

**Uniwersytet Jana Kochanowskiego
w Kielcach
Instytut Chemii
ul. Świętokrzyska 15G
25-406 Kielce**



Autoreferat

(Załącznik 2)

Mariusz Urbaniak

1) Imię i nazwisko: Mariusz Urbaniak

2) Posiadane dyplomy, stopnie naukowe – z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej

1996 r. - magister chemii, Wyższa Szkoła Pedagogiczna w Kielcach

2002 r. - doktor nauk chemicznych w zakresie chemii fizycznej połączeń supramolekularnych, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie, tytuł pracy - "Właściwości kompleksujące wybranych kaliksrezorc[4]arenów".

3) Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych

1997 r. - asystent, Instytut Chemii, Wyższa Szkoła Pedagogiczna w Kielcach

1998 r. - doktorant, Wydział Chemii, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie

2002 r. - asystent, Instytut Chemii, Akademia Świętokrzyska w Kielcach

2002 r. - do chwili obecnej - adiunkt, Instytut Chemii, Akademia Świętokrzyska w Kielcach (obecnie Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach).

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:

Nowe pochodne rezorcynoarenów otrzymywane w katalizowanej reakcji Mannicha

b) Autorzy, tytuł publikacji, rok wydania, nazwa wydawnictwa:

- H1 M. Urbaniak, W. Iwanek, "Synthesis of Alkoxyethyl Derivatives of Resorcinarene via the Mannich Reaction Catalysed with Iminodiacetic Acid", *Tetrahedron*, 2006, 62, 1508-1511.
(IF = 2.817, 30 pkt MNiSW)
- H2 M. Urbaniak, J. Mattay, W. Iwanek, "Synthesis of Resorcinarene Derivatives by the Catalyzed Mannich Reaction, Part 2: Resorcinarene Derivatives with Unsaturated Bonds", *Synthetic Communications*, 2008, 38, 4345-4351.
(IF = 0.981, 20 pkt MNiSW)
- H3 M. Urbaniak, J. Mattay, W. Iwanek, "Synthesis of Resorcinarene Derivatives by the Catalyzed Mannich Reaction, Part 3: Glycol Derivatives of Resorcinarene", *Synthetic Communications*, 2011, 41, 670-676.
(IF = 1.062, 20 pkt MNiSW)
- H4 M. Urbaniak, A. Pedrycz, B. Gawdzik, A. Wzorek, "Preparation of Partially Functionalised Resorcinarene Derivatives", *Supramolecular Chemistry*, 2013, 25, 12, 777-781.
(IF = 2.132, 30 pkt MNiSW)
- H5 M. Urbaniak, B. Gawdzik, A. Wzorek, W. Kaca, Ł. Lechowicz, "Synthesis and Complexing Properties of Diglycol Resorcinarene Podands", *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, 2015, 81, 3-4, 357-365.
(IF = 1.426, 25 pkt MNiSW)
- H6 B. Gawdzik, A. Wzorek, Ł. Lechowicz, M. Urbaniak, "Synthesis of New Arylmethylene Derivatives of Resorcinarene via the Catalyzed Mannich Reaction", *SynLett*, 2016, 27, 249-253.
(IF = 2.419, 25 pkt MNiSW)
- H7 M. Urbaniak, W. Iwanek "Rezorcareny jako Receptory Molekularne", *Syntetyczne receptory molekularne, Praca zbiorowa pod redakcją Grzegorza Schroedera*, Poznań 2007, 71-119.

Sumaryczna wartość IF (dane z roku wydania) - 10.837

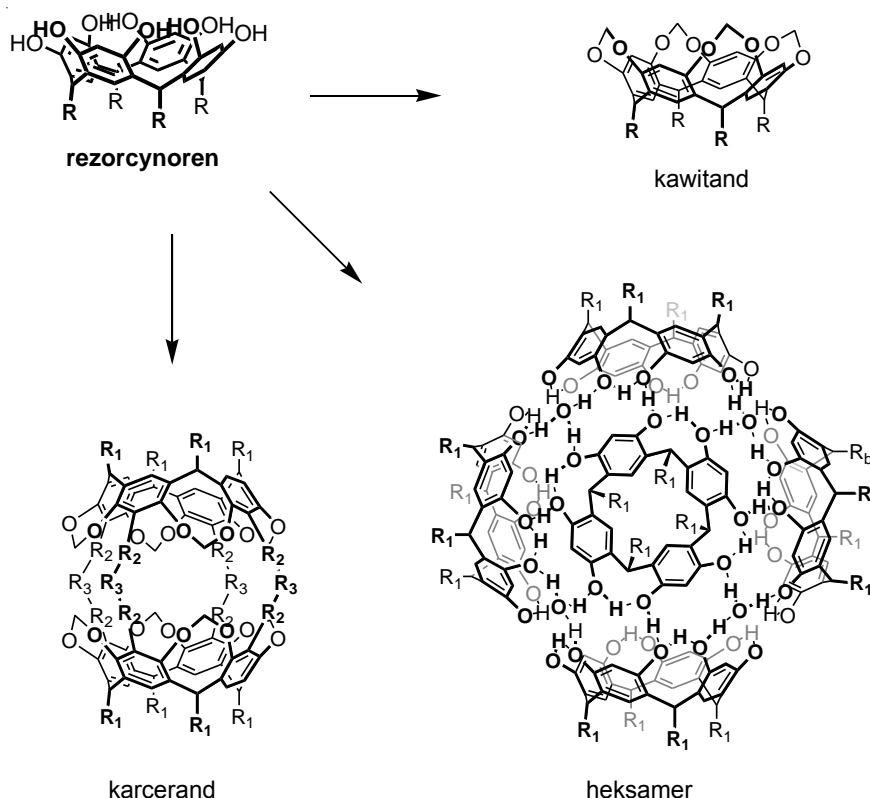
Suma punktów uzyskanych za cykl publikacji (dane z roku wydania) - 150 pkt MNiSW

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

Wprowadzenie

Rezorcynoareny to grupa związków makrocyklicznych otrzymywanych w reakcji rezorcyny z aldehydami. [1,2] Mogą one występować w kilku odmianach izomerycznych, różniących się wzajemnym ułożeniem pierścieni aromatycznych w makrocyklu oraz podstawników R przy mostkach metylenowych. Kombinacja tych elementów daje sześć różnych konformerów, a wydajności ich syntezy zależą od wielkości podstawników R oraz warunków reakcji.

Ze względu na właściwości oraz wnątkową budowę rezorcynoareny są w centrum zainteresowania chemii supramolekularnej. [3] Są to także związki często wykorzystywane, jako substraty do otrzymywania różnych układów supramolekularnych (Rysunek 1). Spinając grupy hydroksylowe sąsiednich jednostek rezorcynowych, otrzymuje się kawitandy, które z kolei mogą posłużyć do otrzymywania karcerandów. Cząsteczki rezorcynoarenu mogą także samoorganizować się w większe supramolekularne układy i tworzyć, np. tetramery czy heksamery. [4,5,6]



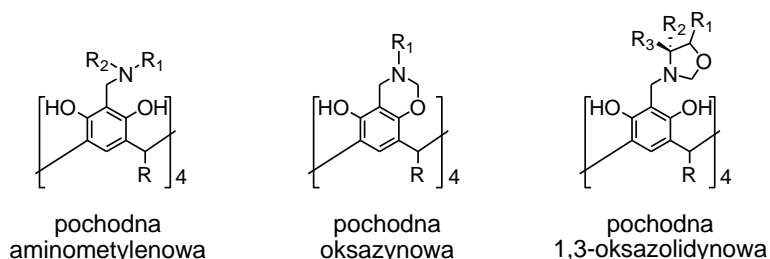
Rysunek 1

Jednak najważniejszą cechą rezorcynoarenów jest to, że można je modyfikować na różne sposoby. Grupy dolnej obręczy modyfikuje się najczęściej na etapie syntezy rezorcynoarenu przez dobór odpowiedniego aldehydu. Ograniczeniem jest tu tylko zawada steryczna większych objętościowo podstawników związanych bezpośrednio z grupą aldehydową.

Jeśli jednak rezorcynoaren ma w swojej strukturze odpowiednie ugrupowanie, np. wiązanie nienasycone, może ulegać kolejnym modyfikacjom. Grupy hydroksylowe przy pierścieniach aromatycznych reagują w typowy sposób, np. z halogenkami alkilowymi czy kwasami. Można w ten sposób otrzymać pochodne eterowe, estrowe, siloksanowe czy fosforowe.

Innego typu modyfikacją jest substytucja elektrofilowa aromatycznych protonów górnej obręczy rezorcynoarenu. Jedną z częściej wykorzystywanych do tego celu jest reakcja Mannicha. [7] Jest to reakcja trójcząsteczkowa i biorą w niej udział pierwszo- lub drugorzędowe aminy, formaldehyd oraz substraty z aktywnym wodorem, np. ketony, aldehydy, nityle czy fenole. Otrzymany produkt nazywany jest zasadą Mannicha. Wiele w ten sposób otrzymanych aminoalkilowych pochodnych wykazuje właściwości farmakologiczne. Znaczenie reakcji Mannicha jeszcze wzrosło, gdy okazało się, że można kontrolować jej stereochemię i otrzymywać produkty z dużym nadmiarem enancjomerycznym. [8] Zasady Mannicha są na ogół bardzo reaktywne i mogą ulegać deaminometylowaniu, deaminacji, substytucji grupy aminowej, redukcji, reakcji ze związkami metaloorganicznymi oraz cyklizacji.

Rezorcynoareny łatwo ulegają reakcji Mannicha, dając, w zależności od użytej aminy, różne produkty (Rysunek 2). W reakcji z drugorzędowymi aminami otrzymuje się pochodne aminometylenowe, natomiast w reakcji z pierwszorzędowymi aminami, aminometylenowe pochodne z atomem wodoru przy azocie reagują dalej, dając pochodne oksazynowe. [9,10,11] Podobnie w reakcji z pierwszorzędowymi aminoalkoholami otrzymuje się pochodne 1,3-oksazolidynowe rezorcynoarenów. [12,13] Pierścień oksazynowy można otworzyć przez hydrolizę, otrzymując pochodną aminometylenową. Proces ten jest odwracalny i w reakcji z formaldehydem można ponownie otrzymać pochodną oksazynową:



Rysunek 2

Jednak pomimo tego, że aminoalkilowe pochodne rezorcynoarenów powstają łatwo, dotychczas opisano tylko nieliczne przykłady ich zastosowania w syntezie. Pierwsza praca dotycząca podstawienia aminometylenowych pochodnych rezorcynoarenów ukazała się w 1996 roku. [14] Opisano w niej syntezę arenotiometylenowych pochodnych rezorcynoarenu, która przebiega w obecności trietyloaminy. W 2004 roku została opublikowana praca, w której opisano syntezę alkoksymetylenowych pochodnych w reakcji rezorcynoarenu z alkoholami w obecności (trihydroksymetyl)-metyloaminy. [15] Autorzy zasugerowali, że aminometylacja rezorcynoarenu może być pierwszym etapem tej reakcji.

