



Kazimierz Chmurski

SYNTEZA I BADANIE WŁAŚCIWOŚCI NOWYCH  
CYKLODEKSTRYN MODYFIKOWANYCH CHEMICZNIE

Praca przedstawiona Radzie Naukowej  
Instytutu Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk  
w celu uzyskania stopnia doktora nauk chemicznych

Promotor: Prof. dr hab. Janusz Jurczak

A-21-6  
K-c-132  
K-c-130

Warszawa, 1994

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

**O-B.199/95**



70000000017366





B Org. 199/95

Panu Profesorowi Januszowi Jurczakowi serdecznie  
dziękuję za opiekę oraz wszechstronną pomoc w trakcie  
wykonywania niniejszej pracy.



*pracę tę dedykuję mojej żonie Joannie*

Część wyników niniejszej pracy była prezentowana w formie komunikatów na międzynarodowych konferencjach;

K.Chmurski, T.Stankiewicz, J.Jurczak

*Synthesis of Chemically Modified  $\beta$ -Cyclodextrins.*

XVI International Carbohydrate Symposium, Paris 1992, abstrakt nr A-067.

K.Chmurski, A.W.Coleman, J.Jurczak

*Synthesis of Chemically Modified  $\alpha$ -,  $\beta$ -, and  $\gamma$ -Cyclodextrins*

VII<sup>th</sup> European Carbohydrate Symposium, Cracow, Poland, 1993

abstrakt nr A-158.

a część była opublikowana;

K. Chmurski, J. Jurczak, A. Kasselouri, A.W.Coleman , *Supr. Chem.*, **3**, 171-173 (1994).



## SPIS TREŚCI

<b>1. ZAŁOŻENIA I CEL PRACY</b> .....	<b>1</b>
<b>2. SYNTEZA, WŁAŚCIWOŚCI I ZASTOSOWANIA AMFIFILOWYCH CYKLODEKSTRYN</b> .....	<b>3</b>
2.1. CYKLODEKSTRYNY .....	3
2.2. ZWIĄZKI AMFIFILOWE .....	7
2.3. SYNTEZA AMFIFILOWYCH CYKLODEKSTRYN .....	13
2.3.1. Amfifilowe cyklodekstryny z grupami hydrofobowymi w pozycjach C6 .....	13
2.3.1.1. Per(6-bromo-6-deoksy) cyklodekstryny .....	13
2.3.1.2. Per(6-tioalkilo-6-deoksy) cyklodekstryny .....	14
2.3.1.3. Per(6-sulfoksyalkilo-6-deoksy) cyklodekstryny .....	16
2.3.1.4. Per(6-aminoalkilo-6-deoksy) cyklodekstryny .....	16
2.3.1.5. Per(6-azydo-6-deoksy) cyklodekstryny .....	17
2.3.1.6. Heptakis(6-aminoacylo-6-deoksy) $\beta$ -cyklodekstryny .....	19
2.3.2. Amfifilowe cyklodekstryny z grupami hydrofobowymi w pozycjach C2 i C3 .....	20
2.3.2.1. Per(2,3-di-O-acylo) cyklodekstryny .....	20
2.3.2.2. Chlorowodorki heptakis(6-deoksy-6-amino-2,3-di-O-alkilo) $\beta$ -cyklodekstryny .....	21
2.3.2.3. Heptakis(2,6-di-O-metylo-3-O-alkilo) $\beta$ -cyklodekstryna .....	22
2.3.3. Monopodstawione amfifilowe cyklodekstryny .....	24
2.4. ZACHOWANIE SIĘ AMFIFILOWYCH CYKLODEKSTRYN W ROZTWORACH .....	25
2.5. FIZYCZNE WŁAŚCIWOŚCI AMFIFILOWYCH CYKLODEKSTRYN NA GRANICY FAZ .....	27
2.5.1. Warstwy Langmuira .....	27
2.5.2. Warstwy Langmuira i Blodgett .....	31
2.6. TWORZENIE INNYCH UKŁADÓW SUPRAMOLEKULARNYCH Z UDZIAŁEM AMFIFILOWYCH CYKLODEKSTRYN .....	35
2.7. ZASTOSOWANIA AMFIFILOWYCH CYKLODEKSTRYN .....	37
<b>3. BADANIA WŁASNE</b> .....	<b>39</b>
3.1. WPROWADZENIE .....	39
3.2. HEPTAKIS(6-HALOGENO-6-DEOKSY) $\beta$ -CYKLODEKSTRYNY .....	40
3.2.1. Heptakis(6-jodo-6-deoksy) $\beta$ -cyklodekstryna ( <b>60</b> ) .....	41
3.2.2. Heptakis(6-bromo-6-deoksy) $\beta$ -cyklodekstryna ( <b>2</b> ) .....	44



3.2.3. Heptakis[6-tio(4'-nitrofenylo)-6-deoksy-2,3-di-O-acetylo] β-cyklodekstryna (71) i jej nie w pełni podstawione pochodne 72 i 73, jako wzorce do określania składu produktów halogenacji β-cyklodekstryny .....	46
3.2.4. Optymalizacja syntezy per(6-bromo-6-deoksy) cyklodekstryn α-(1), β-(2) i γ-(3) .....	49
3.3. AMFIFILOWE CYKLODEKSTRYNY ZAWIERAJĄCE FUNKCJĘ TIOAROMATYCZNĄ W POZYCJACH C6 .....	52
3.3.1. Amfifilowe β-cyklodekstryny otrzymane z heptakis(6-halogeno- 6-deoksy-2,3-di-O-acetylo) pochodnych 63 i 68 .....	53
3.3.2. Izomeryczne heptakis[6-tio(nitrofenylo)-6-deoksy] β-cyklodekstryny.....	54
3.3.3. Badanie zachowania związków 79, 80 i 81 na granicy faz woda-powietrze .....	55
3.3.4. Inne amfifilowe cyklodekstryny otrzymane bezpośrednio z udziałem per(6-bromo-6-deoksy) α-(1), β-(2) i γ-(3) cyklodekstryn.....	57
3.4. CYKLODEKSTRYNY POSIADAJĄCE FUNKCJĘ TIOHETEROAROMATYCZNE W POZYCJACH C6 .....	64
3.4.1. Synteza układów posiadających ugrupowania tioheteroaromatyczne w pozycjach C6.....	64
3.4.2. Di-O-acetylowe pochodne per[6-tio(4'-pirydylo)-6-deoksy] α-, β- i γ-cyklodekstryn .....	66
3.4.3. Tworzenie kompleksów pochodnych per[6-tio(4'-pirydylo)-6-deoksy- 2,3-di-O-acetylo] α-, β- i γ-cyklodekstryn z Cu <sup>2+</sup> .....	67
<b>4. PODSUMOWANIE I WNIOSKI .....</b>	<b>71</b>
<b>5. CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA .....</b>	<b>73</b>
<b>6. LITERATURA CYTOWANA.....</b>	<b>100</b>



## 1. ZAŁOŻENIA I CEL PRACY

Zespół VIII Instytutu Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk zajmuje się od wielu już lat badaniami w obszarze chemii supramolekularnej z udziałem związków makrocyklicznych typu diazaboronandów i kryptandów. W ostatnim okresie zainteresowaliśmy się nowym, fascynującym kierunkiem w tej dziedzinie, wiążącym się z chemicznie modyfikowanymi cyklodekstrynami, w szczególności z ich amfifilowymi pochodnymi. Związki te charakteryzują się zdolnościami do tworzenia wysoce uporządkowanych struktur, np. warstw monomolekularnych, miceli, lipozomów, itp., o bardzo interesujących możliwościach zastosowań.

Zapoczątkowane w połowie lat osiemdziesiątych badania nad amfifilowymi cyklodekstrynami zaowocowały otrzymaniem i przebadaniem kilkudziesięciu zaledwie pochodnych o pożądanym właściwościach. Część z nich była obiektem wnikliwych badań fizycznych i chemicznych, wyniki których jednoznacznie potwierdziły przewidywania co do ich użyteczności dla potrzeb chemii supramolekularnej.

Powyższe fakty skierowały naszą uwagę na dwa aspekty tego zagadnienia. Pierwszym z nich był problem szerszego wykorzystania arsenału nowoczesnych metod syntezy organicznej do otrzymywania nowych amfifilowych cyklodekstryn. Drugi natomiast, wiążący się z pierwszym, dotyczył zaprojektowania i realizacji syntezy pochodnych o założonych właściwościach chemicznych i fizycznych.

Przystępując do wykonania pierwszego z założeń przyjęliśmy strategię wprowadzania grup lipofilowych w pozycje C6 cyklodekstryn. W tym celu postanowiliśmy wykorzystać *per*(6-halogeno-6-deoksy) cyklodekstryny (patrz Rozdział 2.3.1.1.) jako łatwo dostępne materiały wyjściowe do syntezy takich układów.



Zdecydowaliśmy się na wprowadzenie, jako fragmentów lipofilowych, różnorodnych ugrupowań arylowych, połączonych z grupami metylenowymi C6 poprzez atom siarki. Z literatury wiedzieliśmy, że *per*(6-tio-alkilo-6-deoksy) pochodne cyklodekstryn były uprzednio otrzymane (patrz Rozdział 2.3.1.2.) i część z nich wykazywała właściwości amfifilowe.

Kolejny etap, założony w naszym planie badawczym, polegał na wykorzystaniu opracowanej metodologii do syntezy bardziej złożonych układów, a mianowicie takich, w których pierścień fenyłowy zastąpiony byłby pierścieniem pirydynowym. Oczekiwaliśmy, że związki otrzymane w ten sposób będą tworzyć kompleksy koordynacyjne z metalami przejściowymi.

Zakładając powodzenie syntezy nowej klasy chemicznie modyfikowanych cyklodekstryn - *per*(6-tio-arylo-6-deoksy) pochodnych - stanęliśmy przed problemem wykazania, że związki te mają właściwości amfifilowe, a więc są zdolne do tworzenia stabilnych monowarstw na granicy faz woda-powietrze. W tym celu przewidywaliśmy badania techniką Langmuira kilku wybranych spośród otrzymanych przeze mnie związków. Postanowiliśmy także sprawdzić poprawność naszych przypuszczeń co do zdolności koordynacyjnych *per*(6-tio-pirydylo-6-deoksy) pochodnych cyklodekstryn, za pomocą różnorodnych technik analitycznych.

Rozwiązanie przedstawionych wyżej zagadnień pozwalało mieć nadzieję nie tylko na zrealizowanie konkretnych zamierzeń syntetycznych, ale także na wzbogacenie wiedzy o budowie i właściwościach amfifilowych cyklodekstryn. Dawałoby ono także interesujące przesłanki co do kierunku dalszych badań w tej ważnej dziedzinie.



## 2. SYNTEZA, WŁAŚCIWOŚCI I ZASTOSOWANIA AMFIFILOWYCH CYKLODEKSTRYN

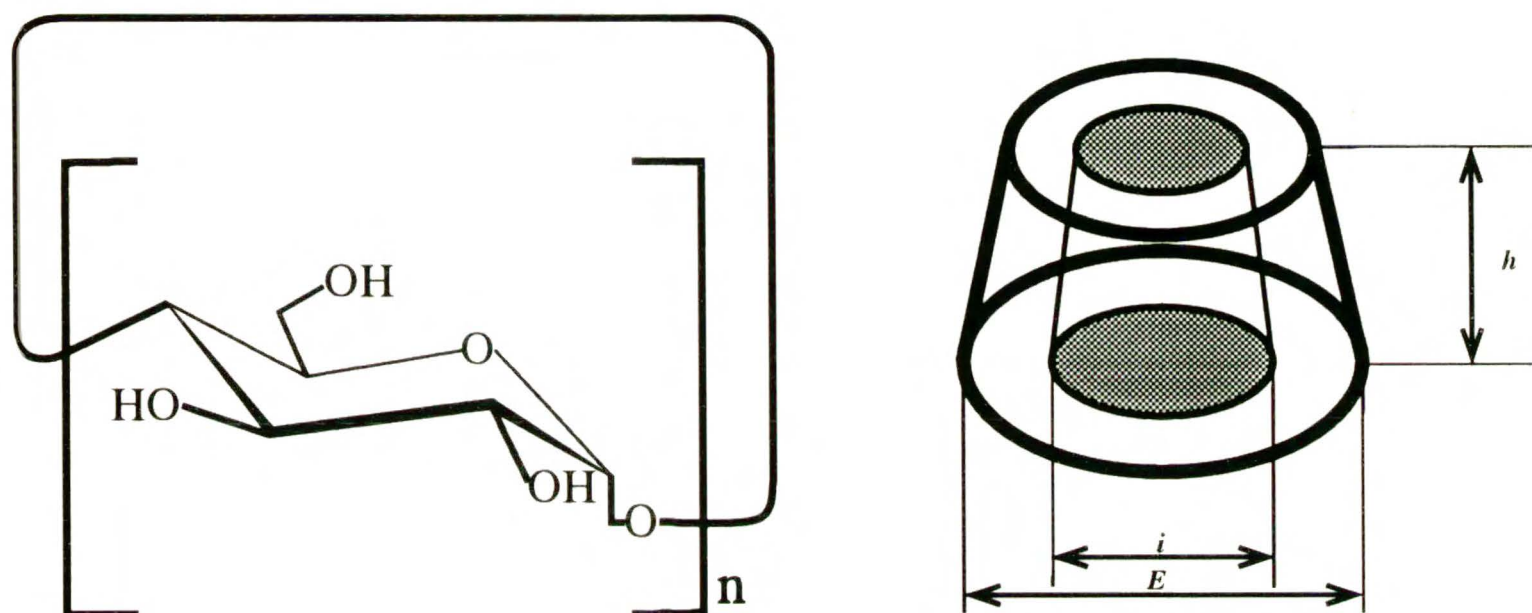
Układy amfifilowe (gr. *amphi* - dwojaki, *philos* - odczuwający) to takie, które oddziałują w dwojaki sposób z wodą. Dwojakość ta wynika z obecności w strukturze związku amfifilowego dwóch rodzajów grup - hydrofilowych i hydrofobowych. Przekształcanie cyklodekstryn w ich amfifilowe pochodne polega na wprowadzeniu ugrupowań hydrofobowych do cząsteczki cyklodekstryny, posiadającej dostateczną liczbę funkcji hydrofilowych (grup hydroksylowych), tak aby przekształcona w ten sposób cząsteczka cyklodekstryny spełniała ogólną definicję związku amfifilowego.

Pochodne te zachowują zdolności inkluzyjne wywodzące się z oryginalnych cyklodekstryn. Wykazują one, na jednej ze stron hydrofobowość, wynikającą z wprowadzenia na nią grup lipofilowych, na drugiej stronie pozostając naturalnie hydrofilowymi. Amfifilowość w zestawieniu ze zdolnościami inkluzyjnymi sprawia, że substancje te tworzą różnorodne złożone struktury supramolekularne, po powstaniu których pożądane procesy inkluzyjne i towarzyszące im zjawiska są nadal możliwe.

### 2.1. CYKLODEKSTRYNY

Cyklodekstryny<sup>1</sup> są cyklicznymi oligosacharydami zbudowanymi z sześciu lub więcej jednostek D-glukozowych, połączonych wiązaniem  $\alpha$ -1,4. Produkowane są najczęściej przez enzymatyczną fermentację skrobi za pomocą enzymów wytwarzanych przez mikroorganizmy *Bacillus macerans*. Najpopularniejszą z nich jest  $\beta$ -cyklodekstryna [heptakis(cyklomalto) heptaoza], składająca się z siedmiu jednostek glukozowych. Handlowo dostępne są również  $\alpha$ -cyklodekstryna [heksakis(cyklomalto) heksaoza], zawierająca sześć oraz

$\gamma$ -cyklodekstryna [oktakis(cyklomalto) oktaoza], zawierająca osiem jednostek. Na Rysunku 1 przedstawiona jest ich struktura chemiczna i wymiary cząsteczkowe. Ponieważ cząsteczki cyklodekstryn mają kształt ściętego stożka (torusa), dla ich charakterystyki podaje się dwie dane, dla wymiaru wewnętrznego i zewnętrznego.



<b>CYCLODEKSTRYNA</b>	$\alpha$	$\beta$	$\gamma$
LICZBA JEDNOSTEK (n)	6	7	8
WYMIAR WEWNĘTRZNY (i) [Å]	4.7-5.2	6.0-6.5	7.5-8.5
WYMIAR ZEWNĘTRZNY (E) [Å]	13.7-14.6	15.3-15.4	16.9-17.5
WYSOKOŚĆ (h) [Å]	7.8	7.8	7.8

Rys. 1. Budowa i wymiary molekularne cyklodekstryn

Na szerszej krawędzi ściętego stożka ulokowane są II-rzędowe funkcje hydroksylowe (C2-OH, C3-OH), podczas gdy węższa jest zajmowana przez I-rzędowe grupy wodorotlenowe (C6-OH). W konsekwencji, wewnątrz torusa cyklodekstryny "wyłożone" jest atomami wodoru połączonymi z atomami węgla C-H (C1, C2, C3, C4 i C5). Tak więc, żadna z wielu funkcji hydroksylowych nie jest skierowana do wnętrza torusa cyklodekstryny, w wyniku czego wnęka inkluzyjna jest hydrofobowa i relatywnie niepolarna. Wraz ze wzrastającą liczbą jednostek glukozy, od sześciu dla  $\alpha$ - do ośmiu dla  $\gamma$ -cyklodekstryny, rośnie wymiar luki



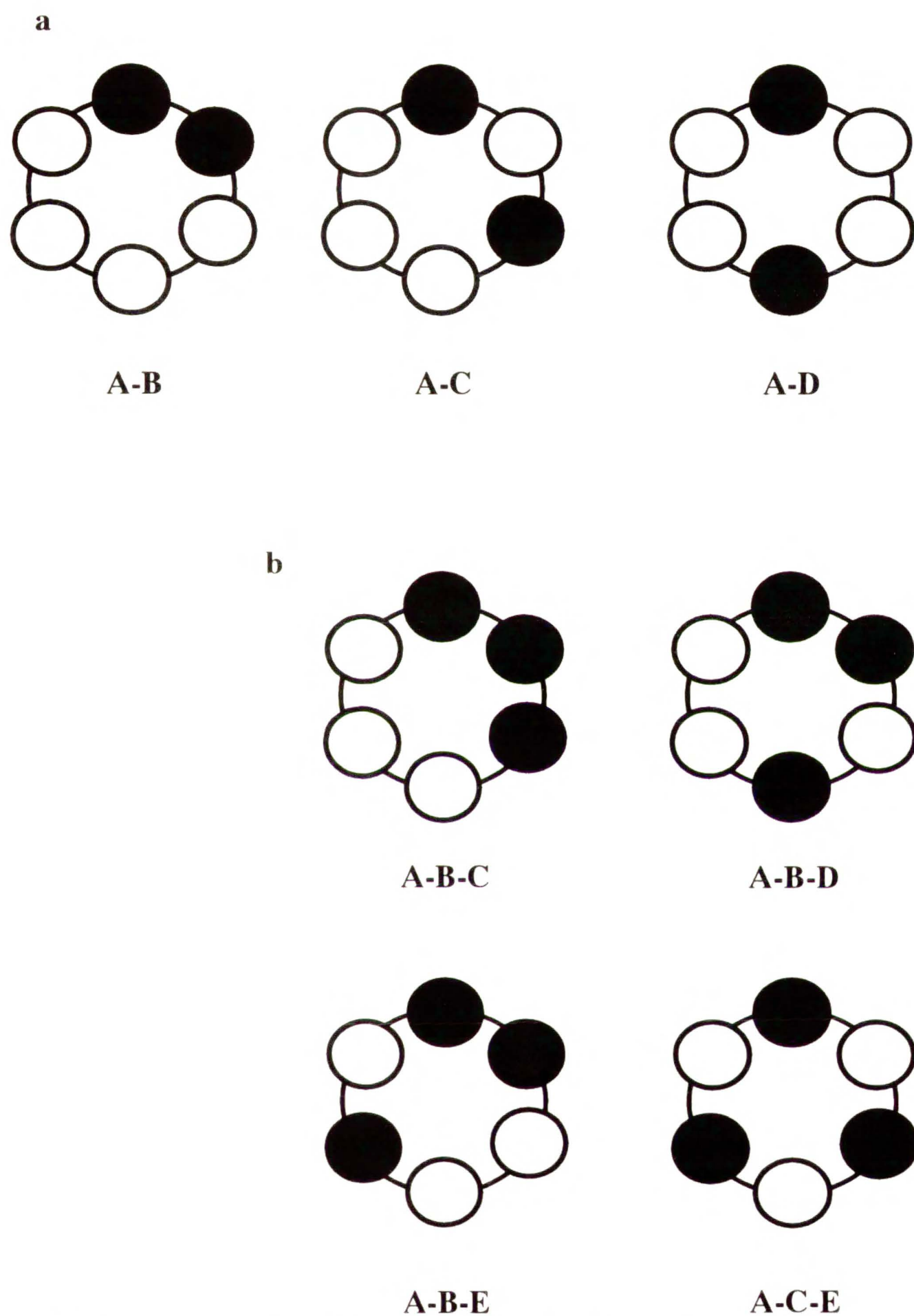
molekularnej, podczas gdy jej wysokość pozostaje stała. Procesy inkluzji cząsteczek różnorodnych związków organicznych przez cyklodekstryny prowadzi się w roztworach wodnych lub w obecności wody; w procesach tych niska polarność luki molekularnej cyklodekstryn odgrywa kluczową rolę. Cząsteczki "gościa" zawierają zwykle ugrupowania hydrofobowe (np. pierścień aromatyczny w fenolu), które uczestniczą w bardzo niekorzystnych oddziaływaniach odpychających (repulsacyjnych) z cząsteczkami wody. Siłą napędową procesów inkluzyjnych jest dążenie do zminimalizowania tych oddziaływań co powoduje, że preferowane jest tworzenie się kompleksów typu "gość"- "gospodarz". Kompleksowanie zależy od wielu czynników, z których jednym z podstawowych jest zgodność wymiaru cząsteczek "gościa" i rozmiaru luki inkluzyjnej "gospodarza" t.j. cyklodekstryny.

Cyklodekstryny są bardzo szeroko używane w przemyśle farmaceutycznym<sup>2</sup>; bardzo wiele różnorodnych leków jest stosowanych w postaci odpowiednich kompleksów inkluzyjnych. Cyklodekstryny znajdują również zastosowanie w przemyśle kosmetycznym oraz w technologii żywności<sup>3,4</sup>. Ich właściwości, wynikające z chiralności powodują, że są one często używane w różnorodnych technikach rozdzielania<sup>5</sup> oraz w chemii analitycznej<sup>6</sup>.

Opisano ogromną ilość cyklodekstryń modyfikowanych chemicznie<sup>7</sup>, modyfikacje te prowadzi się używając różnorodnych odczynników blokujących lub przekształcających grupy hydroksylowe. Możliwa jest różna liczba modyfikowanych jednostek glukozowych w obrębie cząsteczki cyklodekstryny; znane są mono- i dwumodyfikowane cyklodekstryny. W przypadku tych ostatnich istnieją co najmniej trzy możliwe izomery pozycyjne, wynikające z wzajemnego położenia zmodyfikowanych jednostek glukozowych w cyklodekstrynie. Są one oznaczane np. dla  $\alpha$ -cyklodekstryny jako A-B, A-C, A-D (Rysunek 2), gdzie wielkie litery oznaczają jednostkę glukozową, w której dokonano modyfikacji. Można znaleźć w literaturze sporą liczbę prac opisujących syntezę oraz potwierdzenie zakładanej budowy



wszystkich możliwych izolowanych izomerów pozycyjnych danej pochodnej cyklodekstryny<sup>8</sup>.



Rys. 2. Możliwe regioizomery dla : a) dwumodyfikowanych oraz b) trójmodyfikowanych  $\alpha$ -cyklodekstryn

Analogiczną notację stosujemy gdy mamy do czynienia z pochodnymi zawierającymi większą liczbę zmodyfikowanych jednostek glukozowych; w

przypadku trzech zmodyfikowanych jednostek<sup>9</sup> przypadających na cząsteczkę  $\alpha$ -cyklodekstryny, zapisujemy sekwencje jako A-B-C, A-B-D, A-B-E i A-C-E, co przedstawia Rysunek 2.

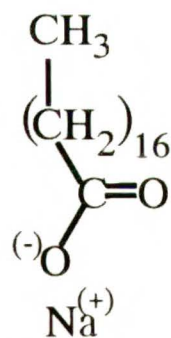
Ponadto opisano cały szereg regioselektywnych modyfikacji chemicznych<sup>10,11</sup>, przeprowadzonych na jednej z dwóch krawędzi torusa (na I- lub II-rzędowych grupach hydroksylowych występujących w cyklodekstrynach). Jak wykażę w dalszej części pracy, takie modyfikacje mają bardzo poważne implikacje syntetyczne i praktyczne.

## 2.2. ZWIĄZKI AMFIFILOWE

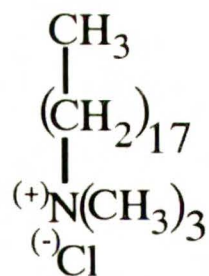
Cząsteczka może być zdefiniowana jako amfifilowa, jeżeli w jej obrębie można wyróżnić części hydrofobową oraz hydrofilową, co w konsekwencji powoduje zasadniczo różne oddziaływanie obu fragmentów cząsteczki z wodą. Hydrofilowe "głowy" są silnie hydratowane, natomiast lipofilowe "ogony" oddziałują repulsacyjnie z polarnym środowiskiem wody. Grupa polarna ("głowa") może być neutralna (jak w glikolipidach), kationowa (jak w długołańcuchowych solach amoniowych) lub anionowa (jak w solach długołańcuchowych kwasów karboksylowych). Wybrane przykłady związków amfifilowych przedstawia Rysunek 3.

Podstawową właściwością cząsteczek amfifilowych jest możliwość ich porządkowania się na granicy faz woda-powietrze. W 1917 roku Langmuir<sup>12</sup> opisał technikę, używaną do dziś do badania właściwości fizykochemicznych "dwuwymiarowych" warstw na granicy faz woda-powietrze. Rozcieńczony roztwór związku amfifilowego w lotnym rozpuszczalniku organicznym (np. chloroformie) nanosi się na powierzchnię wody znajdującej się w kuwecie zaopatrzonej w ruchomą barierę. (Rysunek 4). Po odparowaniu rozpuszczalnika, cząsteczki związku amfifilowego pozostają na powierzchni wody i są zorientowane w ten sposób,

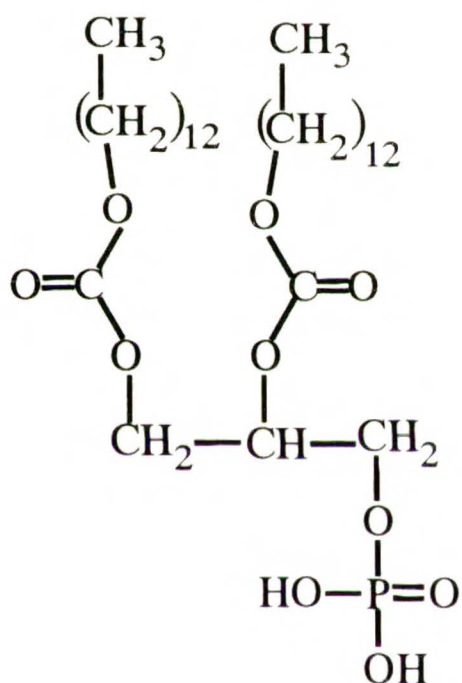




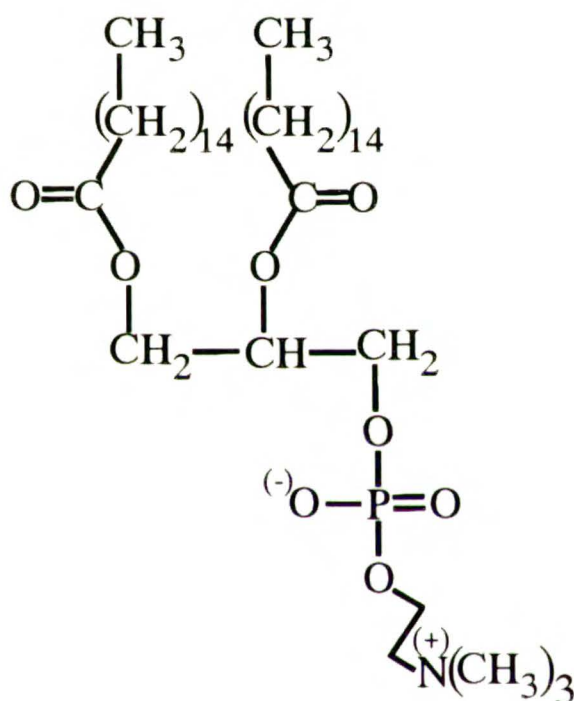
**Stearynian  
sodowy**



**Chlorek  
cetyloamoniowy**



**DMPA**



**DPPC**

Rys. 3. Przykłady prostych związków amfifilowych:

DMPA - kwas dimistoilofosfatydylowy

DPPC - dipalmitoilofosfatydylocholina

że polarna część cząsteczki ("głowa") jest zanurzona w wodzie. Hydrofobowe "ogony" znajdują się ponad granicą faz woda-powietrze. Odległości pomiędzy nimi są znaczne, co powoduje, że stan ten odpowiada stanowi "gazowemu". Przesuwanie



bariery zagęszcza cząsteczki na granicy faz, co sprawia, że mogą być obserwowane kolejne przejścia fazowe. Kiedy monowarstwa jest spójna a cząsteczki zajmują powierzchnię większą niż w fazie skondensowanej, "gaz" przemienia się w "rozrzedzoną ciecz". Dalsze sprężanie monowarstwy powoduje przejście w fazę cieczy skondensowanej, a następnie osiągany jest t.zw. "stan stały". W stanie stałym cząsteczki są ściśle upakowane i dobrze zorientowane na granicy faz. Kontynuowanie sprężania nie jest możliwe bez zniszczenia monowarstwy, któremu towarzyszy powstawanie układów wielowarstwowych lub innych bardziej skomplikowanych agregatów, takich jak micelle i struktury pęcherzykowe (vesicule).

Jeśli podczas sprężania w danej temperaturze mierzone jest ciśnienie powierzchniowe to rejestrujemy typową izotermę sprężania przedstawioną na Rysunku 4.

Utworzona w eksperymencie Langmuira monowarstwa może być przenoszona z granicy faz woda-powietrze na stały nośnik (np. techniką Langmuira i Blodgett) na potrzeby dalszych badań z użyciem innych technik eksperymentalnych.

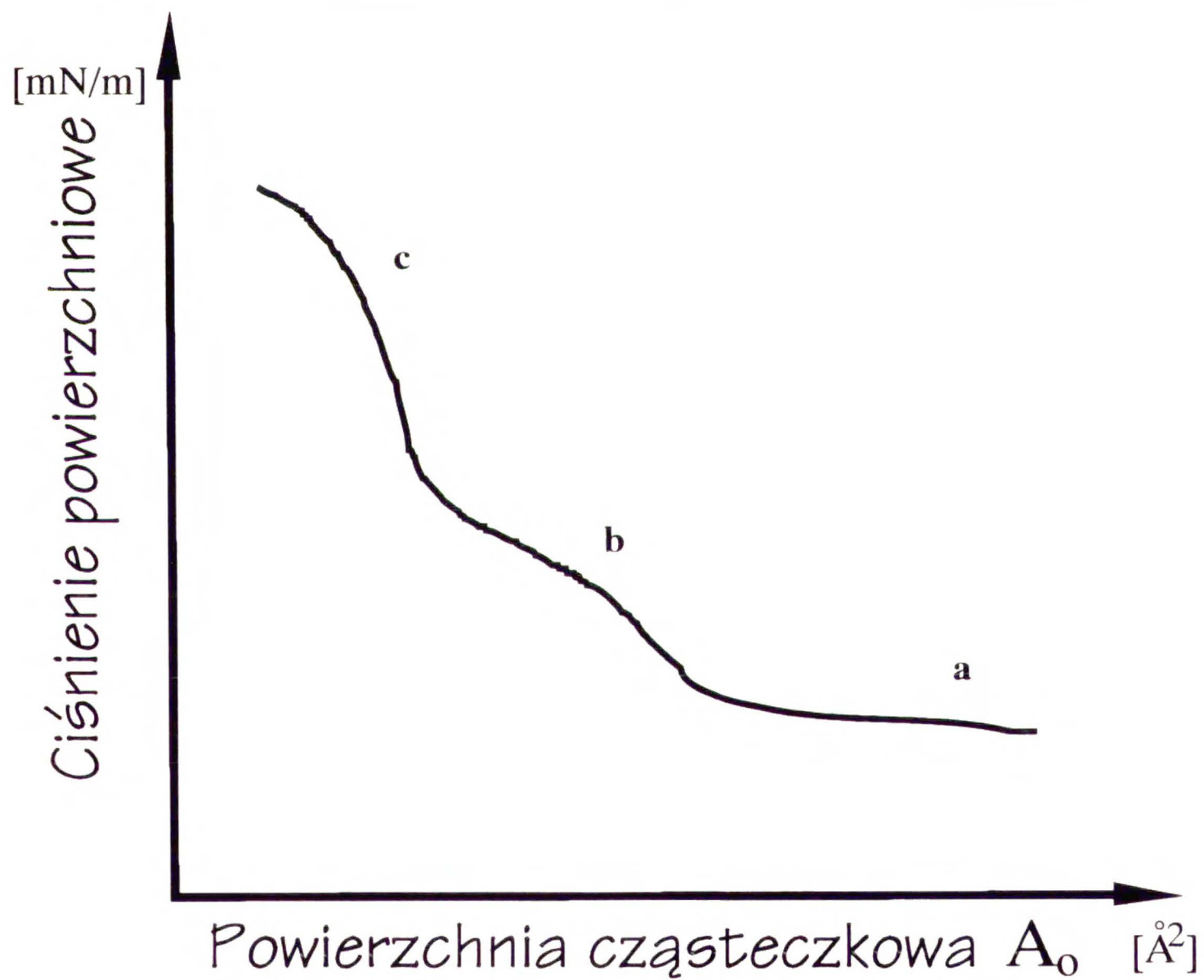
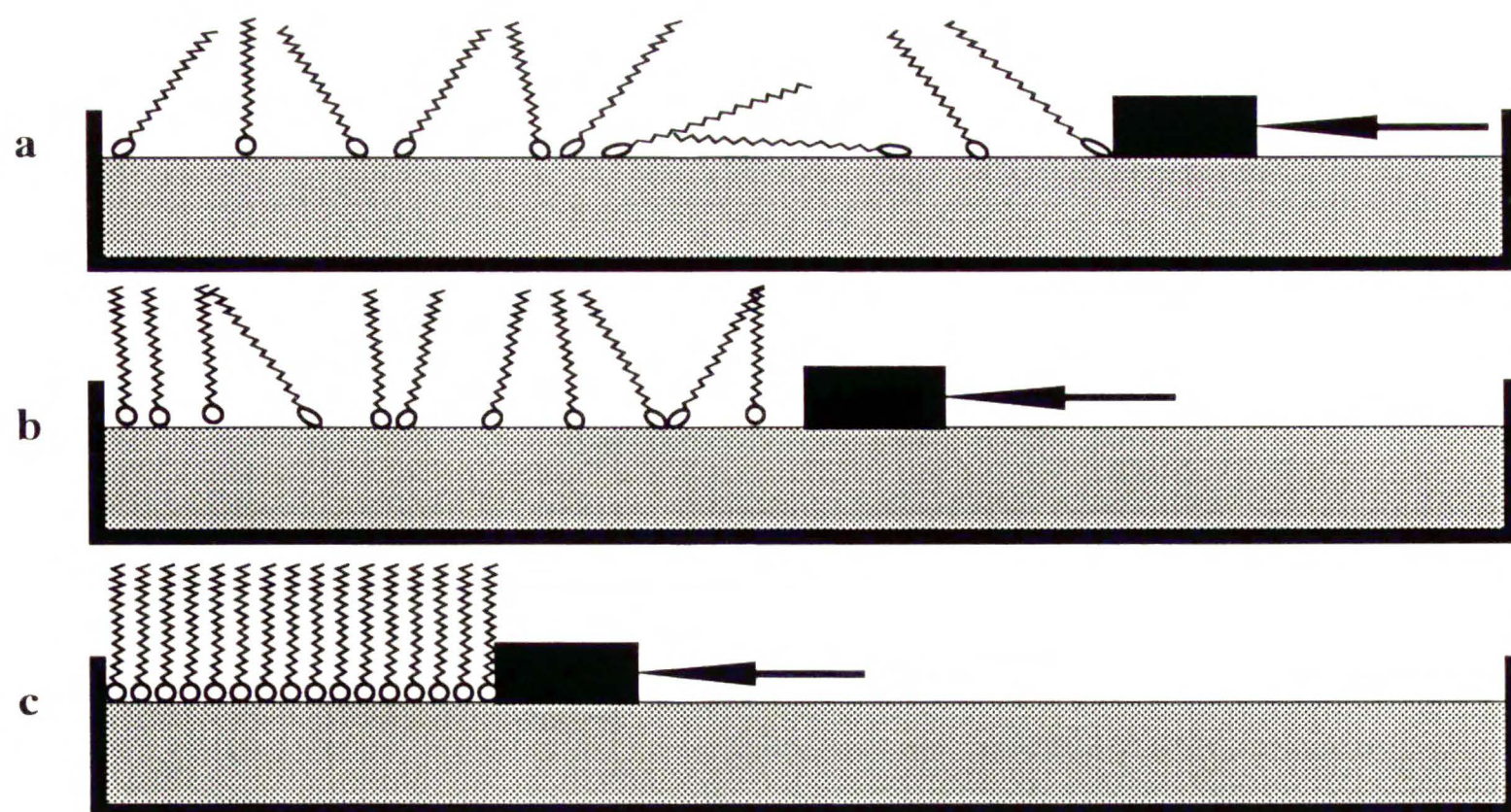
Związki amfifilowe mogą w roztworach wodnych (lub innych polarnych rozpuszczalników) tworzyć różnorodne, zorganizowane struktury. Siłą napędową do ich tworzenia jest potrzeba zminimalizowania niekorzystnych oddziaływań pomiędzy hydrofobowymi "ogonami" i rozpuszczalnikiem polarnym, z zachowaniem korzystnego energetycznie kontaktu pomiędzy hydrofilowymi "głowami" a rozpuszczalnikiem polarnym. Powyżej pewnego stężenia związku amfifilowego układ będzie tak zorientowany, że grupy hydrofobowe ("ogony") będą skierowane do wnętrza tworzącego się agregatu, podczas gdy części polarne ("głowy") pozostaną na zewnątrz, będąc w kontakcie z polarnym rozpuszczalnikiem. W rezultacie tworzą się micelle, układy pęcherzykowe i dwuwarstwowe, w zależności od natury związku amfifilowego, jego stężenia, temperatury, polarności rozpuszczalnika i innych czynników<sup>13</sup>. W rozpuszczalniku niepolarnym mogą tworzyć się inne układy zagregowane, takie jak odwrotna micela, kiedy ugrupowania hydrofilowe

zorientowane są do środka układu, a ugrupowania lipofilowe pozostają w kontakcie z rozpuszczalnikiem organicznym. Rysunek 5 przedstawia schematycznie przykłady takich struktur. Oczywiście możliwe jest tworzenie dużo bardziej skomplikowanych układów zagregowanych, takich jak lipozomy lub układy wielowarstwowe i pęcherzykowe, o różnej budowie i wielkości.

