60^\circ$  (**Rysunek 7**), w zależności od konfiguracji absolutnej centrów stereogenicznych.



**Rysunek 7: Parametry strukturalne (*R,R*)-DACHu.**

Konsekwencją takiej konformacji grup aminowych jest ich specyficzny charakter zasadowy, protonowanie pierwszej grupy przebiega bardzo łatwo, ponieważ powstający kation amoniowy jest stabilizowany wiązaniem wodorowym z drugą grupą aminową. Ta z kolei trudniej ulega protonowaniu ze względu na bliskie położenie dwóch ładunków dodatnich powstającego dikationu. Dodatkową zaletą położenia grup aminowych w szkielecie DACHu jest zdolność do tworzenia trwałych kompleksów z kationami metali przejściowych. W porównaniu z 1,2-diaminobenzenem, który również charakteryzuje się kątem pseudowalencyjnym między grupami aminowymi równym  $60^\circ$ , DACH jest aminą alifatyczną co wpływa na jego większą reaktywność, a w większości przypadków jego użycie prowadzi do powstania makrocykli łatwiej rozpuszczalnych.

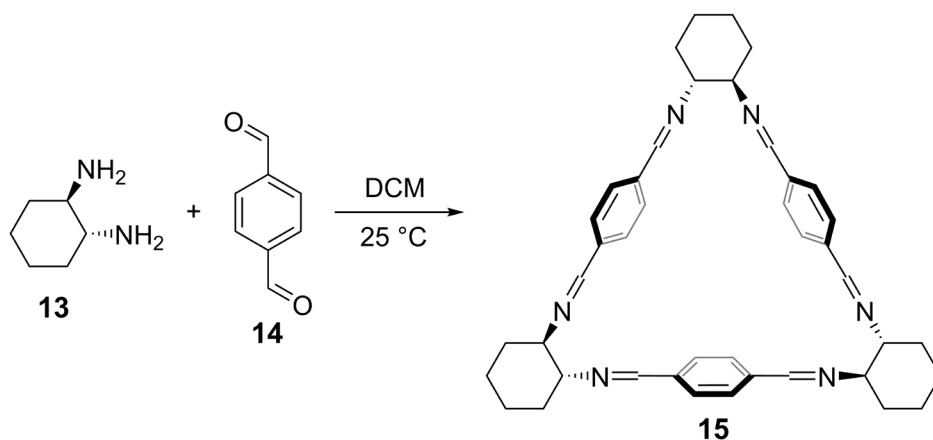
W makrocyklach iminowych fragment pochodzący od DACHu wraz z wiązaniami iminowymi przyjmuje charakterystyczną strukturę, której parametry geometryczne przedstawiono na **Rysunku 8**.



Rysunek 8: Struktura naroża makrocykla zbudowanego na szkielecie DACHu.

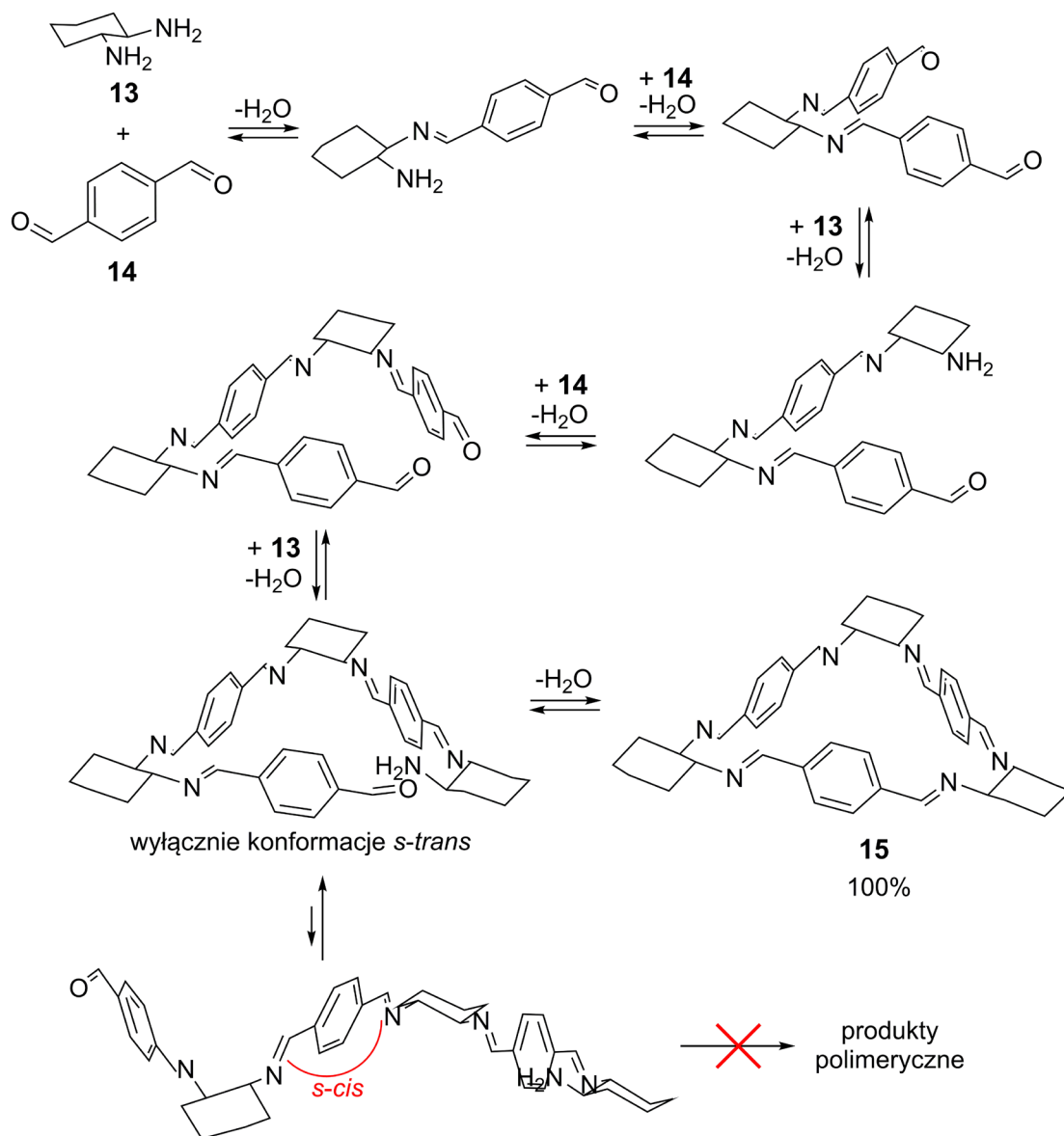
## 8.2. Triangliminy

Ze względu na kształt zbliżony do trójkąta równobocznego, związki makrocykliczne, powstałe w reakcji [3+3] kondensacji DACHu i liniowych dialdehydów nazwano triangliminami. Pierwszym opisanym przypadkiem syntezy i charakterystyki triangliminy **15** jest reakcja aldehydu tereftalowego **14** z **13** opracowana w grupie Gawrońskiego (Schemat 5).<sup>10</sup>



Schemat 5: Pierwsza opisana reakcja otrzymywania triangliminy.

W przypadku trianglimin nie jest wymagane ani duże rozcieńczenie ani dodatek templatu, a produkty powstają ilościowo nawet przy odchyleniach od idealnej stechiometrii substratów. Wytłumaczeniem tego fenomenu jest zdefiniowana konformacja tworzących się w reakcji wiązań iminowych (Rysunek 8) uwarunkowana predyspozycjami strukturalnymi DACHu, która to kieruje narastający oligomer do zamknięcia w trójkątny pierścień. Mechanizm stopniowego tworzenia pierścienia makrocyklicznego (Schemat 6) został poparty modelowaniem molekularnym i badaniami ESI-TOF.<sup>13</sup>

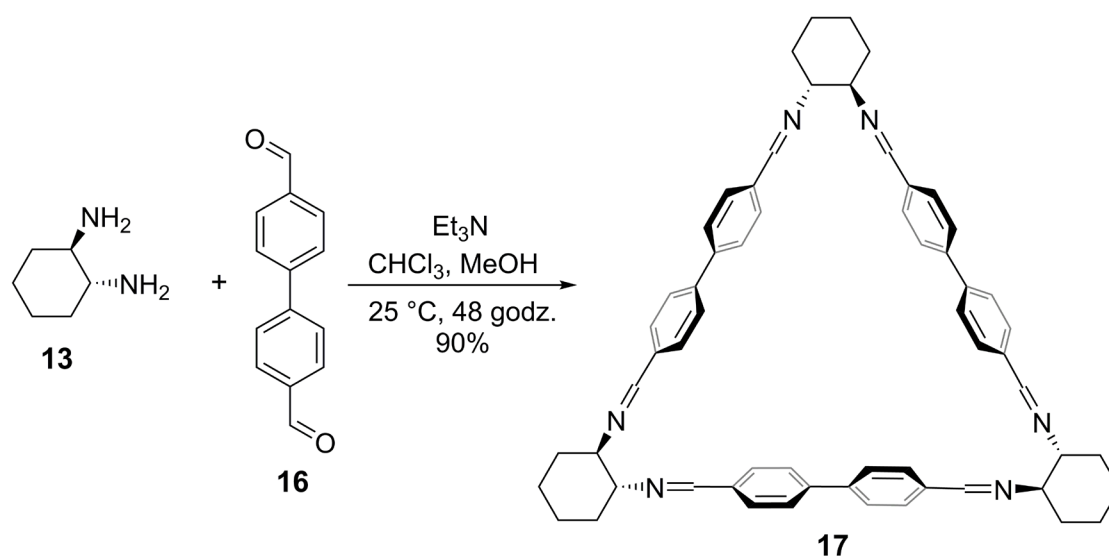


**Schemat 6: Stopniowe narastanie oligomeru zakończone zamknięciem w pierścień.**

Dla porównania, w reakcji aldehydu tereftalowego z konformacyjnie labilnym (1*R*,2*R*)-1,2-diamino-1,2-difenyloetanem powstaje najpierw analog triangliminy, który po kilku dniach w chloroformie ulega przekształceniu do produktów liniowych. Wskazuje to, że makrocykl ten jest produktem kinetycznym.<sup>14</sup> Grupa Kuhnerta otrzymała wiele trianglimin z dialdehydów będących pochodnymi benzenu, bifenyłu, terfenyłu i kwateryfenyłu.<sup>15</sup> Ogólną obserwacją dotyczącą kondensacji tych dialdehydów było stwierdzenie, że ze wzrostem wielkości powstającego makrocykla maleje jego rozpuszczalność w większości rozpuszczalników organicznych i synteza wymaga podwyższonej temperatury oraz wydłużonego czasu.

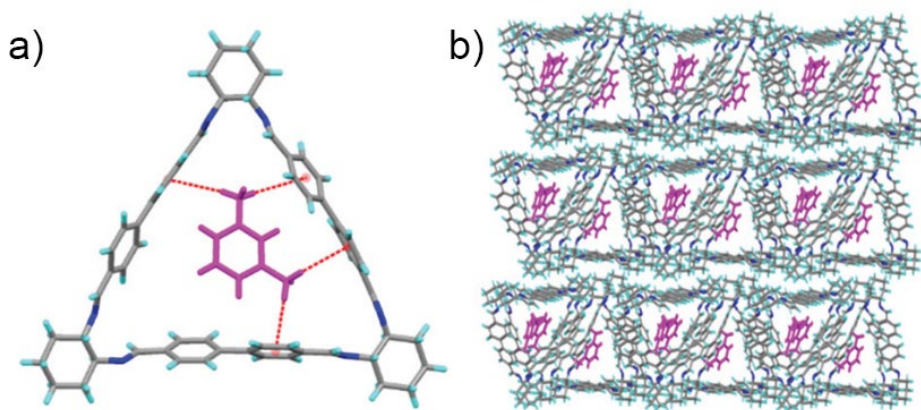
### 8.2.1. Zastosowania trianglimin do separacji mieszanin węglowodorów

Dobrze zdefiniowana, sztywna struktura trianglimin oraz łatwość i przewidywalność ich syntezy sprawiły, że znalazły wiele zastosowań praktycznych. W ostatni latach, w grupie Khashab dużą uwagę poświęcono porowatości kryształów trianglimin, co zaowocowało odkryciem metod rozdzielania mieszanin izomerycznych cząsteczek gości. Autorzy w badaniach wykorzystali, m.in. triangliminę **17** z fragmentami bifenylowymi stanowiącymi boki makrocykla. Trianglimina **17** została otrzymana w wyniku modyfikowanej procedury (Schemat 7), dodatkowo opracowano sposób krystalizacji umożliwiającą otrzymanie jej w formie zdatnej do absorpcji cząsteczek gości.<sup>16</sup>



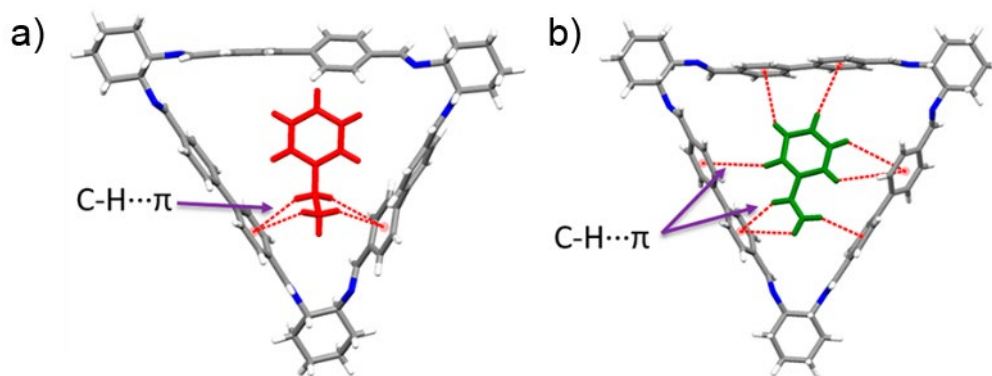
Schemat 7: Synteza triangliminy **17** zawierającej fragmenty bifenylowe.

Jak wykazano, makrocykl w formie krystalicznej, wystawiony na działanie mieszaniny izomerów *o*-, *m*- i *p*-ksylenu, selektywnie wiązał *m*-ksylen.<sup>17</sup> Selektywność wiązania tylko jednego izomeru ksylenu we wnętrzu porów struktury krystalicznej autorzy tłumaczą najlepszym dopasowaniem stabilizowanym oddziaływaniami typu  $\text{CH}-\pi$  (Rysunek 9). Przedstawiona metodologia pozwoliła wydzielić z mieszaniny ksylenów *m*-ksylen o czystości ponad 90%, a proces mógł być powtarzany wielokrotnie na tej samej porcji kryształów makrocykla **17**.



**Rysunek 9:** a) Oddziaływania umożliwiające selektywne wiązanie *m*-ksylenu w luce makrocykla, b) struktura w kryształach z widocznymi cząsteczkami gościa (oznaczone kolorem fioletowym). Ilustracja zaczerpnięta z odnośnika<sup>17</sup>.

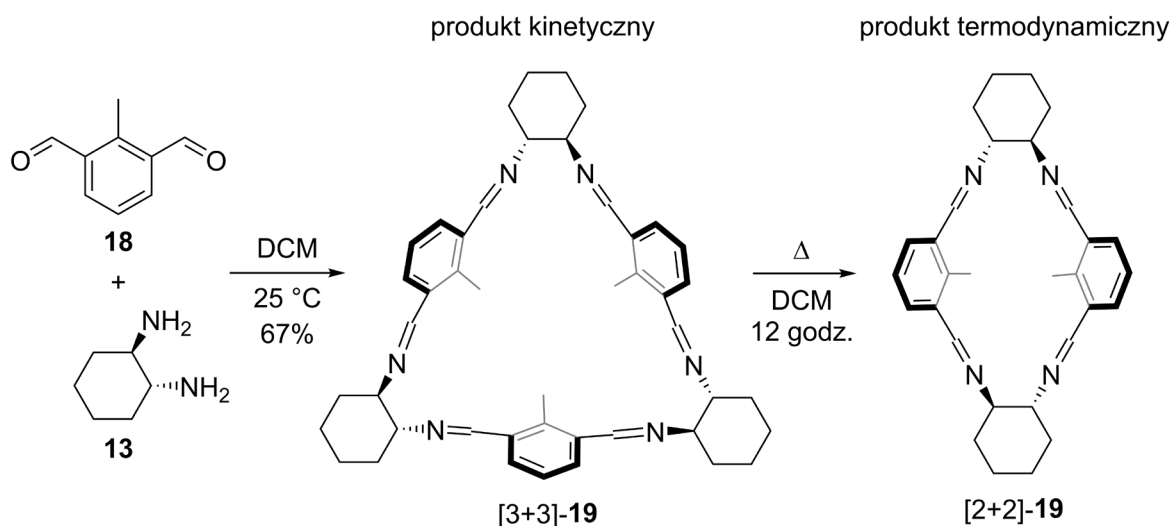
W grupie Khashab sprawdzono również możliwość separacji mieszaniny etylobenzenu i styrenu z użyciem tej samej triangliminy 17.<sup>18</sup> Makrocykl mógł tworzyć kompleks z obiema cząsteczkami gości, jednak w przypadku użycia ich mieszaniny, wiązaniu, z 99% selektywnością, ulegał styren. Na podstawie analizy upakowania cząsteczek gości w strukturze krystalicznej okazało się, że do luki makrocykla lepiej dopasowana jest cząsteczka styrenu, co z kolei przekłada się na większą liczbę oddziaływań typu CH- $\pi$  i w konsekwencji preferencyjne wobec etylobenzenu wiązanie (**Rysunek 10**).



**Rysunek 10:** Fragmenty struktur krystalicznych, a) struktura triangliminy ze związaną cząsteczką etylobenzenu, b) struktura triangliminy ze związaną cząsteczką styrenu. Ilustracja zaczerpnięta z odnośnika<sup>18</sup>.

### 8.3. Izotriangliminy

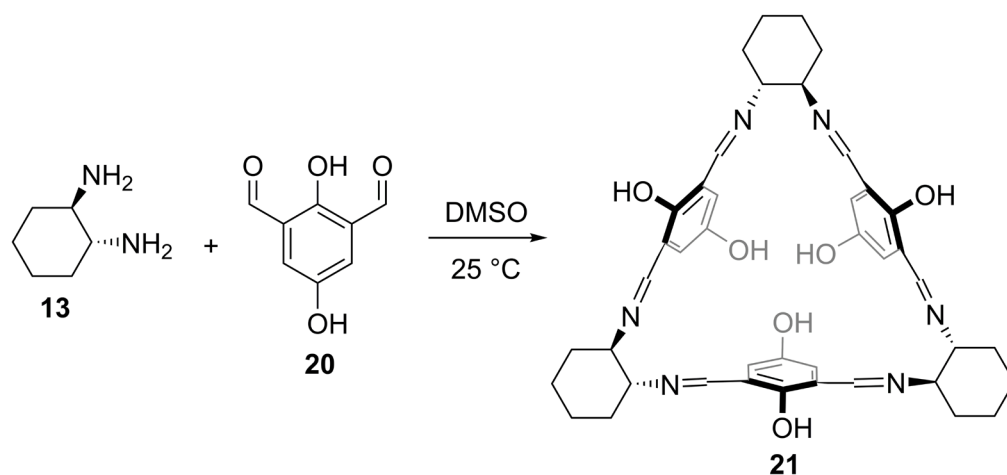
W reakcji kondensacji typu [3+3] **13** z aldehydem izoftalowym lub jego pochodnymi, powstają związki makrocykliczne nazwane izotriangliminami. W przeciwieństwie do liniowych dialdehydów, dających wyłącznie makrocykle trójkątne, pochodne aldehydu izoftalowego mogą również tworzyć makrocykle typu [2+2]. W grupie Kuhnerta zbadano wpływ podstawników metylowych w pozycjach 2 (**18**) lub 5 aldehydu izoftalowego na przebieg reakcji makrocyklizacji.<sup>19</sup> Podczas kondensacji pochodnych zawierających grupę metylową uzyskano odpowiednie izotriangliminy i zaobserwowano powstawanie niewielkich ilości produktów [2+2]. Autorzy przeprowadzili eksperyment polegający na ogrzewaniu makrocykla [3+3]-**19** w chlorku metylenu i zaobserwowali, że po dwunastu godzinach w temperaturze 40 °C makrocykl [3+3]-**19** przekształcił się ilościowo w makrocykl [2+2]-**19** (Schemat 8). W przypadku izomeru z grupami metylowymi w pozycji 5, wymagany czas ogrzewania potrzebny do pełnej konwersji związku [3+3] w [2+2] wynosił 72 godziny. Obserwacje te prowadzą do wniosku, że w przedstawionych przypadkach izotriangliminy są produktem kinetycznym, natomiast rombiminy produktem termodynamicznym. Krótszy czas konwersji [3+3]-**19** w [2+2]-**19** można wytłumaczyć większą zawadą steryczną wywoływaną przez grupy metylowe w pozycjach 2, niż w przypadku podstawników w pozycjach 5.



**Schemat 8: Kontrakcja pierścienia makrocyklicznego triangliminy 19 powstającej z aldehydu 2-metyloizoftalowego (18) i DACHu.**

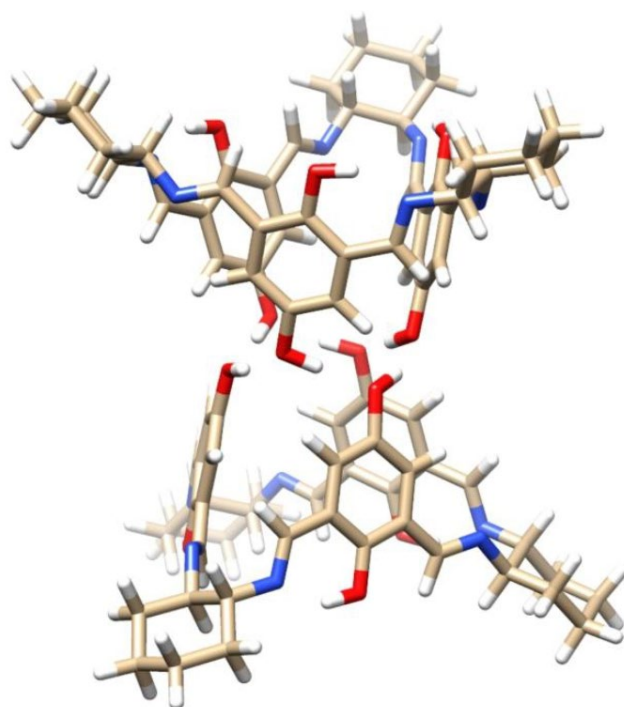
## 8.4. Kaliksaleny

W przypadku kondensacji DACHu i pochodnych aldehydu 2-hydroksyizoftalowego otrzymuje się na ogół makrocykle [3+3]. Powstałe związki charakteryzują się kształtem wazy, z tego powodu nazywane są kaliksalenami. Za specyficzną geometrię makrocykla odpowiadają wiązania wodorowe między grupami hydroksylowymi i wiązaniami iminowymi, które znajdują się po jednej stronie płaszczyzny makrocykla. Pozycje 5 łączników aromatycznych mogą być łatwo modyfikowane na etapie projektowania i syntezy odpowiednich dialdehydów. W grupie Kwita otrzymano dialdehyd **20** zawierający dwie grupy hydroksylowe w pozycjach 2 i 5, który następnie poddano kondensacji z DACHem (**Schemat 9**).<sup>20</sup>



**Schemat 9: Reakcja makrocyklizacji prowadzona w DMSO z utworzeniem kaliksalenu 21.**

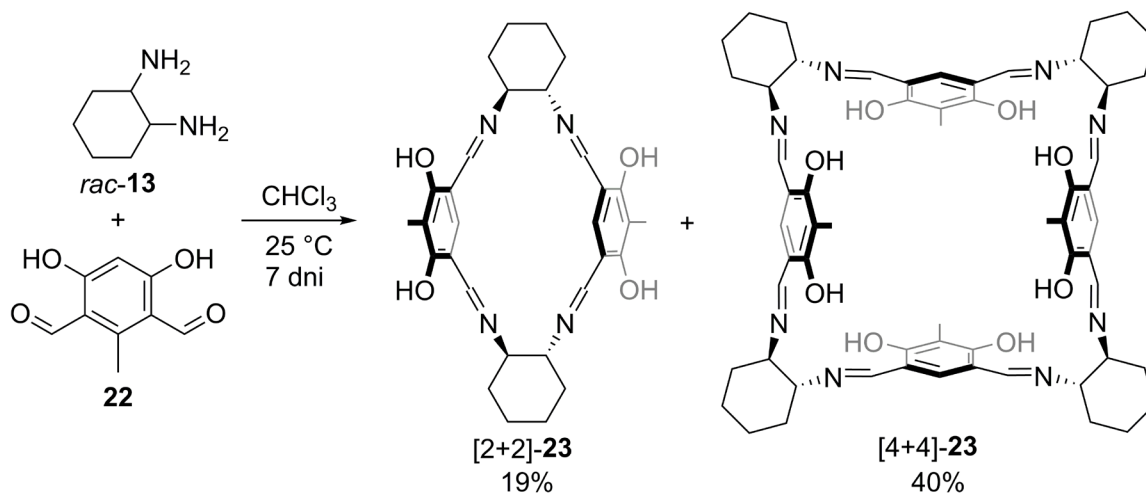
Reakcja kondensacji przebiegała najlepiej w DMSO, ze względu na słabą rozpuszczalność dialdehydu w rozpuszczalnikach niepolarnych. Zarejestrowane w DMSO-*d*<sub>6</sub> czasowo-zależne widma <sup>1</sup>H NMR pozwoliły na zbadanie przebiegu reakcji. O ile obserwowano całkowitą konwersję dialdehydu już po 15 min, to ustalenie się stanu równowagi zajmowało 6 godzin, po tym czasie otrzymywano makrocykl **21** jako główny produkt. Kaliksalen **21** wykazywał zdolność do tworzenia agregatów w ciele stałym, w głównej mierze dzięki tworzeniu supramolekularnych dimerów (**Rysunek 11**).



**Rysunek 11: Struktura w ciele stałym jednego z możliwych dimerów 21. Ilustracja zaczerpnięta z odnośnika<sup>20</sup>.**

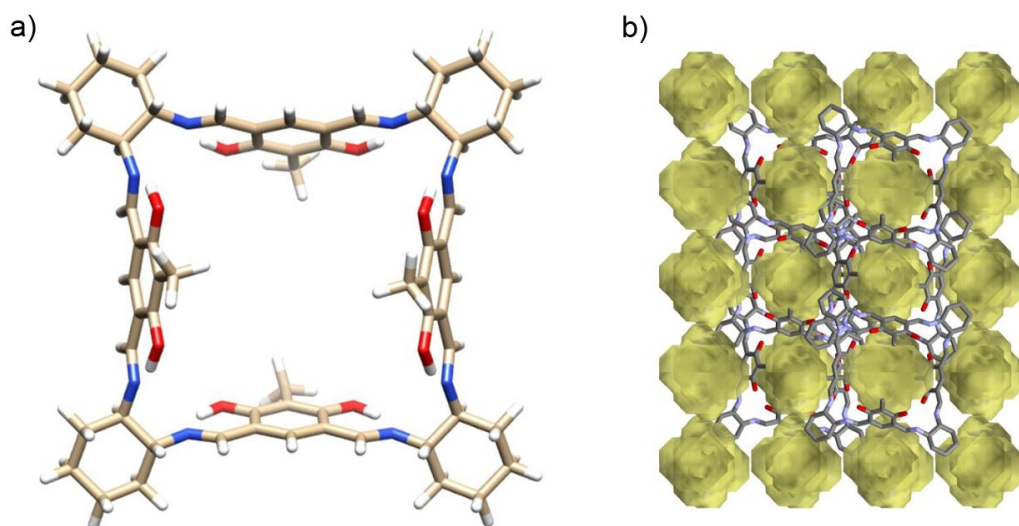
## 8.5. Rezorcynosaleny

W grupie Kwita otrzymano serię dialdehydów będących pochodnymi 1,3-dihydroksybenzenu (rezorcyny), które następnie poddano makrocyklizacji z DACHem uzyskując makrocykle nazwane rezorcynosalenami.<sup>21</sup> Struktura rezorcynosalenów jest dodatkowo usztywniona przez tworzenie wiązań wodorowych między sąsiadującymi grupami hydroksylowymi i wiązaniami iminowymi. W przypadku reakcji kondensacji między enancjomerycznie czystym DACHem i dialdehydami bez podstawnika objętościowego w pozycji 2, uzyskano jako główne produkty makrocykle typu [3+3]. W przypadku użycia aldehydu 4,6-dihydroksy-5-metyloizoftalowego (**22**) i racemicznego DACHu, po długotrwałym mieszanu w bezwodnym chloroformie, otrzymano dwa nieoczekiwane produkty: [2+2]-**23** i [4+4]-**23**, z wydajnościami izolacyjnymi odpowiednio 19% i 40% (**Schemat 10**).



**Schemat 10: Otrzymywanie rezorcynosalenów w formie związków *mezo*.**

Makrocykl [4+4]-23 uzyskano również w postaci krystalicznej, zdolnej do analizy rentgenowskiej. Badania wykazały, że w ciele stałym obecne są kanały utworzone z luk pierścieni makrocyklicznych ułożonych jeden nad drugim. Autorzy wykazali, że 25% objętości komórki elementarnej to pusta przestrzeń, co stanowi najwyższy wynik w porównaniu ze znanymi wcześniej strukturami krystalicznymi makrocykli o kształcie kwadratu.

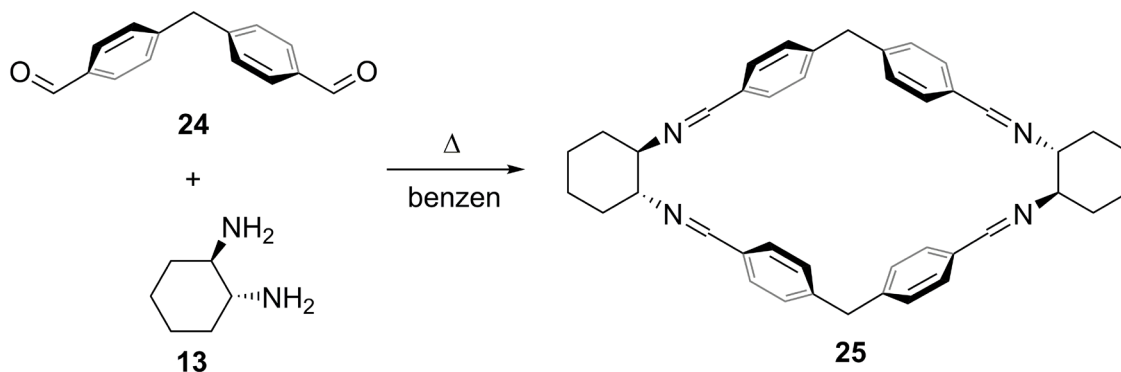


**Rysunek 12: a) Wymodelowana struktura rezorcynosalenu [4+4]-23; b) sposób upakowania [4+4]-23 w kryształach, kolorem żółtym oznaczono luki w strukturze.**

Ilustracja zaczerpnięta z odnośnika<sup>21</sup>.

## 8.6. Rombiminy

Rombiminy to makrocykliczne tetraiminy o kształcie rombu, otrzymywane z komplementarnych geometrycznie cząsteczek diamin i dialdehydów. Kąty między wiązaniami iminowymi w rombiminach wynoszą odpowiednio 60° i 120°. Jedną z pierwszych rombimin **25** została otrzymana w reakcji kondensacji DACH-u z dialdehydem aromatycznym **24**.<sup>22</sup>

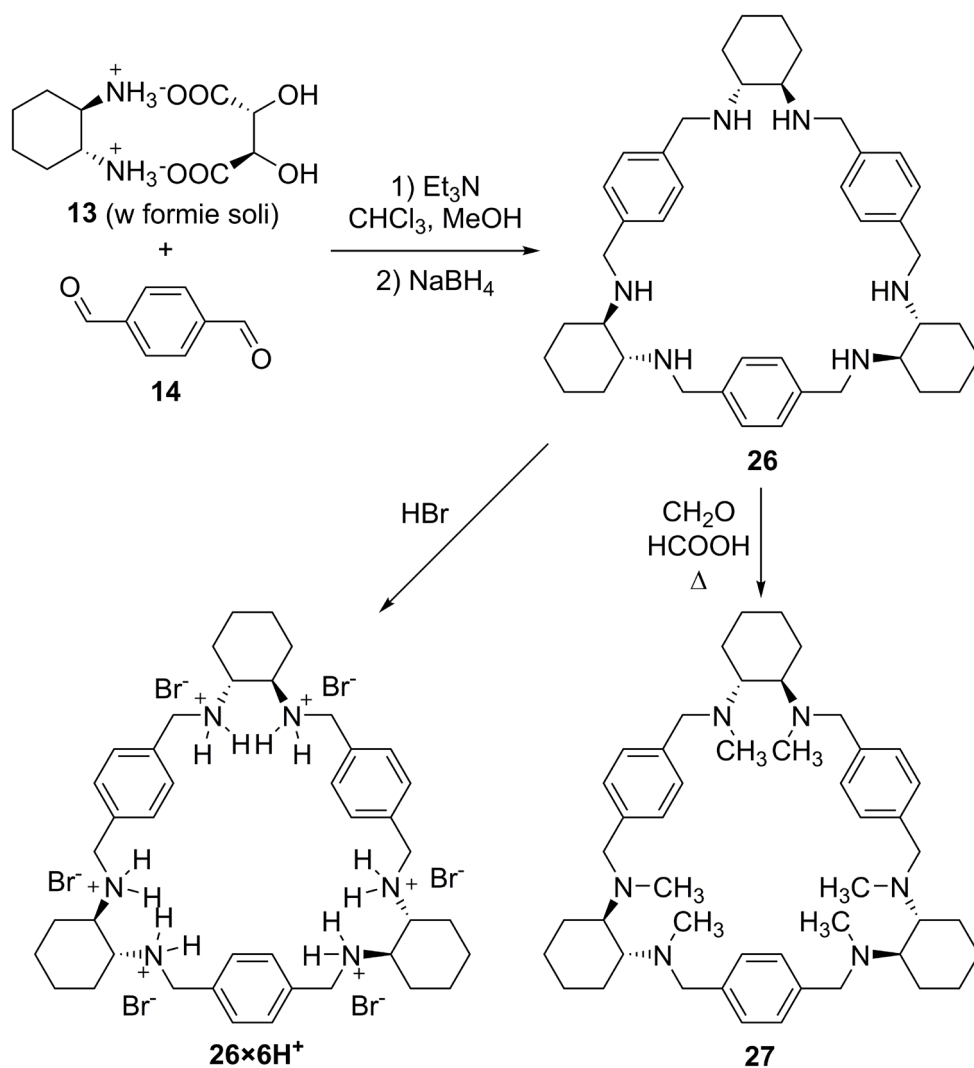


Schemat 11: Reakcja otrzymywania rombiminy **25**.

Łącznik metylenowy jest elementem nadającym odpowiedni kształt cząsteczki dialdehydu, zapewniającym kąt pomiędzy grupami aldehydowymi około 120°. W grupie Gawrońskiego przetestowano różne możliwe struktury łączników zapewniające w przybliżeniu kąt 120°, z czego najlepszym łącznikiem dla fragmentów 4-fenylenowych okazał się mostek metylenowy -CH<sub>2</sub>-, zapewniający najkorzystniejszą konformację całego makrocykla **25**.

## 8.7. Pochodne makrocykli iminowych - trianglaminy

Omówione makrocykle iminowe łatwo ulegają reakcji redukcji z użyciem NaBH<sub>4</sub> do odpowiednich makrocykli aminowych. W przypadku redukcji trianglimin powstają trianglaminy, redukcja rombimin prowadzi, odpowiednio, do rombamin, itd. Niekiedy możliwe jest nawet przeprowadzenie syntezy makrocykla poliaminowego, np.: trianglaminy, według strategii „one-pot”, wychodząc z soli DACHu i odpowiedniego dialdehydu (Schemat 12).<sup>23</sup>

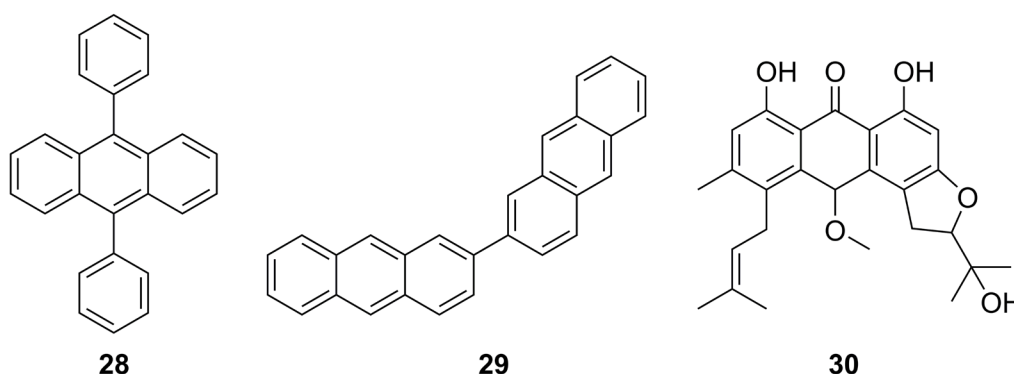


**Schemat 12: Otrzymywanie triangliminy 26 według metody „one-pot” (powyżej) oraz soli triangliminy 26×6H<sup>+</sup> i heksa-N-metylowanej triangliminy 27 (poniżej).**

W pierwszym etapie trianglimina **15** tworzona jest w obecności zasady z soli DACHu oraz aldehydu tereftalowego (**14**), a następnie redukcja borowodorkiem sodu prowadzi, z praktycznie ilościową wydajnością, do triangliminy **26**, którą można następnie *N*-funkcjonalizować. Badania rentgenograficzne kompleksów inkluzyjnych triangliminy **26** z pochodnymi benzenu lub rozpuszczalnikami organicznymi wykazały, że trianglimina **26** nie jest tak usztywniona konformacyjnie jak jej odpowiednik iminowy. W kryształach, trianglimina **26** zdolna jest przyjąć konformację dopasowaną w pewnym stopniu do cząsteczki gościa, tracąc pierwotną symetrię *D*<sub>3</sub>. Wyjątkiem jest **26** w formie soli (bromowodorku), która zachowuje maksymalną możliwą symetrię.

## 9. Antracen i jego pochodne

Antracen składa się z trzech skondensowanych liniowo pierścieni benzenowych. Dzięki rozszerzonemu systemowi wiązań  $\pi$  wykazuje jednak wiele właściwości, których nie obserwuje się dla benzenu, m.in. interesujące właściwości fotochemiczne oraz fizykochemiczne. Współcześnie, antracen znajduje zastosowanie w wielu materiałach organicznych typu OLED (ang. *Organic Light-Emitting Diode*), OFET (ang. *Organic Field-Effect Transistor*), polimerach oraz materiałach supramolekularnych.<sup>24</sup> Półprzewodniki na bazie antracenu są intensywnie badane, o czym świadczą poświęcone tej tematyce prace przeglądowe.<sup>25</sup> W produkowanych materiałach typu OLED, pochodne 9,10-difenyloantracenu (**28**) i 2,2'-biantracenu (**29**) są emiterami światła, odpowiednio, niebieskiego i białego. Pochodne utlenionego antracenu - antrachinonu, znajdują zastosowanie jako substancje o aktywności biologicznej, np.: charakteryzują się działaniem przeciwdrobnoustrojowym (**30**).

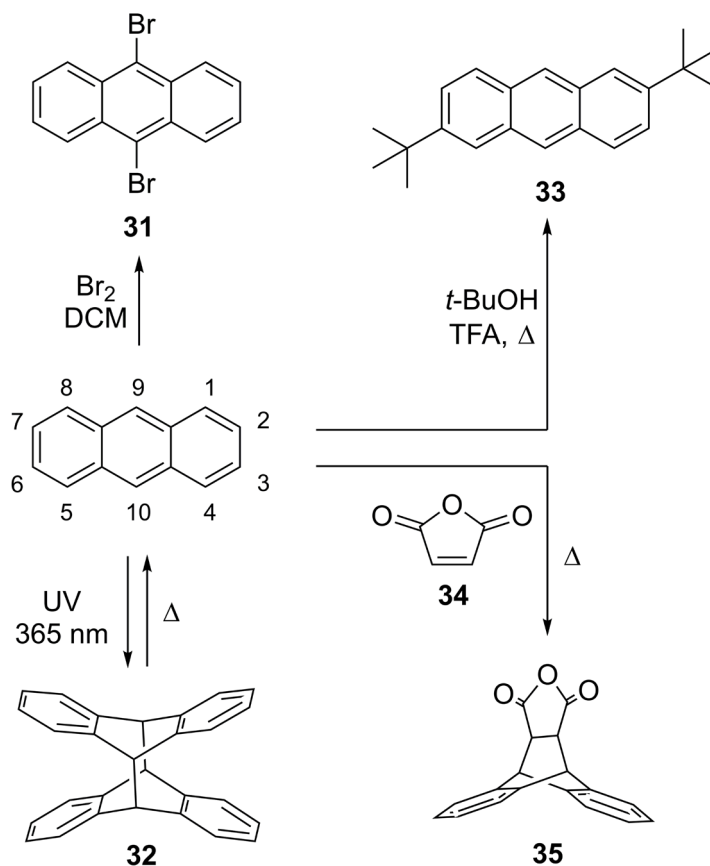


Rysunek 13: Wybrane pochodne antracenu.

### 9.1. Właściwości fizykochemiczne antracenu

Charakterystyczną cechą antracenu i jego pochodnych jest znacząca intensywność fluorescencji. Przykładowo wydajność kwantowa fluorescencji 9,10-difenyloantracenu wynosi 0,95 w etanolu, przez co z powodzeniem jest on stosowany jako standard porównawczy w badaniach fluorescencji.<sup>26</sup> Ze względu na aromatyczny charakter, antracen i wiele jego pochodnych wykazuje bardzo słabą rozpuszczalność w rozpuszczalnikach polarnych.

Antracen, w wielu typach reakcji wykazuje większą reaktywność środkowego pierścienia, co na podstawie struktur rezonansowych można uzasadnić jego nieco mniejszym charakterem aromatycznym.



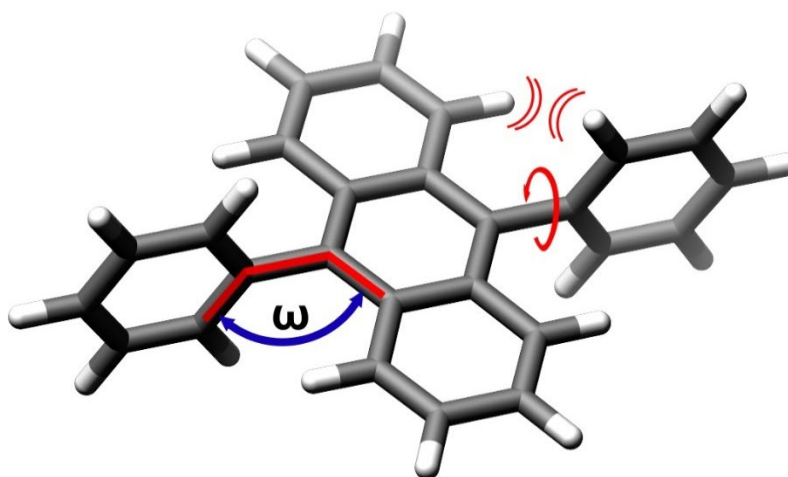
**Schemat 13: Reaktywność antracenu na przykładzie czterech typowych reakcji.**

Antracen i jego pochodne nie zawierające objętościowych podstawników w pozycjach 9 i 10 ulegają fotodimeryzacji po naświetleniu światłem UV o długości fali 365 nm. Reakcja jest odwracalna po ogrzaniu. W reakcji cykloaddycji Dielsa-Aldera antracenu z dienofilami, np.: bezwodnikiem maleinowym (**34**), większą reaktywność wykazuje również środkowy pierścień.<sup>27</sup>

Antracen można łatwo przekształcić w pochodne poprzez aromatyczną substytucję elektrofilową, ale ze względu na jego budowę, poszczególne pozycje różnią się reaktywnością. Wobec bromu wykazuje zdecydowanie większą reaktywność w pozycjach 9 i 10, a w reakcjach alkirowania Friedla-Craftsa z reguły możliwe do otrzymania są pochodne podstawione w pozycjach 2 lub 2,6. Modyfikacja szkieletu w pozycjach 1 i 3 jest trudna, a niejednokrotnie najprostsze okazuje się otrzymanie podstawionego antracenu z mniejszych związków aromatycznych.

## 9.2. Parametry strukturalne 9,10-difenyloantracenu

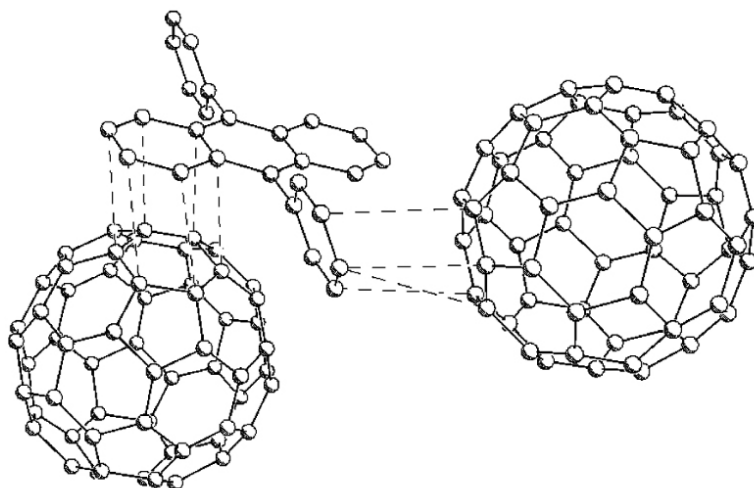
W projektowaniu makrocykli stało-kształtnych poszukuje się łączników o dobrze zdefiniowanych parametrach geometrycznych, co pozwala na precyzyjne zaplanowanie syntezy oraz kontrolę swobody konformacyjnej produktów. 9,10-Difenyloantracenu, charakteryzuje się prostopadłym ułożeniem pierścieni fenylowych względem antracenu, stąd może stanowić dogodny blok budulcowy do syntezy makrocykli.



**Rysunek 14:** Struktura 9,10-difenyloantracenu (28) z oznaczonym na niebiesko kątem torsyjnym  $\omega$ . W prawej części struktury oznaczono zawadę steryczną w przypadku obrotu wokół wiązania antracenu-fenyl.

Oddziaływania steryczne, która pojawiają się w przypadku odchylenia wartości kąta torsyjnego fenyl-antracenu (kąt  $\omega$ , **Rysunek 14**) od idealnej wartości równej  $90^\circ$ , mają znaczący wpływ na dynamikę wzajemnej rotacji segmentów aromatycznych wokół wiązań pojedynczych Ar-Ar. W pewnych przypadkach rotacja jest wręcz niemożliwa, a pierścienie aromatyczne mogą jedynie oscylować w pewnym zakresie kątów dwuściennych.<sup>28</sup> Zaletą prostopadłego ułożenia pierścieni aromatycznych jest ograniczenie tworzenia nierozpuszczalnych agregatów, co często obserwuje się dla całkowicie płaskich powierzchni aromatycznych.

Bliskie usytuowanie kilku pierścieni aromatycznych stwarza możliwość utworzenia przez **28** wielu oddziaływań typu CH- $\pi$  z innymi cząsteczkami aromatycznymi. Możliwe jest również tworzenia oddziaływań typu  $\pi$ - $\pi$ , np.: z fullerenem  $C_{60}$ , gdzie obserwuje się bliskie i równoległe usytuowanie pierścieni fenylowych oraz antracenowych względem fullereny (**Rysunek 15**).<sup>29</sup>



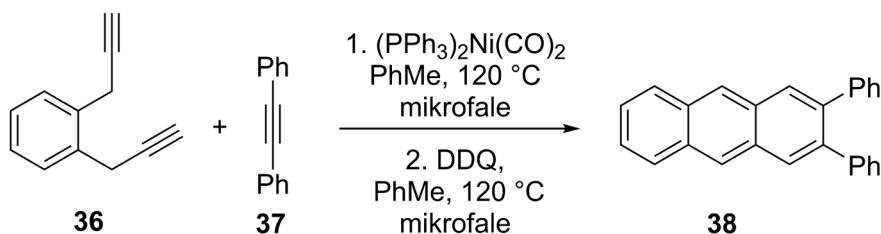
Rysunek 15: Oddziaływania van der Waalsa między 9,10-difenyloantracenenem i fullerenem C<sub>60</sub> w ciele stałym. Ilustracja zaczerpnięta z odnośnika<sup>29</sup>.

### 9.3. Metody syntezy pochodnych antracenu

Opracowano szereg metod pozwalających na syntezę podstawionego antracenu z mniejszych związków aromatycznych bądź substratów niearomatycznych. W poniższym podrozdziale przedstawię wybrane metody syntezy pochodnych antracenu, ze szczególnym uwzględnieniem tych prowadzących do 9,10-difenyloantracenu i jego pochodnych.

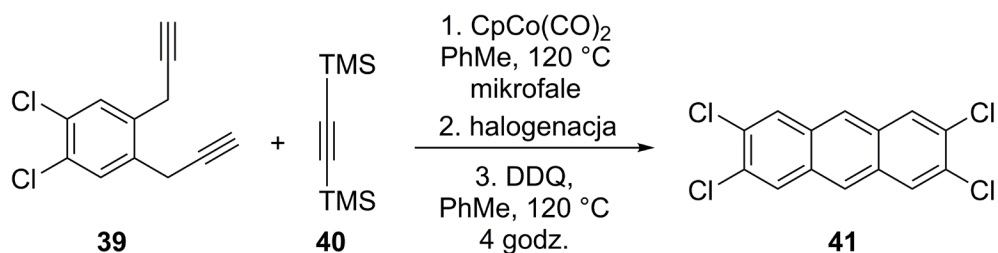
#### 9.3.1. Katalizowane metalami cyklotrimeryzacje alkinów

W 2008 roku Deiters i współpracownicy opracowali wydajną syntezę 2,3-dipodstawionego antracenu **38** poprzez cyklotrimeryzację typu [2+2+2] diynu **36** z alkinem **37**, w obecności katalizatora kobaltowego, z następczą aromatyzacją pod wpływem DDQ (Schemat 14).<sup>30</sup>



Schemat 14: Cyklotrimeryzacja prowadząca do 2,3-difenyloantracenu (**38**).

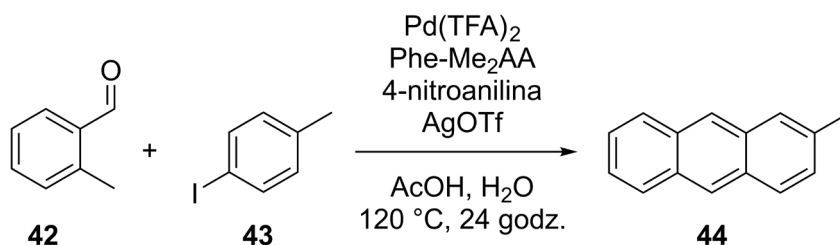
W 2019 roku podobne podejście testowano w grupie Bunza i Freudenberga, co skutkowało opracowaniem trzyetapowej syntezy antracenu **41** podstawionego atomami chloru w pozycjach 2,3,6,7 (**Schemat 15**).<sup>31</sup> Pierwszy etap polegał na cyklotrimeryzacji pochodnej bis(propargilo)benzenu **39** z bis(trimetylosililo)acetylenem (**40**) w reakcji katalizowanej kompleksem kobaltu. Produkt cyklizacji poddano reakcji halogenowania i następnie dehydrogenacji pod wpływem DDQ w celu otrzymania **41**.



**Schemat 15:** Synteza 2,3,6,7-tetrachloroantracenu (**41**).

### 9.3.2. Katalizowana metalami aktywacja wiązania C-H

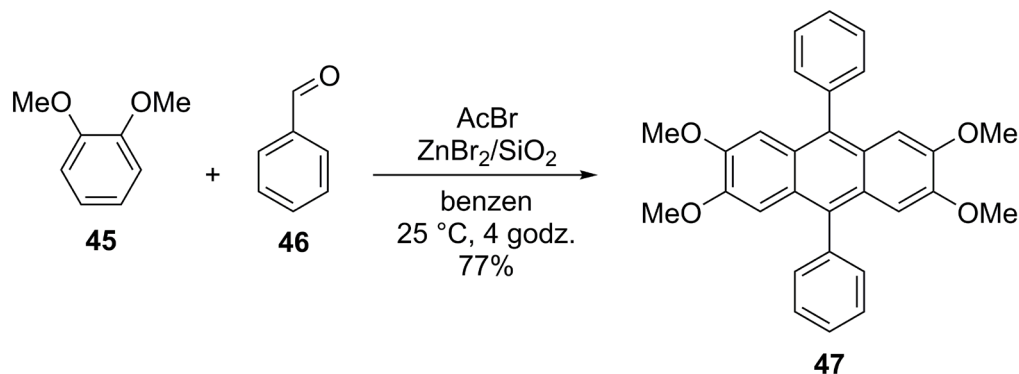
W 2018 roku Kim i współpracownicy przedstawili syntezę typu „one-pot” pochodnych antracenu, w której substratami były jodki aryłowe np. **42** oraz 2-metylobenzaldehyd (**43**).<sup>32</sup> Reakcja katalizowana palladem polegała na arylowaniu wiązania C-H, z użyciem AgOTf jako utleniacza (**Schemat 16**). W etapie przejściowym syntezy, aldehyd przekształcany jest w iminę pod wpływem dodanej pochodnej aminokwasu (Phe-Me<sub>2</sub>AA). Jak wskazują autorzy, wprawdzie wydajności reakcji wynosiły poniżej 50%, ale zastosowane warunki reakcji nie były drastyczne oraz ortogonalne względem wielu grup funkcyjnych obecnych w substratach.



**Schemat 16:** Synteza 2-metyloantracenu (**44**) w reakcji typu "one-pot".

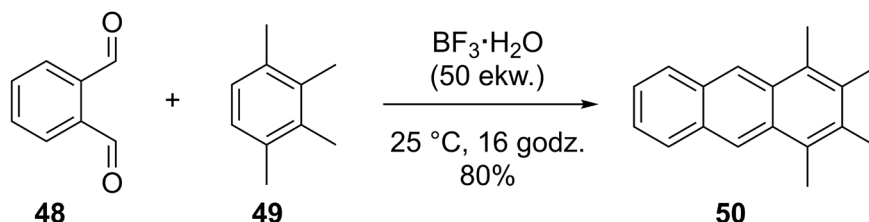
### 9.3.3. Alkilowanie arenów z użyciem aldehydów aromatycznych

Kodomari oraz współpracownicy w 2008 roku pokazali dogodną metodę syntezy 9,10-diaryloantracenów z bogatych w elektrony arenów i aldehydów aromatycznych.<sup>33</sup> Przemiana następowała w łagodnych warunkach, w temperaturze pokojowej, pod wpływem bromku cynku osadzonego na żelu krzemionkowym. Według opisanej metodologii uzyskano pochodną 9,10-difenyloantracenu **47** z wydajnością 77% (**Schemat 17**).



**Schemat 17:** Otrzymywanie podstawionego difenyloantracenu **47** w reakcji weratrolu (**45**) z benzaldehydem (**46**).

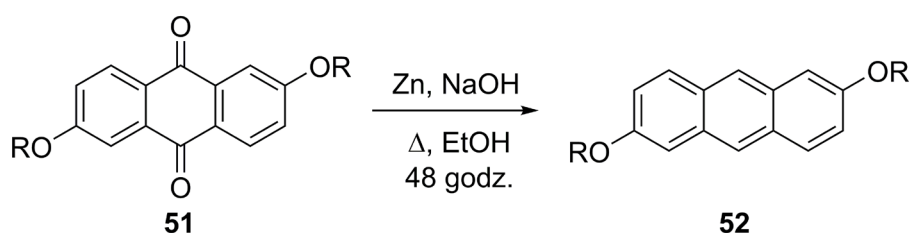
W 2009 roku Olah i współpracownicy przeprowadzili badania dotyczące katalitycznych właściwości hydratu trifluorku boru w reakcji kondensacji aldehydów aromatycznych z arenami.<sup>34</sup> W celu uzyskania pochodnych antracenu zastosowano aldehyd *orto*-ftalowy (**48**), znaczny nadmiar monohydratu trifluorku boru oraz odpowiedni związek aromatyczny. Użycie benzenu, toluenu lub izomeru ksyleny prowadziło do otrzymania mieszaniny złożonej z kilku regioizomerów. Zastosowanie 1,2,3,4-tetrametylobenzenu (**49**) skutkowało syntezą 1,2,3,4-tetrametyloantracenu (**50**) jako jedyne produktu, z wydajnością wynoszącą 80% (**Schemat 18**).



**Schemat 18:** Otrzymywanie 1,2,3,4-tetrametyloantracenu (**50**).

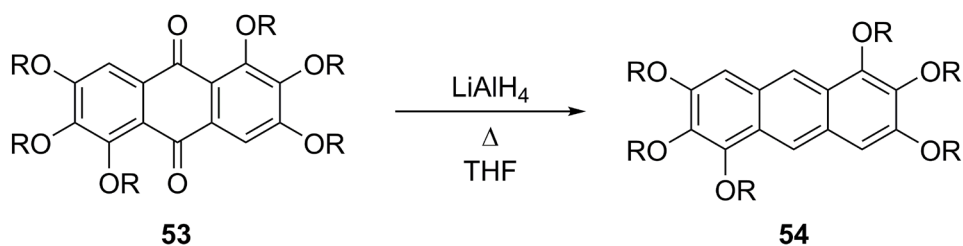
### 9.3.4. Syntezy antracenu przez redukcję antrachinonów

Prostą i często stosowaną metodą otrzymywania pochodnych antracenu jest redukcja odpowiednich pochodnych antrachinonów. Antrachinony zawierają grupy karbonylowe (ketonowe) w pozycjach 9 i 10, dzięki czemu możliwa jest ich modyfikacja w skrajnych pierścieniach benzenowych, a nie, jak w przypadku antracenu w reaktywnych pozycjach 9 i 10. W 2009 r. Han, Nedeltchev i Bhowmik opracowali łatwą syntezę 2,6-dialkoksyantracenu **52**, poprzez jednoetapową redukcję odpowiednich antrachinonów **51** z użyciem cynku i NaOH lub stosując cynk i pirydynę (Schemat 19).<sup>35</sup>



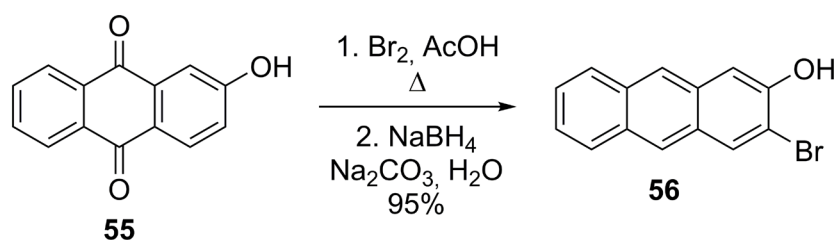
Schemat 19: Redukcja pochodnych antrachinonu do podstawionego antracenu **52**.

Z kolei w roku 2016, w grupie Pała otrzymano nowe 1,2,3,5,6,7-heksapodstawione grupami alkoksylowymi pochodne **54** (Schemat 20).<sup>36</sup> Mimo dostępności innych metod, autorzy jako reduktor wybrali  $\text{LiAlH}_4$ , co stanowi alternatywną metodę wydajnego otrzymywania antracenu z antrachinonów.



Schemat 20: Redukcja bogatej w elektrony pochodnej antrachinonu do antracenu **54**.

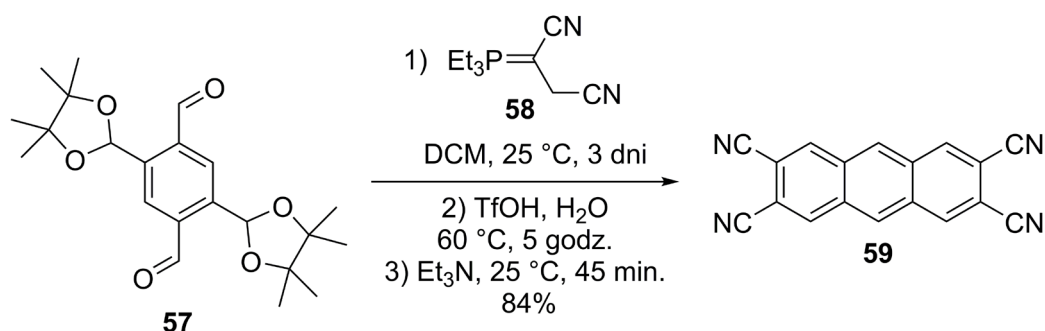
W 2017 roku Skalamera i współpracownicy przedstawili nową metodę syntezy 2,3-dipodstawionych antracenu przez funkcjonalizację odpowiednich antrachinonów i następczą redukcję (Schemat 21).<sup>37</sup> Zdaniem autorów, wiele znanych metod redukcji antrachinonów zawiodło, a jedynym udanym sposobem było zastosowanie jako reduktora  $\text{NaBH}_4$  w warunkach alkalicznych, co w konsekwencji prowadziło do otrzymania antracenu **56** z blisko ilościową wydajnością.



Schemat 21: Bromowanie oraz redukcja 2-hydroksyantrachinonu (**55**).

### 9.3.5. Cyklizacje wewnątrzcząsteczkowe

W grupie Glocklhofera opracowano metodę otrzymywania 2,3,6,7-tetrapodstawionego antracenu **59** w podwójnej, wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji Wittiga (Schemat 22).<sup>38</sup> Autorzy otrzymali z wydajnością ponad 80% pochodną **59**, symetrycznie podstawioną grupami nitylowymi w pozycjach 2,3,6,7. Substratem był dialdehyd **57**, zawierający w strukturze dodatkowe dwie grupy aldehydowe, zabezpieczone poprzez utworzenie acetalu. Wolne grupy aldehydowe poddano reakcji z ylidem **58**, a otrzymany związek pośredni ulegał dalej reakcji cyklizacji do pochodnej antracenu **59**.

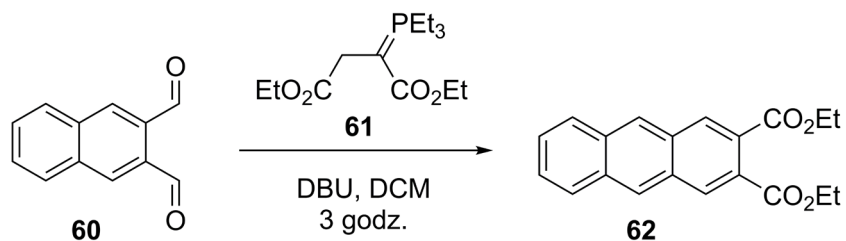


Schemat 22: Dwuetapowa synteza 2,3,6,7-tetracyanoantracenu (**59**).

### 9.3.6. Procedury elongacji aromatycznych dialdehydów

W 2008 roku Lin i współpracownicy opracowali protokół homo-elongacji układu skondensowanych liniowo pierścieni aromatycznych. Opisana metodologia bazuje na reakcji pomiędzy 2,3-diformylonaftalenem (**60**) oraz odczynnikiem Wittiga **61** i może być użyta w syntezie pochodnych antracenu oraz dłuższych acenów.<sup>39</sup>

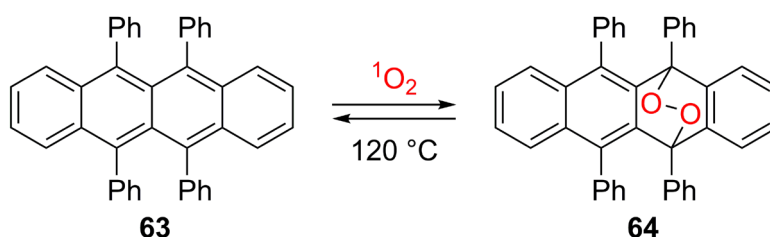
Pod wpływem zasady (np.: DBU), możliwe było otrzymanie pochodnej antracenu **62**, 2,3-dipodstawionego grupami estrowymi (Schemat 23). Pochodna **62** mogła być dalej przekształcona w odpowiedni dialkohol i dialdehyd, na którym możliwe było dokonanie kolejnej elongacji do tetracenu.



**Schemat 23: Otrzymywanie pochodnej antracenu 62 poprzez homologację podstawionego naftalenu.**

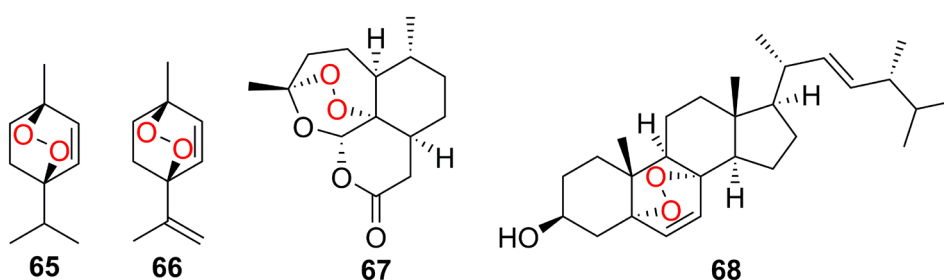
## 10. Tlen singletowy i endonadtlenki

Blisko sto lat temu, znane ówczśnie reakcje tlenu ze związkami organicznymi prowadziły się zazwyczaj do nieodwracalnej degradacji substratów. W 1926 Moureu i Dufraisse odkryli, że rubren (**63**) może przyłączyć kowalencyjnie cząsteczkę tlenu, z utworzeniem **64**, a proces ten okazał się odwracalny po ogrzaniu (**Schemat 24**).<sup>40</sup> Produkty cykloaddycji tlenu singletowego do pierścieni aromatycznych lub dienów zaczęto określać w późniejszym czasie endonadtlenkami.



**Schemat 24: Reaktywność rubrenu wobec tlenu singletowego**

Endonadtlenki mogą również tworzyć się ze struktur niearomatycznych i są stosunkowo szeroko rozpowszechnione w przyrodzie (**Rysunek 16**).<sup>41</sup> Askarydol (**65**) jest produktem utlenienia  $\alpha$ -terpinenu, z kolei **66** powstaje regioselektywnie z *p*-mentatrienu. Artemizyna (**67**), znana z właściwości przeciwmalarycznych, aktywność zawdzięcza obecności fragmentu endonadtlenkowego. Endonadtlenek ergosterolu (**68**) wyizolowano z niektórych gatunków grzybów.

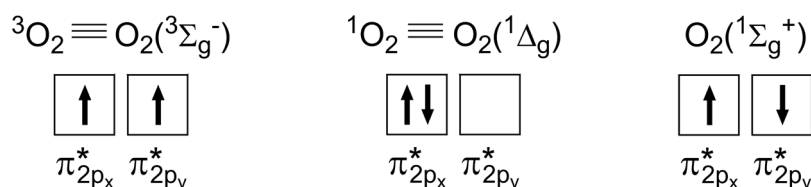


**Rysunek 16: Struktury naturalnie występujących endonadtlenków.**

W wielu doniesieniach naukowych poruszana jest kwestia terapii antynowotworowych, z wykorzystaniem tlenu singletowego uwalnianego przez endonadtlenki w komórkach rakowych. Niekiedy fakt powstawania endonadtlenków jest niepożądany, w przypadku tlenu grafenu są one przyczyną jego cytotoksyczności, co utrudnia stosowanie go jako, np.: nośnika leków.<sup>42</sup>

## 10.1. Tlen singletowy

Tlen w stanie podstawowym występuje w formie trypletowej  $^3\Sigma_g^-O_2$  (oznaczanej również jako  $^3O_2$ ), w której na każdym z antywiążących orbitali  $\pi^*2p$  znajduje się po jednym elektronie (spiny elektronów są zgodne), przez co może być traktowany jako dirodnik.<sup>43</sup>



**Rysunek 17: Orbitale HOMO cząsteczki tlenu, dla trzech możliwych stanów.**

Struktura elektronowa tlenu zapobiega bezpośrednim reakcjom z wieloma innymi cząsteczkami, przez wzbronione przejścia spinowe. Wyjątek stanowią reakcje rodnikowe, w których tlen reaguje znacznie łatwiej. Tlen trypletowy po wzbudzeniu może istnieć w dwóch stanach (**Rysunek 17**):  ${}^1\Delta_gO_2$  (dwa sparowane elektrony na jednym orbitalu antywiążącym  $\pi^*2p$ ) oraz  ${}^1\Sigma_g^+O_2$  (po jednym elektronie na każdym z orbitali antywiążących  $\pi^*2p$ , spiny elektronów są przeciwne). Najniższy energetycznie stan wzbudzony tlenu  ${}^1\Delta_gO_2$  (oznaczany jako  ${}^1O_2$ ), ma o 0,25 V wyższy potencjał reakcji redukcji w porównaniu do tlenu trypletowego, co czyni go lepszym utleniaczem.<sup>44</sup> Z powodu dużej elektroujemności, tlen jest świetnym akceptorem elektronu przez co łatwo tworzy anionrodnik, który dalej przekształca się w szereg reaktywnych form. Reaktywne formy tlenu są niebezpieczne dla organizmów żywych ze względu na inicjowanie kaskady reakcji rodnikowych w komórkach, co w konsekwencji może prowadzić do ich uszkodzenia. Wiele związków biologicznych, takich jak kwasy nukleinowe, lipidy czy białka może ulegać nieodwracalnym reakcjom z tlenem singletowym, dlatego część współczesnych prac skupia się na sposobach wychwytywania tlenu w stanie wzbudzonym.<sup>45</sup>

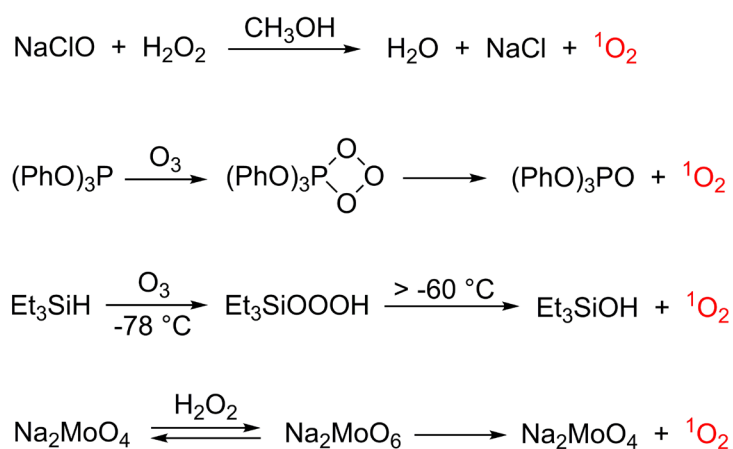
### 10.1.1. Wygaszanie tlenu singletowego

Badanie wygaszania tlenu singletowego jest możliwe dzięki pomiarom fosforescencji występującej przy przejściu  ${}^1\Delta_gO_2 \rightarrow {}^3\Sigma_g^-O_2 + h\nu$  (1275 nm). Technika ta pozwoliła jednoznacznie określić czas życia tlenu singletowego w zależności od środowiska przemiany. Na stałą szybkości rozkładu tlenu singletowego mają wpływ procesy promieniste, bezpromieniste oraz reakcje wygaszania chemicznego.

