

**Dr Michał Chmielewski**

**Od prostych bloków budulcowych do receptorów, sensorów  
i transporterów anionów oraz templatowanej anionami  
samoorganizacji**



**Autoreferat do wniosku  
o przeprowadzenie postępowania habilitacyjnego**

**Warszawa 2019**

**1. Imię i nazwisko:**

**Michał Jan Chmielewski**

**2. Posiadane dyplomy i stopnie naukowe:**

**doktor nauk chemicznych** (dyplom z wyróżnieniem), Instytut Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk, Warszawa, 2003.

Tytuł rozprawy: „Synteza i struktura makrocyklicznych polilaktamów i ich kompleksów anionowych”.

Promotor: profesor Janusz Jurczak

**magister** (dyplom z wyróżnieniem), Wydział Chemii Uniwersytetu Warszawskiego, Warszawa, 1999.

Tytuł pracy: „Optymalizacja syntezy azakoronandów”.

Promotor: profesor Janusz Jurczak.

**3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych:**

02.2010 – teraz      **Adiunkt** na Wydziale Chemii Uniwersytetu Warszawskiego

09.2007 – 09.2009      **Staż podoktorski** w zespole profesora Jean-Marie Lehna w Instytucie Nauki i Inżynierii Supramolekularnej Uniwersytetu Ludwika Pasteura w Strasbourgu

01.2006 – 06.2007      **Staż podoktorski** w zespole profesora Paula D. Beera na Uniwersytecie Oksfordzkim

09.2005 – 12.2005      **Krótkoterminowy staż podoktorski** w grupie profesora Lechośława Latosa-Grażyńskiego na Uniwersytecie Wrocławskim

11.2003 – 12.2005      **Asystent** w Instytucie Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk

**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. 2016 r. poz. 882 ze zm. w Dz. U. z 2016 r. poz. 1311.):****a) tytuł osiągnięcia naukowego:**

***„Od prostych bloków budulcowych do receptorów, sensorów i transporterów anionów oraz templatowanej anionami samoorganizacji”***

b) wykaz publikacji naukowych stanowiących podstawę osiągnięcia naukowego:<sup>1</sup>

	IF <sub>2017</sub>	punkty MNIŚW	Liczba cytowań <sup>2</sup>
<b>H1 M. J. Chmielewski</b> , M. Charon, J. Jurczak* „1,8-Diamino-3,6-dichlorocarbazole – a promising building block for anion receptors” <i>Org. Lett.</i> <b>2004</b> , 6, 3501-3504.	6,492	45	145/135
<b>H2 M. J. Chmielewski</b> , J. J. Davis*, P. D. Beer* „Interlocked host rotaxane and catenane structures for sensing charged guest species via optical and electrochemical methodologies” (praca przeglądowa) <i>Org. Biomol. Chem.</i> <b>2009</b> , 7, 415-424.	3,423	35	81/81
<b>H3 M. J. Chmielewski</b> , L. Zhao, A. Brown, D. Curiel, M. R. Sambrook, A. L. Thompson, S. M. Santos, V. Felix, J. J. Davis*, P. D. Beer* „Sulfate anion templation of a neutral pseudorotaxane assembly using an indolocarbazole threading component” <i>Chem. Commun.</i> <b>2008</b> , 3154–3156.	6,290	40	72/67
<b>H4 K. M. Bąk, M. J. Chmielewski*</b> „Sulfate templated assembly of neutral receptors in aqueous DMSO – orthogonal versus biplane structures” <i>Chem. Commun.</i> <b>2014</b> , 50, 1305-1308.	6,290	40	9/5
<b>H5 K. M. Bąk, M. J. Chmielewski*</b> „Sulfate Anion as a pH-Switchable Template: Three-State Switchable Systems Based on Diamidocarbazoles” <i>Eur. J. Org. Chem.</i> <b>2015</b> , 4077-4080.	2,882	35	3/1
<b>H6 M. J. Chmielewski*</b> „A short, multigram synthesis of 1,8-diaminocarbazole” <i>Synthesis</i> , <b>2010</b> , 3067-3069.	2,722	30	9/7

<sup>1</sup> W tym miejscu podałem aktualne wartości IF (za rok 2017) oraz liczby punktów MNIŚW (za rok 2016). Wartości IF z roku ukazania się pracy zostały podane w załączniku 4.

<sup>2</sup> Liczba cytowań oraz liczba cytowań bez autocytowań zostały zaczerpnięte z bazy Web of Science 20 lutego 2019 r.

<b>H7</b>	K. M. Bąk, K. Chabuda, H. Montes, R. Quesada, <b>M. J. Chmielewski*</b> „1,8-Diamidocarbazoles: an easily tuneable family of fluorescent anion sensors and transporters” <i>Org. Biomol. Chem.</i> <b>2018</b> , <i>16</i> , 5188–5196.	3,423	35	2/1
<b>H8</b>	P. Piotrowski, R. Pomorski, B. Pałys, J. Bukowska, <b>M. J. Chmielewski*</b> „Sulphate Sensing in Self-Assembled Monolayers by Surface Infrared and Raman Spectroscopy Techniques” <i>Sensors and Actuators B: Chemical</i> <b>2019</b> , <i>283</i> , 172-181.	5,667	40	0/0
<b>H1 – H8 sumarycznie:</b>		<b>37,189</b>	<b>300</b>	<b>321/297</b>

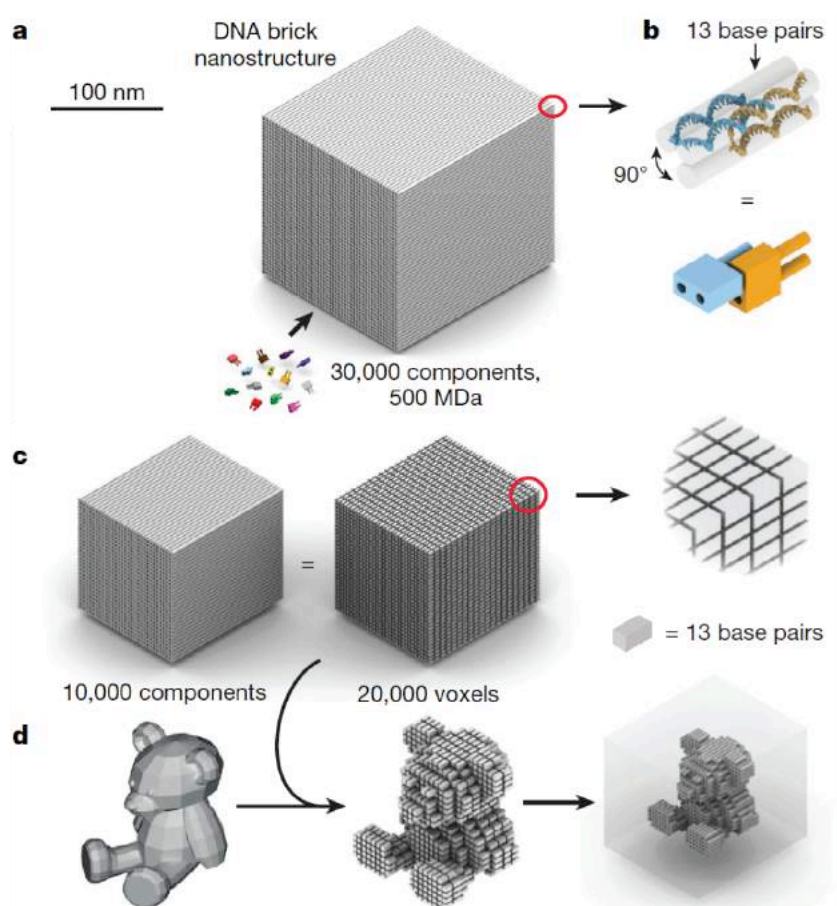
**c) omówienie celu naukowego ww. prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania.**

Od swojego powstania ponad pół wieku temu chemia supramolekularna rozwinęła się w jedną z ważniejszych gałęzi współczesnej chemii. Jej spektakularny rozwój wynikał w dużej mierze z faktu, że cząsteczki ujawniają wiele interesujących cech, właściwości i funkcji dopiero w oddziaływaniach niekowalencyjnych z innymi cząsteczkami lub jonami. Pod ich wpływem mogą, na przykład, zmieniać swój kształt, kolor, fluorescencję, kwasowość, zasadowość, potencjał redoks, właściwości magnetyczne i wiele innych. Mogą się też rozpuszczać albo strącać, ulegać ekstrakcji albo przenikać przez membrany lipofilowe, katalizować reakcje oraz ulegać samoorganizacji w złożone kompleksy o nietrywialnej strukturze, topologii i funkcjonalnościach. Mogą wreszcie tworzyć wielocząsteczkowe asocjaty, takie jak membrany, warstwy molekularne i filmy, mezofazy, kryształy i wiele innych materiałów, których właściwości zależą w dużym stopniu od tego, w jaki sposób ich molekularne bloki budulcowe oddziałują ze sobą nawzajem. Z powyższych względów chemia supramolekularna znajduje coraz więcej zastosowań i wywiera rosnący wpływ na inne działy chemii, takie jak chemia analityczna, kataliza, chemia medyczna i chemia materiałowa, a nawet sąsiednie dyscypliny – fizykę i biologię.

Ostatnio na przykład chemia supramolekularna odgrywa coraz większą rolę w poszukiwaniu nowych materiałów, zwłaszcza materiałów dynamicznych, adaptowalnych, reagujących na bodźce, zdolnych do samonaprawy oraz przyjaznych dla środowiska i organizmów żywych. Chemia supramolekularna jest też jednym z filarów nanotechnologii. Samoorganizacja cząsteczek za pomocą oddziaływań niekowalencyjnych jest niezwykle ważną metodą wytwarzania dobrze zdefiniowanych struktur o rozmiarach nanometrycznych. Z kolei supramolekularne wspomaganie syntezy organicznej umożliwiło wydajne otrzymywanie struktur powiązanych mechanicznie, takich jak katenany, rotaksany i węzły, co umożliwiło rozwój chemii topologicznej oraz konstrukcję coraz to bardziej złożonych maszyn molekularnych.

Również wiele procesów życiowych bazuje na oddziaływaniach międzycząsteczkowych i dlatego ich dogłębne zrozumienie nie jest możliwe bez narzędzi, pojęć i metod chemii supramolekularnej. Dzięki niemu z kolei możliwe jest racjonalne ingerowanie w te procesy, np. w celach terapeutycznych. Na styku chemii supramolekularnej z biologią prowadzone są też fascynujące badania zmierzające do stworzenia sztucznego życia, które ostatnio rozwinęły się w osobny dział chemii – chemię systemów.

Skuteczne projektowanie i samoorganizacja funkcjonalnych architektur supramolekularnych wymaga, żeby proces rozpoznania molekularnego pomiędzy ich komponentami był wysoce specyficzny, tj. aby informacja zawarta w strukturze cząsteczek była możliwie jak najwierniej odczytywana poprzez ich wzajemne oddziaływanie. Spektakularnym przykładem tego, jak wiele można osiągnąć mając do dyspozycji bloki budulcowe, które łączą się ze sobą w ściśle określony sposób, są tzw. 'DNA origami'. Polega ono na projektowaniu sekwencji DNA w taki sposób, żeby samorzutnie zwiły się w dwu- lub trójwymiarowe struktury o niemal dowolnym kształcie. Niedawno pokazano, że w ten sposób można zaprogramować samoorganizację nawet dziesiątków tysięcy różnych bloków budulcowych w jedną, ściśle predefiniowaną strukturę (Rysunek 1).<sup>3</sup>



**Rysunek 1.** Trójwymiarowe nanostruktury samoorganizujące się z odpowiednio zaprojektowanych fragmentów DNA. Struktury te osiągają masy do 500 MDa i składają się z nawet 30 000 komponentów („cegiełek”).<sup>3</sup>

<sup>3</sup> L. L. Ong, N. Hanikel, O. K. Yaghi, C. Grun, M. T. Strauss, P. Bron, J. Lai-Kee-Him, F. Schueder, B. Wang, P. Wang, J. Y. Kishi, C. Myhrvold, A. Zhu, R. Jungmann, G. Bellot, Y. Ke, P. Yin, *Nature* **2017**, *552*, 72–77.

Czerpiąc inspirację i zachętę z Natury chemicy opracowują coraz to nowe bloki budulcowe i specyficzne wzorce oddziaływań niewystępujące w przyrodzie. Początkowo bazowano przy tym przede wszystkim na chemii koordynacyjnej kationów metali z ich dobrze poznanymi preferencjami koordynacyjnymi i bogatą paletą interesujących właściwości elektrochemicznych, spektroskopowych, katalitycznych i magnetycznych. Przypuszczalnie właśnie z uwagi na te właściwości w pionierskim dla chemii supramolekularnej okresie większość badaczy skupiła się na samoorganizacji struktur metalosupramolekularnych, podczas gdy oddziaływania niekowalencyjne z anionami długo pozostawały na uboczu głównego nurtu badań.

Tymczasem indywidua chemiczne obdarzone ładunkiem ujemnym odgrywają ważną rolę w wielu procesach biologicznych, chemicznych i technologicznych a także w medycynie i ochronie środowiska. Aniony mogą być truciznami (np. cyjanki, azotyny, arseniany, chromiany) i lekami (np. różnego rodzaju karboksylany i fosforany), niebezpiecznymi zanieczyszczeniami środowiska i pożytecznymi nawozami (np. fosforany i azotany), radioaktywnymi produktami odpadowymi przemysłu nuklearnego (nadtechnetan, jodek) i cennymi surowcami (np. aniony kompleksowe metali szlachetnych). Szacuje się, że około 70% wszystkich kofaktorów i substratów reakcji enzymatycznych ma charakter anionowy. Aniony są też nośnikami informacji genetycznej (DNA i RNA) oraz odpowiadają za transfer energii w komórkach (ATP). Za utrzymywanie odpowiedniego stężenia anionów w komórkach odpowiedzialne są specjalne białka, które transportują je przez błony lipidowe, często wbrew gradientowi stężenia. Dysfunkcje tych białek są przyczyną poważnych chorób, w tym najczęstszej choroby genetycznej rasy kaukaskiej - mukowiscydozy. W związku z tym rośnie też rola oznaczania anionów w diagnostyce medycznej.

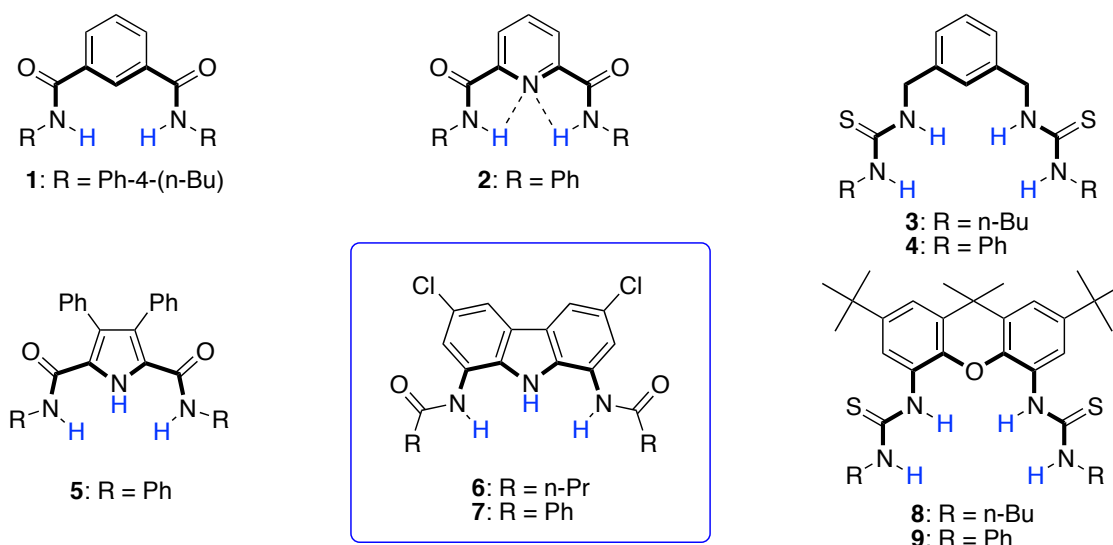
Receptory zdolne do mocnego i selektywnego wiązania anionów stają się więc coraz bardziej pożądane, ponieważ umożliwiają ich detekcję, usuwanie i transport, a także mogą być katalizatorami reakcji przebiegających przez anionowe stany przejściowe. Szczególnie atrakcyjne ze względu na potencjalne zastosowania, ale i niezwykle trudne do zaprojektowania, są receptory działające w środowisku wodnym.<sup>4</sup> Postęp w chemii koordynacyjnej anionów pozwala również na ich zastosowanie w wielu aplikacjach, gdzie dotąd wykorzystuje się przede wszystkim koordynację kationów, np. w syntezie templatowej i samoorganizacji złożonych struktur supramolekularnych.

Niestety, wiązanie anionów jest znacznie trudniejsze niż kompleksowanie kationów metali, od którego zaczęła się chemia supramolekularna. Przede wszystkim aniony mają na ogół mniejszą gęstość ładunku i z tego powodu słabiej oddziałują elektrostatycznie z receptorami. Jednocześnie są silnie solwatowane, co oznacza, że receptory mają silną konkurencję w postaci cząsteczek rozpuszczalnika. Poza tym wiele anionów występuje jedynie w dość wąskim zakresie pH, co uniemożliwia zastosowanie niektórych typów receptorów (np. protonowanych poliamin). Ponadto nawet stosunkowo proste, nieorganiczne aniony mają bardzo różnorodne kształty, co stanowi duże wyzwanie przy projektowaniu receptorów o komplementarnych kształtach.

