

dr Jan Romański
Uniwersytet Warszawski,
Wydział Chemii
Zakład Chemii Organicznej
Pracownia Stereokontrolowanej Syntezy Organicznej
ul. Pasteura 1
02-093 Warszawa

AUTOREFERAT DO WNIOSKU O PRZEPROWADZENIE PROCEDURY HABILITACYJNEJ

„Aminokwasy jako platformy molekularne w projektowaniu receptorów par jonowych”



Warszawa, 22.08.2016

Spis treści

1. Imię i Nazwisko:	3
2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe	3
3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych	3
4. Wskazanie osiągnięcia	
a) tytuł osiągnięcia naukowego	3
b) wykaz publikacji naukowych stanowiących podstawę osiągnięcia naukowego	3
c) omówienie celu naukowego	5
5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo - badawczych	27
a) podsumowanie dorobku naukowego	27
b) publikacje stanowiące dorobek naukowy (poza cyklem publikacji wymienionych w pkt. 4) przed uzyskaniem stopnia doktora opublikowane w czasopismach z bazy Journal Citation reports	28
c) publikacje stanowiące dorobek naukowy (poza cyklem publikacji wymienionych w pkt. 4) po uzyskaniu stopnia doktora opublikowane w czasopismach z bazy Journal Citation reports	28

1. Imię i Nazwisko: **Jan Romański**

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe:

Dyplom doktora nauk chemicznych – z wyróżnieniem 2006r., Uniwersytet Warszawski, Wydział Chemii na podstawie rozprawy doktorskiej pod tytułem „*Synteza chiralnych związków heterocyklicznych poprzez enancjo- i diastereoselektywną 1,3-dipolarną cykloaddycję*”, wykonanej w pod kierunkiem prof. dr hab. Janusza Jurczaka.

Dyplom magistra chemii – 2001r., Uniwersytet Warszawski, Wydział Chemii.

Praca magisterska: „*Optycznie czynne iminy - ich otrzymywanie i właściwości chemiczne*”, wykonana pod kierunkiem prof. dr hab. Janusza Jurczaka.

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych:

adiunkt, Uniwersytet Warszawski, Wydział Chemii, luty 2007 r. – obecnie

samodzielny pracownik naukowo-techniczny, Uniwersytet Warszawski, Wydział Chemii, czerwiec 2006 – luty 2007.

4. Wskazanie osiągnięcia wynikającego z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595 ze zm.):

a) tytuł osiągnięcia naukowego,

Aminokwasy jako platformy molekularne w projektowaniu receptorów par jonowych

b) wykaz publikacji naukowych stanowiących podstawę osiągnięcia naukowego,

[H1] J. Romański, P. Piątek;

“Tuning the binding properties of a new heteroditopic salt receptor through embedding in a polymeric system”,

Chemical Communications, 2012, 48, 11346-11348, IF=6.567

[H2] J. Romański, B. Trzaskowski, P. Piątek;

“Selective NaNO₂ recognition by a simple heteroditopic salt receptor based on L-ornithine molecular scaffold”,

Dalton Transactions, 2013, 42, 15271-15274, IF=4.177

[H3] P. Piątek, M. Karbarz, J. Romański;

“Boosting the salt recognition abilities of L-ornithine based multitopic molecular receptors by harnessing a double cooperative effect”,

Dalton Transactions, 2014, 43, 8515-8522, IF=4.177

[H4] P. Piątek, S. Zdanowski, J. Romański;

“Cooperative ion pair recognition by multitopic L-ornithine based salt receptors”,

New Journal of Chemistry, 2015, 39, 2090-2095, IF=3.277

[H5] S. Zdanowski, J. Romański;

“Ion pair binding by an L-tyrosine-based polymerizable molecular receptor”,

New Journal of Chemistry, 2015, 39, 6216-6222, IF=3.277

[H6] M. Karbarz, J. Romański;

“Dual Sensing by Simple Heteroditopic Salt Receptors Containing an Anthraquinone Unit”,

Inorganic Chemistry, 2016, 55, 3616-3623, IF=4.82

[H7] S. Zdanowski, P. Piątek, J. Romański;

“An ion pair receptor facilitating extraction of chloride salt from aqueous to organic phase”,

New Journal of Chemistry, 2016, 40, 7190-7196, IF=3.277

[H8] K. Ziach, M. Karbarz, J. Romański;

“Cooperative binding and extraction of sodium nitrite by a ditopic receptor incorporated into a polymeric resin”,

Dalton Transactions, 2016, 45, 11639-11643, IF=4.177

[H9] P. Cios, J. Romański;

“Enantioselective recognition of sodium carboxylates by an 1,8-diaminoanthracene based ion pair receptor containing amino acid units”,

Tetrahedron Letters, 2016, 57, 3866-3869, IF=2.347

Sumaryczny IF (publikacje H1-H9)= 36.096

Średni IF na publikację 4.011 (dane scjentometryczne zaczerpnięte z bazy Web of Science dnia 18 sierpnia 2016 r.)

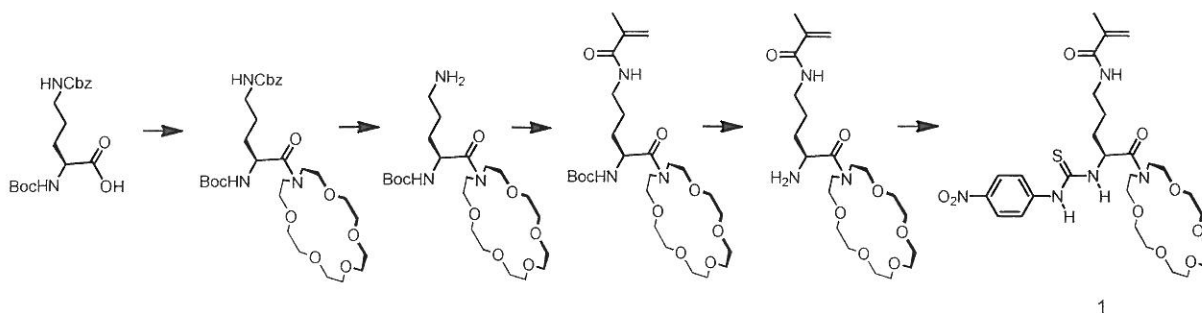
- c) omówienie celu naukowego ww. prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania

Badanie zdolności kompleksowania receptorów molekularnych z jonami to jeden z głównych nurtów chemii supramolekularnej. W ramach tych badań wykorzystuje się niekowalencyjne oddziaływania i dąży do mocnego i selektywnego wiązania receptorów z jonami. O ile wiedza na temat badań dotyczących kompleksowania kationów jest dobrze ugruntowana, to projektowanie receptorów zdolnych do efektywnego wiązania anionów stanowi wciąż poważny problem. Aniony charakteryzują się różnorodną geometrią oraz bardziej rozmytym ładunkiem niż kationy i dlatego projektowanie receptorów zdolnych do kompleksowania anionów jest dużo trudniejsze. Jeżeli dodamy do charakterystyki anionów ich optyczne właściwości (chiralność) ich enancjoselektywne kompleksowanie staje się jeszcze trudniejsze. W celu rozwiązania wspomnianych problemów projektuje się jednofunkcyjne receptory zdolne do oddziaływania z kationami lub anionami. Do tych badań w laboratorium wykorzystuje się odpowiednie sole posiadające przeciwny o rozmytym ładunku, które traktuje się jako nie mające wpływu na wiązanie jonów z receptorem (sole tetrabutylamoniumowe czy heksafluorofosforanowe). Takie sole nie występują w naturze, natomiast kationy i aniony są na ogół silnie związane z przeciwnymi. Dla takich par jonowych, jednofunkcyjne receptory dedykowane wiązaniu kationów czy anionów są z reguły nieefektywne, ponieważ w wiązaniu z jonem receptor musi współzawodniczyć z przeciwnym. Rozwiązaniem tego problemu może być projektowanie dwufunkcyjnych receptorów, zdolnych do jednoczesnego wiązania kationów i anionów. Niestety, proste połączenie skutecznych receptorów kationów i anionów nie zawsze prowadzi do efektywnych receptorów par jonowych. Bardzo ważne w projektowaniu takich receptorów jest odpowiednie rozmieszczenie domen wiążących. Ich poprawne przyłączenie do platformy receptora może powodować, że kompleksowanie jednego z jonów przez receptor ułatwi wiązanie przeciwnu (np. przez zmianę konformacji). W szczególności taką właściwość można wykorzystać w przypadku kompleksowania słabo oddziaływujących jonów (Br^- , NO_3^- , ClO_4^-). Wiązanie par jonowych przez receptor może się odbywać na kilka sposobów. Para jonowa może być związana z receptorem i nie mieć bezpośredniego kontaktu ze sobą. Najbardziej pożądaną właściwością receptora jest natomiast wiązanie soli w postaci kontaktowej pary jonowej. W takich sytuacjach dochodzi do bardzo mocnego oddziaływania elektrostatycznego między kationem i anionem, które dodatkowo stabilizują kompleks receptora z solą. Receptorami o takich właściwościach są często makrocycliczne związki otrzymane na drodze połączenia domen zdolnych do wiązania i kationów i anionów. Otrzymanie takich związków jest jednak bardzo trudne, ponieważ reakcje makrocyclizacji charakteryzują się niską wydajnością. Makrocycliczne receptory to zwykle struktury nieposiadające grup funkcyjnych, które wykorzystać można do dalszej modyfikacji. Alternatywą do takich receptorów są otwartołańcuchowe receptory par jonowych. Poprawne rozmieszczenie domen wiążących w odpowiednio dobranych platformach molekularnych może doprowadzić do skutecznych receptorów soli. Takie receptory są łatwiejsze w syntezie, dalszej modyfikacji mającej na celu wprowadzanie nowych domen wiążących, dodatkowych grup funkcyjnych (ułatwiających badania kompleksotwórcze np. chromofory czy fluorofory), czy wbudowaniu receptorów w sieci polimerowe.

Jedną z często stosowanych jednostek w projektowaniu jednofunkcyjnych, chiralnych receptorów są aminokwasy. Z ich użyciem otrzymano szereg otwartołańcuchowych lub makrocyclicznych receptorów, zdolnych do oddziaływania z anionami lub kationami, wykorzystując grupy amidowe lub karbonylowe. Ja również postanowiłem wykorzystać aminokwasy w projektowaniu receptorów, jednak użyłem je jako platformy molekularne do syntezy receptorów zdolnych do jednoczesnego wiązania kationów i anionów. W tym celu wprowadziłem do aminokwasów odpowiednie domeny wiążące. W swoich badaniach stosowałem proste aminokwasy oraz takie, które posiadały dodatkowe grupy funkcyjne (np. zasadowe α -aminokwasy). Zastosowanie zasadowych aminokwasów ułatwiło mi wprowadzanie dodatkowych domen wiążących, jak również wbudowanie receptorów do sieci polimerowych. Moje badania podzieliłem na trzy główne nurty powiązane platformą receptora, stanowiącą szkielet aminokwasu. Pierwszą z nich są badania dotyczące receptorów par jonowych, pochodnych L-ornityny. Drugi nurt to receptory - pochodne innych α -aminokwasów (L-tyrozyny i 4-nitro-L-feniloalaniny). Ostatnim są natomiast receptory oparte na szkielecie kwasu aminobenzoowego.

Receptory par jonowych – pochodne L-ornityny

Swoje badania w tym zakresie rozpocząłem od zaprojektowania i otrzymania nowego receptora molekularnego, opartego na platformie aminokwasu L-ornityny, zdolnego do jednoczesnego wiązania kationów i anionów. Inspiracją do tych badań były wcześniejsze nasze studia, dotyczące innego tematu, mianowicie modyfikacji materiałów polimerowych jednostkami aminokwasów. W pracach tych otrzymałem pochodne L-ornityny, modyfikowane grupami: akrylową lub metakrylową, a następnie wykazałem, że takie pochodne mogą być z powodzeniem wykorzystane jako monomery w wolnorodnikowej reakcji polimeryzacji. Natomiast w ramach badań nad receptorami par jonowych postanowiłem zmodyfikować ten układ i wykorzystać platformę L-ornityny do wprowadzenia dodatkowych funkcji, mianowicie domen zdolnych do oddziaływania z kationami i anionami. Tak zaprojektowany receptor postanowiłem wykorzystać w syntezie nowego funkcjonalnego materiału polimerowego zdolnego do ekstrakcji soli (Schemat 1). Badania dotyczące tego zagadnienia zostały zawarte w publikacji H1.