Wymienione układy supramolekularne mogą być badane przy użyciu wielu metod eksperymentalnych, takich jak mikroskopia elektronowa, pomiary napięcia i potencjału powierzchniowego, różnorodne techniki spektroskopowe (n.p. spektroskopia fluorescencyjna, w zakresie podczerwieni, Ramanowska, fotoelektronowa itp.).

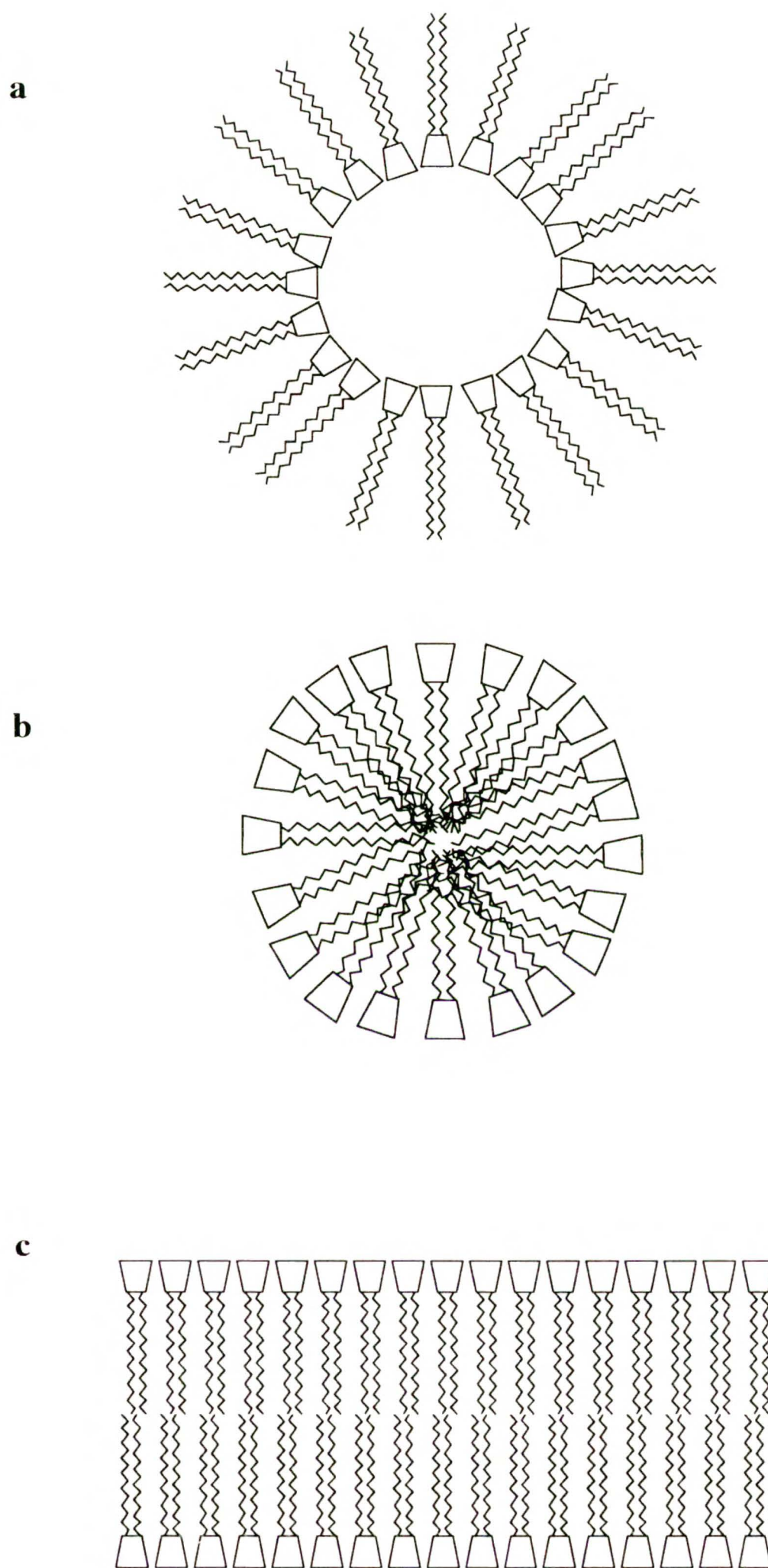
Szczególnie użytecznymi technikami są mikroskopia sił molekularnych - AFM (Atomic Force Microscopy)<sup>14</sup> oraz skanningowa mikroskopia tunelowa - STM (Scanning Tunelling Microscopy), które używane są coraz częściej do wizualizacji tych układów na poziomie angstromów. Pozwala to na określenie geometrii badanych układów, stopnia ich rozproszenia oraz średniej wielkości badanych agregatów.





Rys. 4. Sprężanie związku amfifilowego na granicy faz powietrze-woda  
 a) stadium "fazy gazowej"  
 b) stadium "cieczy rozrzedzonej"  
 c) stadium "cieczy sprężonej" i "fazy stałej"





Rys. 5. Typy agregatów związków amfifilowych w roztworze  
a) odwrócona micela  
b) micela  
c) struktura dwuwarstwowa

## 2.3. SYNTEZA AMFIFILOWYCH CYKLODEKSTRYN

Uzyskanie amfifilowych cyklodekstryn wymaga modyfikacji tylko jednej z dwóch hydrofilowych krawędzi torusa cyklodekstryny, które można zrealizować przez wprowadzenie grup hydrofobowych w pozycjach I-rzędowych C6 lub w II-rzędowych C2,C3. Wykonać to można na dwa sposoby, bezpośrednio<sup>15</sup>, w przypadku modyfikacji grup I-rzędowych lub pośrednio, w przypadku grup II-rzędowych. W tym drugim przypadku najpierw blokuje się bardziej reaktywne I-rzędowe grupy hydroksylowe, w drugim zaś etapie przeprowadza się modyfikację grup II-rzędowych. Odbezpieczenie, przywracające funkcje hydroksylowe w pozycjach I-rzędowych, doprowadza do powstania układu amfifilowego<sup>16</sup>.

### 2.3.1. Amfifilowe cyklodekstryny z grupami hydrofobowymi w pozycjach C6

#### 2.3.1.1. *Per*(6-bromo-6-deoksy) cyklodekstryny

Niedawno Coleman i współpracownicy<sup>17</sup> stwierdzili, że *per*(6-bromo-6-deoksy) cyklodekstryny  $\alpha$ - (**1**),  $\beta$ - (**2**) i  $\gamma$ - (**3**) (Tabela 1), mają charakter amfifilowy. Ważność tych pochodnych polega również, a może przede wszystkim, na ich użyteczności jako substratów w syntezie innych amfifilowych cyklodekstryn.

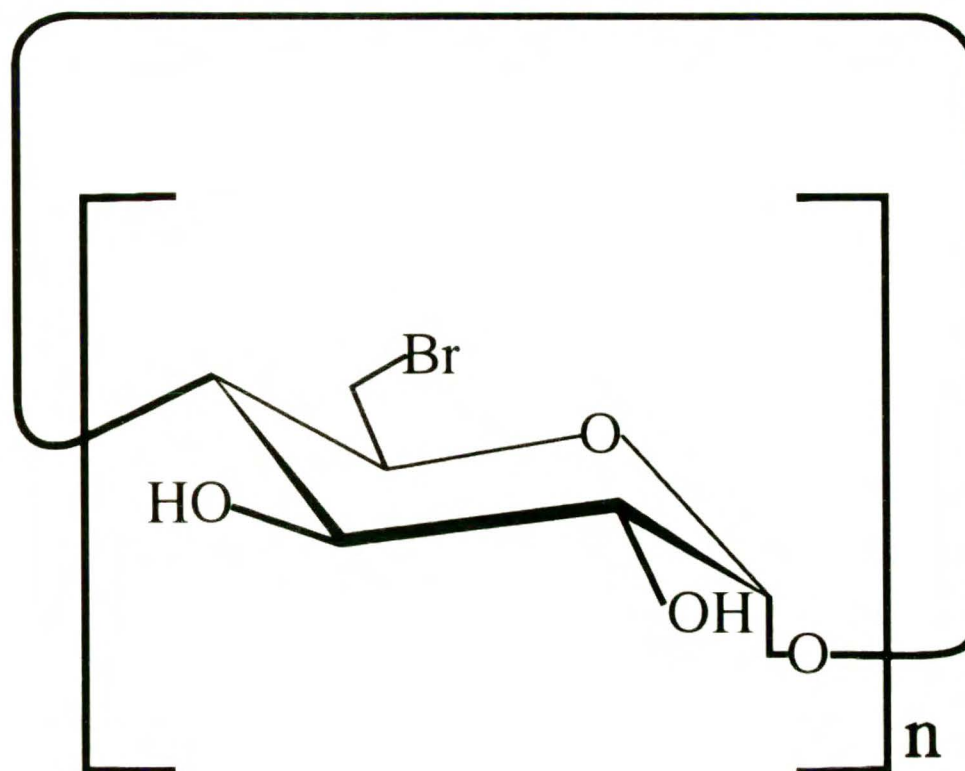
Pierwszą syntezę związków **1**, **2** i **3** opublikowali Takeo i współpracownicy<sup>18</sup>, którzy działali pięciokrotnym nadmiarem (w odniesieniu do jednostek glukopiranozowych) bromku metanosulfonowego na  $\alpha$ -,  $\beta$ - i  $\gamma$ -cyklodekstryny w DMF, otrzymując I-rzędowe bromopochodne odpowiednich *per*(2,3-di-O-formylo) cyklodekstryn, które poddawali następnie reakcji deformylowania metanolanem sodowym w metanolu.

Ostatnio, Gabelle i Defaye<sup>10</sup> zaproponowali nową metodę syntezy związków **1** i **2**. W wyniku działania na  $\alpha$ - lub  $\beta$ -cyklodekstrynę bromem w obecności trifenylofosfiny w DMF powstają, po deformylowaniu w analogicznych jak





w metodzie Takeo warunkach, odpowiednie pochodne **1** lub **2**. W takich samych warunkach, Coleman i Ling<sup>19</sup> otrzymali pochodną  $\gamma$ -cyklodekstryny **3**.



Związek	n	Literatura
<b>1</b>	6	[10][17]
<b>2</b>	7	[10][17]
<b>3</b>	8	[10][17]

Tabela 1. *Per*(6-bromo-6-deoksy)  $\alpha$ -,  $\beta$ - i  $\gamma$ -cyklodekstryny

Dużo mniejsze znaczenie mają *per*(6-jodo-6-deoksy)  $\beta$ -cyklodekstryny, które otrzymywać można działaniem jodku sodowego na peracetylowane heptakis(6-deoksy-6-mesylo) pochodne  $\beta$ -cyklodekstryny w bezwodniku octowym<sup>20</sup>.

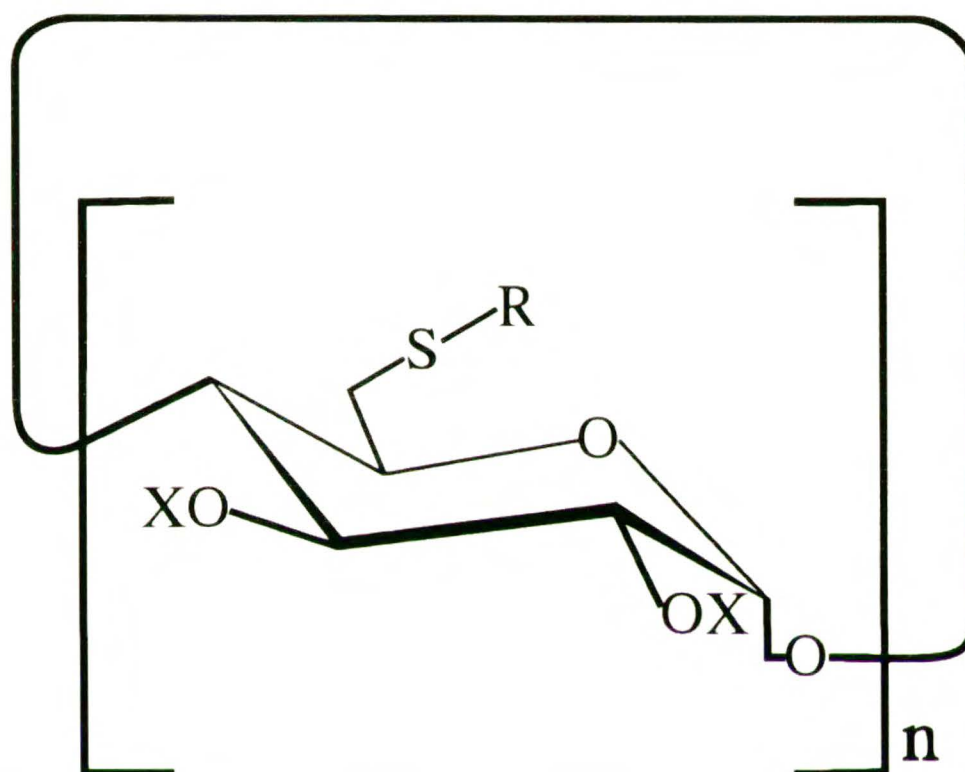
### 2.3.1.2. *Per*(6-tioalkilo-6-deoksy) cyklodekstryny

W drugiej połowie lat osiemdziesiątych Tagaki i współpracownicy<sup>21</sup> opracowali metodę syntezy pochodnych heptakis(6-tioalkilo-6-deoksy)  $\beta$ -cyklodekstryny, polegającą na reakcji bromopochodnej **2** z solą sodową odpowiedniego merkaptanu w DMF. W wyniku tej reakcji otrzymano pochodne **5**, **6** i **8** (Tabela 2).



Modyfikując powyższą metodę, poprzez zamianę soli sodowych na potasowe, Darcy i współpracownicy<sup>22</sup> otrzymali z bardzo dobrymi wydajnościami (>90%) cztery nowe heptakis(6-tioalkilo-6-deoksy)  $\beta$ -cyklodekstryny **4**, **7**, **9** i **11**. Kawabata i współpracownicy<sup>23</sup> rozszerzyli metodę na pochodne  $\alpha$ - i  $\gamma$ -cyklodekstryn **10** i **12**.

Związki **5**, **6** i **8** zostały przekształcone w odpowiednie peracetylowe pochodne **13**, **14** i **15**, działaniem bezwodnika octowego w pirydynie<sup>21,23</sup>.

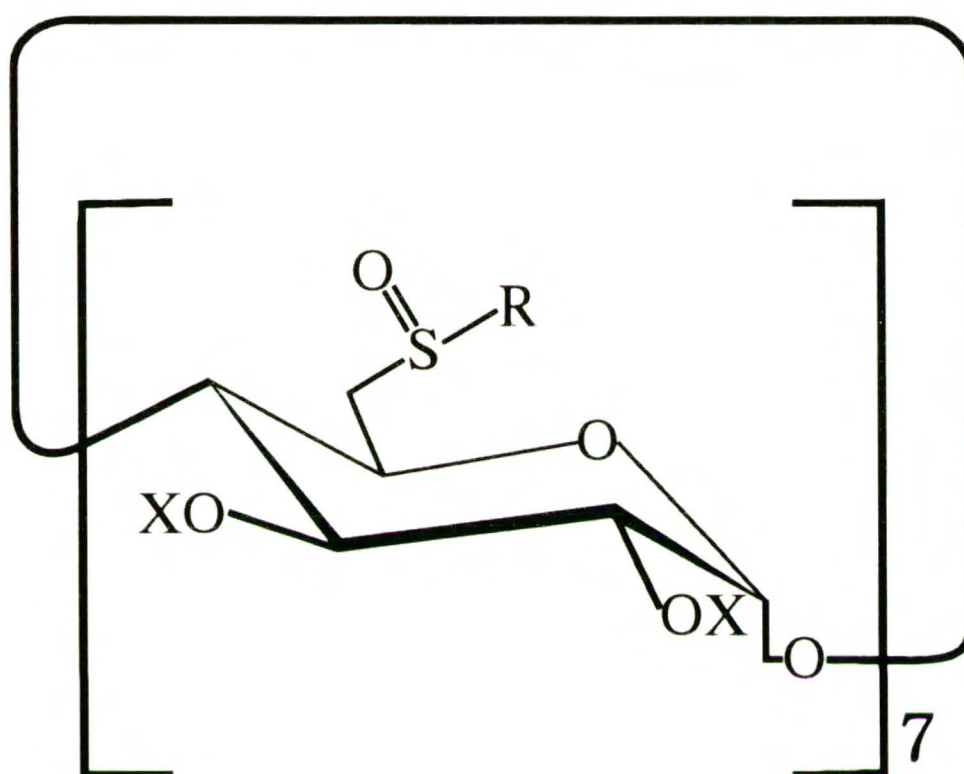


Związek	n	X	R	Literatura
<b>4</b>	7	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	[22][24]
<b>5</b>	7	H	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	[21][22]
<b>6</b>	7	H	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	[21]
<b>7</b>	7	H	C <sub>10</sub> H <sub>21</sub>	[22]
<b>8</b>	7	H	C <sub>12</sub> H <sub>25</sub>	[21]
<b>9</b>	7	H	C <sub>16</sub> H <sub>33</sub>	[25][22]
<b>10</b>	6	H	C <sub>18</sub> H <sub>37</sub>	[23]
<b>11</b>	7	H	C <sub>18</sub> H <sub>37</sub>	[22]
<b>12</b>	8	H	C <sub>18</sub> H <sub>37</sub>	[23][22]
<b>13</b>	7	Ac	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	[23][21]
<b>14</b>	7	Ac	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	[23][21]
<b>15</b>	7	Ac	C <sub>12</sub> H <sub>25</sub>	[23][21][51]

Tabela 2. *Per*(6-tioalkilo-6-deoksy)  $\alpha$ -,  $\beta$ - i  $\gamma$ -cyklodekstryny

### 2.3.1.3. *Per*(6-sulfoksyalkilo-6-deoksy) cyklodekstryny

Również grupa badawcza Kawabaty<sup>23,24,25</sup> wskazała na możliwość przekształcenia heptakis(6-tioalkilo-6-deoksy)  $\beta$ -cyklodekstryn w heptakis(6-sulfoksyalkilo-6-deoksy)  $\beta$ -cyklodekstryny. Niestety autorzy japońscy nie podali w żadnej z prac warunków utleniania, w jakich otrzymali związki **16**, **17** i **18** oraz ich peracetylowe pochodne **19**, **20** i **21** (Tabela 3).



Związek	X	R	Literatura
<b>16</b>	H	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	[23][24][25]
<b>17</b>	H	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	[23][24][25]
<b>18</b>	H	C <sub>12</sub> H <sub>25</sub>	[23][24][25]
<b>19</b>	Ac	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	[23]
<b>20</b>	Ac	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	[23]
<b>21</b>	Ac	C <sub>12</sub> H <sub>25</sub>	[23]

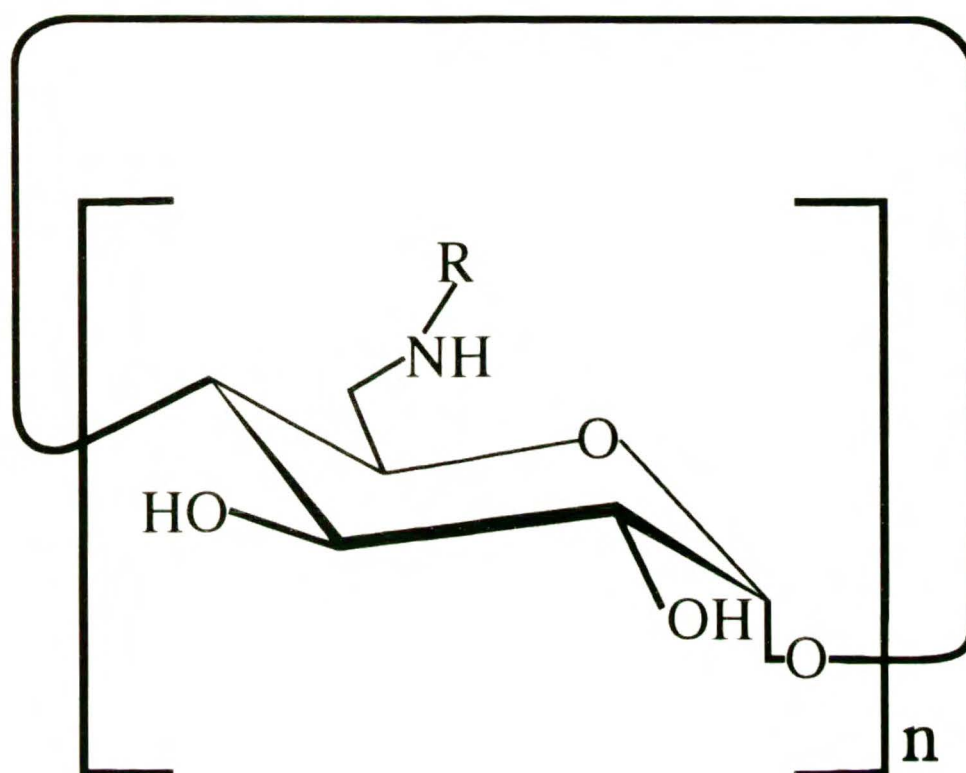
Tabela 3. *Per*(6-sulfoksyalkilo-6-deoksy)  $\beta$ -cyklodekstryny

### 2.3.1.4. *Per*(6-aminoalkilo-6-deoksy) cyklodekstryny

Związkami z tej grupy zajmowano się bardzo często w badaniach fizycznych. Ich synteza została opracowana przez Takahashi i współpracowników<sup>25,26,27</sup> na przykładzie heptakis(6-dodecyloamino-6-deoksy)



$\beta$ -cyklodekstryny **22** (Tabela 4). W pierwszym etapie przekształcano  $\beta$ -cyklodekstrynę w heptakis(6-mezytylenosulfono-6-deoksy)  $\beta$ -cyklodekstrynę, w wyniku działania dwukrotnego nadmiaru chlorku mezytylosulfonowego, a następnie pochodną tę poddawano reakcji z dodecyloaminą w metanolu.



Związek	n	R	Literatura
<b>22</b>	7	C <sub>12</sub> H <sub>25</sub>	[25][26][27][50]
<b>23</b>	6	C <sub>16</sub> H <sub>33</sub>	[25][28][39][43]
<b>24</b>	7	C <sub>16</sub> H <sub>33</sub>	[28][39][43]
<b>25</b>	8	C <sub>16</sub> H <sub>33</sub>	[28][39][43][44]

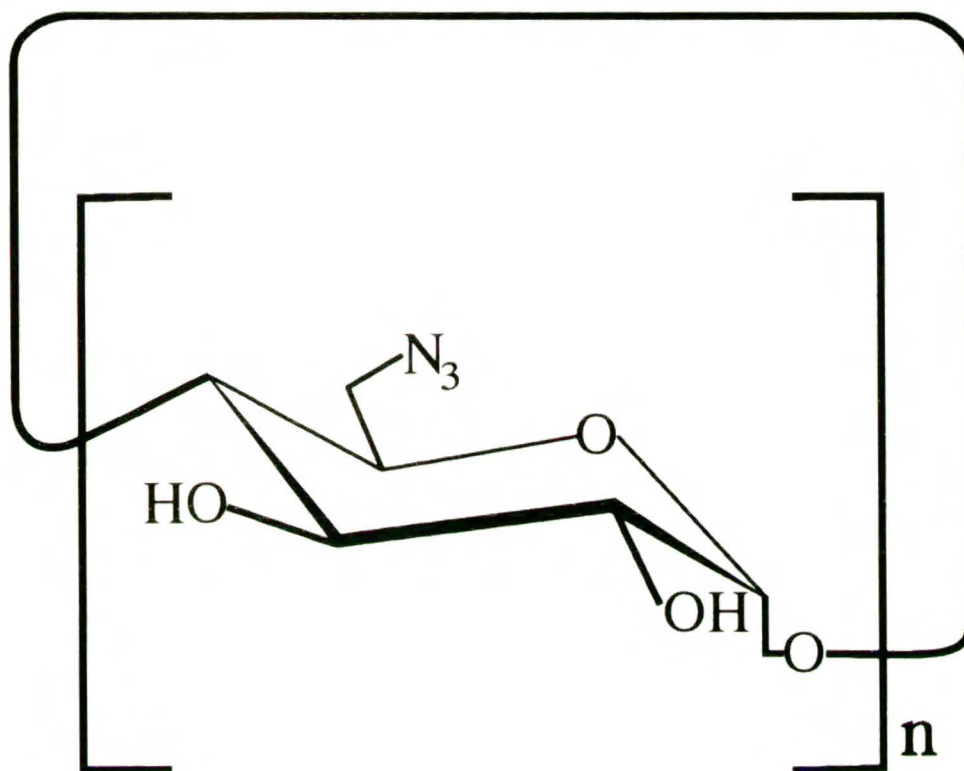
Tabela 4. *Per*(6-aminoalkilo-6-deoksy)  $\alpha$ -,  $\beta$ - i  $\gamma$ -cyklodekstryny

Pochodne **23**, **24** i **25** (Tabela 4) otrzymano na innej drodze<sup>28</sup>, wykorzystując odpowiednie *per*(6-bromo-6-deoksy) cyklodekstryny **1**, **2** i **3**, które poddawano 72-godzinnej reakcji z nadmiarem heksadecyloaminy w DMF w podwyższonej temperaturze (70°C).

#### 2.3.1.5. *Per*(6-azydo-6-deoksy) cyklodekstryny

Niedawno, Coleman i współpracownicy<sup>29</sup> stwierdzili, że związki z tej grupy spełniają warunek amfifiliczności tworząc stabilne warstwy monomolekularne

na granicy faz woda-powietrze. Autorzy ci opisali prostą i wysoce wydajną metodę syntezy tych pochodnych. *Per*(6-bromo-6-deoksy)  $\alpha$ -,  $\beta$ - i  $\gamma$ -cyklodekstryny (**1**, **2** i **3**), przekształcono w odpowiednie *per*(6-azydo-6-deoksy)  $\alpha$ -,  $\beta$ - i  $\gamma$ -cyklodekstryny (**26**, **27** i **28**) (Tabela 5), działaniem azydku sodowego w DMF, z wydajnościami powyżej 90%.



Związek	n	Literatura
<b>26</b>	6	[29]
<b>27</b>	7	[29]
<b>28</b>	8	[29]

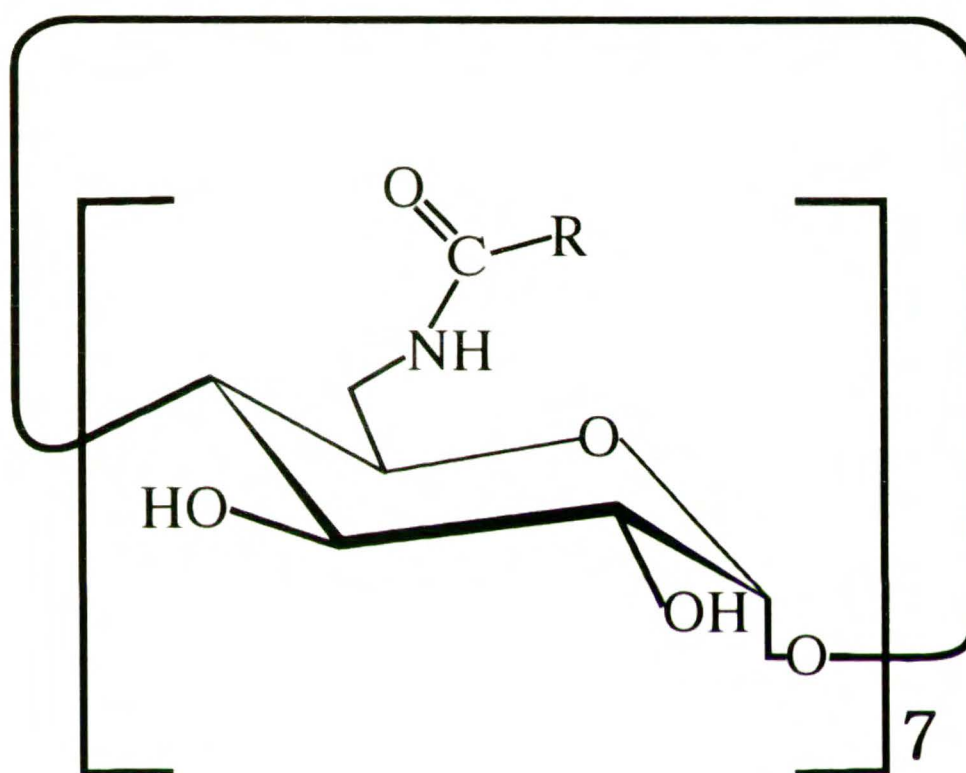
Tabela 5. *Per*(6-azydo-6-deoksy)  $\alpha$ -,  $\beta$ - i  $\gamma$ -cyklodekstryny

Tak otrzymane *per*(6-azydo-6-deoksy) cyklodekstryny są również bardzo użyteczne jako substraty w syntezie innych modyfikowanych cyklodekstryn. W wyniku reakcji tych związków z trifenylofosfiną w wodnym roztworze amoniaku otrzymuje się *per*(6-amino-6-deoksy) cyklodekstryny, które są również wykorzystywane jako substraty w syntezie amfifilowych cyklodekstryn.



### 2.3.1.6. Heptakis(6-aminoacylo-6-deoksy) $\beta$ -cyklodekstryny

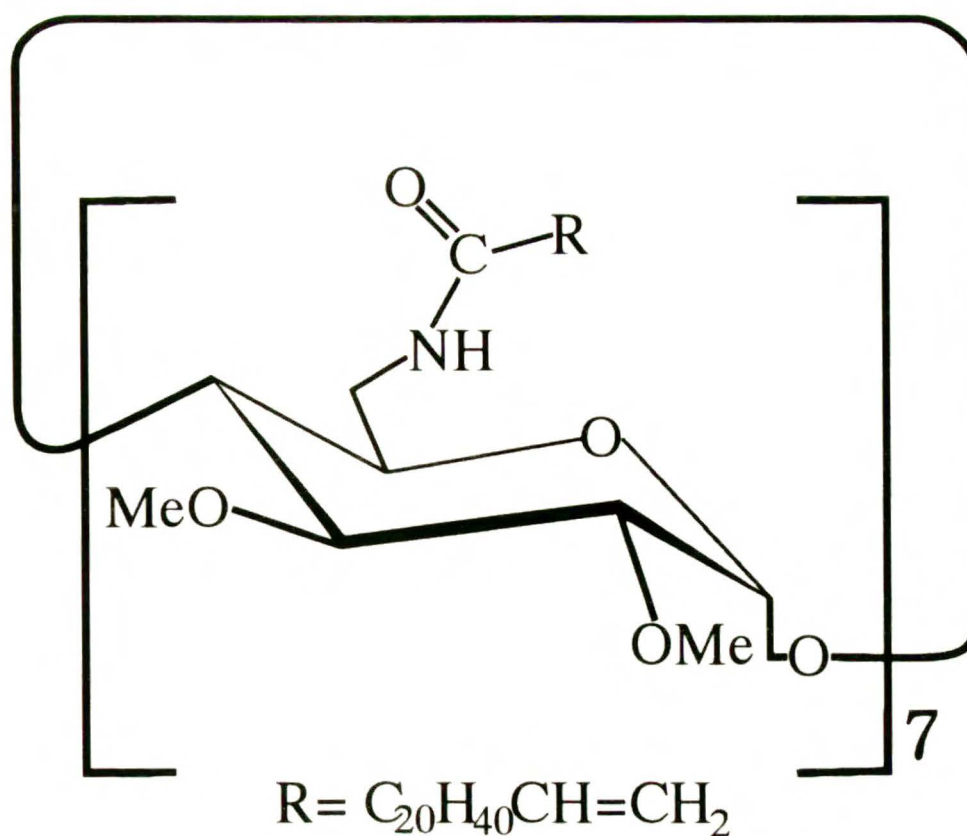
Ważne amfifilowe pochodne heptakis(6-aminoacylo-6-deoksy)  $\beta$ -cyklodekstryny, otrzymane były<sup>30</sup> w wyniku reakcji heptakis(6-amino-6-deoksy)  $\beta$ -cyklodekstryny z chlorkami acylowymi wobec dicykloheksylokarbodiimidu (DCC). Reakcji tej ulega wyłącznie I-rzędowa funkcja aminowa, co prowadzi do odpowiednich pochodnych heptakis(6-aminoacylo-6-deoksy)  $\beta$ -cyklodekstryn **29**, **30**, **31**, **32** i **33** (Tabela 6).



Związek	R	Literatura
<b>29</b>	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	[30]
<b>30</b>	C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	[30]
<b>31</b>	C <sub>9</sub> H <sub>19</sub>	[30]
<b>32</b>	C <sub>11</sub> H <sub>23</sub>	[30]
<b>33</b>	C <sub>13</sub> H <sub>27</sub>	[30]

Tabela 6. Heptakis(6-aminoacylo-6-deoksy)  $\beta$ -cyklodekstryny

W podobny sposób Fukuda i współpracownicy<sup>31</sup> otrzymali bardzo interesującą, z punktu widzenia potencjalnych zastosowań, amfifilową pochodną  $\beta$ -cyklodekstryny **34**.