<sup>4</sup> M. J. Langton, C. J. Serpell, P. D. Beer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 1974–1987.

Mimo to w chemii supramolekularnej anionów udało się osiągnąć znaczny postęp, o czym świadczy, między innymi, coraz większy nacisk kładziony ostatnio w tych badaniach na zastosowania praktyczne.<sup>5</sup>

W moim przekonaniu postęp ten odbywa się głównie dzięki odkrywaniu coraz to lepszych bloków budulcowych, zapewniających coraz to większą moc wiązania anionów. Za przełomowe uważam tu publikacje Crabtree i współpracowników z 1997 i 1999 roku, w których wykazali, że nawet bardzo proste, obojętne elektrycznie jednostki wiążące, diamidy kwasu izoftalowego i 2,6-pirydynodikarboksylowego (**Rysunek 2**, struktury **1** i **2**) są



**Rysunek 2. Przykłady motywów wiążących (bloków budulcowych) używanych do konstrukcji receptorów na aniony.**

w stanie niezwykle mocno wiązać aniony nieorganiczne w dichlorometanie, ze stałymi kompleksowania dochodzącymi do  $61\ 000\ \text{M}^{-1}$  dla chlorku.<sup>6</sup>

Choć dichlorometan jest jednym z najstabilniej konkurujących rozpuszczalników stosowanych w tego typu badaniach, a odpowiednie stałe kompleksowania zmierzone np. w DMSO z pewnością byłyby o kilka rzędów wielkości niższe, to jednak amidy tego typu szybko stały się jednym z najczęściej wykorzystywanych motywów strukturalnych w chemii supramolekularnej anionów. Ponadto, sukces ten zachęcił znaczną liczbę naukowców do badania prostych, modelowych receptorów i poszukiwania reguł rządzących kompleksowaniem anionów. I tak np. w 2001 r. Gale ze współpracownikami opublikował blok budulcowy zawierający trzy, zamiast dwóch, donory mocnych wiązań wodorowych: diamid będący pochodną kwasu pirolo-2,5-dikarboksylowego (**Rysunek 2**, struktura **5**).<sup>7</sup> Amidy tego typu były w stanie wiązać aniony w znacznie bardziej konkurującym rozpuszczalniku, dimetylosulfotlenku z półprocentowym dodatkiem wody, choć uzyskane wartości stałych kompleksowania nie były imponujące:  $11\ \text{M}^{-1}$  dla chlorku i  $560\ \text{M}^{-1}$  dla

<sup>5</sup> N. Busschaert, C. Caltagirone, W. Van Rossom, P. A. Gale, *Chem. Rev.*, **2015**, *115*, 8038–8155.

<sup>6</sup> a) K. Kavallieratos, S. R. de Gala, D. J. Austin, R. H. Crabtree, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 2325–2326;

b) K. Kavallieratos, C. M. Bertao, R. H. Crabtree, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1675–1683.

<sup>7</sup> P. A. Gale, S. Camiolo, G. J. Tizzard, Ch. P. Chapman, M. E. Light, S. J. Coles, M. B. Hursthouse, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7849–7853.

benzoesanu. Mimo to w kolejnych latach z powodzeniem wykorzystano ten motyw strukturalny do konstrukcji całego szeregu receptorów, sensorów i transporterów anionów.<sup>8</sup>

Trzecim przykładem, który warto przywołać we wstępie do niniejszego autoreferatu, są ditiomoczniki Umezawy i współpracowników (**Rysunek 2**, struktury **8** i **9**).<sup>9</sup> Związki te posiadają sztywną, tricykliczną platformę centralną i dwie grupy tiomocznikowe, a więc są donorami aż czterech mocnych wiązań wodorowych. Choć centralny atom tlenu w układzie ksantenu może odpychać aniony, to pełni też pożyteczną rolę – preorganizuje ramiona boczne do wiązania anionu za pomocą wewnątrzcząsteczkowych wiązań wodorowych. Stałe wiązania tych receptorów z anionem diwodorofosforanowym osiągnęły imponujące wartości:  $55\,000\text{ M}^{-1}$  dla **8** i  $195\,000\text{ M}^{-1}$  dla **9**, w silnie konkurującym rozpuszczalniku - DMSO. Dla porównania, odpowiednie stałe dla ditiomoczników **3** i **4** wynoszą  $820\text{ M}^{-1}$  i  $4600\text{ M}^{-1}$ . Przykład ten pokazuje, jak ważna jest rola odpowiedniej platformy molekularnej w odpowiedniej organizacji donorów oddziaływań.

### Badania własne. [H1].

Zainspirowany wynikami Gale'a z jednej, a Umezawy z drugiej strony, zaproponowałem nowy blok budulcowy do konstrukcji receptorów na aniony – 1,8-diaminokarbazol (**H1**, **Rysunek 2**, struktury **6** i **7**). Posiada on bardzo podobną geometrię miejsc wiążących jak diamidopirole Gale'a oraz tricykliczną jednostkę centralną, podobnie jak receptory Umezawy. Ma też szereg zalet w porównaniu z konstrukcjami moich poprzedników. Po pierwsze, karbazol jest znacznie lepszym donorem wiązań wodorowych niż pirol, o czym świadczy porównanie parametrów Abrahama  $\alpha_2^H$  dla pirolu (0,41),<sup>10</sup> indolu (0,44)<sup>11</sup> i karbazolu (0,47)<sup>11</sup>. Pod tym względem 1,8-diaminokarbazol góruje szczególnie nad konstrukcją Umezawy, gdzie w centrum luki wiążącej znajduje się akceptor, a nie donor wiązania wodorowego. Ponadto karbazol jest znakomitym fluoroforem, co otwiera drogę do konstrukcji fluorescencyjnych sensorów anionów. Warto już w tym miejscu nadmienić, że w odróżnieniu od wielu konkurencyjnych konstrukcji, fluorofor ten jest bezpośrednio zaangażowany w wiązanie anionu i silnie odczuwa jego obecność. 1,8-Diaminokarbazol wydaje się również bardziej użytecznym syntonem niż kwasy dikarboksyłowe, można go bowiem łatwo przekształcić w cały szereg potencjalnych receptorów, takich jak amidy, tioamidy, moczniki, tiomoczniki, sulfonamidy, karbaminiany, guanidyny i inne.

1,8-Diaminokarbazol był już co prawda uprzednio opisany w literaturze, jednak otrzymano go na drodze zupełnie niepraktycznej, wieloetapowej syntezy polegającej na konstrukcji szkieletu karbazolowego z użyciem, między innymi, azotku siarki.<sup>12</sup> Znacznie bardziej atrakcyjna wydawała się natomiast synteza 1,8-diamino-3,6-dichlorokarbazolu

<sup>8</sup> P. A. Gale, *Chem. Commun.*, **2005**, 3761-3772.

<sup>9</sup> P. Bülmann, S. Nishizawa, K. P. Xiao, Y. Umezawa, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 1647-1654.

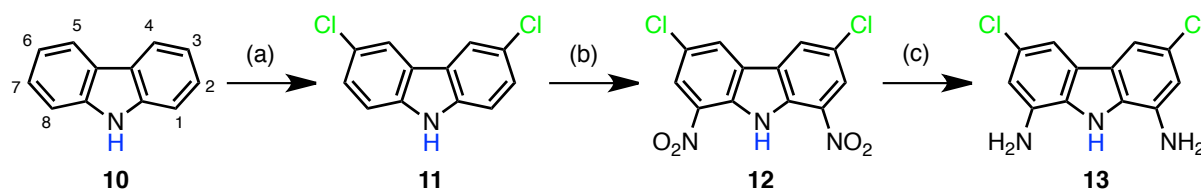
<sup>10</sup> M. H. Abraham, *Chem. Soc. Rev.* **1993**, *22*, 73-83.

<sup>11</sup> P. Guardado, M. Balon, C. Carmona, M. A. Muñoz, C. Domene, *J. Pharm. Sci.* **1997**, *86*, 106-109.

<sup>12</sup> K. Takahashi, H. Eguchi, S. Shiwaku, T. Hatta, E. Kyoya, T. Yonemitsu, S. Mataka, M. Tashiro, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1988**, 1869-1873.



opisana przez Mužika i współpracowników w 1958 roku.<sup>13</sup> Polegała ona na zablokowaniu najbardziej reaktywnych pozycji 3 i 6 układu karbazolowego atomami chloru, nitrowaniu otrzymanego w ten sposób 3,6-dichlorokarbazolu w pozycjach 1 i 8, a następnie katalitycznej redukcji grup nitrowych wodorem (Schemat 1).



**Schemat 1. Synteza 1,8-diamino-3,6-dichlorokarbazolu opisana w pracy H1. (a) SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, 3h, 60%; (b) HNO<sub>3</sub> (100%), Ac<sub>2</sub>O, AcOH, 73%; (c) H<sub>2</sub>, Pd/C, CH<sub>3</sub>CN, 89%.**

Ponieważ podstawniki Cl w pozycjach 3 i 6 karbazolu znajdują się po przeciwnej stronie platformy karbazolowej w stosunku do miejsca wiążącego aniony i w związku z tym mogą wpływać na wiązanie anionów jedynie pośrednio, a ponadto w szczególnym przypadku podstawników wyciągających elektrony powinien to być wpływ korzystny, postanowiłem w pierwszej kolejności zbadać właściwości kompleksotwórcze modelowych bisamidów **6** i **7**, będących pochodnymi 1,8-diamino-3,6-dichlorokarbazolu.

Niestety, w praktyce synteza Mužika i współpracowników okazała się bardzo trudna do odtworzenia. Z myślą o zastosowaniach przemysłowych Autorzy ci zoptymalizowali chlorowanie karbazolu na skalę aż 500 g, stosując do tej reakcji gazowy chlor. Postęp reakcji monitorowano ważąc reaktor oraz mierząc, w regularnych odstępach czasu, temperaturę topnienia mieszaniny reakcyjnej. Próby powtórzenia tej syntezy na mniejszą skalę w warunkach laboratorium naukowego zakończyły się niepowodzeniem: za każdym razem otrzymywałem mieszaninę wielu różnych chloropochodnych karbazolu, zawierających od 1 do 6 atomów chloru w cząsteczce. Co gorsza, związki te są na tyle trudno rozpuszczalne, że ich rozdział chromatograficzny jest możliwy jedynie na bardzo niewielką skalę (rzędu kilkudziesięciu miligramów).

Przegląd literatury wykazał, że selektywne chlorowanie karbazolu nie jest łatwe do przeprowadzenia.<sup>14</sup> Po sprawdzeniu kilku literaturowych metod, z których żadna nie dała oczekiwanego produktu z zadowalającą czystością, postanowiłem przetestować metodę z końca XIX wieku, opisaną przez Mazzarę i Lamberti-Zanardi.<sup>15</sup> Polegała ona na chlorowaniu karbazolu chlorkiem siarkowodoru w chloroformie. Co prawda Autorzy nie podali wydajności, a produkt wyodrębnili przez wielokrotną krystalizację, jednak to właśnie tę metodę udało nam się dopracować na tyle, żeby uzyskać pożądany produkt z wydajnością około 60%, na skalę kilkudziesięciu gramów i bez konieczności oczyszczania chromatograficznego.

Kolejny etap, nitrowanie, udało nam się już wykonać według przepisu Mužika i współpracowników, który tym razem okazał się odtwarzalny i skalowalny w dół. W reakcji

<sup>13</sup> F. Mužik, Z. Allan, J. Poskočil, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1958**, *23*, 770-772.

<sup>14</sup> J. Kyzioł, J. Pielichowski, "Halogenopochodne karbazolu", *Zesz. Nauk. Politech. Kr. Chemia*, **1978**, *10*, 3-132.

<sup>15</sup> G. Mazzara, M. Lamberti-Zanardi, *Gazz. Chim. Ital.* **1896**, *26*, 236-242.

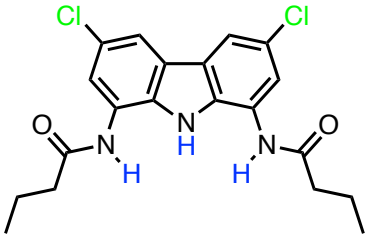
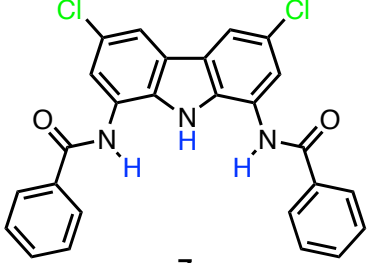
tej stosuje się 100% kwas azotowy w mieszaninie kwasu octowego z bezwodnikiem octowym, otrzymując czysty produkt z wydajnością 73%.

Ostatni etap syntezy, redukcję grup nitrowych, również trzeba było opracować od nowa, bowiem Mužik i współpracownicy wodorowali 3,6-dichloro-1,8-dinitrokarbazol w autoklawie, pod ciśnieniem 50 atm. i w temp. 100°C, używając jako katalizatora niklu Raneya własnej produkcji. Typowe warunki redukcji grup nitrowych (H<sub>2</sub>, Pd/C, MeOH) dały co prawda pożądany produkt, jednak zanieczyszczony znaczną ilością produktów dechlorowania: 1,8-diamino-3-chlorokarbazolu i 1,8-diaminokarbazolu. Produktów tych nie da się łatwo oddzielić od pożądanego 1,8-diamino-3,6-dichlorokarbazolu **13**, ponieważ wszystkie trzy aminy mają bardzo podobne właściwości fizykochemiczne i są słabo rozpuszczalne w typowych rozpuszczalnikach organicznych. Użycie zanieczyszczonej aminy **13** do syntezy receptorów nie wchodziło w rachubę, ponieważ amidowe pochodne 1,8-diaminokarbazolu są jeszcze gorzej rozpuszczalne i jeszcze trudniejsze do oczyszczenia niż wyjściowe aminy. W związku z powyższym wykonaliśmy żmudną optymalizację warunków redukcji (czas trwania, rozpuszczalnik, katalizator), która zaowocowała dogodną metodą syntezy czystego 1,8-diamino-3,6-dichlorokarbazolu **13** z wydajnością 89%.

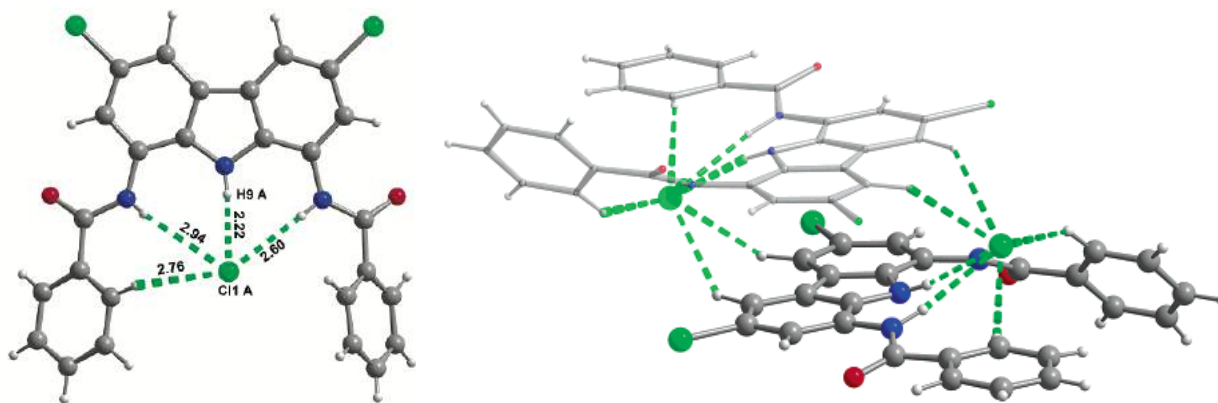
Produkt ten przekształciliśmy następnie w dwie modelowe pochodne amidowe, z łańcuchem bocznym odpowiednio: alifatycznym (**6**) i aromatycznym (**7**).

Wstępne wyniki badań właściwości kompleksotwórczych tych związków okazały się bardzo obiecujące. Miareczkowanie receptorów **6** i **7** chlorkiem, benzoesanem i diwodorofosforanem tetrabutylamoniumowym w DMSO + 0,5% H<sub>2</sub>O prowadzi do dużych przesunięć sygnałów NH w dół pola (nawet o 3,75 ppm dla protonu karbazolowego i o 2,09 ppm dla amidowych), co świadczy o tworzeniu trzech mocnych wiązań wodorowych z anionem, z których najmocniejsze wydaje się to z karbazolowym NH. Analiza ilościowa stałych kompleksowania potwierdziła, że oba modelowe receptory mocno wiążą oksoaniony w silnie konkurującym rozpuszczalniku, DMSO z dodatkiem 0,5% wody, natomiast chlorki są przez nie kompleksowane znacznie słabiej.

**Tabela 1. Stałe trwałości kompleksów 1:1 [M<sup>-1</sup>] receptorów **6** i **7** z modelowymi anionami w DMSO-d<sub>6</sub> + 0,5% H<sub>2</sub>O wyznaczone metodą miareczkowania <sup>1</sup>H NMR.**

Anion	 <b>6</b>	 <b>7</b>
Cl <sup>-</sup>	115	13
PhCOO <sup>-</sup>	8340	1230
H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> <sup>-</sup>	> 10 000	1910

Rentgenowska analiza strukturalna kryształów kompleksu chlorkowego receptora **7** potwierdziła zakładany model wiązania, ale pokazała też, że luka receptora jest nieco zbyt obszerna dla stosunkowo małego anionu chlorkowego, co tłumaczy wyraźną preferencję obu receptorów w stosunku do anionów tlenowych (Rysunek 3). Najkrótsze wiązanie wodorowe z anionem tworzy w kryształe karbazolowy NH, co potwierdza kluczową rolę tego wiązania w stabilizacji kompleksu.