Schemat 1. Synteza receptora 1

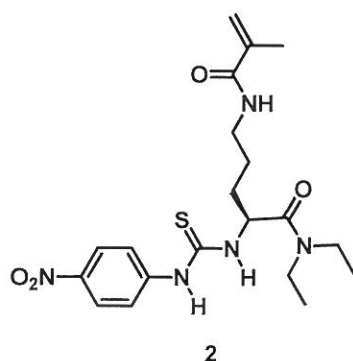
Syntezę receptora rozpocząłem od pochodnej L-ornityny z selektywnie zabezpieczonymi grupami aminowymi. W pierwszej kolejności wprowadziłem do układu jednostkę eteru koronowego traktując tę funkcję jako domenę wiążącą kationy. 1-Aza-18-koronę-6 przyłączyłem do platformy aminokwasu poprzez wiązanie amidowe, prowadząc reakcję w obecności dicykloheksylokarbodiimidu. Następnie, po usunięciu zabezpieczenia grupy δ -

aminowej, przeprowadziłem reakcję acylowania z udziałem bezwodnika metakrylowego. Ostatnim etapem syntezy receptora było odbezpieczenie grupy α -aminowej i poddaniu jej reakcji z 4-nitrofenyloizotiocyanianem. W wyniku tej reakcji wprowadzona została do struktury receptora jednostka tiomocznika, którą postanowiłem wykorzystać do wiązania anionów. Grupa ta dodatkowo modyfikowana jest chromoforem mającym na celu ułatwienie badania oddziaływań z anionami za pomocą UV-Vis. Niemniej jednak, badania kompleksotwórcze przeprowadziłem z wykorzystaniem techniki miareczkowania ^1H NMR, tak aby można było za pomocą tej techniki wyznaczyć stałe trwałości kompleksów z kationami, anionami oraz parami jonowymi. Badania przeprowadzałem w acetonitrylu, stosując odpowiednie sole tetrabutylamoniumowe do badań anionów, sole heksafluorofosforanowe do badania kationów oraz ich mieszaniny do badania par jonowych. W pierwszej kolejności sprawdziłem powinowactwo receptora wobec kationów, prowadząc miareczkowania z wykorzystaniem heksafluorofosforanów sodu i potasu. Badania te wykazały, że przyłączenie jednostki eteru koronowego do receptora za pomocą wiązania amidowego skutkuje mocniejszym wiązaniem kationów sodowych niż potasowych ($K_a = 6040 \text{ M}^{-1}$ dla kompleksu z kationem sodowym oraz $K_a = 195 \text{ M}^{-1}$ z kationem potasowym).

Tabela 1. Stałe trwałości kompleksów receptora **1** ($K_a [\text{M}^{-1}]$)

	TBA⁺	Na⁺
AcO ⁻	>50 000	1940
Cl ⁻	13 990	4520
NO ₃ ⁻	160	410

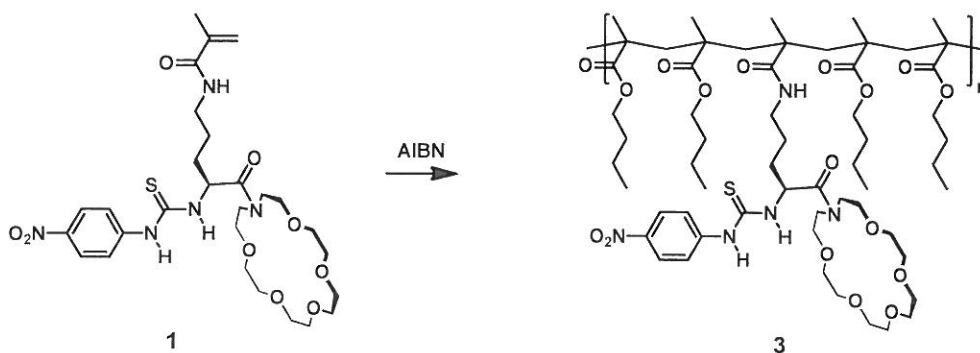
Następnie przebadalem właściwości kompleksotwórcze otrzymanego receptora wobec wybranych anionów (Tabela 1). Wykazałem, że receptor słabo wiąże aniony kwasu azotowego (V), mocniej oddziałuje z anionem chlorkowym oraz najmocniej z anionem octanowym. Anion octanowy jest wiązany na tyle mocno, że wyznaczenie stałej trwałości za pomocą techniki ^1H NMR było niemożliwe. Analiza serii miareczkowań przeprowadzonych w obecności jednego ekwiwalentu kationów sodowych (dodanych jako NaPF₆) dla chlorków i octanów wykazała, że aniony te są wiązane dużo słabiej. Na tej podstawie można wyciągnąć wniosek, że dla tych układów uprzywilejowane jest tworzenie się pary jonowej poza receptorem (konkurencja kationu z receptorem w oddziaływaniu z anionem). W odróżnieniu od chlorków i octanów, w przypadku analizy anionów azotanowych (V) zaobserwowaliśmy wzrost stałej trwałości kompleksu utworzonego podczas miareczkowania przeprowadzonego w obecności kationu sodowego.



Rysunek 1. Wzór receptora 2

Aby wykazać kluczową rolę jednostki eteru koronowego we wzmacnieniu wiązania anionu azotanowego (V), otrzymałem receptor anionów 2, analog receptora 1 pozbawiony domeny wiążącej kationy (Rysunek 1). Badania porównawcze potwierdzają, że w przypadku monofunkcyjnego receptora 2 nie obserwuje się wzmacnienia lecz osłabienie wiązania anionu azotanowego (V), w obecności kationów sodowych ($K_{NO_3^-} = 95 \text{ M}^{-1}$ w obecności kationu sodowego). Tym samym udowodniłem, że obecność domeny wiążącej kationy w receptorze 1 jest odpowiedzialna za wzmacnienie oddziaływania receptora z parami jonowymi, w porównaniu do wiązania anionów.

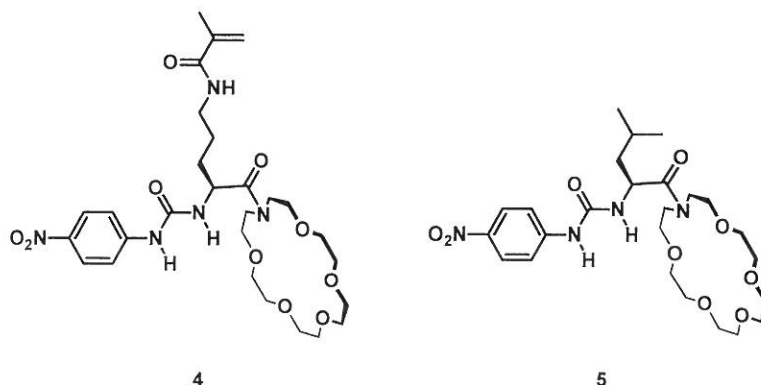
Receptor 1 zaprojektowałem w ten sposób, aby oprócz grup wiążących kationy i aniony mógł zostać wykorzystany jako monomer w reakcji polimeryzacji. Dlatego postanowiłem otrzymać funkcjonalny kopolimer zawierający w łańcuchu jednostki receptora. Niestety, prowadząc reakcję kopolimeryzacji z udziałem metakrylanu metylu, otrzymuje się wyłącznie polimetakrylan metylu, natomiast receptor w tej reakcji nie zostaje wbudowany do łańcucha i pozostaje w roztworze. Problem ten rozwiązałem poprzez zamianę komonomeru na metakrylan n-butylu. Stosując tak dobrane monomery otrzymałem, w warunkach wolnorodnikowej reakcji polimeryzacji, funkcjonalny kopolimer (Schemat 2). Jego masę cząsteczkową, która wyniosła 96.1 kDa (współczynnik polidispersji $PDI=2.8$), wyznaczyłem za pomocą chromatografii żelowej. Zawartość jednostek receptora w polimerze (8%) wyznaczyłem za pomocą analizy 1H NMR oraz potwierdziłem analizą spaleniwą, biorąc pod uwagę zawartość siarki.



Schemat 2. Synteza polimeru 3

Chloroformowe roztwory receptora 1 i kopolimeru 3 wykorzystałem w badaniach ekstrakcji wodnego roztworu azotanu (V) sodu. W celu wyznaczenia wydajności ekstrakcji soli z warstwy wodnej do warstwy organicznej zastosowałem pomiar zawartości kationów sodowych w

warstwie organicznej, stosując technikę atomowej spektroskopii emisyjnej. Badania te potwierdziły, że zastosowanie kopolimeru pozwala na ekstrakcję NaNO_2 z warstwy wodnej do organicznej z wydajnością 44%, natomiast receptor **1** jest w takich warunkach nieefektywny (wydajność ekstrakcji 2.9%). Tym samym udowodniłem, że właściwości kompleksotwórcze receptora **1** można modyfikować poprzez ich przyłączenie do łańcucha polimerowego.



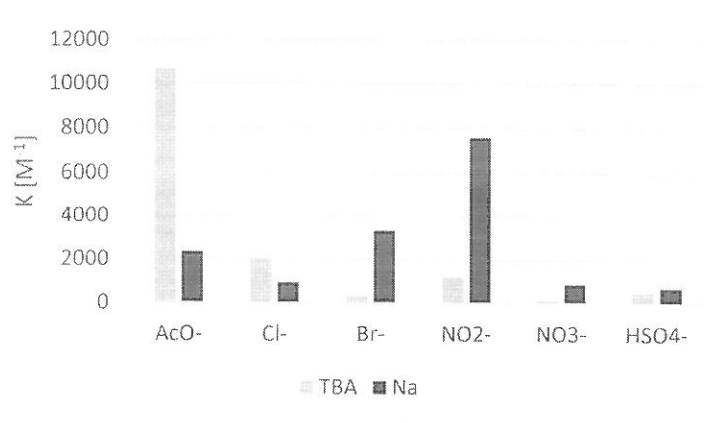
Rysunek 2. Wzory receptorów **4** i **5**

Kolejnym krokiem moich badań, opisanych w publikacji **H2**, była synteza i badanie właściwości kompleksotwórczych receptora **4**, będącego mocznikowym analogiem receptora **1** (Rysunek 2). Zgodnie z doniesieniami literaturowymi, taka modyfikacja jest krokiem wstecz i należy się spodziewać słabszego oddziaływania z anionami. Jest to spowodowane mniejszą kwasowością protonów mocznikowych niż tiomocznikowych, a co za tym idzie słabszym oddziaływaniem z anionami ($\text{pK}_a = 21.1$ i 26.9 odpowiednio dla tiomocznika i mocznika w DMSO, $\text{pK}_a = 13.4$ i 18.7 odpowiednio dla difenyliotiomocznika i difenyliomocznika w DMSO). Przeprowadziłem jednak badania kompleksotwórcze receptora **4** z wybranymi jonami i wykazałem, że dla tego przypadku powyższa właściwość jest tylko połowicznie prawdziwa (Tabela 2). Badania porównawcze z receptorem **1** potwierdzają dużo mniejsze powinowactwo receptora **4** wobec wszystkich badanych wcześniej anionów. Np. anion azotanowy (V) wiązany jest przez receptor **1** ze stałą trwałości $K_a = 160 \text{ M}^{-1}$ natomiast receptor **4** oddziałuje z tymi anionami ze stałą trwałości $K_a = 110 \text{ M}^{-1}$.

Tabela 2. Stałe trwałości kompleksów receptora **4** ($K_a [\text{M}^{-1}]$)

	TBA⁺	Na⁺	$K_{\text{Na}}/K_{\text{TBA}}$
AcO ⁻	10 700	2 340	0,22
Cl ⁻	2 040	930	0,46
Br ⁻	320	3 310	10,34
NO ₂ ⁻	1 180	7 590	6,43
NO ₃ ⁻	110	850	7,73
HSO ₄ ⁻	490	690	1,41

Zupełnie inną sytuację zaobserwowałem, gdy badania kompleksotwórcze receptora **4** prowadziłem w obecności kationów sodowych. W tak dobranych warunkach receptor **4** jest w stanie dużo mocniej oddziaływać z anionami niż jego tiomocznikowy analog **1**. Np. anion azotanowy (V), w obecności kationów sodowych wiązany jest przez receptor **1** ze stałą trwałości $K_a=410\text{ M}^{-1}$, natomiast receptor **4** oddziałuje z azotanem (V) sodu ze stałą trwałości $K_a=850\text{ M}^{-1}$, ponad dwukrotnie mocniej niż receptor **1**. Wzmocnienie wiązania anionów w obecności kationów sodowych zaobserwowałem również dla anionów Br^- , NO_2^- i HSO_4^- . Z drugiej strony, mocne kompleksy receptora **4** z anionami octanowymi oraz anionami chlorkowymi ulegają znacznemu osłabieniu, gdy w środowisku znajdują się kationy sodu. Rezultatem tych zmian jest fakt, że obecność kationu sodu znacznie wpływa na selektywność receptora **4** poprzez wzmacnianie i osłabianie wiązania anionów. Wykazałem, że receptor **4** najmocniej wiąże aniony octanowe, natomiast w obecności kationów sodowych najmocniej wiązany anionem jest jon azotanowy (III) (Rysunek 3).

