

Autoreferat

1. Imię i nazwisko.

Jakub Marcin Grajewski

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe lub artystyczne – z podaniem podmiotu nadającego stopień, roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej.

Wykształcenie:

1991-1995 III Liceum Ogólnokształcące, Poznań, klasa matematyczno-fizyczna

1995–2000 Studia magisterskie – Wydział Chemii UAM

Tytuł pracy magisterskiej: *Synteza nukleozydów pirymidynowych deuterowanych w pozycji 5*. Promotor: prof. dr hab. Wiesław Antkowiak, (opiekun prof. UAM, dr hab. Jan Milecki).

1995–2000 Studia doktoranckie – Wydział Chemii UAM

Tytuł pracy doktorskiej: *Nowe zastosowanie spektroskopii dichroizmu kołowego w badaniach stereochemicznych*
Promotor: prof. dr hab. Jacek Gawroński.

3. Informacja o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych lub artystycznych.

2000-2005 Studia doktoranckie – Wydział Chemii UAM

2005- obecnie adiunkt – Wydział Chemii UAM, Zakład Stereochemii Organicznej

2007-2009 Stażysta podoktorski: WWU Münster Niemcy, grupa prof. Güntera Haufe

4. Omówienie osiągnięć, o których mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.). Omówienie to winno dotyczyć merytorycznego ujęcia przedmiotowych osiągnięć, jak i w sposób precyzyjny określać indywidualny wkład w ich powstanie, w przypadku, gdy dane osiągnięcie jest dziełem współautorskim, z uwzględnieniem możliwości wskazywania dorobku z okresu całej kariery zawodowej.

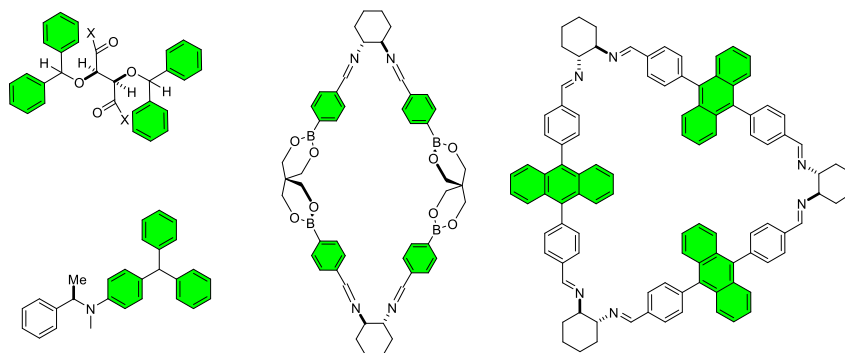
Konformacje chiralnych poliaromatycznych związków organicznych o zróżnicowanej zawadzie sterycznej.

1. WPROWADZENIE I CEL ROZPRAWY HABILITACYJNEJ

Podstawowym celem pracy habilitacyjnej jest określenie preferencji konformacyjnych chiralnych modelowych związków organicznych, zawierających chromofory aromatyczne i charakteryzujących się zróżnicowaną zawadą steryczną. Związki te, zarówno acykliczne jak i (makro)cykliczne różnią się szkieletem lub też strukturą pierścienia makrocyklicznego, jednak w każdym przypadku mają wiele pierścieni aromatycznych. Ze względu na obecność fragmentów π -elektronowych wpływających na właściwości spektroskopowe, konformacje tych związków mogły być dogodnie analizowane przy pomocy dichroizmu kołowego (CD).

Badania wchodzące w zakres niniejszej rozprawy habilitacyjnej wpisują się w nurt syntezy i badania właściwości związków chiralnych mających zastosowanie zarówno w chemii (sondy chromoforowe, nowe materiały, chemia supramolekularna) jak i medycynie (selektywny transport jonów, uwalnianie tlenu singletowego pod wpływem światła UV).

Przedstawiona rozprawa habilitacyjna obejmuje cykl 7 publikacji oryginalnych opisujących badania nad konformacjami chiralnych poliaromatycznych pochodnych o zróżnicowanej zawadzie sterycznej oraz dwie publikacje przeglądowe mające związek z omawianą tematyką. Badania te były prowadzone na różnych modelach (Rysunek 1), a oprócz elektronowego dichroizmu kołowego (ECD) wykorzystano techniki, takie jak: UV-VIS, techniki NMR, spektrometrię mas, analizę krystalograficzną, a także obliczenia teoretyczne metodami semiempirycznymi oraz DFT. Pomimo złożoności i różnorodności analizowanych związków, zastosowanie szerokiego wachlarza technik badawczych oraz zbieżność uzyskanych wyników, pozwala na precyzyjne określenie konformacji związków nie tylko w ujęciu statycznym, ale także dynamicznym, w zależności od temperatury, pH roztworu, oddziaływania z innymi cząsteczkami i zmiany położenia stanu równowagi termodynamicznej.



Rysunek 1. Ogólne struktury przykładowych związków modelowych opisywanych w pracy (X= estry i amidy o różnej zawadzie sterycznej).

Pierwszą grupą badanych związków były pochodne zawierające fragmenty tritylowe i benzhydrylowe, mogące działać jako receptory chiralności, w których chromofory aromatyczne są oddzielone od siebie jednym atomem węgla. Dobór modelowych cząsteczek uwzględniał ich zróżnicowane zatłoczenie steryczne oraz swobodę konformacyjną. Dla wybranych modeli brano również pod uwagę oddziaływania pomiędzy dwiema grupami receptorowymi znajdującymi się w bliskim sąsiedztwie.

Kolejną grupę związków stanowiły poliiminowe i poliaminowe makrocykle zawierające (*R,R*)-1,2-diaminocykloheksan. Analizowano czynniki wpływające na powstawanie pierścieni makrocyklicznych o określonych wielkościach, takie jak labilność konformacyjna łączników dialdehydowych oraz wpływ rozpuszczalnika, który mógł pełnić rolę templaty podczas makrocyklizacji. Dodatkowo określono wpływ modyfikacji już utworzonych makrocykli na ich strukturę i reaktywność, w porównaniu do związków acyklicznych.

2. POCHODNE ZAWIERAJĄCE W STRUKTURZE FRAGMENTY DIFENYLO- I TRIFENYLOMETANU [H1, H2, H3]

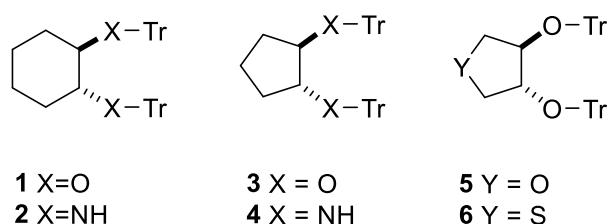
Grupy tritylowe (trifenylometrylowe, Tr) są szeroko stosowane jako grupy zabezpieczające w syntezie sfunkcjonalizowanych związków organicznych [1, 2]. W ostatnich latach podstawniki tritylowe znalazły zastosowanie również jako fragmenty urządzeń molekularnych [3, 4] jak i grupy raportujące chiralność sąsiadującego centrum stereogenicznego poprzez indukowany elektronowy dichroizm kołowy w chromoforze tritylowym [5, 6]. W otoczeniu achiralnym grupa tritylowa jest dynamicznie racemiczna i przyjmuje formalną symetrię C_3 . W przypadku gdy grupa tritylowa oddziałuje z chiralnym otoczeniem, zostaje zaburzona jej symetria i równowaga pomiędzy konformerami grupy tritylowej przesunięta jest w stronę jednego, lub częściej kilku, diastereoizomerów konformacyjnych. Tego typu zmiany można obserwować przy zastosowaniu spektroskopii dichroizmu kołowego, zatem metoda ta stanowi, wprawdzie pośrednią, ale dogodną metodę określania konfiguracji absolutnej macierzystego alkoholu lub aminy.

W ostatnich czasach można zaobserwować duże zainteresowanie syntezą i badaniami sztywnych konformacyjnie molekularnych pochodnych, które podlegają skorelowanemu ruchowi obrotowemu i mają postać przekładni stożkowej (takie jak, np.: pochodne tryptycenu) [7, 8]. Stąd istotne dla racjonalnego planowania tego typu urządzeń jest określenie sposobu oddziaływań pomiędzy dwiema grupami tritylowymi znajdującymi się w szkieletcie tej samej cząsteczki. Oddziaływania między grupami tritylowymi, w zależności od odległości między

nimi, mogą być na tyle silne, że umożliwiają przekazywanie informacji o strukturze jednej grupy na kolejną.

W Pracy **H1** omówiono oddziaływania wewnątrzcząsteczkowe grup tritylowych w pochodnych chiralnych cyklicznych 1,2-dioli oraz 1,2-diamin. Wyniki tych badań skonfrontowano z dostępnymi danymi z baz krystalograficznych dotyczącymi achiralnych pochodnych ditritylowych takich jak Tr-CH₂-Tr, Tr-O-Tr, Tr-S-Tr, Tr-O-O-Tr, Tr-S-S-Tr oraz zbadano preferencje konformacyjne tych związków z uwzględnieniem odległości pomiędzy atomami w grupach tritylowych i kątów pseudotorsyjnych pomiędzy pierścieniami aromatycznymi w grupie tritylowej. Odległość między dwiema grupami tritylowymi można określić jako odległość między dwoma atomami węgla o hybrydyzacji sp³ w tych grupach. Odległość ta znacznie zwiększa się wraz ze wzrostem liczby łączących te atomy heteroatomów oraz przy zastąpieniu tlenu siarką. Efekt zazębienia występuje w przypadku eteru ditritylowego (2,62 Å) i ditritylometanu (2,82 Å), a częściowo również ditritylosiarczku (3,29 Å). Nadtlenek ditritylowy ma strukturę, w której grupy tritylowe nie oddziałują bezpośrednio (3,65 Å), jednak ich helikalność w kryształach jest przeciwna. Zwiększenie odległości między grupami tritylowymi, jak w przypadku ditritylodisiarczku (4,50 Å), powoduje, że grupy te są oddzielone i nie obserwuje się ich wzajemnych oddziaływań.

Jako modele do badań wybrano czyste optycznie *trans*-1,2-dipodstawione pochodne cykloheksanu i cyklopentanu (Rysunek 2), co dało możliwość badania ich struktury metodami chiralooptycznymi.



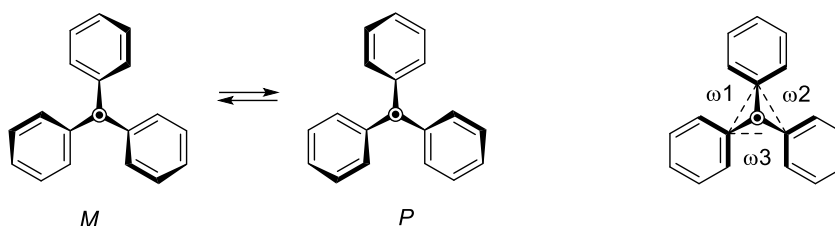
Rysunek 2. Modelowe ditritylowane diole i diaminy.

Oprócz zmian struktury chromoforu, czynnikami, które należało dodatkowo uwzględnić były zmiany konformacji pierścieni cyklopentanu i cykloheksanu. W odróżnieniu od większości związków zawierających jeden podstawnik objętościowy, w przypadku wicynalnego podstawienia cykloheksanu przez objętościowe grupy o dużej zawadzie sterycznej można zaobserwować tendencję do zmiany konformacji pierścienia (inwersji), powodującą że

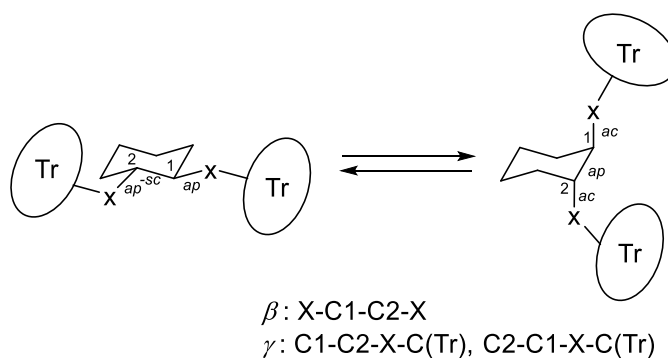
podstawniki ustawiają się w położeniach diaksjalnych lub powstaje mieszanina konformerów diaksjalnych i diekwatorialnych (Rysunek 3).

Sąsiadujące grupy tritylowe wpływają również na zmiany konformacji pierścieni pięcioczłonowych. W tym miejscu warto nadmienić, że określenia „ekwatorialny” i „aksjalny” są poprawnie używane jedynie dla pierścieni ulegających inwersji, jednak w tym opracowaniu, ze względu na ich popularność i intuicyjność, stosuje się je również dla pierścieni pięcioczłonowych, w których występuje pseudorotacja. Zamiana atomu węgla w pozycji 4 pierścienia cyklopentanu na heteroatom umożliwiła obserwację zmian konformacyjnych przy stosunkowo niewielkich różnicach odległości między grupami tritylowymi spowodowanymi różnymi długościami wiązań w pierścieniu pięcioczłonowym.

Dla określenia konformacji grup tritylowych w analizowanych związkach przyjęto stosowaną już uprzednio nomenklaturę, [5] gdzie trzy kąty pseudotorsyjne ω_1 , ω_2 , ω_3 , (Rysunek 3) opisują konformacje pierścieni fenylowych w grupie tritylowej a kąty β i γ opisują wzajemne ułożenie grup tritylowych w cząsteczkach (Rysunek 4).



Rysunek 3. Helikalność grupy tritylowej oraz oznaczenie kątów pseudotorsyjnych ω w grupie tritylowej.



Rysunek 4. Równowaga konformacyjna wstępująca dla pochodnych *trans*-1,2-dipodstawionego cykloheksanu oraz kąty opisujące wzajemne ułożenie dwóch grup tritylowych.

Słóczenie przestrzenne, występujące w analizowanych związkach, powodowało znaczące trudności syntetyczne. Dopiero reakcje prowadzone we wrzącej pirydynie z dodatkiem DMAP (4-dimetyloaminopirydyny) pozwoliły na otrzymanie związków 1-6 z wydajnościami rzędu 60-80 procent. Ponieważ grupa trytylowa tworzy bardzo stabilny kation, to niezależnie od zastosowanej metody jonizacji nie obserwowano sygnałów pochodzących od jonów molekularnych na widmach spektrometrii mas. Głównymi obserwowanymi sygnałami były piki odpowiadające masom cząsteczek pozbawionych jednej grupy trytylowej.

