

DANIEL GRYKO

**SYNTEZA I WŁAŚCIWOŚCI INKLUZYJNE
CHIRALNYCH DIAZAKORONANDÓW**

A-21-6
K-9-152
K-C-115

Praca przedstawiona Radzie Naukowej
Instytutu Chemii Organicznej
Polskiej Akademii Nauk
Promotor:
Prof. dr hab. Janusz Jurczak

Warszawa 1997

<http://rcin.org.pl>

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.214/97



80000000096320



B Org. 214/97

Praca niniejsza została wykonana w latach 1994-1997
w Instytucie Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk

Wyniki badań opisanych w pracy zostały częściowo opublikowane:

- Jurczak, J.; Chmurski, K.; Gryko, D.T.; Lipkowski, P.; Ostaszewski, R.; Sałański, P. in *High Pressure Science and Technology*, Trzeciakowski, W.(ed), World Scientific, **1996**, pp.804-808. "Recent Advances in High Pressure Organic Synthesis - High Pressure Mediated Macrocyclization Processes"
- Gryko, D.T.; Piątek, P.; Jurczak, J. *Tetrahedron*, **1997**, 53, 7957-7966
"The Synthesis of Macrocyclic Diamides and Tetramides Containing Phenol Units"

Panu Profesorowi Januszowi Jurczakowi serdecznie dziękuję
za zaproponowanie tematu pracy, oraz twórcze dyskusje w
czasie jego realizacji.

Rodzicom

Spis treści :

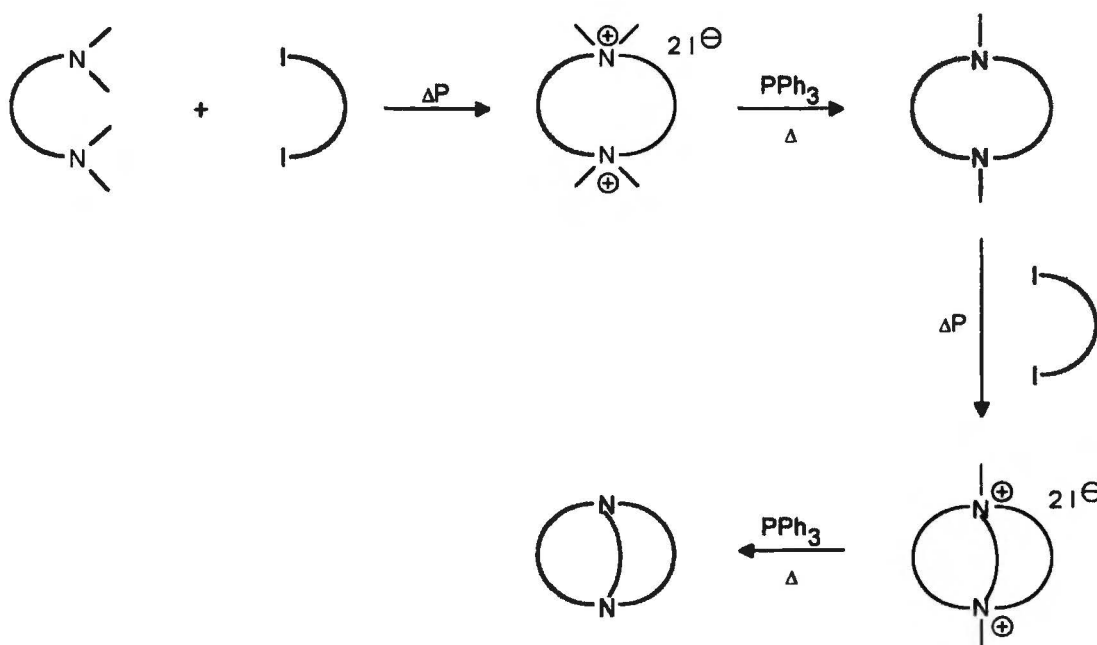
1. ZAŁOŻENIA I CEL PRACY	1
<hr/>	
2. CZĘŚĆ LITERATUROWA: SYNTEZA I WŁAŚCIWOŚCI CHIRALNYCH KORONANDÓW I KRYPTANDÓW	5
<hr/>	
2.1 Wprowadzenie	5
2.2 Uwagi dotyczące syntezy	6
2.3 Chiralne rozpoznanie molekularne	7
2.3.1 Badania modelowe w układach chiralny ligand-achiralny substrat	7
2.3.2 Badania w układach chiralny ligand-chiralny substrat	11
2.3.3 Chiralny transport	30
2.3.4 Kataliza asymetryczna	32
2.4 Perspektywy rozwoju syntezy chiralnych ligandów makrocyklicznych	34
<hr/>	
3. BADANIA WŁASNE	41
<hr/>	
3.1 Wprowadzenie	41
3.2 Związki wyjściowe do syntez	42
3.2.1 Achiralne α,ω -diaminy	42
3.2.2 Chiralne α,ω -diaminy	43
3.2.3 Achiralne estry	43
3.2.3.1 Achiralne estry zawierające jednostkę benzenu	43
3.2.3.2 Achiralne estry zawierające jednostkę heteroaromatyczną	45
3.2.4 Estry chiralnych kwasów	46
3.3 Reakcje makrocyklizacji	55
3.3.1 Badanie wpływu budowy estrów na strukturę i wydajność produktów makrocyklizacji	55
3.3.2 Badanie wpływu budowy amin na strukturę i wydajność procesu makrocyklizacji	59
3.3.3 Synteza chiralnych optycznie czynnych diazakoronandów	64
3.3.3.1 Studia nad reakcją makrocyklizacji	64
3.3.3.2 Redukcja makrocyklicznych bisamidów do diazakoronandów	82
3.4 Badania strukturalne	83
3.4.1 Badania rentgenograficzne	83
3.4.2 Badania oddziaływań typu gość-gospodarz w roztworze	90
<hr/>	
4. PODSUMOWANIE I WNIOSKI	103
<hr/>	

5. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA	105
5.1 Uwagi ogólne	105
5.2 Synteza achiralnych estrów	107
5.2.1 Ogólna procedura syntezy estrów metylowych 174-179 z odpowiednich fenoli.	107
5.2.2 Otrzymywanie estru 181	108
5.3 Synteza chiralnych substratów	109
5.3.1 Synteza diaminy 173	109
5.3.2 Otrzymywanie optycznie czynnych estrów 188 i 190 poprzez przedłużanie odpowiednich dioli kwasem bromooctowym	111
5.3.3 Ogólna procedura otrzymywania optycznie czynnych estrów 189, 191, 193 i 194 poprzez przedłużanie odpowiednich dioli bromooctanem tert-butyłu	113
5.3.4 Otrzymywanie optycznie czynnych estrów 195 i 196 poprzez reakcję Mitsunobu	114
5.3.5 Inne metody otrzymywania optycznie czynnych estrów	116
5.4 Otrzymywanie makrocyklicznych amidów-procedury ogólne	117
5.4.1 Produkty reakcji makrocyklizacji z użyciem estrów 174-179, będących pochodnymi fenoli	118
5.4.2 Produkty reakcji makrocyklizacji prowadzonych z użyciem heterocyklicznych estrów 36, 181, 182 i 183	123
5.4.3 Produkty reakcji makrocyklizacji prowadzonych z użyciem optycznie czynnych estrów 188-194	130
5.4.4 Produkty reakcji makrocyklizacji prowadzonych z użyciem optycznie czynnych estrów 195-196	133
5.4.5 Produkty reakcji makrocyklizacji prowadzonych z użyciem optycznie czynnej aminy 173	134
5.5 Ogólna procedura otrzymywania diazakoronandów przez redukcję odpowiednich bisamidów	136
6. LITERATURA CYTOWANA	139

1. Założenia i cel pracy

Chemia supramolekularna, której rozwój zapoczątkowany został przez Pedersena pod koniec lat 60-tych, jest dziedziną zajmującą się syntezą i badaniem właściwości supermolekuł powstających w wyniku asocjacji koordynacyjnie nasyconych indywiduów, związanych siłami międzycząsteczkowymi. Każdą supermolekułę tworzą receptor molekularny (tzw. gospodarz) i substrat (tzw. gość). Zazwyczaj cząsteczkami gospodarza są związki makrocykliczne takie jak kaliksareny, cyklofany czy koronandy. Jak bardzo nie byłyby ciekawe czy też nietypowe właściwości supermolekuł, u podstawy ich badania zawsze leży synteza receptorów molekularnych. Innymi słowy obiektem badań może być tylko cząsteczka, którą udało się wcześniej otrzymać. Stąd też tak ważne jest rozwijanie metodologii syntezy związków makrocyklicznych.

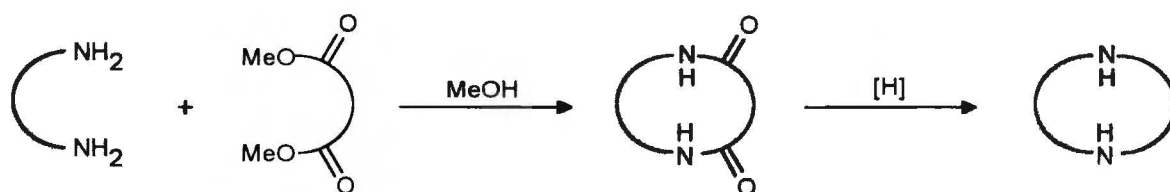
Pracując nad tym zagadnieniem Zespół VIII Instytutu Chemii Organicznej PAN pod kierownictwem Profesora Janusza Jurczaka odkrył dwie nowe metody syntezy diazokoronandów. Pierwsza z nich nazwana ICHOPAN-1 opiera się na reakcji trzeciorzędowych α,ω -diamin z α,ω -dijodoeterami prowadzonej pod wysokim ciśnieniem. Otrzymane czwartorzędowe sole poddawane są następnie demetylacji (Schemat 1).



Schemat 1

W drugiej metodzie nazwanej ICHOPAN-2 estry dimetylowe kwasów α,ω -dikarboksylowych reagują w bardzo łagodnych warunkach z α,ω -diaminami dając makrocykliczne bisamidy, które są następnie redukowane do odpowiednich diazakeronandów (Schemat 2).

Metoda ICHOPAN-1, historycznie pierwsza, została rozwinięta na różne typy związków makrocyklicznych m.in. na kryptandy (Schemat 1), chiralne diazakeronandy oraz chiralne kryptandy.



Schemat 2

Nadrzędnym celem mojej pracy była synteza chiralnych diazakeronandów metodą ICHOPAN-2. Moim zadaniem było opracowanie wydajnej metody syntezy estrów dimetylowych chiralnych optycznie czynnych kwasów α,ω -dikarboksylowych, a następnie zbadanie zależności pomiędzy ich budową a rezultatami reakcji makrocyklizacji z achiralnymi aminami. Przewidywanym zakończeniem mojej pracy była redukcja kilku wybranych bisamidów oraz zbadanie właściwości kompleksujących powstałych diazakeronandów.

Niezależnie od tego głównego celu, równolegle zamierzałem prowadzić studia nad zakresem stosowalności tej metody i jej ograniczeniami. W szczególności nie chodziło o to by zbadać przypadki gdy reakcja ewidentnie nie zachodzi, lecz o to by określić zależności pomiędzy strukturą substratów, a strukturą i wydajnościami produktów, gdy używane jako substraty estry i aminy są coraz bardziej odległe od ideału samoorganizacji. W tej części moja praca jest kontynuacją metodologicznego studium Stankiewicza, który stosując diestry i diaminy, zawierające lub nie zawierające eterowych atomów tlenu, odkrył kilka reguł rządzących tą reakcją. Kluczową dla jej przebiegu wydaje się być preorganizacja substratów, w szczególności estru, przebiegająca poprzez tworzenie się wiązania wodorowego pomiędzy eterowymi atomami tlenu a cząsteczkami metanolu. W swej pracy Stankiewicz nie wyszedł jednak

poza ograniczone grono substratów. Swoje rozwinięcie metodologiczne postanowiłem podzielić na dwie części. W pierwszej zmieniałem budowę estrów (przy niezmiętej budowie aminy), w drugiej zmieniałem budowę amin (przy niezmiętej budowie estru). W ten sposób zamierzałem otrzymać dwie serie rezultatów, które jak miałem nadzieję pomogą w zrozumieniu wciąż do końca nie ustalonego mechanizmu reakcji cyklicznego bisamidowania.

Planowanym uwieńczeniem mojej pracy miałyby być wstępne badania nad oddziaływaniem typu gość-gospodarz w roztworze i w ciele stałym.

2. Część literaturowa: Synteza i właściwości chiralnych koronandów i kryptandów

2.1 Wprowadzenie

Pierwsze doniesienie o syntezie chiralnego koronandu pojawiło się w literaturze¹ niespełna pięć lat po otrzymaniu pierwszego eteru koronowego przez Pedersena.² Od tego czasu równolegle z rozwojem metod syntezy związków makrocyklicznych można zaobserwować postęp w otrzymywaniu ich chiralnych analogów. W tej chwili trudno by już było znaleźć taki optycznie czynny związek pochodzenia naturalnego, którego by nie wykorzystano do syntezy chiralnych związków makrocyklicznych. Jedną z sił napędowych tak szybkiego rozwoju jest przemysł farmaceutyczny, poszukujący skutecznych i tanich metod rozdziału racemicznych leków na enancjomery. Podstawą takiego rozdziału może być rozpoznanie chiralne pomiędzy związkiem makrocyklicznym (gospodarzem) i związkiem organicznym (gościem) analogiczne do tego, które występuje pomiędzy enzymami a substratami w żywych organizmach. Ta idea może być wykorzystana w chromatografii na odwróconych fazach, w kapilarnej strefowej elektroforezie itp. Nie mniej zapładniającą ideą jest wykorzystanie optycznie czynnych związków makrocyklicznych jako chiralnych katalizatorów dla procesów przeniesienia fazowego oraz dla innych ważnych z praktycznego punktu widzenia reakcji.

Temat ten był już niejednokrotnie referowany w przeszłości,³⁻⁶ jednak ostatnio nie pojawił się żaden przegląd opisujący syntezę i właściwości chiralnych eterów koronowych i ich analogów. W związku z powyższym postanowiłem dokonać takiego przeglądu w charakterze Części Literaturowej mojej pracy.

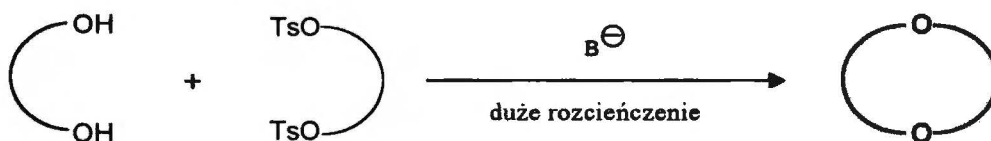
Nie jest rzeczą prostą określenie dokładnych ram czasowych tego typu przeglądu, przede wszystkim ze względu na niejednokrotnie bardzo długie ciągi publikacji łączących się ze sobą nierozzerwalnie. Z drugiej strony ze względu na zamierzoną objętość tego opracowania postanowiłem ograniczyć się do literatury z lat 1990-1997, w kilku tylko szczególnych przypadkach cofając się do lat 80-tych, gdy wymagała tego klarowność wywodu lub gdy chciałem przedstawić ciekawe a mniej znane prace. Przygotowując ten przegląd niejednokrotnie zastanawiałem się nad wyborem koncepcji. W literaturze znaleźć można generalnie trzy rodzaje publikacji:

- prace opisujące syntezę,
- prace opisujące syntezę i wybrane właściwości,
- prace opisujące tylko wybrane właściwości.

Te ostatnie odnoszą się najczęściej do związków makrocyklicznych otrzymanych dawniej lub dostępnych handlowo. Po długich wahaniach zdecydowałem się odrzucić koncepcje usystematyzowania materiału ze względu na metodę zamykania pierścienia (w 80% artykułów stosowana jest ta sama metoda) oraz ze względu na typ stosowanych chiralnych bloków budulcowych (tej nadałem jednak znaczenie w dalszej systematyzacji). Postanowiłem natomiast pogrupować materiał mając na uwadze rodzaj badanej właściwości (chiralne rozpoznanie molekularne, kataliza asymetryczna itd.). Zepchnięta w ten sposób nieco na plan drugi synteza wymaga jednak specjalnego potraktowania. W związku z tym zdecydowałem się na przedstawienie kilku uwag o charakterze ogólnym dotyczących syntezy w krótkim wstępie oraz na przedstawienie ciekawych metodologicznie prac syntetycznych na końcu niniejszego rozdziału.

2.2 Uwagi dotyczące syntezy

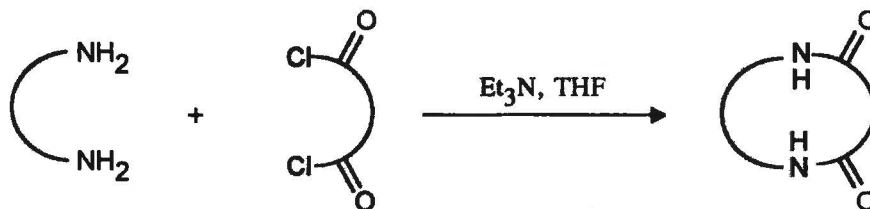
Jak już wspomniałem wcześniej, w 80% prac stosowana jest ta sama metoda zamykania pierścienia polegająca na reakcji dioli lub fenoli z tosyłanami dioli (ewentualnie rzadziej chlorkami) w obecności silnej zasady w warunkach wysokich rozcieńczeń (Schemat 3). Częściowym wytłumaczeniem jej popularności jest chemiczny charakter najczęściej stosowanych bloków budulcowych, zawierających wolne grupy hydroksylowe lub ich prekursory. W syntezie koronandów zawierających atomy azotu największą rolę odgrywają dwie metody: dużych rozcieńczeń (Schemat 4) oraz templatowa.



Schemat 3

Cukry i α -hydroksykwasy są najczęściej stosowanymi chiralnymi naturalnymi blokami budulcowymi w syntezie związków makrocyklicznych. Rzadziej stosowane są

α -aminokwasy, a sporadycznie inne związki jak np. kamfora. Wśród bloków budulcowych otrzymanych przez rozdzielanie syntetycznie otrzymanych racematów dominuje 2,2'-dihydroksy-1,1'-binaftyl. Zdecydowanie najczęściej otrzymywane są typowe etery koronowe nie zawierające atomów azotu, fosforu czy siarki. Rzadziej przedmiotem uwagi stawały się azakoronandy czy też związki makrocykliczne zawierające jednostkę heterocykliczną.



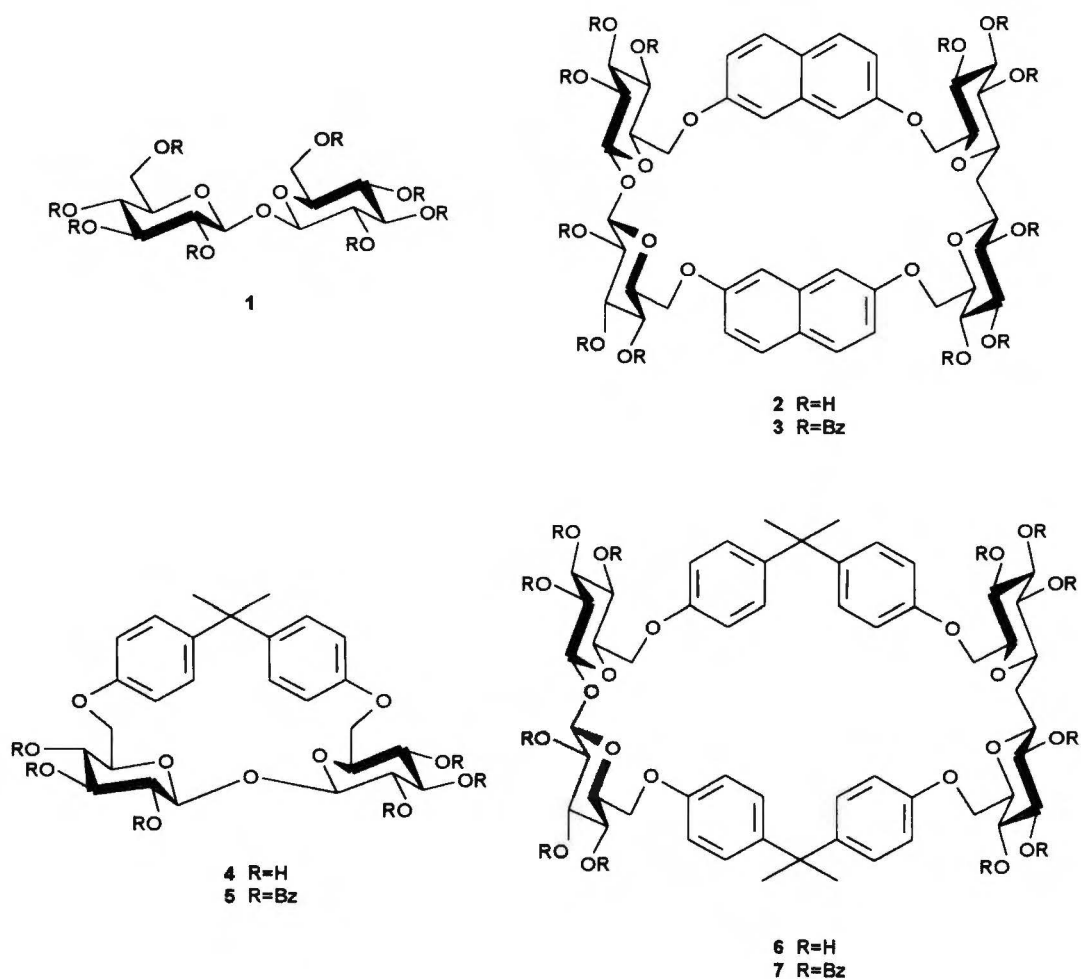
Schemat 4

2.3 Chiralne rozpoznanie molekularne

2.3.1 Badania modelowe w układach chiralny ligand-achiralny substrat

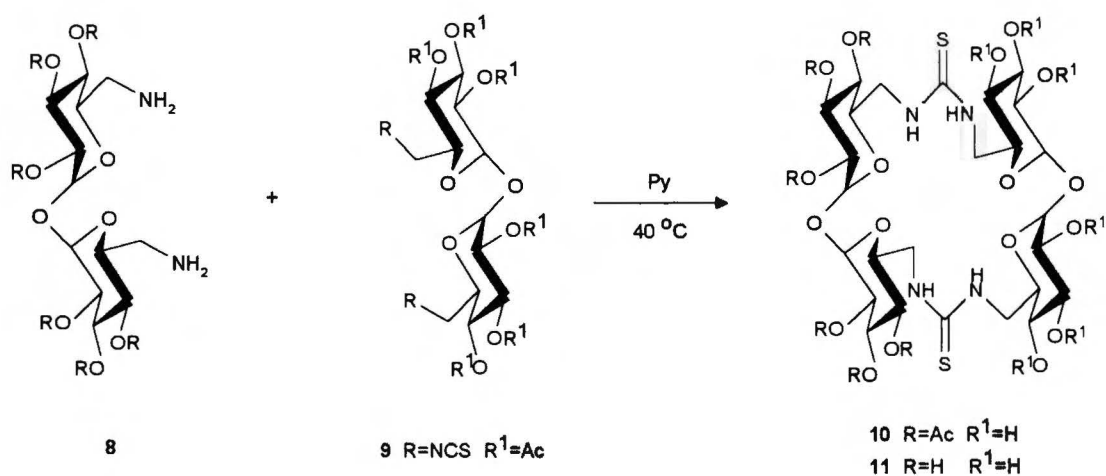
Rozpoznanie chiralne gość-gospodarz jest bardzo ważnym czynnikiem w szeregu fizycznych, chemicznych i biologicznych procesów, takich jak wykrywanie, oczyszczanie i rozdział enancjomerów, reakcje asymetrycznej katalizy oraz rozpoznawanie jednego z enancjomerów aminokwasów czy cukrów na szlakach biochemicznych. Dlatego też projektowaniem, syntezą i zastosowaniem cząsteczek zdolnych do enancjomerycznego rozpoznania innych cząsteczek są zainteresowani naukowcy pracujący w tych trzech dziedzinach. Na ogół badania nad chiralnym rozpoznanem poprzedzane są badaniami modelowymi w układach chiralny ligand-achiralny substrat. Zilustruję je najnowszymi wynikami dotyczącymi ligandów, które nie zdążyły jeszcze być zastosowane do rozpoznania chiralnych cząsteczek gości. W tej grupie najciekawsze są prace dotyczące syntezy chiralnych ligandów z α,α' -trehalozy (1); α,α' -trehaloza jest dwucukrem, którego cechy konformacyjne (symetria C_2 i kształt wklęsły) są bardzo odpowiednie do syntezy wysoce symetrycznych chiralnych receptorów. Wykorzystał to Penades ze współpracownikami,⁷ którzy otrzymali zabezpieczone trehalo-6,6'-fany 3, 5 i 7 (Schemat 5) przez cyklizację

bistrifluorometanosulfonianów zabezpieczonej α,α' -trehalozy z odpowiednim difenolem. Związki z wolnymi grupami hydroksylowymi 2, 4 i 6 rozpuszczają się w wodzie i mają hydrofobową lukę. Związek 2 tworzy silne kompleksy z p-nitrofenolem i jeszcze silniejsze z jego glikozydami.⁸



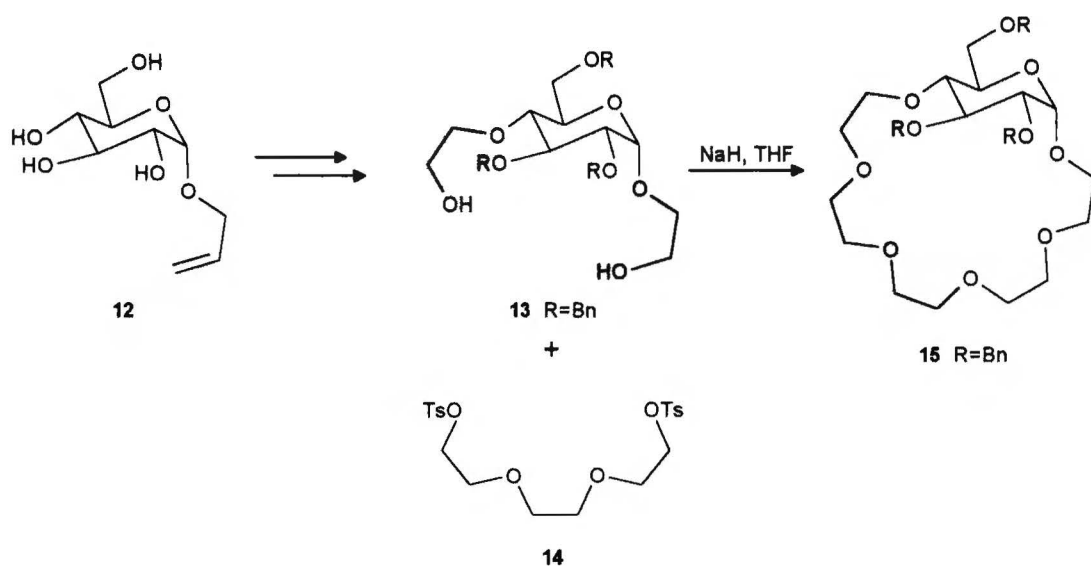
Schemat 5

Garcia-Fernandez ze współpracownikami⁹ również wykorzystali α,α' -trehalozę (1) do syntezy makrocykli zawierających łączniki tiomocznikowe. Diamina 8 reaguje z izocyjanianem 9 dając receptor 10 z wydajnością 40-65%. Po usunięciu zabezpieczeń powstaje pseudocukier 11, który tworzy bardzo silne kompleksy z jonem Cu^{2+} (Schemat 6).



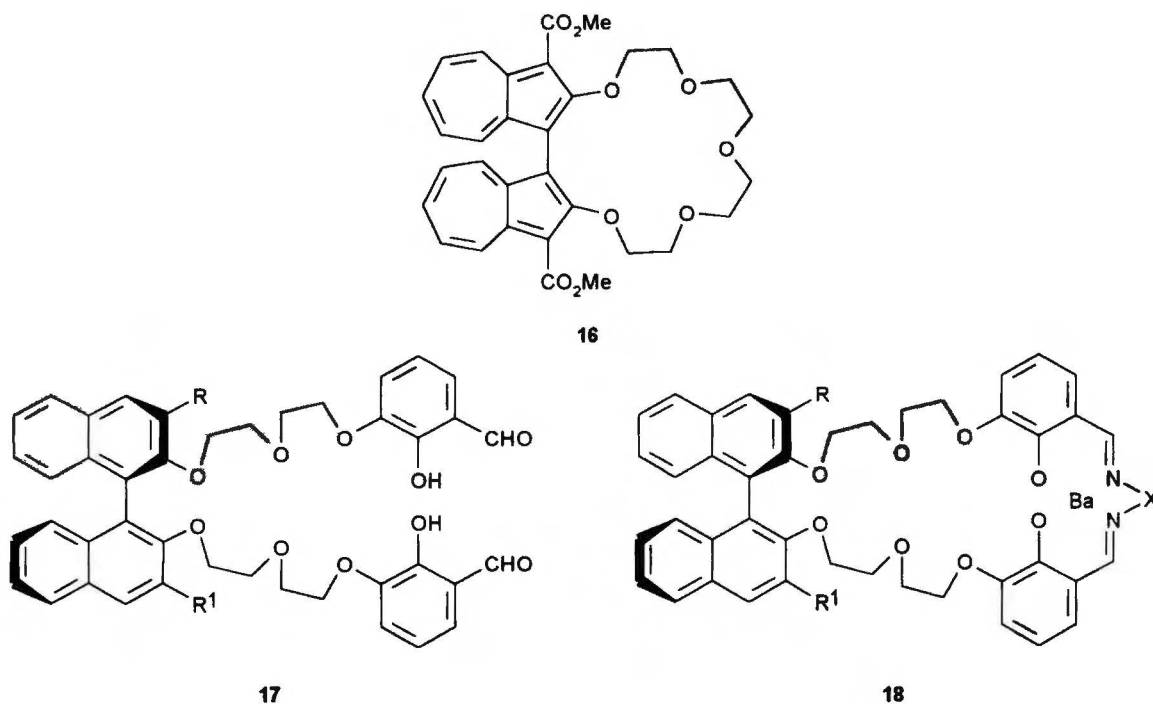
Schemat 6

Nieco prostsze ligandy otrzymali z D-glukozy Mani ze współpracownikami¹⁰ (Schemat 7). Na uwagę zasługuje tu ciekawa koncepcja syntetyczna. W podobny sposób ten sam autor zsyntetyzował receptery zawierające dwie jednostki glukozy w pierścieniu makrocyclicznym.¹¹ Właściwości kompleksujące związków takich jak 15 były badane na drodze ekstrakcji pikrynianów metali alkalicznych (tzw. metoda Crama). Z wieloma różnymi metalami otrzymano wyniki znacznie słabsze niż dla prostych eterów koronowych.



Schemat 7

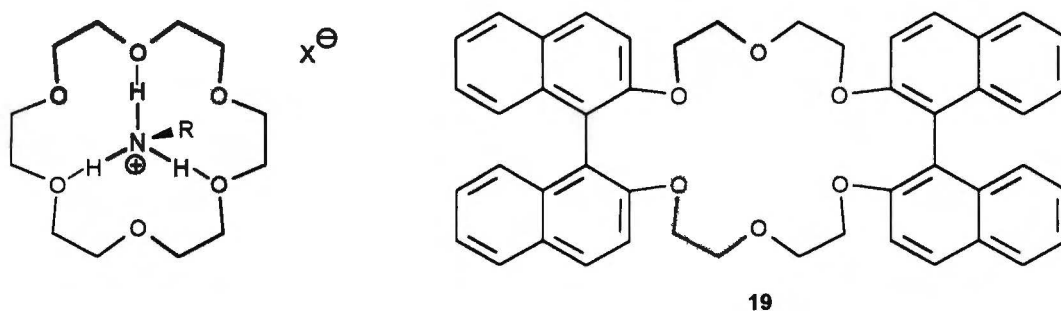
Do tego typu syntez wykorzystywano oprócz cukrów także bardziej egzotyczne jednostki takie jak np. 1,1'-biazulen.¹² Otrzymany z niego barwny eter koronowy 16 (Schemat 8) najsilniej kompleksuje sód i potas natomiast dużo słabiej lit, rubid i cez. Również inne fragmenty jak np. 2,2'-bipirydył połączone aminokwasami czy też 3,4-dihydropiran zostały użyte do syntezy receptorów molekularnych.¹³⁻¹⁶ Bardzo efektywnym przykładem projektowania i syntezy receptorów molekularnych są związki Reinhoudta i współpracowników.^{17,18} Z 1,1'-binaftylo-2,2'-diolu zsyntetyzowali oni aldehyd 17, który po dodaniu soli barowej tworzy w templatowej syntezie bis-zasadę Schiffa 18 (Schemat 8). Po wymianie baru na mający preferencje do koordynacji typu bipiramidy tetragonalnej elektrofilowy jon UO_2^{2+} powstały kompleks wiąże silnie mocznik. Binaftyl został wprowadzony do cząsteczki po to, by żonglowanie jego podstawnikami w pozycji 3,3' (znajdującymi się nad i pod pierścieniem koronandu) umożliwiło dobranie odpowiedniej struktury dla przyszłych modeli enzymów.



Schemat 8

2.3.2 Badania w układach chiralny ligand-chiralny substrat

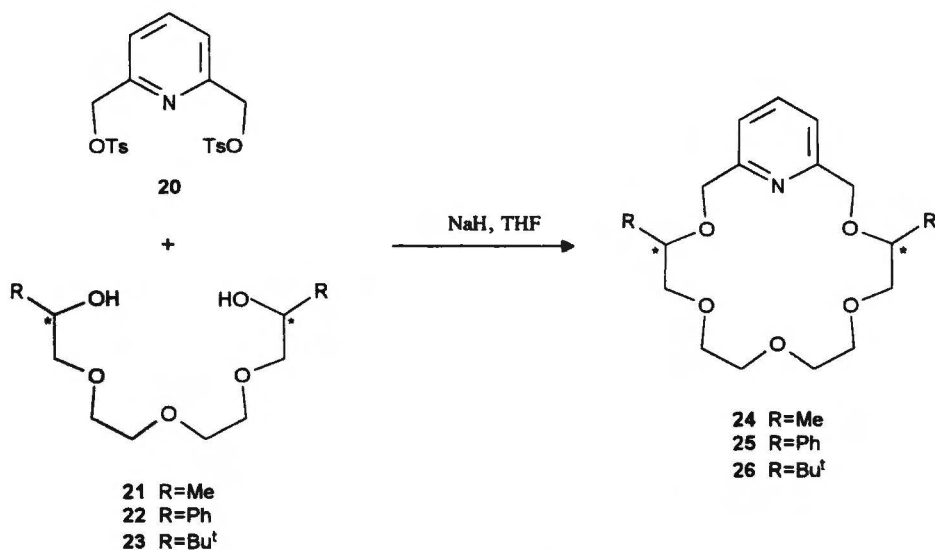
Cram ze współpracownikami jako pierwszy¹ opisał syntezę i właściwości chiralnych eterów koronowych zdolnych do chiralnego rozpoznania pierwszorzędowych soli amoniowych (istotnych ze względu na biochemiczną i farmakologiczną ważność amin i aminokwasów). Charakter tego oddziaływania przedstawiony jest na Schemacie 9. Oddziaływania te są badane metodami spektroskopowymi (¹H NMR, ¹³C NMR) poprzez śledzenie transportu przez ciekłe membrany, miareczkowanie kalorymetryczne, ekstrakcję ciecz-ciecz i ciecz-ciało stałe, itd. Studiując literaturę lat dziewięćdziesiątych nietrudno jest zauważyć, że prace skierowane są na zastąpienie w strukturze koronandu jednostki binaftrylowej (która wymaga rozdzielenia na enancjomery, a tym samym jest kosztowna) fragmentem optycznie czynnym, pochodzącym z łatwo dostępnych związków naturalnych. Świetne rezultaty otrzymane przez Crama z użyciem takich związków jak **19** (Schemat 9) trudno jest jednak powtórzyć. Wydaje się, że częściowo odpowiedzialna jest za to pewna niefrasobliwość badaczy, którzy często nie zadają sobie trudu by przed syntezą ocenić prawdopodobieństwo otrzymania silnych oddziaływań gość-gospodarz a jednocześnie wyraźnej dyskryminacji chiralnej.



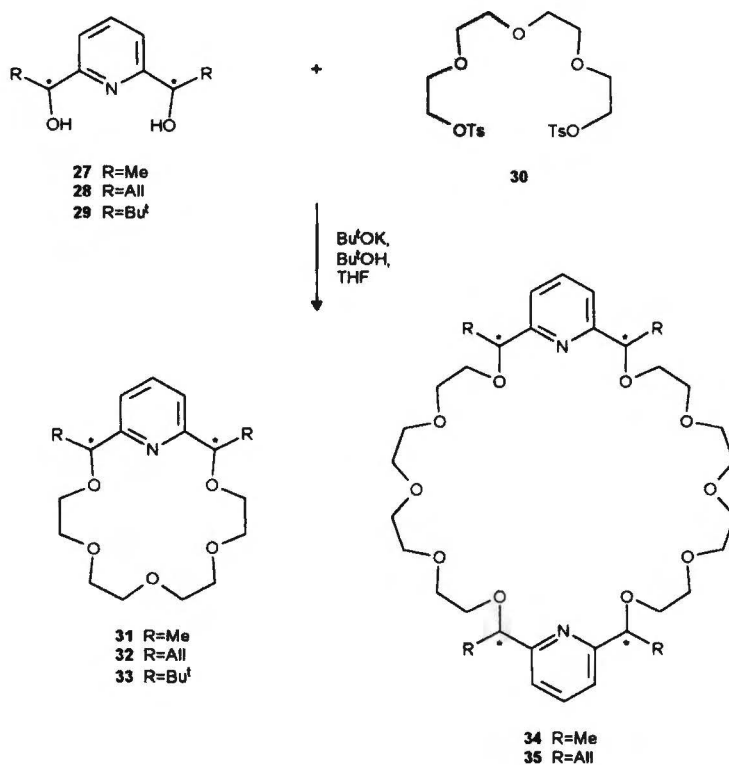
Schemat 9

Jednym z pozytywnych wyjątków jest zespół Bradshawa i Izatta, który opublikował około 20 prac dotyczących syntezy i właściwości chiralnych ligandów typu pirydyno-18-koronand-6.¹⁹⁻³⁸ W sumie zsyntetyzowali oni około 30 związków, które zostały następnie przebadane. Ligandy te należą zasadniczo do pięciu grup, przykładowe syntezy związków z każdej grupy przedstawiają Schematy 10-16. Optycznie czynne fragmenty ligandów pochodzą z naturalnych aminokwasów oraz

rozdzielonych na enancjomery syntetycznych dioli. Już w latach osiemdziesiątych prowadząc badania z achiralnymi ligandami pirydynowymi Bradshaw i Izatt z zespołem zauważyli, że tworzą one silne kompleksy z solami amoniowymi. Badania krystalograficzne wykazały, że struktura tych kompleksów jest taka jak na Schemacie 17.

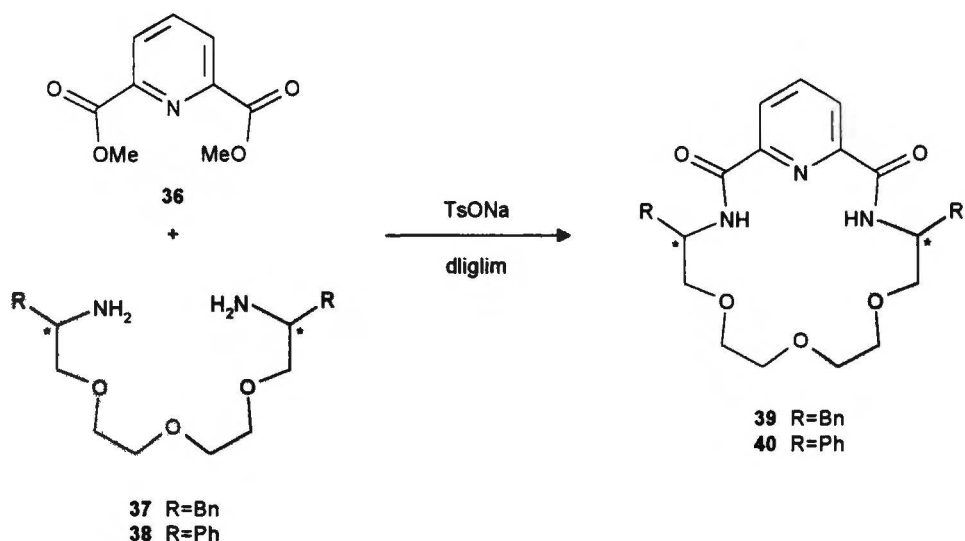


Schemat 10

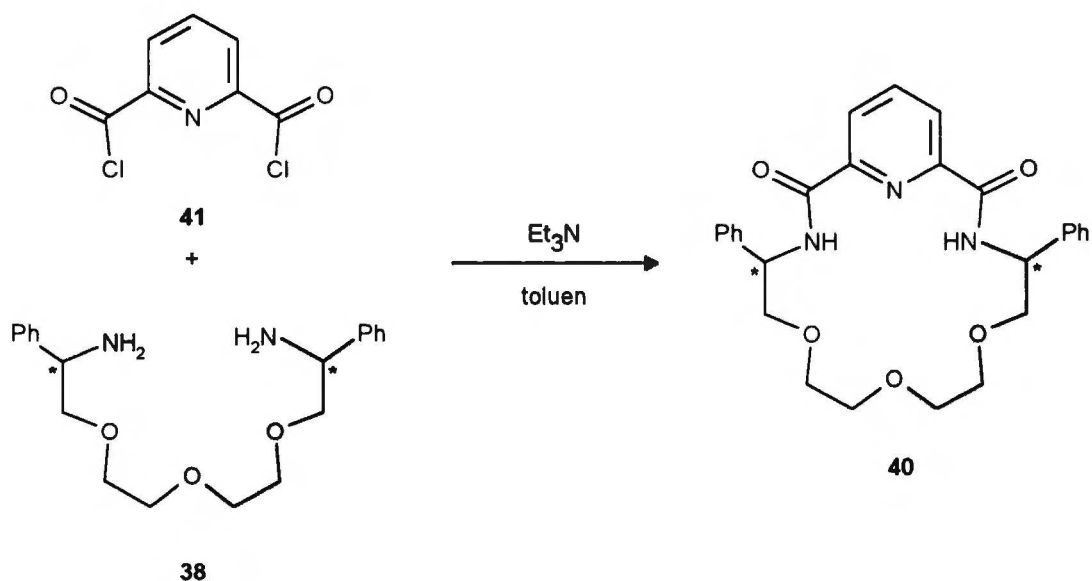


Schemat 11

Opierając się na tych spostrzeżeniach zaprojektowali oni ligandy 24, 25 i 26 z grupami chiralnymi położonymi w pobliżu pierścienia pirydynowego, co powinno było pozwolić na uzyskanie znaczących dyskryminacji chiralnych. Wszystkie otrzymane związki mają symetrię C_2 i homotopowe strony, co jak wynika z wcześniejszych badań, jest jednym z warunków uzyskania wysokiej skuteczności rozpoznania chiralnego. W badaniach stosowali oni najczęściej α -naftyloetyloaminy 53 jak również inne aminy i aminokwasy (Schemat 18).

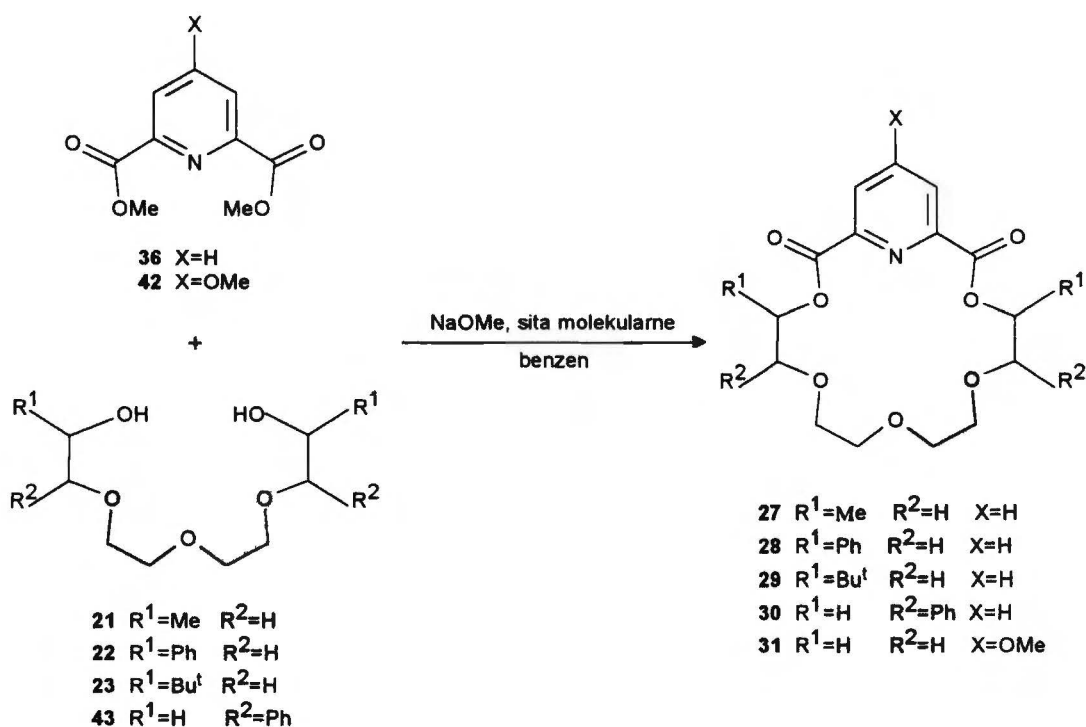


Schemat 12



Schemat 13

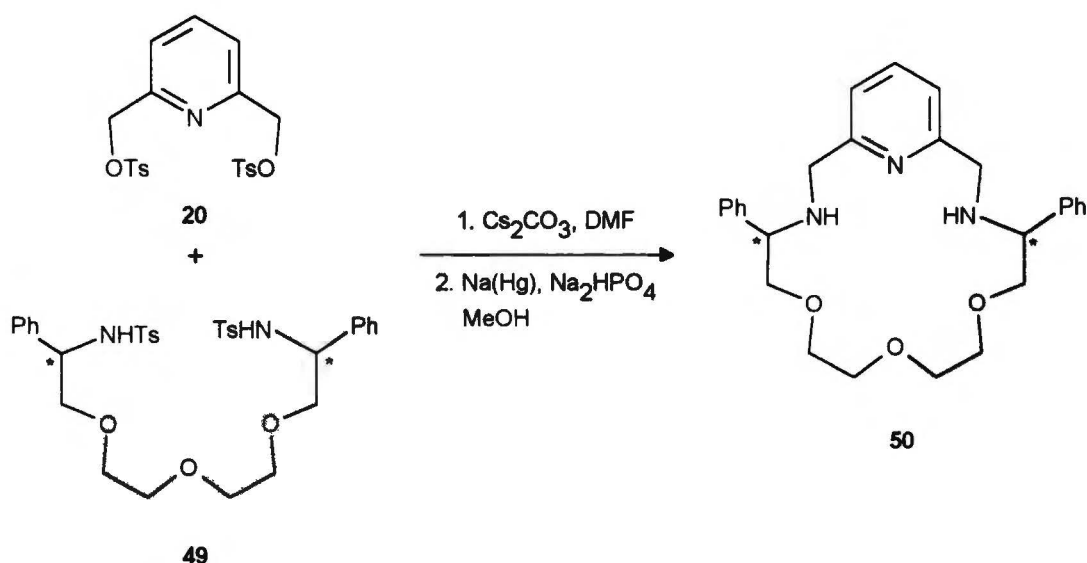
Posługując się miareczkowaniem kalorymetrycznym, a następnie odkrytą przez siebie metodę bezpośredniego wyznaczania $\log K$ z widma $^1\text{H NMR}$, wyznaczyli oni stałe trwałości kompleksów, wartości energii aktywacji, entropii i entalpii dla ponad 20 związków. Należy przy tym zauważyć, że zmiennymi obok struktury gościa i gospodarza, były też temperatura, rozpuszczalnik i anion towarzyszący kationowi amoniowemu (przeciwnion). Po wykonaniu tych nie mających odpowiednika w literaturze lat 90-tych badań pokusili się oni o sformułowanie szeregu uogólnień oraz analizy ich przyczyn. Ze względu na wyjątkowość tych badań dwie z tych analiz przytoczę:



Schemat 14

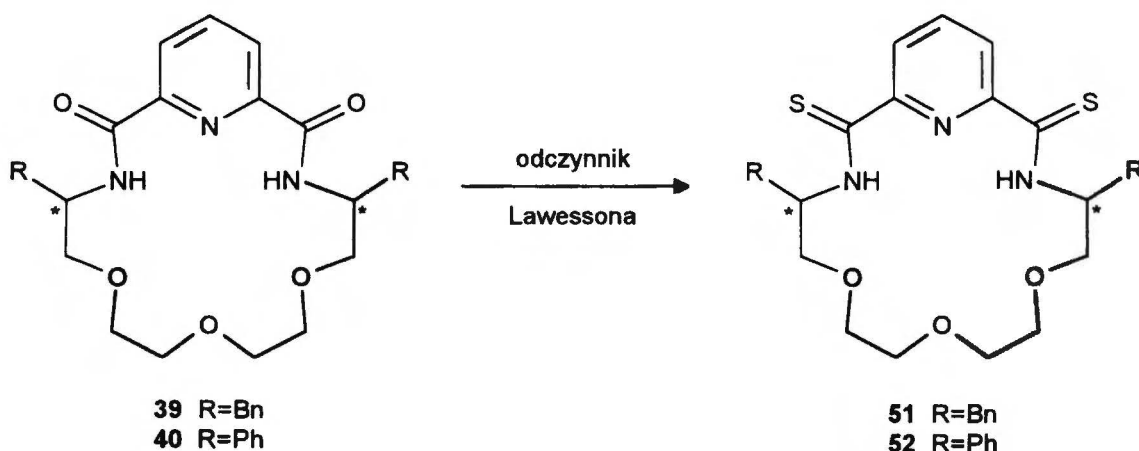
A. Ligandy 44-46 tworzą słabsze kompleksy z kationami amoniowymi niż 24-26, lecz są znacząco lepsze od tych ostatnich w rozpoznaniu chiralnym. Jest to prawdopodobnie spowodowane ogólnym usztywnieniem cząsteczki oraz zwiększeniem oddziaływań π - π . Powodem osłabienia stabilności kompleksów z udziałem ligandów 44-46 jest prawdopodobnie elektronoodciągający efekt dwóch grup karbonylowych, co osłabia siłę wiązania wodorowego N⁺...H-N.

B. Ligand 47 wykazuje znacznie słabsze zróżnicowanie chiralne względem nadchloranu α -fenyloetyloaminy (53) niż analogiczny ligand 45, posiadający grupy fenylowe bliżej pierścienia pirydynowego. Modelowanie molekularne kompleksu ligandu 47 z nadchloranem 53 wykazało, że w najuboższej energetycznie konformacji kompleksu, pierścień naftalenowy nie ustawia się równolegle nad pierścieniem pirydynowym, co uniemożliwia silne oddziaływania π - π , które pełnią bardzo ważną rolę w różnicowaniu chiralnym.

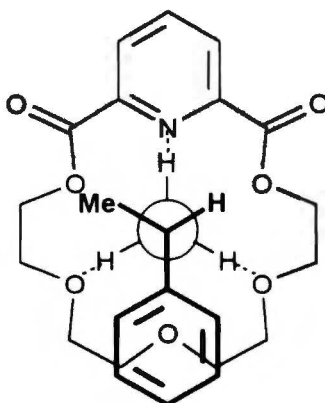


Schemat 15

Wnioski będące wynikiem analizy przedstawionej wyżej pozwoliły na zaprojektowanie i zrealizowanie syntezy ligandów 31-33, które posiadają grupy alkilowe jeszcze bliżej pierścienia pirydynowego niż ich odpowiedniki 24-26. Niestety okazało się, że ligandy te nie są zdolne do dobrego rozpoznania enancjomerów α -fenyloetyloaminy.



Schemat 16

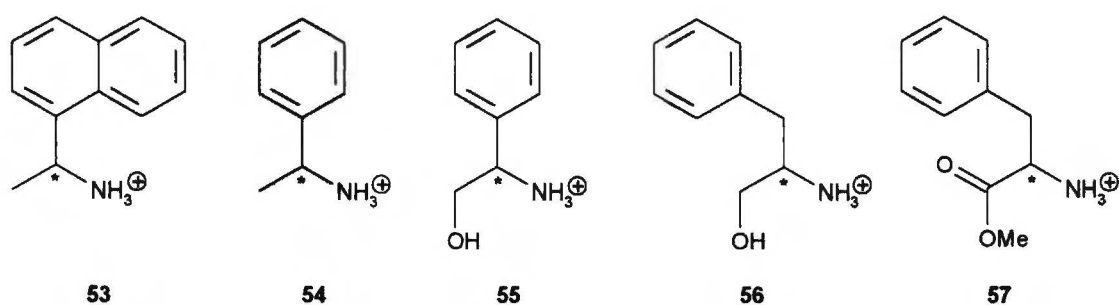


Schemat 17

Ukoronowaniem badań Bradshawa i współpracowników wydaje się być sformułowanie kilku ogólnych wniosków na temat oddziaływań chiralny eter koronowy-chiralny kation amoniowy:

- a) Ligand musi tworzyć silny kompleks z gościem. Jeżeli konformacja ligandu jest na tyle skrzyta, że nie jest on w stanie tworzyć trzypunktowego wiązania wodorowego z kationem amoniowym, zdolność do rozpoznania będzie słaba (związki 39, 40, 51 i 52).
- b) Wielkość podstawników jest skorelowana z rozpoznaniem enancjomerycznym.
- c) Ligand powinien być dostatecznie sztywny. Jeżeli jest on zbyt labilny, będzie zdolny do tworzenia jednakowo silnych kompleksów z oboma enancjomerami gościa poprzez dostosowanie swojej konformacji do każdego z nich.

- d) Centrum stereogeniczne powinno być umiejscowione tak by wpływało na grupę R kationu amoniowego (model Coreya-Paulinga-Koltuna) ale nie na trójpunktowe wiązanie wodorowe. {Model Coreya-Paulinga-Koltuna (CPK) opisuje sposób wiązania się chiralnej soli amoniowej z chiralną cząsteczką gospodarza bazując na oddziaływaniach sterycznych. W zależności od wielkości, trzy podstawniki przy atomie węgla sąsiadującym z atomem azotu są uporządkowane jako mały, średni i duży. Podstawnik duży lokujemy tak by jak najmniej oddziaływał on sterycznie z cząsteczką gospodarza. Porównując oddziaływania steryczne pozostałych podstawników w tak utworzonych modelach dla obydwu enancjomerów można ocenić jak dobre może być rozpoznanie chiralne.}
- e) Chaotyczna zamiana atomów tlenu w pierścieniu na atomy azotu zmniejsza moc kompleksu i w konsekwencji zdolność do rozpoznania chiralnego.
- f) Rozpuszczalnik wpływa na rozpoznanie chiralne w taki sposób, że jest ono tym lepsze im mniejsza jest tak zwana donorowa liczba Guttmanna będąca miarą właściwości donorowych rozpuszczalnika.³⁹
- g) Ogromne znaczenie ma nakładanie się elektronów π gościa i gospodarza (π -stacking), które formalnie zmienia trypunktowy model wiązania wodorowego w model czteropunktowy.