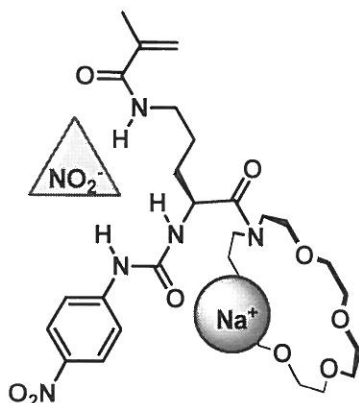


Rysunek 3. Zmiana selektywności receptora **4** wywołana dodatkiem kationów sodowych

Aby wytłumaczyć różnicę w oddziaływaniu soli sodowych z receptorami **1** i **4**, postanowiłem wyznaczyć stałą trwałości kompleksu receptora **4** z kationem sodowym. Stosując miareczkowania techniką ^1H NMR udowodniłem, że receptor **4** wiąże kation sodowy z bardzo wysoką stałą trwałości ($>50000\text{ M}^{-1}$). Wzrost powinowactwa do kationu sodowego przez mocznikowy analog receptora spowodowany jest oddziaływaniem tego kationu z jednostką eteru koronowego oraz z wolnymi parami elektronowymi atomu tlenu grupy mocznikowej. Przejawem tego kompleksowania jest zmiana położenia sygnałów w widmie $^1\text{HNMR}$ należących do protonów eteru koronowego oraz protonów grupy mocznikowej obserwowana podczas miareczkowania receptora **4** heksafluorofosforanem sodu. W porównaniu do receptora **1** (analogu siarkowego), który kompleksuje kationy sodowe ze stałą trwałości 6460 M^{-1} większe powinowactwo receptora **4** do kationów sodowych może być wytłumaczone w myśl teorii twardych i miękkich zasad i kwasów. Tak więc twardy kwas (kation sodowy) oddziałuje mocniej z twardą zasadą (tlenem grupy mocznikowej).

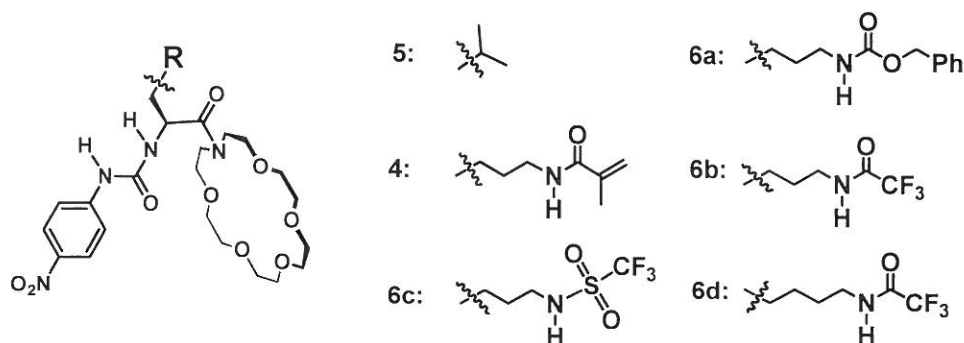
Postanowiłem również sprawdzić czy grupa metakrylamidowa, obecna w strukturze receptora, dedykowana reakcji polimeryzacji, również może brać udział w wiązaniu anionów. Badanie porównawcze z receptorem, który nie posiada dodatkowego miejsca wiążącego w ramieniu bocznym aminokwasu (pochodnej leucyny **5**, Rysunek 2), wskazuje, że receptor

pozbawiony tej grupy dużo słabiej wiąże sole kwasu azotowego (III). Ponadto wskazuje to na udział metakrylamidowej grupy w receptorach **1** i **4** w wiązaniu anionów i soli (Rysunek 4). Receptor **5**, pozbawiony grupy metakrylamidowej, wiąże aniony azotanowe (III) ze stałą trwałości $K_{NO_2^-} = 790 \text{ M}^{-1}$ oraz azotan (III) sodu ze stałą trwałości $K_{NaNO_2} = 4170 \text{ M}^{-1}$. Stałe te są prawie połowę mniejsze niż te wyznaczone dla kompleksów receptora **4** z solami kwasu azotanowego (III). Z tego porównania wyciągnąłem bardzo ważny wniosek, który stał się podstawą dalszych badań, opisanych w publikacji **H3**. Mianowicie, grupa metakrylamidowa zlokalizowana w ramieniu bocznym aminokwasu ma duży wpływ na wiązanie anionów i soli przez receptor.



Rysunek 4. Proponowany model wiązania soli przez receptor **4**

Z powyższych powodów postanowiłem otrzymać serię receptorów, pochodnych L-ornityny, zawierających domenę wiążącą kationy (eter koronowy), domenę wiążącą aniony (grupa 4-nitrofenylomocznikowa w pozycji α aminokwasu) oraz dodatkową grupę wiążącą aniony zlokalizowaną w ramieniu bocznym aminokwasu (pozycji δ). Dodatkowe grupy wiążące były elementami zmiennymi i dobrałem je w ten sposób, aby można było wyznaczyć wpływ narastającej mocy oddziaływania tych grup z anionami na siłę wiązania receptora (Schemat 3).



Schemat 3. Wzory receptorów **4**, **5** i **6a-d**

Biorąc pod uwagę wysokie powinowactwo tego typu receptorów do kationów sodu, badania prowadziłem wobec wybranych anionów oraz ich soli sodowych. Korelacje pomiędzy mocą wiązania zmiennej domeny wiążącej aniony a mocą wiązania receptora, postanowiłem wykazać wykorzystując anion kwasu azotowego (III) oraz azotanu (III) sodu (generowanego *in situ*). Zgodnie z oczekiwaniami, zaobserwowałem trend zwiększania mocy tworzenia kompleksów dla receptorów posiadających ugrupowania amidowe, charakteryzujące się zwiększoną kwasowością. Trend ten jest umiarkowanie widoczny dla kompleksów z anionami

kwasu azotowego (III), natomiast jest bardzo wyraźny dla badań prowadzonych w obecności kationów sodowych (Tabela 3). Dla receptora **6b**, zaopatrzonego w dodatkową grupę trifluoroacetamidową, otrzymałem najmocniejsze kompleksy z solami kwasu azotowego (III). Wykazałem, że jest on w stanie wiązać anion azotanowy (III) ponad 13-krotnie mocniej, gdy w środowisku znajdują się kationy sodowe. W tego typu układach istotną rolę pełni również odpowiednie rozmieszczenie domen wiążących. Badania kompleksotwórcze receptora **6d** (pochodnej lizyny), analogu receptora **6b** o wydłużonym łańcuchu bocznym wskazują, że jest on w stanie wiązać aniony azotanowe (III) z porównywalną mocą do receptora **6b**, natomiast nie jest już tak bardzo skuteczny w wiązaniu soli sodowych (współczynnik kooperatywności 5.9 vs. 13.1 dla receptora **6b**). Co więcej, zasada wprowadzania do łańcuch bocznego grup amidowych o narastającej kwasowości ma jednak pewne ograniczenia. Otóż wprowadzenie zbyt kwasowego amidu (pochodna trifluorosulfonamidowa **6d**) powoduje deprotonowanie receptora, nawet przez słabo zasadowe aniony jak NO_2^- .

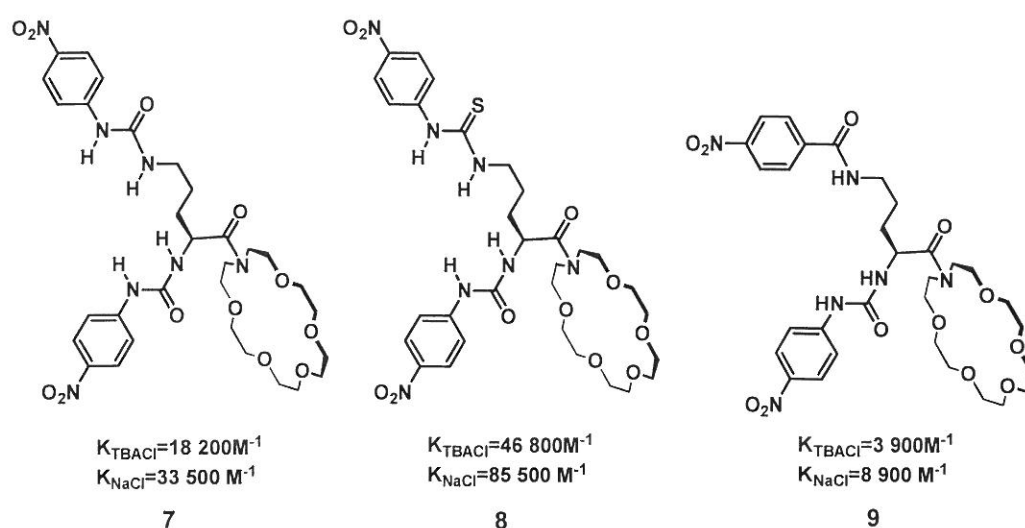
Tabela 3. Stałe trwałości kompleksów receptorów **4**, **5** oraz **6a-d** z solami kwasu azotowego (III) (K_a [M^{-1}])

NO_2^-	TBA^+	Na^+	$K_{\text{Na}^+}/K_{\text{TBA}^+}$
5	790	4170	5,28
6a	795	4250	5,35
4	1180	7590	6,43
6b	1450	19000	13,10
6c	1400	8300	5,93
6d	deprotonowanie	-	-

Rozszerzone o pozostałe sole, badania kompleksotwórcze wykonane dla receptora **6b** wykazały, że najmocniej wiąże on sole sodowe kwasu azotowego (III). W przypadku badania fluorków odnotowano deprotonowanie receptora **6b**, natomiast dla chlorków obserwowano preferowane tworzenie się pary jonowej (chlorku sodu) poza receptorem. Postanowiłem więc sprawdzić czy te wyniki będą zgodne z badaniami ekstrakcyjnymi (ciecz/ciało stałe) badanych soli z wykorzystaniem roztworu receptora **6b** w chloroformie jako ekstrahenta. Zawartość soli sodowych w warstwie organicznej monitorowałem za pomocą atomowej spektroskopii emisyjnej. Wykazałem, że receptor **6b** jest w stanie wychwytywać sole sodowe z wydajnością 26-47% i zgodnie z selektywnością: $\text{NaCl} < \text{NaBr} < \text{NaNO}_3 < \text{NaNO}_2$. Ponadto udowodniłem, że roztwór receptora **6b** może zostać wykorzystany jako grubowarstwowa membrana ciepla w badaniach transportu azotanu (III) sodu.

Podobnie jak poprzednio, wyciągnięcie wniosków z przedstawionych badań otworzyło możliwość dalszych studiów w wyniku czego opublikowaliśmy kolejny materiał (publikacja **H4**) dotyczący receptorów - pochodnych L-ornityny. Skoro wprowadzenie do struktury receptora zbyt kwasowego amidu powoduje jego deprotonowanie, postanowiłem zamienić tę grupę na

taką, która posiada nie jeden, ale dwa protony zdolne do oddziaływania z anionami. Grupy o takiej charakterystyce to np. pochodne mocznikowe i tiomocznikowe i takie właśnie domeny wprowadziłem do platformy L-ornityny, otrzymując receptory **7** i **8** (Rysunek 5). Receptor **8** otrzymałem zgodnie z procedurą przedstawioną dla receptora **1**, wykorzystując L-ornitynę z selektywnie zabezpieczonymi grupami aminowymi. Synteza receptora **7** była natomiast łatwiejsza, otrzymałem go poprzez wprowadzenie jednostki eteru koronowego do platformy aminokwasu, a następnie po usunięciu dwóch grup zabezpieczających, przeprowadziłem reakcję z 4-nitrofenyloizocyjanianem otrzymując docelowy związek. Mając na uwadze fakt, że receptory są skonstruowane w ten sposób, że w bliskim sąsiedztwie grup wiążących aniony posiadają chromofory, głównym narzędziem do ich badań była spektroskopia UV-Vis a pomocniczym spektroskopia ^1H NMR.