W strukturach znalezionych w kryształach związków **1** i **6**, grupy trytylowe przyjmują położenia diaksjalne ($\beta \approx 180^\circ$), natomiast dla związków **2-5** diekwatorialne ($\beta \approx -60^\circ$ do -90°). Kąty torsyjne γ przyjmowały wartości z zakresu 96° - 147° dla pochodnych **1** i **6**, w których grupy trytylowe przyjmowały położenia diaksjalne oraz 147° - 165° dla pozostałych.

Aby dokładniej scharakteryzować cechy strukturalne pochodnych ditrytylowych **1-6** w roztworze, zmierzono ich widma ECD i porównano je z widmami obliczonymi. Obliczenia te były prowadzone metodami TD-DFT dla uprzednio zoptymalizowanych konformerów. Z uwagi na dużą liczbę znajdujących się w cząsteczkach chromoforów obliczenie widm EDC i UV wymagało uwzględnienia 120 stanów wzbudzonych. Uzyskane wyniki pomiarów dla związków **1-6** przedstawiono w Tabeli 1.

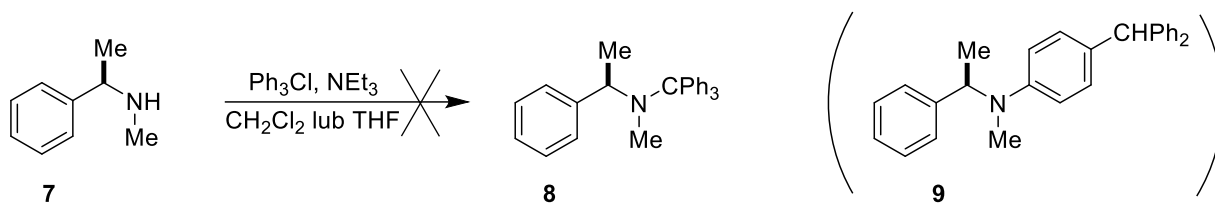
Tabela 1. Zestawione amplitudy efektów Cottona dla pochodnych ditrytylowych **1-6** w roztworze acetonitrylu lub cykloheksanu (wartości w tabeli oznaczone [a])

Związek	$\Delta\epsilon$ [nm]	$\Delta\epsilon$ [nm]	Amplituda
1	21 (216)	-96 (201)	117
	21 (215) ^[a]	-96 (201) ^[a]	117 ^[a]
2	53 (216)	-102 (196)	155
	52 (216) ^[a]	-62 (196) ^[a]	114 ^[a]
3	33 (214)	-49 (199)	82
4	40 (208)	-59 (194)	99
5	37 (213)	-51 (199)	88
6	17 (215)	-74 (200)	91
	17 (215) ^[a]	-74 (200) ^[a]	91 ^[a]

Istotną cechą eksperymentalnych i obliczonych widm CD dla **1-6** jest jednakowa sekwencja znaków Cottona. Efekty dodatnie występują przy około 215 nm a ujemne przy około 200 nm, mimo że struktury konformerów i ich populacje są różne. Wynik ten można wytłumaczyć jedynie zależnością widm CD głównie od chiralności centrów stereogenicznych, o konfiguracjach *R*, obecnych w badanych związkach. Zauważono dodatkowo, że ze względu na oddalenie od siebie dwóch grup tritylowych wielkość efektu Cottona na widmach CD jest około dwukrotnie większa niż dla odpowiednich pochodnych monopodstawionych, co wskazuje na ich nieznacznie wzajemne oddziaływania. Zmniejszenie amplitudy efektów Cottona w przypadkach, gdy dwie grupy tritylowe znajdują się w bliskim sąsiedztwie, można przypisać ich wzajemnemu oddziaływaniu oraz obecności par konformerów, w których jeden z kątów ω wynosi około 180° , a pozostałe dwa kąty ω mają zbliżone wartości bezwzględne, ale różnią się znakiem. Prowadzi to do znoszenia się wkładów tych konformerów w widmo dichroizmu kołowego, które jest liniową kombinacją wkładów wszystkich konformerów oraz ich populacji.

Tritylowa pochodna (*R*)-*N*-metylo- α -metylobenzyloaminy (**7**), opisana w publikacji **H2**, stanowi kolejny przykład zastosowania sondy chromoforowej opartej na grupie tritylowej. W tym przypadku określenie konformacji, a nawet struktury, badanej pochodnej tritylowej okazało się wyzwaniem. Mając doświadczenia w syntezie zatłoczonych sterycznie pochodnych ditrytylowych, opisanych w publikacji **H1**, zdecydowano się na syntezę *N*-tritylowych pochodnych chiralnych amin drugorzędowych. Według zakładanego modelu, w takich związkach miało również nastąpić przekazanie informacji stereochemicznej od centrum stereogenicznego analizowanej cząsteczki do grupy tritylowej. Zakładano, że w takim przypadku ulegałyby zmiana populacji konformerów *M* i *P* (Rysunek 4), co z kolei odzwierciedlałoby się na widmach dichroizmu kołowego. Duża zawada steryczna mogłaby dodatkowo usztywniać konformacje takiej pochodnej.

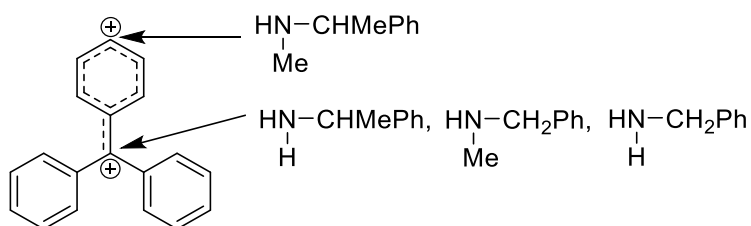
Synteza zakładanego związku modelowego **8** okazała się dużym wyzwaniem, ponieważ reakcja wprowadzenia grupy tritylowej nie przebiegała w standardowo stosowanych i opisanych w literaturze warunkach (Rysunek 5). Dopiero długotrwałe ogrzewanie substratów w THF lub pirydynie z nadmiarem trietyloaminy pozwoliło otrzymać czysty produkt z wydajnościami zaledwie 20%.



Rysunek 5. Zakładany produkt reakcji **8** – związek modelowy do analizy konformacyjnej chiralnych *N*-metylowych pochodnych *N*-tritylowych amin drugorzędowych, oraz związek **9** będący rzeczywistym produktem reakcji.

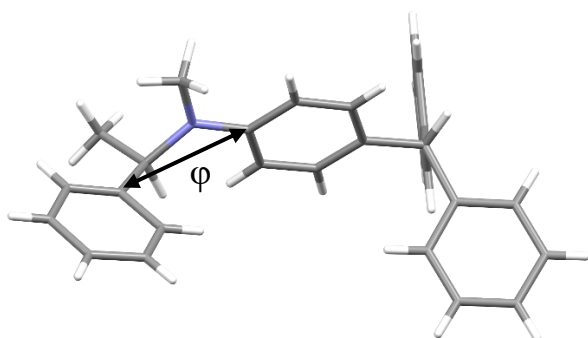
Dokładna analiza spektroskopowa domniemanego produktu **8**, nie potwierdziła postulowanej struktury. W obszarze aromatycznym widma ^1H NMR, gdzie grupa tritylowa w okolicach δ 7,2 ppm daje złożone, nakładające się sygnały multipletowe, zaobserwowano dwa dublety przy δ 6,97 i 6,75 ppm, ze stałą sprzężenia $J = 8,5$ Hz co odpowiada strukturze związku **9**.

Reakcja drugorzędowej aminy **7** przebiegała w wyniku ataku nukleofila azotowego w elektrofilowej pozycji *para* zjonizowanej grupy tritylowej, a nie na jej centralnym atomie węgla. Powstało więc pytanie czy taki mechanizm reakcji jest charakterystyczny dla wszystkich amin drugorzędowych. Wprowadzenie grupy tritylowej do mniej zatłoczonej sterycznie drugorzędowej aminy, *N*-metylobenzylaminy, przeprowadzone w temperaturze pokojowej z użyciem chlorku tritylu i trietyloaminy doprowadziło do powstania spodziewanej *N*-metylo-*N*-tritylobenzylaminy. Ten sam przebieg reakcji zaobserwowano w przypadku benzylaminy (Rysunek 6).



Rysunek 6. Reaktywność kationu tritylowego względem amin pierwszo- i drugorzędowych.

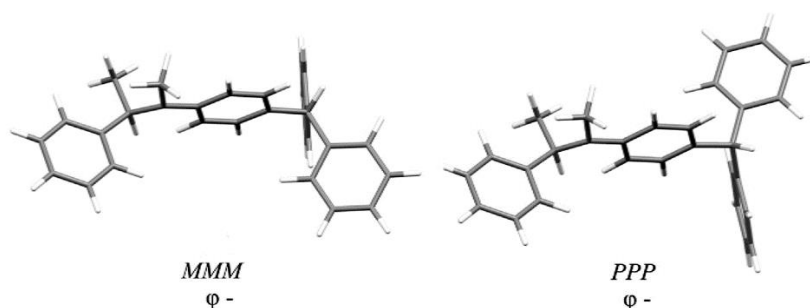
Analiza za pomocą promieni rentgenowskich struktury w kryształach otrzymanego produktu reakcji aminy **7** z chlorkiem tritylu, potwierdziła, że związek ten ma rzeczywiście strukturę **9**, przedstawioną na Rysunku 7:



Rysunek 7. Struktura aminy **9** w kryształach, z zaznaczonym kątem torsyjnym φ .

W fazie krystalicznej charakterystycznymi cechami strukturalnymi **9** są konfiguracja *R* centrum stereogenicznego oraz współpłaszczyznowość trzech wiązań N–Me, N–Tr i N–C* (atom azotu o hybrydyzacji sp^2). Labilność konformacyjna cząsteczki wynika ze zmian kąta torsyjnego φ (Rysunek 7) oraz rotacji grup fenylowych w grupie tritylowej. W strukturze obserwowanej w kryształach wartości ω wynoszą -38° , -50° i -55° (typ helikalności *MMM*, zgodnie z Rys. 4), podczas gdy kąt φ wynosi -61° .

Aby ustalić struktury konformerów **9** o najniższych energiach, przeprowadzono poszukiwania konformacyjne, za pomocą obliczeń teoretycznych na poziomie DFT, używając funkcjonału B3LYP i bazy 6-311++g(d,p), uwzględniając zmiany wartości kątów ω i φ . Spośród siedmiu obliczonych konformerów o względnych energiach w zakresie od 0 do 3 kcal mol^{-1} , w analizie uwzględniono jedynie pięć, z których każdy miał udział w mieszaninie przekraczający jeden procent. W tej grupie zidentyfikowano tylko dwa rodzaje helikalności grupy tritylowej. Konformacje grup tritylowych w tych konformerach wykazują symetrię zbliżoną do C_3 , zarówno dla konformerów typu *PPP*, jak i *MMM* (Rysunek 8), a wartości pseudotorsyjnych kątów $|\omega|$ są podobne, mieszcząc się w przedziale $50\text{--}58$ stopni (Tabela 2).



Rysunek 8. Obliczone konformery **9** o najniższych energiach, różniące się helikalnością grupy tritylowej.

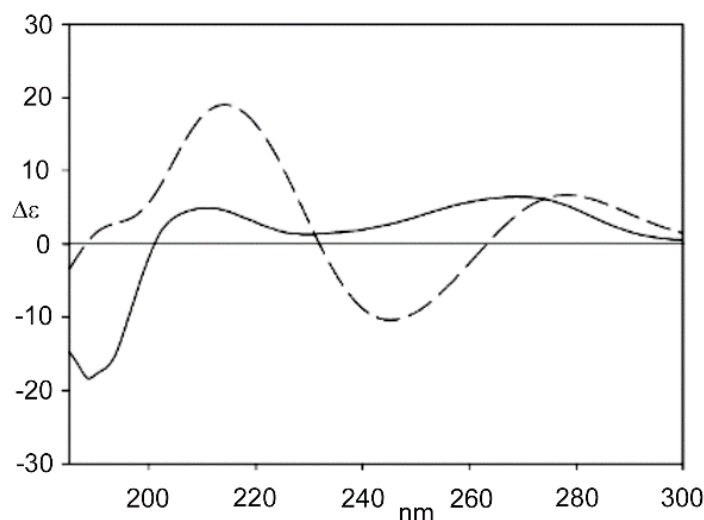
Tabela 2. Obliczone względne energie, populacje oraz kąty pseudotorsyjne ω i φ znalezione dla konformerów **9.1–9.5**.

Konformer	ΔG [kcal mol ⁻¹]	Populacja [%]	ω [°]	φ [°]
9.1	0,00	55,5	-50, -53, -55	-72
9.2	0,29	33,7	54, 54, 54	-73
9.3	1,50	4,2	51, 54, 56	-17
9.4	1,76	2,7	-52, -52, -54	-18
9.5	1,78	2,6	53, 54, 55	35

Statystycznie, konformerów zawierających grupy tritylowe o helikalności *P* jest mniej (41%) w porównaniu do ich odpowiedników *M* (58%). Centrum stereogeniczne cząsteczki jest oddzielone od centralnego atomu węgla grupy tritylowej sześcioma wiązaniami i w związku z tym ma niewielkie działanie stereoróżnicujące. Różnice między konformerami **9**, związane z wartością kąta φ , są bardziej istotne. Wartości bezwzględne φ mieszczą się w przedziale od 17° do 73°, a konformery o $\varphi < 0$ dominują (96%) nad konformerami o $\varphi > 0$ (3%). Wartości ujemne φ w konformerach **9.1** i **9.4** są związane z ujemnymi wartościami kątów ω . Te konformery (o całkowitym udziale 58%) dominują nad diastereoizomerami o dodatnich wartościach zarówno kątów ω , jak i φ (3%).

Przeprowadzone obliczenia doskonale korelują się z danymi eksperymentalnymi. Struktura konformeru znalezionego w fazie krystalicznej jest identyczna ze strukturą konformeru **9.1**, o najniższej wartości entalpii swobodnej.