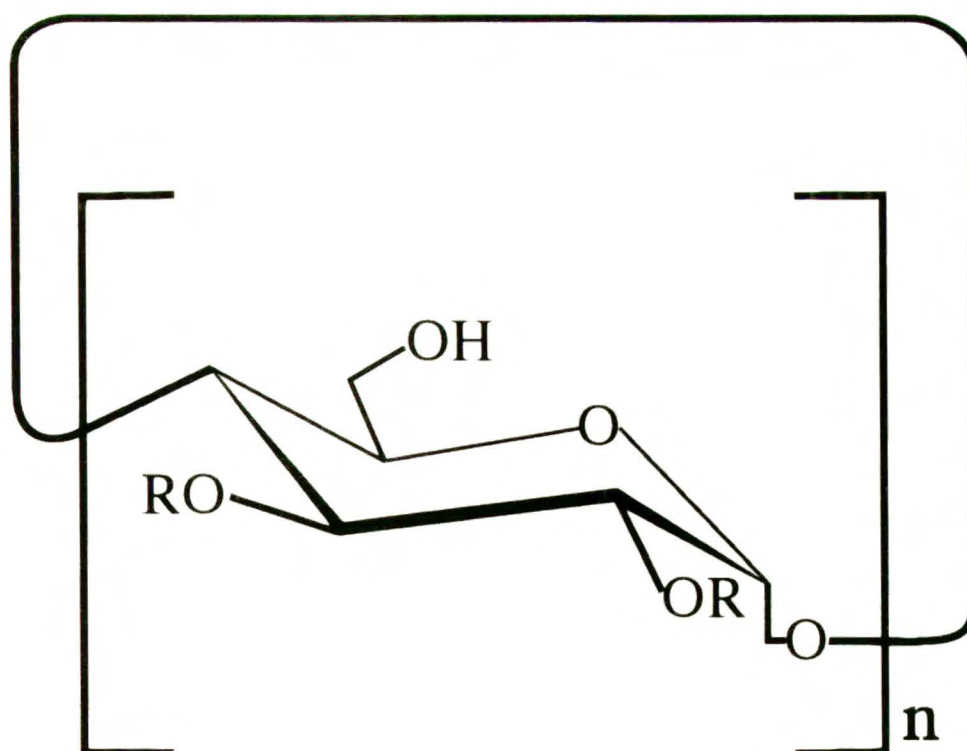
34

### 2.3.2. Amfifilowe cyklodekstryny z grupami hydrofobowymi w pozycjach C2 i C3

#### 2.3.2.1. *Per*(2,3-di-O-acylo) cyklodekstryny

Ostatnio, Coleman i współpracownicy<sup>16,32</sup> opisali trój etapowy sposób syntezy *per*(2,3-di-O-acylowych) pochodnych cyklodekstryn. W pierwszym etapie zabezpieczono I-rzędowe funkcje hydroksylowe, działając na wyjściową "wolną" cyklodekstrynę chlorkiem dimetylo-*tert*-butylosililowym w standardowych warunkach<sup>33</sup>. Estryfikacja pozostałych wolnych grup hydroksylowych była przeprowadzona działaniem odpowiedniego chlorku acylowego w obecności dimetyloaminopirydyny (DMAP) jako katalizatora. Odbezpieczenie I-rzędowych funkcji hydroksylowych przeprowadzono przy użyciu eteratu trójfluorku boru w chloroformie. W ten sposób otrzymano dziewięć amfifilowych pochodnych **35-43** (Tabela 7).





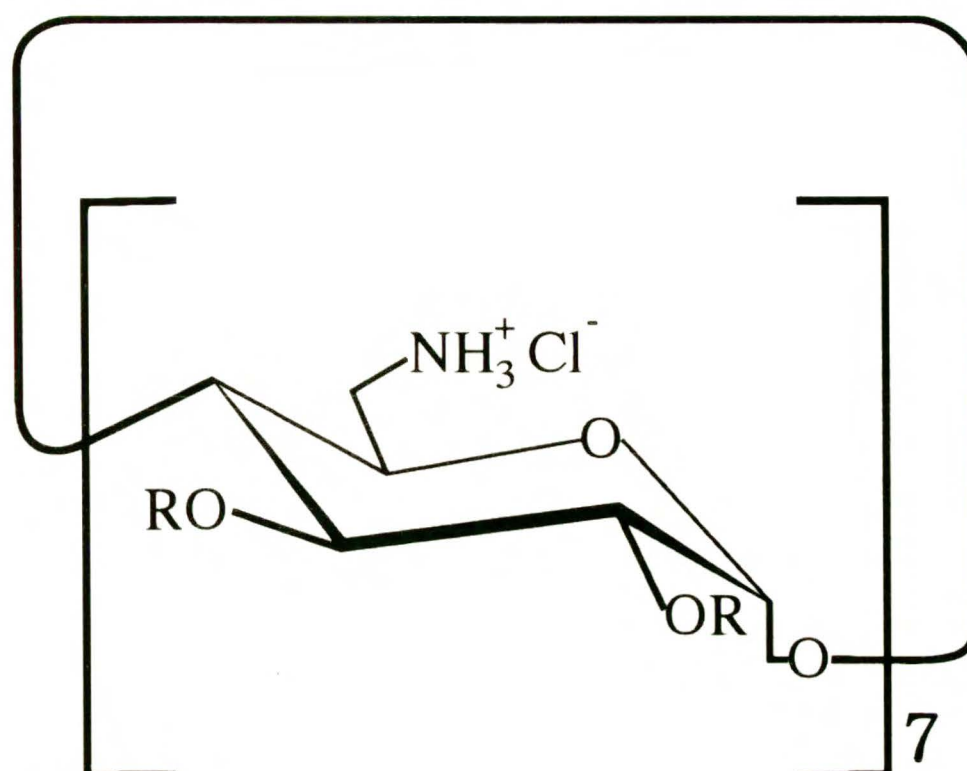
Związek	n	R	Literatura
<b>35</b>	7	-C(O)-CH <sub>3</sub>	[30]
<b>36</b>	7	-C(O)-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	[16][30] [37]
<b>37</b>	7	-C(O)-C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	[30]
<b>38</b>	7	-C(O)-C <sub>9</sub> H <sub>19</sub>	[30]
<b>39</b>	7	-C(O)-C <sub>11</sub> H <sub>23</sub>	[16][30][37]
<b>40</b>	6	-C(O)-C <sub>13</sub> H <sub>27</sub>	[16][30][37][45]
<b>41</b>	7	-C(O)-C <sub>13</sub> H <sub>27</sub>	[16] [30][37][45]
<b>42</b>	8	-C(O)-C <sub>13</sub> H <sub>27</sub>	[16] [30][37][45]
<b>43</b>	7	-C(O)-C <sub>15</sub> H <sub>31</sub>	[30]

Tabela 7. *Per(2,3-di-O-acylo) α-, β- i γ-cyklodekstryny*

### 2.3.2.2. Chlorowodorki heptakis(6-deoksy-6-amino-2,3-di-O-alkilo) β-cyklodekstryn

Interesującymi przykładami całkowicie zmodyfikowanych amfifilowych cyklodekstryn, w których występują II-rzędowe etery, są związki **44** i **45** (Tabela 8). Materiałem wyjściowym w ich syntezie<sup>15</sup> była heptakis(6-azydo-6-deoksy) β-cyklodekstryna **27**, którą poddano reakcji wyczerpującego O-alkilowania działaniem wodoru sodowego a następnie odpowiedniego bromoalkanu. Otrzymane z dobrymi wydajnościami związki pośrednie były redukowane układem

trifenylfosfina-amoniak-woda do odpowiednich amin, które traktowano wodnym roztworem kwasu solnego, przekształcając je w chlorowodorki **44** i **45**.



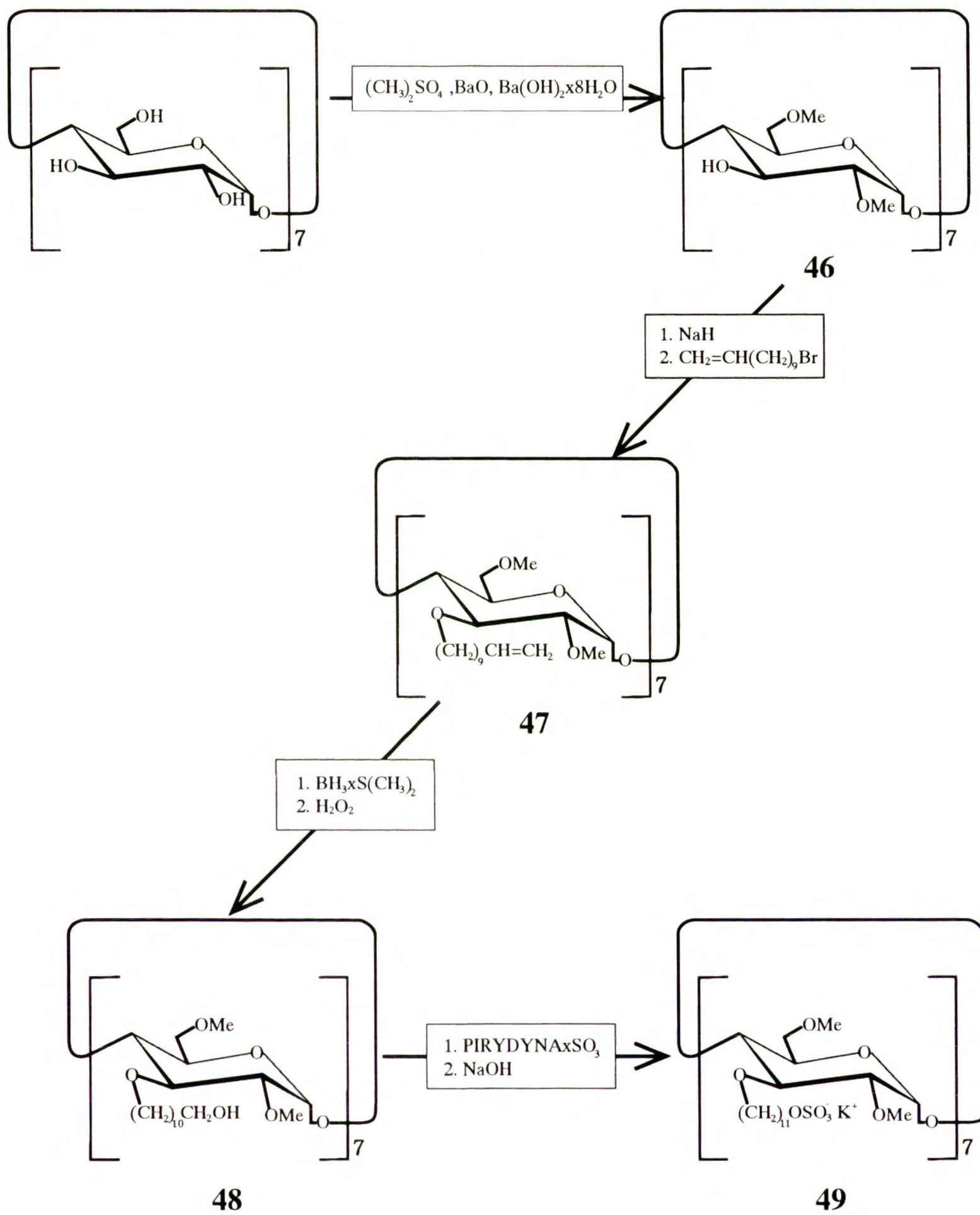
Związek	R	Literatura
<b>44</b>	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	[15]
<b>45</b>	C <sub>12</sub> H <sub>25</sub>	[15]

Tabela 8. Chlorowodorki heptakis(6-amino-6-deoksy-2,3-di-O-alkilo)  $\beta$ -cyklodekstryn

### 2.3.2.3 Heptakis(2,6-di-O-metylo-3-O-alkilo) $\beta$ -cyklodekstryna

Menger i Williams<sup>34</sup> opisali syntezę związku **49** (Schemat 1), posiadającego w pozycjach C3 łańcuchy alkilowe zakończone ugrupowaniami siarczanowymi. W pierwszym etapie przeprowadzono metylowanie  $\beta$ -cyklodekstryny, otrzymując heptakis(2,6-di-O-metylo)  $\beta$ -cyklodekstrynę (**46**), którą poddawano następnie reakcji O-alkilowania wprowadzając 11-węglowy łańcuch alkilowy z terminalnym wiązaniem podwójnym (**47**). Dalsze transformacje polegały na przemianie podwójnego wiązania w I-rzędowy alkohol **48**, a następnie w związek docelowy **49**.

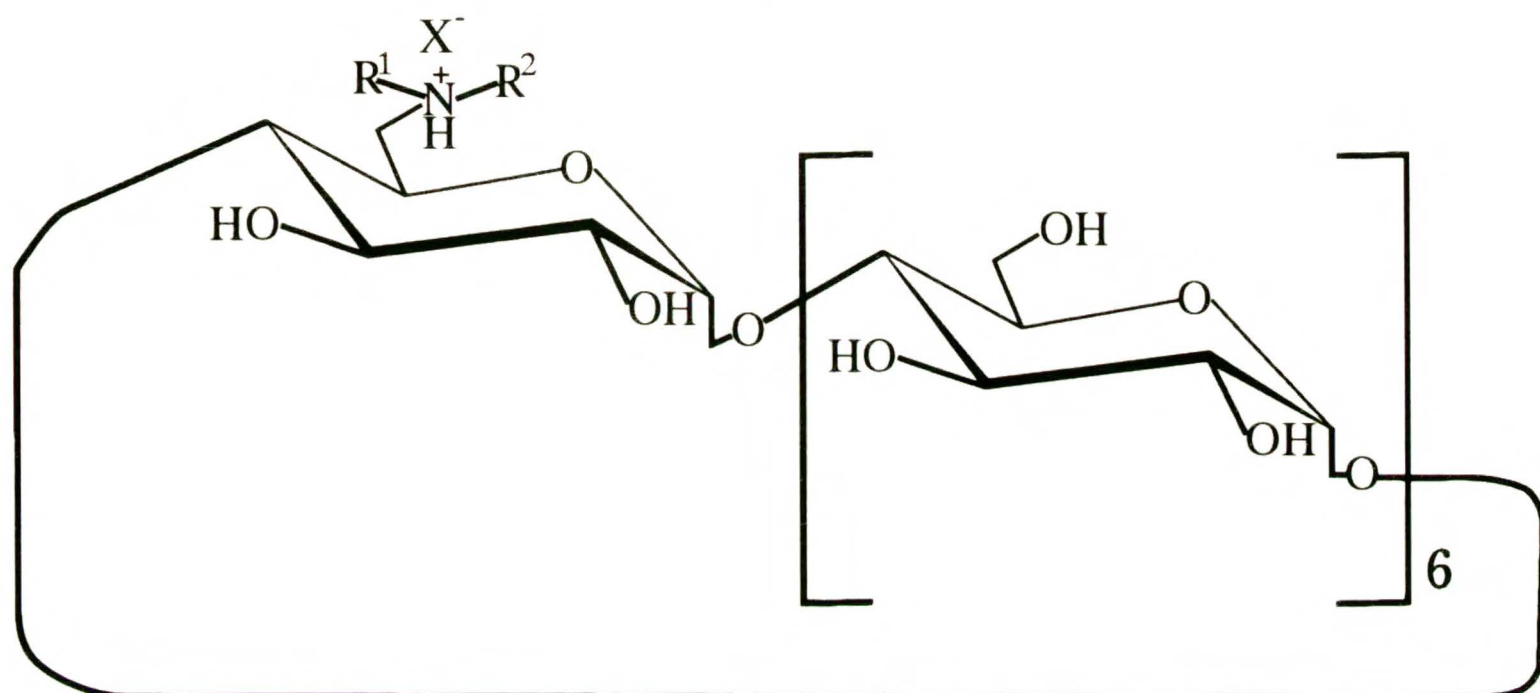




Schemat 1

### 2.3.3. Monopodstawione amfifilowe cyklodekstryny

Petter i współpracownicy<sup>35</sup> otrzymali *mono*(6-aminoalkilo-6-deoksy)  $\beta$ -cyklodekstryny **50**, **51** i **52** (Tabela 9), w wyniku traktowania *mono*(6-tosylo-6-deoksy)  $\beta$ -cyklodekstryny odpowiednio oktylo-, heksadecylo- lub didodecyloamina, w obecności katalitycznych ilości jodku potasowego oraz DMAP.

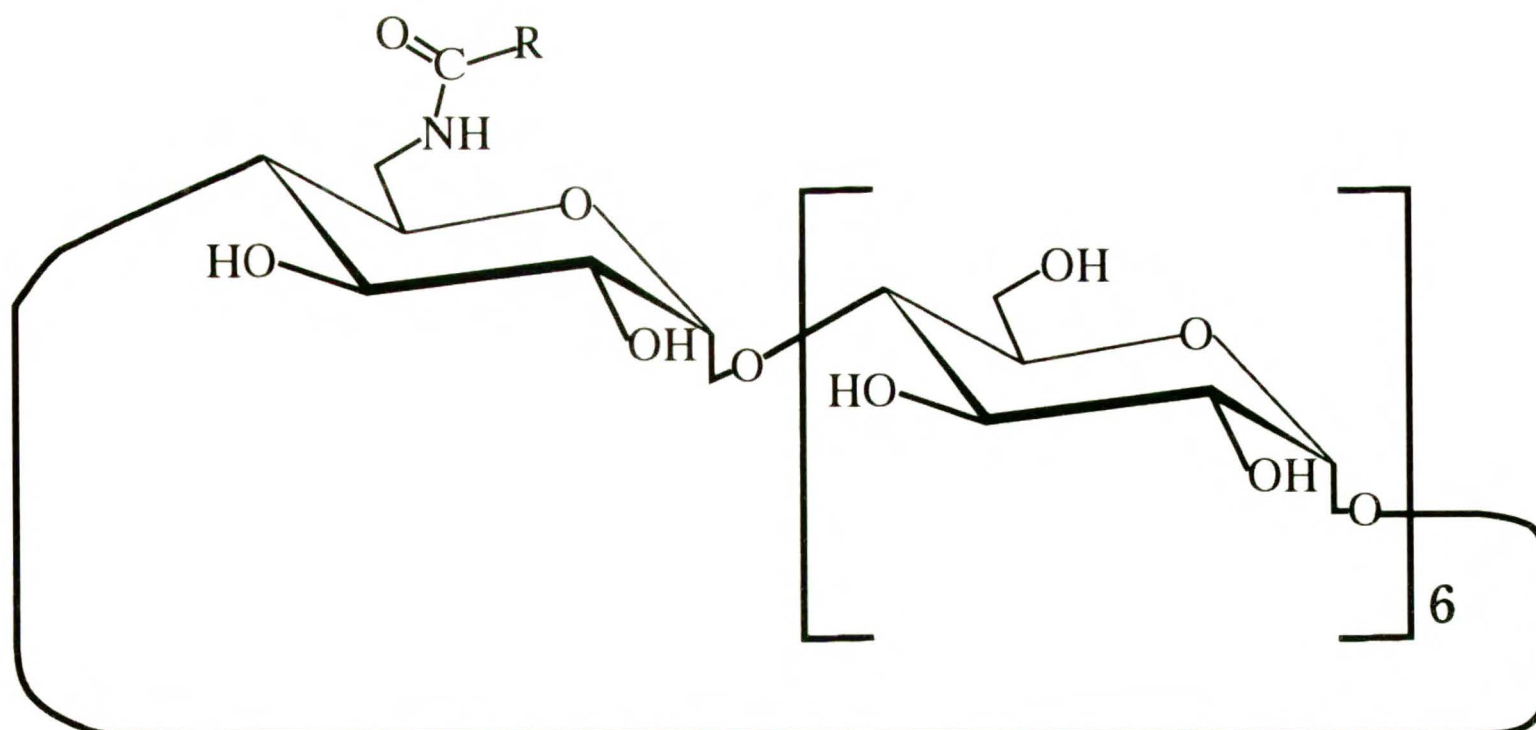


Związek	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	X <sup>-</sup>	Literatura
<b>50</b>	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	H	Cl <sup>-</sup>	[35]
<b>51</b>	C <sub>16</sub> H <sub>33</sub>	H	Cl <sup>-</sup>	[35]
<b>52</b>	C <sub>10</sub> H <sub>21</sub>	C <sub>10</sub> H <sub>21</sub>	OAc <sup>-</sup>	[35]

Tabela 9. *Mono*(6-aminoalkilo-6-deoksy)  $\beta$ -cyklodekstryny

Bellanger i Perly<sup>36</sup> opisali syntezę ciekawych amfifilowych *mono*(6-aminoacylo-6-deoksy)  $\beta$ -cyklodekstryn, w których reszty kwasowe zawierały od dwóch do szesnastu atomów węgla (**53-59**) (Tabela 10). Otrzymano je w wyniku reakcji *mono*(6-amino-6-deoksy)  $\beta$ -cyklodekstryny z odpowiednimi aktywnymi estrami (pochodne N-hydroksyimidu kwasu bursztynowego) w DMF.





Związek	R	Literatura
<b>53</b>	CH <sub>3</sub>	[36]
<b>54</b>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	[36]
<b>55</b>	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	[36]
<b>56</b>	C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	[36]
<b>57</b>	C <sub>9</sub> H <sub>19</sub>	[36]
<b>58</b>	C <sub>11</sub> H <sub>23</sub>	[36]
<b>59</b>	C <sub>15</sub> H <sub>31</sub>	[36]

Tabela 10. *Mono(6-aminoacylo-6-deoksy) β-cyklodekstryny*

## 2.4. ZACHOWANIE SIĘ AMFIFILOWYCH CYKLODEKSTRYN W ROZTWORACH

Amfifilowe cyklodekstryny tworzą w roztworach różnorodne, zorganizowane struktury supramolekularne<sup>15,23,24,37,38</sup>. Znane są także ich właściwości tworzenia wysoce zorganizowanych struktur mieszanych z innymi związkami amfifilowymi<sup>16,38,39</sup>, a nawet z nieamfifilowymi związkami organicznymi<sup>30</sup>.

Stwierdzono, że obecność jednego łańcucha alkilowego, połączonego z cyklodekstryną, wystarcza już do tworzenia agregatów w wodzie. Petter i współpracownicy<sup>35</sup> badali zdolność powstawania takich agregatów dla *mono(6-aminooktylo-6-deoksy) β-cyklodekstryny (50)* oraz

*mono*(6-aminoheksadecylo-6-deoksy)  $\beta$ -cyklodekstryny (**51**). Zdolności te badano techniką dynamicznego rozpraszania światła (dynamic light scattering), pomiarów przewodnictwa oraz magnetycznego rezonansu jądrowego. Kształt tworzących się agregatów zmieniał się w czasie, od sferycznych miceli o promieniu hydrodynamicznym  $\approx 20 \text{ \AA}$ , aż do wydłużonych polizdyspergowanych agregatów o przypominającym pręty kształcie. Wyznaczone stężenie krytyczne tworzenia miceli pochodnych **50** oraz **51**, wynosi odpowiednio 200 i 1.4 mM. Obserwowano dodatni efekt współdziałania, w obecności "gościa" krytyczne stężenie tworzenia miceli było niższe. Postulowano, że międzycząsteczkowa inkluzja (oddziaływania typu "gość"- "gospodarz") łańcucha alkilowego jednej cząsteczki do drugiej cząsteczki cyklodekstryny, dostarcza siły napędowej tworzenia agregatów nawet w niskich stężeniach.

Pokazano również<sup>37</sup>, że *per*(2,3-di-O-acylo) cyklodekstryny zdolne są do tworzenia zorganizowanych układów supramolekularnych w roztworach wodnych i w rozpuszczalnikach organicznych, a także na granicy faz woda-powietrze. Potwierdzono techniką dynamicznego rozpraszania światła powstawanie dużych, jedno- i wielowarstwowych układów pęcherzykowych w tetrahydrofuranie. Dla tych układów zaproponowano model odwróconej membrany, w przypadku użycia tetrahydrofuranu, oraz normalnej membrany w pirydynie. Poprawność zakładanego modelu udowodniono techniką magnetycznego rezonansu jądrowego ( $^1\text{H}$  NMR, zmienne temperatury, odczynniki przesunięcia chemicznego). Dalszego wsparcia dla tezy o odmiennej naturze agregatów w tetrahydrofuranie i pirydynie, dostarczyły wyniki pomiaru izoterm Langmuira, otrzymanych po naniesieniu roztworów heptakis(2,3-di-O-dodecyloilo)  $\beta$ -cyklodekstryny (**39**), w THF i w pirydynie, na granicę faz woda-powietrze.



## 2.5. FIZYCZNE WŁAŚCIWOŚCI AMFIFILOWYCH CYKLODEKSTRYN NA GRANICY FAZ

### 2.5.1. Warstwy Langmuira

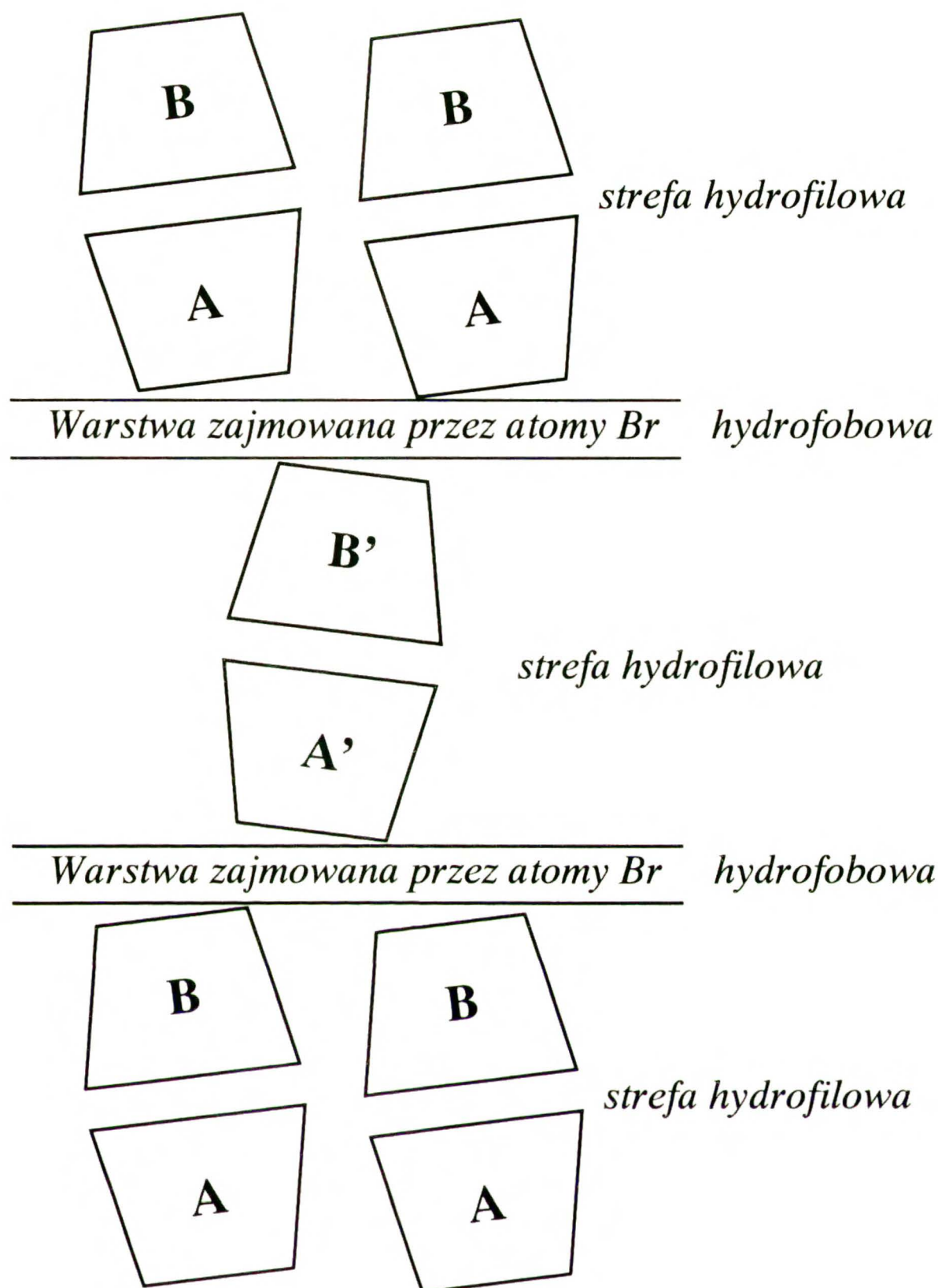
Kawabata i współpracownicy<sup>24</sup> opisali jako pierwsi tworzenie przez amfifilowe  $\beta$ -cyklodekstryny trwałych, ścisłych monowarstw. Do tworzenia warstw Langmuira na granicy faz woda-powietrze użyli oni: heptakis(6-tiododecylo-6-deoksy-2,3-di-O-acetylo) (**15**), heptakis(6-sulfoksyoktylo-6-deoksy) (**17**), heptakis(6-sulfoksydodecylo-6-deoksy) (**18**) oraz heptakis(6-sulfoksydodecylo-6-deoksy-2,3-di-O-acetylo) (**21**)  $\beta$ -cyklodekstryny. Odnotowali ponadto, że wymiana grup sulfoksyalkilowych na tioalkilowe nie ma znaczącego wpływu na średnią powierzchnię cząsteczkową wyznaczoną z izotermy. Porównanie powierzchni cząsteczkowej związków **18** i **21** pozwoliło stwierdzić, że acetylowanie II-rzędowych funkcji hydroksylowych zwiększa tę powierzchnię z 2.17 nm<sup>2</sup> do 2.53 nm<sup>2</sup>. Na podstawie powyższych informacji wnioskowali, że o wielkości wyznaczonej powierzchni cząsteczkowej decyduje sztywna stożkowa część cząsteczki amfifilowej cyklodekstryny. Stwierdzili oni także, że torusy cyklodekstryn zorientowane są prostopadle do granicy faz, a średnia powierzchnia zajmowana przez cząsteczkę cyklodekstryny na granicy faz, wyznaczona z izotermy Langmuira, jest zgodna z obliczoną teoretycznie. Fakt ten autorzy uznali za konsekwencję sztywności "dwuwymiarowej" warstwy i jej ścisłego upakowania. Monowarstwa utworzona przez amfifilową  $\beta$ -cyklodekstrynę **16** nie była stabilna z powodu niewystarczającej długości łańcucha alkilowego (C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>). W późniejszej pracy z tego samego ośrodka<sup>23</sup> autorzy doszli do wniosku, że w przypadku *per*(6-tioalkilo-6-deoksy) cyklodekstryn do powstania stabilnej monowarstwy konieczne jest co najmniej osiem atomów węgla w łańcuchu alkilowym.

W przeciwieństwie do powyższych wniosków, Coleman i współpracownicy<sup>29</sup> opisali tworzenie monomolekularnych warstw na granicy faz



woda-powietrze przez *per*(6-azydo-6-deoksy) cyklodekstryny (**26-28**). Jak łatwo zauważyć, w tych przypadkach cząsteczki cyklodekstryny zawierały w łańcuchach bocznych tylko jedną grupę metylenową połączoną z funkcją azydkową. Ostatnio ta sama grupa badawcza opisała<sup>17</sup> tworzenie monowarstw dla pochodnych *per*(6-bromo-6-deoksy)  $\alpha$ -,  $\beta$ - i  $\gamma$ -cyklodekstryn (**1-3**), które posiadają podobnie jak w poprzednim przypadku bardzo krótkie ugrupowania hydrofobowe. W konkluzji autorzy stwierdzili, że tworzenie takich warstw było możliwe dzięki dużej polarnej powierzchni adhezji (150-250 Å<sup>2</sup>). Względna sztywność cząsteczek cyklodekstryn pozwalała przypuszczać, że stabilność tych warstw będzie się zmieniać wraz z liczbą II-rzędowych grup wodorotlenowych przylegających do powierzchni wody, a więc  $\gamma$ -cyklodekstryna będzie tworzyć stabilniejsze monowarstwy niż  $\beta$ -cyklodekstryna, ta z kolei trwalsze niż  $\alpha$ -cyklodekstryna. W przypadku pochodnych  $\alpha$ -(**1**) i  $\beta$ -(**2**) cyklodekstryn, obserwowano również inny rodzaj agregatów, charakteryzujący się dwukrotnie mniejszą powierzchnią cząsteczkową niż ta wyznaczona dla monowarstw. Na tej podstawie autorzy przypuszczają, że fakt ten łączy się z tworzeniem struktur dwuwarstwowych. Prawie pionowe nachylenia odcinków izoterm Langmuira, przy ciśnieniu odpowiadającym strukturom mono- i dwuwarstwowym, sugerują że w tych przypadkach mamy do czynienia ze sprężaniem sztywnego układu. W celu otrzymania większej ilości informacji o budowie powstających warstw podwójnych, autorzy analizowali dane pochodzące z trójwymiarowej analizy rentgenostrukturalnej dla heptakis(6-bromo-6-deoksy)  $\beta$ -cyklodekstryny (**2**). W stanie stałym, kryształy tego związku składają się z dwuwarstw cyklodekstryn zwróconych do siebie stronami hydrofilowymi, przedzielonych strefami hydrofobowymi zajmowanymi przez atomy bromu, tak jak to pokazano na Rysunku 6.





Rys. 6. Projekcja struktury krystalograficznej heptakis(6-bromo-6-deoksy)  $\beta$ -cyklodekstryny wzdłuż osi **a**

Heptakis(6-O-*t*-butyloдимetylosililo)  $\beta$ -cyklodekstryna, występująca jako związek pośredni w syntezie pochodnych *per*(2,3-di-O-acylo) cyklodekstryn, opisanych w punkcie 2.3.2.1., była obiektem interesujących badań oddziaływań kationów wapnia ( $\text{Ca}^{2+}$ ) z układami amfifilowymi, ważnymi z biologicznego punktu widzenia<sup>40</sup>. Związek ten wybrany został do badań z dwóch zasadniczych powodów;

po pierwsze dlatego, że grupy alkilosililoeterowe nie powinny oddziaływać z jonami wapnia, a po drugie dlatego, że izotermy Langmuira wykazują ostre powtarzalne przejścia od struktur mono- do wielowarstwowych, co umożliwia pomiary stabilności monowarstwy. Stwierdzono, że oddziaływanie jonów wapnia z amfifilową cyklodekstryną jest złożonym trzyetapowym procesem. W pierwszym etapie następuje kompleksowanie  $\text{Ca}^{2+}$  przez sililowaną cyklodekstrynę na granicy faz woda-powietrze, na drodze oddziaływań "mostkujących" pomiędzy kationami i wolnymi grupami hydroksylowymi, pochodzącymi z różnych cząsteczek cyklodekstryn, na skutek czego tworzy się "dwuwymiarowa" sztywna struktura. W drugim etapie, całkowicie zmostkowana struktura, posiadająca pewną liczbę "nie wykorzystanych" funkcji hydroksylowych, jest sukcesywnie uzupełniana przez kolejne jony wapnia, co prowadzi, w wyniku odpychających oddziaływań jon-jon, do zrywania mostkującej sieci. Konsekwencją tego jest destabilizacja struktury monowarstwy. W trzecim etapie, autorzy postulują wypieranie cząsteczek wody z wnętrza cyklodekstryny przez  $\text{Ca}^{2+}$ , co powoduje zmianę sposobu koordynacji jonów wapniowych (inkluzyę). Powyższą hipotezę autorzy wsparli także wynikami pomiarów momentów dipolowych<sup>40</sup>.

Oddziaływania pomiędzy cyklodekstrynami i składnikami biologicznych membran, takimi jak steroidy i fosfolipidy, były obiektem badań odnoszących się do hemolizy ludzkich erytrocytów. Efekt hemolizy, występujący przy wysokim stężeniu wolnych cyklodekstryn, przypisano możliwemu usuwaniu przez nie składników biologicznych membran na drodze procesów inkluzyjnych. Taneva i współpracownicy<sup>28</sup> badali asocjację fosfolipidu DPPC (patrz Rysunek 3) przez amfifilowe *per*(6-aminoheksadecylo-6-deoksy)  $\alpha$ -,  $\beta$ - i  $\gamma$ -cyklodekstryny (23-25), w monowarstwach Langmuira zawierających składniki (amfifilową cyklodekstrynę i fosfolipid) w różnych proporcjach. Autorzy stwierdzili zmniejszenie średniej powierzchni cząsteczkowej w mieszanych monowarstwach i przypisywali je raczej lepszemu upakowaniu (maksymalnemu kontaktowi) składników filmu niż tworzeniu



kompleksu inkluzyjnego. Wniosek ten wskazuje na przewagę amfifilowych cyklodekstryn nad ich wolnymi odpowiednikami w modelowych procesach transportu w organizmach żywych.

### 2.5.2. Warstwy Langmuira i Blodgett

Pierwsze filmy Langmuira i Blodgett, z udziałem amfifilowych cyklodekstryn, otrzymali Kawabata i współpracownicy<sup>24</sup> przez przeniesienie monowarstw Langmuira, wytworzonych z pochodnych **15**, **18** i **21**, na płytki szklane, wstępnie pokryte pięcioma warstwami eikosanu kadmowego.

W kolejnych pracach autorzy ci<sup>27</sup> zajęli się badaniami nad kompleksami inkluzyjnymi, powstającymi w filmie Langmuira i Blodgett, używając amfifilowej heptakis(6-aminododecylo-6-deoksy)  $\beta$ -cyklodekstryny (**22**) oraz różnych pochodnych kwasu azobenzoesowego. Opisano oddziaływania typu "gość"- "gospodarz" pomiędzy kwasami 4-(4'-dimetyloaminofenylo) azobenzoesowym, 4-fenyloazobenzoesowym i 4-(4'-dimetyloaminofenylo) azobenzenosulfonowym a cyklodekstryną **22**. Stwierdzono, że oś cząsteczki "gościa" jest zorientowana prostopadle do płaszczyzny filmu Langmuira i Blodgett.