Głównym celem wszystkich przedstawionych prac badawczych, było potwierdzenie powstawania aminometylenowej pochodnej rezorcynoarenu w pierwszym etapie katalizowanej reakcji Mannicha oraz wykorzystanie jej reaktywności w chemii rezorcynoarenów.

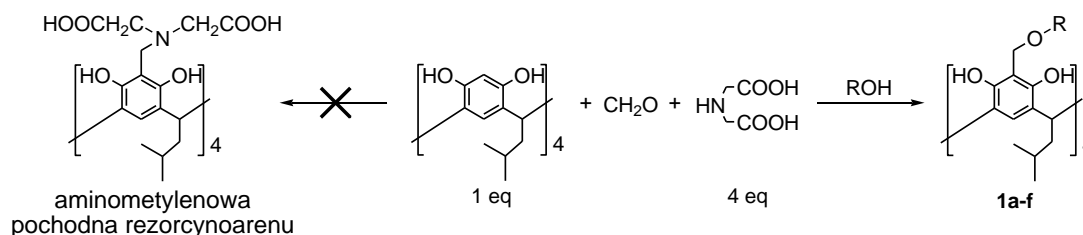
Omówienie wyników prezentowanych w publikacjach wchodzących w skład osiągnięcia naukowego

Synteza alkoksymetylenowych pochodnych rezorcynoarenów w reakcji Mannicha katalizowanej kwasem iminodiocowym (H1)

Badania nad reakcją Mannicha katalizowaną kwasem iminodiocowym rozpoczęły się od otrzymania tetraetoksymetylenowej pochodnej rezorcynoarenu.

Reakcję przeprowadzono w następujący sposób: rezorcynoaren, formaldehyd (4 eq) i kwas iminodiocowy (4 eq) ogrzewano przez 16 godzin pod chłodnicą zwrotną. Jako rozpuszczalnika użyto mieszaniny etanolu i wody, w której zarówno rezorcynoaren, jak i kwas iminodiocowy rozpuszczały się na gorąco. Nieprzereagowany kwas iminodiocowy usunięto przez ekstrakcję w układzie chloroform/woda, natomiast produkt reakcji oczyszczono chromatograficznie na żelu krzemionkowym w układzie octan etylu/heksan.

Analiza NMR i MS wykazała, że nowy produkt to tetra(etoksymetylenowa) pochodna rezorcynoarenu **1b** (Schemat 1). W wyniku reakcji nie otrzymano natomiast oczekiwanego w reakcji Mannicha produktu aminometylowania rezorcynoarenu. Zastąpienie etanolu innymi prostymi alkoholami zaowocowało serią nowych tetra(alkoksymetylenowych) pochodnych rezorcynoarenu **1a-f**.



Schemat 1

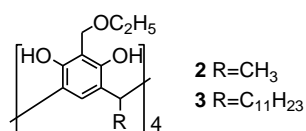
Wydajność reakcji, prowadzonych w obecności alkoholi o krótszym łańcuchu alkilowym, okazała się wysoka, jednak wraz z wydłużaniem się łańcucha obserwuje się jej wyraźny spadek (Tabela 1).

Tabela 1. Wydajności syntezy pochodnych tetra(alkoksymetylenowych) **1a-f** z różnych alkoholi w obecności stechiometrycznych i katalitycznych ilości kwasu iminodiocowego

Produkt	R	Wydajności reakcji przy stechiometrycznej ilości kwasu iminodiocowego	Wydajności reakcji przy katalitycznej ilości kwasu iminodiocowego
1a	CH ₃	88.2%	79.3%
1b	C ₂ H ₅	75.4%	65.8%
1c	C ₃ H ₇	72.6%	64.1%
1d	C ₄ H ₉	56.6%	45.8%
1e	C ₅ H ₁₁	49.9%	40.2%
1f	C ₆ H ₁₃	36.5%	27.6%

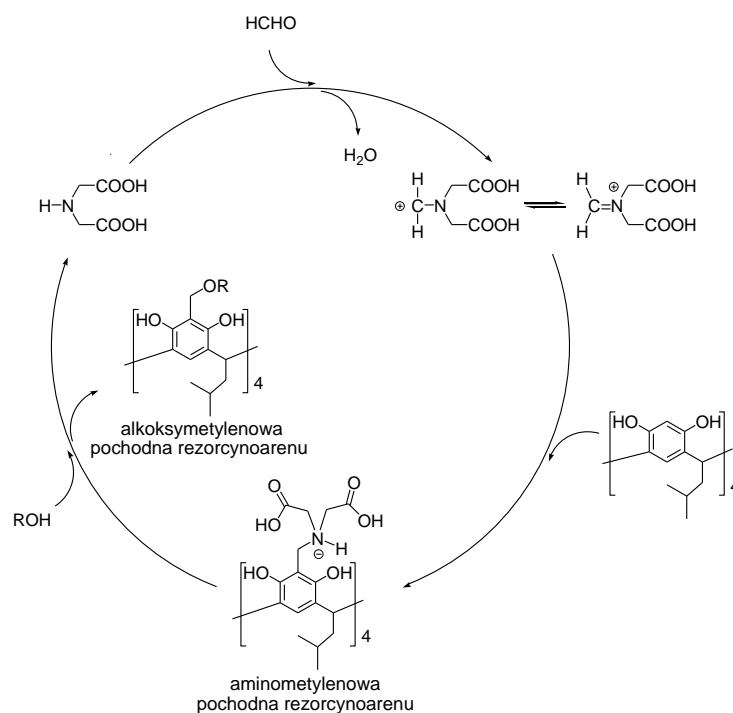
Reakcja rezorcynoarenu z formaldehydem w alkoholu bez kwasu iminodiocowego nie zachodzi. Jeśli nie obserwuje się tworzenia produktów aminometylowania, kwas iminodiocowy pełni inną funkcję i jego stechiometryczna ilość nie jest potrzebna. Okazało się, że 0.1 ekwiwalentu molowego (7%-10% wagowych) kwasu iminodiocowego w stosunku do użytego w reakcji rezorcynoarenu wystarczy do zachowania wysokiej wydajności reakcji (Tabela 1).

Reakcja okazała się charakterystyczna dla rezorcynoarenów. Produktów O-alkilacji nie obserwuje się dla pochodnych rezorcynoarenów, w których wszystkie grupy hydroksylowe zostały zamienione na grupy metoksyłowe, ani także dla pochodnych, w których co druga grupa hydroksylowa została zamieniona na grupę metoksyłową. Fakt ten dowodzi, że obecność grup hydroksylowych w górnej obręczy rezorcynoarenu odgrywa istotną rolę w mechanizmie reakcji. Struktura dolnej obręczy rezorcynoarenu nie wpływa na przebieg reakcji. W analogicznych reakcjach otrzymano pochodne **2** i **3**, w których dolna obręcz funkcjonalizowana była grupami metylową i undecylową. Wydajność reakcji wynosiła odpowiednio 65% i 42% (Rysunek 3).



Rysunek 3

Zaproponowany mechanizm powstawania alkoksymetylenowych pochodnych **1a-f** w obecności kwasu iminodiocowego przedstawia Schemat 2.

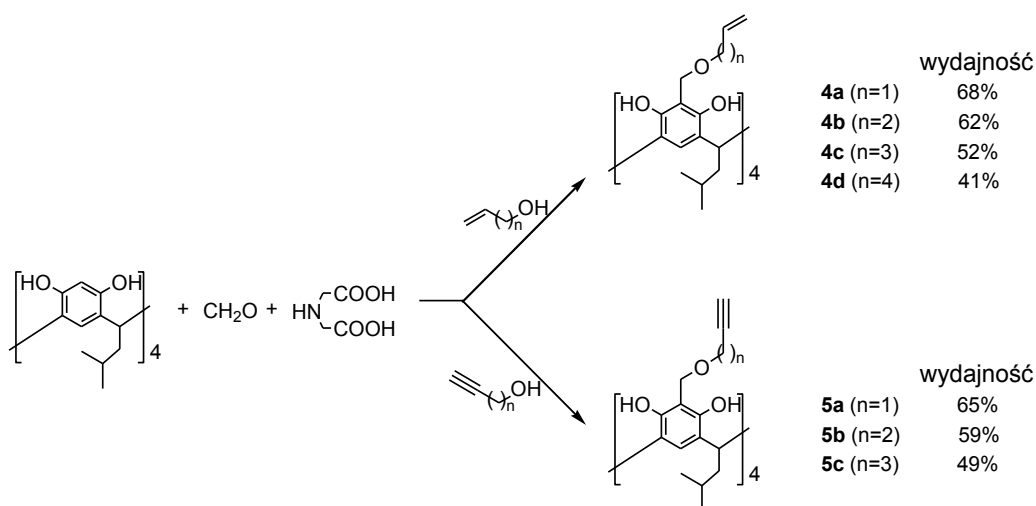


Schemat 2

W pierwszym etapie formaldehyd i kwas iminodiocowy formują kation iminowy, który przyłącza się w pozycję 2 jednostek rezorcynowych. Powstaje w ten sposób aminometylenowa pochodna rezorcynoarenu, która jest właściwym produktem reakcji - zasadą Mannicha. Obecność dwóch grup karbonylowych w aminometylenowej pochodnej rezorcynoarenu sprzyja wewnątrzcząsteczkowemu przeniesieniu protonu na grupę aminową. Utworzony w ten sposób czwartorzędowy aminometylenowy jon rezorcynoarenu jest podatny na eliminację pod wpływem alkoholu lub innego nukleofila. Podstawianie takich jonów przez nukleofilowy reagent zostało już opisane w literaturze. [16] W rezultacie pozycja 2 rezorcynoarenu jest podstawiana z jednoczesną eliminacją kwasu iminodiocowego, który może formować następny reaktywny kation iminowy z formaldehydem i powtarzać cykl reakcyjny w syntezie tetraalkoksymetylenowych pochodnych rezorcynoarenu.