Obliczono widma ECD dla wszystkich pięciu analizowanych konformerów, a w sumarycznym widmie CD uwzględniono ich procentowy udział, uwzględniając względne energie obliczonych konformerów. Ze względu na zbliżone energie obliczonych konformerów należy uwzględnić, że ich rzeczywisty udział procentowy w mieszaninie może różnić się od obliczonego, co wpłynie na sumaryczne widmo CD. Z tego powodu uzyskanie wysokiej zbieżności widma obliczonego z eksperymentalnym jest trudne (Rysunek 9).



Rysunek 9. Widma dichroizmu kołowego **9** zmierzone w acetonitrylu (linia ciągła) oraz obliczone (linia przerywana).

Zgodność widma CD **9**, obliczonego na podstawie widm poszczególnych konformerów i zmierzonego w acetonitrylu, potwierdza poprawność przyjętego modelu. Tak więc wykazano, że w tritylowych pochodnych drugorzędowych amin o dużej zawadzie sterycznej takich jak *N*-metylo- α -metylobenzylamina, atom azotu może być związany z grupą tritylową w jej pozycji *para*, a nie w pozycji centralnej. Taka reaktywność chlorku tritylu z aminami alifatycznymi nie była do tej pory opisana w literaturze. Z uwagi na rozciągniętą strukturę i oddalenie od centrum stereogenicznego, konformery grupy tritylowej występują w parach będących swoimi odbiciami lustrzanymi, w bardzo zbliżonych ilościach. Analiza widma CD tego związku musi odnosić się też do wartości kąta ω by wyjaśnić obserwowane silne efekty Cottona.

Na podstawie doświadczeń w syntezie i określaniu struktury związków tritylowych oraz ditritylowych pojawiło się pytanie, czy grupa difenylometylowa (benzhydrylowa) może pełnić funkcję receptora chiralności, podobnie jak grupa tritylowa. W odróżnieniu od grupy tritylowej, grupa benzhydrylowa jest mniej objętościowa i tworzy mniej stabilny kation, co może zwiększyć trwałość chemiczną jej pochodnych. Mniejsza zawada steryczna może prowadzić jednak do mniejszej różnicy w energiach konformerów o przeciwnych ułożeniach grup fenylowych w grupie benzhydrylowej. W takim przypadku będzie się to manifestować się ich niemal równym udziałem w mieszaninie konformerów, co z kolei nie będzie pozwalało na zastosowanie grup benzhydrylowych jako sond chromoforowych w spektroskopii CD.

Jako związki modelowe wybrano w tym przypadku pochodne naturalnie występującego kwasu (*R,R*)-winowego (**10**), które dzięki obecności fragmentu 1,2-diolu, mogą zostać

zmodyfikowane grupami benzhydrylowymi.

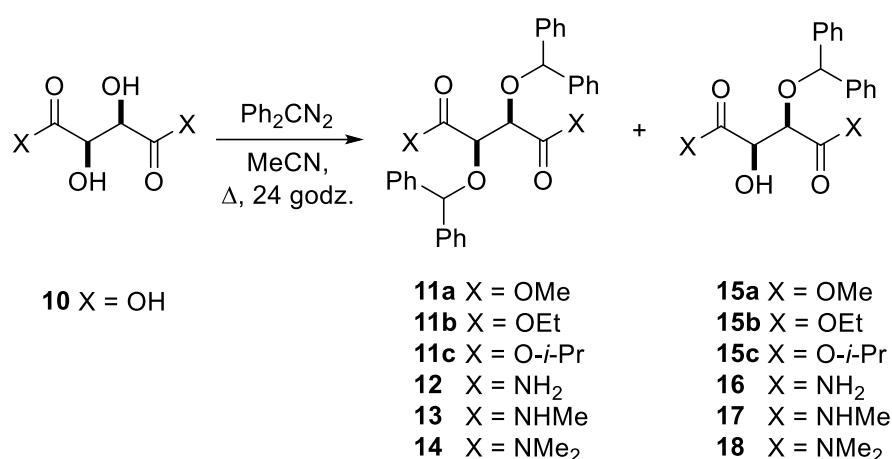
Struktura naturalnie występującego enancjomeru kwasu winowego była już przedmiotem wielu badań w przeszłości. Badania konformacyjne obejmowały jego polarne pochodne, dialkylowe i diarylowe estry kwasu winowego, jego nitryle, oraz sole [9-12]. W badaniach tych wykorzystywano spektroskopię NMR i metody chiralooptyczne, uzupełnione o obliczenia teoretyczne oraz krystalografię rentgenowską.

Większość pochodnych kwasu winowego, znana z literatury, wykazuje w kryształach wyraźne preferencje konformacyjne. Z reguły czteroatomowy łańcuch węglowy przyjmuje konformację rozciągniętą (*trans*, *T*). Grupy funkcyjne na końcach łańcucha węglowego są umieszczone, w przybliżeniu, w jednej płaszczyźnie z wiązaniem C*-O, co jest powodem, że fragmenty α -hydroksykarbonylowe są płaskie. Wśród rzadko występujących konformerów o skręconym łańcuchu węglowym znajdują się formy *gauche* G^+ i G^- . Konformery G^+ pojawiają się w pochodnych, w których atomy wodoru przy centrach stereogenicznych są zastąpione grupami alkilowymi lub aryłowymi, bądź w pochodnych, w których grupy karboksylowe są zastąpione grupami nitrylowymi lub w estrach z objętościowymi podstawnikami. Trzeciorzędowe amidy kwasu winowego preferują konformację G^- lub rzadziej G^+ . Warto mieć na uwadze, że konformacje w kryształach są często wymuszane przez koordynację z jonami metali lub wynikają z układu wewnątrzcząsteczkowych lub międzycząsteczkowych wiązań wodorowych.[13]

Mimo że dane rentgenostrukturalne dostarczają bardzo cennych informacji, struktura związku w ciele stałym nie zawsze odpowiada strukturze w roztworze. Z drugiej strony, analiza spektroskopowa polarnych pochodnych kwasu winowego jest często utrudniona ich niską rozpuszczalnością w niepolarnych rozpuszczalnikach organicznych, co z kolei ogranicza spektrum możliwych do zastosowania rozpuszczalników. W celu zwiększenia rozpuszczalności w rozpuszczalnikach niepolarnych często stosuje się podstawienie grup hydroksylowych w pochodnych kwasu winowego podstawnikami zwiększającymi lipofilowość. Ponadto, pochodne kwasu winowego podstawione na grupach hydroksylowych są często stosowane przy rozdziale chiralnych ale racemicznych amin, również na skalę przemysłową [14].

Etery benzhydrylowe można otrzymać, używając jako czynników alkilujących halogenków benzhydrylowych (najczęściej bromku lub chlorku) lub difenyldiazometanu. Ten ostatni wydajnie otrzymywany jest z hydrazonu benzofenonu i jest on używany w reakcjach benzhydrylowania alkoholi, które nie reagują w standardowych warunkach z halogenkami benzhydrylowymi lub alkoholami. W pracy **H3** omówiono właściwości chiralooptyczne eterów benzhydrylowych i dibenzhydrylowych **11-18** (Rysunek 10) kwasu winowego. Pochodne

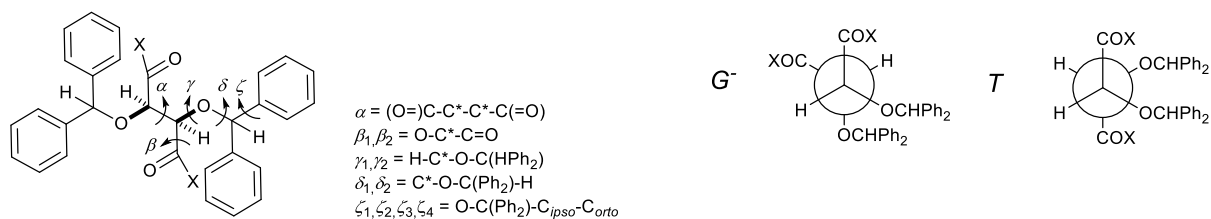
benzhydrylowe stanowią alternatywę dla pochodnych tritylowych, zwłaszcza w tych przypadkach, w których wprowadzenie tritylu do szkieletu cząsteczki nie jest możliwe. Połączenie polarnego kwasu winowego lub jego pochodnych z niepolarnym chromoforem benzhydrylowym może być jedyną możliwością uzyskania informacji strukturalnych dla substancji trudnych do rozpuszczenia w niepolarnych rozpuszczalnikach.



Rysunek 10. Badane mono- i dibenzhydrylowe pochodne kwasu (*R,R*)-winowego.

Syntezy benzhydrylowych pochodnych **10** zaplanowano w taki sposób, aby uniknąć silnie kwaśnych warunków, które mogą powodować hydrolizę eterów w wyniku utworzenia kationu benzhydrylowego. Difenyldiazometan stosowano w dwukrotnym nadmiarze molowym, gdyż taki stosunek określono jako optymalny do syntezy produktów dibenzhydrylowanych. W reakcji bezpośredniego benzhydrylowania difenyldiazometanem, oprócz oczekiwanych pochodnych dipodstawionych, jako produkty uboczne otrzymywane były monopodstawione pochodne kwasu winowego.

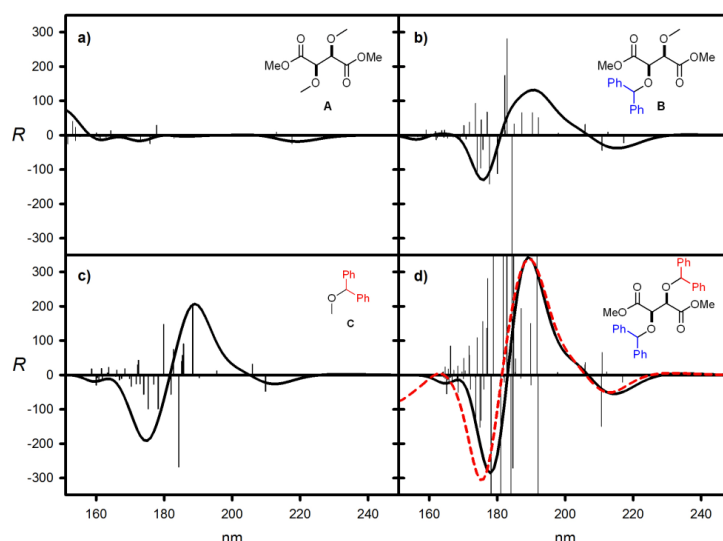
Związki **11-18** badano w roztworze i w stanie stałym. Struktury w roztworze określono za pomocą komplementarnych pomiarów NMR i elektronowego dichroizmu kołowego (ECD), wspartych obliczeniami DFT. Konformacje związków **11-18** określono poprzez analizę stałych sprzężenia $^2J_{\text{H,C}}$ i $^3J_{\text{H,H}}$ w widmach NMR. Przy opisywaniu konformacji pochodnych benzhydrylowych kwasu winowego uwzględniono zarówno szkielet kwasu winowego, jak i kąty torsyjne opisujące konformacje podstawników benzhydrylowych (Rysunek 11).



Rysunek 11. Kąty torsyjne definiujące konformacje benzhydrylowych pochodnych kwasu winowego.

W przypadku dibenzhydrylowych pochodnych estrów kwasu winowego zaobserwowano większą stałą sprzężenia (rzędu 4 Hz) niż dla samych estrów (poniżej 2 Hz), co wskazuje na zwiększony udział konformerów G w roztworze. Związane jest to, m.in. z brakiem możliwości utworzenia wiązania wodorowego pomiędzy grupami hydroksylowymi, co stabilizuje konformację T . Pierwszo i drugorzędowe amidy kwasu winowego również przyjmują konformację T , natomiast wysoka stała sprzężenia $^2J_{\text{H,C}}$ zmierzona dla amidu trzeciorzędowego (7,3 Hz) wskazuje że przyjmuje on głównie konformację G .

Wyniki pomiarów NMR i CD otrzymanych dla roztworów odpowiednio w CDCl_3 i MeCN, zestawiono z wynikami otrzymanymi dla struktur w kryształach i obliczeniami teoretycznymi. Dodatkowo dla dokładnego określenia wpływu grup benzhydrylowych na widmo CD dla dibenzhydrylowanego estru metylowego kwasu winowego obliczono widma CD wszystkich izolowanych chromoforów znajdujących się w cząsteczce (Rysunek 12 a-c) dla konformacji o najniższej energii oraz dla całej cząsteczki (Rysunek 12 d).



Rysunek 12. Obliczone, nieskorygowane widma CD dla istotnych strukturalnie fragmentów cząsteczki **11a** (a-c) i dla konformeru o najniższej energii całej cząsteczki (linia ciągła) i sumy widm fragmentów (B+C)-A (czerwona linia przerywana) (d).

Wyniki obliczeń wskazały na zasadniczy wpływ chromoforów benzhydrylowych na widmo CD, dodatkowo wykazano, że udział jednej grupy benzhydrylowej w ekscytonowym efekcie Cottona, z maksimami przy 188 i 198 nm, stanowi około połowę zmierzonego widma, co wskazuje na niewielkie oddziaływania pomiędzy dwoma grupami benzhydrylowymi.

Łącząc wszystkie uzyskane wyniki z danymi dostępnymi w literaturze wykazano, że zaobserwowane wcześniej preferencje konformacyjne estrów i amidów kwasu (*R,R*)-winowego widoczne są także w kryształach badanych pochodnych benzhydrylowych. Rozciągnięta konformacja łańcucha węglowego jest stabilizowana przez dipolarne oddziaływania CH–CO, podczas gdy konformacja wokół wiązań C(sp²)-C* jest stabilizowana przez wewnątrzcząsteczkowe wiązania wodorowe O-H···O i/lub N-H···O.