W zagęszczonej fazie gazowej bądź w roztworach, czas półtrwania tlenu singletowego wynosi od kilku  $\mu\text{s}$  do kilkunastu ns. Dezaktywacja najszybciej przebiega dla rozpuszczalników zawierających wiązania O-H i maleje dla tych z wiązaniami C-H czy C-F. Użycie rozpuszczalników deuterowanych powoduje znaczne spowolnienie wygaszania tlenu singletowego. W grupie Hirano badano chemiluminescencję związaną z wydzielaniem tlenu singletowego przez endonadtlenki 9,10-difenyloantracenu i jego pochodnych, w cieple stałym.<sup>46</sup> Zgodnie z przypuszczeniem, modyfikacja polegająca na użyciu perfluorowanych bądź perdeuterowanych grup fenylowych w difenyloantracenie pozwoliła znacząco przedłużyć czas życia tlenu singletowego, a zatem intensywność obserwowanej chemiluminescencji. Jest to interesujący przykład wpływu zastąpienia atomów wodoru na czas życia tlenu singletowego, który wygaszany jest przez macierzysty związek aromatyczny (endonadtlenek) będący *de facto* jego źródłem.

### 10.1.2. Otrzymywanie tlenu singletowego ze związków nieorganicznych

Pierwszą metodą otrzymywania tlenu singletowego była reakcja nadtlenu wodoru z podchlorynem sodu (**Schemat 25**), przebiegająca ze 100% wydajnością.<sup>43</sup>



**Schemat 25: Sposoby generowania tlenu singletowego w reakcjach chemicznych.**

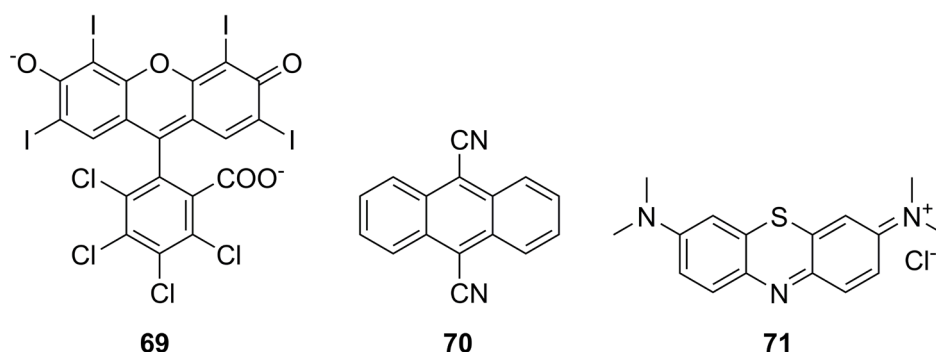
Innymi źródłami chemicznymi tlenu singletowego są reakcje rozkładu ozonków fosforynowych, hydrotritlenków i peroksymolibdenianów.<sup>43</sup> Mechanizm przedstawionych reakcji jest jednak złożony i zależy od warunków prowadzonego procesu oraz utlenianego substratu. Ograniczenia zaprezentowanych metod (**Schemat 25**) wynikają z dużej reaktywności stosowanych odczynników.

Reaktywne związki pośrednie mogą ponadto ulegać reakcji ze związkiem organicznym poniżej temperatury uwolnienia tlenu singletowego, przez co metody te, wspólnie, zastępowane są fotochemicznymi. W zastosowaniach biologicznych przedstawione reakcje wydają się być bezużyteczne, dlatego opracowano szereg sposobów uwalniania tlenu singletowego z odpowiednich endonadtlenków, co zostanie omówione w dalszej części tego rozdziału.

### 10.1.3. Otrzymywanie tlenu singletowego z użyciem fotosensybilizatorów

Wzbudzenie tlenu ze stanu trypletowego do stanu singletowego, jest możliwe przy bezpośrednim naświetlaniu tego ostatniego promieniowaniem IR o długości fali 1270 nm. Przemiana ta charakteryzuje się wzbronionym przejściem spinowym, co w połączeniu z trudnościami technicznymi związanymi z budową lasera o odpowiedniej długości fali, czyni tę metodę nieefektywną.

Najczęściej stosowanym podejściem jest użycie dodatku fotosensybilizatora (**Rysunek 18**), który po naświetleniu z reguły występuje w niskoenergetycznym stanie wzbudzonym i jest wygaszany przez tlen w stanie podstawowym.



**Rysunek 18: Struktury przykładowych fotosensybilizatorów tlenu trypletowego.**

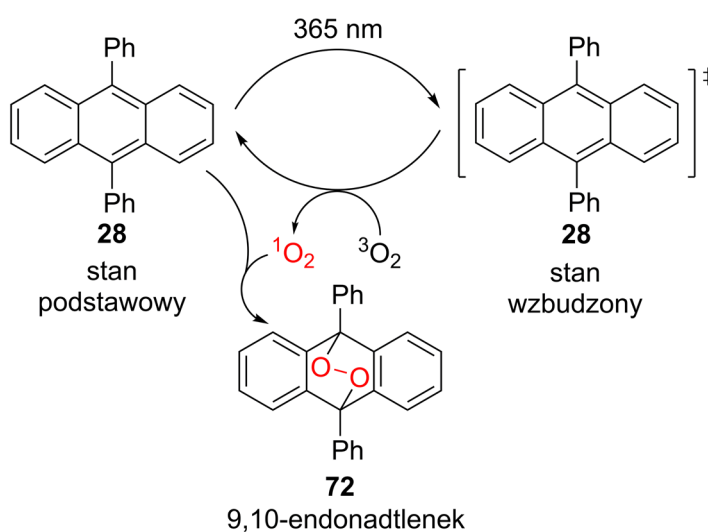
Sensybilizatory osadzone na zeolitach są szczególnie interesujące, ponieważ powstający tlen singletowy może reagować w ich wnętrzu z innymi zaadsorbowanymi reagentami, przez co niektóre reakcje przebiegają w sposób regio- i stereoselektywny.<sup>47</sup> Dobór sposobu prowadzenia naświetlania zależy w dużej mierze od skali reakcji. Samo naświetlanie można prowadzić wieloma źródłami promieniowania, najpopularniejsze są lampy fluorescencyjne oraz lampy UV, ze względu na pasmo emisji pokrywające się z maksimum absorpcji większości sensybilizatorów.

## 10.2. Reakcje tworzenia endonadtlenków aromatycznych

Tlen singletowy ulega reakcji cykloaddycji [4+2] z bogatymi w elektrony substratami aromatycznymi, takimi jak antracen czy wyższe aceny. Jednakże w reakcjach z niepodstawionym benzenem lub naftalenem reakcja ta nie przebiega.<sup>48</sup> Reaktywność węglowodorów aromatycznych w reakcji cykloaddycji wzrasta wraz z gęstością elektronową fragmentu aromatycznego, co można wyjaśnić elektrofilowym charakterem tlenu singletowego.

### 10.2.1. Endonadtlenek 9,10-difenyloantracenu

Na szczególną uwagę zasługuje 9,10-difenyloantracen, który sam jest fotosensybilizatorem tlenu trypletowego. Dzięki większej gęstości elektronowej środkowego pierścienia antracenu oraz stabilizującemu wpływowi grup fenylowych, odpowiedni 9,10-endonadtlenek **72** tworzy się ilościowo (**Schemat 26**).

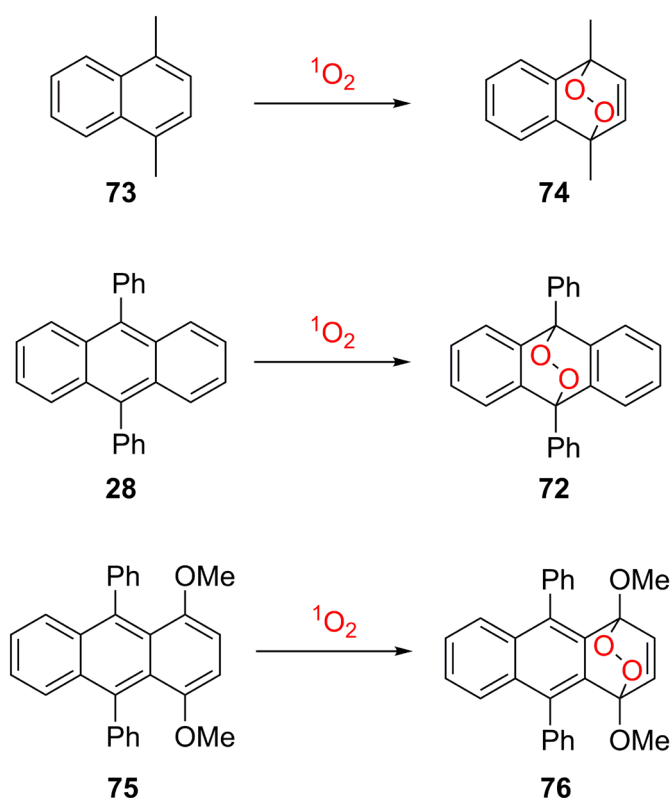


**Schemat 26: 9,10-Difenyloantracen (28) jako fotosensybilizator tlenu i substrat reakcji tworzenia endonadtlenku 72.**

Łatwość tworzenia i trwałość endonadtlenku 9,10-difenyloantracenu (**72**) jest wykorzystywana do badania mechanizmów reakcji, w których wydziela się tlen singletowy, przykładowo w ocenie przydatności endonadtlenków naftalenu do wydzielania tlenu singletowego w temperaturach około 37 °C.<sup>49</sup> Do mieszaniny reakcyjnej dodaje się **28**, który wyłapuje powstający tlen singletowy i nie ulega rozkładowi w temperaturach poniżej 80 °C, dzięki czemu można ilościowo monitorować generowanie tlenu singletowego, np.: przy pomocy spektrometrii mas i wysokosprawnej chromatografii ciekowej.

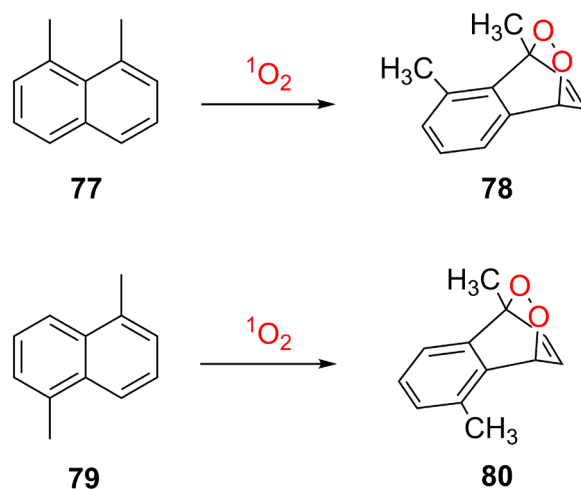
### 10.2.2. Wpływ podstawników na tworzenie endonadtlenków

Podstawianie pierścienia aromatycznego grupami elektrodonorowymi zwiększa stałe szybkości reakcji w kolejności: H < Ph < Me < OMe < NMe<sub>2</sub>. Reakcje tworzenia endonadtlenków z substratów składających się z kilku pierścieni aromatycznych, o różnym sposobie podstawienia, mogą przebiegać w sposób regioselektywny (**Schemat 27**).



**Schemat 27: Regioselektywność reakcji tworzenia endonadtlenków w zależności od rodzaju podstawienia substratu aromatycznego.**

Zawada steryczna jest istotnym parametrem, który może zmienić zarówno reaktywność jak i regioselektywność cykloaddycji tlenu singletowego do arenu. Przykładowo, występująca w 1,8-dimetylnaftaleniu (**77**) zawada steryczna generowana przez grupy metylowe powoduje czterokrotne zwiększenie reaktywności wobec tlenu singletowego, w porównaniu do 1,5-dimetylnaftalenu (**79**, **Schemat 28**).<sup>50</sup> Powstający endonadtlenek **78** charakteryzuje się nieplanarnym ułożeniem pierścieni, co w konsekwencji częściowo niweluje naprężenia steryczne między grupami metylowymi.



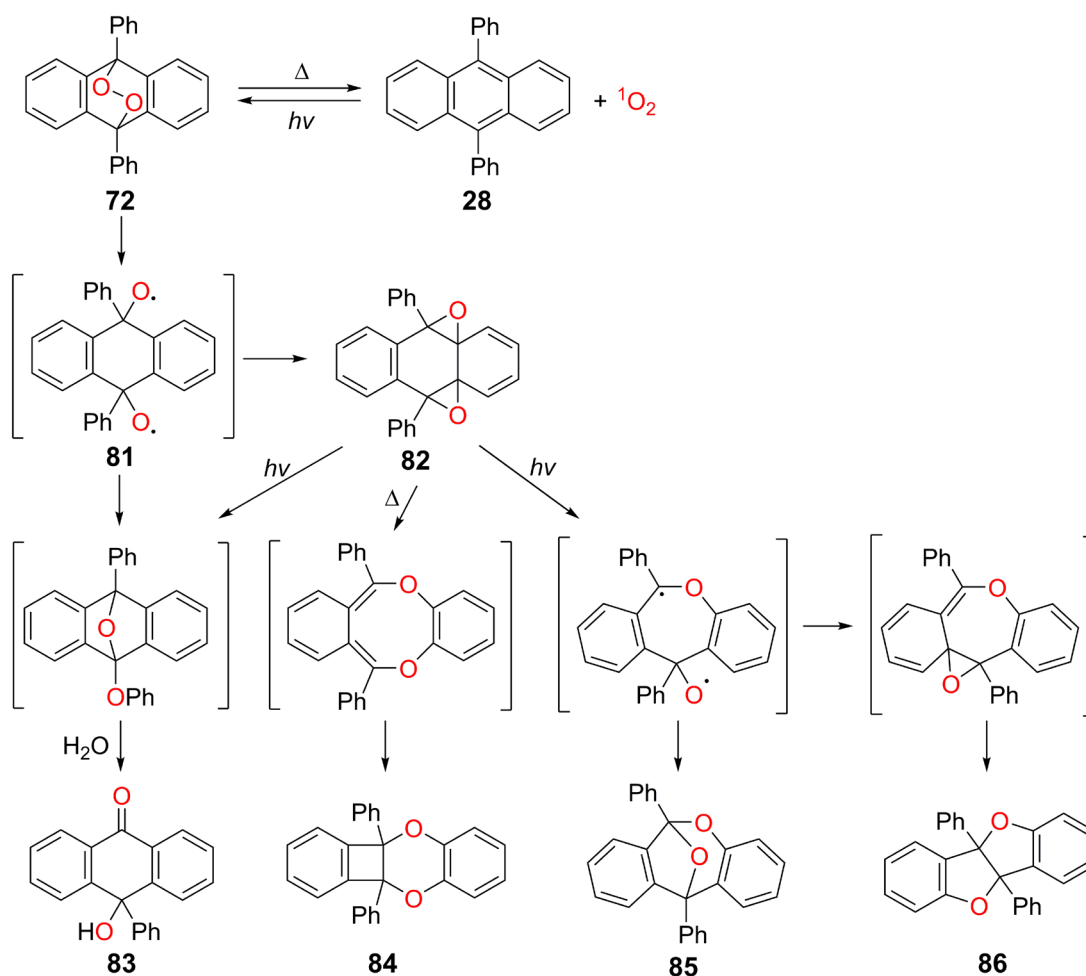
**Schemat 28:** Tworzenie endonadtlenków przez izomery dimetylnaftalenu.

### 10.3. Reakcja cyklorewersji i rozkładu endonadtlenków

W latach 70 Wasserman wykazał, że ogrzewanie endonadtlenku 9,10-difenyloantracenu (**72**) do 80 °C w obecności różnych związków organicznych prowadzi do ich utlenienia, dając takie same produkty jak w reakcji z tlenem singletowym.<sup>51</sup> Tworzenie tlenu singletowego poprzez rozkład endonadtlenków pochodnych antracenu, naftalenu i innych acenów zostało później wielokrotnie przedstawione w innych pracach naukowych.

#### 10.3.1. Możliwe drogi rozkładu endonadtlenków

Istotną metodą otrzymywania tlenu singletowego jest uwalnianie go z endonadtlenków w reakcji cyklorewersji. Termoliza aromatycznych endonadtlenków może przebiegać dwiema zasadniczymi drogami, które przedstawiono na przykładzie endonadtlenku 9,10-difenyloantracenu (**72**, **Schemat 29**). Pierwsza opcja to cyklorewersja do **28** z wydzieleniem tlenu w stanie singletowym. Druga możliwość to homolityczne pęknięcie wiązania nadtlenkowego, w wyniku którego powstaje dirodnik **81**. Następnie możliwe jest utworzenie diepoksydu **82**, który ulega przekształceniom do hydroksyketonu **83**, acetalu **85** oraz dieterów **84** i **86**.<sup>52,53</sup> Katalizatorami reakcji ubocznych, którym ulegają endonadtlenki pochodnych antracenu są kwasy, zasady, jony metali ciężkich i naświetlanie światłem o innych długościach fali niż 365 nm.



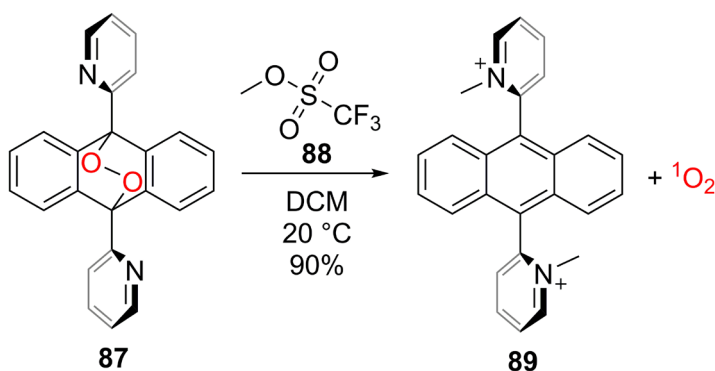
**Schemat 29: Odwracalność tworzenia endonadtlenku 9,10-difenyloantracenu (72) oraz możliwe ścieżki jego degradacji.**

### 10.3.2. Endonadtlenki pochodnych antracenu

Dufraisse dokonał syntezy szeregu związków zawierających fragment antracenowy, które następnie przekształcono w odpowiednie endonadtlenki. Uzyskane pochodne przebadano pod kątem wydzielania tlenu singletowego w relatywnie niskiej temperaturze. Najbardziej perspektywiczna okazała się pochodna 1,4-dimetoksy-9,10-difenyloantracenu (76, Schemat 27), która była zdolna do wydzielania tlenu singletowego już w temperaturze pokojowej. Jak można przypuszczać, w zastosowaniach praktycznych problemem okazała się niska stabilność związku w roztworach wodnych. Z kolei 9,10-endonadtlenki pochodnych difenyloantracenu charakteryzują się wysoką stabilnością, ich rozkład na związek aromatyczny i tlen singletowy następuje dopiero w temperaturach ponad 80 °C. Mimo wysokiej stabilności termicznej, niedogodnością w stosowaniu endonadtlenku 9,10-difenyloantracenu 72 jest słaba rozpuszczalność w rozpuszczalnikach polarnych.

### 10.3.3. Uwalnianie tlenu singletowego pod wpływem bodźca chemicznego

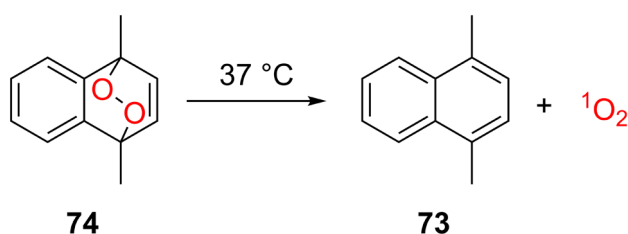
Grupa Linkera zbadała reaktywność endonadtlenków, będących pochodnymi 9,10-dipirydyloantracenu, w procesie uwalniania tlenu singletowego pod wpływem temperatury oraz *N*-metylowania.<sup>54</sup> Największą stabilność termiczną zaobserwowano dla pochodnej z atomami azotu w pozycjach *orto*. Endonadtlenki rozpuszczalne w wodzie uzyskano po dodaniu TFA do odpowiedniej pochodnej i przekształceniu w sól amoniową. Okazało się, że pochodna *orto* szybciej ulega rozpadowi wiązania endoandtlenkowego w warunkach kwaśnych. Autorzy, poddali następnie otrzymane związki reakcji z trifluorometanosulfonianem metylu (**88**) uzyskując *N*-metylowane sole amoniowe (**Schemat 30**). Z przeprowadzonych eksperymentów wynika, że powstaniu soli **89** z endonadtlenku **87** towarzyszyło praktycznie ilościowe uwolnienie tlenu singletowego (już w temperaturze 20 °C). Co ważne, podobnych reakcji nie zaobserwowano dla pochodnych *meta* i *para*. Świadczy to o istotnym wpływie zawady sterycznej, wywołanej przez bliskie sąsiedztwo grup metylowych i endonadtlenku, na łatwość uwalniania tlenu singletowego.



**Schemat 30:** Wydzielenie tlenu singletowego z **87** pod wpływem reakcji tworzenia soli *N*-metyloamoniowych.

#### 10.3.4. Endonadtlenki pochodnych naftalenu

Rozpuszczalne w wodzie endonadtlenki naftalenu nie ulegają reakcji rozerwania wiązania nadtlenkowego, ale w całości uwalniają tlen jako mieszaninę formy singletowej oraz trypletowej. Endonadtlenek 1,4-dimetylonaftalenu **74** uwalnia czysty tlen singletowy w temperaturze 37 °C z wydajnością 76% (**Schemat 31**), przez co używa się go jako czynnika generującego tlen singletowy w rozpuszczalnikach organicznych. Pochodne 1,4-dimetylonaftalenu (**73**) przyłączają tlen singletowy w temperaturach 0-5 °C i mogą być przechowywane miesiącami w temperaturze -80 °C, bez zauważalnych oznak rozkładu. Aubry uzyskał pochodną rozpuszczalną w wodzie przez modyfikację naftalenu w pozycjach 1,4 grupami 3-propionianowymi.<sup>55</sup> Związek ten stał się standardem w badaniach biochemicznych dotyczących uwalniania ściśle zdefiniowanej ilości tlenu singletowego w środowisku wodnym.



**Schemat 31: Uwalnianie tlenu singletowego w łagodnych warunkach z pochodnej rozpuszczalnej w rozpuszczalnikach organicznych.**

W grupie Linkera otrzymano również szereg pochodnych 1,4-dimetylonaftalenu podstawionych w pozycji 2.<sup>56</sup> Badania wykazały, że obecność podstawników objętościowych w pozycji 2 przyczynia się do zwiększenia stabilności odpowiednich endonadtlenków w czasie ich przechowywania. Autorzy zaznaczają jednak, że w czasie oczyszczania odpowiednich endonadtlenków po syntezie, wymagane są temperatury poniżej -20 °C.

## 11. Związki makrocykliczne zawierające fragmenty antracenowe

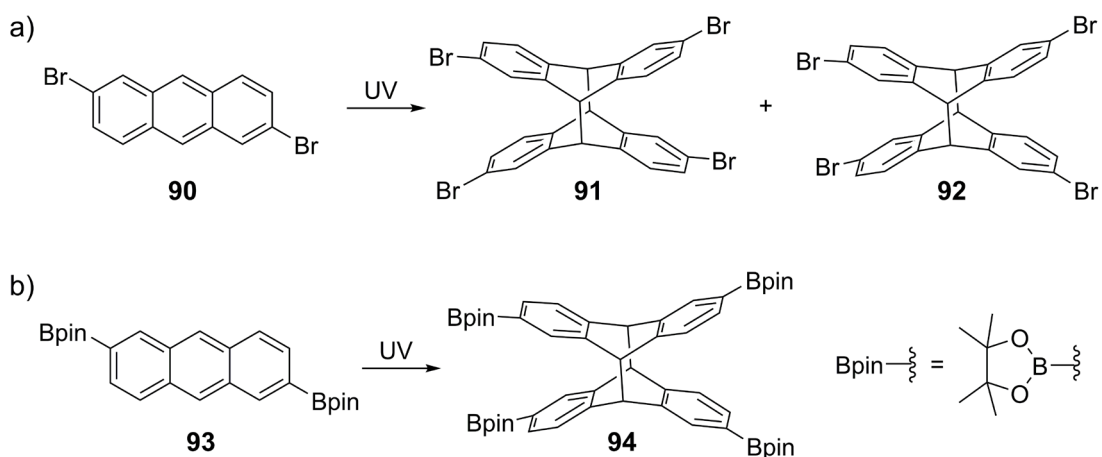
Fragmenty antracenowe mają szereg właściwości pożądaných przy projektowaniu i późniejszej syntezie związków makrocyklicznych. W zależności od zakładanych właściwości antracenu może być wbudowywany w sam szkielet pierścienia makrocyklicznego lub stanowić grupy funkcyjne w łańcuchach bocznych. W poniższym rozdziale zaprezentuję przykłady makrocykli zawierających fragmenty antracenowe w pierścieniu makrocyklicznym. Przy doborze literatury kierowałem się różnorodnością sposobów otrzymywania makrocykli oraz ich zróżnicowanymi cechami, mającymi w pewnym stopniu powiązanie z tematyką mojej pracy doktorskiej.

### 11.1. Cykloparafenyleny zawierające antracenu

Cykloparafenyleny (CPP, z ang. *Cyclo-Para-Phenylene*) to makrocykle o kształcie obręczy, zbudowane z połączonych pozycjami 1,4 pierścieni fenylowych. Struktura związku zbudowanego wyłącznie z tak połączonych segmentów aromatycznych powinna być liniowa, stąd CPP wykazują znaczne naprężenia kątowe, przez co otrzymywanie ich jest sporym wyzwaniem. Z reguły, do syntezy CPP stosuje się niecałkowicie aromatyczne prekursory o budowie kątowej, które po etapie makrocyklizacji przekształca się we fragmenty w pełni aromatyczne.

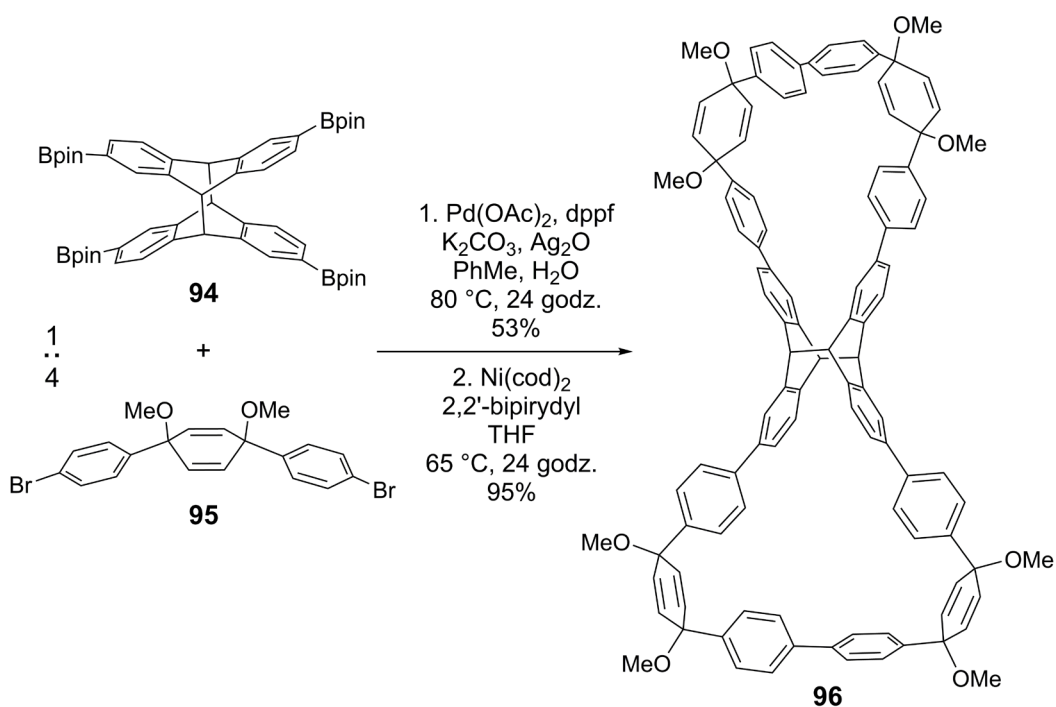
#### 11.1.1. Synteza CPP z użyciem fotodimeru antracenu

Cong i współpracownicy wykorzystali reakcję fotodimeryzacji antracenu, a następnie reakcję cyklorewersji otrzymanego dimeru, w syntezie makrocykla składającego się z dwóch fragmentów antracenu oraz dwunastu pierścieni fenylowych.<sup>57</sup> Pierwszy etap syntezy polegał na naświetlaniu 2,6-dibromoantracenu (**90**), co poskutkowało otrzymaniem mieszaniny dwóch izomerów **91** i **92** (**Schemat 32a**), możliwej do rozdzielenia ze względu na ich różną rozpuszczalność. Rozpuszczalny izomer **91** (z atomami bromu znajdującymi się naprzeciw siebie), po reakcjach borylacji i Suzukiego-Miyaura, poddany kluczowej reakcji makrocyklizacji dawał złożoną mieszaninę produktów. Autorzy postanowili odwrócić kolejność etapów i przeprowadzili fotodimeryzację 2,6-diborylowanego antracenu **93** (**Schemat 32b**), w celu selektywnego otrzymania mniej zatłoczonego dimeru **94** (z fragmentami estrów boronowych bardziej oddalonymi od siebie).



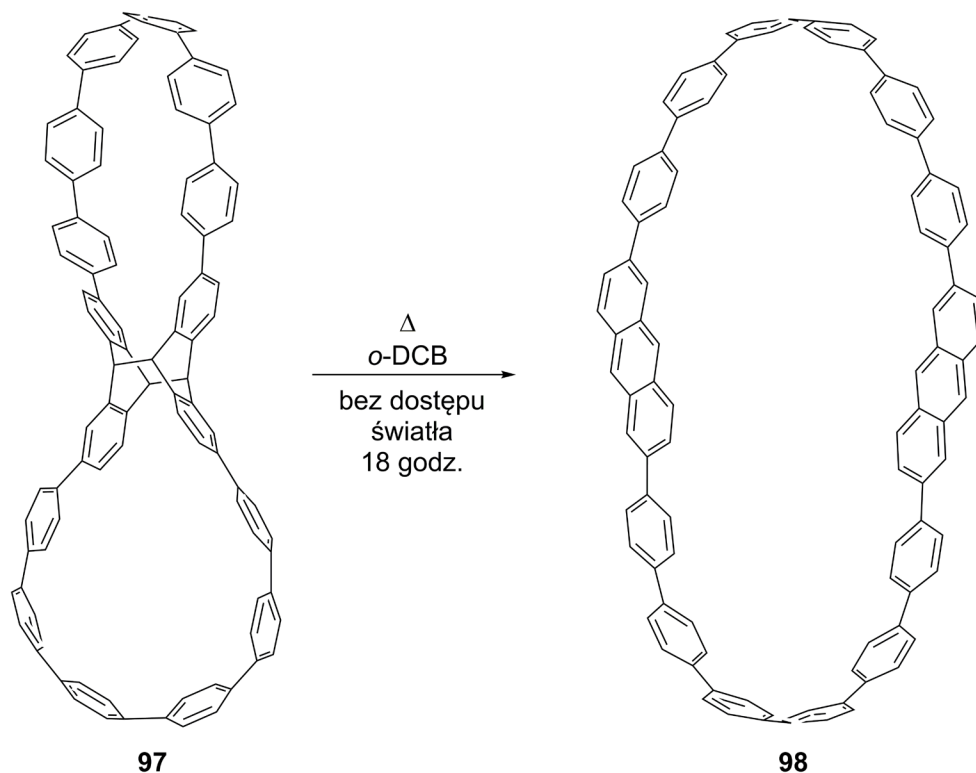
**Schemat 32: Synteza dimerycznych pochodnych antracenu.**

Tetraester boronowy **94** poddano poczwórnej reakcji sprzęgania Suzukiego-Miyaura z ponad czterokrotnym nadmiarem dibromku **95**, będącego pochodną 1,4-cykloheksadienu (**Schemat 33**, etap 1), otrzymując z dobrą wydajnością prekursor do reakcji makrocyklizacji (ponad 80% na każde utworzone wiązanie C-C). Kluczowy etap syntezy polegał na reakcji sprzęgania bromków arylowych w reakcji Yamamoto (**Schemat 33**, etap 2), co doprowadziło do powstania dwóch naprężonych pierścieni. Związek **96** został otrzymany z nietypowo wysoką wydajnością (95%).



**Schemat 33: Poczwórna reakcja Suzukiego (etap 1) oraz wykorzystanie reakcji Yamamoto do makrocyklizacji (etap 2).**

Związek **96** pod wpływem naftalenidku sodu ( $C_{10}H_8^-Na^+$ ) w  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  można było przekształcić do podwójnego makrocykla **97**, który został otrzymany z wydajnością 73%. Ostatni etap, polegający na cyklorewersji dimeru fragmentów antracenowych (**Schemat 34**), przebiegł pomyślnie w trakcie ogrzewania związku w  $175\text{ }^\circ\text{C}$ , w ciemności, przez 18 godzin. Otrzymany makrocykl **98** miał zbliżone rozmiary do [16]CPP, czyli cykloparafenyleny składającego się z szesnastu pierścieni fenylenowych. Sumaryczna wydajność po pięciu etapach wynosiła 20%, co w przypadku tego typu związków można uznać za dobry wynik.

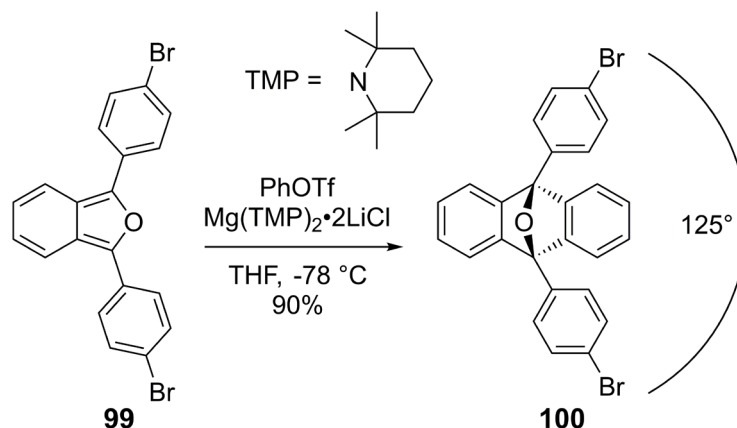


**Schemat 34:** Synteza CPP **98** zawierającego dwa fragmenty antracenowe.

### 11.1.2. Synteza CPP składającego się z jednostek 9,10-difenyloantracenu

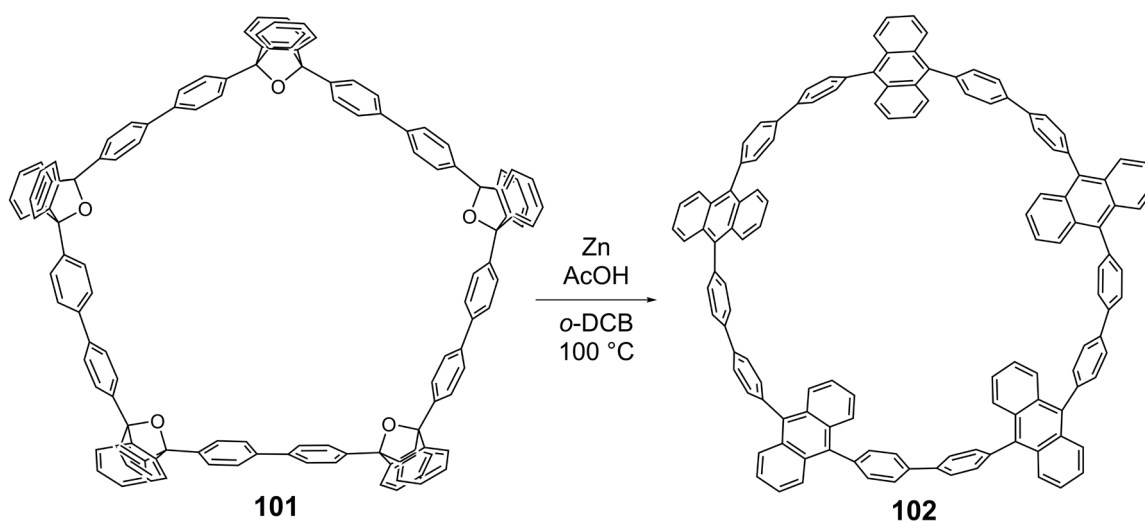
Kluczową rolę w rozwijaniu metod syntezy CPP odgrywa projektowanie odpowiednich monomerów do makrocyklizacji, najczęściej cząsteczek o kącie około  $75\text{-}90^\circ$  między grupami reagującymi na etapie cyklizacji. Podejście takie prowadzi z reguły do makrocykli o podobnych rozmiarach pierścienia, a zazwyczaj ilość monomerów biorących udział w etapie cyklizacji wynosi od trzech do sześciu. Grupa Isobe opracowała nowy substrat do syntezy CPP, w którym podstawniki fenylowe epoksyantracenu **100**, znajdujące się w pozycjach 9,10, są usytuowane względem siebie pod kątem około  $125^\circ$ .<sup>58</sup>

Reakcja Diels-Aldera między pochodną *izo*-benzofuranu **99** i benzynem (generowanym z triflanu fenylu), pozwoliła na syntezę 9,10-epoksyantracenu **100**, z wydajnością 90% (Schemat 35).



Schemat 35: Synteza pochodnej 9,10-epoksyantracenu **100**.

Etap makrocyklizacji polegał na sprzęganiu bromków arylowych **99** w reakcji Yamamoto katalizowanej kompleksem niklu. W mieszaninie poreakcyjnej autorzy wykryli, przy użyciu spektrometrii mas, penta- (**101**), heksa-, hepta- oraz oktamery. Surową mieszaninę poddano reakcji aromatyzacji (Schemat 36), stosując w tym celu metaliczny cynk w kwasie octowym. Głównym produktem był pentamer **102**, będący analogiem [15]CPP, który wyizolowano z wydajnością równą 13%. Autorom udało się ponadto wydzielić heksamer oraz heptamer, z wydajnościami odpowiednio 7% i 6%.



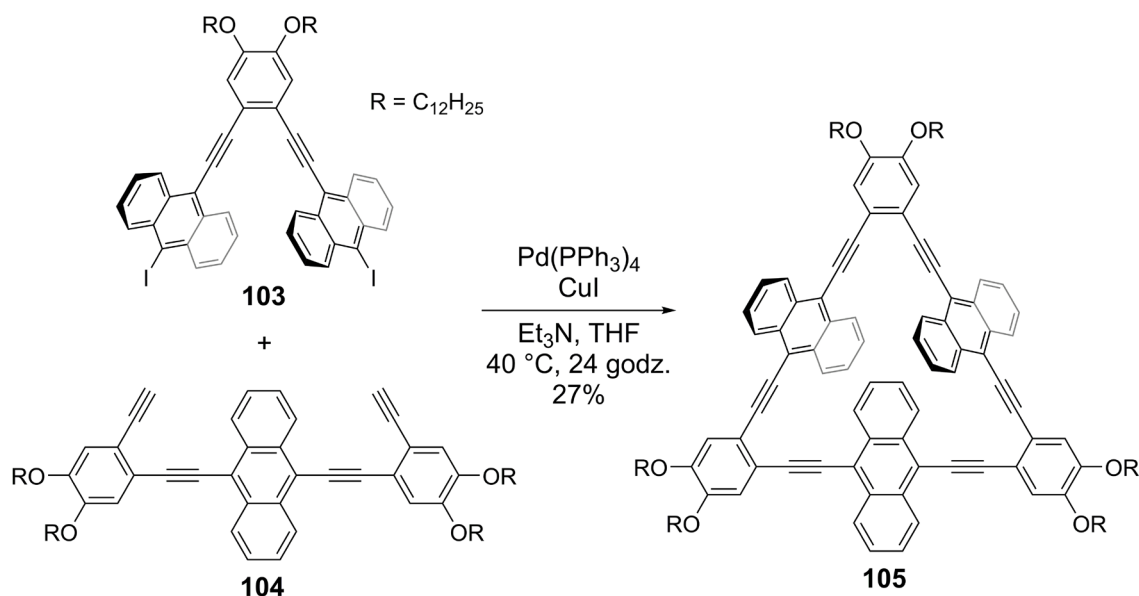
Schemat 36: Otrzymywanie CPP **102** zawierającego pięć segmentów antracenowych poprzez redukcję fragmentów 9,10-epoksyantracenowych w **101**.

## 11.2. Makrocykle z łącznikami typu antracen-etynyl

Związki makrocykliczne składające się z fragmentów aromatycznych i łączników etynylowych są z reguły płaskie. Sprzyja to oddziaływaniom typu  $\pi$ - $\pi$  pomiędzy takimi makrocyklami i prowadzi do asocjacji międzycząsteczkowej oraz samoorganizacji. Często spotykaną cechą tego typu makrocykli jest naprężenie struktury, zazwyczaj przez odkształcenie kątów walencyjnych między segmentami aromatycznymi i wiązaniami alkinowymi.

### 11.2.1. Makrocykl **105** charakteryzujący się nieznaczną zawadą steryczną

Grupa Zhao otrzymała makrocykl **105** o kształcie trójkąta, którego struktura składała się z 1,2-dipodstawionego benzenu (w narożach pierścienia makrocyklicznego) oraz łączników 9,10-dietyniloantracenowych.<sup>59</sup> Dla zapewnienia lepszej rozpuszczalności i możliwości chromatograficznego oczyszczenia zarówno związków pośrednich jak i makrocykla, do fragmentów *ortho*-fenylenowych przyłączone były po dwa łańcuchy dodecyloksowe. Procedura syntetyczna obejmowała wiele etapów stopniowego dobudowywania kolejnych boków lub naroży pierścienia makrocyklicznego w reakcjach Sonogashiry. Ostatni etap polegał na podwójnej reakcji Sonogashiry (**Schemat 37**) pomiędzy diiodkiem **103** oraz dialkinem **104**, przy czym wydajność reakcji wynosiła 27%. Wadą takiego podejścia jest bardzo niska wydajność sumaryczna, wynosząca 5%.

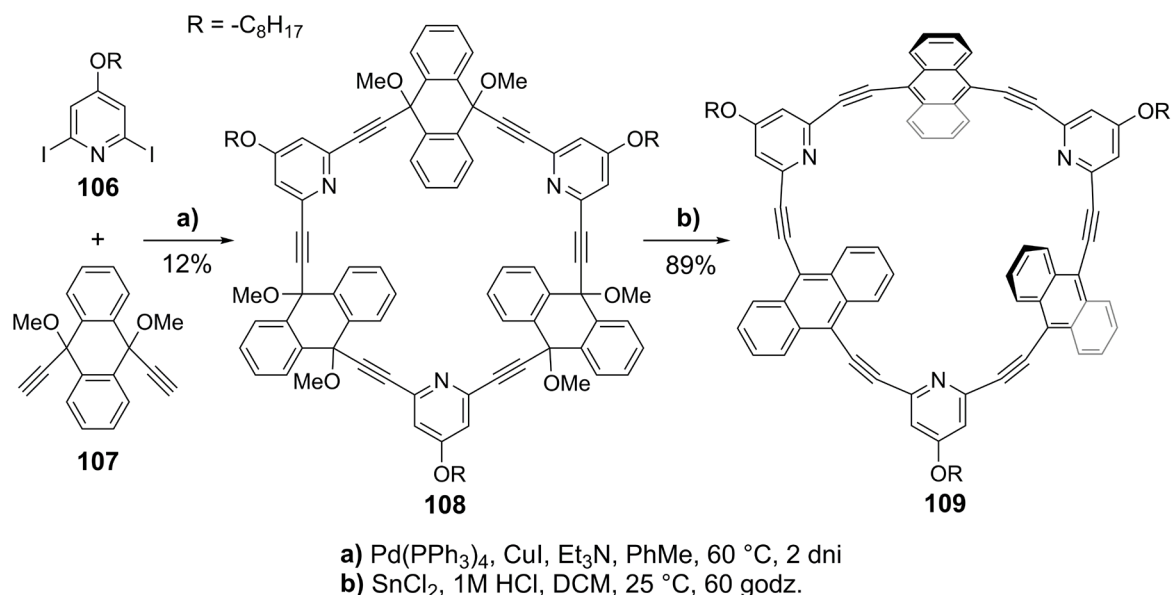


**Schemat 37:** Synteza makrocykla **105** zawierającego łączniki antracenoetynylowe.

Widma  $^1\text{H}$  NMR makrocykla **105** wykazywały nietypowe przesunięcia chemiczne sygnałów pochodzących od atomów wodoru znajdujących się w pozycjach  $\beta$  fragmentów antracenowych (przesunięcie w górę pola). Jest to spowodowane oddziaływaniami typu  $\pi$ - $\pi$  pomiędzy fragmentami antracenu, znajdującymi się we wnętrzu luki makrocykla. W związku z możliwością rotacji wokół wiązań antracen-etynyl, nawet w temperaturze  $-50\text{ }^\circ\text{C}$  nie udało się zaobserwować separacji tych sygnałów na pochodzące od wewnętrznych oraz zewnętrznych fragmentów antracenu.

### 11.2.2. Naprężony makrocykl sześciokątny **109**

W grupie Ohe także otrzymano makrocykl zawierający łączniki 9,10-dietynyloantracenowe, z tą różnicą, że naroża makrocykla stanowiły fragmenty 2,6-pirydylowe.<sup>60</sup> Sam etap makrocyklizacji nie prowadził bezpośrednio do docelowej pochodnej ze względu na duże naprężenia kątowe wiązań alkinowych, co uniemożliwiało otrzymanie takiego makrocykla w reakcji bezpośredniej. Przeprowadzono sześciokrotną reakcję Sonogashiry z użyciem diiodku **106** oraz dialkinu **107** otrzymując makrocykl [3+3]-**108** z wydajnością 12% (Schemat 38). W przypadku zastosowania diiodku, który nie zawierał w strukturze podstawnika w pozycji 4, zaobserwowano powstawanie produktów [3+3] oraz [4+4] z wydajnościami, odpowiednio, 9% i 4%.



**Schemat 38:** Sześciokrotna reakcja Sonogashiry jako etap makrocyklizacji oraz redukcja otrzymanej pochodnej **108** do makrocykla **109**.

Makrocykl **108** poddano reakcji redukcji chlorkiem cyny(II) w warunkach kwasowych, otrzymując z wydajnością 89% naprężony związek makrocykliczny **109** zawierający trzy fragmenty antracenowe (**Schemat 38**). Wymodelowana struktura makrocykla **109**, pokazuje nieplanarne usytuowanie dwóch z trzech fragmentów antracenowych, co autorzy przypisują zawadzie sterycznej we wnętrzu luki.

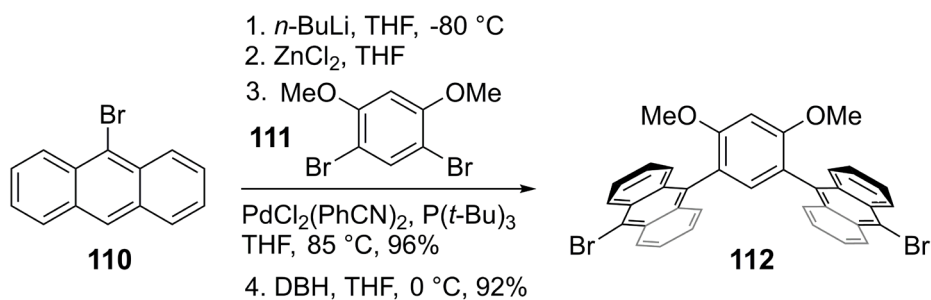
### 11.3. Poliaromatyczne tuby molekularne na bazie antracenu

Antracen zyskał dużą popularność jako element budulcowy związków makrocyklicznych składających się z segmentów aromatycznych układających się w kształt tuby, zwanych w literaturze poliaromatycznymi tubami molekularnymi.<sup>61</sup> Cząsteczki tego typu charakteryzują się zwartą budową i ograniczonymi zdolnościami do zmiany konformacji, co jest spowodowane zahamowaną rotacją pomiędzy sąsiadującymi fragmentami aromatycznymi. Wnętrze tub molekularnych, z reguły, jest niepolarną wnęką o kształcie cylindra, przy czym dąży się do tego, aby takie związki były dobrze rozpuszczalne w rozpuszczalnikach polarnych, najczęściej przez funkcjonalizację zewnętrznej strony makrocykla. Rola antracenu jest kluczowa, ponieważ jego pierścienie znajdują się w prostopadłym ułożeniu względem średniej płaszczyzny makrocykla i stanowią ściany niepolarniej tuby, do której za pomocą oddziaływań  $\pi$ - $\pi$  bądź H- $\pi$  mogą być wiązane cząsteczki niepolarnych gości.

#### 11.3.1. Rombowa tuba molekularna **115**

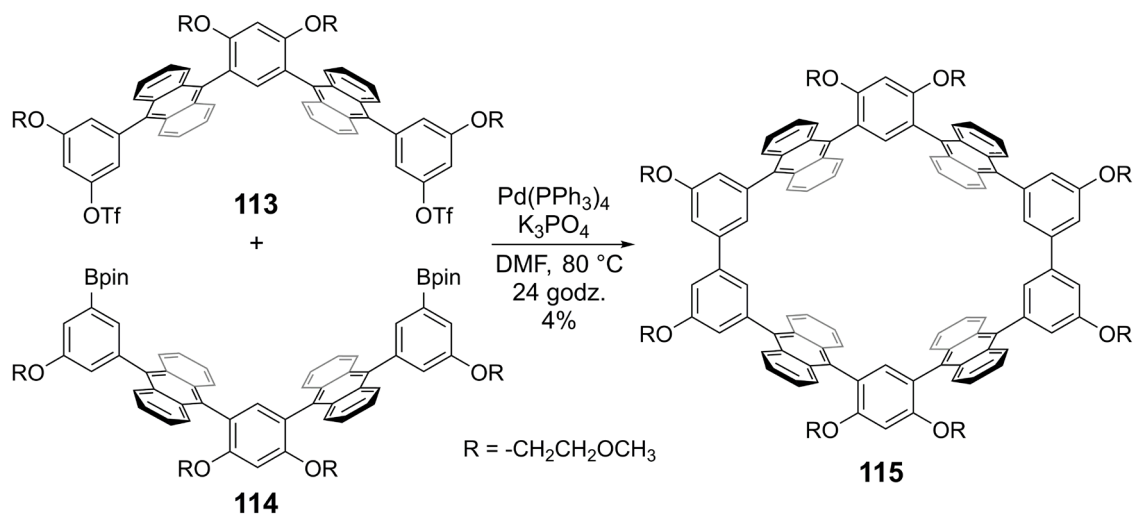
Jedną ze specjalności grupy Yoshizawy jest otrzymywanie i badanie właściwości poliaromatycznych tub molekularnych. W jednej z pierwszych opublikowanych prac autorzy opisali syntezę związku makrocyklicznego, którego pierścień zbudowany był z czterech fragmentów antracenowych połączonych przez dwa fragmenty *m*-fenylenowe oraz dwa *m*-bifenylenowe.<sup>62</sup> W pierwszych krokach, z 9-bromoantracenu (**110**) otrzymano chlorek 9-antrylocynku, który poddano reakcji sprzęgania Negishiego z pochodną 1,3-dibromobenzenu **111**, w wyniku czego otrzymano kluczowy prekursor do dalszych etapów syntezy.<sup>63</sup>

Po regioselektywnym bromowaniu z użyciem 1,3-dibromo-5,5-dimetylohydantoiny (DBH), uzyskano produkt **112**, podstawiony atomami bromu w pozycjach 10 fragmentów antracenowych (**Schemat 39**).



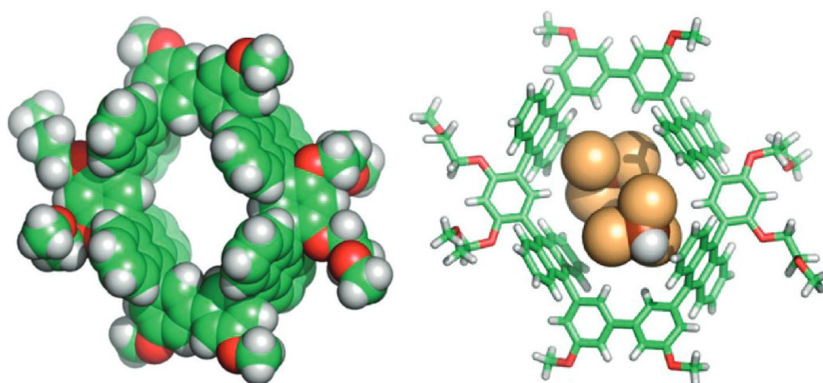
**Schemat 39:** Dwuetapowa synteza dibromku **112** zawierającego dwa fragmenty antracenowe.

W kolejnych krokach autorzy najpierw odblokowali grupy metoksyłowe przy użyciu BBr<sub>3</sub> w CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, a wolne grupy hydroksylowe poddano reakcji z estrem 2-metoksyetylowym kwasu *p*-toluenosulfonowego, w celu otrzymania podstawników 2-metoksyetoksyłowych. Następnie przeprowadzono reakcję Suzukiego-Miyaury, co pozwoliło na dobudowanie dwóch pierścieni fenylowych, w których grupy hydroksylowe przekształcono w pochodne triflanowe (związek **113**). Związek **113** borylowano z utworzeniem diestru boronowego **114**. Etap makrocyklizacji między dwiema połowami makrocykla bazował na podwójnej reakcji Suzukiego-Miyaury (**Schemat 40**) co pozwoliło wprowadzić na otrzymanie poliaromatycznej tuby **115**, ale z wydajnością zaledwie 4%.



**Schemat 40:** Podwójna reakcja sprzęgania Suzukiego-Miyaury, której produktem jest makrocykl **115** o kształcie rombu.

Autorzy scharakteryzowali otrzymany makrocykl **115** przy pomocy spektroskopii NMR. Wykazanie równocności poszczególnych atomów wodoru oraz atomów węgla, potwierdza wysoką symetrię związku **115**. Sygnały pochodzące od atomów wodoru usytuowanych we wnętrzu luki makrocykla były przesunięte w górę pola, w porównaniu z acyklicznym analogiem. Analiza rentgenowska otrzymanego monokryształu potwierdziła strukturę postulowaną na podstawie badań NMR (**Rysunek 19**). Badania fotochemiczne uwzględniające widma UV-Vis oraz fluorescencję wykazały, że mimo bliskiego usytuowania pierścieni antracenowych we wnętrzu tuby, dzięki sztywnej strukturze makrocykl charakteryzuje się wydajnością kwantową fluorescencji zbliżoną do acyklicznych prekursorów.

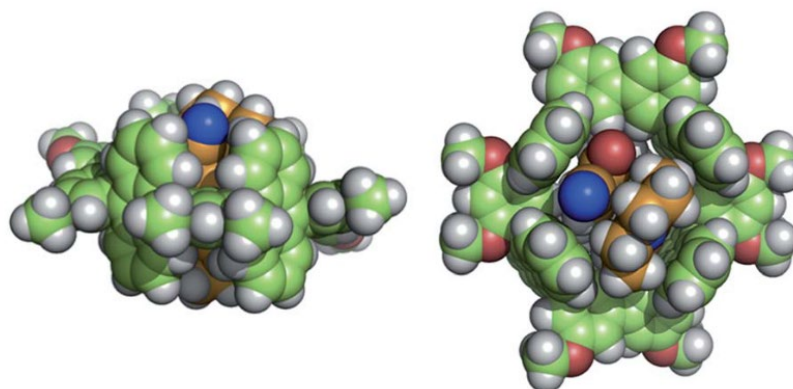


**Rysunek 19: Struktura w kryształach rombów tuby molekularnej 115, po prawej widoczna struktura 115 zawierająca dwie cząsteczki chloroformu. Ilustracja zaczerpnięta z odnośnika<sup>62</sup>.**

### 11.3.2. Rozpuszczalna w wodzie tuba molekularna **116**

Yoshizawa i współpracownicy opracowali również syntezę analogicznej, do opisanej wyżej, molekularnej tuby z przyłączonymi grupami sulfonowymi, co zapewniło rozpuszczalność produktu w wodzie.<sup>64</sup> Zaprojektowano udoskonaloną ścieżkę syntetyczną, a dzięki zastosowaniu homo-sprzęgania dibromku w reakcji Yamamoto wydajność reakcji makrocyklizacji wyniosła 30%. Niepolarna wnęka, rozmiarów około 1 nm, okazała się idealnym środowiskiem do tworzenia kompleksów typu gość-gospodarz z pochodnymi kumaryny. W toku badań ustalono, że utworzenie kompleksu supramolekularnego odbywa się ilościowo, poprzez związanie dwóch cząsteczek pochodnej kumaryny we wnętrzu luki makrocykla.

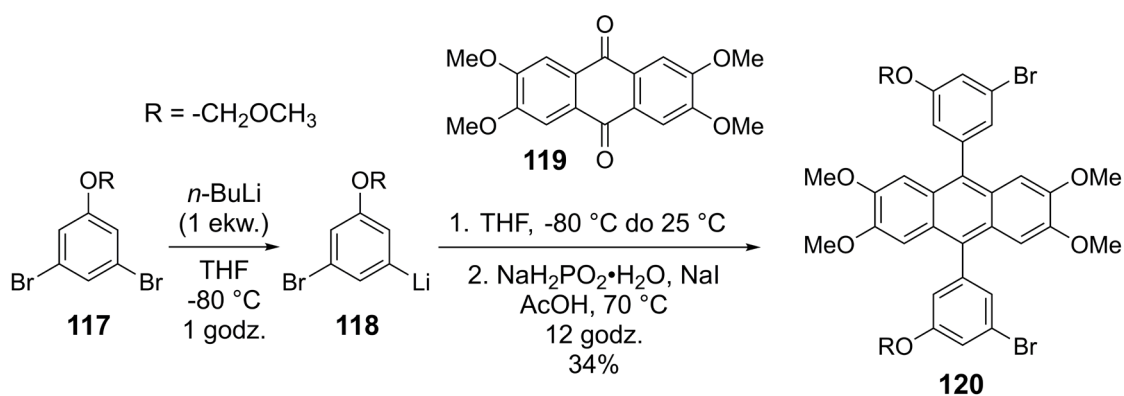
Cząsteczki kumaryny były ułożone w luce równoległe, głowa do ogona (**Rysunek 20**), a dzięki oddziaływaniom gość-gość oraz gość-gospodarz wykazywały emisję ekscymerową.



**Rysunek 20:** Zoptymalizowana metodą mechaniki molekularnej struktura kompleksu makrocykla **116** z dwoma cząsteczkami pochodnej kumaryny. Fragmenty sulfonowe zastąpiono grupami metoksyłowymi. Ilustracja zaczerpnięta z odnośnika<sup>64</sup>.

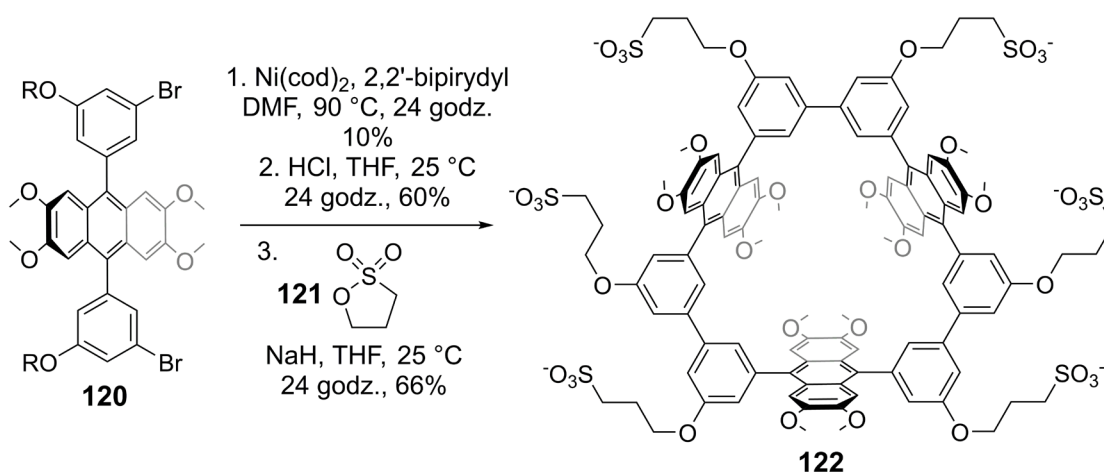
### 11.3.3. Tuba molekularna **122** o kształcie trójkąta

Grupa Yoshizawy opracowała metodę otrzymywania makrocykla składającego się z trzech fragmentów antracenowych oraz trzech bifenylenowych, stanowiącego tubę molekularną o trójkątnym przekroju.<sup>65</sup> Synteza obejmowała trzy etapy, a punktem wyjścia były łatwo dostępne antrachinony. Pierwszy etap syntezy polegał na przekształceniu dibromku **117** w związek litoorganiczny **118** i jego reakcji z pochodną antrachinonu **119**, co po następczej redukcji z użyciem fosforanu(I) sodu dało pochodną **120** (**Schemat 41**).



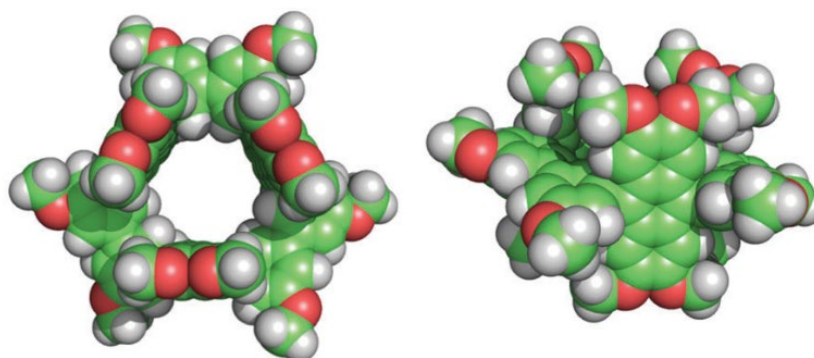
**Schemat 41:** Synteza prekursora **120**.

Otrzymany dibromek **120** poddano reakcji homo-sprzęgania Yamamoto. Wydajność tego etapu wynosiła zaledwie 10%, po izolacji produktu. Czysty makrocykl, zawierający zablokowane grupy fenolowe w pierścieniach fenylowych, poddano modyfikacjom mającym na celu wprowadzenie grup sulfonowych. Grupy metoksymetylenowe odblokowano w środowisku kwaśnym, powstałe grupy hydroksylowe poddano następnie reakcji z 1,3-propanosultonem (**121**), co doprowadziło do otrzymania pochodnej **122** zawierającej grupy sulfonowe, z wydajnością 66% (Schemat 42).



**Schemat 42: Reakcja makrocyklizacji (etap 1) oraz dwa kolejne etapy mające na celu wprowadzenie grup sulfonowych.**

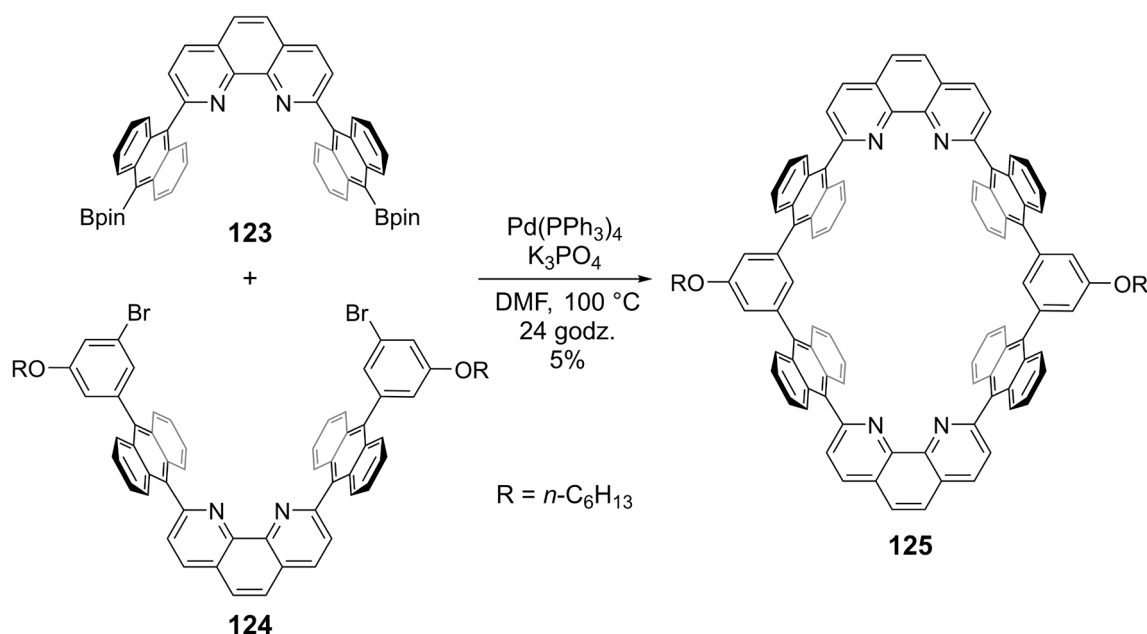
Na widmie <sup>1</sup>H NMR makrocykla **122** widoczne były tylko cztery sygnały pochodzące od protonów aromatycznych, co jest potwierdzeniem wysokiej (*D*<sub>3h</sub>) symetrii makrocykla (Rysunek 21). Na obwodzie makrocykla znajdowało się w sumie sześć zjonizowanych grup sulfonowych (połączonych z segmentami bifenylenowymi) oraz dwanaście grup metoksylowych wokół brzegów niepolarniej wnęki (połączonych z fragmentami antracenowymi). Dzięki podstawnikom zapewniającym rozpuszczalność związku w wodzie, możliwe było skuteczne wiązanie cząsteczek niepolarnych gości w niepolarniej luce makrocykla. Wysokość cylindrycznej wnęki była równa 1,3 nm, dzięki prostopadłemu ułożeniu podstawionych fragmentów antracenowych w stosunku do średniej płaszczyzny makrocykla.



**Rysunek 21: Wymodelowana struktura makrocykła 122 (łańcuchy boczne zastąpiono grupami metylowymi). Ilustracja zaczerpnięta z odnośnika<sup>65</sup>.**

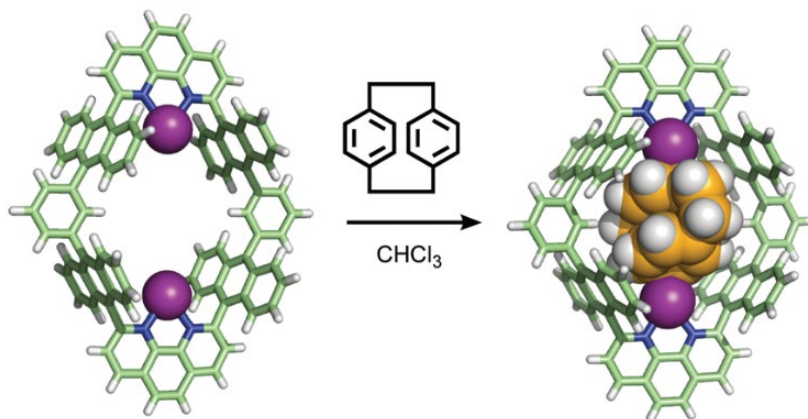
#### 11.3.4. Rombowy makrocykl **125** zawierający cztery fragmenty antracenowe

W grupie Shionoya otrzymano makrocykl **125**, strukturalnie podobny do **115** otrzymanego przez Yoshizawę.<sup>66</sup> Geometria i rozmiary pierścienia były w zasadzie identyczne, z tą różnicą, że zamiast łączników *m*-bifenylenowych użyto fenantroliny połączonej w pozycjach 2 oraz 9 z fragmentami antracenowymi. Główna ścieżka syntezy obejmowała pięć etapów, polegających na dobudowywaniu kolejnych segmentów aromatycznych w reakcjach Suzukiego-Miyaury, co jest podobnym podejściem do tego stosowanego przez grupę Yoshizawy. Mimo dopasowania geometrycznego substratów **123** i **124**, wydajność ostatniego etapu makrocyklizacji wyniosła tylko 5% (**Schemat 43**).



**Schemat 43: Podwójna reakcja Suzukiego-Miyaury prowadząca do makrocykła 125 zawierającego dwa fragmenty fenantrolinowe oraz cztery antracenowe.**

Autorzy opisali również otrzymywanie kompleksu makrocykla **125** z dwoma kationami srebra(I), które były koordynowane przez fragmenty fenantrolinowe. Okazało się, że otrzymany kompleks wykazywał duże powinowactwo do cząsteczek gości o charakterze aromatycznym, np.: [2.2]paracyklofanu (**Rysunek 22**).