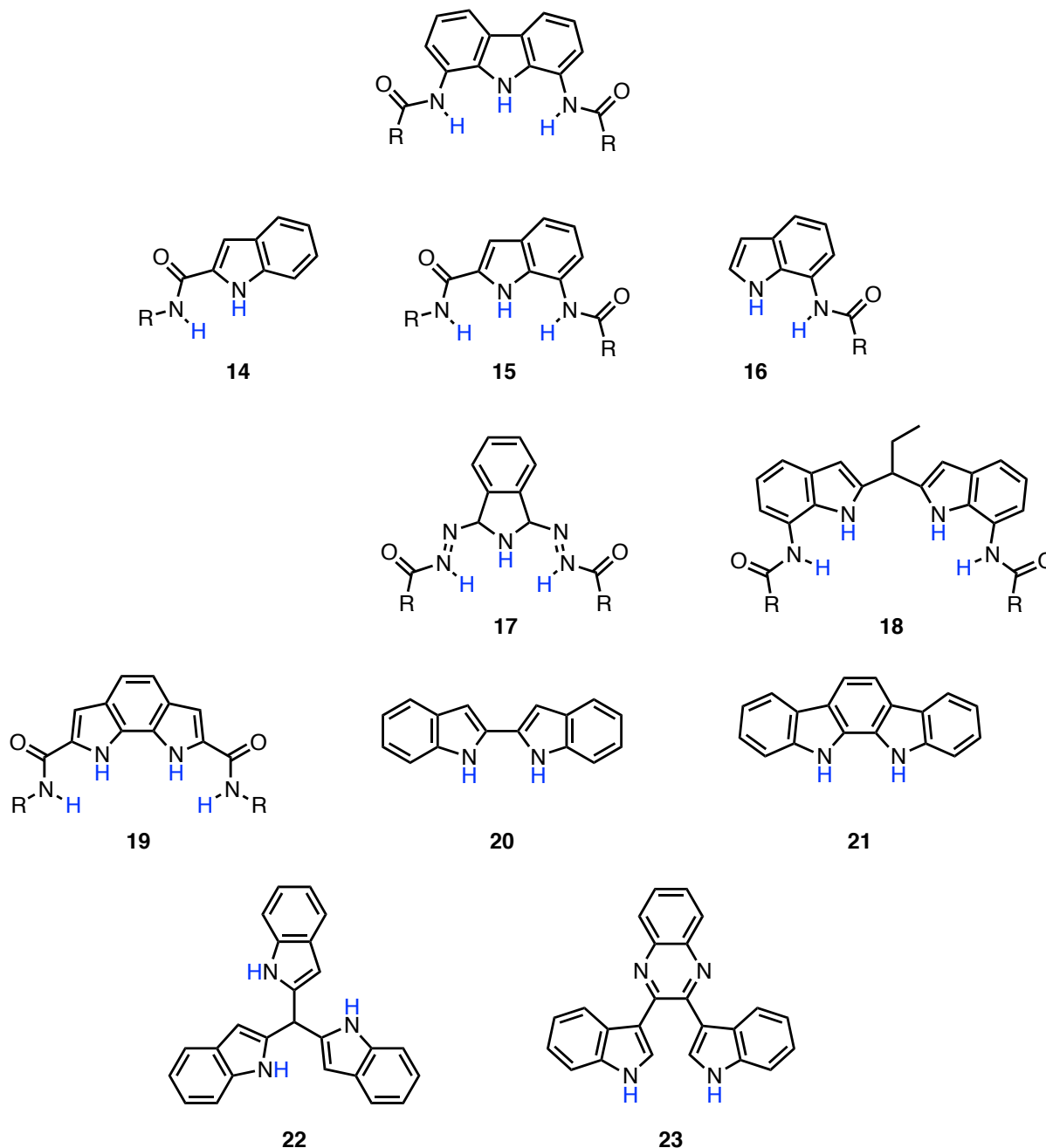
**Rysunek 3. Struktura krystaliczna kompleksu receptora 7 z chlorkiem tetrabutylamoniowym:  $(7)_2 \times (TBACl)_2 \times (C_2H_5)_2O$ . Po lewej: rzut z góry jednego z dwóch symetrycznie nierównoważnych kompleksów chlorkowych występujących w tej strukturze wraz z kluczowymi kontaktami podanymi w Å. Po prawej: rzut z boku drugiego z kompleksów chlorkowych występującego w tym samym kryształcie wraz z jego (symetrycznie równoważnym) sąsiadem (wyszarzony).**

Podsumowując, opracowaliśmy dogodną metodę syntezy 1,8-diamino-3,6-dichlorokarbazolu **13** – atrakcyjnego bloku budulcowego do konstrukcji różnych potencjalnych receptorów i sensorów fluorescencyjnych czułych na aniony: amidów, tioamidów, sulfonamidów, moczników, tiomoczników, guanidyn i in. Wstępne badania właściwości kompleksotwórczych prostych amidowych pochodnych **13** wypadły bardzo obiecująco: związki te wykazują wysokie powinowactwo do benzoesanu i diwodorofosforanu, między innymi dzięki silnym wiązaniom wodorowym tworzonym przez karbazolowy NH.

Zaprojektowany przeze mnie blok budulcowy **13** był pierwszym, w którym pierścień karbazolu został wykorzystany do konstrukcji receptorów na aniony. Wedle mojej najlepszej wiedzy był to również pierwszy przykład zastosowania jakiegokolwiek benzopirolołu do konstrukcji receptorów na aniony. Receptory **6** i **7** stały się więc prekursorami całej rodziny benzopirololowych receptorów na aniony, zawierających szkielety indoli, karbazoli, biindoli, indolokarbazoli, indolometanów i in. (Rysunek 4),<sup>16</sup> a komunikat **H1** doczekał się już ponad 140 cytowań. Od czasu jego opublikowania ukazało się też co najmniej 12 publikacji,

<sup>16</sup> a) J. Jurczak, M. J. Chmielewski, P. Dydio, D. Lichosyt, F. Ulatowski, T. Zieliński, *Pure Appl. Chem.* **2011**, *83*, 1543-1554; b) P. A. Gale *Chem. Commun.*, **2008**, 4525-4540; c) P. Dydio, D. Lichosyt, J. Jurczak, *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, *40*, 2971-2985.

w których ten sam motyw wiążący włączono w strukturę receptorów (nie licząc prac mojego zespołu). Bardziej dogłębne badania właściwości dużej rodziny 1,8-diamidokarbazoli zostały zaprezentowane w publikacji **H7**.

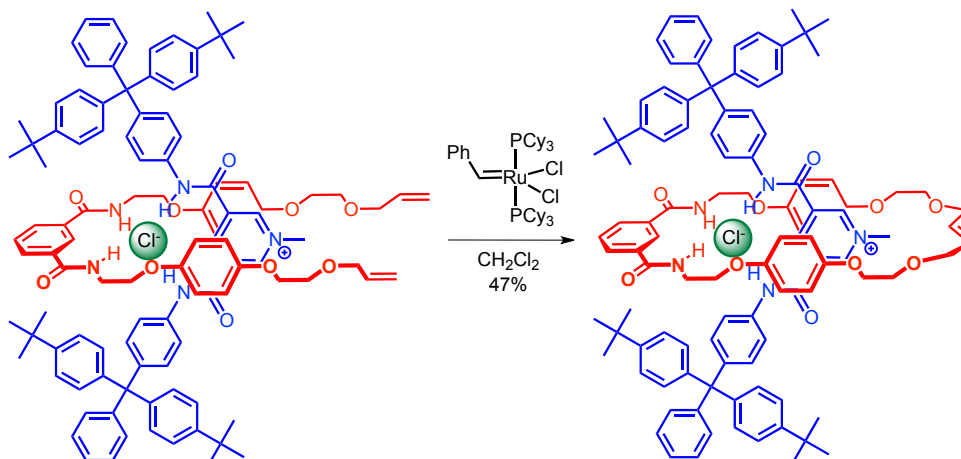


**Rysunek 4. Przykłady motywów wiążących aniony otrzymanych z wykorzystaniem różnych szkieletów benzopirrolowych.**<sup>16</sup>

## [H2]

Odkrycie motywów wiążących o dużym powinowactwie do anionów otworzyło szereg nowych możliwości w chemii supramolekularnej anionów. W 2001 roku Beer ze współpracownikami wykazał, że aniony halogenkowe można zastosować do templatowania syntezy układów poprzepłatanych mechanicznie, takich jak pseudorotaksany, rotaksany

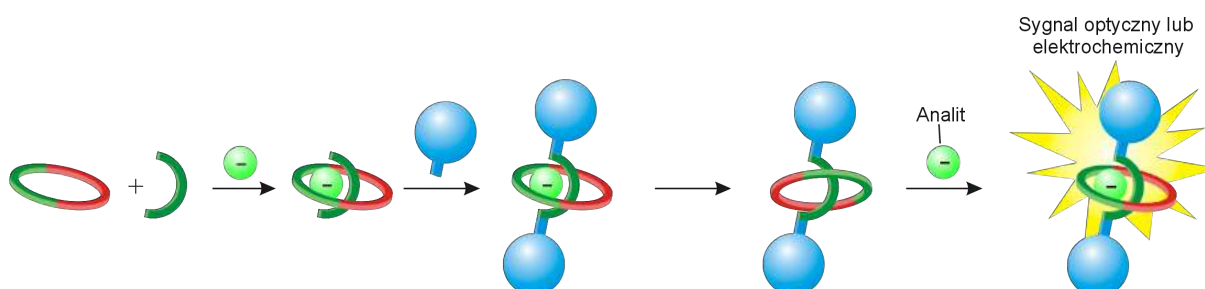
i katenany. Opracowana w jego zespole metodologia polega na łączeniu, za pomocą anionowego templaty, dwóch substratów zawierających w swojej strukturze miejsca wiążące



**Schemat 2. Przykład templatowanej anionami syntezy rotaksanu opracowanej przez Beera i współpracowników. W metodzie tej prekursor makrocykła wiąże anion chlorkowy należący do pary jonowej utworzonej z udziałem dodatnio naładowanej osi.**

aniony w trwałą, ortogonalną kompleks, który następnie ulega reakcji dając strukturę połączoną mechanicznie (Schemat 2).<sup>17</sup>

Żeby anion mógł być skutecznym templatem, oba ligandy muszą go silnie wiązać, ale jednocześnie żaden z nich nie może samodzielnie wysycić jego sfery koordynacyjnej. Te dwa warunki są trudne do pogodzenia i dlatego przez dość długi czas strategia ta była ograniczona do kompleksowania par jonowych, w których aniony halogenkowe są mocno zasocjowane z dodatnio naładowaną „osią” dzięki oddziaływaniom kulombowskim. Mimo tych ograniczeń udało się wykazać, że templatowanie anionami jest bardzo obiecującym sposobem otrzymywania topologicznie nietrywialnych struktur, takich jak pseudorotaksany, rotaksany i katenany, których synteza nie byłaby możliwa na innej drodze. Co więcej, związki te, po usunięciu templaty, posiadają w swojej strukturze trójwymiarowe luki wiążące, dzięki którym mocno i selektywnie wiążą aniony (Schemat 3).



**Schemat 3. Schemat zaproponowanej przez Beera templatowanej anionami syntezy sensorów molekularnych o nietrywialnej topologii.**

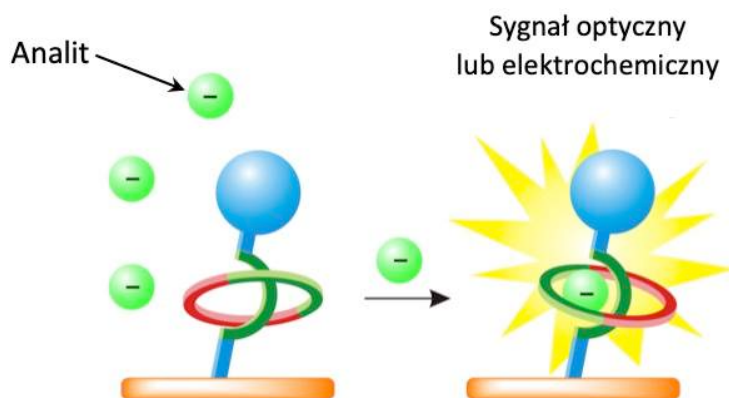
<sup>17</sup> M. J. Chmielewski, P. D. Beer, “Strategic anion templation for the assembly of interlocked structures”, Artykuł przeglądowy w pracy zbiorowej: “Organic Nanostructures” pod redakcją J. L. Atwooda i J. W. Steeda, Wiley-VCH, 2008.

Warto zwrócić uwagę, że luki te są wyposażone w donory oddziaływań należące do obu komponentów (np. osi i makrocykła) i choćby z tego powodu powinny wiązać aniony mocniej, niż każdy z tych komponentów z osobna. Z drugiej jednak strony ograniczenia topologiczne i geometryczne sprawiają, że niektóre aniony są w nich wiązane gorzej, np. dlatego, że nie są w stanie zmieścić się do wnętrza luki. Z tego względu katenany i rotaksany często są bardziej selektywne od swoich bloków budulcowych i wykazują szczególnie wysokie powinowactwo w stosunku do anionu, który najlepiej templatował ich powstawanie.

Mimo, że katenany i rotaksany były niezwykle intensywnie badane m. in. jako modele maszyn molekularnych oraz ze względu na potencjalne zastosowania w nanotechnologii, to jednak wyżej wymieniony aspekt ich chemii pozostawał przez długi czas niemal zupełnie niezauważony. W artykule przeglądowym **H2** zebraliśmy więc wszystkie znane dotychczas przykłady receptorów o nietrywialnej topologii i zwróciliśmy uwagę na potencjał takich struktur jako sensorów molekularnych, ze szczególnym uwzględnieniem detekcji anionów.

Potencjał ten wynika z jednej strony z silnego i bardziej selektywnego wiązania anionów w lukach molekularnych pozostających po usunięciu templatów, z drugiej zaś z licznych sposobów transdukcji sygnału oferowanych przez wzajemny ruch mechaniczne powiązanych podjednostek. Aby ten potencjał zrealizować, należy wyposażać katenany i rotaksany w chromofory, fluorofory bądź grupy elektrochemicznie aktywne w taki sposób, żeby zmieniały łatwo mierzalne właściwości pod wpływem wiązania określonego anionu (Schemat 3).

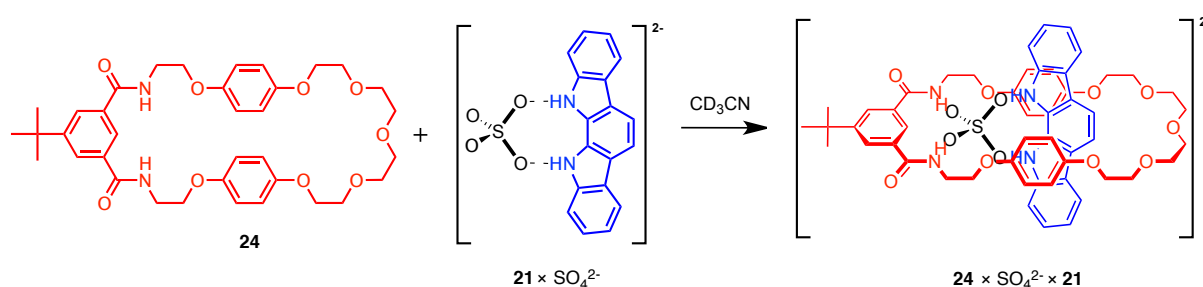
Publikacja **H2** przedstawia również zarys trój etapowego programu badawczego, mającego na celu opracowanie wysoce selektywnych sensorów do detekcji anionów. W pierwszym kroku należy opracować możliwie ogólną i wydajną metodologię syntezy struktur topologicznie poprzeplatanych przy użyciu templatów anionowych. Jak już wykazano, struktury takie mocno i selektywnie wiążą aniony. Następnie trzeba wyposażać tak otrzymane receptory w odpowiednie grupy raportujące, redoks- lub fotoaktywne, które uczyniłyby z nich sensory molekularne. Po trzecie, należy opracować sposoby trwałego osadzania takich sensorów na powierzchniach, aby umożliwić praktyczne wytwarzanie urządzeń do optycznej lub elektrochemicznej detekcji anionów (Schemat 4).



**Schemat 4.** Schemat działania sensora bazującego na rotaksanach trwale zakotwiczonych na powierzchni (na przykład złota).

**[H3]**

Podczas stażu podoktorskiego w zespole profesora Beera włączyłem się w realizację naszkicowanego powyżej programu badawczego. Moim głównym zadaniem była synteza fluorescencyjnych pseudorotaksanów i rotaksanów, których kluczowym fragmentem, fluoroforem i miejscem wiążącym aniony, miał być obojętny elektrycznie indolokarbazol **21** (Schemat 5). Jednak, jak wspominałem powyżej, wymagało to rozszerzenia zakresu stosowalności strategii anionowej na bloki budulcowe pozbawione ładunku. Próby przewleczenia indolokarbazolu **21** przez środek makrocykla **24** przy pomocy templaty chlorkowej, wykonane przez moich poprzedników, zakończyły się niepowodzeniem. Również zastosowanie fluorku, jako anionu o znacznie większej gęstości ładunku i zdolności do tworzenia mocnych wiązań wodorowych, nie dało pożądaných rezultatów ze względu na jego zbyt dużą zasadowość – aniony fluorkowe deprotonują indolokarbazol.