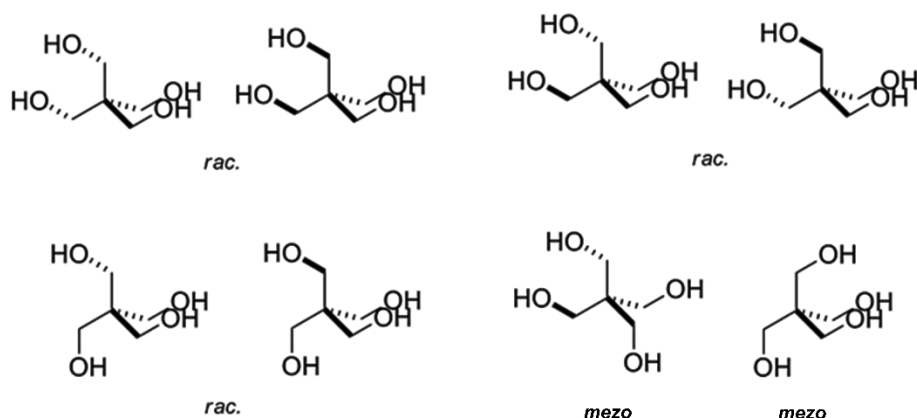
Zarówno wyniki pomiarów ECD mono- i dibenzhydrylowanych pochodnych jak i obliczenia sugerują, że dla badanej grupy związków aktywność optyczna wynika z indukowanej aktywności optycznej w poszczególnych chromoforach difenylometylowych, a nie z oddziaływań pomiędzy dwoma chromoforami. Jest to sytuacja podobna, do tej jaka miała miejsce w przypadku ditrytylowych pochodnych, omawianych w publikacji **H1**.

3. CHIRALNE POLIAROMATYCZNE POCHODNE MAKROCYKLICZNE [**H4**, **H5**, **H6**, **H7**]

Oprócz funkcji sond chromoforowych, pochodne poliaromatyczne mogą pełnić rolę łączników w związkach makrocyklicznych, zwiększających tym samym wielkość pierścienia i wpływając na właściwości hydrofobowej luki-lub pełnić rolę gospodarza w oddziaływaniach supramolekularnych. W związkach makrocyklicznych mniejsze pierścienie wbudowane w ich strukturę mogą być ze sobą połączone bezpośrednio lub za pomocą łączników o różnym stopniu swobody konformacyjnej i zawady sterycznej. Stopień labilności konformacyjnej tych połączeń wpływa zarówno na możliwość powstania związku makrocyklicznego, jak i na jego strukturę. Takim przykładem mogą być makrocykle **19** i **20** zawierające w strukturze pierścienia makrocyklicznego ugrupowania *spiro*. [**H4**] Analiza struktur tych związków wykazała, że chiralność cząsteczek organicznych, w których czwartorzędowy atom węgla jest podstawiony czterema konstytucyjnie identycznymi grupami, może być osiągnięta poprzez różnicowanie konformacyjne tych grup. Chiralność takich związków jak pentaerytrytol (pentaerytryt, **21**) i jego proste pochodne z oczywistych powodów nie jest omawiana, ponieważ cząsteczki te istnieją jako mieszanina konformerów achiralnych i chiralnych, te ostatnie z kolei

w postaci „racematów”.

Istnieje osiem unikalnych permutacji konformacyjnych struktury **21**, w tym sześć z nich tworzy trzy pary enancjomerów a dwie formy *mezo*. (Rysunek 13).

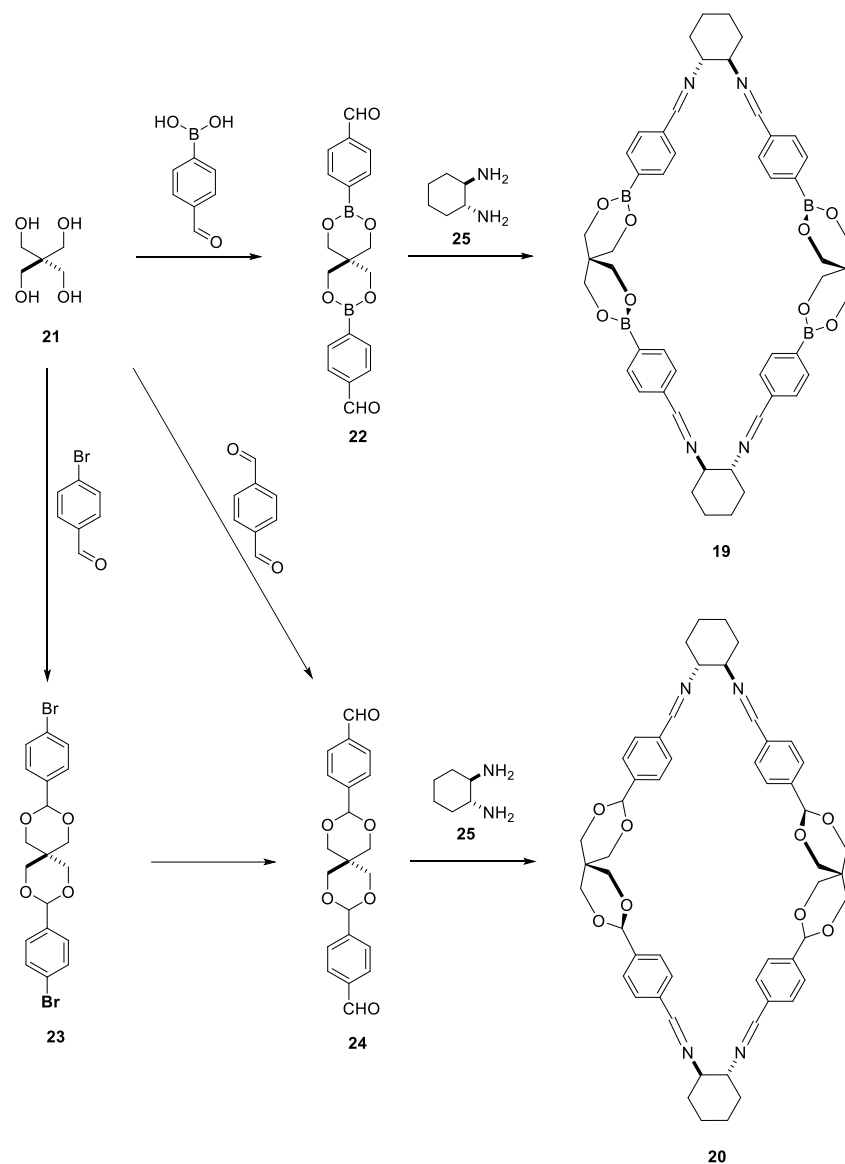


Rysunek 13. Konformery pentaerytrytu (**21**).

Chiralne rozróżnienie konformerów **21** można osiągnąć poprzez redukcję liczby dostępnych konformerów oraz przekształcenie enancjomerów w diastereoizomery. Można tego dokonać poprzez utworzenie pierścieni pięcio- lub sześcioczłonowych i wprowadzenie do cząsteczki centrum chiralności. Wprowadzenie cząsteczki pentaerytrytu do szkieletu chiralnego związku makrocyklicznego może nastąpić poprzez utworzenie odpowiednich acetalu lub estrów boronowych (Rysunek 14).

Makrocykliczne iminy, oprócz swojego znaczenia jako związki modelowe, znajdują zastosowanie w chemii koordynacyjnej [15, 16] oraz katalizie enancjoselektywnej.[17, 18] Estry boronowe w związkach makrocyklicznych odgrywają ważną rolę w budowie struktur supramolekularnych mających szerokie zastosowania takie jak molekularne przełączniki i receptory.[19, 20]

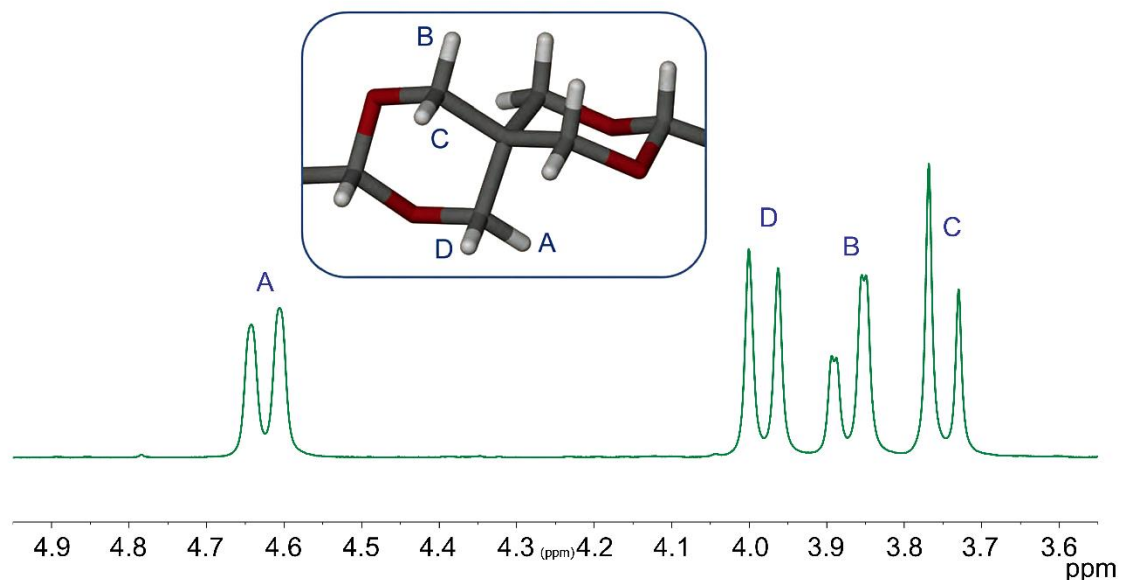
Do tej pory nie istniał żaden udokumentowany związek czysty optycznie zawierający ugrupowanie spirodiacetalowe. Za pomocą chromatografii HPLC wykazano częściowe rozdzielanie sygnałów pochodzących od enancjomerów diacetalu pentaerytrytu kilku podstawionych benzaldehydów.[21, 22] Z uwagi na wysoką labilność konformacyjną nie był możliwy rozdział analogicznych estrów boronowych pentaerytrytu.



Rysunek 14. Schemat syntezy makrocykli **19** i **20** i ich acyklicznych prekursorów **22** i **24**.

W reakcjach makrocyklizacji ze stosunkiem stechiometrycznym dialdehydów do diaminy wynoszącym 1:1, makrocykl **19** powstaje niemal ilościowo a makrocykl **20** powstaje z wydajnościami około 50%. Aby otrzymać makrocykl **20** z wydajnościami ilościowymi (względem substratu aminowego) konieczne było użycie dwukrotnego nadmiaru dialdehydu. Struktura otrzymanego makrocykla **19** została potwierdzona przy pomocy pomiarów spektroskopowych. Dwa sygnały przy 3,98 i 4,18 ppm pochodzące od diastereotopowych protonów CH_2O są sprzężone i powiązane geminalną stałą sprzężenia ($J = 11,4$ Hz). Na widmie 1H NMR acyklicznej pochodnej **22** analogiczne sygnały były singletem, nawet podczas pomiarów w obniżonej temperaturze, co świadczyło o równocześnieści chemicznej, która mogła być spowodowana labilnością konformacyjną tego związku. Sytuację analogiczną do widma

związku **19** zaobserwowano na widmie związku **20**. Dodatkowo zauważono, że jeden z ekwatorialnych protonów znajdujący się wewnątrz pierścienia makrocyklicznego był przesunięty w stronę niższego pola (do 4,65 ppm) ze względu na oddziaływanie z znajdującym się w pobliżu atomem tlenu (Rysunek 15).

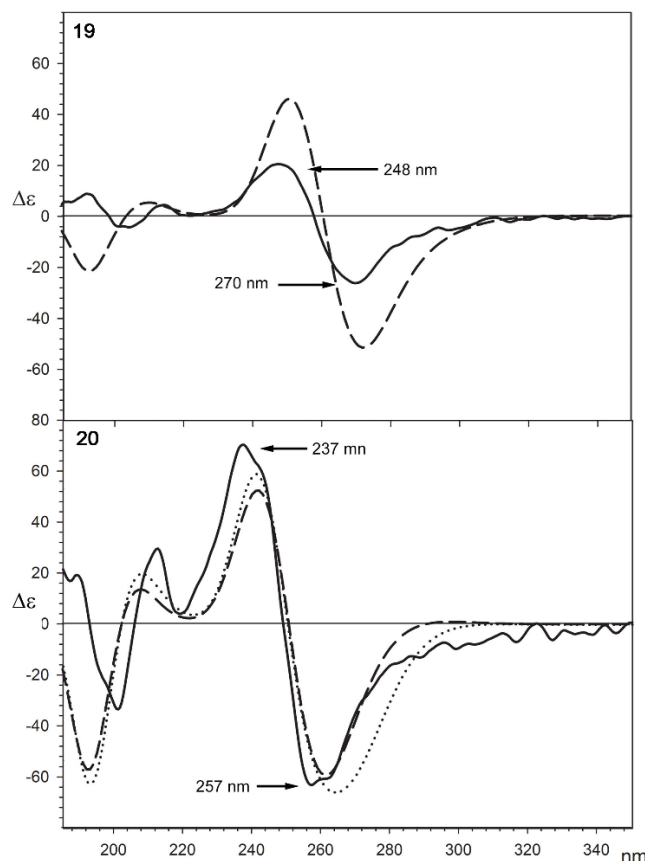


Rysunek 15. Fragment widma ^1H NMR makrocykla **20**, zmierzonego w CDCl_3 , z przypisanymi protonami fragmentów *spiro* diacetalowych.

Widma dichroizmu kołowego makrocykli **19** i **20** dostarczają dowodów na położenie diekwatorialne wiązań C=N przy pierścieniach cykloheksylowych. ($\Delta\epsilon$ $-26,2$ przy 270 nm, $+20,5$ przy 248 nm dla związku **19** i $\Delta\epsilon$ $-63,2$ przy 257 nm, $+70,3$ przy 237 nm dla **20**). Jest to ogólnie zgodne z danymi CD innych makrocyklicznych poliimin na bazie diaminocykloheksanu, które wykazują podobne efekty Cottona. Ponieważ wyniki pomiarów CD nie dostarczyły rozstrzygających informacji o konfiguracji atomów *spiro* w pierścieniach makrocyklicznych, struktury otrzymanych związków zostały obliczone metodami DFT, a dla ich najtrwalszych konformerów obliczono widma CD.