Schemat 18

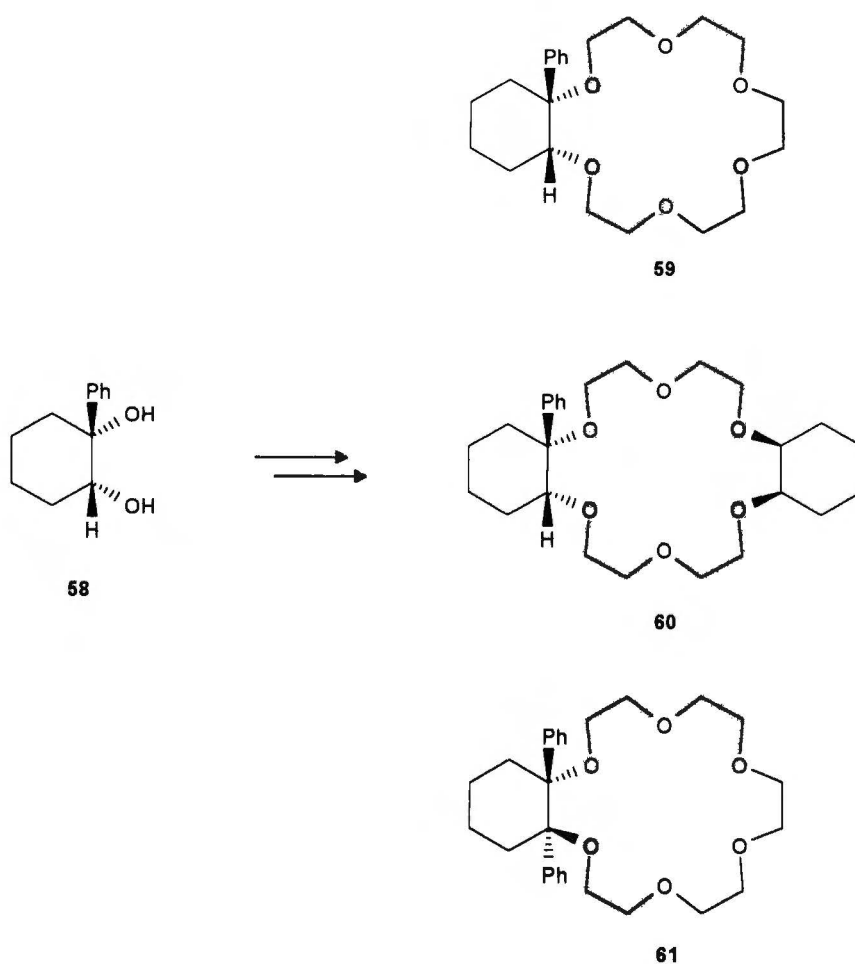
Rozpoznanie chiralne z użyciem niektórych spośród w/w związków było badane za pomocą FAB MS⁴⁰ i FTICR MS.⁴¹ Grupom Vekey'a i Deardena udało się wykonać poważny krok w kierunku opracowania nowoczesnych metod wyznaczania stałych trwałości kompleksów gość-gospodarz za pomocą spektrometrii mas. Pierwsza z tych metod opiera się na równaniu opisującym równowagę:



Stała trwałości dla tego procesu jest obliczana ze względnych intensywności sygnałów odpowiednich supermolekuł w widmie FAB MS. W drugiej z tych metod opierającej się na równaniu:

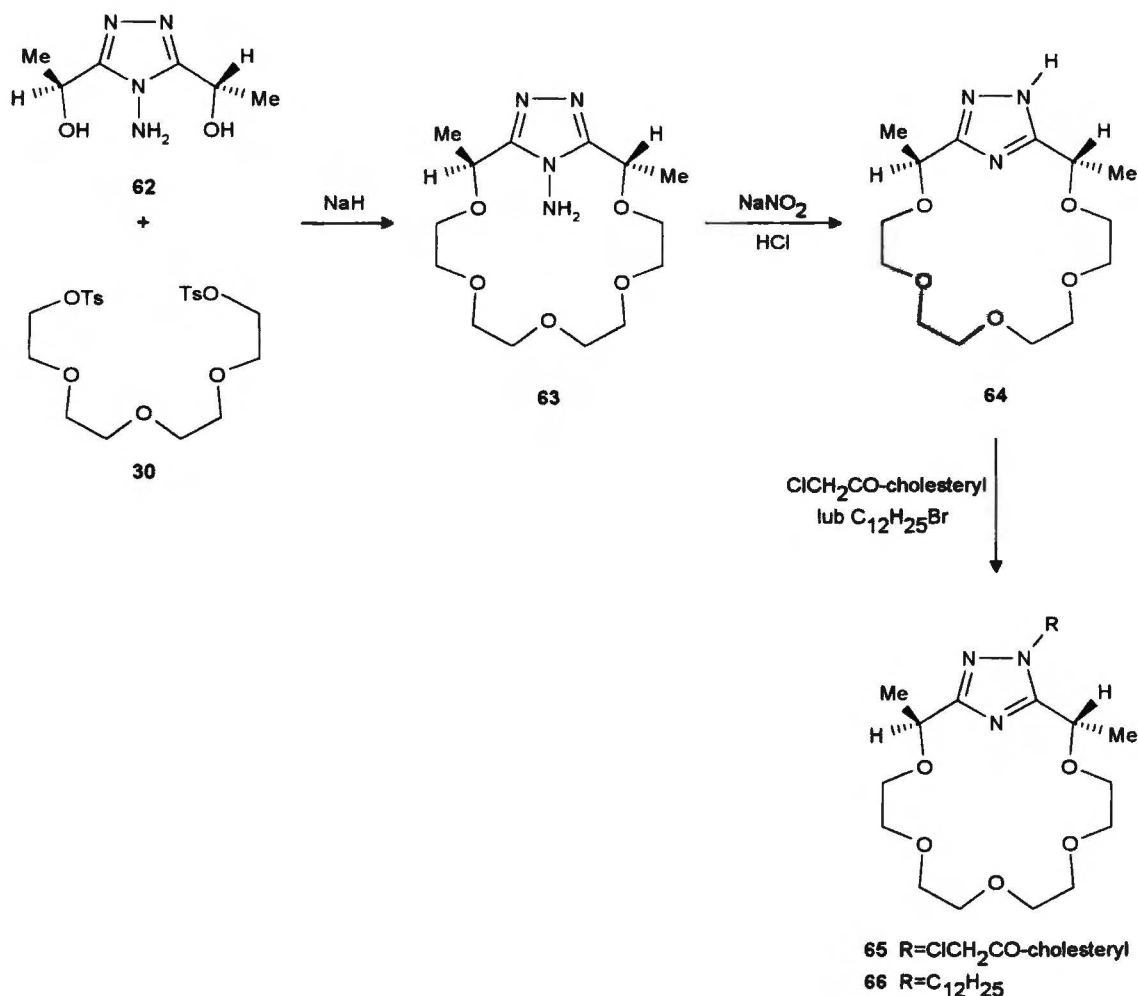


Badając rozpoznanie enancjomeryczne w fazie gazowej otrzymano bardzo ciekawe wyniki sugerujące, że rozpoznanie to w fazie gazowej jest lepsze (silniejsze oddziaływania) niż w roztworze. Próby wyznaczania stałych trwałości kompleksów za pomocą spektrometrii mas prowadził też Sawada z zespołem.^{42,43} Modelem CPK posłużył się także (ale *postfactum*, do wytłumaczenia wyników eksperymentów) Naemura.^{44,45} W swoich pracach przedstawił on syntezę trzech eterów koronowych 59, 60 i 61, wychodząc z otrzymanego metodami enzymatycznymi (+)-cis-fenylocykloheksano-1,2-diolu 58 (Schemat 19). Badając rozpoznanie chiralne chlorowodoru 1,2-difenyloetyloaminy metodą transportu przez membranę chloroformową otrzymał bardzo dobre wyniki (38-81%). To, że najlepsze wyniki otrzymane zostały dla ligandu 61 jest w bardzo dobrej zgodności z modelami CPK dla odpowiednich kompleksów.



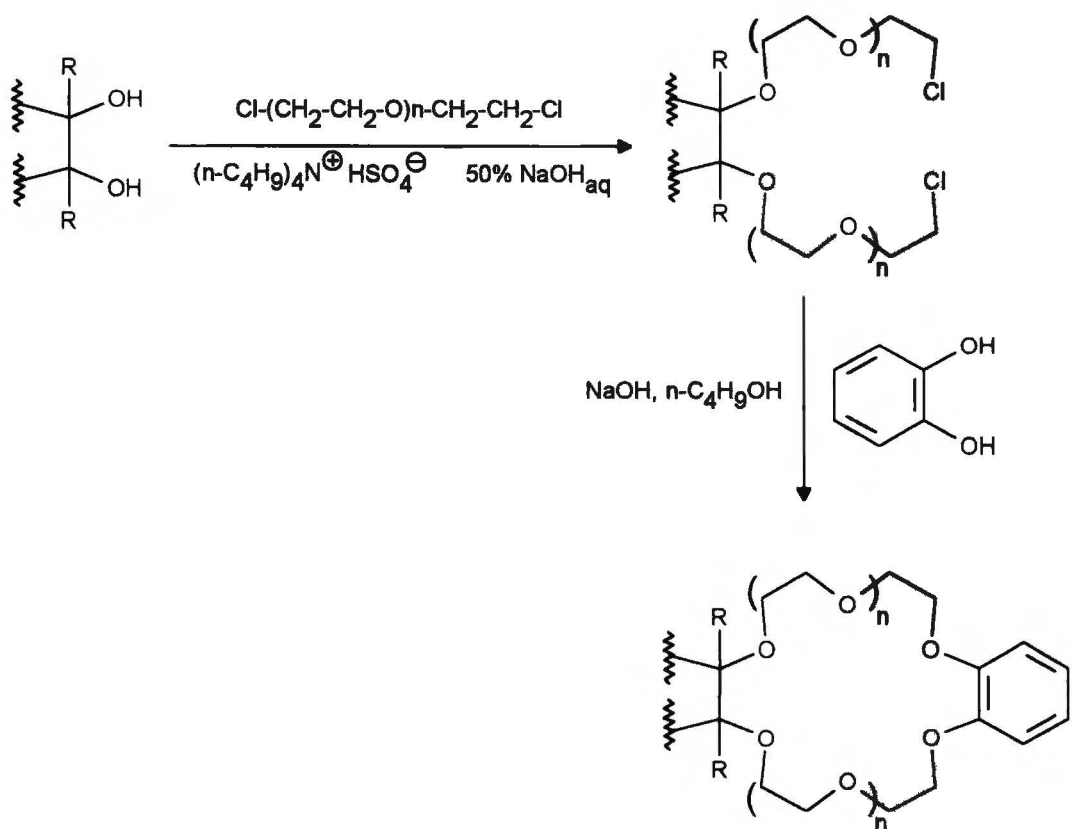
Schemat 19

Innym przykładem badań nad rozpoznaniem chiralnym z użyciem ligandów zawierających jednostkę heteroaromatyczną są prace zespołu Mendozy.⁴⁶⁻⁴⁹ Wykorzystując łatwo dostępny z kwasu mlekowego i hydrazyny chiralny optycznie czynny diol **62**, otrzymali oni serię koronandów zawierających układ 1,2,4-triazolu (Schemat 20). Związki te były badane pod kątem rozpoznania chiralnego za pomocą ^1H NMR i transportu przez ciekłą membranę. Otrzymano jakościowo (choć nie ilościowo) zgodne wyniki. Zarówno ligandy **64**, **65** jak i **66** selektywnie kompleksują (*R*)- α -naftyloetyloaminę. Selektywność ta osiąga wartość 3.4 (dla ^1H NMR) i 1.25 (metoda membranowa). Te same oddziaływania były badane za pomocą pomiaru czasów relaksacji w ^{13}C NMR i ^1H NMR. W swoich ostatnich pracach^{50,51} Mendozę przedstawił syntezę optycznie czynnych związków makrocyclicznych zawierających dwie jednostki 1,2,4-triazolu oraz syntezę nowych bloków budulcowych z α -aminokwasów.



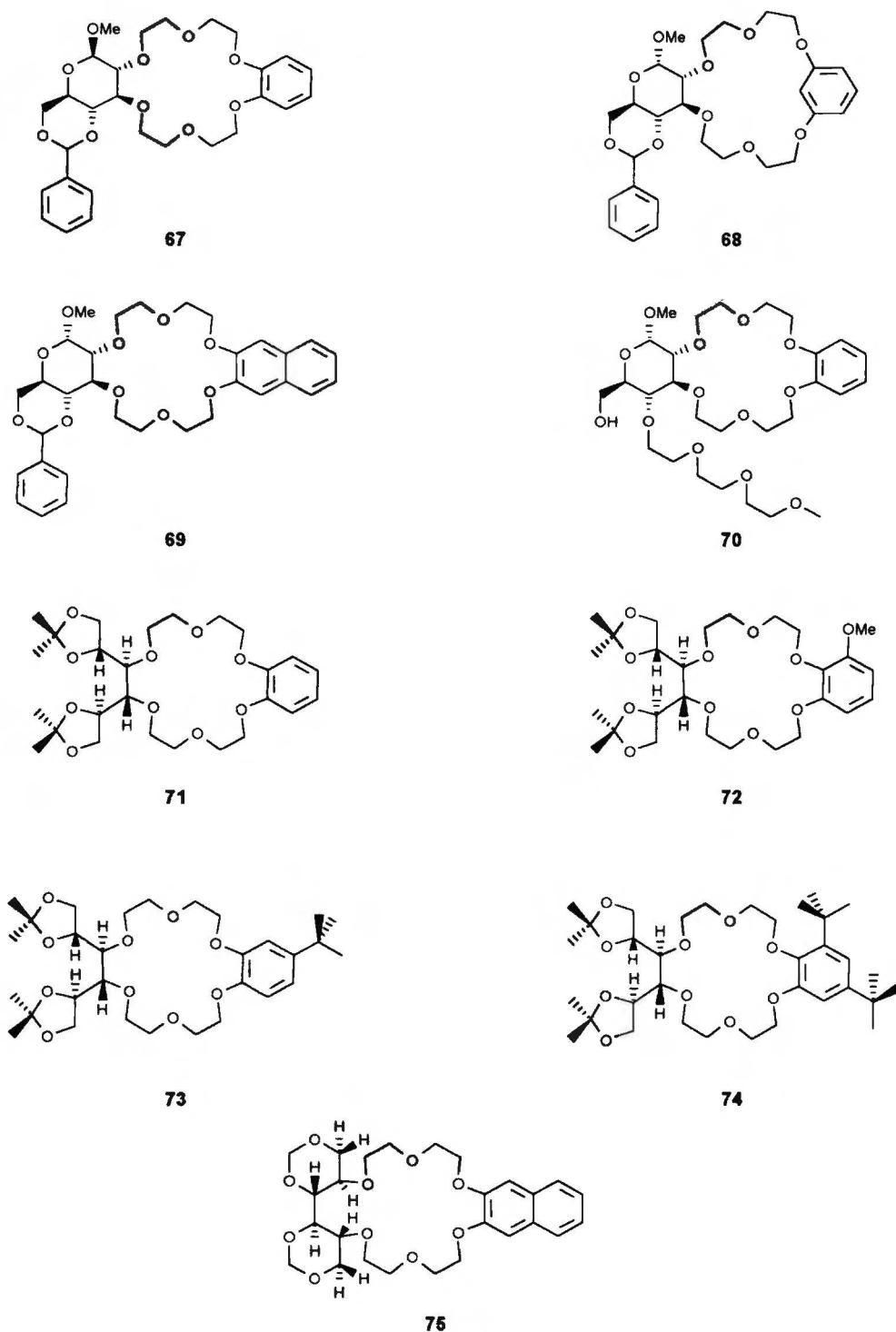
Schemat 20

Cukry i alditole, będące najtańszymi optycznie czynnymi blokami budulcowymi, są potencjalnie doskonałym materiałem wyjściowym do syntezy koronandów, wykazujących wysoki stopień rozpoznania chiralnego. Trudno się więc dziwić, że tak duża liczba chemików próbowała zsyntetyzować odpowiednie receptory wychodząc z D-glukozy, D-mannozy, D-sorbitolu i D-mannitolu. Szczególnie ten ostatni jest atrakcyjny ze względu na symetrię C₂. O tym jak jest to ważne dla efektywności rozpoznania chiralnego przekonują prace Joly, Grossa i współpracowników.⁵²⁻⁵⁶ Za pomocą odkrytej przez siebie pod koniec lat 70-tych metody (Schemat 21) otrzymali oni całą serię ligandów pochodnych D-mannitolu i D-glukozy (Schemat 22).



Schemat 21

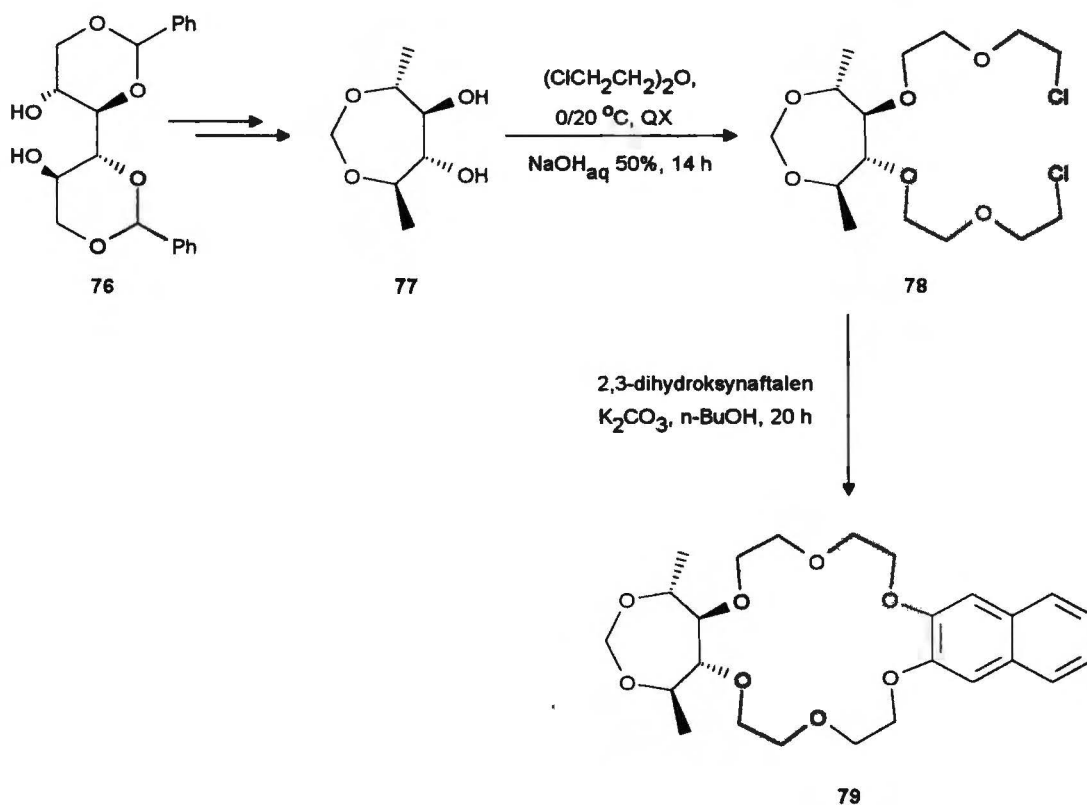
Za pomocą ekstrakcji ciecz-ciecz ($\text{CDCl}_3\text{-D}_2\text{O}$) i ^1H NMR badali oni chiralne rozpoznanie estru metylowego fenyloglicyny. Jak się okazało, tylko pochodne D-mannitolu 71, 73 i 74 wykazywały selektywność w oddziaływaniu z enancjomerami fenyloglicyny (choć bardzo słabą). Pochodne D-glukozy 67, 68, 69 i 70, jak również pochodne D-mannitolu 72 i 75, nie wykazywały żadnej enancjoselektywności pomimo obecności tylu dodatkowych grup funkcyjnych. Wszystkie związki przesyłały jednak wydajnie heksafluorofosforan fenyloglicyny z fazy wodnej do fazy organicznej. Niektóre z tych związków były wcześniej badane za pomocą chromatografii cieczowej na odwróconych fazach z użyciem RP-18.



Schemat 22

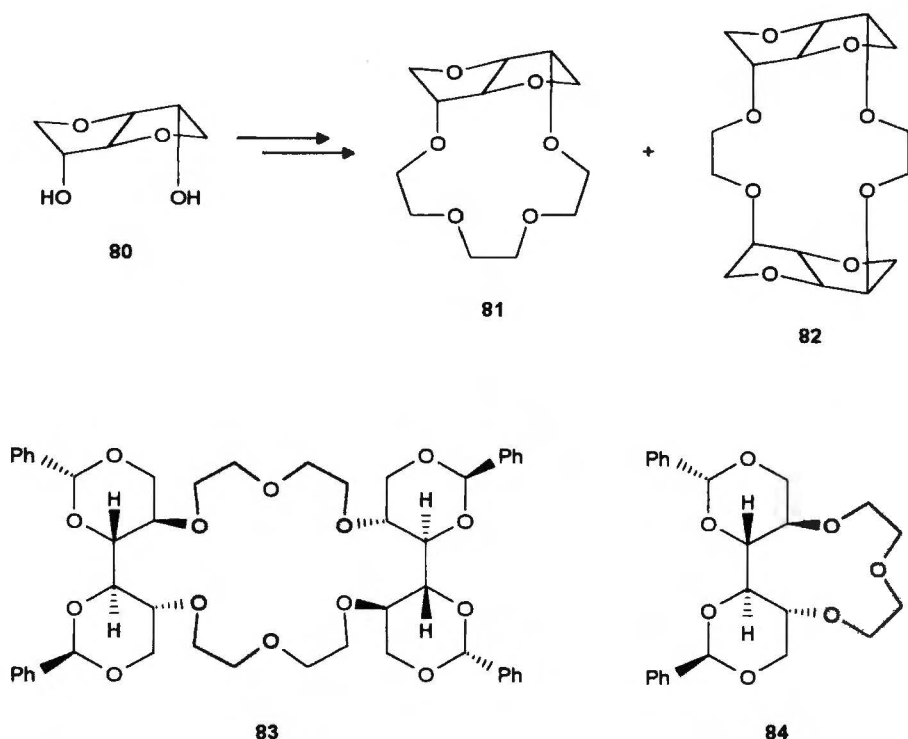
Jako eluent stosowano wodę lub rozcieńczony kwas nadchlorowy. Najlepsze wyniki uzyskano dla fenyloglicyny (duża zawada steryczna przy atomach węgla sąsiadujących z atomami azotu) oraz dla *p*-nitrofenyloalaniny (dodatkowo π -stacking). Dla fenyloalaniny nie otrzymano żadnego rozdziału. Rezultaty otrzymane dla fenyloglicyny obiema metodami są zgodne. Pochodną D-mannozy otrzymaną tą samą

metodą badał Pietraszkiewicz ze współpracownikami⁵⁷ otrzymując podobne wyniki. W swojej ostatniej pracy wykorzystując poprzednie doświadczenia Joly i Gross⁵⁸ otrzymali homotopowe ligandy, pochodne D-mannitolu zawierające układ dioksepanu, bardziej odporny na kwaśną hydrolizę niż poprzednio stosowane zabezpieczenia (Schemat 23).



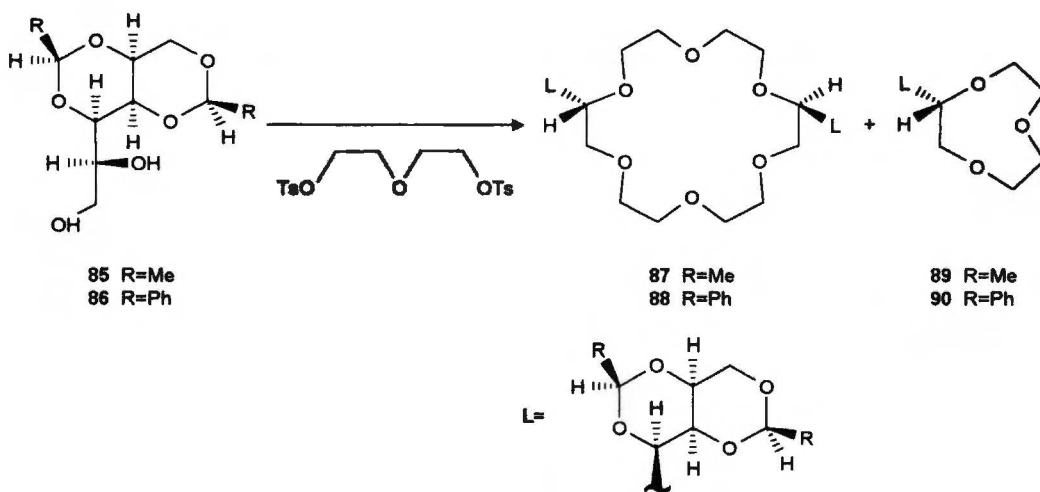
Schemat 23

Sieriebriakow ze współpracownikami^{59,60} otrzymali podobne związki stosując jako substrat D-mannitol. Wychodząc z 1,4,3,6-dianhydromannitolu **80** otrzymali oni koronandy **81** i **82**, a wychodząc z dibenzylidenomannitolu, koronandy **83** i **84** (Schemat 24). Spośród tych związków **81** był badany metodą ekstrakcji ciecz-ciecz na rozpoznawanie enancjomerów heksafluorofosforanów fenyloetyloaminy i estru metylowego fenyloglicyny. Okazało się, że nie wykazuje on żadnej selektywności.



Schemat 24

Trochę lepsze rezultaty ci sami autorzy otrzymali badając koronandy **87** i **88** uzyskane z *D*-sorbitolu⁶¹⁻⁶³ (Schemat 25). Choć związki **87** i **88** posiadają symetrię C_2 i dosyć duże podstawniki, wykazują bardzo słabą zdolność do rozpoznania chiralnego fenyloetyloaminy i fenyloglicyny i w ogóle nie rozpoznają enancjomerów alaniny i fenyloalaniny.



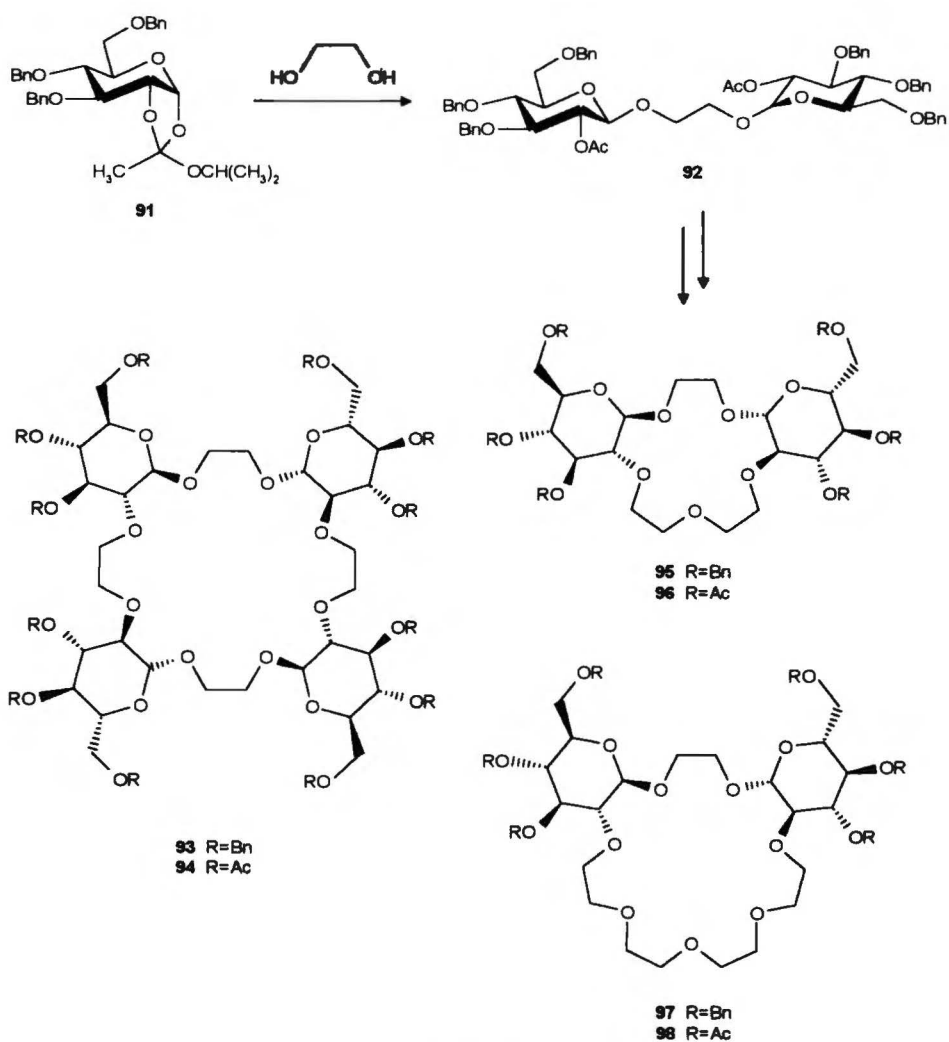
Schemat 25

Nową strategię syntezy wysoce symetrycznych chiralnych związków makrocyklicznych z cukrów, opisali Penades i współpracownicy.⁶⁴ Kluczowym etapem

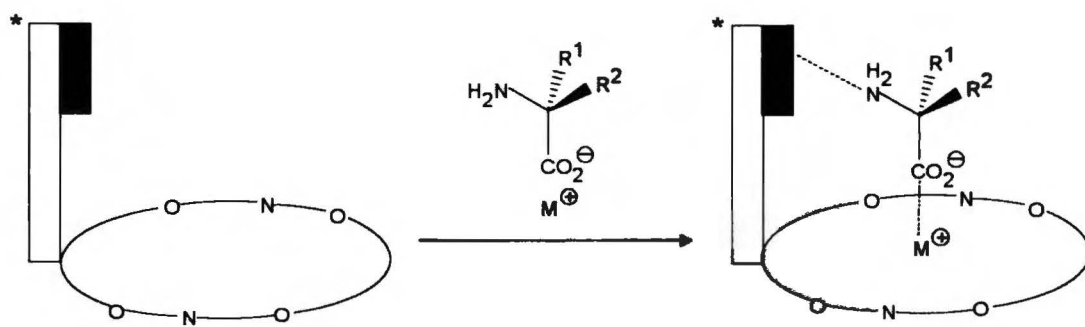
jest reakcja glikolu etylenowego z ortoestrami cukrów prostych (Schemat 26). Otrzymano w ten sposób kilka ligandów makrocyklicznych 93-98, które prócz wysokiej symetrii charakteryzują się także tym, że anomeryczne atomy węgla znajdują się w pierścieniu (a nie jak dotychczas na zewnątrz). Ligandy te były badane za pomocą ekstrakcji ciecz-ciecz i ^1H NMR.⁶⁵ Większość z nich tworzy kompleksy z heksafluorofosforanem α -fenyloetyloaminy o stosunku molowym wahającym się od gość-gospodarz = 1.2:1 do 2:1. Istotne zmiany w widmach ^1H NMR po skompleksowaniu występują tylko dla związku 97 i to jedynie we fragmencie polietylenowym, co wskazuje na to, że cząsteczka gościa oddziałuje właśnie z tym fragmentem cząsteczki gospodarza, relatywnie daleko od cukrowych centrów stereogenicznych. Jest to prawdopodobnie przyczyną nie zaobserwowania przez autorów znaczącej chiralnej dyskryminacji.

Dokładne rozważania nad możliwością wykazywania dobrego chiralnego rozpoznania dla pochodnych D-mannozy przedstawili Pietraszkiewicz i Spencer.⁶⁶ Ich koncepcja opiera się na zablokowaniu jednej ze stron pierścienia diazakoronandu sztywnym hydrofobowym mostkiem. W otrzymanym w ten sposób kryptandzie tylko jedna strona jest zdolna do kompleksowania kationów amoniowych. Następnymi krokami mogą być: dodanie jeszcze jednej jednostki cukrowej, dodanie ramion posiadających atomy tlenu lub azotu lub zdjęcie zabezpieczenia acetalowego co spowoduje wytworzenie konwergentnego ligandu (Schemat 27).

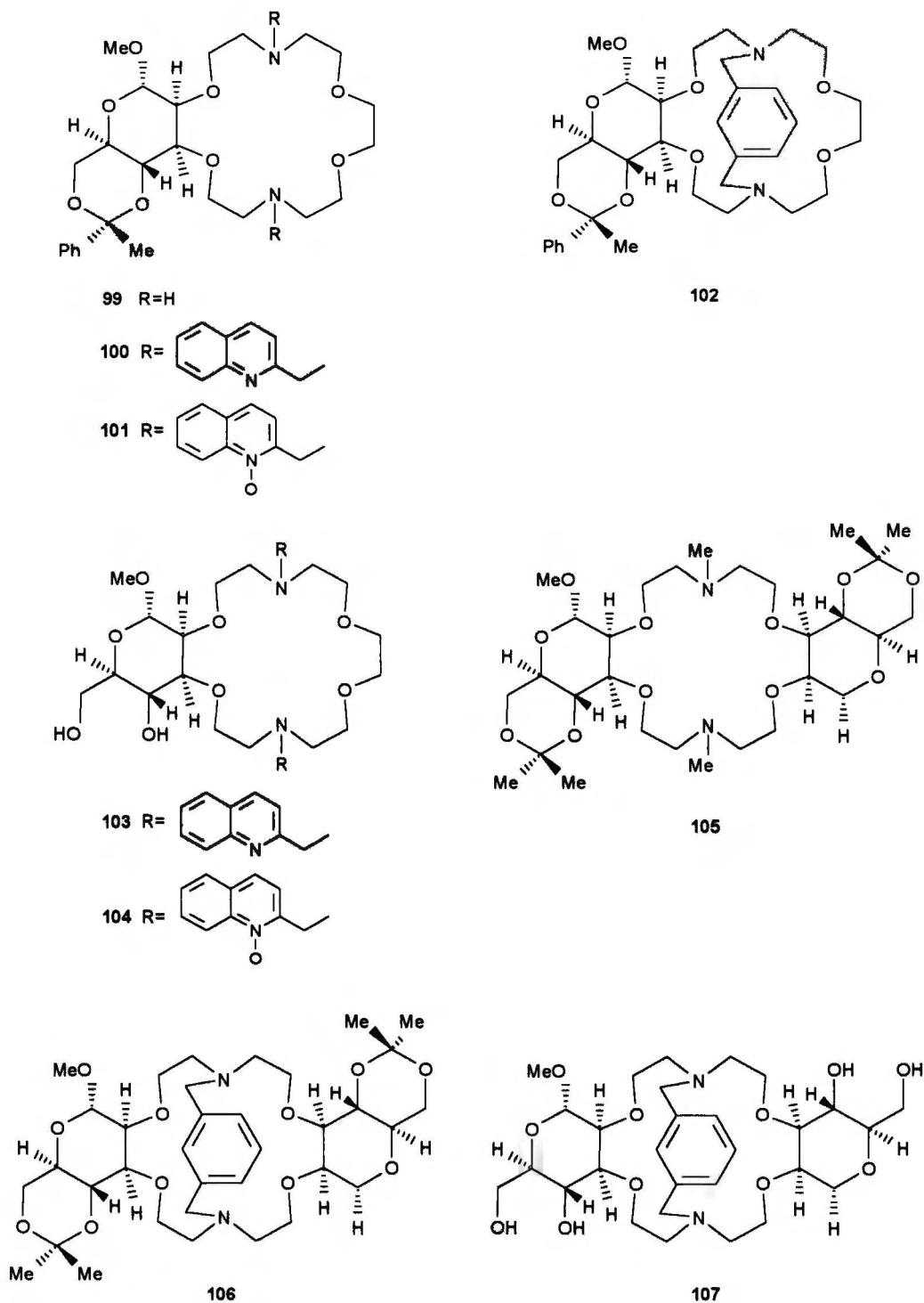
Tę zaprojektowaną wcześniej grupę ligandów otrzymano z α -metylo-D-mannopiranozydów posługując się metodami opisanymi na początku lat 80-tych^{67,68} (Schemat 28). Ligand 106 zsyntetyzowano za pomocą procedury makrobicyklizacji templatowej.⁶⁹ Enancjoselektywne rozpoznanie badano metodą ekstrakcji ciało stałe-ciecz i ^1H NMR. Generalnie nie uzyskano wyników tak dobrych jak oczekiwano, ale niektóre przewidywania potwierdziły się. Ligandy z wolnymi grupami hydroksylowymi wykazywały lepszą selektywność niż ich zabezpieczone analogi. Wprowadzenie drugiej jednostki cukrowej nie doprowadziło jednak do poprawienia selektywności.



Schemat 26



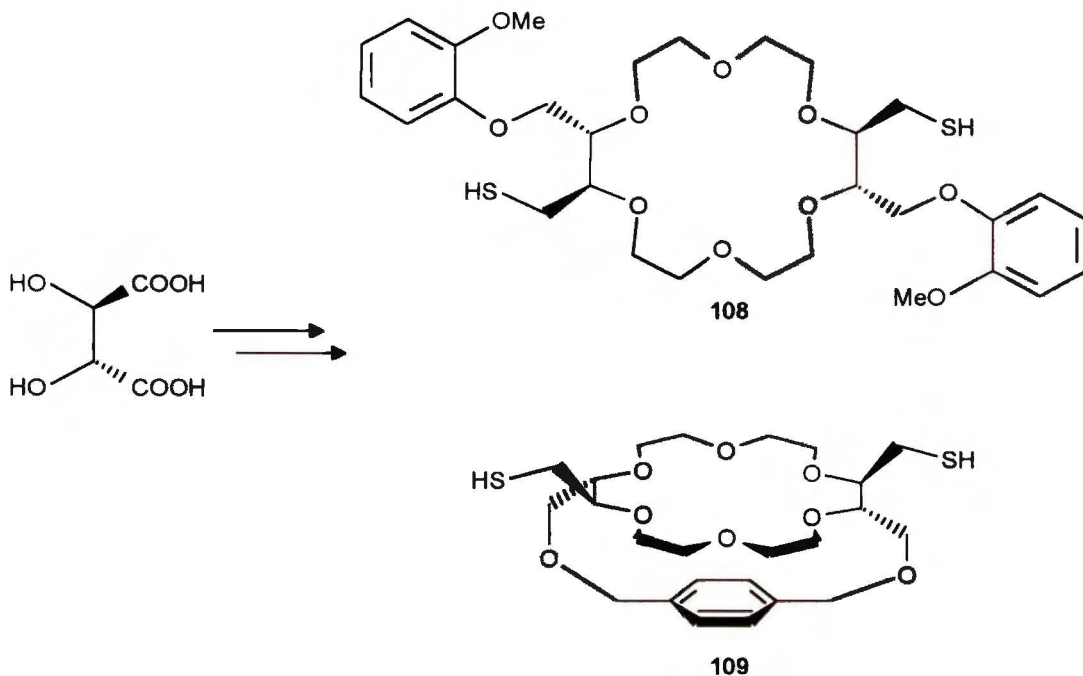
Schemat 27



Schemat 28

Koncepcję wprowadzenia sztywnego mostka w celu poprawienia stabilności kompleksów wykorzystał również Koga z zespołem w swoich badaniach nad enancjoselektywną tiolizą soli estrów D- i L- α -aminokwasów.⁷⁰ W drodze skomplikowanych przekształceń otrzymali oni z kwasu winowego dwa ligandy **108** i **109** (Schemat 29). Porównanie szybkości reakcji tych ligandów z bromowodorkami

estrów *p*-nitrofenylowych różnych aminokwasów wykazuje, że dla związku 109 szybkość wewnątrzkompleksowej tiolizy jest 5-16 razy większa niż dla 108.

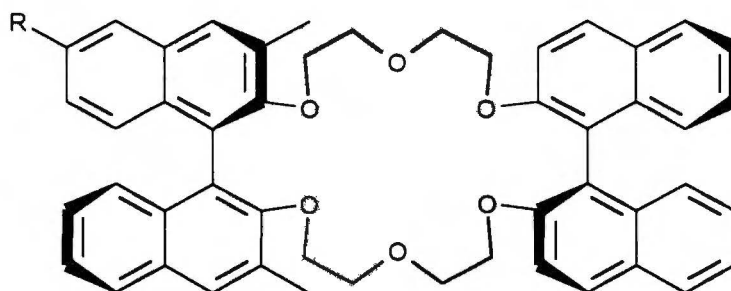


Schemat 29

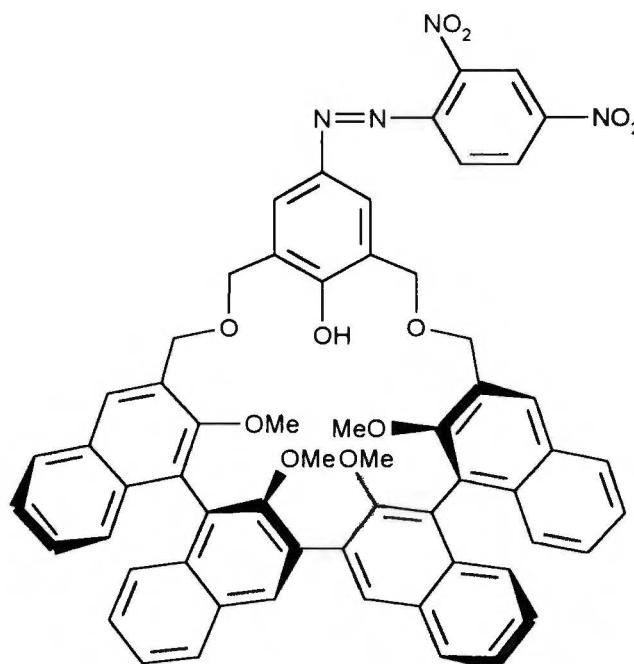
Jak już nadmieniałem, najlepsze wyniki w rozpoznaniu chiralnym otrzymuje się dla pochodnych binaftyli. W celu otrzymania bardziej stabilnej, osadzonej ciekłej membrany, Brisdon i współpracownicy⁷¹ zmodyfikowali otrzymany wcześniej przez Crama związek makrocykliczny 110, dodając do niego resztę organosiloksanową otrzymując związek 111 (Schemat 30). Badania kompleksowania ligandu 19 za pomocą ¹H NMR z estrem etylowym fenyloglicyny po raz kolejny dowiodły, że użycie silniej oddziaływującego z kationem RNH₃⁺ anionu Cl⁻ redukuje znacząco enancjoselektywne zdolności ligandu.

Badania mające na celu zsyntetyzowanie ligandów, które kompleksowałyby chiralne aminy dając dwa diastereoizomeryczne kompleksy o wyraźnie innej barwie są fascynującym wyzwaniem dla chemików. W tym nurcie leży praca Yamamoto i współpracowników,⁷² którzy otrzymali chiralny acerand 112 zawierający jednostkę binaftyli (Schemat 30). Nie wykazuje on znacznej różnicy barw. Znacznie lepsze wyniki uzyskał Shinkai z zespołem⁷³ wykorzystując fakt, że długość fali odbicia dla

światła padającego w cholesterolowych ciekłych kryształach zależy od helikalnej struktury w fazie ciekłokrystalicznej (różnica długości fali 65 nm).



110 R=H
111 R=(CH₂)₉CH₂CH₂'SiO'

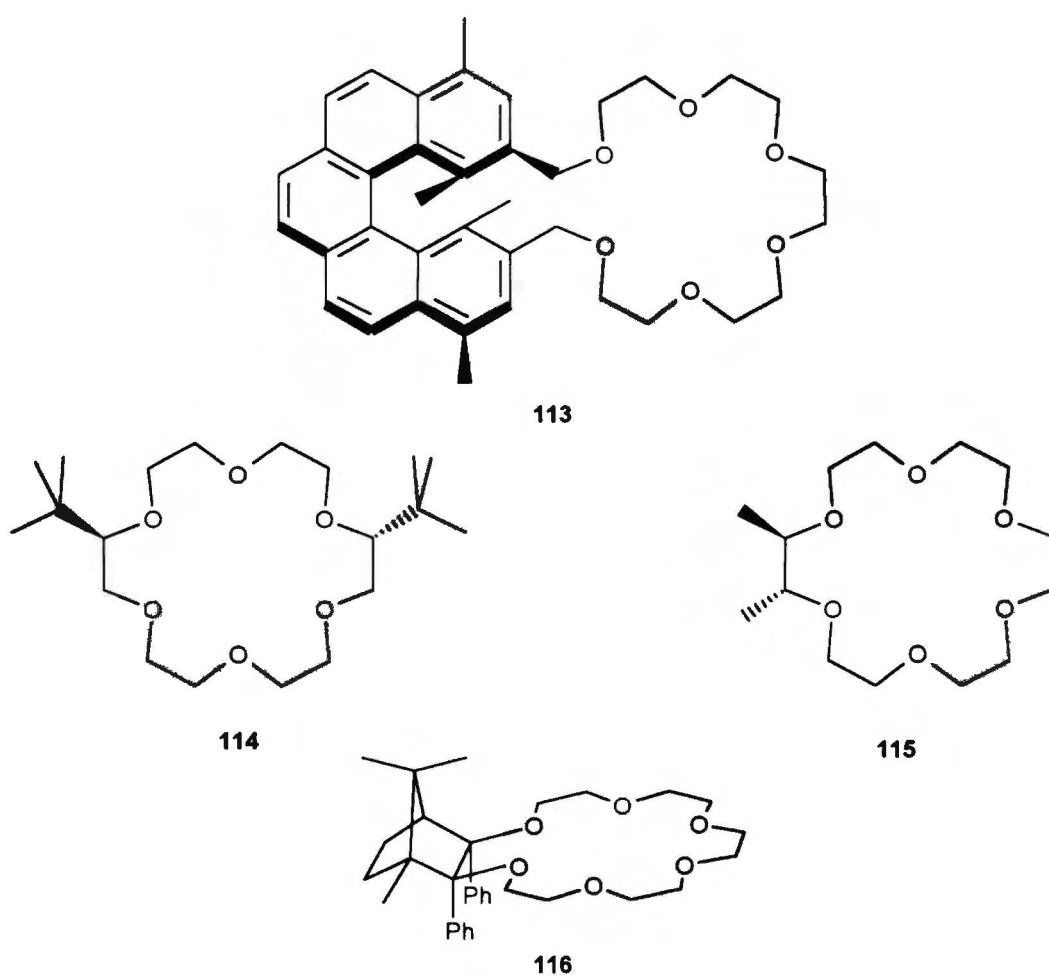


112

Schemat 30

Zespół Yamamoto otrzymał również kilka optycznie czynnych eterów koronowych zawierających jednostkę helicenową.⁷⁴ Wśród nich związek 113 wykazuje bardzo dobre rozpoznanie chiralne względem chlorowodoru estru metylowego fenyloglicyny i 1,2-difenyloalaniny w eksperymencie transportowym (Schemat 31). Naemura i współpracownicy⁷⁵ zsyntetyzowali optycznie czynny di-*tert*-butylowy koronand 114 i porównali jego właściwości z dimetylowym analogiem 115

(Schemat 31). Zgodnie z oczekiwaniami, zdolność do enancjomerycznego rozpoznania związku 115 jest wyższa niż dla związku 97, niemniej jednak wciąż niezbyt wysoka. Jeszcze słabsze rezultaty otrzymano badając ostatnio koronandy typu 116 otrzymane z kamforochinonu⁷⁶ (Schemat 31). Nawet w stosunku do fenyloglicyny, dla której często otrzymywano dobre rezultaty, związki te nie wykazują żadnego chiralnego rozpoznania.



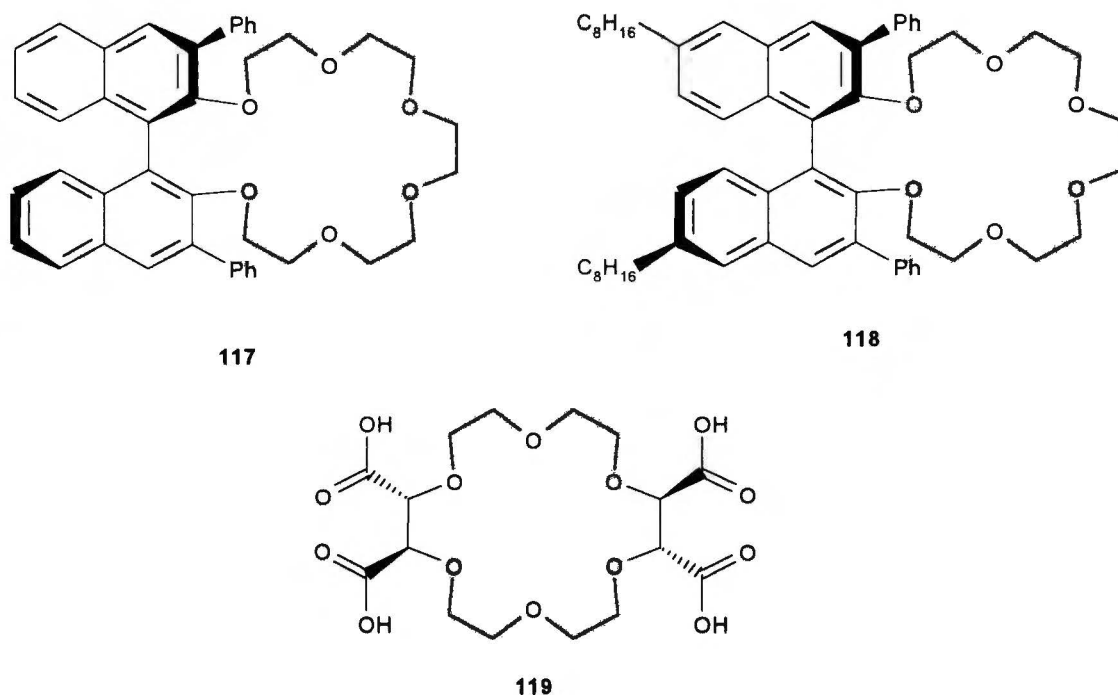
Schemat 31

Podsumowując te badania nasuwa się stwierdzenie, że jak dotąd próby zastąpienia pochodnych binaftyłu tańszymi, równie skutecznymi ligandami nie zakończyły się pełnym sukcesem.

2.3.3 Chiralny transport

Ostatnio uwaga głównie skierowana jest na chiralne fazy stacjonarne bazujące na oddziaływaniach gość-gospodarz. Cram^{77,78} odkrył chiralne wypełnienia, otrzymane

przez kowalencyjne związanie chiralnego eteru koronowego z żelem krzemionkowym lub polistyrenem i pokazał, że tego typu wypełnienie jest doskonałe do rozdzielania aminokwasów na enancjomery. Shinbo ze współpracownikami⁷⁹ jako pierwsi zastosowali tę koncepcję do chromatografii na odwróconych fazach (żel krzemionkowy RP-18). W tej chwili chiralne kolumny tego typu Crownpack CR-(+) i CR(-), zawierające koronand 117 (Schemat 32), są dostępne handlowo. Wykorzystano je m.in. do rozdziału enancjomerów 1-aminoindan-2-olu,⁸⁰ kwasów 2-amino- ω -fosfonoalkanowych⁸¹ oraz aspartamu.⁸² Chcąc ominąć wadę metody, polegającą na tym, że tylko roztwory wodne substancji nieorganicznych mogą być użyte jako faza ruchoma, Shinbo zsyntetyzował i zastosował zmodyfikowany eter koronowy 118 (Schemat 32). Wytrzymuje on wysokie (do 40%) stężenie metanolu w fazie ruchomej. Wykazuje też znacznie większą enancjoselektywność.⁸³



Schemat 32

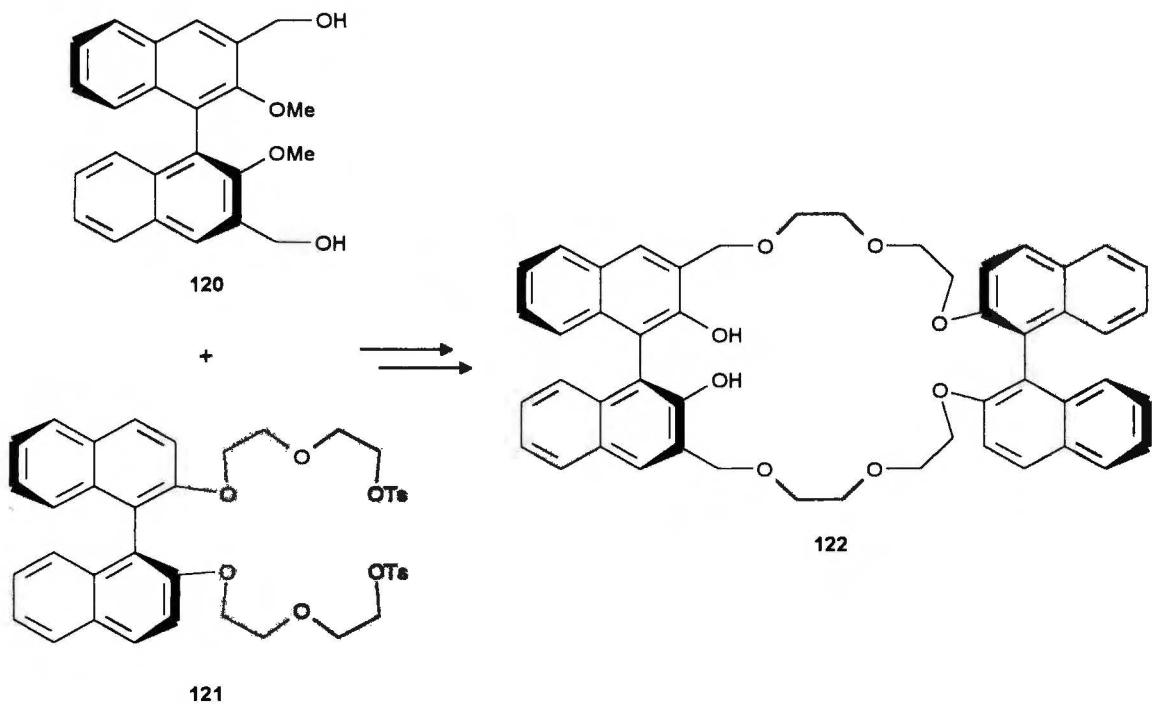
Kapilarna chromatografia strefowa (CZE) była stosowana do wysokowydajnego rozdzielania naładowanych molekuł. Dodanie chiralnego selektora do buforu pozwoliło na rozdzielanie tą metodą enancjomerów (np. L-aminokwasów).⁸⁴ Na początku lat 90-tych Kuhn ze współpracownikami^{85,86} po raz pierwszy zastosowali optycznie czynny eter koronowy jako chiralny naładowany elektrycznie dodatek. Był to handlowo

dostępny tetrakwas **119** (Schemat 32). Rozdzielenie enancjomerów jest spowodowane powstawaniem diastereoizomerycznych kompleksów selektor-substancja rozdzielana co prowadzi do ich różnej mobilności elektroforetycznej. W porównaniu z HPLC, CZE jest znacznie prostsza i wydajniejsza, a optymalizacja nie pochłania tyle czasu. CZE z zastosowaniem kwasu **119** była stosowana do rozdzielania aminokwasów,^{87,88} di- i tripeptydów,^{89,90} aminoalkoholi⁹¹ oraz 5,6-dihydroksy-2-aminotetraliny.⁹²

2.3.4 Kataliza asymetryczna

Prawie od samego początku tego typu badań trwały próby zastosowania chiralnych eterów koronowych jako optycznie czynnych katalizatorów lub odczynników w reakcjach asymetrycznych. Prace te nie ustały także w latach dziewięćdziesiątych.