Synteza pochodnych rezorcynoarenów w katalizowanej reakcji Mannicha Część 2: Pochodne rezorcynoarenowe z nienasyconymi wiązaniami (H2)

Metoda syntezy opisana w poprzedniej pracy ma ogólny charakter i przy użyciu odpowiednich nukleofilowych reagentów jest także użyteczna w syntezie innych pochodnych. Ogrzewając rezorcynoaren, formaldehyd oraz kwas iminodiocowy z alkoholem zawierającym terminalne wiązanie podwójne, otrzymano pochodne **4a-d**. Jeśli do reakcji użyty jest odpowiedni alkohol z wiązaniem potrójnym, otrzymuje się pochodne **5a-c** (Schemat 3). Obecność takich grup funkcyjnych stwarza nowe, szersze możliwości zastosowania rezorcynoarenów, np. jako ligandy kompleksujące metale ciężkie lub jako substraty do otrzymywania większych struktur supramolekularnych.



Schemat 3

Reakcja jest na tyle wydajna, że alkohole z terminalnym wiązaniem nienasyconym nie muszą być stosowane w dużym nadmiarze lub pełnić rolę rozpuszczalników. Wszystkie reakcje przeprowadzono w acetonitrylu z 32 ekwiwalentami molowymi odpowiednich alkoholi.

Wydajność dla pochodnej **4a** wynosi 68%, a dla porównania wydajność reakcji przeprowadzonej w czystym alkoholu allilowym wzrosła tylko do 76%. Także w tym przypadku zaobserwowano spadek wydajności reakcji wraz ze wzrostem długości łańcucha użytych alkoholi.

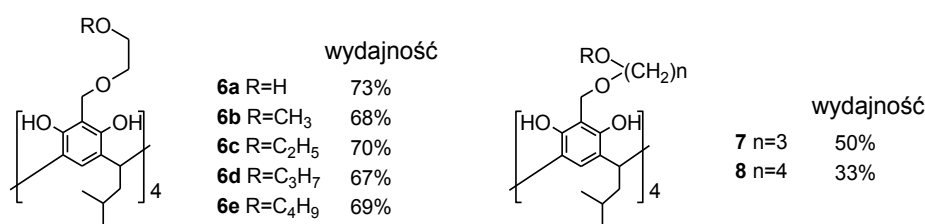
W reakcji mogą brać udział także alkohole rozgałęzione, takie jak np. *t*-butanol czy *izo*-propanol, dając odpowiednie produkty reakcji. Alkohol może zawierać także inne ugrupowania. W ten sposób otrzymano, np. pochodną rezorcynoarenową w reakcji z 2-chloroetanolem. Jeśli jednak alkohol zawiera inną dodatkową grupę nukleofilową, to w wyniku reakcji otrzymuje się skomplikowane mieszaniny produktów lub polimery. Jeśli w reakcji nie bierze udziału żaden nukleofil i rezorcynoaren ogrzewany jest z formaldehydem i kwasem iminodioctowym w acetonitrylu, otrzymuje się drobnokrystaliczny produkt o bardzo niskiej rozpuszczalności.

Synteza pochodnych rezorcynoarenu w katalizowanej reakcji Mannicha

Część 3: Glikolowe pochodne rezorcynoarenu (H3)

Acykliczne ligandy, otrzymywane z glikolu etylenowego i nazywane podandami, są interesującą i użyteczną grupą związków. [17,18] W porównaniu do makrocyklicznych analogów podandy uważane są za słabe ligandy, ponieważ otwarta struktura jest giętka i łatwo ulega deformacjom. Jednak cecha ta pozwala dostosować się do cząsteczki gościa i czyni podandy uniwersalnymi ligandami. Sztywna wnęka makrocykliczna podnosi selektywność, jednak zastosowanie takich ligandów jest ograniczone do kompleksowania cząsteczek o określonym rozmiarze. Giętkie ramiona podandowe przyłączone do eteru koronowego, kryptandu, cyklodekstryny czy kaliksarenu są komplementarnym uzupełnieniem zamkniętych makrocykli i dają nowe jonofory. Podandy do dziś nie straciły na znaczeniu. Nadzwyczajne właściwości biologicznych receptorów są ciągle przypisywane samoorganizacji, molekularnemu rozpoznaniu i multiwalencyjności. Ligandy z wieloma miejscami oddziaływania na bazie makrocyklu są użyteczne zarówno do wiązania kationów, powierzchniowego rozpoznania protein, transfekcji do komórki, jak i inżynierii kryształowej. [19,20,21,22,23]

W reakcji z pochodnymi glikolu etylenowego otrzymano z dobrą wydajnością nowe rezorcynoarenowe podandy **6a-e**. W podobny sposób można otrzymać pochodne z glikolu propylowego **7** oraz butylowego **8** (Rysunek 4).



Rysunek 4

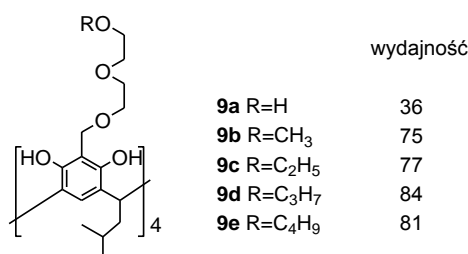
Widmo ^1H NMR pochodnej **6a**, zawierającej terminalną grupę hydroksylową, pokazuje szeroki sygnał protonów rezorcynowych grup hydroksylowych oraz bardzo szeroki sygnał pochodzący od protonów terminalnych grup hydroksylowych ramion podandowych. Wskazuje to na silne wewnątrzcząsteczkowe oddziaływanie poprzez wiązania wodorowe.

Poszerzony sygnał protonów rezorcynowych grup hydroksylowych i protonów terminalnych grup hydroksylowych ramion podandowych jest także obserwowany w przypadku pochodnej **7** otrzymanej z glikolu propylenowego. Oba te sygnały dla pochodnej **8**, zsyntezowanej w reakcji z glikolem butylowym, są ostre, podobnie jak dla pochodnych **6b-e** z terminalnymi grupami alkoksylowymi. Ramiona glikolowe w podandach rezorcynoarenowych z terminalną grupą hydroksylową prawdopodobnie formują strukturę podobną do eteru koronowego. Oddziaływania te nie zaburzają wewnątrzcząsteczkowej sieci wiązań wodorowych utrzymujących rezorcynoaren w konformacji koronowej o symetrii C_{4v} . Takie oddziaływania nie są obserwowane dla pochodnych rezorcynoarenowych otrzymanych z glikoli długołańcuchowych.

Na uwagę zasługuje obniżenie wydajności reakcji w szeregu od pochodnej z glikolu etylenowego do pochodnej z glikolu butylenowego. Jednak długość łańcucha terminalnej grupy alkoksylowej w pochodnych glikolowych **6b-e** nie wpływa na wydajność reakcji. Dane te wskazują, że stabilizujące wewnątrzcząsteczkowe wiązanie wodorowe jest uzależnione od długości łańcucha glikolowego i od odpowiedniej pozycji atomu tlenu w tym łańcuchu.

Synteza i właściwości kompleksujące diglikolowych podandów rezorcynoarenowych (H5)

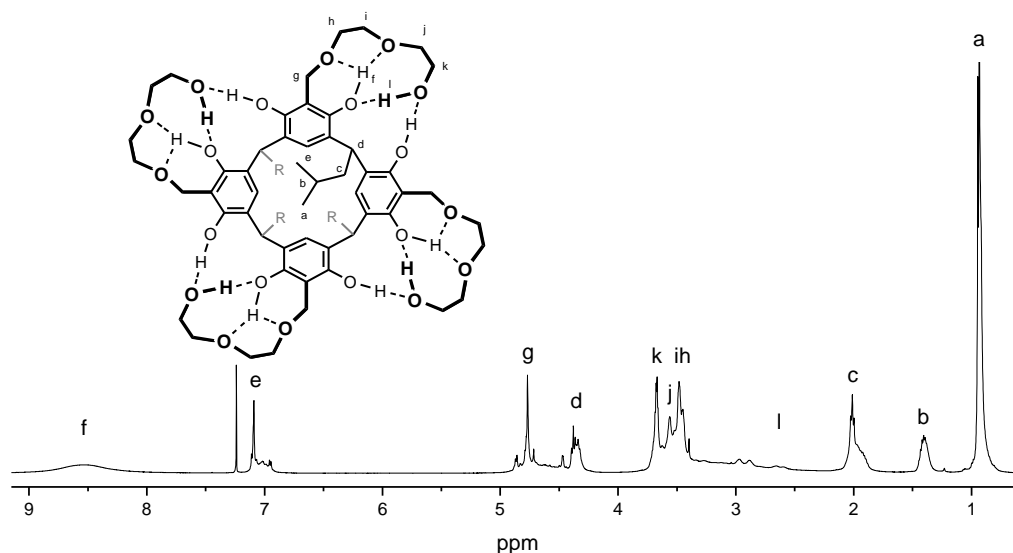
W pracy (H5) kontynuowana była synteza nowych podandów rezorcynoarenowych z użyciem pochodnych glikolu dietylenowego. Do opisanych poprzednio warunków wprowadzono jedną modyfikację. Rezorcynoaren z formaldehydem, kwasem iminodioctowym był ogrzewany w mieszaninie 1:1 (v/v) pochodnych glikolu dietylenowego i acetonitrylu. Nadmiar glikolu dietylenowego poprawia nieznacznie wydajność oraz umożliwia wypadanie w postaci osadu niektórych produktów z mieszaniny poreakcyjnej. Rekrystalizacja z acetonitrylu dała czyste produkty **9b-e** z wydajnościami 75-84% (Rysunek 5). Produkt **9a** oczyszczony był chromatograficznie z wydajnością 36%.