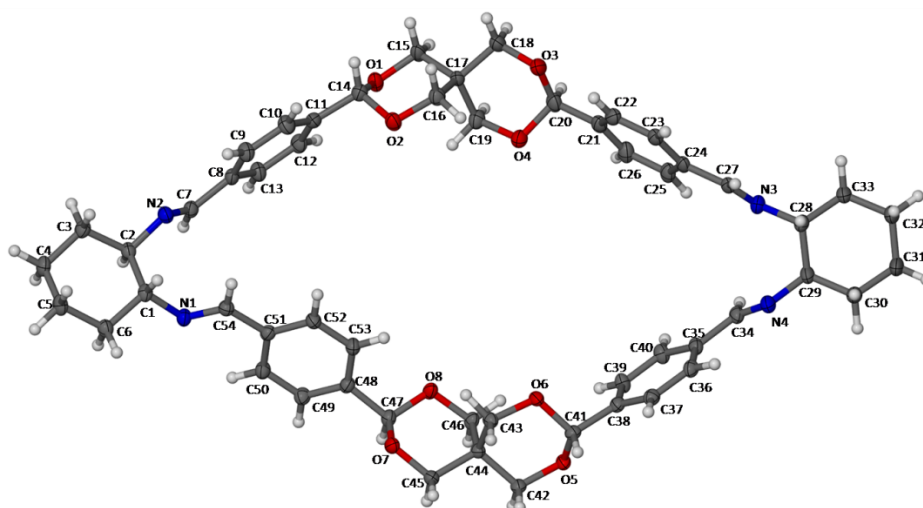
Porównanie eksperymentalnych i obliczonych widm CD, przedstawione na Rysunku 16, wskazuje na ich wysoką zgodność. Dla związku **20** obliczono także strukturę z ugrupowaniami *spiro* o przeciwnej konfiguracji. Wyniki obliczeń wskazują, że łączniki *spiro* diacetalowe oddzielają chromofory na odległość, która osłabia ich wzajemne oddziaływania, co prowadzi do jedynie niewielkich zmian widocznych w obliczonym widmie CD. Obliczone struktury dla

związku o konfiguracji *P* (definicja poniżej) mają wysoką energię, związaną z odkształceniami kątów torsyjnych w pierścieniu makrocyklicznym od optymalnych wartości. Przy zachowaniu typowych wartości kątów torsyjnych związanych z konformacją grup iminowych otrzymywano helisę zamiast pierścienia makrocyklicznego. Obliczone widmo CD tego diastereoizomeru przedstawione jest również na Rysunku 16.



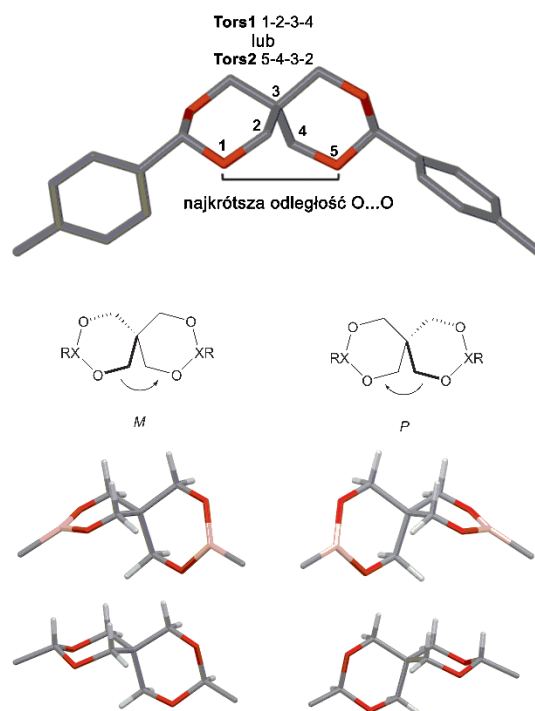
Rysunek 16. Widma CD makrocykli **19** i **20** zarejestrowane w roztworze acetonitrylu (linie ciągłe), obliczone (linie przerywane) oraz obliczone dla nieobserwowanego diastereoizomeru **20** z konfiguracją *P* na atomie *spiro* (linia kropkowana).

Struktura związku **20** została dodatkowo określona za pomocą rentgenografii strukturalnej (Rysunek 17). W strukturze znalezionej w kryształach, deformacji ulega jeden z boków makrocykla, co spowodowane jest oddziaływaniem z drugą cząsteczką makrocykla obecną w sieci krystalicznej.



Rysunek 17. Struktura makrocykla **20** w kryształach.

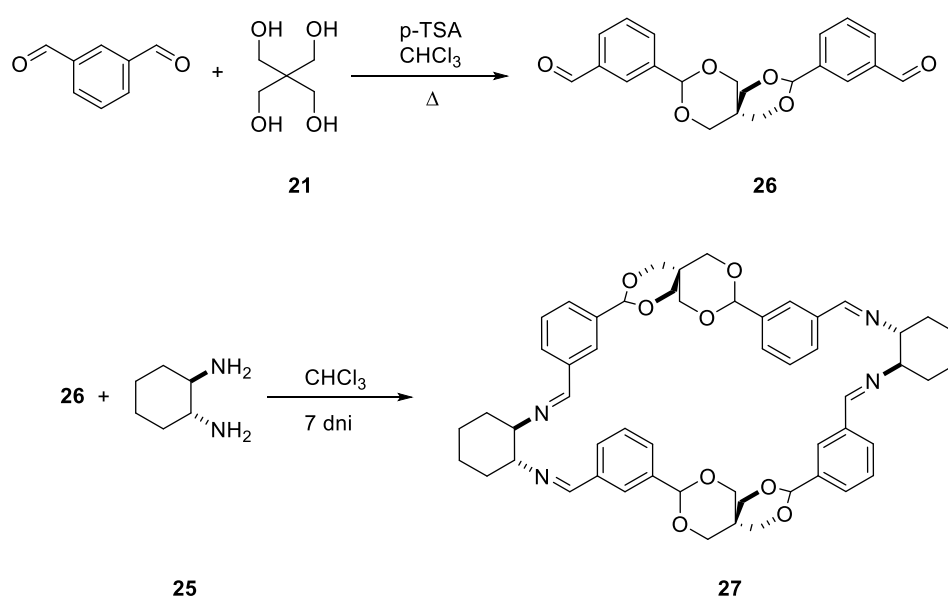
Wobec braku doniesień literaturowych dotyczących przypisania konfiguracji absolutnej dla związków tego typu zaproponowano konwencję, która w sposób jednoznaczny pozwoli na oznaczenie konfiguracji atomu węgla *spiro*, wg której za wyznacznik przyjmuje się wzajemne położenie najbliższych atomów tlenu pochodzących od pentaetytrytu, a następnie wyznacza się znak kąta torsyjnego atomów 1-2-3-4 lub 5-4-3-2 (odpowiednio Tors1 lub Tors2) (Rysunek 18).



Rysunek 18. Definicja helikalności atomu węgla *spiro* w dwóch skondensowanych pierścieniach sześcioczłonowych o konformacjach sofa-sofa i krzesło-krzesło.

Na podstawie otrzymanych wartości kąta Tors1 lub Tors2 można przypisać konfigurację *M* lub *P* określającą helikalność analizowanego związku. Oznaczenie helikalności w ten sposób pozwala na jej przypisanie dla układów *spiro* z pierścieniami zarówno w konformacjach sofa-sofa, jak i krzesło-krzesło. Mimo, że związki **19** i **20** są strukturalnie blisko powiązane pod względem wielkości i kształtu pierścienia makrocyklicznego, to włączenie atomów boru do łącznika 2,4,6,8-tetraoksaspiro[5,5]undekanowego wpływa zarówno na sztywność, jak i konformację sześcioczłonowego pierścienia *spiro*. Obydwa makrocykle wykazują tylko jeden typ helikalności spirobicyklicznej części cząsteczki, ale z różnych powodów. W przypadku makrocykla **19** do powstania tylko jednego głównego produktu doprowadziła zmiana konformacji, natomiast w przypadku **20** zaobserwowano produkt dyskryminacji chiralnej i jako produkt uboczny otrzymano mieszaninę acyklicznych poliimin. Warto dodać, że po raz pierwszy otrzymano wbudowany w strukturę makrocykla diacetal pentaerytrytu o określonej stereochemii co, po dalszej optymalizacji, może być sposobem na pozyskiwanie czystych optycznie enancjomerów związków tego typu.

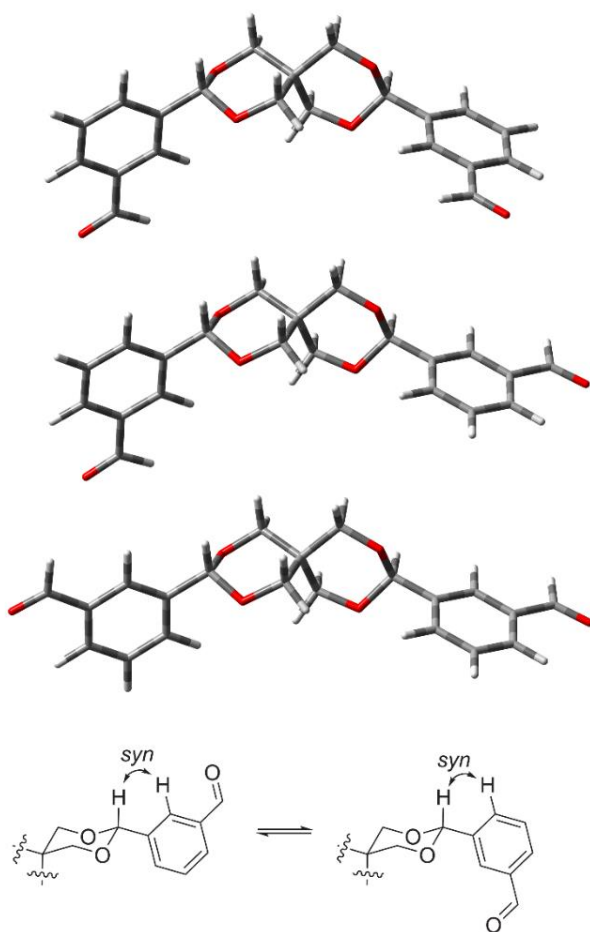
Biorąc pod uwagę powyższe wyniki i inne doniesienia o reakcjach makrocyklizacji **25** z chiralnymi dialdehydami [23] podjęto próbę syntezy analogicznego związku makrocyklicznego z aldehydem nieliniowym (**H6**). Odpowiedni aldehyd **26** otrzymano poprzez utworzenie acetalu **26** z pentaerytrytu i dużego nadmiaru aldehydu izoftalowego, a następnie **26** poddano kondensacji z (*R,R*)-DACHem (**25**) w celu otrzymania docelowego związku makrocyklicznego **27** (Rysunek 19).



Rysunek 19. Synteza makrocykla **27**.

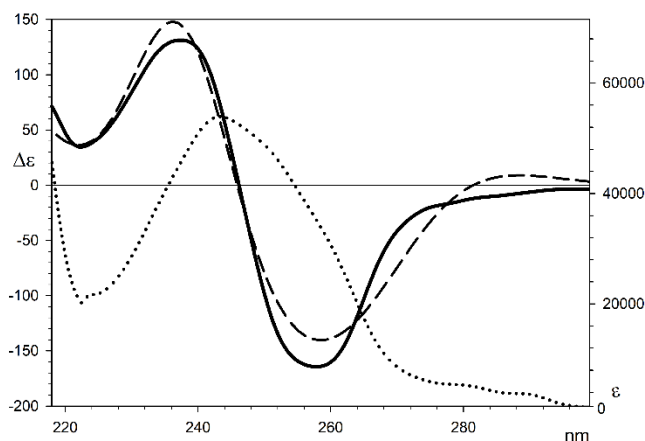
Tak jak w przypadku izomerycznego makrocykla **20**, produkt **27** otrzymano z wydajnościami poniżej 50%, ze względu na diastereoselektywność reakcji makrocyklizacji. Sztywny układ bicyklicznego acetalu również w tym przypadku wykazywał charakterystyczny układ sygnałów na widmie ^1H NMR, z sygnałem protonu A (Rysunek 15) przesuniętym w stronę niższego pola ze względu na oddziaływania z sąsiadującym atomem tlenu.

Dodatkowo, analizie konformacyjnej poddano dialdehyd **26**, ponieważ w odróżnieniu od dialdehydu **24** ma on w strukturze nieliniowo ułożone grupy formylowe mogące przybierać różne wzajemne konformacje, zależnie od wzajemnego ułożenia pierścieni aromatycznych. Może to prowadzić do powstawania różnych produktów reakcji kondensacji (produkty oligomeryczne lub makrocykle o większych pierścieniach). Wyniki modelowania molekularnego konformerów **26** wskazywały, że różnią się one nieznacznie energią i mogą występować w mieszaninie równowagowej (Rysunek 20).



Rysunek 20. Obliczone konformery dialdehydu **26** oraz preferowane ułożenia pierścieni aromatycznych względem acetalu.

Konformery dialdehydu **26** pozostają w równowadze, ale tylko *P* reaguje z aminą **25** tworząc makrocykl typu [2+2], co zostało potwierdzone badaniami spektroskopowymi. W celu poznania dokładnej konformacji makrocykla **27** obliczono jego strukturę oraz jego widmo CD, które następnie porównano z widmem eksperymentalnym, obserwując wysoką zgodność wyników (Rysunek 21).



Rysunek 21. Widma CD **27** (zmierzone w DCM – linia ciągła) oraz obliczone (linia przerywana) wraz z jego widmem UV (linia kropkowana).