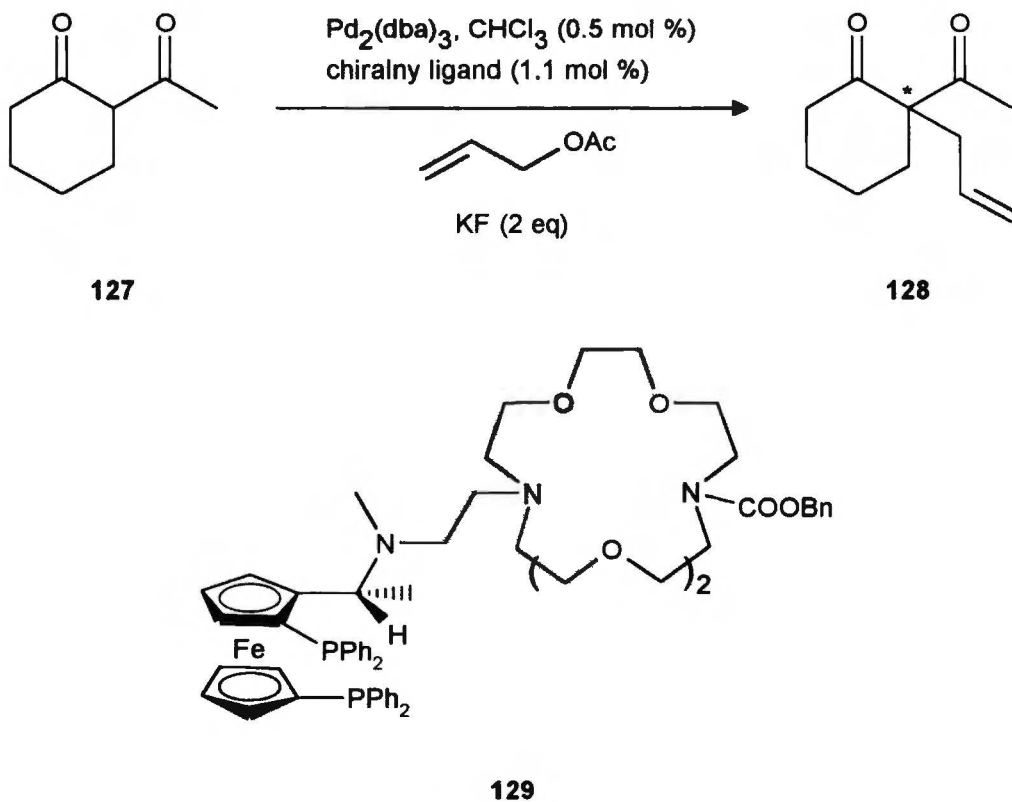
Yamamoto badał skuteczność ligandu **122**, otrzymanego metodą wysokich rozcieńczeń z diolu **120** i tosyłanu **121** (Schemat 33), jako czynnika modyfikującego LiAlH_4 ⁹³ Utworzony z ligandu **122** i glinowodoru litu reagent wykazuje wysoką selektywność w reakcjach z prochiralnymi ketonami (e.e.=85-91%).



Schemat 33

Inną badaną reakcją było asymetryczne epoksydowanie chalkonów. Reakcję tę Dehmlow i współpracownicy⁹⁸ przeprowadzili w obecności ligandów typu 126 (Schemat 34), otrzymanych przez estryfikację znanej wcześniej 1,2-bis-(hydroksymetylo)-15-koronandu-5. Najlepszy uzyskany przez nich rezultat to 45% e.e. w obecności bis-(2,4-dichlorobenzoesanu). Jeszcze słabsze rezultaty uzyskali ci sami autorzy dla addycji anionu cyjankowego do α,β -nienasyconych ketonów.

Bardzo ciekawą reakcją, w której zastosowano modyfikowany eterem koronowym chiralny ligand ferrocenylofosfinowy jest katalizowane przez pallad asymetryczne allilowanie β -diketonów (Schemat 35).⁹⁹ Zastosowanie związku 129 pozwoliło uzyskać produkt tej reakcji z e.e.=75%.

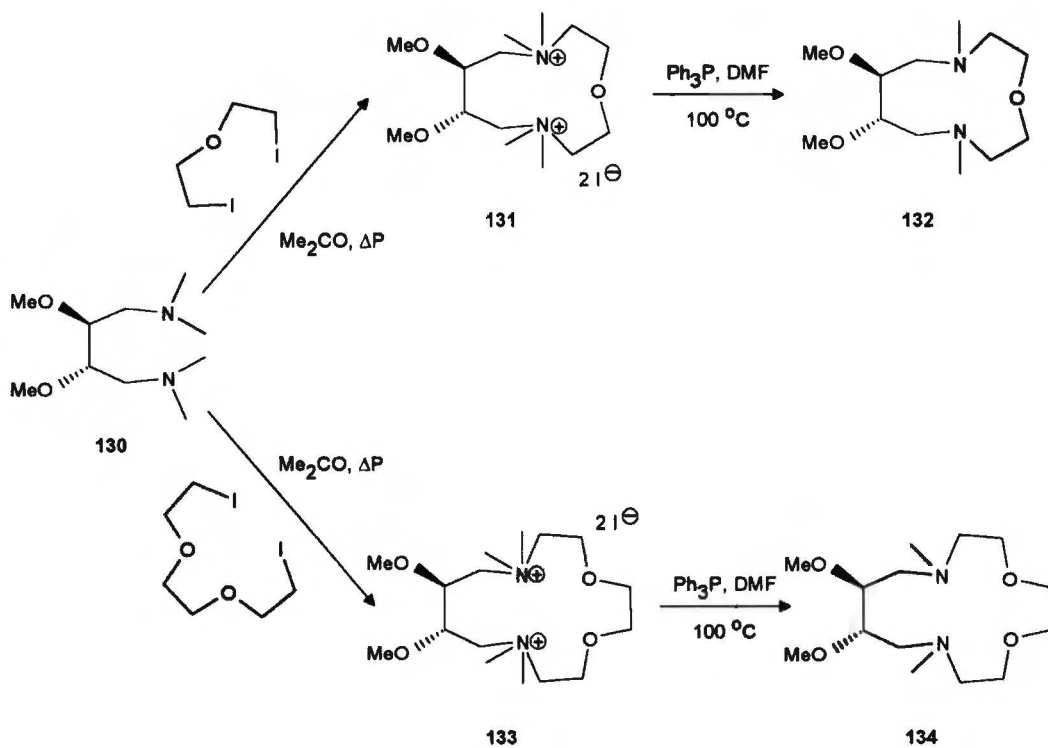


Schemat 35

2.4 Perspektywy rozwoju syntezy chiralnych ligandów makrocyclicznych

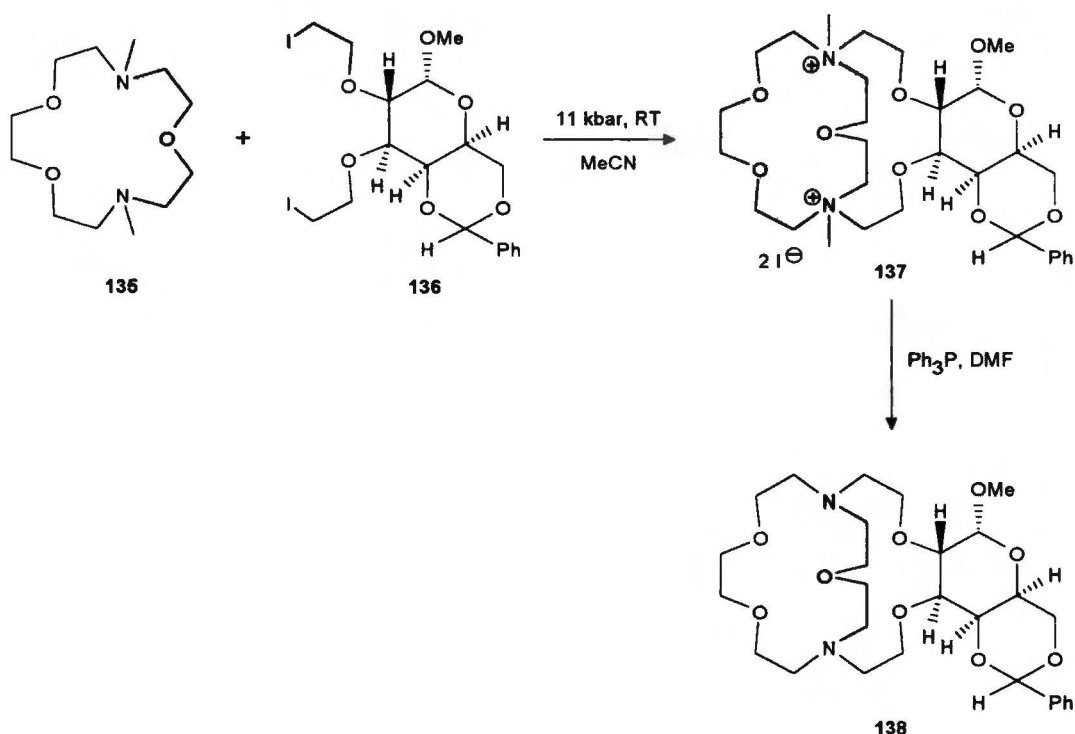
Część prac, które pojawiły się w literaturze dotyczącej chiralnych eterów koronowych lat 90-tych nie zajmuje się właściwościami tych cząsteczek, lecz rozwojem metodologii ich syntezy. Na szczególną uwagę zasługują tu prace Jurczaka i

współpracowników,^{100,101} dotyczące zastosowania wysokiego ciśnienia do syntezy chiralnych diazokoronandów i kryptandów (Schematy 36 i 37). Diazakoronandy 132 i 134 zostały otrzymane z pochodnej kwasu L-winowego 130 poprzez wysokociśnieniowe czwartorzędowanie za pomocą odpowiednich diiodoeterów i następującą po tym demetylację soli 131 i 133.



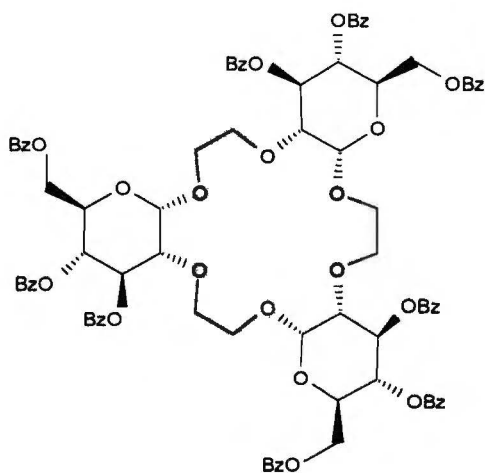
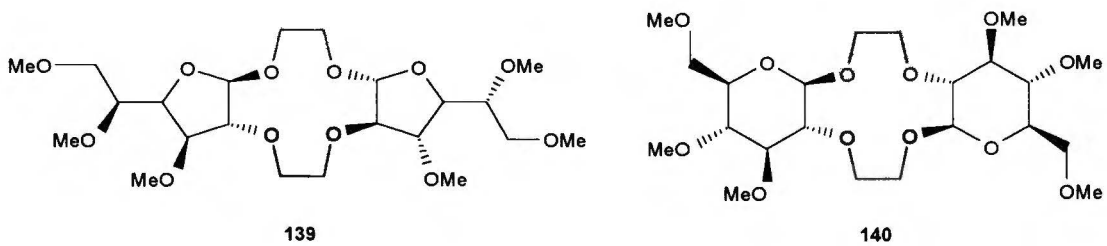
Schemat 36

Chiralne kryptandy typu 138, będące pochodnymi D-glukozy, D-mannozy, D-galaktozy i kwasu L-winowego zostały otrzymane w podobnej sekwencji reakcji, wychodzącej z odpowiednich chiralnych diiodków i N,N;-dimetyldiazakoronandu 135. Przykładową sekwencję reakcji przedstawia Schemat 37.



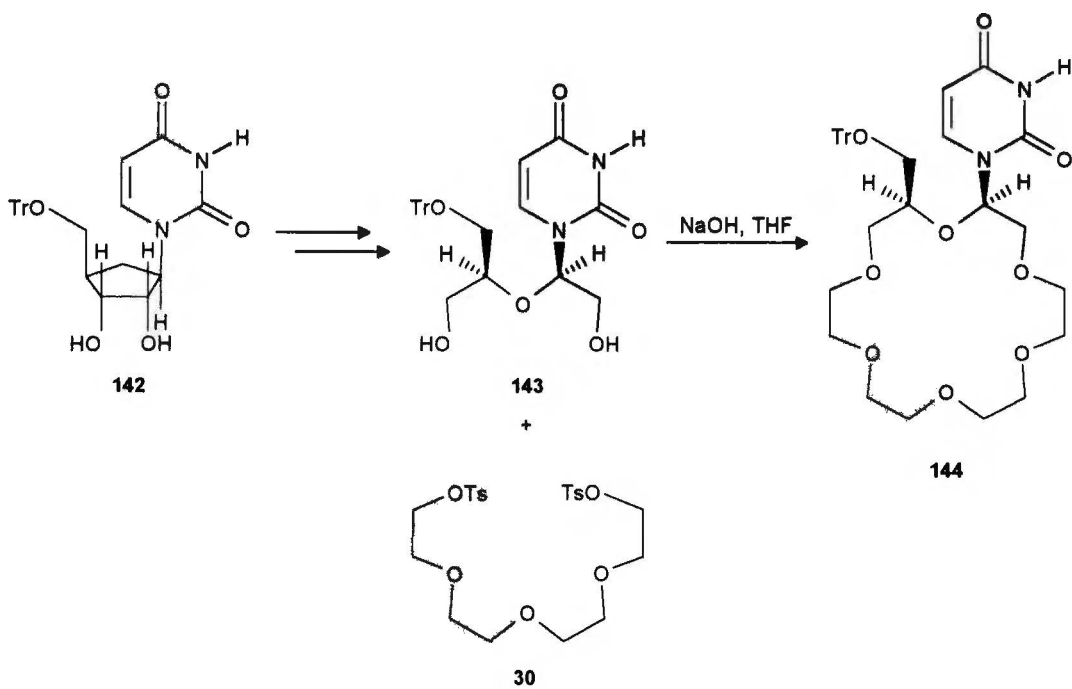
Schemat 37

Cukry ze względu na swoją dostępność, różnorodność i ilość grup hydroksylowych przy asymetrycznych atomach węgla były i są nadal atrakcyjnymi substratami dla chemików zajmujących się syntezą chiralnych ligandów makrocyklicznych. O ile jednak w przeszłości praktycznie jedynym blokiem budulcowym były 4,6-*O*-acetalideno -piranozydy (posiadające dwie wolne grupy hydroksylowe w pozycjach 2 i 3), o tyle w latach 90-tych coraz częściej syntetyzuje się koronandy innych typów, wykorzystując najnowsze, niekonwencjonalne metody chemii cukrów. Często ich cechą charakterystyczną jest to, że zawierają one anomeryczne atomy węgla w pierścieniu eteru koronowego. W tym nurcie leżą prace Mietchena i współpracowników.^{102,103} Otrzymali oni serie eterów koronowych, których reprezentatywnymi przykładami są związki 139, 140 i 141 (Schemat 38). Pierścienie makrocykliczne zamykane były m.in. w wyniku reakcji fluorku glikozyłowego z alkoholem w obecności LiBF₄ i TiF₄, oraz glikozylacją „głowa do ogona” z użyciem tioglikozydów. Warto dodać, że po raz pierwszy zsyntetyzowano związki makrocykliczne zawierające jednostkę glukofuranozy. Podobne związki z α,α'-trehalozy (1) otrzymał Penades ze współpracownikami.¹⁰⁴



141

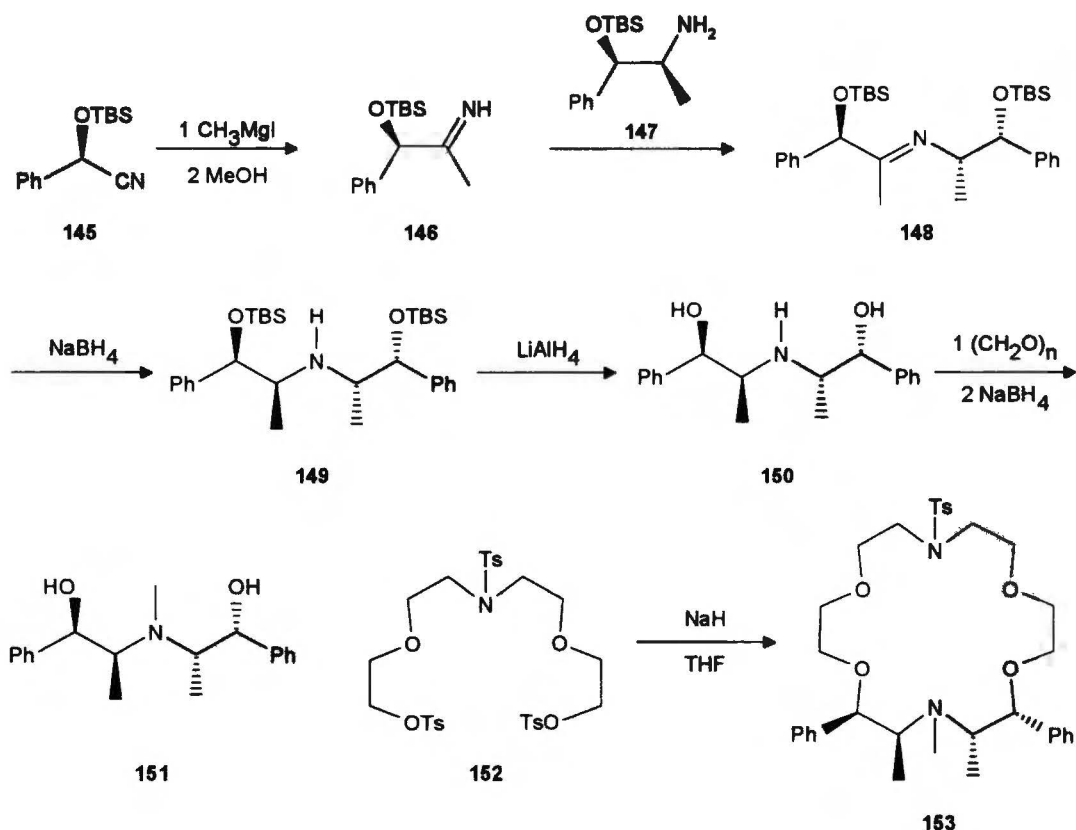
Schemat 38



Schemat 39

Inną koncepcję wykorzystania cukrów zaprezentowali Skarić i współpracownicy,^{105,106} którzy w czasie swoich prac nad regioselektywnymi transformacjami 2',3'-sekonukleozydów, otrzymali chiralne etery koronowe zawierające uracyl lub adeninę jako podstawniki. Przykładowa sekwencja reakcji przedstawiona jest na Schemacie 39.

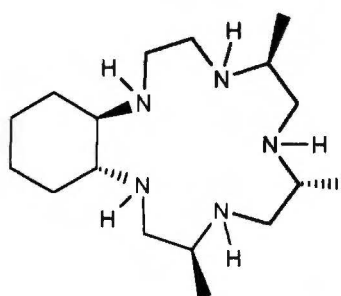
Bardzo oryginalne podejście do syntezy chiralnych diazakoronandów zaprezentowali Brussee i współpracownicy.¹⁰⁷ Poprzez prowadzone kolejno po sobie bez wyodrębniania produktów pośrednich, reakcje: Grignarda-transiminowania-redukcji oraz redukcji-transiminowania-redukcji, przekształcili oni łatwo dostępną *O*-zabezpieczoną-(*R*)-cyjanohydrynę 145 w chiralne dietanoloaminy typu 145, które w reakcji z tosylanem 152 dały diazakoronandy typu 153 (Schemat 40). Większość otrzymanych w ten sposób ligandów jest homotopowa, autorzy nie opublikowali jednak jak dotąd wyników badań chiralnego rozpoznania molekularnego z ich udziałem.



Schemat 40

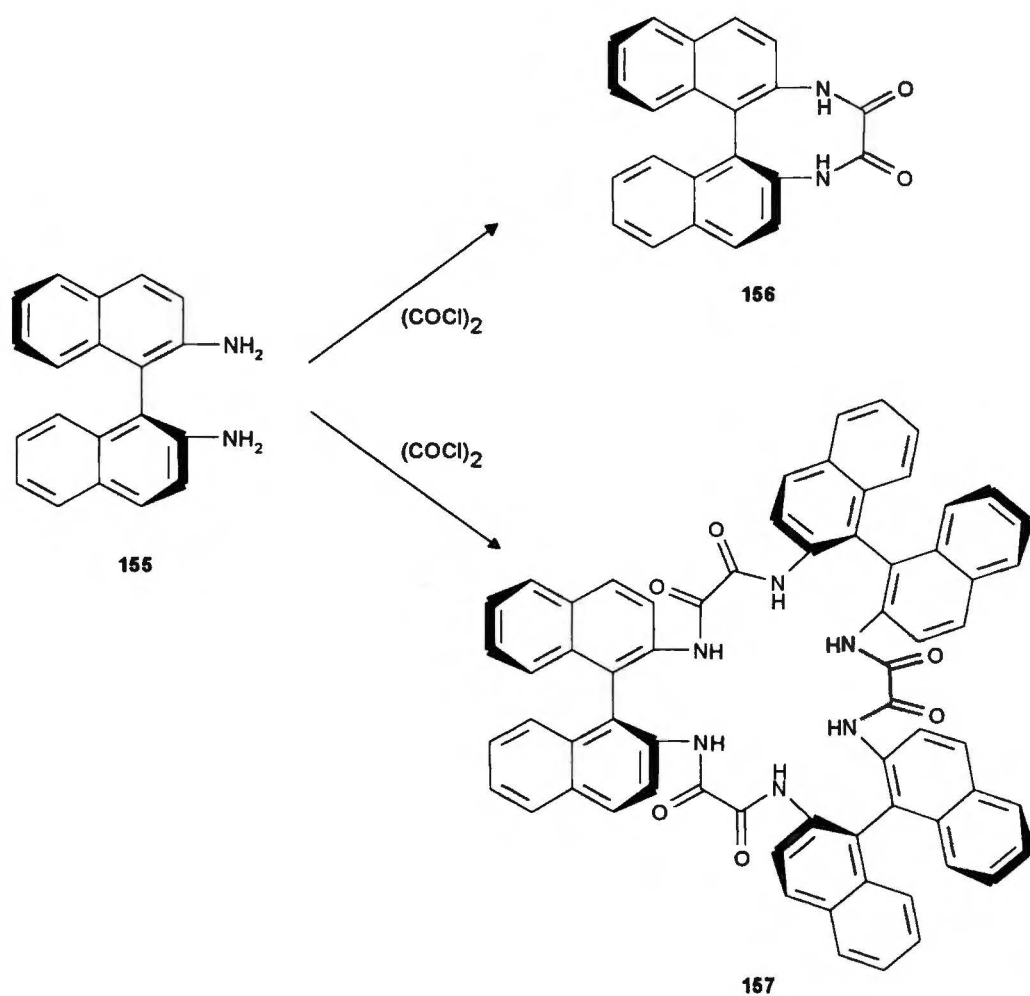
Chiralne ligandy poliazamakrocycliczne syntetyzuje się metodami Richmana-Atkinsa¹⁰⁸ i Bradshawa-Krakowiaka.¹⁰⁹ Metody te jednak nie są efektywne w syntezie

związków optycznie czynnych z dużą ilością podstawników. Chcąc mieć łatwy dostęp do dużej ilości pochodnych 1,4,7,10,13-pentaazapentadekanu, Neumann i współpracownicy¹¹⁰⁻¹¹² doszli do wniosku, że jedyną rozsądną drogą jest utworzenie liniowego pentapeptydu, zamknięcie go z wykorzystaniem arsenału metod peptydowych, a następnie redukcja wszystkich wiązań amidowych. Zasadniczym problemem był ten ostatni etap, ze względu na bardzo słabą rozpuszczalność cyklicznych peptydów w THF. Problem ten został jednak rozwiązany przez dodanie ściśle określonej ilości roztworu LiAlH_4 w THF do zawiesiny peptydu (wydajność 25-70%). W ten sposób otrzymano serię poliazamakrocykli, których typowym przykładem jest związek 154 zawierający dodatkowo fragment (1*R*,2*R*)-diaminocykloheksanu (Schemat 41). Podobnym zagadnieniem z podobnymi efektami zajmował się również Kojima.¹¹³



154
Schemat 41

Jako ostatni przytoczę przykład będący dowodem na to, że nawet dzisiaj można otrzymać związki makrocykliczne przypadkowo, badając coś zupełnie innego. Beckert i współpracownicy,¹¹⁴ chcąc otrzymać chiralne 2,3-diamino-1,4-diazadieny (tworzące silne kompleksy kooordynacyjne), przeprowadzili reakcję (*S*)-1,1'-binaftaleno-2,2'-diaminy (155) z chlorkiem oksalilu (Schemat 42). Zamiast oczekiwanego oksamidu 156 otrzymali oni z wydajnością 80%, makrocykliczny laktam 157, którego struktura została potwierdzona przez rentgenowskie badania strukturalne.



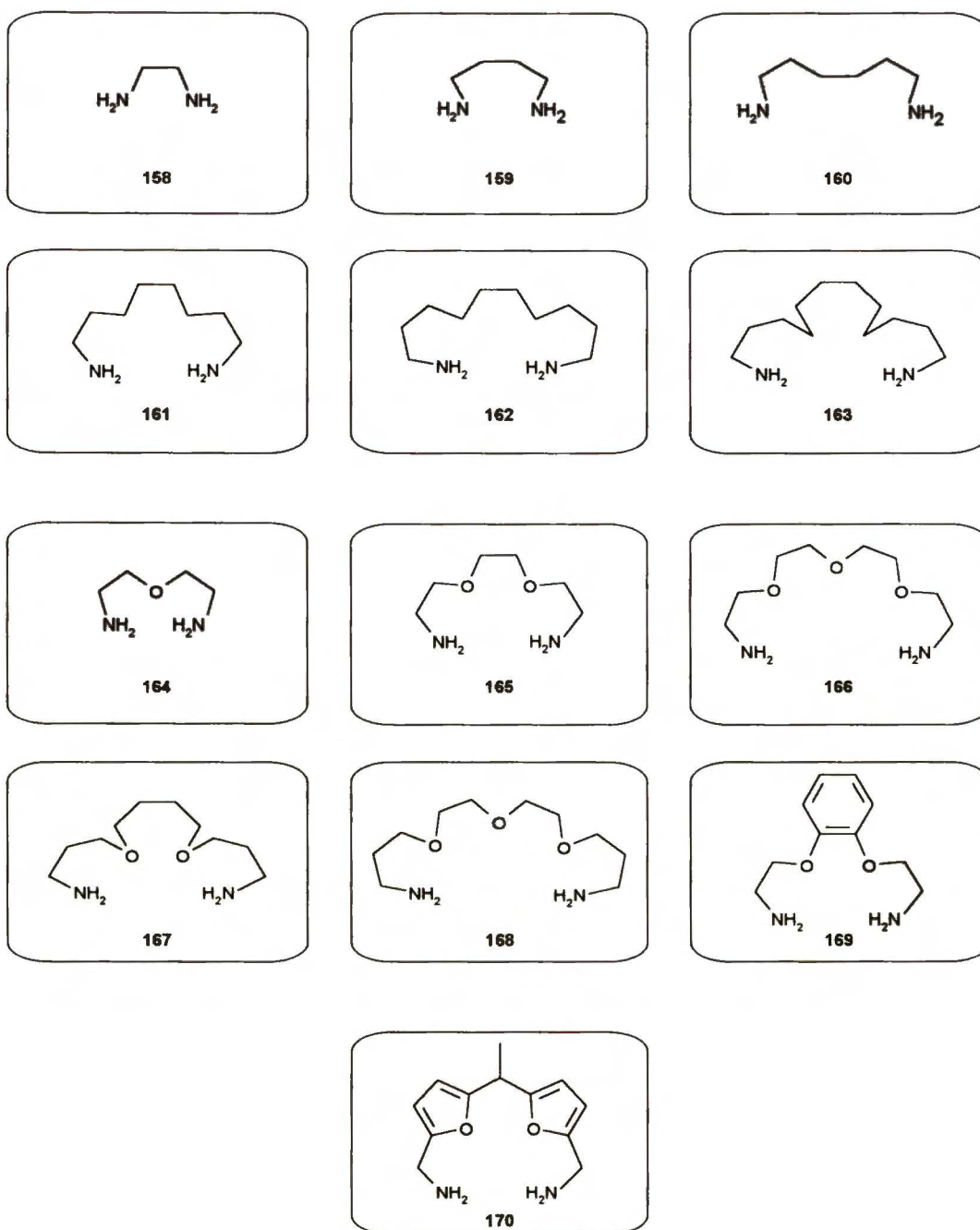
Schemat 42

Przyglądając się powyższym przykładom, można podsumować, że konieczność ciągłego poprawiania preparatywnych procedur, a także chęć syntezy związków o określonych z góry interesujących cechach są motorem napędowym ciągłego postępu w dziedzinie otrzymywania chiralnych koronandów.

3. Badania własne

3.1 Wprowadzenie

Wiodącym celem mojej pracy była synteza chiralnych diazakoronandów. Nie mniej uznaliśmy jednak, że potrzebne jest rozwinięcie metodologiczne na achiralnych substratach, głównie zawierających jednostkę fenyłową, a także ważną dla nas przyszłościowo pirydynową. Wszystkie związki zamierzałem otrzymać metodą ICHOPAN-2 z estrów dimetylowych kwasów α,ω -dikarboksylowych i α,ω -diamin. Dlatego należało opracować skuteczne metody syntezy tych substratów, zarówno achiralnych jak i chiralnych. W przypadku tych ostatnich wiązało się to z szeroko zakrojonym studium metodologicznym. Badania modelowe miały na celu precyzyjne zbadanie wpływu budowy substratów na przebieg i wydajność reakcji makrocyklizacji. W pierwszej części zbadalem wpływ budowy aminy na reakcję makrocyklicznego amidowania przy założeniu, że ester jest krótki i sztywny. Do badań użyłem 13 diamin 158-170 (Schemat 43) o bardzo zróżnicowanej budowie, dzięki czemu uzyskałem wiele wniosków o charakterze ogólnym. W drugiej części zbadalem wpływ budowy estru na reakcję makrocyklicznego amidowania. W tym przypadku stosowałem tylko dwie aminy 164 i 165. Jako związki modelowe wybrałem estry będące pochodnymi fenoli wielowodorotlenowych, ze względu na łatwość ich otrzymywania i różnorodność dostępnych fenoli. Dzięki przeprowadzeniu badań modelowych zapoznałem się z warunkami reakcji, sposobami wyodrębniania i rozdziału produktów oraz trudnościami z ich analizą. Zrozumiałem również jakie zyski daje możliwość zastosowania aparatury wysokociśnieniowej, co okazało się bardzo ważne w późniejszych badaniach. Na kilku wybranych ligandach (diamidach i diaminach) zamierzałem przeprowadzić badania oddziaływań typu gość-gospodarz w roztworze i w ciele stałym.



Schemat 43

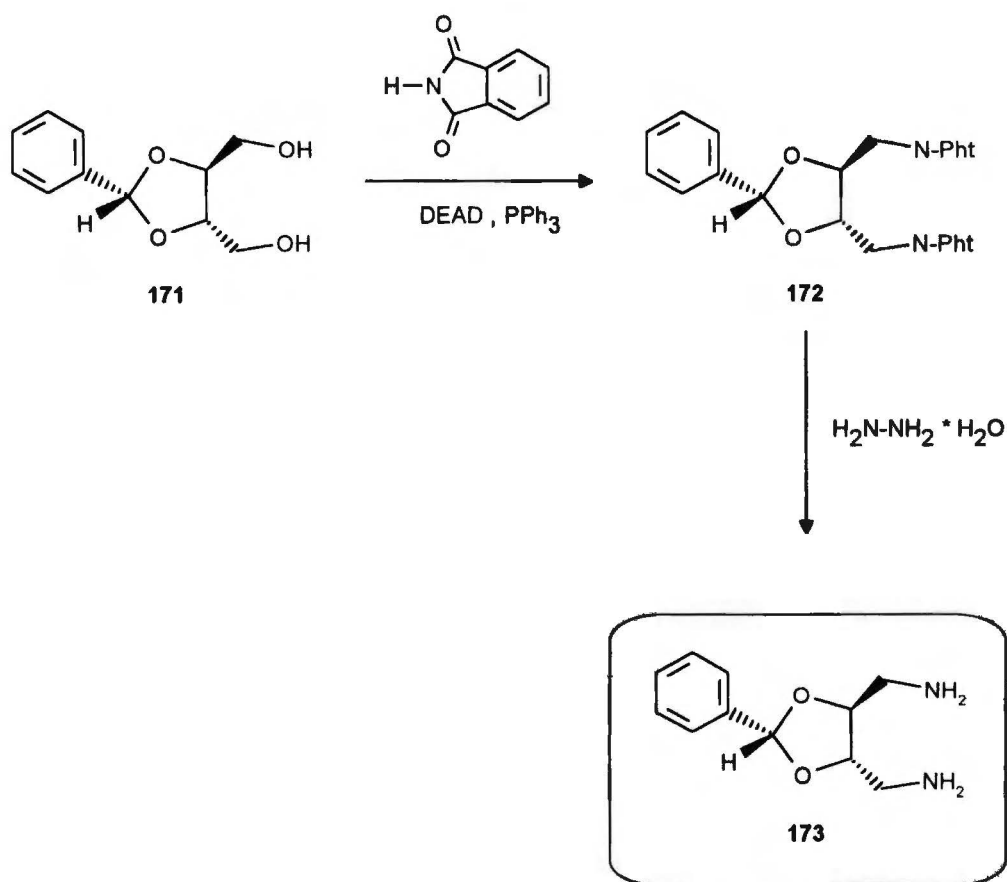
3.2 Związki wyjściowe do syntez

3.2.1 Achiralne α,ω -diaminy

Aminy 158-163, 167 i 168 (Schemat 43) są dostępne handlowo i były używane po uprzednim przedestyłowaniu. Syntezy terminalnych diamin 164, 166 i 169 wykonałem zgodnie z procedurami opisanymi w literaturze.¹¹⁵⁻¹¹⁷ Syntezę diaminy 170 przeprowadziłem wg ostatnio opublikowanej pracy, wychodząc z furfuryloaminy i aldehydu octowego.¹¹⁸

3.2.2 Chiralne α,ω -diaminy

Chiralną optycznie czynną diaminę 173 uzyskałem przez hydrazynolizę związku 172 otrzymanego wcześniej w reakcji Mitsunobu z diolu 171 (Schemat 44). Aminę oczyściłem przez destylację pod zmniejszonym ciśnieniem w aparacie Buchi, a sumaryczna wydajność syntezy wyniosła 58%. Ze względu na sztywną budowę aminy 173 spodziewałem się uzyskać różne rezultaty makrocyklizacji w zależności od długości estru i jego sztywności.



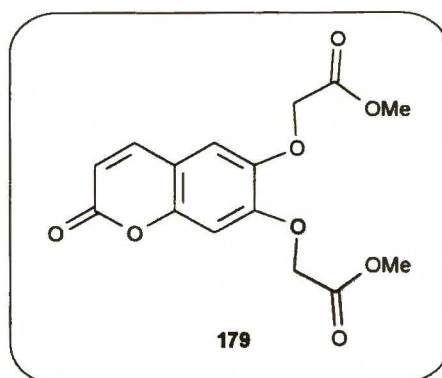
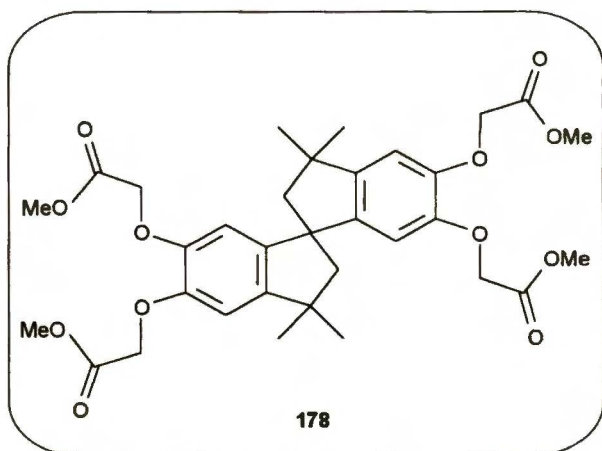
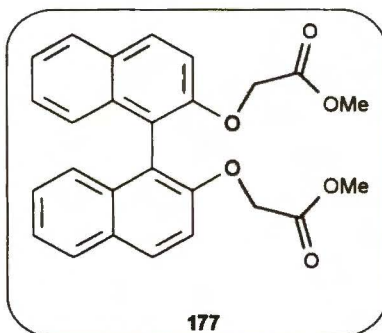
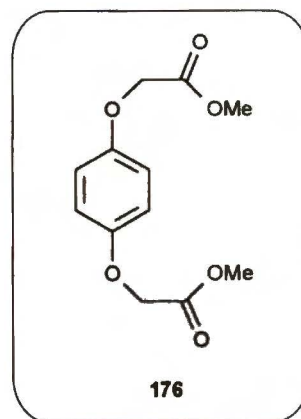
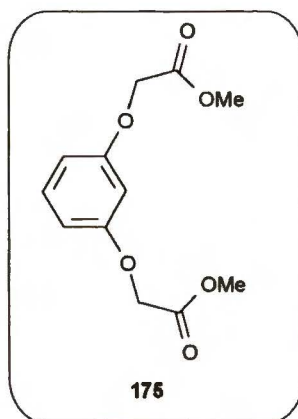
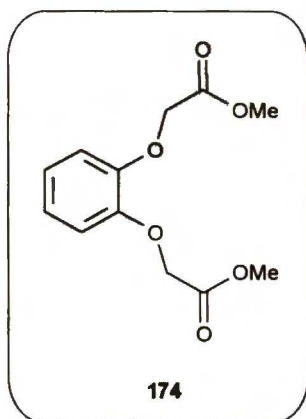
Schemat 44

3.2.3 Achiralne estry

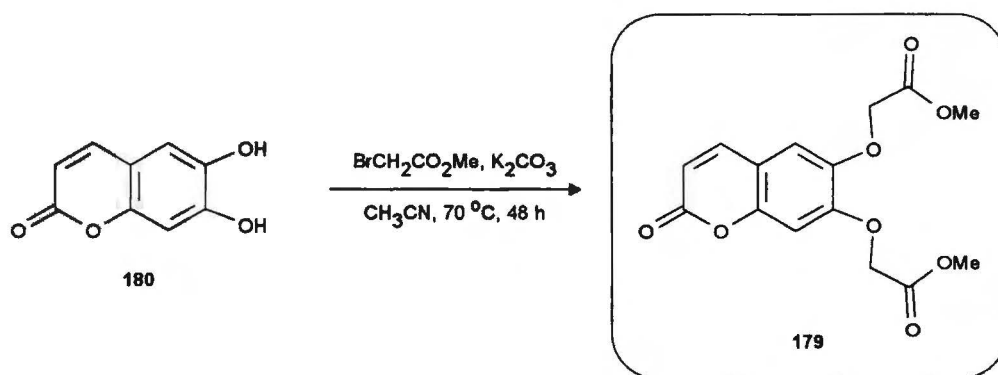
3.2.3.1 Achiralne estry zawierające jednostkę benzenu

Po dokładnym przestudiowaniu literatury, postanowiłem otrzymać niezbędne estry 174-179 (Schemat 45) przez alkilowanie bromooctanem metylu fenoli w obecności nadmiaru węgla potasu. Reakcje prowadziłem w 2-butanonie lub acetonitrylu w zależności od rozpuszczalności odpowiednich fenoli. Na Schemacie 46

przedstawiona jest jako przykład synteza estru 179. We wszystkich przypadkach otrzymałem estry metylowe z wydajnościami 74-94%, które oczyszczałem przez destylację pod zmniejszonym ciśnieniem (estry 174 i 175) lub krystalizację (estry 176-179).



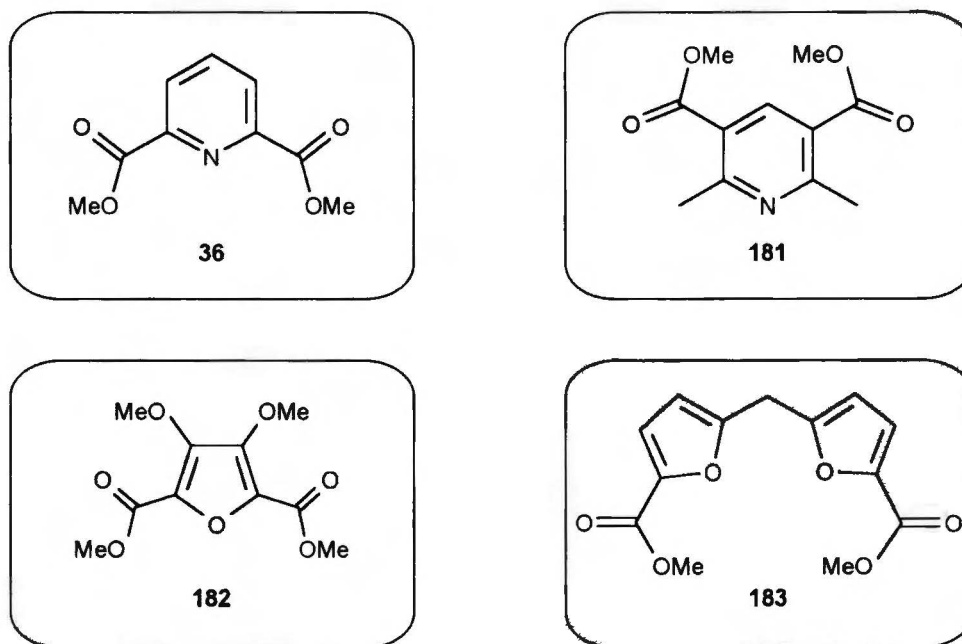
Schemat 45



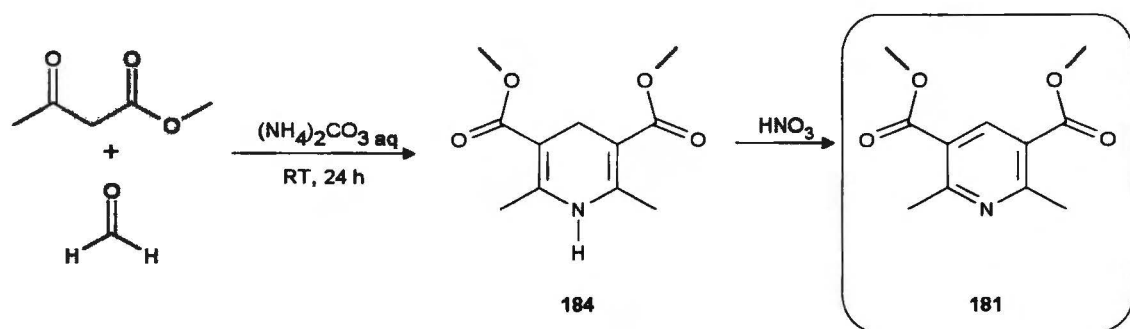
Schemat 46

3.2.3.2 Achiralne estry zawierające jednostkę heteroaromatyczną

Ester dimetylowy kwasu pirydyno-2,6-dikarboksylowego (**36**) jest handlowo dostępny. Estry **182** i **183**, będące pochodnymi furanu (Schemat 47), zsyntetyzowałem zgodnie z procedurami opisanymi w literaturze.^{119,120} Syntezę estru **181** przeprowadziłem dwuetapowo. W pierwszym etapie, w wariacie Maitlanda syntezy Hantscha,¹²¹ otrzymałem pochodną 1,4-dihydropirydyny **184**, którą standardowo dotleniłem kwasem azotowym (Schemat 48).



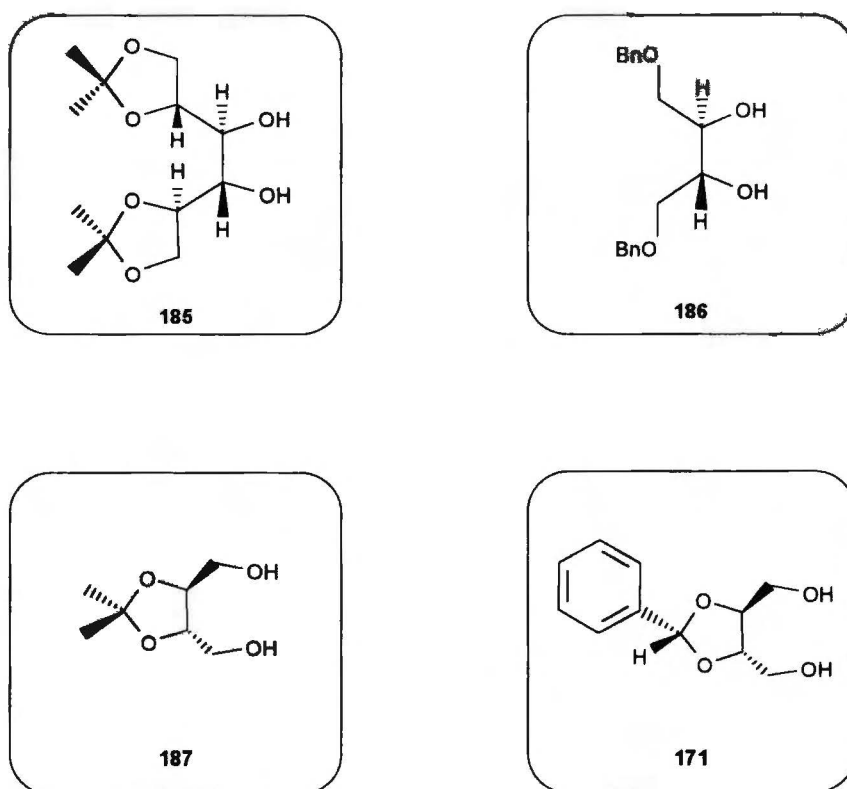
Schemat 47



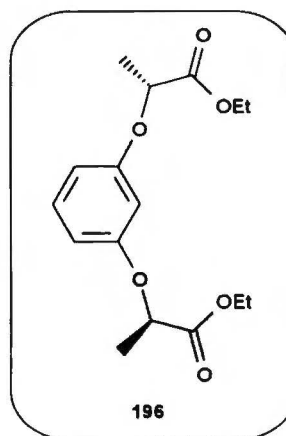
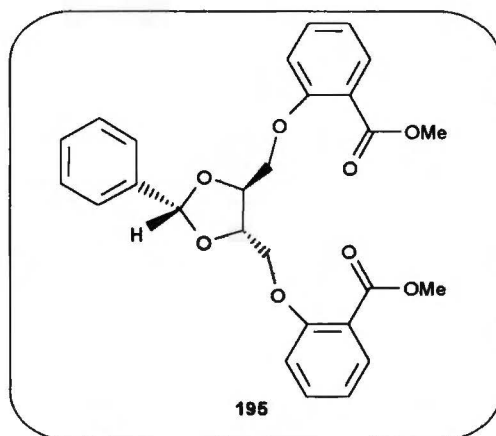
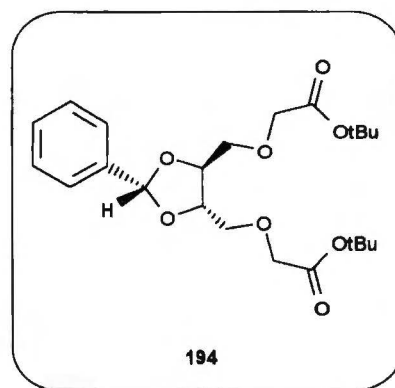
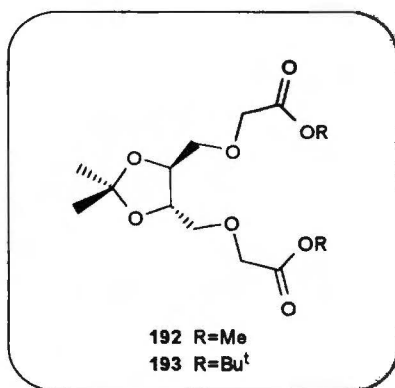
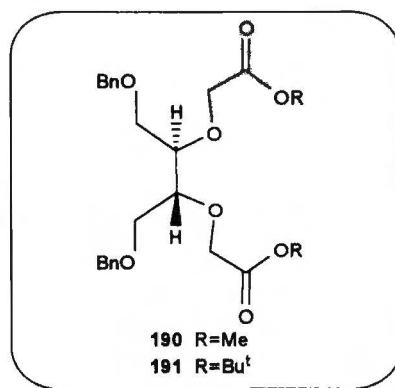
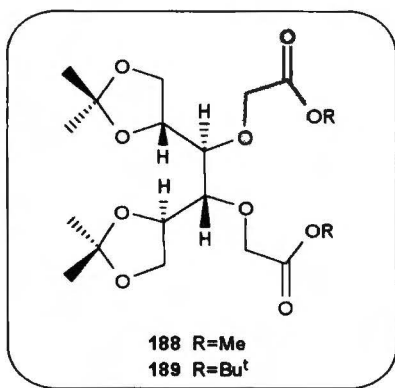
Schemat 48

3.2.4 Estry chiralnych kwasów

Wyjściowymi substancjami do syntezy były cztery wyselekcjonowane diole 171, 185, 186 i 187 (Schemat 49), które otrzymałem z kwasu L-winowego i D-mannitolu. Pierwszym zadaniem, które należało rozwiązać na drodze do chiralnych optycznie czynnych diazakoronandów było opracowanie wydajnej metody przekształcania w/w dioli w odpowiednie estry metylowe 188, 190 i 192 (Schemat 50). Zadanie to z pozoru proste w rzeczywistości okazało się jednym z najtrudniejszych problemów mojego doktoratu.



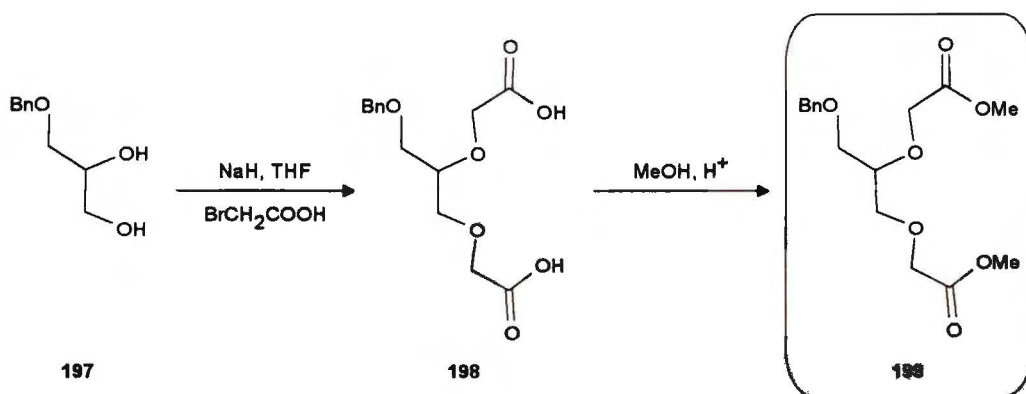
Schemat 49



Schemat 50

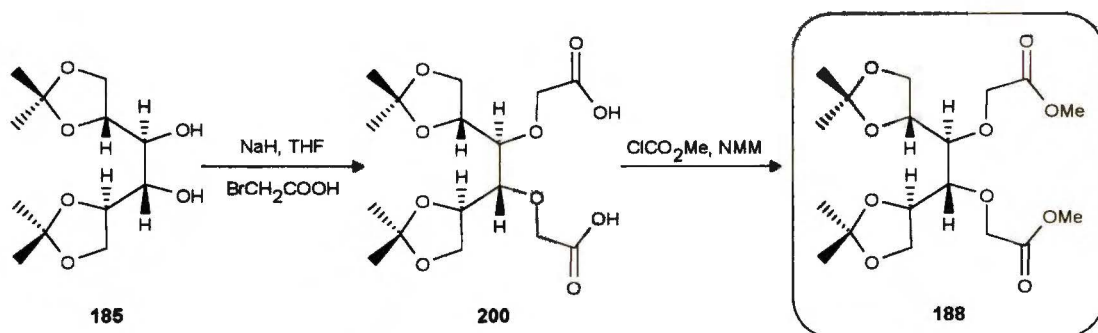
Wcześniej w naszym zespole stosowano metodę przedłużania dioli polegającą na reakcji substratu z wodorkiem sodu w tetrahydrofuranie, a następnie alkilowaniu powstałego dianionu kwasem bromooctowym. Otrzymany w ten sposób surowy dikwas był estryfikowany, a powstały ester był oczyszczany przez destylację. Przykładem tego

typu podejścia jest otrzymywanie estru metylowego 199 z racemicznej 1-O-benzylogliceryny (Schemat 51).



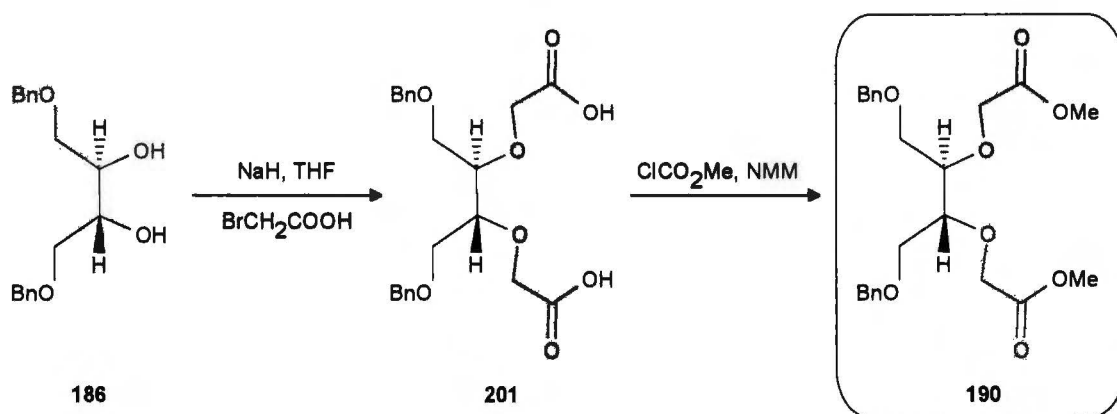
Schemat 51

Próbowałem powtórzyć tę sekwencję reakcji używając jako substratów dioli 185 i 186. 1,2,5,6-Diizopropylidenomannitol (185) przedłużyłem kwasem bromooctowym (Schemat 52). Surową mieszaninę reakcyjną delikatnie zobojętniłem. Otrzymany kwas 200 był zbyt polarny by dał się wyekstrahować i zbyt łatwo rozpuszczalny w wodzie by się wytrącił po zobojętnieniu. Nie mogłem również zastosować zakwaszenia mieszaniny reakcyjnej ze względu na obecność kwasolabilnych grup izopropylidenowych. Nie mając więc w rękę czystego kwasu ani nawet dowodów na jego powstawanie, postanowiłem przeprowadzić estryfikację odparowanej do sucha, zobojętnionej mieszaniny reakcyjnej. Z oczywistych względów nie mogłem użyć takich układów jak H₂SO₄/MeOH czy też p-TsOH/MeOH/2,2-dimetoksypropan. Zastosowałem więc metodę mieszanych bezwodników, polegającą na dodaniu N-metylmorfoliny i chloromrówczanu metylu w temperaturze pokojowej.



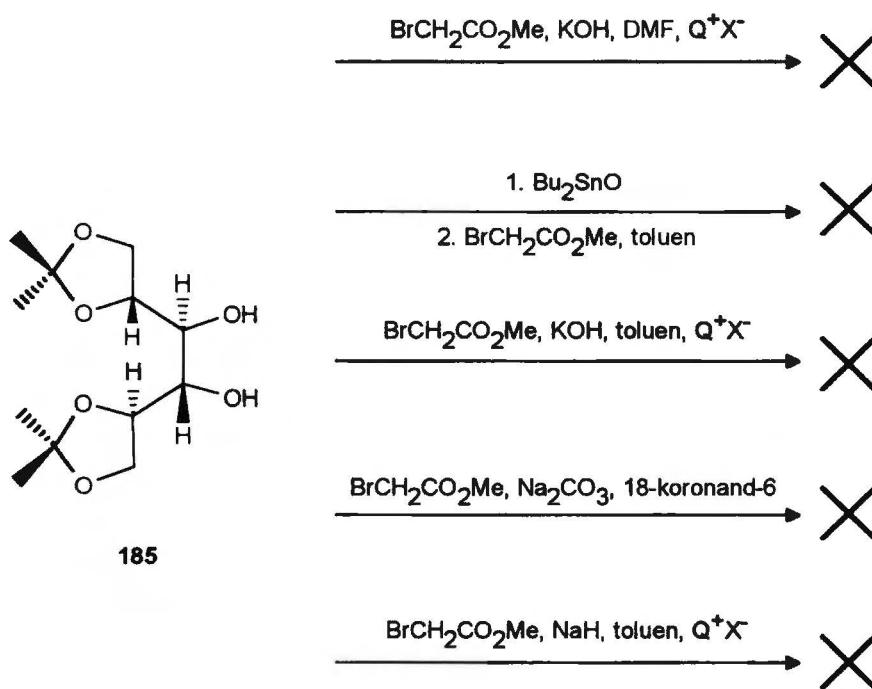
Schemat 52

Ostatecznie otrzymałem ester **188** z sumaryczną wydajnością 8% (Schemat 52). Trudno jest odpowiedzieć na pytanie, który etap jest odpowiedzialny za tak niską wydajność. Zmiana warunków zarówno pierwszego etapu jak i procesu zobojętnienia mieszaniny reakcyjnej nie przyniosła poprawy rezultatów. Znacznie lepszą wydajność (49%) uzyskałem poddając analogicznej sekwencji reakcji diol **186** (Schemat 53). Niestety, destylacja frakcjonowana diestru **190** pod zmniejszonym ciśnieniem w aparacie Buchi nie pozwalała na usunięcie zanieczyszczeń. Także chromatografia nie dawała zadowalających rezultatów, ponieważ tylko niespełna 10% surowego diestru **190** udawało się wyodrębnić w stanie czystym. Pomimo tych zastrzeżeń i niedogodności udało mi się przeprowadzić reakcje makrocyklizacji z obydwoma estrami. Wyniki tych eksperymentów zostaną szczegółowo omówione w następnym rozdziale.



