

Oksford, 15 marca 2018 r.

mgr Krzysztof Bąk
Pracownia Stereokontrolowanej Syntezy Organicznej
Wydział Chemii
Uniwersytet Warszawski

Autoreferat rozprawy doktorskiej

„Fluorescencyjne sensory, katenany i transportery anionów na bazie 1,8-diaminokarbazolu – synteza i badania właściwości”

Promotor: prof. dr hab. Tomasz Bauer
Promotor pomocniczy: dr Michał Chmielewski

Syntetyczne receptory silnie i selektywnie wiążące aniony coraz częściej znajdują zastosowanie np. jako bloki budulcowe w syntezie topologicznie złożonych architektur, jako sensory molekularne zdolne do rozpoznania anionów lub jako transportery anionów przez dwuwarstwy lipidowe. Chociaż ogromny postęp w badaniach rozpoznania molekularnego anionów doprowadził do wielu spektakularnych przykładów zastosowań receptorów, to realizacja głównych celów jak np. templatowana anionami synteza maszyn molekularnych, selektywna detekcja anionów w wodzie czy selektywny transport anionów przez błony komórkowe organizmów żywych pozostaje poważnym wyzwaniem chemicznym.

Aniony są coraz bardziej popularnymi templatami w syntezie różnych struktur mechanicznie związanych (ang. mechanically interlocked structures), przede wszystkim katenanów oraz rotaksanów, które mogą stanowić elementy bardziej złożonych maszyn molekularnych. Poważnym problemem limitującym dalszy rozwój strategii templatowania anionami jest brak łatwo modyfikowalnych, silnie wiążących i elektrycznie obojętnych bloków budulcowych, dzięki którym mogłyby się one stać niezawodnym narzędziem syntetycznym. W swojej rozprawie doktorskiej pokazałem, że cząsteczka 1,8-diaminokarbazolu jest szczególnie użytecznym blokiem budulcowym w syntezie templatowanej anionami. Proste, elektrycznie obojętne pochodne amidowe 1,8-diaminokarbazolu tworzą ortogonalne kompleksy o stechiometrii 2:1 (receptor:anion) z wyjątkowo hydrofilowym anionem siarczanowym nawet w silnie konkurującym medium. Dzięki temu odpowiednio zmodyfikowane receptory pozwoliły na syntezę pierwszych elektrycznie obojętnych i fluorescencyjnych [2]katenanów templatowanych anionem siarczanowym. Usunięcie templaty siarczanowej po syntezie uwalnia lukę molekularną, zawierającą 6 donorów wiązań wodorowych, wewnątrz której szczególnie silnie może być związany siarczan. Otrzymane przeze mnie katenany wiążą silniej i bardziej selektywnie niż acykliczne prekursorzy bądź składowe makrocycykle oraz charakteryzują się specyficznym wzrostem intensywności fluorescencji.

Możliwość kontroli wzajemnego położenia elementów składowych struktur mechanicznie związanych (ko-konformacji) sprawia, że katenany i rotaksany są wykorzystywane jako przełączniki

i prekursory maszyn molekularnych. Chociaż otrzymane przeze mnie [2]katenany charakteryzują się bardzo wysokimi stałymi kompleksowania siarczanu SO_4^{2-} , to praktycznie nie oddziałują one z wodorosiarczanem HSO_4^- , który jest znacznie gorszym akceptorem wiązań wodorowych. Dzięki temu udało mi się pokazać, że ko-konformacja katenanu może być przełączana pomiędzy dwoma dobrze zdefiniowanymi stanami za pomocą siarczanu oraz dodatku kwasu i zasady.

Chociaż połączenie dwóch jednostek karbazolowych w strukturze katenanu pozwoliło mi otrzymać selektywny i fluorescencyjny sensor zdolny do wiązania w obecności wody, to jego synteza stanowiła poważne wyzwanie chemiczne. W dalszej części rozprawy doktorskiej przedstawiłem wyniki badań nad znacznie prostszą rodziną liniowych receptorów złożonych z dwóch jednostek karbazolowych połączonych kowalencyjnie. Chociaż receptor połączony elastycznym łącznikiem, umożliwiającym obu jednostkom karbazolowym jednoczesne oddziaływanie z tym samym jodem, wiąże słabiej i mniej selektywnie niż [2]katenan, to pozwala on na fluorescencyjną detekcję siarczanu gołym okiem nawet w obecności 25% wody. Pozwala to na badania rzeczywistych próbek zawierających aniony siarczanowe np. różnych rodzajów wód mineralnych. Druga rodzina receptorów, których jednostki karbazolowe są połączone sztywnym łącznikiem uniemożliwiającym jednoczesne wiązanie tego samego jonu, tworzy z siarczanem złożone struktury supramolekularne prawdopodobnie o kształcie helikatu lub mezokatu. Ustalenie ich dokładnej budowy wymaga jednak przeprowadzenia dalszych badań.

Transport anionów przez dwuwarstwy lipidowe za pomocą syntetycznych receptorów jest obecnie jednym z najważniejszych tematów chemii supramolekularnej ze względu na możliwe zastosowania biomedyczne. Do tej pory jednak zdecydowana większość badań transportu anionów ograniczała się do badań transportu chlorków. Jest to zaskakujące, gdyż transport karboksylanów czy organicznych fosforanów jest zaangażowany w wiele istotnych procesów biochemicznych w organizmach żywych. Jednym z powodów takiego stanu rzeczy jest brak dogodnych metod badania transportu innych anionów niż chlorki. W swojej rozprawie pokazałem, że bardzo popularna metoda pomiaru kinetyki transportu chlorków może być w łatwy sposób rozszerzona także o szereg innych, biologicznie ważnych anionów. Dzięki niej zademonstrowałem, że proste receptory ditioamidokarbazolowe są w stanie transportować poza chlorkiem także wodorowęglan, benzoosan, modelowy fosforan, a także anionową formę aspiryny.

Struktury mechanicznie związane otrzymane w wyniku templatowania anionami wydają się doskonałymi kandydatami na transportery anionów przez dwuwarstwy lipidowe, dzięki trójwymiarowej luce molekularnej zapewniającej hydrofobową otoczkę dla hydrofilowych jonów. Mimo to do tej pory nie zostały one wykorzystane w tym celu. Otrzymany przeze mnie [2]katenan jest pierwszym przykładem struktury mechanicznie związanej zdolnej do transportu chlorku oraz siarczanu przez dwuwarstwy. Na dodatek jest on bardziej wydajnym transporterem niż acykliczny prekursor lub składowy makrocykl.

W ramach swojej rozprawy doktorskiej pokazałem, że 1,8-diaminokarbazol jest doskonałym blokiem budulcowym, który może znaleźć zastosowanie w syntezie templatowej struktur mechanicznie związanych, konstrukcji nowych sensorów fluorescencyjnych oraz transporcie anionów przez dwuwarstwy lipidowe. Wykorzystanie tej jednostki może pomóc w osiągnięciu najważniejszych celów przed jakimi stoi obecnie chemia supramolekularna anionów. Z kolei rozszerzenie popularnej metody badania transportu chlorków na szereg innych anionów może umożliwić szeroko zakrojone badania transportu oksoanionów oraz jego selektywności.