**Schemat 5. Templatowana anionami siarczanowymi samoorganizacja pseudorotaksanu z dwóch obojętnych elektrycznie bloków budulcowych.**

Udało mi się przełamać ten impas dzięki zastosowaniu nowego templaty, anionu siarczanowego(VI), który nigdy wcześniej nie był stosowany w syntezie pseudorotaksanów, rotaksanów ani katenanów. Anion ten wykazuje bardzo silne powinowactwo do obu komponentów pseudorotaksanu, ale jest mniej zasadowy niż fluorek i nie powoduje deprotonowania receptorów. Wykazałem, że zarówno makrocykl **24**, jak i oś **21** tworzą bardzo mocne kompleksy o stechiometrii 2:1 i 1:1 z siarczanem w acetonitrylu. Co jednak najważniejsze, okazało się, w roztworze zawierającym wszystkie trzy składniki w stosunku 1:1:1 dominuje pożądaný heterodimer  $24 \times \text{SO}_4^{2-} \times 21$  o strukturze pseudorotaksanu. Po raz pierwszy udało się więc otrzymać pseudorotaksan ze składników obojętnych elektrycznie.

Zachęceni tymi rezultatami podjęliśmy próbę osadzenia pseudorotaksanów na powierzchni złota w postaci monowarstwy molekularnej. W tym celu opracowałem syntezę niesymetrycznie podstawionych indolokarbazoli z łatwą do funkcjonalizacji grupą hydroksylową, która posłużyła do przyłączenia kotwicy tiolowej. Tak otrzymana oś rzeczywiście ulega chemisorpcji na powierzchni złota, a w obecności anionów siarczanowych oraz makrocykla **24** tworzy monowarstwę molekularną pseudorotaksanów. Proces ten można śledzić mierząc zmiany powierzchniowego indeksu refrakcji techniką SPR. Był to pierwszy przykład templatowanej anionami samoorganizacji struktur powiązanych mechanicznie na powierzchniach. W kolejnych pracach pokazaliśmy, że w podobny sposób



można otrzymać pseudorotaksany i rotaksany na powierzchniach metalu [P11, P14]<sup>18</sup>, krzemionki [P15]<sup>18</sup> i polimeru [P15],<sup>18</sup> co otworzyło drogę do konstrukcji makroskopowych sensorów anionów.

Zaproponowany przeze mnie templat, anion siarczanowy (VI), został użyty w szeregu kolejnych prac zespołu Beera, znosząc istotne ograniczenia strategii anionowej. Wykorzystano go, na przykład, w templatowanej anionami syntezie katenanu metodą podwójnej makrocyclizacji, która dała [2]katenan z imponującą wydajnością 80%.<sup>19</sup> Ta sama cyclizacja w obecności najlepszego z dotychczas stosowanych templatów, chlorku, nie daje w ogóle katenanu. Więcej przykładów zastosowania anionu siarczanowego w templatowanej syntezie makrocycli, kapsuł molekularnych i układów powiązanych mechanicznie można znaleźć w pracy przeglądowej Mullen i Beera z 2009 roku.<sup>20</sup>

#### [H4]

Chociaż w publikacji H3 pokazaliśmy, jak można rozwiązać problem przewleknięcia obojętnych elektrycznie osi przez pozbawione ładunku makrocycliczne receptory anionów, to jednak na drodze do syntezy fluorescencyjnych rotaksanów i katenanów wciąż pozostały poważne trudności związane z syntezą odpowiednio sfunckjonalizowanych pochodnych indolokarbazolu. Dlatego po powrocie do Polski postanowiłem zastosować do konstrukcji rotaksanów i katenanów zaproponowany wcześniej 1,8-diamino-3,6-dichlorokarbazol, który też wykazuje silną fluorescencję oraz powinowactwo do anionów, ale jest znacznie łatwiejszy do funkcjonalizacji niż indolokarbazol.

Warunkiem powodzenia było oczywiście znalezienie anionów, które byłyby w stanie połączyć dwa receptory diamidokarbazolowe w trwałe kompleksy 2:1 o geometrii zbliżonej do ortogonalnej. Jako że wstępne badania opisane w pracy H1 wykazały, że diamidokarbazole nie tworzą kompleksów 2:1 z chlorkiem, benzoesanem ani diwodorofosforanem, postanowiłem zastosować do tego celu dwuujemny anion siarczanowy  $\text{SO}_4^{2-}$ . Każdy z dwóch prostopadłych trójkątów O-S-O siarczanu przypomina kształtem aniony karboksylanowe O-C-O, do których diamidokarbazole wykazują szczególnie silne powinowactwo; spodziewałem się więc, że siarczan zwiąże dwa takie receptory z dwóch przeciwległych stron i ustawi ortogonalnie do siebie nawzajem. I rzeczywiście, rentgenowska analiza strukturalna pierwszego wyhodowanego przeze mnie kompleksu siarczanowego w znacznej części potwierdziła te przypuszczenia. Co prawda jeden z ligandów tworzy wiązania wodorowe z trzema, zamiast z dwoma, atomami tlenu anionu siarczanowego, a kąt między płaszczyznami receptorów wynosi zaledwie  $62,6^\circ$ , lecz niewątpliwie struktura ta dobrze wróży próbom syntezy katenanów, rotaksanów i innych struktur nietrywialnych topologicznie (Rysunek 5).

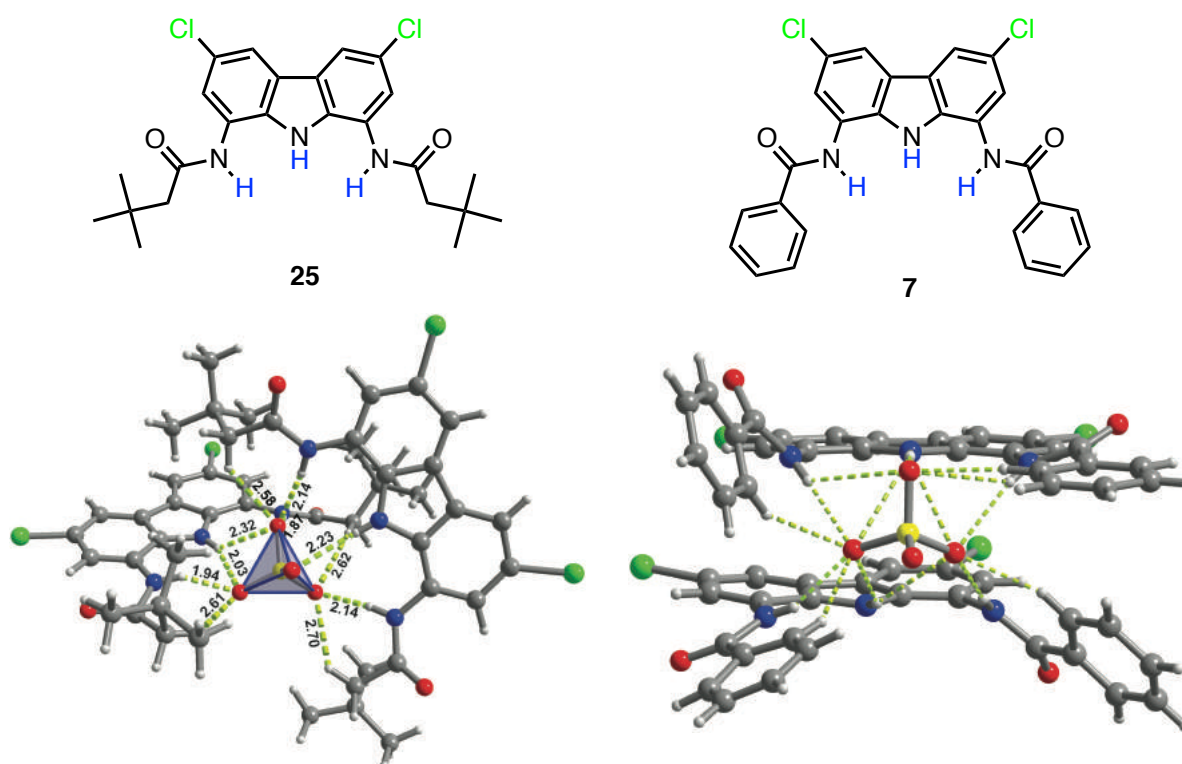
<sup>18</sup> Lista publikacji niewchodzących w skład osiągnięcia habilitacyjnego, oznaczonych literą P (pozostałe), znajduje się na końcu autoreferatu.

<sup>19</sup> B. Huang, S. M. Santos, V. Felix, P. D. Beer, *Chem. Commun.*, **2008**, 4610–4612.

<sup>20</sup> K. M. Mullen, P. D. Beer, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1701–1713.



Dodatkową zachętę przyniosły wyniki badań w roztworze, które wykazały, że kompleksy te są bardzo trwałe. Mimo, że anion siarczanowy ma wyjątkowo wysoką energię hydratacji (-1080 kJ/mol), to nawet w obecności 10% wody w DMSO stałe asocjacji siarczanu z **25** pozostają zaskakująco wysokie:  $\log K_{1:1} = 3,74$  i  $\log K_{2:1} = 3,21$  (w samym DMSO są zbyt wysokie, żeby dało się je zmierzyć za pomocą miareczkowań UV-Vis). Sugeruje to, że diamidokarbazole mogą być znakomitymi blokami budulcowymi do konstrukcji fluorescencyjnych sensorów anionu siarczanowego. (Niedawno udało nam się potwierdzić tę hipotezę pokazując, że rzeczywiście proste połączenie dwóch takich jednostek karbazolowych elastycznym łącznikiem daje receptor o niezwykle silnym powinowactwie do anionów siarczanowych, zdolny do ich selektywnego wiązania i fluorescencyjnej detekcji nawet w obecności 25% wody: **P22**).



Rysunek 5. Struktury krystaliczne kompleksów: a) ortogonalnego i b) biplanarnego receptorów, odpowiednio, **25** i **7** z siarczanem tetrabutylamoniowym.

Nieoczekiwanie jednak struktura krystaliczna drugiego kompleksu siarczanowego opisanego w pracy **H4** podważyła optymistyczne konkluzje przedstawione powyżej. Ukazała ona bowiem zupełnie inny model wiązania, który nie miał bliskiego precedensu w literaturze: dwa receptory ustawione równolegle jeden nad drugim, złączone oddziaływaniami typu  $\pi$ -stacking i wiążące anion od tej samej strony (Rysunek 5). Kompleks taki nie nadaje się do syntezy struktur mechanicznie poprzepłatanych.

Wnikliwa analiza zmian przesunięć chemicznych protonów w widmach receptorów **25** i **7**, następujących pod wpływem wiązania siarczanów, wykazała, że struktury obserwowane w ciele stałym dominują również w roztworze. Co ważne, zmiany spektralne są tak charakterystyczne, że pozwalają łatwo ustalić, które ligandy preferują ortogonalny, a które

równoległy model wiązania. Co więcej, porównanie preferencji czterech modelowych receptorów przebadanych w tej pracy sugeruje, że można na nie łatwo wpływać poprzez odpowiedni dobór podstawników w ramionach bocznych. Najprawdopodobniej struktura biplanarna dominuje wówczas, gdy podstawniki stwarzają zawadę steryczną i destabilizują kompleks ortogonalny.

Podsumowując, proste i łatwo dostępne receptory diamidokarbazolowe tworzą bardzo trwałe kompleksy 2:1 z anionem siarczanowym (VI) nawet w obecności dużego nadmiaru wody. Odpowiedni dobór ramion bocznych ukierunkowuje ich samoorganizację w stronę tworzenia się struktur ortogonalnych lub biplanarnych, zarówno w ciele stałym jak i w roztworze. Ustalenia te mają kluczowe znaczenie dla projektowania katenanów i rotaksanów bazujących na jednostce 1,8-diaminokarbazolu. Dzięki nim rzeczywiście udało nam się niedawno otrzymać pierwsze fluorescencyjne katenany tego typu i pokazać ich potencjał jako sensorów anionów siarczanowych.<sup>21</sup>

## [H5]

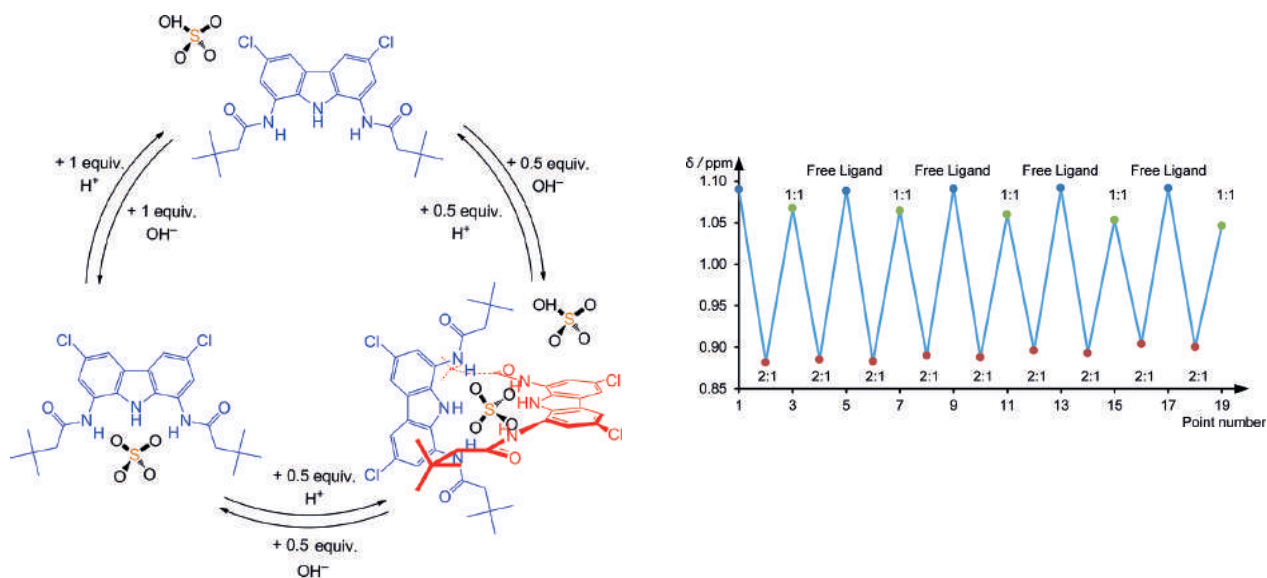
Niezwykle silne powinowactwo diamidokarbazoli do anionu siarczanowego skłoniło nas również do zbadania oddziaływania tej rodziny receptorów z anionem wodorosiarczanowym  $\text{HSO}_4^-$ . Okazało się, że mimo wszelkich podobieństw do  $\text{SO}_4^{2-}$  anion ten praktycznie wcale nie wiąże się z diamidokarbazolami. W przeciwieństwie do dwuujemnego siarczanu, którego stałe kompleksowania w DMSO przewyższają  $10^5 \text{ M}^{-1}$ , stałe trwałości kompleksów z wodorosiarczanem są niemierzalnie małe (niższe niż  $10 \text{ M}^{-1}$ ). Jest to zachowanie typowe dla  $\text{HSO}_4^-$  i receptorów wiążących aniony głównie przy pomocy wiązań wodorowych. Oznacza to, że silne właściwości kompleksotwórcze i templatujące siarczanu można „wyłączyć” przez protonowanie. Warto zwrócić uwagę, że w roztworach niewodnych, np. w DMSO, jest to bardzo proste: o ile bowiem w wodzie siarczan jest słabą zasadą i wymaga silnie kwaśnego środowiska, żeby ulec całkowitemu sprotonowaniu, o tyle w DMSO siarczan jest bardziej zasadowy od benzoesanu, octanu czy DBU, czyli można go „wyłączyć” działając stosunkowo słabym kwasem, a więc w łagodnych warunkach.  $\text{SO}_4^{2-}$  jest więc przełączalnym templatem anionowym; w pełni funkcjonalnym analogiem przełączalnych templatów kationowych, takich jak para  $\text{Cu}^{2+}/\text{Cu}^+$ , które drastycznie zmieniają swoje preferencje koordynacyjne pod wpływem utleniania/redukcji.<sup>22</sup>

Aby zademonstrować potencjalną użyteczność takiego przełączalnego templaty, wykorzystaliśmy kompleksy ortogonalne i biplanarne z pracy **H4**. Pokazaliśmy mianowicie, że układ składający się z receptora diamidokarbazolowego **25** i anionu siarczanowego można odwracalnie przełączać pomiędzy trzema stanami, w których dominują odpowiednio: wolny ligand, kompleks ortogonalny o stechiometrii 2:1 oraz kompleks 1:1 (Rysunek 6). Analogiczny eksperyment wykonaliśmy też z receptorem **7**; w tym przypadku jednak kompleks 2:1 miał strukturę biplanarną oraz inny kolor (żółty) niż pozostałe formy (bezbarwne). Przykłady te

<sup>21</sup> Krzysztof M. Bąk, Praca doktorska. Wydział Chemii UW, Warszawa 2018.

<sup>22</sup> Odwracalne utlenianie/redukcja pary  $\text{Cu}^{2+}/\text{Cu}^+$  zostało zastosowane m.in. do interkonwersji podwójnego helikatu z gridem: A.-M. Stadler, C. Burg, J. Ramirez, J.-M. Lehn, *Chem. Commun.* **2013**, 49, 5733–5735.

wskazują na możliwość sterowania układami supramolekularnymi poprzez protonowanie/deprotonowanie templaty siarczanowej.