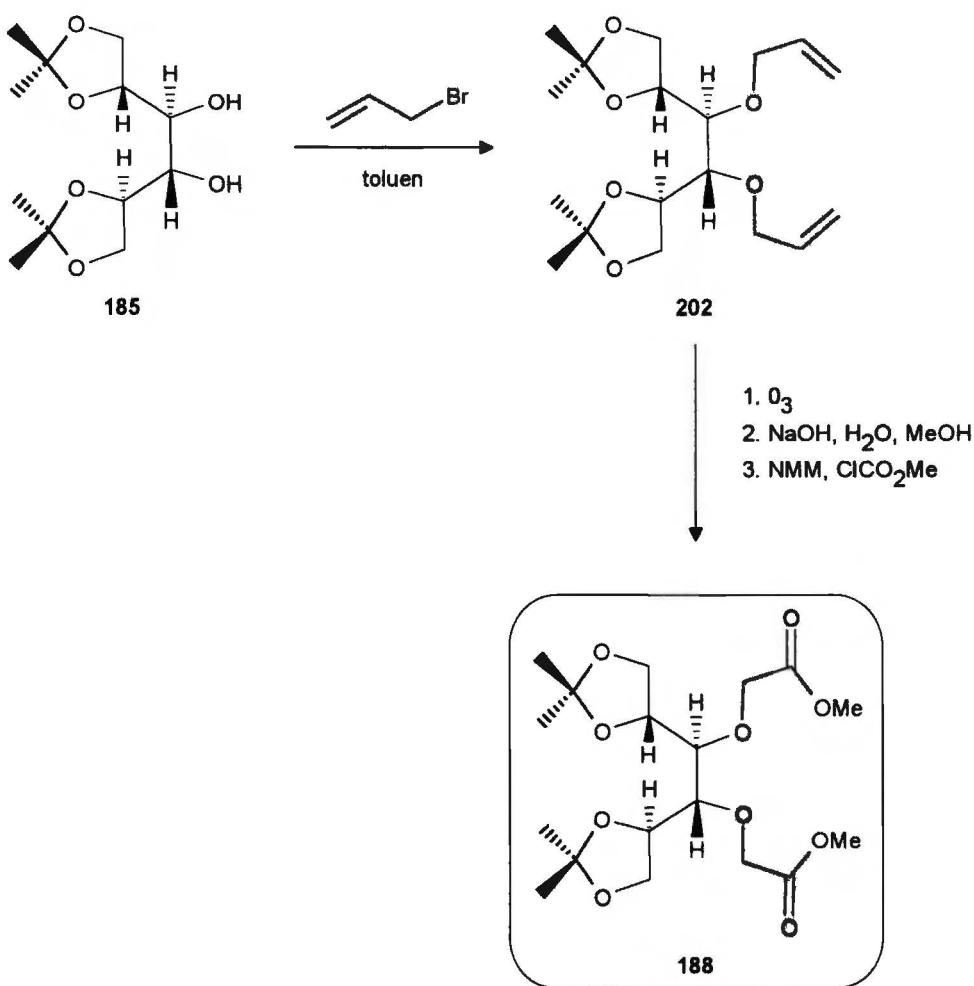
Schemat 53

Zdając sobie sprawę ze słabości stosowanej do tej pory metody przedłużania, postanowiłem przeprowadzić gruntowne studia literaturowe nad reakcją tworzenia wiązania eterowego. Na ich podstawie wyselekcjonowałem kilka metod, które wypróbowałem. Na Schemacie 54 przedstawione są skrótkowo te wszystkie podejścia, które zawiodły. Większość z nich dotyczy przedłużania bromooctanem metylu co dałoby bezpośrednio odpowiednie estry metylowe.



Schemat 54

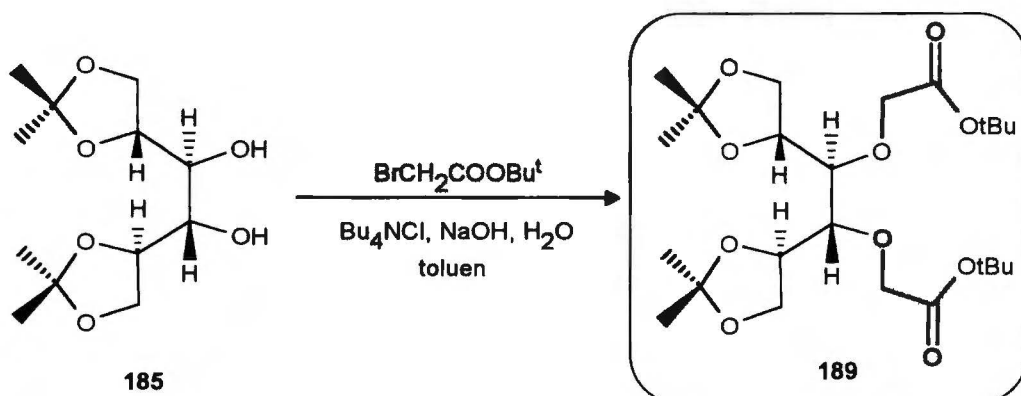
Dużą nadzieję wiązałem z metodą polegającą na przedłużeniu diolu bromkiem allilu, a następnie przekształceniu otrzymanego w ten sposób dieteru w diester poprzez funkcjonalizację podwójnego wiązania. Do prób wybrałem diol **185**, który jest łatwo dostępny i ma zabezpieczenie bardziej typowe dla całej grupy substratów. Diol **185** przekształciłem w dieter **202** zgodnie z procedurą opisaną w literaturze.¹²² Dieter **202** poddałem ozonolizie a powstały ozonok rozłożyłem w warunkach zasadowych. W tym momencie napotkałem problem labilności grup izopropylidenowych. Ostatecznie otrzymałem diester **188** z wydajnością 6% (Schemat 55). Wydaje się, że próby rozcięcia wiązania podwójnego węgiel-węgiel innymi znanymi metodami jak np. $\text{NaIO}_4\text{-KMnO}_4$ czy też $\text{NaIO}_4\text{-RuO}_4$ dałyby lepsze rezultaty, lecz nie zostały one przeprowadzone ze względu na “odkrycie” doskonałej jednoetapowej metody przedłużania dioli, które nastąpiło w międzyczasie.



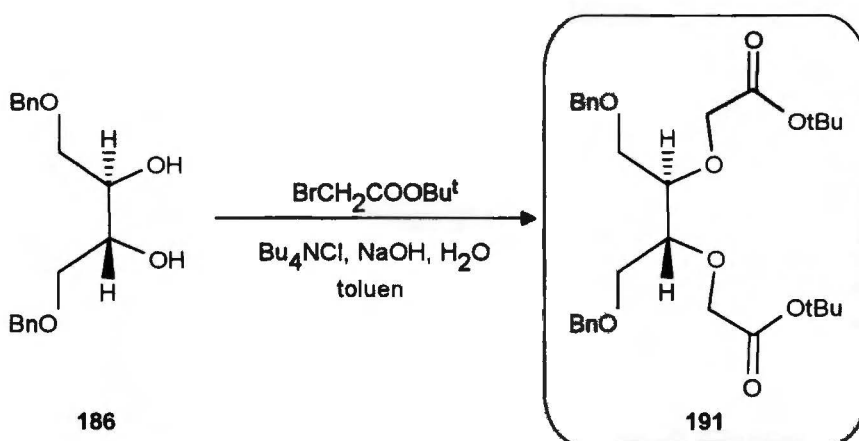
Schemat 55

Przedłużanie pochodnych monocukrów bromooctanem *tert*-butylu zostało opisane w literaturze przez Jurczaka i Pietraszkiewicza.⁶⁷ Bezpośrednie zastosowanie w/w metody do dioli 171, 185, 186 i 187 dało tylko śladowe ilości oczekiwanych produktów. Jednakże niewielka modyfikacja polegająca na obniżeniu stężenia zarówno wodnego roztworu NaOH jak i roztworu substratu w toluenie pozwoliła na otrzymanie odpowiednich estrów di-*tert*-butylowych 189, 191, 193 i 194 z wydajnościami 80-85% (z wyjątkiem estru 191 - 38.5%) (Schematy 56-59). Wszystkie estry oczyściłem bez problemów na drodze chromatograficznej. Krótki czas reakcji, łatwy przerób, wysokie wydajności i użycie relatywnie bezpiecznych odczynników to główne zalety tej metody; jedynym istotnym mankamentem jest dosyć wysoka cena bromooctanu *tert*-butylu. Co ciekawe, próba zastąpienia go przez tańszy chlorooctan *tert*-butylu nie dała żadnych pozytywnych rezultatów. Użycie bromooctanów metylu czy etylu również nie prowadzi

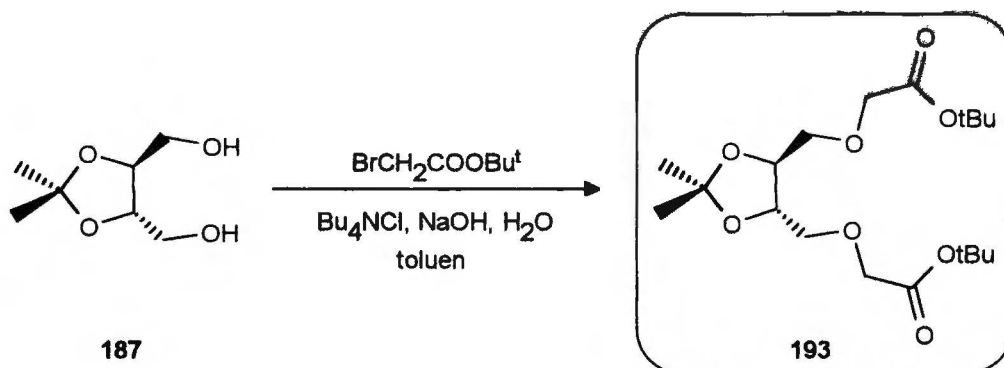
do pożąanych produktów. Wydłużenie czasu reakcji diolu 185 z bromooctanem *tert*-butylu prowadzi do drastycznego spadku wydajności.



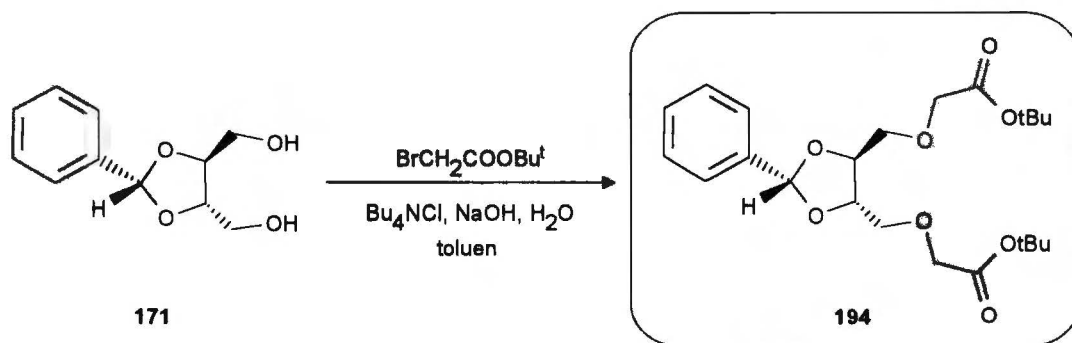
Schemat 56



Schemat 57

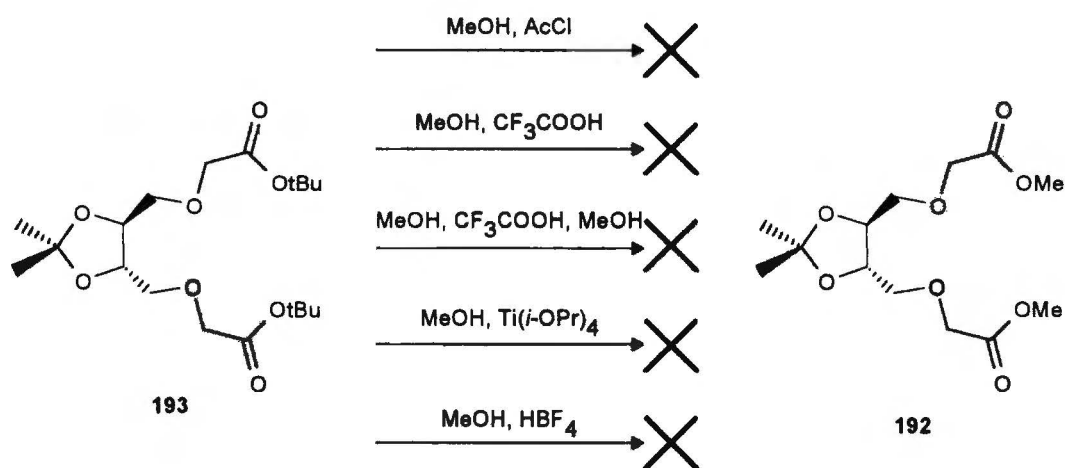


Schemat 58



Schemat 59

Z badań przeprowadzonych przed laty przez kolegów wiedziałem, że estry di-*tert*-butylowe nie reagują z α,ω -diaminami w standardowych warunkach. Stąd też następnym zadaniem było przekształcenie estrów *tert*-butylowych w metylowe. Ze względu na rodzaj zabezpieczeń w estrach 189, 193 i 194 poszukiwałem metody delikatnej, bez używania mocnych kwasów. Niestety, zarówno metody najczęściej stosowane jak i najbardziej wyszukane, nie doprowadziły do oczekiwanych rezultatów (Schemat 60). Mimo stosowania bezwodnego metanolu, reakcja transestryfikacji w ogóle nie przebiegała lub następowało równoległe usunięcie grupy izopropylidenowej. Te niepowodzenia skłoniły mnie do poszukiwań warunków, w których udałoby się bezpośrednio przekształcić estry *tert*-butylowe w cykliczne diamidy. Próby te zostały uwieńczone powodzeniem, wobec czego zarzuciłem dalsze badania nad transestryfikacją.

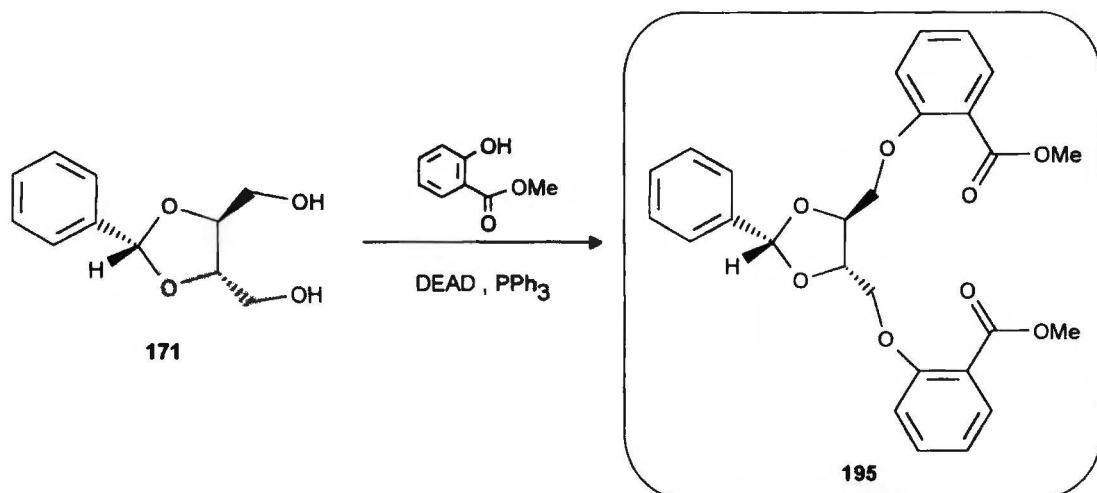


Schemat 60

Początkowe niepowodzenia w syntezie chiralnych optycznie czynnych α,ω -diestrów zwróciły moją uwagę na tworzenie eterów alkilowo-arylowych w reakcji Mitsunobu. Studia literaturowe wykazały, że reakcje te przebiegają ze stosunkowo wysokimi wydajnościami w łagodnych warunkach. Użycie reakcji Mitsunobu do syntezy α,ω -diestrów wymaga użycia odpowiednio dobranych substratów dwufunkcyjnych. Możliwe są dwie wersje:

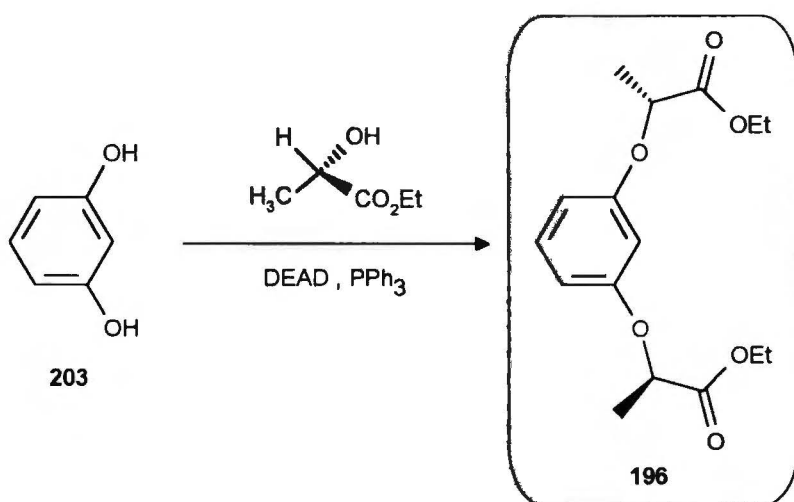
1. Fenol z dwoma grupami hydroksylowymi i optycznie czynny hydroksyester.
2. Optycznie czynny diol i fenol zawierający grupę estrową.

Zrealizowałem obie te koncepcje, wykonując reakcje w/g równań przedstawionych na Schematach 61 i 62.



Schemat 61

Ester 195 zsyntetyzowałem z diolu 171 i salicylanu metylu z wydajnością 25%. Zwiększenie ilości trifenylofosfiny do 4 ekwiwalentów podwyższyło nieznacznie wydajność do 29%. Ester 196 zsyntetyzowałem z rezorcyny (203) i L-mleczanu etylu z wydajnością 52.5%. Mleczan etylu jest alkoholem drugorzędowym, następuje więc (zgodnie z mechanizmem reakcji Mitsunobu) inwersja konfiguracji. Próba otrzymania analogicznego estru z pirokatechiny zakończyła się niepowodzeniem.



Schemat 62

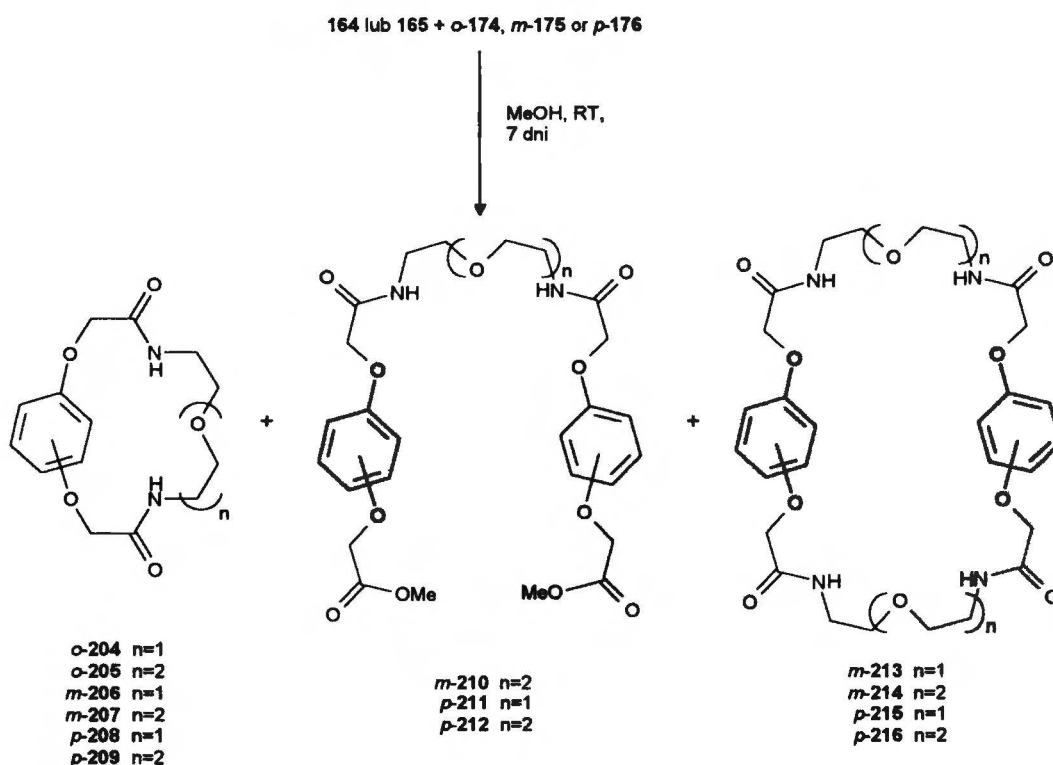
3.3 Reakcje makrocyklizacji

3.3.1 Badanie wpływu budowy estrów na strukturę i wydajność produktów makrocyklizacji

Po rozważeniu rezultatów otrzymanych przez Stankiewicza zdecydowałem się wybrać ester 174 jako porównawczy a jednocześnie zmodyfikować jego strukturę w dwojaki sposób :

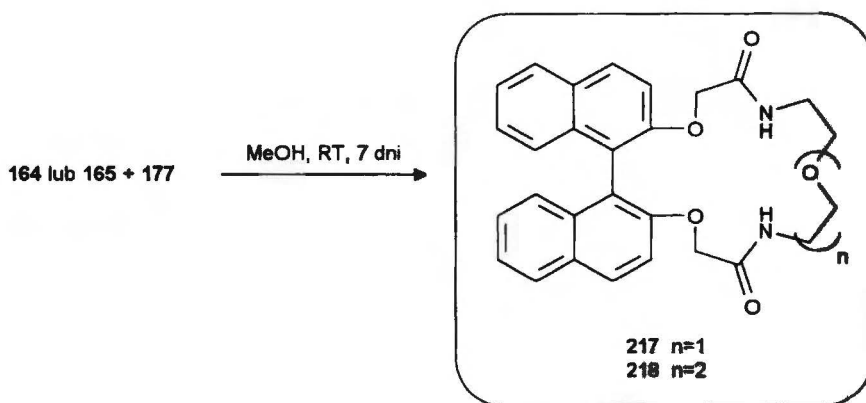
1. Przez wydłużenie odległości pomiędzy grupami hydroksylowymi w wyjściowych fenolach (diestry 175, 176 i 177).
2. Przez wprowadzenie sztywnego i dużego (ester 178) bądź sztywnego i małego (ester 179) podstawnika do bazowej struktury estru 174.

Reakcje amin 164 i 165 z estrami 174-179 przeprowadziłem w warunkach standardowych (MeOH, temperatura pokojowa, 7 dni) otrzymując we wszystkich przypadkach oczekiwane makrocykliczne bisamidy (Schematy 63-66, Tabela 1). Zgodnie z oczekiwaniami ich wydajność spada wraz ze zwiększaniem się odległości pomiędzy eterowymi atomami tlenu w estrach. Jednak różnica w wydajności pomiędzy bisamidami 206, 207 a bisamidami 208 i 209 nie jest tak wysoka jak pomiędzy bisamidami 204¹²³ i 205¹²³ a bisamidami 206 i 207. W reakcjach estrów 175 i 176 z aminami 164 i 165 powstały również odpowiednie diamidodiestry 210, 211 i 212 oraz tetramidy 213, 214, 215 i 216.



Schemat 63

Niezależnie od długości aminy, wydajności tetramidów są zawsze wyższe dla pochodnych hydrochinonu. O ile w przypadku estru 174 większą wydajność makrocyklizacji osiągnięto dla aminy 164 o tyle w przypadku estrów 175-177 wydajności produktów makrocyklicznych są zawsze wyższe dla dłuższej aminy 165. Dla reakcji z estrem 174 najważniejsza jest względna swoboda konformacyjna aminy. Wraz ze zwiększaniem się odległości pomiędzy grupami estrowymi czynnik ten staje się mniej ważny a limitująca staje się długość aminy. Szczególnie wyraźnie widać to gdy porówna się wydajności amidów 206, 208 i 209.



Schemat 64

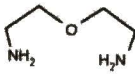
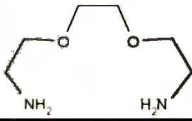
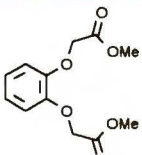
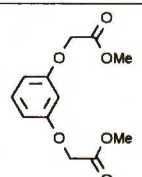
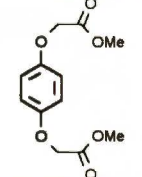
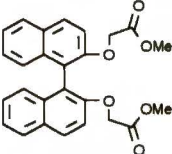
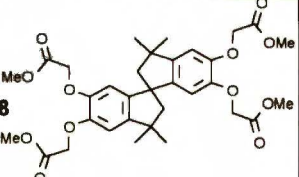
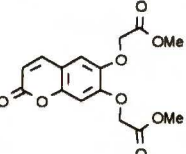
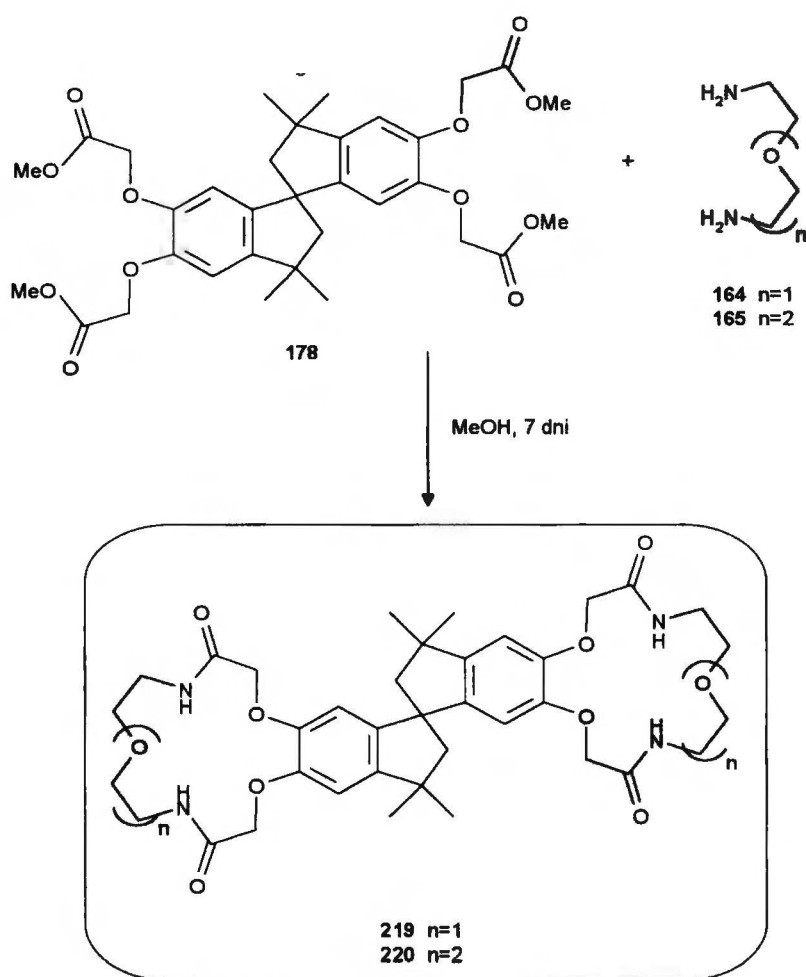
Ester	Amina	164 			165 		
		Bisamid	Diamido diester	Tetraamid	Bisamid	Diamido diester	Tetraamid
174 		80%	—	—	73%	—	—
		204			205		
175 		16%	—	3%	24%	5%	3%
		206		213	207	210	214
176 		3%	4%	10%	19%	3%	13%
		208	211	215	209	212	216
177 		36%	—	—	45%	—	—
		217			218		
178 		72%	—	—	65%	—	—
		219			220		
179 		—	—	—	61%	—	—
					221		

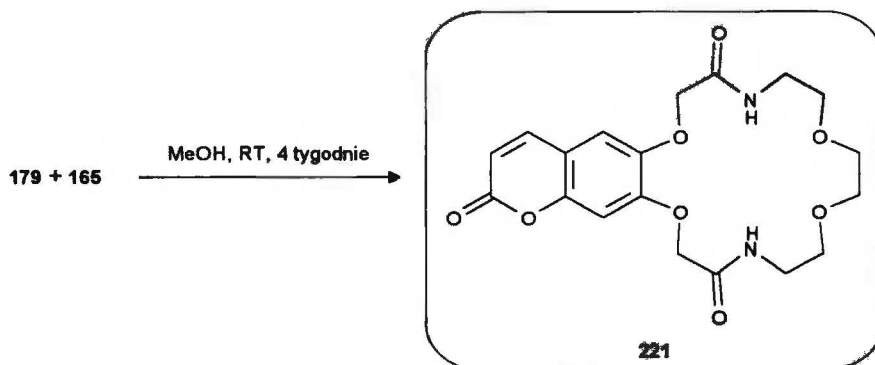
Tabela 1. Rezultaty reakcji estrów 174-179 z aminami 164 i 165.

W cząsteczce estru 177 odległość w przestrzeni pomiędzy eterowymi atomami tlenu jest mniejsza niż w cząsteczce estru 175. Jak widać z porównania wydajności bisamidów 206, 207, 217 i 218 jest to czynnik ważniejszy dla konkurencji pomiędzy makrocyklizacją a polikondensacją niż odległość mierzona liczbą atomów węgla (odpowiednio cztery i trzy).



Schemat 65

Do kolejnej części badań metodologicznych wyselekcjonowałem dwa interesujące estry, pochodne spirobisindanu (ester 178) i kumaryny (ester 179). Wydajności bicyklicznych związków 219 i 220 są tylko trochę niższe niż dla odpowiednich bisamidów 204 i 205. Dzięki obecności spiranowego atomu węgla, cząsteczki 219 i 220 mają specyficzną budowę i być może będą tworzyć kompleksy z dikationami typu $\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}_2^{2+}$.

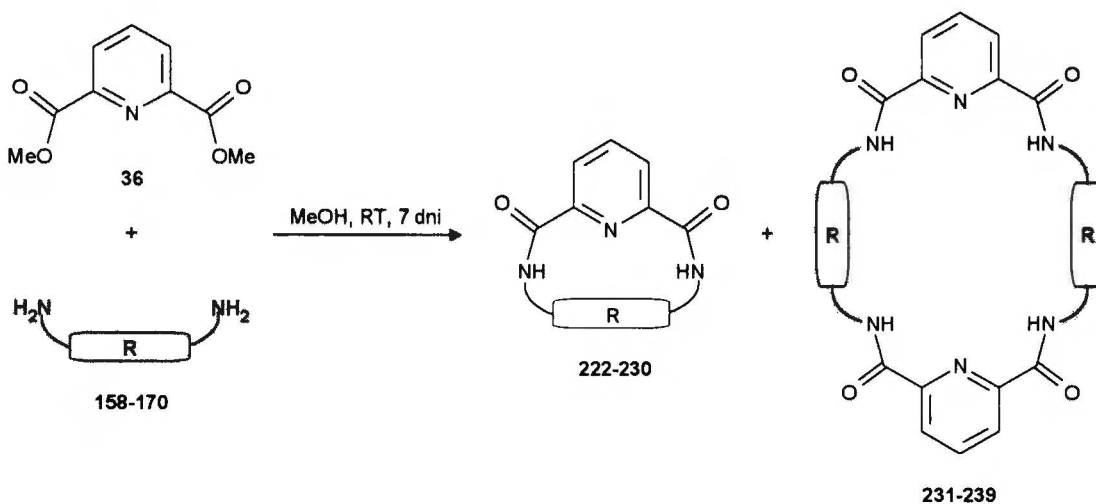


Schemat 66

W przypadku estru 179 napotkałem na nieprzewidziane trudności. W reakcji tego diestru z jednym ekwiwalem diaminy 165 oczekiwany bisamid 221 nie powstał. Po przeprowadzeniu kilku eksperymentów i przeanalizowaniu ich wyników odkryłem, że jeżeli zwiększy się ilość aminy do sześciu ekwiwalentów i wydłuży czas reakcji do czterech tygodni, amid 221 powstanie z wydajnością 61% (Schemat 66). Nie znalazłem teoretycznego uzasadnienia dla tego zjawiska. Makrocykliczny bisamid 221 wykazuje silną fluorescencję i jest prawdopodobne, że zarówno pasmo absorpcji jak i intensywność będzie się zmieniać w czasie kompleksowania kationów metali alkalicznych przez pierścień makrocykliczny. Zgodnie z moimi oczekiwaniami wyniki te dowodzą, że nawet duże, ale sztywne i usytuowane daleko od centrum reakcji podstawniki nie przeszkadzają w preorganizacji, która determinuje tworzenie się makrocyklicznych bisamidów.

3.3.2 Badanie wpływu budowy amin na strukturę i wydajność procesu makrocyklizacji

Do badań modelowych z estrem dimetylowym kwasu pirydyno-2,6-dikarboksylowego (36) użyłem łącznie 13 amin o różnej długości łańcucha pomiędzy atomami azotu (2-13 jednostek metylenowych), różnej liczbie atomów tlenu (0-3) oraz różnej sztywności. Badałem zależność pomiędzy tymi czynnikami stosunkiem ilości poszczególnych produktów (bisamidów i tetramidów). Wszystkie reakcje prowadziłem w warunkiem standardowych (Schemat 67). Wyniki tych eksperymentów przedstawione są w Tabeli 2.



Schemat 67


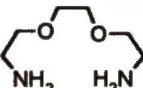
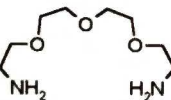
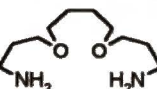
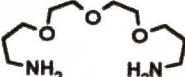
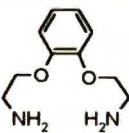
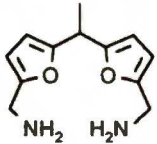


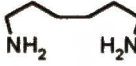
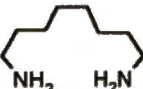
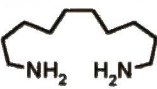
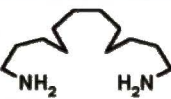
Amina		Bisamid		Tetraamid	
	164	—		20.8 %	231
	165	82.8 %	222	6.3 %	232
	166	42.1 %	223	—	
	167	45.2 %	224	16.1 %	233
	168	58.8 %	225	—	
	169	67.6 %	226	—	
	170	48.2 %	227	—	
	158	—		11.6 %	234
	159	—		10.8 %	235
	160	—		11.1 %	236
	161	22.7 %	228	12.1 %	237
	162	16.3 %	229	9.8 %	238
	163	12.1 %	230	9.4 %	239

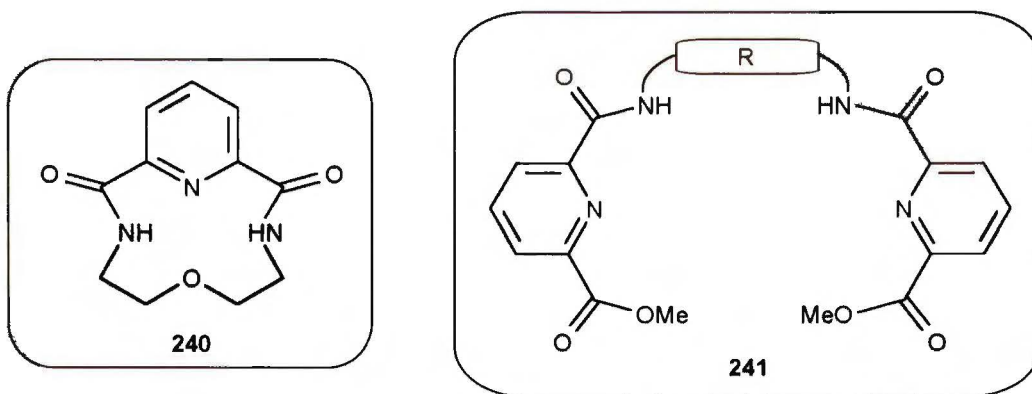
Tabela 2. Rezultaty reakcji estru 36 z aminami 158-170 pod ciśnieniem atmosferycznym.

Podsumowując je można stwierdzić że:

1. Reakcje z aminami **158**, **159**, **160** i **164** prowadzą do tworzenia się tylko tetramidów.
2. Reakcje z aminami **161**, **162**, **163**, **165** i **167** prowadzą do tworzenia się zarówno bisamidów jak i tetramidów.
3. Reakcje z aminami **166**, **168**, **169** i **170** prowadzą do tworzenia się tylko bisamidów.

Wyjaśnienie całości tych rezultatów nie jest łatwym zadaniem. Maksymalna wydajność bisamidu (82.8%) została osiągnięta dla aminy **165**, ale powstaje tu także tetramid. Jeżeli wydłużony się łańcuch alifatyczny dodając jedną grupę $-O-CH_2-CH_2-$ (amina **166**), nie otrzyma się już tetramidu ale wydajność bisamidu zmniejsza się. Szczegółowe rozważenie tego problemu pozwala na wysunięcie stwierdzenia, że wyniki te dadzą się wytłumaczyć nakładaniem się trzech czynników:

1. Labilnością konformacyjną aminy, która wzrasta wraz z długością łańcucha.
2. Dopasowywaniem uprzywilejowanej konformacji aminy do odległości pomiędzy grupami estrowymi całkowicie sztywnego estru **36**.
3. Obecnością i położeniem atomów tlenu w cząsteczce aminy, które wpływają na tworzenie się wiązań wodorowych, co ma kluczowe znaczenie dla przebiegu tych reakcji makrocyklizacji.



Schemat 68

Jest oczywiste że etylenodiamina (**158**) jest za krótka by utworzyć bisamid z estrem **36**. Tak więc, powstaje w tym przypadku tylko tetramid **234**. Związek ten został otrzymany już wcześniej przez Vogtle przy użyciu techniki wysokich rozcieńczeń.¹²⁴ Porównując rezultaty reakcji estru **36** z aminami **159** i **166** możemy wywnioskować, że amina **159** jest również za krótka. Ten wniosek jest jednak błędny, ponieważ Vogtle¹²⁵

otrzymał odpowiedni bisamid **240** (Schemat 68), przy użyciu techniki wysokich rozcieńczeń. Ta obserwacja a także Tabela 3, która porównuje wyniki uzyskane dla amin **164**, **165** i **166** metodą wysokich rozcieńczeń (z chlorku kwasu pirydyno-2,6-dikarboksylowego w tetrahydrofuranie w obecności trietyloaminy) i metodą ICHOPAN-2 wskazuje na to, że to nie przeszkody steryczne, lecz mechanizm reakcji decyduje o tym, że bisamid **240** nie powstaje.

	Metoda dużych rozcieńczeń	Metoda ICHOPAN 2
240	11 %	—
231	3 %	21 %
222	60 %	83 %
232	—	6 %
223	72 %	42 %

Tabela 3. Porównanie wyników otrzymanych metodami: dużych rozcieńczeń¹²⁵ oraz ICHOPAN 2.

Różnice w budowie pomiędzy aminami **165**, **169** i **170** wydają się nie być duże. Pomędzy atomami azotu jest osiem-dziewięć innych atomów, w tym zawsze dwa atomy tlenu. Jednak dwie sztywne cząsteczki (np. **36** i **169**) dopasowują się do siebie znacznie gorzej niż jedna sztywna i jedna relatywnie labilna (np. **36** i **165**). Stąd więc, wydajność powstawania bisamidów **226** i **227** jest niższa niż bisamidu **222**. Z kolei zaburzenie układu wiązań wodorowych w aminie **167** w porównaniu z aminami **165** (taka sama liczba atomów tlenu) i **166** (podobna długość łańcucha alifatycznego), powoduje utworzenie znacznych ilości tetramidu **232**. Zgodna z poprzednio wykonywanymi w naszym zespole badaniami jest obserwacja, że przy przejściu od amin tlenowych do amin beztlenowych o tej lub zbliżonej długości łańcucha (aminy **164** i **160**, **165** i **161**) wydajności produktów cyklicznych spadają. Odpowiedzialny jest za to brak możliwości tworzenia wiązań wodorowych. Należy dodać, że tylko w nielicznych przypadkach obserwowałem obecność samych tylko produktów

cyklicznych. Zazwyczaj obok nich powstawały także produkty o budowie liniowej. Jeden z nich, diamidodiester **241** (Schemat 68) udało mi się wyodrębnić i zcharakteryzować. Wydało mi się interesujące sprawdzenie czy zmiana warunków reakcji na wysokociśnieniowe wpłynie w istotny sposób na proporcje produktów. Do tych badań wyselekcjonowałem aminy **164** i **165**. W ostatnim przypadku oczekiwałem powstania bisamidu **240**. Wyniki przedstawione są w Tabeli 4.

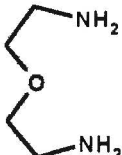
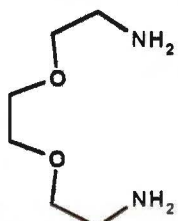
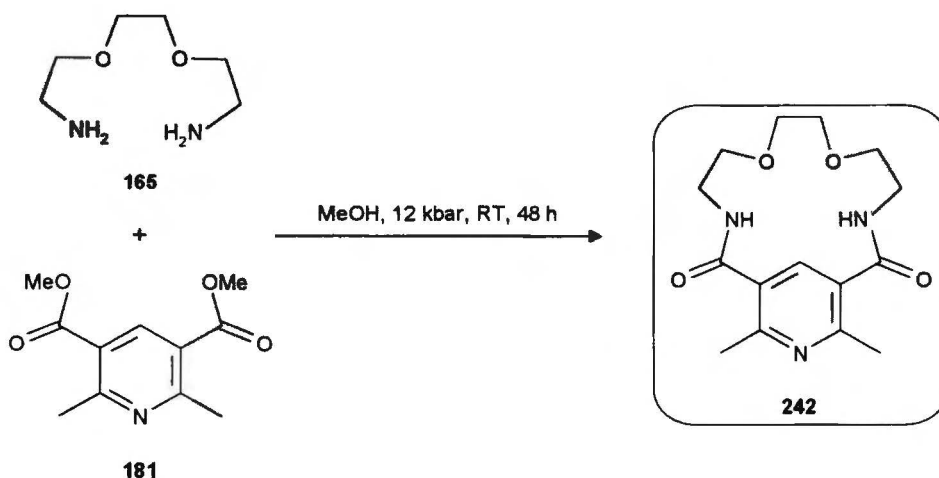
	Ciśnienie [bar]	Wydajność konwersji [%]	Wydajność bisamidu [%]	Wydajność tetraamidu [%]	Wydajność diamidodiestru [%]
	1	95.4	0	20.8	5.7
	12000	100	0	23.5	0
	1	96.9	82.8	6.3	—
	12000	100	79.7	2.7	—

Tabela 4. Porównanie wyników reakcji estru **36** z aminami **164** i **165** prowadzonych: w warunkach standardowych i pod wysokim ciśnieniem.

Generalnie można stwierdzić, że wysokie ciśnienie nie zmieniło znacznie obrazu reakcji. Konwersja wzrosła w obu przypadkach do 100%. Pod wysokim ciśnieniem nie obserwuje się powstawania ani diamidodiestru **241** ani bisamidu **240**. W reakcji z aminą **165** wydajności bisamidu **222** i tetraamidu **232** lekko spadły. Powstało za to więcej produktów oligomerycznych, których nie wyodrębniałem. Analogicznie postanowiłem sprawdzić reaktywność diestru **181** substancji łatwo dostępnej z prostych substratów (Schemat 48). Ze względu na nieobecność atomu azotu w kluczowej pozycji, reakcja makrocyclizacji nie przebiega pod normalnym ciśnieniem. Natomiast reakcja estru **181** z aminą **165** pod ciśnieniem 12 kbar prowadzi do cyklicznego bisamidu **242** z wydajnością 7.2% (Schemat 69). Związki tego typu po pewnych modyfikacjach mogłyby być użyte jako modele oksydoreduktaz nikotynoamidowych.



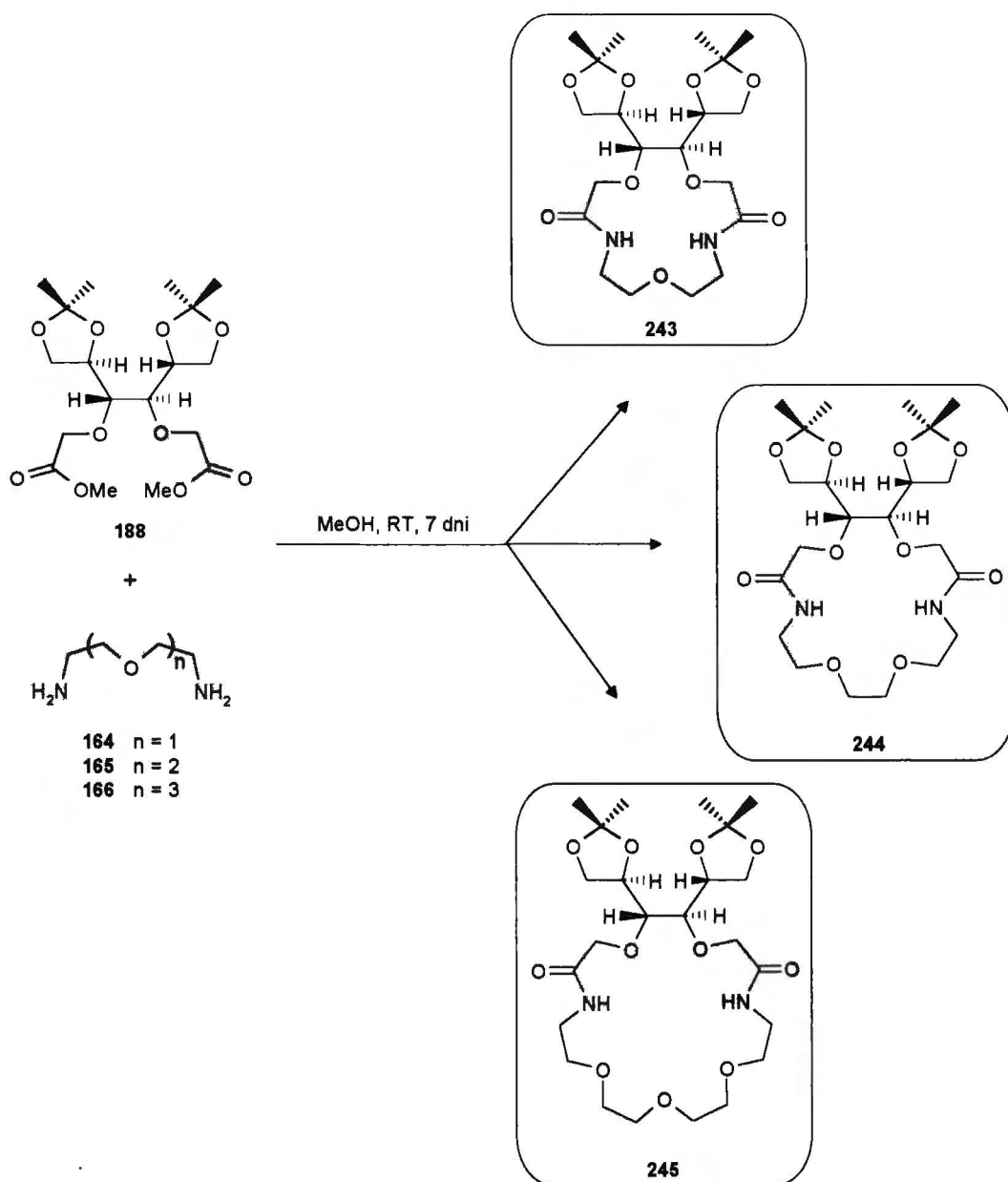
Schemat 69

3.3.3 Synteza chiralnych optycznie czynnych diazakoronandów

3.3.3.1 Studia nad reakcją makrocyklizacji

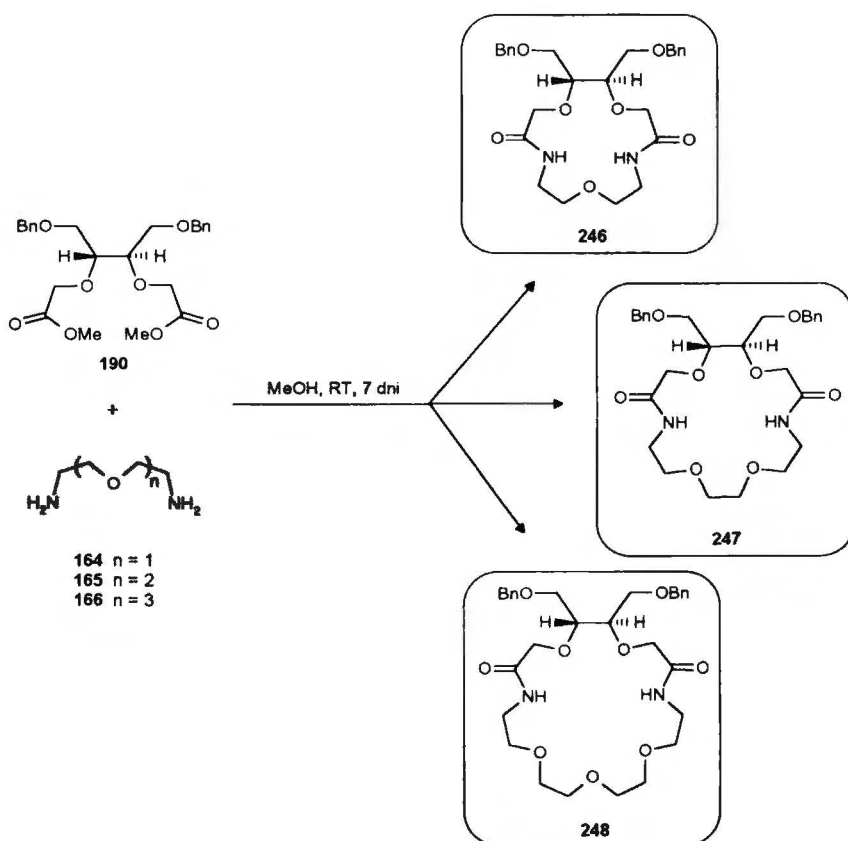
Przeprowadzając reakcje makrocyklizacji z najwcześniej otrzymanymi estrami dimetylowymi 188 i 190 opierałem się na rezultatach wcześniejszych eksperymentów przeprowadzonych w naszym zespole oraz na własnych badaniach modelowych. Zdając sobie sprawę z możliwych zakłóceń w preorganizacji estrów 188 i 190 wywołanych przez podstawniki, a tym samym z prawdopodobnego obniżenia wydajności makrocyklizacji, wybrałem do badań trzy najbardziej typowe α,ω -diaminy 164, 165 i 166 (Schematy 70 i 71). Rezultaty tych eksperymentów są zgromadzone w Tabeli 5.

We wszystkich przypadkach udało mi się otrzymać bisamidy, choć zgodnie z oczekiwaniami wydajności procesu makrocyklizacji są znacznie niższe niż w przypadku użycia estru dimetylowego kwasu 3,6-dioksaoktanodiowego będącego analogiem estrów 188 i 190 pozbawionym podstawników. Wydawałoby się, że labilne duże grupy benzytowe znacznie silniej zakłócają preorganizację niż bardziej sztywne dioksolany. A jednak wydajności odpowiednich diamidów nie różnią się znacząco (z wyjątkiem bisamidów 245 i 248).

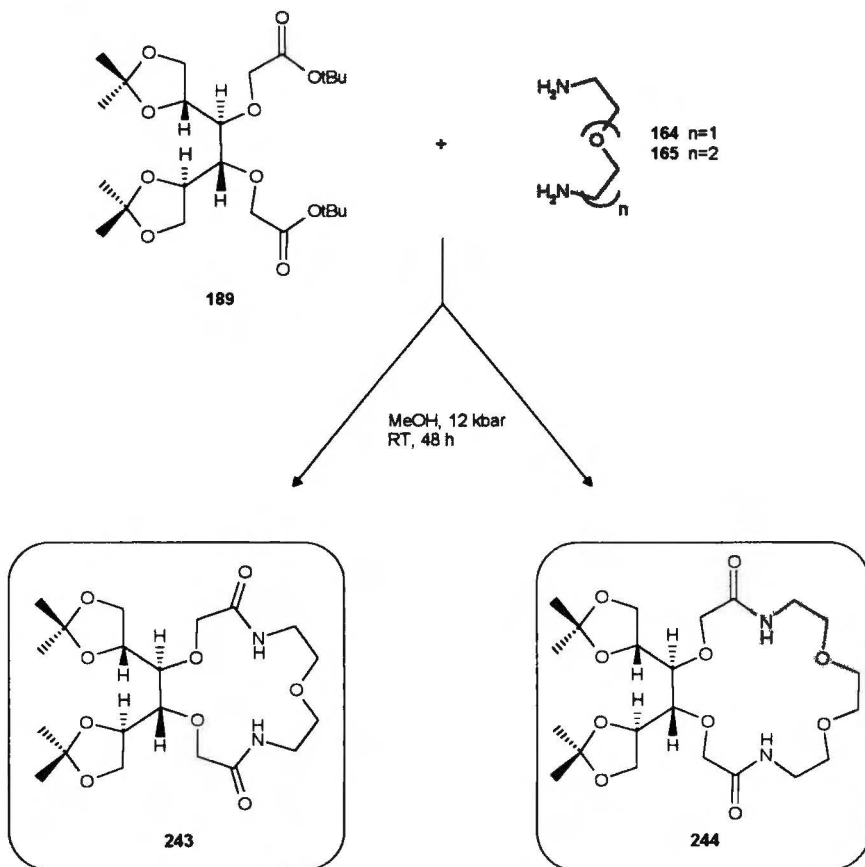


Schemat 70

Mając kłopoty z przekształcaniem estrów di-*tert*-butylowych w estry dimetylowe spróbowałem przekształcić te pierwsze bezpośrednio w cykliczne diamidy. Na podstawie wcześniejszych publikowanych i niepublikowanych wyników badań naszego zespołu, postanowiłem przeprowadzić reakcje makrocyklizacji pod wysokim ciśnieniem. Do doświadczeń tych wybrałem estry 189, 191 i 194. Zgodnie z przewidywaniami we wszystkich przypadkach powstały odpowiednie bisamidy (Schematy 72-74).