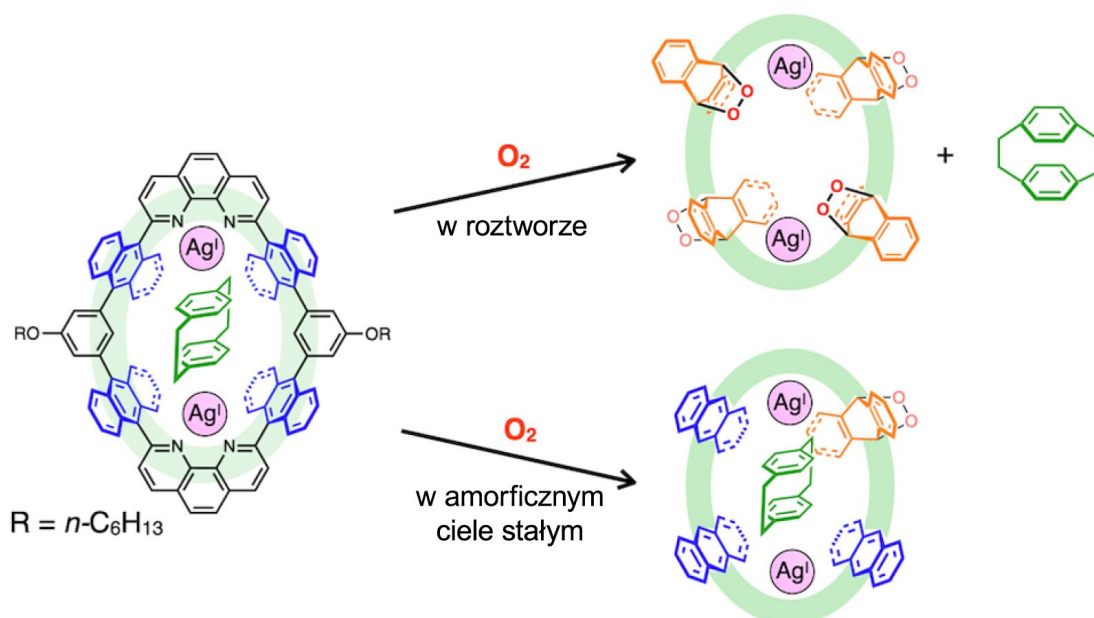


**Rysunek 22: Struktura w krysztale makrocykla 125 wraz z dwoma kationami srebra (fioletowe kulki) oraz jego kompleksu typu gość-gospodarz z cząsteczką [2.2]paracyklofanu, dla przejrzystości pominięto podstawniki alkoksyłowe. Ilustracja zaczerpnięta z odnośnika<sup>66</sup>.**

Wiązanie aromatycznych cząsteczek gości jest możliwe, przede wszystkim, dzięki oddziaływaniom  $\text{Ag-}\pi$  oraz  $\text{H-}\pi$  i dopasowaniu cząsteczek gości do rozmiarów luki makrocykla. Wiązaniu we wnęce makrocykla ulegały również dwie cząsteczki *p*-ksylenu, które układały się równoległe względem siebie. Autorzy wykorzystali otrzymany makrocykl w wielu kolejnych pracach, skupiających się na jego właściwościach receptorowych a także fotochemicznych.<sup>67,68</sup>

Modyfikacja cząsteczki gospodarza, której towarzyszy zmiana jego geometrii, otwiera możliwości rozwoju systemów rozpoznania molekularnego o zaawansowanych funkcjach. Grupa Shionoya badała makrocykl **125** pod kątem reaktywności wobec tlenu singletowego, zarówno w roztworze jak i w ciele stałym.<sup>67</sup> Jak zaznaczają autorzy, reaktywność związków w roztworze jest z reguły większa, o czym decyduje przede wszystkim łatwiejsza dyfuzja reagentów, w porównaniu z reakcjami prowadzonymi w ciele stałym. Procesy przebiegające w fazie stałej są ograniczone przez ścisłe upakowanie cząsteczek oraz mniejszą możliwość zmiany objętości próbki, co z kolei pozwala na kontrolę regio- i/lub stereoselektywności. Przykładowo, kompleks makrocykla **125** z [2.2]paracyklofanem, poddany reakcji w roztworze z tlenem singletowym, ulega cykloaddycji w każdym fragmencie antracenowym, dając ilościowo tetraendonadtlenek z jednoczesnym uwolnieniem cząsteczki gościa (**Rysunek 23**, góra).

Dla odmiany, w amorficznym ciele stałym ten sam proces przebiega z utworzeniem tylko monoendonadtlenku, a cząsteczka gościa pozostaje związana we wnętrzu luki makrocykla (**Rysunek 23**, dół).

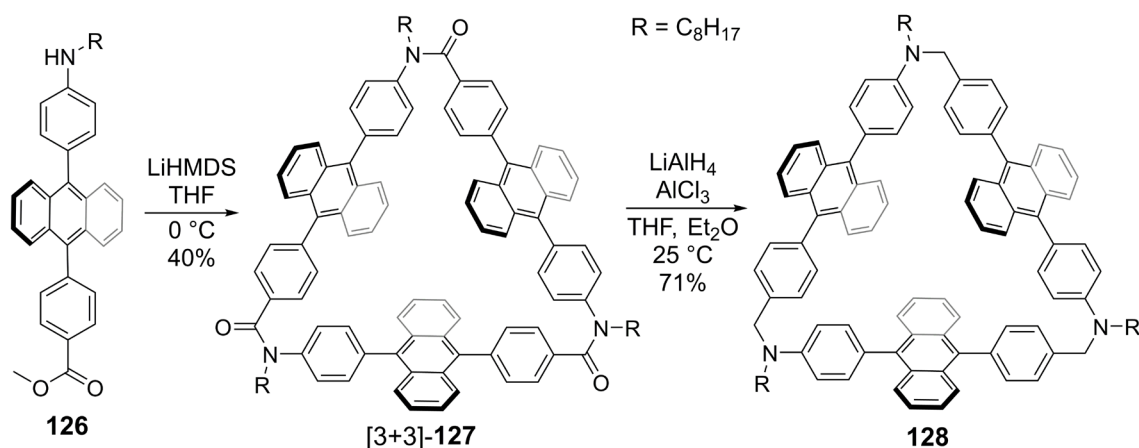


**Rysunek 23:** Selektywność tworzenia endonadtlenków przez makrocykl 125 (w postaci kompleksu z [2.2]paracyklofanem). Rysunek na podstawie ilustracji z odnośnika<sup>67</sup>.

#### 11.4. Makrocykle otrzymane poprzez tworzenie wiązań amidowych

W celu lepszego zrozumienia, w jaki sposób wzajemne przestrzenne usytuowanie chromoforów antracenowych wpływa na właściwości optoelektroniczne, np.: FRET, grupa Takagi otrzymała makrocykl **128**.<sup>69</sup>

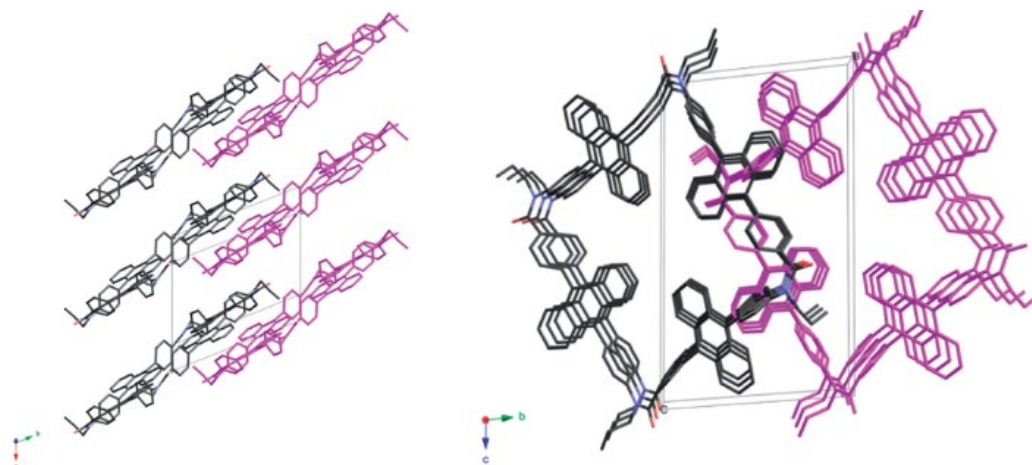
Autorzy jako kluczowy element strukturalny wybrali 9,10-difenyloantracen znany ze swoich właściwości fluorescencyjnych, co z kolei znajduje zastosowanie w materiałach do emisji światła. W odróżnieniu do związków otrzymywanych przez Yoshizawę czy Zhao, zaprojektowany makrocykl zawierał atomy azotu sprzężone z układem chromoforowym, co umożliwiła przeniesienie ładunku według mechanizmu typu *push-pull*. Metoda syntezy bazowała na dodawaniu dziesięciokrotnego nadmiaru LiHMDS do roztworu monomeru **126**. Surową mieszaninę reakcyjną rozdzielono przy pomocy chromatografii żelowej, uzyskując makrocykle [3+3]-**127** oraz [4+4]-**127**, z wydajnościami odpowiednio 40% i 8%. Makrocykl [3+3]-**127**, o kształcie trójkąta, zredukowano, z wydajnością 71%, do makrocyklicznej triaminy **128** (Schemat 44).



**Schemat 44: Synteza makrocykla [3+3]-127 oraz jego redukcja do 128.**

W odróżnieniu od **127**, jego analog triaminowy **128** wykazywał znaczący solwatochromizm, charakteryzujący się przesunięciem batochromowym wraz ze wzrostem polarności rozpuszczalnika. Podobnie jak to miało miejsce w przypadku makrocykla **105**, na widmie <sup>1</sup>H NMR, sygnały pochodzące od antracenowych atomów wodoru w pozycjach β są przesunięte w górę pola, co nie jest obserwowane dla acyklicznego związku modelowego. Przesunięcie to można przypisać bliskiemu usytuowaniu atomów wodoru znajdujących się wewnątrz luki makrocykla. Obniżenie temperatury pomiaru do -50 °C skutkuje separacją sygnałów pochodzących od atomów wodoru w pozycji β antracenu zlokalizowanych wewnątrz oraz na zewnątrz pierścienia makrocykla.

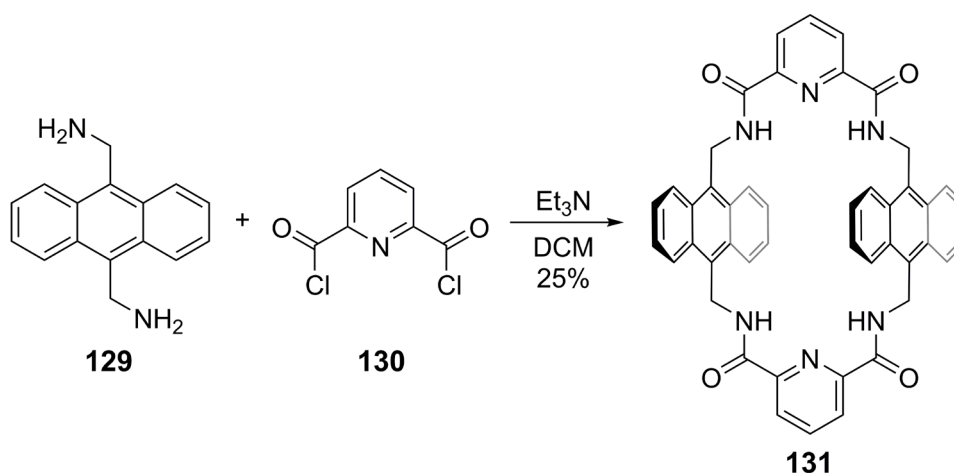
W kryształach struktura makrocykla [3+3]-**127** charakteryzuje się naprzemiennym usytuowaniem fragmentów antracenowych (jeden nad drugim), co jest wynikiem zawady sterycznej. Co ciekawe, z wydzielonego w małych ilościach makrocykla [4+4]-**127** również uzyskano monokryształ odpowiedni do analizy rentgenowskiej. Wykazano, że w kryształach cząsteczki układają się w stosy tworząc struktury kolumnowe, a fragmenty antracenowe leżą w jednej płaszczyźnie i nie występują między nimi naprężenia steryczne (**Rysunek 24**).



Rysunek 24: Upakowanie w kryształach makrocykla [4+4]-127.  
Ilustracja zaczerpnięta z odnośnika<sup>69</sup>.

#### 11.4.1. Makrocykl tetralaktamowy **131** i jego reaktywność wobec dienofili

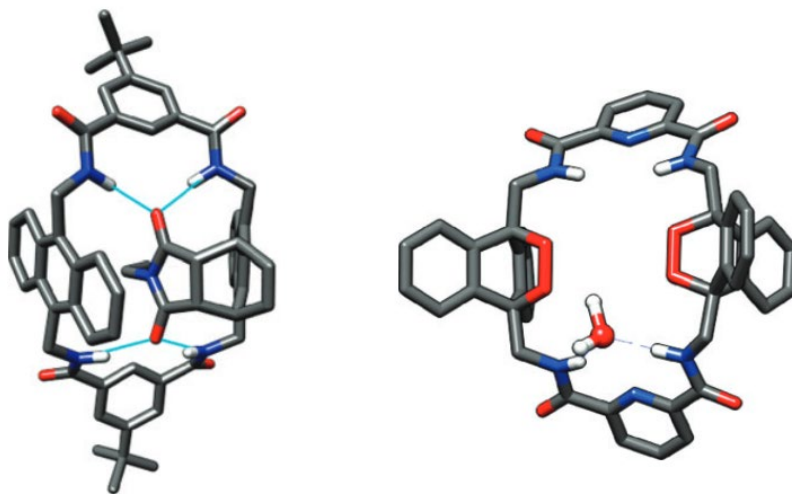
Istotną grupę związków makrocyklicznych zawierających fragmenty antracenu stanowią makrocykle tetralaktamowe, których otrzymywanie i badania w kontekście chemii rotaksanów prowadzone były przez zespół Smitha. Synteza jednego z pierwszych makrocykli tego typu polegała na jednoetapowej reakcji makrocyklizacji pomiędzy diaminą **129** oraz dichlorkiem kwasowym **130** (Schemat 45).<sup>70</sup>



Schemat 45: Reakcja kondensacji diaminy **129** oraz dichlorku kwasowego **130** prowadząca do tetralaktamu **131** zawierającego dwa fragmenty antracenowe.

Grupa Smitha zbadała reaktywność otrzymanego makrocykla **131** w reakcjach cykloaddycji z tlenem singletowym oraz *N*-etylomaleimidem.<sup>71</sup>

Reakcje Dielsa-Aldera 9,10-dipodstawionych antracenów przebiegają na środkowym pierścieniu, jeżeli podstawniki w pozycjach 9,10 nie stanowią istotnej zawady sterycznej, dzieje się tak, np.: w przypadku 9,10-dimetyloantracenu.<sup>27</sup> W przypadku omawianego makrocykla **131**, podstawniki metylenoamidowe nie stanowiły dużej zawady sterycznej, mimo to zaobserwowano regioselektywną reakcję zewnętrznego pierścienia antracenu, z utworzeniem wiązań w pozycjach 1,4. Wyjaśnieniem tego fenomenu może być preorganizacja substratów, polegająca na wiązaniu dienofila we wnętrzu luki makrocykla, poprzez tworzenie wiązań wodorowych i oddziaływań  $\pi$ - $\pi$ . Na podstawie dwuwymiarowej spektroskopii NMR oraz modelowania molekularnego, autorzy ustalili, że tworzy się tylko izomer *endo*, w którym fragment imidowy znajduje się wewnątrz luki i tworzy wiązania wodorowe z grupami amidowymi makrocykla (**Rysunek 25**, po lewej). W omawianej pracy wykorzystano również reaktywność antracenu wobec tlenu singletowego do otrzymania odpowiedniego endonadtlenku. Roztwór tetralaktamu nasycony tlenem, z dodatkiem 1% błękitu metylenowego (fotosensybilizatora tlenu), poddano naświetlaniu i zaobserwowano ilościowe powstanie di(endonadtlenku). Związek ten był stabilny i do temperatury 120 °C nie ulegał reakcji cyklorewersji. Analiza rentgenowska monokryształu wykazała, że grupy nadtlenkowe usytuowane są wewnątrz luki makrocykla (**Rysunek 25**, po prawej).



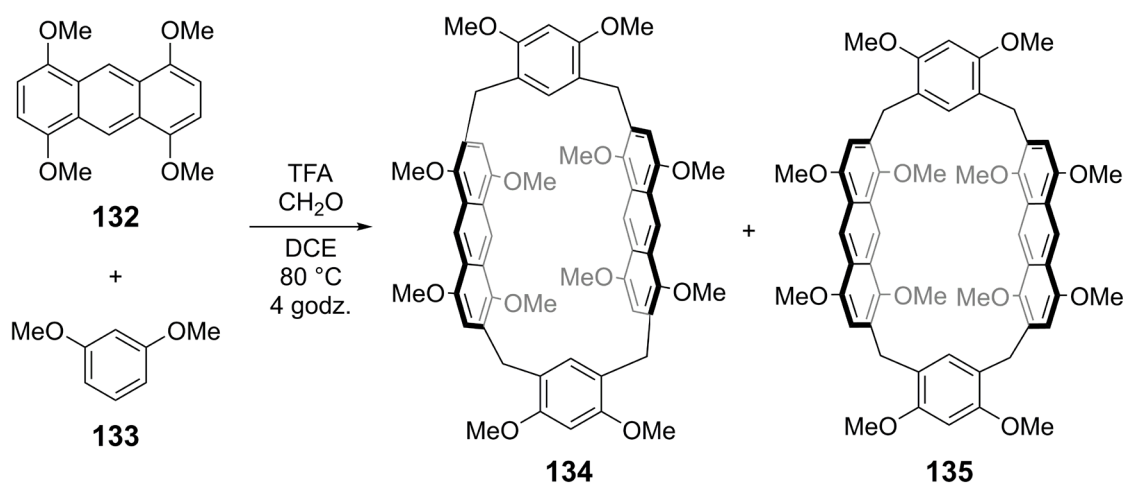
**Rysunek 25:** Wymodelowana struktura produktu cykloadycji tetralaktamu **131** z *N*-etylomaleimidem (po lewej) oraz struktura w kryształach diendonadtlenku makrocykla **131** (po prawej). Ilustracja zaczerpnięta z odnośnika<sup>71</sup>.

## 11.5. Pillar[n]areny zawierające fragmenty antracenowe

Makrocykliczne areny, takie jak kaliks[n]areny i pillar[n]areny zbudowane są z podstawionych grupami hydroksylowymi fragmentów aromatycznych połączonych mostkami metylenowymi. Synteza pillar[n]arenów bazuje zazwyczaj na jednoetapowej reakcji kondensacji między bogatym w elektrony związkiem aromatycznym i formaldehydem. Kluczowym aspektem syntezy pillar[n]arenów jest kontrola temperatury oraz innych warunków reakcji, w celu uniknięcia tworzenia produktów polimerycznych, mogących występować w formie liniowej bądź sieci trójwymiarowych. Ze względu na łatwość syntezy i dostępność odpowiednich substratów, pillar[n]areny znajdują szerokie zastosowanie w chemii supramolekularnej, gdzie wykorzystuje się ich niepolarną wnękę, m.in. do kompleksowania cząsteczek gości.<sup>72</sup>

### 11.5.1. Hybrydowe[4]areny z fragmentami antracenowymi

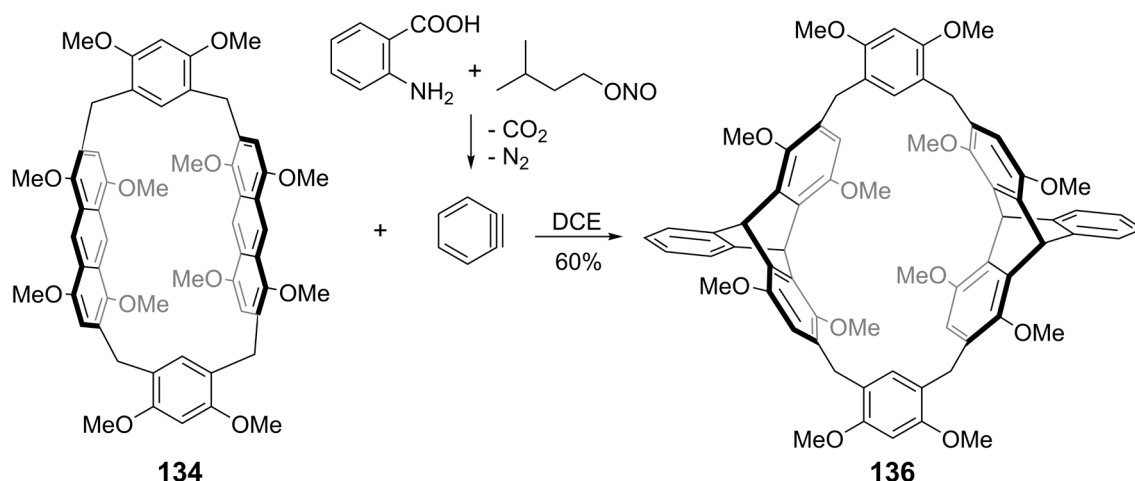
W grupie Szumnej otrzymano po raz pierwszy makrocykle zaliczane do pillar[4]arenów zawierających fragmenty antracenowe. Do reakcji użyto, zamiast jednego, dwóch rodzajów bogatych w elektrony substratów aromatycznych.<sup>73</sup> Takie podejście, polegające na użyciu dwóch różnych substratów aromatycznych, może prowadzić do złożonej mieszaniny produktów, jednak warunki reakcji zapewniające odwracalność procesu umożliwiają otrzymywanie najbardziej trwałych termodynamicznie związków makrocyklicznych. Kondensacja z użyciem 1,4,5,8-tetrametoksyantracenu (**132**) i 1,3-dimetoksybenzenu (**133**) z formaldehydem, w obecności kwasu trifluorooctowego (**Schemat 46**) prowadzi do dwóch izomerycznych makrocykli **134** i **135**.



**Schemat 46:** Synteza hybrydo[4]arenów **134** i **135** zawierających fragmenty antracenowe.

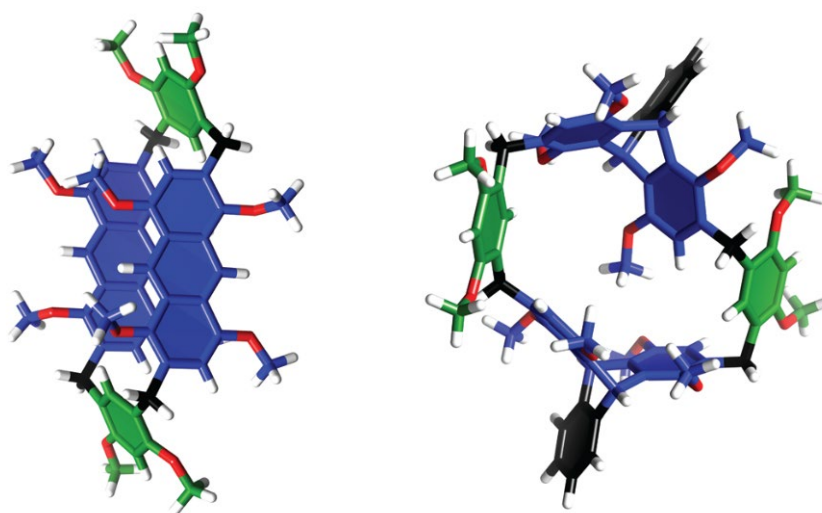
Pierwszy z nich, **134**, zawierał fragmenty antracenowe połączone w pozycjach 2,6 mostkami metylenowymi z fragmentami benzenowymi, natomiast w drugim makrocyklu (**135**) w pozycjach 2,7. W wyniku optymalizacji procesu otrzymano makrocykl **134** z wydajnością 10%, natomiast niezależnie od warunków reakcji makrocykl **135** uzyskiwano jedynie w śladowych ilościach, co sugeruje jego mniejszą stabilność termodynamiczną. Warto dodać, że w początkowej fazie badań przetestowano reakcję kondensacji między 1,4,5,8-tetrametoksyantracenenem (**132**) oraz formaldehydem, która nie prowadziła do zdefiniowanych produktów makrocyklicznych.

Ze względu na bardzo bliskie, równoległe usytuowanie fragmentów antracenowych w obu makrocyklach, luka pierścienia była zbyt mała, aby zmieścić w niej cząsteczkę gościa. Autorzy przeprowadzili reakcję Dielsa-Aldera pomiędzy makrocyklem **134** oraz benzynem, generowanym *in-situ* przez rozkład soli diazoniowej kwasu antranilowego (**Schemat 47**).



**Schemat 47: Przekształcenie fragmentów antracenowych w tryptycenowe, w reakcji Dielsa-Aldera makrocykla 134 z benzynem.**

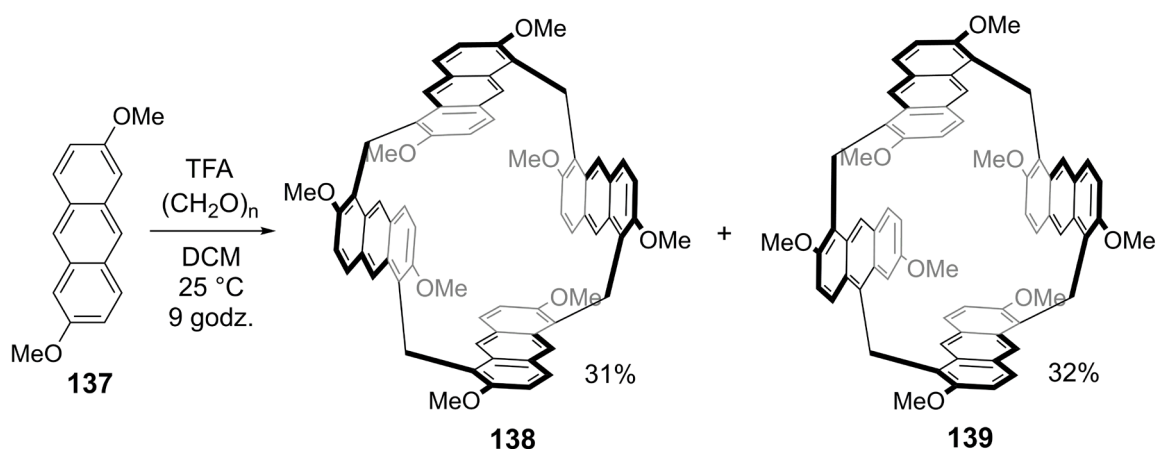
W reakcji otrzymano, z dobrą wydajnością, makrocykl **136** zawierający fragmenty tryptycenowe. Istotny był fakt, że oba fragmenty antracenowe nie zawierały podstawników w pozycjach 9 i 10, co umożliwiło regioselektywną reakcję cykloaddycji do ich środkowych pierścieni. Modyfikacja makrocykla **134** miała na celu zmianę geometrii całego pierścienia i tym samym zwiększenie luki makrocykla (**Rysunek 26**). We wnętrzu makrocykla **136** możliwe było wiązanie cząsteczki jodku *N*-metylopirydyniowego, a kompleks gość-gospodarz był rozpuszczalny w chloroformie.



**Rysunek 26: Wymodelowana struktura makrocykla 134 (po lewej) oraz wymodelowana struktura produktu reakcji Dielsa-Aldera 136 (po prawej). Ilustracja zaczerpnięta z odnośnika<sup>73</sup>.**

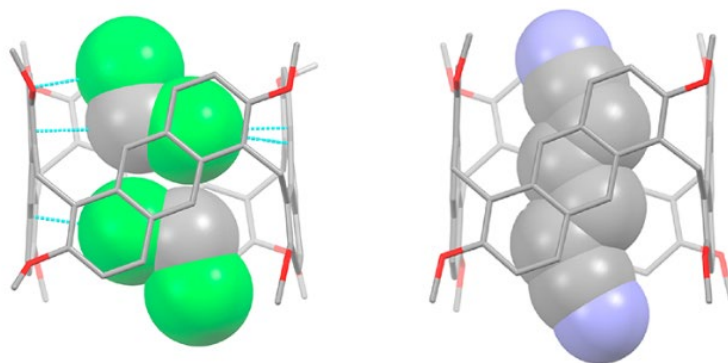
### 11.5.2. Pagoda[4]aren oraz pagoda[5]aren z fragmentami antracenowymi

Chen i współpracownicy otrzymali dwa nowe typy pillar[4]arenu, zawierające fragmenty antracenowe, które ze względu na kwadratowy kształt nazwano pagoda[4]arenem (**138**) oraz *i*-pagoda[4]arenem (**139**).<sup>74</sup> Makrocykle zostały otrzymane w jednoetapowej reakcji kondensacji między 2,6-dimetoksyantracenem (**137**) oraz paraformaldehydem, katalizowanej kwasem trifluorooctowym, z zastosowaniem dichlorometanu jako rozpuszczalnika (**Schemat 48**). Użycie innych małowczątkowych rozpuszczalników chlorowcopochodnych, takich jak, np.: chloroform czy 1,2-dichloroetan, prowadzi do tetramerycznych produktów, otrzymywanych z bardzo niskimi wydajnościami.



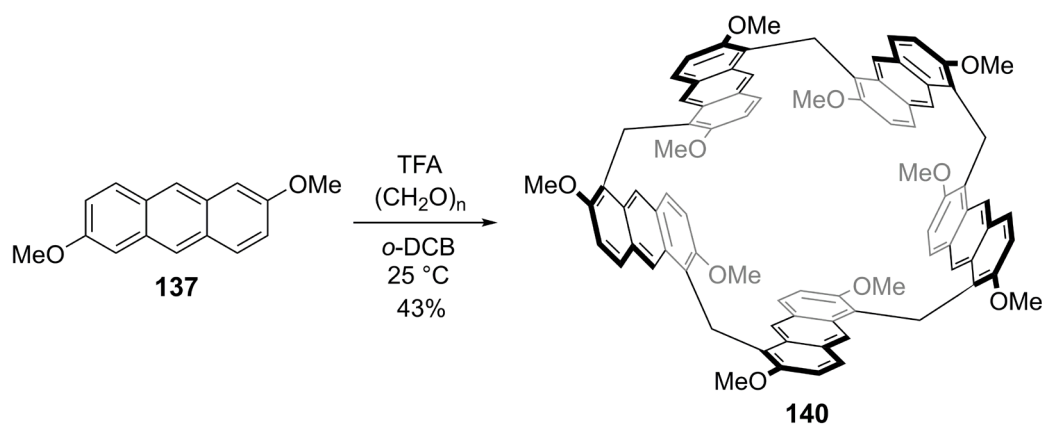
**Schemat 48: Otrzymywanie makrocykli 138 oraz 139 w reakcji kondensacji.**

W strukturze pagoda[4]arenu (**138**) fragmenty antracenowe są połączone mostkami metylenowymi w pozycjach 1,5, natomiast w *i*-pagoda[4]arenie (**139**) jeden z czterech fragmentów antracenowych połączony jest pozycjami 1,10 z mostkami. Ponieważ podstawione grupami metoksyłowymi fragmenty antracenowe ułożone są prostopadle do średniej płaszczyzny pierścienia makrocykla, wnętrza otrzymanych makrocykli jest głęboką aromatyczną tubą bogatą w elektrony. We wnętrzu makrocykli możliwe było wiązanie obojętnych cząsteczek gości, np.: dinitryli (**Rysunek 27**) oraz dodatkowo naładowanych cząsteczek gości, takich jak sole pirydyniowe, imidazolowe czy bipirydyniowe.



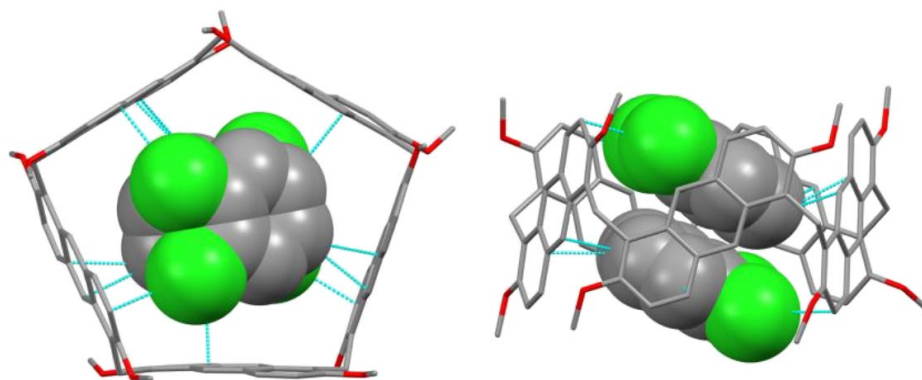
**Rysunek 27:** Struktura w kryształach kompleksów **138** z dwiema cząsteczkami dichlorometanu (po lewej) oraz z cząsteczką dinitrylu (po prawej). Ilustracja zaczerpnięta z odnośnika<sup>74</sup>.

W tej samej grupie badawczej zbadano wpływ rozpuszczalnika na efektywność reakcji tworzenia makrocykli o kształcie innym niż kwadratowy.<sup>75</sup> Reakcje tworzenia pillar[n]arenów, z reguły, wymagają podwyższonej temperatury oraz rozpuszczalników chlorowcopochodnych. Nieznaczna modyfikacja przedstawionych wcześniej warunków reakcji (**Schemat 48**), polegająca na zastosowaniu 1,2-dichlorobenzenu (*o*-DCB) jako medium reakcyjnego, prowadzi do pagoda[5]arenu (**140**) jako głównego produktu kondensacji (**Schemat 49**). Prawdopodobnie rozpuszczalnik pełni również rolę templaty, co jest dość często spotykanym zjawiskiem w syntezach pillar[n]arenów.



**Schemat 49: Otrzymywanie pagoda[5]arenu 140 w 1,2-dichlorobenzenu.**

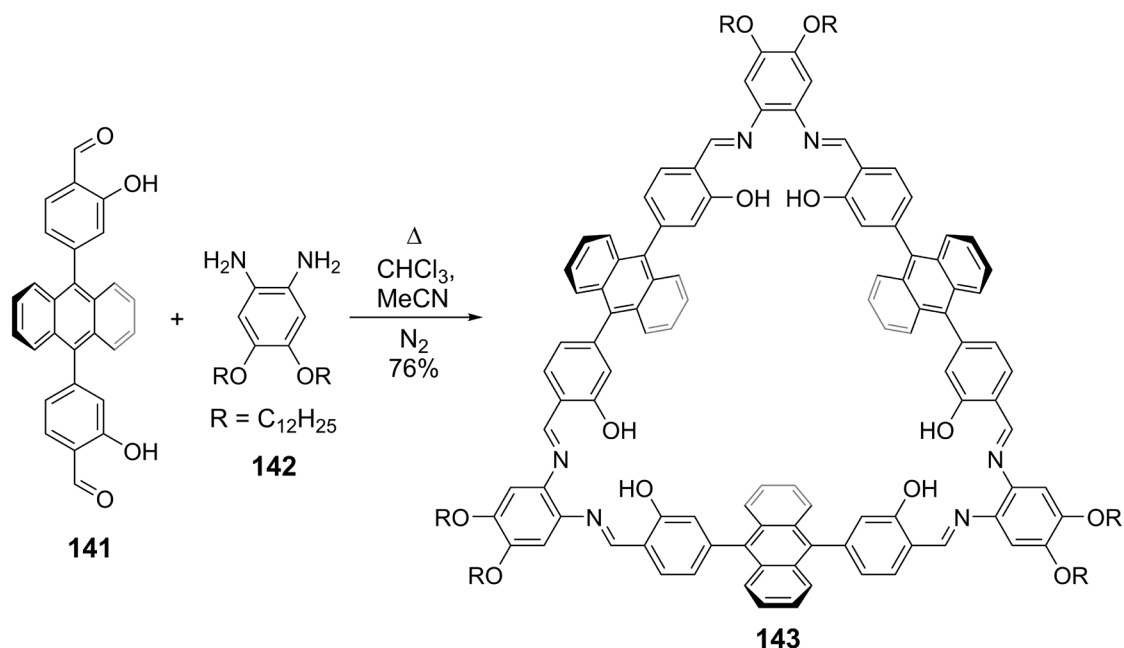
Użycie innych rozpuszczalników o zbliżonych rozmiarach cząsteczek, np.: cykloheksanu czy chlorocykloheksanu nie prowadziło do podobnego rezultatu. Reakcja w mieszaninie dichlorometanu i 1,2-dichlorobenzenu prowadziła do mieszaniny tetra- oraz pentameru, przy czym zwiększenie zawartości 1,2-dichlorobenzenu prowadziło do wyższej wydajności otrzymywania pentameru. Autorom udało się określić strukturę w kryształach kompleksu pagoda[5]arenu (**140**) z dwoma cząsteczkami 1,2-dichlorobenzenu (**Rysunek 28**).



**Rysunek 28: Struktura w kryształach kompleksu pentameru 140 z dwoma cząsteczkami 1,2-dichlorobenzenu (niebieskimi liniami zaznaczono oddziaływania niekowalencyjne). Ilustracja zaczerpnięta z odnośnika<sup>75</sup>.**

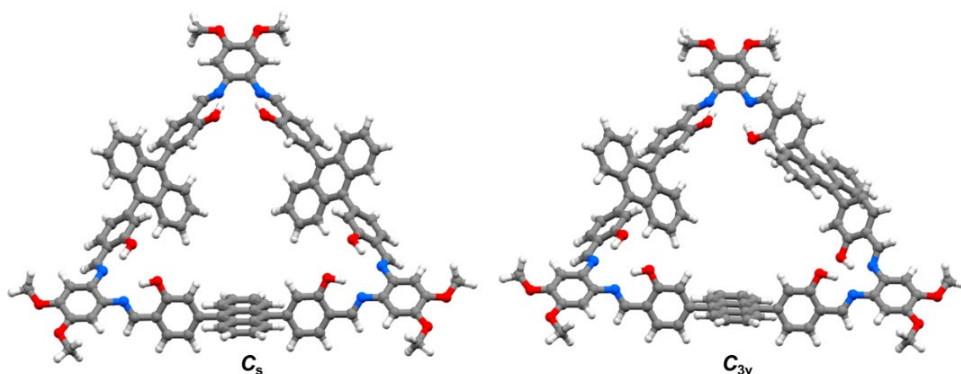
## 11.6. Makrocykle powstające w reakcji tworzenia wiązań iminowych

W grupie MacLachlana otrzymano trójkątny makrocykl **143** w reakcji makrocyklizacji typu [3+3], wychodząc z liniowego dialdehydu **141** zawierającego fragment 9,10-difenyloantraceny oraz pochodnej 1,2-diaminobenzenu **142** (Schemat 50).<sup>76</sup> Dialdehyd zawierał ponadto grupy hydroksylowe, które dzięki tworzeniu wiązań wodorowych stabilizowały powstałe wiązania iminowe.



Schemat 50: Reakcja makrocyklizacji prowadząca do pochodnej salenowej **143**.

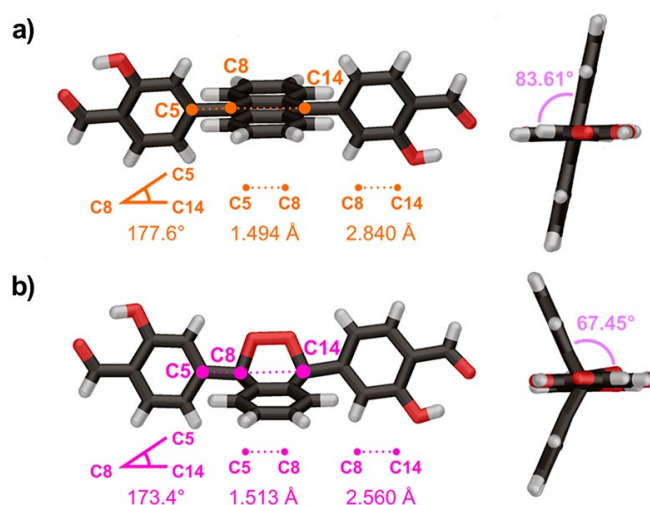
Produkt makrocyklizacji został scharakteryzowany przy pomocy spektrometrii mas oraz spektroskopii NMR. Autorzy zaobserwowali na widmie NMR większą niż spodziewana liczbę sygnałów co sugerowało powstawanie mieszaniny produktów. Powtórzenie reakcji w ciemności i w odgazowanych rozpuszczalnikach dało mieszaninę o tym samym składzie, co wykluczyło obecność endonadtlenków jako źródła dodatkowych sygnałów. Po analizie widm 2D NMR oraz dzięki modelowaniu struktury autorzy ustalili, że makrocykl występuje w postaci dwóch konformerów o symetrii  $C_s$  i  $C_{3v}$  (Rysunek 29). Jest to spowodowane zawadą steryczną wewnątrz luki makrocykla oraz brakiem możliwości swobodnej rotacji wokół wiązań C-C łączących fragmenty aromatyczne.



**Rysunek 29: Wymodelowane struktury konformerów makrocykla 143. Ilustracja zaczerpnięta z odnośnika<sup>76</sup>.**

Mieszaninę konformerów poddano reakcji z tlenem singletowym, generowanym z użyciem błękitu metylenowego jako sensybilizatora i światła o długości fali 600 nm. Widmo NMR produktu zawierało pojedynczy zestaw sygnałów, co doprowadziło do wniosku, że oba konformery reagują z tlenem singletowym ilościowo, dając ten sam produkt makrocykliczny o wysokiej symetrii. Autorzy zbadali odwracalność reakcji tworzenia endonadtlenków, ale ze względu na tworzenie się mieszaniny produktów rezultaty nie były w pełni zadowalające.

Autorzy za pomocą analizy rentgenostrukturalnej określili struktury w ciele stałym dialdehydu **141** (Rysunek 30a) oraz endonadtlenku dialdehydu **141** (Rysunek 30b). Zaobserwowano, że tworzenie endonadtlenku powoduje nieznaczne odkształcenie liniowej struktury dialdehydu, a fragment pochodzący od antracenu charakteryzuje się kątem między pierścieniami benzenowymi wynoszącym w przybliżeniu 135°.



**Rysunek 30: Parametry struktury w ciele stałym: a) dialdehydu 141 oraz b) endonadtlenku powstałego ze 141. Ilustracja zaczerpnięta z odnośnika<sup>76</sup>.**



# Dyskusja wyników



## Wstęp

Tak jak to nadmieniałem wcześniej, jednym z celów mojej pracy było wykazanie możliwości syntezy chiralnych makrocykli poliiminowych zawierających fragmenty antracenowe. W przeciwieństwie do innych chiralnych i symetrycznych poliiminowych pochodnych makrocyklicznych tego typu związki nie były do tej pory przedmiotem dogłębnych badań. W szczególności tematyką wartą eksploracji jest wykorzystanie makrocykli z fragmentami antracenowymi w fotochemii.

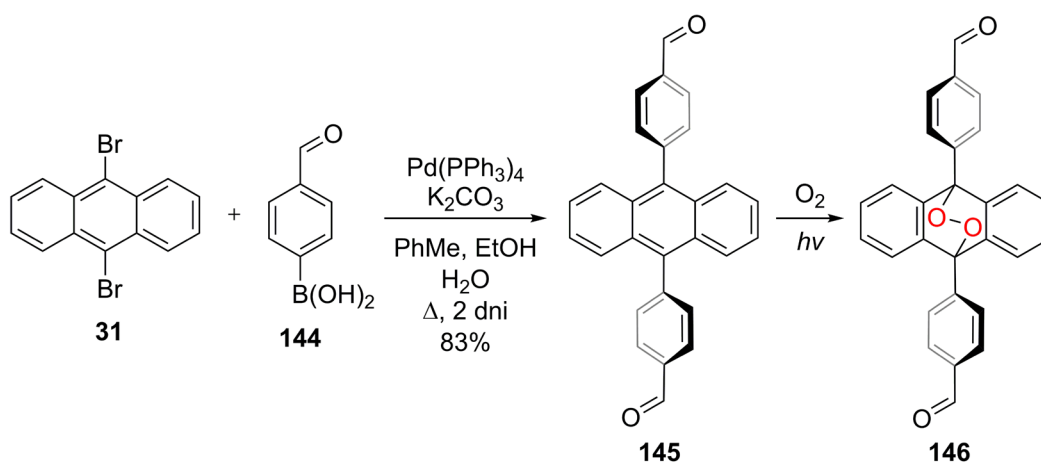
Otrzymane przeze mnie związki różnią się, m.in. rodzajem, wielkością i kształtem pierścienia. Z tego względu dla zachowania przejrzystości, dyskusję wyników podzieliłem na rozdziały, w których omawiane będą makrocykle wywodzące się z aldehydów podobnych strukturalnie i o tej samej długości.

Badania strukturalne opierały się w głównej mierze na spektroskopii NMR. Rutynowo stosowałem metody obliczeniowe, dostosowane poziomem do wielkości badanej cząsteczki i rozwiązywanego problemu.

## 12. Makrocykle na bazie liniowego dialdehydu 145

### 12.1. Reaktywność 145 wobec tlenu singletowego

W celu opracowania ogólnej metody syntezy makrocykli zawierających fragmenty antracenowe podstawione w pozycjach 9,10-, zsyntezowałem dialdehyd 145 stosując nieznacznie zmodyfikowaną procedurę literaturową (Schemat 51).<sup>77</sup>



Schemat 51: Synteza dialdehydu 145 oraz 9,10-endonadtlenku 146.

Już pierwsze próby syntezy i późniejsze prace wykorzystujące dialdehyd 145 wykazały jego dużą reaktywność względem tlenu zawartego w atmosferze. 9,10-Difenyloantracen (28) już przy krótkiej ekspozycji na światło słoneczne i w obecności tlenu atmosferycznego tworzy 9,10-endonadtlenek 72, co zostało opisane we wstępie literaturowym. Reakcja ta jest odwracalna w podwyższonej temperaturze, jednakże grupa endonadtlenkowa może również ulegać różnego rodzaju przegrupowaniom (przedstawionym również we wstępie literaturowym), przez co jej obecność nie była wskazana, przynajmniej na tym etapie badań. Z powodu opisanej powyżej reaktywności, wszystkie operacje ze związkami zawierającymi fragment 9,10-difenyloantracenowy należy prowadzić w szkle laboratoryjnym zabezpieczonym przed działaniem światła (np.: folią aluminiową).

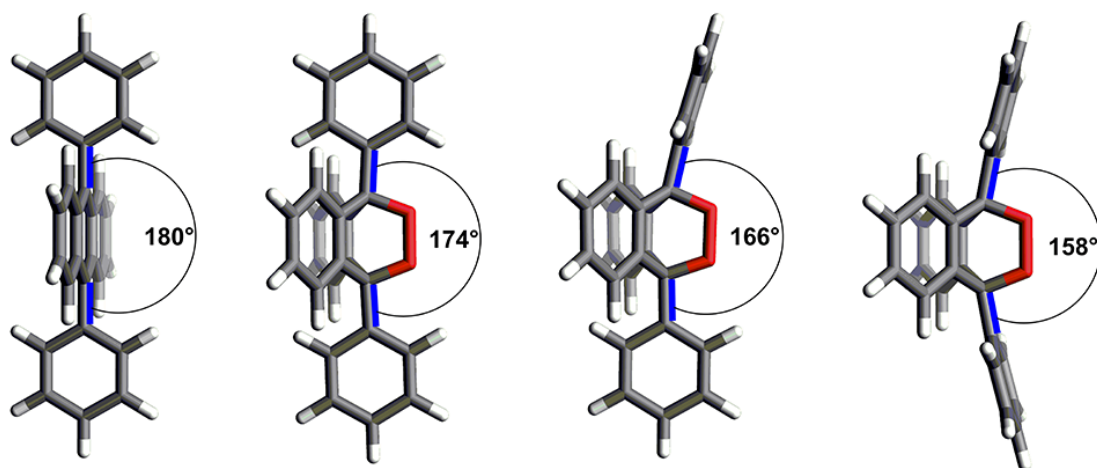
W przypadku dialdehydu 145 można zaobserwować tworzenie endonadtlenku 146 z tlenu atmosferycznego, w temperaturze pokojowej, pod wpływem światła słonecznego bądź UV o długości fali 365 nm. W tym ostatnim przypadku, po naświetleniu światłem UV o długości fali 365 nm roztworu dialdehydu 145 w CDCl<sub>3</sub>, w próbówce NMR, można zaobserwować 50% i 93%, konwersję do endonadtlenku 146, odpowiednio po godzinie i po dwóch godzinach.

Ilość powstającego endonadtlenku oszacowano przez porównanie integracji sygnałów pochodzących od antracenowych atomów wodoru (na widmach  $^1\text{H}$  NMR). Zastosowanie światła słonecznego wydłuża czas potrzebny na konwersję kilkukrotnie, jednakże prowadzi do tego samego produktu, zawierającego niewielką ilość zanieczyszczeń, powstających prawdopodobnie na skutek reakcji fotochemicznych pod wpływem promieniowania o długości fali innej niż 365 nm.

Wydajne tworzenie endonadtlenku, bez doprowadzania czystego tlenu z butli czy bez dodatku sensybilizatora, można wytłumaczyć działaniem dialdehydu **145** jako fotosensybilizatora tlenu. Reakcja odwrotna, czyli rozkład termiczny endonadtlenku dialdehydu przebiega w temperaturach powyżej 80 °C. Generowany jest wtedy tlen singletowy, który może być użyty w innych reakcjach, aczkolwiek jego czas życia jest w tych warunkach krótszy. Stabilność termiczna i łatwość tworzenia endonadtlenków z układów 9,10-diaryloantracenowych może być ponadto wykorzystana jako ochrona przed tlenem singletowym, na zasadzie wyłapywania tej formy tlenu, jeśli jej obecność jest niepożądana.

## 12.2. Zmiana geometrii **145** na skutek tworzenia endonadtlenku

Wiązanie tlenu singletowego przez układ 9,10-diaryloantracenu powoduje zmianę jego geometrii oraz wpływa na bariery rotacji wokół wiązań C-C łączących fragmenty aryłowe. Na skutek reakcji [4+2] cykloaddycji, środkowy pierścień antracenu tworzy układ bicykliczny, a atomy węgla w pozycjach 9,10 zmieniają hybrydyzację z  $sp^2$  na  $sp^3$ . Powoduje to zmianę geometrii całego łącznika difenyloantracenowego, przez co pozycje 4 pierścieni fenyłowych nie znajdują się już w jednej linii. Wymodelowane (metodą PM3) struktury difenyloantracenu oraz konformerów odpowiadającego mu 9,10-endonadtlenku przedstawiłem na **Rysunku 31**. W endonadtlenku **146** obserwuje się nieznacznie zahamowaną rotację grup fenyłowych, podobnie jak w przypadku **145**. Jednak produkt reakcji z tlenem singletowym, dzięki zmianie hybrydyzacji odznacza się nieco większą swobodą rotacji fragmentów fenyłowych. Mniejsza zawada steryczną prowadzi do obniżenia energii wymaganej do wykonania pełnej rotacji fragmentów aromatycznych w **146**. Występowanie **146** w postaci trzech konformerów (**Rysunek 31**) jest możliwe, ponieważ pierścienie fenyłowe mogą być ułożone względem fragmentu endonadtlenkowego na dwa sposoby: równoległe i prostopadle.



**Rysunek 31: 9,10-Difenyloantracenen (28) oraz konformery endonadtlenku 72 (uszeregowane według wzrastającej energii). Podane wartości kątów dotyczą kąta pseudowalencyjnego utworzonego przez wiązania zaznaczone na niebiesko.**

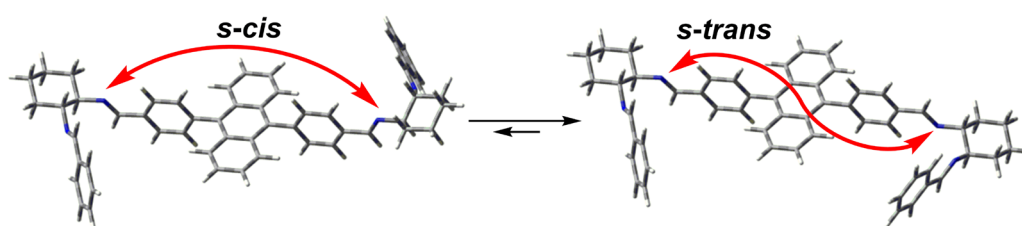
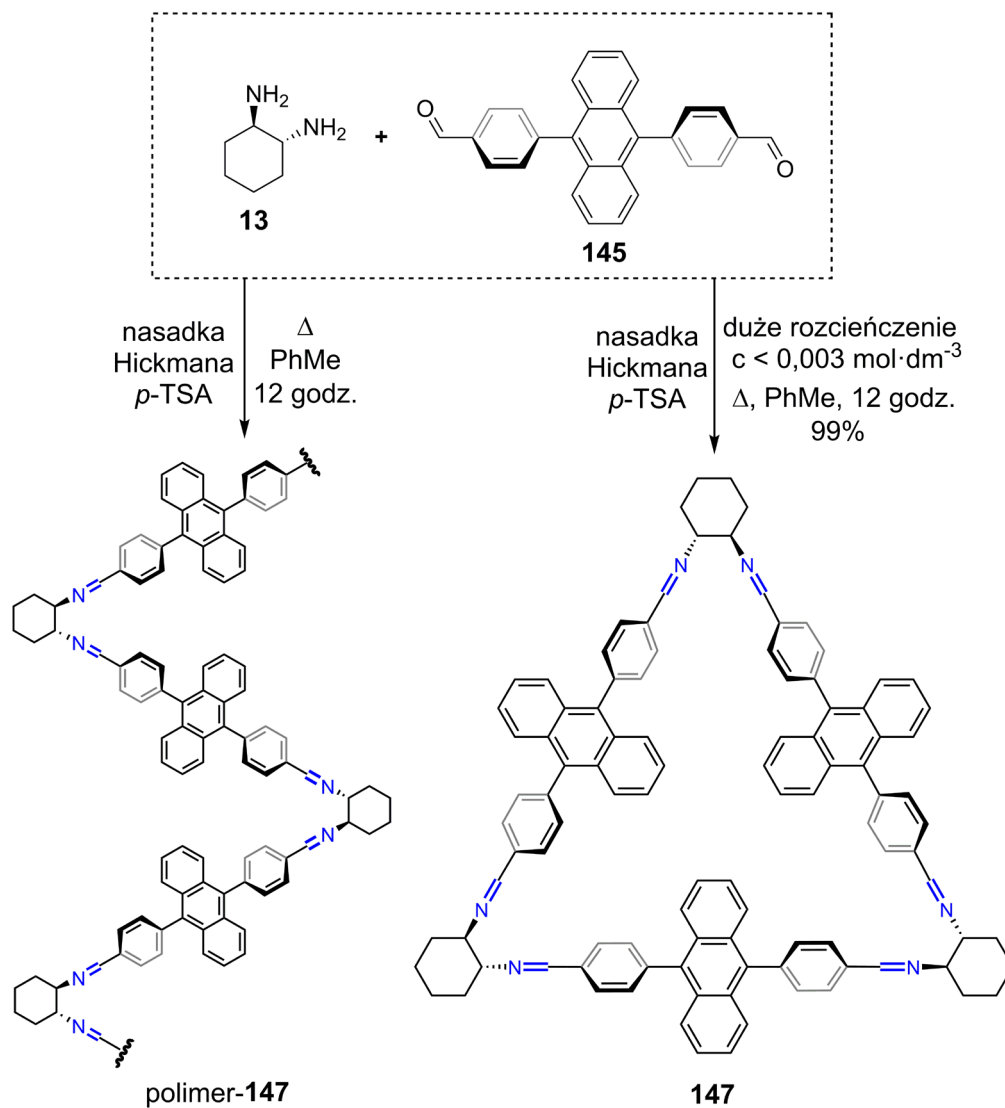
Boczne pierścienie antracenu nie znajdują się już w tej samej płaszczyźnie, lecz skierowane są w kierunku przeciwnym do fragmentu endoanadtlenkowego, a kąt utworzony przez oba pierścienie wynosi w przybliżeniu  $120^\circ$ . Wpływ tworzenia endonadtlenków na strukturę i właściwości makrocykli zostanie przedstawiony w dalszej części tej dyskusji.

### 12.3. Reakcja kondensacji **145** z DACHem

Przed przystąpieniem do syntezy docelowego makrocykla **147** (Schemat 52) upewniłem się, że dialdehyd **145** nie jest zanieczyszczony endonadtlenkiem **146**. W tym celu ogrzałem go w toluenie do temperatury wrzenia rozpuszczalnika, a następnie odparowałem toluen pod zmniejszonym ciśnieniem, prowadząc wszystkie operacje bez dostępu światła.

W odróżnieniu do opisaney wcześniej reakcji makrocyklizacji<sup>77</sup> pomiędzy DACHem i **145**, prowadzonej w dichlorometanie, postanowiłem zmienić warunki prowadzenia procesu. Opisana wcześniej reakcja prowadzona była w warunkach termodynamicznych i prowadziła do makrocykla, jednakże ze względu na bardzo niską rozpuszczalność produktu niemożliwa była jego pełna charakterystyka. Jest to dosyć często obserwowane zjawisko, gdy warunki otrzymywania makrocykla lub klatki molekularnej decydują o jego późniejszej rozpuszczalności.

Jako metodę makrocyklizacji wybrałem ogrzewanie do wrzenia mieszaniny równomolowych ilości DACHu i **145** w toluenie, z użyciem nasadki Hickmana w celu azeotropowego usuwania wody. Dodatkowo, jako katalizator, zastosowałem kwas *p*-toluenosulfonowy.



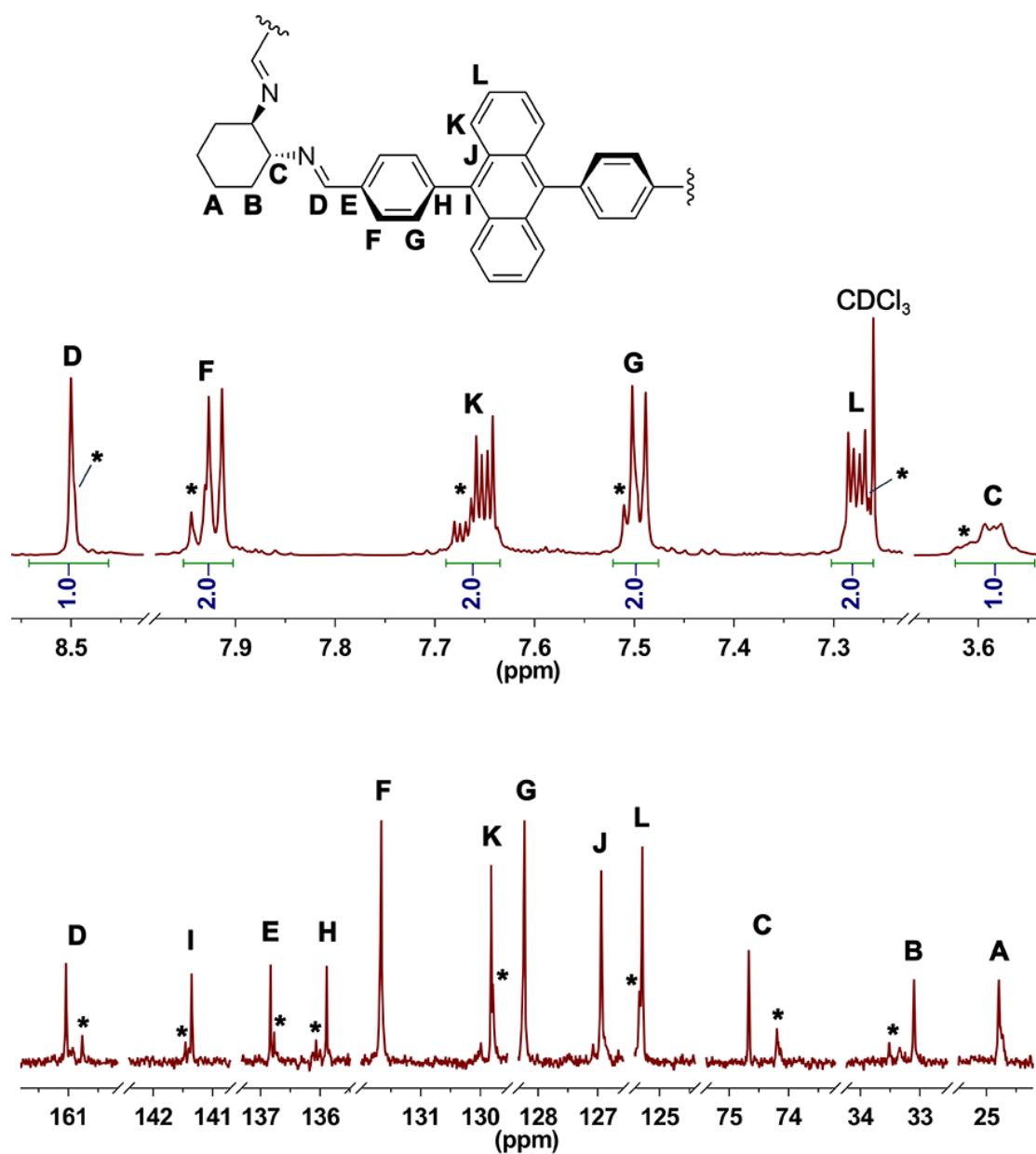
**Schemat 52: Wpływ stężenia substratów na strukturę produktu kondensacji. Poniżej przedstawiłem konformacje wiązań iminowych dla każdego z produktów.**

Mieszanina reakcyjna po ogrzaniu do wrzenia stała się klarowna, jednak z czasem zaczęło pojawiać się jasnożółte zmętnienie, które nie znikło nawet po 12 godzinach ogrzewania. Po odparowaniu toluenu pod zmniejszonym ciśnieniem, surowy produkt okazał się nierozpuszczalny zarówno w rozpuszczalnikach niepolarnych jak i polarnych oraz w ich mieszaninach. Po długotrwałej maceracji surowego produktu nad  $\text{CDCl}_3$ , widmo  $^1\text{H}$  NMR przesącza pokazywało śladowe sygnały pochodzące od protonów przy wiązaniach iminowych, pierścieniach aromatycznych oraz alifatycznych. Nie zaobserwowałem sygnałów protonów aldehydowych  $\text{CHO}$ . Otrzymane wyniki sugerowały bardzo słabą rozpuszczalność produktu makrocyklicznego bądź powstawanie polimeru. Widmo masowe potwierdziło otrzymanie kilku produktów oligomerycznych oraz śladowych ilości makrocykla **147** o stechiometrii [3+3]. Założyłem, że na ostateczny efekt reakcji może wpływać zmiana warunków reakcji (usuwanie wody w podwyższonej temperaturze) lub stężenia. Po optymalizacji warunków reakcji ustaliłem, że oczekiwany produkt makrocykliczny można otrzymać ilościowo stosując substraty w stężeniach nieprzekraczających  $0,003 \text{ mol}\cdot\text{dm}^{-3}$ .

## 12.4. Analiza spektroskopowa makrocykla **147**

W porównaniu z liniowym polimerem, otrzymany makrocykl **147** jest dobrze rozpuszczalny w typowych rozpuszczalnikach organicznych (chloroform, toluen). Co więcej, na widmach  $^1\text{H}$  NMR surowej mieszaniny poreakcyjnej, uzyskanej po odparowaniu rozpuszczalnika (zawierającej wciąż katalityczne ilości *p*-TSA) i rozpuszczonej w nieosuszonym  $\text{CDCl}_3$  nie pojawiają się sygnały pochodzące od produktów hydrolizy, co świadczy o stosunkowo dużej trwałości makrocykla.

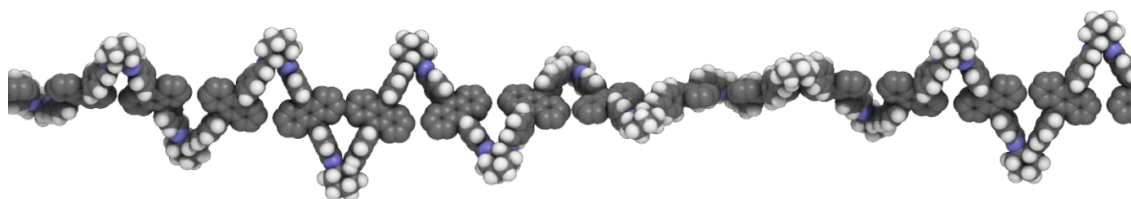
Analiza widm  $^1\text{H}$  NMR i  $^{13}\text{C}$  NMR (**Rysunek 32**) prowadzi do wniosku, że makrocykl **147** nie wykazuje najwyższej możliwej symetrii ( $D_3$ ), ponieważ na widmach widoczne są dodatkowe sygnały. Proporcja sygnałów oznaczonych gwiazdką do odpowiadających im sygnałów głównych jest jak 1:5. Wskazuje to, że deformacji ulega prawdopodobnie jedno z wiązań iminowych, czego potwierdzeniem są największe zmiany obserwowane dla sygnałów iminowych (**D**) i metinowych (**C**) atomów węgla. Na podstawie wyników pomiarów spektrometrii mas można wykluczyć pochodzenie dodatkowych sygnałów od innych produktów reakcji.



Rysunek 32: Widma  $^1\text{H}$  NMR oraz  $^{13}\text{C}$  NMR makrocykla 147 ( $\text{CDCl}_3$ ). Gwiazdkami oznaczono sygnały pochodzące od zdeformowanego wierzchołka makrocykla.

## 12.5. Struktura produktów reakcji kondensacji **145** z DACHem

Warunkiem utworzenia struktury polimerycznej (liniowej), jest zmiana wzajemnego położenia przynajmniej dwóch wiązań iminowych związanych z tym samym fragmentem aromatycznym. Jeżeli dwa fragmenty iminowe znajdują się po tej samej stronie łącznika difenyloantracenowego (konformacja *s-cis*), to taka forma jest mniej korzystna energetycznie od konformacji *s-trans*. Z kolei między fragmentami antracenowymi występuje mniejsza zawada steryczna, ponieważ w każdym merze, we wzajemnym sąsiedztwie znajdują się tylko dwa takie fragmenty. Na **Rysunku 31** przedstawiłem wymodelowaną metodą mechaniki molekularnej, przykładową strukturę polimeru-**147**. Uwagę zwraca jej helikalny kształt, wynikający z zastosowania do syntezy czystego optycznie (*1R,2R*)-*trans*-1,2-diaminocykloheksanu. Jest to helisa prawoskrętna, w której do pełnego skrętu potrzebne jest jedenaście merów.

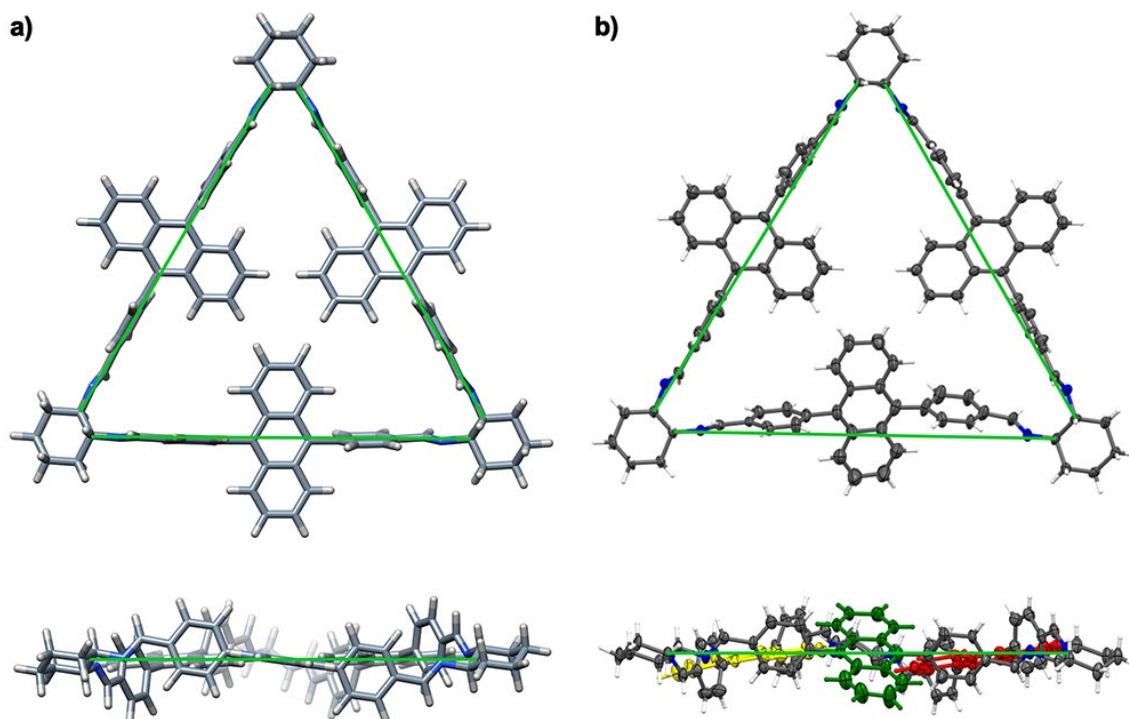


**Rysunek 33: Przykładowa wymodelowana struktura produktu polimerycznego (dla przejrzystości rysunku zostały pominięte atomy wodoru pierścieni antracenowych).**

Utworzenie związku makrocyklicznego wymaga przyjęcia przez wszystkie fragmenty iminowe korzystniejszej energetycznie konformacji *s-trans*. Konformacja i zysk energetyczny są istotne w przypadku syntez bazujących na predyspozycji strukturalnej do utworzenia makrocykla. Wprawdzie zastosowane diamina i dialdehyd są predysponowane strukturalnie do utworzenia makrocykla **147** o kształcie trójkąta, to we wnętrzu luki, w bliskim sąsiedztwie znajdują się trzy objętościowe fragmenty antracenowe, co utrudnia ostatni etap cyklizacji. Stąd duże rozcieńczenie jest konieczne, aby na ostatnim etapie reakcji makrocyklizacji preferowana była reakcja wewnątrzcząsteczkowa, uprzywilejowana dużo bliższym usytuowaniem końców oligomeru w niedomkniętym związku pośrednim o konformacji *s-trans* wszystkich fragmentów iminowych. Należy pamiętać, że różnica energii pomiędzy konformerami *s-cis* a *s-trans* nie jest wysoka, podobnie jak bariera rotacji wokół wiązania  $C_{Ar}-C(=N)$ .

W wymodelowanej strukturze makrocykła **147** (Hamiltonian PM6, **Rysunek 34a**) część z atomów wodoru pierścieni antracenowych znajdujących się wewnątrz luki makrocykła usytuowana jest w niewielkiej odległości od siebie (1,7 Å), co sugeruje, że w rzeczywistej strukturze powinny występować deformacje umożliwiające zniwelowanie zawady sterycznej.

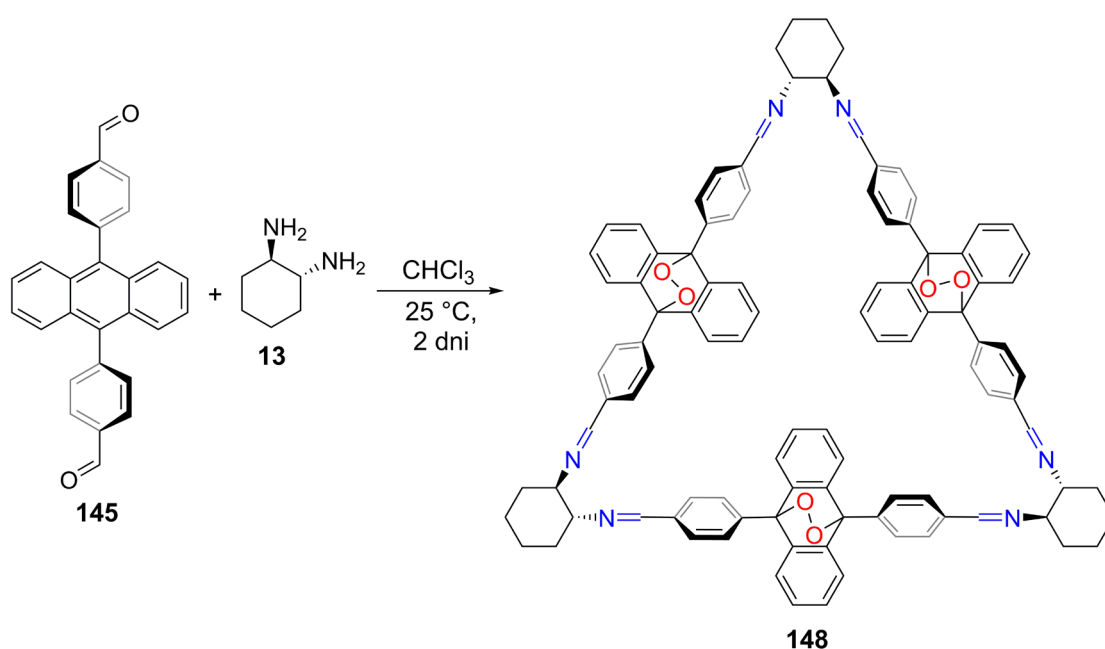
Poprzez powolne odparowanie rozpuszczalnika z roztworu makrocykła **147** w mieszaninie chlorku metylenu z acetonitrylem, otrzymałem monokryształ odpowiedni do badań rentgenograficznych, które wykonała prof. Agnieszka Janiak. Znaleziona w cieple stałym struktura potwierdza hipotezę o deformacji jednego z wiązań iminowych (**Rysunek 34b**). Ponadto wynik ten sugeruje, że również w roztworze jedno z wiązań musi być nienaturalnie wygięte, aby zniwelować zawady wynikające z bliskiego sąsiedztwa fragmentów antracenowych we wnętrzu luki makrocykła.