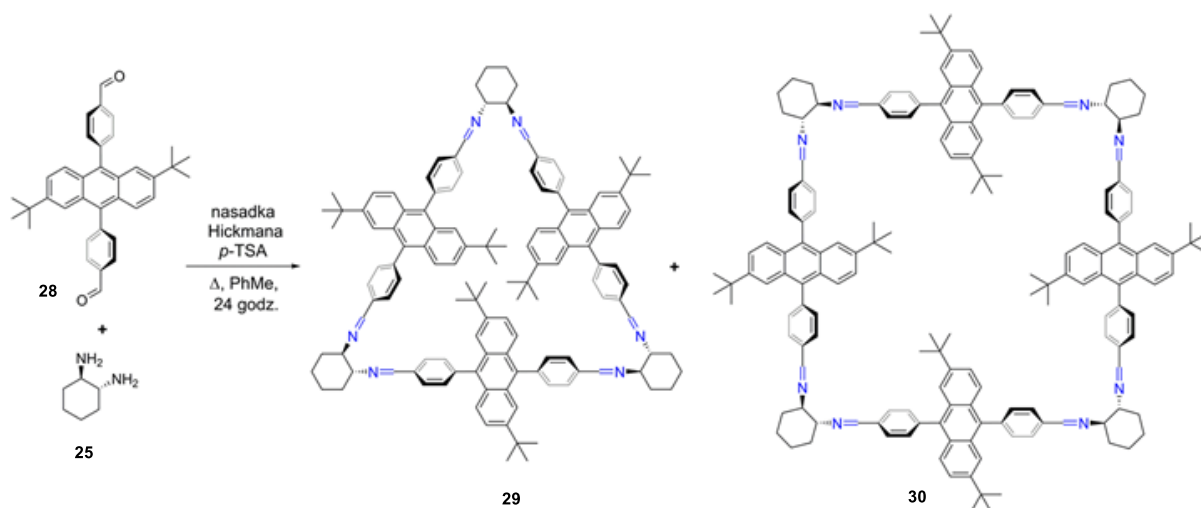
Dotychczasowe reakcje opierały się najczęściej na ogrzewaniu substratów z nasadką Hickmana, lub mieszaniu ich w temperaturze pokojowej przez noc. W takich warunkach enancjomer *M* dialdehydu **26** nie wbudowywał się w strukturę makrocykla. Wyniki wskazywały więc na stabilność konformacyjną ugrupowania spirodiacetalowego w badanych reakcjach. W wyniku reakcji kondensacji, prowadzonej w zamkniętej szczelnie probówce ciśnieniowej, w temperaturze pokojowej przez siedem dni, w mieszaninie reakcyjnej pojawiły się cząsteczki wody, które umożliwiły częściową hydrolizę wiązania acetalowego **26**. Powstanie konformacyjnie labilnego otwarto-pierścieniowego hemiacetalu, a następnie jego ponowne zamknięcie, umożliwiło zmianę konfiguracji i racemizację aldehydu **26** o konfiguracji *M*. W reakcji dialdehydu **26** z aminą **25**, zmieniając warunki procesu, a konkretnie stabilność konformacyjną jednego z substratów, można otrzymać związek makrocykliczny, będący produktem reakcji kontrolowanej termodynamicznie, z wydajnościami ilościowymi.

W reakcjach liniowych dialdehydów z (*R,R*)-diaminocykloheksanem zazwyczaj otrzymuje się produkty typu 3+3, o kształcie trójkąta. Jest to związane z tym, że wartość kąta pseudowalencyjnego pomiędzy wiązaniami grup aminowych w (*R,R*)-diaminocykloheksanie

wynosi około 60 stopni, co odpowiada kątom wewnętrznym trójkąta równobocznego.

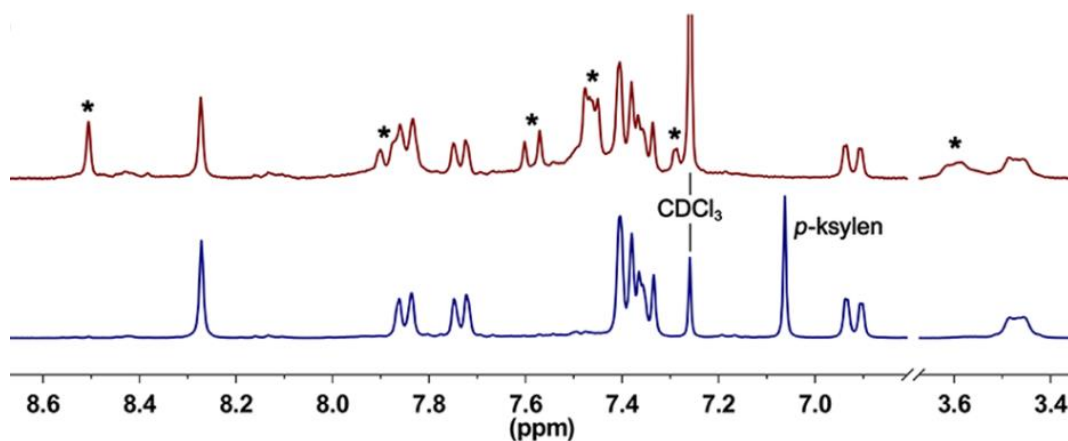
Z uwagi na zawady steryczne oraz długość łącznika dialdehydowego powodującą jego zwiększoną podatność na odkształcenia może jednak dojść do odstępstwa od tej reguły. Wbudowanie cząsteczki antracenu w pierścień makrocykla pozwala na zmianę jego właściwości przez zmianę kształtu hydrofobowej łuki wewnątrz pierścienia oraz umożliwia zastosowanie tego typu związków w rozwijającej się obecnie dynamicznie chemii materiałów emitujących światło [24, 25].

Wpływ na właściwości fotochemiczne antracenu mają jego podstawniki, stąd możliwość ich wprowadzenia pozwala na przesunięcia maksimum absorpcji a także zmiany w jego fluorescencji. W wyniku reakcji dialdehydu **28** z DACHem (**25**), przeprowadzonej w standardowych warunkach (toluen, ogrzewanie z nasadką azeotropową), otrzymano mieszaninę imin makrocyklicznych typu [3+3] (**29**) oraz gigantocykl [4+4] (**30**, Rysunek 22).

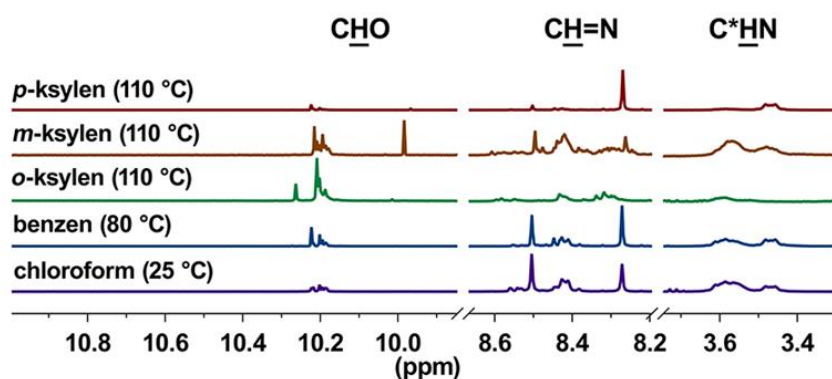


Rysunek 22. Synteza makrocykli **29** i **30**.

Obecność **29** i **30** można było zaobserwować na widmach masowych oraz ^1H NMR (Rysunek 23). Makrocykl **30** można otrzymać selektywnie jedynie w reakcji prowadzonej w *p*-ksylenie, natomiast reakcje prowadzone w innych rozpuszczalnikach prowadziły do otrzymania mieszaniny **29** i **30** (Rysunek 24).



Rysunek 23. Widmo ^1H NMR mieszaniny **29** (sygnały zaznaczone gwiazdkami) i **30** (górny panel) oraz **30** wraz z *p*-ksylenem (dolny panel).



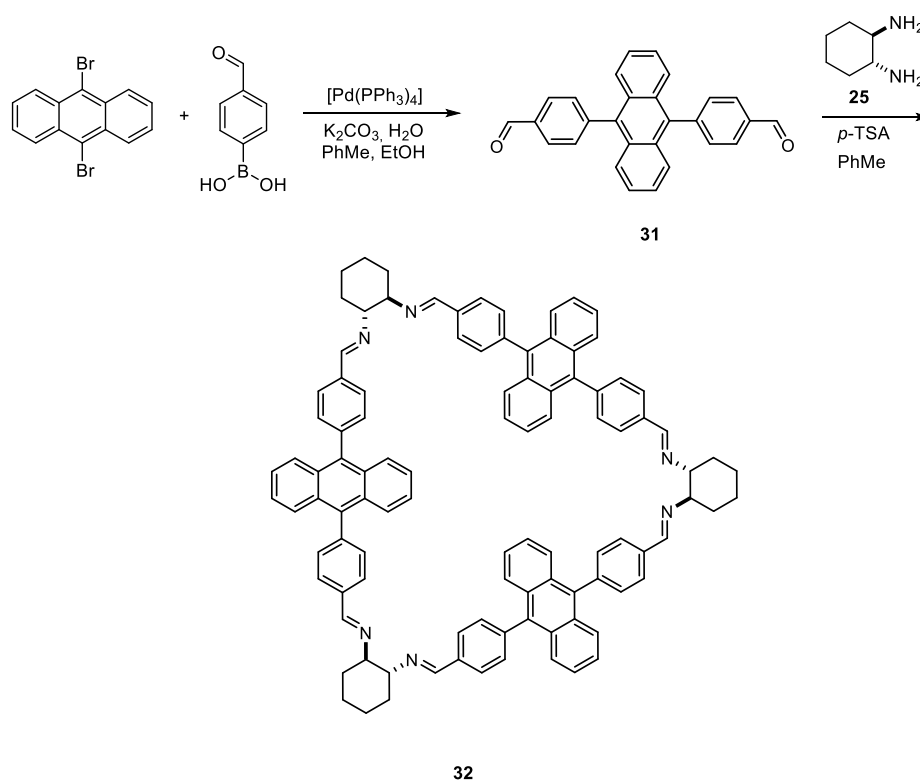
Rysunek 24. Diagnostyczne fragmenty widm ^1H NMR wskazujące na powstanie mieszanin **29** i **30** lub tylko **30** (w *p*-ksylenie).

Na widmie ^1H NMR **30** widoczne są sygnały pochodzące od *p*-ksylenu, a ich integracja wskazuje, że dwie cząsteczki gościa przypadają na jedną cząsteczkę **30**. Widma ^1H NMR mierzone w odstępach czasu pokazały, że w roztworze chloroformu, **30** przekształca się do mieszaniny **29** i **30** w czasie 12 godzin, a dodatek zasady jedynie w niewielkim stopniu spowalnia ten proces.

W celu zwiększenia trwałości związku, gigantocykl iminowy **30** zredukowano bezpośrednio po otrzymaniu do odpowiedniej oktaaminy. W ten sposób uniemożliwiono reakcje transiminowania, zwiększając jednocześnie labilność konformacyjną. Stabilna chemicznie amina pochodząca od zredukowanego gigantocykla **30** została poddana badaniom spektroskopowym, a jej struktura została obliczona zarówno dla formy obojętnej jak i protonowanej. Strukturę oraz widmo CD makrocykla **30** obliczono, a otrzymane wyniki

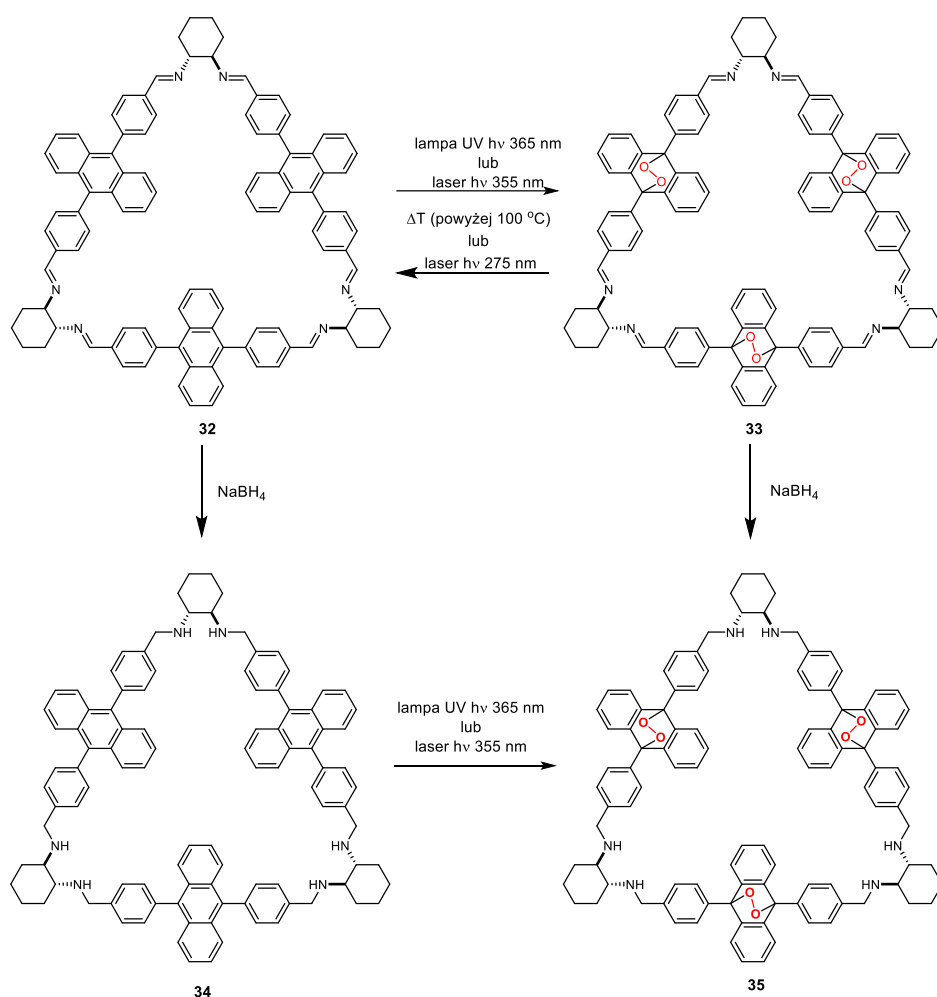
skorelowano z danymi eksperymentalnymi obserwując wysoką zgodność wyników. Po raz pierwszy zaobserwowano też makrocykl poliiminowy na bazie aminy **25** mający tak dużą lukę wewnątrz pierścienia (odległość 21,36 Å pomiędzy środkami fragmentów antracenowych leżących po przeciwnej stronie pierścienia makrocyklicznego).

Struktura i właściwości makrocykli iminowych determinowane są zazwyczaj odpowiednim doбором substratów, rzadziej, w celu uzyskania nowych funkcjonalności, modyfikowane są już utworzone makrocykle. Jedną z takich funkcjonalności może być grupa nadtlenkowa w sposób odwracalny przyłączona do szkieletu antracenowego wbudowanego w pierścień makrocykliczny (**H7**). W znanych z literatury związkach, nadtlenki antracenu są wykorzystane jako molekularne przełączniki [26] lub związki mogące w sposób kontrolowany uwalniać tlen singletowy.[27] Do syntezy związków modelowych **32-35** został użyty dialdehyd **31** otrzymany w reakcji sprzęgania 9,10-dibromoantracenu z kwasem *para*-formylofenyloboronowym (Rysunek 25).