Schemat 71



Schemat 72

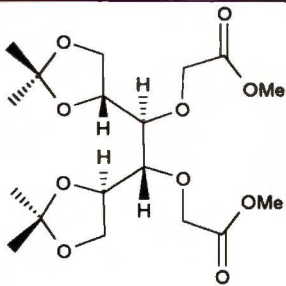
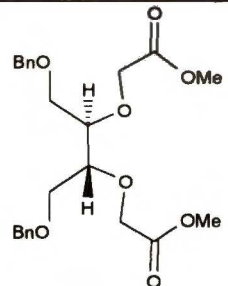
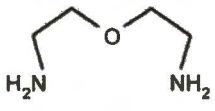
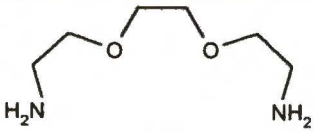
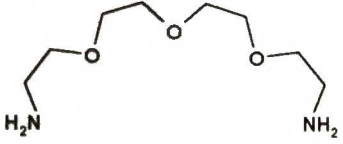
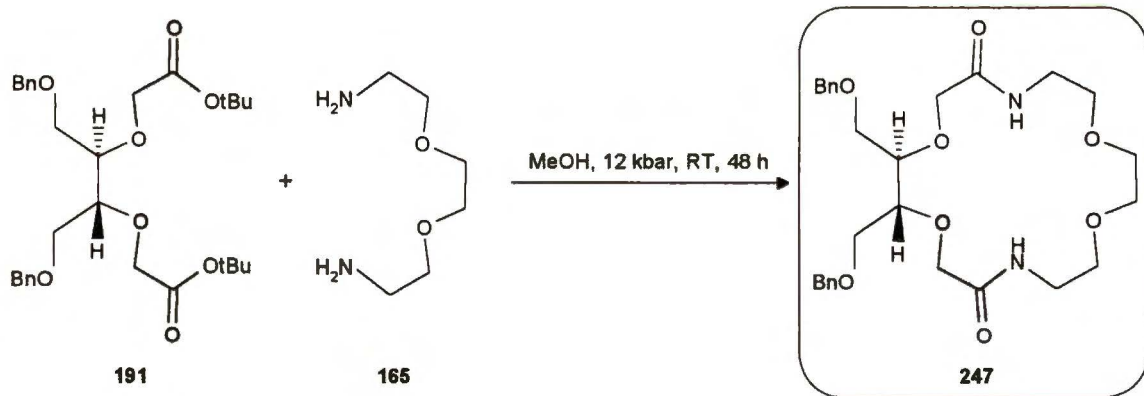
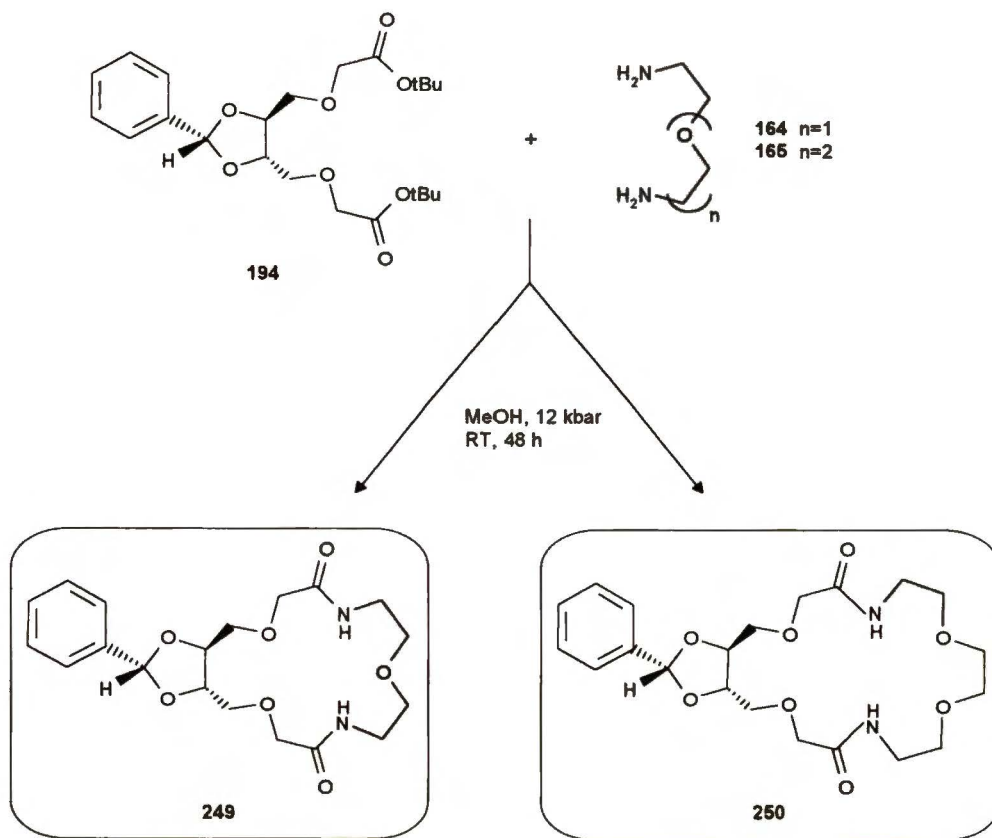
	 188	 190
 164	30.3 %	34 %
 165	39.4 %	35 %
 166	39.3 %	11 %

Tabela .5 Rezultaty reakcji estrów 188 i 190 z aminami 164-166.



Schemat 73

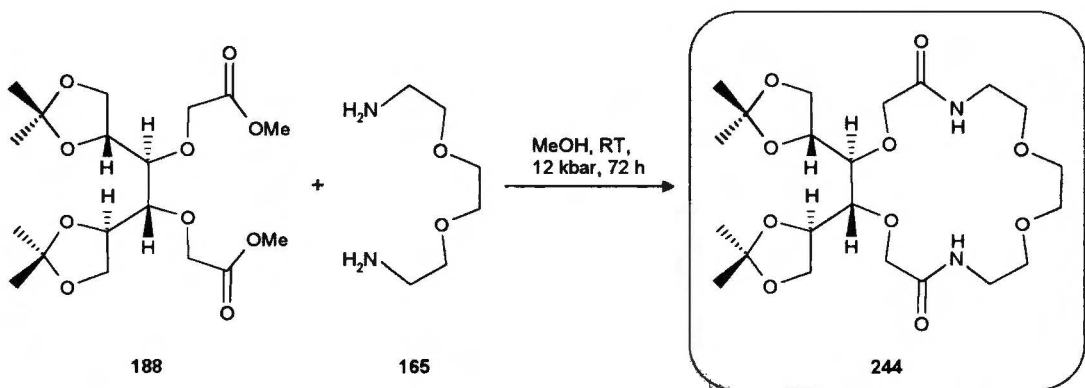


Schemat 74

	 189	 191	 194
 164	57 % 243	—	65 % 249
 165	47 % 244	64 % 247	80 % 250

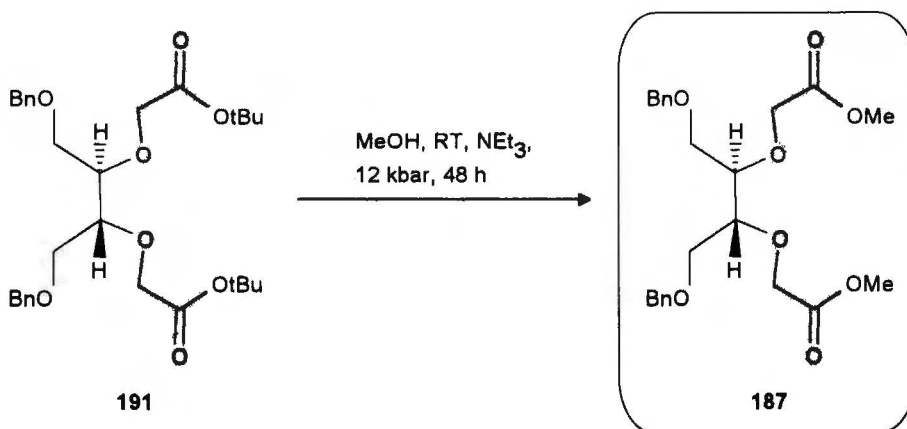
Tabela 6. Rezultaty reakcji estrów 189, 191 i 194 z aminami 164 i 165 prowadzonych pod wysokim ciśnieniem.

Rezultaty eksperymentów zebrałem w Tabeli 6. Wydajności reakcji makrocyklizacji przeprowadzonych pod wysokim ciśnieniem są bardzo dobre. Bisamidy 243, 244 i 247 otrzymałem z większymi wydajnościami niż w poprzednim eksperymencie. Największa różnica wydajności występuje w przypadku bisamidu 247 co jest prawdopodobnie związane z zawadą steryczną tworzoną przez grupy benzytowe. Skądinąd wiadomo, że wysokie ciśnienie najbardziej przyspiesza reakcje, którym przeszkadza duża zawada steryczna. Najciekawszy jest jednak fakt, że najlepsze rezultaty uzyskuje się stosując nieklasyczny ester 194 (aż 80% w przypadku reakcji z aminą 165). Nietrudno zauważyć, że o ile bisamid 244 powstaje z większą wydajnością z estru 188 niż bisamid 243, o tyle w eksperymencie wysokociśnieniowym proporcje te są odwrócone. Z tej obserwacji można wyciągnąć wniosek, że najbardziej uprzywilejowaną konformacją estru 188 jest taka konformacja, w której ramiona estrowe (O-CH₂-CO₂Me) są znacznie oddalone od siebie. W takiej sytuacji amina 164 jako zbyt krótka daje mniejszą wydajność cyklizacji niż amina 165. Pod wysokim ciśnieniem różnice energetyczne pomiędzy poszczególnymi konformacjami są mniej istotne, a na pierwszy plan wychodzi labilność konformacyjna amin. Prawdopodobnie właśnie dlatego pod wysokim ciśnieniem wydajność bisamidu 243 jest większa niż bisamidu 244. Wydaje się, że reakcja makrocyklizacji pod wysokim ciśnieniem przebiega dwuetapowo. W pierwszym etapie następuje transestryfikacja, w drugim zaś powstały ester dimetylowy reaguje z α,ω-diaminą. Chcąc potwierdzić tę hipotezę wykonałem dwa eksperymenty. W pierwszym z nich przeprowadziłem reakcję estru 188 z aminą 165 pod ciśnieniem 12 kbar (Schemat 75). Otrzymałem odpowiedni bisamid z wydajnością 49%, a więc prawie identyczną jak w reakcji z estrem 189.



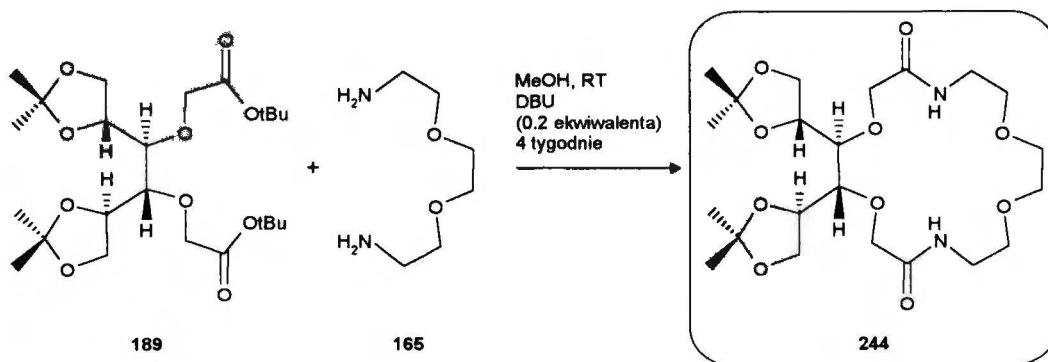
Schemat 75

Następnie ester *tert*-butylowy 191 poddałem transestryfikacji w metanolu pod ciśnieniem 12 kbar. Pomimo długiego (72 godziny) czasu reakcji zaobserwowałem tylko śladowe ilości produktu 187. W tej sytuacji zmodyfikowałem warunki reakcji poprzez dodanie katalitycznych ilości trietyloaminy (Schemat 76). Po chromatografii wyodrębniłem ester dimetylowy z wydajnością 91%. Tak więc pierwszorzędowe aminy 164 i 165 podczas reakcji makrocyklizacji są zarówno katalizatorami transestryfikacji jak i substratami.



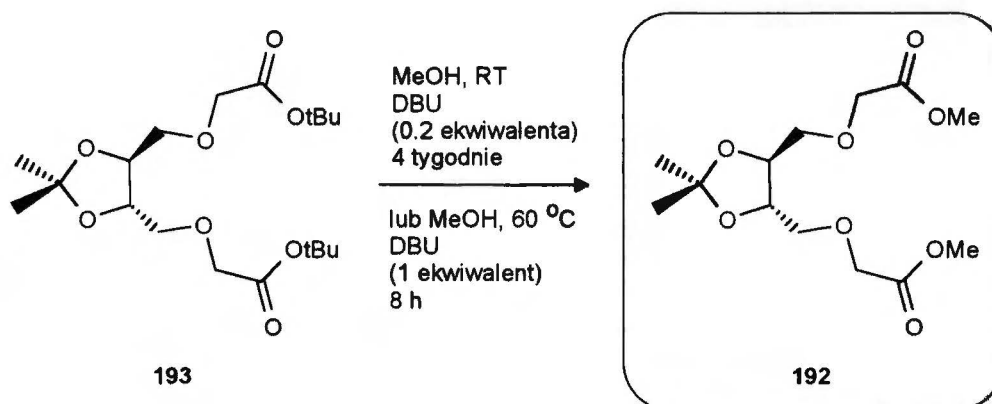
Schemat 76

Te obserwacje skłoniły mnie do prób przeprowadzenia estrów *tert*-butylowych w makrocykliczne diamidy pod ciśnieniem atmosferycznym z użyciem katalizatorów zasadowych. Dodatek trietyloaminy, DABCO czy 4-dimetyloaminopirydyny do mieszaniny estru *tert*-butylowego 189 i aminy 165 w metanolu nie przyniósł oczekiwanych rezultatów pomimo wydłużenia czasu reakcji do 4 tygodni. Natomiast w obecności DBU ester *tert*-butylowy 189 reaguje z aminą 165 dając cykliczny bisamid 244 z wydajnością 52.3% (Schemat 77).



Schemat 77

Tak więc DBU katalizuje transestryfikację estrów *tert*-butylowych w metanolu. Wniosek ten potwierdziłem wykonując prosty eksperyment. Ester 193 poddany działaniu nadmiaru DBU w metanolu w temperaturze pokojowej w ciągu 4 tygodni przekształca się w ester dimetylowy 192 z wydajnością 90 % (Schemat 78). Następnie chciałem sprawdzić wpływ temperatury i ilości DBU na szybkość procesu transestryfikacji. Reakcje z estrem 193 prowadziłem w temperaturze wrzenia metanolu stosując różne ilości DBU. Okazało się, że obecność katalitycznej ilości DBU (0.2 mola) nie pozwala na przeprowadzenie reakcji do końca pomimo wydłużenia czasu reakcji do kilkudziesięciu nawet godzin. Po 8 godzinach reakcja osiąga pewien stopień przereagowania, którego już nie przekracza, pomimo ogrzewania przez następne 16 godzin. Dodanie do takiej mieszaniny następnej porcji DBU wywołuje dalszy przebieg reakcji. I tym razem jednak reakcja nie przebiega do końca. Dodanie całej porcji DBU na początku nie zmienia wyniku eksperymentu. Przeprowadzenie szeregu doświadczeń, których przebieg monitorowałem za pomocą TLC, pozwala mi na stwierdzenie, że dopiero użycie około jednego ekwiwalenta DBU jest wystarczające, by doprowadzić reakcję do końca (Schemat 78). Ten rezultat jest zaskakujący i trudny do wytłumaczenia.



Schemat 78

Udany eksperyment z otrzymywaniem bisamidu 244 z estru 189 w obecności DBU skłonił mnie do uzyskania tą drogą kolejnych makrocyklicznych bisamidów. Wyniki reakcji estrów *tert*-butylowych z aminami w obecności DBU przedstawia Tabela 7. Wydajności wahają się od 40% do 60%. Warto zwrócić uwagę na różnicę wydajności pomiędzy bisamidami 246 i 247 a 251 i 252.

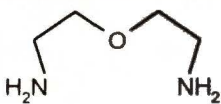
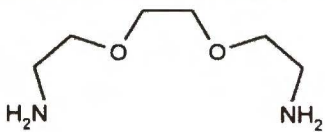
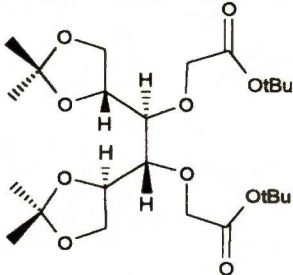
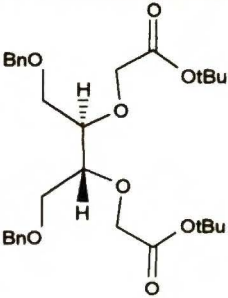
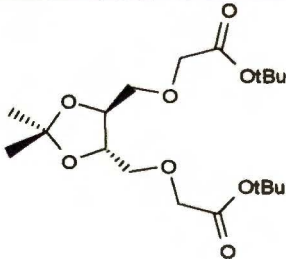
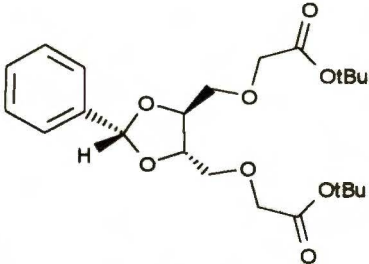
	 164	 165
 189	 42 % 243	 52.3 % 244
 191	 55.6 % 246	 59.4 % 247
 193	 41.1 % 251	 32.8 % 252
 194	 56.8 % 249	 62.1 % 250

Tabela 7. Rezultaty reakcji chiralnych estrów z aminami **164** i **165** w obecności DBU (0.2 ekw.).

Pamiętając o tym, że wyjściowe estry **191** i **193** różnią się tylko podstawnikami w pozycji 2 dioksolanu (leżącymi stosunkowo daleko od grup karbonylowych) należy

uznać ją za nadspodziewanie wysoką. Generalnie wydajności są zazwyczaj niższe niż dla odpowiednich reakcji wysokociśnieniowych, lecz wyższe niż dla procesów przeprowadzanych przy użyciu estrów metylowych. Jedynym rozsądnym wytłumaczeniem tego ostatniego zjawiska, jest założenie, że w trakcie przeprowadzania reakcji estrów *tert*-butylowych z α,ω -diaminami w obecności DBU istnieją warunki zbliżone do wysokich rozcieńczeń. Powolna transestryfikacja wywołana przez katalityczne ilości DBU powoduje, że w roztworze znajduje się stosunkowo niewiele konkurencyjnych cząsteczek będących estrami dimetyłowymi czy też metylowo-*tert*-butylowymi. Choć hipotezę tę uznałem za słuszną, wydawało mi się interesujące i celowe sprawdzenie czy obecność DBU wpływa w jakiś sposób na reakcje estrów dimetylowych z α,ω -diaminami. W wyniku reakcji estru **188** z aminą **165** w metanolu w obecności nadmiaru DBU otrzymałem odpowiedni bisamid **244** z wydajnością 42% (Schemat 79). Rezultat ten zgodnie z moimi oczekiwaniami prawie nie różni się od wyniku uzyskanego bez DBU. W celu zobrazowania różnych warunków prowadzenia procesu makrocyklizacji zebrałem wszystkie wyniki dotyczące powstawania bisamidu **244** w Tabeli 8.

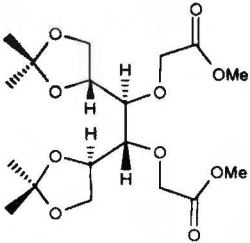
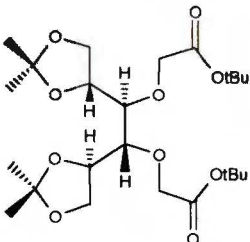
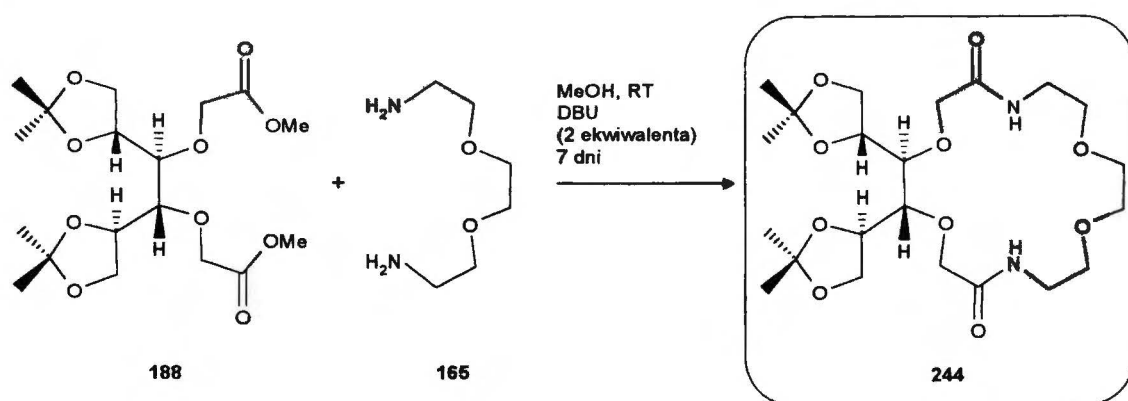
	MeOH, RT, 7 dni	MeOH, RT, 7 dni, DBU	MeOH, RT, 12 kbar
 <p>188</p>	39.4 %	42 %	49 %
 <p>189</p>	0 %	52.3 %	47 %

Tabela 8. Rezultaty otrzymywania bisamidu **244** w różnych warunkach.



Schemat 79

Intrygowano mnie zagadnienie czy zmiana ilości DBU wpłynie znacząco na wydajność reakcji makrocyklicznego diamidowania. Aby to sprawdzić przeprowadziłem proces makrocyklizacji z użyciem kilku estrów *tert*-butylowych w obecności dwóch ekwiwalentów DBU. Wyniki tych eksperymentów przedstawia Tabela 9. Wydajności makrocyklizacji spadły, ale nierównomiernie (porównanie Tabel 7 i 9). O ile dla estru 191 spadek jest niewielki, o tyle dla nieklasycznych estrów 193 i 194 jest on około czterokrotny. Niezależnie od tego, że danych eksperymentalnych jest za mało, trudno jest wyjaśnić te wyniki. Wzrost stężenia DBU powoduje przyspieszenie procesu transestryfikacji, a więc w sposób pośredni także procesu cyklizacji. Jednocześnie jednak ulegają zachwianiu warunki quasi-dużych rozcieńczeń. Jeżeli teoria przedstawiona wcześniej jest prawdziwa, to powinno się oczekiwać zależności: im wyższe stężenie DBU tym niższe wydajności bisamidów. Dlaczego jednak estry 193 i 194 tak bardzo odczuły zmianę stężenia DBU? Aby wyjaśnić to zjawisko, którego obserwacja może pomóc w zrozumieniu istoty reakcji cyklicznego bisamidowania, należałoby przeprowadzić dokładne badania.

Podsumowując tę najważniejszą część swoich badań chciałem wyraźnie podkreślić, że zagadnienie wydajnego przekształcenia chiralnych dioli w makrocykliczne bisamidy zostało rozwiązane. Dwuetapowy proces z użyciem estrów *tert*-butylowych jako kluczowych związków pośrednich jest pod każdym względem dogodniejszy i bardziej ogólny niż pierwotna koncepcja (z użyciem estrów metylowych).

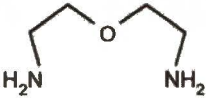
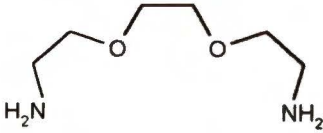
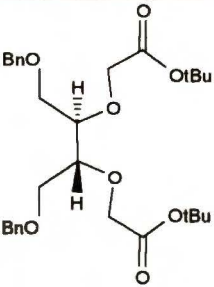
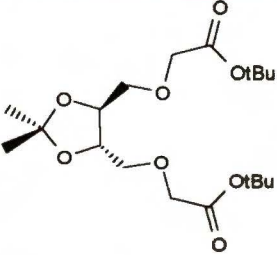
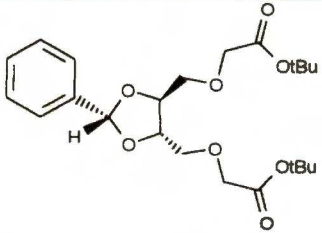
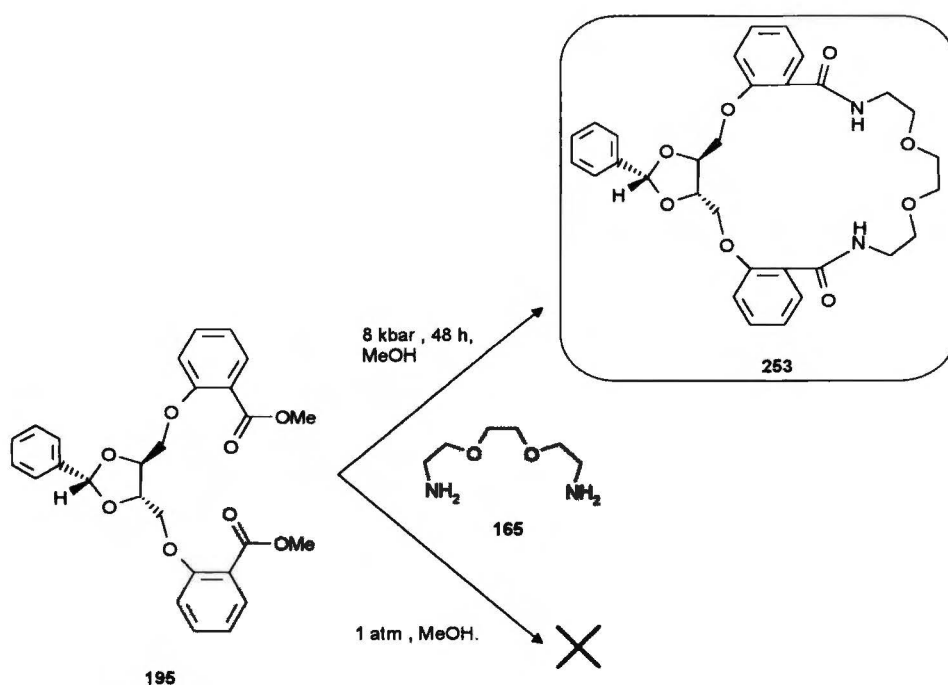
	 164	 165
 191	—	51 % 247
 193	12 % 251	—
 194	—	15.5 % 252

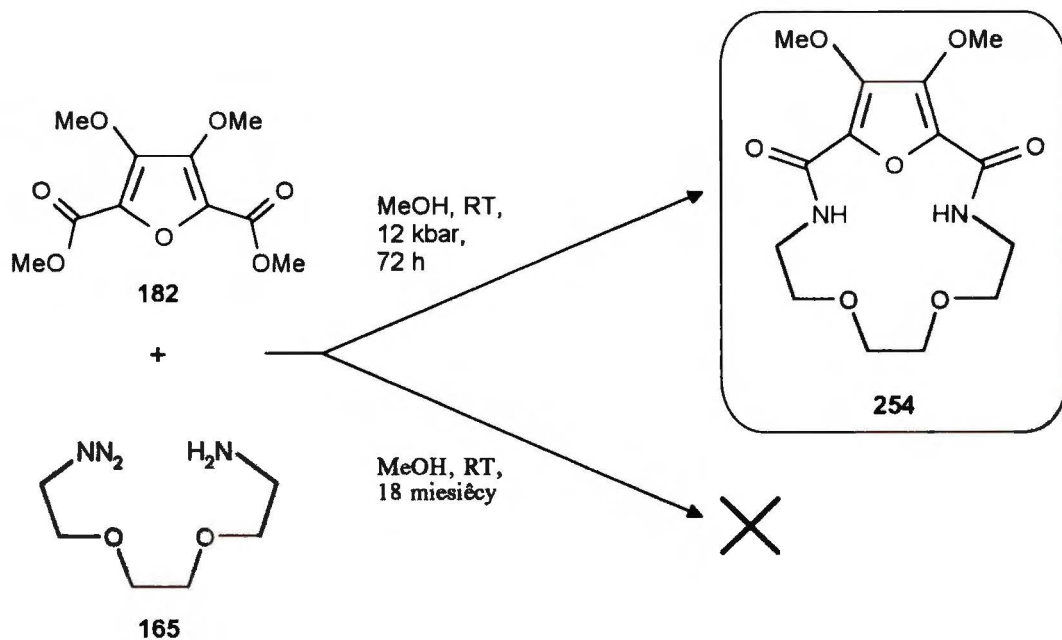
Tabela 7. Rezultaty reakcji chiralnych estrów z aminami **164** i **165** w obecności DBU (2 ekw.).

Ester **195** nie reaguje z aminą **165** w warunkach standardowych. Z mieszaniny reakcyjnej pozostawionej na 8 tygodni ilościowo odzyskałem ester **195**. W tej sytuacji postanowiłem wykorzystać wysokie ciśnienie jako alternatywna formę dostarczania energii do mieszaniny reakcyjnej. W reakcji prowadzonej pod ciśnieniem 12 kbar uzyskałem makrocykliczny bisamid **253** z wydajnością 39% (Schemat 80). Zastanawiając się nad powyższymi rezultatami brałem pod uwagę zarówno efekty steryczne jak i elektronowe. Chcąc wyjaśnić przyczynę braku reakcji pod normalnym ciśnieniem, zaprojektowałem i zsyntetyzowałem w/g znanych procedur dwa estry będące pochodnymi furanu **182** i **183**. Różnią się one znacząco strukturą między sobą, nie ma również podobieństw w ich budowie do estru **195**.



Schemat 80

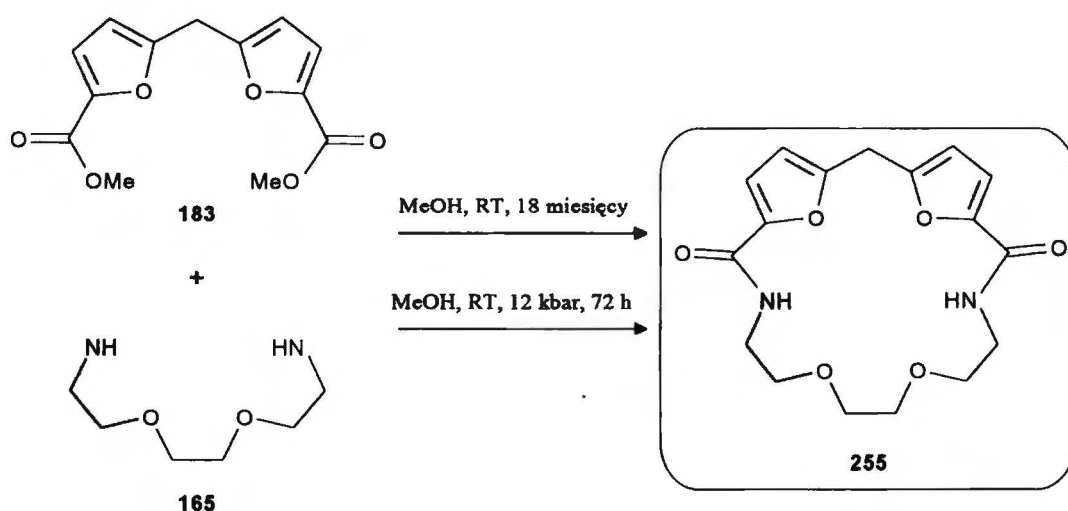
Wszystkie trzy mają jednak pewną cechę wspólną. Grupy estrowe sąsiadują w nich bezpośrednio z pierścieniem aromatycznym o podwyższonej gęstości elektronowej (w stosunku do benzenu). Przeprowadziłem reakcje w/w estrów z aminą 165 zarówno w warunkach standardowych jak i pod wysokim ciśnieniem (Schematy 81 i 82, Tabela 10). Zgodnie z moimi oczekiwaniami obydwa estry praktycznie nie reagują z aminą 165 w warunkach standardowych. Jeśli wydłuży się czas do 18 miesięcy z estru 183 powstaje amid 255 z wydajnością 7%. Ester 182 nawet w tak długim czasie jest zupełnie niereaktywny (ma większą gęstość elektronową w pierścieniu niż 183 ze względu na grupy metoksyłowe). Obydwa estry reagują natomiast pod zwiększonym ciśnieniem dając cykliczne bisamidy 254 i 255 z wydajnościami odpowiednio 12.7% i 19%. Otrzymane wyniki zdają się potwierdzać wysuniętą przeze mnie hipotezę: nie naprężenia steryczne lecz zwiększenie gęstości elektronowej w pierścieniu aromatycznym (a przez to na reagującej grupie karbonyłowej) powoduje, że reakcja cyklicznego diamidowania przebiega bardzo wolno lub wcale nie przebiega pod normalnym ciśnieniem.



Schemat 81

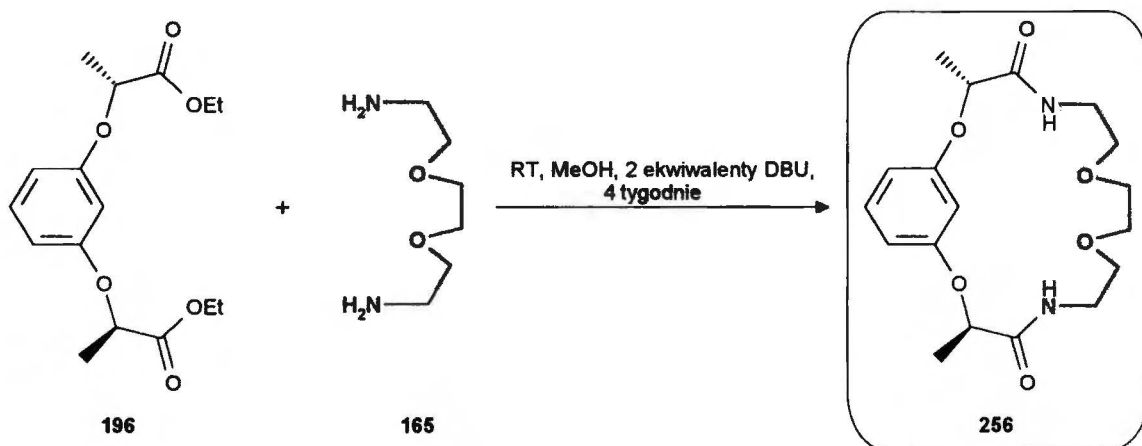
	MeOH, RT, 18 miesięcy	MeOH, 12 kbar, RT, 72 h
<p>182</p>	0 %	12.7 %
<p>183</p>	7 %	19 %

Tabela 10. Rezultaty reakcji estrów 182 i 183 z aminą 165.

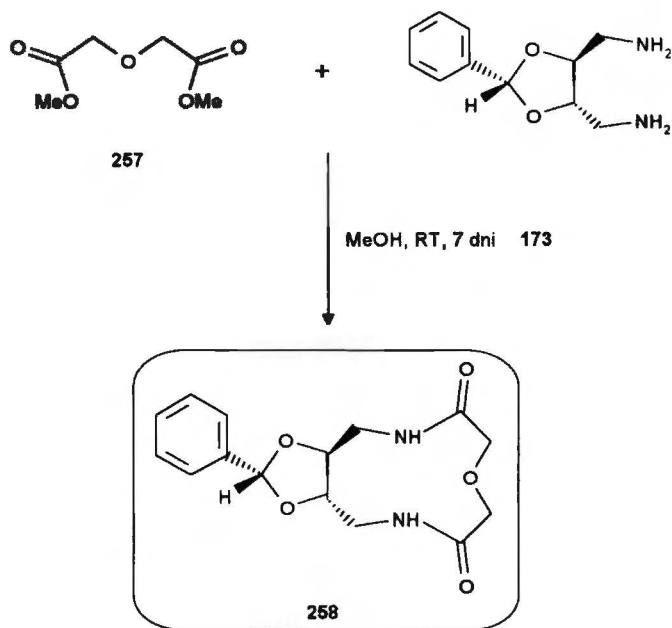


Schemat 82

Ostatnim estrem, z którego chciałem uzyskać cykliczne bisamidy był ester **196** otrzymany z rezorcyny i L-mleczanu etylu. Związek **256** otrzymałem z estru **196** i aminy **165** w obecności 0.2 ekwiwalenta DBU (Schemat 83). Wydajność reakcji jest zbliżona do wydajności otrzymanej dla analogicznego bisamidu **207** (por. Rozdział 3.3.1).

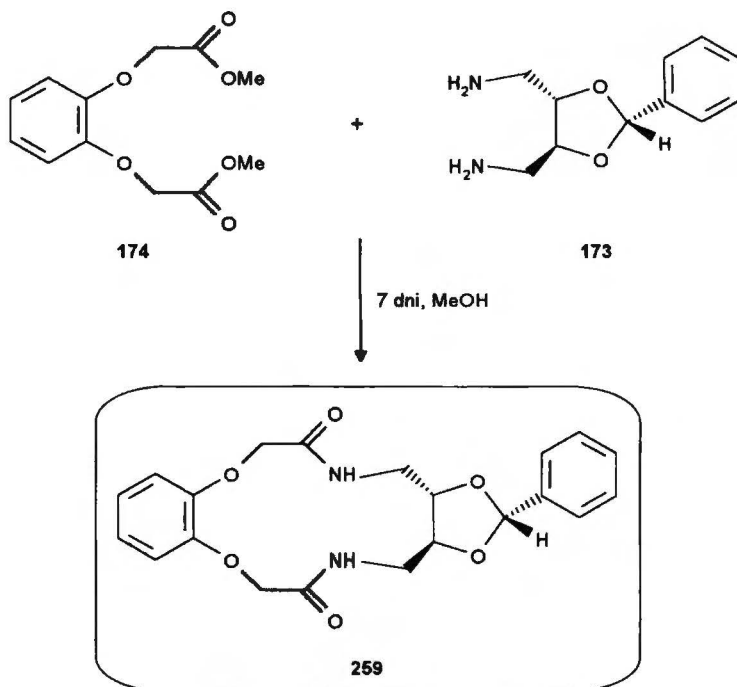


Schemat 83



Schemat 84

W drugiej części swoich badań nad procesem powstawania makrocyklicznych bisamidów z α,ω -diamin i α,ω -diestrów zastosowałem jako optycznie czynny substrat

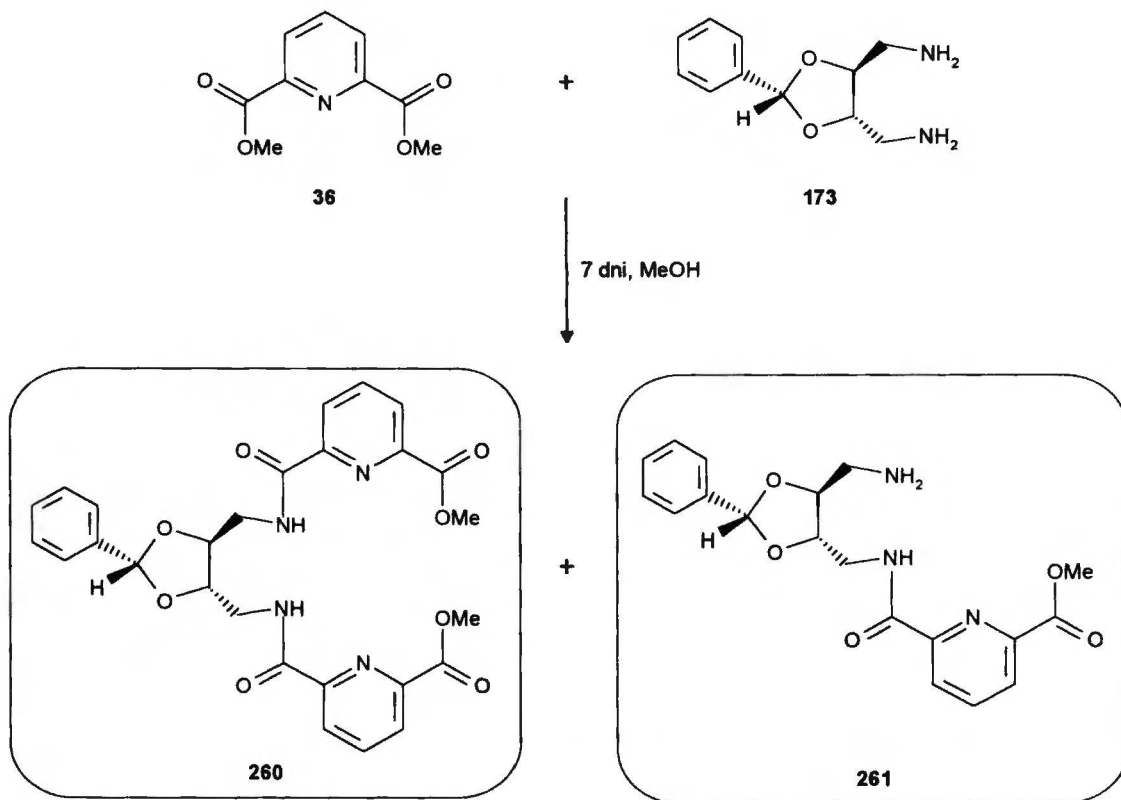


Schemat 85

α,ω -diaminę 173. Tę diaminę poddałem reakcji z kilkoma wybranymi estrami. Zgodnie z moimi oczekiwaniami (opartymi na dotychczasowych badaniach prowadzonych w

naszym zespole) amina tak krótka nie posiadająca eterowego atomu tlenu nie dała cyklicznych diamidów z wysokimi wydajnościami.

Udało mi się wyodrębnić natomiast kilka związków będących produktami pośrednimi na drodze do cykliczacji. W reakcji z estrem dimetylowym kwasu

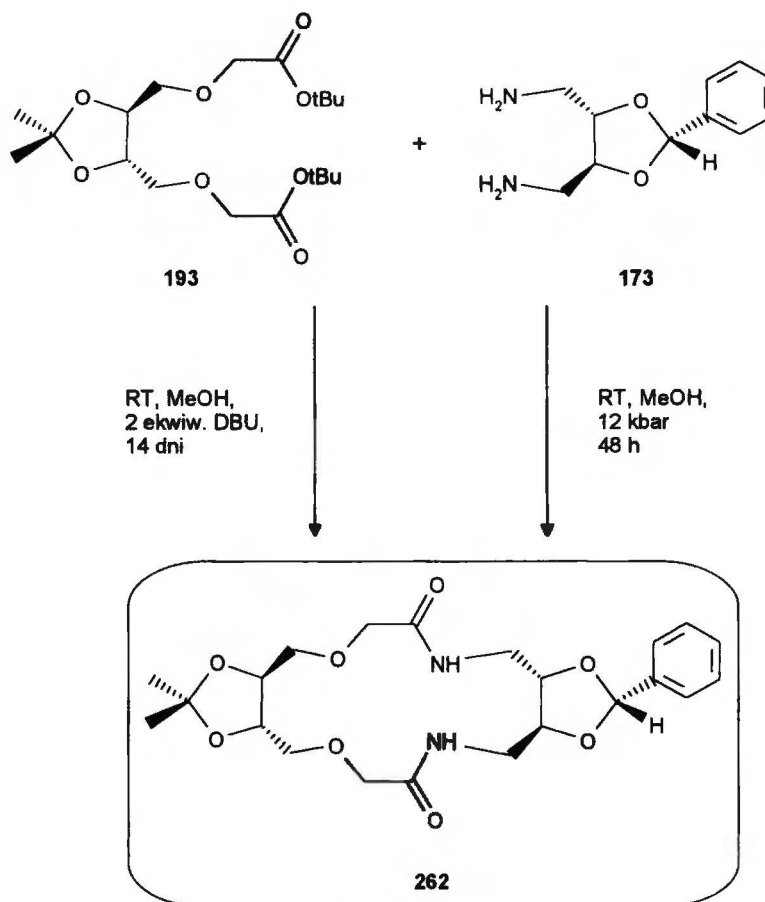


Schemat 86

diglikolowego 257 powstaje cykliczny bisamid 258 z wydajnością 31.9% (Schemat 84). Nie udało się natomiast wyodrębnić z mieszaniny reakcyjnej odpowiedniego tetramidu.

W reakcji z estrem 174 otrzymałem bisamid 259 z wydajnością 19.8% (Schemat 85). Reakcję cyklicznego diamidowania przeprowadziłem również z estrem dimetylowym kwasu pirydyno-2,6-dikarboksylowego (36) (Schemat 86). W reakcji tego estru z diamina 173 nie powstaje odpowiedni tetramid zarówno pod normalnym ciśnieniem jak i przy 12 kbar. Nie spodziewałem się powstawania bisamidu ponieważ z moich wcześniejszych badań modelowych (por. Rozdział 3.3.2.) wynika, że w tym przypadku zarówno 1,4-diaminobutan (2) jak i 1,5-diamino-3-oksapentan (164) tworzy w reakcji z estrem 36 wyłącznie tetramid. Udało mi się (z reakcji prowadzonej w warunkach standardowych) wyodrębnić diamidodiester 260 z wydajnością 4% oraz amidoester 261 z wydajnością 54%. Ten ostatni powstaje jako mieszanina

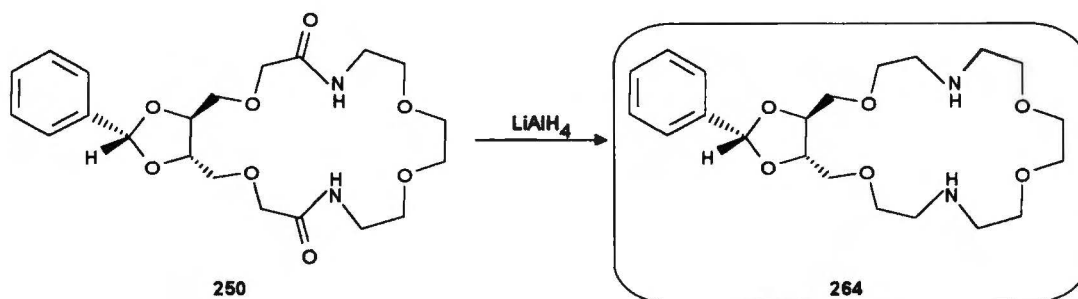
diastereoizomerów co tłumaczy podwójną liczbę sygnałów w widmie ^{13}C NMR. Po raz pierwszy udało się otrzymać związek typu 261 w stanie czystym. To, że powstaje on z tak wielką wydajnością w stosunku do diamidodiestru 260 rzuca pewne światło na przyczynę nie powstawania tetramidu. Amidoester 261 jest w stanie czystym bezbarwnym olejem, który przechowywany w temperaturze pokojowej zamienia się po ok. 3 miesiącach w gumowaty polimer nierozpuszczalny w żadnym rozpuszczalniku.



Schemat 87

Uwieńczeniem całości moich badań nad procesem makrocyklizacji jest synteza bisamidu zawierającego elementy chiralne zarówno w części estrowej jak i w części aminowej. Reakcję estru 193 z aminą 173 przeprowadziłem w dwóch wariantach: w obecności 2 ekwiwalentów DBU pod ciśnieniem atmosferycznym, oraz pod wysokim ciśnieniem (Schemat 87). Pomimo skrócenia czasu reakcji do 14 dni oraz zastosowania mniej korzystnej ilości DBU, wydajność bisamidu 262 jest pięć razy większa dla reakcji prowadzonej pod normalnym ciśnieniem niż dla reakcji prowadzonej w 12 kbar

proponowane przez autorów japońskich, ani dwie godziny proponowane przez autorów węgierskich nie są optymalne. Po dwóch godzinach w obydwu przypadkach pozostawał jeszcze substrat, który zniknął po następnych sześciu godzinach ogrzewania.



Schemat 89

Dalsze prowadzenie reakcji nie powodowało żadnych zmian. Po standardowym przerobieniu, surowe produkty poddałem chromatografii na żelu krzemionkowym w układzie $\text{MeOH} : \text{NH}_3\text{aq.}(25\%)=400 : 1$, otrzymując diazakoronandy 263 i 264 z wydajnościami odpowiednio 35% i 40% (Schematy 88, 89).

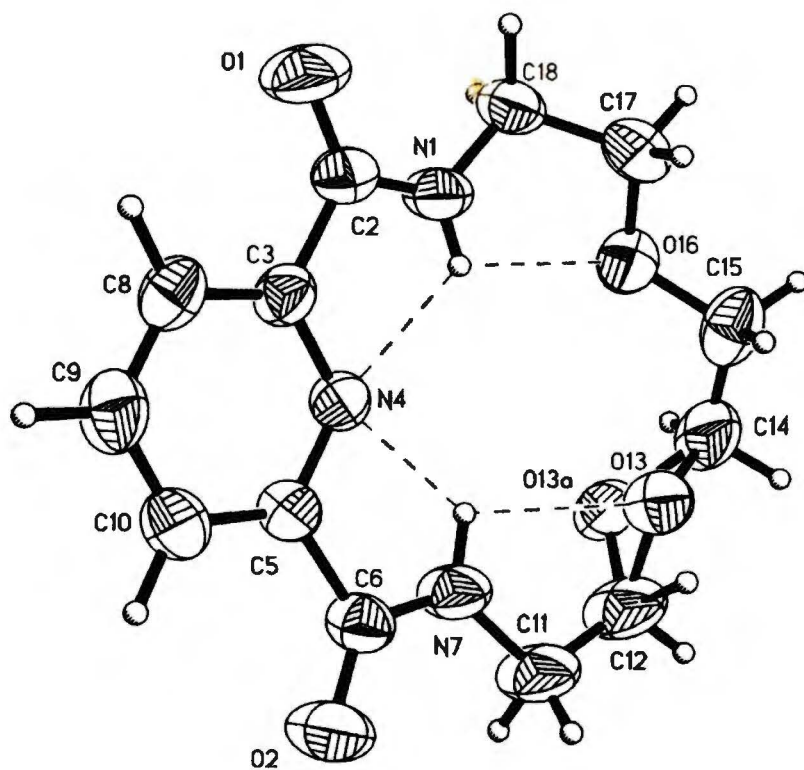
3.4 Badania strukturalne

3.4.1 Badania rentgenograficzne

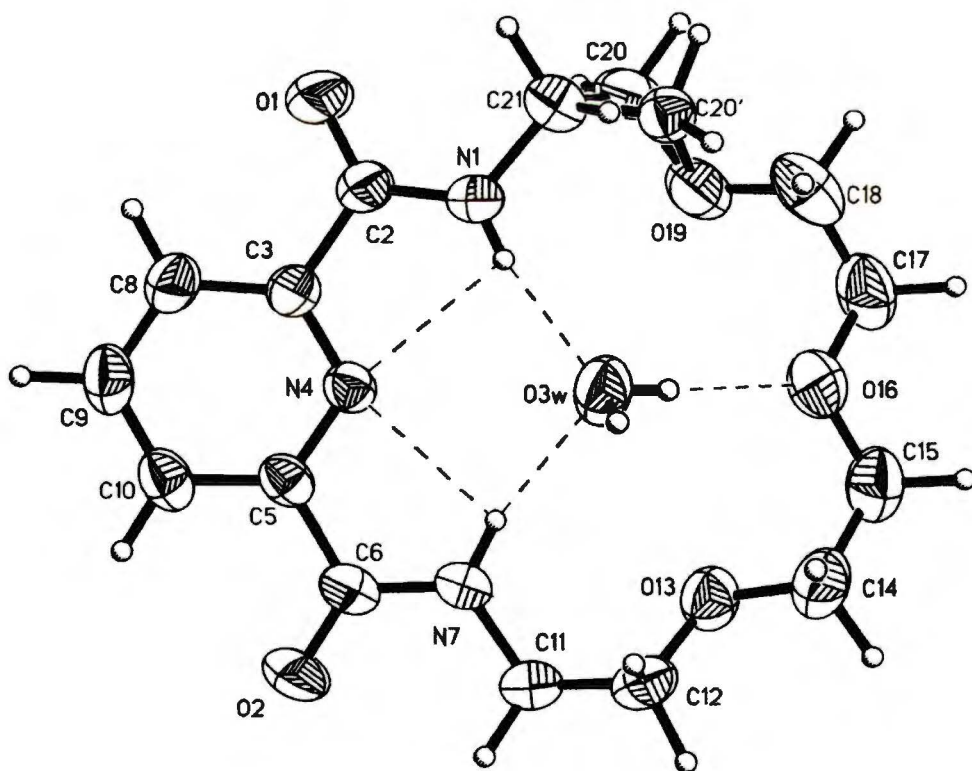
Dla ośmiu makrocyklicznych pochodnych pirydyny i jednego diamidodiesteru 241 otrzymałem odpowiednie kryształy do określenia ich struktury poprzez dyfrakcję promieniowania rentgenowskiego na monokryształach. Rentgenowskie badania strukturalne wykonała pani magister Agnieszka Pęczak.