Rysunek 5

Widmo ^1H NMR podandu **9a** z terminalną grupą hydroksylową na ramionach podandowych przedstawia Rysunek 6. Widmo to w porównaniu z widmem podandu **6a**, otrzymanego z glikolu etylenowego, pokazuje jeszcze szerszy sygnał pochodzący od protonów

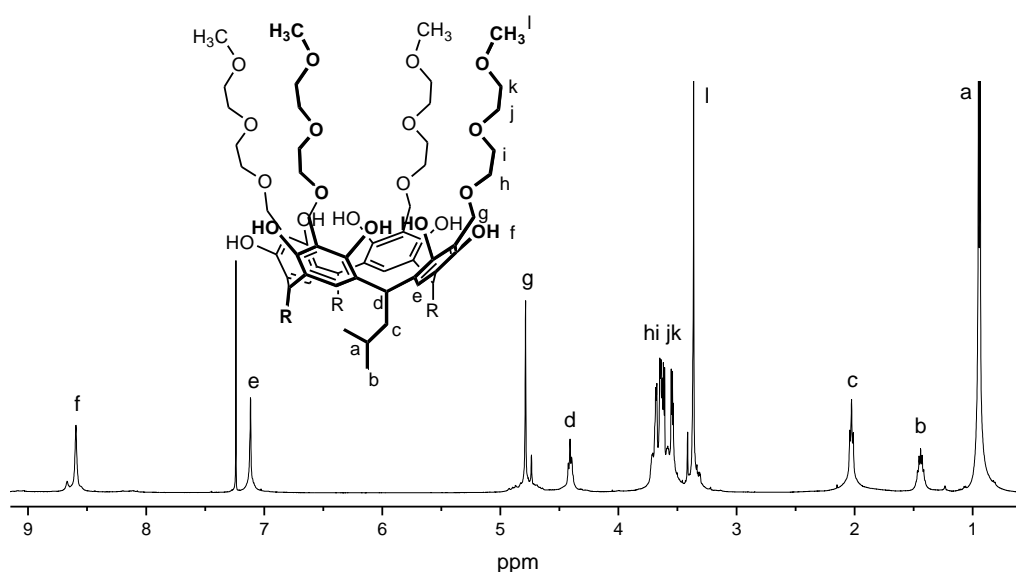
hydroksylowych rezorcynolowych jednostek przy 8.53 ppm oraz całkowicie rozmyty sygnał od protonów terminalnych grup hydroksylowych ramion podandowych. Sugeruje to, że dietylenowe ramiona z trzema atomami tlenu mają optymalną długość ramion podandowych do formowania cyklicznych struktur podobnych do eterów koronowych.



Rysunek 6. Widmo ^1H NMR diglikolowej pochodnej rezorcynoarenu **9a** w CDCl_3 przy 25°C

Sygnaly w widmach ^1H NMR pochodnych **9b-e** z terminalnymi grupami alkoksylowymi na dietylenowych ramionach podandowych są ostre (Rysunek 7), tak jak w przypadku krótszych podandów otrzymywanych z estrów glikolu etylenowego **6b-e**. Ponadto wszystkie podandy otrzymane z rezorcynoarenu i diglikolu etylenowego lub jego estrów zachowują konformację koronową o symetrii C_{4v} . Wysoka symetria zachowana jest także dla podandów **9a** i **9b** w roztworach przy zwiększającym się stężeniu jonów potasowych oraz cesowych.

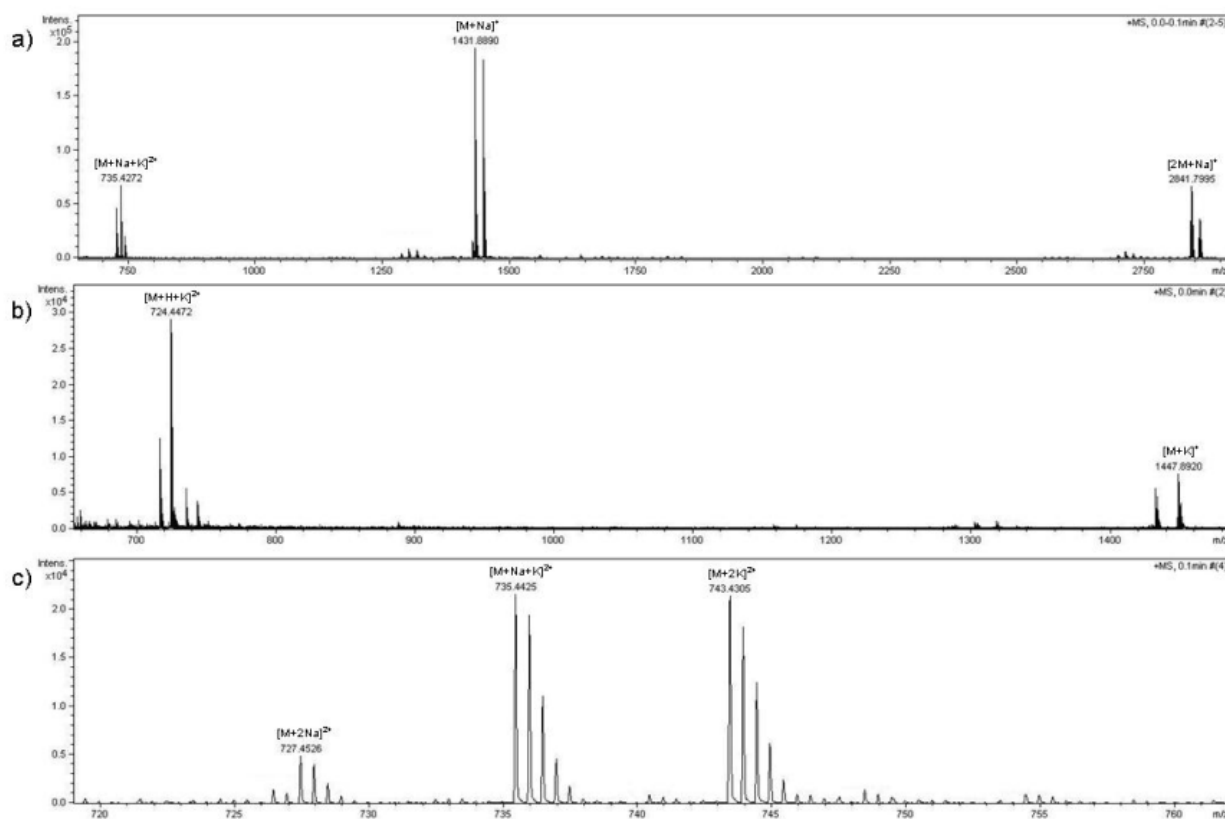
Wyniki te wskazują, że długie łańcuchy dietylenowych ramion podandowych nie oddziałują niezależnie od siebie na kationy metalu. Wszystkie ramiona dietylenowe oddziałują razem i formują odpowiednią wnękę zdolną do przyjęcia jednego lub kilku jonów bez zaburzenia aksjalnej symetrii i konformacji koronowej rezorcynoarenu. Podandy **9b-e** z terminalnymi alkoksylowymi grupami w strukturze ramion dietylowych przy zachowaniu odpowiednich warunków mogą tworzyć kanały jonowe. [24]



Rysunek 7. Widmo ^1H NMR diglikolowej pochodnej rezorcynoarenu **9b** w CDCl_3 przy 25°C

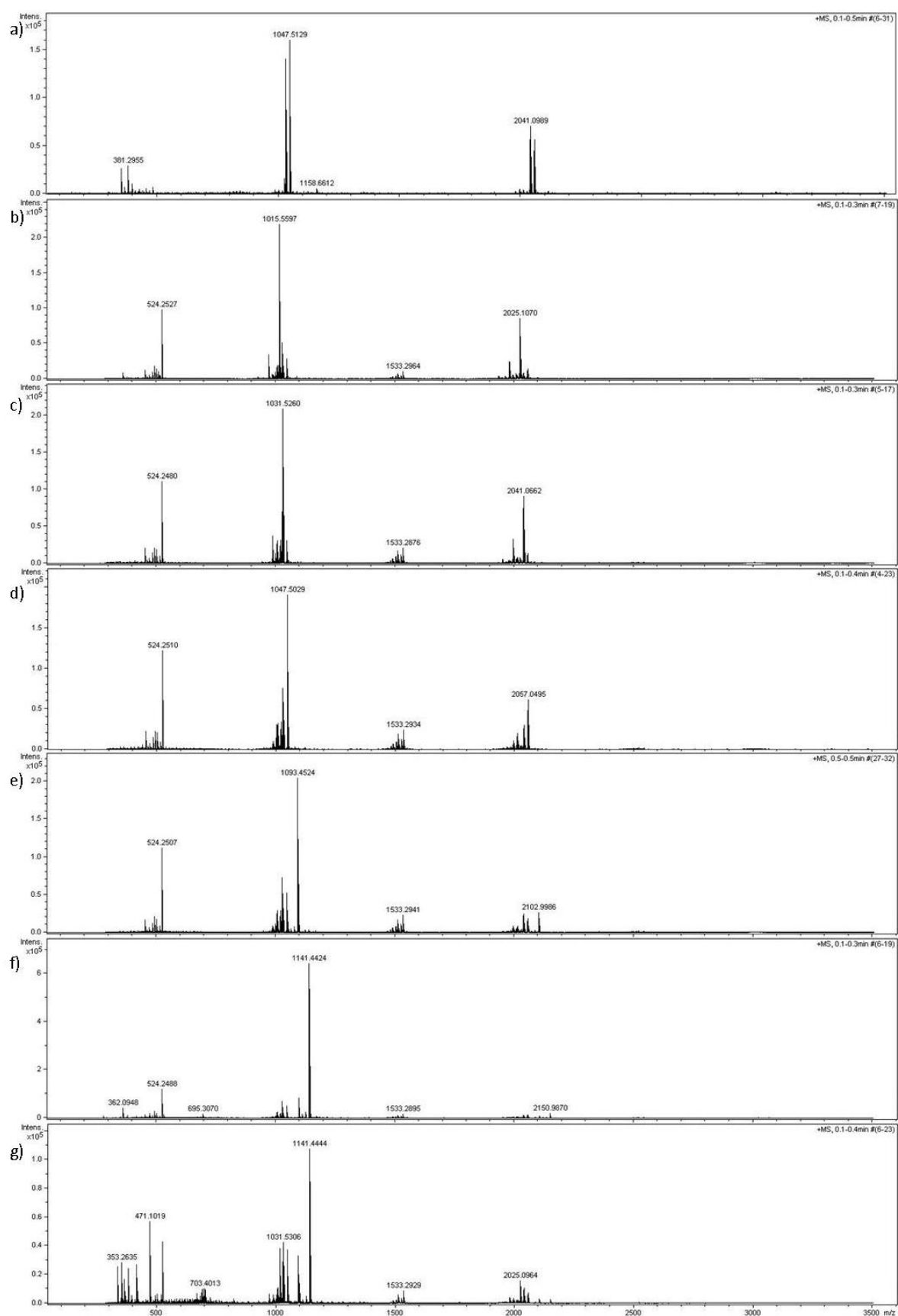
Na wnękę uformowaną w kanał jonowy i możliwości tworzenia kompleksów z kilkoma kationami metali wskazują także analizy ESI-MS. Widmo podandu **9e** w układzie acetonitryl: woda (1:1, v/v) (Rysunek 8a) pokazuje główny addukt z pojedynczym jonem metalu przy m/z 1431.889 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ oraz 1447.892 $[\text{M}+\text{K}]^+$ (jedynym źródłem jonów sodowych i potasowych są zanieczyszczenia rozpuszczalników). Intensywność sygnałów odpowiadająca adduktom przy m/z 735.427 $[\text{M}+\text{Na}+\text{K}]^{2+}$ oraz 2841.799 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$ jest relatywnie mała. Widmo ESI-MS podandu **9e** znacząco się zmienia w obecności równomolowej ilości chlorku potasu (Rysunek 8b). Piki pochodzące od adduktów sodowych i potasowych dimerów podandowych $[2\text{M}+\text{Na}]^+$ i $[2\text{M}+\text{K}]^+$ całkowicie zanikają. Główne piki przy m/z 716.962 $[\text{M}+\text{H}+\text{Na}]^{2+}$ oraz 724.447 $[\text{M}+\text{H}+\text{K}]^{2+}$ odpowiadają podwójnie naładowanym adduktom z protonem i jonem metalu. Intensywność sygnałów pochodzących od adduktów z jednym jonem metalu przy 1447.892 $[\text{M}+\text{K}]^+$ i dwoma jonami metalu przy 743.430 $[\text{M}+2\text{K}]^{2+}$ jest porównywalna. Dodatek drugiego ekwiwalentu chlorku potasu (Rysunek 8c) przesuwa równowagę w kierunku adduktów z dwoma jonami metalu przy m/z 735.442 $[\text{M}+\text{Na}+\text{K}]^{2+}$ i 743.430 $[\text{M}+2\text{K}]^{2+}$, a pozostałe sygnały zanikają.