**Rysunek 6.** Po lewej: trzy stany układu złożonego z receptora **25** i anionu siarczanowego (**VI**) oraz schemat przełączania pomiędzy nimi. Po prawej: zmiany w przesunięciu chemicznym diagnostycznego protonu *t*-Bu receptora **25** pod wpływem przełączania.

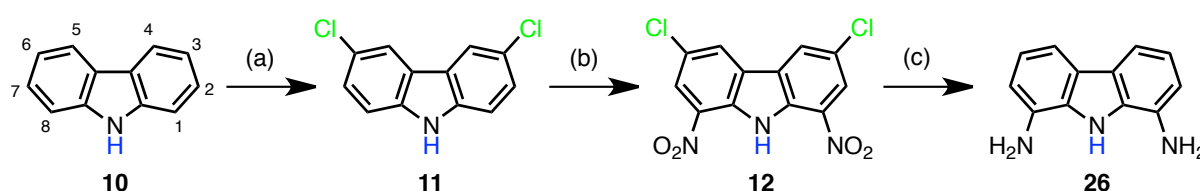
Przy okazji odkryliśmy, że kompleksowanie siarczanu przez receptory diamidokarbazolowe obniża jego zasadowość aż o ponad 5 rzędów wielkości: o ile bowiem wodorosiarczan ( $pK_{a(HSO_4^-)} = 14,5$ ) nie jest zauważalnie deprotonowany przez trietyloaminę ( $pK_{a(Et_3NH^+)} = 9,0$ ) w DMSO, to w obecności 2 ekwiwalentów receptora **25** można go zdeprotonować całkowicie. Tak więc podobnie jak protonowanie siarczanu drastycznie obniża jego powinowactwo do receptorów, tak samo kompleksowanie obniża jego zasadowość. Aniony  $SO_4^{2-}$  i  $HSO_4^-$  można więc uznać za, odpowiednio, przełączalną (przy pomocy kompleksowania) zasadę i kwas. Oznacza to również, że mieszaninę  $HSO_4^-/Et_3N$  można uznać za „ukryty” lub „wirtualny” templat, który ujawnia swoją moc dopiero w obecności odpowiedniego receptora. Patrząc z jeszcze innego punktu widzenia, jest to pierwszy przykład selekcji wirtualnego templaty ze (skrajnie uproszczonej) dynamicznej biblioteki kombinatoryjnej, złożonej z trzech elementów będących w równowadze:  $SO_4^{2-}$ ,  $HSO_4^-$  i  $H_2SO_4$ .

## [H6]

Ponieważ wcześniej omówione prace wskazują na duży potencjał diaminokarbazoli jako bloków budulcowych do konstrukcji receptorów i sensorów fluorescencyjnych oraz w syntezie templatowanej anionami, postanowiłem opracować metodę syntezy 1,8-diaminokarbazolu pozbawionego podstawników w pozycjach 3 i 6. Taki niepodstawiony diaminokarbazol pozwoliłby na oszacowanie wpływu podstawników Cl na moc kompleksowania anionów oraz na odpowiedź fluorescencyjną receptorów. Znane są bowiem doniesienia literaturowe o obniżonej wydajności kwantowej fluorescencji

w chloropochodnych aromatycznych, co sugeruje, że zdechlorowane receptory powinny wykazywać intensywniejszą fluorescencję.

Hydrodechlorowanie 3,6-dichloro-1,8-dinitrokarbazolu obserwowałem już podczas pracy nad publikacją **H1**, jako reakcję uboczną towarzyszącą redukcji grup nitrowych wodorem wobec katalizatora palladowego. Jednak produkt podwójnego dechlorowania pojawiał się w tej reakcji jedynie w śladowych ilościach. Przetestowałem więc szereg innych, literaturowych metod hydrodechlorowania i najlepsze rezultaty otrzymałem stosując mrówczan trietyloaminy wobec katalizatora palladowego, zgodnie z procedurą Cortese i Hecka.<sup>23</sup> Jednak inaczej niż w oryginalnej publikacji tych Autorów, w przypadku naszego substratu redukcja grup nitrowych przebiegała szybciej niż dechlorowanie, w związku z czym otrzymanie tą drogą 1,8-dinitrokarbazolu okazało się niemożliwe. Tym niemniej, jeśli reakcję prowadzi się odpowiednio długo, to powstający przejściowo 1,8-diamino-3,6-dichlorokarbazol przekształca się w końcu w 1,8-diaminokarbazol **26** z dobrą wydajnością. Produkt końcowy można otrzymać na skalę 5 mmol z wydajnością 70% (po chromatografii kolumnowej) lub na skalę 50 mmol z wydajnością 51% (po krystalizacji).



**Schemat 6. Synteza 1,8-diaminokarbazolu opisana w pracy H6. (a) SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, 3h, 60%; (b) HNO<sub>3</sub> (100%), Ac<sub>2</sub>O, AcOH, 73%; (c) HCOOH+Et<sub>3</sub>N, Pd(AcO)<sub>2</sub>/Ph<sub>3</sub>P, temp. wrzenia, 48 h, 70%.**

Krótką, bo zaledwie trzyetapowa sekwencja reakcji prowadząca do 1,8-diaminokarbazolu na skalę kilku gramów i bez konieczności stosowania rozdzielaczy chromatograficznych pozwoliła mi nie tylko na otrzymanie szeregu modelowych receptorów wykorzystanych m.in. w pracy **H7**, ale również na zbadanie elektropolimeryzacji tego związku we współpracy z zespołem prof. Magdaleny Skompskiej z Wydziału Chemii Uniwersytetu Warszawskiego. Badania te zaowocowały odkryciem nowego polimeru przewodzącego o bardzo atrakcyjnych właściwościach, który stał się przedmiotem dalszych wszechstronnych badań, opisanych między innymi w czterech wspólnych publikacjach: **P9**, **P12**, **P13**, **P21**.

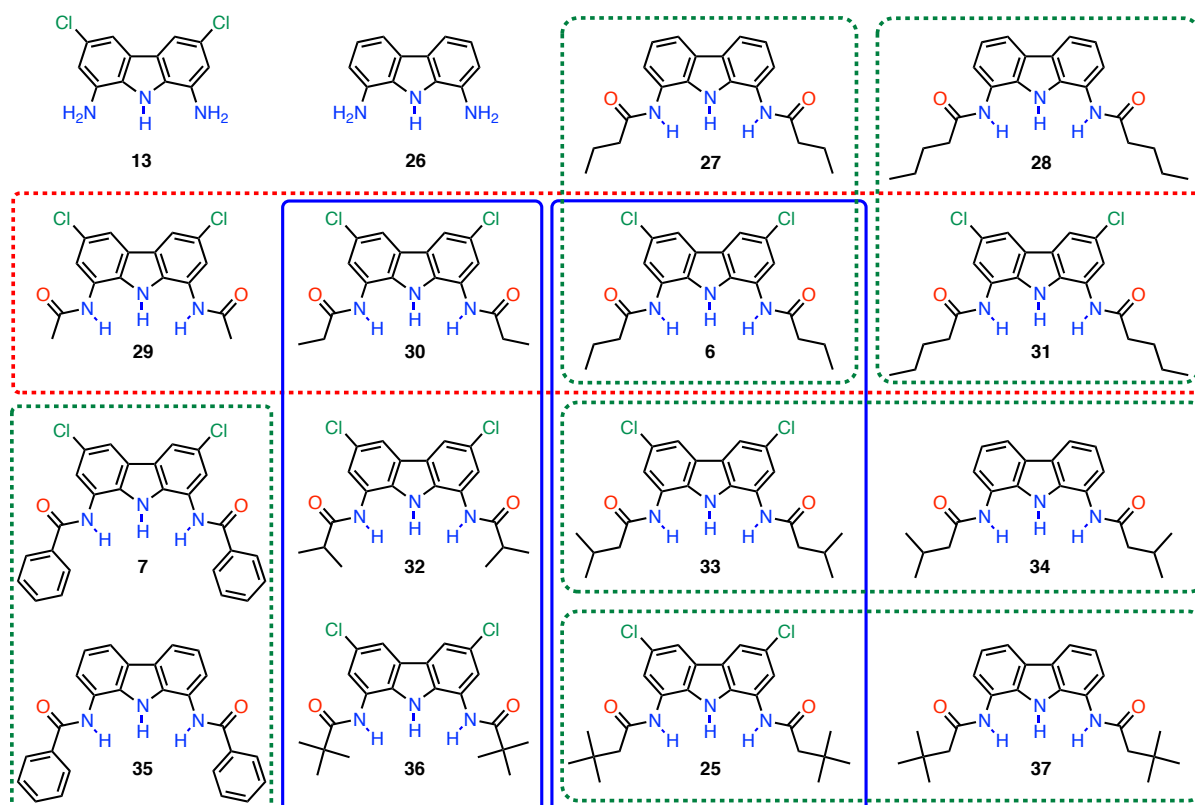
## [H7]

Przedstawione dotychczas wyniki nie pozostawiają wątpliwości, że 1,8-diaminokarbazol i jego pochodne są bardzo obiecującymi blokami budulcowymi do konstrukcji receptorów na aniony (zwłaszcza aniony tlenowe), w tym również receptorów działających w środowisku o dużej zawartości wody, a także do templatowanej anionami syntezy fluorescencyjnych katenanów, rotaksanów i innych struktur powiązanych mechanicznie. Jednak nigdy przedtem nie badano zdolności receptorów bazujących na tym bloku budulcowym do

<sup>23</sup> N. A. Cortese, R. F. Heck, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3491.

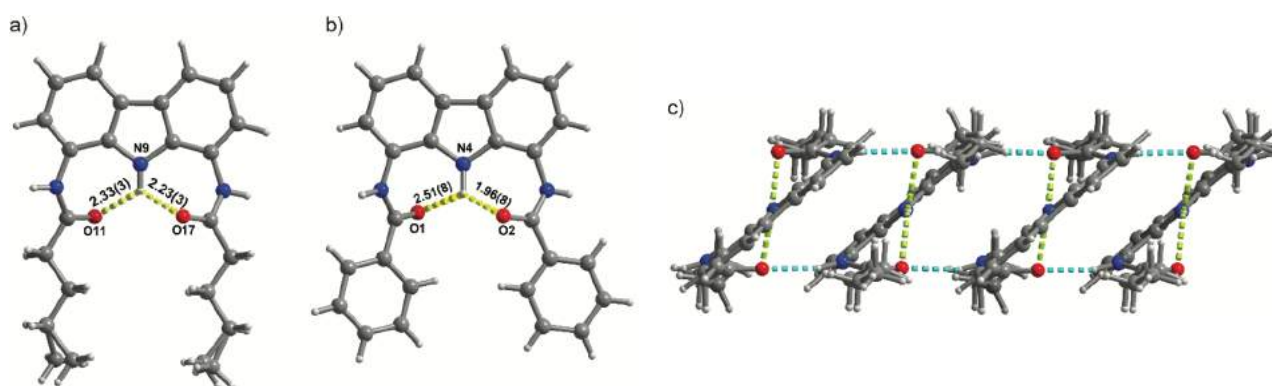
transportowania anionów przez membrany biologiczne (dwuwarstwy lipidowe), a badania ich zdolności do fluorescencyjnej detekcji anionów były jak dotąd ograniczone jedynie do pochodnych 3,6-dichloropodstawionych. Nie było też jasne, na ile receptory te zawdzięczają swoje niezwykle silne powinowactwo do anionów swojej unikalnej geometrii, a na ile wpływowi podstawników wyciągających elektrony. Pozostał również do rozwiązania problem bardzo ograniczonej rozpuszczalności tych związków w większości typowych rozpuszczalników. Postanowiłem więc zbadać zależność między strukturą a właściwościami tej klasy receptorów bardziej dogłębnie.

Z tą myślą zsyntezowaliśmy 14 amidowych pochodnych 1,8-diaminokarbazolu (Rysunek 7) różniących się podstawnikami w pozycjach 3 i 6 (wodór lub chlor) i w ramionach bocznych (aromatyczne lub alifatyczne, proste lub rozgałęzione, etc.), udoskonalając przy okazji metodologię ich syntezy, a następnie zbadaliśmy ich strukturę w ciele stałym, stałe trwałości z wybranymi anionami, odpowiedź fluorescencyjną na dodatek różnych anionów oraz zdolność do transportowania anionów przez dwuwarstwy lipidowe.



**Rysunek 7. Zależności strukturalne wśród modelowych diamidokarbazoli badanych w pracy H7: analogi różniące się podstawnikami w pozycjach 3 i 6 są otoczone zielonymi kropkami, seria receptorów różniących się długością łańcuchów alifatycznych jest otoczona czerwonymi kropkami, a receptory o różnym stopniu rozgałęzienia ramion bocznych – ciągłą niebieską linią.**

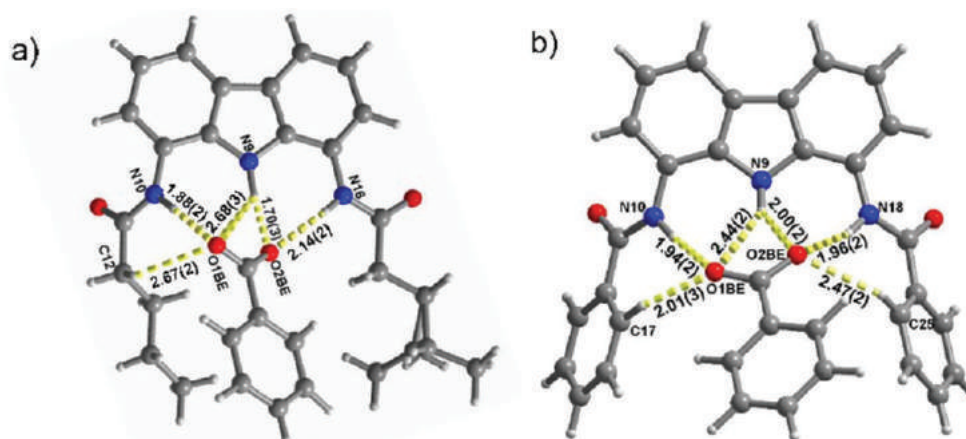
Struktury krystaliczne receptorów z podstawnikami alifatycznymi (**28**) i aromatycznymi (**35**) są pokazane na rysunku 8.



**Rysunek 8. a) struktura krystaliczna receptora 28; b) struktura krystaliczna receptora 35; c) upakowanie cząsteczek w strukturze krystalicznej receptora 28.**

Oba związki przyjmują bardzo podobną konformację w ciele stałym, z wiązaniami NH skierowanymi na zewnątrz luki molekularnej. Konformacja ta jest stabilizowana dwoma mocnymi wewnątrzcząsteczkowymi wiązaniami wodorowymi pomiędzy amidowymi grupami C=O i karbazolowym protonem NH. Oczywiście oba te wiązania muszą ulec zerwaniu, żeby receptor mógł związać anion wszystkimi trzema grupami NH, co oznacza spory koszt energetyczny.

Rentgenowska analiza strukturalna kompleksów benzoesanowych tych samych receptorów **28** i **35** ukazuje obie cząsteczki w takiej właśnie konformacji wiążącej, w której amidowe wiązania NH są zwrócone do środka cząsteczki i tworzą wiązania wodorowe z gościem (Rysunek 9).



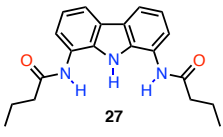
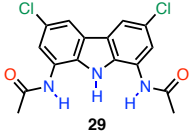
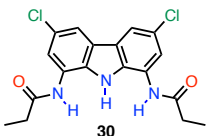
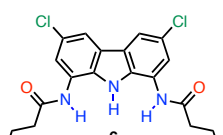
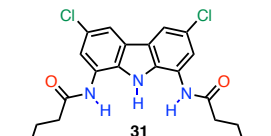
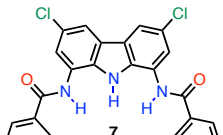
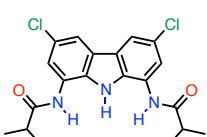
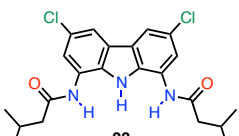
**Rysunek 9. Struktura krystaliczna kompleksu a) receptora 28, b) receptora 35 z anionem benzoesanowym.**

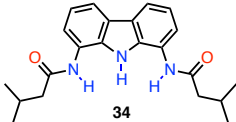
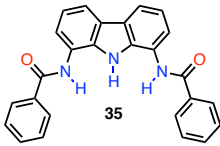
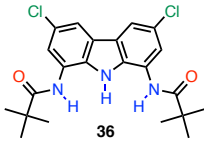
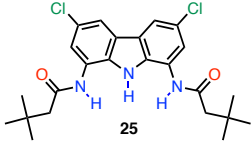

Co ważne, w obu kompleksach centralny atom NH cząsteczki karbazolu tworzy aż dwa mocne wiązania wodorowe z anionem benzoesanowym. Wskazuje to na kluczową rolę tego donora w stabilizacji kompleksów anionowych. Struktury te zdają się również sugerować, że wnętrza receptorów jest nieco za mała dla anionu karboksylanowego: w obu przypadkach znajduje się on znacznie ponad płaszczyzną karbazolu, a ramiona amidowe są wykręcone w stronę gościa tworząc kąt od 18 do aż 58 stopni względem płaszczyzny karbazolu.