Rysunek 5. Wzory i stałe trwałości kompleksów receptorów **7-9**

Badania kompleksotwórcze receptorów **7** i **8**, przeprowadzone wobec anionów chlorkowych i chlorku sodu (generowanego *in situ*) potwierdzają dużo lepsze właściwości wiążące receptorów zawierających w ramieniu bocznym L-ornityny, grupy mocznikowe i tiomocznikowe niż ma to miejsce dla grup amidowych. Porównanie stałych trwałości kompleksów tych receptorów ze strukturalnie zbliżonym receptorem **9**, posiadającym w ramieniu bocznym grupę amidową, wskazuje, że jest on w stanie tworzyć dużo słabsze kompleksy z solami chlorkowymi niż receptory **7** i **8** (Rysunek 5). Podobnie jak dla wcześniej badanych układów, usunięcie jednostki eteru koronowego ze struktury receptora powoduje utratę wzmocnienia wiązania anionów w obecności kationów sodowych. Aby potwierdzić że receptory **7** i **8** są równie selektywne wobec kationów sodowych jak ich poprzednio omówione analogi, badania kompleksotwórcze wykonałem przy użyciu techniki UV-Vis w sposób pośredni, gdyż dodatek kationów do roztworów receptorów w acetonitrylu nie powodował żadnych zmian w widmie receptora. Tak więc postanowiłem przeprowadzić serie miareczkowań receptorów **7** i **8** za pomocą anionu chlorkowego, w obecności kationów tetrabutylamonowych, sodowych, potasowych i amonowych. Analiza otrzymanych danych potwierdza, że największe wzmocnienia wiązania anionu chlorkowego przez receptory **7** i **8**

obserwuje się prowadząc eksperymenty w obecności kationów sodowych. Dlatego też rozszerzoną analizę kompleksotwórczą receptorów **7** i **8** wobec wybranych anionów prowadziłem z użyciem soli tetrabutylamonowych, w obecności nadchloranu sodu jako źródła kationów sodowych. Zgromadzone dane wskazują, że receptor **8**, posiadający tiomocznikową domenę wiążącą aniony, jest dużo skuteczniejszy, zarówno w wiązaniu anionów i soli sodowych, niż receptor **7**, zaopatrzony w dwie domeny mocznikowe (Tabela 4). Dla anionów chlorkowych i chlorku sodu obserwuje się ponad dwukrotne mocniejsze oddziaływanie z receptorem **8** niż z **7**. Natomiast obydwa receptory najmocniej wiążą aniony karboksylanowe, jednak w obecności kationów sodowych obserwuje się zwiększenie tendencji do tworzenia się pary jonowej poza receptorem. W przypadku oddziaływania receptora **8** z anionami octanowymi obserwuje się deprotonowanie tiomocznikowej domeny.

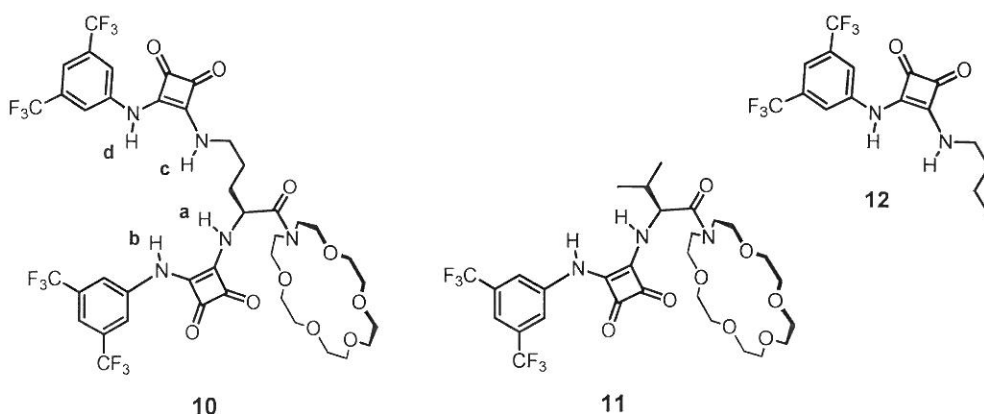
Tabela 4. Stałe trwałości kompleksów receptorów **7** i **8** (K_a [M^{-1}])

	7			8		
	TBA ⁺	Na ⁺	K_{Na}/K_{TBA}	TBA ⁺	Na ⁺	K_{Na}/K_{TBA}
NO ₂ ⁻	3 800	7 800	2,05	7 200	18 500	1,82
Br ⁻	3 400	5 100	1,50	3 700	4 700	1,27
Cl ⁻	18 200	33 500	1,84	46 800	85 500	2,57
PhCOO ⁻	460 000	161 000	0,35	$1,19 \cdot 10^6$	526 000	0,44
Ac ⁻	$3,5 \cdot 10^6$	280 000	-	deprotonowanie	deprotonowanie	-

Podsumowując te badania chciałbym zwrócić uwagę, że w odróżnieniu od poprzednio prezentowanych prac, zaobserwowałem znacznie mniejsze wzmocnienia wiązania anionów w obecności kationów sodowych. Z drugiej strony, prezentowane receptory **7** i **8** są zdolne do mocniejszego wiązania anionów i par jonowych. Na podstawie dotychczas opisanych badań można wyciągnąć wniosek, że efektywne receptory soli można otrzymać w dwojaki sposób. Jednym z nich jest wykorzystanie efektu wzmocnienia wiązania anionów poprzez oddziaływanie z kationem, drugim zaś wprowadzenie dodatkowej, mocno oddziaływującej domeny wiążącej aniony i jednocześnie działanie tych domen kosztem mniejszej kooperacji wiązania kationów i anionów.

Ostatnim etapem rozwoju receptorów bazujących na platformie L-ornityny, jaki chciałbym przedstawić w tym opracowaniu, są badania receptorów pochodnych amidów kwasu kwadratowego (publikacja **H8**). W odróżnieniu od monofunkcyjnych receptorów anionów, w doniesieniach literaturowych dostępnych jest zaledwie kilka prac dotyczących dwufunkcyjnych receptorów soli, w których za oddziaływanie z anionami odpowiedzialne są amidy kwasu kwadratowego. Postanowiłem więc sprawdzić jak na właściwości kompleksotwórcze wpłynie zamiana jednostek mocznikowych i tiomocznikowych w

receptorach pochodnych L-ornityny oraz jaki wpływ mają poszczególne domeny wiążące (zlokalizowane przy atomach węgla α i δ) w strukturze receptora **10** na wiązanie soli (Rysunek 6).



Rysunek 6. Wzory receptorów **10-12**

Receptory otrzymałem w wyniku prostych przekształceń i już podczas syntezy zauważyłem wielką różnicę w zachowaniu się receptorów i związków pośrednich pochodnych kwasu kwadratowego, dotyczącą słabej rozpuszczalności tych związków. Z jednej strony zjawisko to wykorzystałem do łatwego oczyszczania poszczególnych pochodnych poprzez krystalizację, z drugiej zaś utrudniło to prowadzenie badań dla niektórych układów z powodu ich niewystarczającej rozpuszczalności w acetonitrylu. Receptor **10** jest słabo rozpuszczalny w acetonitrylu, jednak na tyle dobrze aby przeprowadzić badania miareczkowania za pomocą techniki UV-Vis.

Tabela 5. Stałe trwałości kompleksów receptora **9** (K_a [M^{-1}])

	9	9 + 1 eq. Na⁺
Br ⁻	$5,37 \times 10^4$	$5,12 \times 10^4$
NO ₂ ⁻	$1,04 \times 10^5$	$1,07 \times 10^5$
Cl ⁻	$1,62 \times 10^6$	$1,58 \times 10^6$
PhCOO ⁻	$6,31 \times 10^5$	$6,30 \times 10^5$
CH ₃ COO ⁻	$2,95 \times 10^6$	$2,90 \times 10^6$

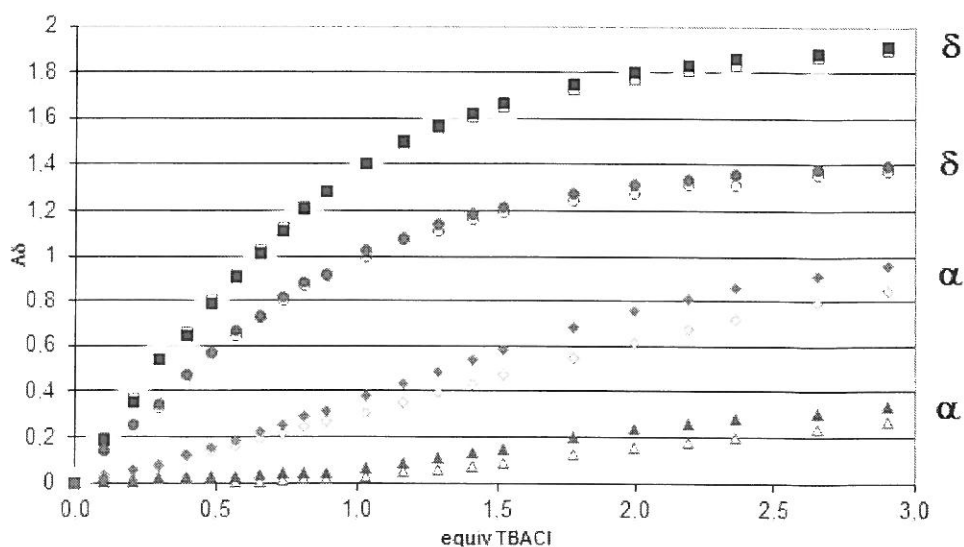
Analiza zgromadzonych danych potwierdza, że receptor **10** bardzo mocno wiąże badane aniony (Tabela 5). Wiązanie to jest na tyle mocne, że właściwości kompleksotwórcze tego receptora w obecności kationów sodowych nie różnią się zbytnio. Interesującym jest natomiast fakt bardzo mocnego wiązania soli chlorkowych. Receptor **10** jest w stanie tworzyć z tym halogenkiem mocniejsze kompleksy niż z benzoesanami. Dlatego też, dalsze badania

porównawcze, mające na celu wykazanie wpływu poszczególnych domen na wiązanie par jonowych, prowadziłem z użyciem soli chlorkowych. Do tych badań wykorzystałem receptory **11** i **12** będące elementami strukturalnymi receptora **9** (Rysunek 6).

Tabela 6. Porównanie stałych trwałości kompleksów receptorów **10-12** (K_a [M^{-1}])

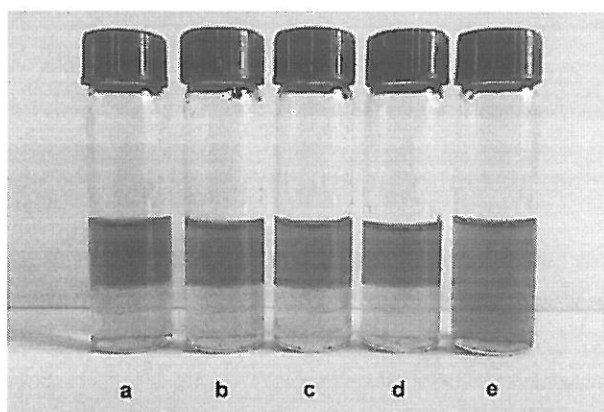
	10	11	12
TBACl	$1,62 \times 10^6$	$3,23 \times 10^4$	$2,17 \times 10^5$
NaCl	$1,58 \times 10^6$	$5,25 \times 10^4$	$2,06 \times 10^5$

Analiza obliczonych stałych trwałości kompleksów z anionami chlorkowymi i chlorkiem sodu (generowanym *in situ*) pozwala wyciągnąć kilka wniosków (Tabela 6). Po pierwsze, monofunkcyjny receptor **12** tworzy kompleksy z chlorkami o rząd wielkości słabsze niż dwufunkcyjny receptor **10** i jak należało się spodziewać nie zaobserwowałem wzmocnienia wiązania anionów w obecności kationów sodowych (brak domeny wiążącej kationy). Po drugie, dwufunkcyjny receptor **11** wiąże aniony chlorkowe mocniej w obecności kationów sodowych, jednak o dwa rzędy wielkości słabiej niż receptor **9** i o jeden rząd wielkości słabiej, niż monofunkcyjny receptor **12**. Połączenie receptorów **11** i **12** w jedną strukturę pozwala natomiast na mocniejsze wiązanie soli i tworzenie się trwalszych kompleksów, w porównaniu do każdego z tych receptorów z osobna. Na tej podstawie można wyciągnąć wniosek, że dwie domeny amidowe w strukturze receptora **10** działają kooperatywnie, ale większy wkład wnosi domena zlokalizowana w pozycji δ . Aby potwierdzić ten wniosek przeprowadziłem badania z wykorzystaniem techniki 1H NMR. Niestety, słaba rozpuszczalność receptora **10** nie pozwoliła na wykonanie miareczkowania w czystym acetonitrylu i badanie prowadziłem z dodatkiem 10% dimetylosulfotlenku. Zgodnie z wcześniej przedstawioną konkluzją, potwierdziłem większy udział w tworzeniu kompleksów domeny zlokalizowanej w pozycji δ receptora (Rysunek 7).