Podobne analizy przeprowadzono także dla innych metali alkalicznych. W każdym przypadku dodatek równomolowej ilości jonów do roztworu podandu skutkuje zanikiem sygnałów pochodzących od adduktów dimerycznych, a głównym staje się sygnał przy 724.448 $[\text{M}+\text{H}+\text{K}]^{2+}$. W grupie sygnałów podwójnie naładowanych zawsze tworzą się addukty z takimi samymi jonami metalu $[\text{M}+2\text{c}]^{2+}$ ($\text{c} = \text{Li}, \text{Na}, \text{K}, \text{Rb}$ and Cs), ale ich relatywna intensywność zmniejsza się wraz ze wzrostem rozmiaru jonu. Przy tym stężeniu zawsze obserwowane są addukty mieszane, zawierające jony sodu i potasu. Najintensywniejszy sygnał z jednym jonem jest zawsze dla adduktu z badanym (dodawanym) jonem metalu, a następny addukt z sodem przy m/z 1431.889 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



Rysunek 8. Widma ESI-MS podandu **9e** a) w mieszaninie MeCN/H₂O b) w obecności równomolowej ilości KCl c) w obecności dwóch ekwiwalentów molowych KCl

Całkiem inne rezultaty otrzymano dla podandu **6a** z terminalną grupą hydroksylową, ale krótszymi ramionami z glikolu etylenowego. Na widmie ESI-MS czystego podandu **6a** obecne są tylko sygnały pochodzące od adduktów monomerycznych przy m/z 1047.513 i dimerycznych przy m/z 2041.099 (Rysunek 9a). Dodatek jakiegokolwiek jonu metalu skutkuje pojawieniem się intensywnego sygnału adduktu $[M+H+K]^{2+}$ przy m/z 524.249. Jest to jedyny sygnał w grupie sygnałów adduktów z podwójnym ładunkiem, a dodatek kolejnych ekwiwalentów jonów metali nie zmienia tej części widma. Jest to zasadnicza różnica w porównaniu z podandami **9b-e**, która oznacza, że wnęka formowana przez etylenowe ramiona podandu **6a** jest zbyt mała do jednoczesnego przyjęcia dwóch jonów metalu. Dodatek jonów metali także nie zapobiega powstawaniu dimerów. Intensywność tych pików silnie zależy od rozmiaru dodanych jonów i dla dimerycznych adduktów z litem $[2M+Li]^+$ przy m/z 2025.107 wynosi 39%, a dla dimerycznych adduktów z cezem $[2M+Cs]^+$ przy m/z 2150.987 tylko 3%. Co więcej, wyraźne sygnały podwójnie naładowanych trimerów także są obserwowane. Sygnał przy m/z 1533.293 $[3M+H+K]^{2+}$ jest obecny niezależnie od dodanego jonu, natomiast sygnały dla trimerycznych adduktów nie są obserwowane dla cezu i rubidu, nawet gdy są badane te jony. Najbardziej intensywny sygnał zawsze obserwowano dla adduktu z dodanym kationem $[M+c]^+$ ($c = Li, Na, K, Rb$ i Cs). W przypadku cezu podand **6a** selektywnie formuje addukt $[M+Cs]^+$ który daje sygnał przy m/z 1141.442. Inne addukty charakteryzują się niską intensywnością. Eksperyment z równomolowymi ilościami jonów metali dodanych jednocześnie do roztworu podandu **6a** także wskazuje na selektywne kompleksowanie jonów cezu z mieszanki różnych jonów.



Rysunek 9. Widmo ESI-MS podandu **6** a) w mieszaninie MeCN/H₂O oraz w obecności równomolowych ilości b) LiCl, c) NaCl, d) KCl, e) RbCl, f) CsCl i g) równomolowej ilości wszystkich tych soli

Znaczne powinowactwo otrzymanych podandów do biologicznie ważnych jonów było powodem określenia ich aktywności w stosunku do żywych organizmów. Zdolność do tworzenia kompleksów inkluzyjnych z dwoma jonami pozwalała przypuszczać, że podandy glikolowe mogą działać jak sztuczne kanały jonowe, co może mieć wpływ na ich antybakteryjne właściwości. Przetestowano to na bakteriach Gram-dodatnich i Gram-ujemnych (Tabela 2).

Tabela 2. Pomiar stref zahamowania wzrostu (mm) bakterii na podłożach Mueller-Hinton Agar oraz Tryptic Soy Agar (podano uśrednione wartości z trzech pomiarów)

Bacterial strain	Mueller-Hinton Agar			TrypticSoy Agar	
	podand 9a	podand 9e	podand 6a	podand 9a	podand 6a
<i>S. aureus</i>	0,0,0	0,0,0	1,1,0	0,0,0	0,0,0
<i>S. epidermidis</i>	1,1,0	1,2,0	3,1,0	0,0,0	1,0,0
<i>B. subtilis</i>	0,0,0	0,0,0	0,0,0	0,0,0	0,0,0
<i>P. aeruginosa</i> PAO1	0,0,0	0,0,0	0,0,0	0,0,0	1,1,1
<i>E. coli</i> ISO	0,0,0	0,0,0	0,0,0	0,0,0	1,1,0
<i>E. coli</i> B	0,0,0	0,0,0	0,0,0	0,0,0	1,1,0
<i>P. mirabilis</i> R110	0,0,0	0,0,0	1,0,0	0,0,0	3,2,1
<i>P. mirabilis</i> R45	0,0,0	0,0,0	1,0,0	0,0,0	9,7,7
<i>P. mirabilis</i> S1959	1,0,0	2,0,0	2,0,0	0,0,0	0,0,0

Testowane podandy wykazują aktywność przeciwko niektórym bakteriom Gram-dodatnim (*S. epidermidis*, *S. aureus*), a także Gram-ujemnym (*P. mirabilis*) przy dawce 680 µg/ml. Jednak porównanie podandów **9a** i **9e** wskazuje, że terminalne grupy diglikolowych ramion nie odgrywa znaczącej roli w oddziaływaniu pomiędzy podandami a błoną komórkową bakterii. Większy wpływ na właściwości antybakteryjne podandów ma długość ich ramion. Podand **6a** zawierający w swej strukturze z ramiona z glikolu etylenowego wykazuje nieco większą aktywność antybakteryjną niż podand **9e** z dłuższymi ramionami. Efekt ten jest bardziej widoczny, gdy próby prowadzono na agarze TrypticSoy. Jeśli bakterie wyhodowane są na tym medium, podand **6a** ma znaczne właściwości antybakteryjne, zwłaszcza przeciw *P. mirabilis* R45(Re). Różnice we właściwościach antybakteryjnych względem trzech szczepów *P. mirabilis* R110, R45 i S1959 mogą sugerować obecność hydrofobowych polisacharydów na powierzchni błony komórkowej, co może przeciwdziałać antybakteryjnym właściwościom podandu **6a**. Kompleksowanie więcej niż jednego kationu metalu alkalicznego we wnęce podandu, obserwowane na widmach MS, nie wpływa znacząco na aktywność w stosunku do bakterii.

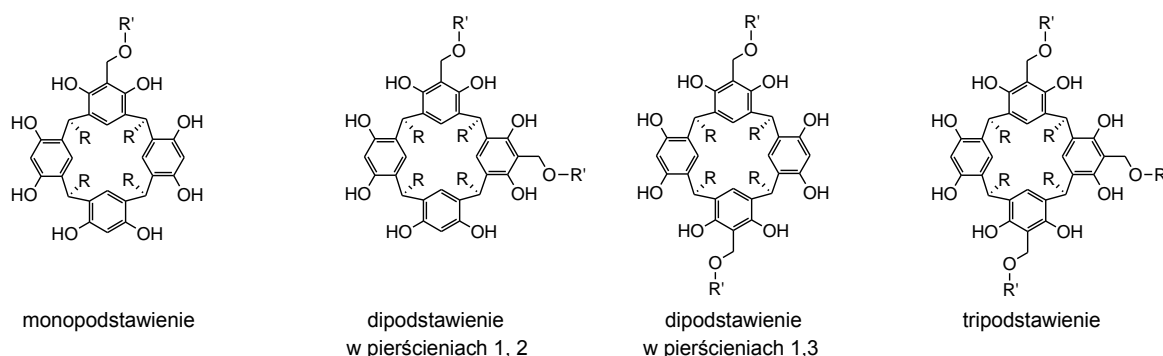
Synteza częściowo funkcjonalizowanych pochodnych rezorcynoarenów (H4)

Rezorcynoareny ze względu na różnorodne możliwości funkcjonalizowania górnej obręczy są często używane jako supramolekularne ligandy lub "klocki budulcowe" do syntezy nowych, większych supramolekularnych układów. Jednak dotychczas takie wewnętrzne platformy były prawie wyłącznie funkcjonalizowane identycznymi grupami. Ostatnio zaczęły się ukazywać

artykuły opisujące częściowo podstawione pochodne rezorcynoarenów, jednak są to poboczne produkty różnych syntez. [25,26]

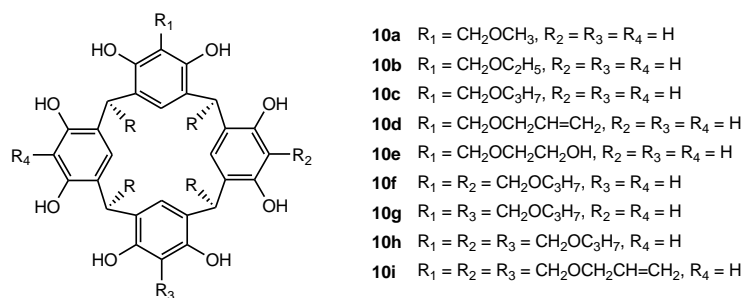
W pracy H4 opisano syntezę i sposób oczyszczania serii mono-, di- oraz tripodstawionych pochodnych rezorcynoarenów (Rysunek 10). Celem było wypracowanie metody selektywnego wprowadzania pojedynczych grup funkcyjnych do górnej obręczy, która pozwoliłaby otrzymywać nowe selektywne ligandy wykazujące chiralność osiową.

