

Mgr Agnieszka Sadowska-Kuzioła  
Pracownia Stereokontrolowanej Syntezy Organicznej  
Wydział Chemii  
Uniwersytet Warszawski

12 czerwiec 2017r.

Autoreferat rozprawy doktorskiej

## **„Nowe związki makrocykliczne otrzymywane metodami dynamicznej chemii kombinatoryjnej”**

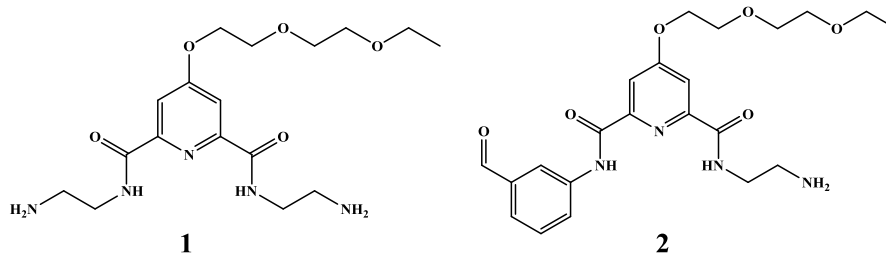
Promotor: prof. dr hab. Janusz Jurczak

Jednym z intensywnie rozwijanych obszarów badawczych jest Dynamiczna Chemia Kombinatoryjna (DCK), polegająca na konstruowaniu bibliotek związków, które powstają w wyniku reakcji odwracalnych. Wiele wyników opisanych w literaturze wskazuje, że metoda ta dobrze sprawdza się w syntezie złożonych obiektów organicznych, w tym makrocyklicznych. Spontaniczna i dynamiczna organizacja bloków budulcowych w większe cząsteczki obejmuje wszystkie możliwe kombinacje produktów i pozwala na występowanie procesów adaptacyjnych w bibliotece. Czynnikiem decydującym o ostatecznej dystrybucji produktów w bibliotece jest względna termodynamiczna trwałość poszczególnych jej składników. Dodatek odpowiedniego templaty może powodować „wybór” najlepiej wiążącego substratu, obniżenie jego potencjału termodynamicznego i zwiększenie jego udziału w mieszaninie reakcyjnej.

Celem rozprawy doktorskiej była synteza, analiza i badanie właściwości nowych związków makrocyklicznych, przy zastosowaniu metod DCK. Jako reakcję odwracalną wybrałam reakcję iminowania – reakcję pomiędzy aminami a związkami karbonylowymi, która dzięki szybkiej odwracalności spełnia wymagania stawiane przez DCK, a także jest dogodnym narzędziem do konstruowania układów makrocyklicznych, co wykazano w licznych publikacjach. Dla powodzenia prac istotne są również dogodne metody „zamrażania” dynamiki w bibliotekach imiowych oraz metody analizy ich śladu.

Pierwszym etapem mojej pracy badawczej, była synteza wszystkich substratów używanych przeze mnie do konstrukcji bibliotek. Struktury aminowych bloków budulcowych,

pochodne kwasu chelidamowego, przy użyciu których otrzymałam nowe związki makrocykliczne o różnej stechiometrii przedstawia poniższy Rysunek 1. Jako aldehydowe bloki budulcowe stosowałam dwa aldehydy ftalowe: tereftalowy i izoftalowy.



Rysunek 1.

Związki makrocykliczne otrzymywałam na drodze dwuetapowej syntezy, z czego pierwszy etap polegał na otrzymaniu kombinatoryjnej biblioteki imin, w wyniku reakcji odpowiedniej diaminy z odpowiednim dialdehydem dla reakcji dwusubstratowych lub dwoma dialdehydami dla reakcji trójsubstratowych, a także reakcji aminoaldehydu **2** dla reakcji jednosubstratowej. Drugim etapem syntezy była redukcja otrzymanych imin do odpowiednich amin w celu „zamrożenia” ustalonego stanu równowagi i dalszej analizy składu mieszaniny poreakcyjnej za pomocą wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC). We wstępnych badaniach wykazałam, że tylko substraty aminowe posiadające długie eterowe łańcuchy na peryferiach cząsteczki zapewniają odpowiednią rozpuszczalność powstających imin.

Stosując powyższą metodę, w bibliotekach konstruowanych z  $\alpha$ ,  $\omega$ -diaminy **1** i dialdehydu izoftalowego otrzymałam związek makrocykliczny o stechiometrii [1+1] z wydajnością 54%, który był jedynym znaczącym produktem. Natomiast w bibliotece tej samej diaminy z dialdehydem tereftalowym otrzymałam związek makrocykliczny o stechiometrii [2+2] z wydajnością 53%. W bibliotece trójsubstratowej konstruowanej w oparciu o diaminę **1** oraz obydwa dialdehydy ftalowe, otrzymałam takie same związki makrocykliczne jak dla wyżej opisanych bibliotek dwusubstratowych. W bibliotece jednosubstratowej z użyciem difunkcyjnego substratu, jakim był  $\alpha$ -amino- $\omega$ -aldehyd **2** otrzymałam trzy nowe związki makrocykliczne: dimer, trimer oraz tetramer. Związki te powstawały z odpowiednio malejącymi wydajnościami, i tak dimer z wydajnością równą 67%, trimer z wydajnością równą 20% oraz tetramer z wydajnością równą 6% .

Kolejny fragment mojej dysertacji dotyczył badań procesów dynamicznych. W pierwszym rzędzie rozwiązałam problem pełnej odwracalności stosowanej przeze mnie

reakcji iminowania, który napotkałam w trakcie śledzenia przebiegu procesów prowadzonych bez katalizatora. Udowodniłam, że dodanie do badanego układu kwasowego katalizatora powoduje wydatne zwiększenie szybkości osiągnięcia jego stanu równowagi, przy czym działanie kwasów Brönsteda i Lewisa jest równie skuteczne. Następnie podjęłam badania kinetyki reakcji iminowania oraz wymiany imin w procesach dwusubstratowych, a także kinetyki tworzenia bibliotek trójsubstratowych. Na podstawie uzyskanych wyników przeanalizowałam termodynamikę badanych układów i stwierdziłam, że w stosownych grupach generowanych przeze mnie dynamicznych bibliotek obserwowane stany równowagi są tożsame, niezależnie od kolejności dodawania substratów. Wykazałam, że tak prowadzone badania kinetyczne świetnie nadają się do testowania poprawności działania dynamicznych układów oraz procedur stosowanych do ich analizy.

Przeprowadziłam także wstępne badania nad wpływem anionowych templatów na równowagowane biblioteki. Uzyskane wyniki nie potwierdziły niestety moich oczekiwań związanych z możliwością wpływania poprzez anionowy templat na kinetykę i termodynamikę tworzenia produktów makrocyclicznych.

Resumując, zrealizowałam cel stawiany w tytule mojej dysertacji: metodami dynamicznej chemii kombinatoryjnej otrzymałam pięć nowych związków makrocyclicznych, potwierdzając tym tezę, że DCK może stać się sprawnym narzędziem syntezy organicznej, szczególnie w obrębie chemii supramolekularnej. Dodatkowo wykazałam, że na efektywność oraz selektywność badanych przeze mnie procesów dynamicznych wpływ ma nie tylko struktura używanych substratów, ale także niektóre czynniki zewnętrzne, takie jak typ rozpuszczalnika czy rodzaj zastosowanych dodatków (np. katalizatorów), co ma znaczenie dla optymalizacji procedur praktycznego otrzymywania związków makrocyclicznych.