Mimo nieodpowiedniej preorganizacji i niedoskonałego dopasowania geometrycznego diamidokarbazole bardzo mocno wiążą aniony benzoesanowe, diwodorofosforanowe i siarczanowe w DMSO z dodatkiem 0,5% wody. Stałe kompleksowania tych anionów z większością badanych receptorów okazały się zbyt wysokie, żeby je w sposób wiarygodny zmierzyć za pomocą miareczkowań  $^1\text{H}$  NMR, i dlatego zostały wyznaczone z miareczkowań UV-Vis.

**Tabela 2. Stałe trwałości  $[\text{M}^{-1}]$  i logarytmy stałych trwałości kompleksów 1:1 z modelowymi anionami, wyznaczone metodą miareczkowania  $^1\text{H}$  NMR i UV-Vis w  $\text{DMSO-d}_6 + 0,5\% \text{H}_2\text{O}$ .**

Receptor	$\text{H}_2\text{PO}_4^-$ <sup>[a]</sup>	$\text{PhCOO}^-$ <sup>[a]</sup>	$\text{Cl}^-$ <sup>[b]</sup>
 27	$1,41 \times 10^4$ (4,15)	$3,00 \times 10^3$ (3,48)	42 (1,62)
 29	$1,21 \times 10^5$ (5,08)	$7,55 \times 10^3$ (3,88)	75 (1,88)
 30	$9,86 \times 10^4$ (4,99)	$1,08 \times 10^4$ (4,03)	104 (2,02)
 6	$9,62 \times 10^4$ (4,98)	$1,60 \times 10^4$ (4,20)	109 (2,04)
 31	$9,40 \times 10^4$ (4,97)	$1,34 \times 10^4$ (4,13)	111 (2,05)
 7	$6,98 \times 10^3$ (3,84)	$1,79 \times 10^3$ (3,25)	14 (1,15)
 32	$1,21 \times 10^5$ (5,08)	$1,31 \times 10^4$ (4,12)	131 (2,12)
 33	$9,68 \times 10^4$ (4,99)	$2,18 \times 10^4$ (4,34)	123 (2,09)

 34	$1,10 \times 10^4$ (4,04)	$4,43 \times 10^3$ (3,65)	42 (1,62)
 35	$1,66 \times 10^3$ (3,22)	$5,73 \times 10^2$ (2,76)	< 10 (< 1)
 36	$4,71 \times 10^3$ (3,67)	$2,01 \times 10^3$ (3,30)	56 (1,75)
 25	$8,32 \times 10^4$ (4,92)	$2,90 \times 10^4$ (4,46)	159 (2,20)
 37	$1,02 \times 10^4$ (4,01)	$4,65 \times 10^3$ (3,67)	48 (1,68)

[a] Wyznaczone za pomocą miareczkowania UV-vis. [b] Wyznaczone za pomocą miareczkowania  $^1\text{H}$  NMR.

We wszystkich przypadkach stałe kompleksowania z anionami diwodorofosforanowymi okazały się wyższe niż z benzoesanowymi, a te z kolei znacznie wyższe niż z chlorkami, co jest generalnie zgodne ze znanym szeregiem zdolności anionów do akceptowania wiązań wodorowych. W najlepszych przypadkach współczynniki selektywności na  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$  względem  $\text{Cl}^-$  przekraczają 1600, a na  $\text{PhCOO}^-$  względem  $\text{Cl}^-$  – 180. Wybrany modelowy receptor **25** został dodatkowo zmiareczkowany octanem, bromkiem, jodkiem i azotanem(V). Jony octanowe są lepszymi akceptorami wiązań wodorowych niż benzoesane i rzeczywiście stała trwałości z octanem dorównuje w tym przypadku stałej z diwodorofosforanem. Natomiast logarytmy stałych trwałości z trzema pozostałymi anionami okazały się bardzo niskie: 1.10, <1 i <1.

Receptor **25** daje najwyższą stałą trwałości z benzoesanem spośród wszystkich 13 przebadanych przez nas receptorów; warto więc porównać jego powinowactwo i innymi, podobnymi receptorami z literatury. Zespół Leito wyznaczył stałe kompleksowania 38 różnych modelowych moczników, tiomoczników, indoli, karbazoli i indolokarbazoli z benzoesanem i octanem w tym samym rozpuszczalniku, w którym badaliśmy **25** (DMSO + 0,5%  $\text{H}_2\text{O}$ ). Żaden z nich nie wiązał tych anionów mocniej niż **25**, i to pomimo, że niektóre posiadały 4, a nawet 6 donorów mocnych wiązań wodorowych.<sup>24</sup> W kolejnej pracy tego

<sup>24</sup> S. A. Kadam, K. Martin, K. Haav, L. Toom, C. Mayeux, A. Pung, P. A. Gale, J. R. Hiscock, S. J. Brooks, I. L. Kirby, N. Busschaert and I. Leito, *Chem. Eur. J.*, **2015**, *21*, 5145.



samego zespołu<sup>25</sup> porównano stałe kompleksowania 22 receptorów, z czego 7 nowych, i tylko w jednym przypadku stała kompleksowania z octanem okazała się wyższa niż dla **25**:  $\log K = 4,98$  w porównaniu do 4,96 (po uwzględnieniu niepewności pomiaru stałe te trzeba uznać za równe). Jednak wynik ten otrzymano dla receptora, który też był oparty na szkielecie 1,8-diaminokarbazolu, choć został wyposażony w aż osiem wiązań NH. Porównanie to pokazuje z jednej strony, że mimo swojej prostoty receptor **25** wiąże karboksylany wyjątkowo mocno, a z drugiej, że poprawienie tego wyniku poprzez rozbudowę receptora nie jest zadaniem prostym.

Zgodnie z oczekiwaniami, receptory chlorowane wykazują się znacznie większym powinowactwem do anionów niż niechlorowane: około 7-9-krotnie dla diwodorofosforanu, 5-6-krotnie dla benzoesu i 2-3-krotnie dla chlorku. Jednak wprowadzenie do struktury receptorów podstawników wyciągających elektrony wiąże się niebezpieczeństwem zwiększenia kwasowości receptorów w takim stopniu, że zamiast wiązać aniony będą przez nie deprotonowane. Na szczęście widma UV-Vis dowodzą, że żaden z chlorowanych receptorów karbazolowych nie jest deprotonowany w warunkach pomiaru, inaczej niż to było np. w przypadku chlorowanych receptorów diamidopiroloowych Gale'a.<sup>26</sup>

Zgodnie z tym, co zasygnalizowaliśmy już w komunikacie **H1**, amidy z podstawnikami aromatycznymi wiążą aniony znacznie gorzej niż te z alifatycznymi, co wydaje się sprzeczne z generalnie lepszymi właściwościami donorowymi amidów aromatycznych oraz z wynikami rentgenowskiej analizy strukturalnej, która sugeruje dodatkową stabilizację kompleksu przez podstawniki aromatyczne za pomocą oddziaływań CH...O. Być może w takim razie receptory z ramionami aromatycznymi tworzą mocniejsze wiązania wewnątrzcząsteczkowe, które konkurują z wiązaniem anionów. Hipoteza ta czeka jednak na weryfikację.

Próby poprawienia rozpuszczalności poprzez rozbudowę podstawników alifatycznych w ramionach amidowych przyniosły jedynie niewielką poprawę; wyraźnie lepiej rozpuszczalny jest jedynie receptor **36** z grupą *t*-Bu połączoną bezpośrednio z wiązaniami amidowymi. Niestety, receptor ten wiąże aniony wyraźnie gorzej niż pozostałe, przypuszczalnie ze względu na zbyt dużą zawadę steryczną. Ciekawe natomiast, że w pozostałych przypadkach podstawniki przy węglu  $\alpha$  do grupy karbonylowej nie przeszkadzają w wiązaniu anionów, przynajmniej tak długo, jak długo pozostaje przynajmniej jeden atom wodoru przy tym atomie węgla. Można więc śmiało wprowadzać elementy chiralności w te pozycje bez obawy o znaczące pogorszenie siły wiązania anionów.

Interesujące rezultaty otrzymaliśmy badając odpowiedź fluorescencyjną dwóch modelowych receptorów **25** i **37** na obecność różnych anionów. Najsilniej wiązane aniony  $\text{H}_2\text{PO}_4$  i  $\text{AcO}^-$  powodują około dwukrotny wzrost fluorescencji receptora chlorowanego **25** i aż piętnastokrotny dla niechlorowanego **37**. Rozróżnienie tych dwóch anionów nie nastrocza trudności, bowiem pod wpływem pierwszego z nich powstają nowe pasma w widmie **25**, najprawdopodobniej spowodowane transferem protonów w stanie

<sup>25</sup> K. Martin, J. Nöges, K. Haav, S. A. Kadam, A. Pung, I. Leito, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 5231-5237.

<sup>26</sup> S. Camiolo, P. A. Gale, M. B. Hursthouse, M. E. Light, A. J. Shi, *Chem. Commun.* **2002**, 758-759.

wzbudzonym.<sup>27</sup> Tymczasem anion benzoesanowy, który również wiąże się z tymi receptorami bardzo mocno, wygasza fluorescencję **25** oraz powoduje niewielkie zmiany w emisji **37**. Odpowiedź fluorescencyjna diamidokarbazoli jest więc znacznie bardziej selektywna, niż ich wiązanie.

Oczywiście trudno oczekiwać, że tak proste receptory będą wysoce specyficznie wiązać i sygnalizować obecność określonego anionu, jednak z punktu widzenia zastosowań praktycznych nie jest to wcale warunek konieczny; przeciwnie – używając bibliotek niezbyt selektywnych receptorów można konstruować „chemiczne nosy” i „języki” umożliwiające rozpoznanie i pomiar stężenia wielu różnych analitów.<sup>28</sup> Z tego punktu widzenia proste do otrzymania i modyfikacji receptory diamidokarbazolowe wydają się mieć dużą przyszłość. Z praktycznego punktu widzenia atrakcyjne jest też to, że fluorescencja diamidokarbazoli rośnie pod wpływem wiązania anionów; jest to zachowanie rzadsze i jednocześnie bardziej pożądane niż wygaszanie emisji. Co więcej, receptory te emitują światło w zakresie widzialnym. Szczególnie atrakcyjne jako sensory są pochodne 3,6-niepodstawione, ponieważ ich fluorescencja jest mocniejsza i rośnie znacznie silniej niż dla pochodnych chlorowanych.

Receptory zdolne do przenoszenia anionów przez dwuwarstwy lipidowe (tzw. anionofory) są obecnie intensywnie badane z uwagi na ich potencjalną aktywność biologiczną.<sup>29</sup> W organizmach żywych konieczne jest bowiem utrzymywanie określonych stężeń różnych anionów po przeciwnych stronach membran biologicznych i związki znacząco zakłócające tę homeostazę nie mogą być dla komórek obojętne. Niektóre z tych substancji potrafią indukować apoptozę i wykazują właściwości antynowotworowe, inne ograniczają wzrost bakterii antybiotykoopornych, a jeszcze inne mogą zastąpić naturalne transportery anionów, które utraciły swoją funkcjonalność np. z powodu defektów genetycznych. Szczególnie dużo uwagi poświęcono transporterom anionów chlorkowych, motywując to możliwością zastosowania ich w przyszłości w terapii mukowiscydozy, choroby genetycznej wynikającej z dysfunkcji kanałów chlorkowych. Nigdy jednak nie badano w tym kontekście żadnych pochodnych 1,8-diaminokarbazolu.

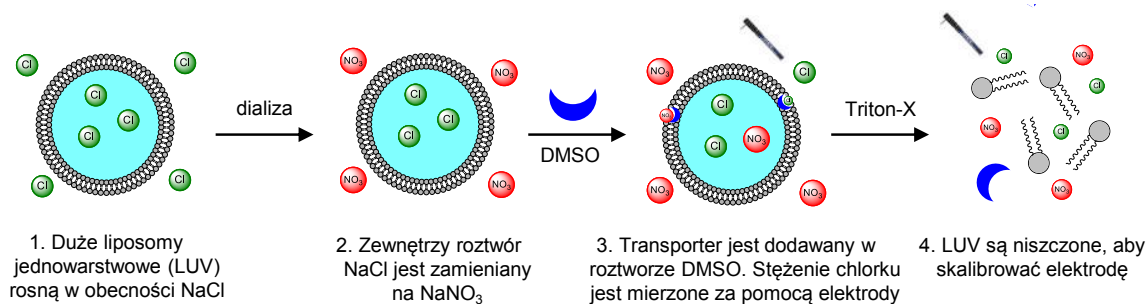
Nawiązałem więc współpracę w prof. Roberto Quesadą z Uniwersytetu w Burgos, znanym ekspertem w dziedzinie transportu anionów, który zgodził się przebadać właściwości anionoforowe naszych diamidokarbazoli. Badania te polegały na przygotowaniu zawiesiny dużych liposomów jednowarstwowych (ang. LUV – *Large Unilamellar Vesicles*) wypełnionych stężonym roztworem NaCl i zawieszonych w izotonicznym roztworze NaNO<sub>3</sub>. Elektroda jonoselektywna umieszczona w takiej zawieszynie nie sygnalizuje obecności chlorków, ponieważ nie są one w stanie samodzielnie wydostać się z wnętrza liposomów. Natomiast dodanie do tej zawiesiny bardzo niewielkiej ilości roztworu badanego receptora w DMSO powoduje, że receptor wbudowuje się w błonę liposomów i zaczyna transportować chlorki zgodnie z gradientem ich stężenia, czyli na zewnątrz. Kinetykę ucieczki chlorków do roztworu

<sup>27</sup> W stanie podstawowym nie widać śladów deprotonowania w widmach UV-Vis.

<sup>28</sup> A. P. Umali, E. V. Anslyn, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2010**, *14*, 685-692.

<sup>29</sup> N. Busschaert, P. A. Gale, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1374-1382.

zewnętrznego mierzy się przy pomocy elektrody, a następnie porównuje między poszczególnymi receptorami (Schemat 7).



### Schemat 7. Schematyczne przedstawienie metody badania kinetyki transport anionów przez dwuwarstwę lipidową dużych liposomów jednowarstwowych (LUV-ów).

Okazało się, że kilka spośród przebadanych związków wykazało znaczną aktywność w takim teście. Analiza zależności między tą aktywnością a strukturą związków doprowadziła do następujących obserwacji:

1. Receptory z atomami chloru w pozycjach 3 i 6 są bardziej aktywnymi transporterami niż ich niepodstawione analogi.
2. Pochodne benzamidowe są niemal zupełnie nieaktywne w tych warunkach.
3. Aktywność amidów pochodzących od kwasów alifatycznych bardzo mocno zależy od drobnych wariacji strukturalnych w łańcuchach bocznych. Np. wprowadzanie kolejnych grup metylowych w pozycje  $\beta$  w stosunku do grup karbonylowych powoduje duży wzrost aktywności przy przejściu od **6** do **33**, a następnie ostry spadek z **33** do **25**. Podobnie, dodanie raptem jednej grupy metylowej w pozycji  $\alpha$  do grup CONH przekształca niezbyt aktywny **32** w najbardziej aktywny **36**.

Zależności te są skutkiem nakładania się wielu czynników, takich jak powinowactwo receptorów do anionów chlorkowych, rozpuszczalność w błonie, lipofilowość, szybkość dyfuzji i in.; tak więc trudno je przewidzieć *a priori*. Dlatego znalezienie anionoforów o pożądanych właściwościach wymaga syntezy i badania wielu pochodnych, w czym bardzo pomocna jest łatwość syntezy pochodnych 1,8-diaminokarbazolu.

Aby rzucić nieco światła na mechanizm transportu, powyższy eksperyment zmodyfikowano zastępując roztwór NaNO<sub>3</sub> na zewnątrz liposomów izotonicznym roztworem siarczanu(VI) sodu. W tych warunkach nie obserwuje się transportu chlorków, ponieważ wpływ ładunków ujemnych (w postaci anionów chlorkowych) z wnętrza liposomów nie jest równoważony dopływem anionów azotanowych. Najwyraźniej dyfuzja dwuujemnie naładowanego i ekstremalnie hydrofilowego anionu siarczanowego przez błonę lipidową nie jest wystarczająco szybka, nawet w obecności anionoforów. Wystarczy natomiast dodać anionów wodorowęglanowych do zewnętrznego roztworu siarczanów, aby ponownie zaobserwować transport chlorków. Sugeruje to po pierwsze, że nasze receptory transportują aniony chlorkowe zgodnie z mechanizmem antyportu Cl<sup>-</sup>/NO<sub>3</sub><sup>-</sup>, a po drugie, że promują również znacznie trudniejszy antyport Cl<sup>-</sup>/HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>.