Następnie ta sama grupa badawcza opublikowała dalsze dwie prace dotyczące kilku innych amfifilowych cyklodekstryn i oddziałujących z nimi pochodnych azobenzenu<sup>25,41</sup>. Odnotowano<sup>41</sup> całkowicie odwracalne zachowanie fotochromowe cząsteczek kwasu 4-fenyloazobenzoesowego w filmie Langmuira i Blodgett, zbudowanym ze stosowanej wcześniej amfifilowej cyklodekstryny **22**. Stwierdzono *cis-trans* fotoizomeryzację, zachodzącą w lukach inkluzyjnych cyklodekstryny tworzącej monowarstwę. Izomeryzacja ta nie zachodziła w filmie Langmuira i Blodgett zbudowanym z amfifilowej pochodnej kwasu fenyloazobenzoesowego, zdolnej do samodzielnego tworzenia stabilnych monowarstw. W tym przypadku cząsteczki pochodnej kwasu



fenyloazobenzoesowego są w ścisłym kontakcie i nie posiadają wystarczającego stopnia swobody, niezbędnego do przebiegu izomeryzacji.

Inni autorzy japońscy<sup>42</sup> wyjaśniają możliwość izomeryzacji *cis-trans* w układach amfifilowe cyklodekstryny - pochodne azobenzenu, stwierdzeniem, że każda zainkludowana cząsteczka "gościa" ma zapewnioną "zero-wymiarową" przestrzeń w luce inkluzyjnej, dzięki czemu nie uczestniczy w van der Waalsowskich oddziaływaniach odpychających z innymi cząsteczkami "gościa".

Kolejnym opisanym<sup>25</sup> zjawiskiem przebiegającym w filmach Langmuira i Blodgett jest stabilizacja nietrwałego izomeru *cis* czerwieni metylowej [kwasu 4(4'-dimetyloaminofenylo)azobenzoesowego], polegająca na jego inkluzji w amfifilowych cyklodekstrynach **9**, **18**, **22** lub **23**. Badano wpływ obecności grup aminowych w amfifilowych cyklodekstrynach na stałą trwałości ich kompleksów z czerwienią metylową. Wykazano, że grupa aminowa odgrywa istotną rolę w kompleksowaniu "gościa", a także ma wpływ na stabilizację nietrwałego izomeru *cis* w postaci kompleksu inkluzyjnego (w filmie Langmuira i Blodgett). Dla pochodnych nie zawierających ugrupowań aminowych, takich jak heptakis(6-sulfoksydodecylo-6-deoksy)  $\beta$ -cyklodekstryna (**18**) i heptakis(6-tioheksadecylo-6-deoksy)  $\beta$ -cyklodekstryna (**9**), stwierdzono ich bardzo niewielki wpływ na stabilizację oraz słabsze kompleksowanie. Podano wartości czasów półtrwania, wyznaczone z kinetyki pierwszego rzędu, dotyczące termicznej izomeryzacji *cis-trans*; dla pochodnych alkiloaminowych **22** i **23** wynosiły one odpowiednio 55 i 68 s. Dla porównania podano analogiczne czasy półtrwania dla pochodnych bez grup aminowych **9** oraz **18**, które wynosiły odpowiednio 0.64 i 16 s.

Podsumowując można stwierdzić, że istnieją dwie podstawowe metody wytwarzania kompleksów inkluzyjnych w filmach Langmuira i Blodgett<sup>42</sup>. Pierwsza z nich polega na nanoszeniu roztworu amfifilowej cyklodekstryny na powierzchnię wody, zawierającej związek ulegający inkluzji ("gościa"); po osiągnięciu stanu równowagi pomiędzy subfazą wodną a filmem, wytwarza się kompleks inkluzyjny, w



procesie jego tworzenia cząsteczki "gościa" wnikają do luk inkluzyjnych cyklodekstryn tworzących monowarstwę, a następnie film przenosi się na stały nośnik. Druga z metod polega na rozpuszczeniu razem "gościa" i amfifilowej cyklodekstryny w chloroformie, a następnie na naniesieniu tego roztworu na powierzchnię wody. Tworzenie kompleksu poprzedzone jest osiągnięciem równowagi określonej współczynnikiem podziału wyznaczającego stężenie "gościa" po obu stronach granicy faz. Następnie kompleks jest tworzony w sposób analogiczny jak opisano powyżej.

Kolejnym interesującym zjawiskiem, które może przebiegać w filmach Langmuira i Blodgett skonstruowanych z amfifilowych cyklodekstryn, jest rozpoznanie molekularne. Cytowana już kilkakrotnie grupa japońska<sup>43</sup> stwierdziła, że izomery *orto*, *meta* i *para* czerwieni metylowej były rozpoznawane przez filmy Langmuira i Blodgett zbudowane z amfifilowych cyklodekstryn **18-20**. Znaczące ilości izomerów *para* i *meta* były zatrzymywane przez filmy, podczas gdy ilość izomeru *orto* była względnie mała. Uzyskane przez autorów wyniki przedstawione są w Tabeli 11.

Czerwień metylowa	Cyklodekstryna		
	$\alpha$ - 18	$\beta$ - 19	$\gamma$ - 20
<i>orto</i>	0.03	0.08	0.08
<i>meta</i>	0.38	0.41	0.44
<i>para</i>	0.40	0.51	0.38

Tabela 11. Zawartość izomerów *orto*, *meta* i *para* czerwieni metylowej w filmach Langmuira i Blodgett<sup>43</sup>

Badano również<sup>44</sup> oddziaływanie oktakis(6-aminoheksadecylo-6-deoksy)  $\gamma$ -cyklodekstryny (**25**) z solą potasową kwasu 1,4-naftochinono-2-sulfonowego w



filmie Langmuira i Blodgett na płycie kwarcowej. Opisano odwracalne oddziaływania z przeniesieniem ładunku (charge transfer) dla tego układu. Podczas naświetlania tworzył się kompleks z przeniesieniem ładunku, którego powstawanie potwierdzono za pomocą spektroskopii UV-VIS oraz Indukowanego Dichroizmu Kołowego (ICD). Absorpcja, charakterystyczna dla tego kompleksu, była stwierdzana nawet po kilku tygodniach przechowywania filmu w ciemności, w temperaturze pokojowej. Postulowano potencjalne zastosowania dla takiego układu w materiałach fotoelektronicznych, takich jak urządzenia do odwzorowywania optycznego (optical imaging devices).

Kolejnym interesującym zagadnieniem z omawianego zakresu były badania fotopolimeryzacji filmu Langmuira i Blodgett, zbudowanego z amfifilowej pochodnej **34**, naniesionego na płytkę germanową<sup>31</sup>. Polimeryzację inicjowano promieniowaniem niskociśnieniowej lampy rtęciowej w temperaturze 10°C, w atmosferze azotu. Badano dwa typy procesów: homopolimeryzację czystych składników (kwasu  $\omega$ -trikosenowego i jego pochodnej  $\beta$ -cyklodekstrynowej **34**) oraz kopolimeryzację mieszanych filmów, w różnych stosunkach molowych. Stwierdzono, że w obu przypadkach homopolimeryzacja była procesem raczej wolnym i zatrzymywała się przy około 50-60% konwersji. W mieszanych filmach Langmuira i Blodgett, proces kopolimeryzacji przebiegał znacznie szybciej i osiągał 80-90% konwersji, przy stosunku molowym cyklodekstryny **34** do kwasu trikosenowego mieszczącym się w przedziale od 1:1 do 1:5. Zwiększenie zawartości kwasu trikosenowego (1:10) hamowało wydatnie polimeryzację. Otrzymane w powyższy sposób polimery charakteryzowały się wysoką odpornością na działanie rozpuszczalników organicznych, co zwiększa ich wartość materiałową i w konsekwencji ich potencjalne zastosowania.

Coleman i współpracownicy<sup>45</sup>, badając filmy Langmuira i Blodgett utworzone z *per*(2,3-di-O-tetradecyloilo) cyklodekstryny  $\alpha$ - (**40**),  $\beta$ - (**41**) i  $\gamma$ - (**42**) na płytkach krzemowych, stwierdzili że struktury monowarstw zależą od



symetrii tworzących je związków amfifilowych. Za pomocą techniki rozpraszania promieniowania rentgenowskiego (X-ray reflectivity) zaobserwowano, że heksakis(2,3-di-O-tetradecyloilo)  $\alpha$ -cyklodekstryna (**40**) oraz oktakis(2,3-di-O-tetradecyloilo)  $\gamma$ -cyklodekstryna (**42**) są bardzo dobrze upakowane w płaszczyźnie monowarstwy ze względu na ich symetrię  $C_6$  i  $C_8$ . Dla heptakis(2,3-di-O-tetradecyloilo)  $\beta$ -cyklodekstryny (**41**), jej symetria  $C_7$  jest odpowiedzialna za dużo gorsze upakowanie w płaszczyźnie filmu.

Warstwy Langmuira i Blodgett uzyskiwać można nie tylko z samych amfifilowych cyklodekstryn lecz również w układach mieszanych z innymi związkami amfifilowymi. I tak Porteau i współpracownicy<sup>46</sup> wykorzystali heptakis(6-aminoheksadecylo-6-deoksy)  $\beta$ -cyklodekstrynę (**24**) do konstrukcji mieszanego filmu z amfifilowymi porfirynami.

Innym przykładem mieszanego układu wykorzystującego tę samą amfifilową cyklodekstrynę **24** jest praca Lehna i współpracowników<sup>47</sup>. Jej autorzy budowali i badali wielowarstwowe niecentrosymetryczne filmy Langmuira i Blodgett dla potrzeb optyki nieliniowej (Second Harmonic Generation). Opisano konstrukcję wielowarstwy składającej się na przemian z aktywnych i pasywnych monowarstw. Warstwy pasywne powstawały z cząsteczek amfifilowej cyklodekstryny **24**, a aktywne z karotenoidów.

## **2.6. TWORZENIE INNYCH UKŁADÓW SUPRAMOLEKULARNYCH Z UDZIAŁEM AMFIFILOWYCH CYKLODEKSTRYN**

Jak starałem się wykazać w poprzednich rozdziałach, zdolność amfifilowych cyklodekstryn do tworzenia takich układów jest jednym z ważniejszych powodów szerszego nimi zainteresowania. Obecnie chciałbym opisać kilka przykładów złożonych układów agregacyjnych (lipozomy, micelle), powstających z udziałem cyklodekstryn.



Lehn i współpracownicy<sup>48</sup> badali lipozomy utworzone z naturalnego fosfolipidu (fosfatydylocholina jaja kurzego), zawierające amfifilowe cyklodekstryny w swych membranach. Takie mieszane układy supramolekularne były rozważane jako modele kanałów jonowych dla transportu molekularnego. Autorzy stwierdzili, stosując <sup>23</sup>Na NMR, że w układach tych metale alkaliczne są efektywnie przenoszone z roztworu wodnego do wnętrza lipozomów.

Modyfikowanie lipozomów przez amfifilowe cyklodekstryny pozwala także na transport związków lipofilowych. Mieszane lipozomy<sup>30</sup> fosfolipidu DPPC (patrz Rysunek 3) oraz heptakis(6-aminoacylo-6-deoksy)  $\beta$ -cyklodekstryn **29-33** i pochodnych *per*(2,3-di-O-acylo)  $\alpha$ -,  $\beta$ - i  $\gamma$ -cyklodekstryn **35-43**, wytwarzane były przez dyspersję lub sonifikację. Wykazano również, że wprowadzone do wnętrza lipozomu lipofilowe witaminy oraz naturalne barwniki są stabilne przez długi okres czasu (np.  $\beta$ -karoten był trwały w zawiesinie wodnej ponad rok).

Bellanger i Perly<sup>36</sup> zaprojektowali i wykonali syntezę interesujących pochodnych *mono*(6-aminoacylo-6-deoksy)  $\beta$ -cyklodekstryn, (**53-59**), potencjalnych amfifilowych transporterów hydrofobowych leków. Takie układy supramolekularne mogą wnikać do miceli i lipozomów. Związki **53-59** mogą występować jako kompleksy inkluzyjne również bez obecności innych substancji hydrofobowych (dzięki procesom "samoinkluzji").

Sposób wytwarzania lipozomów na bazie heptakis(2,3-di-heksaoilo)  $\beta$ -cyklodekstryny (**43**) został niedawno opatentowany<sup>49</sup>.

Menger i Williams<sup>34</sup> opisali ciekawy przypadek podwójnie amfifilowej pochodnej  $\beta$ -cyklodekstryny **49**, posiadającej łańcuchy alkilowe zakończone grupami obdarzonymi ładunkami ujemnymi. Taka budowa nadaje jej szczególne właściwości agregacyjne; zachowuje się ona podobnie do miceli, nie wykazuje jednak charakterystycznego dla tworzenia miceli stężenia krytycznego. Te micelopodobne agregaty są trwałe przez dziesiątki godzin, w porównaniu do mikrosekundowych



czasów życia agregatów tworzonych przez proste łańcuchowe związki powierzchniowo czynne.

## 2.7. ZASTOSOWANIA AMFIFILOWYCH CYKLODEKSTRYN

Zastosowania amfifilowych cyklodekstryn wynikają z ich zdolności do tworzenia struktur supramolekularnych, takich jak lipozomy czy stabilne monowarstwy, które mogą być przenoszone na stałe nośniki odpowiednie dla danej techniki eksperymentalnej, z jednoczesnym zachowaniem zdolności inkluzyjnych. Procesy wewnątrzcząsteczkowej inkluzji przebiegające w lukach amfifilowych cyklodekstryn mają podstawowe znaczenie dla funkcjonowania układów zaprojektowanych z ich użyciem .

Umezawa i współpracownicy<sup>50</sup> skonstruowali anionowe czujniki voltametryczne, działające w oparciu o modulację przepuszczalności jonów przez film Langmuira i Blodgett. W układzie tym jako receptor zdolny do wiązania anionowych "gości" użyta była, w formie protonowanej, heptakis(6-aminododecylo-6-deoksy)  $\beta$ -cyklodekstryna (**22**). Wiązanie organicznych czy nieorganicznych anionów przez taki receptor wywoływało zmianę przepuszczalności jonów, mierzonej za pomocą voltametrii cyklicznej z użyciem różnych elektroaktywnych znaczników.

Ta sama grupa badawcza<sup>51</sup> zastosowała heptakis(6-tiododecylo-6-deoksy)  $\beta$ -cyklodekstrynę (**15**) w badaniach nad czujnikami chemicznymi wzmacniającymi sygnał, naśladującymi biologiczne kanały jonowe. Zasada ich działania polega na blokowaniu luk cyklodekstryny **15**, tworzących kanały molekularne, co wpływało na przepuszczalność pokrywającej elektrodę membrany dla elektroaktywnych znaczników, powodując w konsekwencji zmianę mierzonego prądu. Wyznaczony współczynnik odpowiedzi molekularnej, zdefiniowany jako wymuszona obecnością różnych cząsteczek "gościa" zmiana ilości przeniesionych elektronów a mierzony jako sprawność przekazywania sygnału, był bardzo wysoki.

Kawabata i współpracownicy<sup>31</sup> stwierdzili, że membrany otrzymane przez fotopolimeryzację pochodnej  $\omega$ -trikosenowej  $\beta$ -cyklodekstryny **34** (opisanej w punkcie 3.1.6) mają strukturę sit molekularnych. Autorzy przewidują ich zastosowanie przemysłowe jako wysokosprawnych nieprzepuszczalnych filmów do procesów separacyjnych.



### 3. BADANIA WŁASNE

#### 3.1 WPROWADZENIE

Liczba prac, w których autorzy zajmują się modyfikowanymi chemicznie cyklodekstrynami stale wzrasta. Jest to spowodowane użytecznością takich układów, między innymi jako syntetycznych modeli receptorów molekularnych, enzymów czy katalizatorów<sup>52</sup>. W wyniku tych szeroko prowadzonych badań, stale pojawiają się doniesienia o nowych typach pochodnych cyklodekstryn, charakteryzujących się bardzo interesującymi właściwościami, wskazującymi na ich potencjalne zastosowania w praktyce. Jedną z nowych ważnych klas chemicznie modyfikowanych cyklodekstryn są ich amfifilowe pochodne. Zajmują one w chemii supramolekularnej szczególną pozycję, jak pokazałem w Rozdziale 2 tej pracy. Znalezione dla nich całą gamę nowych fascynujących właściwości, które stwarzają perspektywy szerokich zastosowań. Przykładem aplikacji amfifilowych cyklodekstryn może być ich użycie do konstrukcji miniaturowych urządzeń optycznych i elektronicznych, zbliżających się do poziomu molekularnego, dzięki zastosowaniu "supermolekuł" będących w stanie działać w określony sposób pod wpływem odpowiedniego bodźca zewnętrznego.

Początek badań nad amfifilowymi cyklodekstrynami datuje się na połowę lat osiemdziesiątych, co powoduje, że ta nowa dziedzina jest w chwili obecnej w dalszym ciągu intensywnie rozwijana w wielu doskonałych ośrodkach badawczych. Wyodrębnić można dwa główne kierunki badań w tym obszarze. Pierwszy z nich to poszukiwanie nowych metod syntezy, umożliwiających wydajne otrzymywanie amfifilowych cyklodekstryn o pożądanych właściwościach. Drugi kierunek obejmuje studia strukturalne, zarówno na poziomie molekularnym jak i makroskopowym, amfifilowych cyklodekstryn, a szczególnie tworzenie z ich udziałem różnorodnych połączeń supramolekularnych.



Moim pierwszym zadaniem badawczym było znalezienie nowej syntetycznej drogi, prowadzącej do potencjalnie amfifilowych cyklodekstryn o fragmentach lipofilowych zawierających różnie podstawione pierścienie fenyłowe. Przystępując do realizacji tego zadania, stanąłem przed problemem wyboru materiałów wyjściowych i sposobu ich połączenia na drodze stosownej reakcji chemicznej. W tym właśnie czasie ukazała się w literaturze nowa, selektywna metoda otrzymywania *per*(6-halogeno-6-deoksy)  $\alpha$ - i  $\beta$ -cyklodekstryn<sup>10</sup>. Fakt ten, a także wysoka reaktywność w stosunku do różnych odczynników nukleofilowych, spowodowały nasze zainteresowanie tymi pochodnymi. Wybór drugiego materiału wyjściowego, wnoszącego fragment lipofilowy do projektowanych amfifilowych cyklodekstryn, podyktowany został koniecznością użycia bardzo silnego odczynnika nukleofilowego, gwarantującego wymianę wszystkich funkcji halogenowych w możliwie łagodnych warunkach. Założone wymagania wydawały się być dobrze spełniane w przypadku tiofenolu i jego podstawionych w pierścieniu pochodnych.

Przyjęte materiały wyjściowe, determinujące typ reakcji tworzenia amfifilowych cyklodekstryn, okazały się wysoce użyteczne w planowanych przeze mnie syntezach.

### **3.2. HEPTAKIS(6-HALOGENO-6-DEOKSY) $\beta$ -CYKLODEKSTRYNY**

W początkowym etapie pracy przeprowadzałem reakcję halogenowania  $\beta$ -cyklodekstryny według procedury Gadelle i Defay'a<sup>10</sup> i stwierdziłem, że oprócz pożądaných heptakis(6-halogeno-6-deoksy)  $\beta$ -cyklodekstryn, powstają także produkty niepełnego podstawienia, zawierające pięć lub sześć atomów chlorowca w cząsteczce  $\beta$ -cyklodekstryny. Powodowało to konieczność wyodrębnienia w pełni podstawionych pochodnych heptakis(6-halogeno-6-deoksy)  $\beta$ -cyklodekstryny ze złożonej mieszaniny. W tym celu przeprowadzałem reakcje wyczerpującego acetylowania pozostałych grup wodorotlenowych (nie wymienionych I-rzędowych oraz II-rzędowych), a następnie wydzielałem na drodze chromatografii kolumnowej



pożądane produkty heptakis(6-halogeno-6-deoksy-2,3-di-O-acetylo)  $\beta$ -cyklodekstryny, które w czystej postaci mogły być wykorzystane w kolejnym etapie S-alkilowania różnych tiofenoli. Ta żmudna i mało efektywna procedura została następnie przeze mnie we współpracy z zespołem A.W.Colemana (Uniwersytet Paris-Sud) zmodyfikowana, co pozwoliło uzyskiwać całkowicie podstawione pochodne cyklodekstryn bez konieczności używania sekwencji zabezpieczenie-chromatografia-odbezpieczenie.

### 3.2.1. Heptakis(6-jodo-6-deoksy) $\beta$ -cyklodekstryna (**60**)

Próba powtórzenia procedury Gabelle i Defay'a<sup>10</sup>, w odniesieniu do syntezy heptakis(6-jodo-6-deoksy)  $\beta$ -cyklodekstryny, doprowadziła do otrzymania skomplikowanej mieszaniny, zawierającej poza produktem pełnego podstawienia **60**, także nie w pełni podstawione pochodne **61** i **62** (Schemat 2).

Sytuację jeszcze bardziej komplikuje fakt, że produkty pięciopodstawione mogą występować w kilku rozróżnialnych izomerach pozycyjnych. Niepożądane produkty reakcji halogenowania przedstawiłem schematycznie na Rysunku 6.

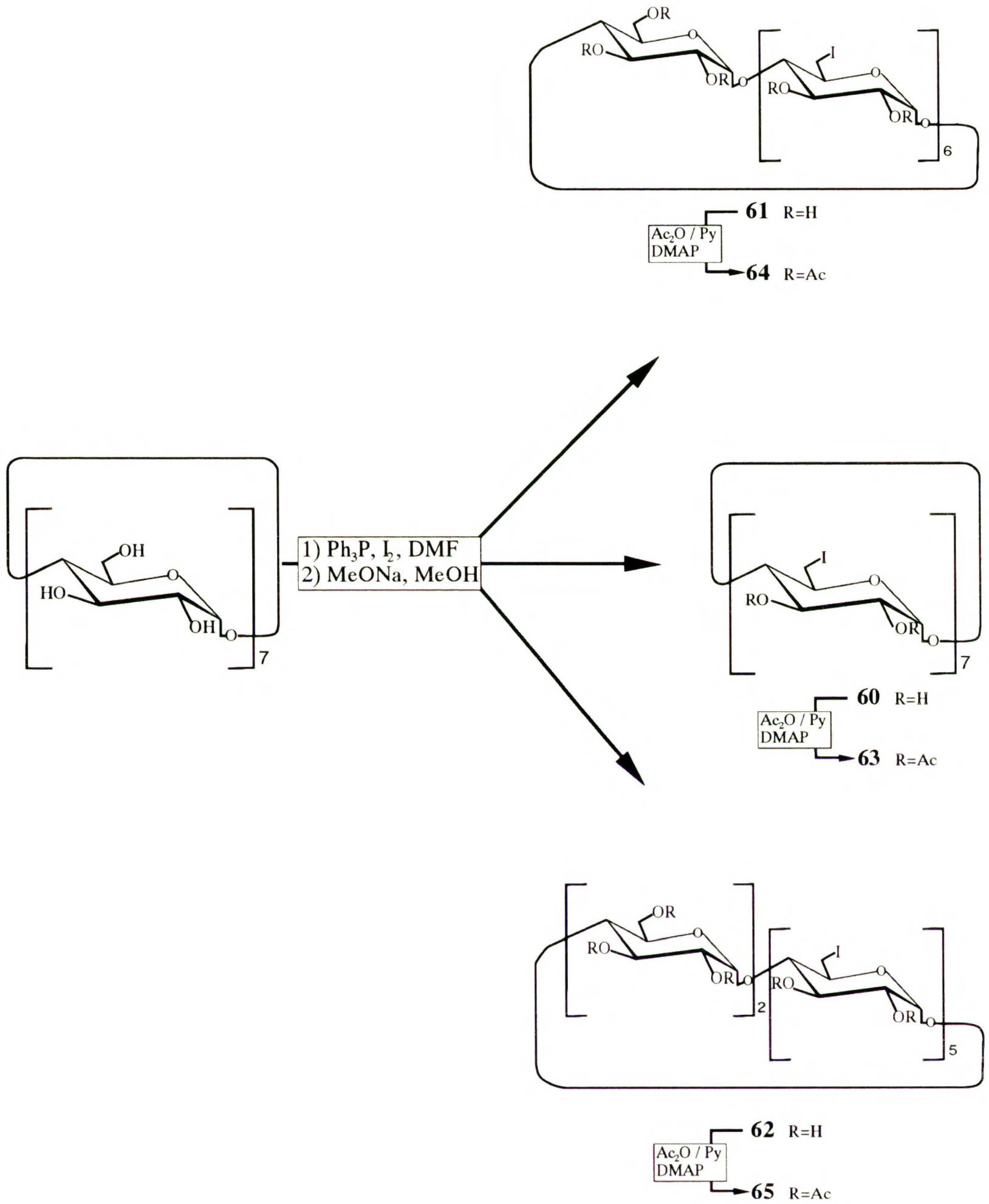
Pierwszą informację o składzie produktów reakcji deoksyjodowania  $\beta$ -cyklodekstryny otrzymałem analizując mieszaninę poreakcyjną metodą spektrometrii masowej LSIMS (Liquid-matrix Secondary Ion Mass Spectrometry). Oprócz sygnałów pochodzących od oczekiwanego produktu **60** obserwowałem także sygnały pochodzące od substancji o niższych masach molowych. W przypadku jodowania  $\beta$ -cyklodekstryny były to :

$m/z^+=1928$  pochodzący od (**60**+Na)<sup>+</sup>

1817 pochodzący od (**61**+Na)<sup>+</sup>

1799 pochodzący od (**61**+H)<sup>+</sup>

1684 pochodzący od (**62**+H)<sup>+</sup>



Schemat 2

Technika LSIMS dostarcza nie tylko informacji o obecności różnych substancji w badanej mieszaninie, ale pozwala również na oszacowanie ich



wzajemnego stosunku molowego na podstawie względnej intensywności sygnałów pochodzących od składników.

Przybliżone zawartości związków **60**, **61** i **62**, szacowane na podstawie analizy LSIMS wraz z danymi pochodzącymi z wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC), zebrałem w Tabeli 12.

Magnetyczny rezonans jądrowy ( $^1\text{H}$  oraz  $^{13}\text{C}$  NMR) nie dawał jednoznacznej informacji o składzie otrzymanej mieszaniny. Sygnały pochodzące od nie w pełni podstawionych pochodnych **61** i **62** zaciemniały widma, nakładanie się tych sygnałów na sygnały pochodnej **60** prowadziło do znacznego poszerzenia wszystkich sygnałów.

Zanalizowana w powyższy sposób mieszanina poreakcyjna została poddana wyczerpującemu acetylowaniu. Otrzymaną mieszaninę octanów analizowałem również metodą LSIMS. Dla acetylowanych produktów reakcji jodowania  $\beta$ -cyklodekstryny otrzymałem następujące sygnały:

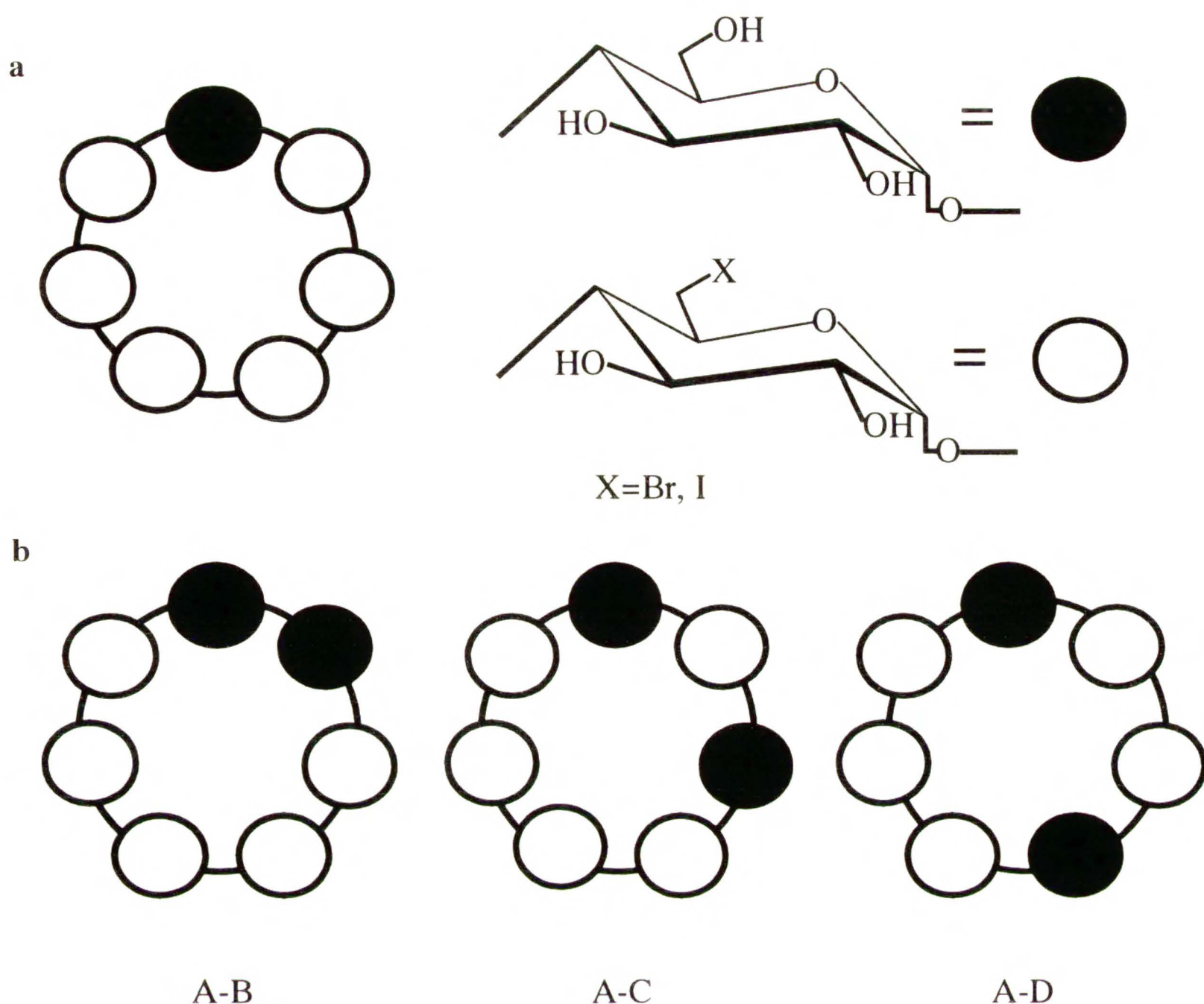
$m/z^+=2515.4$  pochodzący od  $(\mathbf{63}+\text{Na})^+$

2493.4 pochodzący od  $(\mathbf{63}+\text{H})^+$

2447.8 pochodzący od  $(\mathbf{64}+\text{Na})^+$

2379.6 pochodzący od  $(\mathbf{65}+\text{Na})^+$

Uzyskane wyniki nie pozostawiały wątpliwości co do tego, że obserwowane sygnały pochodzą od jonów molekularnych a nie od fragmentów badanych cząsteczek, ponieważ wszystkie sygnały występowały w kształcie wynikającym z patternu izotopowego.



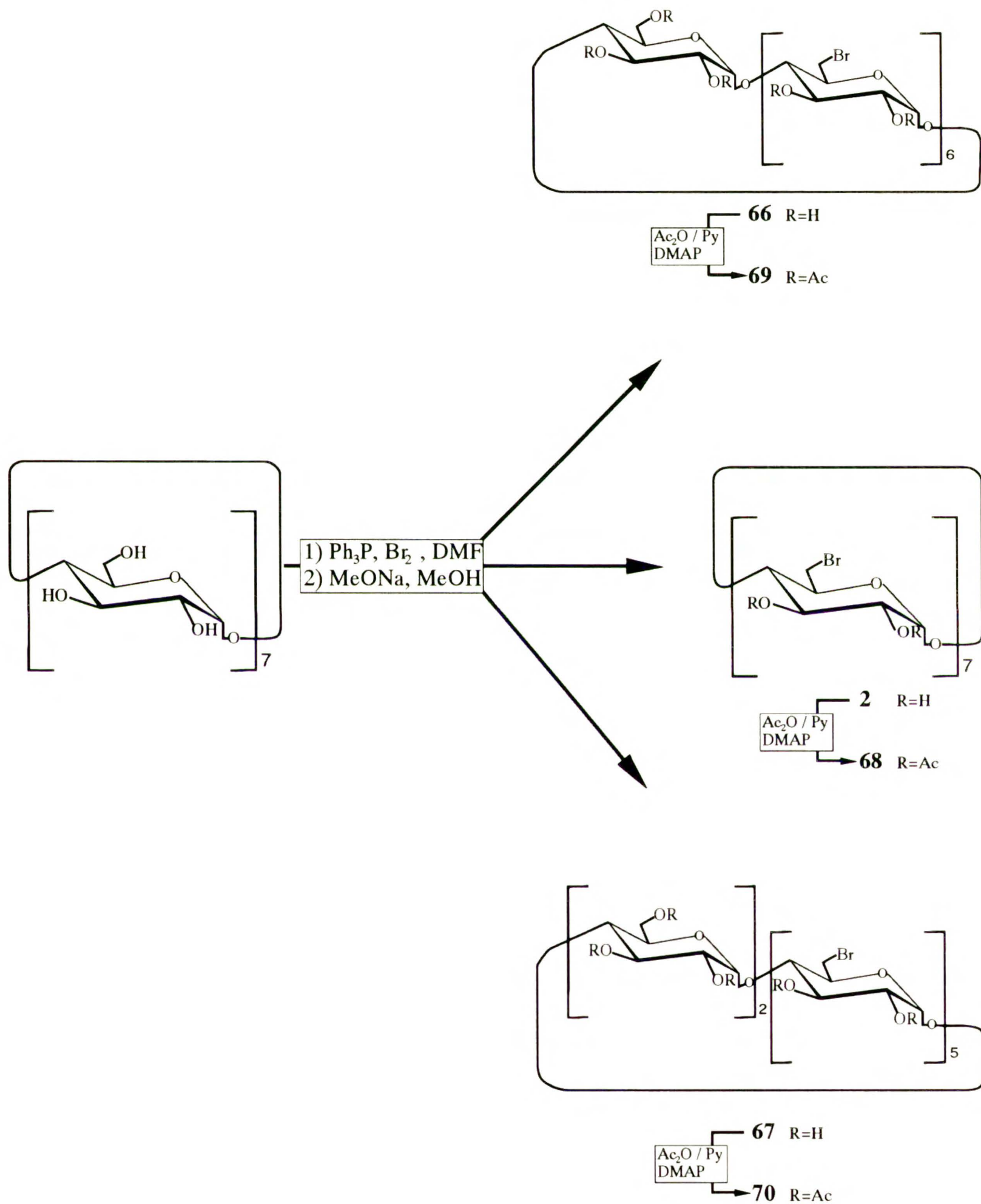
Rys. 7. Nie w pełni podstawione produkty reakcji halogenowania  $\beta$ -cyklodekstryny: a) sześciopodstawiony, b) pięciopodstawiony

### 3.2.2. Heptakis(6-bromo-6-deoksy) $\beta$ -cyklodekstryna (2)

Reakcję bromowania  $\beta$ -cyklodekstryny w początkowej fazie pracy przeprowadzałem analogicznie do opisaną poprzednio reakcji jodowania  $\beta$ -cyklodekstryny<sup>10</sup>. Również w tym przypadku otrzymałem złożoną mieszaninę produktów **2**, **66** i **67** (Schemat 3), której skład określiłem na podstawie analizy widm LSIMS, która dała następujące wyniki:

$m/z+=1598.6$  pochodzący od  $(2+Na)^+$



1535.2 pochodzący od  $(66+\text{Na})^+$ 1471.5 pochodzący od  $(67+\text{Na})^+$ 

Schemat 3

Następnie mieszanina związków **2**, **66** i **67** została poddana wyczerpującemu acetylowaniu i ponownie analizowana techniką LSIMS, w wyniku której otrzymałem następujące sygnały:

$m/z = 2187.6$  pochodzący od  $(68+Na)^+$

$2163.7$  pochodzący od  $(68+H)^+$

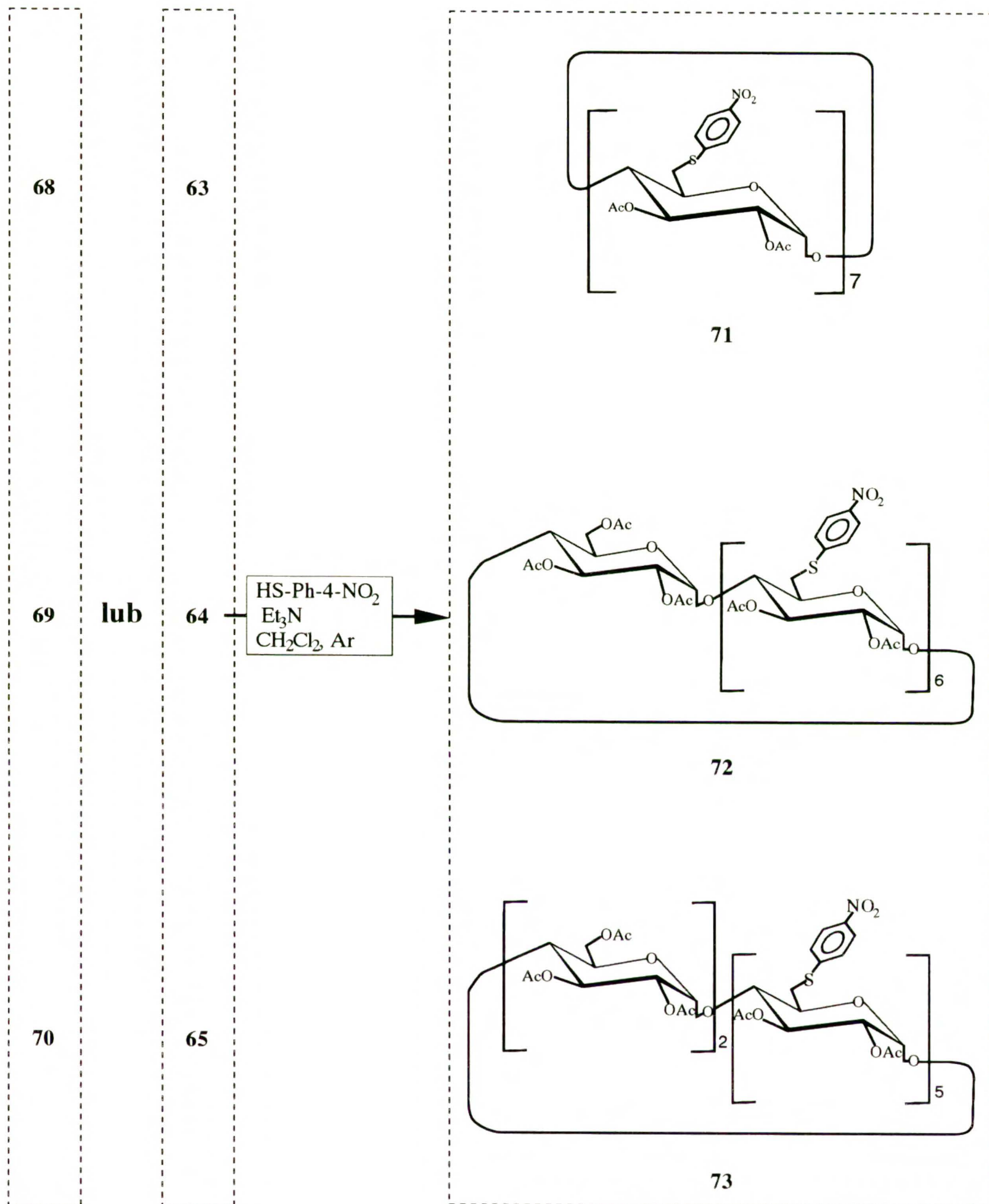
$2165.7$  pochodzący od  $(69+Na)^+$

$2145.3$  pochodzący od  $(70+Na)^+$

### **3.2.3. Heptakis[6-tio(4'-nitrofenylo)-6-deoksy-2,3-di-O-acetylo] $\beta$ -cyklodekstryna (71) i jej nie w pełni podstawione pochodne 72 i 73, jako wzorce do określania składu produktów halogenacji $\beta$ -cyklodekstryny**

Metoda HPLC wydawała się dogodną do ściślejszego określenia składu produktów powstających w reakcjach halogenowania  $\beta$ -cyklodekstryny. Niestety nie można jej było użyć bezpośrednio, ze względu na słabą rozpuszczalność i względną nietrwałość oryginalnych produktów. Wobec tego zdecydowałem się na przekształcenie, zarówno bromo- jak i jodopochodnych, w związki **71**, **72** i **73**. Przykład takiej ilościowej transformacji pokazany jest na Schemacie 4. Wybór pochodnych **71**, **72** i **73** był podyktowany także silnymi właściwościami chromoforowymi ugrupowania *p*-nitrofenylowego. Zgodnie z tym schematem obie mieszaniny octanów **63**, **64** i **65** oraz **68**, **69** i **70**, poddałem reakcji z nadmiarem *p*-nitrofenolu wobec trietyloaminy w chlorku metylenu. Z obu reakcji otrzymałem mieszaniny jednakowych produktów **71**, **72** i **73**, których proporcje były dokładnym odwzorowaniem składu mieszanin otrzymanych w wyniku halogenowania  $\beta$ -cyklodekstryny.