Rysunek 7. Zmiany w przesunięciach chemicznych wybranych sygnałów receptora **10**

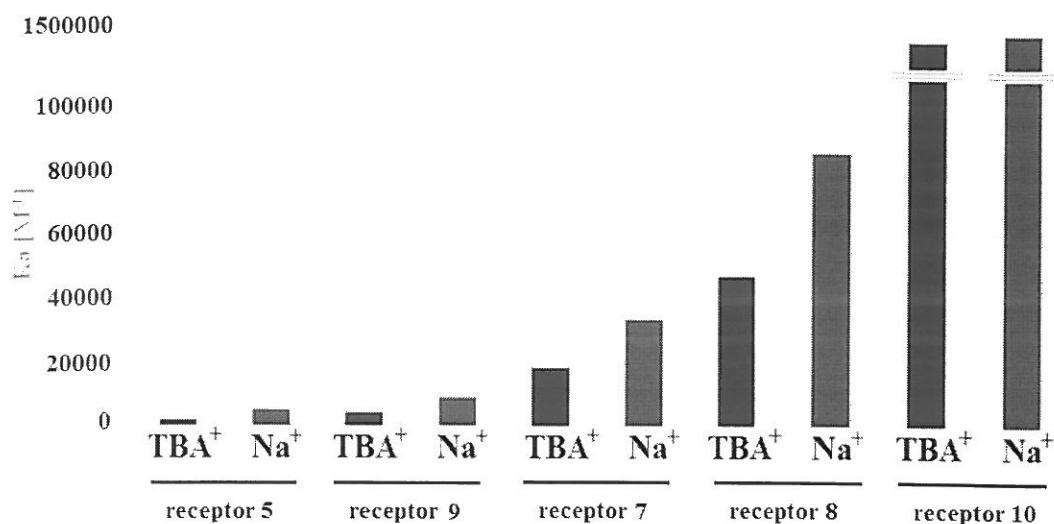
Mając na uwadze tak mocne kompleksowanie soli chlorkowych przez receptor **10**, postanowiłem wykorzystać go w ekstrakcji barwnego chlorku (toluidyny) z warstwy wodnej do warstwy organicznej. Zawartość barwnika w warstwie wodnej kontrolowałem za pomocą analizy UV-Vis i na tej podstawie wyznaczyłem wydajność ekstrakcji. Przeprowadziłem ekstrakcję 5×10^{-5} M wodnego roztworu toluidyny za pomocą 1, 10 i 50 ekwiwalentów receptora **10**, zawieszonego w mieszaninie rozpuszczalników organicznych. Zawiesina ta ulegała natomiast sklarowaniu po procesie ekstrakcji (lepiej rozpuszczalność kompleksu receptora **10** z barwnikiem niż samego kompleksu). Wykazałem, że wraz z narastającą zawartością receptora można wyekstrahować barwnik odpowiednio z wydajnością 20, 30 i 68 %. Udowodniłem również, że w odróżnieniu od receptora **10**, zastosowanie 50 ekwiwalentów receptorów referencyjnych **7**, **11**, **12** oraz 15-korony-5, nie pozwala na efektywną ekstrakcję barwnika z warstwy wodnej do warstwy organicznej (Rysunek 8). Niestety, żaden z receptorów nie jest też w stanie wyekstrahować chlorku sodu z jego wodnego roztworu.



Rysunek 8. Ekstrakcja wodnego roztworu toluidyny z wykorzystaniem:

a) 15-korony-5; b) receptora **7**; c) receptora **11**; d) receptora **12**; e) receptora **10**

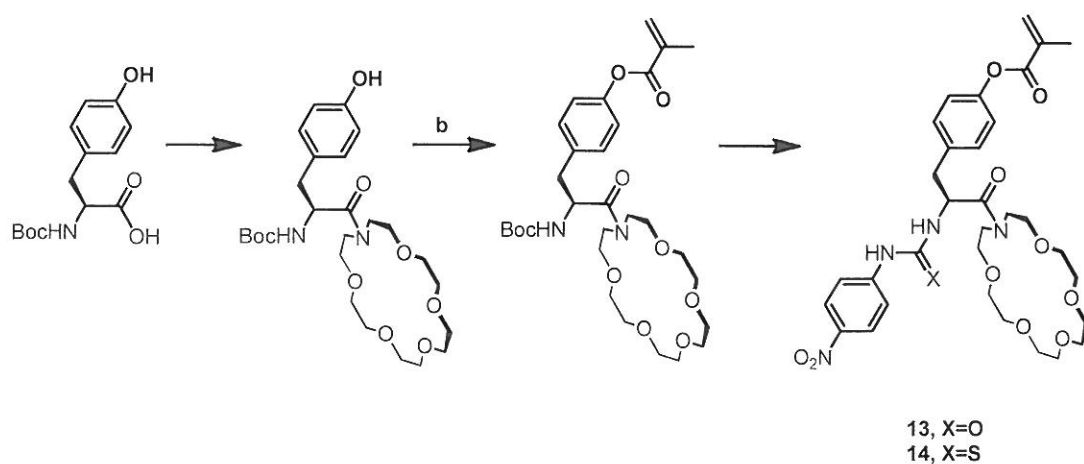
Podsumowując część dotyczącą receptorów wykorzystujących platformę L-ornityny, chciałbym przestawić schematycznie wartości stałych trwałości kompleksów otrzymanych dla anionu chlorkowego i chlorku sodu z opisanymi powyżej receptorami. Ten poglądowy schemat obrazuje również rozwój receptorów, pochodnych L-ornityny, na przestrzeni czasu i uzyskiwaną za każdą modyfikacją narastającą zdolność receptorów do tworzenia kompleksów. Podstawą prowadzenia kolejnych badań były wyniki analiz wcześniej prowadzonych i opublikowanych eksperymentów.



Rysunek 9. Porównanie stałych trwałości receptorów

Receptory par jonowych - pochodne L-tyrozyny i L-4-nitrofenyloalaniny

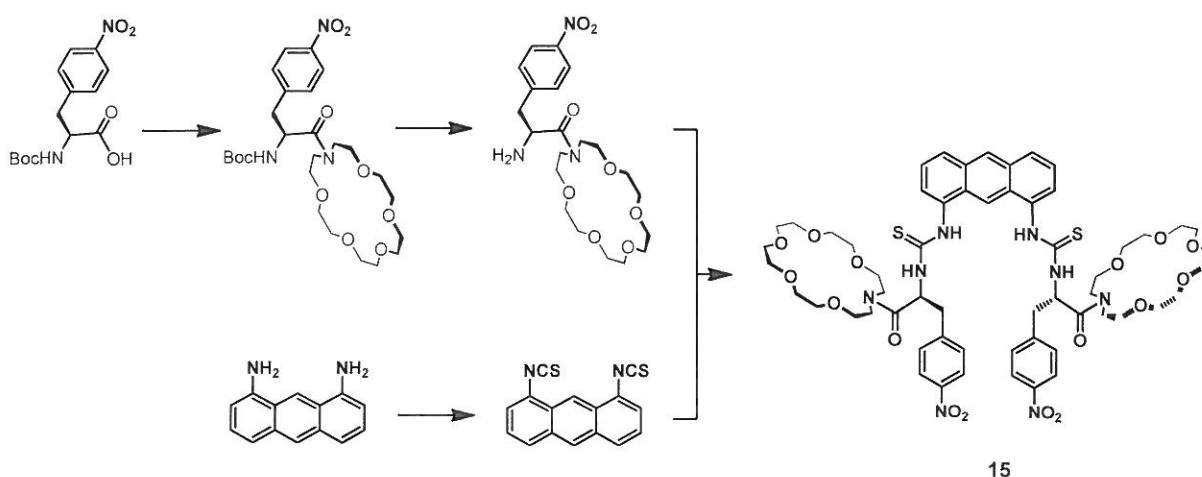
W trakcie wykonywania badań dotyczących otrzymywania funkcjonalnych materiałów polimerowych napotkałem na kilka trudności. Jedną z nich była mała reaktywność receptora **1**, zawierającego metakrylamidową grupę funkcyjną, w reakcji kopolimeryzacji. Postanowiłem więc rozwiązać ten problem i otrzymać analogiczny receptor, zawierający eter koronowy jako miejsce wiązania kationu oraz mocznikową lub tiomocznikową domenę wiążącą aniony. Grupę fenylową postanowiłem natomiast zmodyfikować funkcją metakrylową, otrzymując odpowiedni ester, licząc na jego lepszą reaktywność w reakcji kopolimeryzacji z innymi komonomerami metakrylanowymi. Badania dotyczące tych studiów zawarte opisane zostały w publikacji **H5**. Receptor otrzymałem w podobny sposób jak jego analog L-ornityny. W odróżnieniu od poprzednio omówionej syntezy, w tym przypadku jako substrat wykorzystałem pochodną aminokwasu z jedną grupą zabezpieczającą, a mianowicie *N-tert*-butoksykarbonylo-L-tyrozinę. W pierwszej kolejności wprowadziłem do aminokwasu domenę wiążącą kationy (eter koronowy), następnie otrzymałem odpowiedni metakrylan oraz, po usunięciu zabezpieczenia, prowadziłem reakcję z 4-nitroizocyjanianem lub 4-nitroizotiocyanianem, otrzymując docelowe receptory **13** i **14** (Schemat 4).



Schemat 4. Synteza receptorów **13** i **14**

Przeprowadziłem badania kompleksotwórcze obydwu receptorów wykazując, że są one zdolne do skutecznego wiązania par jonowych, a w szczególności soli sodowych. Otrzymałem również odpowiednie funkcjonalne kopolimery, stosując jedną z technik polimeryzacji żyjącej (RAFT). Masa cząsteczkowa kopolimerów była dużo niższa niż dla poprzednio opisanego układu, natomiast uzyskałem korzystniejszy rozrzut mas. Otrzymałem polimery o masie 24.8 i 17.1 kDa oraz współczynniki PDI 1.65 i 2.30, odpowiednio dla mocznikowego i tiomocznikowego receptora. Tak otrzymane polimery wykorzystałem w eksperymentach ekstrakcyjnych wodnych roztworów soli. Obydwa kopolimery okazały się jednak dużo mniej efektywne od poprzednio zbadanego materiału polimerowego, chrakteryzującego się dużo większą masą cząsteczkową.

Biorąc pod uwagę, że każdy z otrzymanych i opisanych powyżej receptorów otrzymałem z optycznie czynnych aminokwasów, postanowiłem wykorzystać tę właściwość do skonstruowania receptora zdolnego do enancjorozpoznania chiralnych anionów i soli (publikacja **H9**). W literaturze naukowej można znaleźć przykłady tego typu receptorów, zwykle wykorzystujących informację optyczną z łatwo dostępnych chiralnych aminokwasów lub cukrów. Ja natomiast postanowiłem zaprojektować receptor, który będzie w stanie efektywnie wiązać sole (pary jonowe) oraz rozróżniać chiralne sole (tetrabutylamoniowe oraz sodowe). W tym celu zoptymalizowałem opisaną w literaturze syntezę 1,8-ditiocyjanoantracenu i wykorzystałem ten związek w reakcji z aminami, pochodnymi aminokwasów, zawierającymi jednostki eteru koronowego w strukturze. Reakcja ta miała na celu nie tylko przyłączenie optycznie czynnych jednostek aminokwasowych ale również wygenerowanie domen wiążących aniony (ugrupowanie tiomocznikowe). Tym sposobem otrzymałem receptor **15**, posiadający centrum stereogeniczne w bliskim sąsiedztwie domeny wiążącej aniony (Schemat 5).



Schemat 5. Synteza receptora 15

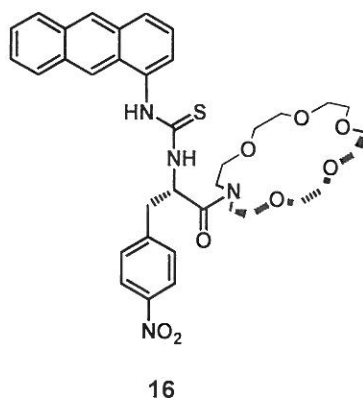
W pierwszej kolejności poddałem receptor **15** badaniom kompleksotwórczym wobec achiralnych anionów (soli TBA) oraz ich soli sodowych. Badania prowadziłem w acetonitrylu wykorzystując techniki miareczkowania UV-Vis oraz ^1H NMR.