Warto zwrócić uwagę, że związki **33** i **36** są aktywnymi transporterami chlorków pomimo ich stosunkowo niewielkiego powinowactwa do tych anionów (i jeszcze niższego do  $\text{NO}_3^-$ ). Jest faktem dobrze znanym, że zarówno zbyt słabe jak i zbyt mocne wiązanie anionów spowalnia transport ze względu na, odpowiednio, nieefektywną ekstrakcję anionów z wody do wnętrza dwuwarstwy albo zbyt wolne uwalnianie anionów do roztworu wodnego po przejściu przez membranę. Chociaż więc nie ma prostej zależności pomiędzy mocą wiązania anionów a zdolnością do ich transportowania przez dwuwarstwy lipidowe, to jednak silne powinowactwo diamidokarbazoli do anionów fosforanowych i karboksylanowych sugeruje, że receptory te mogłyby być zdolne również do transportu tych ważnych biologicznie oksoanionów. Przetestowanie tej hipotezy nie było jednak łatwe, m.in. ze względu na brak handlowo dostępnych elektrod jonoselektywnych na fosforany i karboksylany, i wymagało opracowania nowych metod mierzenia kinetyki transportu. Dopiero całkiem niedawno udało nam się przezwyciężyć te trudności i pokazać, że przynajmniej niektóre receptory, pochodne 1,8-diaminokarbazolu, są w stanie transportować wiele różnych oksoanionów o znaczeniu biologicznym, w tym leki, metabolity, toksyny, aniony aminokwasów i modelowych fosforanów organicznych.<sup>30</sup> Mam więc nadzieję, że odkryte przez nas transportery karbazolowe wkrótce posłużą wielu innym grupom badawczym za struktury wiodące przy opracowywaniu nowych, *selektywnych* anionoforów.

Podsumowując, praca **H7** położyła podwaliny pod dalsze badania nad wykorzystaniem receptorów diamidokarbazolowych do mocnego i selektywnego wiązania anionów, ich fluorescencyjnej detekcji oraz transportu przez dwuwarstwy lipidowe. Pokazaliśmy, że receptory te można łatwo otrzymać i modyfikować oraz że wiążą one aniony bardzo mocno nawet w silnie konkurencyjnym rozpuszczalniku – DMSO + 0,5%  $\text{H}_2\text{O}$ . Zbadaliśmy po raz pierwszy właściwości receptorów 3,6-niepodstawionych i pokazaliśmy, że choć ich powinowactwo do anionów jest kilka razy słabsze niż receptorów 3,6-dichloropodstawionych, to są za to znakomitymi sensorami fluorescencyjnymi, których emisja wzrasta pod wpływem anionów nawet kilkunastokrotnie. Odkryliśmy również, że diamidokarbazole mogą być aktywnymi transporterami anionów przez błony lipidowe liposomów, działającymi zgodnie z mechanizmem antyportu  $\text{Cl}^-/\text{NO}_3^-$  i  $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ .

## [H8]

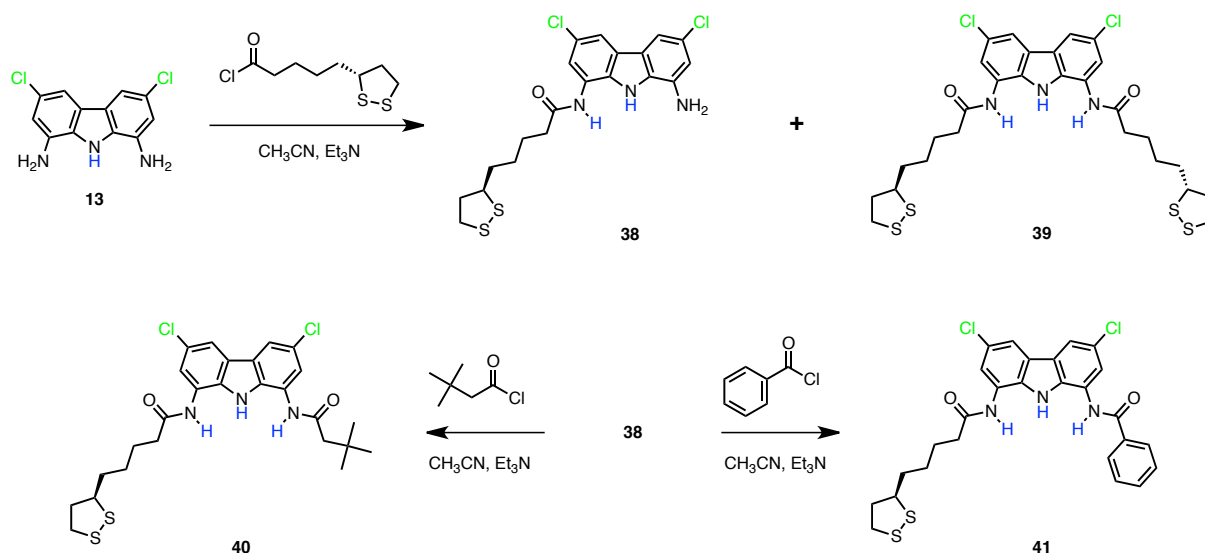
Choć wykrywanie i oznaczanie anionów ma duże znaczenie w różnych dziedzinach nauki i techniki, takich jak diagnostyka medyczna, kontrola żywności, ochrona środowiska, biochemia i różne dziedziny przemysłu, to ogromna większość opisanych dotąd w literaturze sensorów molekularnych czułych na aniony była badana tylko w roztworze. Tymczasem ważnym krokiem w stronę praktycznych zastosowań receptorów molekularnych jest ich immobilizacja na nośniku stałym, np. w postaci samoorganizujących się monowarstw (ang. SAM – *self-assembled monolayer*). Dzięki temu można konstruować czujniki wielokrotnego użytku, działające w różnych środowiskach (również takich, w których receptory są nierozpuszczalne) i w czasie realnym. Szczególnymi zaletami monowarstw molekularnych są

<sup>30</sup> K. M. Bąk, Praca doktorska. Wydział Chemii UW, Warszawa 2018

krótki czas odpowiedzi i możliwość naniesienia różnych receptorów w różne miejsca powierzchni, co można wykorzystać do konstrukcji „chemicznych nosów”.

Mimo, że jedynie niewielki odsetek receptorów na aniony został jak dotąd osadzony na powierzchniach, to jednak istnieje cały szereg przykładów samoorganizujących się monowarstw, których odpowiedź na obecność anionów badano przy pomocy różnych technik: woltamperometrii cyklicznej (**P11**), spektrofluymetrii (**P15**), powierzchniowego rezonansu plazmonowego (**H3**) czy elektrochemicznej spektroskopii impedancyjnej. Wyniki uzyskane tymi technikami były bardzo zachęcające; sugerowały m.in., że wiązanie anionów przez receptory unieruchomione na dwuwymiarowych powierzchniach jest znacznie mocniejsze niż w roztworze.<sup>31</sup> Jednak metody te dają niewielki wgląd w oddziaływanie receptor-anion na poziomie molekularnym, a rzeczywiste przyczyny zmian obserwowanego sygnału często budzą wątpliwości. Dlatego we współpracy z prof. Jolantą Bukowską i prof. Barbarą Pałys z Wydziału Chemii Uniwersytetu Warszawskiego postanowiliśmy zbadać detekcję anionów w monowarstwach receptorów diamidokarbazolowych przy pomocy powierzchniowej spektroskopii w podczerwieni.

W tym celu zsyntezowaliśmy trzy modelowe receptory karbazolowe wyposażone w kotwice disiarczkowe do immobilizacji na powierzchniach złota i srebra. Dwa z nich były niesymetryczne: oprócz reszty kwasu liponowego posiadały też ramię amidowe z podstawnikiem alifatycznym (**40**) lub aromatycznym (**41**), natomiast trzeci posiadał dwie kotwice liponowe (**39**). Synteza receptorów **39** - **41** polegała na reakcji 1 ekwiwalenta chlorku kwasu liponowego z diamidokarbazolem **13**, w wyniku czego powstawała mieszanina produktu monopodstawionego **38** i dipodstawionego **39** (Schemat 8).



**Schemat 8. Schemat syntezy receptorów 39-41.**

Reszty liponowe nadały tym związkom na tyle dobrą rozpuszczalność, że możliwe okazało się ich oczyszczenie metodą chromatografii kolumnowej. W ten sposób otrzymaliśmy dipodstawiony receptor **39** z wydajnością 13% a także monopodstawiony

<sup>31</sup> N. H. Evans, H. Rahman, J. J. Davis, P. D. Beer, *Anal. Bioanal. Chem.* **2012**, 402, 1739–1748.

półprodukt **38** z wydajnością 40%. Ten ostatni poddaliśmy reakcji z chlorkiem kwasu *t*-butylooctowego lub benzooesowego, otrzymując, odpowiednio, receptory **40** i **41**.

Monowarstwy molekularne receptorów **39-41** na złocie zostały otrzymane przez proste zanurzenie złotych substratów w etanolowych roztworach receptorów na 2 dni. Badania techniką PM-IRRAS (ang. *polarization modulation infrared reflection absorption spectroscopy*) wykazały, że wszystkie trzy receptory tworzą uporządkowane monowarstwy na powierzchni złota. W przypadku receptora **40** z podstawnikiem *t*-BuCH<sub>2</sub>- analiza wygaszeń w widmach PM-IRRAS sugeruje, że szkielet karbazolowy jest w przybliżeniu równoległy do powierzchni złota, natomiast grupy amidowe – z grubsza prostopadłe. Natomiast w receptorach **39** i **41** zarówno platforma karbazolowa jak i grupy amidowe są nachylone do powierzchni.

Jako modelowy anion do badań wybraliśmy anion siarczanowy SO<sub>4</sub><sup>2-</sup>; z jednej strony ze względu na jego bardzo duże powinowactwo do diamidokarbazoli, a z drugiej z uwagi na rosnącą rolę tego anionu w diagnostyce medycznej (siarczan jest czwartym pod względem zawartości anionem w ludzkim krwiobiegu i pełni wiele ważnych ról w procesach fizjologicznych) i ochronie środowiska. Analiza zmian w widmach PM-IRRAS po zanurzeniu monowarstw w roztworach siarczanu tetrabutylamoniumowego w acetonitrylu wykazała, że:

- oddziaływanie z anionem wprowadza nieporządek w monowarstwach receptorów z pojedynczą kotwicą, ale nie w monowarstwie receptora z dwiema kotwicami disiarczkowymi;
- wszystkie trzy monowarstwy wychwytyją aniony siarczanowe z rozcieńczonych roztworów w acetonitrylu, co można bezpośrednio obserwować na widmach PM-IRRAS mierząc pasma pochodzące od SO<sub>4</sub><sup>2-</sup>;
- aniony siarczanowe wiążą się z receptorami karbazolowymi unieruchomionymi na powierzchni w taki sposób, że ich główna oś symetrii jest równoległa do powierzchni złota;
- w pewnym zakresie stężeń stosunek intensywności pasma siarczanu do pasma amidowego koreluje liniowo z logarytmem stężenia siarczanów w roztworze; jednak nachylenie takiej prostej jest mniejsze w zakresie stężeń od 10<sup>-6</sup> do 10<sup>-3</sup> M niż w zakresie 10<sup>-3</sup> do 10<sup>-1</sup> M. Świadczy to o innym mechanizmie adsorpcji w tych warunkach. Przypuszczalnie początkowo aniony wiążą się z receptorami na powierzchni za pomocą wiązań wodorowych, zgodnie z pierwotnym założeniem. Jednak już przy stężeniu rzędu 10<sup>-3</sup> M wszystkie miejsca wiążące na powierzchni zostają wysyczone, a powierzchnia staje się naładowana ujemnie. To przyciąga przeciwny z roztworu, dzięki czemu tworzą one nową warstwę, tym razem naładowaną dodatnio. Przy dużym stężeniu SO<sub>4</sub><sup>2-</sup> warstwa kationów, jako dodatnio naładowana i bardziej zewnętrzna, przyciąga kolejne aniony siarczanowe;
- porównanie kąta nachylenia wyżej wzmiankowanych prostych pozwala oszacować względną moc wiązania anionów przez monowarstwy receptorów **39** - **41**. Zgodnie z trendami obserwowanymi dla modelowych receptorów w publikacji **H7**, największe powinowactwo do siarczanów wykazuje monowarstwa receptora **40** z podstawnikiem *t*-BuCH<sub>2</sub>, nieco słabsze – receptora **39** z dwiema kotwicami liponowymi, a najsłabsze – receptora **41** z podstawnikiem aromatycznym.

Niestety, żadna z otrzymanych monowarstw nie była w stanie wiązać anionów siarczanowych w wodzie. Nie jest to zaskakujące, jeśli weźmie się pod uwagę, że siarczan jest jednym z najbardziej hydrofilowych anionów. Odkryliśmy natomiast, że rozcieńczone wodne roztwory siarczanu powodują hydrolizę wiązania amidowego łączącego karbazol z kotwicą liponową. Nieoczekiwanie, hydroliza ta postępuje znacznie szybciej dla receptora **39** z dwiema kotwicami liponowymi. Warto zwrócić uwagę, że proces ten może łatwo pozostać niezauważony, jeśli badania prowadzi się innymi technikami, np. SPR.

Widma SERS potwierdziły wiązanie anionów siarczanowych przez receptory karbazolowe unieruchomione na powierzchni srebra, co otwiera drogę do dalszych badań nad konstrukcją nanosensorów czułych na siarczany.

Podsumowując, powierzchniowe techniki spektroskopii w podczerwieni dają znacznie lepszy wgląd w strukturę i wiązanie anionów przez monowarstwy molekularne receptorów, niż najbardziej popularne spośród stosowanych dotychczas metod. Na drodze do praktycznych zastosowań receptorów karbazolowych w detekcji anionów pozostaje jednak problem ich trwałej immobilizacji na powierzchniach oraz rozbudowania ich struktury w taki sposób, żeby stały się zdolne do wiązania siarczanów w wodzie.

### **Podsumowanie wyników osiągnięcia naukowego**

Za najważniejsze osiągnięcia mojej habilitacji uważam:

- Odkrycie nowej rodziny bloków budulcowych do konstrukcji receptorów na aniony, 1,8-diaminokarbazoli, których nadzwyczajne powinowactwo do Y-kształtnych anionów tlenowych otworzyło cały wachlarz możliwości, takich jak synteza templatowa, rozpoznanie anionów w środowisku wodnym, fluorescencyjna detekcja anionów i fabrykacja monowarstw molekularnych czułych na aniony, a także transport anionów przez dwuwarstwy lipidowe, które to możliwości następnie eksplorowałem w kolejnych pracach.
- Zaproponowanie nowego, nadzwyczaj skutecznego templaty anionowego do syntezy rotaksanów i katenanów – anionu siarczanowego  $\text{SO}_4^{2-}$ . Zastosowanie tego templaty znacznie poszerzyło możliwości syntezy templatowanej anionami, co wykazaliśmy otrzymując tą metodą pierwsze pseudorotaksany i rotaksany obojętne elektrycznie, w tym również pierwsze takie struktury osadzone na powierzchni.
- Wykazanie, że diamidokarbazole tworzą dwa, zasadniczo różne rodzaje kompleksów z anionem siarczanowym, ortogonalny i biplanarny, oraz że samoorganizację tę można łatwo ukierunkować w dowolną stronę poprzez odpowiedni dobór podstawników. Pierwszy z wyżej wymienionych kompleksów jest szczególnie atrakcyjny, ponieważ można go zastosować do syntezy katenanów, rotaksanów, helikatów i innych nietrywialnych topologicznie struktur supramolekularnych.
- Wykazanie, że anion siarczanowy nie tylko jest znakomitym templatem, ale jest też templatem przełączalnym, ponieważ można go łatwo "wylączyć" i "włączyć" przez protonowanie/deprotonowanie. Jest to pierwszy przykład przełączalnego templaty

w chemii supramolekularnej anionów. Templaty takie można wykorzystać m.in. do konstrukcji przełączników molekularnych, co zademonstrowaliśmy na przykładzie kompleksów 1:1 i 2:1 modelowych diamidokarbazoli.

- Opracowanie dogodnej metody syntezy niepodstawionego 1,8-diaminokarbazolu, interesującego bloku budulcowego do syntezy m.in. fluorescencyjnych receptorów na aniony oraz monomeru do otrzymywania polimerów przewodzących o bardzo atrakcyjnych właściwościach.
- Wykazanie, we współpracy z prof. Quesadą, że niektóre diamidokarbazole są aktywnymi transporterami chlorków przez membrany lipidowe. Odkrycie to otwiera szerokie pole do dalszej eksploracji oraz daje nadzieję na znalezienie receptorów o interesującej aktywności biologicznej.
- Osadzenie pierwszych modelowych receptorów diamidokarbazolowych na powierzchniach metali i wykazanie użyteczności spektroskopii w podczerwieni do badania ich oddziaływania z anionami. Jest to ważny krok w stronę praktycznych zastosowań diamidokarbazoli w konstrukcji sensorów czułych na aniony.

## 5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo – badawczych.

Pierwsze doświadczenia badawcze zebrałem w zespole prof. Mąkoszy w IChO PAN, gdzie w czasie wakacji po pierwszym roku studiów uczestniczyłem w próbach opracowania metody halometylowania nitroarenów poprzez zastępcze nukleofilowe podstawienie wodoru w pierścieniu aromatycznym (z ang. VNSH). Z kolei w czasie następnych wakacji zająłem się (w tym samym zespole) badaniem syntezy aromatycznych tioli metodą VNSH. Wyniki tych badań nie zostały opublikowane.

Pierwsze publikowalne rezultaty osiągnąłem w ramach przygotowywania pracy magisterskiej pod kierunkiem prof. Jurczaka na Uniwersytecie Warszawskim. Praca ta dotyczyła 1) wpływu różnych rozpuszczalników protycznych na makrocyclizację metodą aminolizy estrów oraz 2) optymalizacji redukcji otrzymywanych w ten sposób makrocyclicznych oligoamidów do amin o strukturze azakoronandów. Wyniki uzyskane w tej pracy zostały włączone do publikacji **P7**.