Konformacje ligandów są przedstawione na Rysunkach 1-9 w/g porządku:

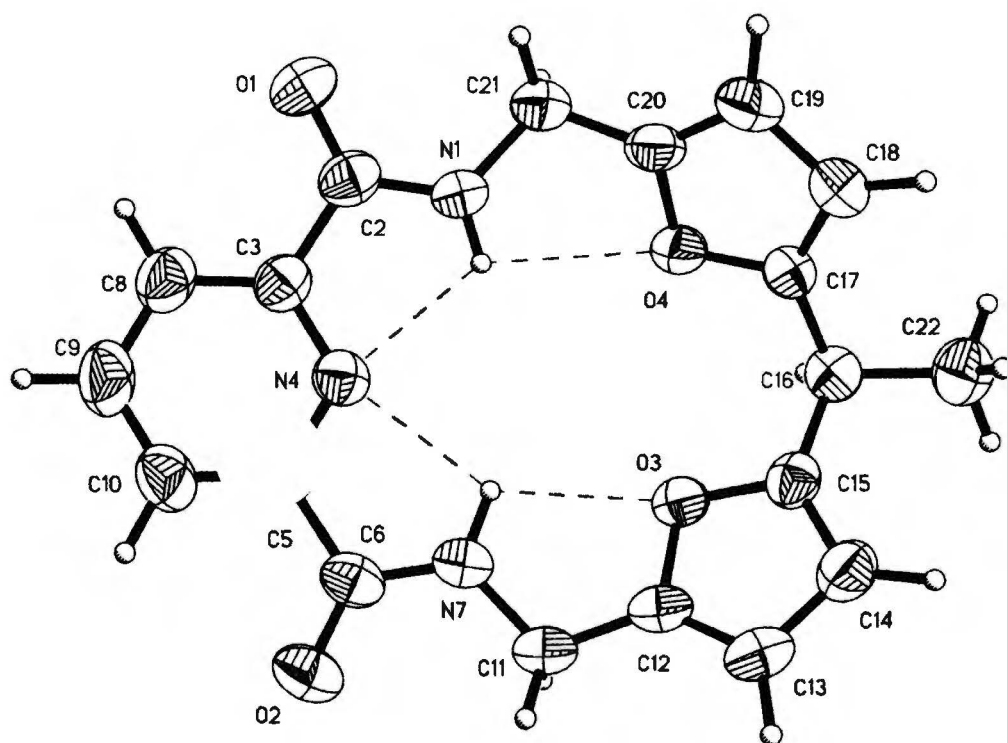
- | | |
|----------------------|-----------|
| Bisamid 222 - | Rysunek 1 |
| Bisamid 223 - | Rysunek 2 |
| Bisamid 227 - | Rysunek 3 |
| Bisamid 242 - | Rysunek 4 |
| Tetramid 232 - | Rysunek 5 |
| Tetramid 234 - | Rysunek 6 |
| Tetramid 235 - | Rysunek 7 |
| Tetramid 236 - | Rysunek 8 |
| Diamidodiester 241 - | Rysunek 9 |



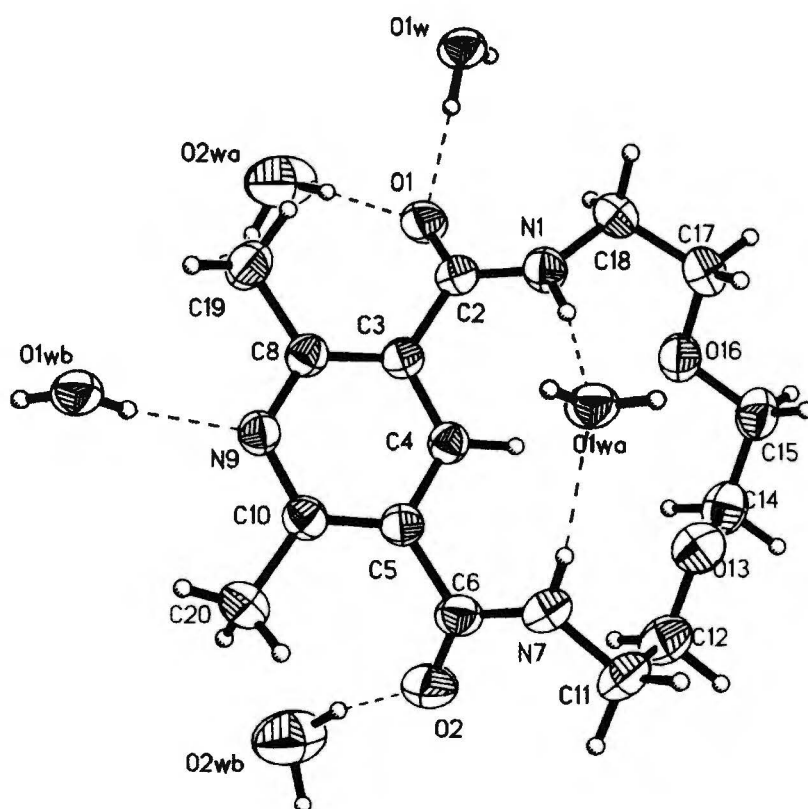
Rysunek 1



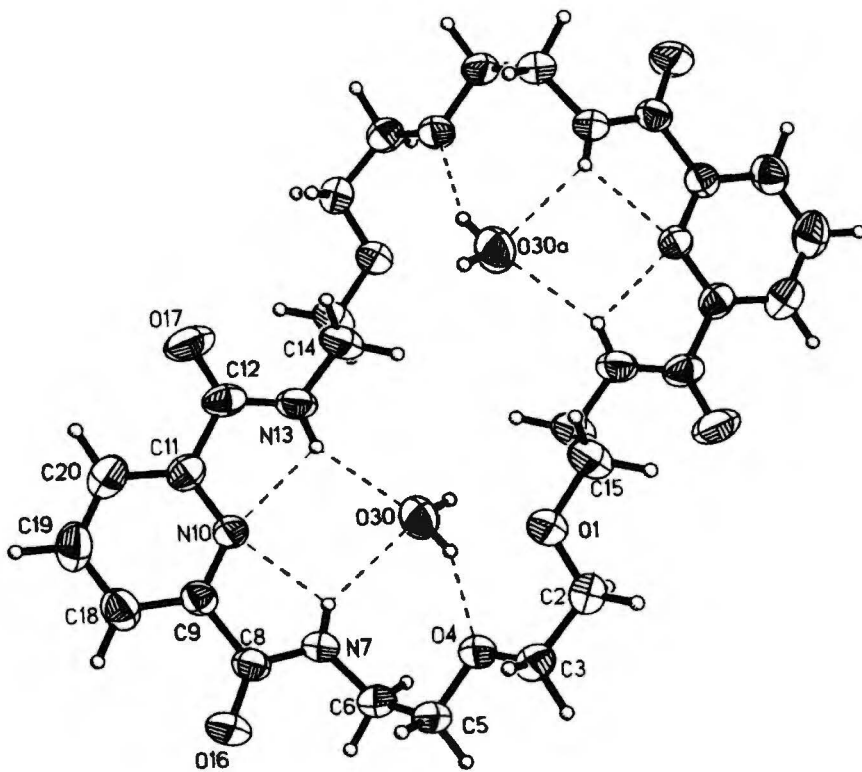
Rysunek 2



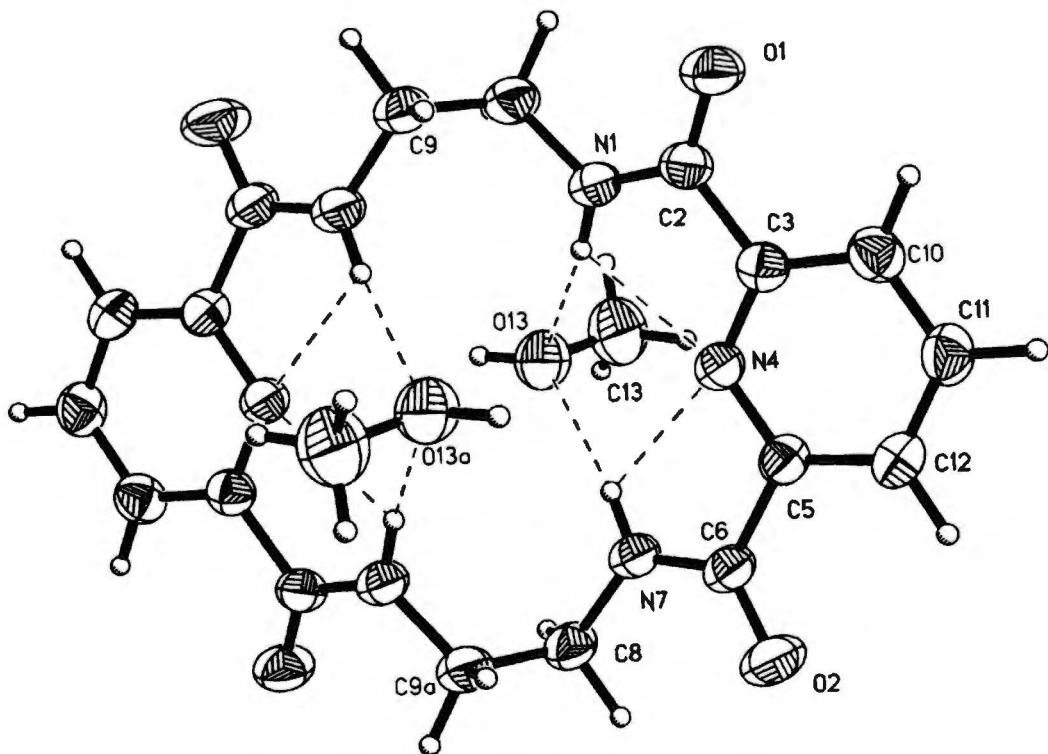
Rysunek 3



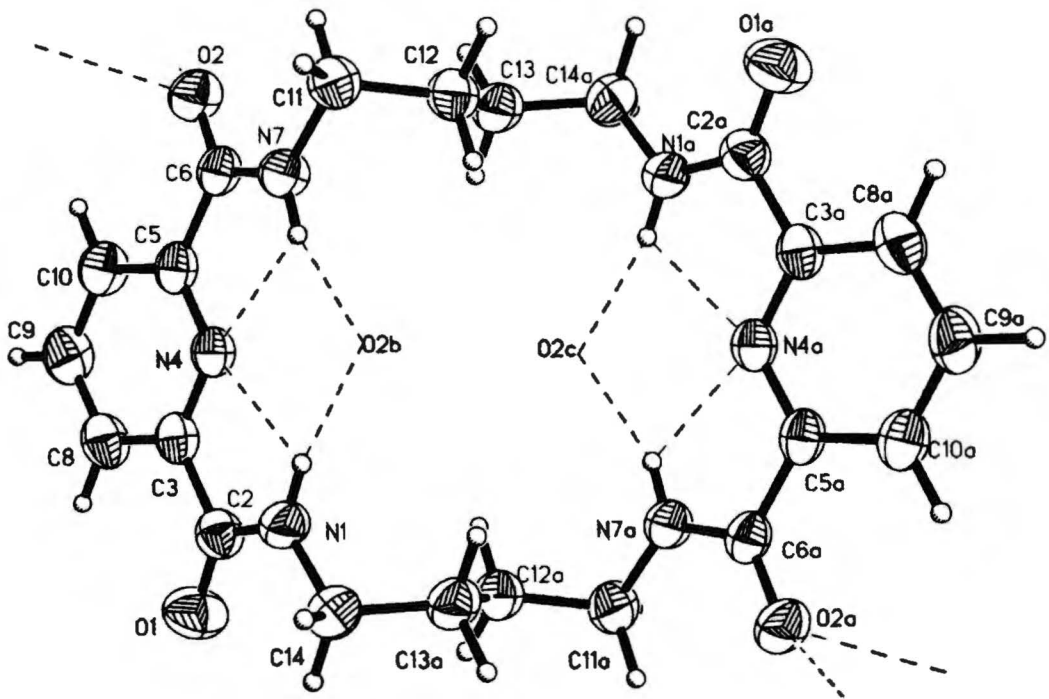
Rysunek 4



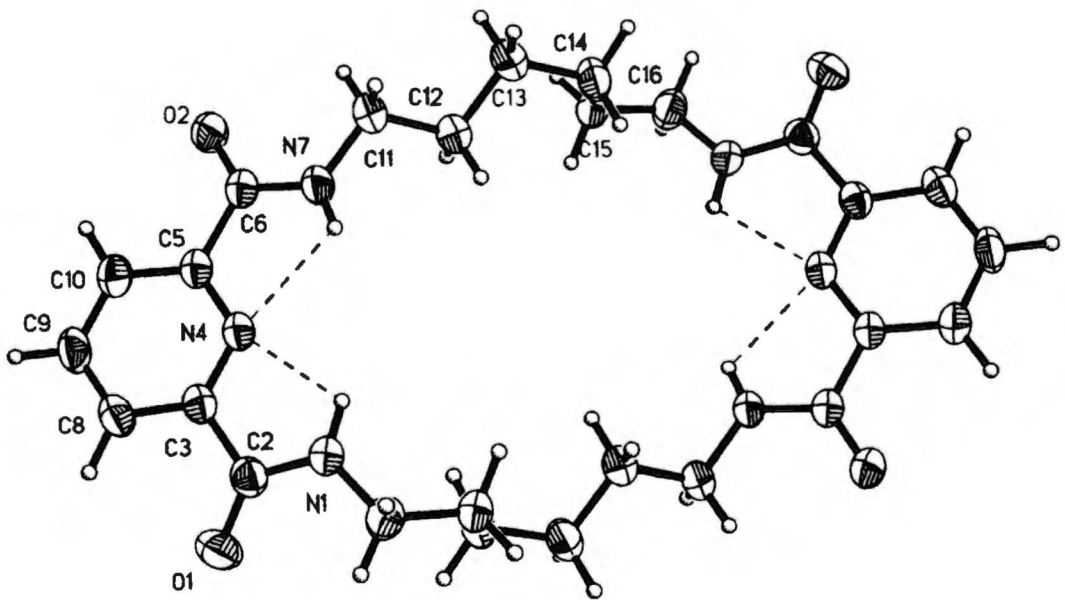
Rysunek 5



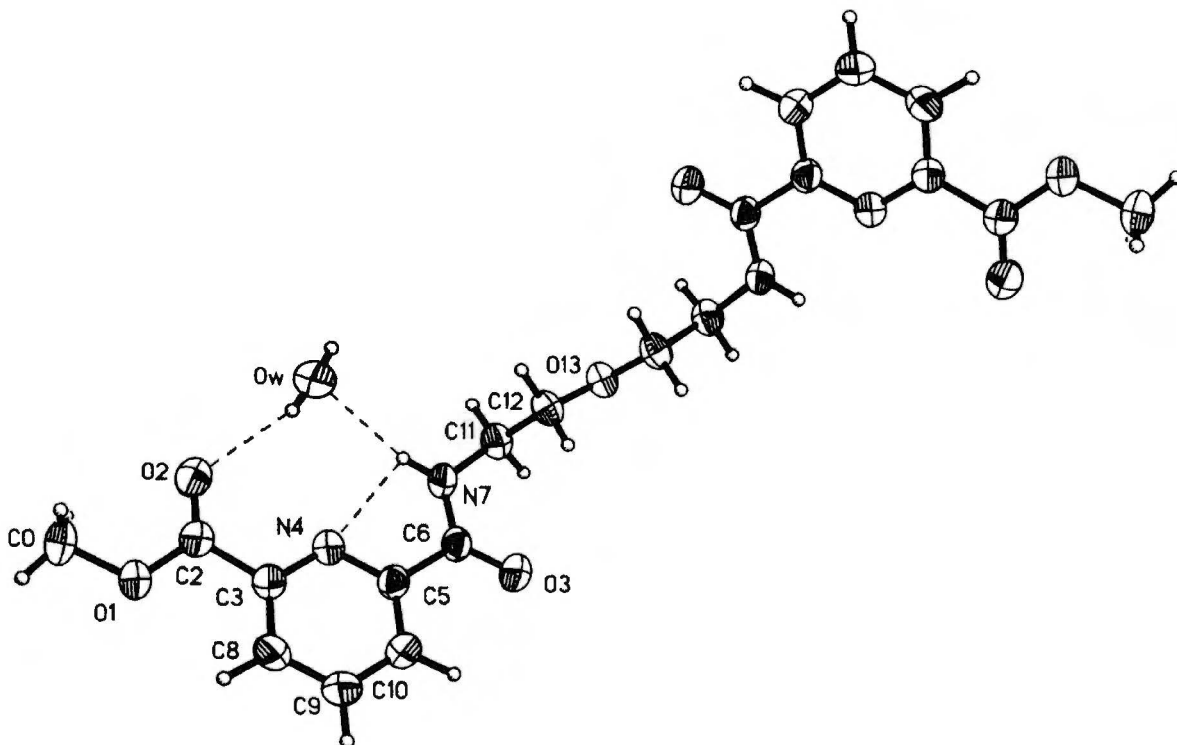
Rysunek 6



Rysunek 7



Rysunek 8



Rysunek 9

Konformacja typowego koronandu (tzn. związku posiadającego tylko etrowe atomy tlenu w pierścieniu) przypomina strukturą torus, co wynika z konformacji gauche mostków etylenowych jak również z odpychania skierowanych do wnętrza pierścienia wolnych par elektronowych atomów tlenu. Badane przeze mnie ligandy dzięki obecności w cząsteczce ugrupowań amidowych i pierścienia pirydynowego wykazują większe bogactwo oddziaływań wewnątrz- i międzycząsteczkowych. Oddziaływania typu wiązania wodorowego, ze względu na ich zdolności stabilizujące konformację cząsteczki makrocyklicznej lub strukturę kryształu, należą do jednych z najważniejszych.

Jak zostało wcześniej obliczone metodą MM^{128} (pole sił CHARMM) obecność atomu azotu w takiej pozycji jak w pirydynie względem wiązania amidowego powoduje, że preferowana jest konformacja, w której atom tlenu grupy karbonylowej skierowany jest na zewnątrz makropierścienia. Taka konformacja ułatwia tworzenie się wewnątrzcząsteczkowego wiązania wodorowego pomiędzy protonami z ugrupowań amidowych a atomem azotu z pierścienia pirydynowego. Istotnie we wszystkich badanych cząsteczkach z takim ugrupowaniem niezależnie od ich wielkości występują takie wiązania w stanie stałym. Ich obecność powoduje znaczne usztywnienie

konformacji oraz jest przyczyną niewielkiej wartości ($3-8^\circ$) kątów pomiędzy płaszczyznami: grupy karbonylowej i pierścienia pirydynowego. Nieco większą wartość tego kąta (10.3°) dla ligandu 234 (Rysunek 6) można wytłumaczyć jego usztywnieniem wywołanym niewielką długością fragmentu aminowego. Nieobecność omawianych wiązań wodorowych w ligandzie 242 (Rysunek 4) odbija się bardzo wyraźnie na wartości tego kąta (42.6°).

Jest rzeczą charakterystyczną, że w kryształach bisamidów 222, 223, 227 i 242 cząsteczki nie ma żadnych elementów symetrii, podczas gdy wszystkie cząsteczki tetramidów (232, 234, 235 i 236) mają środek symetrii.

Długość aminy, z której powstał dany tetramid odbija się bezpośrednio na kształcie jego konformacji. O ile powstałe z krótkich diamin ligandy 234 i 235 przypominają kształtem schodek, w którym alifatyczne fragmenty położone są równolegle, o tyle w tetramidach 236 i 232 łączniki te przebiegają naprzemiennie.

Najbardziej jednak interesującą właściwością badanych ligandów jest ich zdolność do inkluzyjnego wiązania małych cząsteczek gości. O ile bisamid 242 wiąże dwie cząsteczki wody, o tyle bisamid 223 wiąże jedną cząsteczkę w luce pierścienia makrocyklicznego (Rysunki 2 i 4). Również jedną cząsteczkę wody wiąże teramid 232 (Rysunek 5). I wreszcie najbardziej sztywny spośród badanych ligandów tetramid 234 wiąże dwie cząsteczki metanolu (Rysunek 6). Biorąc pod uwagę minimalną z założenia obecność wody w używanym do makrocyklizacji metanolu oraz w rozpuszczalnikach używanych do chromatografii i krystalizacji wydaje się, że oddziaływania międzycząsteczkowe są w tych przypadkach bardzo silne.

Również wodę (jedną cząsteczkę) wiąże otwartołańcuchowy związek 241. Z jego strukturą związane były duże nadzieje, dotyczące ewentualnej preorganizacji tej cząsteczki w stanie stałym. Niestety jak zostało to pokazane na Rysunku 9, konformacja jest zupełnie nie skręcona. Jest oczywiste, że związek 241 powinien być prekursorem tetramidu 231. Tak więc jeżeli przyjąć, że w roztworze metanolowym jego cząsteczki preorganizują się "zawijając się" wokół cząsteczek metanolu, przełożenie oddziaływań wewnątrz- i międzycząsteczkowych na warunki panujące w roztworach jest bardzo trudne. Tym niemniej należy przypuszczać, że niektóre z oddziaływań zaobserwowanych przeze mnie w strukturach badanych ligandów mogą tworzyć się w roztworze, na etapie bezpośrednio poprzedzającym zamykanie makropierścienia.

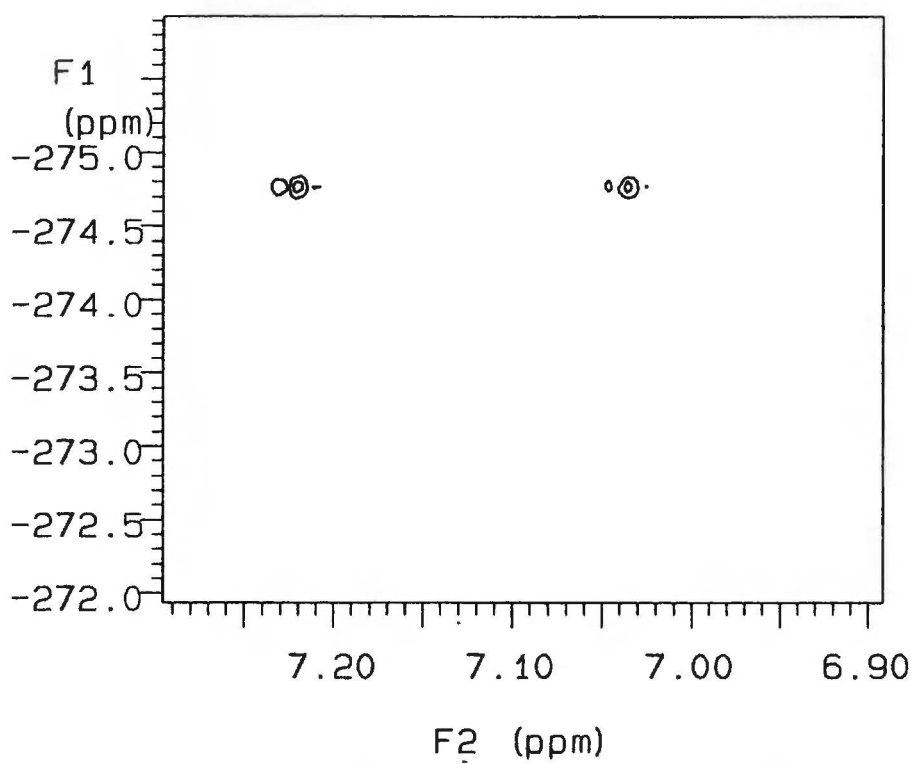
3.4.2 Badania oddziaływań typu gość-gospodarz w roztworze

Przystępując do wstępnych badań nad właściwościami kompleksującymi otrzymanych przez siebie ligandów, zdecydowałem się wybrać jądrowy rezonansowy magnetyczny jako narzędzie pomiaru. W szczególności mając w niedalekiej perspektywie badania nad rozpoznaniem chiralnym z użyciem związków **263** i **264**, zamierzałem wykonać widma korelacyjne ^{15}N - ^1H według standardowej sekwencji impulsów. Obserwując widma jąder atomów bezpośrednio biorących udział w kompleksowaniu kationów amoniowych (czyli jąder tlenu i azotu) mielibyśmy świetny wgląd w oddziaływania gość-gospodarz.

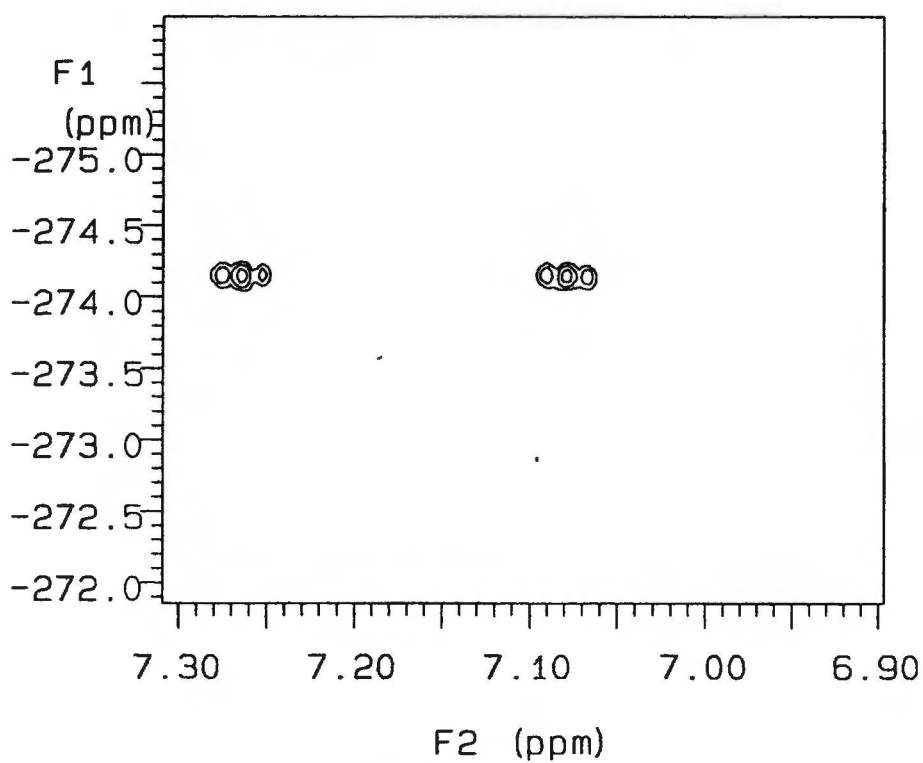
	Jądro	247	250
Przesunięcie chemiczne czystego ligandu (ppm)	^1H	7.13	7.08, 7.04
	^{15}N	-274.8	-274.4, -274.5
Przesunięcie chemiczne ligandu po dodaniu NaSCN (ppm)	^1H	7.17	7.10, 7.06
	^{15}N	-274.2	-273.6, -273.7
Przesunięcie chemiczne ligandu po dodaniu KSCN (ppm)	^1H	7.14	7.07, 7.03
	^{15}N	-274.7	-274.3, -274.4
Przesunięcie chemiczne ligandu po dodaniu nadchloranu benzyloaminy (ppm)	^1H	7.17	-
	^{15}N	-274.2	-
	-NH-CO-		
* Przesunięcie chemiczne ^{15}N nadchloranu benzyloaminy wynosi -342.3 ppm	^{15}N	-342.4*	-
	-NH ₃ ⁺		

Tabela 11 Rezultaty badań oddziaływań pomiędzy bisamidami **247** i **250** a jonami Na⁺, K⁺ i BnNH₃⁺ prowadzonych za pomocą widm korelacyjnych ^1H - ^{15}N .

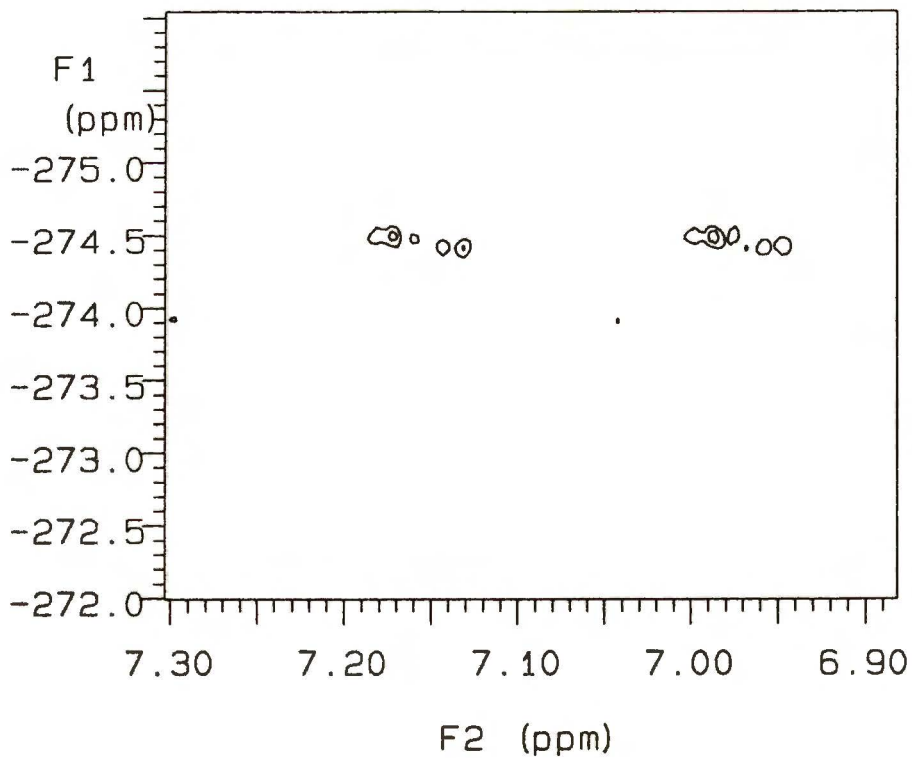
Juz w latach 70-tych badając kompleksy soli amoniowych z eterami koronowymi i azakoronandami odkryto preferencje do tworzenia się wiązań wodorowych N-H-N raczej niż N-H-O. Oznacza to, że wolne pary elektronowe aminowych atomów azotu będą brały udział w ewentualnym kompleksowaniu soli amoniowych przez diazokoronandy **263** i **264**. Każda zmiana w rozkładzie gęstości elektronowej wokół jądra atomu azotu powinna się bardzo silnie uwidocznić na widmie ^{14}N lub ^{15}N NMR.



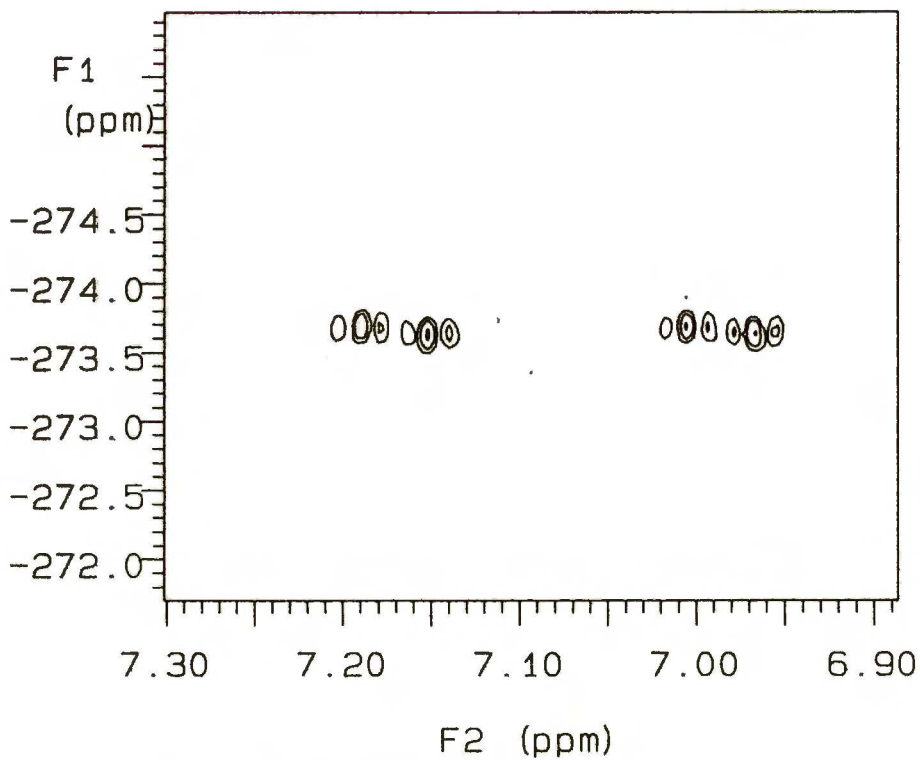
Rysunek 10. Widmo korelacyjne ^{15}N - ^1H bisamidu 247.



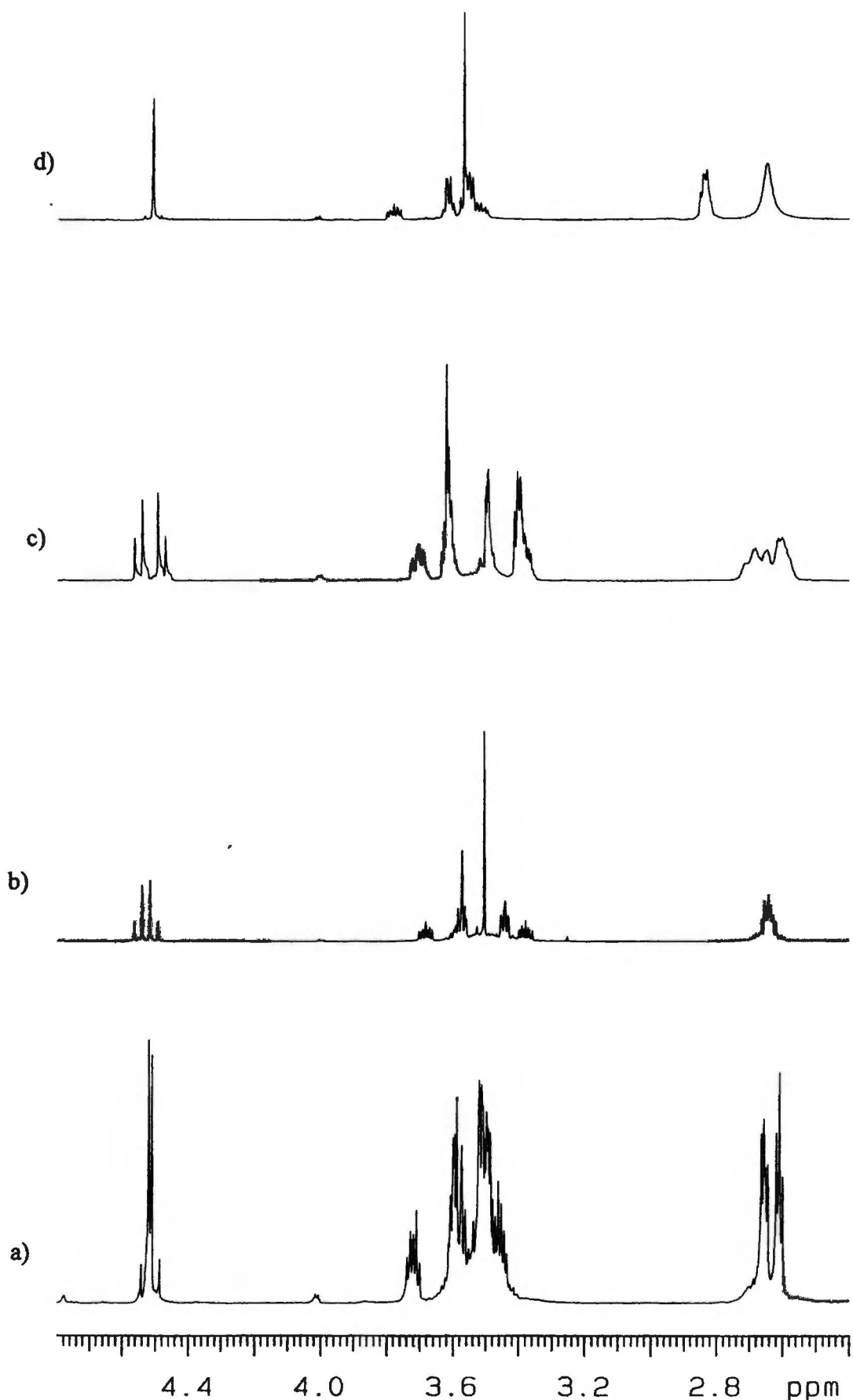
Rysunek 11. Widmo korelacyjne ^{15}N - ^1H bisamidu 247
w obecności NaSCN.



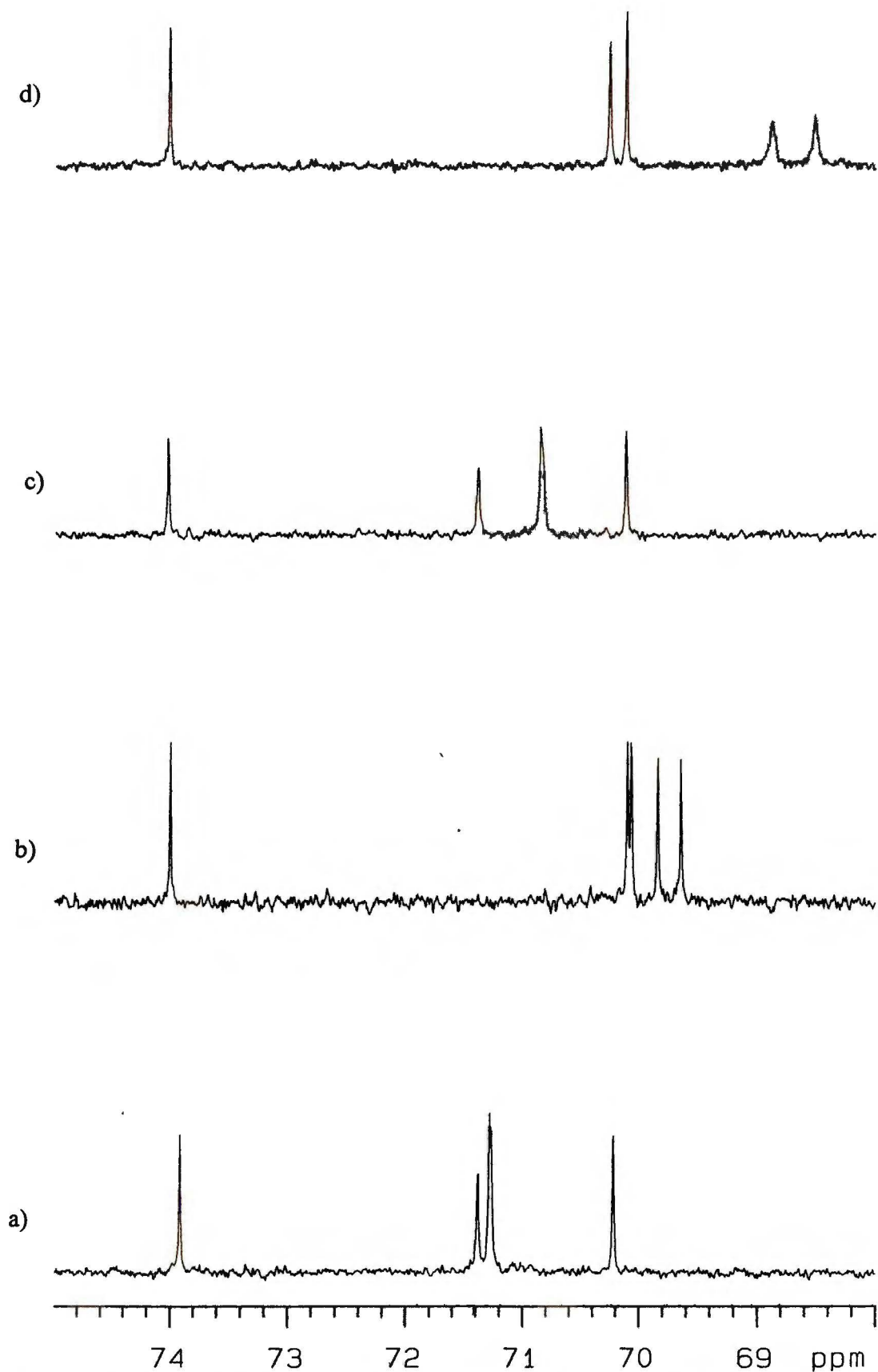
Rysunek 12. Widmo korelacyjne ^{15}N - ^1H bisamidu 250.



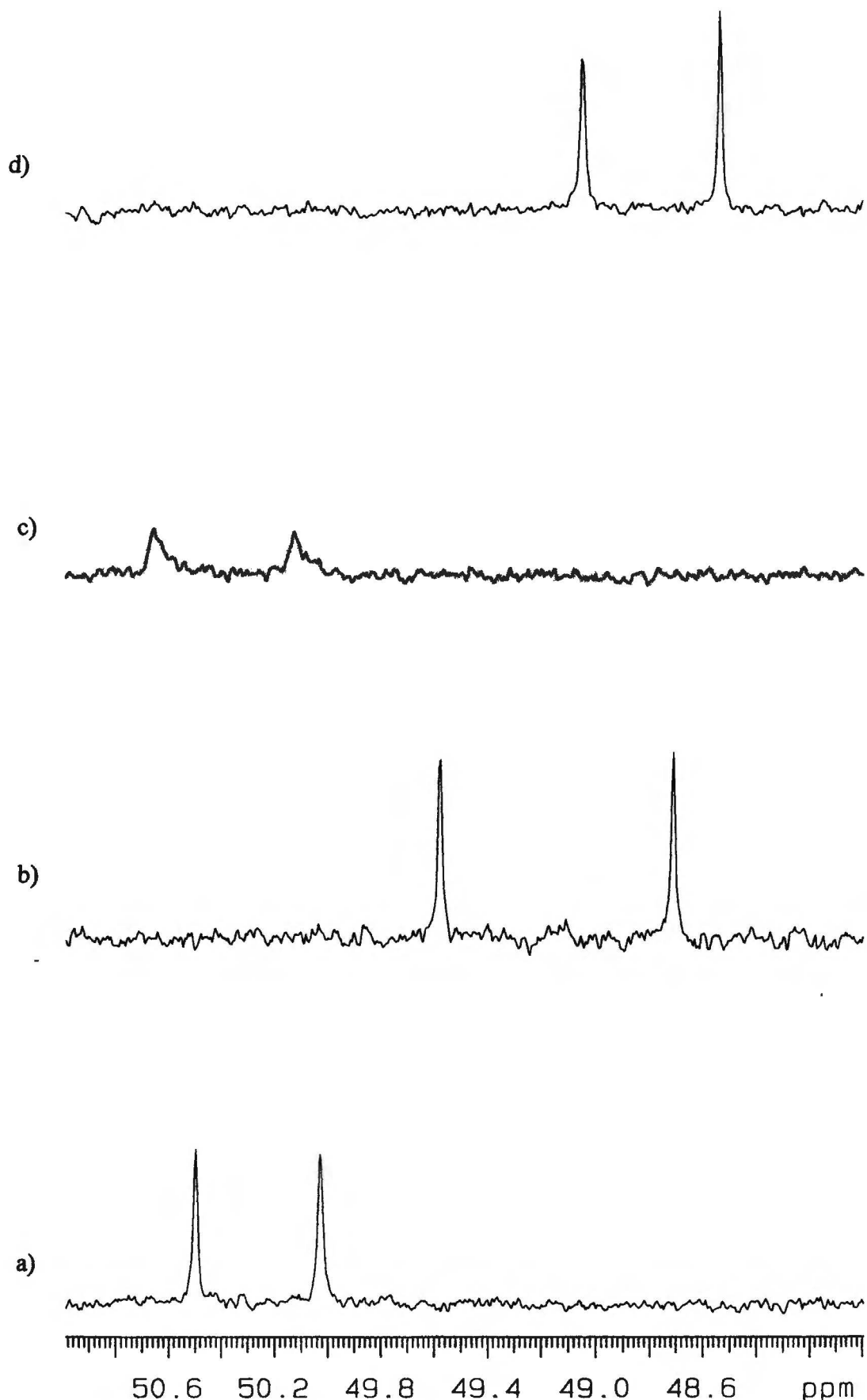
Rysunek 13. Widmo korelacyjne ^{15}N - ^1H bisamidu 250 w obecności NaSCN.



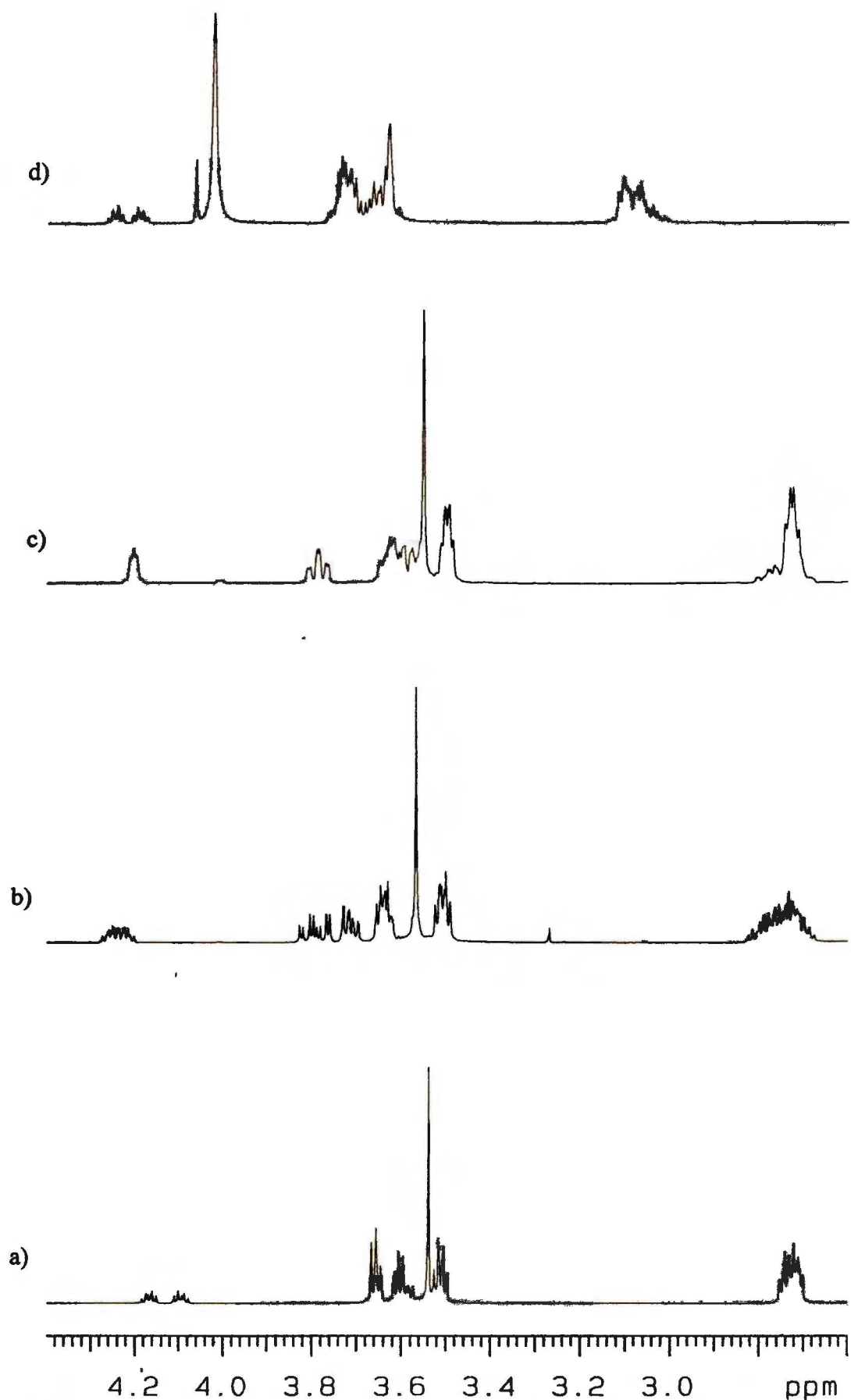
Rysunek 14. Fragmenty widm ^1H NMR: a) czystego ligandu 263, b) kompleksu ligand 263 - Na^+ , c) kompleksu ligand 263 - K^+ , d) kompleksu ligand 263 - BnNH_3^+ .



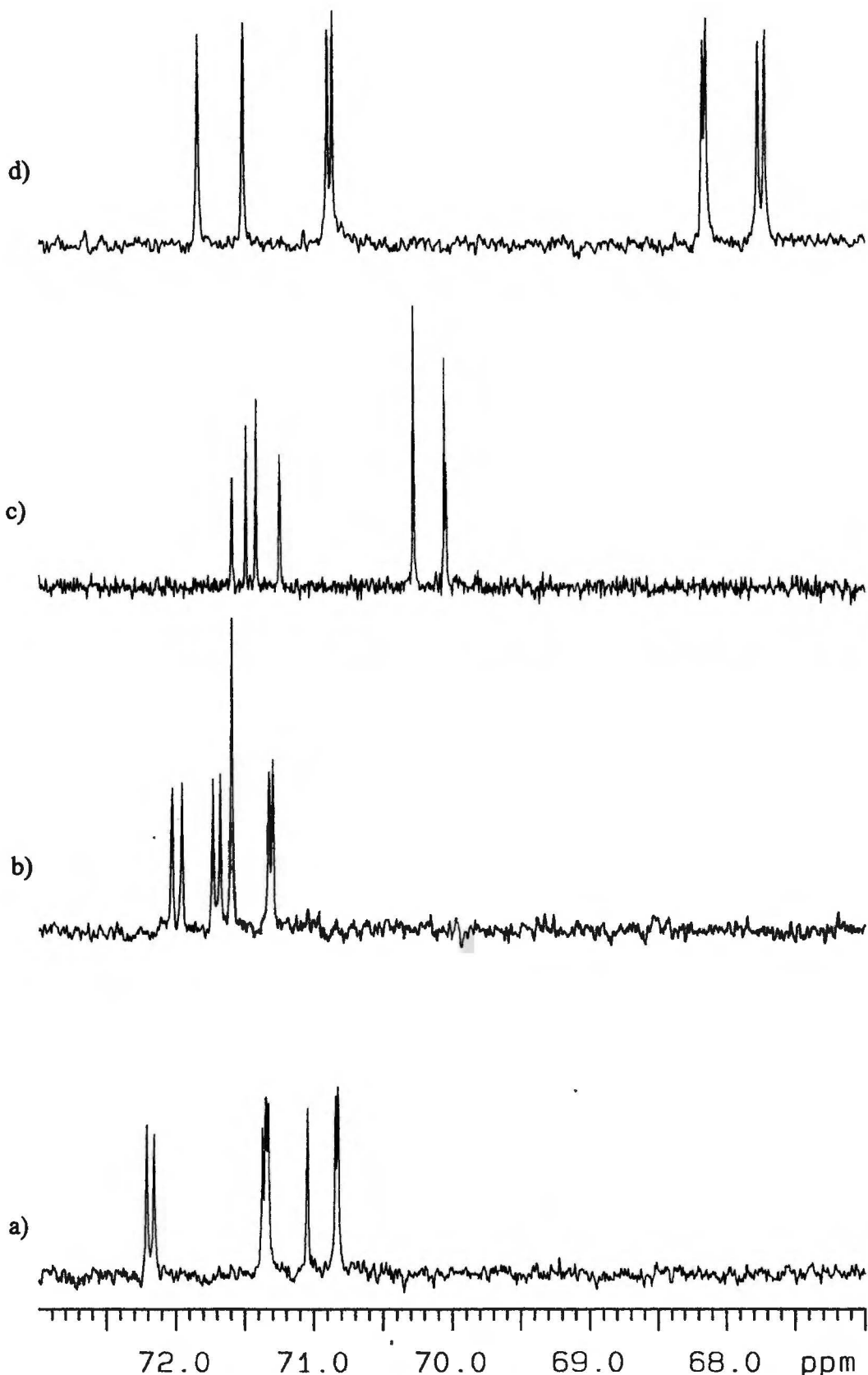
Rysunek 15. Fragmenty widm ^{13}C NMR (zakres $-\text{CH}_2-\text{O}-$): a) czystego ligandu 263, b) kompleksu ligand 263 - Na^+ , c) kompleksu ligand 263 - K^+ , d) kompleksu ligand 263 - BnNH_3^+ .



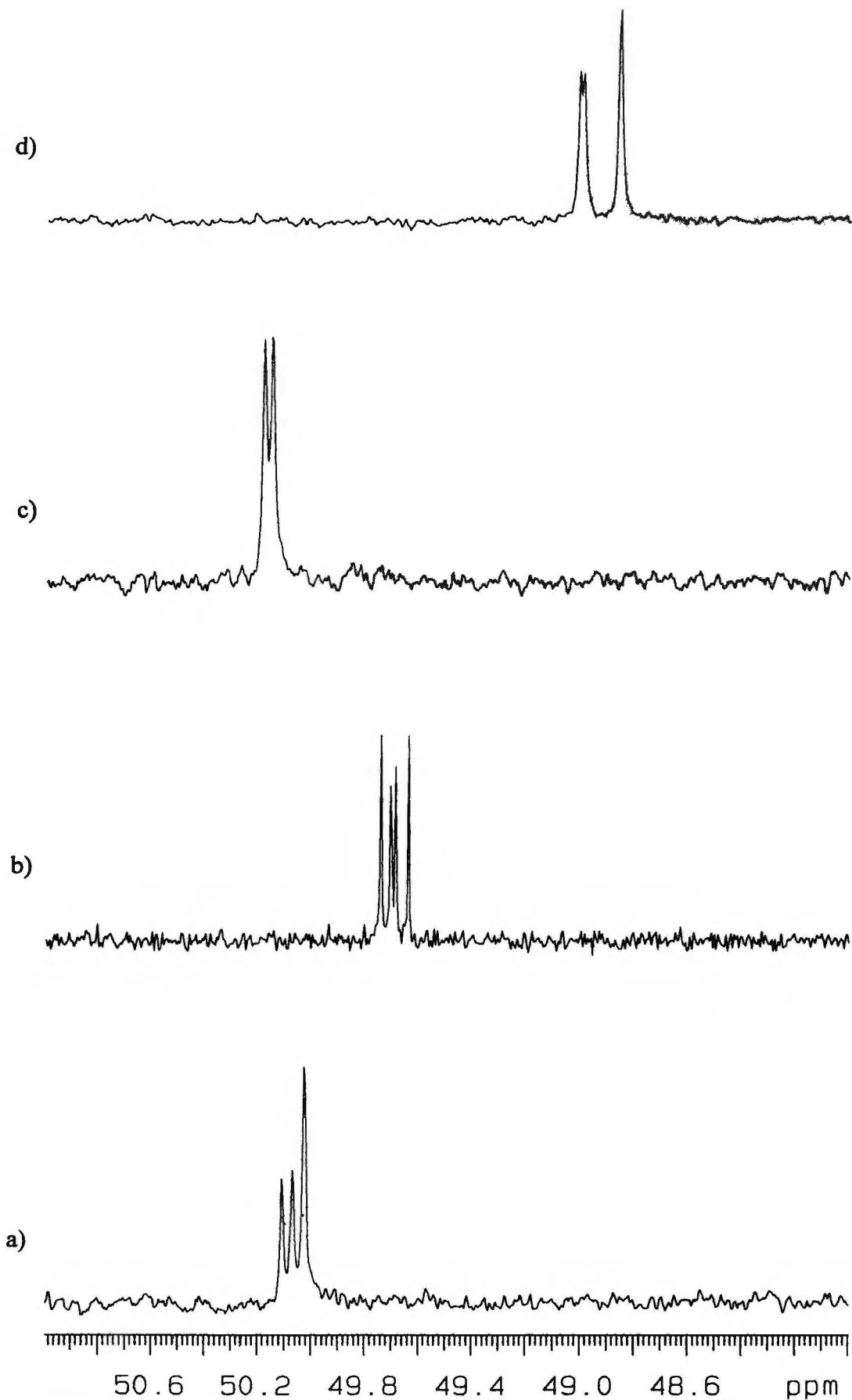
Rysunek 16. Fragmenty widm ^{13}C NMR (zakres $-\text{CH}_2-\text{N}-$): a) czystego ligandu **263**, b) kompleksu ligand **263** - Na^+ , c) kompleksu ligand **263** - K^+ , d) kompleksu ligand **263** - BnNH_3^+ .



Rysunek 17. Fragmenty widm ^1H NMR: a) czystego ligandu 264, b) kompleksu ligand 264 - Na^+ , c) kompleksu ligand 264 - K^+ , d) kompleksu ligand 264 - BnNH_3^+ .



Rysunek 18. Fragmenty widm ^{13}C NMR (zakres $-\text{CH}_2-\text{O}-$): a) kompleksu ligand 264 - K^+ , b) czystego ligandu c) kompleksu ligand 264 - Na^+ , d) kompleksu ligand 264 - BnNH_3^+ .



Rysunek 19. Fragmenty widm ^{13}C NMR (zakres $-\text{CH}_2-\text{N}-$): a) czystego ligandu 264, b) kompleksu ligand 264 - Na^+ , c) kompleksu ligand 264 - K^+ , d) kompleksu ligand 264 - BnNH_3^+ .

Jądro ^{14}N jest jak wiadomo szeroko rozpowszechnione, lecz ze względu na silne poszerzenie sygnałów, jego rezonans nie nadaje się do mojego celu. Jądro ^{15}N ma bardzo szeroki zakres (1000 ppm) i wąskie sygnały, lecz jego rozpowszechnienie w przyrodzie jest tak małe, że wykonanie widma z kilkudziesięciu miligramów związku wymaga kilkudziesięciu godzin. Wyjściem z tej sytuacji jest właśnie widmo korelacyjne ^{15}N - ^1H . Wykonanie takiego widma z 10-20 mg substancji zajmuje około 40 minut. Wszystkie widma wykonano w CD_3CN , z próbek zawierających równomolowe ilości ligandu i czasteczki gościa (NaSCN , KSCN oraz nadchloranu benzyloaminy).

W pierwszej części badań zarejestrowałem widma używając jako ligandów bisamidów 247 i 250. Z wcześniejszych prac innych autorów, m.in. Bradshawa, wynika jasno, że makrocycliczne bisamidy mają bardzo słabe właściwości kompleksujące. Niezależnie od tego, nie spodziewałem się istotnych zmian w przesunięciu chemicznym ^{15}N , ponieważ wolne pary elektronowe atomów azotu są tutaj unieczynnione przez wiązanie amidowe.

Wyniki tych badań przedstawione są w Tabeli 11, a na Rysunkach 10-13 przedstawione są przykładowe widma dwuwymiarowe ^{15}N - ^1H .

Zgodnie z oczekiwaniami nie zaobserwowałem istotnych zmian w przesunięciu chemicznym jądra ^{15}N pomiędzy widmami czystych ligandów a widmami "kompleksów". Nie mniej jednak porównanie tych niewielkich zmian dla jonów Na^+ i K^+ wskazuje na to, że ten pierwszy jest znacznie silniej kompleksowany przez obydwa bisamidy 247 i 250. Również w widmach protonowych nie zaobserwowałem, po dodaniu związków pełniących rolę gości istotnych zmian. W przypadku nadchloranu benzyloaminy wykonałem dodatkowo pomiar widma ^{15}N dla atomu azotu grupy $-\text{NH}_3^+$. Również na tym atomie nie zaobserwowałem praktycznie żadnych zmian. Chcąc sprawdzić czułość tej drugiej metody wykonałem widmo korelacyjne ^{15}N - ^1H dla bardzo silnego kompleksu 18-koronandu-6 z nadchloranem benzyloaminy. Zaobserwowane przesunięcie ^{15}N -343.8 różni się od przesunięcia dla czystego nadchloranu benzyloaminy tylko o 1.5 ppm. Świadczy to jednoznacznie o tym, że atom azotu z kationu amoniowego jest mało czuły na kompleksowanie przez koronandy.

Diazakoronandy 263 i 264 różnią się od siebie:

- wielkością pierścienia (odpowiednio 18-członowy dla 263 i 20-członowy dla 264),
- rodzajem grupy zabezpieczającej,

- jej labilnością konformacyjną.

Szczególnie ta pierwsza różnica mogła okazać się bardzo istotna dla właściwości kompleksujących w/w diazaboronandów. Niestety, pomimo ogromnych wysiłków nie udało się zarejestrować widm korelacyjnych ^{15}N - ^1H dla ligandów 263 i 264 oraz ich kompleksów. Przyczyną było poszerzenie sygnałów pochodzących od protonu związanego z azotem w widmie protonowym, wywołane przez jego szybką wymianę z protonami z metanolu i wody. Tych ostatnich nie udało się usunąć z próbek pomimo odparowywania ich z różnymi wysokowrzącymi rozpuszczalnikami i kilkunastogodzinnego suszenia na pompie olejowej w temperaturze 80°C . W tej sytuacji postanowiłem śledzić zmiany przesunień chemicznych w widmach protonowym i węglowym. Zmiany najbardziej charakterystycznych fragmentów obu widm dla obu ligandów przedstawiłem na Rysukach 14-19.