Tabela 7. Stałe trwałości kompleksów receptora **15** (K_a [M^{-1}])

	15	15 + 1 eq. Na⁺	K_{Na}/K_{TBA}
Br ⁻	110	565	5,14
NO ₂ ⁻	200	295	1,48
Cl ⁻	1510	7070	4,68
PhCOO ⁻	89100	28800	0,32
CH ₃ COO ⁻	144500	-	-

Wykazałem, że receptor **15** tworzy najmocniejsze kompleksy z anionami karboksyalnowymi, jednak w obecności kationów sodowych zaobserwowałem preferowane tworzenie się par jonowych poza receptorem, którego przejawem było wytrącenie się octanu sodu. W przeciwieństwie do karboksylanów, dla słabiej wiązanych anionów, np. kwasu azotowego (III) czy halogenków, zaobserwowałem mocniejsze wiązanie tych anionów w obecności kationów sodowych. Największe, ponad pięciokrotne wzmocnienie odnotowałem dla wiązania chlorku sodu (generowanego *in situ*, Tabela 7).

Następnie otrzymałem serię optycznie czystych zabezpieczonych soli tetrabutylamoniowych aminokwasów pochodnych D- i L- waliny, fenyloalaniny, tryptofanu oraz R- i S- kwasów 2-fenylomastowego i migdałowego, i wykorzystałem je w eksperymentach miareczkowania receptora **15**. Analiza wyznaczonych stałych trwałości dla receptora **15** z optycznie czynnymi anionami i ich solami sodowymi, pozwoliła na wyciągnięcie kilku bardzo istotnych wniosków. Obecność sodu nie wpływała na enancjoselekcję. Aniony i ich sole sodowe są wiązane w tych samych stosunkach D:L i R:S. Obecność kationów sodu moduluje natomiast wartości stałych trwałości kompleksów. Słabo wiązane aniony, takie jak pochodne kwasu migdałowego, są kompleksowane mocniej w obecności kationów sodowych, natomiast mocno kompleksowane aniony, jak pochodne kwasu 2-fenylomastowego, są wiązane znacznie słabiej, gdy receptor **15** jest prekompleksowany kationem sodowym. Największą enancjoselekcję $K_L/K_D = 1.66$ otrzymałem dla anionów i soli sodowych, pochodnych tryptofanu i ten zestaw chiralnych soli wykorzystałem do dalszych badań porównawczych z receptorem **16**, zawierającym jedną jednostkę aminokwasu w strukturze (Rysunek 10).



Rysunek 10. Wzór receptora **16**

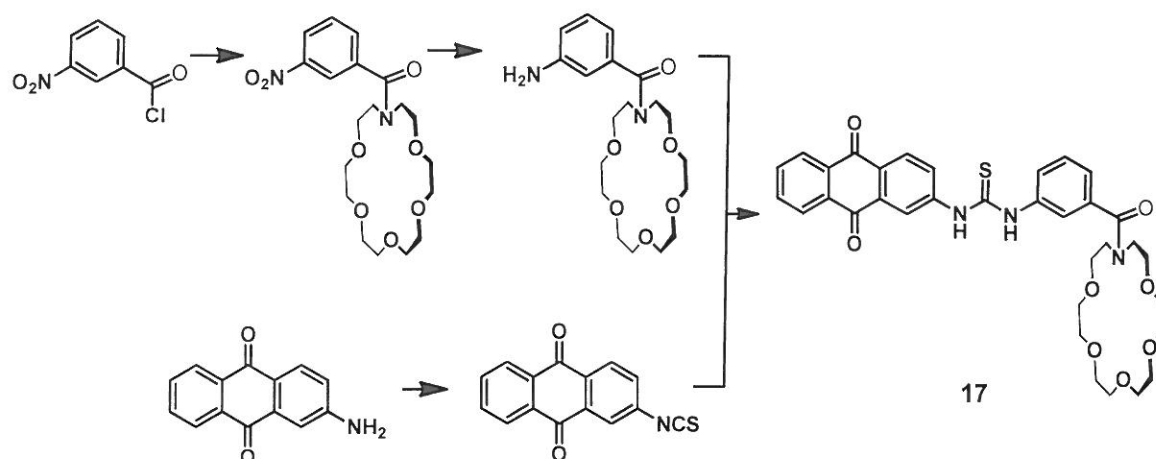
Tabela 8. Porównanie stałych trwałości kompleksów receptorów **15** i **16** (K_a [M^{-1}])

[M^{-1}]	15				16			
	K_{TBA}	K_{Na}	K_{Na}/K_{TBA}	$K_{L/D}$	K_{TBA}	K_{Na}	K_{Na}/K_{TBA}	$K_{L/D}$
L-TrpCOO ⁻	2630	5250	1,99	1,20	128800	97700	0,76	1,66
D-TrpCOO ⁻	2200	4360	1,98		77620	60250	0,78	

Badania te wskazują, że obecne w receptorze **15** dwie jednostki aminokwasu są odpowiedzialne za większą enancjoselekcję w stosunku do receptora **16**. Ponadto receptor **16** wiąże aniony i sole sodowe pochodnej tryptofanu o wiele słabiej niż receptor **15**, posiadający podwojoną liczbę domen. Na podstawie zgromadzonych wyników można wyciągnąć wniosek, że do efektywnego i enancjoselektywnego wiązania anionów i soli potrzebne są dwie jednostki aminokwasu w receptorze **15**.

Receptory par jonowych - pochodne kwasu 3-aminobenzoowego i 4-aminobenzoowego

Postanowiłem również sprawdzić czy kwas 3-aminobenzoowy będzie równie dobrą platformą do syntezy receptorów par jonowych. W pierwszej kolejności przedstawię badania opisane w publikacji **H6**. Zaprojektowałem receptor w ten sposób aby pełnił on rolę sensora elektrochemicznego anionów i par jonowych, modyfikując domenę wiązania anionów jednostką antrachinonu, pełniącego rolę reportera. Ponadto, jednostkę eteru koronowego postanowiłem wprowadzić tak, aby zmniejszyć gęstość elektronową na pierścieniu aromatycznym (wiązanie amidowe), a co za tym idzie wzmocnić działanie domeny wiążącej aniony. Receptor otrzymałem w wyniku prostej syntezy, wychodząc z chlorku 3-nitrobenzoowego. Reakcja tego chlorku z 1-aza-18-koroną-6 pozwoliła na wprowadzenie do platformy receptora domeny wiążącej kationy. Następnie, w wyniku redukcji grupy nitrowej otrzymałem odpowiednią pochodną aminową, którą poddałem reakcji z otrzymanym wcześniej 2-izotiocyjanoantrachinonem, otrzymując docelowy receptor **17** (Schemat 6).



Schemat 6. Synteza receptora **17**

Badania kompleksotwórcze receptora wykonywałem w acetonitrylu i dowiodłem, że spośród badanych soli, receptor **17** najmocniej wiąże aniony chlorkowe, następnie aniony kwasu azotowego (III), bromkowe i kwasu azotowego (V). Bardziej zasadowe aniony, takie jak karboksylany, powodują natomiast deprotonowanie receptora. W obecności kationów sodowych receptor **17** jest zdolny do tworzenia dużo mocniejszych kompleksów z anionami niż w obecności kationu tetrabutylamoniowego. Największe wzmocnienie wiązania anionów w obecności kationów sodowych zaobserwowałem dla bromków i wyniosło ono $K_{Na}/K_{TBA} = 4.28$ (Tabela 9). Udowodniłem również, że takie wzmocnienie możliwe jest wyłącznie w obecności kationów sodowych. W obecności kationów potasowych czy amonowych zmniejsza się natomiast powinowactwo receptora **17** do tworzenia kompleksów z anionami.

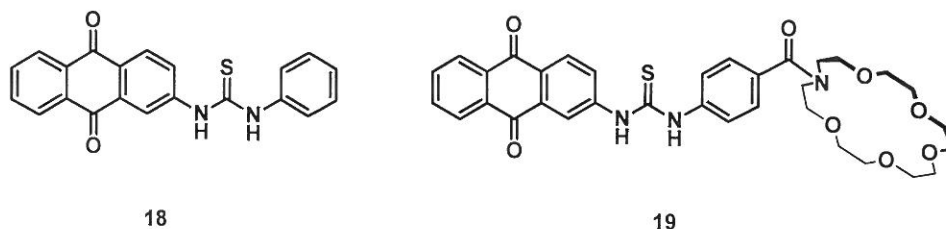
Tabela 9. Stałe trwałości kompleksów receptora **17** (K_a [M^{-1}])

	17	17+Na⁺	K_{Na}/K_{TBA}
Cl ⁻	10000	30900	3,09
NO ₂ ⁻	4300	5600	1,30
Br ⁻	630	2700	4,28
NO ₃ ⁻	230	600	2,61

By udowodnić, że połączenie eteru koronowego poprzez wiązanie amidowe powoduje wzmocnienie wiązania anionów (podstawnik elektronoakceptorowy), otrzymałem i przebadłem prosty receptor anionów **18**, pozbawiony jednostki eteru koronowego (Rysunek 11). Właściwości kompleksotwórcze monofunkcyjnego receptora **18** porównałem z danymi otrzymanymi dla dwufunkcyjnego receptora **17**. Z tego porównania wynikają dwa bardzo ważne wnioski. Po pierwsze, brak podstawnika wyciągającego elektrony w receptorze **18** powoduje, że nie jest on w stanie tak mocno oddziaływać z anionami jak jego dwufunkcyjny analog **17**. Po drugie, badania prowadzone w obecności kationów sodowych potwierdzają, że w przeciwieństwie do właściwości receptora **17**, receptor **18** nie jest w stanie tworzyć mocniejszych kompleksów z chlorkiem sodu (generowanym *in situ*) niż z chlorkiem tetrabutylamoniowym.

Przy projektowaniu receptora **17** zakładałem mechanizm wiązania soli podobny do receptorów par jonowych pochodnych α -aminokwasów. Założyłem, że kation sodu będzie kompleksowany przez eter koronowy i jednocześnie będzie oddziaływał z atomem siarki tiomocznika, zmieniając konformację receptora i zwiększając kwasowość protonów mocznikowych. Aby potwierdzić to założenie otrzymałem i przebadłem analog receptora **17** posiadający podstawniki w położeniu *para* (Rysunek 11). W takim układzie nie ma możliwości jednoczesnego wiązania tej samej cząsteczki receptora **19** z kationem sodowym przez oddziaływanie z eterem koronowym i grupą tiomocznikową. Przeprowadzone przeze mnie badania wykazały jednak, że receptor **19** jest również efektywnym receptorem par jonowych i też skutecznie wiąże sole. Na tej podstawie oraz po dodatkowych badaniach ¹HNMR

skorygowałem powyżej zakładany model wiązania par jonowych przez tego typu receptory. Dowiodłem, że kompleksowanie eteru koronowego przez kation sodowy powoduje jeszcze większe zubożenie pierścienia aromatycznego receptora **17** w elektrony, a co za tym idzie, wzmożenie zdolności do tworzenia wiązań wodorowych przez grupę tiomocznikową. Dodatkowo przeprowadziłem rentgenowską analizę strukturalną otrzymanego kompleksu $[19 \cdot Na^+]$ i wykazałem dopasowanie kationu sodowego do wnęki makrocyklicznej eteru koronowego. Kation sodowy wiązany jest przez ten eter z wykorzystaniem pięciu atomów tlenu, analogicznie do 15-korony-5, atom azotu nie bierze natomiast udziału w oddziaływaniu z kationem sodowym.