**Rysunek 34: Porównanie struktury makrocykła 147: a) wymodelowana metodą PM6 (symetria  $D_3$ ); b) w kryształach. Dla lepszego zobrazowania deformacji struktury dodano zielone linie, łączące metinowe ( $C^*HN$ ) atomy węgla.**

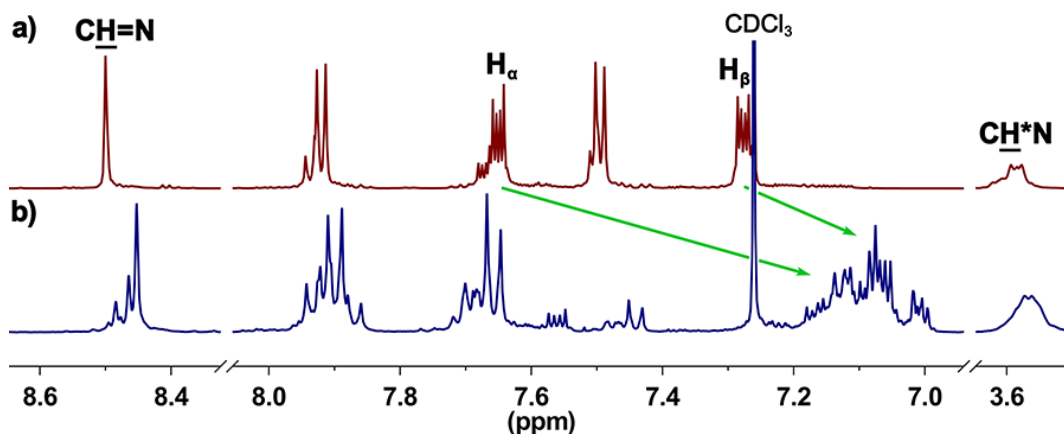
## 12.6. Makrocyklizacja **145** z DACHem w obecności światła

Reaktywność fragmentów 9,10-difenyloantracenowych względem tlenu atmosferycznego skłoniła mnie do zbadania wpływu światła na tworzenie endonadtlenków i reakcję makrocyklizacji dialdehydu **145** z DACHem **13**. Przeprowadziłem reakcję cyklokondensacji **145** i **13**, w chloroformie, w temperaturze pokojowej oraz bez ochrony przed światłem (Schemat 53). Ze względu na reaktywność DACHu wobec CO<sub>2</sub> procedurę prowadziłem w atmosferze argonu, jednak ilość tlenu atmosferycznego rozpuszczonego w chloroformie przyjąłem za wystarczającą do reakcji fotochemicznej.



**Schemat 53: Kondensacja między dialdehydem **145** i DACHem prowadzona przy ekspozycji na światło.**

Po mieszanii zawartości kolby przez dwa dni i izolacji produktu zarejestrowałem widmo <sup>1</sup>H NMR surowej mieszaniny poreakcyjnej. Integracja sygnałów iminowych wskazywała na niemalże ilościową konwersję substratów, a przesunięcia chemiczne i multipletowości odpowiednich protonów potwierdzały utworzenie innego produktu niż w przypadku makrocyklizacji prowadzonej bez dostępu światła. Charakterystyczne było przesunięcie sygnałów pochodzących od pierścieni antracenowych (H<sub>α</sub> o 0,5 ppm oraz H<sub>β</sub> o 0,2 ppm) w stronę wyższego pola, co potwierdzało utworzenie endonadtlenku przez każdy z fragmentów. Na **Rysunku 35** przedstawiłem porównanie zakresów diagnostycznych widm <sup>1</sup>H NMR makrocykla **147** i jego analogu endonadtlenkowego **148**.

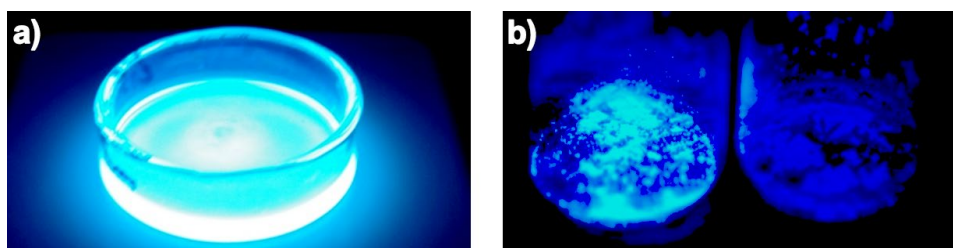


**Rysunek 35: Porównanie widm  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) mieszaniny otrzymanej w kondensacji dialdehydu **145** i DACHu prowadzonej: a) bez dostępu światła, w toluenie ( $120\text{ }^\circ\text{C}$ ); b) z ekspozycją na światło, w chloroformie ( $25\text{ }^\circ\text{C}$ ).**

Na podstawie liczby sygnałów iminowych (obserwowanych w zakresie  $\delta = 8,4\text{--}8,5$  ppm) ustaliłem, że w reakcji utworzył się więcej niż jeden związek makrocykliczny. Możliwe jest występowanie makrocykla **148** w formie dwóch rotamerów, różniących się położeniem grup endonadtlenkowych względem płaszczyzny pierścienia makrocyklicznego (wszystkie po jednej stronie lub jedna przeciwie). Ponadto sygnały o małej intensywności w zakresie  $7,4\text{--}7,6$  ppm mogą świadczyć o obecności produktów fotodegradacji, powstających pod wpływem innych długości fali niż  $365\text{ nm}$ . W warunkach, w których stosowałem chloroform jako rozpuszczalnik oraz utrzymywałem temperaturę pokojową w układzie zamkniętym, powstająca woda nie była usuwana z mieszaniny i mogła uczestniczyć w równowadze (w przeciwieństwie do reakcji prowadzonej z zastosowaniem toluenu i nasadki Hickmana). Wynik przeprowadzonej reakcji sugeruje brak znacznych naprężeń w strukturze makrocykla. Reakcja była prowadzona w warunkach zapewniających odwracalność procesu stąd struktura o wysokiej energii nie byłaby termodynamicznie uprzywilejowanym produktem reakcji. Produkt nietrwały termodynamicznie ulegałby hydrolizie do substratów lub łańcuchowych oligomerów. Stabilność i brak naprężeń w strukturze makrocykla zawierającego ugrupowania endonadtlenkowe można uzasadnić odkształceniem łącznika aromatycznego od kształtu liniowego. Taka geometria zapewnia większą swobodę rotacji pierścieni antracenowych, a tym samym mniejsze zatłoczenie wnętrza luki makrocykla i prawdopodobnie eliminuje konieczność wygięcia wiązania iminowego, jak to miało miejsce w przypadku makrocykla **147**.

## 12.7. Tworzenie endonadtlenków przez makrocykl **147**

Kolejnym etapem badań nad makrocyklami zawierającymi fragmenty antracenowe było określenie ich reaktywności w warunkach kontrolowanego naświetlania. Biorąc pod uwagę występowanie zanieczyszczeń w mieszaninie otrzymanej po reakcji prowadzonej z ekspozycją na światło, można założyć, że inne niż 365 nm długości fali prawdopodobnie będą prowadzić (w niewielkim stopniu) do procesów fotodegradacji. W celu otrzymania czystego triendonadtlenku **148**, naświetlałem makrocykl **147**, rozpuszczony uprzednio w małej ilości chloroformu. W celu zapewnienia dużej powierzchni naświetlania oraz łatwego dostępu tlenu atmosferycznego roztwór naniosłem na szalkę Petriego (**Rysunek 36a**). Jako źródło promieniowania o długości fali 365 nm zastosowałem laboratoryjną lampę UV o mocy 8 W. Po około 30 minutach zaobserwowałem zmianę zabarwienia mieszaniny z żółtej na pomarańczową, a po samoistnym odparowaniu rozpuszczalnika pozostałość przybrała postać szkła o kolorze ciemnopomarańczowym. Po utworzeniu endonadtlenków, intensywność fluorescencji związku znacząco zmalała, zarówno dla substancji w roztworze, jak również w ciele stałym (**Rysunek 36b**).

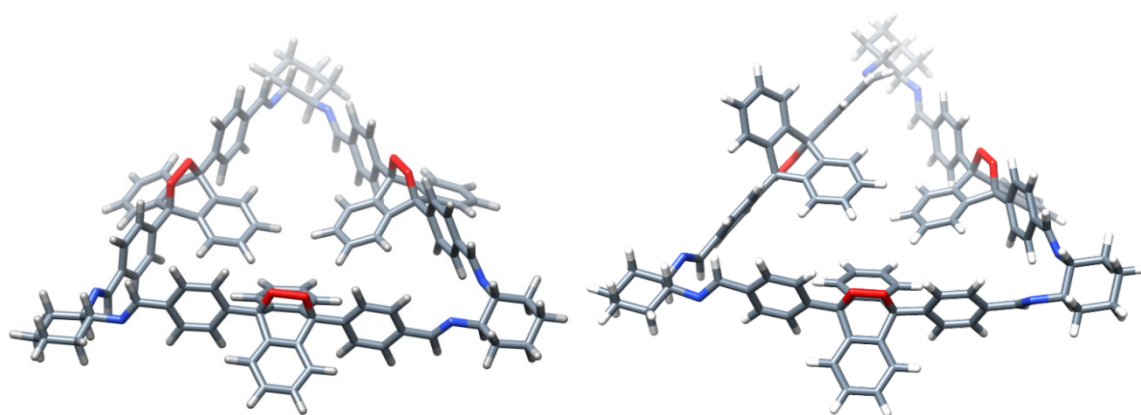


**Rysunek 36: a) Proces naświetlania makrocykla 147; b) porównanie fluorescencji w ciele stałym (po lewej 147, po prawej 148).**

Poddanie naświetlaniu makrocykla **147** (w postaci mocno rozdrobnionego ciała stałego) również prowadziło do pożądanego produktu reakcji fotochemicznej. Ze względu na ograniczony dostęp promieniowania UV do wewnętrznych warstw materiału, konieczne było kilkukrotne wymieszanie zawartości naczynia, w odstępach czasu. Oszacowana na podstawie porównania widm  $^1\text{H}$  NMR konwersja substratu nie jest jednak tak wysoka, jak w przypadku naświetlania cienkiego filmu **147** w chloroformie.

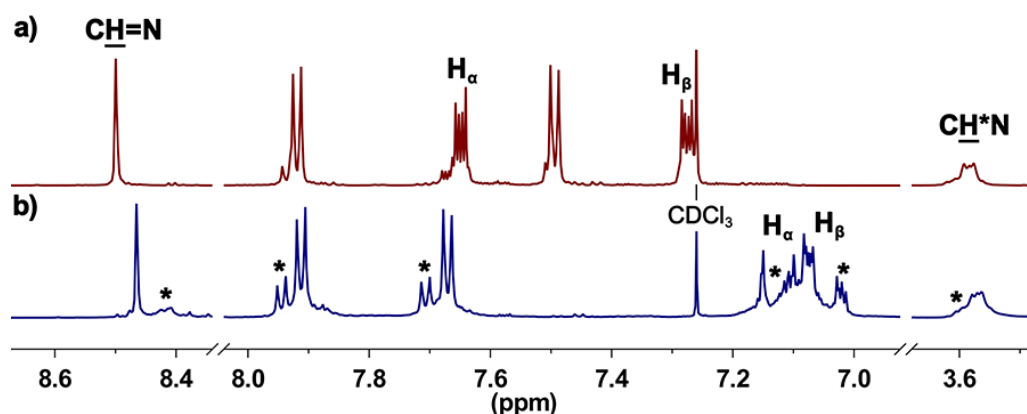
## 12.8. Struktura triendonadtlenku **148**

Spektrometria mas jak i spektroskopia NMR potwierdziły otrzymanie zamierzonego produktu **148**, w formie czystej, bez zanieczyszczeń oraz oznak hydrolizy. Analiza widm  $^1\text{H}$  NMR **148** prowadzi do wniosku, że produkt procesu naświetlania występuje w postaci dwóch rotamerów: *syn-148* oraz *anti-148*. Pierwszy z nich charakteryzuje się obecnością wszystkich grup endonadtlenkowych po tej samej stronie średniej płaszczyzny makrocykla (*syn-148*), natomiast w drugim jeden z trzech fragmentów endonadtlenkowych jest po stronie przeciwnej do pozostałych (*anti-148*). Obliczone Hamiltonianem PM6 struktury rotamerów zostały pokazane na **Rysunku 37**.



**Rysunek 37:** Wymodelowane (PM6) struktury rotamerów makrocykla *syn-148* oraz *anti-148*.

Obecność dwóch rotamerów objawia się na widmach  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  NMR dodatkowymi sygnałami, bardzo nieznacznie różniącymi się wartościami przesunięcia chemicznego. Na **Rysunku 38** zostały zestawione fragmenty widm  $^1\text{H}$  NMR związków **147** i **148**.

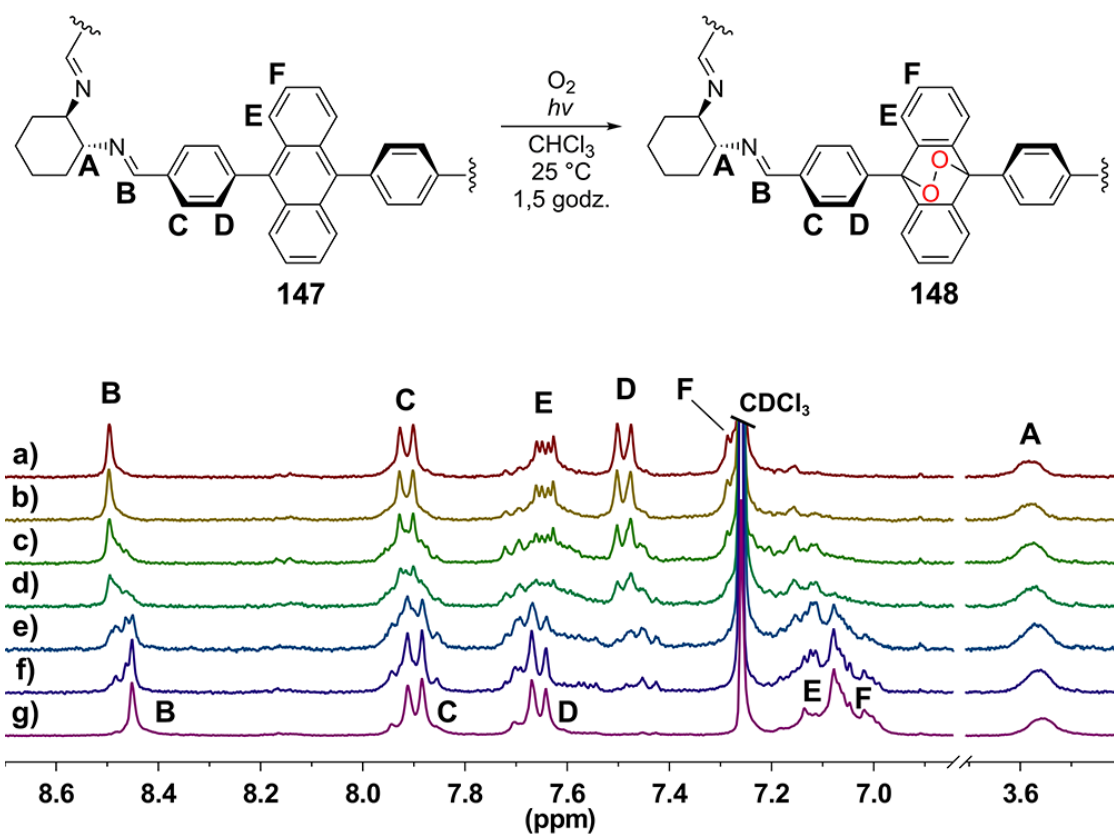


**Rysunek 38:** Widma  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) makrocykli: a) **147** oraz b) **148** (gwiazdkami oznaczono dodatkowe sygnały rotameru *anti*).

Dodatkowe sygnały (**Rysunek 38b**) pochodzą od protonów grup fenyłowych ramienia odwróconego względem pozostałych (rotamer *anti-148*). Integracja sygnałów protonów fenyłowych o mniejszej intensywności, do odpowiadających im sygnałów głównych wynosi około 1:5, co wskazuje na równomolową populację obu rotamerów współistniejących w roztworze. Sygnały pochodzące od *orto*-podstawionych pierścieni benzenowych fragmentów endonadtlenkowych ( $H_\alpha$  oraz  $H_\beta$ ) pojawiają się w zakresie 7,0-7,2 ppm potwierdzając całkowitą konwersję fragmentów antracenowych do endonadtlenków.

## 12.9. Stopniowe tworzenie triendonadtlenku **148**

Przebieg procesu tworzenia endonadtlenku **148** badałem naświetlając roztwór makrocykla **147** w taki sam sposób jak przedstawiony powyżej, jednakże pobierając próbki w piętnastominutowych odstępach czasu. Pobrane porcje mieszaniny reakcyjnej odparowałem do sucha, osłaniając je od światła począwszy od momentu pobrania, aż do zarejestrowania widma  $^1\text{H}$  NMR, w  $\text{CDCl}_3$ . Zestawiona na **Rysunku 39** seria widm pokazuje stopniowe tworzenie się produktu naświetlania. Świadczą o tym sygnały pochodzące od związków pośrednich powstających po częściowym utlenieniu makrocykla **147**. Złożony kształt wszystkich sygnałów jest efektem tworzenia się mono- oraz diendonadtlenku. Związki te najprawdopodobniej tworzą się w statystycznych ilościach, co powoduje obecność aż czterech różnych indywiduów chemicznych w mieszaninie reakcyjnej. Dopiero po całkowitym przereagowaniu substratu, zarejestrowane widmo  $^1\text{H}$  NMR ulega znacznemu uproszczeniu, co objawia się zanikiem sygnałów pochodzących od związków pośrednich (mono- oraz diendonadtlenku). Widmo f) jest praktycznie identyczne z widmem produktów kondensacji **145** oraz DACHu prowadzonej z ekspozycją na światło (**Schemat 53**). Wskazuje to na możliwość występowania w takiej mieszaninie reakcyjnej trzech różnych endonadtlenków.

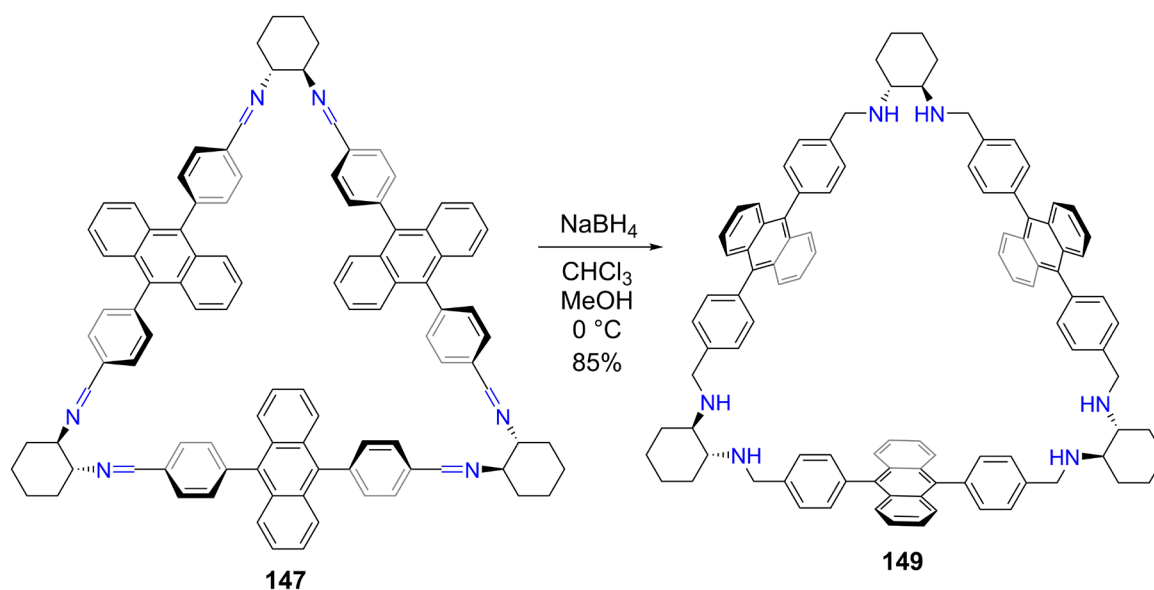


**Rysunek 39:** Schemat reakcji tworzenia endonadtlenku **148** z oznaczeniem odpowiednich protonów (przedstawione na fragmencie struktury) oraz widma  $^1\text{H}$  NMR zmierzone w trakcie naświetlania makrocykla **147**, widmo a) zmierzono dla wyjściowego makrocykla.

Reakcja tworzenia **148** jest odwracalna, triendonadtlenek **148** można przekształcić z powrotem w makrocykl **147** poprzez ogrzewanie we wrzącym toluenie przez kilka minut. Zarejestrowane widmo  $^1\text{H}$  NMR potwierdziło ilościową konwersję do wyjściowego makrocykla **147**. Dodatkowo, wynik tego doświadczenia potwierdza, że skomplikowane sygnały w zakresie 7,0-7,2 ppm pochodziły faktycznie od protonów **E** i **F** pierścieni benzenowych jednostki centralnej łącznika aromatycznego, a nie od potencjalnych produktów przegrupowań i rozkładu endonadtlenków.

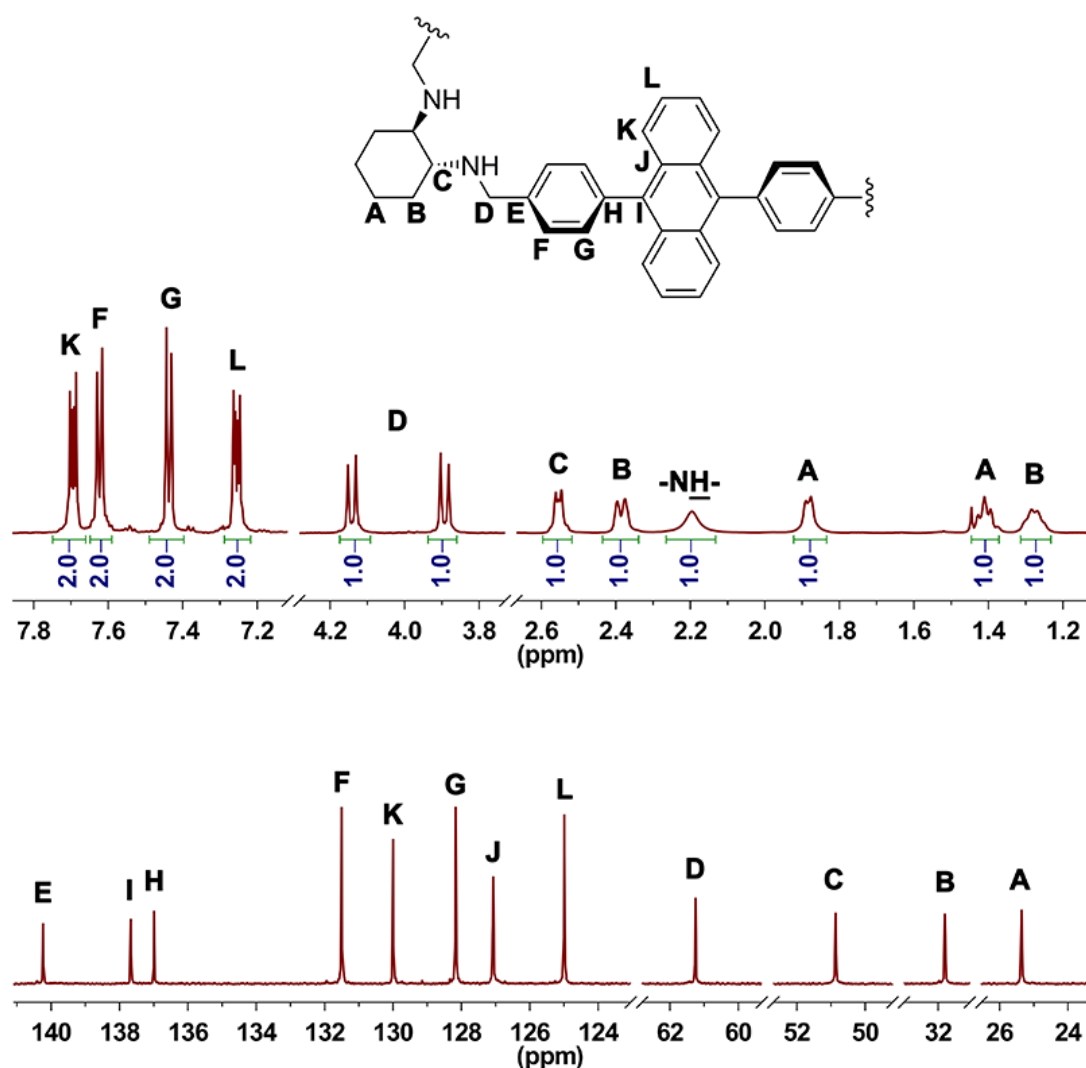
## 12.10. Synteza i struktura makrocykli aminowych

Redukcja **147** przy użyciu  $\text{NaBH}_4$  prowadziła do otrzymania makrocykla **149**, z wydajnością 85% (Schemat 54). Wysoka wydajność świadczy o stabilności makrocykla w trakcie prowadzenia reakcji, nawet na etapie częściowo zredukowanej struktury. W przeliczeniu na jedno wiązanie iminowe wydajność reakcji wynosi 96%. Wysoką reaktywność wiązań iminowych można tłumaczyć występowaniem niekorzystnych naprężeń struktury **147**, które są niwelowane na skutek redukcji do **149**.



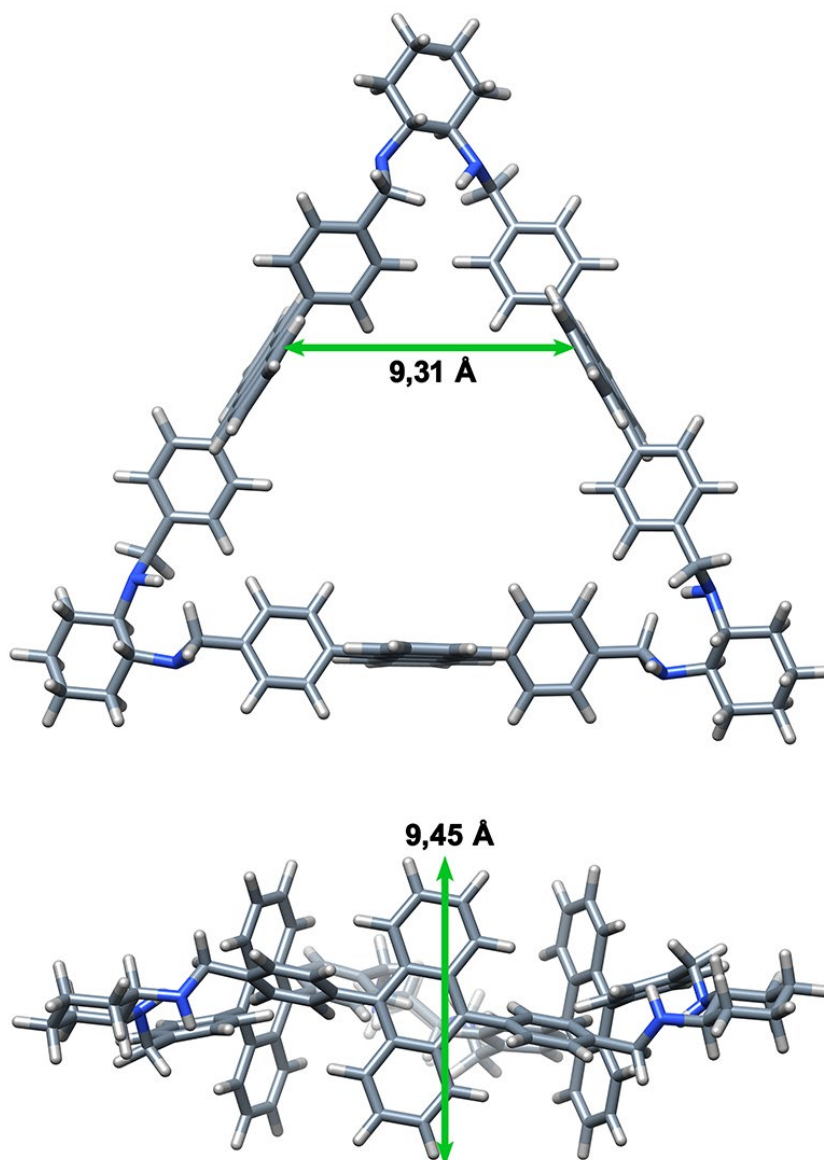
Schemat 54: Synteza trianilaminy **149**.

Na podstawie widm  $^1\text{H}$  oraz  $^{13}\text{C}$  NMR ustaliłem, że otrzymany produkt **149** charakteryzuje się wysoką symetrią ( $D_3$ ), co objawia się na widmach pojedynczym zestawem wąskich sygnałów (Rysunek 40). Wynika z tego, że redukcja wiąże się z wyeliminowaniem naprężeń wynikających z zahamowanej rotacji i oddziaływań sterycznych pomiędzy fragmentami antracenyowymi przesłaniającymi lukę makrocykla. Makrocykl **149** charakteryzuje się bardzo dobrą rozpuszczalnością w rozpuszczalnikach organicznych takich, jak chloroform i chlorek metylenu. Przedstawione widmo  $^1\text{H}$  NMR zarejestrowano dla nasyconego roztworu **149** w  $\text{CDCl}_3$ . Sygnał od rozpuszczalnika (7,26 ppm) kryje się pod sygnałem **L** i jest tak mało intensywny, że nie wpływa na integrację. W przypadku makrocykla **147** sytuacja była odwrotna, analogiczny sygnał **L** krył się pod sygnałem  $\text{CDCl}_3$ .



Rysunek 40: Fragment struktury z przypisaniem sygnałów oraz widma <sup>1</sup>H NMR i <sup>13</sup>C NMR makrocykla 149 (CDCl<sub>3</sub>).

Na **Rysunku 41** została pokazana wymodelowana (PM6) struktura makrocykla **149**. W przeciwieństwie do **147**, w którym fragmenty antracenowe znajdują się w obrębie średniej płaszczyzny pierścienia, makrocykl **149** charakteryzuje się otwartą, dużą niepolarną luką. Redukcja wiązań -CH=N- do grup -CH<sub>2</sub>-NH- spowodowała zmianę geometrii tych fragmentów, przez co segmenty antracenowe przyjęły konformację prostopadłą do średniej płaszczyzny pierścienia makrocykla. Najbliższa odległość między czwartorzędowymi atomami węgla fragmentów antracenowych (atomy węgla I) wynosi 9,31 Å. Długość ta odpowiada w przybliżeniu średnicy kuli, którą można wpisać w lukę pierścienia makrocyklicznego **149**.



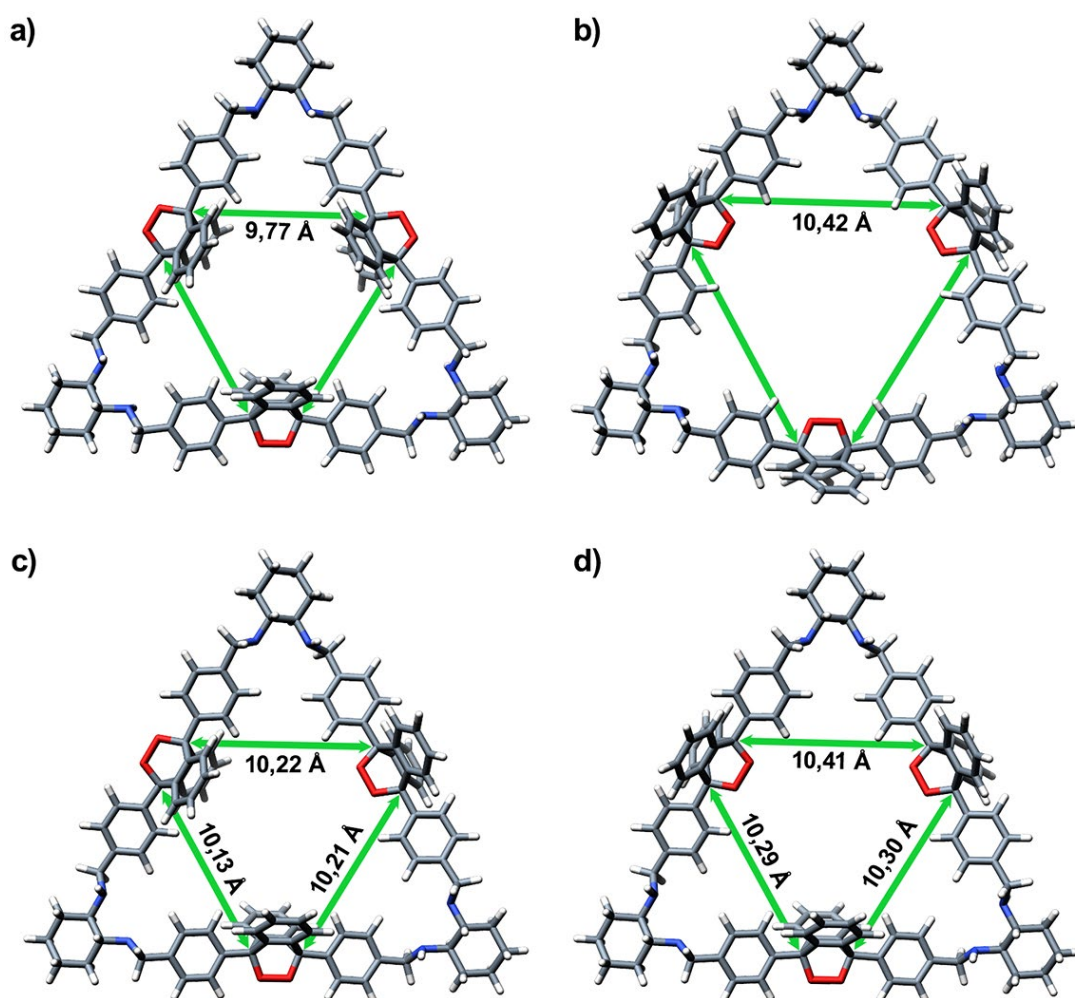
**Rysunek 41: Wymodelowana (PM6) struktura makrocykla 149, rzut z góry oraz wzdłuż średniej płaszczyzny pierścienia.**

Obecność sześciu aminowych atomów azotu w strukturze **149** umożliwia protonowanie makrocykla z utworzeniem soli  $149 \times 6H^+$ . Przykładowo, dodatek niewielkiej ilości kwasu trifluorooctowego do roztworu zwiększał rozpuszczalność  $149 \times 6H^+$  w rozpuszczalnikach polarnych, takich, jak DMSO czy metanol. Z kolei w reakcji Eschwailera-Clarka otrzymałem heksa-*N*-metylowany makrocykl **150**, o strukturze zbliżonej do protonowanego makrocykla **149** (Schemat 55).



## 12.11. Endonadtlenki makrocykla 149

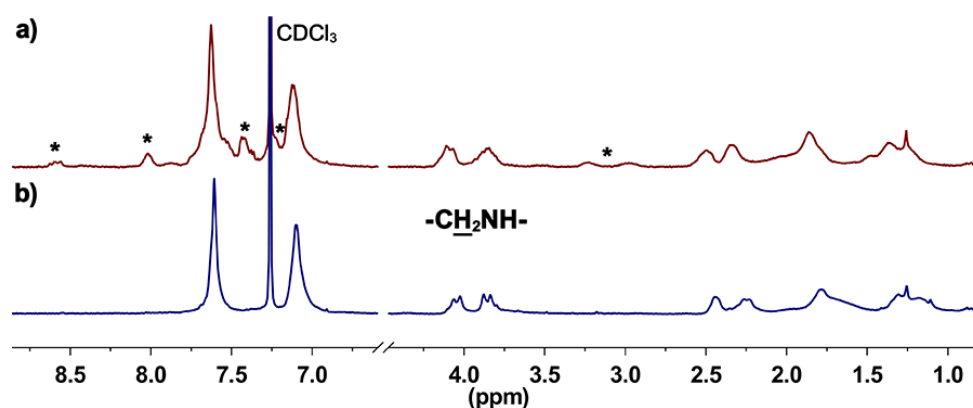
Ilościowe tworzenie endonadtlenków przez heksaiminę **147** skłoniło mnie do przeprowadzenia analogicznych badań dla makrocykla **149**. Po rozpuszczeniu **149** w niewielkiej ilości chloroformu roztwór poddałem przez godzinę naświetlaniu światłem UV o długości fali 365 nm. Analiza widma  $^1\text{H}$  NMR zarejestrowanego w  $\text{CDCl}_3$ , prowadzi do wniosku, że substrat uległ pełnej konwersji, a surowa mieszanina poreakcyjna zawiera tylko nieznaczne ilości zanieczyszczeń. Otrzymanie makrocykla **151** o strukturze zawierającej trzy fragmenty endonadtlenkowe zostało potwierdzone również spektrometrią mas. Na **Rysunku 42** przedstawiłem wymodelowane metodą PM6 struktury czterech głównych rotamerów **151**. Jako parametr charakteryzujący struktury konformerów wybrałem odległości między atomami węgla przy wiązaniach endonadtlenkowych, tak jak pokazano to na **Rysunku 42**.



Rysunek 42: Struktury przykładowych konformerów **151** wymodelowane metodą PM6.

W porównaniu z makrocyklem **148**, związek ten wykazuje większą swobodę konformacyjną związaną z możliwością częściowej rotacji wiązań C-C i C-N. Jednocześnie większa liczba konformerów wynika ze zmiany geometrii fragmentu aromatycznego, czego potwierdzeniem są dwa szerokie singlety (7,15 oraz 7,60 ppm) widoczne na widmie  $^1\text{H}$  NMR. Fragmenty endonadtlenkowe w przedstawionych strukturach usytuowane są po zewnętrznej lub po wewnętrznej stronie pierścienia makrocykla, co prowadzi do czterech głównych konformerów (rotamerów). Jako najtrwalsze konformery należy wskazać te niesymetryczne (**Rysunek 42cd**), ze względu na brak istotnych naprężeń kątów walencyjnych wiązań łączników aromatycznych.

Alternatywną metodą syntezy triendonadtlenku **151** jest redukcja makrocykla **148** przy użyciu  $\text{NaBH}_4$ . Redukcja iminy przebiegła bez przeszkód, z wysoką wydajnością, co wskazuje na inertność endonadtlenków na  $\text{NaBH}_4$ . Otrzymałem produkt identyczny z produktem naświetlania makrocykla **149**. Jednakże widmo  $^1\text{H}$  NMR (**Rysunek 43b**) nie zawierało sygnałów pochodzących od ewentualnych zanieczyszczeń występujących po naświetlaniu makrocykla heksaaminowego **149**.

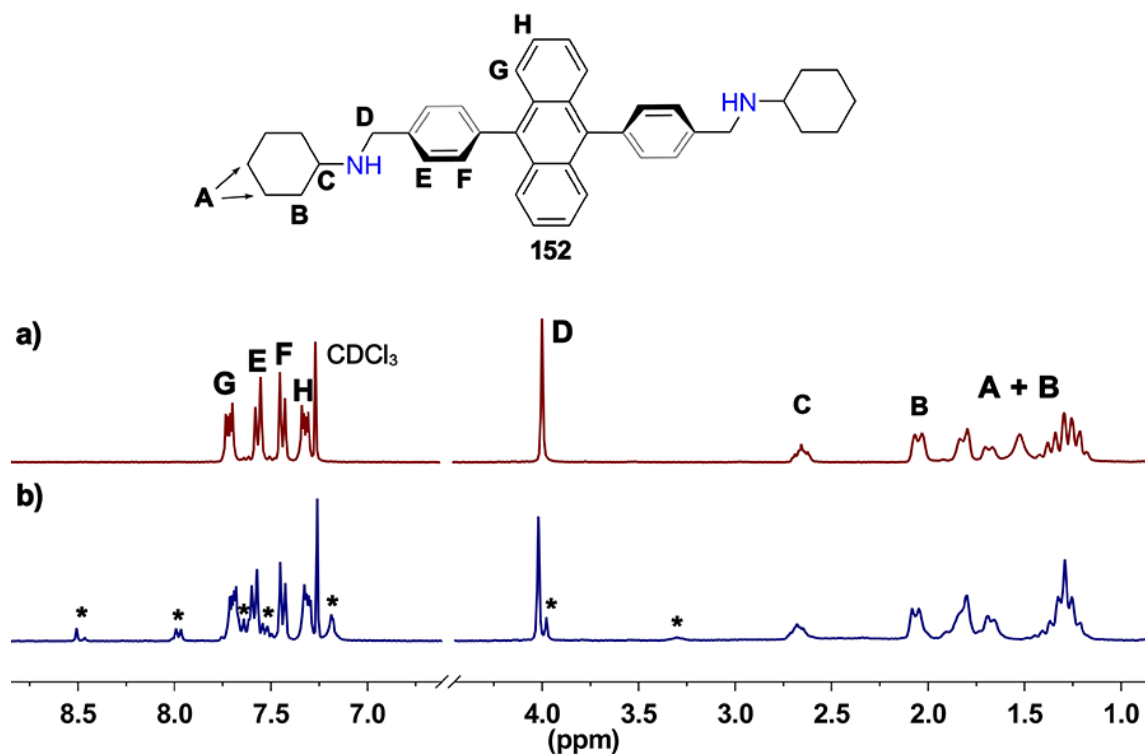


**Rysunek 43: Widma  $^1\text{H}$  NMR makrocykla 151 otrzymanego poprzez:**  
a) naświetlanie **149**; b) redukcję endonadtlenku **148**.

Dodatkowe sygnały (oznaczone „\*” na **Rysunku 43a**) obserwowane na widmie  $^1\text{H}$  NMR produktu naświetlania **149**, mogły pochodzić od mono- bądź diendonadtlenku makrocykla, lub produktów innych niż zamierzony. W celu ustalenia pochodzenia tych dodatkowych sygnałów, otrzymałem diaminę **152** (**Rysunek 44**), będącą zredukowanym produktem kondensacji dialdehydu **145** oraz cykloheksyloaminy.

Naświetlanie diaminy **152** przez krótki czas prowadziło do produktu, którego widmo  $^1\text{H}$  NMR również zawierało sygnały odpowiadające niezidentyfikowanemu sygnałom w omawianym wcześniej widmie **151**.

Najprawdopodobniej w przypadku obecności grup aminowych w związku lub naświetlanej mieszaninie następuje przekształcenie fragmentów endonadtlenkowych do, m.in. pochodnych fenolowych, o czym świadczyć mogą sygnały w zakresie 8,4-8,6 ppm (**Rysunek 44b**).<sup>52</sup>



**Rysunek 44:** Widma <sup>1</sup>H NMR: a) diaminy **152**; b) **152** po krótkim naświetleniu światłem UV o długości fali 365 nm.

Degradację wspomaganą grupami aminowymi może potwierdzać porównanie diagnostycznego, aromatycznego zakresu widm <sup>1</sup>H NMR naświetlonego **149** (**Rysunek 43a**) oraz **152** (**Rysunek 44b**). W przypadku naświetlania makrocykla **149** jako główny produkt powstaje **151**, a dodatkowe sygnały charakteryzują się niewielką intensywnością. Prawdopodobnie jest to spowodowane większą zawadą steryczną w obrębie atomów azotu, co zmniejsza ich reaktywność w reakcjach degradacji. Dla porównania, acykliczna diamina **152**, w której dostępność atomów azotu jest większa, po naświetlaniu daje przede wszystkim produkty degradacji, nie obserwuje się natomiast powstawania większej ilości endonadtlenku.

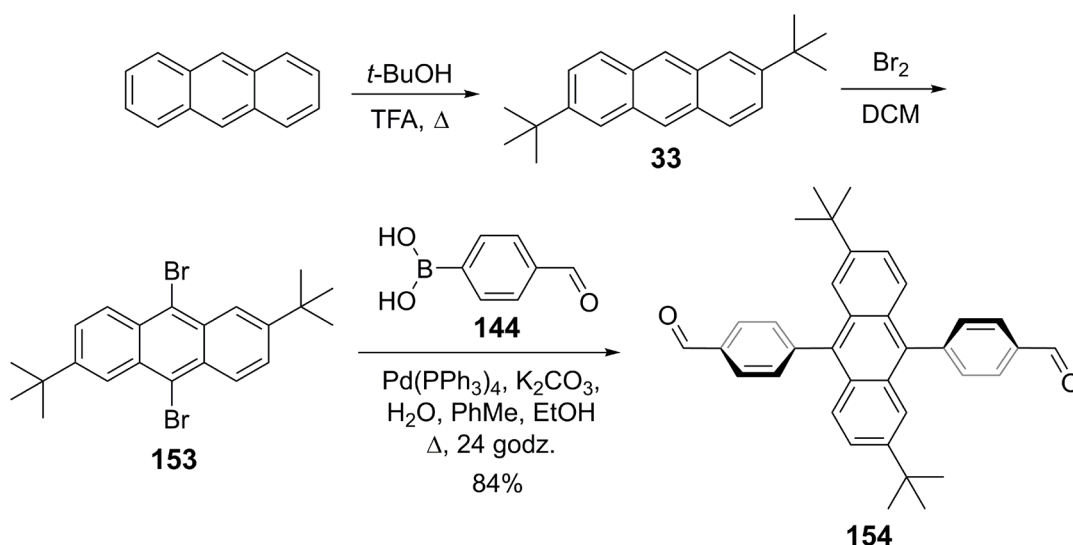
Część przedstawionych w powyższym rozdziale badań była podstawą publikacji w czasopiśmie ChemPlusChem<sup>78</sup>.

## 13. Makrocykle na bazie liniowego dialdehydu **154** z fragmentem 2,6-di-*tert*-butyloantracenyowym

Makrocykl **147** charakteryzował się zawadą steryczną wynikającą z konformacji łączników aromatycznych i bliskości atomów wodoru znajdujących się w pozycjach *beta* fragmentów antracenyowych. Zawada steryczna sprzyjała tworzeniu się produktu polimerycznego, który był jedynym obserwowanym produktem kondensacji dla stężeń substratów wynoszących ponad 3 mmol·dm<sup>-3</sup>, w przypadku reakcji prowadzonych w podwyższonej temperaturze. Dodatkowe zwiększenie wymagań sterycznych, poprzez wstawienie objętościowych podstawników do łącznika aromatycznego, może mieć decydujący wpływ na kierunek reakcji i dystrybucję produktów kondensacji dialdehydu z chiralną diaminą.

### 13.1. Synteza dialdehydu **154**

W celu wykazania wpływu zawady sterycznej na reakcję kondensacji postanowiłem otrzymać dialdehyd **154**, z grupami *tert*-butylowymi znajdującymi się w pozycjach 2 oraz 6 antracenu. Wybór miejsc modyfikacji wynikał przede wszystkim z możliwości dogodnego otrzymania pochodnej **153** oraz miał na celu ograniczenie liczby możliwych izomerów produktu kondensacji **154** z DACHem w dalszych etapach badań. W przypadku użycia antracenu monopodstawionego w pozycji 2, mogłyby się tworzyć izomery konstytucyjne makrocykli. Syntezę dialdehydu **154** przeprowadziłem w trzech etapach, wychodząc z antracenu (**Schemat 56**).

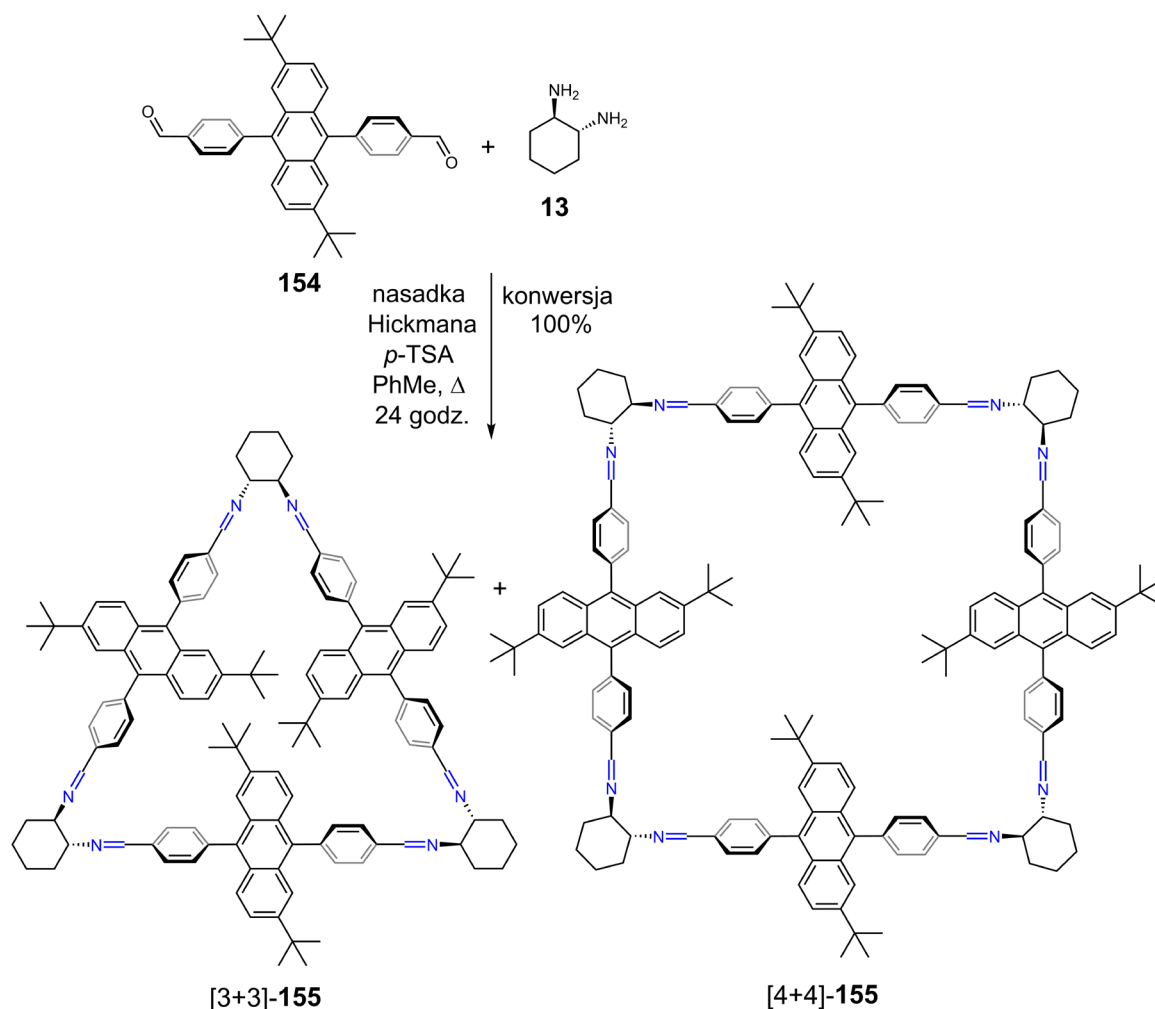


**Schemat 56: Synteza dialdehydu 154.**

Pierwszy etap syntezy przebiega regioselektywnie. Ze względu na większą aktywność pozycji *beta* antracenu, druga grupa *tert*-butylowa ulega przyłączeniu w pozycję 6 dodatkowo aktywowaną przez pierwszą wprowadzoną grupę *tert*-butylową. Reakcja bromowania jest również regioselektywna, obserwowane są jedynie produkty substytucji w pozycjach 9 i 10. Otrzymany dibromek **153** poddałem reakcji Suzukiego z kwasem *p*-formylofenyloboronowym (**144**) uzyskując dialdehyd **154** z wydajnością ponad 80%.

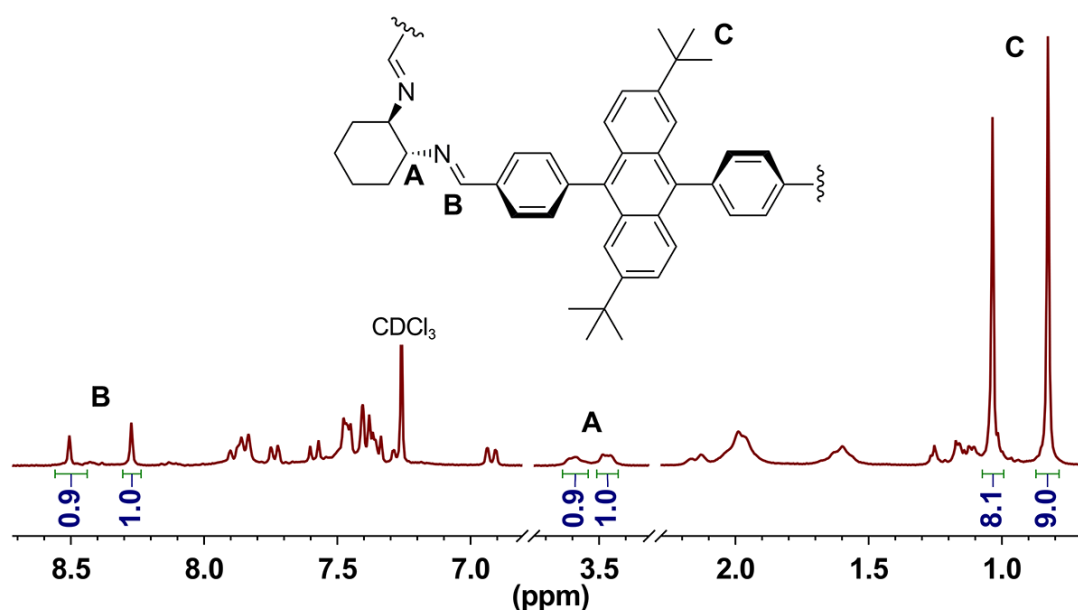
### 13.2. Cyklokondensacja dialdehydu **154** i DACHu

Reakcję kondensacji dialdehydu **154** i DACHu wykonałem w toluenie, stosując jako katalizator kwas *p*-toluenosulfonowy oraz nasadkę Hickmana do azeotropowego usuwania wody (Schemat 57).



Schemat 57: Kondensacja zatłoczonego sterycznie dialdehydu **154** z DACHem.

W odróżnieniu od kondensacji **145** i DACHu, ta reakcja przebiegała bez wytrącenia się produktu polimerycznego, niezależnie od stosowanych stężeń substratów. Na widmie  $^1\text{H}$  NMR surowej mieszaniny poreakcyjnej widoczne są dwa sygnały pochodzące od protonów iminowych  $\text{CH}=\text{N}$  (sygnały **B**: 8,51 oraz 8,27 ppm, **Rysunek 45**), przy całkowitym zaniku sygnału protonu aldehydowego  $\text{CHO}$ , co potwierdza ilościową konwersję substratów. Ten wynik sugeruje powstanie dwóch produktów makrocyklicznych lub utworzenie struktury o obniżonej symetrii. Na widmie  $^1\text{H}$  NMR surowej mieszaniny poreakcyjnej (**Rysunek 45**) widoczne są po dwa sygnały pochodzące od protonów metinowych  $\text{C}^*\text{HN}$  (sygnały **A**: 3,60 oraz 3,47 ppm) i protonów związanych z grupami metylowymi podstawników *tert*-butylowych  $\text{CH}_3$  (sygnały **C**: 0,83 oraz 1,04 ppm). Liczba sygnałów diagnostycznych sugeruje otrzymanie dwóch produktów makrocyklicznych różniących się znacząco strukturą. Na podstawie integracji diagnostycznych sygnałów można wnioskować, że powstała mieszanina dwóch makrocykli w stosunku zbliżonym do równomolowego.



**Rysunek 45:** Widmo  $^1\text{H}$  NMR surowej mieszaniny poreakcyjnej makrocykli (Schemat 57).

Zarejestrowane widmo masowe potwierdza, że w reakcji powstają produkty kondensacji typu [3+3] i [4+4]. Wobec braku sygnałów odpowiadających masom większym niż ta oznaczona dla produktu [4+4] ( $2307,31 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ) oraz z racji całkowitej rozpuszczalności mieszaniny poreakcyjnej, można wyeliminować obecność produktów oligomerycznych, niezamkniętych.

Ze względu na brak dopasowania geometrycznego substratów, powstawanie produktu kondensacji czterech liniowych cząsteczek dialdehydu z czterema cząsteczkami DACHu, o kącie pseudowalencyjnym między grupami aminowymi równym  $60^\circ$ , jest raczej nieoczekiwanym rezultatem.

Opisane we wstępie literaturowym precedensy literaturowe potwierdzają tezę, iż liniowe 1,4-dialdehydy oraz DACH tworzą niezmiernie rzadko produkty inne niż typu [3+3], o kształcie trójkątnym. O ile się tworzą, to makrocykle [4+4] są produktami występującymi w niewielkich ilościach, zazwyczaj możliwymi do wykrycia w zasadzie tylko na podstawie analizy widm masowych. W przypadku kondensacji dialdehydu **154** z DACHem oddziaływania steryczne pomiędzy grupami *tert*-butylowymi we wnętrzu luki makrocykla [3+3] są na tyle duże, że wymuszają również utworzenie makrocykla [4+4] o kształcie kwadratu.

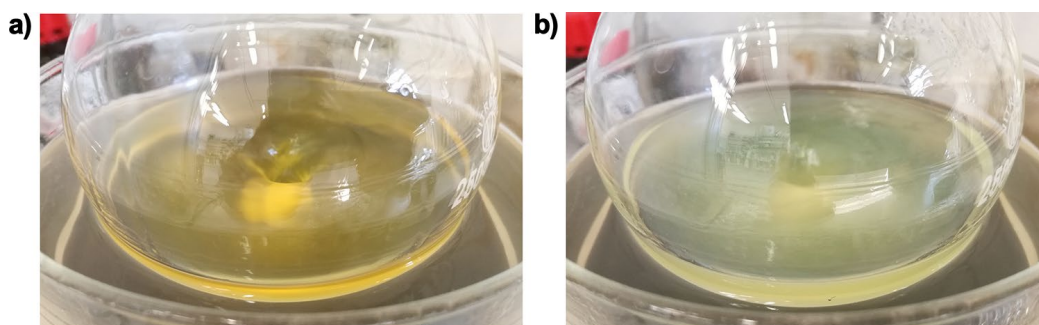
### 13.2.1. Próby rozdzielania mieszaniny makrocykli **155**

Kolejny etap badań stanowiły próby rozdzielania produktów, tak aby każdy z otrzymanych związków w pełni scharakteryzować. Próby krystalizacji lub przemywania surowej mieszaniny poreakcyjnej rozpuszczalnikami, w celu selektywnego wymycia jednego z produktów, nie dały zadawalających rezultatów. Możliwe było jedynie nieznaczne wzbogacenie mieszaniny w jeden z makrocykli. Co więcej, porównanie widm  $^1\text{H}$  NMR zarejestrowanych bezpośrednio po próbie wzbogacenia mieszaniny w jeden z produktów i po jednym dniu pokazuje zmianę integracji pików pochodzących od protonów iminowych  $\text{CH}=\text{N}$ . Po 24 godzinach integracja singletów, pochodzących od protonów iminowych jest w przybliżeniu równa 1:1, co sugeruje, że mieszanina wzbogacona w jeden produkt ulega w  $\text{CDCl}_3$  procesowi równowagowania. Warto dodać, że ustalał się stan równowagi zbliżony do tego obserwowanego bezpośrednio po reakcji prowadzonej w toluenie. Zahamowanie procesu równowagowania było możliwe przez zakwaszenie próbki rozpuszczonej w  $\text{CDCl}_3$ .

Ponowne przeprowadzenie krystalizacji nie dało zadawalających rezultatów, co potwierdziły widma  $^1\text{H}$  NMR zarejestrowane w  $\text{CDCl}_3$  z dodatkiem trietyloaminy (obserwowane były dwa sygnały iminowe  $\text{CH}=\text{N}$  świadczące o obecności dwóch makrocykli). Próby te nie okazały się jednak daremne, gdyż zaobserwowałem odmienną postać próbki w kontakcie z *p*-ksylenem użytym w jednej z testowanych krystalizacji.

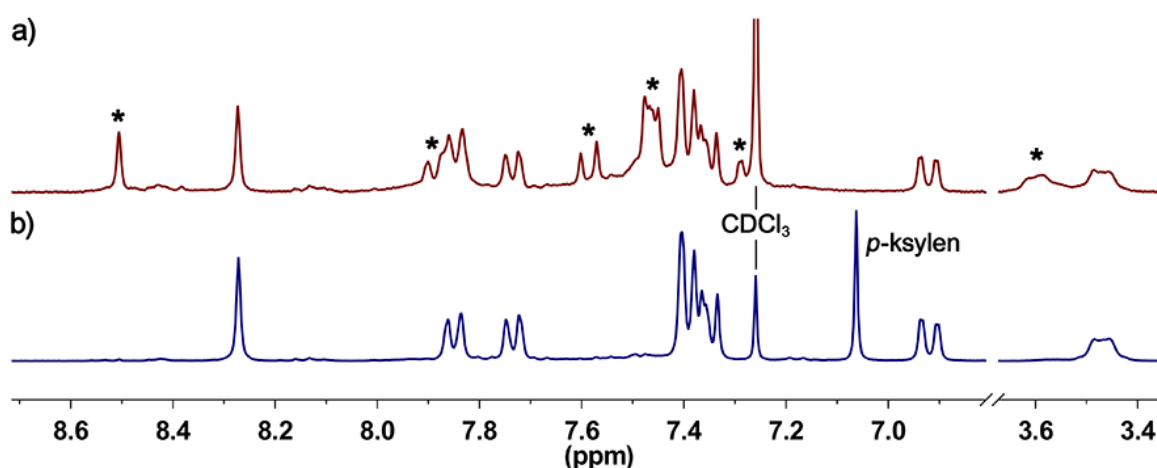
### 13.2.2. Ilościowe przekształcenie makrocykla [3+3]-155 w [4+4]-155

Ponieważ próby rozdziału makrocykli nie przyniosły spodziewanych rezultatów postanowiłem spróbować innej drogi. Mieszaninę makrocykli, otrzymaną uprzednio w wyniku reakcji kondensacji prowadzonej w toluenie, ogrzewałem w *p*-ksylenie (Rysunek 46). Po rozpuszczeniu w *p*-ksylenie mieszanina była lekko mętna, natomiast po ogrzewaniu w temperaturze 140 °C w roztworze pojawił się jasnożółty osad.



**Rysunek 46: Proces ogrzewania mieszaniny makrocykli 155: a) mieszanina po rozpoczęciu ogrzewania; b) pojawienie się zmętnienia po piętnastu minutach ogrzewania do wrzenia.**

Po zakończeniu ogrzewania odparowałem *p*-ksylen pod zmniejszonym ciśnieniem, w wysokiej próżni i w podwyższonej temperaturze, a postęp konwersji sprawdziłem rejestrując widmo  $^1\text{H}$  NMR w  $\text{CDCl}_3$  z dodatkiem trietyloaminy. Na widmie widoczne są tylko sygnały od jednego produktu – makrocykla [4+4]-155, o kształcie kwadratu, którego sygnał iminowy ( $\text{CH}=\text{N}$ ) występuje przy wartości 8,27 ppm (Rysunek 47).



**Rysunek 47: Widma  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz): a) mieszaniny makrocykli [3+3]-155 i [4+4]-155 (gwiazdkami oznaczono sygnały od makrocykla [3+3]); b) czystego makrocykla kwadratowego [4+4]-155.**

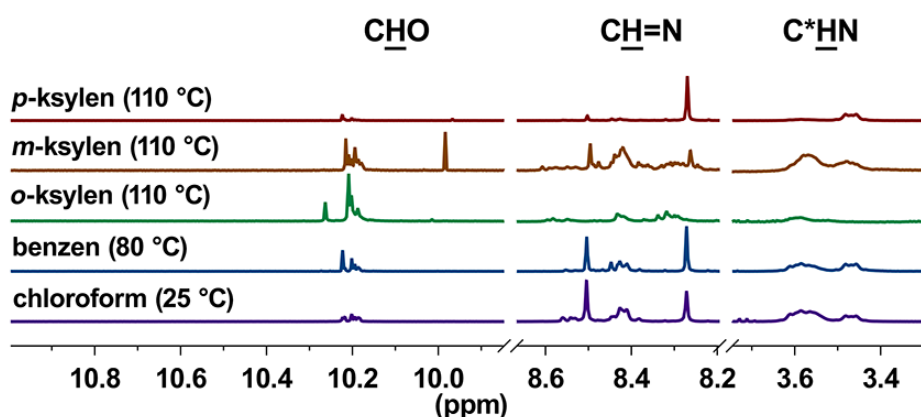
Mimo dokładnego odparowania rozpuszczalnika i otrzymania produktu w formie proszku, na widmie  $^1\text{H}$  NMR widoczne są również sygnały pochodzące od *p*-ksylenu. Z integracji sygnałów iminowych  $\text{CH}=\text{N}$  oraz aromatycznych  $\text{CH}$  *p*-ksylenu wynika, że proporcja makrocykla do *p*-ksylenu wynosi dokładnie 1:2.

Na podstawie powyższych obserwacji można postawić hipotezę, iż makrocykl [4+4]-**155** tworzy z cząsteczkami *p*-ksylenu kompleks typu gość-gospodarz. Cząsteczki *p*-ksylenu wykazują działanie templatowe, a ich zastosowanie daje możliwość ilościowego przekształcenia produktu o stechiometrii [3+3] w [4+4]. Kluczową rolę w otrzymywaniu czystego makrocykla [4+4]-**155** stanowi nierozpuszczalny charakter jego kompleksu z *p*-ksylenem. Wypadanie osadu z roztworu skutkuje usunięciem [4+4]-**155** z cyklu reakcji odwracalnych, co przesuwa stan równowagi reakcji ku zamierzonemu produktowi.

### 13.2.3. Wpływ warunków na selektywność tworzenia [4+4]-**155**

Po odkryciu templatowych właściwości *p*-ksylenu postanowiłem opracować warunki reakcji makrocyklizacji pomiędzy dialdehydem **154** i DACHem prowadzące bezpośrednio do czystego makrocykla [4+4]-**155**. Zastosowanie *p*-ksylenu jako rozpuszczalnika i podwyższenie temperatury reakcji makrocyklizacji pomiędzy DACHem a **154** do 140 °C spowodowało wytrącenie się nierozpuszczalnego produktu. Zgodnie z oczekiwaniami był to czysty makrocykl [4+4]-**155**, co potwierdziła analiza widm NMR.

Przeprowadzenie reakcji w *m*-ksylenie, *o*-ksylenie czy mieszanie ksylenów nie prowadziło do podobnych rezultatów. Na **Rysunku 48** przedstawiłem zestawienie zarejestrowanych widm  $^1\text{H}$  NMR mieszanin poreakcyjnych otrzymanych w reakcjach syntezy **155** prowadzonych w różnych warunkach.



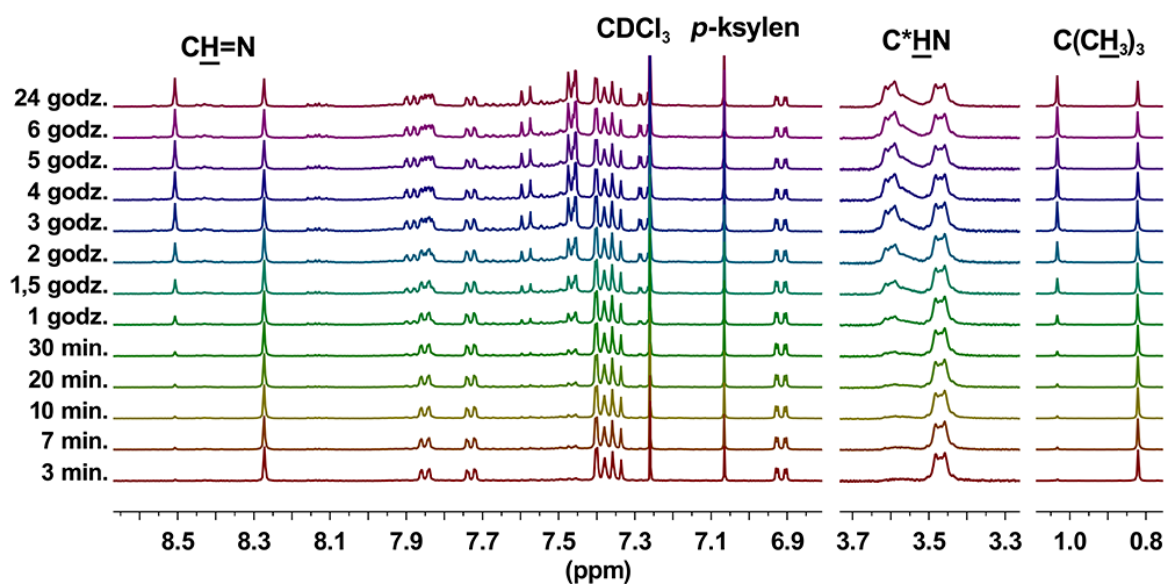
**Rysunek 48:** Diagnostyczne rejony widm  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) mieszanin poreakcyjnych otrzymanych w różnych warunkach.

Poza reakcją prowadzoną w *p*-ksylenie, w każdym przypadku obserwowałem powstawanie mieszaniny makrocykli **155**. Analiza widm, zwłaszcza integracji sygnałów pochodzących od protonów aldehydowych ( $\text{CH}\underline{\text{O}}$ ), iminowych ( $\text{CH}\underline{\text{=}}\text{N}$ ) oraz metinowych ( $\text{C}^*\underline{\text{H}}\text{N}$ ), umożliwia porównanie wpływu rozpuszczalnika i temperatury na skład mieszaniny poreakcyjnej. W odróżnieniu do reakcji prowadzonej w *p*-ksylenie, w każdej z mieszanin poreakcyjnych widoczne są sygnały dodatkowych produktów, prawdopodobnie niedomkniętych oligomerów, o czym świadczą sygnały protonów iminowych przy 8,4 ppm oraz sygnały wskazujące na niecałkowitą konwersję dialdehydu.