Schemat 4

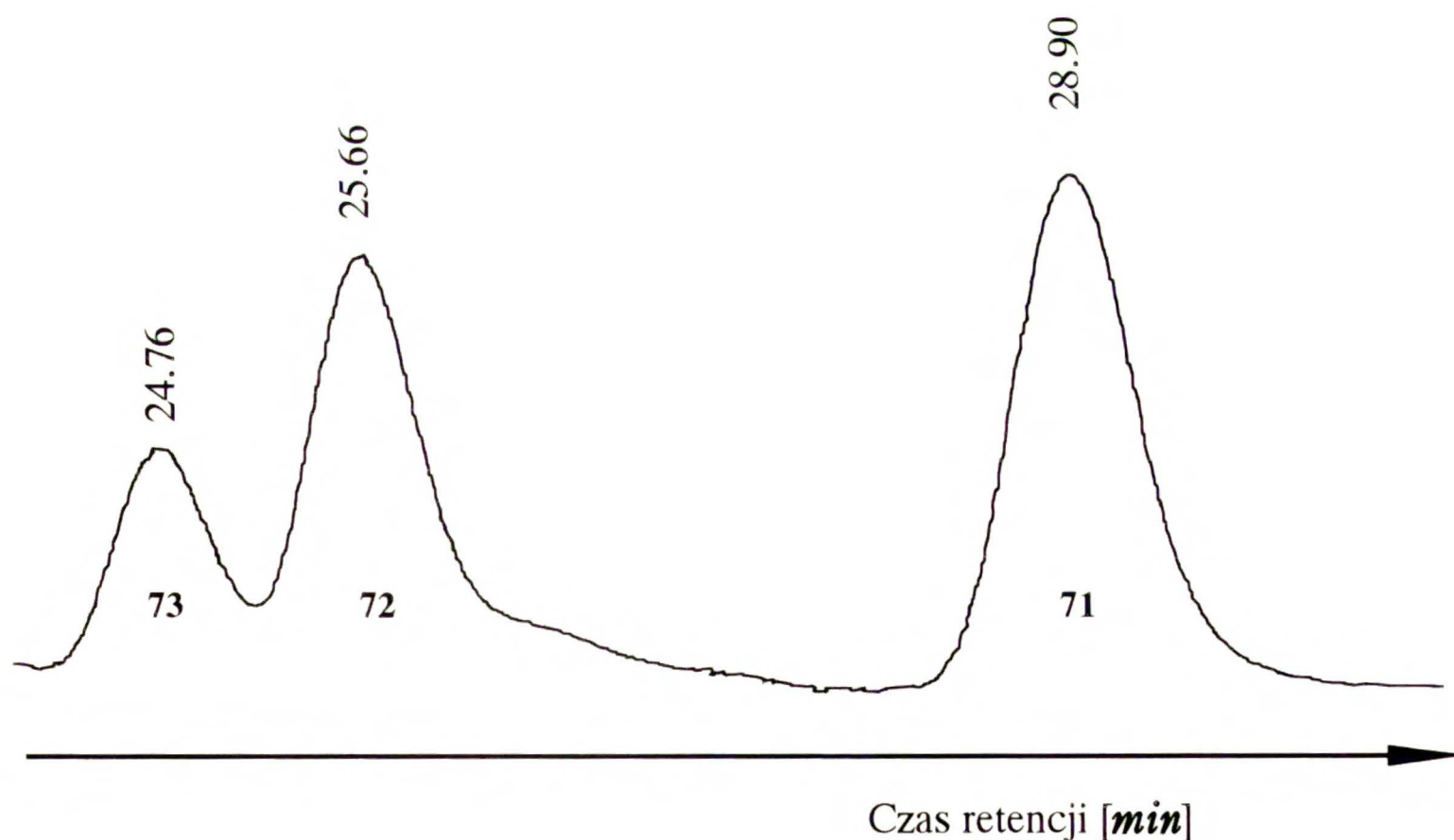
Badania otrzymanych mieszanin octanów **71**, **72** i **73** metodą LSIMS, przeprowadzone przed rozdziałem za pomocą HPLC, wykazały obecność następujących sygnałów:

$m/z+=2684$  pochodzący od  $(71+H)^+$

2588 pochodzący od  $(72+H)^+$

2493 pochodzący od  $(73+H)^+$

W trybie analitycznym wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC) potwierdziłem obecność trzech składników w analizowanych mieszaninach. Zastosowanie tej metody w trybie preparatywnym pozwoliło mi na wyizolowanie wzorca związku **71**, o wysokiej czystości. Przeprowadziłem jego analizę (LSIMS oraz  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  NMR) i w oparciu o jej wyniki stwierdziłem, że zawiera wyłącznie heptakis[6-tio(4'-nitrofenylo)-6-deoksy-2,3-di-O-acetylo]  $\beta$ -cyklodekstrynę (**71**). Pochodne  $\beta$ -cyklodekstryny **72** i **73**, zawierające odpowiednio sześć i pięć podstawników aromatycznych w cząsteczce  $\beta$ -cyklodekstryny, zebrałem razem w jednej frakcji chromatograficznej. Typowy chromatogram przedstawia Rysunek 8.



Rys. 8. Chromatogram mieszaniny związków **71**, **72** i **73** otrzymanych z mieszaniny jodopochodnych  $\beta$ -cyklodekstryny



Zawartość pożądaną, w pełni podstawionej pochodnej była lepsza w przypadku reakcji bromowania (70%) niż w przypadku jodowania (51%)  $\beta$ -cyklodekstryny.

Przybliżone zawartości poszczególnych produktów reakcji halogenowania $\beta$ -cyklodekstryny [%]			
Związek	Dane z LSIMS		
n	hepta	heksa	penta
6-I	40	33	26
6-Br	60	20	20
6-I-2,3- <i>di</i> -O-Ac	49	26	24
6-Br-2,3- <i>di</i> -O-Ac	60	25	15
Dane z HPLC			
n	hepta	heksa	penta
6-I-2,3- <i>di</i> -O-Ac	51	23	25
6-Br-2,3- <i>di</i> -O-Ac	70	10	8

Tabela 12. Przybliżone zawartości różnych produktów reakcji halogenowania  $\beta$ -cyklodekstryny, wyznaczone różnymi metodami analitycznymi

Mając do dyspozycji dane analityczne o składzie mieszanin produktów otrzymywanych z reakcji halogenowania  $\beta$ -cyklodekstryny, podjąłem próby wyizolowania w pełni podstawionych pochodnych **63** i **68** na drodze chromatografii kolumnowej. Żadna z przeprowadzonych przeze mnie wielu prób nie została uwieńczona zadowalającym wynikiem, z punktu widzenia dalszych syntez. Wyniki te wskazywały na konieczność optymalizacji przyjętej metody syntezy, zmierzającej do wyeliminowania nie w pełni podstawionych produktów.

### 3.2.4 Optymalizacja syntezy *per*(6-bromo-6-deoksy) cyklodekstryn $\alpha$ -(1), $\beta$ -(2) i $\gamma$ -(3)

Ze względu na lepsze wyniki reakcji bromowania niż jodowania  $\beta$ -cyklodekstryny (patrz Tabela 12), zdecydowałem się skoncentrować na pierwszej z



tych reakcji. Postanowiłem więc poddać optymalizacji reakcję według procedury Gadelle i Defay'a<sup>10</sup>. We współpracy z zespołem A.W. Coleman'a (University Paris-Sud) opracowaliśmy sposób przygotowania reagentów i prowadzenia reakcji, pozwalający na powtarzalne otrzymanie czystych *per*(6-bromo-6-deoksy)  $\alpha$ - (**1**),  $\beta$ - (**2**) i  $\gamma$ - (**3**) cyklodekstryn. Musiały być spełnione poniższe wymagania odnośnie substratów:

a) Wyjściowe cyklodekstryny były dwukrotnie krystalizowane z wody i następnie suszone, nie krócej niż 48 godzin, w temperaturze 110°C przy bardzo dobrej próżni. Stwierdziliśmy, że powinny one być przechowywane w tych warunkach i pobierane bezpośrednio przed użyciem.

b) Trifenylfosfina była dwukrotnie krystalizowana z bezwodnego etanolu i suszona w temperaturze 60°C w dobrej próżni przez 4 godziny.

c) Dimetyloformamid (DMF), musi być destylowany z nad pastylek wodoru wapniowego w atmosferze azotu, bezpośrednio przed reakcją.

Reakcję należy prowadzić nieprzerwanie w czasie 17 godzin w temperaturze 80°C, zabezpieczając mieszaninę reakcyjną przed dostępem wilgoci. Po typowym przerobie (patrz Część Doświadczalna) otrzymaliśmy z bardzo dobrymi wydajnościami odpowiednie *per*(6-bromo-6-deoksy) cyklodekstryny, które po wysuszeniu w próżni mogły być używane do syntez bez dalszego oczyszczania. W widmach otrzymanych metodą LSIMS, obecne były tylko sygnały pochodzące od w pełni podstawionych pochodnych **1**, **2** lub **3**. Wyniki uzyskane ze spektrometrii masowej zostały w pełni potwierdzone analizą widm <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C NMR. Widma <sup>1</sup>H NMR zawierały ostre sygnały z bardzo dobrze zarysowanym dubletem pochodzącym od protonów anomerycznych, co świadczy o podstawieniu atomami bromu pozycji C6 we wszystkich jednostkach glukozowych. Podobnie, widma <sup>13</sup>C NMR tych pochodnych składały się z sześciu wąskich sygnałów o jednakowej intensywności w zakresie od 34 (C6) do 102ppm (C1).



Tak otrzymanymi substratami posługiwałem się w dalszych syntezach amfifilowych cyklodekstryn, polegających na bezpośredniej wymianie bromu na hydrofobowe ugrupowania tioaromatyczne. W procedurze tej nie były konieczne etapy polegające na zabezpieczeniu II-rzędowych grup hydroksylowych, co znakomicie upraszczało planowane syntezы.

Jednak, w celu uzyskania szerszego potwierdzenia analitycznego budowy i czystości *per*(6-deoksy-6-bromo)  $\alpha$ - (1),  $\beta$ - (2) i  $\gamma$ - (3) cyklodekstryn, przeprowadziłem acetylowanie II-rzędowych grup hydroksylowych, w wyniku czego otrzymałem odpowiednie pochodne octanowe cyklodekstryn 74, 68 i 75. Otrzymane widma masowe (LSIMS) tych produktów były bardzo charakterystyczne dzięki obecności atomów bromu (izotopy  $^{79}\text{Br}$  i  $^{81}\text{Br}$ ). Obliczone dla jonów patterny izotopowe (określające liczbę, położenie i wzajemną intensywność sygnałów, wynikające ze składu izotopowego badanego związku) zawierały grupy linii o różnych intensywnościach co nadawało im charakterystyczny kształt. Obecność w zmierzonym widmie identycznych sygnałów pozwalała na **jednoznaczne** stwierdzenie, że dana próbka składa się z substancji zawierającej zakładaną liczbę atomów bromu w cząsteczce. Najbardziej intensywne sygnały dla *per*(6-bromo-6-deoksy-2,3-di-O-acetylo)  $\alpha$ -(74),  $\beta$ -(68) i  $\gamma$ -(75) cyklodekstryn, znalezione w ich widmach LSIMS to:

$m/z+=1855.2$  pochodzący od  $(74+H)^+$

[obliczony dla  $(74+H)^+$   $m/z+=1854.8$ ]

$1877.4$  pochodzący od  $(74+Na)^+$

[obliczony dla  $(74+Na)^+$   $m/z+=1876.8$ ]

$m/z+=2165.6$  pochodzący od  $(68+H)^+$

[obliczony dla  $(68+H)^+$   $m/z+=2164.9$ ]

$2187.9$  pochodzący od  $(68+Na)^+$

[obliczony dla  $(68+\text{Na})^+$   $m/z+=2186.9$ ]

$m/z+=2472.8$  pochodzący od  $(75+\text{H})^+$

[obliczony dla  $(75+\text{H})^+$   $m/z+=2473.0$ ]

2497.0 pochodzący od  $(75+\text{Na})^+$

[obliczony dla  $(75+\text{Na})^+$   $m/z+=2495.0$ ]

Dla wszystkich tych pochodnych obserwowałem również fragmentacje, polegające na odszczepieniu grup octanowych, z zachowaniem niezmięionej liczby atomów bromu.

Widma  $^1\text{H}$  oraz  $^{13}\text{C}$  NMR zawierały wszystkie spodziewane sygnały i potwierdzały budowę pochodnych **74**, **68** i **75**.

### **3.3. AMFIFILOWE CYKLODEKSTRYNY ZAWIERAJĄCE FUNKCJĘ TIOAROMATYCZNĄ W POZYCJACH C6**

Jak opisałem w Rozdziale 2, amfifilowe cyklodekstryny mogą być otrzymywane kilkoma zbliżonymi metodami, w zależności od wybranej strategii oraz rodzaju dostępnych substratów.

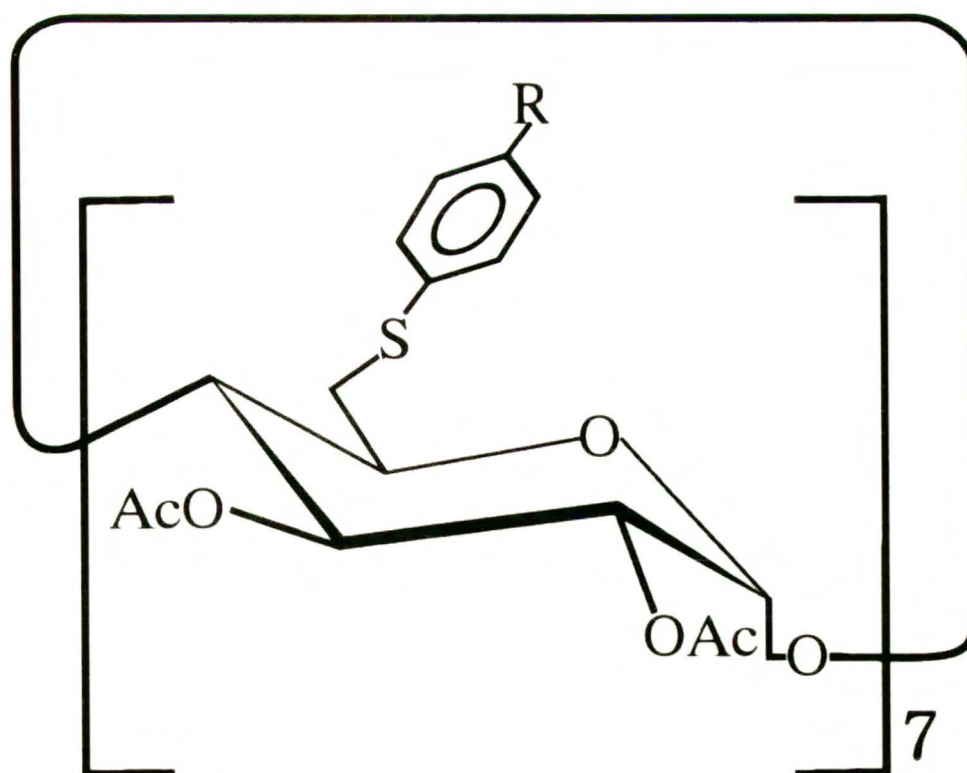
W pierwszym etapie swojej pracy, syntezowałem amfifilowe  $\beta$ -cyklodekstryny dłuższą drogą, ze względu na przyjętą ówczesznie strategię wymuszoną niejednorodnością wyjściowych halogenopochodnych  $\beta$ -cyklodekstryny. Jak stwierdziłem uprzednio (patrz Rozdział 3.3.) nie nadawały się one do dalszej syntezy bez oczyszczenia, polegającego na ich transformacji w odpowiednie peracetylowe pochodne, które następnie były rozdzielane metodą chromatografii kolumnowej. Wydzielone w ten sposób heptakis(6-halogeno-6-deoksy)  $\beta$ -cyklodekstryny **68** i **63** poddawałem reakcjom z anionami generowanymi z odpowiednich tioli aromatycznych. Jednak do powstania typowego układu amfifilowego konieczny był następny etap usunięcia zabezpieczających grup



acetylowych, który przeprowadzałem przy użyciu metanolowego roztworu amoniaku. W dalszej części pracy, po optymalizacji warunków bromowania cyklodekstryn (patrz Rozdział 3.2.4.), mogłem stosować otrzymane *per*(6-bromo-6-deoksy)  $\alpha$ -,  $\beta$ - i  $\gamma$ -cyklodekstryny do bezpośredniej syntezy nowych amfifilowych układów pochodnych  $\alpha$ -,  $\beta$ - oraz  $\gamma$ -cyklodekstryn.

### 3.3.1. Amfifilowe $\beta$ -cyklodekstryny otrzymane z heptakis(6-halogeno-6-deoksy-2,3-di-O-acetylo) pochodnych **63** i **68**

Chromatograficznie czyste heptakis(6-bromo-6-deoksy-2,3-di-O-acetylo) (**68**) i heptakis(6-jodo-6-deoksy-2,3-di-O-acetylo) (**63**)  $\beta$ -cyklodekstryny poddawałem reakcjom z tiofenolem oraz jego *p*-nitro, *p*-bromo- i *p*-butoksy pochodnymi, otrzymując odpowiednio związki **76**, **71**, **77** i **78** (Tabela 13). Te prekursory układów amfifilowych izolowałem za pomocą chromatografii kolumnowej. W następnym etapie przeprowadzałem odblokowanie funkcji hydroksylowych działaniem metanolowego roztworu amoniaku. Pożądane układy amfifilowe typu heptakis(6-tioarylo-6-deoksy)  $\beta$ -cyklodekstryny dawały się łatwo otrzymywać w czystej postaci. Całkowita wydajność sekwencji alkilowanie-usuwanie grup acetylowych była prawie ilościowa (90-95%).



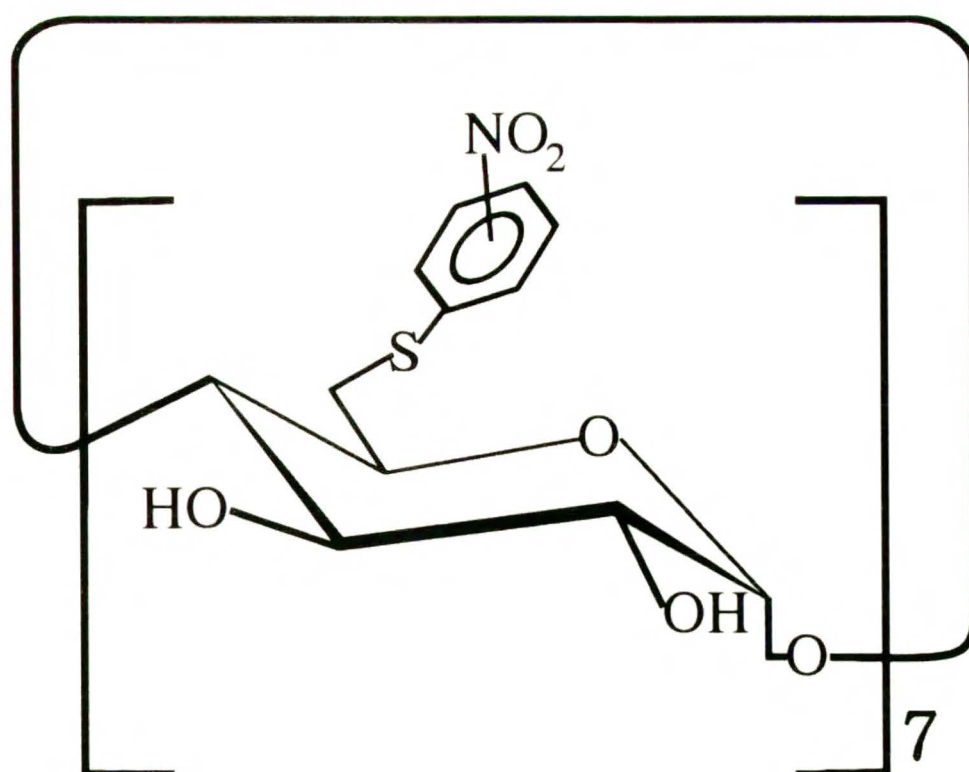
Związek	R
76	H
71	NO <sub>2</sub>
77	Br
78	O-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>

Tabela 13. Prekursory układów amfifilowych na bazie  $\beta$ -cyklodekstryny w formie diacetylowych pochodnych

### 3.3.2. Izomeryczne heptakis[6-tio(nitrofenylo)-6-deoksy] $\beta$ -cyklodekstryny

Otrzymana, na opisanej w Rozdziale 3.3.1. drodze, heptakis[6-tio-(4'-nitrofenylo)-6-deoksy-2,3-di-O-acetylo]  $\beta$ -cyklodekstryna (**71**) została, w wyniku deacetylowania, przekształcona w amfifilową pochodną **79**. Związek ten został także otrzymany na drodze bezpośredniej, polegającej na reakcji *p*-nitrotiofenolu z bromopochodną **2**, prowadzonej wobec trietyloaminy w DMF jako rozpuszczalniku, w atmosferze argonu. Wydajność takiej reakcji była bardzo wysoka (94% izolowanego produktu). W analogiczny sposób otrzymałem, z równie wysokimi wydajnościami, *o*-nitro (**80**) i *m*-nitropochodne (**81**)  $\beta$ -cyklodekstryny (Tabela 14). Związki te użyłem później do badań metodą Langmuira.





Związek	Izomer
<b>79</b>	<i>para</i>
<b>80</b>	<i>orto</i>
<b>81</b>	<i>meta</i>

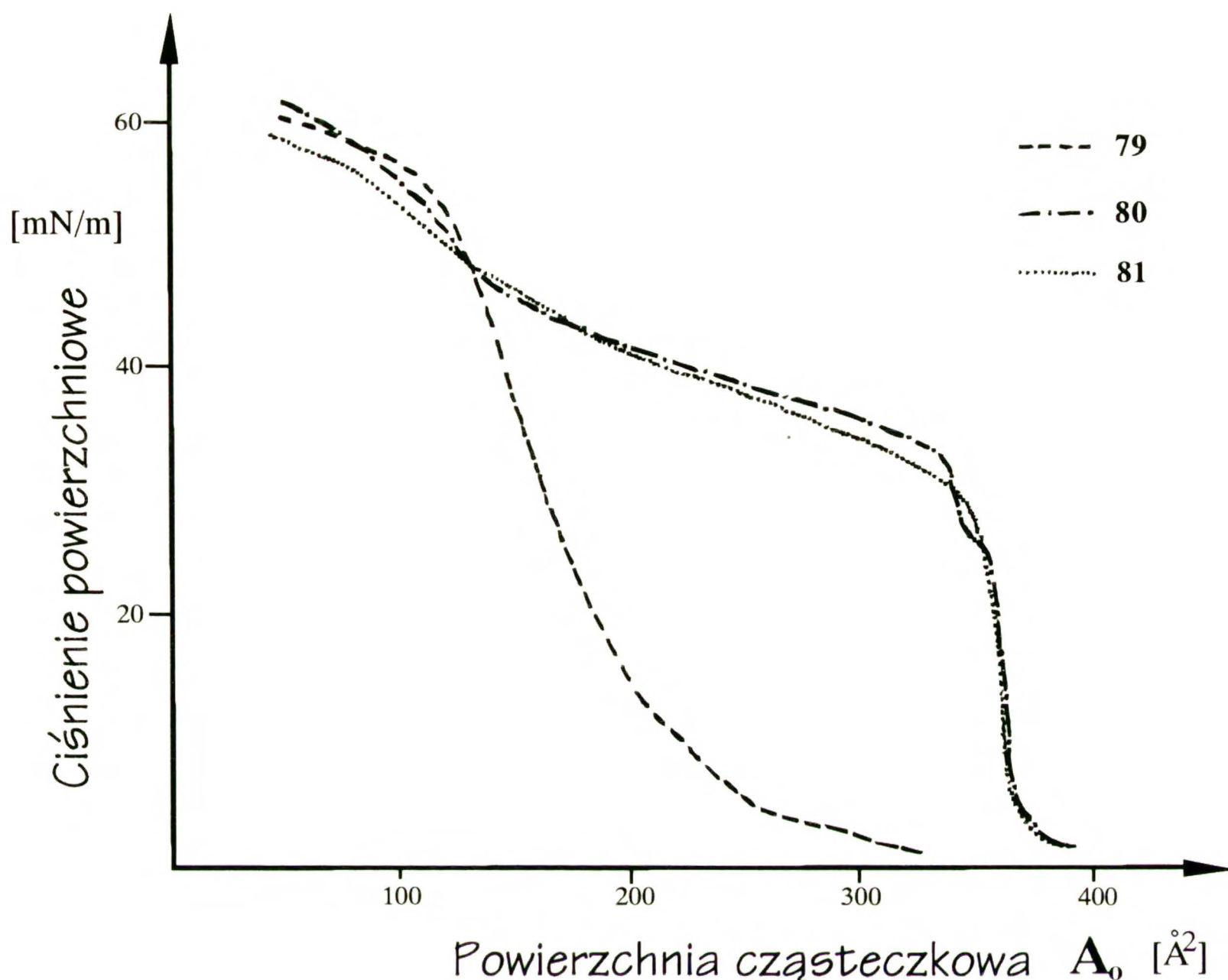
Tabela 14. Izomeryczne amfifilowe heptakis[6-tio(nitrofenylo)]  
 $\beta$ -cyklodekstryny

### 3.3.3. Badanie zachowania związków 79, 80 i 81 na granicy faz woda-powietrze

Roztwory związków **79**, **80** i **81** były наносzone na powierzchnię wody; z powodu słabej rozpuszczalności w chloroformie stosowałem mieszaniny DMSO/chloroform. Jak przypuszczałem, substancje te tworzą stabilne monowarstwy na granicy faz woda-powietrze (Rysunek 9)<sup>53</sup>. Izotermy otrzymane dla związków **80** i **81** różnią się od izotermy zarejestrowanej dla **79**; najwyższe zaobserwowane wartości  $A_0$  wynosiły odpowiednio 362,364 oraz 325 Å<sup>2</sup>. Ekstrapolacja najbardziej stromego odcinka izotermy, zarejestrowanej dla pochodnej **79**, daje pierwszą wartość  $A_0 \approx 230$  Å<sup>2</sup>, druga wartość  $A_0 = 225$  Å<sup>2</sup> bliska jest powierzchni zaobserwowanej dla cząsteczki heptakis(6-bromo-6-deoksy)  $\beta$ -cyklodekstryny (**1**) w stanie stałym<sup>17</sup>.

Zniszczenie monowarstwy następuje przy ciśnieniu powierzchniowym około 60 mN/m, odpowiadającemu średniej powierzchni cząsteczkowej  $120 \text{ \AA}^2$ , która może wskazywać na powstawanie struktury dwuwarstwowej. Położenie *para* grupy nitrowej w przypadku pochodnej **79** sprawia, że nie stanowi ona żadnej przeszkody sterycznej podczas sprężania tego filmu. Dla pochodnych *orto* i *meta* obserwowane wartości  $A_0$  wynoszące około  $360 \text{ \AA}^2$ , pozwalały na oszacowanie wymiaru molekularnego na około  $19 \text{ \AA}$  i wynikającego stąd wkładu grup nitrowych wynoszącego około  $2 \text{ \AA}$ , co jest zbieżne z wartościami oczekiwanymi z długości wiązań. Strome wznoszenie się izoterm dla **80** i **81** jest dowodem na powstawanie sztywnej struktury na granicy faz woda-powietrze i sugeruje steryczne oddziaływania pomiędzy grupami nitrowymi, blokujące przegrupowania podstawników fenyłowych. Załamanie tych monowarstw następuje odpowiednio przy ciśnieniach powierzchniowych 37 i 35 mN/m. Dla pochodnej **80**, zakrzywienie izotermy sugeruje stabilizację monowarstwy przy  $A_0$  około  $120 \text{ \AA}^2$ .





Rys. 9. Izotermy Langmuira otrzymane dla związków **79**, **80** i **81**

### 3.3.4. Inne amfifilowe cyklodekstryny otrzymane bezpośrednio z udziałem *per*(6-bromo-6-deoksy) $\alpha$ -(1), $\beta$ -(2) i $\gamma$ -(3) cyklodekstryn

Mając do dyspozycji opisaną powyżej efektywną procedurę, postanowiłem sprawdzić jej skuteczność w przypadku użycia także bromopochodnych  $\alpha$ - i  $\gamma$ -cyklodekstryn. Z drugiej strony zdecydowałem się na rozszerzenie gamy stosowanych tiofenoli.

W wyniku realizacji założonego planu badawczego otrzymałem 14 nowych amfifilowych  $\alpha$ -,  $\beta$ - lub  $\gamma$ -cyklodekstryn (**82-95**) (Tabela 15).

Jedną z otrzymanych przeze mnie pochodnych heptakis(6-tiofenylo-6-deoksy)  $\beta$ -cyklodekstryna (**83**) była otrzymana niezależnie przez grupę Defay'a<sup>54</sup>.

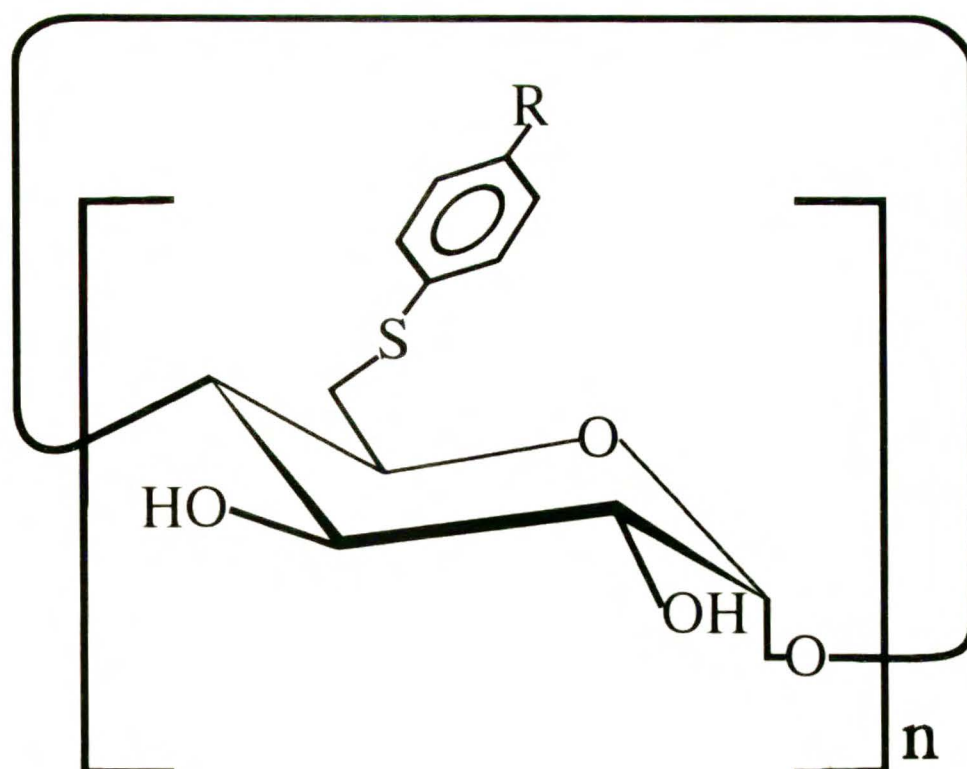
Autorzy ci używali jednak innych substratów oraz stosowali odmienne warunki [(dwusiarczek *bis*(difenylowy) był poddany reakcji z tributylfosfiną, w wyniku czego generowany był anion tiofenolanowy (porównaj Część Doświadczalna)]. W opisanych warunkach, nie byli oni w stanie wyodrębnić produktu z wolnymi grupami hydroksylowymi, konieczne było acetylowanie i produkt **83** był izolowany w formie pochodnej acetylowej.

Związki **82-95** były analizowane technikami LSIMS oraz  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  NMR, które pozwoliły potwierdzić ich struktury oraz wysoki stopień czystości.

Widma  $^1\text{H}$  NMR jednej z nowych amfifilowych pochodnych heksakis(6-tio(4'-butoksyfenylo)-6-deoksy)  $\alpha$ -cyklodekstryny (**88**), wykazywały odmienny charakter od pozostałych. Zaobserwowałem nierównocенność geminalną dla sygnału grup metylenowych O-CH<sub>2</sub> w łańcuchach butylowych. W widmie podstawowym wykonanym w DMSO-d<sub>6</sub>, sygnał tych protonów występował jako symetryczny multiplet. W podwyższonej do 60°C temperaturze zmieniał się on w dublet trypletów, a przy 70°C stawał się czystym trypletem (Rysunek 10).