Następnie, w swoim doktoracie, również przygotowanym w zespole prof. Jurczaka, przebadłem trzy rodziny makrocyclicznych, obojętnych elektrycznie amidowych receptorów na aniony. Prace te odstąpiły zależności między ich strukturą a właściwościami kompleksotwórczymi i pozwoliły na sformułowanie szeregu wskazówek dla projektowania nowych receptorów o ulepszonych właściwościach. Uzyskane wyniki zostały opublikowane w siedmiu publikacjach (**P1 – P6** i **P10**), z których część weszła do kanonu chemii supramolekularnej anionów i jest obszernie cytowana we wszystkich monografiach przedmiotu, a nawet w podręcznikach akademickich dla studentów.

Po doktoracie pracowałem jako asystent w IChO PAN zajmując się prostymi, acyklicznymi receptorami na aniony opartymi na szkielecie karbazolu. Wyniki tych badań opisałem w publikacji **H1** oraz w niniejszym autoreferacie.



Następnie odbyłem trzymiesięczny staż podoktorski w zespole prof. Latosa-Grażyńskiego na Uniwersytecie Wrocławskim, gdzie zajmowałem się syntezą i badaniem właściwości karbaporfirynoidów z pierścieniem tiofenu oraz ich kompleksów kadmowych oraz cynkowych. Staż ten zaowocował publikacją **P8**.

Drugi staż podoktorski, półtoraroczny, odbyłem w zespole prof. Beera na Uniwersytecie Oksfordzkim, gdzie włączyłem się w pionierskie badania dotyczące syntezy fluorescencyjnych pseudorotaksanów i rotaksanów do zastosowań w detekcji anionów. Moim najważniejszym osiągnięciem z tego okresu było zaproponowanie anionu siarczanowego jako wyjątkowo dogodnego i skutecznego templaty anionowego do syntezy takich struktur (**H2** i **H3**). Poza tym opracowałem syntezy różnych symetrycznych i niesymetrycznych indolokarbazoli z podstawnikami umożliwiającymi ich łatwą funkcjonalizację, co umożliwiło otrzymanie szeregu fluorescencyjnych pseudorotaksanów i rotaksanów (**P14**, **P15** i **P16**). Przeprowadziłem także dwudziestotrzyetapową syntezę elektrochemicznie aktywnych rotaksanów, co umożliwiło dokończenie i opublikowanie badań moich poprzedników (**P11**).

Następnie pracowałem dwa lata jako stypendysta Marie Curie w zespole Noblisty, prof. Lehna na Uniwersytecie Ludwika Pasteura w Strasbourgu (obecnie Université de Strasbourg). W tym czasie zajmowałem się m.in. badaniem selekcji komponentów w samoorganizacji kompleksów wielordzeniowych typu „grid” oraz generowaniem multiwalentnych struktur poprzez samoorganizację, na przykładzie „gridów” udekorowanych cukrami jako multiwalentnych ligandów dla lektyn (**P18**).

Po powrocie do Polski otrzymałem grant Powroty/Homing z Fundacji na Rzecz Nauki Polskiej, który pozwolił mi rozpocząć badania fotoprzełączalnych receptorów acylohydrazonowych oraz stworzyć załączek własnego laboratorium. Niestety, projektu tego nie udało się w pełni zrealizować w skromnych warunkach laboratoryjnych, jakimi wtedy dysponowałem, i dlatego wróciłem do niego kilka lat później, kiedy już udało mi się stworzyć znakomicie wyposażone laboratoria w Centrum Nauk Biologiczno-Chemicznych UW. Efektem tych badań było opracowanie pierwszego fotoprzełączalnego receptora par jonowych oraz publikacja w prestiżowym *Journal of the American Chemical Society* (**P25**).

W 2011 roku otrzymałem grant OPUS z Narodowego Centrum Nauki na badania fluorescencyjnych sensorów i transporterów anionów na bazie 1,8-diaminokarbazolu, który pozwolił na sfinansowanie większości badań opisanych w niniejszym autoreferacie.

Po opracowaniu dogodnej metody syntezy niepodstawionego 1,8-diaminokarbazolu (**H6**) zainicjowałem współpracę z prof. Skompską z Wydziału Chemii UW, której efektem było odkrycie nowego polimeru przewodzącego o ciekawych właściwościach (**P9**, **P12**, **P13**, **P21**).

Równolegle zainteresowałem się zupełnie nową dla mnie tematyką, a mianowicie chemią tzw. MOF-ów (z ang. *Metal-Organic Frameworks*), czyli krystalicznych, ultraporowatych polimerów koordynacyjnych, zbudowanych z klastrów metali połączonych ligandami organicznymi. W ciągu kilku lat stworzyłem w pełni profesjonalne, doskonale wyposażone laboratorium dedykowane badaniom MOF-ów i zapewniłem finansowanie na realizację pierwszego dużego projektu w tej dziedzinie, poświęconego katalitycznym

właściwościom MOF-ów (grant „IDEAS PLUS” z MNiSW). Za duży sukces uważam, że już pierwsza publikacja mojego zespołu w tej nowej tematyce ukazała się w renomowanym *Chemical Communications* (**P19**), a kolejne – w czasopiśmie o jeszcze wyższym współczynniku oddziaływania (IF). W ramach tego projektu udało nam się osiągnąć cały szereg ważnych rezultatów, spośród których w pierwszym rzędzie chciałbym wymienić:

- opracowanie pierwszej post-syntetycznej metody zabezpieczania i odbezpieczania grup aminowych w MOF-ach i przeprowadzenie pierwszej post-syntetycznej sekwencji zabezpieczanie – funkcjonalizacja – odbezpieczanie w MOF-ach (publikacja w *Chem. Commun.*, **P19**);
- opracowanie nowej, niezwykle łatwej i skutecznej metody immobilizacji katalizatorów w MOF-ach, polegającej na prostej fizysorpcji (polarnych) katalizatorów z roztworu. W ten sposób jako pierwsi osadziliśmy i przetestowaliśmy (we współpracy z zespołem prof. Greli z naszego Wydziału) katalizatory metatezy olefin w MOF-ach (publikacja w *ACS Catalysis*, **P20**, oraz wniosek patentowy);
- kowalencyjną immobilizację trwałych wolnych rodników TEMPO w MOF-ach, wnikliwe badania struktury i aktywności katalitycznej otrzymanych w ten sposób materiałów w reakcji aerobowego utleniania alkoholi do aldehydów (pierwsza publikacja w *ACS Appl. Mater. Interfaces* (**P24**), druga w przygotowaniu);
- opracowanie pierwszej post-syntetycznej metody usuwania grup aminowych ze szkieletu metalo-organicznego i jej zastosowanie do otrzymania, po raz pierwszy, prekursora ważnej rodziny MOF-ów – (Al)MIL-101 (publikacja w *Chem. Commun.*, **P23**);
- opracowanie lub rozwinięcie nowych metod niekowalencyjnej immobilizacji katalizatorów w MOF-ach: przez reakcję kwas-zasada, wymianę jonową i postsyntetyczne kowalencyjne zamykanie porów (publikacje w przygotowaniu);
- zademonstrowanie pierwszego enancjoselektywnego wodorowania na katalizatorze immobilizowanym w MOF-ach i wykazanie, że przynajmniej w niektórych przypadkach daje on wyższe nadmiary enancjomeryczne od katalizatora homogenicznego (publikacje w przygotowaniu).

Obecnie rozpoczynamy realizację nowego projektu badawczego w obszarze chemii MOF-ów, którego celem jest stworzenie zupełnie nowej klasy „inteligentnych” materiałów porowatych, łączących trwałość MOF-ów ze zdolnością do odpowiedzi na bodźce i łatwością adaptacji do środowiska zewnętrznego, które są charakterystyczne dla materiałów supramolekularnych (grant OPUS 14 z NCN).

**Wykaz publikacji niewchodzących w skład osiągnięcia habilitacyjnego:**

- P1. M. J. Chmielewski, J. Jurczak\***  
„Size complementarity in anion recognition by neutral macrocyclic tetraamides”  
*Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6007-6010.  
IF<sub>2004</sub> = 2,484    Cytowań: 57 (52)
- P2. M. J. Chmielewski, A. Szumna, J. Jurczak\***  
“Anion induced conformational switch of a macrocyclic amide receptor”  
*Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8699-8703.  
IF<sub>2004</sub> = 2,484    Cytowań: 30 (26)
- P3. M. J. Chmielewski, J. Jurczak\***  
“A hybrid macrocycle containing benzene and pyridine subunits is a better anion receptor than both its homoaromatic congeners”  
*Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3085-3088.  
IF<sub>2005</sub> = 2,477    Cytowań: 34 (32)
- P4. M. J. Chmielewski, Ł. Dobrzycki, J. Jurczak\*, K. Woźniak\***  
“Unusual anion-anion self assembly inside a macrocycle-defined channel in the crystal lattice”  
*Cryst. Growth Des.* **2005**, *5*, 1339-1341.  
IF<sub>2005</sub> = 3,551    Cytowań: 4 (3)
- P5. M. J. Chmielewski, J. Jurczak\***  
“Anion Recognition by Neutral Macrocyclic Amides”  
*Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 6080-6094.  
IF<sub>2005</sub> = 4,907    Cytowań: 138 (135)
- P6. M. J. Chmielewski, J. Jurczak\***  
“Anion Binding versus Intramolecular Hydrogen Bonding in Neutral Macrocyclic Amides”  
*Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 7652-7667  
IF<sub>2006</sub> = 5,015    Cytowań: 53 (51)
- P7. E. Pańniczek, M. J. Chmielewski, P. Grzegorzewski, A. Kulesza, J. Jurczak\***  
“An Improved Method for the Synthesis of Macrocyclic Benzodiamides and Dibenzotetraamides”  
*Polish J. Chem.*, **2006**, *80*, 899-906  
IF<sub>2006</sub> = 0,491    Cytowań: 0 (0)
- P8. M. J. Chmielewski, M. Pawlicki, N. Sprutta, L. Szterenberga, L. Latos-Grażyński\***  
“Cadmium(II) and Zinc(II) Complexes of S-Confused Thiaporphyrin”  
*Inorg. Chem.*, **2006**, *45*, 8664-8671  
IF<sub>2006</sub> = 3,911    Cytowań: 20 (20)
- P9. M. Skompska\*, M. J. Chmielewski, A. Tarajko,**  
“Poly(1,8-diaminocarbazole)-a Novel Conducting Polymer for Sensor Application”

- Electrochem. Commun.*, **2007**, *9*, 540-544  
IF<sub>2007</sub> = 4,396 Cytowań: 15 (13)
- P10.** M. J. Chmielewski, T. Zieliński, J. Jurczak\*  
“Synthesis, structure, and complexing properties of macrocyclic receptors for anions”,  
*Pure Appl. Chem.* **2007**, *79*, 1087–1096.  
IF<sub>2007</sub> = 2,232 Cytowań: 24 (24)
- P11.** S. R. Bayly, T. M. Gray, M. J. Chmielewski, J. J. Davis\*, P. D. Beer\*  
“Anion templated surface assembly of a redox-active sensory rotaxane”,  
*Chem. Commun.* **2007**, 2234–2236  
IF<sub>2007</sub> = 5,141 Cytowań: 57 (53)
- P12.** A. Tarajko, H. Cybulski, M. J. Chmielewski, J. Bukowska, M. Skompska\*  
“Electrochemical and spectroscopic characterization of poly(1,8-diaminocarbazole).  
Part I. Electropolymerization and determination of the polymer structure”  
*Electrochimica Acta* **2009**, *54*, 4743-4750  
IF<sub>2009</sub> = 3,325 Cytowań: 10 (8)
- P13.** A. Tarajko, A. Michota, M. J. Chmielewski, J. Bukowska, M. Skompska\*  
“Electrochemical and spectroscopic characterization of poly(1,8-diaminocarbazole).  
Part II. Electrochemical, in-situ Vis/NIR and Raman studies of redox reaction of PDACz  
in protic and aprotic media”  
*Electrochimica Acta* **2009**, *54*, 4751-4759  
IF<sub>2009</sub> = 3,325 Cytowań: 8 (6)
- P14.** L. Zhao, J. J. Davis\*, K. M. Mullen, M. J. Chmielewski, R. M. J. Jacobs, A. Brown,  
P. D. Beer\*  
“Anion Templated Formation of Pseudorotaxane and Rotaxane Monolayers on Gold  
from Neutral Components”,  
*Langmuir* **2009**, *25*, 2935-2940.  
IF<sub>2009</sub> = 3,898 Cytowań: 38 (37)
- P15.** L. Zhao, K. M. Mullen, M. J. Chmielewski, A. Brown, N. Bampos, P. D. Beer\*,  
J. J. Davis\*  
“Anion templated assembly of an indolocarbazole containing pseudorotaxane on  
beads and silica nanoparticles”  
*New J. Chem.*, **2009**, 760-768.  
IF<sub>2009</sub> = 3,006 Cytowań: 22 (22)
- P16.** A. Brown, K. Mullen, J. Ryu, M. Chmielewski, S. Santos, V. Felix, A. Thompson,  
J. Warren, S. Pascu, P. Beer\*  
“Interlocked Host Anion Recognition by an Indolocarbazole-Containing [2]Rotaxane”  
*J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 4937–4952.  
IF<sub>2009</sub> = 8,580 Cytowań: 56 (56)

- P17.** J. Jurczak\*, **M. J. Chmielewski**, P. Dydio, D. Lichosyt, F. Ulatowski, T. Zieliński  
“Benzopyrrole derivatives as effective anion receptors in highly competitive solvents,  
*Pure Appl. Chem.* **2011**, *83*, 1543-1554  
IF<sub>2011</sub> = 2,789 Cytowań: 10 (9)
- P18.** **M. J. Chmielewski**, E. Buhler, J. Candau and J.-M. Lehn\*  
“Multivalency by Self-Assembly – Binding of Concanavalin A to Metallosupramolecular  
Architectures Decorated with Multiple Carbohydrate Groups”  
*Chem. Eur. J.*, **2014**, *20*, 6960-6977.  
IF<sub>2014</sub> = 5,731 Cytowań: 17 (17)
- P19.** K. M. Zwoliński, P. Nowak, **M. J. Chmielewski**\*  
“Towards multifunctional MOFs – transforming a side reaction into a post-synthetic  
protection/deprotection method”  
*Chem. Commun.* **2015**, *51*, 10030-10033  
IF<sub>2015</sub> = 6,567 Cytowań: 10 (8)
- P20.** A. Chołuj, A. Zieliński, K. Grela\*, **M. J. Chmielewski**\*  
“Metathesis@MOF: Simple and Robust Immobilization of Olefin Metathesis Catalysts  
inside (Al)MIL-101-NH<sub>2</sub>”  
*ACS Catal.* **2016**, *6*, 6343-6349  
IF<sub>2016</sub> = 10,614 Cytowań: 17 (16)
- P21.** A. Fedorczyk, R. Pomorski, **M. J. Chmielewski**, J. Ratajczak, Z. Kaszkur, M. Skompska\*  
“Bimetallic Au@Pt nanoparticles dispersed in conducting polymer—A catalyst of  
enhanced activity towards formic acid electrooxidation”  
*Electrochim. Acta*, **2017**, *246*, 1029-1041  
IF<sub>2017</sub> = 5,116 Cytowań: 5 (4)
- P22.** K. M. Bąk, K. Masłowska, **M. J. Chmielewski**\*  
“Selective turn-on fluorescence sensing of sulfate in aqueous–organic mixtures by an  
uncharged bis(diamidocarbazole) receptor”,  
*Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 5968-5975  
IF<sub>2017</sub> = 3,423 Cytowań: 2 (0)
- P23.** A. Chołuj, N. Nikishkin, **M. J. Chmielewski**\*  
“Facile post-synthetic deamination of MOFs and the synthesis of the missing parent  
compound of the MIL-101 family”,  
*Chem. Commun.* **2017**, *53*, 10196-10199  
IF<sub>2017</sub> = 6,290 Cytowań: 1 (1)
- P24.** K. Zwoliński, **M. J. Chmielewski**\*  
“TEMPO-Appended Metal–Organic Frameworks as Highly Active, Selective, and  
Reusable Catalysts for Mild Aerobic Oxidation of Alcohols”  
*ACS Appl. Mater. Interfaces* **2017**, *9*, 33956-33967  
IF<sub>2017</sub> = 8,097 Cytowań: 5 (5)

- P25.** Z. Kokan\*, M. J. Chmielewski\*  
„A Photoswitchable Heteroditopic Ion-Pair Receptor”  
*J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 16010-16014.  
IF<sub>2017</sub> = 14,357 Cytowań: 0 (0)

**Rozdziały w książkach:**

- P26.** M. J. Chmielewski, P. D. Beer  
“Strategic anion templation for the assembly of interlocked structures”,  
Artykuł przeglądowy w pracy zbiorowej: *Organic Nanostructures* pod redakcją J. L. Atwooda i J. W. Steeda, Wiley-VCH, 2008.

**Zgłoszenia patentowe:**

1. Karol L. Grela, **Michał Chmielewski**, Adam Zieliński, Mariusz Milewski, Artur Chołuj, zgłoszenie patentowe P. 418051, 2016: "Immobilizowane kompleksy rutenu na nośnikach typu MOF, sposób ich otrzymywania oraz zastosowanie w metatezie olefin"

<b>Wszystkich publikacji razem:</b>	<b>34</b>
<b>Sumaryczny współczynnik oddziaływania IF według listy <i>Journal Citation Reports</i> (JCR), zgodnie z rokiem opublikowania:</b>	<b>156,55</b>
<b>Łączna liczba cytowań według bazy Web of Science (WoS):</b>	<b>954/895</b>
<b>Indeks Hirscha:</b>	<b>16</b>

*Michał Chmielewski*