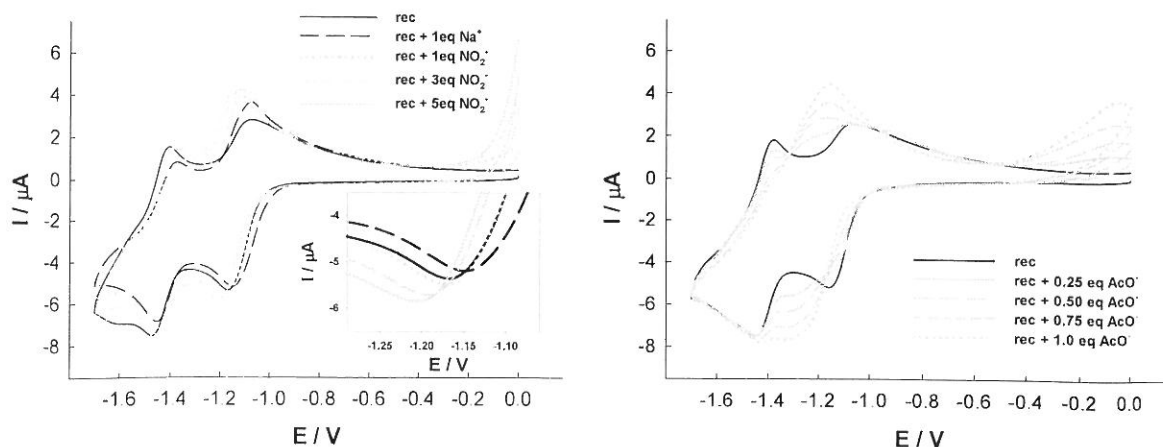


Rysunek 11. Wzory receptorów **18** i **19**

Tabela 10. Porównanie stałych trwałości kompleksów receptorów **17-19** (K_a [M^{-1}])

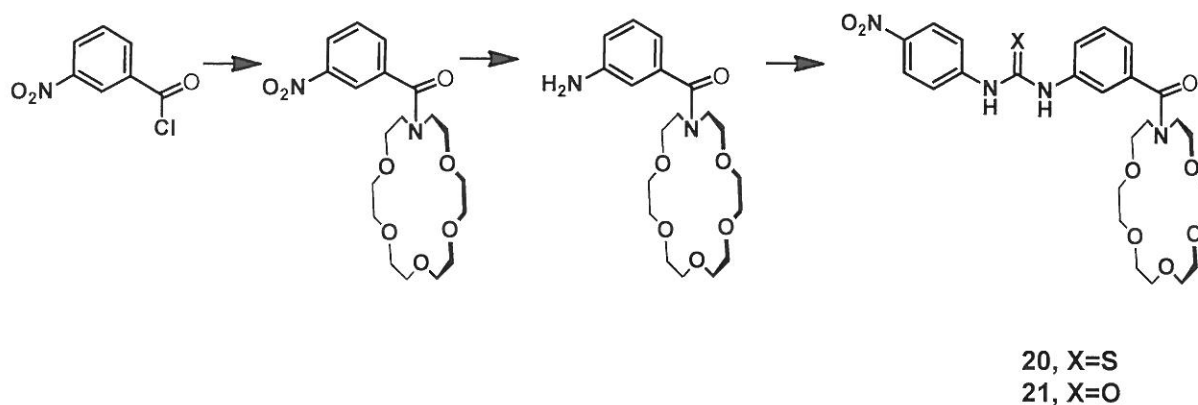
	17	19	18
K_{Cl^-}	10000	11500	7600
$K_{[L+Na^+]\cdot Cl^-}$	30900	25700	3550

Ostatecznie postanowiłem udowodnić, że receptor **17** można wykorzystać jako elektrochemiczny sensor anionów oraz par jonowych. Analiza przeprowadzonych badań z wykorzystaniem woltamperometrii cyklicznej wykazała, że dodatek badanych anionów do receptora, powoduje przesunięcie obydwu sygnałów, pochodzących od redukcji związku w kierunku bardziej ujemnych potencjałów. Przesunięcie to jest bardziej wyraźne dla pierwszego z nich, dlatego wykorzystałem zmianę jego przesunięć do dalszych analiz. Dodatek 1, 3 i 5 ekwiwalentów wybranych anionów (soli TBA) powodował stopniowe przesuwanie się sygnału. Wyjątek stanowiły aniony karboksylanowe, dla których nie zaobserwowano przesuwania się sygnału spowodowanego kompleksowaniem z anionami, a zanikaniem jednego i pojawianiem się drugiego sygnału (Rysunek 12). Jest to zgodne z wcześniej otrzymanymi wynikami i potwierdza, że w przypadku karboksylanów mamy do czynienia z deprotonowaniem receptora. Zanikanie jednego i pojawianie się nowego sygnału, wskutek dodatku anionów karboksylanowych, obrazuje sytuację związaną ze zmianą ilości receptora i jego deprotonowanej formy. W przeciwieństwie do anionów, dodatek kationów sodowych powoduje zmianę położenia sygnału ale w kierunku dodatnich potencjałów. Pozwoliło to na zróżnicowanie w oddziaływaniach anionów i ich soli sodowych z receptorem **17**. Dla badań komplektotwórczych prowadzonych w obecności kationów sodowych, uzyskałem większe zmiany w różnicach potencjałów niż dla badań prowadzonych dla anionów. Udowodniłem tym samym, że prosta platforma kwasu aminobenzoowego może być z powodzeniem wykorzystana do syntezy sensorów par jonowych.



Rysunek 12. Chromatogramy wykonane dla **17** podczas dodatku wybranych jonów.

Postanowiłem otrzymać i przebadać również proste receptory par jonowych, pochodne kwasu aminobenzoowego (publikacja **H8**), stosując najpowszechniej stosowane podejście tj. z wykorzystaniem grup 4-nitro(tio)mocznikowych. Tak dobrany reporter zlokalizowany przy domenie wiążącej aniony, z jednej strony wpływa na mocniejsze wiązanie anionów (podstawnik elektronoakceptorowy), z drugiej zaś pozwala na prowadzenie badań kompleksotwórczych z wykorzystaniem spektroskopii UV-Vis (Schemat 7). Udowodniłem, że receptor **20** jest w stanie mocniej wiązać wybrane aniony w obecności kationów sodowych, aczkolwiek jest bardzo podatny na deprotonowanie (Tabela 10). Zjawisko to zaobserwowałem podczas miareczkowania nawet tak słabą zasadą, jak anion kwasu azotanowego (III). Aby sprawdzić czy poprzez zmniejszenie mocy wiązania domeny anionowej można zapobiec deprotonowaniu, otrzymałem i poddałem działaniu anionu kwasu azotowego (III) receptor **21** zaopatrzony w mocznikową domenę wiążącą. Wykazałem, że ta modyfikacja może być z powodzeniem stosowana w modulowaniu mocy wiązania receptora i wykorzystana w celu zapobiegania jego deprotonowania. Ponadto potwierdziłem, że brak domeny wiążącej kationy, przyłączonej jako podstawnik elektronoakceptorowy skutkuje brakiem efektywnego wiązania par jonowych.

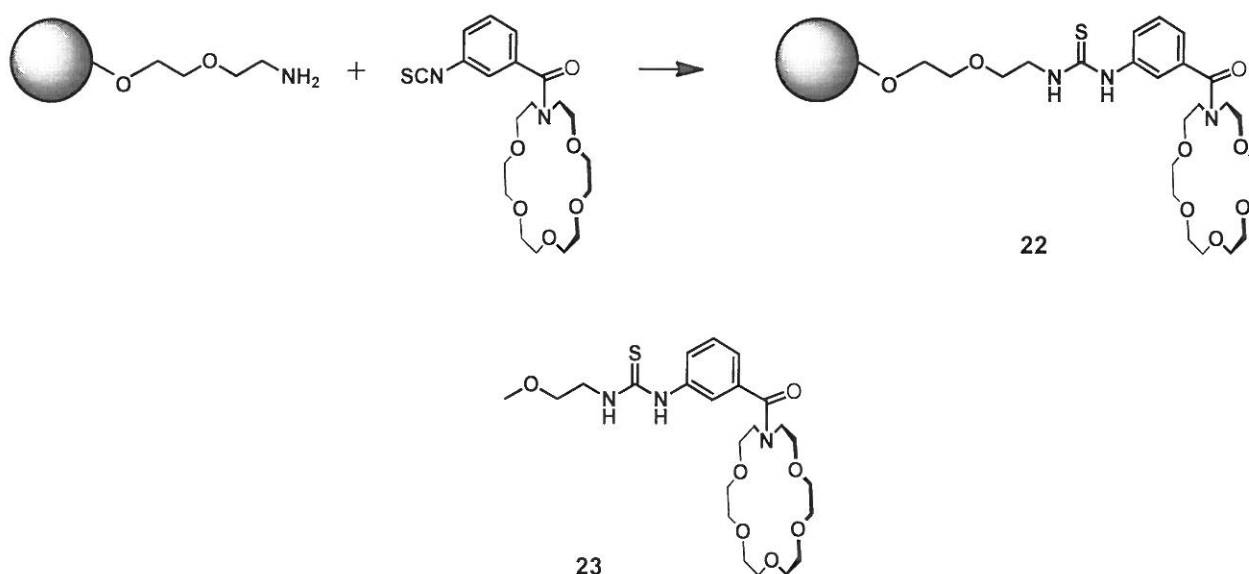


Schemat 7. Synteza receptorów **20** i **21**

Tabela 10. Stałe trwałości kompleksów receptora **20** (K_a [M^{-1}])

	20	20+Na⁺	K_{Na^+}/K_{TBA^+}
Cl ⁻	8500	12000	1,41
NO ₂ ⁻	deprotonowanie	deprotonowanie	-
Br ⁻	870	1510	1,73
NO ₃ ⁻	260	430	1,65

Mając na uwadze powyższe obserwacje zdecydowałem się otrzymać materiał polimerowy **22**, zawierający jednostki receptora soli w strukturze (Schemat 8). Postanowiłem otrzymać usieciowany polimer, tak aby można było go łatwo oddzielić od roztworu. W tym celu wykorzystałem handlowo dostępną żywicę polimerową modyfikowaną łańcuchami polietylenoglikolowymi z zakończonymi grupami aminowymi. Podałem ją reakcji z odpowiednio przygotowanym izotiocyjanianem posiadającym domenę wiążącą kationy, generując jednocześnie domenę wiążącą aniony (grupę tiomocznikową). Aby potwierdzić, że receptor przyłączony do żywicy nie ulega deprotonowaniu przez sole kwasu azotanowego (III), które zamierzałem wykorzystać w badaniach ekstrakcyjnych, otrzymałem i przebadałem strukturalnie podobny receptor **23** (Schemat 8). Wykazałem, że łącznik etylenoglikolowy, który wykorzystałem do immobilizacji receptora, podobnie jak zamiana grupy tiomocznikowej na mocznikową, również może być wykorzystany do modulowania mocy wiązania domeny anionowej.



Schemat 8. Synteza żywicy **22** i struktura receptora **23**.

Przeprowadziłem badania ekstrakcyjne z udziałem otrzymanej żywicy i udowodniłem, że jest ona w stanie wiązać w sposób kooperatywny azotan (III) sodu rozpuszczony w acetonitrylu. Wykazałem, że wydajność ekstrakcji azotanu (III) tetrabutylamoniowego wynosi 2%, nadchloranu sodu 10%, natomiast zastosowanie mieszaniny tych soli skutkuje 50% wydajnością ekstrakcji. Niestety, nawet niewielki dodatek wody do roztworu soli powoduje, że żywica **22** nie jest skuteczna w ekstrakcji. Właściwość tę wykorzystałem do regeneracji żywicy i udowodniłem, że regenerowany materiał nie traci swoich właściwości wiążących sole.

Do głównych osiągnięć mojej dysertacji zaliczam:

- zaprojektowanie nowego typu receptorów par jonowych z wykorzystaniem platformy zasadowego aminokwasu L-ornityny. Otrzymałem receptor zawierający jednostkę eteru koronowego jako miejsce wiązania kationu oraz grupę tiomocznikową zdolną do oddziaływania anionu. Wykazałem, że receptor jest w stanie mocniej wiązać aniony w obecności kationów sodowych.
- otrzymanie sfunkcjonalizowanych materiałów polimerowych i wykorzystanie ich w ekstrakcji soli z warstwy wodnej do organicznej. Receptor par jonowych wykorzystałem do syntezy funkcjonalnego kopolimeru. Udowodniłem, że w odróżnieniu od receptora, polimer zawierający jego jednostki skutecznie ekstrahuje azotan (III) sodu z warstwy wodnej do warstwy organicznej.
- wykazanie, że receptory par jonowych zawierające mocznikowe domeny wiążące aniony są efektywne w wiązaniu par jonowych. Porównałem właściwości kompleksotwórcze analogicznych receptorów, różniących się jedynie domenami wiążącymi aniony (grupa tiomocznikowa i mocznikowa). Udowodniłam, że receptor zawierający grupę mocznikową wykazuje wysokie powinowactwo do kationów sodu, przez oddziaływanie tego kationu z jednostką eteru koronowego i atomem tlenu grupy mocznikowej. Konsekwencją tego oddziaływania było mocniejsze wiązanie par jonowych przez receptor posiadający mocznikową domenę wiążącą w porównaniu do tiomocznikowego analogu.
- wykazanie korelacji między mocą dodatkowych domen wiążących a właściwościami kompleksotwórczymi receptora. Otrzymałem serię receptorów wprowadzając do platformy receptora dodatkowe domeny wiążące o narastającej mocy wiązania. Wprowadzenie silnych donorów wiązania wodorowego skutkowało mocniejszym kompleksowaniem par jonowych. Otrzymałem receptor charakteryzujący się wysokim (trzynastokrotnym) wzmocnieniem wiązania anionów w obecności kationów sodowych. Potwierdziłem, że odległość między domenami wiążącymi w platformie L-ornityny jest optymalna i pozwala na efektywne współdziałanie domen.
- wykorzystanie grup mocznikowych i tiomocznikowych jako dodatkowe domeny wiążące. Aby uniknąć deprotonowania receptora wprowadziłem do platformy L-ornityny dodatkowe domeny wiążące posiadające dwa protony zdolne do tworzenia wiązań wodorowych (grupy mocznikowe i tiomocznikowe). Udowodniłem, że domeny wiążące aniony działają w sposób kooperatywny a receptor zaopatrzony w dodatkową, tiomocznikową domenę wiążącą aniony charakteryzuje się lepszymi właściwościami kompleksotwórczymi.