Uzyskane rezultaty wskazują, że usytuowanie *para* grup metylowych w cząsteczce rozpuszczalnika ma kluczowe znaczenie dla powstania nierozpuszczalnego kompleksu typu gość-gospodarz czystego makrocykla [4+4]-**155**.

#### 13.2.4. Proces równowagowania makrocykli [3+3]-**155** i [4+4]-**155**

Dysponując czystym makrocyklem [4+4]-**155**, postanowiłem zbadać proces równowagowania, który zaobserwowałem w początkowej fazie przedstawionych badań. W tym celu, natychmiast po rozpuszczeniu porcji czystego makrocykla [4+4]-**155** w  $\text{CDCl}_3$  rozpoczęto rejestrację widm  $^1\text{H}$  NMR, w regularnych odstępach czasu. Na **Rysunku 50** pokazałem diagnostyczne fragmenty widm, zarejestrowanych od momentu rozpuszczenia czystego makrocykla [4+4]-**155** aż do ustalenia się stanu równowagi pomiędzy makrocyklami [3+3]-**155** oraz [4+4]-**155**.



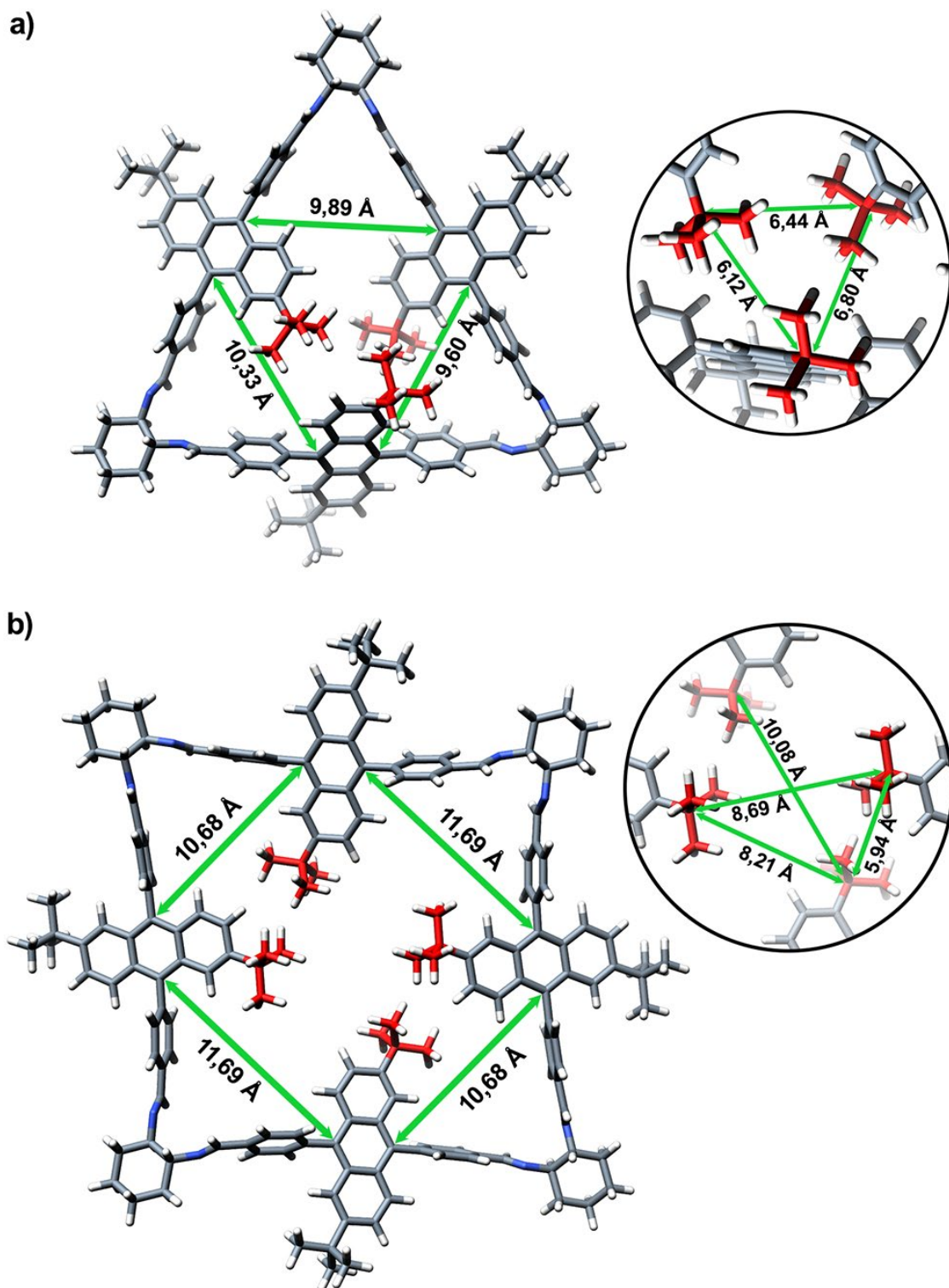
**Rysunek 49:** Czasowo-zależne widma  $^1\text{H}$  NMR roztworu [4+4]-**155** w  $\text{CDCl}_3$ , mierzone w odstępach czasu (liczonych od momentu rozpuszczenia makrocykla).

Już po kilku minutach od rozpuszczenia można zaobserwować pojawiające się sygnały pochodzące od makrocykla [3+3]-**155**. Stan równowagi zostaje osiągnięty po niespełna czterech godzinach. Po dodaniu trietyloaminy możliwe jest przechowywanie rozpuszczonej próbki makrocykla [4+4]-**155** przez kilka dni, bez widocznych oznak powstania mieszaniny, co prowadzi do wniosku, że proces równowagowania jest katalizowany obecnością śladowych ilości *p*-TSA i/lub nieznacznie kwaśnym charakterem rozpuszczalnika.

### 13.3. Struktura makrocykli [3+3]-**155** i [4+4]-**155**

Struktury obydwu możliwych produktów reakcji kondensacji **154** z DACHem, wymodelowane przy użyciu Hamiltonianu PM6 przedstawiłem na **Rysunku 50**. Cechą charakterystyczną produktu [3+3]-**155**, o kształcie trójkąta, jest występowanie dużych zawad sterycznych pomiędzy grupami *tert*-butylowymi skierowanymi do wnętrza luki makrocykla. Wewnętrzne grupy *tert*-butylowe znajdują się niemalże jedna nad drugą w bliskich odległościach (6,1 – 6,8 Å, **Rysunek 50a**). Ramiona makrocykla o strukturze trójkątnej są odchylone od średniej płaszczyzny makrocykla co zmniejsza oddziaływania steryczne pomiędzy grupami *tert*-butylowymi. Konformacja wierzchołków (pierścieni cykloheksanu), odpowiada tej praktycznie wolnej od naprężeń, właściwej dla makrocykli na bazie DACHu. Bazując na wymodelowanej strukturze [3+3]-**155** można postawić hipotezę, że obserwowane na widmie <sup>1</sup>H NMR przesunięcia chemiczne protonów grup iminowych CH=N, powinny odpowiadać wartościom obserwowanym dla „klasycznych” trianglimin, czyli około 8,5 ppm. W istocie taki sygnał jest widoczny na widmie <sup>1</sup>H NMR surowej mieszaniny poreakcyjnej, otrzymanej w toluenie (**Rysunek 45**).

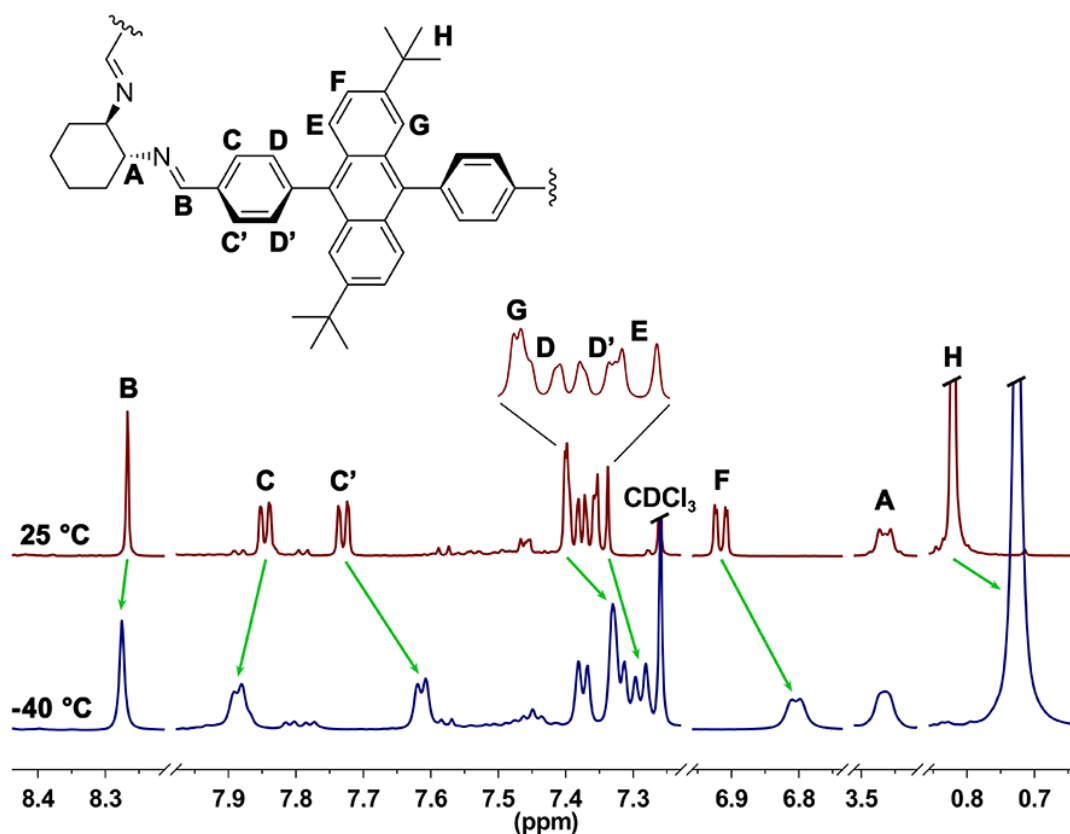
W wymodelowanej strukturze makrocykla [4+4]-**155** grupy *tert*-butylowe są w dostatecznie dużej odległości od siebie (5,9 i 8,2 Å), układając się dodatkowo naprzemiennie powyżej i poniżej średniej płaszczyzny pierścienia, co zmniejsza oddziaływania steryczne (**Rysunek 50b**). Korzystna energetycznie konformacja sprzyja wprowadzeniu niwelowaniu zawady sterycznej, aczkolwiek kosztem deformacji kątów walencyjnych i torsyjnych wiązań fenyl-antracen. Widoczne jest również nieznaczne odkształcenie pierścienia makrocykla, który jest zgięty wzdłuż jednej z przekątnych. Naprężenia pierścienia makrocyklicznego spowodowane „rozpychaniem” się grup *tert*-butylowych w jego wnętrzu powodują również odkształcenia wiązań iminowych. Potwierdzeniem tego faktu jest sygnał protonów iminowych występujący przy nietypowym, jak na pochodne DACHu, przesunięciu chemicznym 8,27 ppm.



Rysunek 50: Obliczone metodą PM6 struktury najtrwalszych konformerów i wybrane odległości międzylatomowe charakteryzujące makrocykle: a) [3+3]-155 o kształcie trójkąta; b) [4+4]-155 o kształcie kwadratu.

### 13.4. Temperaturowe widma NMR makrocykla [4+4]-155

W celu wykazania wpływu niskiej temperatury na spowolnienie bądź zahamowanie rotacji łączników aromatycznych, makrocykl [4+4]-155 zbadano przy pomocy spektroskopii  $^1\text{H}$  NMR w obniżonej temperaturze. Widma makrocykla [4+4]-155 rozpuszczonego w  $\text{CDCl}_3$  zmierzono w temperaturach  $25\text{ }^\circ\text{C}$  i  $-40\text{ }^\circ\text{C}$  (Rysunek 51). Ponieważ pomiary te zostały wykonane przy pomocy spektrometru 600 MHz, większa rozdzielczość widm pozwoliła wyodrębnić nałożone multiplety, pojawiające się w zakresie 7,3-7,4 ppm, co nie było wcześniej możliwe. Na podstawie charakterystycznych stałych sprzężeń oraz integracji możliwe było przypisanie sygnałów **G**, **D**, **D'** oraz **E**.



Rysunek 51: Temperaturowo-zależne widma  $^1\text{H}$  NMR makrocykla [4+4]-155, zielonymi strzałkami pokazano najistotniejsze zmiany położenia sygnałów.

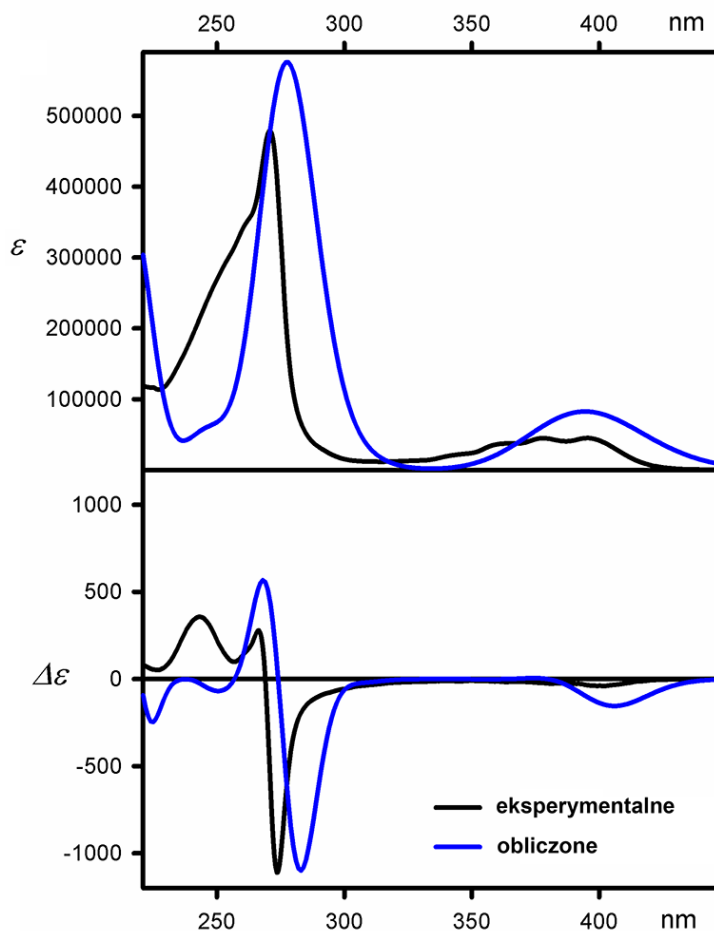
Już w temperaturze pokojowej makrocykl [4+4]-155 charakteryzuje się ograniczoną możliwością rotacji fragmentów fenylenowych, co objawia się różnicowaniem sygnałów protonów **C** i **D**. Obniżenie temperatury o  $65\text{ }^\circ\text{C}$  powoduje mierzalne różnice przesunięć chemicznych sygnałów, zwłaszcza pojawiających się w zakresie aromatycznym.

Największe zmiany dotyczą fenylowych protonów **C** w sąsiedztwie wiązania iminowego oraz protonów na skraju fragmentu antracenowego (sygnały **F** i **H**). Obniżenie temperatury dodatkowo spowalnia proces rotacji łączników aromatycznych. Ponieważ największym zmianom ulegają sygnały **C**, można postawić hipotezę, że łącznik aromatyczny rotuje jako całość w sąsiedztwie wiązań iminowych, przy braku zauważalnej rotacji wiązań fenyl-antracen. Brak różnicowania protonów grup *tert*-butylowych na znajdujące się wewnątrz oraz na zewnątrz luki makrocykla pozwala stwierdzić, że w temperaturze -40 °C fragmenty antracenowe są wciąż w ciągłym ruchu, aczkolwiek nieco bardziej spowolnionym (czego dowodzi przesunięcie sygnału **H** w górę pola o 0,1 ppm).

### 13.5. Widmo ECD makrocykla [4+4]-155

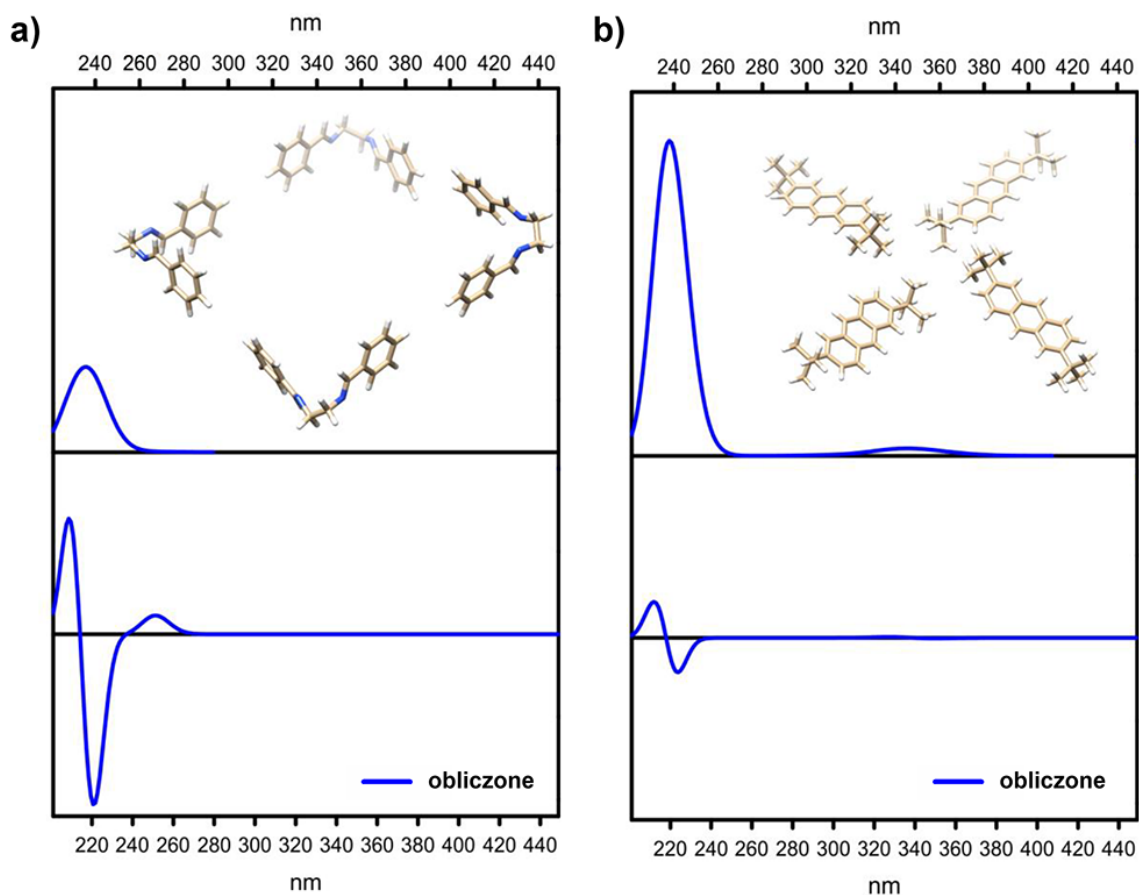
Spektroskopia elektronowego dichroizmu kołowego (ECD, z ang. *Electronic Circular Dichroism*) jest przydatnym narzędziem w badaniu struktury związków chiralnych, w tym makrocyklicznych pochodnych DACHu. Metoda chiralności ekscytonów wymaga co najmniej dwóch chromoforów charakteryzujących się silną absorpcją UV w danym obszarze spektralnym i o dobrze zdefiniowanej orientacji elektrycznych momentów dipolowych przejść (EDTMs, z ang. *Electric Dipole Transitions Moments*). Zależność geometryczną między oddziałującymi EDTMs można łatwo odnieść do konfiguracji absolutnej lub konformacji danego układu molekularnego.

Widmo ECD oktaiminy [4+4]-155 (**Rysunek 52** dół) jest zdominowane przez silny ujemny kaplet ekscytonowy o amplitudzie  $A = -1380$ , który pojawia się przy około 270 nm i odpowiada maksimum absorpcji UV o molowym współczynniku absorpcji  $\epsilon = 480000$  (**Rysunek 52** góra). Tak intensywny kaplet ekscytonowy nie był nigdy wcześniej zaobserwowany dla chiralnych makrocykli poliiminowych. Obliczone widma UV oraz ECD (**Rysunek 52**) są zgodne z danymi eksperymentalnymi i potwierdzają postulowaną strukturę makrocykla [4+4]-155.



**Rysunek 52: Porównanie eksperymentalnych i obliczonych widm UV (górną) oraz ECD (dół) makrocykla [4+4]-155.**

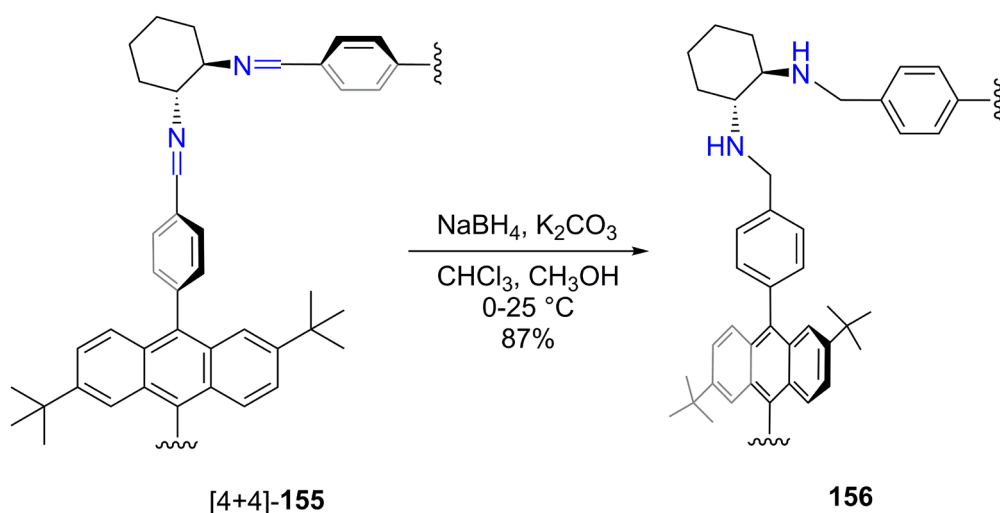
W celu ustalenia źródła dużej amplitudy efektu Cottona wymagana była szczegółowa analiza przestrzennego usytuowania poszczególnych chromoforów. Makrocykl [4+4]-**155** zawiera bardzo złożone układy chromoforowe, każdy z nich składa się z trzech podjednostek, ale ze względu na prawie prostopadłą orientację pierścieni fenylowych i antracenowych nie ma możliwości delokalizacji elektronów między nimi. Łącznik aromatyczny w [4+4]-**155** składa się z chromoforu antracenowego otoczonego dwoma chromoforami PhCH=N (iminowymi), z których każdy wnosi indywidualny wkład w widmo ECD. Na podstawie obliczeń teoretycznych wykazano, że wzajemna orientacja przestrzenna naprzężonych wiązań iminowych odpowiada za obserwowany na widmie ECD efekt Cottona (**Rysunek 53a**).<sup>79</sup> Wbrew przypuszczeniom, wkład chromoforów antracenowych w ogólne widmo ECD jest znikomy, ze względu na ich naprzemienne ułożenie w przestrzeni i niwelowanie odpowiadających im efektów Cottona (**Rysunek 53b**).



**Rysunek 53: Obliczone widma absorpcji UV (górną) oraz obliczone widma ECD (dół) dla rozpatrywanych chromoforów wyciętych z wymodelowanej struktury makrocykla [4+4]-155: a) naroża zawierające wiązania iminowe; b) fragmenty antracenowe (wiązania w miejscach wycięcia zastąpiono atomami wodoru).<sup>79</sup>**

## 13.6. Synteza i struktura oktaaminowego makrocykla **156**

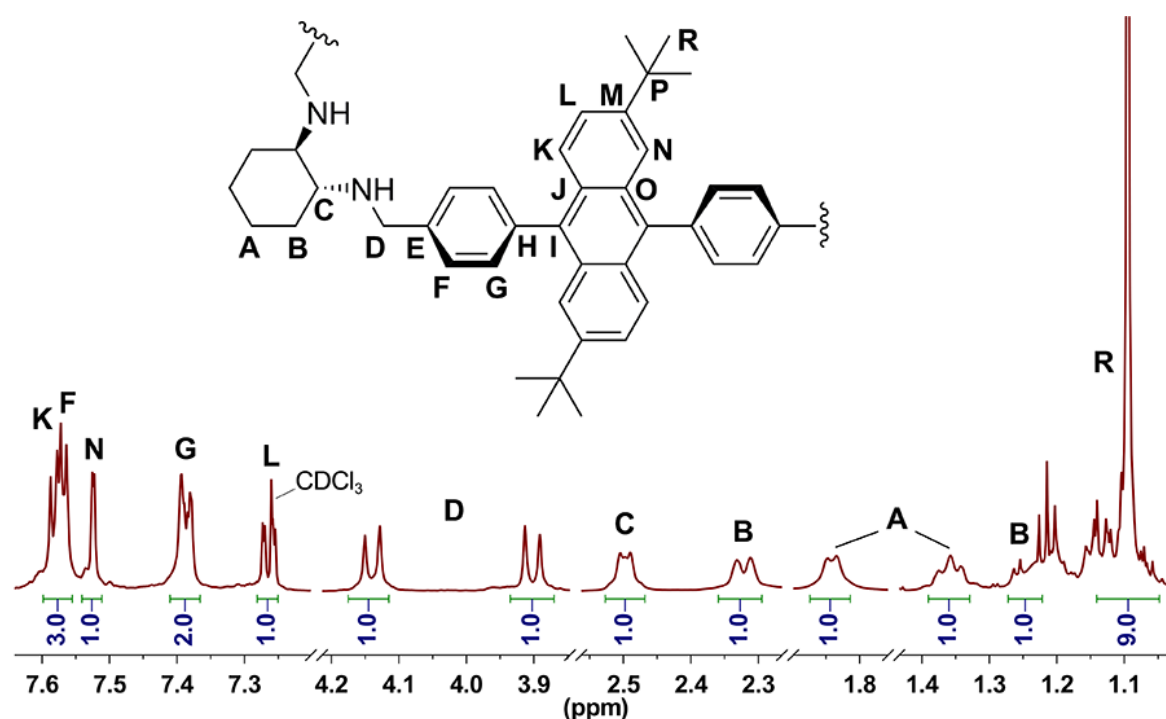
Opisane w poprzednim rozdziale makrocykliczne heksaiminy **147** i **148** z powodzeniem poddałem redukcji do odpowiednich heksaamin **149** i **151**. Postanowiłem przeprowadzić podobną procedurę na makrocyklu [4+4]-**155** w celu zabezpieczenia kwadratowej struktury makrocyklicznej przed możliwością wystąpienia procesu równowagowania. Nadrzędnym celem było otrzymanie nieznaney wcześniej klasy związków makrocyklicznych – chiralnych oktaamin na bazie DACHu z fragmentami antracenyowymi. Makrocykl [4+4]-**155** poddałem redukcji z użyciem  $\text{NaBH}_4$ , w mieszaninie  $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$  i z dodatkiem  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (Schemat 58). Dodatek węglanu potasu miał na celu zahamowanie procesu równowagowania, a czystą oktaaminę **156** otrzymałem z wydajnością ponad 80%.



**Schemat 58: Redukcja makrocykla [4+4]-155 do czystego produktu oktaaminowego 156 (pokazany został tylko fragment struktury).**

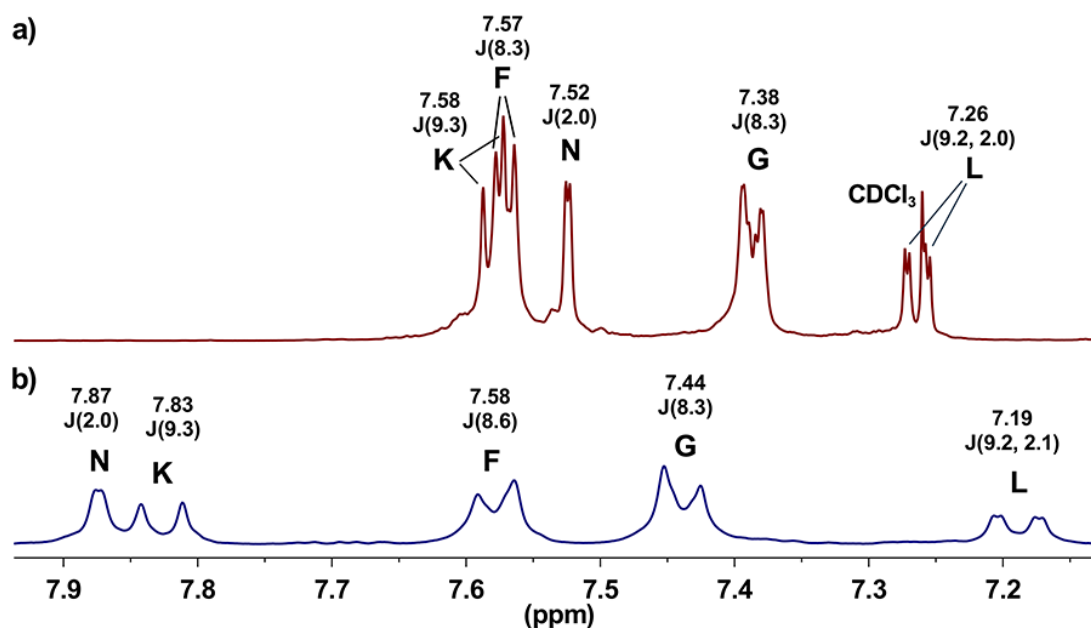
Homogeniczność produktu potwierdziłem za pomocą pomiarów NMR oraz MS. Otrzymany makrocykl **156** wykazywał (wizualnie) odmienną do **155** fluorescencję, zmieniała się ona z jasnoniebieskiej na ciemnofioletową. Widma  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  NMR makrocykla **156** przedstawiłem na Rysunkach 54-56. W przypadku widma  $^1\text{H}$  NMR pomiary wykonałem również w  $\text{PhMe-}d_8$ , w celu porównania zakresów aromatycznych i lepszej widoczności sygnałów (Rysunek 55). Na podstawie analizy widm NMR można stwierdzić, że makrocykl [4+4]-**155** nie ulegał równowagowaniu w trakcie trwania reakcji redukcji.

Na widmach widoczne jest charakterystyczne sprzężenie geminalne diastereotopowych atomów wodoru grup metylenowych (sygnał **D**, **Rysunek 54**). Obecność tego sygnału obserwowana jest dla wszystkich znanych makrocykli aminowych na bazie DACHu i dowodzi otrzymania struktury cyklicznej, której względna sztywność powoduje różnicowanie wspomnianych atomów wodoru. W przypadku struktury acyklicznej analogiczne sygnały występują jako singlet. Dzięki tym różnicom, zakres występowania protonów metylenowych jest dobrym obszarem diagnostycznym do zweryfikowania otrzymania struktury cyklicznej.



**Rysunek 54:** Widmo  $^1\text{H}$  NMR makrocykla 156 w  $\text{CDCl}_3$ .

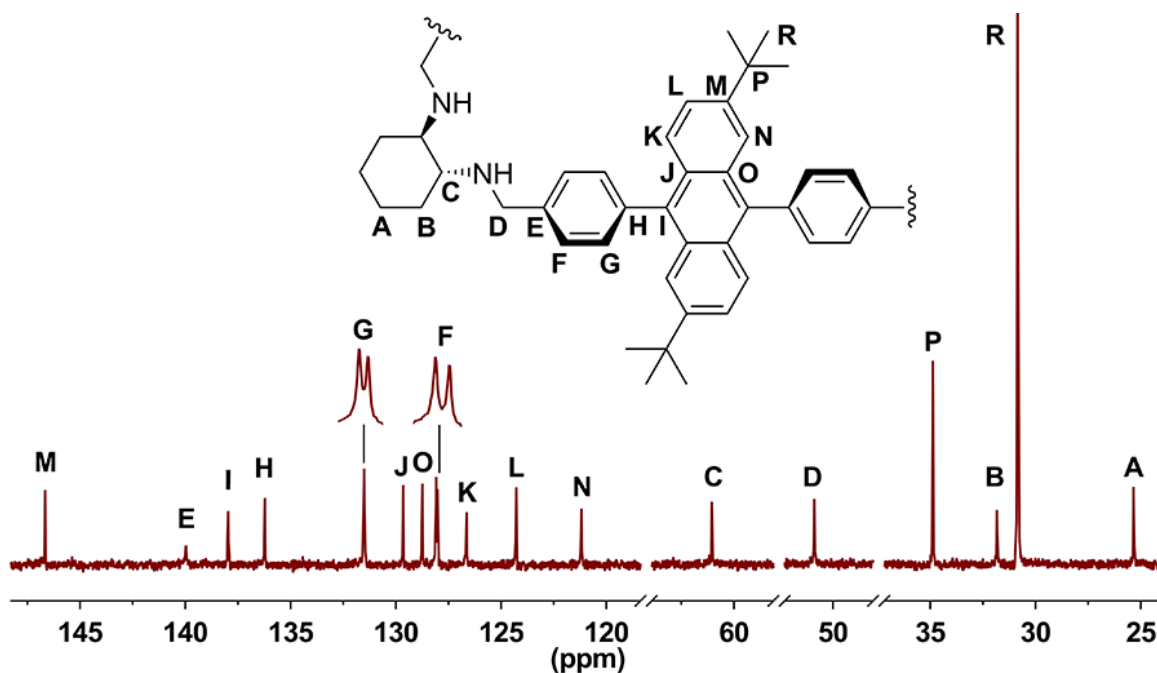
W zakresie aromatycznym na widmie zarejestrowanym w  $\text{CDCl}_3$  widoczne są nałożone sygnały, natomiast w  $\text{PhMe-}d_8$  sygnały pochodzące od fragmentów aromatycznych makrocykla ulegają całkowitemu rozseparowaniu (**Rysunek 55**). Liczba sygnałów oraz ich multipletowość sugerują wysoką symetrię makrocykla, w którym każdy bok jest identyczny i nie występują deformacje struktury.



**Rysunek 55:** Zakresy aromatyczne na widmach  $^1\text{H}$  NMR makrocykla **156**: a) w  $\text{CDCl}_3$ ; b) w  $\text{PhMe-}d_8$ . Nad multipletami podano wartości przesunięcia chemicznego (ppm) oraz wartości stałych sprzężeń (Hz).

Na widmie  $^1\text{H}$  NMR zarejestrowanym w  $\text{CDCl}_3$ , widać sygnały od protonów **F** i **G** przy 7,6 i 7,4 ppm, które pochodzą od protonów pierścieni fenyłowych. Widoczne jest ich nieznaczne rozszczepienie co prawdopodobnie wynika ze sztywnego usytuowania tych pierścieni i różnicowania atomów wodoru na znajdujące się po wewnętrznej oraz zewnętrznej stronie pierścienia makrocyklicznego.

W zakresie aromatycznym widma  $^{13}\text{C}$  NMR makrocykla **156**, zarejestrowanym w  $\text{CDCl}_3$ , przy 128 oraz 131 ppm, pojawiają się nieznacznie się separujące dwa układy sygnałów pochodzących od fenyłowych atomów węgla (**Rysunek 56**). Powodem tego różnicowania może być utrudniona rotacja fragmentów aromatycznych, ale należy zauważyć, że atomy wodoru oraz węgla pierścieni antracenowych nie ulegają różnicowaniu, co sugeruje ich równocześnieść i usytuowanie prostopadłe do średniej płaszczyzny pierścienia makrocykla.

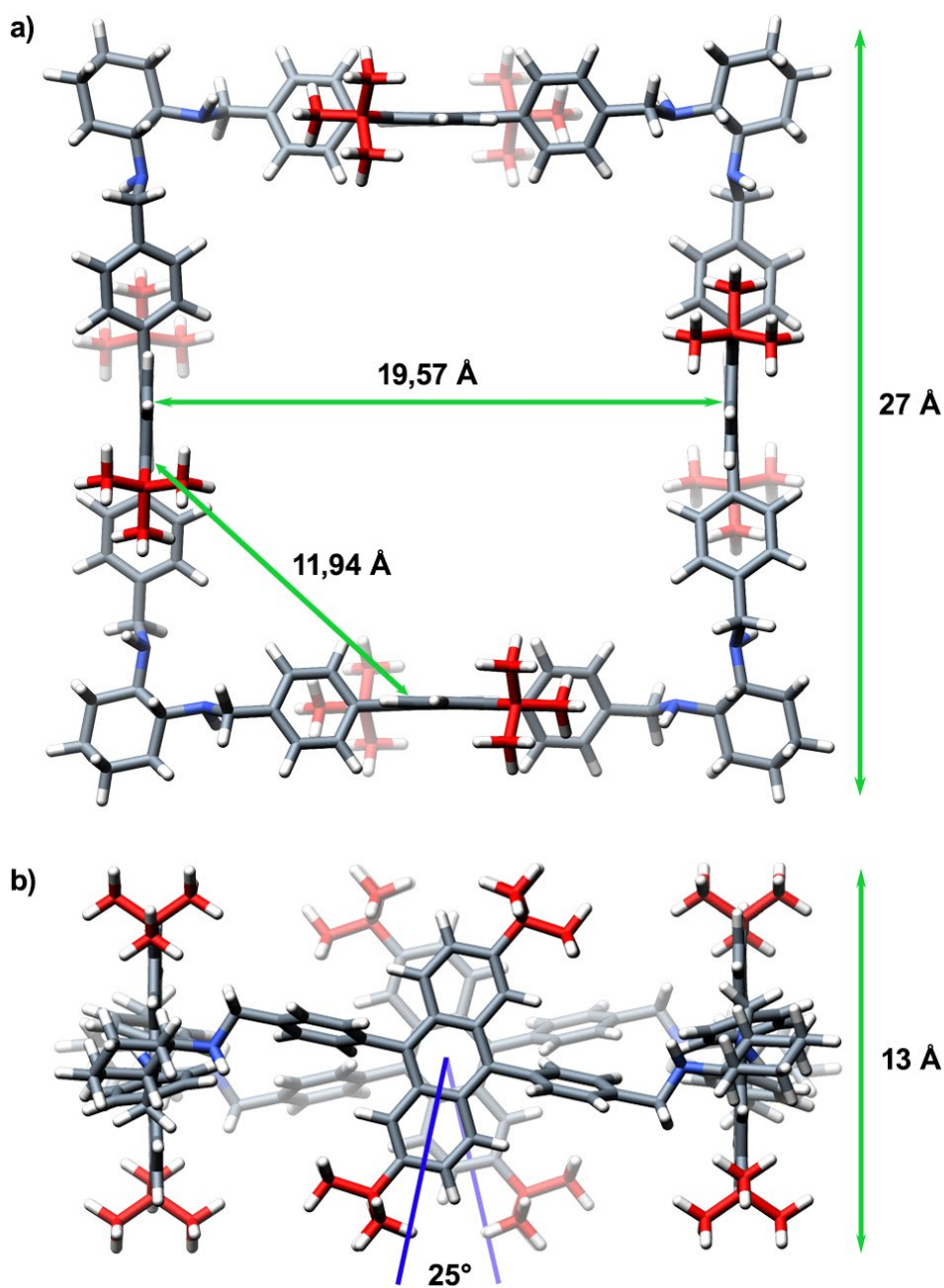


Rysunek 56: Zakres aromatyczny widma  $^{13}\text{C}$  NMR makrocykla 156.

Modelowanie molekularne pozwoliło na skorelowanie powyższych obserwacji z postulowaną strukturą (Rysunek 57). Redukcja wiązań iminowych ( $\text{CH}=\text{N}$ ) do fragmentów metylenoaminowych ( $\text{CH}_2\text{NH}$ ) umożliwiła częściową rotację łączników aromatycznych (boków pierścienia), co jest widoczne poprzez zmianę ich położenia względem średniej płaszczyzny pierścienia makrocykla. Fragmenty antracenowe, w przypadku iminy w przybliżeniu równoległe do średniej płaszczyzny pierścienia, po redukcji zmieniły konformację na prostopadłą do średniej płaszczyzny pierścienia makrocykla.

Istotnym skutkiem zmiany konformacji jest zwiększenie symetrii makrocykla do  $D_4$  i odsłonięcie luki, której rozmiar wynosi 20 Å. Wymodelowana struktura charakteryzuje się brakiem naprężeń kątowych, można zaobserwować jedynie nieznaczne odchylenia od liniowości wiązań między fragmentami fenyłowymi oraz antracenowymi.

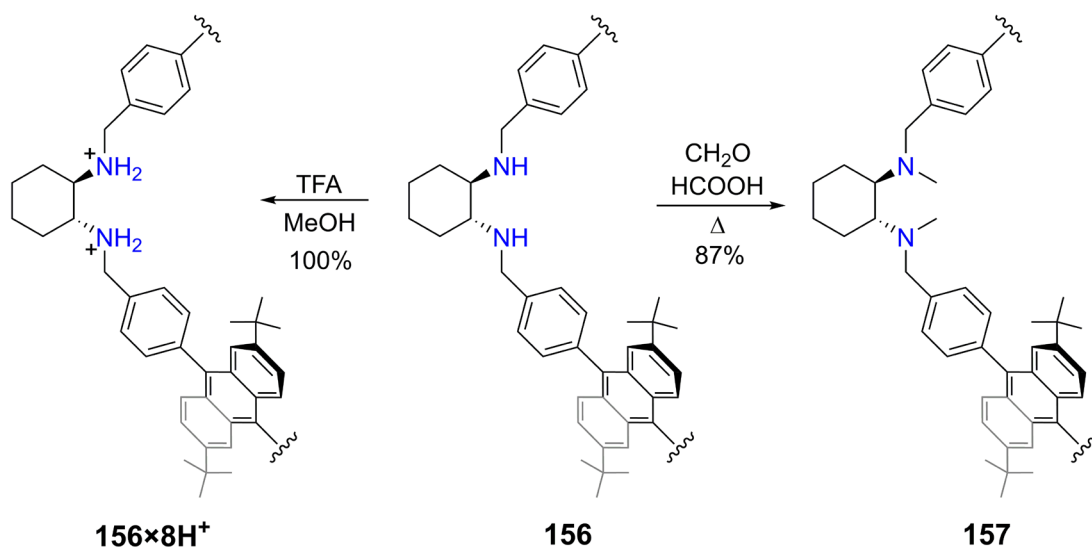
Rozmiary luki są na tyle duże, że niemożliwe jest trwałe umieszczenie w jej wnętrzu fullereny  $\text{C}_{60}$  lub  $\text{C}_{70}$  ze względu na ich zbyt małą średnicę, przez co są w stanie swobodnie przenikać przez wnętrze pierścienia makrocykla. Z prostych eksperymentów teoretycznych można wnioskować, że dopiero sferyczne cząsteczki o dużych rozmiarach, jak np. fulleren  $\text{C}_{240}$ , powinny ulegać wiązaniu we wnętrzu luki gospodarza.



Rysunek 57: Wymodelowana metodą PM6 struktura makrocykla 156: a) widok z góry; b) rzut wzdłuż płaszczyzny pierścienia makrocykla. Dla przejrzystości atomy węgla grup *tert*-butylowych oznaczono kolorem czerwonym. Zielonymi strzałkami zaznaczono odległości międzyatomowe charakteryzujące makrocykl 156.

### 13.7. Pochodne makrocykla **156**: tworzenie soli oraz *N*-metylowanie

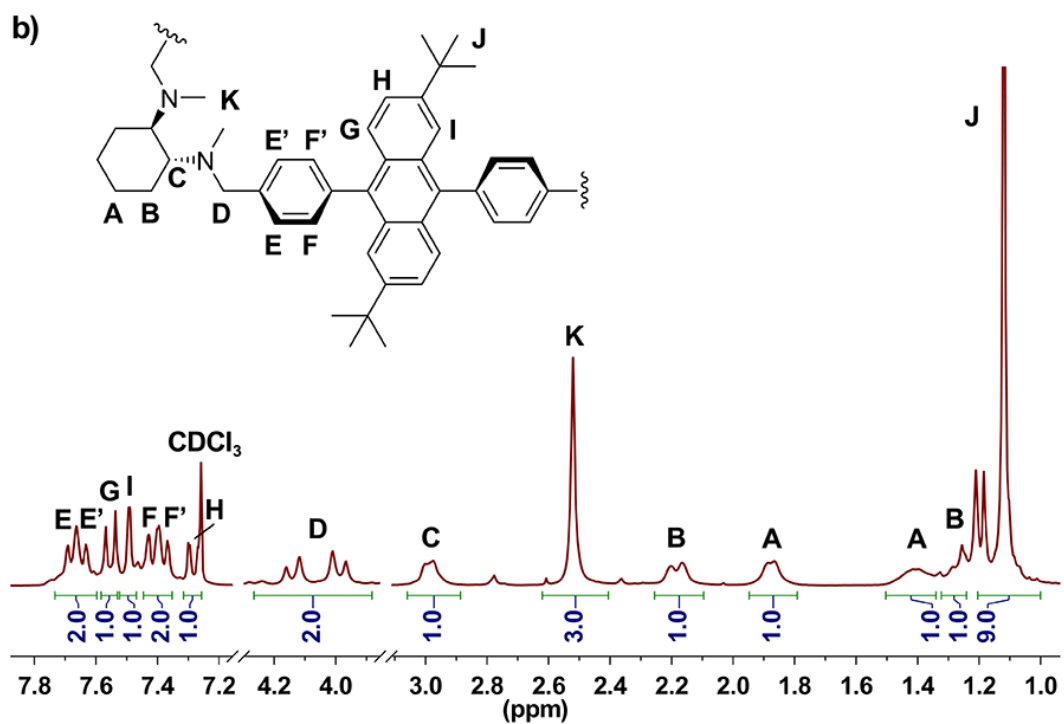
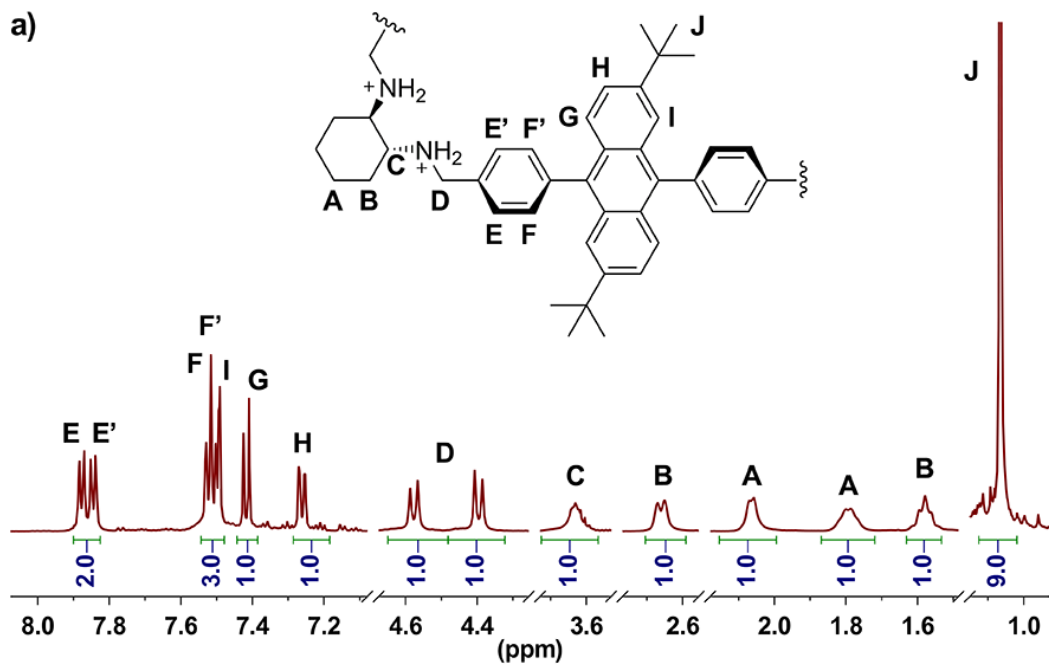
Makrocykl **156** $\times 8\text{H}^+$  można łatwo otrzymać z **156** stosując, np.: kwas trifluorooctowy. Protonowany makrocykl **156** $\times 8\text{H}^+$ , dzięki obecności fragmentów amoniowych rozpuszcza się bardzo dobrze w rozpuszczalnikach polarnych, takich jak DMSO, metanol czy DMF, mimo liofilowego charakteru pozostałych elementów strukturalnych. Podobnie jak miało to miejsce w przypadku makrocykla **149** (Schemat **55**), postanowiłem również przeprowadzić reakcję Eschwailera-Clarka wykorzystując **156** jako substrat. Mimo jednoczesnego *N*-metylowania aż ośmiu grup aminowych, cały proces przebiegał bez przeszkód i z dobrą wydajnością.



Schemat **59**: Synteza pochodnych makrocykla **156**  
(pokazany został tylko fragment struktury).

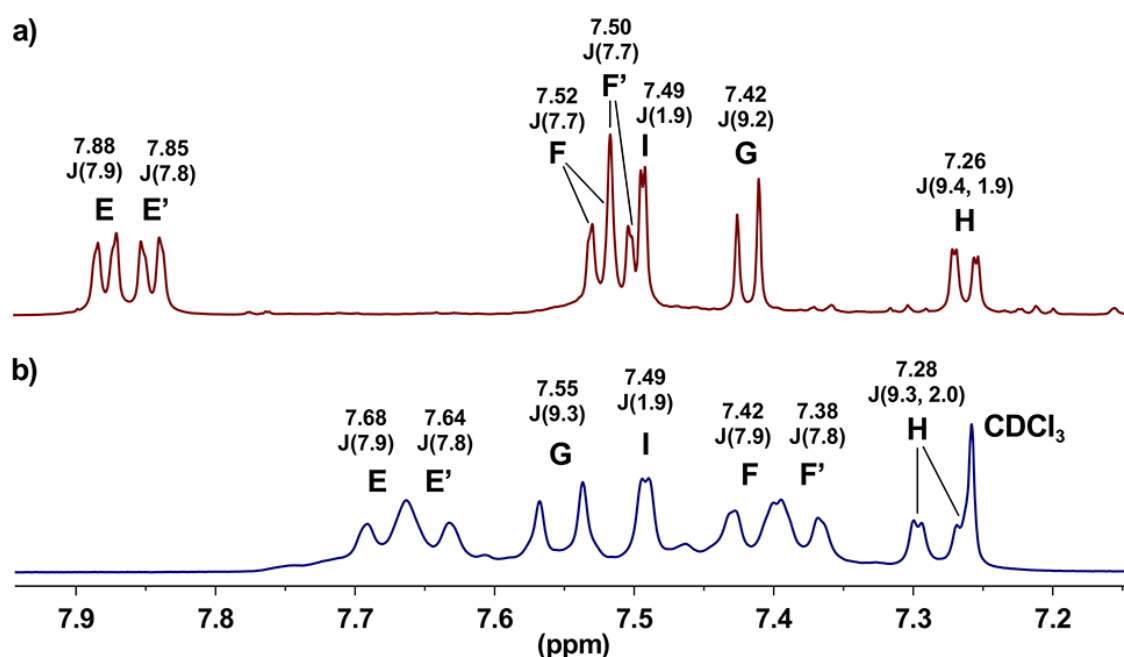
#### 13.7.1. Analiza spektroskopowa pochodnych makrocykla **156**

Na **Rysunku 58** zostały pokazane widma  $^1\text{H}$  NMR protonowanego makrocykla **156** $\times 8\text{H}^+$  (w  $\text{MeOD-}d_4$  z dodatkiem TFA) oraz makrocykla oktametylowanego **157** (w  $\text{CDCl}_3$ ). Na uwagę zwraca mała liczba wąskich sygnałów, co świadczy o wysokiej symetrii obu makrocykli.



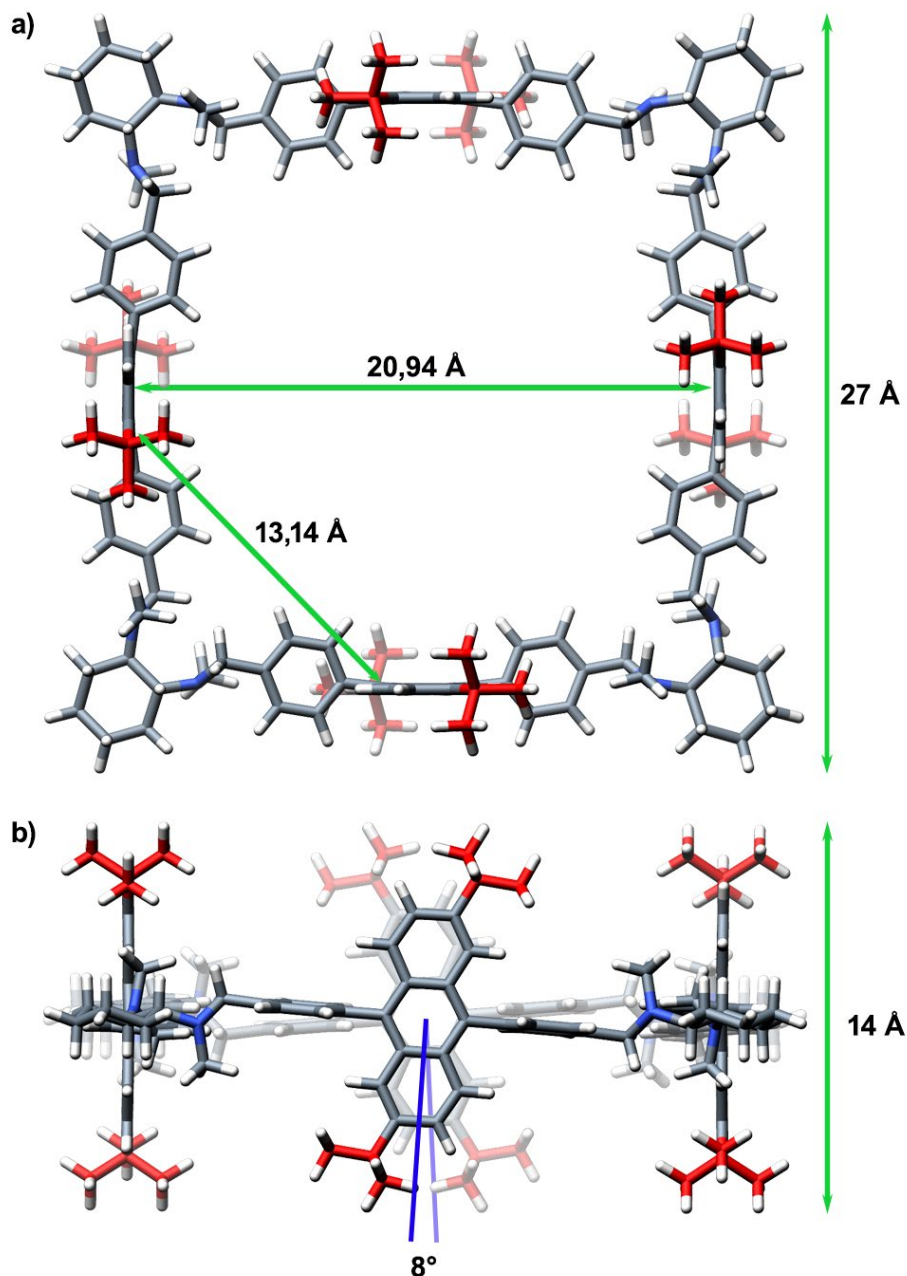
Rysunek 58: Widma <sup>1</sup>H NMR makrocykla: a) **156** $\times$ **8H**<sup>+</sup> (MeOD-*d*<sub>4</sub>, 600 MHz) oraz b) **157** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz).

Sygnale E, E', F i F' pochodzą od protonów pierścieni fenylowych, które na widmach makrocykli **155** czy **156** nie ulegały widocznemu rozszczepieniu. Na widmie  $^1\text{H}$  NMR związku **157** widoczne jest ich niewielkie rozszczepienie, aczkolwiek bez całkowitego rozseparowania pików (**Rysunek 59**). Widoczne różnicowanie można zaobserwować na widmie soli makrocykla **156** z TFA. Sygnale pochodzące od protonów fenylowych występują jako pary dubletów. Jest to spowodowane prawdopodobnie zahamowaniem rotacji tych fragmentów.



**Rysunek 59:** Zakresy aromatyczne na widmach  $^1\text{H}$  NMR: a)  $156 \times 8\text{H}^+$  ( $\text{MeOD-}d_4$ , 600 MHz); b) **157** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz). Nad sygnałami podano wartość przesunięcia chemicznego (ppm) oraz wartości stałych sprzężeń (Hz).

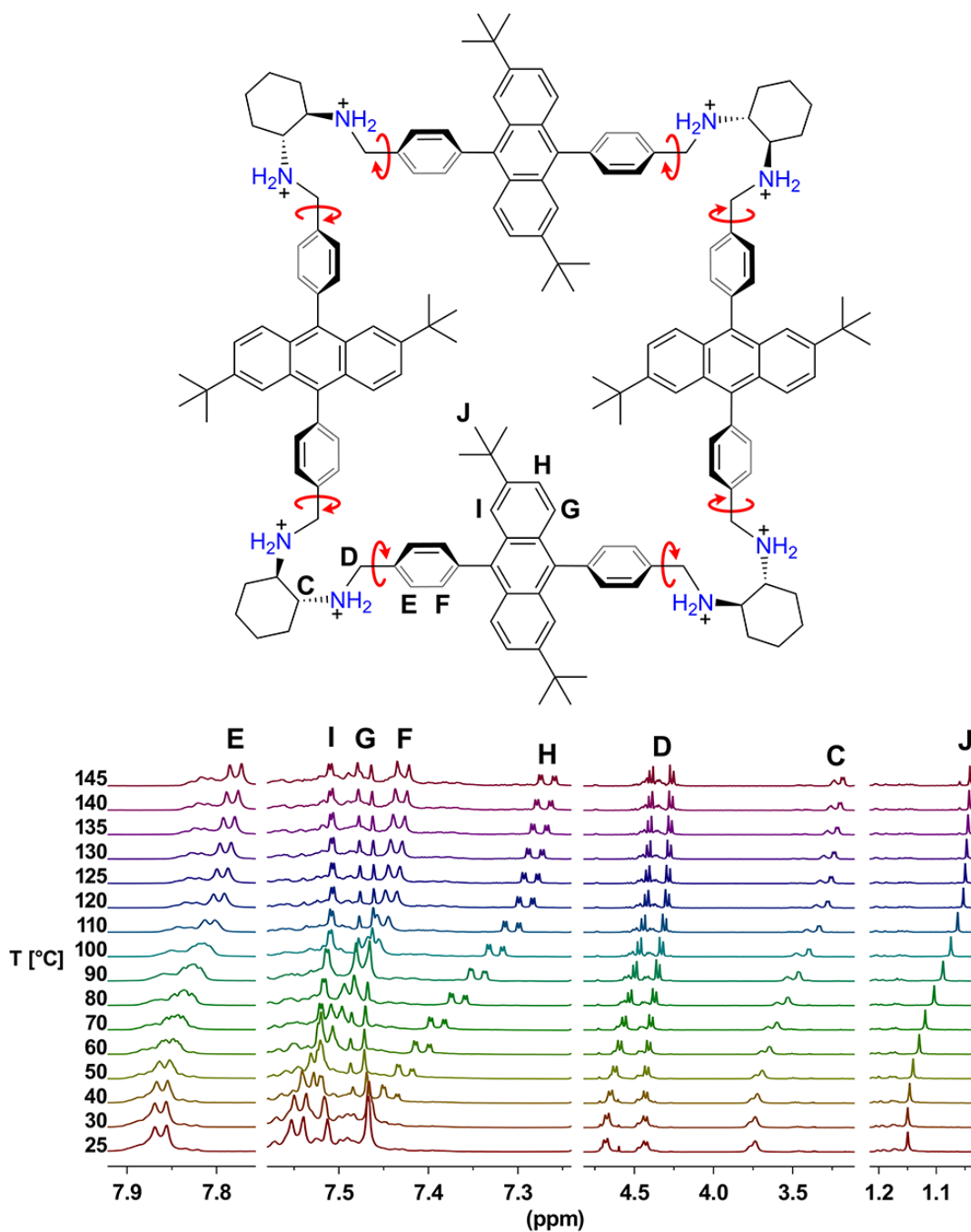
Grupy metylowe przyłączone do atomów azotu, usytuowanych w narożach struktury kwadratowej, wprowadziły dodatkową zawadę steryczną i w konsekwencji spowodowały nieznaczne powiększenie luki makrocykla oraz większe usztywnienie struktury. Wymodelowana struktura makrocykla **157** została pokazana na **Rysunku 60**, jej cechą charakterystyczną jest naprzemienne, góra-dół, ułożenie grup metylowych. Parametry strukturalne zbliżone do **157** wykazuje również oktaprotonowany makrocykl **156**×**8H<sup>+</sup>**.



**Rysunek 60:** Wymodelowana metodą PM6 struktura makrocykla **157**: a) widok z góry; b) rzut wzdłuż płaszczyzny pierścienia makrocykla. Dla przejrzystości atomy węgla grup *tert*-butylowych oznaczono kolorem czerwonym. Zielonymi strzałkami zaznaczono odległości międzyatomowe charakteryzujące makrocykl **157**.

### 13.8. Temperaturowe pomiary NMR makrocykla $156 \times 8H^+$

Zrejestrowane widma  $^1H$  NMR protonowanego makrocykla  $156 \times 8H^+$  pokazują duże zmiany wraz ze wzrostem temperatury. Na **Rysunku 61** przedstawiona jest struktura  $156 \times 8H^+$  z oznaczeniem odpowiednich atomów wodoru oraz seria temperaturowo-zależnych widm  $^1H$  NMR zarejestrowanych w  $DMSO-d_6$  z dodatkiem TFA.



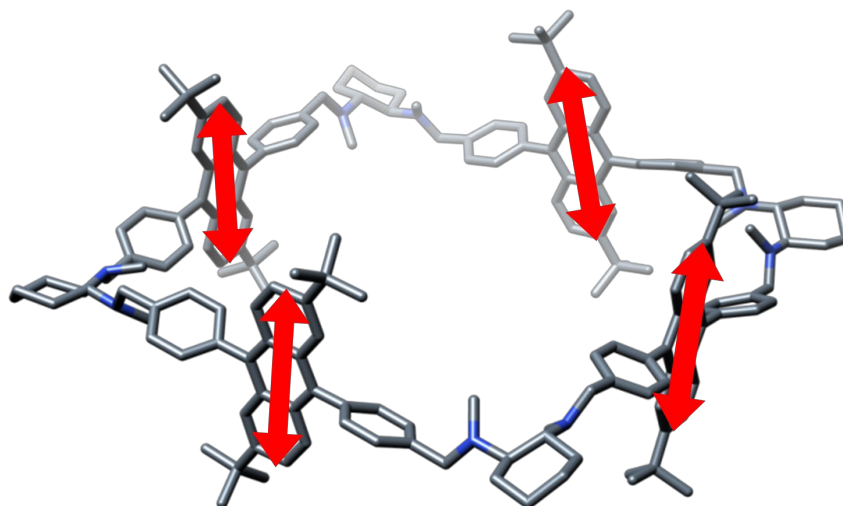
**Rysunek 61:** Temperaturowo-zależne widma  $^1H$  NMR protonowanego makrocykla  $156 \times 8H^+$  ( $DMSO-d_6$ , 600 MHz). Zakres alifatyczny przeskalowano dla lepszej widoczności.

Uwagę zwraca sygnał pochodzący od protonów **H**, znajdujących się w sąsiedztwie grupy *tert*-butylowej. Po podniesieniu temperatury o 100 K, wartość przesunięcia chemicznego tego sygnału ulega zmianie o 0,2 ppm. Sygnał pochodzący od protonów **J** grup *tert*-butylowych ulega przesunięciu o 0,1 ppm. Zmiany obserwowane na widmach sugerują, że fragmenty antracenowe rotują lub oscylują, a atomy wodoru **H** i **J** zbliżają się do siebie we wnętrzu luki makrocykla, co powoduje zmiany ich przesunięć chemicznych. Większą zmianę położenia sygnału **H**, w porównaniu do sygnału **J**, można obrazowo wytłumaczyć tym, że w trakcie mijania się omawianych fragmentów, te pierwsze prawdopodobnie oddziałują na część z protonów grup *tert*-butylowych, co prowadzi do statystycznie mniejszego przesunięcia sygnału tych ostatnich. Wzrost temperatury pomiaru nie powoduje znaczących zmian przesunięć chemicznych sygnałów **G**. Ta obserwacja potwierdza, że pełna rotacja fragmentów wokół wiązania fenyl-antracen nie jest możliwa bądź następuje w bardzo małym stopniu.

Dużą zmianę przesunięć chemicznych można zaobserwować dla sygnałów pochodzących od protonów metylenowych **D** oraz od protonów metinowych **C**. W przypadku tych ostatnich zmiana przesunięć chemicznych jest największa i wynosi ponad 0,5 ppm. Sugeruje to, że rotacji ulega cały bok pierścienia makrocyklicznego, co w konsekwencji powoduje wspomniane wcześniej bliskie usytuowanie atomów wodoru mijających się we wnętrzu luki makrocykla.

### 13.9. Temperaturowe pomiary ECD makrocykla **157**

Temperaturowo-zależne widma ECD mogą dostarczyć, komplementarnych do NMR, danych dotyczących dynamiki strukturalnej makrocykla, zwłaszcza tej związanej z rotacją fragmentów antracenowych lub całych fragmentów łącznikowych. W badaniach wykorzystano protonowany makrocykl **157**×**8H**<sup>+</sup>, a pomiary wykonano w DMSO przy użyciu przystawki z ogniwem Peltiera stabilizującej temperaturę. Obecność chromoforów antracenowych jest czynnikiem znacząco ułatwiającym analizę widm ECD, zwłaszcza bazując na teorii oddziaływań ekscytonowych. Na **Rysunku 62** przedstawiono strukturę **157** z zaznaczonymi na czerwono dipolami przejść elektronowych. Te przejścia elektronowe występują w zakresie związanym z maksimum absorpcji UV oraz są odpowiedzialne za efekty Cottona obserwowane na widmach ECD, w zakresie 290-260 nm.

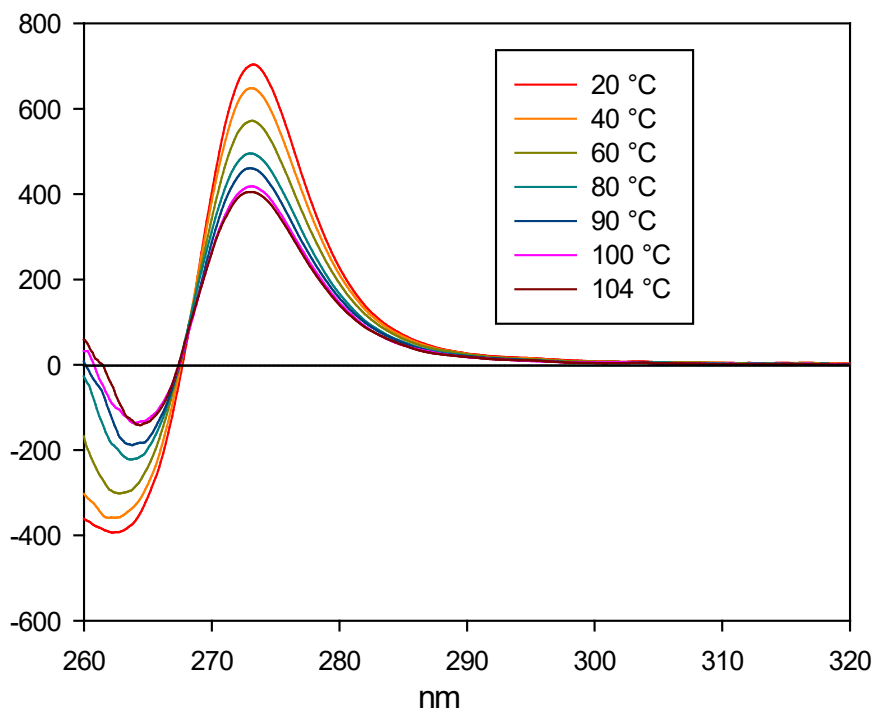


**Rysunek 62:** Struktura **157** z zaznaczonymi wektorami przejść elektronowych.

Mimo znacznej odległości pomiędzy oddziałującymi chromoforami (21 Å), widmo ECD zarejestrowane w temperaturze 20 °C pokazuje dużą amplitudę efektów Cottona, wynoszącą ponad 1000. Zgodnie z oczekiwaniami, w trakcie ogrzewania amplitudy efektów Cottona maleją, by osiągnąć wartość dwukrotnie mniejszą w temperaturze 100 °C (**Rysunek 63**). Ponieważ ekscytonowy efekt Cottona zależy ściśle od wzajemnego usytuowania chromoforów, zmniejszenie amplitudy pod wpływem wzrostu temperatury można tłumaczyć większą swobodą rotacji fragmentów difenylantracenowych.

W przypadku częściowego oscylowania bądź całkowitej rotacji, wzajemne położenie chromoforów staje się losowe i intensywność efektu Cottona ulega zmniejszeniu.

Po ochłodzeniu próbki do 20 °C uzyskano ponownie widmo ECD o takiej samej amplitudzie jak wyjściowe, co świadczy o tym, że w warunkach pomiaru badany makrocykl nie uległ degradacji, a obserwowane zmiany są rezultatem zwiększenia dynamiki konformacyjnej.



**Rysunek 63: Temperaturowo-zależne widma CD makrocykla 157 zarejestrowane w DMSO z dodatkiem TFA.**

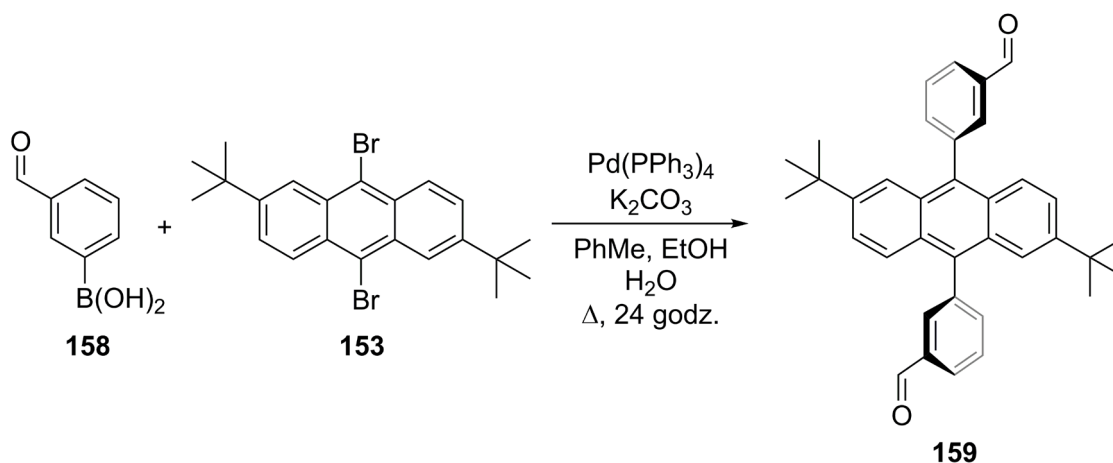
Część przedstawionych w powyższym rozdziale badań była podstawą publikacji w czasopiśmie *Chem. Commun.*<sup>79</sup>

## 14. Makrocykle na bazie *meta*- dialdehydu **159** z fragmentem 2,6-di-*tert*-butyloantracenyowym

W dotychczas rozważanych przypadkach syntez związków makrocyklicznych wyjściowe dialdehydy miały budowę liniową, tj. kąt pomiędzy grupami formylowymi wynosił 180°. Przedstawiony w poprzednim rozdziale dialdehyd **154**, zawierający w strukturze grupy *tert*-butylowe, w wyniku kondensacji z DACHem prowadzonej w *p*-ksylenie dawał jako produkt wyłącznie makrocykl typu [4+4]. Zmiana położenia grup formylowych względem fragmentu antracenyowego na pozycje *meta* może prowadzić do zwiększenia swobody konformacyjnej otrzymywanych makrocykli. Analiza produktów cyklokondensacji *meta*-dialdehydu z DACHem powinna dodatkowo pomóc w wyjaśnieniu templatowego działania *p*-ksylenu w przedstawionych wcześniej badaniach.