Poprzednio opisane pochodne były otrzymywane z dobrą wydajnością przez ogrzewanie rezorcynoarenu z nadmiarem formaldehydu, alkoholu w obecności kwasu iminodiocowego jako katalizatora. W podobnych warunkach można otrzymać częściowo funkcjonalizowane rezorcynoareny **10a-h** (Rysunek 11).



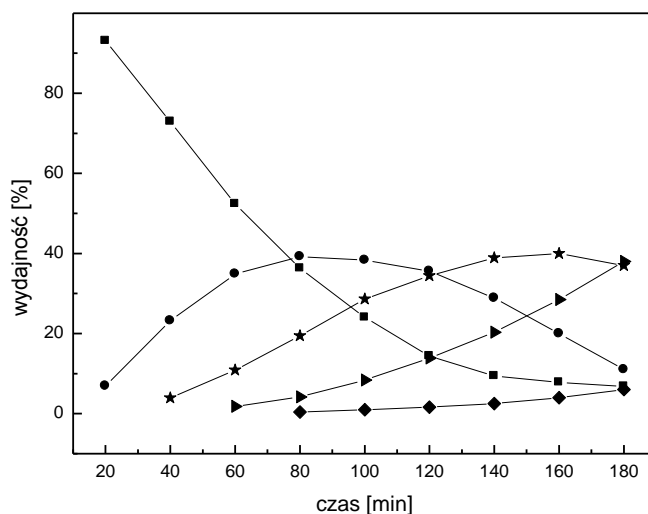
Rysunek 10

Warunki prowadzenia reakcji optymalizowano dla stosunków molowych i czasu ogrzewania reakcji. Reakcja pomiędzy rezorcynoarenem, 1 ekwiwalem molowym formaldehydu z nadmiarem propanolu w obecności kwasu iminodiocowego, daje z małą wydajnością mono(propoksymetylenową) pochodną **10c** niezależnie od czasu ogrzewania mieszaniny reakcyjnej.



Rysunek 11

Jeśli stosunek molowy rezorcynoarenu i formaldehydu wynosił 1:2, wydajność produktu wzrastała. Rysunek 12 pokazuje względne stężenie częściowo funkcjonalizowanych propoksymetylenowych pochodnych rezorcynoarenu w zależności od czasu reakcji.



Rysunek 12. Względne stężenie częściowo funkcjonalizowanych propoksy metylenowych pochodnych rezorcynoarenu: ■ rezorcynoaren, ● monopropoksy, ★ dipropoksy, ▲ tripropoksy, ◆ tetrapropoksy

Maksymalna wydajność (39%) dla monopropoksy podstawionej pochodnej obserwowano po 90 minutach ogrzewania mieszaniny reakcyjnej w temperaturze 82°C. Jeśli stosunek molowy rezorcynoarenu do formaldehydu wzrasta do 1:3 lub bardziej, to wydajność otrzymywania monopodstawionej pochodnej wzrośnie tylko nieznacznie (43%). Stopień przereagowania rezorcynoarenu jest jednak większy i wzrasta wydajność di- i tripodstawionych pochodnych. Wydajności po chromatograficznym podziale oraz optymalne czasy ogrzewania reakcji dla poszczególnych monopodstawionych pochodnych **10a-e** przedstawione są w Tabeli 3.

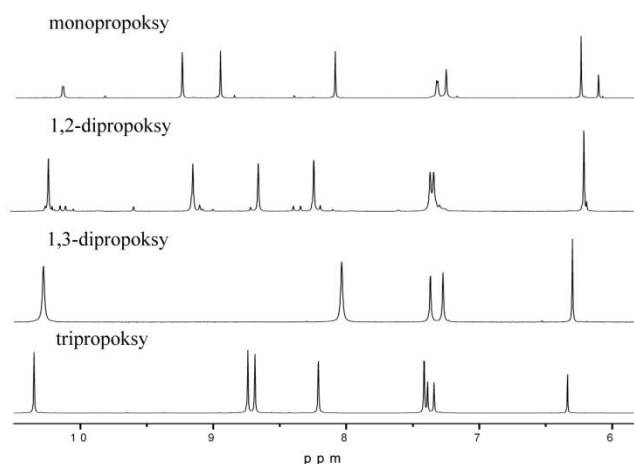
Tabela 3. Czasy ogrzewania oraz wydajności reakcji dla częściowo funkcjonalizowanych pochodnych **10a-i**

Związek	Pochodna alkoholu	Wydajność (%)	Czas ogrzewania (minuty)
10a	CH ₃ OH	34	240
10b	CH ₃ CH ₂ OH	39	135
10c	CH ₃ CH ₂ CH ₂ OH	39	90
10d	CH ₂ =CHCH ₂ OH	43	90
10e	HOCH ₂ CH ₂ OH	37	30
10f	CH ₃ CH ₂ CH ₂ OH	14	160
10g	CH ₃ CH ₂ CH ₂ OH	24	160
10h	CH ₃ CH ₂ CH ₂ OH	29	180
10i	CH ₂ =CHCH ₂ OH	30	180

Metoda ta jest także użyteczna do syntezy nowych di- i tripodstawionych pochodnych rezorcynoarenów. Jeśli ogrzewanie dla reakcji z propanolem prowadzone było przez 160 minut, otrzymywano mieszaninę dipodstawionych diastereoizomerów **10f** i **10g** z wydajnościami odpowiednio 14% i 24%.

Rezultat ten można tłumaczyć większą zawadą steryczną dwóch alkilowych grup sąsiednich pierścieni rezorcynowych w 1,2-dipodstawionej pochodnej **10f**. Selektowność ta spada w przypadku dietoksy i dimetoksy diastereomerów. Jeśli reakcję prowadzono dłużej niż 3 godziny, otrzymywano tripodstawioną pochodną **10h** jako główny produkt z wydajnością 29%.

Analiza przesunięć chemicznych na widmie ^1H NMR monopropoksy podstawionej pochodnej **10c** pokazała, że podstawienie jednego pierścienia rezorcynowego zaburza symetrię C_{4v} konformeru koronowego. Porównanie przesunięć chemicznych i względnych intensywności pików protonów grup hydroksylowych i aromatycznych częściowo funkcjonalizowanych pochodnych przedstawia Rysunek 13. Dwa sygnały protonów aromatycznych dolnej obręczy przy 7.35 i 7.28 ppm wskazują na konformer łódkowy monopodstawionej pochodnej **10c**. Dipropoksy podstawione izomery **10f** i **10g** występują w dwóch różnych konformacjach. Tylko dwa sygnały dla hydroksylowych protonów przy 10.28 i 8.03 oraz dwa dobrze oddzielone sygnały protonów aromatycznych dolnej obręczy 1,3-dipodstawionej pochodnej **10g** zarejestrowane przy 7.37 i 7.27 ppm wskazują na konformację łódkową tej pochodnej. Obecność dwóch blisko położonych sygnałów przy 7.35 i 7.33 ppm odpowiadających protonom aromatycznym dolnej obręczy wskazuje, że 1,2-dipodstawiona pochodna **10f** przyjmuje zniekształconą konformację koronową. Dla pochodnej tripopoksy **10h** na widmie NMR widoczne są trzy dobrze oddzielone sygnały charakterystyczne dla protonów aromatycznych dolnej obręczy o intensywności 2:1:1. Dwa sygnały przy 7.35 i 7.40 ppm odpowiadają odpowiednio: protonowi przy niepodstawionym pierścieniu rezorcynowym i protonowi na przeciwległym pierścieniu. Różnica w ekranowaniu spowodowana jest zaburzeniem symetrii C_{2v} konformeru łódkowego.



Rysunek 13. Porównanie przesunięć chemicznych i intensywności sygnałów protonów grup hydroksylowych oraz protonów aromatycznych w monopropoksy, dipropoksy oraz tripopoksy pochodnych rezorcynoarenu

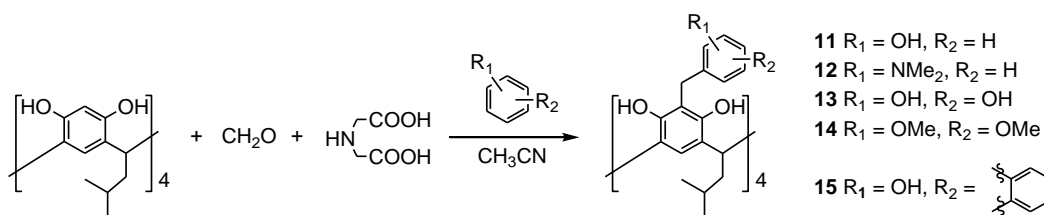
Opracowana metoda otrzymywania monopodstawionych pochodnych, jako selektywnie funkcjonalizowanych rezorcynoarenów umożliwia syntezę wnękowych receptorów z chiralnością osiową.

Synteza nowych arylometylenowych pochodnych rezorcynoarenu w katalizowanej reakcji Mannicha (H6)

Reakcja Mannicha jest dobrze znaną i użyteczną reakcją syntezy aminoalkilowych pochodnych. Zasady Mannicha są bardzo reaktywne i mogą ulegać wielu różnym reakcjom. Jednakże dla rezorcynoarenów, które łatwo tworzą aminoalkilowe pochodne, opisano dotychczas tylko kilka przykładów substytucji grupy aminowej. [15,27]

W pracy H6 wykazano, że aktywowany pierścień aromatyczny może także pełnić rolę nukleofila w reakcji z zasadą Mannicha otrzymaną z rezorcynoarenu i formować nowe arylometylenowe pochodne, które nie zostały dotąd opisane.