- otrzymanie receptorów par jonowych wykorzystujących jednostki amidu kwasu kwadratowego jako domeny wiążącej aniony. Udowodniłem, że receptor tworzy tak mocne kompleksy, że można go wykorzystać do ekstrakcji soli z warstwy wodnej do warstwy organicznej. Wykazałem jaki wpływ mają poszczególne domeny wiążące receptora na wiązanie soli.
- wykorzystanie jednostek aminokwasu do konstrukcji receptora par jonowych, zdolnego do enancjorozpoznania soli. Wykazałem, że przyłączenie optycznie czynnych jednostek aminokwasu do sztywnej platformy antracenu prowadzi do efektywnego receptora par jonowych, który wykorzystać można do enancjoselektywnego kompleksowania chiralnych anionów i ich soli sodowych. Udowodniłem, że usunięcie jednej z jednostek aminokwasu ze struktury receptora znacznie osłabia jego moc wiązania i zmniejsza enancjoselektywność.
- otrzymanie receptorów par jonowych pochodnych L-tyrozyny i wykorzystanie ich jako komonomerów w reakcji polimeryzacji. Udowodniłem, że platforma L-tyrozyny może być również wykorzystana do syntezy receptorów i materiałów polimerowych. Otrzymane kopolimery wykorzystałem w badaniach ekstrakcyjnych oraz transportu soli przez grubowarstwowe membrany ciekłe.
- wykorzystanie pochodnych kwasu aminobenzoowego do syntezy elektrochemicznych sensorów soli. Zaprojektowałem nowy receptor soli wykorzystując prostą platformę kwasu 3-aminobenzoowego. Udowodniłem, że przyłączenie domeny wiążącej kationy do platformy receptora poprzez odpowiedni łącznik jest odpowiedzialne za mocniejsze wiązanie anionów i par jonowych. Wprowadzenie do struktury receptora jednostki antrachinonu, pełniącego rolę reportera, pozwoliło przeprowadzić badania kompleksotwórcze receptora z wykorzystaniem woltamperometrii cyklicznej.
- otrzymanie żywicy polimerowej modyfikowanej jednostkami receptora. Zaprojektowałem moduł izotiocyanianowy zawierający domenę wiążącą kationy, który w wyniku reakcji z aminami prowadzi do otrzymania receptorów par jonowych. W wyniku reakcji handlowo dostępnej żywicy otrzymałem materiał polimerowy, który wykorzystałem w ekstrakcji soli kwasu azotowego (III). Udowodniłem, że azotan (III) sodu jest ekstrahowany przez żywicę w sposób kooperatywny.

5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo - badawczych (artystycznych)

a) Podsumowanie dorobku naukowego

Liczba publikacji:	24
Liczba publikacji po uzyskaniu stopnia doktora:	22
Sumaryczny Impact Factor:	79.25

Raport cytowań Web of Science (dane z 18.08.2016 – nie uwzględniają trzech prac opublikowanych w czerwcu i lipcu 2016):

Liczba cytowań: 151

Liczba cytowań bez autocytowań: 105

- b) Publikacje stanowiące dorobek naukowy (poza cyklem publikacji wymienionych w pkt. 4) przed uzyskaniem stopnia doktora opublikowane w czasopismach z bazy Journal Citation reports:

[M1] I. Kudyba, J. Jóźwik, J. Romański, J. Raczko, J. Jurczak;

“The synthesis of oximes and nitroalkanes bearing a chiral auxiliary unit: convenient substrates for the preparation of enantiomerically pure nitrile oxides”

Tetrahedron Asymmetry, 2005, 16, 2257-2262, IF=2.108.

[M2] A. Kulesza, A. Mieczkowski, J. Romański, J. Jurczak;

“Asymmetric addition of titanium and sodium alkoxides to chiral imines”

Tetrahedron Asymmetry, 2003, 14, 1161-1166, IF=2.108.

- c) Publikacje stanowiące dorobek naukowy (poza cyklem publikacji wymienionych w pkt. 4) po uzyskaniu stopnia doktora opublikowane w czasopismach z bazy Journal Citation reports:

W ramach dotychczas prowadzonych badań skupiłem się na dwóch dziedzinach, mianowicie asymetrycznej syntezie oraz chemii funkcjonalnych materiałów polimerowych. W ramach badań dotyczących asymetrycznej syntezy organicznej zajmowałem się reakcją 1,3-dipolarnej cykloaddycji z wykorzystaniem pomocników chiralnych jako elementu indukcyjnego. Prowadząc reakcje diastereoselektywnej 1,3-dipolarnej cykloaddycji stosowałem optycznie czynne dipole (tlenki nitryli) i optycznie czynne dipolarofile (pochodne kwasu fumarowego) zawierające jednostkę pomocnika chiralnego w strukturze. Wykazałem, że tlenki nitryli mogą być łatwo generowane z ich stabilnych prakursorów – oksymów. W wyniku tych badań dowiodłem również, że diastereoselekcja reakcji 1,3-dipolarnej cykloaddycji jest bardziej zależna od gęstości elektronowej dipolarofila niż dipola (publikacje **P1**, **P2**, **P3**, **P10**). Podczas wykonywania tych badań napotkałem na trudności związane z odzyskiwaniem pomocników chiralnych z otrzymanych cykloadduktów. Rozwiązanie tego problemu zaowocowało powstaniem publikacji dotyczącej wysokociśnieniowej transestryfikacji (publikacja **P8**). W ramach tych badań wykazałem, że sterycznie zatłoczone estry można przeprowadzić do estrów metylowych w warunkach wysokiego ciśnienia (10 kbar) w metanolu i w obecności zasady. Wspomniana praca jest cytowana jako jedna z metod usuwania grup zabezpieczających w podręczniku: *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, Fifth Edition. Postanowiłem również wykorzystać badaną reakcję 1,3-dipolarnej cykloaddycji w

totalnej syntezie naturalnego związku (publikacja **P6**). Wykazałem, że (5S)-dihydroyashabushiketol może zostać otrzymany w wyniku czteroetapowej sekwencji reakcji z udziałem diastereoselektywnej, 1,3-dipolarnej cykloaddycji, jako kluczowego etapu generowania centrum stereogenicznego.

Drugim nurtem moich badań była synteza usieciowanych materiałów polimerowych (żeli) zawierających jednostki aminokwasów w strukturze. W ramach badań zaproponowałem nową metodę otrzymywania akrylowych i metakrylowych pochodnych ornityny i lizyny, którą wykorzystać można jako monomer w reakcji polimeryzacji. Związki te wykorzystaliśmy do syntezy żeli i mikrożeli zdolnych do zmiany objętości pod wpływem dodatku jonów metali dwuwartościowych jak również zmiany pH oraz temperatury. W ramach badań dotyczących syntezy usieciowanych polimerów opracowałem również syntezę dikarylowej pochodnej cystyny – degradowalnego linkera. Obecność tych jednostek pozwoliła na postmodyfikację żelu, i wprowadzenie do jego struktury elektroaktywnej jednostki – ferrocenu. Wykazaliśmy, że za pomocą zmiany stopnia utlenienia ferrocenu można modulować temperaturę przejścia fazowego żelu. Ponadto, diakrylową pochodną cystyny wykorzystaliśmy jako degradowalny linker i otrzymaliśmy materiał polimerowy, który w trakcie degradacji jest zdolny do uwalniania substancji aktywnych. Przedstawione badania zawarte są w publikacjach **P4, P5, P7, P9, P12, P13**.

[P1] J. Romański, J. Joźwik, C. Chapuis, J. Jurczak;

“Diastereoselective 1,3-dipolar cycloadditions of chiral derivatives of 2-oxoethanenitrile oxide to noncyclic conjugated symmetrical alkenes”,

Helvetica Chimica Acta, 2007, 90, 2116-2131, IF=1.087.

[P2] J. Romański, J. Joźwik, C. Chapuis, M. Asztemborska, J. Jurczak;

“Asymmetric 1,3-dipolar cycloadditions of chiral carboxyloyl nitrile oxides to cycloalkenes”,

Tetrahedron Asymmetry, 2007, 18, 865-872, IF=2.108.

[P3] J. Romański, C. Christian, J. Jurczak;

“1,3-Dipolar Cycloadditions of a 2-Oxoethanenitrile Oxide Derived from (2R)-Bornane-10,2-sultam to Electronically Modified 4,4'-Disubstituted Stilbenes”,

Helvetica Chimica Acta, 2009, 92, 1056-1069, IF=1.087.

[P4] M. Karbarz, J. Romański, K. Michniewicz, J. Jurczak, Z. Stojek;

“Influence of polymer network-metal ion complexation on the swelling behaviour of new gels with incorporated alpha-amino acid groups”,

Soft Matter, 2010, 6, 1336-1342, IF=3.798.

[P5] M. Karbarz, K. Pyrzyńska, J. Romański, J. Jurczak, Z. Stojek;

“New poly(N-delta-acryloyl ornithine) gels cross-linked with N,N'-methylenebisacrylamide. Sorption properties”,

Polymer, 2010, 51, 2959-2964, IF=3.586.

[P6] J. Romański, P. Nowak, C. Chapuis, J. Jurczak;

"Total synthesis of (5S)-dihydroxyashabushiketol",

Tetrahedron Asymmetry, 2011, 22, 787-790, IF=2.108.

[P7] J. Romański, M. Karbarz, K. Pyrzyńska, J. Jurczak, Z. Stojek;

"Polymeric hydrogels modified with ornithine and lysine: Sorption and release of metal cations and amino acids",

Journal of Polymer Science Part A – Polymer Chemistry, 2012, 50, 542-550, IF 3.113.

[P8] J. Romański, P. Nowak, K. Kosiński, J. Jurczak;

"High-pressure transesterification of sterically hindered esters",

Tetrahedron Letters, 2012, 53, 5287-5289, IF=2.347.

[P9] K. Kaniewska, J. Romański, M. Karbarz;

"Oxidation of ferrocenemethanol grafted to a hydrogel network through cysteine for triggering volume phase transition",

RSC Advances, 2013, 3, 23816-23823, IF=3.289.

[P10] J. Romański, P. Nowak, A. Maksymiuk, C. Chapuis, J. Jurczak;

"Diastereoselective 1,3-dipolar cycloadditions of both electronically modified phenyl-nitrile oxides and stilbenes",

RSC Advances, 2013, 3, 23105-23118, IF=3.289.

[P11] J. Romański, P. Piątek;

"Selective Ammonium Nitrate Recognition by a Heteroditopic Macrotricyclic Ion-Pair Receptor",

Journal of Organic Chemistry, 2013, 78, 4341-4347, IF=4.785.

[P12] M. Mackiewicz, J. Romański, M. Karbarz;

"New ampholytic microgels based on N-isopropylacrylamide and alpha-amino acid: changes in swelling behavior as a function of temperature, pH and divalent cation concentration",

RSC Advances, 2014, 4, 48905-48911, IF=3.289.

[P13] M. Mackiewicz, K. Kaniewska, J. Romański, E. Augustin, Z. Stojek, M. Karbarz;

"Stable and degradable microgels linked with cystine for storing and environmentally triggered release of drugs",

Journal of Materials Chemistry, 2015, 3, 7262-7270, IF=4.872.