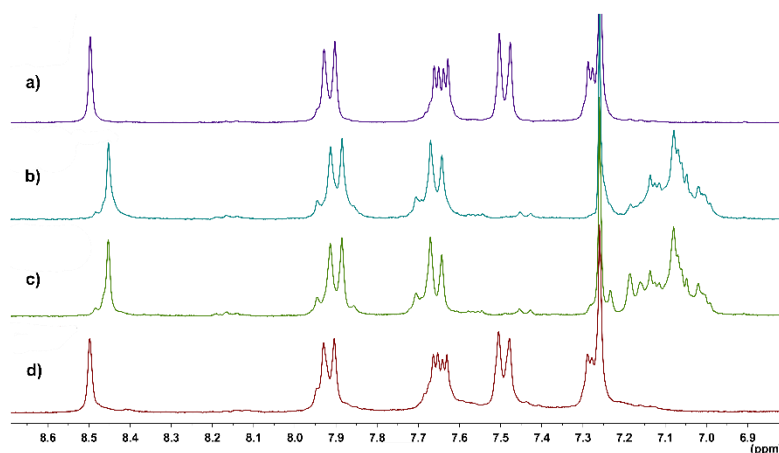
Rysunek 25. Synteza makrocykla **32**.

Następnie, otrzymany makrocykl **32** naświetlano światłem UV o długości 365 nm, w celu otrzymania nadtlenkowego analogu **33**. Synteza **33** prowadzona była w otwartym naczyniu i nie wymagała dodatkowego dostarczania tlenu. Przyłączenie tlenu przebiegało również do poliaminowego makrocykla **34** w wyniku czego otrzymywano makrocykl **35** (Rysunek 26).



Rysunek 26. Modyfikacje makrocykla **32**.

Warto również zauważyć, że makrocykliczna struktura związku stabilizuje grupy nadtlennkowe. Związek **35** można też wydajnie otrzymać w reakcji redukcji iminowego makrocykla **33** zawierającego grupy nadtlennkowe, bez redukcji grupy nadtlennkowej do odpowiedniego diolu, co jest znane dla analogicznych związków niemakrocyklicznych. Stabilność chemiczna związku **33** umożliwiła jego badania pod kątem stabilności termicznej. Okazało się, że ugrupowania nadtlennkowe nie rozkładają się podczas ogrzewania związku **33** w toluenie, w temperaturze 60 °C, przez jedną godzinę (Rysunek 27).



Rysunek 27 Stabilność termiczna **33** monitorowana za pomocą diagnostycznego zakresu widma ^1H NMR. a) **32**, b) **33**, c) **33** po godzinie ogrzewania w toluenie w temp $60\text{ }^\circ\text{C}$, d) **33** po godzinie ogrzewania w toluenie w temp $110\text{ }^\circ\text{C}$.

Struktura makrocykliczna może mieć zatem duże znaczenie dla wzrostu stabilności grup nadtlenkowych, zwłaszcza w porównaniu z licznymi acyklicznymi nadtlenkami organicznymi stosowanymi w fototerapii przeciwnowotworowej. Niska stabilność termiczna i rozkład poza komórkami nowotworowymi jest w takich przypadkach źródłem niepożądanych działań ubocznych.

W celu wyjaśnienia mniejszej reaktywności grup nadtlenkowych dokonano obliczeń struktury związku **33**. Wyniki wskazują na obecność dwóch głównych konformerów, różniących się ułożeniem grup nadtlenkowych względem płaszczyzny pierścienia makrocyklicznego. W strukturze o niższej energii, jedna z grup nadtlenkowych znajduje się po przeciwnej stronie płaszczyzny pierścienia makrocyklicznego w stosunku do pozostałych. Natomiast w strukturze o energii wyższej o około $0,9\text{ kcal/mol}$, wszystkie trzy grupy nadtlenkowe są zlokalizowane po tej samej stronie płaszczyzny pierścienia makrocyklicznego. Ponadto, włączenie grupy nadtlenkowej do pierścienia makrocyklicznego powoduje odkształcenie pierścieni aromatycznych, pochodzących od szkieletów antracenowych, w stosunku do wspólnej płaszczyzny, co jest związane ze zmianą hybrydyzacji atomów węgla związanych z tlenem z sp^2 na sp^3 . Obliczone struktury wskazują również na stabilizujące oddziaływanie atomów wodoru *orto* w pierścieniach fenylenowych z atomami tlenu grup nadtlenkowych.

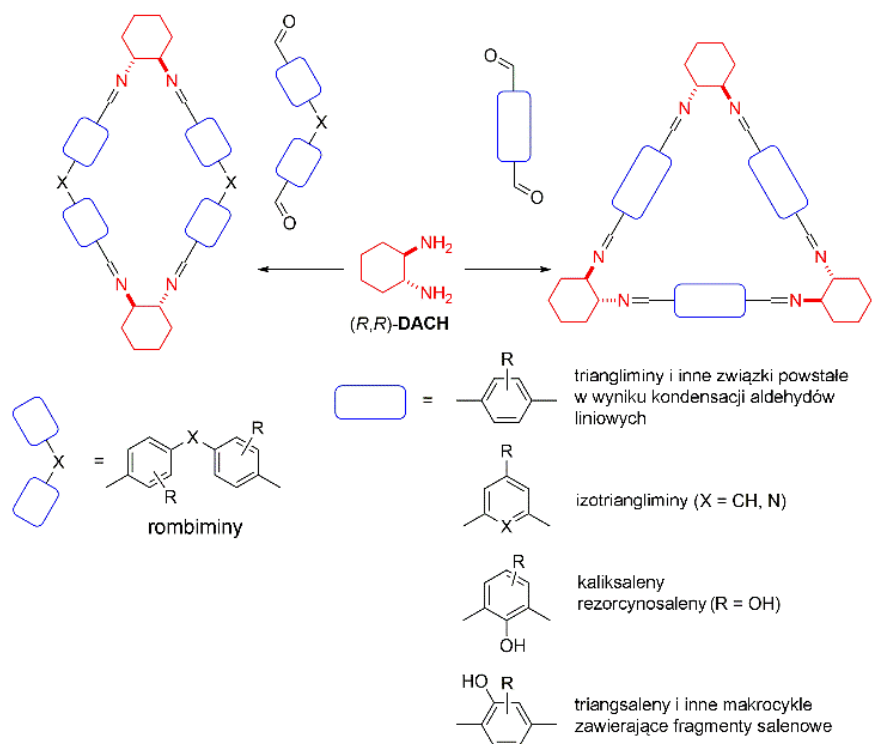
We wszystkich omawianych powyżej pracach określona została struktura i konformacja chiralnych związków organicznych zawierających chromofory aromatyczne. Głównymi

narzędziami badawczymi była spektroskopie NMR i CD wspomagane przez obliczenia teoretyczne. W przypadkach gdy było to możliwe, dodatkowo struktura analizowanych związków została określona za pomocą rentgenografii strukturalnej. Określenie konformacji chiralnych poliaromatycznych związków organicznych o zróżnicowanej zawadzie sterycznej, często o zróżnicowanej budowie, pomogło zrozumieć wiele nietypowych reaktywności analizowanych związków oraz połączyć ich budowę z właściwościami. Dokładne zrozumienie struktury związków jest konieczne przy ich świadomych zastosowaniach jako sond chromoforowych, chiralnych selektorów czy też cząsteczek do selektywnego uwalniania tlenu.

4. PRACE PRZEGLĄDOWE ZWIĄZANE Z TEMATYKĄ BADAWCZĄ

Z uwagi na rozległość dostępnych danych literaturowych związanych z możliwościami jakie daje synteza makrocykli iminowych zdecydowano się na napisanie pracy przeglądowej pt. „*One-Step Construction of the Shape Persistent, Chiral But Symmetrical Polyimine Macrocycles*” (**H8**) dotyczącej tej tematyki.

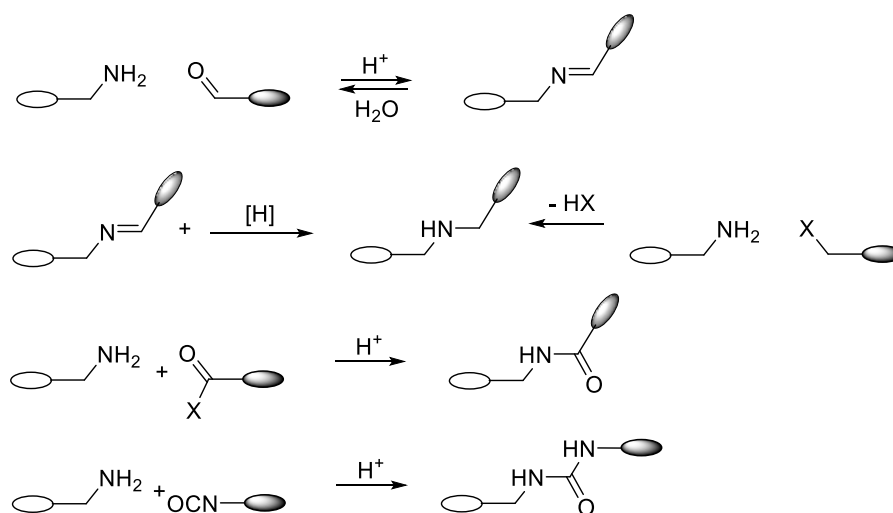
Szerokie zainteresowania tą tematyką jest niewątpliwie związane z unikalnymi właściwościami makrocykli poliiminowych połączonymi z możliwością ich selektywnego otrzymywania w odwracalnej i kontrolowanej termodynamicznie reakcji cykloiminowania. Selektywność ta wynika z ograniczeń konfiguracyjnych i konformacyjnych, zarówno substratów w reakcji syntezy makrocykli iminowych, jak i tworzących się w czasie reakcji produktów pośrednich. Ograniczenia te zapewniają wystarczająco wysoki poziom wstępnej organizacji w celu selektywnego utworzenia się pierścienia makrocyklicznego. Kolejnym aspektem omawianym w tej pracy było również pokazanie wpływu kształtu powstałego związku makrocyklicznego na oddziaływania niekowalencyjne z innymi cząsteczkami makrocykla w roztworze i w fazie stałej, co jest ostatnio przedmiotem intensywnych badań w chemii supramolekularnej i materiałowej. W pracy **H8** skupiono się na różnorodności strukturalnej wybranych chiralnych makrocykli i klatek poliiminowych. Przewidując predyspozycje przestrzenne substratów i uwzględniając znane z literatury przykłady syntez chiralnych makrocykli i klatek poliiminowych można zaprojektować i zastosować konkretne substraty, otrzymując makrocykliczny związek o strukturze odpowiedniej do określonego celu (Rysunek 28).



Rysunek 28. Ogólny schemat syntezy poliiminowych związków makrocyklicznych opartych na (R,R)-DACHu, w zależności od budowy dialdehydów.

Modułowa struktura makrocykli i klatek molekularnych pozwala na niemal nieograniczone możliwości modyfikacji ich właściwości dzięki modyfikacji struktury wyjściowych dialdehydów lub diamin. Dla układów typu gospodarz-gość, dopasowanie kształtu wnętrza makrocykla (gospodarza) oraz jej właściwości (np. lipofilowości, umiejscowienia atomów donorowych) do konkretnego gościa cząsteczki jest stosowane w syntezie wysoce specyficznych receptorów. Ze względu na labilność wiązań iminowych w warunkach z dostępem wody i ich skłonność do hydrolizy w środowisku kwaśnym, znane dotychczas i potencjalnie planowane zastosowania makrocykli i klatek poliiminowych są raczej opisywane dla ich zredukowanych form poliaminowych. Redukcja taka może być dogodnie przeprowadzona po otrzymaniu wyjściowej iminy, często nawet w reakcji typu one-pot. Zastosowań tak otrzymanych poliamin jest również wiele. W ostatnim czasie położono nacisk na zastosowania cyklicznych poliimin na bazie DACHu w materiałach i chemii supramolekularnej oraz, w mniejszym stopniu, w katalizie i spektroskopii. Chiralne poliiminowe i poliaminowe makrocykle i klatki molekularne zostały również szeroko przebadane pod kątem ich właściwości sorpcyjnych, badane są również możliwości sterowania asocjacją w fazie krystalicznej.

Kolejną pracą przeglądową, która jest tematycznie związana z moimi zainteresowaniami i opisuje najnowsze osiągnięcia w dziedzinie chemii związków makrocyklicznych zawierających w strukturze atomy azotu jest praca **H9** - *Recent Advances in the Synthesis and Applications of Nitrogen-Containing Macrocycles*. Można zauważyć, że na początku prac nad związkami makrocyklicznymi w publikacjach skupiano się przede wszystkim na ich syntezie i badaniach strukturalnych. Problemy dotyczące syntezy dotyczyły zarówno otrzymywania samych związków makrocyklicznych, jak i rozpuszczalności produktów makrocyklicznych i półproduktów o otwartym łańcuchu powstających podczas reakcji makrocyklizacji. W ostatnich latach główną siłą napędową rozwoju chemii związków makrocyklicznych stanowią badania nad ich właściwościami. Są to zarówno właściwości optyczne, czy w przypadku związków optycznie aktywnych, właściwości chiralooptyczne, jak i właściwości inkluzyjne, żelujące czy katalityczne. Związki makrocykliczne zawierające w strukturze atomy azotu okazały się również bardzo dobrymi selektywnymi związkami kompleksującymi, a ich kompleksy z metalami pełniły także rolę katalizatorów. W wielu przypadkach wszystkie wyżej wymienione właściwości bardzo różniły się od analogicznych związków acyklicznych. W pracy **H9** przeanalizowano funkcje i strategie syntezy makrocykli z atomami azotu w pierścieniu makrocyklicznym, uwzględniając różne sposoby ich połączenia, jak przedstawiono na Rysunku 29. Praca przeglądowa obejmuje najnowsze artykuły dotyczące makrocykli zawierających azot, wykraczając poza makrocykle poliiminowe. Obecnie, w planowaniu badań, kluczową rolę odgrywają planowane funkcje docelowych związków, a nie ich struktura.



Rysunek 29. Metody tworzenia pierścieni makrocyklicznych w związkach zawierających atomy azotu.