Już na pierwszy rzut oka widoczne są ogromne zmiany jakościowe, spośród których najważniejsze to:

1) ^1H NMR

- Rozsunięcie multipletów pochodzących od protonów z grup $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ po skompleksowaniu jonów Na^+ i K^+ . Dla ligandu 264 jest ono znacznie wyraźniejsze dla sodu niż dla potasu, natomiast dla ligandu 263 zmiany są mniej więcej takie same.
- Znaczne (odpowiednio dla diazaboronandu 264 0.4 ppm, dla diazaboronandu 263 0.2 ppm) przesunięcie multipletów pochodzących od protonów grup $-\text{N}-\text{CH}_2-$ w dół pola po skompleksowaniu kationu benzyloamoniowego.
- Zmiana wyglądu multipletu przy 4.22 ppm dla ligandu 264 i układu AB przy 4.52 ppm dla ligandu 263.

2) ^{13}C NMR

- Zmiany w liczebności sygnałów pochodzących od atomów węgla z ugrupowania $-\text{CH}_2-\text{N}-$ dla obu ligandów. Bardzo interesujące jest to, że w przypadku diazaboronandu 264 dodanie kationu Na^+ powoduje zwiększenie liczby sygnałów, a dodanie kationów K^+ zmniejszenie liczby sygnałów.
- Zmiany w liczebności sygnałów pochodzących od atomów węgla z ugrupowania $-\text{CH}_2-\text{O}-$ dla obu ligandów.

- c). Zmiany szerokości zakresu występowania sygnałów pochodzących od atomów węgla z ugrupowań oksyetylenowych. Dla ligandu 264 dodanie rodanków sodowego lub potasowego powoduje aż dwukrotne rozszerzenie zakresu, natomiast dla ligandu 263 dodanie rodanku sodowego powoduje ponad dwukrotne zawężenie zakresu. Skompleksowanie kationu potasowego przez ligand 263 nie powoduje ani zmian liczby sygnałów ani zmian szerokości zakresu. Dla obu ligandów zmiany szerokości zakresu powoduje utworzenie kompleksu z nadchlorem benzyloaminy (odpowiednio siedmiokrotne dla związku 264 i 1.5-krotne dla związku 263).
- d). Znaczne poszerzenie sygnałów pochodzących od atomów węgla z ugrupowań $-\text{CH}_2\text{-N-}$ w przypadku skompleksowania K^+ i z ugrupowań $-\text{CH}_2\text{-O-}$ w przypadku skompleksowania kationu benzyloamoniowego.

Należy wyraźnie podkreślić, że wszystkie zaprezentowane na rysunkach oraz opisane wyżej różnice nie są bezpośrednią miarą mocy kompleksu, ale zmian konformacyjnych wywołanych przez proces kompleksowania. O ile jednak kompleksowanie jonów metali czy też soli amoniowych może zupełnie nie być widoczne na widmach, o tyle obecność zmian jednoznacznie dowodzi faktu występowania silnych oddziaływań typu gość-gospodarz, a więc tworzenia się kompleksów.

W związku z powyższym trudno jest wyciągnąć wnioski o bezwzględnej mocy kompleksów, czy nawet porównać siłę kompleksów z Na^+ i K^+ . Bez wątplenia można jednak powiedzieć, że:

- a). Zgodnie z oczekiwaniami oba ligandy 263 i 264 tworzą dosyć silne kompleksy, zarówno z kationami Na^+ i K^+ jak i z nadchlorem benzyloaminy.
- b). Różnice pomiędzy widmami czystych ligandów a widmami kompleksów wskazują na bardzo złożony charakter zmian konformacyjnych wywołanych przez oddziaływanie typu gość-gospodarz. Najlepszym przykładem na to jest zwiększenie się liczby sygnałów węglowych z ugrupowań $-\text{CH}_2\text{-N-}$ dla diazakoronandu 264 po dodaniu kationów Na^+ , a zmniejszenie się tychże po dodaniu kationów K^+ (Rysunek 19). W pierwszym przypadku "zamrożona została" konformacja znacznie mniej symetryczna, w drugim zaś znacznie bardziej symetryczna.
- c). Wydaje się, że zmiany konformacyjne dla ligandu 264 są generalnie większe niż dla ligandu 263.

- d). Wydaje się, że o ile dla ligandu 264 moc wiązania jonów Na^+ i K^+ jest zbliżona, o tyle dla ligandu 263 jon Na^+ jest wiązany mocniej.
- e). Znacznie większe zmiany multipletów $-\text{CH}_2-\text{N}-$ niż $-\text{CH}_2-\text{O}-$ po skompleksowaniu benzyloaminy świadczą o silniejszym oddziaływaniu ugrupowania NH_3^+ z atomami azotu niż z atomami tlenu.

Pomiary widm korelacyjnych $^{15}\text{N}-^1\text{H}$ rozproszyłyby wiele wątpliwości, ponieważ zmiany przesunąć sygnałów na widmie ^{15}N są znacznie bardziej bezpośrednio skorelowane z mocą kompleksu niż zmiany w widmach ^1H i ^{13}C NMR. To, że przeszkadzające w tych pomiarach woda i metanol nie dają się usunąć w tak drastycznych warunkach świadczy o tym, że są one związane z czasteczkami diazokoronandów 263 i 264 przez wiązania wodorowe. Być może jednak uda się je usunąć innymi metodami.

4. PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Na podstawie przedstawionych w niniejszej pracy wyników, można stwierdzić, że osiągnięte zostały wszystkie cele, które przed sobą postawiłem.

Przede wszystkim udowodniłem, że metodą ICHOPAN-2 można prosto i wydajnie syntetyzować optycznie czynne diazokoronandy z chiralnych prekursorów. Zaprezentowaną przeze mnie trzyetapową procedurę, można zastosować do syntezy szerokiego spektrum ligandów także w większej skali. Udoskonalony sposób wykonania reakcji elongacji bromooctanem *tert*-butylu nosi wszelkie znamiona powtarzalności i ogólności. Nie sposób nie wspomnieć o odkrytej niejako przy okazji bardzo łagodnej metodzie przekształcania estrów *tert*-butylowych w estry metylowe. Być może znajdzie ona szersze zastosowanie w syntezie organicznej.

Po raz kolejny w naszym zespole zastało też udowodnione, jak cennym narzędziem może być wysokie ciśnienie, gdy zawodzą standardowe metody dostarczenia energii do układu reagującego.

Przeprowadzone przeze mnie badania modelowe, znacznie poszerzyły zakres stosowania metody ICHOPAN-2. Co ważniejsze dostarczyły one materiału do rozważań nad tym, jaką rolę odgrywa preorganizacja substratów w przebiegu reakcji cyklicznego bisamidowania.

Dodatkowym materiałem są w tym przypadku niektóre wyniki z zasadniczej części pracy, w szczególności dotyczące reakcji z chiralnej diaminy **173** i diestru **195**.

Rozwiązanie postawionych problemów syntetycznych umożliwiło podjęcie wstępnych badań nad właściwościami kompleksującymi chiralnych bisamidów i diazokoronandów. Dla tych pierwszych zastosowałem wcześniej nie używaną do tego celu metodę szacowania mocy kompleksu i określania zmian konformacyjnych poprzez widma korelacyjne ^{15}N - ^1H . Wyniki otrzymane dla diazokoronandów są bardzo obiecujące i rodzą nadzieję na uwieńczone sukcesem badania nad ich zdolnościami do chiralnego rozpoznawania soli amoniowych.

Podjąłem również interesujące studia krystalograficzne, które pozwoliły nie tylko na ostateczne potwierdzenie budowy niektórych spośród otrzymanych produktów, ale również na ugruntowanie korelacji pomiędzy konformacją a szczegółami budowy odpowiedzialnymi za tworzenie wiązań wodorowych.

5. Część eksperymentalna

5.1 Uwagi ogólne

Wszystkie rozpuszczalniki organiczne stosowane w przedstawionych poniżej procedurach oczyszczałem zgodnie z ogólnie przyjętymi, opisanymi w literaturze metodami.¹²⁹

Reakcje z udziałem związków i odczynników wrażliwych na wilgoć prowadziłem w atmosferze argonu.

Przebieg reakcji kontrolowałem za pomocą chromatografii cienkowarstwowej na gotowych płytkach z folii aluminiowej pokrytych żelem krzemionkowym (Kieselgel 60 F₂₅₄) firmy Merck, które wywoływałam w roztworze molibdenowo-cerowym (15% H₂SO₄, kwas molibdenowy, siarczan ceru(III)) lub w roztworze ninhydryny w *n*-butanolu.

Do rozdziału substancji metodą chromatografii kolumnowej stosowałem żel krzemionkowy Kieselgel 60 firmy Merck, o grubości ziarna 230-400 mesh. Jako eluenty stosowałem układy *n*-heksan-octan etylu lub chloroform-metanol, w odpowiednich proporcjach, zwiększając ich polarność.

Temperatury topnienia związków krystalicznych mierzyłem na aparacie Koeflera Boëtius M firmy HMK i nie były one korygowane.

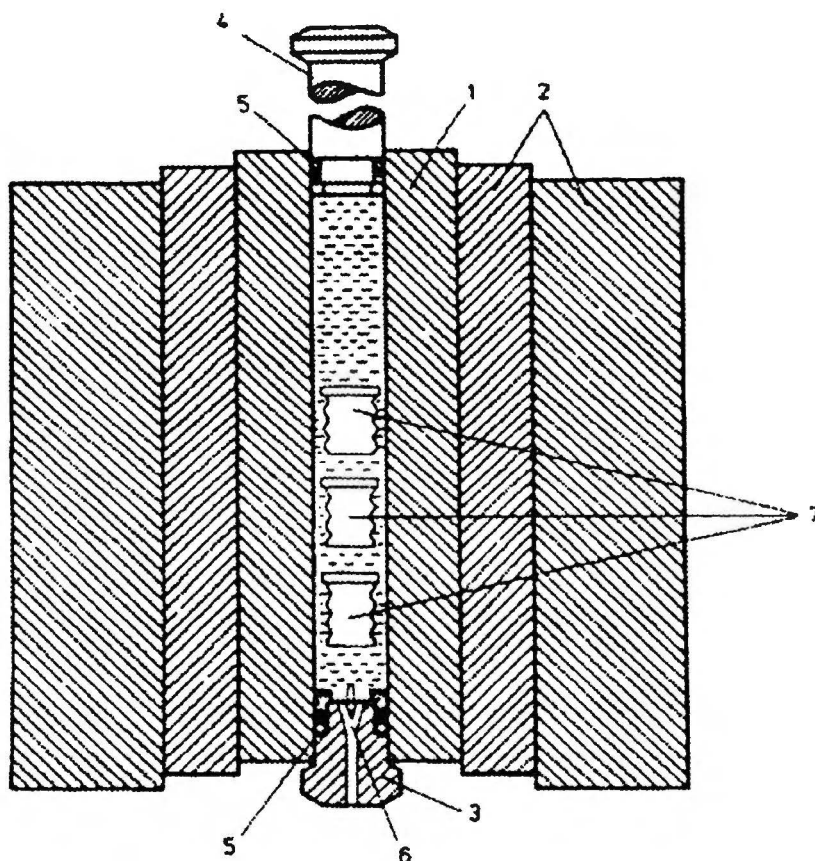
Skręcalności optyczne roztworów chloroformowych mierzyłem na aparacie JASCO DIP-360 w świetle monochromatycznym przy długości fali linii D promieniowania sodu.

Widma ¹H i ¹³C NMR zostały wykonane na aparatach Varian Gemini (200 MHz) oraz BRUKER AM-500 w CDCl₃ lub DMSO-d₆. W opisie widm ¹H NMR używałem następujących skrótów: *s*-singlet, *d*-dublet, *t*-tryplet, *q*-kwartet, *m*-multiplet, *dd*-dublet dubletów, *sz*-sygnał poszerzony. Położenia sygnałów podano w ppm w skali δ, a stałe sprzężenia *J* w hercach. Widma związane z badaniami oddziaływań typu gość-gospodarz w roztworze zostały wykonane na aparacie Varian (500 Mhz). Widma korelacyjne ¹⁵N-¹H wykonał dr Koźmiński.

Widma masowe wykonane były na aparacie Intectra AMD-604.

Struktury rentgenograficzne wyznaczono w oparciu o pomiary wykonane na dyfraktometrze MACH 3 firmy ENRAF-NONIUS. Do ustalenia modelu cząsteczki i udokładnienia struktur używano programów SHELXS¹³⁰ SHELXL93¹³¹ i SHELXTL¹³² autorstwa Sheldricka.

Reakcje wysokociśnieniowe prowadziłem przy ciśnieniu roboczym 15 kbarów w specjalnej aparaturze działającej na zasadzie tłok-cylinder. Ogólna budowa aparatury wysokociśnieniowej przedstawiona jest na Rysunku 20.



Rysunek 20

Wewnętrzną komorę stożkową 1, wykonaną z hartowanej stali, otaczają dwa stalowe pierścienie 2. Od dołu komorę zamyka stalowy korek 3, w którym umieszczona jest stożkowa elektroda 6, służąca do wprowadzenia cewki manganinowej (pomiar ciśnienia) i termopary (pomiar temperatury). Z góry komorę zamyka ruchomy tłok 4, poruszany przez prasę hydrauliczną. Tłok oraz korek uszczelnione są pierścieniami gumowym i mosiężnym 5. Reakcję prowadziłem w naczynkach teflonowych 7.

5.2 Synteza achiralnych estrów

5.2.1 Ogólna procedura syntezy estrów metylowych 174-179 z odpowiednich fenoli.

Do roztworu zawierającego 10 mmoli fenolu w 2-butanonie lub acetonitrylu dodano 40 mmoli bezwodnego węgla potasowego (80 mmoli przy syntezie estru 178) oraz 25 mmoli bromooctanu metylowego (50 mmoli przy syntezie estru 178). Mieszanina reakcyjna była intensywnie mieszana w temperaturze 70°C przez 48 godzin. Po oziębieniu odsączono osad soli nieorganicznych a rozpuszczalnik odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymany w postaci żółto-brązowego oleju produkt był oczyszczany przez destylację pod zmniejszonym ciśnieniem (estry 174 i 175) lub przez krystalizację z metanolu (estry 176-179). W ten sposób otrzymano następujące estry:

Metylu 2-{2-[(metoksykarbonylo)metoksy]fenoksy} octan (174, 74%):

t.t. 56-57°C {lit. t.t. 56-57°C}¹³³; t.wrz. 150°C (0.2 mm);

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃), δ: 7.0-6.8 (*m*, 4H); 4.73 (*s*, 4H); 3.79 (*s*, 6H).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃), δ: 169.5; 148.1; 122.7; 115.7; 66.7; 52.2.

HR MS m/z obliczono dla C₁₂H₁₄O₆ (M)⁺ 254.0790, otrzymano 254.0788.

Metylu 2-{3-[(metoksykarbonylo)metoksy]fenoksy} octan (175, 94%):

t.t. 56-57°C {lit. t.t. 57-58°C}¹³⁴; t.wrz. 149°C (0.2 mm);

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃), δ: 7.3-7.1 (*m*, 1H); 6.51 (*m*, 3H); 4.59 (*s*, 4H); 3.77 (*s*, 6H).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃), δ: 169.3; 159.0; 130.2; 107.8; 102.2; 65.3; 52.3.

HR MS m/z obliczono dla C₁₂H₁₄O₆ (M)⁺ 254.0790, otrzymano 254.0787.

Metylu 2-{4-[(metoksykarbonylo)metoksy]fenoksy} octan (176, 79%):

t.t. 99-100°C {lit. t.t. 98-99°C}¹³⁵;

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃), δ: 6.83 (*s*, 4H); 4.56 (*s*, 4H); 3.76 (*s*, 6H).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃), δ: 169.6; 152.8; 115.9; 66.1; 52.3.

HR MS m/z obliczono dla C₁₂H₁₄O₆ (M)⁺ 254.0790, otrzymano 254.0789.

Metylu 2-{2'-[(metoksykarbonylo)metoksy]-(1,1')-binaftalenyl-2-yloksy} octan (177, 93%):

t.t. 134-136°C {lit. t.t. 133-134°C}¹³⁶;

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃), δ: 8.1-7.8 (*m*, 4H); 7.5-7.1 (*m*, 8H); 4.56 (*s*, 4H); 3.62 (*s*, 6H).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃), δ: 169.7; 153.6; 133.8; 129.7; 129.6; 127.8; 126.4; 125.5; 124.1; 120.3; 115.6; 67.0; 51.7.

HR MS *m/z* obliczono dla C₂₆H₂₂O₆ (M)⁺ 430.1416, otrzymano 430.1408.

Spirotetraester (178, 75%):

t.t. 115-117°C;

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃), δ: 6.69 (*s*, 2H); 6.26 (*s*, 2H); 4.74 (*s*, 4H); 4.59 (*s*, 4H); 3.82 (*s*, 6H); 3.71 (*s*, 6H); 2.29 (*d* AB/2, *J* = 13.1, 2H); 2.13 (*d* AB/2, *J* = 13.1, 2H); 1.33 (*s*, 6H); 1.29 (*s*, 6H).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃), δ: 169.6; 169.3; 147.7; 146.1; 143.9; 111.2; 109.4; 67.1; 66.8; 59.2; 57.2; 52.0; 51.9; 43.2; 31.4; 30.2.

HR MS *m/z* obliczono dla C₃₃H₄₀O₁₂ (M)⁺ 628.2520, otrzymano 628.2519.

Metylu 2-({6-[(metyloksykarbonylo)metoksy]-2-okso-2H-7-chromenyl}-oksy) octan (179, 78%):

t.t. 124-126°C;

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃), δ: 7.60 (*d*, *J* = 9.6, 1H); 7.00 (*s*, 1H); 6.76 (*s*, 1H); 6.30 (*d*, *J* = 9.5, 1H); 4.80 (*s*, 2H); 4.76 (*s*, 2H); 3.83 (*s*, 3H); 3.81 (*s*, 3H).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃), δ: 169.0; 168.1; 160.7; 151.5; 150.4; 144.5; 142.9; 114.3; 113.6; 112.5; 102.0; 67.1; 65.7; 52.4; 52.2.

HR LSIMS obliczono dla C₁₅H₁₅O₈ (M+H)⁺ 323.0767, otrzymano 323.0768.

5.2.2 Otrzymywanie estru 181

2,6-Dimetylo-1,4-dihydro-3,5-pirydynodikarboksylan dimetylu (184) został otrzymany według ogólnej metody opisanej przez Haley'a i Maitlanda.¹²¹ Do wodnego roztworu $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ (10 %, 500 mL) dodano 21.6 mL (0.2 mola) acetylooctanu metylu i 9.2 mL (0.11 mola) 36% wodnego roztworu formaldehydu. Emulsję intensywnie mieszano w temperaturze pokojowej przez 24 godziny. Żółty, krystaliczny produkt odsączono, przemyto dokładnie wodą, wysuszono i przekrystalizowano z acetonu (23.9 g, 53 %):

t.t. 230-232 °C {lit¹³⁷ t.t. 231-233 °C};

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆), δ: 8.32 (s, 1H); 3.58 (s, 6H); 3.34 (s, 1H); 3.13 (s, 2H); 2.11 (s, 6H).

¹³C-NMR (50 MHz, DMSO-d₆), δ: 178.1, 157.4; 107.5; 61.2; 35.4; 28.4.

Analiza elementarna:	C	H	N
Obliczono:	58.7%	6.7%	6.2%
Otrzymano:	58.7%	6.9%	6.1%

HR MS m/z obliczono dla $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_4$ (M)⁺ 225.1001 otrzymano 225.0997.

Dimetylu 2,6-dimetylo-3,5-pirydynodikarboksylan (181). Do zawiesiny estru 184 (62 mmol, 14 g) w 480 mL wody dodano 11 mL 63 % kwasu azotowego i mieszanina była ogrzewana w temperaturze wrzenia przez 15 minut. Po oziębieniu dodawano stęż. NH_3aq dopóki nie powstała gęsta pomarańczowo-biała zawiesina. Osad odsączono i produkt 181 oczyszczono przez rekrystalizację z metanolu (5.6 %, 40 %):

t.t. 102-103 °C {lit¹³⁸ t.t. 101-102 °C};

¹H NMR (200 MHz, CDCl_3), δ: 8.71 (s, 1H); 3.94 (s, 6H); 2.86 (s, 6H).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl_3), δ: 166.2; 162.6; 141.0; 122.6; 52.3; 24.9.

HR MS m/z obliczono dla $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_4$ (M)⁺ 223.0845 otrzymano 223.0844.

5.3 Synteza chiralnych substratów

5.3.1 Synteza diaminy 173

2-(((4S,5S)-5-[(1,3-diokso-2,3-dihydro-1H-2-izoindolo)metylo]-2-fenyl-1,3-dioksolan-4-yl)metylo)-1,3-izoindolinodion (172). Do roztworu zawierającego diol

171 (14.3 mmol, 3 g), trifenylofosfinę (34.3 mmol, 9 g) i ftalimid (34 mmol, 5 g) w bezwodnym tetrahydrofuranie wkroplono DEAD (34 mmol, 5.3 cm³). Mieszaninę reakcyjną mieszano pod argonem przez 24 godziny. Następnie odsączono powstały osad, a przesącz odparowano do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem i rozpuszczono w gorącym metanolu. Oziębiono i pozostawiono na 24 godziny. Powstały osad odsączono, a następnie połączone osady poddano chromatografii używając jako eluenta mieszanin heksan-octan etylu. Otrzymano 3.7 g związku 172 (61.2 %) w postaci drobnokrystalicznego proszku:

$[\alpha]_D^{23} = -46.6$ (c 1.0, DMSO);

t.t. 200-201°C;

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃), δ: 7.79 (*m*, 4H); 7.68 (*m*, 4H); 7.48 (*m*, 2H); 7.4-7.2 (*m*, 3H); 6.08 (*s*, 1H); 4.53 (*m*, 1H); 4.45 (*m*, 1H); 4.2-3.8 (*m*, 4H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃), δ: 168.1; 168.0; 136.5; 134.0; 133.9; 131.9; 131.8; 129.4; 128.3; 126.7; 123.4; 103.5; 77.1; 77.0; 40.6; 38.9.

HRMS obliczono dla C₂₇H₂₀N₂O₆ (M)⁺ 468.1321, otrzymano 468.1324.

[(4*S*,5*S*)-5-(aminometylo)-2-fenyl-1,3-dioksolan-4-yl]-metanoamina (173).

Zawiesinę związku 172 (7.9 mmol, 3.7 g) w 300 mL izopropanolu ogrzano do temperatury wrzenia, a następnie dodano wodzianu hydrazyny (126 mmol, 3.94 mL). Mieszaninę reakcyjną ogrzewano w temperaturze wrzenia 8 godzin, a następnie oziębiono i oddestylowano izopropanol pod zmniejszonym ciśnieniem. Powstały osad rozpuszczono w wodnym roztworze NaOH (20 %, 30 mL) i ekstrahowano trzykrotnie CH₂Cl₂. Połączone ekstrakty osuszono Na₂SO₄, środek suszący rozpuszczono a CH₂Cl₂ oddestylowano pod ciśnieniem, otrzymując żółtawy gęsty olej. Surowy produkt został następnie przedestylowany pod zmniejszonym ciśnieniem w aparacie Buchi (120°C, 0.2 mmHg). Otrzymano diaminę 173 (1.56 g, 95%) w postaci bezbarwnego oleju, który intensywnie pochłania CO₂ z powietrza i musi być przechowywany pod argonem:

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃), δ: 7.6-7.3 (*m*, 5H); 5.94 (*s*, 1H); 4.0-3.9 (*m*, 2H); 3.1-2.8 (*m*, 4H); 1.6-1.2 (*sz.s*, 4H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3), δ : 137.5; 129.3; 128.2; 126.5; 103.0; 81.6; 80.7; 44.1;
43.9.

HRMS obliczono dla $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 209.1290, otrzymano 209.1292.

5.3.2 Otrzymywanie optycznie czynnych estrów 188 i 190 poprzez przedłużanie odpowiednich dioli kwasem bromooctowym

Metylu 2-(((1R,2R)-1,2-di[(4R)-2,2-dimetylo-1,3-dioksolan-4-yl]-2-[(metyloksykarbonylo)metoksy]etylo)oksy) octan (188). Do intensywnie mieszanej zawiesiny NaH (76.0 mmol, 1.83 g) w bezwodnym THF (400 mL) wdroplono roztwór 1,2,5,6-diizopropylideno-D-mannitolu (185, 19.0 mmol, 5 g) w bezwodnym THF. Otrzymaną zawiesinę ogrzewano w temperaturze wrzenia przez godzinę. Następnie intensywnie mieszając wdroplono roztwór kwasu bromooctowego (38 mmol, 5.35 g) w bezwodnym THF w ciągu czterech godzin. Po zakończeniu wkrapiania mieszaninę reakcyjną ogrzewano jeszcze przez 8 godzin w temperaturze wrzenia. Po oziębieniu dodano 30 mL wody i THF oddestylowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymany wodny roztwór delikatnie zobojętniono rozcieńczonym kwasem solnym. Następnie odparowano wodę pod zmniejszonym ciśnieniem a do otrzymanego osadu dodano 100 mL metanolu. Do tak otrzymanej zawiesiny dodano N-metylomorfolinę (NMM, 40.0 mmol, 4.1 g) i całość oziębiono do 0°C . Do intensywnie mieszanej zawiesiny dodano chloromrówczan metylu (40.0 mmol, 3.6 g) i pozostawiono ją w temperaturze pokojowej na 12 godzin. Następnie oddestylowano metanol pod zmniejszonym ciśnieniem, dodano nasycony wodny roztwór NaHCO_3 i ekstrahowano chloroformem (4x50 mL). Połączone ekstrakty przemyto wodą i osuszono Na_2SO_4 . Środek suszący odsączono, CHCl_3 oddestylowano pod zmniejszonym ciśnieniem a uzyskany osad przekrystalizowano z metanolu otrzymując ester 188 (650 mg, 8.4 %) w postaci bezbarwnych kryształów:

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +10.1$ (c 1.3, CHCl_3);

t.t. 111°C ;

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3), δ : 4.44 (*d* AB/2, $J = 16.5$, 2H); 4.33 (*d* AB/2, $J = 16.5$, 2H); 4.41 (*m*, 2H); 4.12 (*m*, 4H); 3.9-3.7 (*m*, 2H); 3.73 (*s*, 6H); 1.42 (*s*, 6H); 1.36 (*s*, 6H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3), δ : 170.6; 108.3; 80.6; 76.3; 69.0; 66.0; 51.7; 26.5; 24.8.

HR LSIMS m/z obliczono dla $\text{C}_{23}\text{H}_{39}\text{O}_{10}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 407.1917 otrzymano 407.1908.

Metylu 2(((1R,2R)-3-(benzyloksy)-1-[(benzyloksy)metylo]-2-[(metyloksykarbo-nylo)metoksy]propylo)oksy) octan (190). Do intensywnie mieszanej zawiesiny NaH (76.0 mmol, 1.83 g) w bezwodnym THF (400 mL) wkroplono roztwór (2S,3S)-1,4-dibenzyloksy-2,3-butanodiol (**186**, 19.0 mmol, 5.74 g) w bezwodnym THF. Otrzymaną zawiesinę ogrzewano w temperaturze wrzenia przez godzinę. Następnie intensywnie mieszając wkroplono roztwór kwasu bromooctowego (38 mmol, 5.35 g) w bezwodnym THF w ciągu czterech godzin. Po zakończeniu wkraplania mieszaninę reakcyjną ogrzewano jeszcze przez 8 godzin w temperaturze wrzenia. Po oziębieniu dodano 30 mL wody i THF oddestylowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymany wodny roztwór zakwaszono rozcieńczonym kwasem solnym. Następnie wytrącony brązowy olej ekstrahowano chloroformem (4x50 mL). Połączone ekstrakty przemyto wodą i osuszono Na₂SO₄. Środek suszący odsączono, CHCl₃ oddestylowano pod zmniejszonym ciśnieniem a uzyskany olej rozpuszczono w 100 mL metanolu. Do tak otrzymanego roztworu dodano N-metylomorfolinę (NMM, 40.0 mmol, 4.1 g) i całość oziębiono do 0°C. Do intensywnie mieszanej zawiesiny dodano chloromrówczan metylu (40.0 mmol, 3.6 g) i pozostawiono ją w temperaturze pokojowej na 12 godzin. Następnie oddestylowano metanol pod zmniejszonym ciśnieniem, dodano nasycony wodny roztwór NaHCO₃ i ekstrahowano chloroformem (4x50 mL). Połączone ekstrakty przemyto wodą i osuszono Na₂SO₄. Środek suszący odsączono, CHCl₃ oddestylowano pod zmniejszonym ciśnieniem a uzyskany surowy produkt **190** (4198 mg, 49 %) poddano chromatografii w układzie heksan-octan etylu otrzymując 848 mg estru **190** (10 %) w postaci bezbarwnego oleju:

$$[\alpha]_D^{23} = +8.5 \text{ (c 2.5, CHCl}_3\text{)};$$

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃), δ: 7.4-7.2 (*m*, 10H); 4.53 (*d AB/2*, *J*₁ = 12 Hz, 2H); 4.46 (*d AB/2*, *J*₁ = 12 Hz, 2H); 4.33 (*s*, 4H); 3.68 (*s*, 6H); 3.9-3.6 (*m*, 6H).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃), δ: 171.1; 138.0; 128.3; 127.7; 127.6; 79.9; 73.4; 70.5; 68.5; 51.6.

HR LSIMS m/z obliczono dla C₂₄H₃₁O₈ (M+H)⁺ 447.2019 otrzymano 447.2023.

5.3.3 Ogólna procedura otrzymywania optycznie czynnych estrów 189, 191, 193 i 194 poprzez przedłużanie odpowiednich dioli bromooctanem tert-butyłu

Do wodnego roztworu NaOH (35 %, 250 mL) dodano roztwór zawierający diol (16.6 mmol) i chlorek tetrabutylamoniowy (10.8 mmol) w toluenie (250 mL). Mieszaninę reakcyjną oziębiono do 10°C, a następnie dodano w jednej porcji bromooctan tert-butyłu (51 mmol). Całość mieszano bardzo intensywnie przez 30 minut, a następnie dodano 100 mL wody i 100 mL heksanu. Fazy rozdzielono, a fazę organiczną osuszone Na₂SO₄. Po odsączeniu środka suszącego rozpuszczalniki oddestylowano pod zmniejszonym ciśnieniem, a oleistą pozostałość poddano chromatografii w układzie heksan-octan etylu.

Tert-butyłu 2-(((1R,2R)-2-[(tert-butyloksykarbonylo)metoksy]-1,2-di[(4R)-2,2-dimetylo-1,2-dioksolan-4-yl]-etylo]oksy) octan (189, 79.2 %):

$[\alpha]_D^{23} = +7.1$ (c 1.05, CHCl₃);

t.t. 83-86°C;

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃), δ: 4.5-4.3 (m, 2H); 4.28 (d AB/2, J = 16.2, 2H); 4.17 (d AB/2, J = 16.2, 2H); 4.2-4.0 (m, 4H); 3.9-3.7 (m, 2H); 1.47 (s, 9H); 1.42 (s, 6H); 1.35 (s, 6H).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃), δ: 169.2; 108.3; 81.4; 80.6; 76.3; 69.8; 66.2; 28.1; 26.5; 25.0.

HR MS m/z obliczono dla C₂₃H₃₉O₁₀ (M-CH₃)⁺ 475.2543 otrzymano 475.2542.

Tert-butyłu 2-(((1R,2R)-3-(benzyloksy)-1-[(benzyloksy)metylo]-2-[(tert-butyloksykarbonylo)metoksy]propylo]oksy) octan (191, 38.5 %):

$[\alpha]_D^{23} = +3.1$ (c 1.0, CHCl₃);

t.t. 56-58°C;

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3), δ : 7.4-7.2 (*m*, 10H); 4.55 (*d AB/2*, $J = 11.8$, 2H); 4.46 (*d AB/2*, $J = 11.8$, 2H); 4.24 (*d AB/2*, $J = 16.5$, 2H); 4.20 (*d AB/2*, $J = 16.5$, 2H); 3.9-3.5 (*m*, 6H); 1.45 (*s*, 18H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3), δ : 170.2; 138.4; 128.5; 127.9; 127.6; 81.5; 79.0; 73.6; 70.7; 69.3; 28.3.

HR LSIMS m/z obliczono dla $\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{O}_8\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 553.2777 otrzymano 553.2771.

Tert-butylu 2-[(4*S*,5*S*)-5-[(*tert*-butyloksykarbonylo)metoksy]metylo]-2,2-dimetylo-1,3-dioksolan-4)metoksy] octan (193, 84.5 %):

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -9.6$ (c 1.2, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3), δ : 4.2-4.0 (*m*, 2H); 4.04 (*s*, 4H); 3.8-3.6 (*m*, 4H); 1.48 (*s*, 18H); 1.43 (*s*, 6H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3), δ : 169.3; 109.7; 81.5; 77.1; 71.6; 69.2; 28.0; 26.9.

HR MS m/z obliczono dla $\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{O}_8$ ($\text{M}-\text{CH}_3$) $^+$ 375.2019 otrzymano 375.2014.

Tert-butylu 2-[(4*S*,5*S*)-5-[(*tert*-butyloksykarbonyl)metoksy]metylo]-2-fenyl-1,3-dioksolan-4-yl)metoksy] octan (194, 85.7 %):

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +1.38$ (c 1.05, CHCl_3);

t.t. 65-67°C;

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3), δ : 7.6-7.2 (*m*, 5H); 5.98 (*s*, 1H); 4.8-4.4 (*m*, 2H); 4.06 (*d*, $J = 4.5$, 4H); 3.81 (*d*, $J = 4.4$, 4H); 1.48 (*s*, 9H); 1.47 (*s*, 9H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3), δ : 169.4; 137.4; 129.3; 128.3; 126.8; 104.1; 81.7; 78.0; 77.5; 71.4; 69.; 28.1.

HR MS m/z obliczono dla $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_8$ (M) $^+$ 438.2254 otrzymano 438.2248.

5.3.4 Otrzymywanie optycznie czynnych estrów 195 i 196 poprzez reakcję Mitsunobu

Metylu 2-[(4*S*,5*S*)-5-[2-(metyloksykarbonylo)fenoksy]metylo]-2-fenyl-1,3-dioksolan-4-yl)metoksy] benzoesan (195). Do roztworu zawierającego diol 171 (14.3 mmol, 3 g), trifenylofosfinę (30 mmol, 7.87 g) i salicylan metylu (29 mmol, 3.75 mL)

w bezwodnym tetrahydrofuranie wkroplono DEAD (29 mmol, 4.5 mL). Mieszaninę reakcyjną mieszano pod argonem przez 24 godziny. Następnie THF oddestylowano pod zmniejszonym ciśnieniem a otrzymany osad poddano chromatografii używając jako eluenta mieszanin heksan-octan etylu. Otrzymano 1.71 g związku **195** (25 %) w postaci gęstego bezbarwnego oleju:

$[\alpha]_D^{23} = +53.3$ (c 1.0, CHCl₃);

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃), δ: 7.81 (*m*, 2H); 7.6-7.3 (*m*, 7H); 7.1-6.9 (*m*, 4H); 6.22 (*s*, 1H); 4.9-4.6 (*m*, 2H); 4.5-4.3 (*m*, 4H); 3.86 (*s*, 3H); 3.78 (*s*, 3H).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃), δ: 166.5; 166.4; 158.0; 137.2; 133.5; 133.4; 131.8; 131.6; 129.5; 128.3; 126.8; 120.8; 120.7; 120.4; 120.3; 113.3; 113.1; 104.6; 77.6; 76.6; 69.0; 68.8; 51.9; 51.8.

HR MS obliczono dla C₂₇H₂₆O₈ (M)⁺ 478.1628, otrzymano 478.1625.

Etylu (2S)-2-(3-{{(1S)-1-(etyloksykarbonylo)etylo]oksy}fenoksy) propionian (196).

Do roztworu zawierającego rezorcynę **203** (9.1 mmol, 1 g), trifenylofosfinę (19.1 mmol, 5 g) i L-mleczan etylu (18.4 mmol, 2.1 mL) w bezwodnym tetrahydrofuranie wkroplono DEAD (19.7 mmol, 3.1 mL). Mieszaninę reakcyjną mieszano pod argonem przez 24 godziny. Następnie THF oddestylowano pod zmniejszonym ciśnieniem a otrzymany osad poddano chromatografii używając jako eluenta mieszanin heksan-octan etylu. Otrzymano 1479 mg związku **196** (52.5 %) w postaci gęstego bezbarwnego oleju:

$[\alpha]_D^{23} = +40.9$ (c 1.5, CHCl₃);

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃), δ: 7.2-7.0 (*m*, 1H); 6.6-6.3 (*m*, 3H); 4.70 (*q*, *J* = 6.8, 2H); 4.22 (*q*, *J* = 7.1, 4H); 1.59 (*d*, *J* = 6.8, 6H); 1.25 (*t*, *J* = 7.1, 6H).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃), δ: 172.0; 158.7; 129.9; 108.0; 103.0; 72.6; 61.2; 18.4; 14.0.

HR MS obliczono dla C₁₆H₂₂O₆ (M)⁺ 310.1416, otrzymano 310.1424.

5.3.5 Inne metody otrzymywania optycznie czynnych estrów

Metylu 2-(((1R,2R)-1,2-di[(4R)-2,2-dimetylo-1,3-dioksolan-4-yl]-2-[(metyloksykarbonylo)metoksy]etylo)oksy) octan (188). Roztwór związku 202 (20 mmol, 6.84 g) w 500 mL MeOH poddano ozonolizie. Do lekko błękitnego roztworu dodano wodny roztwór NaOH (20 %, 50mL) i ogrzewano przez 8 godzin. Następnie oddestylowano metanol pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymany wodny roztwór delikatnie zobojętniono rozcieńczonym kwasem solnym. Następnie odparowano wodę pod zmniejszonym ciśnieniem a do otrzymanego osadu dodano 100 mL metanolu. Do tak otrzymanej zawiesiny dodano N-metylomorfolinę (NMM, 40.0 mmol, 4.1 g) i całość oziębiono do 0°C. Do intensywnie mieszanej zawiesiny dodano chloromrówczan metylu (40.0 mmol, 3.6 g) i pozostawiono ją w temperaturze pokojowej na 12 godzin. Następnie oddestylowano metanol pod zmniejszonym ciśnieniem, dodano nasycony wodny roztwór NaHCO₃ i ekstrahowano chloroformem (4x50 mL). Połączone ekstrakty przemyto wodą i osuszono Na₂SO₄. Środek suszący odsączono, CHCl₃ oddestylowano pod zmniejszonym ciśnieniem a uzyskany osad przekrystalizowano z metanolu otrzymując ester 188 (487 mg, 6 %) w postaci bezbarwnych kryształów.

Metylu 2-(((4S,5S)-2,2-dimetylo-5-[(metyloksykarbonylo)metoksy]metylo)-1,3-dioksolan-4-yl)metoksy] octan (192). Diester 193 (1mmol, 390 mg) rozpuszczono w 100 mL MeOH i dodano DBU (4 mmol, 610 mg). Mieszaninę reakcyjną pozostawiono na 4 tygodnie w temperaturze pokojowej. Następnie metanol oddestylowano pod zmniejszonym ciśnieniem, a oleistą pozostałość poddano chromatografii używając jako eluenta chloroformu. Uzyskano 275 mg (90 %) estru 192:

$[\alpha]_D^{23} = -9.8$ (c 1.0, CHCl₃);

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 4.19 (s, 4H); 4.1-4.0 (m, 2H); 3.8-3.7 (m, 4H); 3.75 (s, 6H); 1.42 (s, 6H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 170.6; 109.8; 77.0; 71.8; 68.7; 51.8; 26.9.

HR MS obliczono dla C₁₆H₂₂O₆ (M+H)⁺ 307.1393, otrzymano 307.1390.

Metylu 2-(((4S,5S)-2,2-dimetylo-5-[(metyloksykarbonylo)metoksy]metylo)-1,3-dioksolan-4-yl)metoksy] octan (192). Diester 193 (1mmol, 390 mg) rozpuszczono w

30 mL MeOH i dodano DBU (1.0 mmol, 154 mg). Mieszaninę reakcyjną ogrzewano w temperaturze wrzenia przez 8 godzin. Następnie metanol oddestylowano pod zmniejszonym ciśnieniem, a oleistą pozostałość poddano chromatografii używając jako eluenta chloroformu. Uzyskano 283 mg (92.5 %) estru 192.

Metylu 2(((1R,2R)-3-(benzyloksy)-1-[(benzyloksy)metylo]-2-[(metyloksykarbonylo-)metoksy]propylo)oksy) octan (190). Diester 191 (1.0 mmol, 530 mg) umieszczono w specjalnym teflonowym naczynku, dodano trietyloaminę (0.2 mmol, 10 mg) i dopełniono metanolem do objętości około 5 mL. Naczynko teflonowe wstawiono do komory wysokociśnieniowej i utrzymywano ciśnienie 12 kbar przez 72 godziny. Po oddestylowaniu metanolu pod zmniejszonym ciśnieniem pozostałość poddano chromatografii używając jako eluenta chloroformu. Otrzymano 406 mg (91%) estru 190.

5.4 Otrzymywanie makrocyklicznych amidów-procedury ogólne

PROCEDURA A (WARUNKI STANDARDOWE):

Do 100 mL metanolowego roztworu zawierającego 10 mmoli α,ω -diestru dodano 10 mmoli α,ω -diaminy. Mieszaninę reakcyjną pozostawiono na 7 dni w temperaturze pokojowej. Następnie MeOH oddestylowano pod zmniejszonym ciśnieniem, a oleistą lub krystaliczną pozostałość poddano chromatografii używając jako eluenta mieszanin CHCl_3 -MeOH o maksymalnej zawartości MeOH wynoszącej 3 %.

PROCEDURA B (WARUNKI WYSOKOCIŚNIENIOWE):

1 mmol α,ω -diaminy i 1 mmol α,ω -diestru umieszczono w specjalnym teflonowym naczynku i dopełniono metanolem do objętości około 5 mL. Naczynko teflonowe wstawiono do komory wysokociśnieniowej i utrzymywano ciśnienie 12 kbar przez 48 godzin. Po oddestylowaniu metanolu pod zmniejszonym ciśnieniem pozostałość poddano chromatografii używając jako eluenta mieszanin CHCl_3 -MeOH o maksymalnej zawartości MeOH wynoszącej 3 %.

PROCEDURA C (Z 1,8-DIAZABICYKLO[5.4.0]UNDEC-7-ENEM (DBU)):

Do 100 mL metanolowego roztworu zawierającego 10 mmoli α,ω -diestru i 2 mmole DBU dodano 10 mmoli α,ω -diaminy. Mieszaninę reakcyjną pozostawiono na 7 dni w temperaturze pokojowej. Następnie MeOH oddestylowano pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymany olej poddano chromatografii używając jako eluenta mieszanin CHCl_3 -MeOH o maksymalnej zawartości MeOH wynoszącej 3 %.

Jeżeli przy wydajności nic nie zaznaczono oznacza to, że reakcję wykonano według procedury A.

5.4.1 Produkty reakcji makrocyclizacji z użyciem estrów 174-179, będących pochodnymi fenoli

2,8,14-Trioksa-5,11-diazabicyklo[13.3.1]nonadeca-1(18),15(19),16-trien-4,12-dion (206, 16%):

t.t. 230-232°C; R_f 0.52 ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 9:1);

^1H NMR (200 MHz, DMSO-d_6), δ : 7.61 (sz.s, 2H); 7.12 (t, $J = 8.0$, 1H); 6.56 (dd, $J_1 = 8.1$, $J_2 = 2.6$, 2H); 6.39 (t, $J = 2.5$, 1H); 4.48 (s, 4H); 3.4-3.1 (m, 8H).

^{13}C NMR (50 MHz, DMSO-d_6), δ : 168.6; 159.9; 130.7; 110.5; 101.3; 68.8; 68.2.

HR MS m/z obliczono dla $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5$ (M^+) 294.1216, otrzymano 294.1214.

2,8,11,17-Tetraoksa-5,14-diazabicyklo[16.3.1]dokosa-1(21),13,18(22)-trien-4,15-dion (207, 24%):

t.t. 144-147°C; R_f 0.56 ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 9:1);

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3), δ : 7.30-7.1 (m, 1H); 6.55 (m, 3H); 6.77 (sz.s, 2H); 4.55 (s, 4H); 3.40 (m, 8H); 3.43 (s, 4H);

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3), δ : 168.5; 158.7; 130.4; 107.5; 102.7; 70.6; 69.6; 67.6; 38.8;

HR MS m/z obliczono dla $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6$ (M^+) 338.1478, otrzymano 338.1479.

2,8,14-Trioksa-5,11-diazabicyklo[13.2.2]nonadeka-1(17),15,18-trien-4,12-dion (208, 3%):

t.t. 178-180°C; R_f 0.52 (CHCl₃/MeOH 9:1);

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃), δ: 6.90 (*s*, 4H); 5.97 (*sz.s*, 2H); 4.66 (*s*, 4H); 3.36-3.30 (*m*, 8H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃), δ: 168.6; 151.1; 115.6; 70.4; 66.8; 39.6.

HR MS m/z obliczono dla C₁₄H₁₈N₂O₅ (M)⁺ 294.1216, otrzymano 294.1235.

2,8,11,17-Tetraoksa-5,14-diazabicyklo[16.2.2]dokosa-1(20),18,21-trien-4,15-dion (209, 19%):

t.t. 195-197°C; R_f 0.62 (CHCl₃/MeOH 9:1);

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃), δ: 6.96 (*sz.s*, 2H); 6.79 (*s*, 4H); 4.45 (*s*, 4H); 3.4-3.3 (*m*, 8H); 3.17 (*s*, 4H).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃), δ: 168.3; 151.6; 114.6; 69.2; 67.2; 38.2.

HR MS m/z obliczono dla C₁₆H₂₂N₂O₆ (M)⁺ 338.1478, otrzymano 338.1482.

Metylu 2-[3-({2-(2-[(3-metyloksykarbonylo)metoksy]fenoksy)metylo)karboksamido]etoksy)etylo]karbamoylo}metoksy]fenoksy]octan (210, 5%):

bezb.olej; R_f 0.62 (CHCl₃/MeOH 9:1);

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃), δ: 7.20 (*m*, 2H); 6.99 (*sz.s*, 2H); 6.56 (*m*, 2H); 6.51 (*m*, 4H); 4.62 (*s*, 4H); 4.45 (*s*, 4H); 3.81 (*s*, 6H); 3.6-3.5 (*m*, 12H).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃), δ: 169.1; 168.1; 159.0; 158.4; 130.4; 107.9; 107.7; 102.4; 70.2; 69.7; 67.4; 65.2; 52.3; 38.7.

HR MS m/z obliczono dla C₂₈H₃₆N₂O₁₂ (M)⁺ 592.2268, otrzymano 592.2258.

Metylu 2-(4-{{2-{{2-[[4-[(metyloksykarbonylo)metoksy]fenoksy)metylo]karboksamido]etoksy}etylo]karbamoylo]metoksy}fenoksy]octan (211, 4%):

bezb. olej; R_f 0.62 (CHCl₃/MeOH 9:1);

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃), δ: 8.02 (*sz.s*, 2H); 6.87 (*s*, 8H); 4.70 (*s*, 4H); 4.39 (*s*, 4H); 3.68 (*s*, 6H); 3.44 (*m*, 4H); 3.30 (*m*, 4H).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃), δ: 169.3; 167.8; 152.2; 152.1; 115.6; 115.3; 79.1; 68.5; 67.6; 65.1; 51.7; 38.2; 38.2.

HR MS m/z obliczono dla C₂₆H₃₂N₂O₁₁ (M)⁺ 548.2006, otrzymano 548.2028.

Metylu (2-[4-({[2-(2-{2-[(4-metyloksykarbonylo)metoksy]fenoksy}metylo)karbo-

ksamido]etoksy}etoksy)etylo]karbamoylo}metoksy)fenoksy]octan (212, 3%):

bezb. olej; R_f 0.56 ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 9:1);
 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6), δ : 7.99 (*sz.s.*, 2H); 6.86 (*m*, 8H); 4.69 (*s*, 4H); 4.38 (*s*, 4H); 3.68 (*s*, 6H); 3.49 (*s*, 4H); 3.43 (*m*, 4H); 3.28 (*m*, 4H).

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, DMSO-d_6), δ : 169.3; 167.8; 152.2; 152.1; 95.4; 69.5; 68.8; 67.6; 65.1; 51.7; 38.2.

HR MS m/z obliczono dla $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_{12}$ (M)⁺ 592.2268, otrzymano 592.2264.

2,8,14,20,26,32-Heksaoksa-5,11,23,29-tetraazatricyklo[31.3.1.1^{15,19}]oktatriakonta-

1(36),15(38),16,18,33(37),34 -heksaen-4,12,22,30-tetraon (213, 3%):

t.t. 256-258°C; R_f 0.45 ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 9:1);

Substancja nie jest wystarczająco rozpuszczalna by można było wykonać pomiary spektroskopowe.

Analiza elementarna:	C	H	N
Obliczono:	57.1%	6.2%	9.5%
Otrzymano:	57.0%	5.9%	9.4%

HR MS m/z obliczono dla $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_{10}$ (M)⁺ 588.2431, otrzymano 588.2433.

2,8,11,17,23,29,32,38-Oktaoksa-5,14,26,35-tetraazatricyklo[37.3.1.1^{18,22}]tetratetra-

akonta-1(42),18,19,21,39 (43),40-heksaen-4,15,25,36-tetraon (214, 3%):

t.t. 214°C; R_f 0.44 ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 9:1);

Substancja nie jest wystarczająco rozpuszczalna by można było wykonać pomiary spektroskopowe.

Analiza elementarna:	C	H	N
Obliczono:	56.8%	6.6%	8.3%
Otrzymano:	56.6%	6.4%	8.2%

HR MS m/z obliczono dla $\text{C}_{32}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_{12}$ (M)⁺ 676.2956, otrzymano 676.2954.

2,8,14,19,25,31-Heksaoksa-5,11,22,28-tetraazatricyklo[30.2.2.2^{15,18}]octatriakonta-1(34),15,17,32,35,37-heksaen-4,12,21,29-tetraon (215, 10%):

t.t. 252°C; R_f 0.38 (CHCl₃/MeOH 9:1);

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆), δ: 7.88 (*sz.s*, 4H); 6.80 (*s*, 8H); 4.34 (*s*, 8H); 3.46 (*t*, $J = 5.1$, 8H); 3.29 (*m*, 8H).

¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆), δ: 167.7; 152.1; 115.6; 68.4; 67.6; 38.2.

HR MS m/z obliczono dla C₂₈H₃₆N₄O₁₀ (M)⁺ 588.2431, otrzymano 588.2468.

2,8,11,17,22,28,31,37-Oktaoksa-5,14,25,34-tetraazatricyklo[36.2.2.2^{18,22}]tetra-tetraakonta-1(40),18,19,21(43), 38,41-heksaen-4,15,24,35-tetraon (216, 13%):

t.t. 198-200°C; R_f 0.42 (CHCl₃/MeOH 9:1);

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆), δ: 7.92 (*sz.s*, 4H); 6.87 (*s*, 8H); 4.39 (*s*, 8H); 3.5-3.2 (*m*, 24H).

¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆), δ: 167.9; 152.3; 115.7; 96.5; 68.8; 67.7; 38.3.

HR LSIMS m/z obliczono dla C₃₂H₄₅N₄O₁₂ (M+H)⁺ 677.3034, otrzymano 677.3037.

Bisamid (217, 36%):

t.t. 245°C;

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃), δ: 8.03-7.87 (*m*, 4H); 7.38-7.21 (*m*, 6H); 7.09-7.05 (*m*, 2H); 6.43 (*br*, 2H); 4.60 (*d AB/2*, $J = 15.4$, 2H); 4.35 (*d AB/2*, $J = 15.4$, 2H); 3.70-3.56 (*m*, 2H); 3.49-3.27 (*m*, 4H); 2.98-2.84 (*m*, 2H).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃), δ: 168.3; 152.5; 133.5; 130.1; 129.6; 127.9; 127.1; 124.9; 124.5; 119.5; 113.9; 68.7; 68.5; 38.3.

HR MS m/z obliczono dla C₂₈H₂₆N₄O₅ (M)⁺ 470.1842, otrzymano 470.1819.

Bisamide (218, 45%):

t.t. 248°C;

¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆), δ: 8.1-7.9 (*m*, 4H); 7.49 (*m*, 2H); 7.4-7.2 (*m*, 6H); 7.03 (*sz.s*, 2H); 4.57 (*d AB/2*, $J = 15.4$, 2H); 4.35 (*d AB/2*, $J = 15.4$, 2H); 3.5-3.1 (*m*, 10 H); 2.84 (*m*, 2H).

^{13}C NMR (50 MHz, DMSO- d_6), δ : 167.6; 153.1; 133.1; 129.7; 129.2; 127.9; 126.6;
124.5; 123.9; 118.9; 115.2; 69.7; 68.6; 68.2; 38.2.

HR MS m/z obliczono dla $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_6$ (M) $^+$ 514.2104, otrzymano 514.2106.

Spirotetramide (219, 72%):

t.t. 350°C (dec.);

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3), δ : 7.35 (*sz.s.*, 4H); 6.66 (*s*, 2H); 6.17 (*s*, 2H); 4.55 (*s*, 4H);
3.63 (*m*, 16H); 2.35 (*d AB/2*, $J = 13.2$, 2H); 2.18 (*d AB/2*, $J = 13.2$, 2H); 1.39 (*s*, 6H); 1.33 (*s*, 6H).

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3), δ : 167.5; 167.4; 146.2; 145.5; 143.0; 107.9; 106.2; 69.3;
69.2; 67.4; 59.4; 57.6; 43.7; 38.5; 38.4; 31.8; 30.5.

HR MS m/z obliczono dla $\text{C}_{37}\text{H}_{48}\text{N}_4\text{O}_{10}$ (M) $^+$ 708.3370, otrzymano 708.3364.

Spirotetramide (220, 65%):

t.t. 254-255°C;

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3), δ : 7.41 (*sz.s.*, 4H); 6.66 (*s*, 2H); 6.21 (*s*, 2H); 4.58 (*s*, 4H);
4.34 (*s*, 4H); 3.51 (*m*, 24H); 2.27 (*d AB/2*, $J = 13.2$, 2H); 2.08 (*d AB/2*, $J = 13.2$, 2H); 1.31 (*s*, 6H); 1.25 (*s*, 6H).

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3), δ : 168.2; 168.0; 146.8; 146.6; 145.9; 43.1; 108.7; 106.9;
70.2; 69.8; 69.7; 68.0; 59.3; 57.5; 43.5; 38.8; 31.5;
30.3.

HR LSIMS m/z obliczono dla $\text{C}_{41}\text{H}_{57}\text{N}_4\text{O}_{12}$ ($M+H$) $^+$ 797.3972, otrzymano 797.3982.

**2,3,4,5,6,8,9,12,13,14,15,19-Dodekahydro-11H-chromeno[6,7-b][1,4,7,10,13,16]-
tetraoksadiazacyclookta decin-3,14,19-trion (221, 61%):**

t.t. 242-244°C;

^1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6), δ : 7.94 (*d*, $J = 9.6$, 1H); 8.0-7.8 (*m*, 2H); 7.43 (*s*, 1H);
7.21 (*s*, 1H); 6.34 (*d*, $J = 9.6$, 1H); 4.65 (*s*, 2H); 4.56 (*s*, 2H); 3.6-3.3 (*m*, 12H).

^{13}C NMR (50 MHz, DMSO- d_6), δ : 166.9; 166.6; 160.3; 150.0; 149.5; 144.0; 143.5;
113.5; 112.0; 111.1; 101.8; 69.6; 68.9; 67.9; 40.2.