Reakcja rezorcynoarenu, formaldehydu i katalitycznych ilości kwasu iminodioctowego wymaga zastosowania odpowiedniego związku aromatycznego jako nukleofila. Reakcja dla prostych związków aromatycznych zachodzi z zadowalającą wydajnością tylko wtedy, gdy pierścień podstawiony jest grupami aktywującymi, np. -OH, -OR i -NR₂ (Schemat 4). W wyniku reakcji otrzymuje się nowe arylometylenowe pochodne **11-14**, które dla monopodstawionych pierścieni benzenowych występują dodatkowo w różnych izomerach.

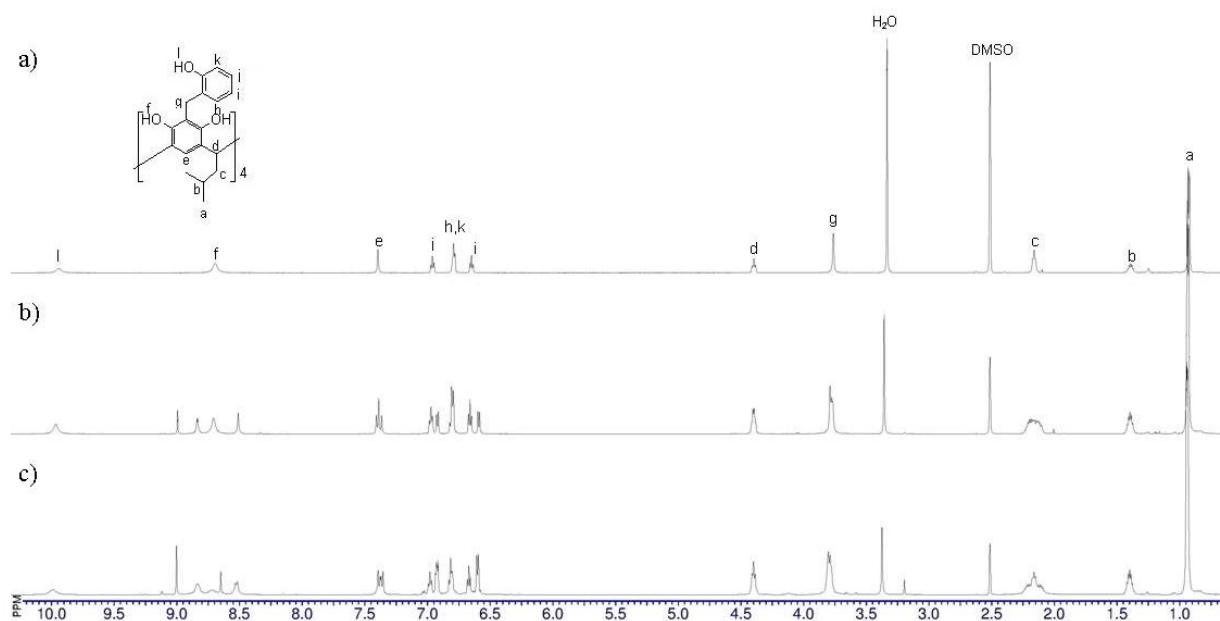


Schemat 4

W reakcji z fenolem otrzymuje się mieszaninę trzech produktów. Analiza LC-MS potwierdziła, że wszystkie mają identyczną masę, odpowiadającą tetra(metylenofenolowej) pochodnej rezorcynoarenu **11**. Jeden z produktów reakcji okazał się tetra(metyleno-2-fenolową) pochodną rezorcynoarenu **11a**. Widmo ¹H NMR w DMSO tej pochodnej (Rysunek 14a) jest charakterystyczne dla cząsteczki o symetrii C_{4v}, w której wszystkie cztery fenolowe podstawniki są przyłączone do górnej obręczy rezorcynoarenu w ten sam sposób.

Dwa inne produkty reakcji okazały się pochodnymi, w których odpowiednio jeden **11b** i dwa **11c** podstawniki fenolowe podstawione są do grupy metylenowej w pozycji 4. Trzy sygnały aromatycznych protonów dolnej obręczy rezorcynoarenu przy 7.41, 7.39 oraz 7.36 ppm wskazują, że pochodna **11b** przyjmuje konformację 'scoop', pośrednią pomiędzy konformacją koronową i łódkową. [28] Charakterystyczne przesunięcia sygnałów protonów aromatycznych dolnej obręczy w pochodnej **11c** wskazują, że cząsteczka przyjmuje konformację łódkowa, a podstawniki fenolowe przyłączone są do mostków metylenowych pozycjami 4 w naprzeciwległych pierścieniach rezorcynowych.

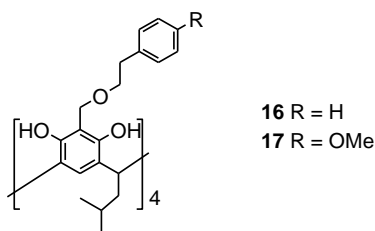
W przypadku N,N-dimetyloaniliny otrzymuje się dwa produkty **12a** i **12b** o tej samej masie. Analiza widm NMR wskazała, że produkt **12a** to tetra(metyleno-4-(N,N-dimetyloanilinowa)) pochodna, podczas gdy w pochodnej **12b** trzy podstawniki N,N-dimetyloanilinowe przyłączone są do grupy metylenowej w pozycji 4, a jeden w pozycji 2.



Rysunek 14. Porównanie widm ^1H NMR tetra(metylenofenolowych) pochodnych rezorcynoarenu: a) tetra(metyleno-2-fenolowa) pochodna **11a**, b) tri(metyleno-2-fenolowa) mono(metyleno-4-fenolowa) pochodna **11b** oraz c) di(metyleno-2-fenolowa) di(metyleno-4-fenolowa) pochodna **11c**

Sugeruje to, że rodzaj aktywującego podstawnika pierścienia aromatycznego odgrywa istotną rolę w tego typu reakcjach. Małe podstawniki, zwłaszcza zdolne do tworzenia wiązań wodorowych, powodują, że fenol przyłącza się do grupy metylenowej pozycją 2. Podstawienie w pozycji 4 jest częstsze w przypadku większych objętościowo grup.

Liczbę konformacyjnych produktów można ograniczyć poprzez użycie odpowiednich aromatycznych nukleofilów. Reakcja rezorcynoarenu z 1,3-dipodstawionymi pierścieniami aromatycznymi daje jeden główny produkt. W ten sposób otrzymano nowe pochodne **13** i **14** z 1,3-dihydroksybenzenu i 1,3-dimetoksybenzenu. Widma NMR potwierdzają, że w otrzymanych produktach wszystkie dipodstawione pierścienie aromatyczne są przyłączone do mostków metylenowych w pozycji 4. Podobny rezultat uzyskano w reakcji rezorcynoarenu z 2-naftolem. Reakcja nawet przy niewielkim nadmiarze aromatycznego nukleofila w stosunku do rezorcynoarenu prowadzi do otrzymania z dużą wydajnością rezorcynoarenowej pochodnej **15**.



Rysunek 15

Analogicznych produktów C-arylowania nie można otrzymać, jeśli aromatyczny nukleofil nie jest podstawiony lub jest podstawiony grupą dezaktywującą. Takie aromatyczne pierścienie mają słabsze właściwości nukleofilowe w porównaniu do pierścieni aktywowanych, a te z kolei są słabszymi nukleofilami niż pierwotnie używane w tej reakcji alkohole. Potwierdza to fakt, że w wyniku reakcji rezorcynoarenu z 2-fenyletanołem lub 2-(4-metoksyfenylo)-etanołem otrzymuje się odpowiednie produkty O-alkoksyłowe **16** i **17**, a nie produkty C-arylowania (Rysunek 15). Analogiczna reakcja przeprowadzona z 2-(4-hydroksyfenylo)-etanołem daje natomiast polimeryczny produkt reakcji. Wskazuje to, że aromatyczny pierścień aktywowany grupą hydroksylową jest w tych warunkach równie efektywnym nukleofilem, konkurencyjnym w stosunku do hydroksylowej grupy alkoholowej.

Uzyskane rezultaty są dowodem na to, że rodzaj i pozycja podstawników w pierścieniu aromatycznym odgrywa istotną rolę w reakcji C-arylacji rezorcynoarenów. Niepodstawiony aromatyczny pierścień lub podstawiony grupami dezaktywującymi nie jest wystarczająco reaktywny i nie bierze udziału w reakcji. Monopodstawione pierścienie aromatyczne mogą być połączone z mostkami metylenowymi w pozycji 2 lub 4 i tworzyć różne izomery. Dla 1,3-podstawionych pierścieni aromatycznych zawada steryczna powoduje, że tylko pozycja 4 jest dostępna dla reagentów i wszystkie arylo-metylenowe podstawniki górnej obręczy rezorcynoarenu są rozlokowane na zewnątrz wnęki rezorcynoarenowej.

Rezorcareny jako supramolekularne receptory (H7)

Artykuł H7 jest krótkim zarysem właściwości kompleksotwórczych rezorcynoarenów. Skupia się on na ich nie kowalencyjnych oddziaływaniach, charakterystycznych dla układów supramolekularnych. Duża różnorodność rezorcynoarenów sprawia, że trudno dla nich wskazać wspólne właściwości kompleksujące. Każdy z tych związków wykazuje indywidualne powinowactwo do różnych cząsteczek, a reaktywność jest najczęściej wypadkową kilku różnych cech strukturalnych.

Można jednak wskazać ogólne miejsca oddziaływań różnych pochodnych rezorcynoarenów. Są to:

- centrum wnęki utworzonej z aromatycznych pierścieni i grup funkcyjnych,
- wnęki utworzonej z grup funkcyjnych R przy dolnej obręczy,
- zewnętrzna powierzchnia grup funkcyjnych górnej lub dolnej obręczy,
- zewnętrzna powierzchnia aromatycznego szkieletu rezorcynoarenów,
- duża supramolekularna wnęki tworzona, np. przez heksamery rezorcynoarenowe.

Osobną klasą oddziaływań są kompleksy inkluzyjne karcerandów. "Cząsteczka wewnątrz cząsteczki" nie może opuścić cząsteczki gospodarza bez zerwania jego wiązań kowalencyjnych.