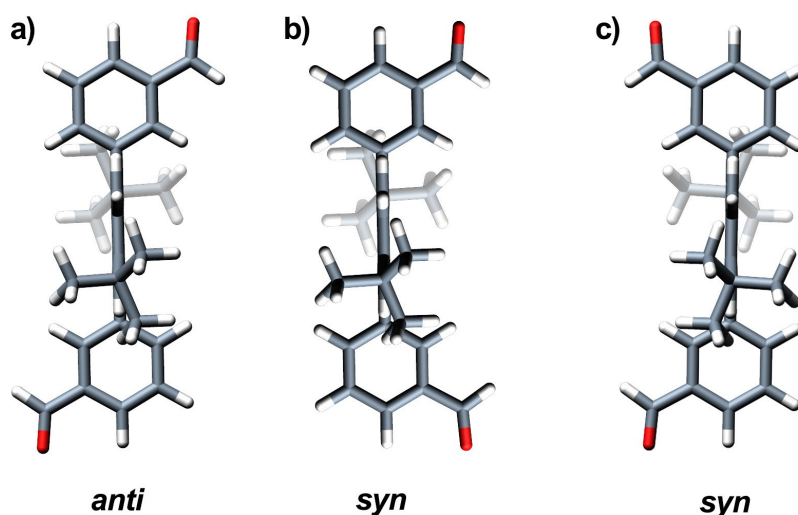
### 14.1. Dialdehyd **159** z grupami formylowymi w pozycjach *meta*

Celem zbadania wpływu struktury dialdehydu, a dokładniej położenia grup formylowych, na produkty i efektywność cyklokondensacji, otrzymałem dialdehyd **159** (Schemat 60) będący izomerem związku **154** i charakteryzujący się nieliniowym położeniem grup formylowych. Syntezę przeprowadziłem w warunkach opracowanych dla otrzymywania dialdehydu **154**.



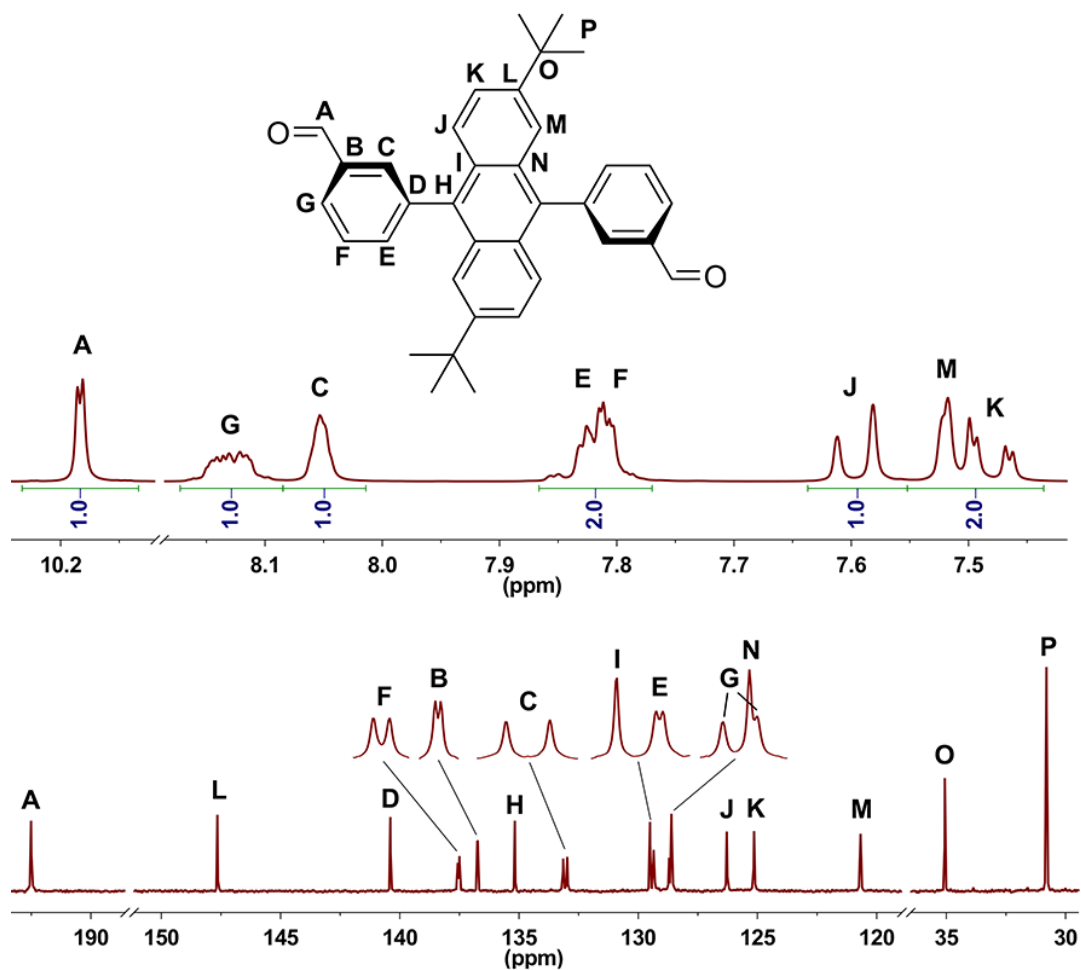
Schemat 60: Synteza dialdehydu **159**.

Podobnie jak jego „liniowy” odpowiednik, dialdehyd **159** charakteryzuje się zahamowaną rotacją wiązań pojedynczych łączących pierścienie fenyłowe z fragmentem antracenowym. Jest to spowodowane znacznym zbliżeniem się do siebie atomów wodoru tych pierścieni podczas obrotu. Najbardziej korzystną energetycznie konformacją jest ta o wzajemnie prostopadłym ułożeniu sąsiadujących fragmentów aromatycznych. Zaburzenie symetrii spowodowane wprowadzeniem podstawników w pozycjach 3 pierścieni fenyłowych powoduje, że **159** może przybierać dwie rozróżnialne stabilne konformacje, co zostało potwierdzone wynikami pomiarów NMR. W konformacji *anti* (**Rysunek 64a**) dialdehyd charakteryzuje się symetrią  $C_i$ , natomiast w konformacji *syn* (**Rysunek 64bc**) może występować w postaci dwóch enancjomerycznych atropoizomerów ( $C_2$ ).



**Rysunek 64: Konformery dialdehydu 159 wymodelowane metodą PM6.**

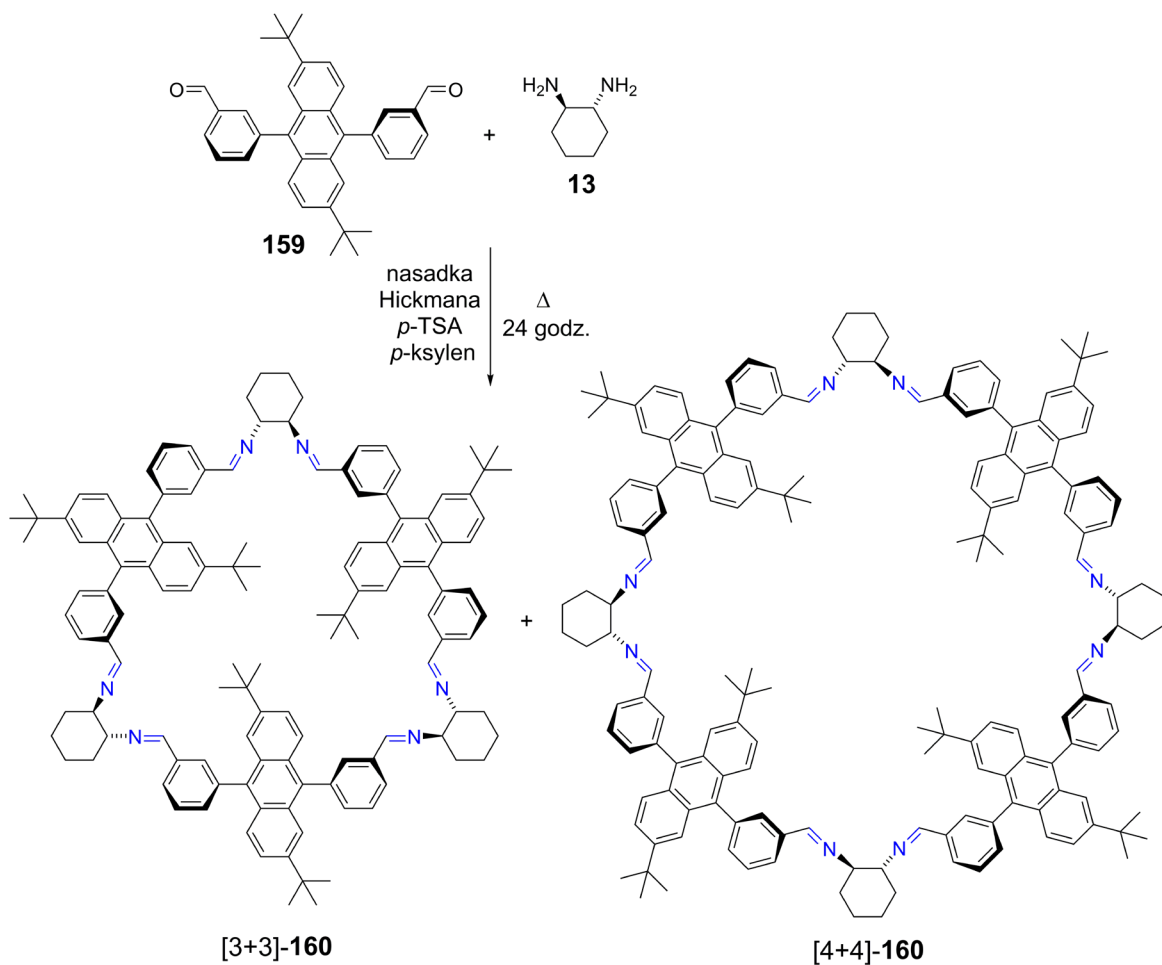
Na widmie  $^1\text{H}$  NMR dialdehydu **159** widoczne są dobrze rozseparowane sygnały protonów antracenowych, jednak sygnały protonów fenyłowych ulegają nieznacznemu podwojeniu i nałożeniu. Na widmie  $^{13}\text{C}$  NMR dialdehydu **159** można zauważyć pięć grup podwojonych sygnałów (**Rysunek 65: B, C, E, F i G**). Analiza widma HSQC wskazuje, że pochodzą one od atomów węgla pierścieni fenyłowych, co potwierdza występowanie dialdehydu w postaci dwóch rotamerów: *syn* oraz *anti*. Również na widmie  $^1\text{H}$  NMR sygnały pochodzące od protonów pierścieni fenyłowych jak i grup aldehydowych ulegają podwojeniu, co dodatkowo potwierdza obecność dwóch konformerów **159** o stosunku molowym zbliżonym do 1:1.



Rysunek 65: Fragmenty widm  $^1\text{H}$  NMR (góra) i  $^{13}\text{C}$  NMR (dół) dialdehydu **159**.

## 14.2. Reakcja makrocyklizacji **159** i DACHu

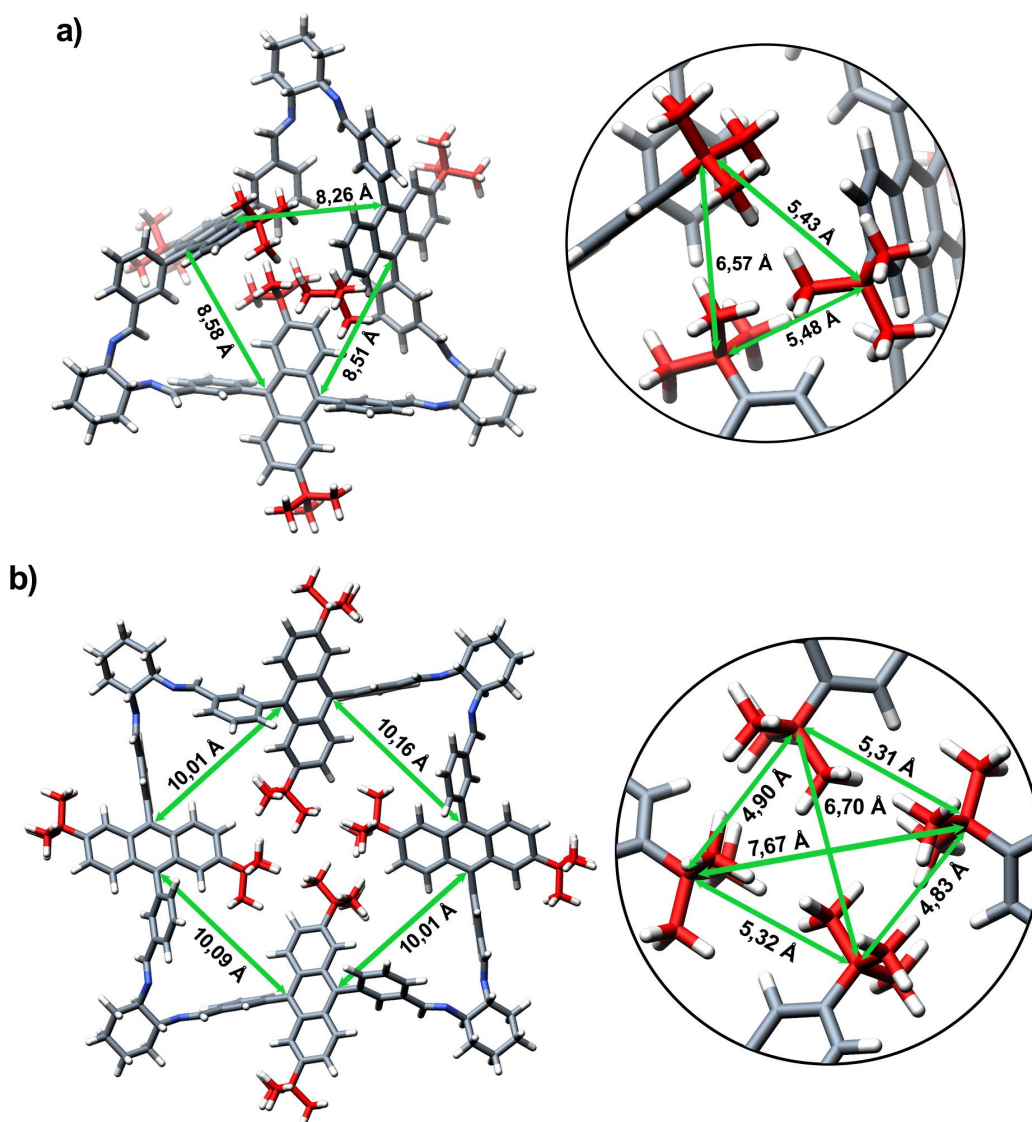
W przypadku reakcji cyklokondensacji DACHu z dialdehydem **154**, powstawały makrocykle [3+3]-**155** oraz [4+4]-**155** w proporcji zależnej od warunków reakcji. Możliwe jednak było selektywne otrzymanie produktu o stechiometrii [4+4] w wyniku ogrzewania mieszaniny obu makrocykli w *p*-ksylenie, co zostać może przypisane swoistemu efektowi templatowemu cząsteczek rozpuszczalnika. Dlatego *p*-ksylen, jako rozpuszczalnik, wydawał się naturalnym wyborem dla makrocyklizacji pomiędzy **159** i DACHem (Schemat 61). W tym przypadku *p*-ksylen jednak nie powodował selektywnego tworzenia się produktu typu [4+4] ze względu na nieco odmienną strukturę możliwych do utworzenia makrocykli **160** oraz prawdopodobnie występowanie mniejszej swobody konformacyjnej tych związków.



**Schemat 61: Synteza makrocykli [3+3]-160 oraz [4+4]-160.**

W wyniku reakcji kondensacji pomiędzy dialdehydem **159** i DACHem powstała mieszanina produktów cyklicznych z sumaryczną wydajnością ponad 97%, ustaloną na podstawie widma  $^1\text{H NMR}$ . Spektrometria mas potwierdziła powstawanie produktów o kształcie trójkąta oraz kwadratu (charakteryzujących się masami molowymi 1730,5 oraz 2307,3  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ), odpowiednio, w wyniku reakcji kondensacji [3+3] oraz [4+4].

Rezultaty reakcji prowadzonych w innych rozpuszczalnikach i w różnych temperaturach były zbliżone. Wyniki obliczeń teoretycznych (PM6) struktur konformerów makrocykli [3+3] i [4+4] wykazały, że najlepsze dopasowanie zapewniają konformery *anti* łącznika aromatycznego dialdehydu **159**. Wobec praktycznie ilościowej wydajności reakcji można wnioskować, że w czasie ogrzewania mieszaniny reakcyjnej następuje selektywne dopasowanie konformacji dialdehydu do diaminy, co prowadzi do utworzenia trwałych makrocykli. Na **Rysunku 66** przedstawiono wymodelowane metodą PM6 struktury makrocykli [3+3]-**160** oraz [4+4]-**160** o najniższej energii.



**Rysunek 66: Struktury makrocycli: a) [3+3]-160; b) [4+4]-160. Dla przejrzystości atomy węgla grup *tert*-butylowych oznaczono kolorem czerwonym. Zielonymi strzałkami zaznaczono odległości międzyatomowe charakteryzujące makrocycle 160.**

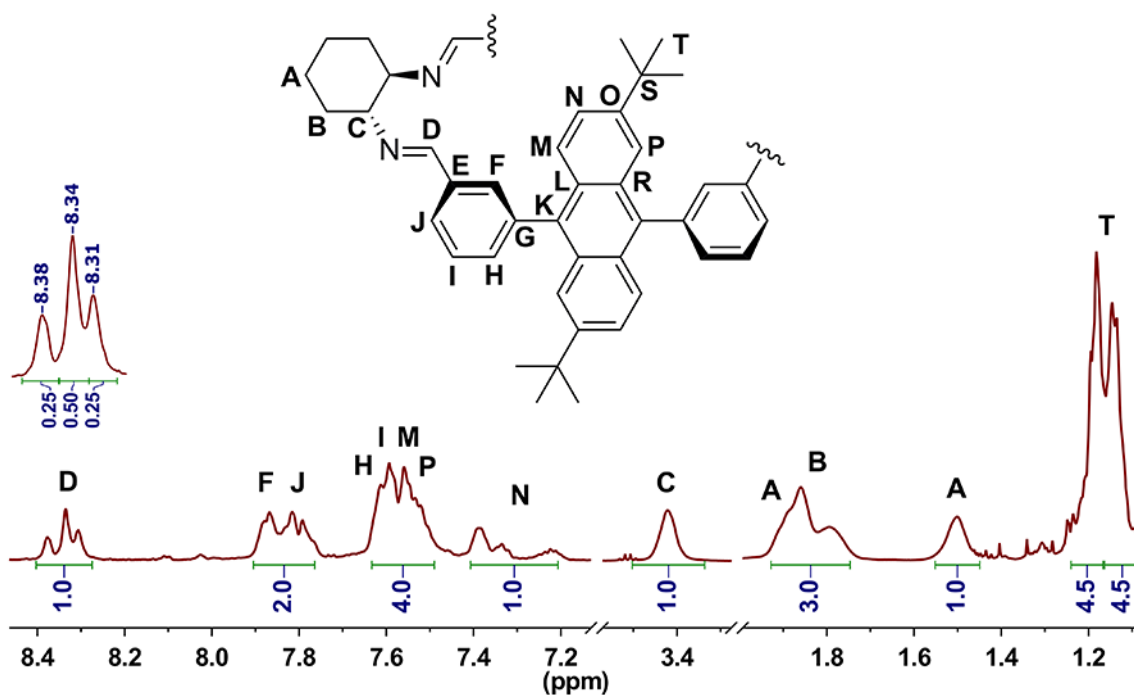
Struktura makrocycla [3+3]-160 charakteryzuje się ułożeniem wewnętrznych grup *tert*-butylowych jedna nad drugą, świadczy to o znacznej zawadzie sterycznej w luce makrocycla, która jest kompensowana dzięki względnie trwałemu i dopasowanemu do struktury substratów kształtowi pierścienia trójkątnego.

Z kolei w przypadku makrocycla o strukturze kwadratu [4+4]-160, wewnętrzne grupy *tert*-butylowe są od siebie bardziej oddalone niż w produkcie [3+3]-160 (Rysunek 66). W strukturze makrocycla [4+4]-160 mogą występować pewne naprężenia boków pierścienia makrocyclicznego, jednakże dzięki możliwości konformacyjnego dopasowania fragmentów pochodzących od dialdehydu są one mniejsze niż w przypadku makrocycla [4+4]-155.

### 14.3. Analiza spektroskopowa mieszaniny makrocykli **160**

Na **Rysunku 67** zamieściłem fragment struktury **160** oraz widmo  $^1\text{H}$  NMR z przypisanymi sygnałami. Podczas analizy widma uwagę przykuwa różnicowanie sygnałów pochodzących od protonów grup *tert*-butylowych **T**, które występują jako dwie grupy sygnałów różniących się przesunięciem chemicznym o około 0,04 ppm. W zakresie aromatycznym największe różnicowanie obserwuje się dla sygnału **N** (7,2-7,4 ppm), pochodzącego od protonów aromatycznych w sąsiedztwie grupy *tert*-butylowej, który występuje jako trzy piki o względnych intensywnościach około 2:1:1.

Potwierdza to przede wszystkim ograniczoną rotację fragmentów antracenowych oraz bliskie usytuowanie grup *tert*-butylowych wewnątrz pierścienia makrocyklicznego. To powoduje różnicę w przesunięciu chemicznym względem grup znajdujących się po zewnętrznej stronie pierścienia makrocyklicznego. Dla porównania, te same atomy wodoru w przypadku makrocykli **155** nie ulegały różnicowaniu, co wskazuje na bardziej słożoną strukturę dla makrocykli powstałych z *meta* podstawionych dialdehydów, takich, jak **159**.



**Rysunek 67:** Widmo  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , 600 MHz) surowej mieszaniny poreakcyjnej, powstającej w wyniku kondensacji **159** i DACHu (Schemat 61).

Kolejną istotną różnicą względem makrocykli **155** jest występowanie trzech sygnałów iminowych **D** dla makrocykli **160** zamiast dwóch, co prowadzi do wniosku, że jeden z makrocykli **160** występuje prawdopodobnie w postaci mieszaniny rotamerów lub struktury o zaburzonej symetrii. Stosunek integracji sygnałów iminowych wynosi w przybliżeniu 1:2:1, co może wskazywać na obecność dwóch makrocykli w zbliżonym stosunku molowym.

Z kolei sygnał **C**, pochodzący od protonów metinowych, występuje jako singlet co może wskazywać na brak istotnych różnic strukturalnych makrocykli [3+3] oraz [4+4] w obrębie pierścieni cykloheksanowych. Spektrometria mas nie wykazała obecności w mieszaninie poreakcyjnej produktów makrocyklizacji innych niż [3+3] oraz [4+4], co wyklucza pochodzenie trzeciego sygnału od innej formy makrocyklicznej.

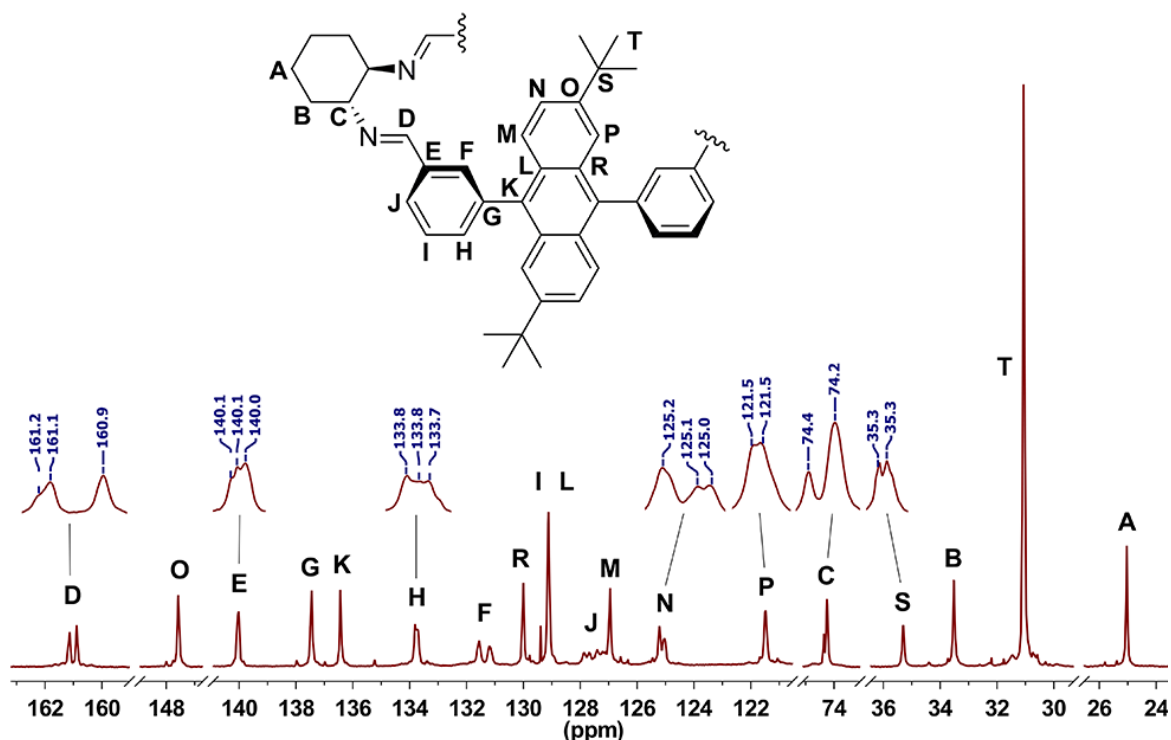
#### 14.3.1. Analiza widma $^{13}\text{C}$ NMR makrocykli **160**

Widmo  $^{13}\text{C}$  NMR mieszaniny makrocykli [3+3]-**160** oraz [4+4]-**160** (**Rysunek 68**) zmierzono z długim czasem akwizycji, wynoszącym 17 godzin, co pozwoliło na dokładną interpretację sygnałów.

Analizując piki pochodzące od fragmentów narożnych można wnioskować o liczbie oraz symetrii makrocykli. W zakresie typowym dla iminowych ( $\text{CH}=\text{N}$ ) atomów węgla znalazłem dwa piki **D**, całkowicie odseparowane o 0,25 ppm. Duży odstęp między pikami świadczy o znaczącej różnicy strukturalnej fragmentu iminowego w produktach reakcji. Ta obserwacja potwierdza również otrzymanie mieszaniny produktów kondensacji [3+3] oraz [4+4]. Stosunek ich pól powierzchni wynosi około 1:1, co może mieć przełożenie na skład mieszaniny zbliżony do równomolowego. Pik przy 161,19 ppm ulega nieznacznej deformacji, co sugeruje, że jeden z makrocykli ulega odkształceniu bądź występuje w postaci więcej niż jednego trwałego konformeru.

Rejon sygnałów pochodzących od metinowych ( $\text{C}^*\text{HN}$ ) atomów węgla **C** pokazuje dwa piki odseparowane o 0,11 ppm, których stosunek pól powierzchni wynosi w przybliżeniu 1:3,5. Nieznaczne rozseparowanie tych pików świadczy o niewielkiej różnicy strukturalnej fragmentów cykloheksanowych obu makrocykli.

Na widmie węglowym **160** można również zaobserwować rozdwojenie sygnału **S** pochodzącego od czwartorzędowych atomów węgla grup *tert*-butylowych, co potwierdza różnicowanie tych grup na znajdujące się wewnątrz oraz na zewnątrz pierścienia makrocyklicznego.



Rysunek 68: Widmo  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , 600 MHz) mieszaniny poreakcyjnej 160 z powiększeniami kluczowych sygnałów ulegających rozszczepieniu.

Wśród sygnałów pochodzących od aromatycznych atomów węgla widoczne jest wiele nieznacznie rozseparowanych pików. Zauważalnemu różnicowaniu ulega sygnał N, który jest widoczny jako trzy piki.

Sygnały F oraz J, pochodzące od fenylowych atomów węgla w sąsiedztwie wiązania iminowego, ulegają całkowitemu rozseparowaniu na odpowiednio, dwa oraz cztery piki. Owa sytuacja nie miała miejsca w przypadku wyjściowego dialdehydu, po czym można wnioskować, że jest to związane raczej z nierównocenną konformacją pierścieni fenylowych, niż obecnością rotamerów w strukturach makrocykli.

#### 14.3.2. Wnioski dotyczące zahamowanej rotacji łączników aromatycznych

Widma  $^1\text{H}$  NMR zarejestrowane w obniżonej temperaturze (do  $-39\text{ }^\circ\text{C}$ ) są w zasadzie identyczne z tymi mierzonymi w temperaturze zbliżonej do pokojowej ( $25\text{ }^\circ\text{C}$ ). Potwierdza to oczekiwaną całkowicie zahamowaną rotację fragmentów antracenowych już w temperaturze pokojowej. Brak jakiegokolwiek dodatkowego usztywnienia struktury na skutek ograniczenia rotacji w niższych temperaturach świadczy o tym, że wewnętrzne grupy *tert*-butylowe są niemalże zaklinowane w luce obu makrocykli.

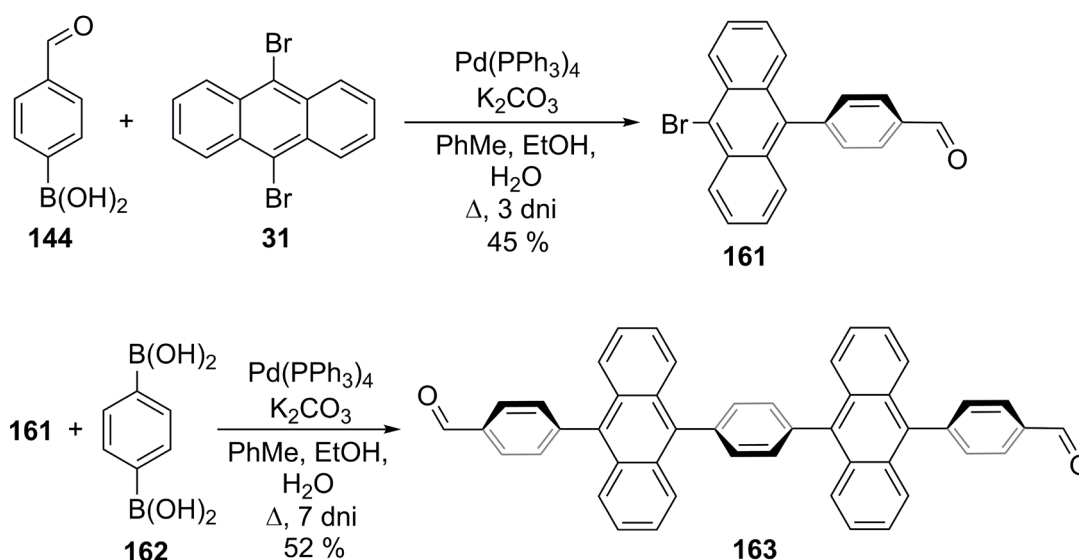
Opisane powyżej rozszczepienia sygnałów na widmie protonowym jak i węglowym są dość nietypowe w porównaniu z wcześniej opisanymi makrocyklami na bazie DACHu i zatłoczonych dialdehydów. Analiza widm NMR potwierdza obecność dwóch makrocykli oraz deformację jednego z nich. Obliczenia teoretyczne wskazują, że odkształceniu ulega prawdopodobnie produkt reakcji [3+3]. Ponadto oba makrocykle, zgodnie z oczekiwaniami wykazują zahamowaną rotację fragmentów antracenowych oraz bardzo sztywną strukturę o ograniczonej swobodzie konformacyjnej, zarówno pierścienia makrocyklicznego, jak i fragmentów aromatycznych.

## 15. Makrocykle na bazie liniowych dialdehydów zbudowanych z pięciu fragmentów aromatycznych

Wyniki badań opisane w poprzednich podrozdziałach dyskusji wskazują, jak warunki prowadzenia reakcji makrocyklizacji oraz struktury dialdehydów wpływają na tworzenie się makrocykli o określonym kształcie. W celu weryfikacji wyciągniętych wcześniej wniosków oraz otrzymania związków makrocyklicznych o jeszcze większym pierścieniu, postanowiłem otrzymać dialdehydy zawierające w strukturze pięć liniowo połączonych fragmentów aromatycznych, a następnie poddać je reakcji cyklokondensacji z DACH-em.

### 15.1. Synteza i charakterystyka dialdehydu **163**

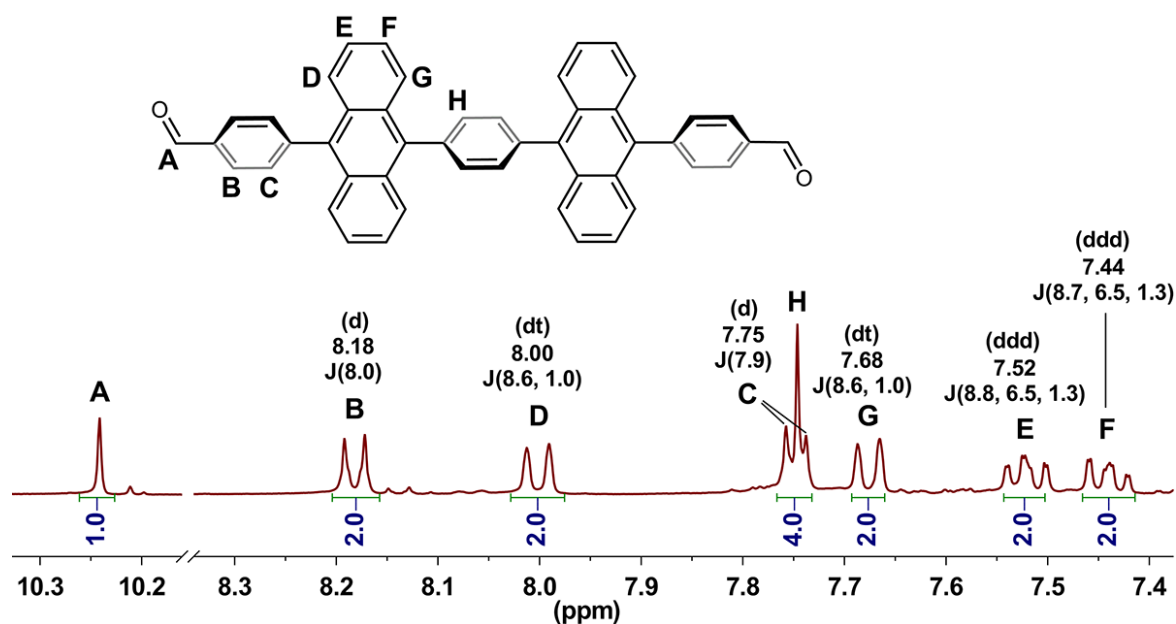
Na **Schemacie 62** przedstawiłem reakcje prowadzące do otrzymania dialdehydu **163**.



**Schemat 62: Dwuetapowa synteza dialdehydu 163.**

Pierwszy etap to synteza w reakcji Suzukiego monobromku **161**. Zastosowałem czterokrotny nadmiar **31** dla zapewnienia większej wydajności reakcji podstawienia tylko jednego atomu bromu. Otrzymany monoaldehyd **161** dość łatwo ulegał reakcji debromowania w warunkach kwaśnych, dlatego operacje jego oczyszczania były prowadzone w możliwie obojętnych warunkach. Następny etap polegający na reakcji Suzukiego monoaldehydu **161** z kwasem benzeno-1,4-diboronowym (**162**) prowadziłem przez siedem dni.

Jest to czas znacznie dłuższy w porównaniu z podobnymi preparatykami opisanymi w literaturze, co miało na celu zapewnienie jak największego stopnia konwersji substratów. Dialdehyd **163** otrzymałem z wydajnością wynoszącą 52%. Ponieważ **163**, podobnie jak dialdehyd **145** może łatwo ulegać reakcjom fotochemicznym z tlenem atmosferycznym, dalsze etapy badań były wykonywane bez dostępu światła. Na **Rysunku 69** przedstawiłem widmo  $^1\text{H}$  NMR dialdehydu **163** z przypisanymi sygnałami oraz dane do zaobserwowanych multipletów.

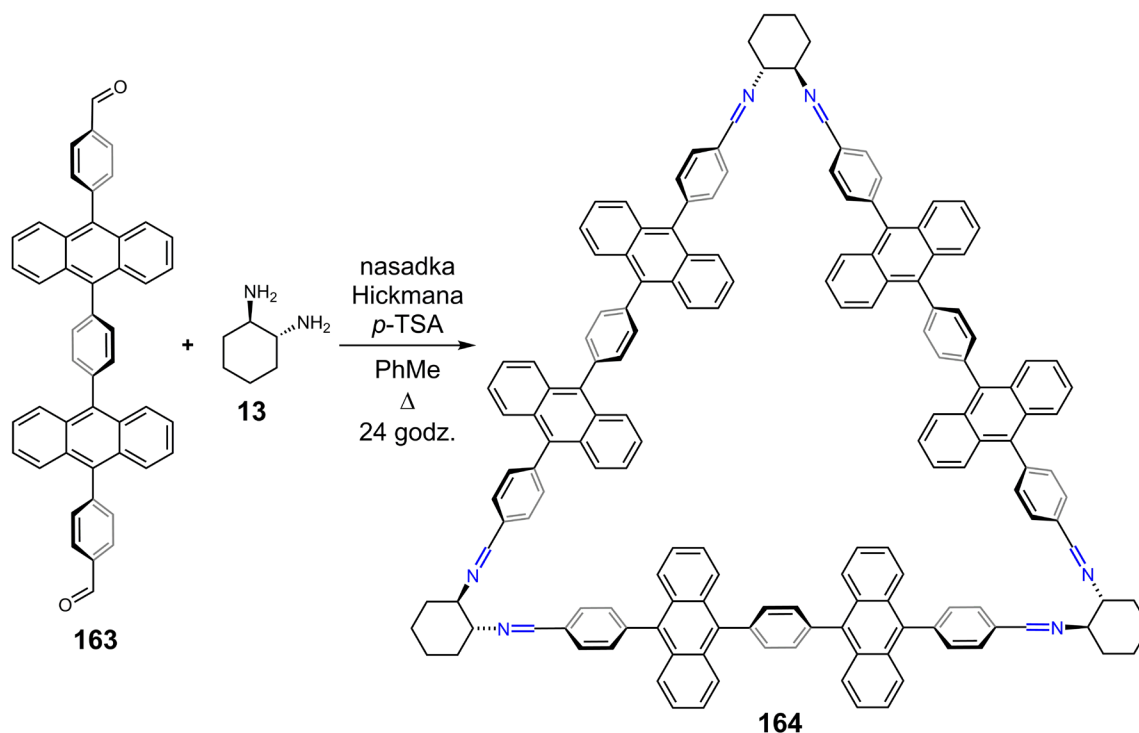


**Rysunek 69:** Fragment widma  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) dialdehydu **163**. Nad wybranymi sygnałami podano wartości przesunięcia chemicznego (ppm) i stałych sprzężeń (Hz).

Przypisanie sygnałów do odpowiednich atomów wodoru było możliwe na podstawie analizy integracji, przesunięć chemicznych, multipletowości oraz stałych sprzężeń odpowiednich multipletów. Przedstawione sygnały będą pomocne przy analizie bardziej złożonych związków przedstawionych w dalszej części tej dyskusji.

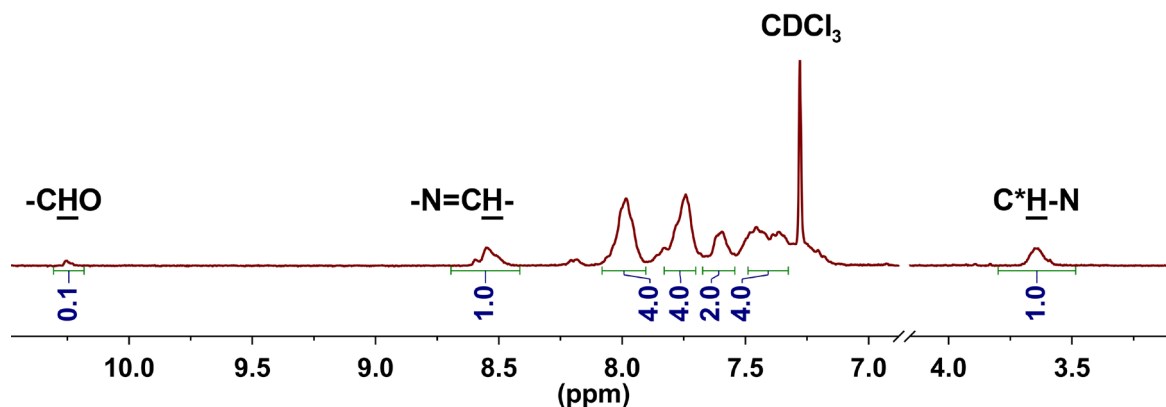
## 15.2. Reakcja kondensacji dialdehydu **163** i DACHu

Reakcję makrocyklizacji przeprowadziłem ogrzewając pod chłodnicą zwrotną substraty **163** i **13** w toluenie przez jedną dobę, stosując katalityczną ilość kwasu *p*-toluenosulfonowego oraz nasadkę Hickmana (Schemat 63).



Schemat 63: Makrocyklizacja dialdehydu **163** z DACHem.

Reakcję tę wykonałem również w chloroformie, mieszając substraty w temperaturze pokojowej przez kilka dni. Rezultaty obu reakcji były zbliżone, dla każdej z nich obserwowałem utworzeniem produktu makrocyklicznego **164**. Konwersja wynosiła ponad 90%, co ustaliłem na podstawie względnej integracji sygnałów iminowych i aldehydowych. Na **Rysunku 70** zamieściłem fragment widma  $^1\text{H}$  NMR surowej mieszaniny poreakcyjnej uzyskanej po mieszanii substratów w chloroformie. Dokładna interpretacja multipletów nie jest możliwa ze względu na niską jakość widma, związaną prawdopodobnie z gorszą rozpuszczalnością **164** w porównaniu do makrocykla **147**.



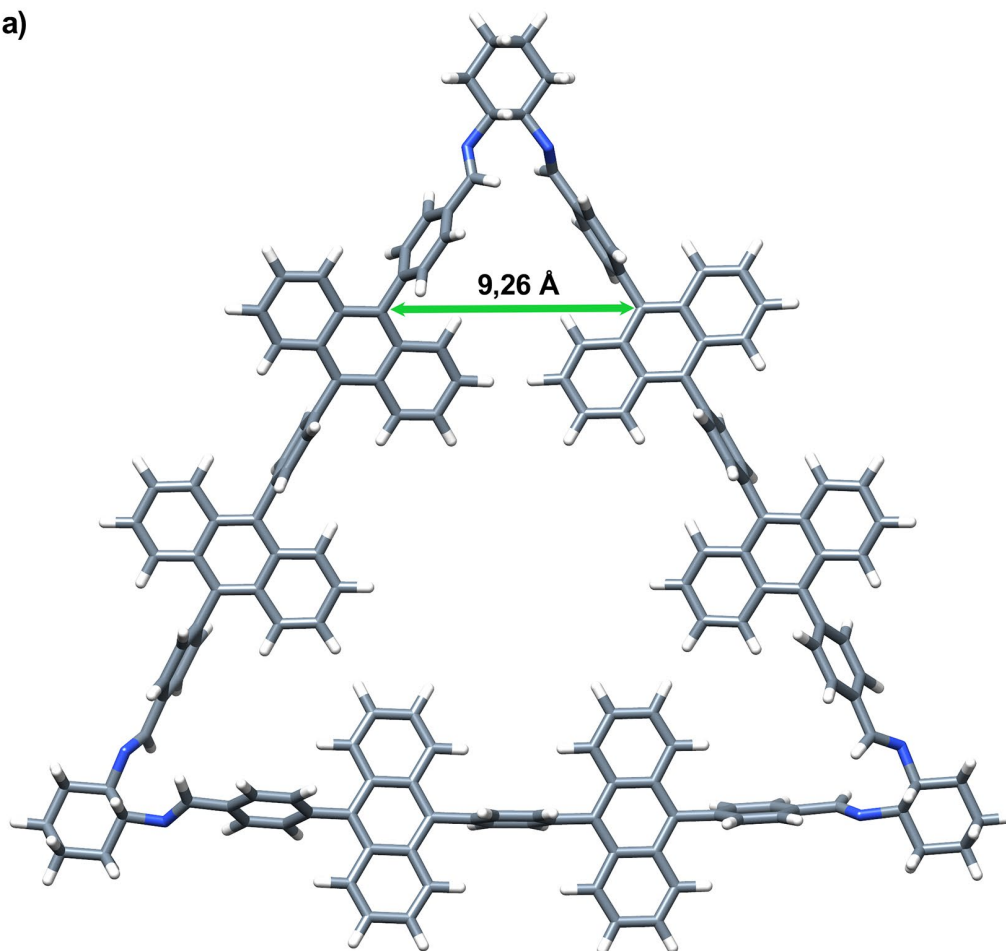
Rysunek 70: Fragment widma  $^1\text{H}$  NMR makrocykla 164.

### 15.3. Wymodelowana struktura makrocykla 164

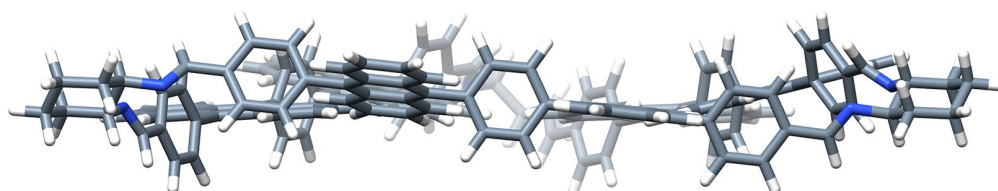
W związku z dużą liczbą płaskich fragmentów aromatycznych w każdym z łączników i ich częściowo zahamowaną rotacją względem siebie, a także interakcjami pomiędzy łącznikami wewnątrz pierścienia makrocyklicznego, dokładna struktura makrocykla 164 była trudna do określenia. W celu poznania preferencji strukturalnych makrocykla 164 optymalizowałem jego strukturę za pomocą metod semi-empirycznych. Na **Rysunku 71** przedstawiłem wymodelowaną metodą PM6 strukturę makrocykla 164, charakteryzującą się najniższą energią.

Wymodelowana struktura wykazuje pewne podobieństwo do struktury makrocykla 147, w której fragmenty antracenowe sąsiadnych łączników znajdują się w bliskiej odległości względem siebie. Pięć segmentów aromatycznych, tworzących bok pierścienia makrocyklicznego, może niwelować naprężenia steryczne pomiędzy „wewnętrznymi” fragmentami antracenów poprzez nieznaczną deformację większej liczby kątów walencyjnych. Deformacje polegają na odkształceniu wiązań między fragmentami aromatycznymi, które powodują z kolei powiększenie wnętrza luki makrocykla. Na widmie  $^1\text{H}$  NMR sygnały pochodzące od iminowych oraz metinowych protonów ulegają nieznacznemu rozseparowaniu, co może wskazywać na deformację jednego lub więcej wiązań iminowych, połączonych z obniżeniem symetrii, tak jak to miało miejsce w przypadku makrocykla 147.

a)



b)

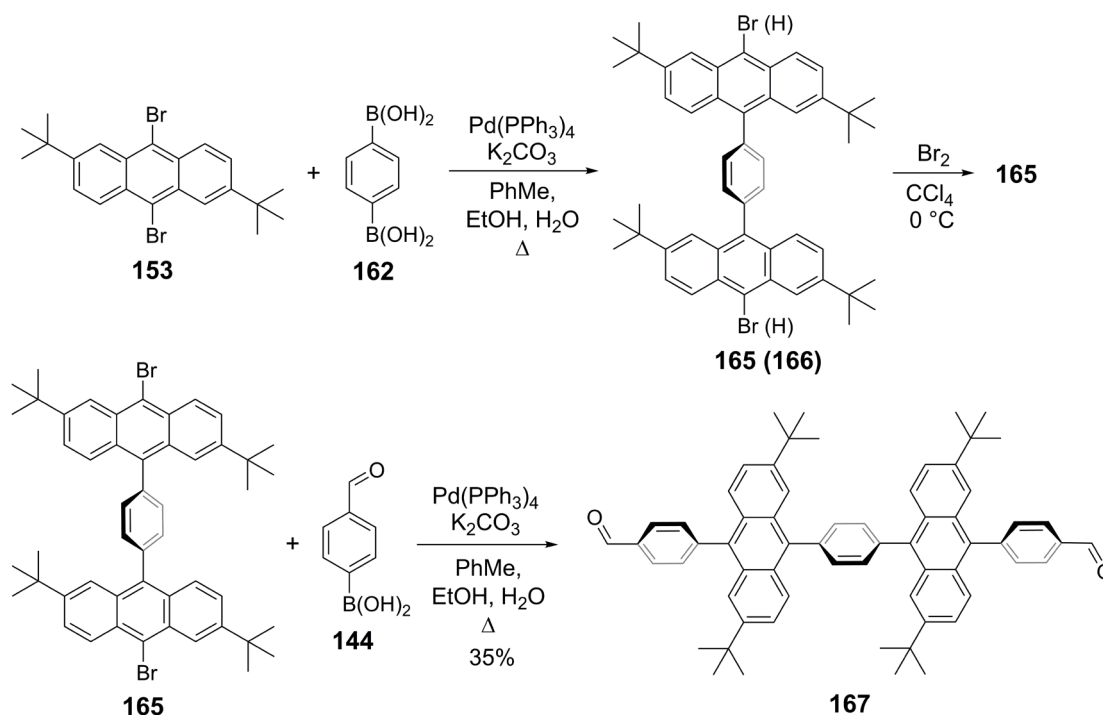


**Rysunek 71: Wymodelowana metodą PM6 struktura makrocykla 164 o najniższej energii, w rzucie: a) prostopadłym oraz b) równoległym względem średniej płaszczyzny pierścienia makrocykla.**

## 15.4. Synteza dialdehydu 167

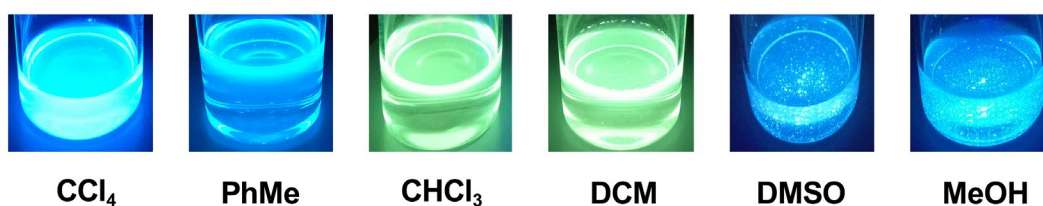
Bazując na rezultatach przedstawionych we wcześniejszej części dyskusji, postanowiłem sprawdzić jaki wpływ na rodzaj tworzonego produktu makrocyklicznego będzie miało wprowadzenie grup *tert*-butylowych w pozycjach 2,6 fragmentów antracenowych dialdehydu 163.

W celu otrzymania liniowego dialdehydu 167, złożonego z pięciu segmentów aromatycznych (w tym dwóch 2,6-di-*tert*-butyloantrecenowych), wykonałem kilkietapową syntezę przedstawioną na **Schemacie 64**. Pierwszy etap syntez przeprowadziłem stosując trzykrotny nadmiar dibromku 153 w celu zmniejszenia możliwości tworzenia produktu polimerycznego. Jak się okazało, otrzymany dibromek 165 łatwo ulegał reakcji debromowania w trakcie oczyszczania na kolumnie chromatograficznej z zastosowaniem żelu krzemionkowego jako fazy stacjonarnej. Dlatego celem otrzymania większej ilości czystego dibromku 165 konieczne było wykonanie powtórnego bromowania mieszaniny zawierającej dibromek 165 oraz produkt debromowania 166. Produkt reakcji bromowania oczyściłem z nadmiaru bromu oraz ubocznych produktów nieorganicznych przy pomocy ekstrakcji, a otrzymaną mieszaninę związków organicznych użyłem do dalszych etapów syntez bez oczyszczania chromatograficznego. W kolejnym etapie syntez wykonałem reakcję Suzukiego, w której otrzymałem dialdehyd 167 z wydajnością izolacyjną 35%.



**Schemat 64:** Synteza dialdehydu 167.

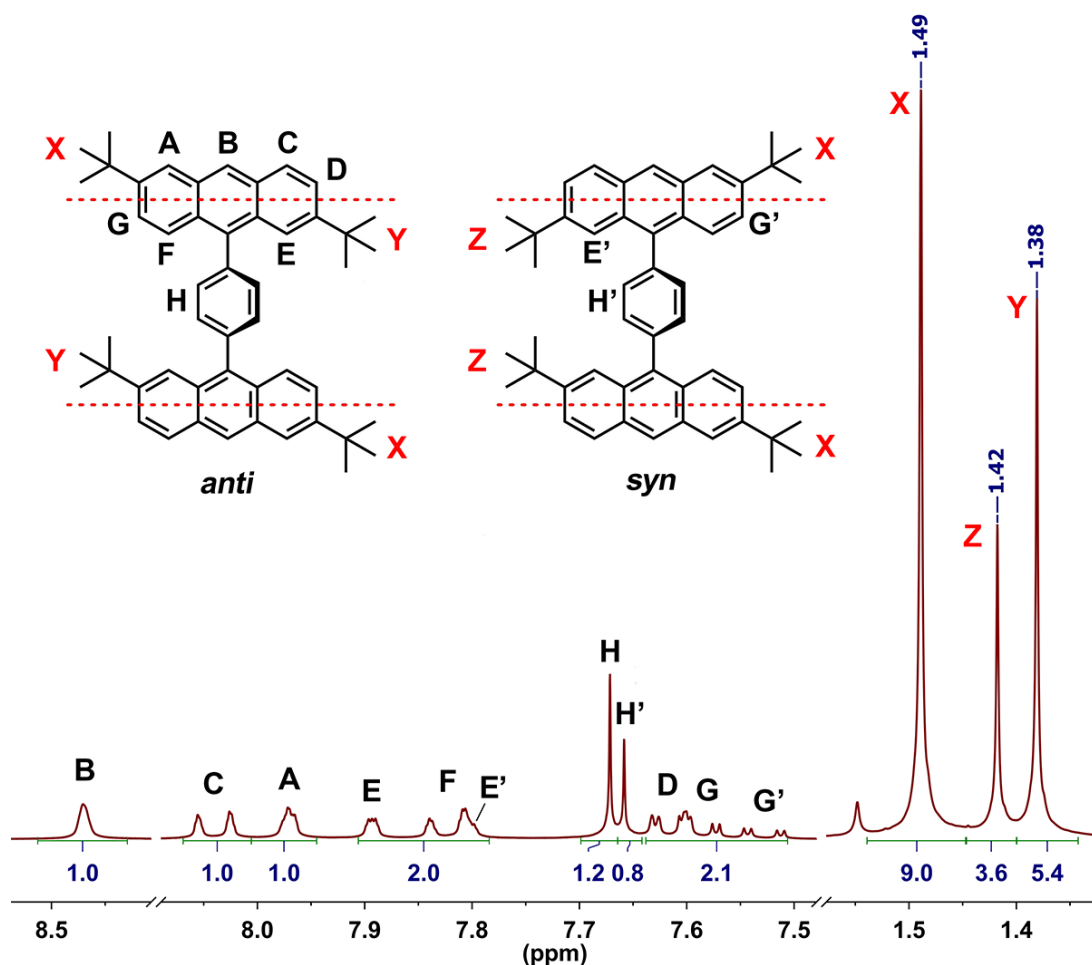
Interesującą cechą dialdehydu **167** jest jego solwatochromizm. Po rozpuszczeniu dialdehydu **167** w  $\text{CHCl}_3$  bądź DCM roztwór wykazuje intensywnie jasnozieloną fluorescencję po naświetleniu światłem UV o długości fali wynoszącej 365 nm. Natomiast roztwory dialdehydu **167** we wszystkich pozostałych przetestowanych rozpuszczalnikach charakteryzują się w tych warunkach fluorescencją intensywnie jasnoniebieską. Na **Rysunku 72** przedstawiłem serię zdjęć obrazujących wspomniane różnice barwy fluorescencji. Dodatkowo można zaobserwować, że w rozpuszczalnikach polarnych takich jak MeOH czy DMSO, dialdehyd **167** rozpuszcza się ograniczonym stopniu, ale wykazuje intensywną fluorescencję nawet w formie zawiesiny.



**Rysunek 72: Zależność fluorescencji dialdehydu 167 od użytego rozpuszczalnika, zdjęcia wykonano w trakcie naświetlania światłem UV o długości fali 365 nm.**

## 15.5. Analiza spektroskopowa rotamerów związku **166**

Wyizolowany w trakcie syntezy produkt debromowania **166** scharakteryzowałem przy pomocy spektroskopii NMR. Na **Rysunku 73** zamieściłem struktury przedstawiające rozróżnialne spektroskopowo rotamery *syn* i *anti* oraz ich widmo  $^1\text{H}$  NMR. Potwierdzeniem występowania dwóch rotamerów jest obecność dwóch singletów przy 7,67 oraz 7,66 ppm, pochodzących od protonów pierścienia fenyłowego (odpowiednio **H** oraz **H'**). Ponadto jako dwa singlety przy 1,38 oraz 1,42 ppm występują sygnały pochodzące od protonów grup *tert*-butylowych (odpowiednio **Y** oraz **Z**), znajdujących się w sąsiedztwie pierścienia fenyłowego. Stosunek integracji sygnałów w obu przypadkach wynosi 3:2. Ze względu na czynniki steryczne, rotamer *anti* z wewnętrznymi grupami *tert*-butylowymi znajdującymi się po przeciwnych stronach pierścienia fenyłowego występuje w mieszaninie w większej ilości. Ponadto największe odseparowanie, wynoszące 0,1 ppm, można zaobserwować dla sygnałów **E** oraz **E'** pochodzących od protonów antracenowych znajdujących się w sąsiedztwie wewnętrznych grup *tert*-butylowych, co jest kolejnym dowodem na występowanie w rotamerze *syn* zawady sterycznej.

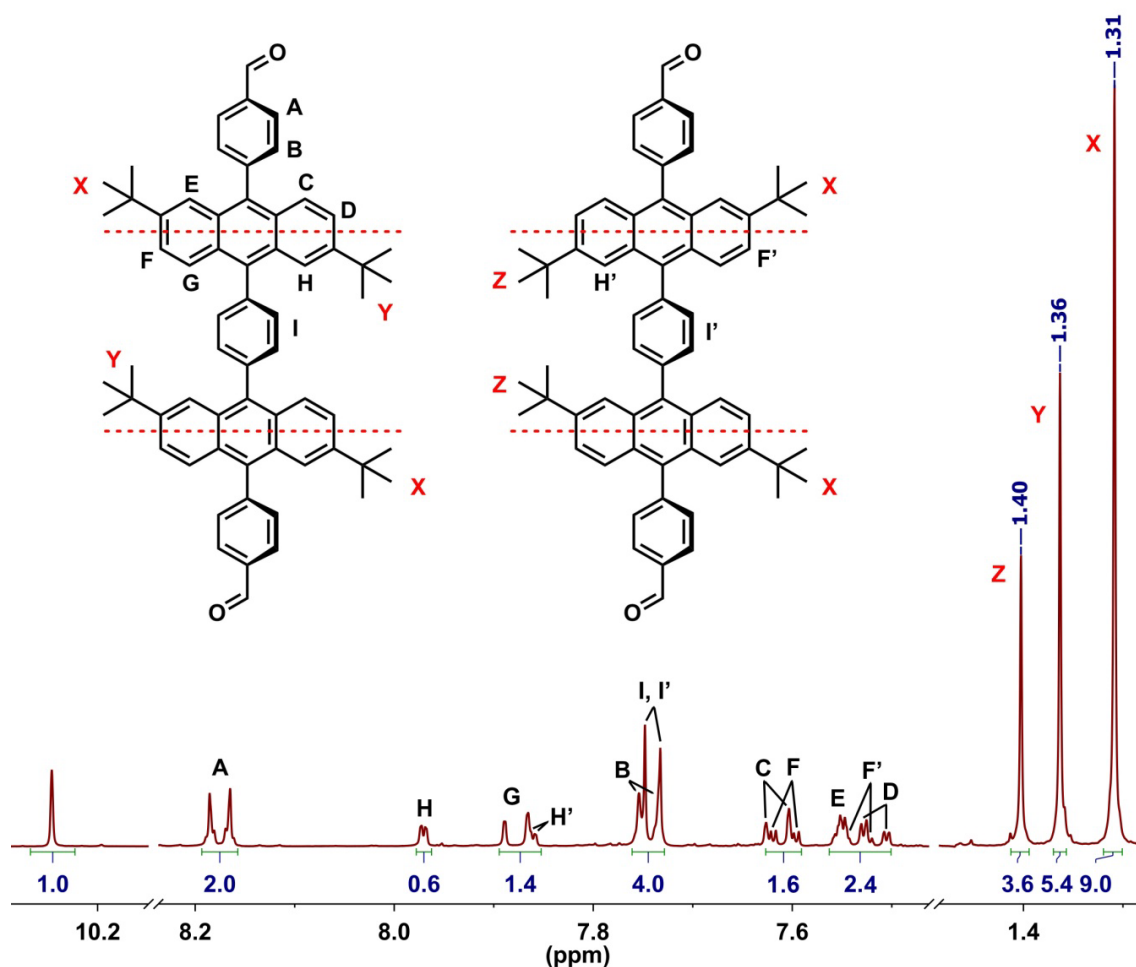


Rysunek 73: Struktury rotamerów związku 166 z oznaczeniem diagnostycznych sygnałów oraz widmo  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) związku 166.

## 15.6. Analiza spektroskopowa dialdehydu 167

Dialdehyd **167**, podobnie jak **166**, występuje w postaci dwóch rozróżnialnych rotamerów: *syn* oraz *anti*. Struktury rotamerów oraz widmo  $^1\text{H}$  NMR dialdehydu **167** przestawiłem na **Rysunku 74**. Analogicznie do rotamerów debromowanego **166**, sygnały diagnostyczne pochodzące od protonów grup *tert*-butylowych **Y** i **Z** oraz od środkowego pierścienia fenyłowego **I** i **I'** występują jako singlety o względnych intensywnościach 3:2. Porównanie z widmami  $^1\text{H}$  NMR przedstawionymi wcześniej, umożliwiło przypisanie sygnałów do odpowiednich atomów wodoru. Sygnały **H** i **H'** oraz **F** i **F'**, pochodzące od protonów antracenowych leżących w sąsiedztwie wewnętrznej grupy fenyłowej, są znacząco rozseparowane, co wskazuje na istotne różnice strukturalne pomiędzy rotamerami. Względne integracje pików każdej z tych par sygnałów wynoszą 3:2, co jest przesłanką do przypisania ich do określonego rotameru.

Generalnie, wiele sygnałów na widmie  $^1\text{H}$  NMR dialdehydu **167** ulega całkowitemu lub częściowemu nałożeniu. Przez analogię do omówionych wcześniej pochodnych 2,6-di-*tert*-butyloantracenu, przypisanie sygnałów było oparte w dużej mierze o wartości stałych sprzężeń. Przykładowo, widoczna połowa sygnału **H'** wykazuje taką samą stałą sprzężenia jak połowa sygnału **H**, a ich łączna integracja wynosi tyle co integracja całkowicie odseparowanego sygnału **G**. Zakładając, że sygnały pochodzące od atomów wodoru znajdujących się po zewnętrznej stronie fragmentów antracenowych nie ulegają zauważalnemu różnicowaniu w każdym z rotamerów, możliwe było przypisanie sygnałów **C**, **D** oraz **E** (na podstawie integracji oraz stałych sprzężeń). Drogą eliminacji oraz na podstawie integracji można było ustalić położenie sygnałów **F** oraz **F'**, które nakładają się z sygnałami **E** i **D**.

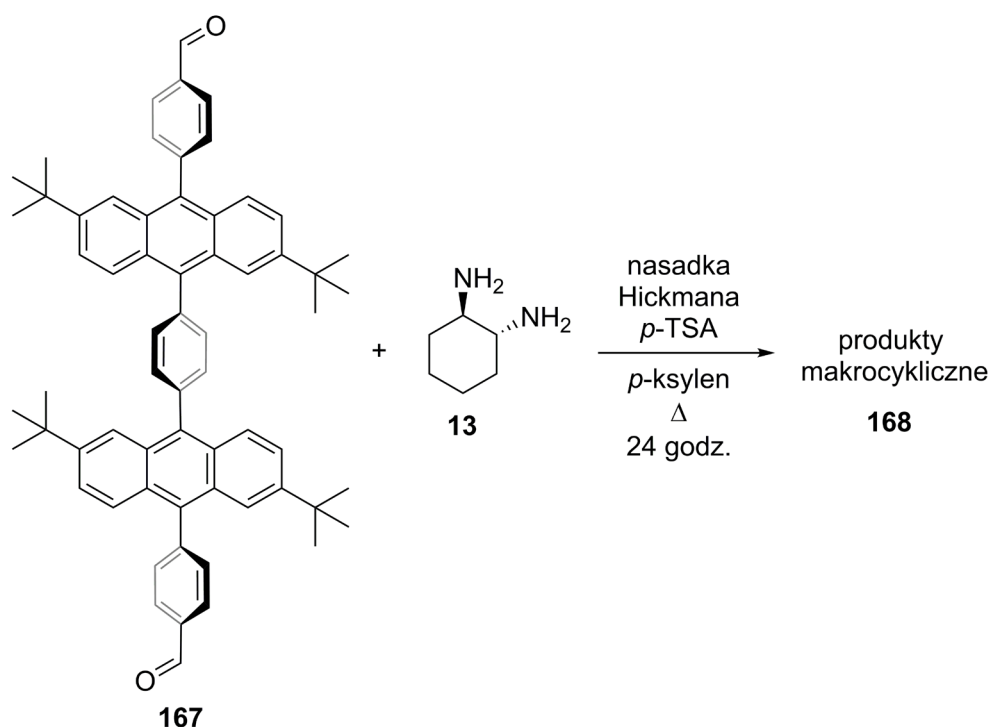


Rysunek 74: Struktury rotamerów dialdehydu **167** z oznaczeniem diagnostycznych sygnałów oraz widmo  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) dialdehydu **167**.

## 15.7. Reakcja kondensacji dialdehydu **167** i DACHu

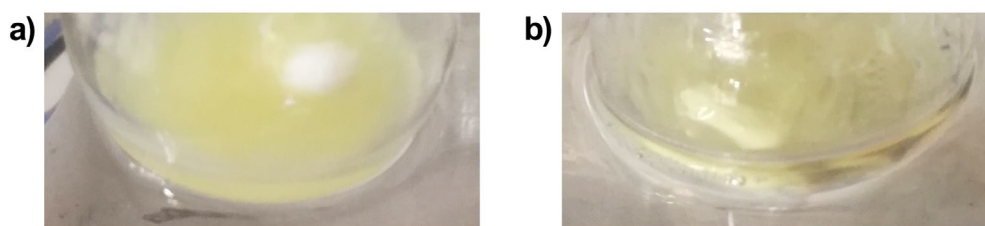
(1*R*,2*R*)-*Trans*-1,2-diaminocykloheksan (**13**) wykazuje wysoką podatność na reakcję z CO<sub>2</sub> oraz charakteryzuje się niską temperaturą topnienia, co stanowi utrudnienie w jego precyzyjnym odważaniu. Aby reakcja makrocyklizacji przebiegła ilościowo, wymagane jest zmieszanie DACHu z dialdehydem w stosunku równomolowym. W przypadku dialdehydu **167** pewnym problemem okazała się jego bardzo duża masa molowa, będąca niemalże ośmiokrotnie większa niż DACHu. Optymalna skala reakcji to taka, w której ilość użytego do reakcji DACHu wynosi ponad 10 mg, wtedy ewentualne błędy spowodowane jego odważaniem są praktycznie pomijalne. W przypadku przeprowadzonej reakcji powodowałyby to jednak bardzo duże zużycie dialdehydu **167**. Dysponując czystym dialdehydem **167** w ilości około 250 mg, postanowiłem przeprowadzić trzy warianty reakcji makrocyklizacji z DACHem.

Bazując na wynikach otrzymanych w przypadku kondensacji opisanych wcześniej dialdehydów, wykonałem reakcje w podwyższonej temperaturze, stosując jako rozpuszczalnik toluen, *o*-ksylen oraz *p*-ksylen (**Schemat 65**).



**Schemat 65:** Reakcji kondensacji dialdehydu **167** i DACHu.

Widmo  $^1\text{H}$  NMR mieszaniny poreakcyjnej otrzymanej po kondensacji w *o*-ksylenie zawierało charakterystyczny sygnał pochodzący od nieprzereagowanego dialdehydu **167**. Mieszanina ta była klarowna i przybrała kolor ciemnożółty. Natomiast reakcje prowadzone w toluenie oraz *p*-ksylenie dały praktycznie identyczne rezultaty, przy czym konwersja substratów w obu przypadkach wynosiła ponad 90%. W trakcie ogrzewania dialdehydu **167** z DACHem w *p*-ksylenie można było zaobserwować powstanie jasnożółtej zawiesiny (**Rysunek 75a**), analogicznie jak w przypadku powstawania czystego makrocykla [4+4]-**155**, co odróżniało tę reakcję od prowadzonej w *o*-ksylenie (**Rysunek 75b**).