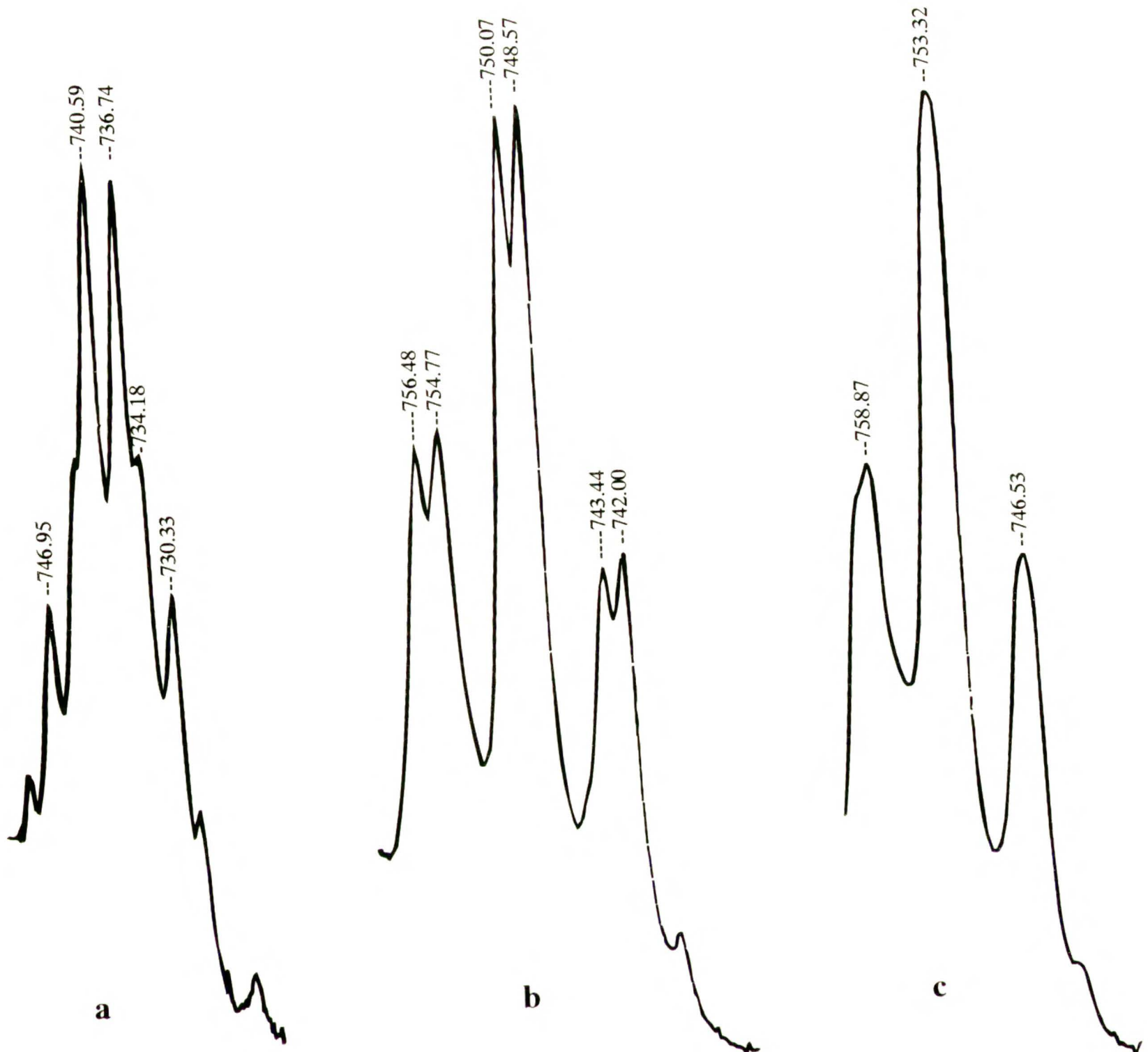
Dwuwymiarowe widmo  $^1\text{H}$  NMR, wykonane w DMSO-d<sub>6</sub> przy zastosowaniu sekwencji COSY, zawiera sygnały poza przekątną w miejscach potwierdzających wzajemne sprzężenia grup protonów występujących w cząsteczce, co potwierdza poprawność przypisania wszystkich obecnych w widmie sygnałów (Rysunek 11abc).





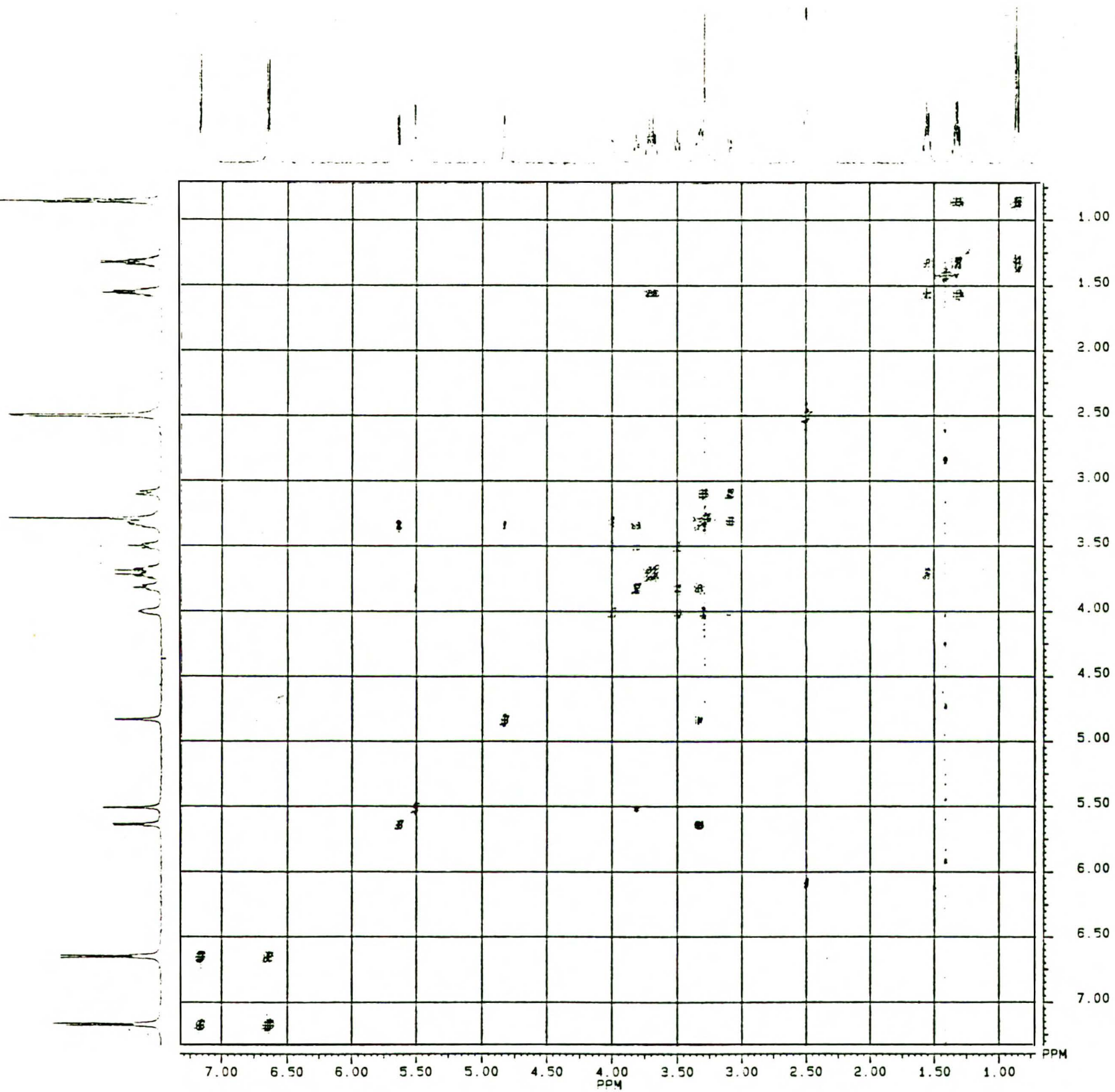
związek	n	R
82	6	H
83	7	H
84	8	H
85	6	Br
86	7	Br
87	8	Br
88	6	OC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>
89	7	OC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>
90	8	OC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>
91	6	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>
92	7	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>
93	8	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>
94	6	NO <sub>2</sub>
79	7	NO <sub>2</sub>
95	8	NO <sub>2</sub>

Tabela 15. Amfifilowe  $\alpha$ -,  $\beta$ - i  $\gamma$ -cyklodekstryny otrzymane bezpośrednio z *per*(6-bromo)  $\alpha$ -,  $\beta$ - i  $\gamma$ -cyklodekstryn



Rys. 10. Sygnały  $^1\text{H}$  NMR pochodzące od protonów grup O-CH<sub>2</sub> pochodnej **88**, wykonane w DMSO-d<sub>6</sub>, w różnych temperaturach:  
a) 25°C, b) 60°C, c) 70°C

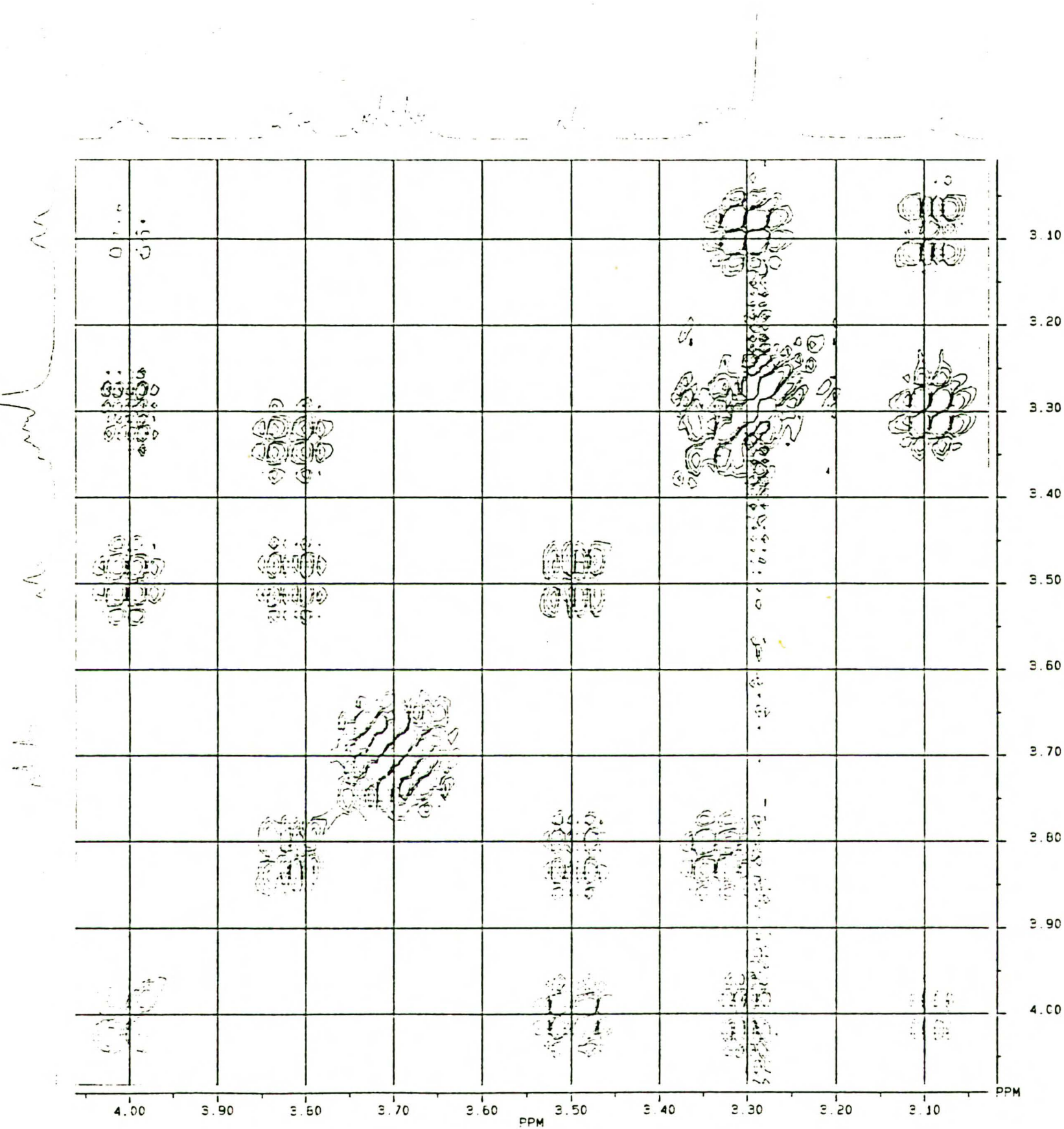




Rys. 11a. Dwuwymiarowe widmo  $^1\text{H}$  NMR pochodnej **88** wykonane przy użyciu sekwencji COSY w zakresie 0.5-7.5 ppm (DMSO- $\text{d}_6$ )







Rys. 11c. Dwuwymiarowe widmo  $^1\text{H}$  NMR pochodnej **88** wykonane przy użyciu sekwencji COSY w zakresie 3.0-4.1 ppm (DMSO- $\text{d}_6$ )

### 3.4. CYKLODEKSTRYNY POSIADAJĄCE FUNKCJE TIOHETEROAROMATYCZNE W POZYCJACH C6

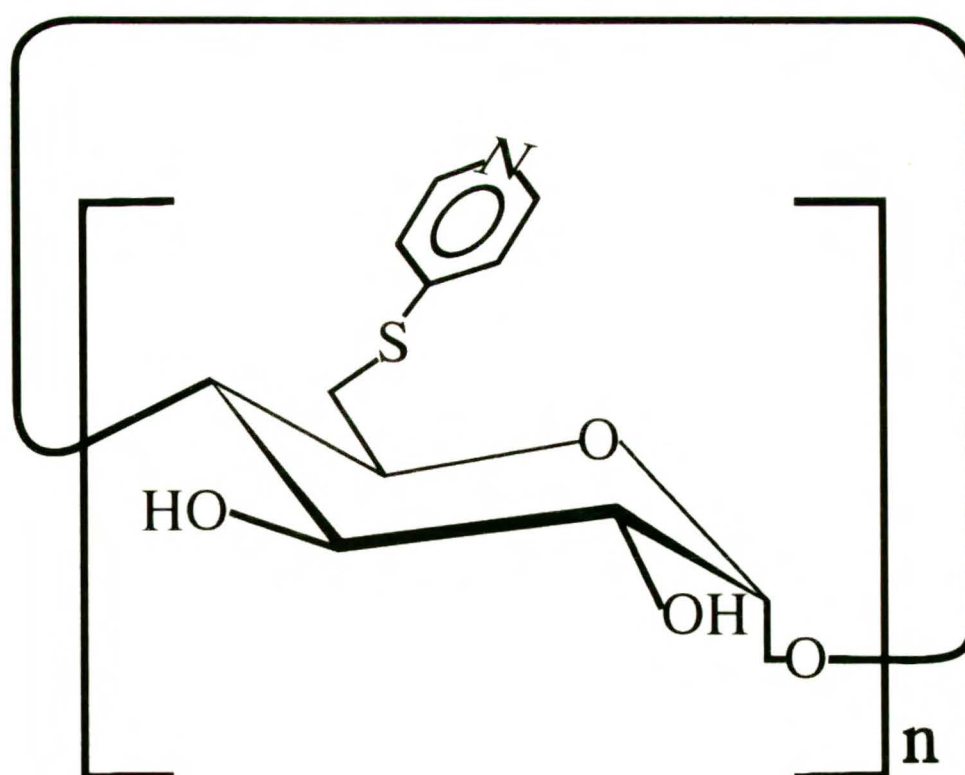
Omawiana wyżej metoda syntezy (6-tioarylo-6-deoksy) pochodnych cyklodekstryn może być zastosowana także do syntezy cyklodekstryn modyfikowanych w pozycji C6 funkcją tioheteroaromatyczną. Wprowadzenie podstawnika aromatycznego, posiadającego zdolny do koordynowania heteroatom np. azot, otwiera syntetyczną drogę do bardzo interesującej grupy związków. Tak zmodyfikowane cyklodekstryny mogą działać jako ligandy makrocycliczne o ściśle określonym, zarówno wymiarze pierścienia jak i liczbie kompleksujących heteroatomów. Jedynym ograniczeniem w stosowaniu tych układów jest ich słaba rozpuszczalność w rozpuszczalnikach organicznych (za wyjątkiem DMSO, DMF, pirydyny itp). Przeszkodę tę można ominąć przez zablokowanie II-rzędowych funkcji hydroksylowych grupami acetylowymi. Formalnie związki acetylowane mogą być traktowane jako związki amfifilowe.

#### 3.4.1. Synteza układów posiadających ugrupowania tioheteroaromatyczne w pozycjach C6

Reakcje prowadziłem w warunkach analogicznych do tych opracowanych dla amfifilowych cyklodekstryn. Jako substraty spełniające przedstawione powyżej założenia wybrałem 2- i 4-merkaptopirydyny. W pierwszym etapie syntezy, traktowałem merkaptopirydynę, rozpuszczoną w DMF, trietyloaminą a następnie powstały anion poddawany był reakcji z odpowiednimi *per*(6-bromo-6-deoksy)  $\alpha$ -,  $\beta$ - i  $\gamma$ -cyklodekstrynami.

W przypadku 4-merkaptopirydyny powstające pochodne  $\alpha$ - (**96**),  $\beta$ - (**97**) oraz  $\gamma$ - (**98**) cyklodekstryny (Tabela 16) izolowałem z praktycznie ilościowymi wydajnościami. Związki te zostały w pełni scharakteryzowane metodami spektroskopowymi, które potwierdziły przypisane im struktury.





związek	n
96	6
97	7
98	8

Tabela 16. Cyklodekstryny posiadające funkcję 4-merkapto-pirydynową w pozycjach C6

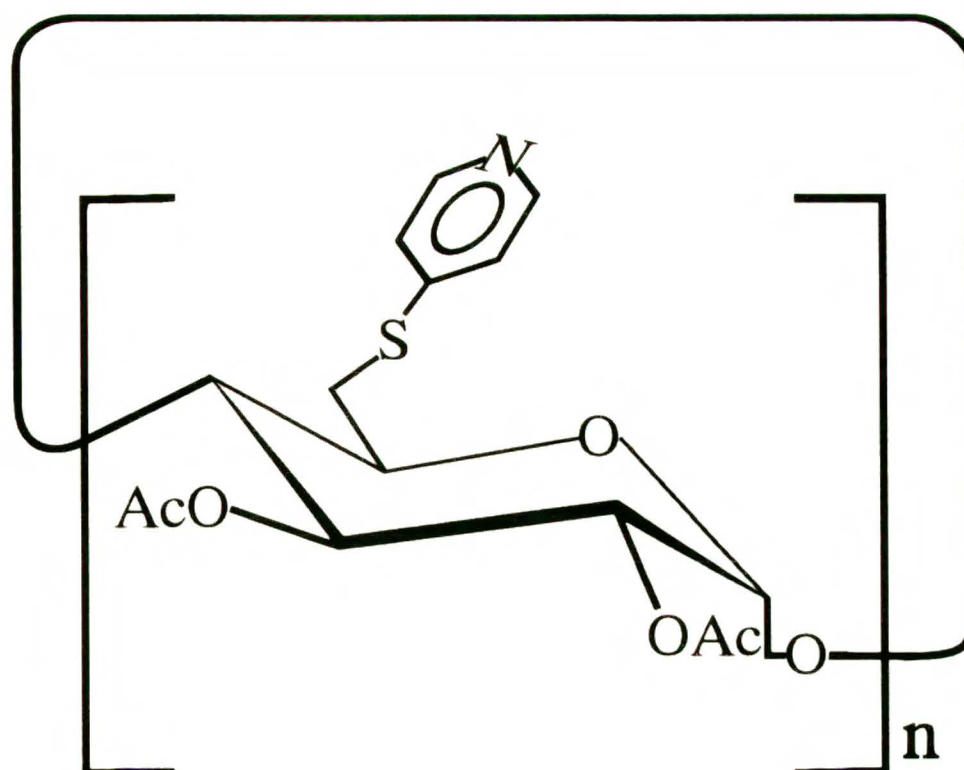
Identyczne próby przeprowadzane z izomeryczną 2-merkaptopirydyną nie prowadziły do pożądaných produktów *per*[6-tio(2'-pirydylo)-6-deoksy]] cyklodekstryn, ze względu na brak pełnej wymiany bromu na podstawnik tiopirydyłowy. Poświęciłem bardzo wiele pracy aby zrealizować całkowite podstawienie, zmieniając zarówno *per*(6-bromo-6-deoksy) cyklodekstryny (zmiana wielkości pierścienia), jak i rodzaj zasady służącej do jonizowania tiolu. W przypadku  $\gamma$ -cyklodekstryny, najlepszy otrzymany rezultat to wprowadzenie średnio pięciu podstawników 2-merkaptopirydyłowych w pozycje C6 (pozostawały średnio trzy nie wymienione atomy bromu w cząsteczce). Co więcej otrzymane w powyższy sposób mieszaniny, poddawane kolejnym próbom podstawienia pozostałych atomów bromu poprzez ich traktowanie świeżo przygotowanym odczynnikiem w dużym nadmiarze,

nie prowadziły do pochodnych zawierających zwiększoną liczbę ugrupowań heterocyklicznych. Prawdopodobnie zatłoczenie przestrzenne nie pozwala na wprowadzenie "kompletu" silnie oddziaływujących podstawników.

### 3.4.2. Di-O-acetylowe pochodne *per*[6-tio(4'-pirydylo)-6-deoksy] $\alpha$ -, $\beta$ - i $\gamma$ -cyklodekstryn

Posługiwanie się związkami **96**, **97** i **98** jest utrudnione ze względu na ich słabą rozpuszczalność w typowych rozpuszczalnikach organicznych. Aby mogły być użyte jako ligandy makrocycliczne do badania procesu tworzenia kompleksów z metalami przejściowymi, konieczne było zabezpieczenie II-rzędowych grup hydroksylowych. Do tego celu najlepiej nadawały się grupy acetylowe. Użycie typowego w tej procedurze układu: bezwodnik octowy/trójetyloamina w pirydynie, w obecności katalitycznych ilości DMAP, nie dawało pozytywnych rezultatów. Reakcja przebiegała prawidłowo, co stwierdziłem na podstawie chromatografii cienkowarstwowej, ale po usunięciu nadmiaru pirydyny powstawał nierozpuszczalny w chloroformie "żel", i nie byłem w stanie wyizolować otrzymanego produktu. Wobec tego octany otrzymywałem przez działanie analogicznym jak powyżej układem w DMF, zamiast w pirydynie. Czyste produkty **99**, **100** oraz **101** (Tabela 17) wyodrębniałem za pomocą chromatografii kolumnowej na tlenku glinu. Zostały one w pełni scharakteryzowane różnymi technikami analitycznymi (patrz Część Doświadczalna), co potwierdziło poprawność zakładanych dla nich struktur.





związek	n
99	6
100	7
101	8

Tabela 17. Ligandy powstałe na bazie cyklodekstryn

### 3.4.3. Tworzenie kompleksów pochodnych *per*[6-tio(4'-pirydylo)-6-deoksy-2,3-di-O-acetylo] $\alpha$ -, $\beta$ - i $\gamma$ -cyklodekstryn z $\text{Cu}^{2+}$

Do modelowych badań tworzenia kompleksów przez pochodne cyklodekstryn **99**, **100** i **101** wybrałem kationy miedziowe uwzględniając m.in. dane o stałych trwałości ich kompleksów pirydynowych<sup>55</sup> ( $\text{p}K=23$ ) oraz możliwość wizualnej obserwacji procesu kompleksowania.

Wytrząsanie roztworu heksakis[6-tio-(4'-pirydylo)-6-deoksy-2,3-di-O-acetylo]  $\alpha$ -cyklodekstryny (**99**) (Tabela 17), w rozpuszczalniku organicznym (chlerek metylenu), z wodnym roztworem siarczanu miedziowego powodowało niebieskie zabarwienie fazy organicznej. Dowodzi to ekstrakcji jonów miedziowych w

postaci kompleksu. Powolne odparowanie rozpuszczalnika prowadziło do powstania pięknych kryształów w postaci niebiesko-zielonych igieł.

Badania EPR tego kompleksu, przy polu 3195.3 G o szerokości przemiatania 2000 G, wykonane w stanie stałym i w roztworze chloroformowym, wykazały obecność pojedynczego sygnału o jednej składowej prostopadłej przy  $g=2.1160$  i szerokości  $\Delta H_{pp}=19.52$  mT. Pomiarzy dały identyczny rezultat w temperaturze 77K oraz pokojowej (Rysunek 12). W czasie pomiarów kryształy kompleksu w postaci igieł były umieszczone w rurce prostopadłej do osi pola magnetycznego, pojawienie się sygnałów o pojedynczej składowej świadczy o wyższej symetrii niż "osiowa".

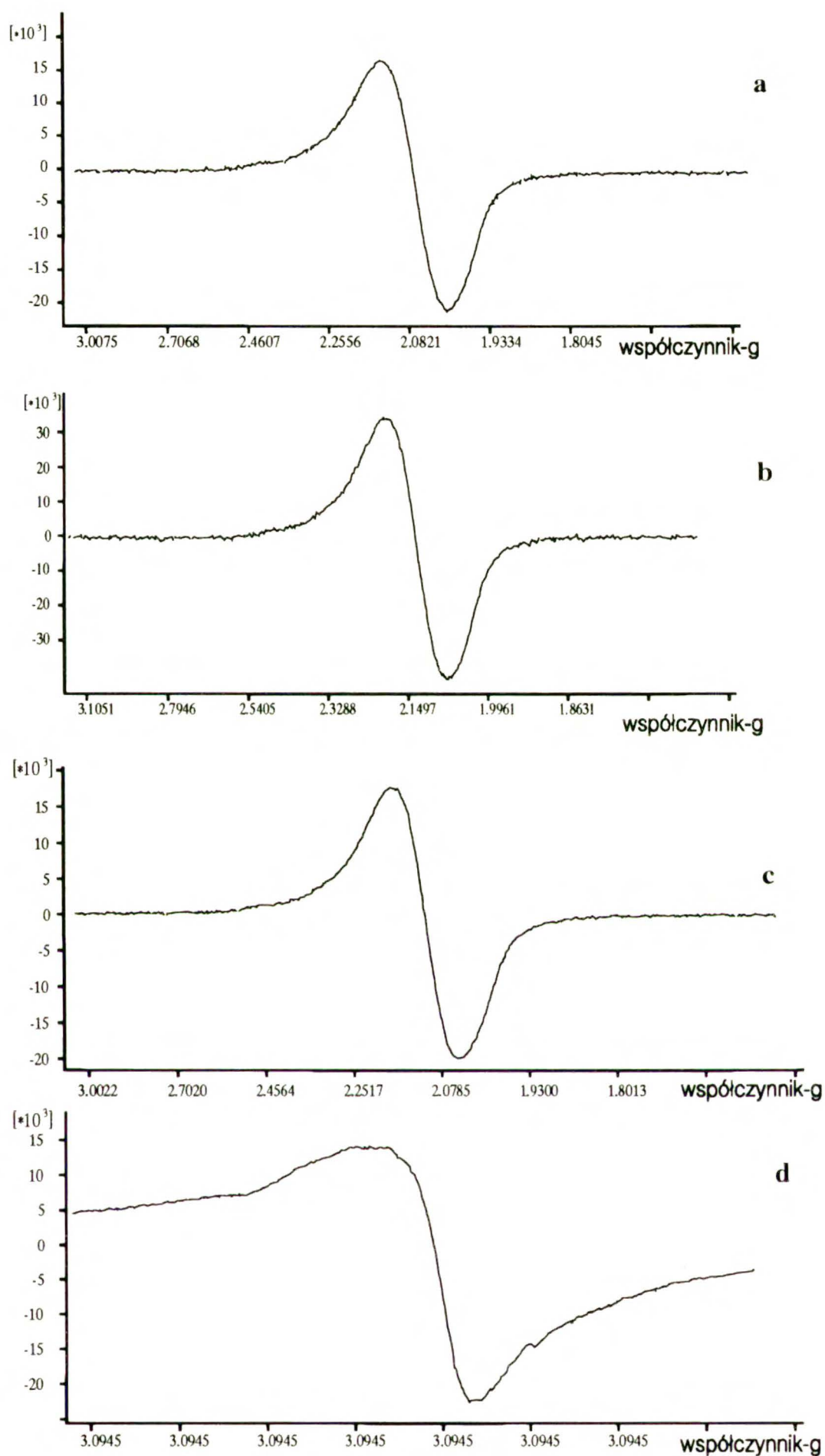
Porównywałem widma UV czystego ligandu, gdzie występowały dwa pasma absorbcyjne przy 258.8 oraz 293.6 nm, z widmem kompleksu miedziowego, składającym się z jednego szerokiego pasma przy 279.7 nm.

W podobny sposób otrzymałem kompleks miedziowy z heptakis[6-tio(4'-pirydylo)-6-deoksy-2,3-di-O-acetylo]  $\beta$ -cyklodekstryną (**100**).

Pomiary EPR wykonane dla kompleksu w roztworze chloroformowym (w temperaturze pokojowej) dały singlet o  $g_{iso}=2.1386$  i  $\Delta H_{pp}=20.5$  mT, o niewielkich śladach anizotropii. Sygnał ten świadczy o niemal całkowitym uśrednieniu przestrzennym orientacji kompleksu miedzi w roztworze. Widmo tego samego związku rejestrowane w stanie krystalicznym (widmo proszkowe) ujawnia anizotropowy sygnał EPR o składowej prostopadłej  $g_{\perp}=2.1058$ , charakteryzujący się  $\Delta H_{pp}=21.8$  mT i składowej równoległej (o mniejszej intensywności)  $g_{\parallel}=2.2834$ , rozszczepionej w wyniku oddziaływania niesparowanego elektronu z jądrem miedzi (o spinie 3/2) na cztery składowe oddalone od siebie o  $A=15.72$  mT. (Rysunek 13 przedstawia dwie składowe, pozostałe dwie ukrywają się pod składową prostopadłą).

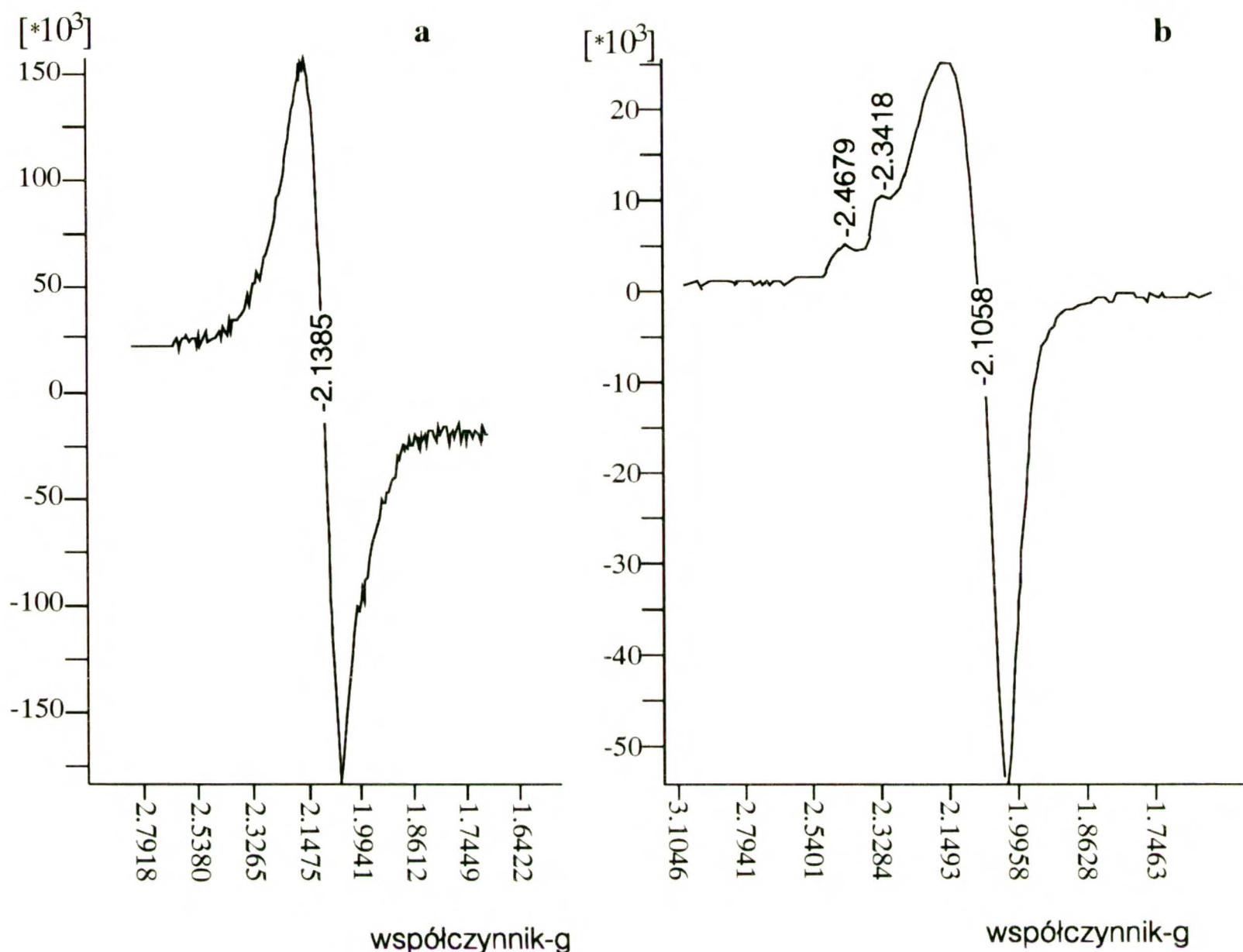
Widmo tego kompleksu w zakresie UV zawierało szerokie pasmo położone przy 260.2 nm, podczas gdy w widmie czystego ligandu otrzymałem pojedyncze pasmo z maksimum położonym przy 292.2 nm.





Rys. 12. Sygnały EPR kompleksu miedziowego z ligandem 99, rejestrowane w różnych warunkach:

- w stanie stałym w temperaturze 77K
- w stanie stałym w temperaturze pokojowej
- w roztworze chloroformowym w temperaturze 77K
- w roztworze chloroformowym w temperaturze pokojowej



Rys. 13. Sygnały EPR kompleksu miedziowego z ligandem **100** w temperaturze pokojowej: a) w roztworze chloroformowym  
b) w stanie stałym

Widma LSIMS nie pozwalały na jednoznaczne określenie stechiometrii kompleksu miedziowego z ligandem **100**, ponieważ w warunkach pomiaru zmieniał się stopień utlenienia jonu centralnego i występowały jony jedno i dwudodatnie.

Zawierały one następujące sygnały:

$m/z = 2375.8$  pochodzący od **100**

2408.6 pochodzący od  $(2 \times \mathbf{100} + \text{Cu})^{2+}$

2438.9 pochodzący od  $(\mathbf{100} + \text{Cu})^{1+}$  oraz mało intensywny

4880.1 pochodzący od  $(2 \times \mathbf{100} + \text{Cu})^{1+}$



#### 4. PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Zgodnie z podstawowym założeniami mojej dysertacji, opracowałem nową metodę syntezy amfifilowych cyklodekstryn. Strategia syntetyczna, polegająca na bezpośrednim wprowadzaniu grup lipofilowych w pozycję C6 cyklodekstryn przy użyciu różnorodnych pochodnych tiofenolu, okazała się wysoce wydajną i prostą w realizacji metodą otrzymywania tych układów. Najważniejszym warunkiem powodzenia w stosowaniu opracowanej przeze mnie bezpośredniej syntezy amfifilowych cyklodekstryn jest wysoka czystość i jednorodność wyjściowych *per*(6-halogeno-6-deoksy) cyklodekstryn. Z przeprowadzonych badań wynika, że najlepsze wyniki uzyskuje się używając *per*(6-bromo-6-deoksy) cyklodekstryn, których synteza została zoptymalizowana w ten sposób, że otrzymywane produkty są wolne od nie w pełni podstawionych pochodnych i mogą być użyte do dalszych przemian bez dodatkowego oczyszczania. Stosując opracowane przeze mnie procedury otrzymałem łącznie 17 nowych potencjalnie amfifilowych cyklodekstryn.

W celu wykazania, że ta grupa nowych połączeń posiada rzeczywiście właściwości amfifilowe, poddałem trzy reprezentatywne pochodne  $\beta$ -cyklodekstryny **79**, **80** i **81** badaniom typu Langmuira na granicy faz woda-powietrze. Uzyskane wyniki w pełni potwierdziły nasze oczekiwania, że otrzymane związki mają charakter amfifilowy i zdolne są do tworzenia trwałych monomolekularnych warstw Langmuira. Fakt ten otwiera szerokie możliwości badania zachowania na granicy faz tych i pozostałych z otrzymanych amfifilowych cyklodekstryn.