Podobnie jak w przypadku związków acyklicznych, za te funkcje związków makrocyklicznych odpowiedzialne są ich charakterystyczne elementy strukturalne. Należą do nich pierścienie aromatyczne i alifatyczne, a także fragmenty o ograniczonej lub zablokowanej swobodzie konformacyjnej lub włączenie do szkieletu makrocykla określonych heteroatomów[13]. Najczęściej tymi heteroatomami są azot lub tlen, ale zdarzają się też związki makrocykliczne, które swoje unikalne właściwości zawdzięczają takim atomom, jak bor, fosfor, siarka i krzem. Różne fragmenty strukturalne prezentowanych związków makrocyklicznych nadają im ciekawe właściwości związane z zachowaniem się zarówno w roztworach jak i w kryształach. Zawarte w nich atomy azotu mogą służyć do selektywnej absorpcji anionów, związków organicznych czy cząsteczek rozpuszczalników, a same makrocykle mogą służyć jako organokatalizatory lub atomy donorowe w kompleksach metali będących katalizatorami. Struktura cykliczna nadaje im większą sztywność, co z kolei może skutkować większą selektywnością, a w przypadku związków optycznie czynnych także stereoselektywnością katalizowanych reakcji. Związki makrocykliczne, zawierające atomy azotu w różnych formach, tworzą materiały porowate, w których można umieścić selektywnie cząsteczki rozpuszczalników lub gazów, a także często są obiecującymi materiałami w ostatnio dynamicznie rozwijającej się organoelektronice.

5. GŁÓWNE OSIĄGNIĘCIA

- Synteza i określenie konformacji pochodnych cyklicznych 1,2-diamin oraz 1,2-dioli podstawionych grupami tritylowymi,
- Opracowanie modelu pozwalającego na określenie konfiguracji absolutnej aminy drugorzędowej z dużą zawadą steryczną za pomocą sondy tritylowej oraz wykazanie, że w pochodnych tego typu grupa tritylowa może podstawić się w pozycji *para* jednego z pierścieni aromatycznych
- Udowodnienie zdolności chromoforu benzhydrylowego do zastępowania chromoforu tritylowego jako sondy do zastosowań stereochemicznych
- Zaproponowanie określania chiralności związków *spiro* o czterech identycznych podstawnikach oraz określenie mechanizmów wbudowywania się ich w strukturę chiralnego makrocykla

- Wykazanie możliwości dynamicznej racemizacji bicyklicznego układu diacetalowego w celu ilościowego wbudowania się w strukturę makrocykla
- Określenie struktury gigantocykla **30** i wpływu rozpuszczalników na jego tworzenie
- Synteza i określenie trwałości, reaktywności i struktury chiralnych makrocykli zawierających grupy *endo*-nadtlenkowe.
- Monoautorskie opracowanie artykułu przeglądowego podsumowującego ostatnie osiągnięcia w syntezie i zastosowaniach makrocykli zawierających w strukturze atomy azotu.

6. LITERATURA

- [1] P. J. Kocienski, *Protecting Groups*, Thieme, New York, 2005, 269–274.
- [2] T. W. Greene, P. G. M. Wats, *Protective Groups in Organic Synthesis* Wiley, New York, 2006, 152–156.
- [3] V. Balzani, A. Credi, F. M. Raymo, J. F. Stoddart, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2000, 39, 3348.
- [4] W. R. Browne, B. L. Feringa, *Nat. Nanotechnol.* 2006, 1, 25.
- [5] J. Ściebura, P. Skowronek, J. Gawroński, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2009, 48, 7069.
- [6] J. Ściebura, J. Gawroński, *Chem. Eur. J.* 2011, 17, 13138.
- [7] C. Merten, A. Hartwig, *Macromolecules* 2010, 43, 8373.
- [8] C. Merten, L. D. Barron, L. Hecht, C. Johannessen, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2011, 50, 9973.
- [9] J. Gawroński, K. Gawrońska, P. Skowronek, U. Rychlewska, B. Warzajtis, J. Rychlewski, M. Hoffmann, A. Szarecka, *Tetrahedron* 1997, 53, 6113.
- [10] J. Gawroński, K. Gawrońska, U. Rychlewska, *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 6071.
- [11] R. Cysewski, M. Kwit, B. Warzajtis, U. Rychlewska, J. Gawroński, *J. Org. Chem.* 2009, 74, 4573.
- [12] M. Hoffmann, J. Grajewski, J. Gawroński, *New J. Chem.* 2010, 34, 2020.
- [13] U. Bernaś, L. J. Synoradzki, I.D. Madura, A. Zachara, H. Hajmowicz, T. Kliś, J. Serwatowski *J. Mol. Struct.* 2010, 984, 75.
- [14] L. Synoradzki, U. Bernaś, P. Ruśkowski, *Organic Preparations and Procedures International*, 2008, 40, 163.
- [15] P. A. Vigato, S. Tamburini, L. Bertolo, *Coord. Chem. Rev.* 2007, 251, 1311.
- [16] A. Janiak, M. Petryk, L. J. Barbour, M. Kwit, *Org. Biomol. Chem.* 2016, 14, 669.
- [17] D. Savoia, A. Gualandia, H. Stoeckli-Evansb, *Org. Biomol. Chem.* 2010, 8, 3992.

- [18] J. Gajewy, J. Gawroński, M. Kwit, *Org. Biomol. Chem.* 2011, 9, 3863.
- [19] R. Nishiyabu, Y. Kubo, T. D. James, J. S. Fossey, *Chem. Commun.* 2011, 47, 1124.
- [20] N. Iwasawa, H. Takahagi, *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 7754.
- [21] I. Grosu, E. Bogdan, G. Ple, L. Toupet, Y. Ramondenc, E. Condamine, V. Peulon-Agasse, M. Balog, *Eur. J. Org. Chem.*, 2003, 3153.
- [22] Y. Liang, J. J. Guo, X. M. Liu, R. B. Wei, *Chem. Res. Chin. Univ.*, 2008, 24, 441.
- [23] M. Kwit, A. Plutecka, U. Rychlewska, J. Gawroński, A. F. Khlebnikov, S. I. Kozhushkov, K. Rauch, A. de Meijere *Chem Eur J.* 2007, 13, 8688.
- [24] R. Yamakado, S. Matsuoka, M. Suzuki, D. Takeuchi, H. Masu, I. Azumaya, K. Takagi, *RSC Adv.*, 2014, 4, 6752.
- [25] K. Yazaki, L. Catti, M. Yoshizawa, *Chem. Commun.*, 2018, 54, 3195.
- [26] D. Zehm, W. Fudickar, T. Linker, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2007, 46, 7689.
- [27] K. Liu, R. A. Lalancette, F. Jäkle, *J. Am. Chem. Soc.* 2019, 141, 7453.

5. Informacja o wykazywaniu się istotną aktywnością naukową albo artystyczną realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej.

2007-2009 – Współpraca z firmą Merck KGaA, Darmstadt, w ramach stażu podoktorskiego na Uniwersytecie w Münster. Na podstawie części badań powstały poniższe patenty:

1. **WO Patent WO2016198143A1** (2016) *Chiral dopants having a nortricyclan unit*, Jakub Grajewski, Peer Kirsch, Guenter Haufe, Volodymyr Kozel
2. **EP Patent EP 3 307 848 B1** (2019) *Chiral dopants having nortricyclene unit*, Jakub Grajewski, Guenter Haufe, Volodymyr Kozel, Peer Kirsch

6. Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę lub sztukę.

Funkcje pełnione w UAM

Kierownik Zespołu Dydaktycznego Chemii Organicznej i Bioorganicznej (obecnie Laboratorium Dydaktycznego Chemii Organicznej i Bioorganicznej) od roku 2014

Wydziałowy Zespół Oceniający - członek

Rada Dziekańska - członek

Rada Dyscypliny Chemia – członek

Senat UAM – członek (kadencja 2020-2024)

Senacka Komisja ds. Finansów – członek (kadencja 2020-2024)
Senacka Komisja ds. Rozwoju – członek (kadencja 2020-2024)
Zespół do spraw rocznego wynagrodzenia motywacyjnego 2016-2020 - członek
Zespół ds. Zapewnienia Jakości Kształcenia: - członek
Rada ds. Kształcenia Szkoły Nauk Ścisłych - członek
Rada Programowa Wydziału Chemii – członek
Członek komisji przygotowującej raport samooceny PKA (2023) - decyzja pozytywna
Komisja ds. oceny prac w ramach sesji posterowej magistrantów Wydziału Chemii –
członek, od roku 2017 przewodniczący
Komisja przetargowa - sukcesywna dostawa odczynników chemicznych - członek
Komisja przetargowa - sukcesywna dostawa szkła i materiałów laboratoryjnych -
członek
Komisje konkursowe do rozstrzygnięcia konkursów na stanowiska adiunkta - członek 5
komisji

Zajęcia dydaktyczne:

Opiekun 7 prac magisterskich, 6 licencjackich, promotor pomocniczy w przewodzie doktorskim mgr. Mikołaja Zgorzelaka. Przewodniczący komisji w 360 egzaminach licencjackich i magisterskich (wg systemu USOS i APD UAM).

Obciążenia dydaktyczne – średnio 225h w każdym roku akademickim (laboratoria, proseminaria oraz wykłady)

Przygotowywanie obciążeń dydaktycznych dla Zakładu Dydaktyki Chemii Organicznej i Bioorganicznej

Współorganizator (corocznie) wydarzeń popularyzatorskich: „Dni Otwarte”, „Noc Naukowców”

Współorganizator wizyt młodzieży szkół na Wydziale Chemii

Nagrody

Nagroda zespołowa II stopnia JM Rektora UAM za działalność organizacyjną - 2013

Nagroda zespołowa III stopnia JM Rektora UAM za działalność organizacyjną - 2014

Nagroda zespołowa III stopnia JM Rektora UAM za działalność dydaktyczną - 2015

Dyplom uznania za wkład pracy na rzecz PTChem - 2016

Nagroda zespołowa III stopnia JM Rektora UAM za działalność organizacyjną - 2017

Nagroda zespołowa III stopnia JM Rektora UAM za działalność organizacyjną - 2019

Nagroda zespołowa I stopnia JM Rektora UAM za działalność naukową - 2020

Nagroda zespołowa II stopnia JM Rektora UAM za działalność organizacyjną - 2021

Nagroda zespołowa III stopnia JM Rektora UAM za działalność dydaktyczną - 2021

Nagroda zespołowa I stopnia JM Rektora UAM za działalność dydaktyczną - 2023

Nagroda zespołowa II stopnia JM Rektora UAM za osiągnięcia w pracy naukowej - 2023


Publikacje dydaktyczne:

1. Rozdział II w książce pt. „Fizykochemiczne podstawy życia” G. Schroeder, B. Gierczyk, Poznań 2001, ISBN 83-915657-2-6.
2. Rozdziały 2.4.2 – 2.4.5 w książce “Materiały do Ćwiczeń Laboratoryjnych z Chemii Ogólnej i Analitycznej” G. Schroeder, B. Łęska and B. Gierczyk, Poznań 2002, ISBN 83-917489-2-8.
3. Rozdział 23 w „Podstawy Chemii – Ćwiczenia Laboratoryjne” pod redakcją L. Łomozika, Poznań 2002, ISBN 83-915657-8-5.
4. Rozdział 22 w „Podstawy Chemii Ogólnej – Ćwiczenia Laboratoryjne” pod redakcją L. Łomozika, Poznań 2004, ISBN 83-920415-0-X.
5. „Laboratory of Organic Chemistry. PREMEd- a short course of laboratory work”: Anna K. Przybył, Magdalena Rapp and Joanna Kurek; edited by Jakub Grajewski, UAM 2014, Poznań - Skrypt wewnętrzny do zajęć laboratoryjnych z chemii organicznej dla kursu PREMEd, 2014.
6. „Organic Chemistry in Laboratory”. Anna K. Przybył, Jakub Grajewski, Michał Antoszczak & Tomasz Stefański. Ed. Anna K. Przybył, Poznań, UAM, 2018.
7. „Związki pochodzenia naturalnego w chemii medycznej - Materiały pomocnicze do ćwiczeń laboratoryjnych” Anna K. Przybył, Michał Gładysz, Jakub Grajewski pod redakcją Marii Chrzanowskiej i Jana Mileckiego – Poznań 2011.
8. „Organic chemistry in laboratory” Anna K. Przybył, Jakub Grajewski; Michał Antoszczak; Joanna Kurek, Poznań WBC 2020, ISBN 978-83-62783-12-0.
9. „Eksperymentalna chemia organiczna: kurs podstawowy” Jakub Grajewski, Karol Kacprzak, Katarzyna Koroniak-Szejn, Natalia Prusinowska, Magdalena Rapp, Paweł Skowronek, Anna Szwajca, Justyna Walkowiak-Kulikowska, Wydawnictwo UAM, Poznań 2020, ISBN: 9788323238799 (wersja drukowana); ISBN: 9788323238805 (wersja elektroniczna).

7. Oprócz kwestii wymienionych w pkt. 1-6, wnioskodawca może podać inne informacje, ważne z jego punktu widzenia, dotyczące jego kariery zawodowej.

Tłumaczenia książek:

1. Chemia organiczna, John Mc Murry tomy 1-5. PWN, Warszawa, 2017 (zespół czterech tłumaczy).
2. Chemia fizyczna (Seria „Zrozumieć chemię”) Joanne Elliott, Elizabeth Page. PWN, Warszawa 2021.
3. Chemia nieorganiczna (Seria „Zrozumieć chemię”) Matthew Almond, Elizabeth Page, Mark Spillman PWN, Warszawa 2021.
4. Chemia organiczna (Seria „Zrozumieć chemię”) Michael Cook, Philippa Cranwell PWN, Warszawa 2021.
5. Chemia organiczna, T.W. Graham Solomons, Craig B. Fryhle, Scott A. Snyder, tomy 1-2. PWN, Warszawa, 2022 (zespół pięciu tłumaczy).
6. Chemia wokół nas (Chemistry³), Andrew Burrows, John Holman, Simon Lancaster, Tina Overton, Andrew Parsons, Gwen Pilling, Gareth Price, tomy 1-2. PWN, Warszawa, 2024 (zespół pięciu tłumaczy).



.....
(podpis wnioskodawcy)