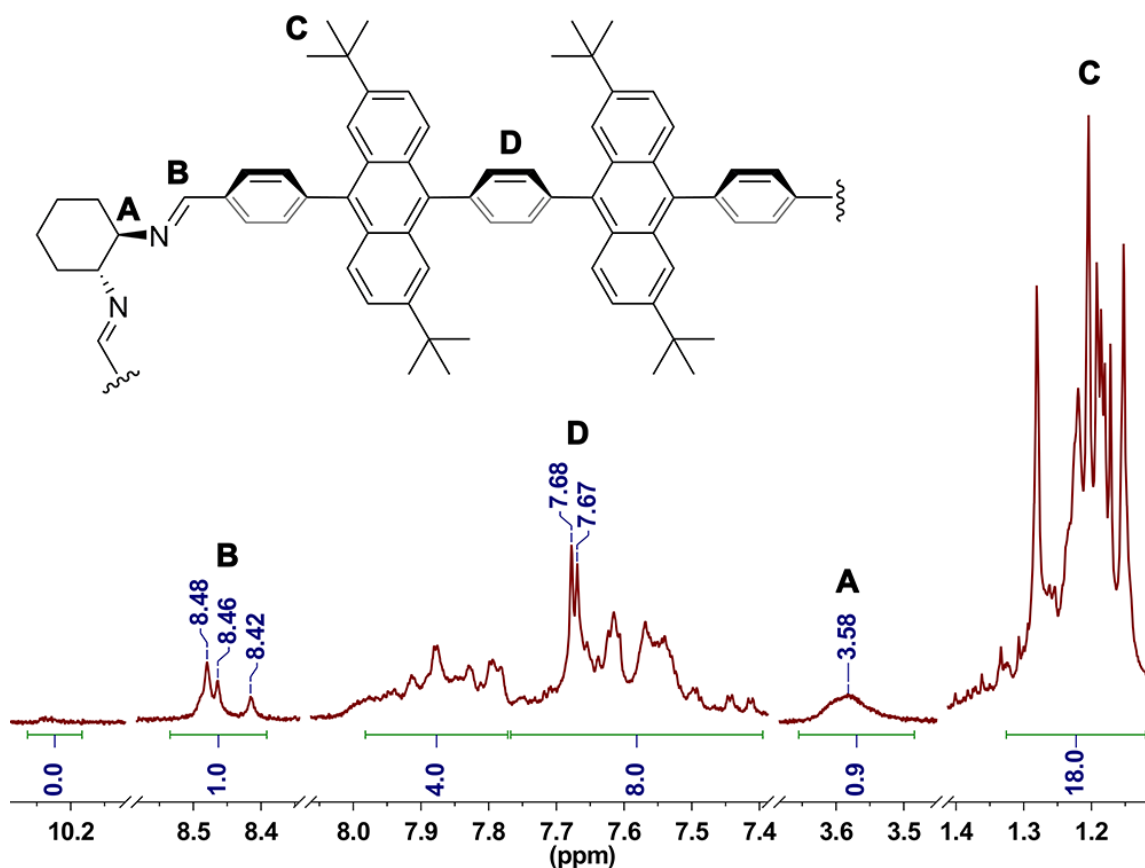
**Rysunek 75: Reakcje makrocyclizacji związku 167 z DACHem prowadzone w:**  
a) *p*-ksylenie oraz b) *o*-ksylenie. Zdjęcie wykonane po upływie 1 godziny.

Powyższa obserwacja wskazuje na prawdopodobne powstawanie makrocykla o kształcie kwadratu, który podobnie jak w przypadku [4+4]-**155**, w *p*-ksylenie tworzy trudno rozpuszczalny osad. Niejednoznaczny przebieg reakcji w *o*-ksylenie sugeruje, że powstający makrocykl **168** wykazuje podobną do [4+4]-**155** preferencję do selektywnego wiązania cząsteczek *p*-ksylenu.

Na podstawie opisanych rezultatów przeprowadzonych reakcji można wysnuć wniosek, że *p*-ksylen jest wiązany w okolicy naroża pierścienia makrocyklicznego, którego struktura jest identyczna zarówno dla kwadratowego makrocykla [4+4]-**155**, jak i [4+4]-**168**. Powstający jasnożółty osad jest prawdopodobnie agregatem wielu cząsteczek makrocykla oraz *p*-ksylenu, przy czym cząsteczki gości mogą działać jak łączniki, które agregują sąsiadujące pierścienie makrocykliczne w struktury wyższego rzędu, najprawdopodobniej o pokroju włókien. Zaobserwowany uprzednio kompleks typu gość-gospodarz makrocykla [4+4]-**155** z *p*-ksylenem charakteryzował się stechiometrią 1:2. Prowadzi to do wniosku, że jeśli *p*-ksylen ulega wiązaniu w okolicach naroży, to każda taka luka zajmowana jest przez jedną grupę metylową cząsteczek *p*-ksylenu.

## 15.8. Analiza spektroskopowa produktów kondensacji **167** i DACHu

W celu określenia składu mieszaniny poreakcyjnej, konieczna była dokładna analiza spektroskopowa otrzymanych produktów. Ze względu na rozmiar pierścienia makrocyklicznego oraz potencjalnie dużą liczbę możliwych konformerów analiza ta była znacznie utrudniona. Na **Rysunku 76** zamieściłem widmo  $^1\text{H}$  NMR surowej mieszaniny poreakcyjnej, otrzymanej w wyniku kondensacji dialdehydu **167** i DACHu w *p*-ksylenie. Brak sygnału od protonów aldehydowych świadczy o konwersji substratów. W odróżnieniu do rezultatów otrzymanych dla kondensacji dialdehydu **154** z DACHem, w zakresie występowania sygnałów pochodzących od protonów metinowych ( $\text{C}^*\text{HN}$ ) widoczny jest tylko jeden sygnał **A** przy 3,58 ppm. W rejonie sygnałów pochodzących od protonów iminowych ( $\text{CH}=\text{N}$ ) można zaobserwować trzy sygnały **B** o zbliżonych wartościach przesunięć chemicznych, co prawdopodobnie wskazuje na otrzymanie produktu występującego w formie kilku rotamerów lub produktu o obniżonej symetrii.



**Rysunek 76:** Widmo  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) surowej mieszaniny poreakcyjnej **168** otrzymanej w wyniku kondensacji dialdehydu **167** i DACHu (Schemat 65).

Sygnał przy 8,42 ppm jest nieco oddalony od pozostałych dwóch sygnałów **B**, ponadto wartość przesunięcia chemicznego sugeruje pochodzenie tego sygnału od wiązań iminowych, które uległy deformacji na skutek naprężenia struktury. Stosunek integracji powierzchni dwóch pozostałych sygnałów iminowych przy 8,48 i 8,46 ppm wynosi w przybliżeniu 3:2, co wskazuje na obecność dwóch rotamerów, co dotyczy boków pierścienia makrocyklicznego. Podobne rotamery były obserwowane chociażby dla dialdehydu **167**.

Sygnały pochodzące od protonów grup *tert*-butylowych **C** występują w zakresie 1,1-1,3 ppm jako co najmniej osiem singletów, co świadczy o zahamowanej rotacji fragmentów antracenowych, a tym samym możliwości występowania otrzymanego makrocykla **168** w postaci kilku rotamerów. Niestety ze względu na złożony obraz zakresu sygnałów pochodzących od protonów aromatycznych ich dokładne przypisanie nie jest możliwe. Jedynie dobrze widoczne sygnały **D** wskazują na obecność rotamerów *syn* oraz *anti* łączników aromatycznych.

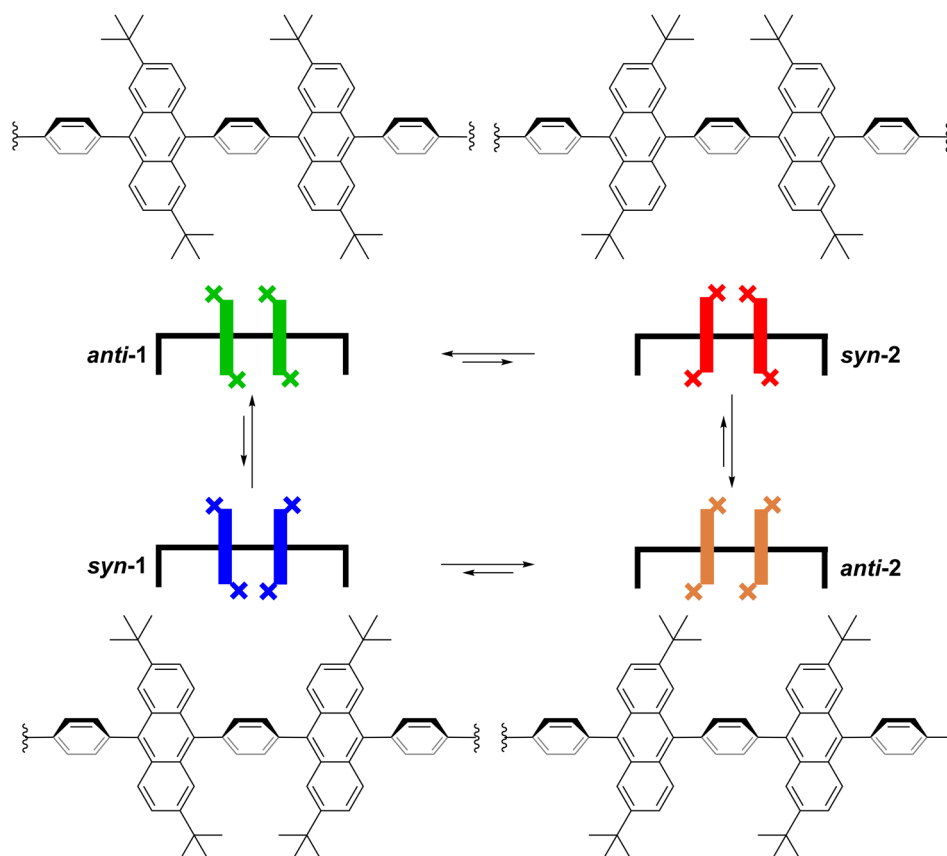
Na podstawie powyższej analizy można wnioskować, że otrzymany makrocykl bądź mieszanina makrocykli wykazuje zdolność do występowania w postaci kilku stabilnych rotamerów łączników aromatycznych. Aby ustalić pochodzenie zwielokrotnienia sygnałów oraz stechiometrię otrzymanego produktu konieczna była teoretyczna analiza możliwych do utworzenia rotamerów.

## 15.9. Analiza rotamerów łącznika aromatycznego **168**

Biorąc pod uwagę wzajemne ułożenie grup *tert*-butylowych fragmentów antracenowych, łączniki aromatyczne składające się z pięciu segmentów mogą występować jako dwa rotamery: *syn* oraz *anti*. W strukturach acyklicznych łącznik aromatyczny występuje wyłącznie jako dwa rotamery, opisane uprzednio dla prekursora **166** oraz dialdehydu **167**. W rotamerach *anti* nie występuje niekorzystna zawada steryczna między grupami *tert*-butylowymi. W przypadku rotameru *syn* odległość między czwartorzędowymi atomami węgla grup *tert*-butylowych wynosi 5,77 Å i pojawiają się między nimi oddziaływania steryczne. Dla związków acyklicznych obserwuje się występowanie rotamerów *syn* i *anti* w stosunku 2:3.

W strukturach cyklicznych łącznik aromatyczny powinien przyjmować cztery konformacje, co wynika z różnicowania pierwotnych rotamerów (*syn* oraz *anti*) względem wewnętrznej i zewnętrznej części pierścienia makrocykla.

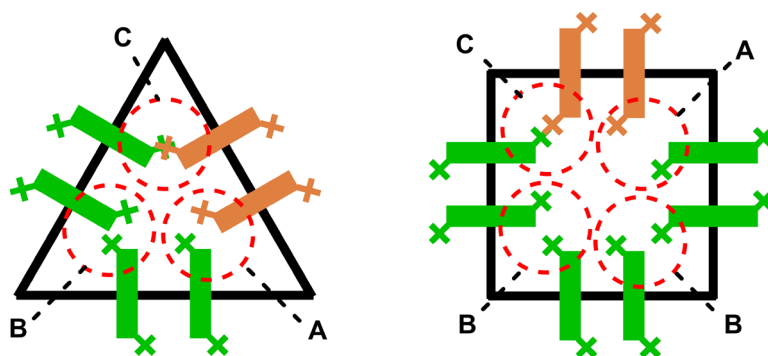
Na **Rysunku 77** przedstawiłem cztery możliwości usytuowania fragmentów antracenowych względem siebie i względem wewnętrznej strony pierścienia makrocyklicznego (oznaczonej na schematycznych rysunkach czarnymi liniami skierowanymi w dół).



**Rysunek 77:** Schematyczne przedstawienie rotamerów występujących w makrocyklach 168.

W przypadku makrocykla zawierającego wyłącznie rotamery *anti-1*, po odwrócenia makrocykla na drugą stronę (jak kartkę) stają się one rotamerami *anti-2*. Jednak, jeśli w strukturze makrocykla obecne są jednocześnie rotamery *anti-1* oraz *anti-2*, stają się one nierównocenne i powodują zwielokrotnienie liczby możliwych izomerów.

Grupy *tert*-butylowe z sąsiadujących łączników aromatycznych, znajdujące się najbliżej naroży makrocykla, mogą się układać względem siebie na trzy sposoby. Na **Rysunku 78** przedstawiłem schematyczne konformery makrocykli o kształcie trójkąta oraz kwadratu, w których widoczne są trzy możliwości wzajemnego ułożenia grup *tert*-butylowych w narożach makrocykli.



**Rysunek 78: Schematyczne przedstawienie przykładowych rotamerów makrocykli [3+3]-168 oraz [4+4]-168. Czerwonymi okręgami i literami A/B/C oznaczono możliwe konformacje naroży pierścieni makrocyklicznych.**

Parametrem pozwalającym na porównanie zawady sterycznej konformerów naroży typu A, B oraz C może być odległość między czwartorzędowymi atomami węgla grup *tert*-butylowych (**Tabela 1**). Struktura trójkątna, na pierwszy rzut oka, wydaje się o wiele bardziej zatłoczona sterycznie. W porównaniu do makrocykla kwadratowego, w każdym z możliwych konformerów A/B/C odległości między grupami *tert*-butylowymi są wyraźnie mniejsze. Wielkość zawady sterycznej występującej w narożach obu makrocykli rośnie następująco:  $A < B < C$ .

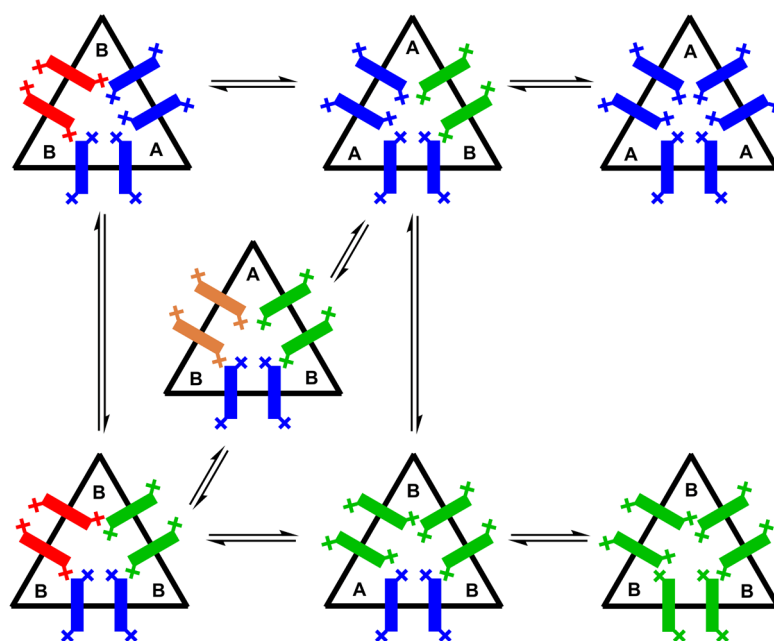
Makrocykl	A	B	C
[3+3]	5,35 Å	5,18 Å	<4 Å
[4+4]	8,50 Å	7,15 Å	4,85 Å

**Tabela 1: Odległości pomiędzy czwartorzędowymi atomami węgla grup *tert*-butylowych w trzech teoretycznie możliwych konformerach naroży makrocykli [3+3]-168 i [4+4]-168.**

Należy zaznaczyć, że w strukturze makrocykli niekorzystne oddziaływania mogą być w pewnym stopniu niwelowane przez deformacje łączników aromatycznych i wiązań iminowych. Generalnie, makrocykl o kształcie trójkąta ma mniejszą możliwość niwelowania zawady sterycznej, z drugiej strony wykazuje lepsze dopasowanie kątów walencyjnych związanych z DACHem (przy pominięciu wpływu zawady sterycznej na geometrię łączników).

### 15.9.1. Struktura makrocykła [3+3]-168

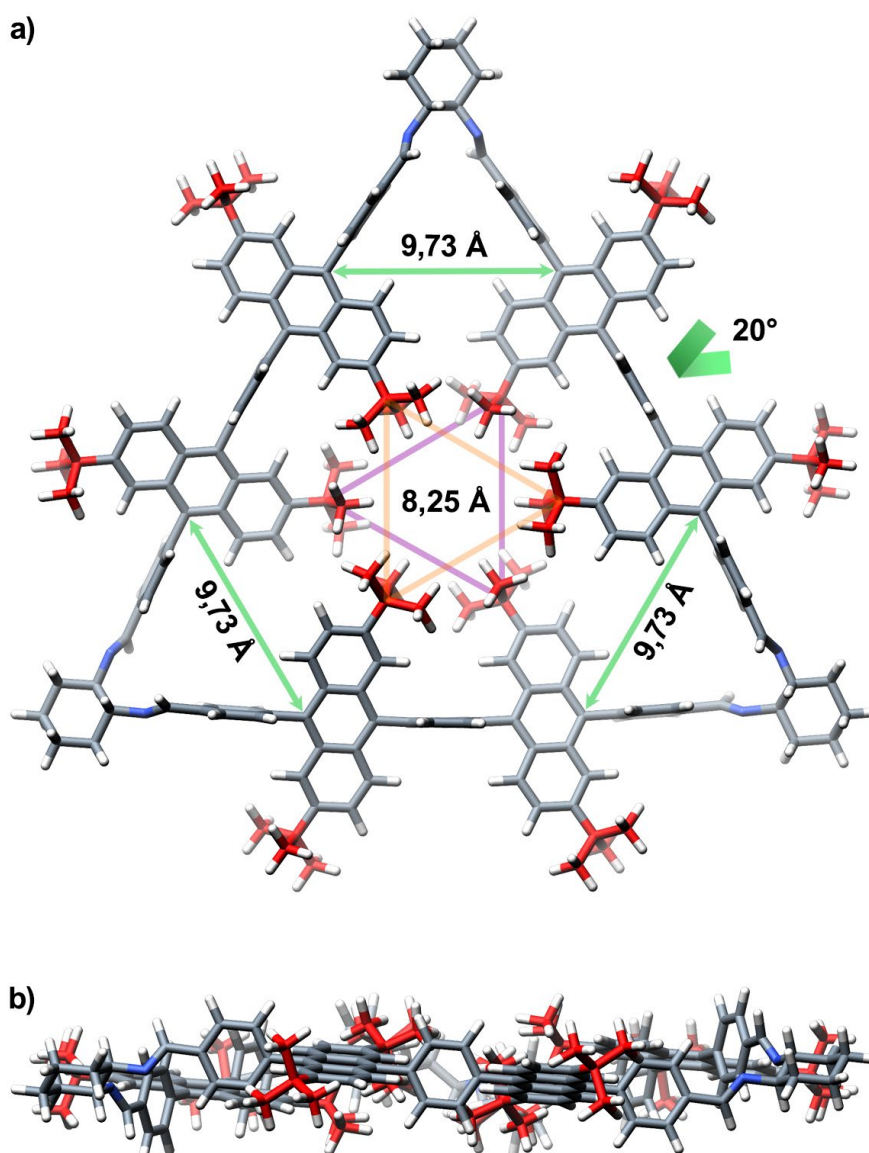
W hipotetycznym konformerze naroża typu C, dla makrocykła trójkątnego odległość pomiędzy grupami *tert*-butylowymi jest tak mała ( $<4 \text{ \AA}$ ), że można go w zasadzie wykluczyć z grona możliwych do utworzenia struktur. Obecność takiego fragmentu spowodowałaby znaczne deformacje i naprężenia całego pierścienia makrocykła, również na etapie reakcji makrocyklizacji. Na **Rysunku 80** przedstawiłem wszystkie możliwe rotamery makrocykła trójkątnego, które nie zawierają struktur naroża typu C.



**Rysunek 79:** Przewidywane teoretycznie możliwe rotamerach makrocykła [3+3]-168. Podwójnymi strzałkami pokazano możliwe przekształcania konformerów na skutek rotacji jednego fragmentu antracenenowego.

Największe odległości pomiędzy grupami *tert*-butylowymi znajdującymi się w narożach przewidywane są dla konformeru AAA. Należy jednak pamiętać, że łącznik w konformacji *syn* sam w sobie wykazuje niewielką zawadę steryczną. Z kolei w konformerze BBB, składającym się wyłącznie z rotamerów *anti*, odległości pomiędzy grupami *tert*-butylowymi w narożach są nieco mniejsze niż w przypadku AAA, ale nie występuje zawada w łącznikach aromatycznych. W wymodelowanej metodą PM3 strukturze konformeru AAA makrocykła [3+3]-168 (o symetrii  $D_3$ ) wiązania iminowe oraz pierścienie fenylove nie są koplarnarne (**Rysunek 80**). Odległość pomiędzy sąsiadującymi grupami *tert*-butylowymi wynosi w przybliżeniu  $5,25 \text{ \AA}$ . W porównaniu z acyklicznym rotamerem *syn*, gdzie odległość ta wynosiła  $5,77 \text{ \AA}$ , łączniki aromatyczne charakteryzują się większą zawadą steryczną.

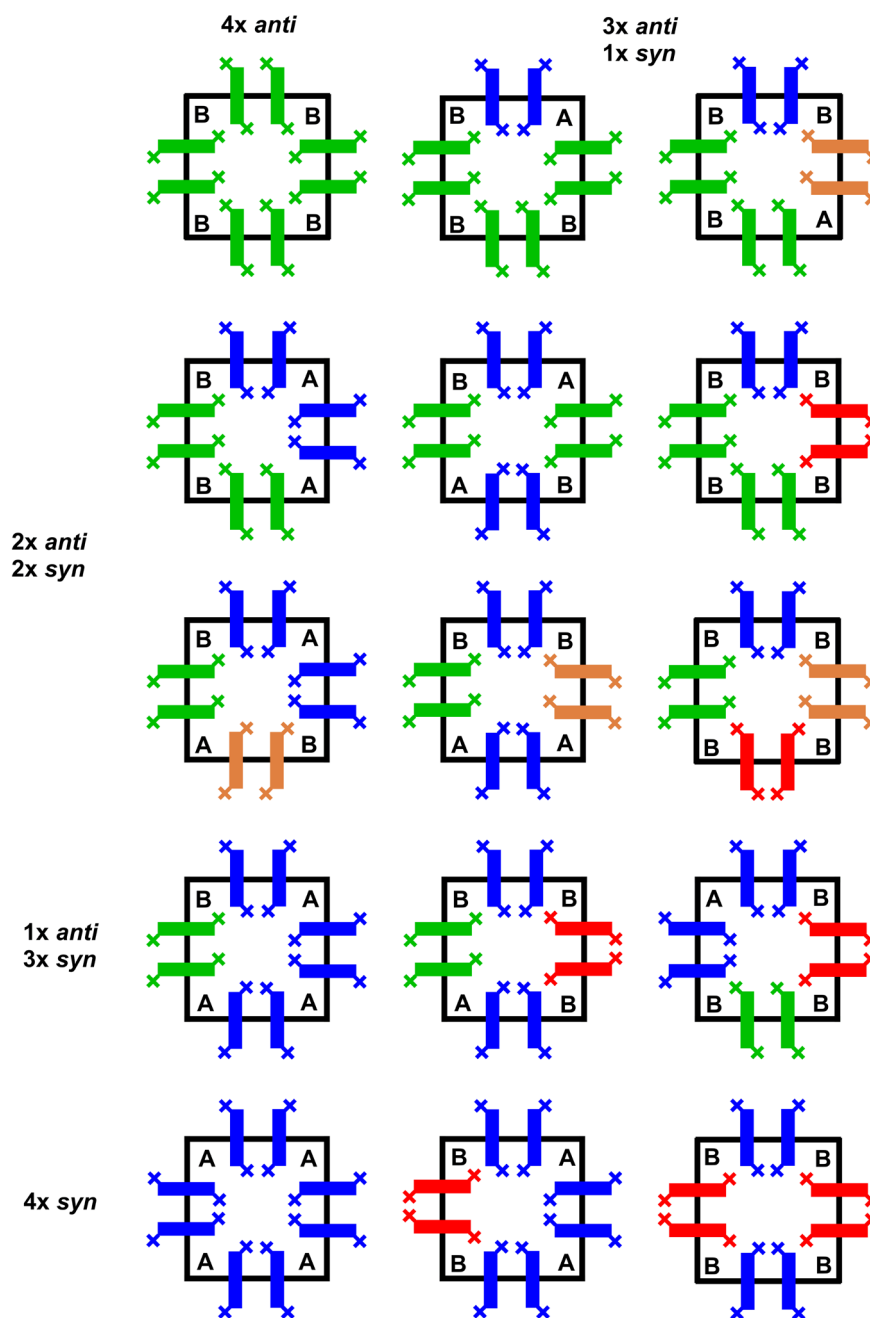
W celu niwelowania zawady sterycznej grupy *tert*-butylowe znajdujące się we wnętrzu luki makrocykla układają się naprzemiennie, a czwartorzędowe atomy węgla tworzą dwa równoległe trójkąty równoboczne o długości boku 8,25 Å. Kąt pseudotorsyjny pomiędzy fragmentami antracenowymi w tym samym łączniku wynosi 20°, co odróżnia ten układ od związków acyklicznych, w których pierścienie antracenowe znajdują się w jednej płaszczyźnie. W strukturze makrocykla widoczne są pewne odkształcenia kątów walencyjnych między segmentami aromatycznymi, co jest zapewne związane z niwelowaniem bliskich odległości pomiędzy wewnętrznymi grupami *tert*-butylowymi.



**Rysunek 80:** Wymodelowana metodą PM3 struktura makrocykla [3+3]-168 o najniższej energii, w rzucie: a) prostopadłym oraz b) równoległym względem średniej płaszczyzny pierścienia makrocykla. Dla przejrzystości atomy węgla grup *tert*-butylowych oznaczono kolorem czerwonym. Na rysunku zaznaczono wybrane odległości międzyatomowe.

### 15.9.2. Struktura makrocykla [4+4]-168

W przypadku makrocykla o kształcie kwadratu, dla konformacji naroża typu C, odległość pomiędzy czwartorzędowymi atomami węgla grup *tert*-butylowych wynosi 4,85 Å, dlatego wykluczyłem możliwość występowania tego typu fragmentów w konformerach [4+4]-168. Na **Rysunku 81** przedstawiłem schematycznie konformery makrocykla [4+4]-168, które nie zawierają struktur typu C i powinny wykazywać najmniejsze oddziaływania steryczne.

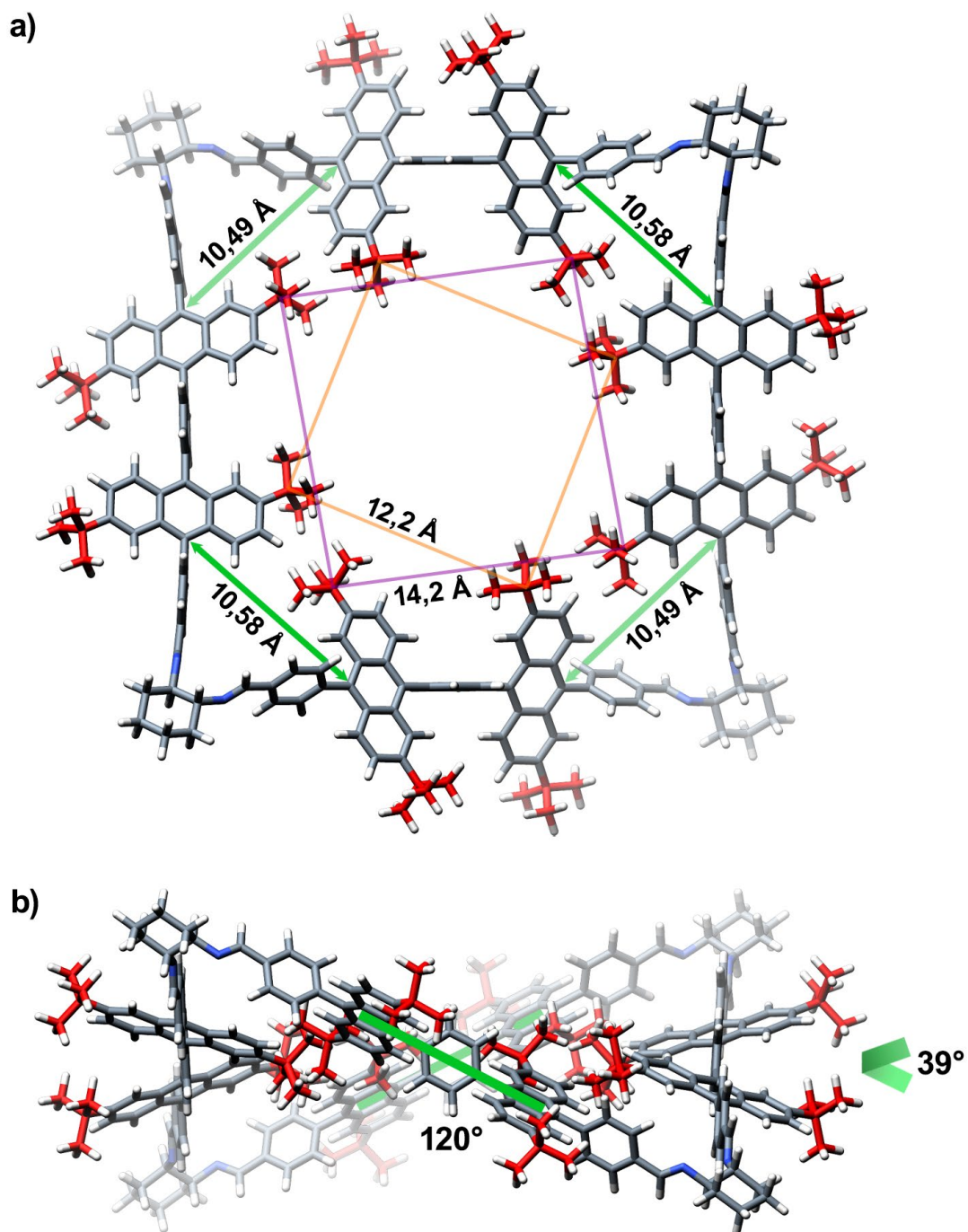


Rysunek 81: Przewidywane teoretycznie rotamery makrocykla [4+4]-168.

Dla naroży typu B oraz A, odległości pomiędzy czwartorzędowymi atomami węgla grup *tert*-butylowych są nieco większe i wynoszą, odpowiednio, 7,15 Å i 8,50 Å. W obydwu przypadkach można założyć brak istotnej zawady sterycznej, z tego względu odległość ta nie powinna mieć większego wpływu na możliwą dystrybucję konformerów. Rotamer *syn*-2 jest najmniej pożądanym, ponieważ wykazuje zawadę steryczną między grupami *tert*-butylowymi i w żadnej kombinacji nie przyczynia się do zmniejszenia zawady sterycznej w narożach makrocykla (tworzy jedynie struktury typu B). Najbardziej prawdopodobna struktura to ta składająca się wyłącznie z rotamerów *anti*. Jednak z powodu możliwości występowania rotameru *syn* w strukturach acyklicznych, można założyć, że w strukturze makrocykla o kształcie kwadratu również będzie mógł być obecny.

Wyniki modelowania przykładowych konformerów pokazują, że pierścień makrocykliczny nie jest płaski, a ulega zgięciu wzdłuż jednej przekątnej. Dzięki temu wiązania iminowe i sąsiadujące pierścienie fenylowe są koplarnarne, a dodatkowo niwelowane są deformacje kątów walencyjnych w łączniku aromatycznym. Jeśli założyć, że na wartość przesunięcia chemicznego sygnałów iminowych na widmach <sup>1</sup>H NMR ma wpływ głównie sposób ułożenia najbliższych grup *tert*-butylowych, to powinny być obserwowane dwa sygnały iminowe od naroży typu A i B. Jest to zgodne z danymi eksperymentalnymi (**Rysunek 76**), ponadto na widmie <sup>1</sup>H NMR mieszaniny poreakcyjnej **168** obserwowany jest sygnał iminowy o znacznie mniejszej intensywności, który prawdopodobnie pochodzi od naroża typu C lub niewielkiej ilości makrocykla typu [3+3]-**168** obecnego w mieszaninie.

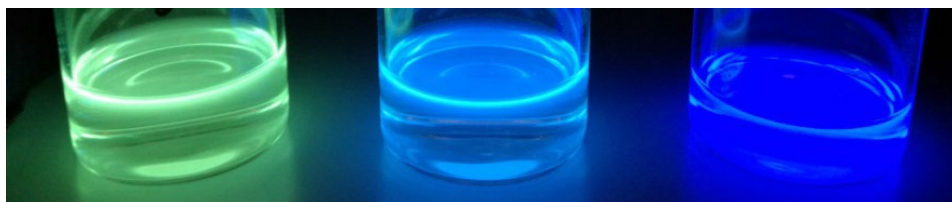
Na **Rysunku 82** przedstawiłem wymodelowaną strukturę najbardziej prawdopodobnego konformeru [4+4]-**168**, w którym występują wyłącznie rotamery *anti* łączników aromatycznych. Odległości między fragmentami antracenowymi przy narożach są nieco mniejsze niż w przypadku makrocykla [4+4]-**155**. Można wytłumaczyć to przyjmowaniem przez [4+4]-**168** kształtu spłaszczonego tetraedru, w którym naprężenia struktury są lepiej niwelowane, a kąt utworzony przez przeciwległe boki makrocykla wynosi około 120°. Kąt pseudotorsyjny pomiędzy fragmentami antracenowymi, w każdym łączniku aromatycznym wynosi 39°, co jest wartością dwukrotnie większą niż w przypadku [3+3]-**168**. Dla [4+4]-**168** znalezione odległości pomiędzy wewnętrznymi grupami *tert*-butylowymi są znacznie większe niż w makrocyklu o kształcie trójkąta, z tego względu można przyjąć, że makrocykl o kształcie kwadratowym jest mniej zatłoczony sterycznie i powinien być produktem preferowanym.



Rysunek 82: Wymodelowana metodą PM3 struktura makrocykła [4+4]-168 pokazana w rzucie: a) prostopadłym oraz b) równoległym względem średniej płaszczyzny pierścienia makrocykła. Dla przejrzystości atomy węgla grup *tert*-butylowych oznaczono kolorem czerwonym. Na rysunku zaznaczono wybrane odległości międzyatomowe.

## 15.10. Redukcja 168

Jak wcześniej wykazałem, makrocykl [4+4]-155 ulegał procesowi równowagowania, przez co rozpuszczenie czystego makrocykla, np.: w chloroformie, powoduje powstanie zauważalnych ilości [3+3]-155. Z tego względu, w przypadku 168 nie można mieć pewności, że złożony obraz widma  $^1\text{H}$  NMR mieszaniny po reakcji w *p*-ksylenie wynika wyłącznie z obecności kilku rotamerów czy też produktu o obniżonej symetrii. Redukcja wszystkich wiązań iminowych obecnych w strukturze makrocykla/makrocykli 168 powinna umożliwić pośrednią analizę produktów reakcji cyklokondensacji. Makrocykl 168, otrzymany w reakcji prowadzonej w *p*-ksylenie, poddałem reakcji redukcji we wcześniej opracowanych warunkach. Reakcja przebiegła bez przeszkód, a otrzymany surowy produkt po wstępnym oczyszczeniu wykazywał takie same właściwości jak opisany wcześniej oktaaminowy makrocykl 156. Na **Rysunku 83** zamieściłem porównanie barwy fluorescencji dialdehydu 167, makrocykla 168 oraz otrzymanego produktu 169 (w czasie naświetlania światłem UV o długości fali 365 nm).

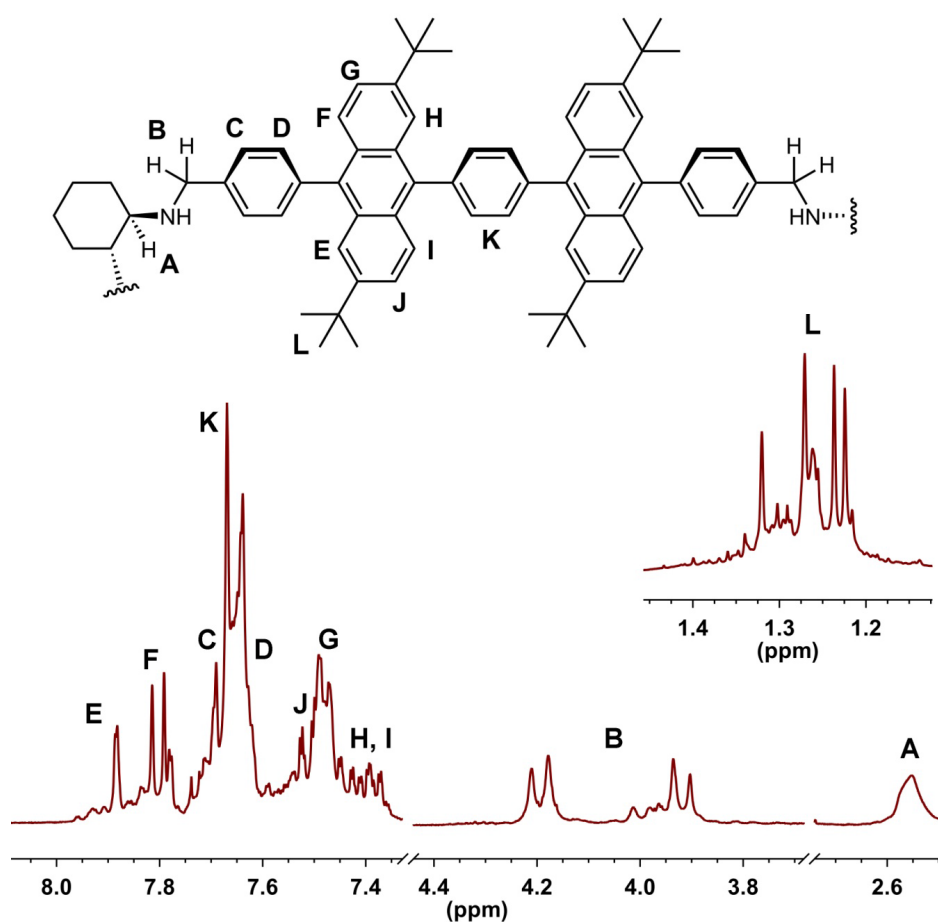


**Rysunek 83: Roztwory (od lewej) dialdehydu 167, makrocykla 168 i otrzymanego związku 169 naświetlane światłem UV o długości fali 365 nm (rozpuszczalnik: chloroform).**

Makrocykl 169, mimo dużej liczby fragmentów aromatycznych w łącznikach stanowiących jego boki, rozpuszcza się dobrze w chloroformie oraz w rozpuszczalnikach aromatycznych. Biorąc pod uwagę dostępne precedensy literaturowe jest to dość nieoczekiwana cecha, jak na związek o tak wysokiej masie cząsteczkowej. Prawdopodobną przyczyną jest obecność grup *tert*-butylowych, które w dużej mierze uniemożliwiają agregację makrocykli na zasadzie tworzenia asocjatów warstwowych.

## 15.11. Analiza spektroskopowa makrocykla **169**

Mieszaninę poreakcyjną uzyskaną po reakcji redukcji poddałem wstępnemu oczyszczeniu, a następnie zarejestrowałem dla tak oczyszczonego produktu widma  $^1\text{H}$  NMR oraz  $^{13}\text{C}$  NMR używając  $\text{CDCl}_3$  jako rozpuszczalnika. W porównaniu z omawianym wcześniej widmem związku **168**, zarejestrowane dla produktu redukcji widmo  $^1\text{H}$  NMR uległo znacznemu uproszczeniu. Na **Rysunku 84** przedstawiłem fragment struktury makrocykla **169** oraz pokazałem diagnostyczne fragmenty widma  $^1\text{H}$  NMR z częściowo przypisanymi sygnałami.



**Rysunek 84:** Fragment struktury **169** oraz fragment widma  $^1\text{H}$  NMR makrocykla **169**.

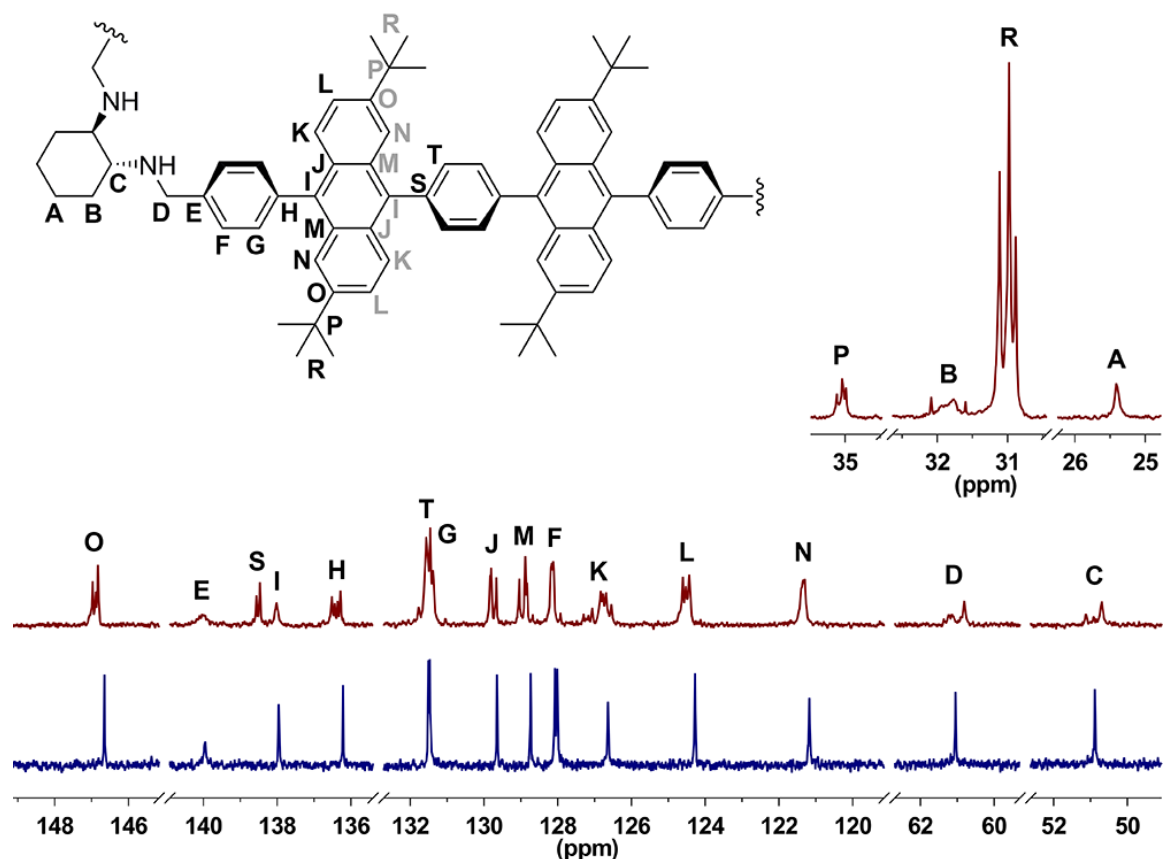
Obecność na widmie sygnału **B**, występującego w zakresie 3,90-4,20 ppm jako dublet dubletów, świadczy o otrzymaniu struktury cyklicznej. Jego multipletowość jest spowodowana usztywnieniem struktury pierścienia makrocyklicznego, co wpływa na różnicowanie protonów metylenowych ( $\text{CH}_2\text{N}$ ) oraz ich wzajemne sprzężenie geminalne.

Część sygnału przy 3,90 ppm ulega nieznacznemu rozseparowaniu, co wskazuje na obecność rotamerów makrocykla bądź produktu o obniżonej symetrii. Różnice w strukturze naroży makrocykla może również potwierdzać kształt sygnału **A**, pochodzącego od protonów metinowych ( $C^*HN$ ), który nie jest idealnie symetryczny i prawdopodobnie ulega nieznacznemu rozseparowaniu na skutek zmian strukturalnych w tym obszarze cząsteczki. Wśród grupy sygnałów **L**, pochodzących od protonów grup *tert*-butylowych, można wyszczególnić cztery wyraźne singlety, z czego trzy o zbliżonych intensywnościach, podobnie jak miało to miejsce w przypadku rotamerów **166** i **167**. W porównaniu z widmem makrocykla iminowego **168**, liczba sygnałów uległa redukcji, co może świadczyć o symetrycznej i mniej naprężonej strukturze **169**. Jednakże w zakresie 1,20-1,35 ppm widocznych jest kilka mniej intensywnych sygnałów pochodzących od protonów grup *tert*-butylowych, które mogą wskazywać na zanieczyszczenie makrocyklem [3+3]-**169** lub występowanie produktu [4+4]-**169** w postaci kilku rotamerów czy też związku o obniżonej symetrii.

Zakres sygnałów pochodzących od protonów aromatycznych jest znacznie bardziej wyraźny i mniej skomplikowany niż w przypadku widma  $^1H$  NMR makrocykla **168**. Na podstawie stałych sprzężeń oraz przez porównanie z widmami związków **166** i **167**, możliwe było częściowe przypisanie sygnałów do odpowiednich atomów wodoru struktury **169**. W zakresie 7,35-7,55 ppm, poza sygnałem **G**, widocznych jest kilka multipletów odpowiadających protonom **H-J** fragmentów antracenowych, zlokalizowanym w sąsiedztwie środkowego pierścienia fenyłowego oznaczonego **K**. Różnicowanie tych sygnałów wynika z występowania łącznika aromatycznego w formie dwóch rotamerów, co zostało omówione we wcześniejszej części tego rozdziału.

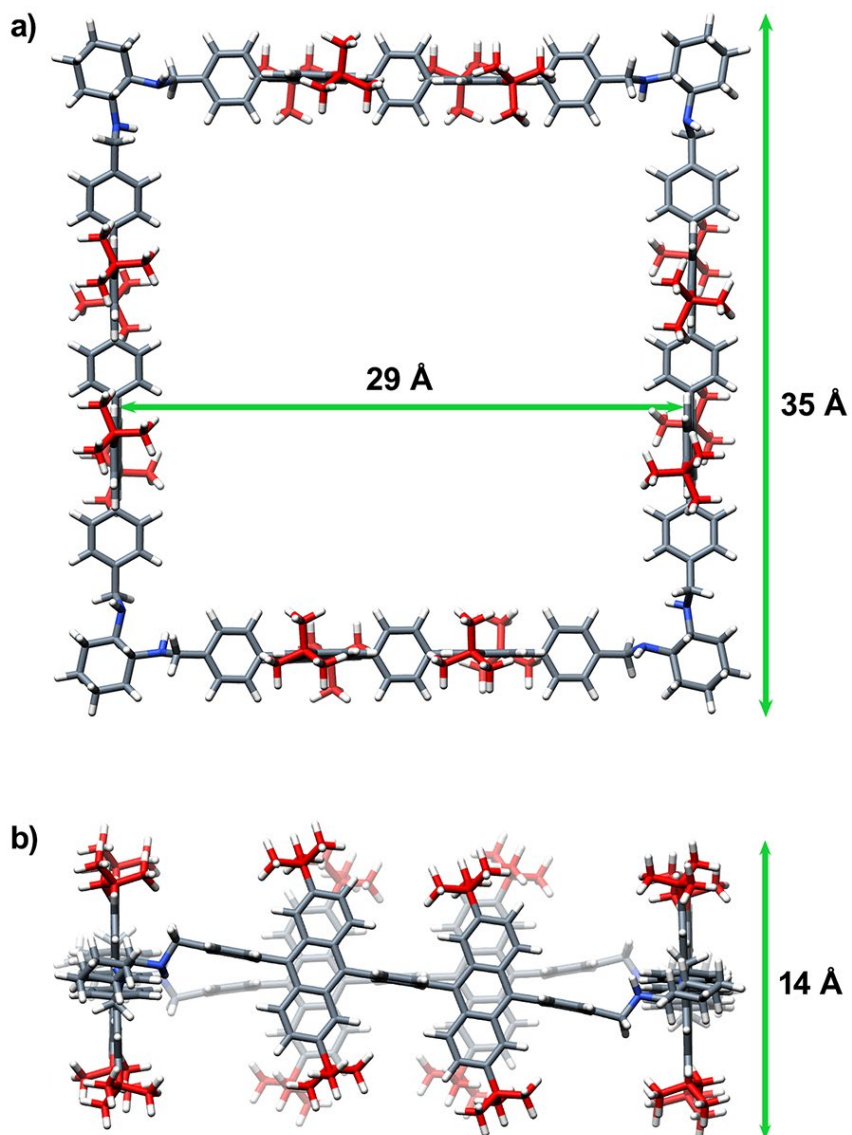
Na **Rysunku 85** zamieściłem fragment struktury makrocykla **169** (w formie rotameru *anti*) z oznaczonymi atomami węgla oraz porównanie widm  $^{13}C$  NMR związków **169** i **156**. Przypisanie odpowiednich sygnałów było możliwe dzięki niemalże identycznym przesunięciom chemicznym odpowiednich atomów węgla makrocykli **169** i **156**. Pomijając występowanie **169** w postaci kilku rotamerów, oba widma są bardzo podobne co jest przesłanką do wysnucia wniosku, że otrzymanym związkiem jest makrocykl o stechiometrii [4+4]. Na widmie  $^{13}C$  NMR związku **169** występuje wiele grup sygnałów składających się z trzech pików, a ich zwielokrotnienia odpowiadają przewidywaniom dotyczącym występowania tego makrocykla w postaci kilku rotamerów.

Intensywność pików w danych grupach sygnałów jest proporcjonalna do tej obserwowanej na widmach związków **166** i **167**. Najbardziej wyraźne i rozseparowane sygnały pochodzą od czwartorzędowych (**P**) i metylowych (**R**) atomów węgla grup *tert*-butylowych. Piki w obrębie tych sygnałów nie są proporcjonalne i potwierdzają wcześniejsze wnioski o przewadze konformeru "*anti*", w którym naprężenia steryczne są mniejsze.



**Rysunek 85:** Fragment struktury makrocykla **169** z oznaczeniem atomów węgla (**A-R**), kolorem szarym oznaczono atomy węgla położone po wewnętrznej stronie łącznika, różnicujące się ze względu na współlistnienie rotamerów *syn* i *anti*. Poniżej porównanie widm  $^{13}\text{C}$  NMR **169** (bordowe,  $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) oraz **156** (niebieskie,  $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz).

Na **Rysunku 86** pokazałem strukturę makrocykla **169** o kształcie kwadratu wymodelowaną metodą PM3. Wysoka symetria i brak naprężeń we wnętrzu luki makrocykla mają potwierdzenie w analizie sygnałów widma  $^{13}\text{C}$  NMR. Odślonięcie luki makrocykla, charakteryzującej się szerokością niemalże 30 Å, może sprzyjać występowaniu łączników aromatycznych w formie omawianych wcześniej rotamerów *anti* oraz *syn*.



Rysunek 86: Wymodelowana metodą PM3 struktura kwadratowego makrocykla 169: a) rzut prostopadły i b) wzdłuż średniej płaszczyzny pierścienia. Dla lepszej widoczności kolorem czerwonym oznaczono atomy węgla grup *tert*-butylowych.

## 16. Podsumowanie i główne osiągnięcia pracy

Przeprowadzone przeze mnie badania wpisują się w obecnie obserwowany trend poszukiwania tzw. związków (materiałów) funkcjonalnych. Należy pamiętać, że bez względu na stopień zaawansowania późniejszych prac, pierwszym etapem zawsze jest synteza i określenie struktury badanych związków. Tym zagadnieniom (syntezie i strukturze) poświęciłem większą część pracy. Wspólną cechą struktur wszystkich otrzymanych związków acyklicznych i makrocyklicznych jest obecność fragmentów 9,10-difenyloantracenowych. Ze względu na dużą różnorodność przeprowadzonych badań i otrzymanych wyników, w tym rozdziale chciałem uwypuklić te osiągnięcia, które arbitralnie uważam za najważniejsze.

1. Makrocykle iminowe wykazywały zawadę steryczną, która może być zniwelowana przez tworzenie odpowiednich endonadtlenków. Otrzymałem pierwszy chiralny makrocykliczny triendonadtlenek oraz zbadałem proces jego stopniowego tworzenia. Dodatkowo opracowałem warunki redukcji makrocyklicznego triendonadtlenku do pochodnej heksaaminowej, z zachowaniem grup endonadtlenkowych.
2. Zaprojektowana przeze mnie struktura dialdehydu, zawierającego objętościowe grupy *tert*-butylowe, zmienia diametralnie strukturę otrzymywanego produktu makrocyklicznego. Opracowałem warunki makrocyklizacji liniowego dialdehydu i (1*R*,2*R*)-*trans*-1,2-diaminocykloheksanu pozwalające otrzymać wyłącznie makrocykl typu [4+4] o kształcie kwadratowym. Następstwem tego były syntezy nieznanymi dotąd typów makrocykli, charakteryzujących się dużą niepolarną luką o kształcie kwadratowym. Zaproponowałem wyjaśnienie wpływu użytego rozpuszczalnika na ilościowe tworzenie makrocykli iminowych typu [4+4] i określiłem dynamikę strukturalną badanych związków wykorzystując temperaturowo-zależne pomiary spektroskopowe.

3. Zmiana położenia grup formylowych w stosunku do fragmentu antracenowego („*meta*” zamiast „*para*”) wpływa na selektywność reakcji i dynamikę strukturalną produktu. Ustaliłem, że w reakcji makrocyklizacji tworzą się dwa trwałe, rozróżnialne rotamery: *syn* i *anti*. Obecność w strukturze dialdehydu grup *tert*-butylowych umożliwiła otrzymanie makrocykla o stechiometrii [4+4], jednak nie w sposób ilościowy, gdyż powstaje również produkt [3+3]. Ponieważ w tym przypadku *p*-ksylen nie pełnił funkcji templaty, prowadzi to do wniosku, że do ilościowego powstawania makrocykli kwadratowych w reakcji kondensacji z (1*R*,2*R*)-*trans*-1,2-diaminocykloheksanem, kluczowe jest „*para*” położenie grup formylowych w strukturze dialdehydu. Otrzymane makrocykle charakteryzują się ograniczoną możliwością rotacji łączników triarylowych, co jest konsekwencją bliskiego położeniem grup *tert*-butylowych.
4. W przypadku pochodnych zawierających pięć liniowo połączonych fragmentów aromatycznych i grupy *tert*-butylowe zaobserwowałem dwa rozróżnialne spektroskopowo rotamery: *syn* i *anti*. Ze względu na zawadę steryczną rotamer *syn* występuje w mniejszości. Rezultaty reakcji kondensacji z (1*R*,2*R*)-*trans*-1,2-diaminocykloheksanem pośrednio potwierdziły otrzymanie struktury typu [4+4], jednak ze względu na dużą liczbę możliwych konformerów analiza spektroskopowa była utrudniona. W wyniku reakcji redukcji makrocykla iminowego otrzymałem makrocykliczną aminę, która jest największą dotąd znaną makrocykliczną pochodną (1*R*,2*R*)-*trans*-1,2-diaminocykloheksanu, o długości boku wynoszącej 3 nm. Ponadto na podstawie analizy spektroskopowej wykazałem obecność rotamerów *syn* i *anti*.

## Część eksperymentalna



## 17. Opis procedur syntetycznych

Widma  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  NMR rejestrowano na instrumentach: Bruker Avance 600 MHz, Varian VNMR-S 400 MHz oraz Bruker UltraShield 300 MHz. Przesunięcia chemiczne ( $\delta$ ) podano w ppm względem  $\text{SiMe}_4$ , a stałe sprzężeń ( $J$ ) podano w Hz. Rozpuszczalniki deuterowane zakupiono w Sigma-Aldrich i stosowano bez oczyszczania.

Widma masowe rejestrowano na aparacie MALDI-TOF/TOF (Ultrafle Xtreme, Bruker) oraz AB Sciex Triple TOF 5600+.

Widma UV i ECD rejestrowano przy użyciu instrumentu JASCO J-810, stosując chloroform i DMSO klasy spektroskopowej firmy J.T. Baker.

Chromatografia kolumnowa była prowadzona na żelu krzemionkowym Merck Kieselgel typ 60 (250-400 mesh).

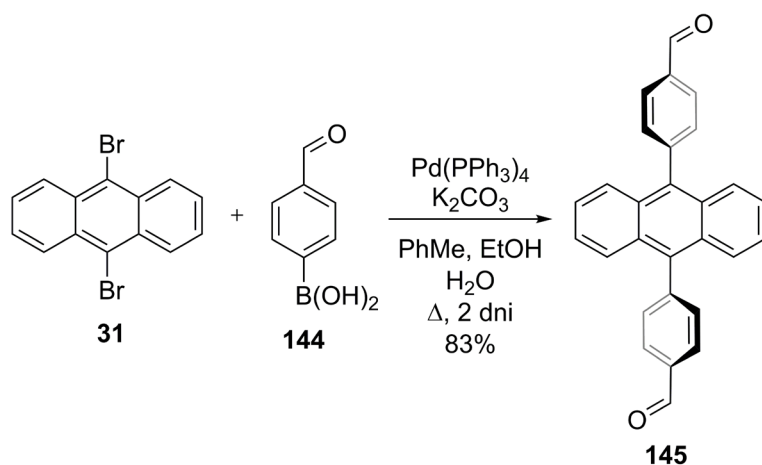
Do TLC używano płytek analitycznych Merck Kieselgel typ 60F<sub>254</sub>.

Stosowane odczynniki zakupiono w firmie Sigma-Aldrich i używano bez oczyszczania, chyba, że zaznaczono inaczej.

Czysty (1*R*,2*R*)-*trans*-1,2-diaminocykloheksan wyodrębniono z enancjomerycznie czystej soli w ekstrakcji z wodnym roztworem KOH i toluenem, w atmosferze argonu.

Używano rozpuszczalników firmy Sigma-Aldrich oraz J.T. Baker, bez oczyszczania, chyba, że zaznaczono inaczej.

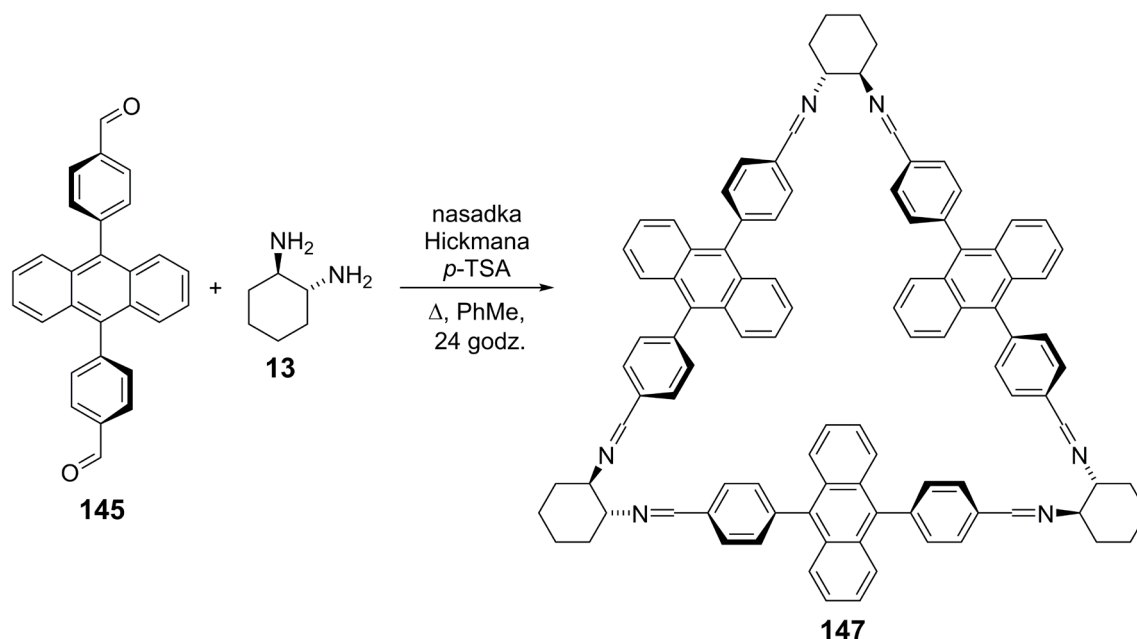
## 17.1. Synteza dialdehydu **145**



W kolbie okrągłodennej jednoszyjnej o pojemności 250 ml umieściłem odgazowaną mieszaninę toluen/etanol/woda (110 ml/50 ml/30 ml). Następnie do kolby dodałem 9,10-dibromoantracen (**31**) (4,460 g; 13,27 mmol), kwas 4-formylofenyloboronowy (**144**) (6,200 g; 41,35 mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (14,900 g; 107,97 mmol) i  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0,760 g; 0,66 mmol), po czym mieszaninę reakcyjną ogrzewałem pod chłodnicą zwrotną przez 48 godzin w atmosferze argonu. Dalsze prace związane z oczyszczaniem mieszaniny poreakcyjnej prowadziłem bez dostępu światła, zakrywając odpowiednie naczynia i aparaturę laboratoryjną folią aluminiową. Do gorącej mieszaniny poreakcyjnej dodałem 100 ml wody i po ostudzeniu całość przesączyłem przez warstwę celitu. Przesącz, który nie zawierał palladu ekstrahowałem dwukrotnie z dichlorometanem, połączone fazy organiczne przemyłem solanką, a następnie osuszyłem nad bezwodnym  $\text{MgSO}_4$  i przesączyłem. Po odparowaniu rozpuszczalników, surowy produkt krystalizowałem z mieszaniny toluen/etanol otrzymując czysty dialdehyd **145** z wydajnością 83% w postaci jasnożółtego proszku.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.22 (s, 2H), 8.15 (d,  $J = 7.9$  Hz, 4H), 7.68 (d,  $J = 7.9$  Hz, 4H), 7.62 (dd,  $J = 6.8, 3.3$  Hz, 4H), 7.38 (dd,  $J = 6.8, 3.3$  Hz, 4H).  
(dane zgodne z literaturowymi)

## 17.2. Synteza makrocykla **147**



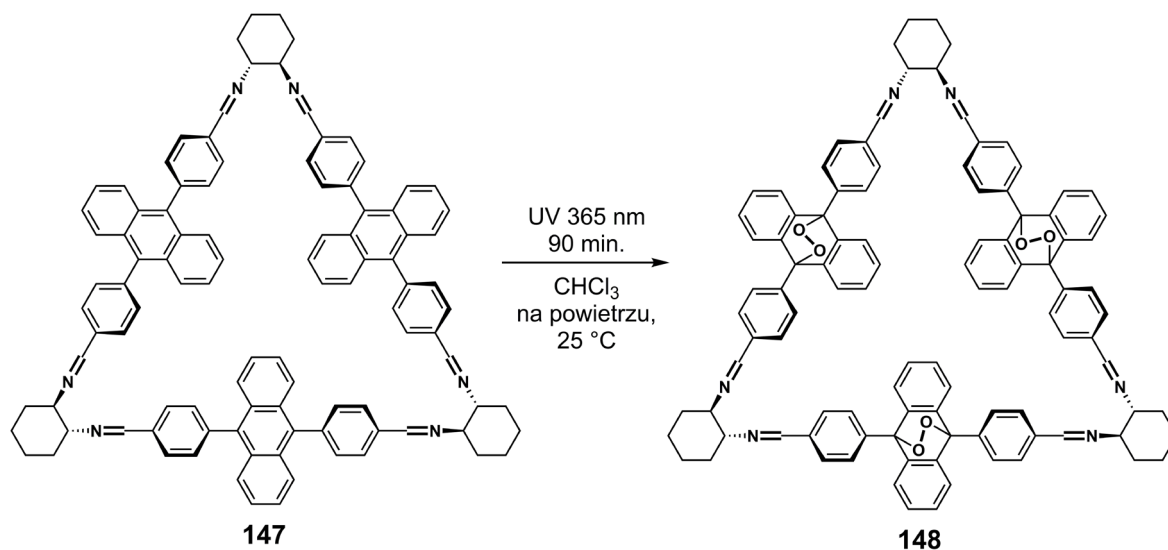
W kolbie okrągłodennej jednoszyjnej o pojemności 1000 ml umieściłem dialdehyd **145** (0,689 g; 1,78 mmol), (1*R*,2*R*)-*trans*-1,2-diaminocykloheksan (**13**) (0,202 g; 1,78 mmol), katalityczne ilości kwasu *p*-toluenosulfonowego (0,015 g; 0,09 mmol) oraz toluen (600 ml). Zapewnienie dużego rozcieńczenia jest kluczowe do otrzymania produktu makrocyklicznego, co w przypadku opisanych do tej pory syntez makrocykli na bazie aromatycznych dialdehydów oraz DACHu jest nieoczekiwanym rezultatem. W przypadku roztworów bardziej stężonych powstaje polimer wypadający z reakcji w postaci żółtego proszku. Kolbę zaopatrzyłem w nasadkę Hickmana i ogrzewałem zawartość do wrzenia pod chłodnicą zwrotną, przez 24 godziny, w atmosferze argonu. Od momentu dodawania substratów do kolby, całość była osłonięta folią aluminiową w celu uniemożliwienia tworzenia się produktów ubocznych na skutek reakcji fotochemicznych przebiegających pod wpływem światła. Po przeprowadzeniu reakcji, mieszaninę poreakcyjną przefiltrowałem przez ciekłą warstwę celitu z dodatkiem  $K_2CO_3$ , w celu usunięcia kwasu *p*-toluenosulfonowego oraz ewentualnych nierozpuszczalnych produktów. Po odparowaniu przesącza otrzymałem makrocykl **147** jako jasnożółty proszek, z wydajnością 95%.

$^1H$  NMR (600 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.52 (s, 6H), 7.95 (d,  $J = 8.0$  Hz, 12H), 7.67 (dd,  $J = 6.7, 3.3$  Hz, 12H), 7.52 (d,  $J = 7.9$  Hz, 12H), 7.30 (dd,  $J = 6.8, 3.2$  Hz, 12H), 3.67 – 3.57 (m, 6H), 2.09 – 1.91 (m, 18H), 1.66 – 1.58 (m, 6H).

$^{13}C$  NMR (150 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  161.04, 141.35, 136.83, 135.89, 131.67, 129.82, 128.23, 126.94, 125.29, 74.67, 33.10, 24.79.

ESI (m/z): 1394,67 [ $M+H^+$ ].

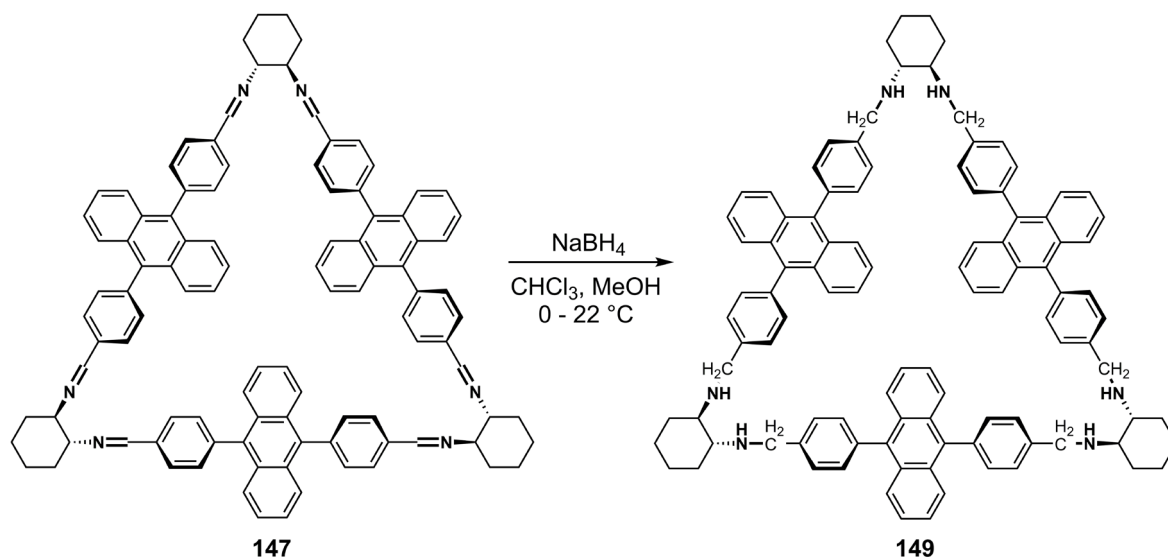
### 17.3. Synteza triendonadtlenku **148**



Makrocykl **147** (0,238 g; 0,17 mmol) rozpuściłem w chloroformie (10 ml) i umieściłem w szalce Petriego. Roztwór naświetlałem lampą UV (365 nm) przez 60 minut. Następnie dodałem porcję 5 ml chloroformu i naświetlałem roztwór aż do całkowitego odparowania rozpuszczalnika. Wyjściowy jasnożółty makrocykl **147**, na skutek reakcji z tlenem atmosferycznym przekształcił się ilościowo w triendonadtlenek **148** o postaci ciemnopomarańczowego szkła.

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.47 (s, 6H), 7.91 (d, *J* = 8.2 Hz, 12H), 7.67 (d, *J* = 8.2 Hz, 12H), 7.19 – 7.00 (m, 24H), 3.62 – 3.51 (m, 6H), 2.08 – 1.81 (m, 18H), 1.68 – 1.49 (m, 6H).  
<sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.43, 140.07, 139.75, 136.45, 135.02, 127.98, 127.78, 123.42, 84.17, 74.73, 33.10, 24.73.  
ESI (m/z): 1490,65 [M+H<sup>+</sup>].