Powodzenie syntezy amfifilowych cyklodekstryn umożliwiło zastosowanie tej metodologii do otrzymywania bardziej złożonych układów, jakimi są *per*[6-tio(4'-pirydylo)-6-deoksy]  $\alpha$ -,  $\beta$ - i  $\gamma$ -cyklodekstryny (**96**, **97** i **98**) i ich acetylowe pochodne (**99**, **100** i **101**), które zgodnie z naszymi przewidywaniami są zdolne do tworzenia trwałych krystalicznych kompleksów z  $\text{Cu}^{2+}$ . Fakt tworzenia

tych kompleksów został wstępnie potwierdzony technikami spektralnymi (NMR, EPR, UV-VIS i LSIMS) a prace nad uzyskaniem monokryształów, odpowiednich do analizy rentgenostrukturalnej, są w toku. Pozytywne wyniki kompleksowania jonów  $\text{Cu}^{2+}$  z amfifilowymi pochodnymi cyklodekstryn **99** i **100**, wskazują na duże potencjalne możliwości otrzymywania trwałych kompleksów z jonami innych metali przejściowych.

Powyższe podsumowanie uzyskanych rezultatów oraz wynikających z nich wniosków, pozwala na sformułowanie interesujących planów badawczych nie tylko w dziedzinie studiów nad chemicznymi i fizycznymi właściwościami otrzymanych przeze mnie amfifilowych cyklodekstryn, ale również na projektowanie syntez nowych, bardziej złożonych ich analogów.



## 5. CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA

### *Metody ogólne*

Pomiary temperatury topnienia nie były korygowane i mierzyłem je za pomocą aparatu Koefflera.

Do chromatografii cienkowarstwowej stosowałem płytki aluminiowe z żelem krzemionkowym Merck 5554 (DC-Alufolien Kieselgel 60 F<sub>254</sub>) lub z tlenkiem glinu Merck 5551 (DC-Alufolien Aluminium oxide 150 F<sub>254</sub> neutral type T).

Do chromatografii kolumnowej stosowałem następujące wypełnienia Merck 9385 (Kieselgel 60, 230-400 mesh ASTM) lub tlenek glinu Fluka 06300 (Aluminium oxide type 507C neutral).

Do wysokosprawnej chromatografii cieczowej stosowałem zestaw Shimadzu Chromatopac C-R4A/LC8A HPLC z detektorem UV-VIS SPD-6A.

Widma w zakresie UV-VIS wykonywano za pomocą spektrofotometru Sonopan ASP87UV-VIS.

Widma <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C NMR mierzono w DMSO-d<sub>6</sub> lub w CDCl<sub>3</sub>, przy użyciu spektrometru Varian Gemini (o częstotliwości rezonansowej odpowiednio 200 i 50MHz) lub Bruker AM500 (o częstotliwości rezonansowej odpowiednio 500 i 125MHz).

Pomiary EPR były wykonywane za pomocą spektrometru Bruker ESP-300, przy użyciu prostokątnej wnęki rezonansowej ER-4102. Pomiary niskotemperaturowe były przeprowadzane z użyciem przystawki zmiennotemperaturowej ER-4111, chłodzonej ciekłym azotem.

Skrećalność optyczną mierzyłem przy użyciu polarymetru cyfrowego DIP-360 (JASCO) w suchym DMSO lub chloroformie, w temperaturze pokojowej.

Widma masowe EI oraz LSIMS wykonywano za pomocą spektrometru AMD604 Intectra, w pomiarach LSIMS stosowano napięcie przyspieszające 8kV.

Pomiary izoterm Langmuira wykonywano przy użyciu wagi typu Lauda Film Balance.

Cyklodekstryny  $\alpha$ -,  $\beta$ - i  $\gamma$ - pochodziły z firmy Wacker (Niemcy).

Rozpuszczalniki oczyszczałem zgodnie ze standardowymi metodami stosowanymi w laboratoriach chemii organicznej<sup>56</sup>.

*Synteza heptakis(6-jodo-6-deoksy)  $\beta$ -cyklodekstryny (60) oraz heptakis(6-jodo-6-deoksy-2,3-di-O-acetylo)  $\beta$ -cyklodekstryny (63).*

Do mieszanego roztworu trifenylofosfiny (80 mM) i jodu (80 mM) w DMF (80 ml), dodałem  $\beta$ -cyklodekstrynę (4.32g, 26.6 równoważników molowych) i zawartość kolby reakcyjnej mieszałem i ogrzewałem w temperaturze 80 °C przez dwa dni po 8 godzin. Następnie zateżałem roztwór zmniejszając objętość mieszaniny reakcyjnej do połowy przy użyciu wyparki obrotowej i z jednoczesnym chłodzeniem alkalizowałem mieszaninę reakcyjną do pH $\approx$ 9-10, wobec papierka wskaźnikowego, za pomocą 3M metanolewego roztworu metanolanu sodowego. Kontynuowałem mieszanie przez kolejne pół godziny, w temperaturze pokojowej, w celu hydrolizy powstałego estru mrówkowego i wylewałem mieszaninę reakcyjną do wody z lodem. Powstały bezpostaciowy żółto-brązowy osad traktowałem kilkakrotnie etanolem a następnie sączyłem i suszyłem. Analiza tak otrzymanego produktu wykazała, że zawiera on także nie w pełni podstawione pochodne **61** i **62**, których nie wyodrębniałem a ich zawartość szacowałem na drodze transformacji chemicznej opisanej w Rozdziale 3.2.3. Sumaryczna wydajność: 78%.

**Heptakis(6-jodo-6-deoksy)  $\beta$ -cyklodekstryna 60 i nie w pełni podstawione pochodne 61 i 62**

LSIMS (+) GLY/TGL, (gliceryna/tiogliceryna),

m/z+=1928 pochodzący od (**60**+Na)<sup>+</sup>

1817 pochodzący od (**61**+Na)<sup>+</sup>



1799 pochodzący od (**61**+H)<sup>+</sup>

1684 pochodzący od (**62**+H)<sup>+</sup>

Mieszaninę jodopochodnych **60**, **61** i **62** traktowałem nadmiarem bezwodnika octowego w pirydynie, wobec katalitycznej ilości DMAP, w temperaturze pokojowej przez 16 godzin. Odparowywałem zawartość kolby reakcyjnej do sucha i mieszaninę octanów nanosiłem na kolumnę z żelem krzemionkowym w układzie aceton - heksan 1:1. Wydajność izolowanej heptakis(6-jodo-6-deoksy-2,3-di-O-acetylo) β-cyklodekstryny **63**, wynosiła 25%.

### **Heptakis(6-jodo-6-deoksy-2,3-di-O-acetylo) β-cyklodekstryna 63**

t.t.= 152°C; {Lit.<sup>54</sup> t.t.= 176-178°C (z rozkładem)};

$[\alpha]_D^{25} = +89^\circ$  (c 0.65, CHCl<sub>3</sub>);

{Lit.<sup>54</sup>  $[\alpha]_D^{25} = +84^\circ$  (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>)}

<sup>1</sup>H NMR: δ 5.33 (t, J<sub>32</sub>≈J<sub>34</sub>=8.85Hz, 1H, C3-H),

5.20 (d, J<sub>12</sub>=3.80Hz, 1H, C1-H), 4.83 (d×d, J<sub>21</sub>=3.71Hz,

J<sub>23</sub>=9.66Hz, 1H, C2-H), 4.0-3.5 (m, 4H, ), 2.09

2.05 (2×s, 6H, 2×CH<sub>3</sub>);

<sup>13</sup>C NMR: δ 170.57 169.38 (2×C=O), 96.48 (C1), 80.49 (C4),

70.39 70.21 70.05 (C2, C3, C5), 29.15 (C6), 20.76 (2×

CH<sub>3</sub>);

LSIMS (+) NBA, (alkohol *m*-nitrobenzylowy),

m/z+=2516.2 (**63**+Na)<sup>+</sup>, 2493.6 (**63**+H)<sup>+</sup>.

*Ogólny przepis otrzymywania heksakis(6-bromo-6-deoksy)  $\alpha$ -cyklodekstryny 1, heptakis(6-bromo-6-deoksy)  $\beta$ -cyklodekstryny 2 oraz oktakis(6-bromo-6-deoksy)  $\gamma$ -cyklodekstryny 3.*

Materiały wyjściowe *per*(6-bromo-6-deoksy) cyklodekstryny syntezowałem zgodnie z procedurą opisaną przez Gabelle i Defaye'a<sup>10</sup>, z pewnymi modyfikacjami.

Brom (3 równoważniki na każdą pierwszorzędową grupę wodorotlenową) wkraplałem powoli do roztworu krystalizowanej z bezwodnego etanolu i suszonej w próżni w temperaturze 60°C przez 4 godziny trifenylofosfiny (3 równoważniki na każdą pierwszorzędową grupę wodorotlenową) rozpuszczonej w świeżo destylowanym z nad wodorku wapniowego w atmosferze azotu DMF (100ml na 0.1Mola trifenylofosfiny). Następnie mieszninę ogrzewałem do 60°C przez 30 minut, poczym schładzałem ją do temperatury pokojowej. Do tego roztworu dodawałem odpowiednią  $\alpha$ -,  $\beta$ - lub  $\gamma$ - cyklodekstrynę (dwukrotnie krystalizowane z wody i suszone w próżni 48 godzin w temperaturze 110°C), ogrzewałem mieszaninę 80°C, podczas 17 godzin. Następnie roztwór ochładzałem do temperatury pokojowej oraz alkalizowałem 3-molowym roztworem metanolanu sodowego w metanolu do pH  $\approx$ 9-10 wobec papierka wskaźnikowego, kontynuowałem mieszanie alkalicznej mieszaniny reakcyjnej przez kolejne 30 minut. Mieszaninę wylewałem do wody z pokruszonym lodem i odsączałem, wydzielony osad odmywałem wodą i dużą ilością metanolu, sączyłem, suszyłem i używałem do dalszych reakcji.

### **Heksakis(6-bromo-6-deoksy) $\alpha$ -cyklodekstryna 1**

Wydajność: 85%;

t.t. = 253°C (z rozkładem); {Lit.<sup>54</sup> t.t. = 222°C (z rozkładem)};

$[\alpha]_D^{25} = +80.5^\circ$  (c 0.2, DMSO);

{Lit.<sup>54</sup>  $[\alpha]_D^{25} = +124^\circ$  (c 1.5, DMF)};



$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  5.81 (d,  $J=6.81\text{Hz}$ , 1H, OH), 5.64 (d,  $J=1.91\text{Hz}$ , 1H, OH), 4.96 (d,  $J_{12}=2.56\text{Hz}$ , 1H, C1-H), 4.0–3.65 (m, 4H), 3.5–3.3 (m, pozostałe H);

$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  102.125 (C1), 84.98 (C4), 72.78 71.92 70.92 (C2, C3, C5), 35.11 (C6);

LSIMS (+) GLY/TGL,  $m/z+=1373.4$  (M+Na) $^+$ .

### **Heptakis(6-bromo-6-deoksy) $\beta$ -cyklodekstryna 2**

Wydajność: 78.8%;

t.t. = 232°C (z rozkładem);

{Lit.<sup>54</sup> t.t. = 214°C (z rozkładem)};

$[\alpha]_D^{25} = +120.6^\circ$  (c 0.2, DMSO);

{Lit.<sup>54</sup>  $[\alpha]_D^{25} = +78.1$  (c 1.76 DMF)};

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  6.03 5.54 (d,  $J=7.0\text{Hz}$ , s, 2H, 2xOH), 4.98 (d,  $J_{12}=3.04\text{Hz}$ , 1H, C1-H), 4.04 (d,  $J=10.3\text{Hz}$ , 1H), 3.84 (t,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 3.61 (szeroki-t, 2H) 3.5–3.0 (m, pozostałe H);

$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  101.98 (C1), 84.54 (C4), 72.2 71.9 71.14 (C2, C3, C5), 34.01 (C6);

LSIMS (+) NBA,  $m/z+=1598.5$  (M+Na) $^+$ .

### **Oktakis(6-bromo-6-deoksy) $\gamma$ -cyklodekstryna 3**

Wydajność: 80%;

t.t. = 223°C (z rozkładem);

$[\alpha]_D^{25} = +111.6^\circ$  (c 0.2, DMSO);

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  6.05 6.015 (2s, 2H, 2xOH), 5.04 (poszerzony-s, 1H, C1-H), 4.1–3.2 (m, pozostałe H);

$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  101.97 (C1), 83.99 (C4), 72.16 szeroka linia  
70.96 (C2, C3, C5), 34.35 (C6);

LSIMS (+) GLY/TGL+NaI,  $m/z+=1823.1$  (M+Na)<sup>+</sup>.

*Ogólny przepis otrzymywania per(6-bromo-6-deoksy-2,3-di-O-acetylo) cyklodekstryn  $\alpha$ -(74),  $\beta$ -(68), i  $\gamma$ -(75)*

Acetylowanie *per*(6-bromo-6-deoksy) cyklodekstryn przeprowadzałem w standardowych warunkach przy użyciu nadmiaru bezwodnika octowego w pirydynie, w obecności katalitycznych ilości DMAP. Reakcja przebiegała w czasie 16 godzin w temperaturze pokojowej. Rozpuszczalniki usuwałem za pomocą wyparki i produkty **74**, **68** i **75** izolowałem na drodze chromatografii kolumnowej przy użyciu żelu krzemionkowego w układzie aceton - heksan 1:1.

#### **Heksakis(6-bromo-6-deoksy 2,3-di-O-acetylo) $\alpha$ -cyklodekstryna 74**

Wydajność: 90%;

t.t.= 175-178°C;

$[\alpha]_D^{25} = +77.8^\circ$  (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>);

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  5.46 (t,  $J_{32}\approx J_{34}=9.01\text{Hz}$ , 1H, C3-H), 5.12 (d,  $J_{12}=3.40\text{Hz}$ , 1H, C1-H), 4.80 (dxd,  $J_{21}=3.4\text{Hz}$ ,  $J_{23}=10.25\text{Hz}$ , 1H, C2-H) 4.3-3.7 (m, 4H, C5-H, C4-H i C6-H<sub>2</sub>), 2.03 2.02 (2xs, 6H, 2xCH<sub>3</sub>);

$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  170.31 169.66 (2xC=O), 96.73 (C1), 78.85 (C4),  
70.70 70.50 70.18 (C2, C3, C5), 33.86 (C6), 20.79  
20.72 (2xCH<sub>3</sub>);

LSIMS (+) NBA,  $m/z+=1858.2$  (M+H)<sup>+</sup>, 1877.4 (M+Na)<sup>+</sup>.

#### **Heptakis(6-bromo-6-deoksy-2,3-di-O-acetylo) $\beta$ -cyklodekstryna 68**

Wydajność: 95%;



t.t.= 172-174°C;

$[\alpha]_D^{25} = +91.2^\circ$  (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>);

<sup>1</sup>H NMR: δ 5.34 (t,  $J_{32} \approx J_{34} = 8.97$  Hz, 1H, C3-H), 5.22 (d,  $J_{12} = 3.85$  Hz, 1H, C1-H), 4.83 (d×d,  $J_{21} = 3.85$  Hz,  $J_{23} = 9.89$  Hz, 1H, C2-H), 4.1 (m, 1H, C5-H) 3.9-3.7 (m, 3H, C4-H i C6-H<sub>2</sub>), 2.09 2.05 (2×s, 6H, 2×CH<sub>3</sub>);

<sup>13</sup>C NMR: δ 170.45 169.33 (2×C=O), 96.57 (C1), 78.68 (C4), 70.69 70.45 70.30 (C2, C3, C5), 33.23 (C6), 20.89 20.68 (2×CH<sub>3</sub>);

LSIMS (+) NBA, m/z+=2165.6 (M+H)<sup>+</sup>, 2187.9 (M+Na)<sup>+</sup>.

### **Oktakis(6-bromo-6-deoksy 2,3-di-O-acetylo) γ-cyklodekstryna 75**

Wydajność: 99%;

t.t.= 182-185°C;

$[\alpha]_D^{25} = +106.4^\circ$  (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>);

<sup>1</sup>H NMR: δ 5.33 (t,  $J_{32} \approx J_{34} = 9.37$  Hz, 1H, C3-H), 5.25 (d,  $J_{12} = 3.68$  Hz, 1H, C1-H), 4.74 (d×d,  $J_{21} = 3.68$  Hz,  $J_{23} = 10.10$  Hz, 1H, C2-H), 4.4 (m, 1H, C5-H) 3.9-3.65 (m, 3H, C4-H i C6-H<sub>2</sub>), 2.06 2.05 (2×s, 6H, 2×CH<sub>3</sub>);

<sup>13</sup>C NMR: δ 170.48 169.56 (2×C=O), 95.94 (C1), 77.32 (C4), 70.64 70.27 69.87 (C2, C3, C5), 33.32 (C6), 20.80 20.68 (2×CH<sub>3</sub>);

LSIMS (+) NBA, m/z+=2472.8 (M+H)<sup>+</sup>, 2497.0 (M+Na)<sup>+</sup>.

*Transformacja chemiczna mieszaniny acetylowanych jodopochodnych*

*β-cyklodekstryny 63, 64 i 65, prowadząca do analogicznej mieszaniny pochodnych 71, 72 i 73*

Do roztworu zawierającego *p*-nitrofenol (200 mg, 1.5 równoważnika w stosunku do jodu) i trietyloaminę (0.3 ml, 2 równoważniki w stosunku do tiolu) w suchym chlorku metylenu, w atmosferze argonu, wkraplałem szybko roztwór zawierający mieszaninę 250 mg jodopochodnych β-cyklodekstryny w chlorku metylenu. Reakcja przebiegała całą noc w temperaturze pokojowej i była izolowana od dostępu powietrza. Następnie odparowywałem mieszaninę reakcyjną do sucha i izolowałem produkty metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym w układzie aceton - heksan.  $R_f=0.4$ .

Mieszaninę produktów rozdzielałem za pomocą preparatywnego HPLC używając tych samych rozpuszczalników. Wydzieliłem próbkę związku 71 o bardzo wysokiej czystości. Wydajność takiej transformacji była prawie ilościowa.

**Heptakis[6-tio(4'-nitrofenylo)-6-deoksy- 2,3-di-O-acetylo] β-cyklodekstryna 71**

t.t.= 173-175°C;

$[\alpha]_D^{25} = +110.3^\circ$  (c 0.2, CHCl<sub>3</sub>);

<sup>1</sup>H NMR: δ 7.94 (d, J=8.9Hz, 2H, fenyl), 7.24 (d, J=9.01Hz, 2H, fenyl), 5.32 (t, J<sub>23</sub>≈J<sub>34</sub>=8.0Hz, 1H, C3-H), 5.11 (d, J<sub>12</sub>=3.95Hz, C1-H), 4.85 (d×d, J<sub>12</sub>=3.95Hz, J<sub>23</sub>=9.66Hz, 1H, C2-H), 4.27 (szeroki-t, 1H, C5-H), 3.75 (t, J<sub>34</sub>≈J<sub>45</sub>=8.57Hz, C4-H), 3.62 (d, J<sub>HaHb</sub>=12.86Hz, 1H, C6-H<sub>a</sub>), 3.28 (d×d, J<sub>HaHb</sub>=13.9Hz, J<sub>56</sub>=7.36Hz, 1H, C6-H<sub>b</sub>), 2.12 2.07 (2×s, 6H, 2×CH<sub>3</sub>);

<sup>13</sup>C NMR: δ 170.60 170.46 (2×C=O), 145.32, 126.64, 123.93, 120.28 (fenyl), 97.12 (C1), 79.65 (C4), 70.92 70.86 70.24 (C2, C3, C5), 34.29 (C6) 20.77 (2×CH<sub>3</sub>);



LSIMS (+) NBA,  $m/z = 2683.9$  (M+H)<sup>+</sup>, 2704 (M+Na)<sup>+</sup>.

### *Dwustopniowa ogólna metoda otrzymywania amfifilowych β-cyklodekstryn*

#### *Etap pierwszy:*

Oczyszczaną metodą chromatografii kolumnowej heptakis(6-jodo-6-deoksy) β-cyklodekstrynę (**63**) lub heptakis(6-bromo-6-deoksy) β-cyklodekstrynę (**68**) 0.1mM, rozpuszczałem w suchym acetonitrylu w atmosferze argonu, w obecności węgla potasowego. Do tego roztworu dodawałem pod argonem tiofenol lub jego *p*-nitro, *p*-bromo lub *p*-butoksy pochodną (0.9 mM 1.3 równoważnika w stosunku do chlorowca). Mieszałem energicznie reagenty przez noc w temperaturze pokojowej i odsączałem węgiel potasowy. Po odparowaniu rozpuszczalnika, wydzielałem prekursor amfifilowych cyklodekstryn **76-78**, metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym stosując jako eluent mieszaninę aceton - heksan 1:1 .

#### **Heptakis(6-tiofenylo-6-deoksy- 2,3-di-O-acetylo) β-cyklodekstryna 76**

Wydajność: 90%;

t.t. = 138-142°C; {Lit.<sup>54</sup> t.t. = 123-125°C};

$[\alpha]_D^{25} = +84^\circ$  (c 1.2, CHCl<sub>3</sub>);

{Lit.<sup>54</sup>  $[\alpha]_D^{25} = +147^\circ$  (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>)};

<sup>1</sup>H NMR: δ 7.3-7.1 (m, 5H, fenyl), 5.29 (t,  $J_{23} \approx J_{34} = 8.9$ Hz, 1H, C3-H), 5.07 (d,  $J_{12} = 3.5$ Hz, C1-H), 4.80 (d×d,  $J_{12} = 3.8$ Hz,  $J_{23} = 10$ Hz, 1H, C2-H), 4.20 (m, 1H, C5-H), 3.80 (t,  $J_{34} \approx J_{45} = 8.8$ Hz, 1H, C4-H), 3.32 (m, 2H, C6-H) 2.07 2.05 (2×s, 6H, 2×CH<sub>3</sub>);

<sup>13</sup>C NMR: δ 170.62 169.38 (2×C=O), 136.06, 129.56, 129.01, 126.38 (fenyl), 96.85 (C1), 78.85 (C4), 70.74 70.63 70.24 (C2, C3, C5), 36.13 (C6) 20.76 (2×CH<sub>3</sub>);

LSIMS (+) NBA,  $m/z = 2368.9$   $(M+H)^+$ , były ponadto obecne fragmenty jony o masach malejących o kolejne jednostki glukozowe (338).

**Heptakis[6-tio(4'-bromofenylo)-6-deoksy-2,3-di-O-acetylo]  $\beta$ -cyklodekstryna 77**

Wydajność: 95%;

t.t. = 125-128°C;

$[\alpha]_D^{25} = +77.75^\circ$  (c 1.3, CHCl<sub>3</sub>);

<sup>1</sup>H NMR:  $\delta$  7.61 (d,  $J = 8.46$  Hz, 2H, fenyl), 6.95 (d,  $J = 8.58$  Hz, 2H, fenyl), 5.30 (t,  $J_{23} \approx J_{34} = 8.56$  Hz, 1H, H-3), 5.12 (d,  $J_{12} = 4.0$  Hz, C1-H), 4.82 (dxd,  $J_{12} = 4.03$  Hz,  $J_{23} = 9.60$  Hz, 1H, C2-H) 4.28 (szeroki-t, 1H, C5-H), 3.77 (t,  $J_{34} \approx J_{45} = 8.77$  Hz, 1H, C4-H) 3.60-3.20 (m, 2H, C6-H), 2.11 2.06 (2xs, 6H, 2xCH<sub>3</sub>);

<sup>13</sup>C NMR:  $\delta$  170.54 169.370 (2xC=O), 135.30, 131.9, 130.57, 120.07 (fenyl), 96.92 (C1), 79.21 (C4), 70.65 70.47, 70.21 (C2, C3, C5), 36.17 (C6) 20.74 2xCH<sub>3</sub>;

LSIMS (+) NBA,  $m/z = 2921.0$   $(M+H)^+$ , 2944.0  $(M+Na)^+$ .

**Heptakis[6-tio(4'-butoksyfenylo)-6-deoksy-2,3-di-O-acetylo]** **$\beta$ -cyklodekstryna 78**

Wydajność: 90%;

t.t. = 132-136°C;

$[\alpha]_D^{25} = +104.56^\circ$  (c 0.7, CHCl<sub>3</sub>);

<sup>1</sup>H NMR:  $\delta$  7.18 (m, 2H, fenyl), 6.65 (m, 2H, fenyl), 5.30 (szeroki-t, 1H, C3-H), 5.01 (d,  $J_{12} = 2.09$  Hz, C1-H), 4.80 (m, 1H, C2-H), 4.25 (szeroki-t, 1H, C5-H), 4.0-3.6 (m, 3H, C $\alpha$ H<sub>2</sub> i C4-H), 3.60-3.20 (m,



2H, C6-H), 2.09 2.04 (2xs, 6H, CH<sub>3</sub> acetyl),  
1.7 (szeroki-t, 2H, C<sub>β</sub>H<sub>2</sub>), 1.43 (szeroki-t, 2H,  
C<sub>γ</sub>H<sub>2</sub>), 0.9 (t, J<sub>δγ</sub>=7Hz, 3H, CH<sub>3</sub> alifatyczne);

<sup>13</sup>C NMR: δ 170.68 169.41 (2xC=O), 158.44, 132.89, 126.39,  
115.11 (fenyl), 96.96 (C1), 79.15 (C4), 70.93  
szeroki sygnał (C2, C3, C5), 67.66 (C<sub>α</sub>H<sub>2</sub>), 37.88 (C6),  
30.75 (C<sub>β</sub>H<sub>2</sub>), 20.77 (2xCH<sub>3</sub>), 19.20 (C<sub>γ</sub>H<sub>2</sub>),  
14.01 (CH<sub>3</sub>);

DEPT 135° te same sygnały za wyjątkiem 170.68

169.41 (2xC=O) i 158.44, 126.39, (2xC<sub>IV</sub>), z  
przeciwna faza wystąpiły sygnały: 67.66 (C<sub>α</sub>H<sub>2</sub>),  
37.88 (C6), 30.75 (C<sub>β</sub>H<sub>2</sub>), 19.20 (C<sub>γ</sub>H<sub>2</sub>);

LSIMS (+) NBA, m/z+=2921.0 (M+H)<sup>+</sup>, 2944.0 (M+Na)<sup>+</sup>.

### *Etap drugi, deacetylowanie związków 71, 76-78*

Do roztworu prekursorów amfifilowych cyklodekstryn w acetonitrylu  
dodawałem w nadmiarze metanol nasycony gazowym amoniakiem. Po kilku minutach  
mieszania pojawiał się osad, mieszanie kontynuowałem przez 2 godziny i  
odparowywałem całość do sucha. Ostatnią fazę odparowywania przeprowadziłem w  
temperaturze 70 °C pod próżnią (1 mmHg).

### **Heptakis[6-tio(4'-nitrofenylo)-6-deoksy] β-cyklodekstryna 79**

Wydajność: 99%;

t.t.= 220-225°C (z rozkładem);

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +185° (c 0.1, DMSO);

<sup>1</sup>H NMR: δ 7.8 (d, J=8.1Hz, 2H, fenyl), 7.05 (d, J=8.7Hz,  
2H, fenyl), 6.03 (poszerzony-s, 2H, 2xOH)  
5.01 (szeroki-d, 1H, C1-H), 4-3.2 (m, pozostałe H);

$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  148.25, 144.39, 125.85, 123.59 (fenyl),  
102.55 (C1), 85.63 (C4), 72.75 72.33  
69.82 (C2, C3, C5), 33.60 (C6);

LSIMS (-) DTE/DTT, (erythro-1,4-dimerkapto-2,3-butandiol /  
treo-1,4-dimerkapto-2,3-butandiol)  $m/z^{(-)}=2093$  (M) $^{-}$ .

### Heptakis(6-tiofenylo-6-deoksy) $\beta$ -cyklodekstryna 83

Wydajność: 99%;

t.t.= 277°C (z rozkładem); {Lit.<sup>54</sup> t.t.= 253-255°C};

$[\alpha]_D^{25} = +192^\circ$  (c 0.2, DMSO);

{Lit.<sup>54</sup>  $[\alpha]_D^{25} = +164^\circ$  (c 1.5, pirydyna)};

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  7.2-6.95 (m, 5H, fenyl), 5.99 5.92 (d, J=7Hz, d,  
J=2Hz, 2H, 2xOH), 4.95 (d,  $J_{12}=2.85\text{Hz}$ , C1-H),  
3.88 (t, J=7Hz, 1H), 3.64 (t, J=8Hz, 1H),  
3.4 (m, pozostałe H);

$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  136.65, 128.35, 127.96, 125.14 (fenyl),  
101.7 (C1), 84.4 (C4), 72.22 71.82 69.83 (C2, C3, C5),  
34.66 (C6);

LSIMS (+) NBA,  $m/z+=1802$  (M+Na) $^{+}$ .

### Heptakis[6-tio(4'-bromofenylo)-6-deoksy] $\beta$ -cyklodekstryna 86

Wydajność: 99%;

t.t.= 270°C (z rozkładem);

$[\alpha]_D^{25} = +229.8^\circ$  (c 0.2, DMSO);

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  7.23 (d, J=8.5Hz, 2H, fenyl), 6.99 (d, J=8.54Hz,  
2H, fenyl), 6.03 5.93 (d, J=6.62Hz, szeroki-s, 2H,  
2xOH), 4.95 (d,  $J_{12}=1.71\text{Hz}$ , 1H, C1-H), 3.86 (m, 1H),  
3.64 (t, J=10Hz, 1H);



$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  136.39, 131.35, 129.49, 118.22, (fenyl),  
102.1 (C1), 84.92 (C4), 72.43 72.09 69.89 (C2, C3, C5),  
34.84 (C6);

LSIMS (+) NBA,  $m/z+=2355$  (M+Na)<sup>+</sup>.

### **Heptakis[6-tio(4'-butoksyfenylo)-6-deoksy] $\beta$ -cyklodekstryna 89**

Wydajność: 99%;

t.t.= 244°C (z rozkładem);

$[\alpha]_D^{25} = 180^\circ$  (c 0.2, DMSO);

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  7.19(d, J=8.54Hz, 2H, fenyl), 6.62(d, J=8.38Hz,  
2H, fenyl), 5.92 5.83(d, J=6.24Hz, s, 2H, 2xOH),  
4.90(d,  $J_{12}=2.18\text{Hz}$ , 1H, C1-H), 3.94(szeroki-t,  
1H), 3.64(szeroki-t, 2H,  $\text{C}_\alpha\text{H}_2$  alifatyczne),  
1.6-1.1(m, 4H,  $\text{C}_\beta\text{H}_2+\text{C}_\gamma\text{H}_2$  alifatyczne),  
0.83(t, J=7.39Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ );

$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  157.57, 132.25, 126.25, 114.77 (fenyl),  
102.04 (C1), 84.31 (C4), 72.73 72.15  
70.19 (C2, C3, C5), 67.07 ( $\text{C}_\alpha$ ), 37.22 (C6), 30.62 ( $\text{C}_\beta$ ),  
18.63 ( $\text{C}_\gamma$ ), 13.58 ( $\text{CH}_3$ );

LSIMS (+) DTE/DTT,  $m/z+=2285$  (M+Na)<sup>+</sup>.

### *Bezpośredni sposób otrzymywania amfifilowych pochodnych cyklodekstryn 79 do 95.*

Do mieszanego roztworu *per*(6-bromo-6-deoksy) cyklodekstryny **1**, **2** lub **3** w suchym DMF dodawałem 1.5 równoważnika (na każdy atom bromu) odpowiedniego tiofenolu. Następnie mieszaninę, w atmosferze argonu, traktowałem dwoma równoważnikami bezwodnej trietyloaminy (na każdą grupę tiolową) i mieszałem przez noc w temperaturze pokojowej. Wreszcie mieszaninę odparowywałem do sucha na wyparce, resztki DMF-u usuwałem przy użyciu pompy

olejowej. Stałą pozostałość wymywałem metanolem, przenosiłem na sączek ze spiekami szklanym i odfiltrowywałem powstały drobnokrystaliczny osad. Na sączku kontynuowałem odmywanie osadu przy użyciu metanolu. Na koniec osad suszyłem w próżni w temperaturze 60°C przez 4 godziny.

### **Heptakis[6-tio(4'-nitrofenylo)-6-deoksy] β-cyklodekstryna 79**

Wydajność: 94%;

Pozostałe dane analityczne powyżej.

### **Heptakis[6-tio(2'-nitrofenylo)-6-deoksy] β-cyklodekstryna 80**

Wydajność: 90%;

t.t. = 240–245°C (z rozkładem);

$[\alpha]_D^{25} = +223^\circ$  (c 0.125, DMSO);

$^1\text{H NMR}$ :  $\delta$  7.9 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H, fenyl), 7.37 (d,  $J=7.7\text{Hz}$ , 1H, fenyl), 7.25 (t,  $J=7\text{Hz}$ , 1H, fenyl), 7.1 (t,  $J=7.5$ , 1H, fenyl), 6.03 (szeroki-s, 2H, 2×OH), 4.98 (d,  $J_{1,2}=2.0\text{Hz}$ , 1H, C1-H);

$^{13}\text{C NMR}$ :  $\delta$  145.84, 136.54, 133.73, 127.43, 125.78, 125.26 (fenyl), 102.63 (C1), 84.87 (C4), 72.69 72.29 69.77 (C2, C3, C5), 34.36 (C6);

LSIMS (+) NBA,  $m/z = 2118$ ,  $(M+\text{Na})^+$ .

### **Heptakis[6-tio(3'-nitrofenylo)-6-deoksy] β-cyklodekstryna 81**

Wydajność: 92%;

t.t. = 240–242°C (z rozkładem);

$[\alpha]_D^{25} = 158^\circ$  (c 0.1, DMSO);



$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  7.7-7.15 (2m, 4H, fenyl), 6.06 5.94 (d,  $J=6.5\text{Hz}$ , s, 2H, 2xOH), 4.98 (d,  $J_{12}=1.8\text{Hz}$ , 1H, C1-H), 3.95 (t), 3.68 (t,  $J=9\text{Hz}$ ), 4-3.2 (m, pozostałe H);

$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  147.55, 139.88, 132.82, 129.58, 120.48, 119.53 (fenyl), 102.22 (C1), 85.38 (C4), 72.51 72.16 69.85 (C2, C3, C5), 34.18 (C6);

LSIMS (+) NBA,  $m/z+=2116$  (M+Na) $^+$ .

### **Heksakis(6-tiofenylo-6-deoksy) $\alpha$ -cyklodekstryna 82**

Wydajność: 90%;

t.t. = 240-242°C (z rozkładem);

$[\alpha]_D^{25} = +158^\circ$  (c 0.1, DMSO);

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  7.2-6.9 (m, 5H, fenyl), 5.74 5.6 (d,  $J=7\text{Hz}$ , s, 2H, 2x OH), 4.86 (d,  $J_{12}=2.3\text{Hz}$ , 1H, C1-H), 4.0 (szeroki-d, 1H), 3.84 (t, 1H), 3.6-3.2 (m, pozostałe H);

$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  136.7, 128.5, 127.9, 125.5 (fenyl), 101.9 (C1), 85.06 (C4), 72.8 71.7 69.8 (C2, C3, C5), 34.79 (C6);

LSIMS (+) NBA,  $m/z+=1574$  (M+Na) $^+$ .

### **Heptakis(6-tiofenylo-6-deoksy) $\beta$ -cyklodekstryna 83**

Wydajność: 92%;

Pozostałe dane analityczne powyżej.

### **Oktakis(6-tiofenylo-6-deoksy) $\gamma$ -cyklodekstryna 84**

Wydajność: 90%;

t.t. = 282°C;

$[\alpha]_D^{25} = +280^\circ$  (c 0.1, DMSO);

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  7.2–6.9 (m, 5H, fenyl), 5.95 5.92 (2s, 2H, 2xOH),  
5.00 (d,  $J_{12}=1.93\text{Hz}$ , 1H, C1-H), 3.86 (t,  $J=7\text{Hz}$ , 1H),  
3.65 (t,  $J=9\text{Hz}$ , 1H), 3.5–3.2 (m, pozostałe H);

$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  136.76, 128.59, 128.09, 125.26, (fenyl),  
101.73 (C1), 83.89 (C4), szeroka linia 72.36  
70.34 (C2, C3, C5), 34.69 (C6);

LSIMS (+) GLY/TGL,  $m/z+=2056$  (M+Na) $^+$ .

### **Heksakis[6-tio(4'-bromofenylo)-6-deoksy] $\alpha$ -cyklodekstryna 85**

Wydajność: 95%;

t.t. = 270–273°C;

$[\alpha]_D^{25} = +210^\circ$  (c 0.2, DMSO);

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  7.22 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 2H, fenyl), 6.93 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ ,  
2H, fenyl), 5.74 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 1H, OH), 5.56 (d,  
 $J=1.97\text{Hz}$ , 1H, OH), 4.89 (d,  $J_{12}=2.87\text{Hz}$ , 1H, C1-H),  
4.05 (szeroki-t, 1H), 3.8 (t,  $J=8.45$ , 1H);

$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  136.62, 131.4, 129.5, 118.17, (fenyl),  
102.08 (C1), 85.38 (C4), 72.84 71.77  
69.72 (C2, C3, C5), 34.88 (C6);

LSIMS (+) NBA,  $m/z+=2021$  (M+Na) $^+$ .