HR MS m/z obliczono dla $C_{19}H_{22}N_2O_8$ (M)⁺ 406.1376, otrzymano 406.1375.

5.4.2 Produkty reakcji makrocyklizacji prowadzonych z użyciem heterocyklicznych estrów 36, 181, 182 i 183

6,9-dioksa-3,12,18-triazabicyklo[12.3.1]ocdadeka-1(17),14(18),15-trien-2,13-dion (222, A-82.8 %, B-79.7 %):

t.t. 200-201°C {lit¹²⁵ t.t. 200-201°C};

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃), δ: 8.79 (*sz.t.*, 2H); 8.21 (*dd*, J₁ = 7.5, J₂ = 0.5, 2H); 8.1-7.9 (*m*, 1H); 3.9-3.4 (*m*, 12H).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃), δ: 162.6; 148.1; 139.3; 123.7; 70.7; 68.5; 38.7.

Analiza elementarna:	C	H	N
Obliczono:	55.9%	6.1%	15.2%
Otrzymano:	55.7%	6.0%	14.9%

HR MS m/z obliczono dla $C_{13}H_{17}N_3O_4$ (M)⁺ 279.1219 otrzymano 279.1220.

6,9,12-trioksa-3,15,21-triazabicyklo[15.3.1]heneikosa-1(20),17(21),18-trien-2,16-dion (223, 42.1 %):

t.t. 128-130°C {lit¹²⁵ t.t. 127-129°C};

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃), δ: 9.11 (*t*, J = 5.5, 3H); 8.33 (*d*, J = 8.0, 2H); 8.02 (*m*, 1H); 3.90-3.49 (*m*, 16 H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃), δ: 163.5; 148.7; 138.7; 124.7; 71.2; 70.3; 70.1; 38.9.

HR MS m/z obliczono dla $C_{15}H_{21}N_3O_5$ (M)⁺ 323.1481 otrzymano 323.1480.

7,12-dioksa-3,16,22-triazabicyklo[16.3.1]dokoza-1(21),18(22),19-trien-2,17-dion (224, 45.2 %):

t.t. 153-154°C;

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃), δ: 8.38 (*d*, J = 7.5, 2H); 8.15 (*sz.t.*, 2H); 8.02 (*t*, J = 8.0, 1H); 3.7-3.5 (*m*, 12H); 1.97 (*m*, 4H); 1.73 (*m*, 4H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3), δ : 163.7; 149.1; 138.6; 125.0; 70.8; 69.0; 38.2; 28.3; 26.2.

Analiza elementarna: C	H	N
Obliczono: 60.9%	7.5%	12.5%
Otrzymano: 60.8%	7.7%	12.5%

HR MS m/z obliczono dla $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4$ (M)⁺ 335.1845 otrzymano 335.1847.

7,10,13-trioksa-3,17,23-triazabicyklo[17.3.1]trikoza-1(22),19(23),20-trien-2,18-dion (225, 58.8 %):

t.t. 183°C;

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3), δ : 8.58 (*sz.t.*, 2H); 8.36 (*d*, $J = 7.8$, 2H); 8.00 (*t*, $J = 7.7$, 1H); 3.8-3.6 (*m*, 16H); 1.91 (*dd*, $J = 5.6$, 4H).

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3), δ : 163.7; 149.2; 138.5; 124.7; 69.3; 68.5; 67.8; 37.1; 28.6.

Analiza elementarna: C	H	N
Obliczono: 58.1%	7.2%	12.0%
Otrzymano: 57.9%	7.4%	11.9%

HR MS m/z obliczono dla $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5$ (M)⁺ 351.1794 otrzymano 351.1792.

6,13-dioksa-3,16,22-triazabicyklo[16.3.1.0^{7,12}]dokoza-1(21),7,9,11,18(22),19-heksaen-2,17-dion (226, 67.6%):

t.t. 242-244°C;

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3), δ : 9.21 (*sz.t.*, 2H); 8.3-8.0 (*m*, 3H); 6.98 (*s*, 4H); 4.25 (*t*, $J = 5.3$, 4H); 4.0-3.9 (*m*, 4H).

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3), δ : 162.1; 147.7; 147.4; 139.7; 123.5; 121.4; 112.6; 66.8; 37.2.

Analiza elementarna: C	H	N
Obliczono: 62.4%	5.2%	12.8%
Otrzymano: 62.4%	5.2%	12.9%

HR MS m/z obliczono dla $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4$ (M)⁺ 327.1219 otrzymano 327.1218.

9,18,20-trimetyl-22,23-dioksa-3,15,19-triazatetracyklo[15.3.1.1^{5,8}.1^{10,13}]trikoza-1(20),5,7,10,12,17(21),18-heptaen-2,16-dion (227, 48.2 %):

t.t. 230-232°C;

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃), δ: 8.5-8.3 (*sz.t.*, 2H); 8.3-8.0 (*m*, 3H); 6.20 (*d*, J=3.2, 2H);
6.09 (*d*, J=3.2, 2H); 4.8-4.3 (*m*, 4H); 4.23 (*q*, J=7.3,
1H); 1.67 (*d*, J=7.4, 3H).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃), δ: 162.2; 156.5; 148.7; 147.9; 139.4; 124.0; 107.9; 105.3;
37.2; 32.7; 16.9.

HR MS m/z obliczono dla C₁₉H₁₇N₃O₄ (M)⁺ 351.1219 otrzymano 351.1240.

3,12,18-triazabicyklo[12.3.1]octadeka-1(17),14(18),15-trien-2,13-dion (228, 22.7 %):

t.t. 158-160°C;

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃), δ: 8.4-8.0 (*m*, 3H); 7.98 (*sz.t.*, 2H); 3.49 (*m*, 4H); 1.9-1.5
(*m*, 12H).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃), δ: 163.1; 148.5; 139.4; 123.8; 39.4; 28.4; 27.3; 25.6.

HR MS m/z obliczono dla C₁₅H₂₁N₃O₂ (M)⁺ 275.1634 otrzymano 275.1639.

3,14,20-triazabicyklo[14.3.1]ejkoza-1(19),16(20),17-trien-2,15 -dion (229, 16.3 %):

t.t. 168-170°C;

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃), δ: 8.34 (*d*, J = 7.8 Hz, 2H); 8.1-7.9 (*m*, 1H); 7.80 (*sz.t.*,
2H); 3.6-3.5 (*m*, 4H); 1.8-1.3 (*m*, 16H).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃), δ: 163.3; 148.8; 139.1; 124.6; 38.6; 27.6; 27.5; 26.9;
25.9.

HR MS m/z obliczono dla C₁₇H₂₅N₃O₂ (M)⁺ 303.1947 otrzymano 303.1942.

3,6,22-triazabicyklo[16.3.1]dokoza-1(21),17(22),19-trien-2,17-dion (230, 12.1 %):

t.t. 181-183°C;

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃), δ: 8.31 (*m*, 2H); 8.1-7.9 (*m*, 1H); 7.71 (*sz.t.*, 2H); 3.6-3.5
(*m*, 4H); 1.8-1.3 (*m*, 20H).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃), δ: 163.5; 148.9; 139.0; 124.9; 38.2; 28.4; 27.6; 27.5;
26.9; 25.8.

HR MS m/z obliczono dla $C_{19}H_{29}N_3O_2$ (M)⁺ 331.2260 otrzymano 331.2258.

6,20-dioksa-3,9,17,23,29,30-heksaazatricyklo[23.3.1.1^{11,15}]triakonta-1(28),11,13,15(30),25(29),26-heksaen-2,10,16,24-tetraon (231, A-20.8 %, B-23.5 %):
t.t. 335-340°C {lit¹²⁵ t.t. 338-340°C};

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃), δ: 9.38 (*t*, *J* = 5.7, 4H); 8.2-8.0 (*m*, 6H); 3.8-3.4 (*m*, 16H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃), δ: 163.2; 148.4; 139.2; 124.0; 69.0; 40.0.

HR MS m/z obliczono dla $C_{22}H_{26}N_6O_6$ (M)⁺ 470.1914 otrzymano 470.1912.

6,9,23,26-tetraoksa-3,12,20,29,35,36-heksaazatricyklo[29.3.1.1^{14,18}]heksatriakonta-1(34),14,16,18(36),31(35),32-heksaen-2,13,19,30-tetraon (232, A-6.3 %, B-2.7 %):
t.t. 246-248°C;

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃), δ: 9.35 (*t*, *J* = 6.0, 4H); 8.2-8.1 (*m*, 6H); 3.60-3.45 (*m*, 24 H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃), δ: 163.2; 148.6; 139.4; 124.2; 69.5; 69.1; 39.1.

Analiza elementarna:	C	H	N	{dla $C_{26}H_{34}N_6O_8 \cdot 2H_2O$ }
Obliczono:	52.5%	6.4%	14.1%	
Otrzymano:	55.3%	6.6%	14.0%	

HR MS m/z obliczono dla $C_{26}H_{34}N_6O_8$ (M)⁺ 558.2438 otrzymano 558.2435.

7,12,28,33-tetraoksa-3,16,24,37,43,44-heksaazatricyklo[37.3.1.1^{18,22}]tetratetra-konta-1(42),18,20,22,39(43),40-heksaen-2,17,23,38-tetraon (233, 16.1 %):
t.t. 244-246°C;

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃), δ: 8.97 (*t*, *J* = 5.5, 4H); 8.35 (*d*, *J* = 8.0, 4H); 8.00 (*t*, *J* = 8.0, 2H); 3.7-3.3 (*m*, 24H); 2.0-1.7 (*m*, 8H); 1.53 (*m*, 8H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃), δ: 164.0; 149.0; 138.9; 124.5; 70.7; 69.4; 38.3; 29.0; 26.6.

Analiza elementarna:	C	H	N
Obliczono:	60.9%	7.5%	12.5%
Otrzymano:	60.5%	7.8%	12.2%

HR MS m/z obliczono dla $C_{34}H_{50}N_6O_8$ (M)⁺ 670.3690 otrzymano 670.3689.

3,6,14,17,23,24-heksaaza-tricyklo[17.3.1.1^{8,12}]tetrakoza-1(22),8,10,12(24),19(23),20-heksaen-2,7,13,18-tetraon (234, 11.6 %):

t.t. 315-325°C (subl.) {lit¹⁴ t.t. 319-325°C};

¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆), δ: 9.49 (*sz.t.*, 4H); 8.3-8.1 (*m*, 6H); 3.61 (*m*, 8H).

¹³C NMR (50 MHz, DMSO-d₆), δ: 163.1; 148.7; 139.6; 124.3; 39.1.

Analiza elementarna: C H N {dla $C_{18}H_{18}N_6O_4 \cdot 2CH_3OH$ }

Obliczono: 53.8% 5.9% 18.8%

Otrzymano: 53.5% 6.0% 18.8%

HR LSIMS m/z obliczono dla $C_{18}H_{19}N_6O_4$ (M+H)⁺ 383.1468 otrzymano 383.1468.

3,8,16,21,27,28-heksaazatrycyklo[33.3.1.1.^{10,14}]oktakoza-

1(26),10,12,14(28),23(27),24-heksaen-2,9,15,22-tetraon (235, 11.1 %)

t.t. 340-350°C (subl.);

¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆), δ: 9.20 (*sz.t.*, 4H); 8.2-8.0 (*m*, 6H); 3.5-3.3 (*m*, 8H);
1.7-1.3 (*m*, 8H).

¹³C-NMR (50 MHz, DMSO-d₆), δ: 162.9; 148.8; 139.5; 124.1; 38.2; 27.6.

3,10,18,25,31,31-heksaazatrycyklo[25.3.1.1^{12,16}]dotriakonta-

1(30),12,14,16(32),27(31),28-heksaen-2,11,17,26-tetraon (236, 11.1 %):

t.t. 340-350°C (subl.);

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃), δ: 9.00 (*sz.t.*, 4H); 8.2-8.0 (*m*, 6H); 3.5-3.3 (*m*, 8H); 1.7-
1.3 (*m*, 16H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃), δ: 162.7; 148.8; 139.4; 124.0; 48.5; 29.1; 26.2.

HR MS m/z obliczono dla $C_{26}H_{34}N_6O_4$ (M)⁺ 494.2642 otrzymano 494.2637.

3,12,20,29,35,36-heksaazatrycyklo[29.3.1.1^{14,18}]heksatriakonta-

1(34),14,16,18(36),31(35),32-heksaen-2,13,19,30-tetraon (237, 12.1 %):

t.t. 340-350°C (subl.);

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3), δ : 9.22 (*sz.t.*, 4H); 8.13 (*m*, 6H); 3.4-3.3 (*m*, 8H); 1.6-1.2 (*m*, 24H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3), δ : 162.8; 148.8; 139.4; 124.0; 38.7; 29.2; 28.4; 26.3.

HR MS m/z obliczono dla $\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{N}_6\text{O}_4$ (M)⁺ 550.3268 otrzymano 550.3269.

3,14,22,33,39,40-heksaazatricyklo[33.3.1.1^{16,20}]tetrakonta-

1(38),16,18,20(40),35(39),36-heksaen-2,15,21,34-tetraon (238, 9.8 %):

t.t. 320-324°C;

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6), δ : 9.10 (*sz.t.*, 4H); 8.2-8.0 (*m*, 6H); 3.6-3.3 (*m*, 8H); 1.8-1.3 (*m*, 32H).

^{13}C -NMR (125 MHz, DMSO-d_6), δ : 162.9; 148.8; 139.5; 124.2; 38.9; 28.1; 27.6; 27.4; 26.2..

Analiza elementarna:	C	H	N
Obliczono:	67.3%	8.3%	13.8%
Otrzymano:	67.0%	8.3%	13.6%

HR MS m/z obliczono dla $\text{C}_{34}\text{H}_{50}\text{N}_6\text{O}_4$ (M)⁺ 606.3894 otrzymano 606.3892.

3,16,24,37,43,44-heksaazatricyklo[37.3.1.1^{18,22}]tetratetrakonta-

1(42),18,20,22(44),39(43),40-heksaen-2,17,23,38-tetraon (239, 9.4 %):

t.t. 305-309°C;

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6), δ : 9.28 (*sz.t.*, 4H); 8.2-7.9 (*m*, 6H); 3.6-3.3 (*m*, 8H); 1.9-1.3 (*m*, 40H).

^{13}C -NMR (125 MHz, DMSO-d_6), δ : 163.0; 148.9; 139.6; 124.4; 38.6; 28.3; 27.6; 27.5; 27.4; 26.4.

Analiza elementarna:	C	H	N
Obliczono:	68.9%	8.8%	12.7%
Otrzymano:	68.6%	8.8%	12.5%

HR MS m/z obliczono dla $\text{C}_{38}\text{H}_{58}\text{N}_6\text{O}_4$ (M)⁺ 662.4520 otrzymano 662.4515.

Metylu 6-[[2-(2-[[6-(metyloksykarbonylo)-2-pirydylo]karboksamido]etylo]karbamilo]-2-pirydynokarboksylan (241, 5.7 %):

t.t. 156-158°C;

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃), δ: 8.59 (*sz.t.*, 2H); 8.36 (*dd*, $J_1 = 1.3$, $J_2 = 7.7$, 2H); 8.20 (*dd*, $J_1 = 1.2$, $J_2 = 7.7$, 2H); 7.99 (*t.*, $J = 7.8$, 2H); 3.98 (*s.*, 6H); 3.9-3.6 (*m.*, 8H).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃), δ: 165.0; 163.8; 150.3; 146.5; 138.5; 127.2; 125.5; 69.7; 53.0; 39.6.

HR MS *m/z* obliczono dla C₂₀H₂₂N₄O₇ (M)⁺ 430.1488 otrzymano 430.1487.

15,17-dimetyl-6,9-dioksa-3,12,16-triazabicyklo[12.3.1]oktadeka-1(17),14(18),15-trien-2,13-dion (242, B-7.2 %):

t.t. 283°C;

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃), δ: 8.05 (*t.*, $J = 6.0$, 2H); 8.03 (*s.*, 1H); 3.6-3.4 (*m.*, 12H); 2.50 (*s.*, 6H).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃), δ: 168.4; 156.4; 140.0; 125.5; 70.1; 68.6; 39.6; 21.8.

HR MS *m/z* obliczono dla C₁₅H₂₁N₃O₄ (M)⁺ 307.1532 otrzymano 307.1530.

Bisamid 254(B-12.7 %):

t.t. 177-179°C;

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃), δ: 7.23 (*sz.s.*, 2H); 4.19 (*s.*, 6H); 3.71 (*s.*, 4H); 3.65 (*t.*, $J = 5.3$, 4H); 3.56 (*m.*, 4H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃), δ: 157.2; 144.3; 129.9; 70.7; 68.6; 62.4; 38.4.

HR MS *m/z* obliczono dla C₁₄H₂₀N₂O₇ (M)⁺ 328.1271 otrzymano 328.1269.

Bisamid 255(A{18 mies.}-7%, B-19.0 %):

t.t. 175-178°C;

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃), δ: 7.05 (*d.*, $J = 3.4$, 2H); 6.92 (*sz.t.*, 2H); 6.25 (*d.*, $J = 3.4$, 2H); 4.02 (*s.*, 2H); 3.7-3.6 (*m.*, 12H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃), δ: 158.2; 152.3; 147.7; 115.4; 109.3; 70.5; 69.8; 39.0; 27.6.

HR MS *m/z* obliczono dla C₁₇H₂₀N₂O₆ (M)⁺ 348.1321 otrzymano 348.1322.

5.4.3 Produkty reakcji makrocyclizacji prowadzonych z użyciem optycznie czynnych estrów 188-194

(2R,3R)-2,3-di-[(4R)-2,2-dimetylo-1,3-dioksolan-4-yl]-1,4,10-trioksa-7,13-diazacyklopentadekan-6,14-dion (243, A-30.3 %, B-57 %, C-42 %):

$[\alpha]_D^{23} = -14.9$ (c 1.0, CHCl₃);

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃), δ: 7.23 (*sz.t.*, 2H); 4.20 (*d AB/2*, *J* = 14.8, 2H); 4.16 (*d AB/2*, *J* = 14.8, 2H); 4.08 (*m*, 4H); 3.9-3.7 (*m*, 4H); 3.7-3.4 (*m*, 8H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃), δ: 168.8; 109.5; 78.6; 74.7; 70.6; 69.3; 67.2; 38.2; 26.7; 25.2.

HR MS *m/z* obliczono dla C₂₀H₃₅N₂O₉ (M+H)⁺ 447.2343 otrzymano 447.2338.

(2R,3R)-2,3-di-[(4R)-2,2-dimetylo-1,3-dioksolan-4-yl]-1,4,10,13-tetraoksa-7,16-diazacyklooktadekan-6,17-dion (244, A-39.4 %, B-47 %, C-52.3 %):

$[\alpha]_D^{23} = -14.9$ (c 1.0, CHCl₃);

t.t. 66-68°C;

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃), δ: 7.09 (*sz.t.*, 2H); 4.21 (*d AB/2*, *J* = 14.8, 2H); 4.17 (*d AB/2*, *J* = 14.8, 2H); 4.12 (*m*, 4H); 3.92 (*m*, 2H); 3.7-3.6 (*m*, 6H); 3.55 (*m*, 8H); 1.39 (*s*, 6H); 1.33 (*s*, 6H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃), δ: 168.7; 109.1; 80.3; 74.9; 72.0; 70.6; 69.7; 66.8; 38.3; 26.6; 25.0.

HR MS *m/z* obliczono dla C₂₂H₃₈N₂O₁₀ (M)⁺ 490.2526 otrzymano 490.2528.

(14R,15R)-14,15-di-[(4R)-2,2-dimetylo-1,3-dioksolan-4-yl]-1,4,7,13,16-pentaoksa-10,19-diazacyklohenikozan-11,18-dion (245, 39.4 %):

$[\alpha]_D^{23} = +5.2$ (c 1.9, CHCl₃);

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃), δ: 7.33 (*sz.t.*, 2H); 4.20 (*s*, 4H); 4.2-3.5 (*m*, 24H); 1.39 (*s*, 6H); 1.34 (*s*, 6H).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃), δ: 169.0; 108.9; 81.2; 75.1; 72.5; 70.7; 70.6; 70.3; 66.6;
38.6; 26.5; 25.0.

HR MS m/z obliczono dla C₂₄H₄₂N₂O₁₁ (M)⁺ 534.2788 otrzymano 534.2781.

**(2R,3R)-2,3-di[(benzyloksy)metylo]-1,4,10-trioksa-7,13-diazacyklopentadekan-
6,10-dion (246, A-34 %, C-55.6 %):**

[α]_D²³ = +54.5 (c 0.95, CHCl₃);

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃), δ: 7.4-7.2 (*m*, 10H); 7.19 (*sz.t.*, 2H); 4.47 (*s*, 4H); 4.20 (*d*
AB/2, *J* = 15.0, 2H); 3.93 (*d AB/2*, *J* = 15.0, 2H); 3.8-
3.3 (*m*, 18H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃), δ: 169.3; 137.3; 128.5; 128.0; 127.9; 78.6; 73.6; 69.3;
68.8; 68.1; 38.0.

HR MS m/z obliczono dla C₂₆H₃₄N₂O₇ (M)⁺ 486.2366 otrzymano 486.2368.

**(2R,3R)-2,3-di[(benzyloksy)metylo]-1,4,10,13-tetraoksa-7,16-
diazacyklooktadekan-6,17-dion (247, A-35 %, B-64 %, C-59.4 %):**

[α]_D²³ = +4.3 (c 1.0, CHCl₃) {lit.¹²⁶ [α]_D²³ = +4.3 (c 1.3, CHCl₃)};

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃), δ: 7.23 (*t*, *J* = 5.1, 2H); 7.4-7.2 (*m*, 10H); 4.51 (*d AB/2*,
J = 11.9, 2H); 4.48 (*d AB/2*, *J* = 11.9, 2H); 4.17 (*d*
AB/2, *J* = 15.3, 2H); 4.01 (*d AB/2*, *J* = 15.3, 2H); 3.73
(*m*, 2H); 3.7-3.3 (*m*, 16H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃), δ: 169.4; 137.5; 128.5; 127.9; 127.7; 78.8; 73.5; 70.8;
70.4; 69.7; 68.7; 38.4.

HR MS m/z obliczono dla C₂₃H₃₈N₂O₈ (M)⁺ 530.2641 otrzymano 530.2641.

**(14R,15R)-14,15-di[(benzyloksy)metylo]-1,4,7,13,16-pentaoksa-10,19-
diazacyklohenikozan-11,18-dion (248, 11 %):**

[α]_D²³ = +5.6 (c 1.0, CHCl₃);

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃), δ: 7.57 (*sz.t.*, 2H); 7.4-7.2 (*m*, 10H); 4.50 (*s*, 2H); 4.49 (*s*,
2H); 4.16 (*d AB/2*, *J* = 15.8, 2H); 4.11 (*d AB/2*, *J* =
15.7, 2H); 3.8-3.3 (*m*, 26H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3), δ : 169.7; 137.3; 128.4; 127.9; 127.8; 79.8; 73.5; 70.7;
70.6; 69.9; 68.7; 38.7.

HR MS m/z obliczono dla $\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_9$ (M) $^+$ 574.2890 otrzymano 574.2882.

(3aS,18aS)-2-fenyloperhydro[1,3]dioksolo[4,5-

o][1,7,13,4,10]trioksadiazacykloheptadekan-7,15-dion (249, B-65 %, C-56.8%):

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +30.0$ (c 0.9, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3), δ : 7.5-7.3 (*m*, 5H); 6.86 (*sz.t.*, 2H); 5.98 (*s*, 1H); 4.35 (*m*, 2H); 4.1 (*d AB/2*, $J = 15.2$, 2H); 4.04 (*d AB/2*, $J = 15.2$, 2H); 3.8-3.4 (*m*, 12H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3), δ : 168.8; 168.7; 137.1; 129.6; 128.4; 126.3; 103.9; 77.4;
77.2; 71.9; 71.1; 70.9; 69.6; 69.5; 38.5; 38.5.

HR MS m/z obliczono dla $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_7$ (M) $^+$ 394.1740 otrzymano 394.1734.

(3aS,21aS)-2-fenyloperhydro[1,3]dioksolo[4,5-r][1,7,10,16,4,13]tetraoksa-
diazacykloikozan-7,18-dion (250, B-80 %, C-62.1%):

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -2.0$ (c 1.0, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3), δ : 7.5-7.3 (*m*, 5H); 7.19 (*sz.t.*, 1H); 7.16 (*sz.t.*, 1H); 5.97 (*s*, 1H); 4.29 (*m*, 2H); 4.12 (*d AB/2*, $J = 15.0$, 2H); 4.09 (*s*, 2H); 3.80 (*m*, 4H); 3.7-3.4 (*m*, 12H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3), δ : 169.2, 169.2; 136.9; 129.6; 128.4; 126.5; 104.1; 78.0;
77.3; 71.4; 71.4; 71.2; 70.7; 70.6; 70.2; 70.1; 38.7;
36.6.

HR MS m/z obliczono dla $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_8$ (M) $^+$ 438.2002 otrzymano 438.2003.

(3aS,18aS)-2,2-dimetyloperhydro[1,3]dioksolo[4,5-

o][1,7,13,4,10]trioksadiazacykloheptadekan-7,15-dion (251, C-41.5%):

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +34.3$ (c 1.0, CHCl_3);

t.t. 105-108°C;

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3), δ : 6.88 (*sz.t.*, 2H); 4.12 (*m*, 2H); 4.06 (*s*, 4H); 3.70 (*m*, 4H); 3.6-3.4 (*m*, 8H); 1.41 (*s*, 6H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3), δ : 168.9; 109.8; 77.1; 72.0; 71.0; 69.4; 38.4; 27.2.

HR MS m/z obliczono dla $C_{14}H_{23}N_2O_7$ ($M-CH_3$)⁺ 331.1505 otrzymano 331.1510.

(3aS,21aS)-2,2-dimetyloperhydro[1,3]dioksolo[4,5-r][1,7,10,16,4,13]tetraoksadiazacykloikozan-7,18-dion (252, C-32.8%):

$[\alpha]_D^{23} = -14.9$ (c 1.1, $CHCl_3$);

¹H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$), δ : 7.06 (*sz.t.*, 2H); 4.09 (*d AB/2*, $J = 15.1$, 4H); 4.08 (*m*, 2H); 3.8-3.6 (*m*, 4H); 3.63 (*s*, 4H); 3.6-3.4 (*m*, 8H); 1.41 (*s*, 6H).

¹³C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$), δ 169.2; 109.8; 77.2; 71.4; 71.3; 70.6; 70.1; 38.6; 26.8.

HR MS m/z obliczono dla $C_{17}H_{31}N_2O_8$ ($M+H$)⁺ 391.2080 otrzymano 391.2079.

5.4.4 Produkty reakcji makrocyclizacji prowadzonych z użyciem optycznie czynnych estrów 195-196

(22aS,25aS)-24-fenyl-5,6,7,8,10,11,13,14,15,16,22,22a,25,26-tetrahydrodibenzo-[i,q][1,3]dioksolo[4,5-m][1,4,11,16,7,20]tetraoksadiazacyklodocosine-5,16-dion (253, 39 %):

$[\alpha]_D^{23} = +3.2$ (c 1.0, $CHCl_3$);

¹H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$), δ : 8.28 (*m*, 2H); 8.19 (*m*, 2H); 7.5-7.4 (*m*, 4H); 7.37 (*m*, 3H); 7.2-6.9 (*m*, 4H); 6.16 (*s*, 1H); 4.73 (*m*, 2H); 4.40 (*m*, 4H,); 3.7-3.3 (*m*, 12H).

¹³C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$), δ : 165.0; 164.9; 156.3; 156.2; 136.7; 132.7; 132.3; 132.2; 129.7; 128.4; 126.3; 122.7; 122.4; 122.3; 122.2; 113.2; 113.0; 104.3; 76.9; 76.7; 70.1; 69.9; 69.4; 69.2; 69.1; 69.0; 39.7; 39.3.

HR MS obliczono dla $C_{31}H_{34}N_2O_8$ (M)⁺ 562.2315, otrzymano 562.2310.

(3S,16S)-3,16-dimetylo-2,8,11,17-tetraoksa-5,14-diazabicyklo[16.3.1]dokoza-1(21),18(22),19-trien-4,15-dion (256, 19 %):

¹H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$), δ : 7.15 (*m*, 1H); 6.7-6.5 (*m*, 2H, szer.); 6.6-6.4 (*m*, 3H); 4.58 (*q*, $J_I = 6.8$, 2H); 3.9-3.0 (*m*, 12H); 1.60 (*d*, $J_I = 6.8$, 6H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3), δ : 172.2; 158.5; 130.1; 107.9; 101.9; 75.1; 70.7; 69.7;
38.9; 19.2.

HR MS obliczono dla $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6$ (M) $^+$ 366.1791, otrzymano 366.1792.

5.4.5 Produkty reakcji makrocyclizacji prowadzonych z użyciem optycznie czynnej aminy 173

(3aS,12aS)-2-fenyloperhydro[1,3]dioksolo[4,5f][1,4,9]-oksadiazacykloundekano-6,10-dion (258, 31.9 %):

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +65.0$ (c 1.0, DMSO);

t.t. 283-285°C;

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6), δ : 7.95 (t, $J = 6.2$, 1H); 7.87 (t, $J = 6.0$, 1H); 7.5-7.3 (m, 5H); 5.86 (s, 1H); 4.0-3.9 (m, 6H); 3.6-3.2 (m, 4H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO-d_6), δ : 169.3; 169.2; 136.9; 129.4; 128.2; 126.7; 101.9; 79.1; 77.6; 73.3; 73.2; 40.6; 40.2.

HR MS obliczono dla $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_5$ (M-H) $^+$ 305.1137, znaleziono 305.1136.

(3aS,17aS)-2-fenylo-3a,4,5,6,7,7,14,15,16,17,17a-dekahydro-benzo[b][1,3]-dioksolo[4,5-i][1,4,7,12]dioksadiazacyklotetradekano-6,15-dion (259, 19.8 %):

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +18.9$ (c 1.0, DMSO);

t.t.=294-296°C;

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6), δ : 8.15 (sz.t, $J = 5.9$, 1H); 8.06 (sz.t, $J = 5.8$, 1H); 7.6-7.3 (m, 5H); 7.2-7.0 (m, 4H); 5.95 (s, 1H); 4.6-4.3 (m, 4H); 4.3-4.0 (m, 2H); 3.7-3.2 (m, 4H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, DMSO-d_6), δ : 168.2; 168.1; 148.6; 136.9; 129.5; 128.3; 126.8; 123.6; 123.4; 118.5; 118.1; 102.1; 79.2; 78.3; 70.7; 70.4; 41.3; 40.1.

HR MS obliczono dla $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6$ (M) $^+$ 398.1472, otrzymano 398.1472.

Metylu 6-(((4S,5S)-5-((6-(metyloksykarbonylo)-2-pirydylo]karboksamido)metylo)-2-fenyl-1,3-dioksolan-4-yl)metylo}karbamoilo)-2-pirydynokarboksylan (260, 4 %):

$[\alpha]_D^{23} = -24.8$ (c 1.0, CHCl₃);

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃), δ: 8.62 (*t*, *J* = 5.4, 2H); 8.42-8.34 (*m*, 2H); 8.22 (*m*, 2H); 8.00 (*m*, *J* = 7.8, 2H); 7.6-7.3 (*m*, 5H); 6.03 (*s*, 1H); 4.4-4.2 (*m*, 2H); 4.00 (*s*, 3H); 3.98 (*s*, 3H); 4.0-3.8 (*m*, 4H).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃), δ: 164.9; 164.0; 149.8; 149.8; 146.6; 146.6; 138.5; 129.6; 128.4; 127.3; 126.8; 125.5; 103.8; 78.9; 52.9; 40.8; 40.7.

HRMS obliczono dla C₂₇H₂₆N₄O₈ (M)⁺ 534.1751, znaleziono 534.1746.

Metylu 6-(((4S,5S)-5-(aminoetylo)-2-fenyl-1,3-dioksolan-4-yl)metylo}karbamoilo)-2-pirydynokarboksylan (dwa diastereoizomery) (261, 54 %):

$[\alpha]_D^{23} = -9.8$ (c 1.0, DMSO);

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃), δ: 8.90 (*sz.t*, 1H); 8.4-8.3 (*m*, 1H); 8.20 (*m*, 1H); 8.00 (*m*, 1H); 7.6-7.2 (*m*, 5H); 6.00 (*s*, 0.5H); 5.93 (*s*, 0.5H); 4.3-3.5 (*m*, 4H); 3.99 (*s*, 1.5H); 3.98 (*s*, 1.5H); 3.2-2.9 (*m*, 2H); 2.28 (*sz.s*, 2H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃), δ: 164.8; 164.1; 163.9; 149.9; 149.8; 146.6; 146.5; 138.5; 138.5; 137.2; 137.2; 129.5; 129.4; 128.4; 128.3; 127.3; 127.3; 126.7; 126.6; 126.6; 126.4; 125.4; 125.4; 125.0; 103.5; 103.4; 81.7; 80.4; 79.3; 78.2; 52.8; 43.5; 43.4; 41.1; 41.0.

HR LSIMS obliczono dla C₁₉H₂₂N₃O₅ (M+H)⁺ 372.1559, otrzymano 372.1558.

(3aS,9aS,12aS,18aS)-2-fenyl-11,11-dimetyloperhydrodi[1,3]dioksolo[4,5-f:4,5-n][1,12,4,9]dioksadiazacykloheksadecyn-7,15-dion (262, B-10 %, C-49.3 %):

$[\alpha]_D^{23} = +42.4$ (c 1.05, DMSO);

t.t.=239-240°C;

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆), δ: 7.93-7.83 (*dwa t*, *J*₁ = 6.2 Hz, 2H); 7.5-7.3 (*m*, 5H); 5.93 (*s*, 1H); 4.14 (*m*, 1H); 4.1-3.8 (*m*, 8H); 3.60

(*m*, 4H); 3.48 (*m*, 1H); 3.36 (*m*, 1H); 3.20 (*m*, 1H);
1.31 (*s*, 6H).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 169.3; 169.2; 138.0; 129.3; 128.3; 126.6; 108.7;
102.4; 78.6; 78.5; 76.2; 71.3; 71.2; 69.8; 69.7; 40.9;
39.1; 26.9.

HR MS obliczono dla C₂₂H₃₀N₂O₈ (M)⁺ 450.2002, otrzymano 450.2000.

5.5 Ogólna procedura otrzymywania diazakoronandów przez redukcję odpowiednich bisamidów

Do roztworu zawierającego 1 mmol bisamidu w 20 mL bezwodnego THF dodano 10 mmoli LiAlH₄. Mieszaninę reakcyjną ogrzewano w temperaturze wrzenia przez 8 godzin. Następnie dodano 4 mL octanu etylu i 2 mL wody. Osad soli nieorganicznych odsączono a z przesączu oddestylowano pod zmniejszonym ciśnieniem rozpuszczalniki organiczne. Pozostałość rozpuszczono w chlorku metylenu i osuszono Na₂SO₄. Po odsaczeniu środka suszącego i oddestylowaniu CH₂Cl₂ pozostałość poddano chromatografii stosując jako eluent MeOH oraz MeOH:NH₃aq=400:1.

(2R,3R)-2,3-di[(benzyloksy)metyl]-1,4,10,13-tetraoksa-7,16-diazacyklooktadekan
(263, 35 %):

[α]_D²³ = +15.4 (c 1.0, CHCl₃) {lit. ¹²⁶ [α]_D²³ = +17.0 (c 1.3, CHCl₃)};

¹H-NMR (500 MHz, CD₃CN-*d*₃), δ: 7.4-7.2 (*m*, 10H); 4.54 (*d* AB/2, *J*₁ = 12.1 Hz, 2H);
4.50 (*d* AB/2, *J*₁ = 12.1 Hz, 2H); 3.8-3.4 (*m*, 18H); 2.8-
2.6 (*m*, 8H); 2.22 (*sz.s.*, 2H).

¹³C-NMR (125 MHz, CD₃CN-*d*₃), δ: 139.8; 129.4; 128.8; 128.6; 78.7; 73.9; 71.4; 71.3;
70.2; 50.5; 50.0.

HR LSIMS obliczono dla C₂₈H₄₃N₂O₆ (M+H)⁺ 547.3330, otrzymano 547.3318.

(3aS,21aS)-2-fenyloperhydro[1,3]-dioksolo[4,5-r][1,7,10,16,4,13]tetraoksa-
diazacykloikozyn (264, 40 %):

[α]_D²³ = -2.0 (c 1.0, CHCl₃);

¹H-NMR (500 MHz, CD₃CN-*d*₃), δ: 7.6-7.3 (*m*, 5H); 5.90 (*s*, 1H); 4.14 (*m*, 2H); 3.7-
3.4 (*m*, 16H); 2.8-2.6 (*m*, 8H).

**^{13}C -NMR (125 MHz, $\text{CD}_3\text{CN-d}_3$), δ : 130.4; 129.4; 127.8; 118.4; 104.6; 79.5; 78.7;
72.0; 71.9; 71.7; 71.7; 71.6; 71.3; 71.3; 50.1; 50.1;
50.0.**

HR LSIMS obliczone dla $\text{C}_{21}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_6$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 415.2543, otrzymano 415.2538.

6. Literatura cytowana

1. Kyba, E.B.; Koga, K.; Sousa, L.R.; Siegel, M.G.; Cram, D.J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 2692
2. Pedersen, C.J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 2495
3. Stoddart, J.F., *Chem Soc. Rev.*, **1979**, *8*, 85
4. Jolley, S.T.; Bradshaw, J.S.; Izatt, R.M., *J. Heterocyclic Chem.*, **1982**, *17*, 3
5. Stoddart, J.F., w *Topics in Stereochemistry*, Eliel, E.L. and Wilen, S.H. (eds.), Wiley-Interscience, New York, **1988**, *17*, 207
6. Izatt, R.M.; Zhu, C.Y.; Huszthy, P.; Bradshaw, J.S., w "Crown ethers:toward future applications", Cooper, S.R., Ed., VCR Press, New York, **1993**, 207
7. Penades, S.; Coteron, J.H., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1992**, 683
8. Coteron, J.H.; Vicent, C.; Bosso, C.; Penades, S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 10066
9. Fernandez, J.M.G.; Blanco, J.L.J.; Mellet, C.O.; Fuentes, J., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1995**, 57
10. Mani, N.S.; Kanakamma, P.P., *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 3629
11. Kanakamma, P.P.; Mani, N.S.; Nair, V., *Synth. Commun.*, **1995**, *25*, 3777
12. Lee, D.S.; Yang, P.W.; Morita, T.; Nozoe, T., *Heterocycles*, **1995**, *41*, 249
13. Hopkins, R.B.; Albert, J.S.; van Engen, D.; Hamilton, A.D., *Biorg. Med. Chem.*, **1996**, *4*, 1121
14. Burke, S.D.; O'Donnell, C.J.; Parter, W.J.; Song, Y., *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 12649
15. Burke, S.D.; Heap, C.R.; Parter, W.J.; Song, Y., *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 343
16. Burke, S.D.; O'Donnell, C.J.; Hans, J.J.; Moon, C.W.; Ng, R.A.; Adkins, T.W.; Packard, G.K., *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 2593
17. Reichwein, A.M.; Verboom, W.; Reinhoudt, D.N., *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1993**, *112*, 358
18. Verboom, W.; Rudkevich, D.M.; Reinhoudt, D.N., *Pure Appl. Chem.*, **1994**, *66*, 679
19. Bradshaw, J.S.; McDaniel, C.W.; Krakowiak, K.E.; Izatt, R.M., *J. Heterocyclic Chem.*, **1990**, *27*, 1477
20. Bradshaw, J.S.; Huszthy, P.; McDaniel, C.W.; Zhu, C.Y.; Dalley, N.K.; Izatt, R.M.; Lifson, S., *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 3129

21. Huszthy, P.; Bradshaw, J.S.; Zhu, C.Y.; Izatt, R.M.; Lifson, S., *J. Org. Chem.*, **1991**, 56,3330
22. Huszthy, P.; Oue, M.; Bradshaw, J.S.; Zhu, C.Y.; Wang, T.-M.; Dalley, N.K.; Curtis, J.C.; Izatt, R.M., *J. Org. Chem.*, **1992**, 57,5383
23. Zhu, C.Y.; Bradshaw, J.S.; Oscarson, J.L.; Izatt, R.M., *J. Incl. Phenom.*, **1992**, 12, 275
24. Zhu, C.Y.; Izatt, R.M.; Bradshaw, J.S.; Dalley, N.K., *J. Incl. Phenom.*, **1992**, 13, 17
25. Bradshaw, J.S.; Huszthy, P.; McDaniel, C.W.; Oue, M.; Zhu, C.Y.; Izatt, R.M.; Lifson, S., *J. Coord. Chem. Section B.*, **1992**, 27,105
26. Izatt, R.M.; Zhu, C.Y.; Dalley, N.K.; Curtis, J.C.; Kou, X.; Bradshaw, J.S., *J. Phys. Org. Chem.* **1992**, 656
27. Bradshaw, J.S.; Huszthy, P.; Wang, T.-M.; Zhu, C.Y.; Nazarenko, A.Y., *Supram. Chem.*, **1993**, 1, 267
28. Wang, T.-M.; Bradshaw, J.S.; Curtis, J.C.; Huszthy, P.; Izatt, R.M., *J. Incl. Phenom.*, **1993**, 13, 113
29. Izatt, R.M.; Wang, T.-M.; Hathaway, J.K.; Zhang, X.X.; Curtis, J.C.; Bradshaw, J.S.; Zhu, C.Y., *J. Incl. Phenom.*, **1994**, 17, 157
30. Izatt, R.M.; Zhang, X.X.; Huszthy, P.; Zhu, C.Y.; Hathaway, J.K.; Wang, T.-M.; Bradshaw, J.S., *J. Incl. Phenom.*, **1994**, 18, 353
31. Bradshaw, J.S.; Huszthy, P.; Izatt, R.M., *J. Heterocyclic Chem.*, **1994**, 31,1047
32. Bordunov, A.V.; Helliev, P.C.; Bradshaw, J.S.; Dalley, N.K.; Kou, X.; Zhang, X.X.; Izatt, R.M., *J. Org. Chem.*, **1995**,60,6097
33. Zhang, X.X.; Izatt, R.M.; Bradshaw, J.S.; Huszthy, P., *Anales de Quimica*, **1996**, 92, 64
34. Bradshaw, J.S.; Huszthy, P.; Reed, J.T.; Zhang, X.X.; Wang, T.-M.; Hathaway, J.K.; Young, J.; Izatt, R.M., *Pure Appl. Chem.*, **1995**, 67, 691
35. Wang, T.-M.; Bradshaw, J.S.; Huszthy, P.; Izatt, R.M., *Supram. Chem.*, **1996**, 6, 251
36. Zhang, X.X.; Izatt, R.M.; Zhu, C.Y.; Bradshaw, J.S., *Supram. Chem.*, **1996**, 6, 267
37. Wang, T.-M.; Bradshaw, J.S.; Izatt, R.M., *Gazz. Chim. Ital.*, **1996**, 126, 159
38. Habata, Y.; Bradshaw, J.S.; Young, J.J.; Castle, S.L.; Huszthy, P.; Pyo, T.; Lee, M.J.; Izatt, R.M., *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 8391
39. Gutmann, V.; Wychera, E., *Inorg. Nucl. Chem. Lett.*, **1966**, 2, 257

40. Pocsfalvi, G.; Liptak, M.; Huszthy, P.; Bradshaw, J.S.; Izatt, R.M.; Vekey, K., *Anal. Chem.*, **1996**, *68*, 792
41. Dearden, D.V.; Dejsupa, C.; Liang, Y.; Bradshaw, J.S.; Izatt, R.M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 353
42. Sawada, M.; Shizuma, M.; Takai, Y.; Yamada, H.; Kaneda, T.; Hanafusa, T., *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 4405
43. Sawada, M.; Takai, Y.; Yamada, H.; Kaneda, T.; Kamoda, K.; Mizooku, T.; Hirose, K.; Tobe, Y.; Naemura, K., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1994**, 2497
44. Naemura, K.; Miyabe, H.; Shingai, Y., *Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1991**, 957
45. Naemura, K.; Miyabe, H.; Shingai, Y.; Tobe, Y., *Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1993**, 1073
46. Alonso, J.M.; Martin, M.R.; de Mendoza, J.; Torres, T.; Elguero, J., *Heterocycles*, **1987**, *26*, 989
47. Li, Y.; Echegoyen, L.; Martinezdiaz, M.V.; de Mendoza, J.; Torres, T., *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 4193
48. Echegoyen, L.; Martinezdiaz, M.V.; de Mendoza, J.; Torres, T.; Vicentearana, M.J., *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 9545
49. Li, Y.; Echegoyen, L.; Martinezdiaz, M.V.; de Mendoza, J.; Torres, T., *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 6539
50. Martinezdiaz, M.V.; de Mendoza, J.; Torres, T., *Synthesis*, **1994**, 1091
51. Martinezdiaz, M.V.; de Mendoza, J.; Santos, F.; Torres, T., *Tetrahedron Assym.*, **1994**, *5*, 1291
52. Kopoliv, S.; Esch, T.E.H.; Smid, J., *Macromolecules*, **1973**, *6*, 133
53. Di Cesare, P.; Gross, B., *Synthesis*, **1979**, 458
54. Joly, J.P.; Gross, B., *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 4231
55. Joly, J.P.; Moll, N., *J. Chromatogr.*, **1990**, *521*, 134
56. Joly, J.P.; Moll, N., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1994**, *131*, 369
57. Żukowski, J.; Pawłowska, M.; Pietraszkiewicz, M., *Chromatographia*, **1991**, *32*, 82
58. Nazhaoui, M.; Gross, B.; Joly, J.P., *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 1287
59. Elperina, E.A.; Abylgaziev, R.I.; Struchkova, M.I.; Serebryakov, E.P., *Bull. Acad. Sc. USSR Chem.*, **1988**, *37*, 528
60. Elperina, E.A.; Abylgaziev, R.I.; Serebryakov, E.P., *Bull. Acad. Sc. USSR Chem.*, **1988**, *37*, 533

61. Serebryakov, E.P.; Abylgaziev, R.I.; Elperina, E.A.; Struchkova, M.I., *Bull. Acad. Sc. USSR Chem.*, **1986**, 35, 2598
62. Serebryakov, E.P.; Abylgaziev, R.I.; Elperina, E.A.; Struchkova, M.I., *Bull. Acad. Sc. USSR Chem.*, **1988**, 37, 101
63. Struchkova, M.I.; Elperina, E.A.; Abylgaziev, R.I.; Serebryakov, E.P., *Bull. Acad. Sc. USSR Chem.*, **1989**, 38, 2286
64. Vicent, C.; Martinlomas, M.; Penades, S., *Tetrahedron*, **1989**, 45, 3605
65. Vicent, C.; Jimenezbarbero, J.; Martinlomas, M.; Cano, F.H.; Focesfoces, C., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **1991**, 905
66. Pietraszkiewicz, M.; Spencer, N., *J. Coord. Chem.*, **1992**, 27, 115
67. Pietraszkiewicz, M.; Jurczak, J., *Tetrahedron*, **1984**, 40, 2967
68. Pietraszkiewicz, M., *J. Incl. Phenom.*, **1984**, 2, 195
69. Pietraszkiewicz, M.; Gąsiorowski, R.; Koźbiał, M., *J. Incl. Phenom.*, **1989**, 7, 309
70. Yasukata, T.; Sasaki, S.; Koga, K., *Chem. Pharm. Bull.*, **1991**, 39, 530
71. Brisdon, B.J.; England, R.; Reza, K.; Sainsbury, M., *Tetrahedron*, **1993**, 49, 1103
72. Yamamoto, K.; Isoue, K.; Sakata, Y.; Kameda, T., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1992**, 791
73. Nishi, T.; Ikeda, A.; Matsuda, T.; Shinkai, S., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1991**, 339
74. Yamamoto, K.; Ikeda, T.; Kitsuki, T.; Okamoto, Y.; Chikamatsu, H.; Nakazaki, M., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1990**, 271
75. Naemura, K.; Ueno, M., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1990**, 63, 2695
76. Brisdon, B.J.; England, R.; Mahon, M.F.; Reza, K.; Sainsbury, M., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **1995**, 1909
77. Sousa, L.R.; Sogah, G.D.Y.; Hoffman, D.H.; Cram, D.J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, 100, 4569
78. Sogah, G.D.Y.; Cram, D.J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, 101, 3035
79. Shinbo, T.; Yamaguchi, T.; Nishimura, K.; Sugiura, M., *J. Chromatogr.*, **1987**, 405, 145
80. Thompson, R.A.; Ge, Z.H.; Grinberg, N.; Ellison, D.; Tway, P., *Anal. Chem.*, **1995**, 67, 1580
81. Udvarhelyi, P.M.; Sunter, D.C.; Watkins, J.C., *J. Chromatogr.*, **1990**, 519, 69
82. Motellier, S.; Wainer, I.W., *J. Chromatogr.*, **1990**, 516, 365

83. Shinbo, T.; Yamaguchi, T.; Yanagishita, H.; Kitamoto, D.; Sakaki, K.; Sugiura, M., *J. Chromatogr.*, **1992**, *625*, 101
84. Gassmann, E.; Kuo, J.E.; Zare, R.N., *Science*, **1985**, *230*, 813
85. Kuhn, R.; Erni, F.; Bereuter, T.; Hausler, J., *Anal. Chem.*, **1992**, *64*, 2815
86. Kuhn, R.; Stoecklin, F.; Erni, F., *Chromatographia*, **1992**, *33*, 32
87. Kuhn, R.; Celine, F.; Bereuter, T.; Haas, P.; Erni, F., *J. Chromatogr.*, **1994**, *666*, 367
88. Lin, J.M.; Nakagama, T.; Hobo, T., *Chromatographia*, **1996**, *42*, 559
89. Kuhn, R.; Riester, D.; Fleckenstein, B.; Wiesmuller, K.-H., *J. Chromatogr. A.*, **1995**, *716*, 371
90. Schmid, M.G.; Gubitz, G.; *J. Chromatogr. A.*, **1995**, *709*, 81
91. Hohne, E.; Krauss, G.J.; Gubitz, G., *J. High. Res. Chromatogr.*, **1992**, *15*, 698
92. Castelnovo, P.; Albanesi, C., *J. Chromatogr. A.*, **1995**, *715*, 143
93. Yamamoto, K.; Ueno, K.; Naemura, K., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1991**, 2607
94. Aoki, S.; Sasaki, S.; Koga, K., *Heterocycles*, **1992**, *33*, 493
95. Vanmaarschalkerwaart, D.A.H.; Willard, N.P.; Pandit, U.K., *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 8825
96. Vicent, C.; Martinlomas, M.; Penades, S., *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 3605
97. Aoki, S.; Sasaki, S.; Koga, K., *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 7229
98. Dehmlow, E.V.; Sauerbier, C., *Liebigs Ann. Chem.*, **1989**, 181
99. Sawamura, M.; Nagata, H.; Sakamoto, H.; Ito, Y., *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 2586
100. Salański, P.; Ostaszewski, R.; Jurczak, J., *High Press. Res.*, **1994**, *13*, 35
101. Ostaszewski, R.; Jacobsson, U.; Jurczak, J., *Bull. Pol. Acad. Sc. Chem.*, **1989**, *37*, 347
102. Mietchen, R.; Gabriel, T., *Chem. Ber.*, **1993**, *126*, 1309
103. Mietchen, R.; Fehring, V., *Liebigs Ann./Recueil* **1997**, 553
104. Vicent, C.; Bosso, C.; Cano, F.H.; de Paz, J.L.G.; Focesfoces, C.; Jimenezbarbero, J.; Martinlomas, M.; Penades, S., *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 3614
105. Skaric, V.; Caplar, V.; Skaric, D.; Zinic, M., *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 1821
106. Skaric, V.; Caplar, V.; Skaric, D.; Zinic, M., *Helv. Chim. Acta*, **1992**, *75*, 493
107. De Vries, E.F.J.; Steenwinkel, P.; Brussee, J.; Kruse, C.G.; van der Gen, A., *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 4315

108. Richman, J.E.; Atkins, T.J., *Org. Synth.*, **1978**, 58, 86
109. Bradshaw, J.S.; Krakowiak, K.E.; Izatt, R.M., *J. Heterocyclic Chem.*, **1989**, 26, 1431
110. Aston, K.W.; Henke, S.L.; Modak, A.S.; Riley, D.P.; Sample, K.R.; Weiss, R.H.; Neumann, W.L., *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 3687
111. Neumann, W.L.; Franklin, G.W.; Sample, K.R.; Aston, K.W.; Weiss, R.H.; Riley, D.P., *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 779
112. Neumann, W.L.; Franklin, G.W.; Sample, K.R.; Aston, K.W.; Weiss, R.H.; Riley, D.P.; Rath, N., *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 3143
113. Seki, Y.; Miyake, H.; Kojima, Y., *Chem. Lett.*, **1996**, 153
114. Lindauer, D.; Atzrodt, J.; Beckert, R.; Gorls, H., *Liebigs Ann.*, **1995**, 199
115. Dietrich, B.; Lehn, J.-M.; Sauvage, J.-P. *Tetrahedron Lett.* **1969**, 10, 2885
116. Kulstad, S.; Malmsten, L.A. *Acta Chim. Scand.* **1970**, B33, 469
117. Hodgkinson, L.C.; Johnson, M.R.; Leigh, S.J.; Spencer, N.; Sutherland, I.O.; Newton, R.F., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1979**, 2193
118. Holfinger, M.S.; Conner, A.H.; Holm, D.R.; Hill, C.G.Jr; *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 1595
119. Iten, P.X.; Hofmann, A.A.; Eugster, H.C., *Helv. Chim. Acta*, **1978**, 61, 430
120. Penanen, S.; Nyman, G., *Acta Chim. Scand.*, **1972**, 26, 1018
121. Haley, C.A.C.; Maitland, P., *J. Chem. Soc.* **1951**, 3155
122. Curtis, W.D.; Laidler, D.A.; Stoddart, J.F.; Jones, G.H., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1977**, 1756
123. Jurczak, J.; Stankiewicz, T.; Szański, P.; Kasprzyk, S.; Lipkowski, P. *Tetrahedron* **1993**, 49, 1478
124. Vogtle, F.; Weber, E.; Wehner, W.; Natscher, R.; Grutze, J., *Chem. Ztg.*, **1974**, 98, 562
125. Weber, E.; Vogtle, F., *Chem. Ber.*, **1976**, 109, 1803
126. Ando, N.; Yamamoto, Y.; Oda, J.; Inouye, Y., *Synthesis* **1978**, 688
127. Bako, P.; Fenichel, L.; Toke, L., *Liebigs Ann.*, **1990**, 1161
128. Bison, A.P.; Hunter, C.A., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1996**, 15, 1723
129. Perrin, D.D.; Armarego, W.L.F.; Perrin, D.R., *Purification of Laboratory Chemicals*, Ed. Pergamon Press, **1980**
130. Sheldrick, G.M.; SHELIX-86, *Acta Crystallogr.*, **1990**, A46, 467

131. Sheldrick, G.M.; SHELXL93, 1990, Program for the Refinement of Crystal Structures, Univ. of Gottingen, Germany.
132. Sheldrick, G.M., 1990, SHELXTL/PC Users manual. Siemens Analytical X-ray Instruments Inc., Madison, Wisconsin, USA.
133. Archer, A. W. ; Claret, P. A. ; Hayman, D. F. *J. Chem. Soc. (B)* 1971, 1231
134. Ettel, V.; Weichet, J.; Spacil, J. *Collect. Czech. Chem. Commun.* 1950, 15, 204
135. Ettel, V.; Weichet, J.; Spacil, J. *Collect. Czech. Chem. Commun.* 1950, 15, 1050
136. Curtis, W.D.; King, R.M.; Stoddart, J.F.; Jones, G.H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1976, 284
137. Wamhoff, H., Hendrikx, G.; Ertas, M., *Liebigs Ann.*, 1982, 489
138. Kurz, J.L.; Hutton, R.; Westheimer, F.H., *J. Am. Chem. Soc.*, 1961, 83, 584



B Orig. 214/97

O-B.214/97



8000000096320