## 17.4. Synteza makrocykla **149**



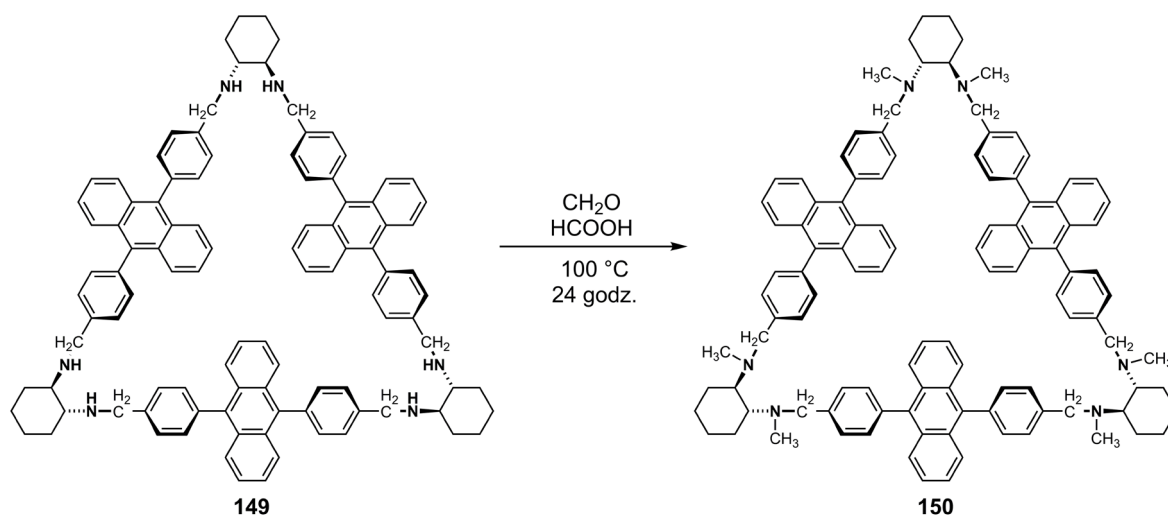
Makrocykl **147** (0,420 g; 0,3 mmol) rozpuściłem w mieszaninie chloroform/metanol (100 ml/70 ml) i schłodziłem w łaźni lodowej do 0 °C, następnie małymi porcjami dodałem NaBH<sub>4</sub> (1,100 g; 29,49 mmol), po czym doprowadziłem mieszaninę reakcyjną do temperatury pokojowej. Zawartość kolby mieszała się przez jeden dzień, następnie dodałem 50 ml wody i ekstrahowałem z 10% roztworem K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> w wodzie. Fazę wodną ekstrahowałem z chloroformem i połączone fazy organiczne osuszyłem nad bezwodnym Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, przesączyłem przez watę i odparowałem do sucha, otrzymując czysty makrocykl **149** z wydajnością 85%.

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.69 (dd, *J* = 6.8, 3.3 Hz, 12H), 7.62 (d, *J* = 7.8 Hz, 12H), 7.44 (d, *J* = 7.7 Hz, 12H), 7.25 (dd, *J* = 6.9, 3.3 Hz, 12H), 4.02 (dd, *J* = 149.3, 12.9 Hz, 12H), 2.62 – 2.50 (m, 6H), 2.46 – 2.32 (m, 6H), 2.20 (s, 6H), 1.88 (d, *J* = 8.9 Hz, 6H), 1.41 (t, *J* = 10.5 Hz, 6H), 1.28 (q, *J* = 11.5, 10.5 Hz, 6H).

<sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 140.23, 137.67, 136.99, 131.51, 130.00, 128.17, 127.07, 124.99, 61.25, 50.87, 31.80, 25.36.

MALDI (*m/z*): 1405,85 [M+H<sup>+</sup>].

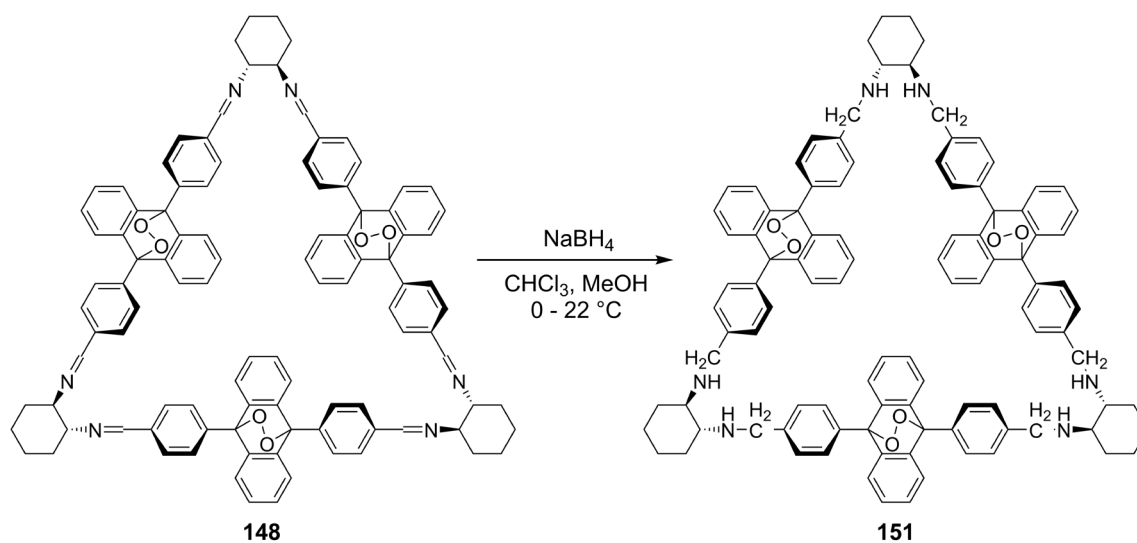
## 17.5. Synteza pochodnej **150**



W kolbie okrągłodennej jednoszyjnej o pojemności 10 ml umieściłem makrocykl **149** (0,220 g; 0,156 mmol) oraz 1 ml formaliny i 5 ml kwasu mrówkowego. Zawartość kolby ogrzewałem pod chłodnicą zwrotną przez 24 godziny do zakończenia wydzielania się CO<sub>2</sub>. Mieszaninę poreakcyjną ekstrahowałem z roztworem wodnym NaHCO<sub>3</sub> i dichlorometanem. Fazę organiczną osuszyłem nad bezwodnym Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> i przesączyłem przez watę. Surowy produkt krystalizowałem z mieszaniny toluen/heksan otrzymując czysty makrocykl **150** z wydajnością 75%, w postaci jasnopomarańczowego proszku.

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.66 (dd, *J* = 7.0, 3.1 Hz, 12H), 7.65 (d, *J* = 8.2 Hz, 12H), 7.37 (d, *J* = 7.9 Hz, 12H), 7.21 (dd, *J* = 6.9, 3.3 Hz, 12H), 3.93 (q, *J* = 13.1 Hz, 12H), 2.92 – 2.80 (m, 6H), 2.45 (s, 18H), 2.10 (d, *J* = 12.4 Hz, 6H), 1.89 – 1.83 (m, 6H), 1.48 – 1.44 (m, 6H), 1.32 – 1.24 (m, 6H).

## 17.6. Synteza triendonadtlenku **151**



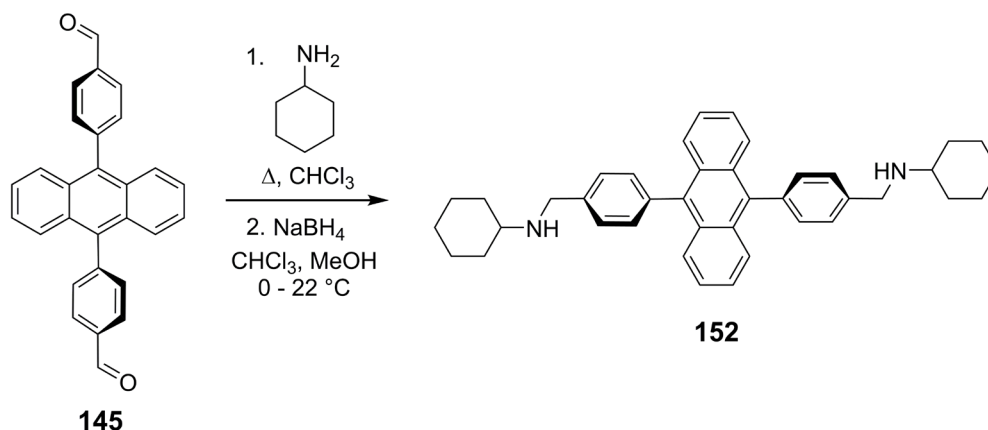
Makrocykl **148** (0,049 g; 0,033 mmol) rozpuściłem w mieszaninie chloroform/metanol (10 ml/8 ml) i schłodziłem w łaźni lodowej do temperatury 0 °C, po czym dodawałem małymi porcjami NaBH<sub>4</sub> (0,15 g; 3,96 mmol) przez 15 minut. Po dodaniu całego NaBH<sub>4</sub>, pozwoliłem mieszaninie reakcyjnej ogrzać się do temperatury pokojowej i kontynuowałem mieszanie przez dobę. Po tym czasie dodałem wodę (20 ml) i ekstrahowałem mieszaninę poreakcyjną z 10% roztworem K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> w wodzie. Warstwę organiczną osuszyłem nad bezwodnym Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, przesaczyłem przez watę i odparowałem do sucha, otrzymując czysty makrocykl **151** z 80% wydajnością.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.66 – 7.53 (m, 24H), 7.16 – 6.89 (m, 24H), 3.95 (dd, *J* = 55.9, 12.4 Hz, 12H), 2.52 – 2.39 (m, 6H), 2.36 – 2.15 (m, 6H), 1.96 – 1.57 (m, 18H), 1.34 – 1.01 (m, 6H).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 140.15, 131.40, 129.88, 127.92, 127.57, 126.94, 124.91, 123.36, 83.98, 61.04, 50.54, 31.55, 25.17.

ESI (*m/z*): 1502,75 [M+H<sup>+</sup>].

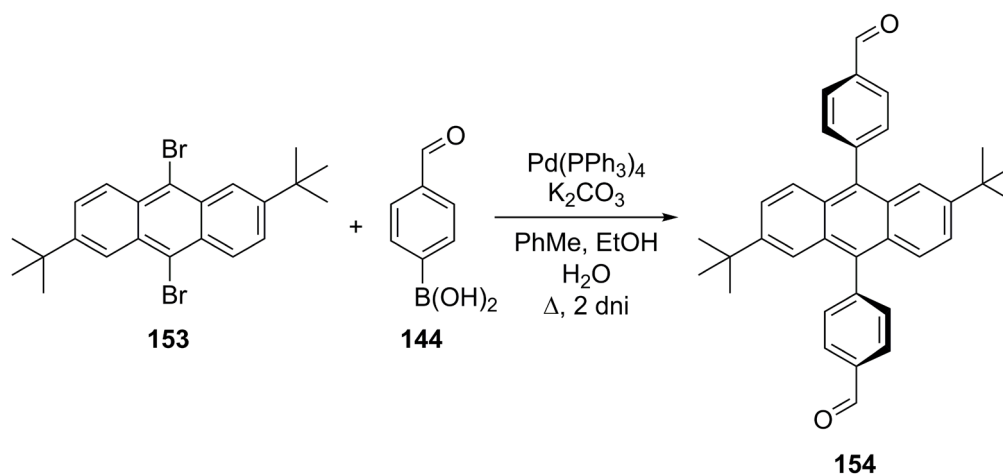
## 17.7. Synteza diaminy **152**



W kolbie okrągłodennej jednoszyjnej umieściłem dialdehyd **145** (0,1100 g; 0,28 mmol) i nadmiar cykloheksyloaminy (0,15 ml; 1,31 mmol), dodałem toluen (50 ml) oraz katalityczne ilości kwasu *p*-toluenosulfonowego. Mieszaninę reakcyjną ogrzewałem do wrzenia przez godzinę stosując nasadkę Hickmana do azeotropowego usuwania wody, po czym odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Surową mieszaninę rozpuściłem w mieszaninie CHCl3/MeOH (30 ml/20 ml) i schłodziłem w łaźni lodowej do temperatury 0 °C, po czym dodawałem małymi porcjami NaBH4 (0,032 g; 0,84 mmol) przez 15 minut. Po dodaniu całego NaBH4, pozwoliłem mieszaninie reakcyjnej ogrzać się do temperatury pokojowej, po tym czasie dodałem wodę (20 ml) i ekstrahowałem mieszaninę poreakcyjną z 10% roztworem K2CO3 w wodzie. Warstwę organiczną osuszyłem nad bezwodnym Na2SO4, przesączyłem przez watę i odparowałem do sucha, otrzymując czystą diaminę **152** z 90% wydajnością.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, CDCl3)  $\delta$  7.71 (dd,  $J = 6.8, 3.3$  Hz, 4H), 7.56 (d,  $J = 7.7$  Hz, 4H), 7.43 (d,  $J = 7.7$  Hz, 4H), 7.31 (dd,  $J = 6.8, 3.2$  Hz, 4H), 3.99 (s, 4H), 2.65 (td,  $J = 9.9, 4.4$  Hz, 2H), 2.04 (d,  $J = 10.8$  Hz, 4H), 1.81 (dt,  $J = 11.8, 3.4$  Hz, 4H), 1.68 (d,  $J = 11.5$  Hz, 2H), 1.41 – 1.11 (m, 10H).

## 17.8. Synteza dialdehydu **154**



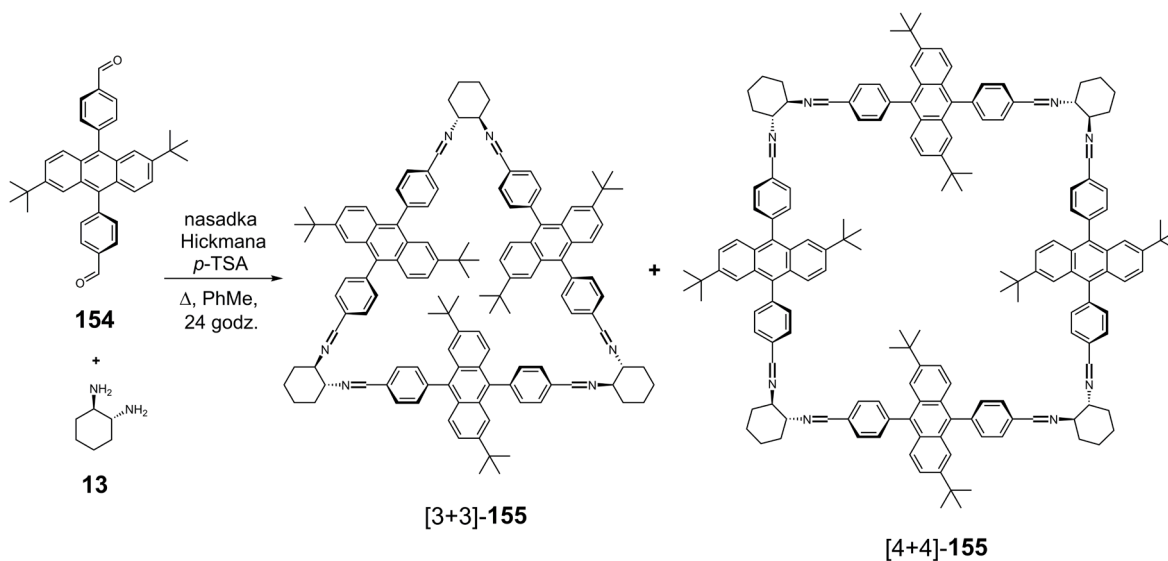
W kolbie okrągłodennej jednoszyjnej o pojemności 250 ml umieściłem mieszaninę toluen/etanol/woda (55 ml/25 ml/20 ml), a następnie odgazowałem przy użyciu łąźni ultradźwiękowej w atmosferze argonu przez 15 minut. Do odtlenowanych rozpuszczalników dodałem 9,10-dibromo-2,6-di-*tert*-butyloantracen (**153**) (4,1094 g; 9,17 mmol), kwas 4-formylofenyloboronowy (**144**) (4,4397 g; 29,61 mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (14,6650 g; 106,27 mmol) oraz  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0,6100 g; 0,53 mmol) i ogrzewałem do wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez dwa dni w atmosferze argonu. Po schłodzeniu, do mieszaniny poreakcyjnej dodałem 100 ml wody i ekstrahowałem trzykrotnie z dichlorometanem. Zebrane warstwy organiczne osuszyłem nad bezwodnym  $\text{MgSO}_4$ , przesaczyłem i odparowałem do sucha. Surowy produkt krystalizowałem z mieszaniny heksan/etanol, otrzymując żółte kryształy dialdehydu **154** z wydajnością 84%.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.23 (s, 2H), 8.15 (d,  $J = 8.2$  Hz, 4H), 7.68 (d,  $J = 7.8$  Hz, 4H), 7.56 (d,  $J = 9.1$  Hz, 2H), 7.50 (d,  $J = 2.2$  Hz, 2H), 7.46 (dd,  $J = 9.2, 1.9$  Hz, 2H), 1.25 (s, 18H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  192.31, 147.82, 146.33, 135.74, 135.51, 132.27, 129.94, 129.18, 128.27, 126.23, 125.19, 120.71, 35.12, 30.86.

HRMS (m/z) obliczona dla  $\text{C}_{36}\text{H}_{34}\text{O}_2$ : 498,2559; otrzymana  $[\text{M}+\text{H}^+]$  499,2645.

## 17.9. Synteza mieszaniny makrocykli **155**



W kolbie okrągłodennej jednoszyjnej o pojemności 100 ml umieściłem dialdehyd **154** (0,9930 g; 2,00 mmol), (1*R*,2*R*)-*trans*-1,2-diaminocykloheksan (**13**) (0,2290 g; 2,00 mmol), katalityczne ilości kwasu *p*-toluenosulfonowego (0,0105 g; 0,06 mmol) oraz toluen (100 ml). Kolbę zaopatrzyłem w nasadkę Hickmana i ogrzewałem zawartość pod chłodnicą zwrotną przez 24 godziny w atmosferze argonu. Od momentu dodawania substratów do kolby, całość była osłonięta folią aluminiową w celu uniemożliwienia tworzenia się produktów ubocznych na skutek reakcji fotochemicznych pod wpływem światła. Po ochłodzeniu zawartości kolby odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując mieszaninę produktów reakcji [3+3]-**155** oraz [4+4]-**155**, z niemalże ilościową wydajnością.

## 17.10. Synteza makrocykla [4+4]-**155**

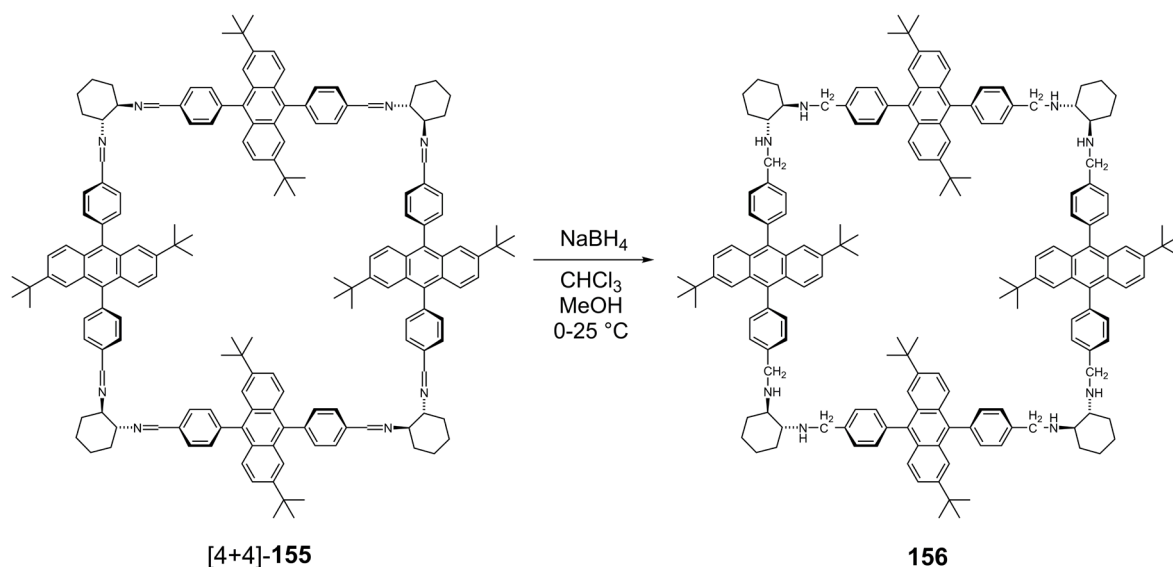
Surową mieszaninę makrocykli **155** ogrzewałem w *p*-ksylenie przez 1 godzinę, następnie odparowałem cały rozpuszczalnik otrzymując czysty makrocykl o strukturze kwadratu jako jedyny produkt. Alternatywną metodą ilościowego otrzymywania [4+4]-**155** jest zastąpienie toluenu na *p*-ksylen w opisaney powyżej syntezy makrocykli **155**.

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub> + Et<sub>3</sub>N) δ 8.27 (s, 8H), 7.85 (dd, *J* = 7.9, 1.7 Hz, 8H), 7.73 (dd, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 8H), 7.40-7.35 (m, 32H), 6.92 (dd, *J* = 9.2, 2.0 Hz, 8H), 3.46 (m, 8H), 2.14 (m, 8H), 1.97 (m, 16H), 1.60 (m, 8H), 0.82 (s, 72H).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 162.67, 146.92, 141.78, 135.80, 135.29, 131.51, 129.19, 128.44, 127.71, 126.23, 124.63, 120.78, 73.73, 34.61, 32.70, 30.62, 24.72.

HRMS (*m/z*) obliczona dla C<sub>168</sub>H<sub>176</sub>N<sub>8</sub> 2306.4052, otrzymana [M+H<sup>+</sup>] 2307.4105.

## 17.11. Synteza makrocykla **156**



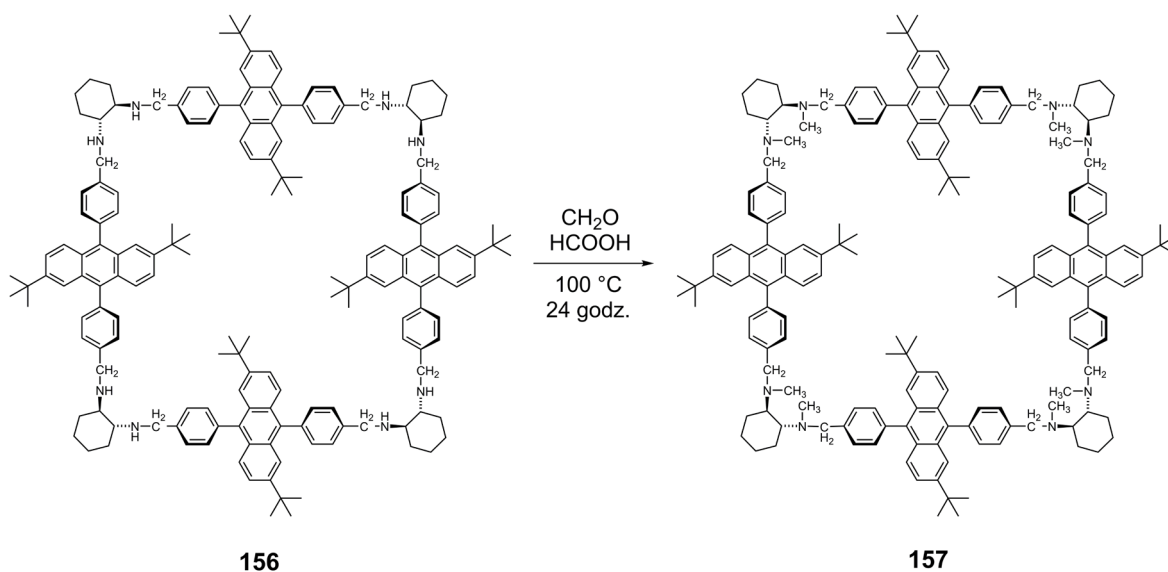
W kolbie okrągłodennej jednoszyjnej o pojemności 250 ml umieściłem porcję makrocykla **[4+4]-155** (1,1200 g; 0,48 mmol) oraz  $K_2CO_3$  (0,1040 g; 106,27 mmol), dodałem mieszaninę chloroform/metanol (50 ml/50 ml) i całość schłodziłem w łaźni lodowej do temperatury 0 °C. Następnie dodawałem małymi porcjami  $NaBH_4$  (1,520 g; 40,00 mmol) i otrzymaną mieszaninę mieszałem w temperaturze pokojowej przez 24 godziny. Po zakończeniu reakcji dodałem 50 ml wody i ekstrahowałem surową mieszaninę poreakcyjną z 10% roztworem  $K_2CO_3$  w wodzie. Fazę wodną ekstrahowałem dwukrotnie z chloroformem i zebrane fazy organiczne osuszyłem nad bezwodnym  $Na_2SO_4$ , przesączyłem przez watę i odparowałem przesącz do sucha, otrzymując czysty makrocykl **156** z wydajnością 87%.

$^1H$  NMR (600 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.58 (d,  $J = 9.3$  Hz, 8H), 7.57 (m, 16H), 7.52 (d,  $J = 2.0$  Hz, 8H), 7.39 (m, 16H), 7.26 (dd,  $J = 9.2, 2.0$  Hz, 8H), 4.02 (dd,  $J = 142.4, 13.2$  Hz, 16H), 2.50 (m, 8H), 2.37 – 2.27 (m, 8H), 2.11 (m, 8H), 1.84 (m, 8H), 1.39 – 1.31 (m, 8H), 1.09 (s, 72H).

$^{13}C$  NMR (150 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  146.65, 139.97, 137.96, 136.22, 131.49, 129.65, 128.74, 128.05, 126.64, 124.28, 121.18, 61.05, 50.88, 34.87, 31.83, 30.84, 25.34.

HRMS (m/z) obliczona dla  $C_{168}H_{192}N_8$  2322.5304, otrzymana  $[M+H]^+$  2323.5361.

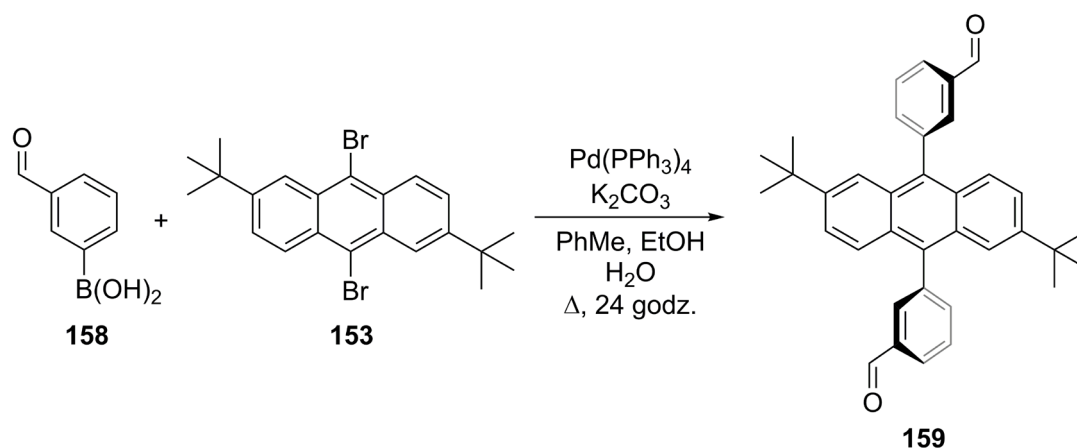
## 17.12. Synteza makrocykla **157**



W kolbie okrągłodennej jednoszyjnej o pojemności 10 ml umieściłem makrocykl **156** (0,320 g; 0,131 mmol) oraz 1,5 ml formaliny i 7 ml kwasu mrówkowego. Zawartość kolby ogrzewałem do wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez 24 godziny do zakończenia wydzielania się CO<sub>2</sub>. Mieszaninę poreakcyjną ekstrahowałem z roztworem wodnym NaHCO<sub>3</sub> i dichlorometanem. Fazę organiczną osuszyłem nad bezwodnym Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> i przesączyłem przez watę. Surowy produkt krystalizowałem z mieszaniny toluen/etanol otrzymując czysty makrocykl **157** z wydajnością ok. 80% w postaci pomarańczowego proszku.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.66 (t, *J* = 9.0 Hz, 16H), 7.55 (d, *J* = 9.4 Hz, 8H), 7.49 (d, *J* = 1.9 Hz, 8H), 7.40 (td, *J* = 9.3, 1.8 Hz, 16H), 7.28 (dd, *J* = 9.2, 1.9 Hz, 8H), 4.07 (dd, *J* = 47.0, 12.8 Hz, 16H), 2.99 (m, 8H), 2.52 (s, 24H), 2.19 (m, *J* = 11.9 Hz, 8H), 1.88 (m, *J* = 7.7 Hz, 8H), 1.40 (m, 8H), 1.26 (m, 8H), 1.12 (m, 72H).

### 17.13. Synteza dialdehydu **159**



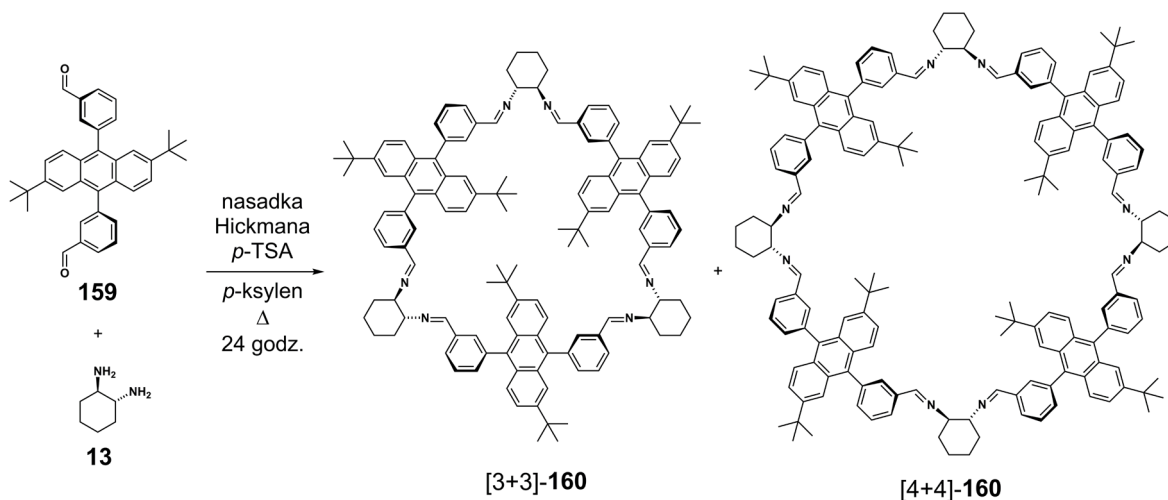
W kolbie okrągłodennej jednoszyjnej o pojemności 250 ml umieściłem odgazowaną mieszaninę toluen/etanol/woda (100 ml/60 ml/30 ml). Następnie do kolby dodałem 9,10-dibromo-2,6-di-*tert*-butyloantracen (**153**) (3,198 g; 7,170 mmol), kwas 3-formylofenyloboronowy (**158**) (3,315 g; 22,100 mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (8,500 g; 61,594 mmol) i  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0,404 g; 0,351 mmol), po czym mieszaninę reakcyjną ogrzewałem pod chłodnicą zwrotną przez 24 godziny w atmosferze argonu. Do mieszaniny poreakcyjnej dodałem wodę i po ochłodzeniu całość przesączyłem przez warstwę celitu. Przesącz ekstrakowałem dwukrotnie z dichlorometanem, a zebrane fazy organiczne osuszyłem nad bezwodnym  $\text{MgSO}_4$  i przesączyłem przez watę. Po odparowaniu rozpuszczalników surowy produkt krystalizowałem z mieszaniny toluen/etanol, otrzymując dialdehyd **159** z wydajnością 85%.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.18 (d,  $J = 1.4$  Hz, 2H), 8.18 – 8.08 (m, 2H), 8.09 – 8.01 (m, 2H), 7.84 – 7.79 (m, 4H), 7.60 (d,  $J = 9.1$  Hz, 2H), 7.52 (d,  $J = 1.8$  Hz, 2H), 7.48 (dd,  $J = 9.1, 2.0$  Hz, 2H), 1.27 (s, 18H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  192.55, 147.68, 140.43, 137.56, 136.76, 135.19, 133.10, 129.53, 129.36, 128.66, 128.63, 126.29, 125.16, 120.70, 35.09, 30.82.

(Dla rozszczepionych sygnałów podano uśrednione przesunięcia chemiczne)

## 17.14. Synteza makrocykli **160**



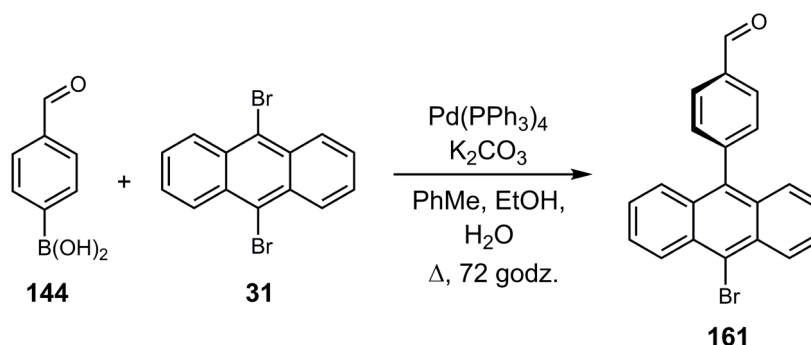
W kolbie okrągłodennej jednoszyjnej o pojemności 100 ml umieściłem dialdehyd **159** (0,9930 g; 2,00 mmol), (1*R*,2*R*)-*trans*-1,2-diaminocykloheksan (**13**) (0,2290 g; 2,00 mmol), katalityczne ilości kwasu *p*-toluenosulfonowego (0,0102 g; 0,06 mmol) oraz *p*-ksylen (70 ml). Kolbę zaopatrzyłem w nasadkę Hickmana i ogrzewałem zawartość pod chłodnicą zwrotną przez 24 godziny w atmosferze argonu. Od momentu dodawania substratów do kolby, całość była osłonięta folią aluminiową w celu uniemożliwienia tworzenia się produktów ubocznych na skutek reakcji fotochemicznych pod wpływem światła. Po ostudzeniu zawartości kolby odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując mieszaninę produktów reakcji [3+3] oraz [4+4], z niemalże ilościową wydajnością.

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ 8.54 – 8.25 (m, 8H), 8.07 – 7.17 (m, 56H), 3.42 (s, 8H), 1.85 (t, *J* = 31.2 Hz, 24H), 1.50 (s, 8H), 1.31 – 1.09 (m, 72H).

<sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ 161.01, 147.57, 140.03, 137.43, 136.44, 133.81, 131.32, 130.00, 129.12, 127.46, 126.95, 125.22, 125.02, 121.48, 74.25, 35.32, 33.52, 31.06, 25.03.

ESI (*m/z*): 1731,0639 oraz 2307,4155 [M+H<sup>+</sup>].

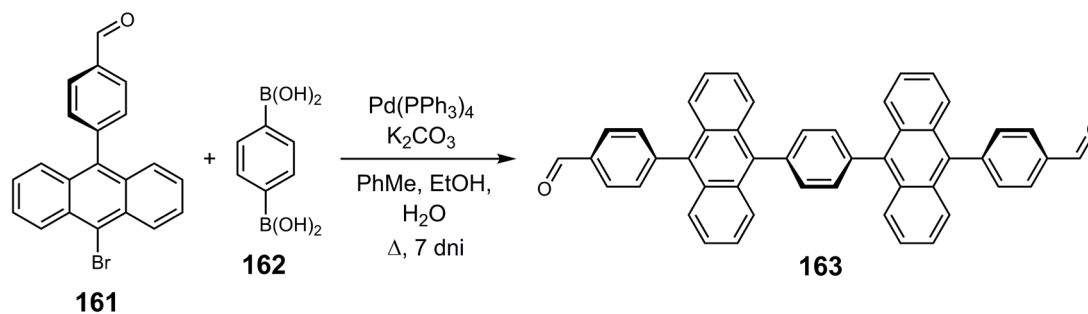
## 17.15. Synteza aldehydu **161**



W kolbie okrągłodennej jednoszyjnej o pojemności 500 ml umieściłem odgazowaną mieszaninę toluen/etanol/woda (200 ml/100 ml/70 ml). Następnie do kolby dodałem 9,10-dibromoantracen (**31**) (25,310 g; 75,801 mmol), kwas 4-formylofenyloboronowy (**145**) (5,381 g; 35,861 mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (7,760 g; 56,232 mmol) i  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0,723 g; 0,553 mmol), po czym mieszaninę reakcyjną ogrzewałem pod chłodnicą zwrotną przez 72 godziny w atmosferze argonu. Do mieszaniny poreakcyjnej dodałem wodę i po ochłodzeniu całość przesączyłem przez warstwę celitu, który na koniec przemyłem dichlorometanem. Przesącz ekstrakowałem trzykrotnie z dichlorometanem, a zebrane fazy organiczne osuszyłem nad bezwodnym  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  i przesączyłem przez watę. Po odparowaniu rozpuszczalników surowy produkt oczyszczałem za pomocą chromatografii kolumnowej. Ze względu na zbliżoną polarność produktu i substratu oraz duży nadmiar 9,10-dibromoantracenu w mieszaninie poreakcyjnej, konieczne było wykonanie łącznie trzech kolumn chromatograficznych (*n*-heksan:dichlorometan 1:1, następnie dichlorometan). Po chromatografii uzyskałem 5,8 g czystego aldehydu **161** z wydajnością 45%.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.20 (s, 1H), 8.63 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 8.12 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.65 – 7.51 (m, 6H), 7.40 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H).

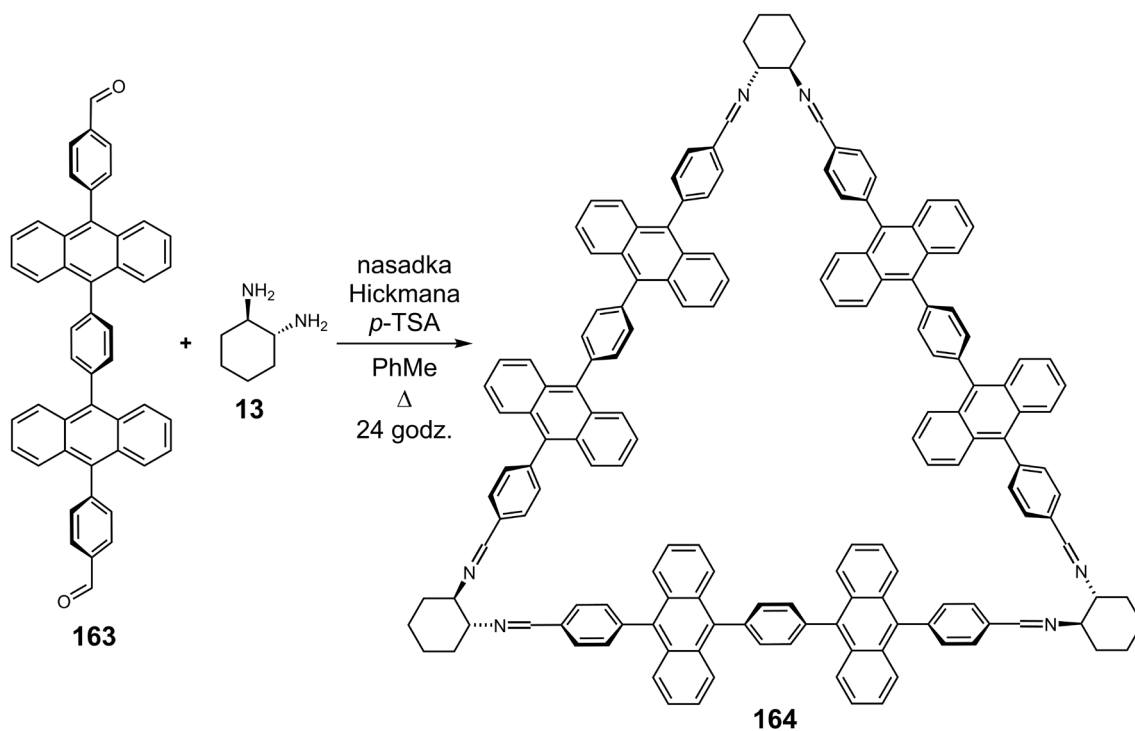
## 17.16. Synteza dialdehydu **163**



W kolbie okrągłodennej jednoszyjnej o pojemności 250 ml umieściłem odgazowaną mieszaninę toluen/etanol/woda (100 ml/50 ml/30 ml). Następnie do kolby dodałem aldehyd **161** (2,530 g; 7,028 mmol), kwas benzeno-1,4-diboronowy **162** (0,457 g; 2,754 mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (3,687 g; 26,717 mmol) i  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0,0932 g; 0,081 mmol), po czym mieszaninę reakcyjną ogrzewałem do wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez 7 dni, w atmosferze argonu. Do mieszaniny poreakcyjnej dodałem wodę i po ostudzeniu całość przesączyłem przez warstwę celitu. Przesącz ekstrakowałem dwukrotnie z toluenem, zebrane fazy organiczne osuszyłem nad bezwodnym  $\text{MgSO}_4$  i przesączyłem przez watę. Po odparowaniu rozpuszczalników surowy produkt oczyszczałem z użyciem chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym, stosując jako eluent dichlorometan. Otrzymałem 0,896 g dialdehydu **163** z wydajnością 52%.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.24 (s, 2H), 8.18 (d,  $J = 8.0$  Hz, 4H), 8.00 (d,  $J = 8.7$  Hz, 4H), 7.75 (d,  $J = 7.9$  Hz, 4H), 7.74 (s, 4H), 7.67 (d,  $J = 8.6$  Hz, 4H), 7.53 (ddd,  $J = 8.8, 6.4, 1.3$  Hz, 4H), 7.44 (ddd,  $J = 8.4, 6.4, 1.1$  Hz, 4H)

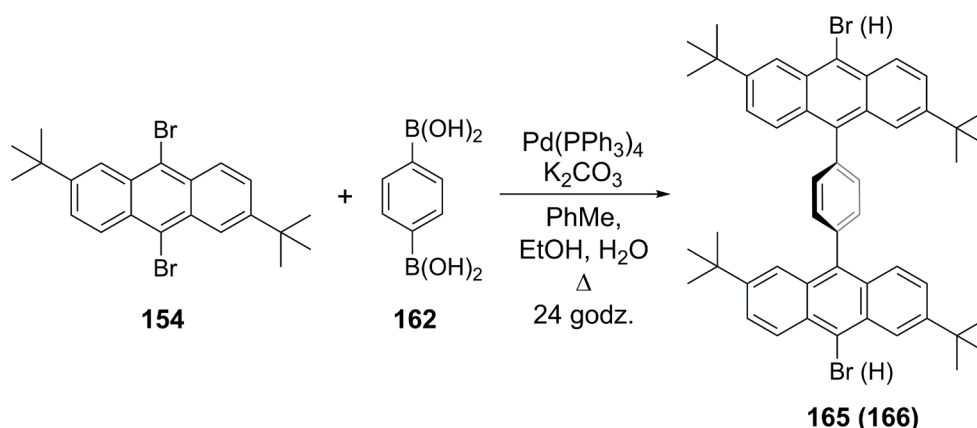
## 17.17. Synteza makrocykla **164**



W kolbie okrągłodennej jednoszyjnej o pojemności 100 ml umieściłem dialdehyd **163** (0,046 g; 0,072 mmol), (1*R*,2*R*)-*trans*-1,2-diaminocykloheksan (0,0083 g; 0,073 mmol), katalityczne ilości kwasu *p*-toluenosulfonowego (0,001 g; 0,006 mmol) oraz toluen (50 ml). Zawartość kolby ogrzewałem do wrzenia pod chłodnicą zwrotną stosując jednocześnie nasadkę Hickmana. Po 24 godzinach ogrzewania w atmosferze argonu ostudziłem zawartość kolby i odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymałem surową mieszaninę składającą się niemalże wyłącznie z produktu makrocyklicznego.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.52 (m, 6H), 8.02 – 7.91 (m, 24H), 7.86 – 7.64 (m, 24H), 7.58 – 7.41 (m, 12H), 7.37 – 7.21 (m, 24H), 3.62 (m, 6H), 1.98 (m, 18H), 1.32 (m, 6H).

## 17.18. Synteza dibromku **165**

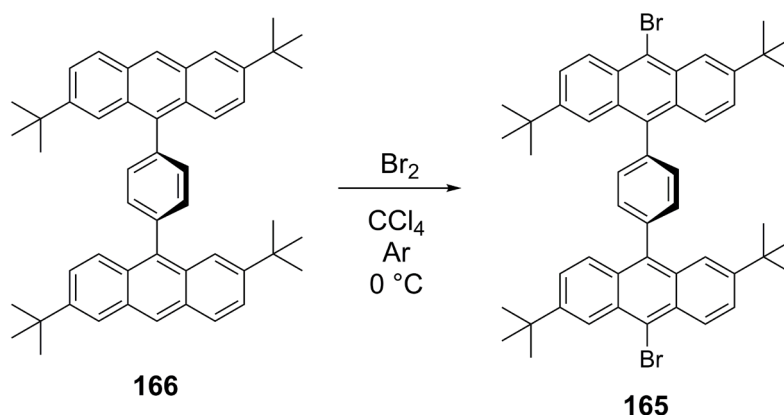


W kolbie okrągłodennej dwuszyjnej o pojemności 250 ml umieściłem odgazowaną mieszaninę toluen/etanol/woda (35 ml/15 ml/10 ml) i dodałem dibromek **154** (4,05 g; 9,080 mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (4,6 g; 33,333 mmol) oraz  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0,58 g; 0,502 mmol), po czym całość jeszcze raz odgazowałem przez 15 min w łaźni ultradźwiękowej (w atmosferze argonu). W osobnej kolbie okrągłodennej jednoszyjnej o pojemności 100 ml umieściłem kwas benzeno-1,4-diboronowy (**162**) (0,512 g; 3,083 mmol) w mieszaninie etanol/toluen (15 ml/10 ml) i dokładnie odgazowałem z użyciem łaźni ultradźwiękowej przez 15 minut w atmosferze argonu. Mieszaninę reakcyjną w pierwszej kolbie ogrzewałem do wrzenia pod chłodnicą zwrotną, dodając roztwór kwasu benzeno-1,4-diboronowego (**162**) małymi porcjami przez kilka godzin (w atmosferze argonu). Następnie mieszaninę reakcyjną ogrzewałem jeszcze przez 24 godziny, po czym dodałem wodę i po ostudzeniu wykonałem ekstrakcję z toluenem. Fazy organiczne przemyłem solanką i osuszyłem nad bezwodnym  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , po przesączeniu i odparowaniu frakcji organicznych otrzymałem 4,521 g surowego produktu. Surową mieszaninę poreakcyjną oczyszczałem kilkakrotnie przy użyciu chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym, stosując jako eluent mieszaninę 1% octan etylu/heksan, po odparowaniu frakcji zawierających czysty produkt otrzymałem 0,8587 g związku **165**. Niska wydajność izolacji wynikała z nieoczekiwanej reakcji debromowania katalizowanej przez żel krzemionkowy.

### **166:**

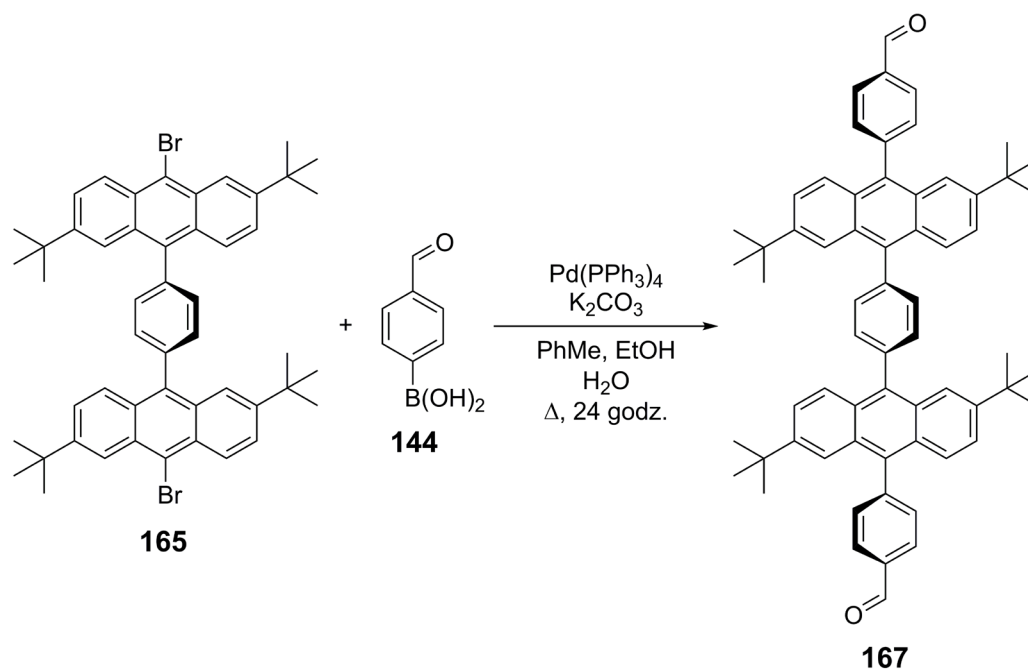
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.47 (s, 2H), 8.08 – 7.94 (m, 4H), 7.92 – 7.77 (m, 4H), 7.66 – 7.67 (m, 4H), 7.64 – 7.50 (m, 4H), 1.52 – 1.35 (m, 36H).

## 17.19. Bromowanie **166**



W kolbie okrągłodennej dwuszyjnej umieściłem związek **166** (0,3665 g; 0,560 mmol), dodałem 100 ml tetrachlorometanu, osłoniłem folią aluminiową i podłączyłem delikatny przepływ argonu do bocznej szyi kolby zaopatrzonej w septę. Całość umieściłem w łaźni lodowej celem schłodzenia mieszaniny do temperatury około 0 °C. W osobnym naczyniu przygotowałem roztwór 0,1 ml bromu (0,31 g; 1,938 mmol) w 10 ml tetrachlorometanu. Roztwór bromu wkraplałem przez 30 min do schłodzonej mieszaniny w kolbie dwuszyjnej (w atmosferze argonu), po czym kontynuowałem mieszanie zawartości kolby przez kilka dni. Następnie wykonałem ekstrakcję roztworu poreakcyjnego z wodą, fazy organiczne osuszyłem nad bezwodnym Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, przesączyłem i odparowałem do sucha otrzymując 0,388 g surowego produktu **165**, który użyłem bezpośrednio do kolejnych etapów syntezy bez dalszego oczyszczania.

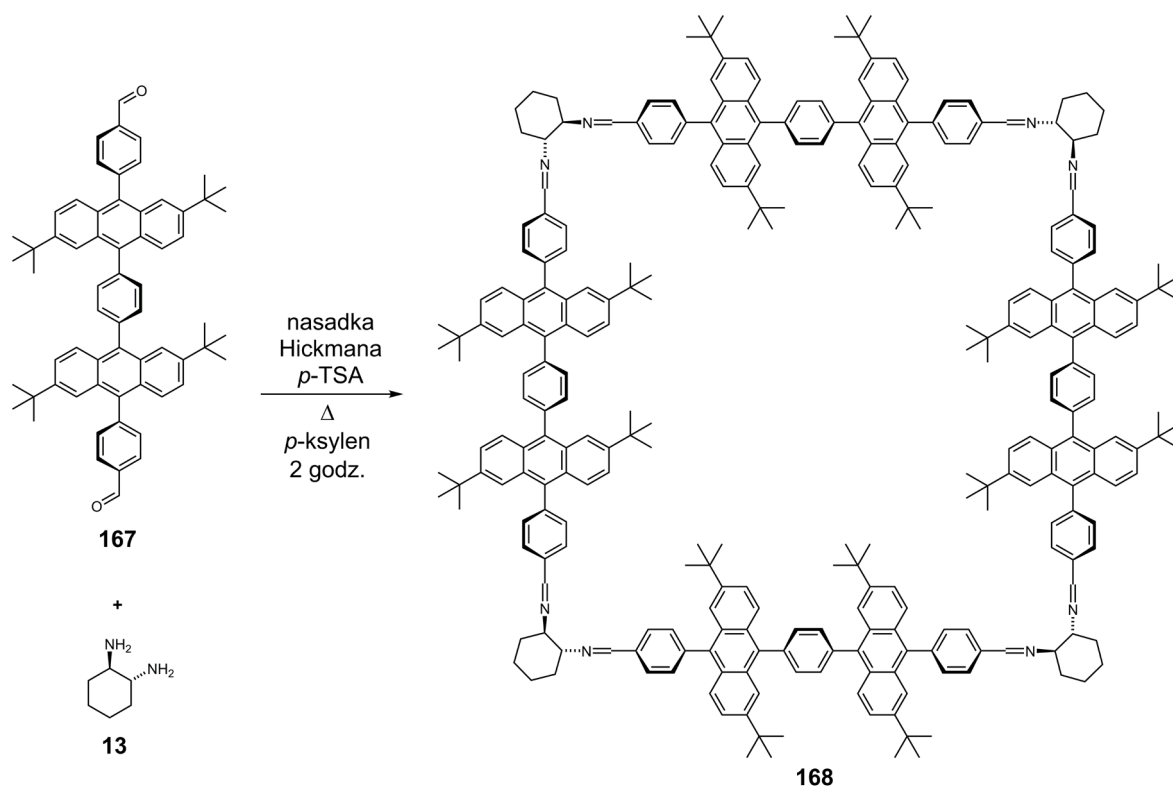
## 17.20. Synteza dialdehydu **167**



W kolbie okrągłodennej jednoszyjnej o pojemności 100 ml umieściłem odgazowaną mieszaninę toluen/etanol/woda (35 ml/10 ml/7 ml). Następnie do kolby dodałem **165** (0,420 g; 0,5184 mmol), kwas 4-formylofenyloboronowy (**144**) (0,238 g; 1,587 mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,645 g; 4,667 mmol) i  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0,100 g; 0,086 mmol), po czym mieszaninę reakcyjną ogrzewałem do wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez 24 godziny w atmosferze argonu. Po zakończeniu reakcji i ostudzeniu zawartości kolby do mieszaniny poreakcyjnej dodałem porcję wody. Następnie ekstrahowałem toluenem, fazy organiczne przemyłem solanką i osuszyłem nad bezwodnym  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , przesączyłem przez watę i odparowałem do sucha otrzymując 0,45 g mieszaniny surowych produktów. Mieszaninę oczyszczałem za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym, stosując jako eluent początkowo dichlorometan/heksan (1:1), a następnie dichlorometan. Wyizolowałem 0,0458 g monoaldehydu oraz 0,2438 g dialdehydu **167** (wydajność 35%) w postaci żółtego ciała stałego. Dialdehyd charakteryzuje wyraźny solwatochromizm, w rozpuszczalnikach takich jak dichlorometan czy chloroform wykazuje wizualnie zieloną fluorescencję, podczas gdy w pozostałych niebieską.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.25 (s, 2H), 8.18 (d,  $J = 8.4$  Hz, 4H), 8.01 – 7.84 (m, 4H), 7.75 (m, 4H), 7.74 (d,  $J = 8.6$  Hz, 4H), 7.64 – 7.46 (m, 8H), 1.42 – 1.29 (m, 36H).

## 17.21. Synteza makrocykla **168**

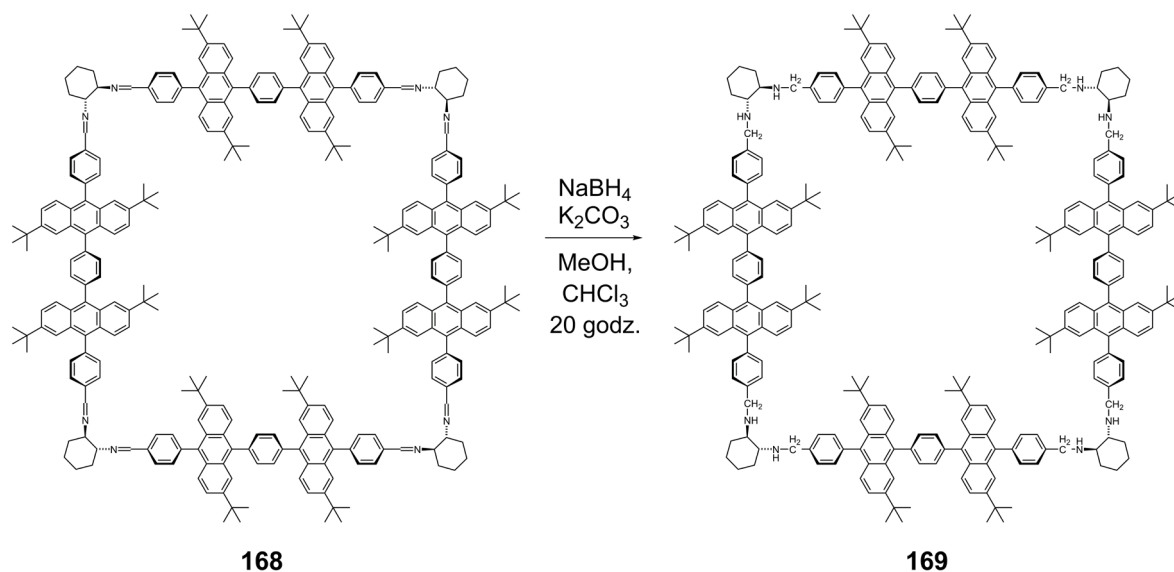


Schemat syntezy przedstawia jako przykład makrocykl [4+4], nie można jednak wykluczyć otrzymania również makrocykla o stechiometrii [3+3].

W kolbie okrągłodennej jednoszyjnej o pojemności 25 ml umieściłem dialdehyd **167** (0,0408 g; 0,0474 mmol), (1*R*,2*R*)-*trans*-1,2-diaminocykloheksan (**13**) (0,0054 g; 0,0474 mmol), katalityczne ilości kwasu *p*-toluenosulfonowego (0,0005 g; 0,003 mmol) oraz *p*-ksylen 15 ml. Kolbę zaopatrzyłem w nasadkę Hickmana i ogrzewałem zawartość do wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez 2 godziny w atmosferze argonu. Od momentu dodawania substratów do kolby, całość była osłonięta folią aluminiową w celu uniemożliwienia tworzenia się produktów ubocznych na skutek reakcji fotochemicznych pod wpływem światła. Zawartość kolby stała się po czasie mętna i przybrała charakterystyczny jasnożółty kolor, tak samo jak w przypadku otrzymywania czystego makrocykla o strukturze kwadratu [4+4]-**155**. Reakcję powtórzyłem w innych rozpuszczalnikach tj. *o*- i *m*-ksylenie oraz toluenie, nie uzyskując charakterystycznego osadu tylko ciemnożółte roztwory.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.52 – 8.37 (m, 8H), 8.04 – 7.45 (m, 96H), 3.58 (m, 8H), 2.04 (m, 24H), 1.63 (m, 8H), 1.33 – 1.10 (m, 144H).

## 17.22. Synteza makrocykla **169**



Schemat syntezy przedstawia jako przykład makrocykl [4+4], nie można jednak wykluczyć obecności makrocykla o stechiometrii [3+3].

W kolbie okrągłodennej jednoszyjnej o pojemności 50 ml umieściłem mieszaninę otrzymaną w syntezie makrocykla **168** (0,0122 g; 0,003 mmol) oraz  $K_2CO_3$  (0,005 g; 0,036 mmol), dodałem mieszaninę chloroform/metanol (15 ml/15 ml), a następnie dodawałem małymi porcjami  $NaBH_4$  (0,06 g; 1,6 mmol). Następnie zawartość kolby mieszałem w temperaturze pokojowej przez 20 godzin. Po zakończeniu reakcji dodałem 25 ml wody i 2M roztwór HCl do uzyskania pH = 6 (w celu rozłożenia borowodorku i ew. kompleksów amin z borem), następnie dodałem  $K_2CO_3$  do uzyskania pH = 10, po czym ekstrahowałem surową mieszaninę poreakcyjną z 10% roztworem  $K_2CO_3$  w wodzie. Zebrane fazy organiczne osuszyłem nad bezwodnym  $Na_2SO_4$ , przesączyłem przez celit i odparowałem przesącz do sucha, otrzymując 0,010 g czystego produktu makrocyklicznego z wydajnością 81%.

Na widmie  $^{13}C$  NMR widocznych jest wiele czystych grup pików, większość diagnostycznych sygnałów zawiera po trzy piki blisko siebie, w stosunku 3:2:1. Wskazuje to na występowanie łączników aromatycznych w formie rotamerów: *syn* oraz *anti*, w stosunku 1:2. Podano uśrednione wartości przesunięć chemicznych.

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.96 – 7.33 (m, 96H), 4.06 (dd,  $J = 110.2, 13.1$  Hz, 16H), 2.55 (m, 8H), 2.39 (m, 8H), 1.89 (m, 16H), 1.42 – 1.06 (m, 144H).

$^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  146.83, 140.02, 138.47, 138.01, 136.36, 131.56, 131.38, 129.80, 128.88, 128.17, 126.77, 124.53, 121.35, 60.81, 50.69, 35.04, 31.88, 30.98, 25.41.

## 18. Bibliografia

- (1) Corbett, P. T.; Leclaire, J.; Vial, L.; West, K. R.; Wietor, J. L.; Sanders, J. K. M.; Otto, S. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3652.
- (2) Rowan, S. J.; Cantrill, S. J.; Cousins, G. R. L.; Sanders, J. K. M.; Stoddart, J. F. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2002**, *41*, 898.
- (3) Chakrabarty, R.; Mukherjee, P. S.; Stang, P. J. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 6810.
- (4) Jin, Y.; Yu, C.; Denman, R. J.; Zhang, W. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 6634.
- (5) Fuchs, B.; Nelson, A.; Star, A.; Stoddart, J. F.; Vidal, S. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2003**, *42*, 4220.
- (6) Gregoliński, J.; Ślepokura, K.; Paćkowski, T.; Lisowski, J. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4372.
- (7) Frydrych, R.; Ślepokura, K.; Bil, A.; Gregoliński, J. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 5695.
- (8) De Greef, T. F. A.; Smulders, M. M. J.; Wolffs, M.; Schenning, A. P. H. J.; Sijbesma, R. P.; Meijer, E. W. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 5687.
- (9) Höger, S. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2005**, *44*, 3806.
- (10) Gawroński, J.; Kołbon, H.; Kwit, M.; Katrusiak, A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5768.
- (11) Kwit, M.; Grajewski, J.; Skowronek, P.; Zgorzelak, M.; Gawroński, J. *Chem. Rec.* **2019**, *19*, 213.
- (12) Lisowski, J. *Molecules* **2022**, *27*, 4097.
- (13) Nour, H. F.; Lopez-Periago, A. M.; Kuhnert, N. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **2012**, *26*, 1070.
- (14) Kuhnert, N.; Lopez-Periago, A.; Rossignolo, G. M. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 524.
- (15) Kuhnert, N.; Burzlaff, N.; Patel, C.; Lopez-Periago, A. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 1911.
- (16) Dey, A.; Chand, S.; Alimi, L. O.; Ghosh, M.; Cavallo, L.; Khashab, N. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 15823.
- (17) Dey, A.; Chand, S.; Ghosh, M.; Altamimy, M.; Maity, B.; Bhatt, P. M.; Bhat, I. A.; Cavallo, L.; Eddaoudi, M.; Khashab, N. M. *Chem. Commun.* **2021**, 57, 9124.
- (18) Dey, A.; Chand, S.; Maity, B.; Bhatt, P. M.; Ghosh, M.; Cavallo, L.; Eddaoudi, M.; Khashab, N. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 4090.
- (19) Kuhnert, N.; Rossignolo, G. M.; Lopez-Periago, A. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 1157.
- (20) Petryk, M.; Janiak, A.; Kwit, M. *CrystEngComm* **2017**, *19*, 5825.
- (21) Szymkowiak, J.; Warzajtis, B.; Rychlewska, U.; Kwit, M. *Chem. - A Eur. J.* **2018**, *24*, 6041.

- (22) Gawroński, J.; Brzostowska, M.; Kwit, M.; Plutecka, A.; Rychlewska, U. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10147.
- (23) Gawroński, J.; Gawrońska, K.; Grajewski, J.; Kwit, M.; Plutecka, A.; Rychlewska, U. *Chem. - A Eur. J.* **2006**, *12*, 1807.
- (24) Baviera, G. S.; Donate, P. M. *Beilstein J. Org. Chem.* **2021**, *17*, 2028.
- (25) Chen, M.; Yan, L.; Zhao, Y.; Murtaza, I.; Meng, H.; Huang, W. *J. Mater. Chem. C* **2018**, *6*, 7416.
- (26) Morris, J. V.; Mahaney, M. A.; Huber, J. R. *J. Phys. Chem.* **1976**, *80*, 969.
- (27) Atherton, J. C. C.; Jones, S. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9039.
- (28) Nikitin, K.; Müller-Bunz, H.; Ortin, Y.; Muldoon, J.; McGlinchey, M. J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 256.
- (29) Litvinov, A. L.; Konarev, D. V.; Kovalevsky, A. Y.; Neretin, I. S.; Slovokhotov, Y. L.; Coppens, P.; Lyubovskaya, R. N. *CrystEngComm* **2002**, *4*, 618.
- (30) Zou, Y.; Young, D. D.; Cruz-Montanez, A.; Deiters, A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4661.
- (31) Hoffmann, H.; Mukanov, D.; Ganschow, M.; Rominger, F.; Freudenberg, J.; Bunz, U. H. F. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 9826.
- (32) Park, H.; Yoo, K.; Jung, B.; Kim, M. *Tetrahedron* **2018**, *74*, 2048.
- (33) Kodomari, M.; Nagamatsu, M.; Akaike, M.; Aoyama, T. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2537.
- (34) Prakash, G. K. S.; Panja, C.; Shakhmin, A.; Shah, E.; Mathew, T.; Olah, G. A. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8659.
- (35) Bhowmik, P. K.; Nedeltchev, A. K.; Han, H. *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **2009**, *501*, 125.
- (36) De, J.; Setia, S.; Pal, S. K. *ChemistrySelect* **2016**, *1*, 5075.
- (37) Škalamera, Đ.; Veljković, J.; Ptiček, L.; Sambol, M.; Mlinarić-Majerski, K.; Basarić, N. *Tetrahedron* **2017**, *73*, 5892.
- (38) Meindl, B.; Pfennigbauer, K.; Stöger, B.; Heeney, M.; Glöcklhofer, F. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 8240.
- (39) Lin, C. H.; Lin, K. H.; Pal, B.; Tsou, L. *Der. Chem. Commun.* **2009**, 803.
- (40) Moureu, C.; Dufraisse, C.; Dean, P. M. *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci* **1926**, *182*, 1584.
- (41) Tamez-Fernández, J. F.; Melchor-Martínez, E. M.; Ibarra-Rivera, T. R.; Rivas-Galindo, V. M. *Phytochem. Rev.* **2020**, *19*, 827.
- (42) Pieper, H.; Chercheja, S.; Eigler, S.; Halbig, C. E.; Filipovic, M. R.; Mokhir, A. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2016**, *55*, 405.

- (43) Nonell, S.; Flors, C. *Singlet Oxygen Applications in Biosciences and Nanosciences*; Comprehensive Series in Photochemical & Photobiological Sciences; Royal Society of Chemistry: Cambridge, **2016**; Vol. 1.
- (44) Chen, G.; Sun, Y.; Chen, R. R.; Biz, C.; Fisher, A. C.; Sherburne, M. P.; Ager, J. W.; Gracia, J.; Xu, Z. *J. Phys. Energy* **2021**, *3*, 031004.
- (45) Di Mascio, P.; Martinez, G. R.; Miyamoto, S.; Ronsein, G. E.; Medeiros, M. H. G.; Cadet, J. *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 2043.
- (46) Yamasaki, N.; Matsushashi, C.; Maki, S.; Hirano, T. *Chem. Lett.* **2021**, *50*, 1681.
- (47) Clennan, E. L.; Sram, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5275.
- (48) Aubry, J. M.; Pierlot, C.; Rigaudy, J.; Schmidt, R. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 668.
- (49) Miyamoto, S.; Martinez, G. R.; Medeiros, M. H. G.; Di Mascio, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6172.
- (50) van den Heuvel, C. J. M.; Verhoeven, J. W.; de Boer, T. J. *Recl. des Trav. Chim. des Pays-Bas* **1980**, *99*, 280.
- (51) Wasserman, H. H.; Scheffer, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 3073.
- (52) Klaper, M.; Wessig, P.; Linker, T. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 1210.
- (53) Bauch, M.; Klaper, M.; Linker, T. *J. Phys. Org. Chem.* **2017**, *30*, e3607.
- (54) Fudickar, W.; Linker, T. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2018**, *57*, 12971.
- (55) Aubry, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5844.
- (56) Klaper, M.; Linker, T. *Chem. - A Eur. J.* **2015**, *21*, 8569.
- (57) Huang, Z. A.; Chen, C.; Yang, X. Di; Fan, X. B.; Zhou, W.; Tung, C. H.; Wu, L. Z.; Cong, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 11144.
- (58) Sun, Z.; Miyamoto, N.; Sato, S.; Tokuyama, H.; Isobe, H. *Chem. - An Asian J.* **2017**, *12*, 271.
- (59) Chen, S.; Yan, Q.; Li, T.; Zhao, D. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4784.
- (60) Miki, K.; Fujita, M.; Inoue, Y.; Senda, Y.; Kowada, T.; Ohe, K. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3537.
- (61) Yazaki, K.; Catti, L.; Yoshizawa, M. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 3195.
- (62) Hagiwara, K.; Sei, Y.; Akita, M.; Yoshizawa, M. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 7678.
- (63) Kishi, N.; Li, Z.; Yoza, K.; Akita, M.; Yoshizawa, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 11438.
- (64) Hagiwara, K.; Akita, M.; Yoshizawa, M. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 259.
- (65) Hagiwara, K.; Otsuki, M.; Akita, M.; Yoshizawa, M. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 10451.

- (66) Omoto, K.; Tashiro, S.; Kuritani, M.; Shionoya, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 17946.
- (67) Omoto, K.; Tashiro, S.; Shionoya, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 5406.
- (68) Omoto, K.; Tashiro, S.; Shionoya, M. *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 7172.
- (69) Yamakado, R.; Matsuoka, S. I.; Suzuki, M.; Takeuchi, D.; Masu, H.; Azumaya, I.; Takagi, K. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 6752.
- (70) Gassensmith, J. J.; Arunkumar, E.; Barr, L.; Baumes, J. M.; DiVittorio, K. M.; Johnson, J. R.; Noll, B. C.; Smith, B. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15054.
- (71) Gassensmith, J. J.; Baumes, J. M.; Eberhard, J.; Smith, B. D. *Chem. Commun.* **2009**, 2517.
- (72) Ogoshi, T.; Yamagishi, T. A.; Nakamoto, Y. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 7937.
- (73) Boinski, T.; Szumna, A. *New J. Chem.* **2017**, *41*, 3387.
- (74) Han, X. N.; Han, Y.; Chen, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 8262.
- (75) Han, X. N.; Zong, Q. S.; Han, Y.; Chen, C. F. *CCS Chem.* **2022**, *4*, 318.
- (76) Chaudhry, M. T.; Ota, S.; Lelj, F.; MacLachlan, M. J. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 9538.
- (77) Kwit, M.; Skowronek, P.; Kołbon, H.; Gawroński, J. *Chirality* **2005**, *17*, 93.
- (78) Grajewski, J.; Zgorzelak, M.; Janiak, A.; Taras-Goślińska, K. *ChemPlusChem* **2022**, *87*, e202100510.
- (79) Zgorzelak, M.; Grajewski, J.; Gawroński, J.; Kwit, M. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 2301.