### **Heptakis[6-tio(4'-bromofenylo)-6-deoksy] $\beta$ -cyklodekstryna 86**

Wydajność: 95%;

Pozostałe dane analityczne powyżej.

### **Oktakis[6-tio(4'-bromofenylo)-6-deoksy] $\gamma$ -cyklodekstryna 87**

Wydajność: 95%;

t.t. = 273°C (z rozkładem);



$[\alpha]_D^{25} = +176.75^\circ$  ( $c$  0.2, DMSO);

$^1\text{H NMR}$ :  $\delta$  7.22 (d,  $J=8.28\text{Hz}$ , 2H, fenyl), 7.02 (d,  $J=8.57\text{Hz}$ , 2H, fenyl), 5.96 5.92 (2s, 2H, 2xOH), 5.01 (d,  $J_{12}=2.02\text{Hz}$ , 1H, C1-H), 3.82 (t,  $J=7.84$ , 1H), 3.65-3.15 (m, pozostałe H);

$^{13}\text{C NMR}$ :  $\delta$  136.28, 131.34, 129.4, 118.24 (fenyl), 101.86 (C1), 84.18 (C4), 72.36 72.21 70.19 (C2, C3, C5), 34.41 (C6);

LSIMS (+) GLY/TGL,  $m/z+=2688$  (M+Na) $^+$ .

### **Heksakis[6-tio(4'-butoksyfenylo)-6-deoksy] $\alpha$ -cyklodekstryna 88**

Wydajność: 85%;

t.t. = 279°C (z rozkładem);

$[\alpha]_D^{25} = +187^\circ$  ( $c$  0.2, DMSO);

$^1\text{H NMR}$ :  $\delta$  7.17 (d,  $J=8.61\text{Hz}$ , 2H, fenyl), 6.64 (d,  $J=8.65\text{Hz}$ , 2H, fenyl), 5.68 5.53 (d,  $J=6.82\text{Hz}$ , d,  $J=2.02\text{Hz}$ , 2H, 2xOH), 4.83 (d,  $J_{12}=2.38\text{Hz}$ , 1H, C1-H), 3.62-3.74 (m, 2H,  $\text{C}_\alpha\text{H}_2$  alifatyczne), 3.49 (t,  $J=9\text{Hz}$ , 1H), 1.55 (m, 2H,  $\text{C}_\beta\text{H}_2$  alifatyczne), 1.31 (m, 2H,  $\text{C}_\gamma\text{H}_2$  alifatyczne), 0.85 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ );

$^{13}\text{C NMR}$ :  $\delta$  157.73, 132.20, 126.81, 115.08 (fenyl), 102.21 (C1), 84.97 (C4), 73.11 72.07 70.43 (C2, C3, C5), 67.28 ( $\text{C}_\alpha$ ), 37.35 (C6), 30.89 ( $\text{C}_\beta$ ), 18.93 ( $\text{C}_\gamma$ ), 13.89 ( $\text{CH}_3$ );

DEPT 135° te same sygnały za wyjątkiem 157.73 126.81 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ );

LSIMS (+) NBA,  $m/z+=1981$  (M+Na) $^+$ .

**Heptakis[6-tio(4'-butoksyfenylo)-6-deoksy]  $\beta$ -cyklodekstryna 89**

Wydajność: 85%;

Pozostałe dane analityczne powyżej.

**Oktakis[6-tio(4'-butoksyfenylo)-6-deoksy]  $\gamma$ -cyklodekstryna 90**

Wydajność: 85%;

t.t.= 281-283°C (z rozkładem);

 $[\alpha]_D^{25} = +175^\circ$  (c 0.2, DMSO);

$^1\text{H NMR}$ :  $\delta$  7.2 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 2H, fenyl), 6.58 (d,  $J=8.29\text{Hz}$ , 2H, fenyl), 5.93 (szeroki-s, 2H, 2xOH), 4.90 (d,  $J_{12}=0.83\text{Hz}$ , 1H, C1-H), 4-3 (złożony-m, 8H, pozostałe H cukrowe +  $\text{C}_\alpha\text{H}_2$  alifatyczne), 1.7-1.2 (2m, 4H,  $\text{C}_\beta\text{H}_2 + \text{C}_\gamma\text{H}_2$  alifatyczne), 0.86 (t,  $J=7.05\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ );

$^{13}\text{C NMR}$ :  $\delta$  157.50, 132.13, 126.03, 114.64 (fenyl), 101.83 (C1), 84.02 (C4), 72.36 72.29 70.22 (C2, C3, C5), 66.89 ( $\text{C}_\alpha$ ), 37.03 (C6), 30.56 ( $\text{C}_\beta$ ), 18.60 ( $\text{C}_\gamma$ ), 13.53 ( $\text{CH}_3$ );

LSIMS (+) NBA,  $m/z = 2634$  ( $\text{M} + \text{Na}$ )<sup>+</sup>;**Heksakis[6-tio(4'-pentylofenylo)-6-deoksy]  $\alpha$ -cyklodekstryna 91**

Wydajność: 90%;

t.t.= 275-276°C (z rozkładem);

 $[\alpha]_D^{25} = +243^\circ$  (c 0.2, DMSO);

$^1\text{H NMR}$ :  $\delta$  7.07 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 2H, fenyl), 6.85 (d,  $J=8.11\text{Hz}$ , 2H, fenyl), 5.72 5.58 (d,  $J=6.79\text{Hz}$ , s, 2H, 2xOH), 4.88 (d,  $J_{12}=2.73\text{Hz}$ , 1H, C1-H), 4.02 3.82 (s, t,  $J=8\text{Hz}$ , 2H), 3.6-3.1 (m, pozostałe H), 2.33 (t,



$J=7\text{Hz}$ , 2H,  $C_{\alpha}H_2$  alifatyczne), 1.5-1.0 (2m, 6H,  $C_{\beta}H_2+C_{\gamma}H_2+C_{\delta}H_2$  alifatyczne), 0.79 (t,  $J=10\text{Hz}$ , 3H,  $CH_3$ );

$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  139.74, 133.37, 128.75, 128.55 (fenyl), 102.05 (C1), 85.03 (C4), 72.84 71.86 70.04 (C2, C3, C5), 35.79 (C6), 34.88 ( $C_{\alpha}$ ), 31.13 ( $C_{\beta}$ ), 30.77 ( $C_{\gamma}$ ), 22.23 ( $C_{\delta}$ ) 14.09 ( $CH_3$ );

DEPT 135° te same sygnały za wyjątkiem 139.74, 133.37 ( $C_{IV}$ );

LSIMS (+) NBA,  $m/z+=1969$  ( $M+Na$ )<sup>+</sup>.

### **Heptakis[6-tio(4'-pentylofenylo)-6-deoksy] $\beta$ -cyklodekstryna 92**

Wydajność: 90%;

t.t. = 265-267°C (z rozkładem);

$[\alpha]_D^{25} = +233^{\circ}$  (c 0.2, DMSO);

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  7.13 (d,  $J=7\text{Hz}$ , 2H, fenyl), 6.86 (d,  $J=7\text{Hz}$ , 2H, fenyl), 6.00 5.9 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , s, 2H, 2xOH), 4.92 (d,  $J_{12}=2.0\text{Hz}$ , 1H, C1-H), 3.93 (poszerzony-s), 3.62 (szeroki-t), 4-3 (m, pozostałe H), 2.29 (m, 2H,  $C_{\alpha}H_2$  alifatyczne), 1.4-1.0 (m, 6H,  $C_{\beta}H_2+C_{\gamma}H_2+C_{\delta}H_2$  alifatyczne), 0.76 (t, 3H,  $CH_3$ );

$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  140.21, 133.34, 129.52, 128.79 (fenyl), 102.41 (C1), 84.87 (C4), 72.79 72.46 70.26 (C2, C3, C5), 36.07 (C6), 34.86 ( $C_{\alpha}$ ), 31.04 ( $C_{\beta}$ ), 30.69 ( $C_{\gamma}$ ), 22.20 ( $C_{\delta}$ ) 14.06 ( $CH_3$ );

DEPT 135° te same sygnały za wyjątkiem 140.21 i 133.34 ( $C_{IV}$ );

LSIMS (+) NBA,  $m/z+=2270$  ( $M+Na$ )<sup>+</sup>.

**Oktakis[6-tio(4'-pentylofenylo)-6-deoksy]  $\gamma$ -cyklodekstryna 93**

Wydajność: 90%;

t.t. = 265–266°C (z rozkładem);

$[\alpha]_D^{25} = +210^\circ$  (c 0.2, DMSO);

$^1\text{H NMR}$ :  $\delta$  7.12 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 2H, fenyl), 6.86 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 2H, fenyl), 5.96 (s, 2H, 2xOH), 4.99 (poszerzony s, 1H, C1-H), 3.0–4.0 (m, pozostałe H), 2.31 (t, 2H,  $\text{C}_\alpha\text{H}_2$  alifatyczne), 1.5–1.0 (2xm, 6H,  $\text{C}_\beta\text{H}_2 + \text{C}_\gamma\text{H}_2$  alifatyczne), 0.78 (t,  $J=7\text{Hz}$ , 3H,  $\text{CH}_3$ );

$^{13}\text{C NMR}$ :  $\delta$  139.86, 132.99, 129.03, 125.54 (fenyl), 102.12 (C1), 84.32 (C4), 72.58 72.49 72.41 (C2, C3, C5), 35.53 (C6), 34.61 ( $\text{C}_\alpha$ ), 30.80 ( $\text{C}_\beta$ ), 30.43 ( $\text{C}_\gamma$ ), 21.95 ( $\text{C}_\delta$ ) 13.83 ( $\text{CH}_3$ );

DEPT 135° te same sygnały za wyjątkiem 139.86 i 132.99 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ );

LSIMS (+) NBA,  $m/z = 2617$  ( $\text{M} + \text{Na}$ )<sup>+</sup>.

**Heksakis[6-tio(4'-nitrofenylo)-6-deoksy]  $\alpha$ -cyklodekstryna 94**

Wydajność: 95%;

t.t. = 228–230°C (z rozkładem);

$[\alpha]_D^{25} = +334^\circ$  (c 0.1, DMSO);

$^1\text{H NMR}$ :  $\delta$  7.83 (d,  $J=8.9\text{Hz}$ , 2H, fenyl), 7.08 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H, fenyl), 5.87 5.65 (d,  $J=6.7\text{Hz}$ , s, 2H, 2xOH), 5.01 (d,  $J_{12} = 2.3\text{Hz}$ , 1H, C1-H), 4.13 (szeroki-t), 3.88 (szeroki-t), 3.7–3.2 (pozostałe H);



$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  147.66, 143.92, 125.68, 123.24 (fenyl),  
101.99 (C1), 85.72 (C4), 72.61 72.58  
69.62 (C2, C3, C5), 35.55 (C6);

LSIMS (+) NBA,  $m/z+=1818$  (M+Na)<sup>+</sup>.

### **Oktakis[6-tio(4'-nitrofenylo)-6-deoksy] $\gamma$ -cyklodekstryna 95**

Wydajność: 95%;

t.t. = 260°C (z rozkładem);

$[\alpha]_D^{25} = +415^\circ$  (c 0.1, DMSO);

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  7.8 (d, J=7.7Hz, 2H, fenyl), 7.12 (d, J=8Hz, 2H,  
fenyl), 6.08 (m, 2H, 2xOH), 5.03 (szeroki-d,  
J<sub>12</sub>=0.9Hz, 1H, C1-H), 4-3.1 (m, pozostałe H);

$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  149.8, 147.7, 125.52, 123.35 (fenyl),  
102.37 (C1), 84.88 (C4), 72.36 72.15  
69.74 (C2, C3, C5), 33.21 (C6);

LSIMS (+) NBA+DMSO,  $m/z+=2417$  (M+Na)<sup>+</sup>;

*Ogólny przepis otrzymywania per[6-tio(4'-pirydylo)-6-deoksy]  $\alpha$ -,  $\beta$ - i  $\gamma$ -cyklodekstryn 96, 97 i 98.*

Do mieszanego roztworu handlowej 4-merkaptopirydyny (90% Aldrich), w suchym DMF, w atmosferze argonu dodawałem nadmiar bezwodnej trietyloaminy. Do tego roztworu wkraplałem powoli roztwór odpowiedniej *per*(6-bromo-6-deoksy) cyklodekstryny **1**, **2**, lub **3**, (stosunek molowy reagujących tiolu i jednostki bromoalkilowej wynosił 1.4:1). Reakcja S-alkilowania biegła w temperaturze pokojowej przez noc. Następnego dnia odsączałem bezbarwny krystaliczny osad produktu, który kilkakrotnie przemywałem metanolem na sączku i suszyłem pod obniżonym ciśnieniem.

**Heksakis[6-tio(4'-pirydylo)-6-deoksy]  $\alpha$ -cyklodekstryna 96**

Wydajność: 95%;

t.t. = 242–245°C (z rozkładem);

 $[\alpha]_D^{25} = +109.66$  (c 0.2, DMSO); $^1\text{H NMR}$ :  $\delta$  8.20 (d,  $J=5.17\text{Hz}$ , 2H, pirydył), 7.02 (d,  $J=5.35\text{Hz}$ , 2H, pirydył), 5.9–5.5 (2×poszerzony s, 2H, 2×OH), 4.96 (poszerzony s, 1H, C1-H), 4.3–3.2 (m, pozostałe H); $^{13}\text{C NMR}$ :  $\delta$  149.60 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 148.58, 120.70 (pirydył), 102.26 (C1), 85.8 (C4), 73.07 71.91 69.44 (C2, C3, C5), 32.63 (C6);DEPT 135° te same sygnały za wyjątkiem 147.78 ( $\text{C}_{\text{IV}}$  pirydył)  
Przeciwna faza sygnału przy 32.63;LSIMS (+) NBA,  $m/z = 1531.3$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>, 1553.3 ( $\text{M}+\text{Na}$ )<sup>+</sup>.**Heptakis[6-tio-(4'-pirydylo)-6-deoksy]  $\beta$ -cyklodekstryna 97**

Wydajność: 90%;

t.t. = 226–230 °C (z rozkładem);

 $[\alpha]_D^{25} = +143$  (c 0.2, DMSO); $^1\text{H NMR}$ :  $\delta$  8.12 (d,  $J=4.29\text{Hz}$ , 2H, pirydył), 6.92 (d,  $J=5.22\text{Hz}$ , 2H, pirydył), 6.02 5.92 (2d, 2H,  $J=6.79\text{Hz}$ ,  $J=1.12$ , 2×OH), 4.0–3.2 (m, pozostałe H); $^{13}\text{C NMR}$ :  $\delta$  150.47 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ) 148.61 120.42 (pirydył), 101.94 (C1), 85.10 (C4), 72.41 71.85 69.87 (C2, C3, C5), 32.09 (C6);DEPT 135° te same sygnały za wyjątkiem  
150.47 ( $\text{C}_{\text{IV}}$  pirydył), przeciwna faza sygnału przy  
32.09 (C6-H<sub>2</sub>);LSIMS (+) NBA,  $m/z = 1786.8$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>, 1808.4 ( $\text{M}+\text{Na}$ )<sup>+</sup>.



**Oktakis[6-tio-(4'-pirydylo)-6-deoksy]  $\gamma$ -cyklodekstryna 98**

Wydajność: 95%;

t.t. = 250–255°C;

$[\alpha]_D^{25} = +132.5$  (c 0.2, DMSO);

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  8.14 (d,  $J=4.3\text{Hz}$ , 2H, pirydył), 6.98 (d,  $J=5.42\text{Hz}$ , 2H, pirydył), 5.02 (d,  $J_{12}=1.18\text{Hz}$ , 1H, C1-H), 4.1–2.9 (m, pozostałe H);

$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  149.42 (C<sub>IV</sub>) 148.10 120.37 (pirydył), 101.79 (C1), 84.24 (C4), 72.31 72.23 70.06 (C2, C3, C5), 32.04 (C6);

DEPT 135° te same sygnały za wyjątkiem

149.42 (C<sub>IV</sub> pirydył), przeciwna faza sygnału przy 32.04 (C6-H<sub>2</sub>);

LSIMS (+) GLY/TGLY,  $m/z = 2042.3$  (M+H)<sup>+</sup>, 2072.6 (M+Na).

*Otrzymywanie per[6-tio(4'-pirydylo)-6-deoksy-2,3-di-O-acetylo]  $\alpha$ -,  $\beta$ - i  $\gamma$ -cyklodekstryn 99, 100 i 101.*

Acetylowanie 96, 97 i 98 przeprowadzałem przez traktowanie zawiesin tych substancji w DMF, układem bezwodnik octowy/trójetyloamina w obecności katalitycznych ilości DMAP. Reakcje były monitorowane za pomocą chromatografii cienkowarstwowej, przy użyciu żelu krzemionkowego, w układzie butanol - etanol - woda 5:4:3. Po 20 godzinach mieszaninę reakcyjną odparowywałem do sucha. Produkty wydzielałem za pomocą chromatografii na kolumnie wypełnionej tlenkiem glinu, przygotowanej w czystym chlorku metylenu, jako eluenta używałem mieszaniny chlorku metylenu z 96% etanolem w stosunku 9:1.

**Heksakis[6-tio(4'-pirydylo)-6-deoksy-2,3-di-O-acetylo]  $\alpha$ -cyklodekstryna 99**

Wydajność: 80%;

t.t. = 152-156°C;

 $[\alpha]_D^{25} = +70.25^\circ$  (c 1.06, CHCl<sub>3</sub>);

<sup>1</sup>H NMR:  $\delta$  8.17 (d, J=6Hz, 2H, pirydył), 6.82 (d, J=6.1Hz, 2H, pirydył), 5.43 (t, J<sub>23</sub>  $\approx$  J<sub>32</sub>=9Hz, 1H, C3-H), 4.99 (d, J<sub>12</sub>=3.54Hz, 1H, C1-H), 4.8 (d $\times$ d, J<sub>12</sub>=3.42Hz J<sub>23</sub>=10.09Hz, 1H, C2-H), 4.33 (m, 1H, C5-H), 3.81 (t, J<sub>34</sub> $\approx$ J<sub>45</sub>=8.5Hz, 1H, C4-H), 3.2-3.6 (m, 2H, C6-H), 1.98 2.01 (2 $\times$ s, 6H, 2 $\times$ CH<sub>3</sub>);

<sup>13</sup>C NMR:  $\delta$  170.44 169.2 (2 $\times$ C=O), 149.45 147.78 (C<sub>IV</sub>) 120.62 (pirydył), 97.29 (C1), 80.22 (C4), 70.92 70.73 70.41 (C2, C3, C5) 33.32 (C6), 20.76 20.69 (2 $\times$ CH<sub>3</sub>);

DEPT 135° te same sygnały za wyjątkiem 170.44 i 169.2 (2 $\times$ C=O) oraz 147.78 (C<sub>IV</sub> pirydył);

LSIMS (+) NBA, m/z+=2037.6 (M+H)<sup>+</sup>.

**Heptakis[6-tio(4'-pirydylo)-6-deoksy-2,3-di-O-acetylo]  $\beta$ -cyklodekstryna 100**

Wydajność: 85%;

t.t. = 175-182°C;

 $[\alpha]_D^{25} = +63^\circ$  (c 1.08, CHCl<sub>3</sub>);

<sup>1</sup>H NMR:  $\delta$  8.15 (d, J=5.9Hz, 2H, pirydył), 6.82 (d, J=6.18Hz, 2H, pirydył), 5.26 (t, J<sub>23</sub> $\approx$ J<sub>32</sub>=8.5Hz, 1H, C3-H), 5.03 (d, J<sub>12</sub>=3.74Hz, 1H, C1-H), 4.78 (d $\times$ d, J<sub>12</sub>=3.84Hz J<sub>23</sub>=9.52Hz, 1H, C2-H), 4.2 (t, J<sub>34</sub> $\approx$ J<sub>45</sub>=8Hz, 1H, C4-H), 3.81 (t, J<sub>45</sub> $\approx$ J<sub>56</sub>=8.5Hz, 1H, C5-H), 3.45-3.70 (m, 2H, C6-H), 2.04 2.02 (2 $\times$ s, 6H, CH<sub>3</sub>);



$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  170.48 i 169.28 ( $2\times\text{C}=\text{O}$ ), 149.32, 147.86 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ),  
120.51 (pirydyl), 97.18 (C1), 80.19 (C4), 70.59 70.37  
69.92 (C2, C3, C5), 33.072 (C6), 20.70 20.64 ( $2\times\text{CH}_3$ );

DEPT 135° te same sygnały za wyjątkiem 170.48 i 169.28  
( $2\times\text{C}=\text{O}$ ) oraz 147.86 ( $\text{C}_{\text{IV}}$  pirydyl), przeciwna faza  
sygnału przy 33.072 (C6-H<sub>2</sub>);

LSIMS (+) NBA,  $m/z+=2376.7$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

### **Oktakis[6-tio(4'-pirydyl)-6-deoksy-2,3-di-O-acetylo] $\gamma$ -cyklodekstryna 101**

Wydajność: 80%;

t.t. = 172-175°C;

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +119^\circ$  (c 1.0,  $\text{CHCl}_3$ );

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  8.22 (d,  $J=6.08\text{Hz}$ , 2H, pirydyl), 6.89 (d,  
 $J=6.2\text{Hz}$ , 2H, pirydyl), 5.2-5.4 (m, 1H, C3-H),  
5.05 (d,  $J_{12}=3.58\text{Hz}$ , 1H, C1-H), 4.69 (d $\times$ d, 1H,  
 $J_{12}=3.61$   $J_{23}=9.8\text{Hz}$ , C2-H), 4.15 (d $\times$ d,  $J_{34}=5.85$   
 $J_{45}=1.8\text{Hz}$ , 1H, C4-H) 3.7 (m, 2H, C6-H), 3.15-3.3 (m, 1H,  
C5-H), 2.04 2.02 ( $2\times\text{s}$ , 6H,  $\text{CH}_3$ );

Przeprowadziłem dodatkowe eksperymenty

odsprzęgania homojądrowego: selektywne

naświetlanie sygnału 5.35ppm (C3-H) wpływało na

sygnał położony przy 4.15ppm zmieniając go w

dublet 4.15 (d,  $J_{45}=6.0\text{Hz}$ , C4-H) oraz selektywne

naświetlanie sygnału położonego przy

3.28ppm (C5-H) zmieniało sygnał położony przy

4.15ppm w dublet 4.15 (d,  $J_{34}=1.4\text{Hz}$ , C4-H),

$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  170.49 169.37 ( $2\times\text{C}=\text{O}$ ), 149.37 147.9 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ )

120.58 (pirydyl), 96.78 (C1), 79.49 (C4), 70.43

szeroka linia 68.08 (C2, C3, C5), 32.63 (C6), 20.77  
20.70 (2×CH<sub>3</sub>);

DEPT 135° te same sygnały za wyjątkiem: 170.49 i 169.37  
(2×C=O) oraz 147.9 (C<sub>IV</sub> pirydyl) oraz przeciwna  
faza sygnału przy 32.63 (C6-H<sub>2</sub>);

LSIMS (+) NBA, m/z+=2716.4 (M+H)<sup>+</sup>, m/z+=2748 (M+Na)<sup>+</sup>.

#### *Otrzymywanie 4-nitro-tiofenolu, 2-nitro-tiofenolu oraz 3-nitro-tiofenolu*

10.5 g glukozy oraz 15.9 g bis(2,3 lub 4)nitrofenylo disiarczku (Aldrich) dodałem do 150 ml 96% etanolu, powstałą zawiesinę mieszałem przez noc w temperaturze pokojowej. Następnie mieszaninę ogrzewałem do 70°C i dodałem kroplami roztwór 8 g wodorotlenku sodowego w 20 ml wody. Gorącą mieszaninę reakcyjną wylewałem do 250 ml wody z lodem i natychmiast odsączyłem. Przesącz powoli dodawałem do mieszaniny 300 g lodu oraz 40 ml stężonego kwasu siarkowego. 4-nitrotiofenol wykrystalizował i został odsączony. Pozostałe pochodne tworzyły emulsje, które ekstrahowałem trzema porcjami chloroformu. Fazę organiczną suszyłem nad bezwodnym MgSO<sub>4</sub>, i odparowywałem. Wydajności odpowiednio: 80, 28 i 5%. Przed użyciem do dalszych reakcji S-alkilowania posługiwałem się techniką <sup>1</sup>H NMR do ustalenia stosunku integracji protonów aromatycznych 8.15-7.3(2d, 4H) do tiofenolowych 3.77(s, 1H, SH).

Handlowe tiofenol i 4-bromotiofenol były nabyte u Aldrich'a,  
4-pentylotiofenol pochodził z Chemipan-u (Warszawa).

#### *Otrzymywanie 4-butoksy-tiofenolu*

4-nitrofenol (POCH-Gliwice) traktowałem bromkiem n-butylovym w temperaturze 80°C w DMF w warunkach PTC, w obecności stałego węgla potasowego. Otrzymany 4-O-butylo-nitrobenzen redukowałem wodorem przy użyciu



aparatu Paar'a w mieszaninie 96% etanolu i stężonego kwasu solnego w stosunku 10:1, wobec katalizatora palladowego na węglu aktywnym w czasie 10 godzin. Z powstałego chlorowodoru 4-O-butylo aniliny generowałem sól diazoniową w standardowy sposób. Przeprowadzałem podstawienie soli diazoniowej ksantogেনianem etylowo-potasowym. Następnie redukowałem powstały ksantogেনian etylowo-arylowy przy użyciu wodorku litowo glinowego. Po ekstrakcji i destylacji otrzymałem pożądany tiofenol.

#### **4-butoksytiofenol**

Wydajność: 40%;

t.w.=90°C (0.3 mmHg);

$^1\text{H NMR}$ :  $\delta$  7.26(d, J=9Hz, 2H, fenyl), 6.80(d, J=10Hz, 2H, fenyl), 3.93(t, J=6.4Hz, 2H,  $\text{C}_\alpha\text{H}_2$ ), 3.37(s, 1H, SH), 1.76(m, 2H,  $\text{C}_\beta\text{H}_2$ ), 1.47(m, 2H,  $\text{C}_\gamma\text{H}_2$ ), 0.99(t, J=7.2Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ );

EI-MS (70eV, m/z+=182, M).

## 6. LITERATURA CYTOWANA

- 1 J.SZEJTLI, "*Cyclodextrins and their inclusion complexes*", Akademiai Kiado, Budapest (1982).
- 2 O.BEKERS, E.V.UIJTENDAAL, J.H.BEIJNEN, A.BULT and W.J.M.UNDERBERG, *Drug Dev. Ind. Phar*, **17**, 11, 1503-1549 (1991).
- 3 J.SZEJTLY, "*Cyclodextrin technology*", Kluwer, Dodrecht (1988).
- 4 D. DUCHENE, "*Cyclodextrins and their Industrial Use*", Editions de Sante, Paris (1988).
- 5 V.SHURIG, H-P.NOWOTNY, *Angew.Chem. Int. Ed. Eng.*, **29**, 9, 939-1076 (1990).
- 6 S. LI, W. PURDY, *Chem. Rev.*, **92**, 1457-1470 (1992).
- 7 A.CROFT, R.BARCH, *Tetrahedron*, **39**, 9, 1417-1474 (1983)
- 8 np. K.FUJITA, H.YAMAMURA T.IMOTO, *Tetrah. Lett.*, **32**, 6737-6740 (1991)  
K.FUJITA, T.KUBO, T.ISHIZU, *Tetrah. Lett.*, **33**, 4199-4200 (1992)  
Y.MATSUI, M. FUJIE, H. SAKATE, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **61**, 3409-3415 (1988).  
K.FUJITA, H. YAMAMURA, T. IMOTO. T. FUJIOKA, K.MIHASHI, *J. Org. Chem.* **53**, 1943-1947 (1988).
- 9 K.FUJITA, T. TAHARA, T. KOGA, *Chem. Lett.*, 821-824 (1989).  
K.FUJITA, T. TAHARA, H. YAMAMURA, T. IMOTO, T. KOGA, T.FUJIOKA, K.MIHASHI, *J. Org. Chem.*, **55**, 877-880 (1990).
- 10 A.GADELLE, J.DEFAYE, *Angew.Chem. Int. Ed. Eng.*, **30**, 78-80 (1991).
- 11 J.BOGER, R.CORCORAN, J-M.LEHN, *Helvetica Chimica Acta*, **61**, 2190-2218 (1978).
- 12 LANGMUIR I., *Science*, **84**, 379 (1936).
- 13 A.W.COLEMAN "*Introduction to Supramolecular Chemistry*", Gordon & Breach Publ., w druku.
- 14 F. SOMMER, T-M. DUC, A.W. COLEMAN, M. SKIBA, D.WOUESSIDJEW, *Supr. Chem.*, **3**, 19-22 (1993).
- 15 H.PAROT-LOPEZ, C-C.LING, P.ZHANG, A.BASZKIN, G.ALBRECHT, C.DERANGO, A.W.COLEMAN, *J.Am.Chem. Soc.*, **114**, 5479-5480 (1992).
- 16 P.ZHANG, C-C.LING, A.W.COLEMAN, H.PARROT-LOPEZ, H.GALONS, *Tetr. Lett.*, **32**, 2769-2770 (1991).
- 17 P.ZHANG, C.DERANGO, A.W.COLEMAN, C.-C.LING, I.NICOLIS, P.CHARPIN, *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 11596-11597 (1993).
- 18 K.TAKEO, T.SUMIMOTO, T.KUGE, *Staerke* **26**, 111-118 (1974).
- 19 A.W. COLEMAN, C.C. LING, Praca nieopublikowana
- 20 F. CRAMER, G.MACKENSEN, K. SENSE, *Chem. Ber.* **102**, 494-508 (1969).
- 21 H.TAKAHASHI, Y.IRINATSU, M.TSUIHASI, S.KOZOUKA, W.TAGAKI, *Nippon Kagaku Kaishi*, 293-300 (1987).
- 22 C-C. LING, R. DARCY, W. RISSE, *J. Chem.Soc.Chem. Commun.*, 438-440 (1993).
- 23 Y.KAWABATA, M.MATSUMOTO, T.NAKAMURA, M.TANAKA, E.MANDA, H.TAKAHASHI, S.TAMURA, W.TAGAKI, H.NAKAHARA, K.FUKUDA, *Thin Solid Films*, **159**, 353-358 (1988).



- 24 Y.KAWABATA, M.MATSUMOTO, M.TANAKA, H.TAKAHASHI,  
Y.IRINATSU, S.TAMURA, W.TAGAKI, K.FUKUDA, *Chem.Lett.*, 1933-1934  
(1986).
- 25 H.NINO, A.YABE, A.OUCHI, M.TANAKA, Y.KAWABATA, S.TAMURA,  
M.MIYASAKA, W.TAGAKI, H.NAKAHARA, K.FUKUDA, *Chem. Lett.*,  
1227-1230 (1988).
- 26 H.TAKAHASHI, Y.IRINATSU, S. KOZUKA, W.TAGAKI, *Mem. Fac. Osaka  
City Univ.*, **26**, 93-99 (1985).
- 27 M.TANAKA, Y.ISHIZUKA, M.MATSUMOTO, T.NAKAMURA, A.YABE,  
H.NAKANISHI, Y.KAWABATA, H.TAKAHASHI, S.TAMURA, W.TAGAKI,  
H.NAKAHARA, K.FUKUDA, *Chem. Lett*, 1307-1310 (1987).
- 28 S.TANEVA, K.ARIGA, W.TAGAKI, Y.OKAHATA, *J.Coll. Int. Sci.*, **113**, 2,  
561-566 (1989).
- 29 A.KASELOURI, M.MUNOZ, H.PARROT-LOPEZ, A.W.COLEMAN, *Polish  
J. Chem.*, **67**, 11, 1981-1985 (1993).
- 30 A.KASSELOURI, *DEA Thesis*, UNIVERSITE PIERRE et MARIE CURIE  
(PARIS VI), 1990-1991. Praca nieopublikowana.
- 31 K.FUKUDA, Y.SHIBASAKI, H.NAKAHARA, W.TAGAKI, H.TAKAHASHI,  
S.TAMURA, Y.KAWABATA, *Thin Solid Films*, **210/211**, 387-389 (1992).
- 32 P.TCHORELOFF, M.BOISSONNADE, *Langmuir*, przyjęte do druku.
- 33 P.FUGEDI, *Carb. Res.*, **192**, 366-369 (1989).
- 34 F.MENGER, D.WILLIAMS, *Tetrah. Lett.*, **27**, 2579-2582 (1986).
- 35 R.C. PETTER, J.S.SALEK *J.Am.Chem.Soc.*, **109**, 7897-7899 (1987).  
R.C. PETTER, J.S.SALEK, C.T.SIKORSKI, G.KUMARVEL, F-T. LIN  
*J.Am.Chem.Soc.*, **112**, 3860-3868 (1990).
- 36 N.BELLANGER, B.PERLY *J. Mol.Struct.*, **273**, 215-226 (1992).
- 37 P.ZHANG, H.PARROT-LOPEZ, P.TCHORELOFF, A.BASZKIN, C.-C.LING,  
C.DERANGO, A.W.COLEMAN, *J. Phys. Org. Chem.* **5**, 518-528 (1992).
- 38 A.W. COLEMAN, A.KASSELOURI, *Supr. Chem.*, **1**, 155-161 (1993).
- 39 S.TANEVA, K.ARIGA, Y.OKAHATA, *Langmuir*, **5**, 111-115 (1989).
- 40 M.EDAOUDDI, A.BASZKIN, H.PARROT-LOPEZ, M.BOISSONNADE,  
A.COLEMAN, *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.*, w przygotowaniu do druku.
- 41 A. YABE, Y.KAWABATA, H.NIINO, M.TANAKA, A.OUCHI,  
H.TAKAHASHI, S.TAMURA, W.TAGAKI, H.NAKAHARA, K.FUKUDA,  
*Chem. Lett*, 1-4 (1988).
- 42 T.NAKAMURA, T.NAKAMURA, H.TACHIBANA, M.YUMURA, Y.MIURA,  
M.MATSUMOTO, M.TANAKA, R.AZUMI, E.MANDA, Y.KAWABATA,  
*Molec. Cryst. Liquid Cryst.*, **216-218**, 147-152 (1992).
- 43 M.MATSUMOTO, M.TANAKA, R.AZUMI, H.TACHIBANA, T.NAKAMURA,  
Y.KAWABATA, T.MIYASAKA, H.NAKAHARA, K.FUKUDA *Thin Solid  
Films*, **210/211**, 803-805 (1992).
- 44 H.NIINO, H.MIYASAKA, A.OUCHI, Y.KAWABATA, A.YABE,  
H.NAKAHARA, K.FUKUDA, T.MIYASAKA, W.TAGAKI, *Chem. Lett*,  
1121-1122 (1990).
- 45 A.SCHALACHI, J.J.BENATTAR, P.TCHORELOFF, P.ZHANG,  
A.W.COLEMAN, *Langmuir*, **9**, 1968-1970 (1993).
- 46 F.PORTEU, S.PALACIN, A.RUAUDEL-TEIXIER, A.BARRAUD,  
*J.Phys.Chem.*, 7438-7447 (1991).



- 47 V.DETAN, M.BLANCHARD-DESCE, S.PALACIN, I.LEDOUX,  
A.BARRAUD, J.-M.LEHN, J.ZYSS, *Thin Solid Films*, **210/211**, 221-223 (1992).
- 48 M.PREGEL, L.JULLIEN, J.-M.LEHN, *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.*, **31**,  
1637-1640 (1992).
- 49 M.SKIBA, D.WOUESSIDJEW, A.COLEMAN, H.FESSI,  
J.-P.DEVISSAGUET, D.DUCHENE, F.PUISIEUX, Patent francuski.
- 50 S.NAGASE, M.KATAOKA, R.NAGANAWA, R.KOMATSU, K.ODASHIMA,  
Y.UMEZAWA, *Anal.Chem.*, **62**, 252-1259 (1990).
- 51 K.ODASHIMA, M.KOTATO, M.SUGAWARA, Y.UMEZAWA, *Anal.Chem.*,  
**65**, 927-936 (1993).
- 52 R.BRESLOW, J.CANARY, M.VARNEY, S.WADDELL, D.YANG,  
*J.Am.Chem.Soc.*, **112**, 5212-5219 (1990).
- R.BRESLOW, J.CHMIELEWSKI, D.FOLEY, B.JONSON, N.KUMABE,  
M.VARNEY, R.MERHA, *Tetrah. Lett.*, **27**,
- 53 K.CHMURSKI, J.JURCZAK, A.KASSELOURI, A.W.COLEMAN, *Supr. Chem.*,  
**3**, 171-173 (1994).
- 54 H.BAER A. BERNGUEL, Y. SHU, J. DEFAYE, A. GADELLE, F.GONZALES,  
*Carb.Res.*, **228**, 307-314 (1992).
- 55 J.INCZEDY "Równowagi kompleksowania w chemii analitycznej", PWN,  
Warszawa (1979).
- 56 D.D.PERRIN, W.L.F.ARMAREGO, "Purification of laboratory chemicals"  
Pergamon Press (1988).



B Orig. 199/95



Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.199/95



70000000017366