Podsumowanie

Wyniki zawarte w pracach H1-H6 potwierdziły, że pierwszym etapem reakcji rezorcynoarenu z kwasem iminodioctowym i formaldehydem jest powstawanie aminometylenowej zasady Mannicha. Może ona w pewnych warunkach tworzyć czwartorzędowy kation iminowy, który łatwo ulega substytucji. Nukleofilami w tej reakcji mogą być alkohole oraz związki aromatyczne. Reaktywność pochodnej aminometylenowej rezorcynoarenu otwiera nowe możliwości przed rezorcynowymi zasadami Mannicha, które dotychczas nie były postrzegane jako substraty do dalszych modyfikacji. Rezultatem tych prac jest 41 nowych pochodnych rezorcynoarenowych oraz opracowanie ogólnej metody modyfikowania rezorcynoarenów umożliwiającej wprowadzanie różnych grup funkcyjnych do górnej obręczy, w tym grup alkilowych, wiązań nienasyconych, chloru, grup eterowych czy pierścieni aromatycznych.

Ponadto została zaproponowana metoda selektywnego wprowadzania grup funkcyjnych do makrocyklu rezorcynoarenu (H4). Jest to pierwsza praca poświęcona w pełnym zakresie otrzymywaniu mono-, di- oraz tripodstawionych pochodnych rezorcynoarenów. Wyniki te pozwalają projektować nowe układy supramolekularne na bazie rezorcynoarenów i otrzymywać je z większą niż dotychczas wydajnością. Praca ta otwiera nową drogę syntezy hetero podstawionych pochodnych rezorcynoarenów charakteryzujących się np. z chiralnością osiową. Takimi analogami strukturalnymi są też arylometylenowe pochodne rezorcynoarenu (H6), w których identyczne podstawniki przyłączone są w różny sposób do pierścieni aromatycznych tworzących makrocykl rezorcynoarenu.

Nowymi supramolekułami otrzymanymi w trakcie badań (H3 i H5) są podandorezorcynoareny. Już wstępne analizy wykazały ich doskonałe właściwości kompleksotwórcze. Związki te okazały się selektywnymi receptorami kationów metali oraz innych molekuł, co może znaleźć zastosowanie, np. w mikrobiologii czy inżynierii kryształowej.

Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych

Tematyka mojej pracy naukowej, od czasu ukończenia studiów, związana była z chemią supramolekularną. Rezorcynoareny doskonale do tego się nadawały i pierwsze prace dotyczyły spektroskopowego badania chiralnych rezorcynoarenów z aminami i aminoalkoholami oraz zjawiska tzw. chiralnej dyskryminacji. Badałem także inne typy kompleksów supramolekularnych z udziałem rezorcynoarenów. Z silnymi akceptorami elektronów były to kompleksy typu CT, natomiast z fulerenami kompleksy typu gość - gospodarz. Moje zainteresowania naukowe dotyczyły także oddziaływań pochodnych rezorcynoarenów z kwasami organicznymi. Badania te obejmowały między innymi ustalenie składu kompleksu, siły oddziaływania oraz modelowania komputerowego metodami mechaniki kwantowej.

W okresie stażu podoktorskiego, który odbyłem na Uniwersytecie w Bielefeld pod opieką prof. Jochena Mattaya, rozpocząłem prace, które obejmowały otrzymywanie metoksyprogaloarenów oraz enancjomerycznie i diastereomerycznie czystych oksazoboranowych pochodnych rezorcynoarenów z L-proliną. Uczestniczyłem także w pracach

nad opracowaniem efektywnej metody otrzymywania nowych jodolaktonów i innych związków czynnych biologicznie.

Ostatnie moje prace dotyczą badań biochemicznych, więc syntezę nowych związków planuję pod kątem ich właściwości i wykorzystania zwłaszcza w mikrobiologii. Interesuję się także wykorzystaniem metod spektroskopowych w diagnostyce biomedycznej np. identyfikacją patogennych bakterii (*Escherichia Coli* przy pomocy spektroskopii FT-IR).

Zestawienie opracowań naukowych

Oryginalne prace twórcze opublikowane w czasopismach JRC	22
Publikacje spoza listy JRC	1
Rozdziały w monografii	1
Publikacje po doktoracie	19
Sumaryczny IF	40,5
Suma punktów MNiSW	521
Cytowania bez autocytowań	137
Indeks Hirscha	7
Patenty	2
Zgłoszenia patentowe	2
Komunikaty ustne na konferencjach	3
Komunikaty	29

Mariusz Urbaniak

Literatura

- [1] Timmerman, P.; Verboom, W.; Reinhoudt, D.N. "Resorcinarenes" *Tetrahedron*, **1996**, 52, 2663-2704.
- [2] Śliwa, W.; Zujewska, T.; Bachowska, B. "Resorcinarenes", *Polish J. Chem.*, **2003**, 77, 1079-1111.
- [3] Śliwa, W.; Kozłowski, C. *Calixarenes and Resorcinarenes: Synthesis, Properties and Applications*; Wiley-VCH, Verlag: Weinheim, 2009.
- [4] Jasat, A.; Sherman, J. C. "Carceplexes and hemicarceplexes", *Chem. Rev.*, **1999**, 99, 931-967.
- [5] Martin, T.; Obst, U.; Rebek, J. Jr., "Molecular assembly and encapsulation directed by hydrogen-bonding preferences and the filling of space", *Science*, **1998**, 281, 1842-1845.
- [6] Hof, F.; Nuckolls, C.; Rebek, J. Jr., "Diversity and selection in self-assembled tetrameric capsules", *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 4251-4252.
- [7] Tramontini, M. "Advances in the chemistry of Mannich Bases", *Synthesis* **1973**, 703-775.
- [8] Notz, W.; Tanaka, F.; Barbas, C. III, "Enamine-based organocatalysis with proline and diamines: the development of direct catalytic asymmetric aldol, Mannich, Michael, and Diels-Alder reactions" *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 580-591.
- [9] Matsushita, Y.; Matsui, T. "Functionalized calix[4]resorcinarenes bearing substituted aminomethyl groups were synthesized by the Mannich reaction of calix[4]resorcinarene in an alcoholic solution", *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 7433-7436.
- [10] El Gihani, M. T.; Heaney, H.; Slawin, A. M. Z. "Highly diastereoselective functionalisation of calix[4]resorcinarene derivatives and acid catalysed epimerisation reactions", *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 4905-4908.
- [11] Airola, K.; Böhmer, V.; Paulus, E. F.; Rissanen, K.; Schmidt, Ch.; Thondorf, I.; Vogt, W. "Selective derivatisation of resorcarenes: 1. The regioselective formation of tetra-benzoxazine derivatives", *Tetrahedron*, **1997**, 53, 10709-10724.
- [12] Iwanek, W.; Wolff, Ch.; Mattay, J. "Chiral calixarenes derived from resorcinol II. Functionalization by mannich reaction with α -aminoalcohols", *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 8969-8972.
- [13] Schmidt, Ch.; Straub, T.; Falabu, D.; Paulus, E. F.; Wegelius, E.; Kolehmainen, E.; Böhmer, V.; Rissanen, K.; Vogt, W. "Selective Derivatisation of Resorcarenes, Part 6. Mannich reactions with amino alcohols", *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3937-3944.
- [14] Konishi, H.; Yamaguchi, H.; Miyashiro, M.; Kobayashi, K.; Morikawa, O. "Functionalization at the extraannular positions of calix[4]resorcinarene using a Mannich-type thiomethylation", *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8547-8548.
- [15] Nummelin, S.; Falabu, D.; Shivanyuk, A.; Rissanen, K. "Alkoxy-, acyloxy-, and bromomethylation of resorcinarenes", *Org. Lett.* **2004**, 6, 2869-2872.
- [16] Page, P. C. B.; Heaney, H.; McGrath, M. J.; Sampler, E. P.; Wilkins, R. F. "Retro-Mannich reactions of 3-alkyl-3,4-dihydro-2H-1,3-benz[e]oxazines and the synthesis of axially chiral resorcinarenes", *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 2965-2970.
- [17] Gokel, G. W.; Murillo, O. in *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, Vol.1, Pergamon Press: New York, **1996**.
- [18] Gokel, G. W. in *Large Ring Molecules*; Semlyen, J. A., Ed.; John Wiley, New York, **1996**.
- [19] Casnati, A.; Ungaro, R. in *Calixarenes in Action*; Mandolini, L.; Ungaro, R. Ed.; Imperial College Press, London, **2000**.
- [20] Dodziuk, H. *Cyclodextrins and Their Complexes: Chemistry, Analytical Methods, Applications*. Weinheim, Germany, **2006**.
- [21] Baldini, L.; Casnati, A.; Sansone, F.; Ungaro, R. "Calixarene-based multivalent ligands", *Chem Soc Rev.* **2007**, 36, 2, 254-266.
- [22] Tsukanov, A. V.; Dubonosov, A. D.; Bren, V. A.; Minkin, V. I. "Organic chemosensors with crown-ether groups", *Chem. Heterocycl. Compd.* **2008**, 44, 899-923.
- [23] Gramage-Doria, R.; Armspach, D.; Matt, D. "Metallated cavitands (calixarenes, resorcinarenes, cyclodextrins) with internal coordination sites" *Coordin Chem Rev.* **2013**, 257, 3-4, 776-816.
- [24] Sisson, A. L.; Shah, M. R.; Bhosalea, S.; Matile, S. "Synthetic ion channels and pores (2004-2005)", *Chem. Soc. Rev.* **2006**, 35, 1269-1286.

-
- [25] Stoll, I.; Mix, A.; Rozhenko, A. B.; Neumann, B.; Stammler, H.-G.; Mattay, J. "Kemp's triacid attached to octa-O-methyl resorc[4]arenes: conformations in solution and comparative binding studies with various 2-amino pyridines", *Tetrahedron*, **2008**, 64, 3813-3825.
- [26] Luostarinen, M.; Shivanyuk, A.; Rissanen, K. "Partial aminomethylation of resorcarenes", *Organic Letters* **2001**, 3, 4141-4144.
- [27] Nugumanova, G. N.; Barsukova, T. A.; Bukharov, S. V.; Burirov, A. R.; Syakaev, V. V.; Mukmeneva, N. A. "Synthesis of 3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxyphenylsulfanylmethyl-Substituted Tetramethyl calix[4]resorcinares", *Russ. J. Org. Chem.* **2010**, 46, 1097-1098.
- [28] Ma, B.-Q.; Coppens, P. "A novel scoop-shaped conformation of C-methylcalix[4]resorcinares in a bilayer structure", *CrystEngComm*, **2005**, 7, 519-526.