

Patrycja Sokołowska-Kruk

Synteza nowych receptorów typu kryptandów oraz innych układów makrocyclicznych zawierających cząsteczkę sacharozy



Instytut Chemii Organicznej
Polskiej Akademii Nauk

A-21-6
K-C-125
K-C-132
K-p-152

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.433/22



10000000108963

Praca wykonana w Zespole IV
Instytutu Chemii Organicznej PAN
w latach 2016-2021
pod kierownictwem
Profesora Sławomira Jarosza

Warszawa 2021



B. Aug
433/22

Pauleja Sokolowska-Kruk

Synteza nowych receptorów typu krępkandów
oraz innych układów makrocyklicznych
zawierających cząsteczkę sacharozy



B. Omp.
433/22

Instytut Chemii Organicznej
Polskiej Akademii Nauk



A-51-2
2-0-122
2-0-123
K-9-22

Praca wykonana w Zespole IV
Instytutu Chemii Organicznej PAN
w latach 2016-2021
pod kierownictwem
Profesora Edwarda Jarosza



Warszawa 2021

Praca doktorska została wykonana w ramach projektu OPUS UMO-2016/21/B/ST5/03382
zatytułowanego: „Synteza i właściwości kryptandów zawierających rdzeń sacharozy”.
Badania były współfinansowane przez Narodowe Centrum Nauki.

 N A R O D O W E C E N T R U M N A U K I

 Instytut Chemii Organicznej
Polskiej Akademii Nauk

Streszczenie Rozprawy Doktorskiej

Celem pracy była synteza nowych receptorów typu kryptandów oraz innych układów makrocyklicznych zawierających cząsteczkę sacharozy i zbadanie ich zdolności kompleksujących względem wybranych kationów.

Przegląd literaturowy obejmuje dwie części. W pierwszej z nich przedstawiłam podstawowe właściwości chemiczne sacharozy oraz metody funkcjonalizacji poszczególnych grup hydroksylowych. W drugiej części omówiłam metody otrzymywania makrocyklicznych receptorów, tj.: eterów koronowych, eterów azakoronowych oraz kryptandów z platformą węglowodanową, którą stanowiły mono- lub/i dwucukry.

W części dotyczącej badań własnych zaprezentowałam rezultaty, jakie uzyskałam w toku realizacji prac laboratoryjnych. Przedstawiłam wyniki badań dotyczących syntezy nowych układów makrocyklicznych typu kryptandów zawierających w swojej strukturze jednostkę sacharozy. Następnie omówiłam próby syntezy makrocyklicznych pochodnych eterów koronowych zbudowanych z dwóch jednostek sacharozy oraz opisałam syntezę nowego chiralnego, makrocyklicznego receptora na bazie sacharozy zawierającego w swojej strukturze jednostkę azobenzenu. Otrzymany receptor przebadalam pod kątem właściwości foto-przełączania, zdolności do kompleksowania kationów metali alkalicznych: Li^+ , Na^+ , K^+ i Cs^+ oraz zdolności do różnicowania enancjomerów kationu fenyletyloamoniowego (*R* i *S*).

W części eksperymentalnej opisałam procedury otrzymywania nowych receptorów typu kryptandów oraz innych układów makrocyklicznych zawierających cząsteczkę sacharozy wraz z ich danymi analitycznymi. Omówiłam eksperymenty miareczkowań NMR oraz fotochemiczną izomeryzację jednego z otrzymanych związków.

Summary of Ph.D. Thesis

The main goal of this Ph.D. dissertation was the synthesis of new, cryptand type receptors and other macrocyclic systems containing sucrose molecule and testing their complexing properties towards selected cations.

The literature review covers two parts. In the first one, the basic chemical properties of sucrose and the methods of functionalization of hydroxyl groups were presented. In the second part, the methods of the synthesis of macrocyclic receptors, *i.e.*: crown ethers, azacrown ethers and cryptands with mono- and / or disaccharide platform were discussed.

The results obtained during laboratory work are presented in the separate part. First, the synthesis of new macrocyclic systems of the cryptand type containing sucrose unit in their structure is described. Next, the attempts to synthesize macrocyclic derivatives of crown ethers consisting of two sucrose units were discussed. The synthesis of macrocyclic sucrose derivative with the azobenzene unit was also presented. This receptor was tested in terms of photo-switching properties and for the ability to complexation of alkali metal cations: Li^+ , Na^+ , K^+ , and Cs^+ , and for the ability to differentiate enantiomers of phenylethylammonium cation; these results were described in the last section.

The experimental part describes detailed procedures of the preparation of new cryptand type receptors and other macrocyclic systems containing sucrose molecule along with their analytical data. NMR titration experiments were discussed and the photochemical isomerization of one of the compounds was presented.

*Serdecznie dziękuję mojemu Promotorowi,
Panu Profesorowi Sławomirowi Jaroszowi,
za poświęcony czas, przekazaną wiedzę, a także
za udzielenie wszechstronnej pomocy naukowej
w trakcie realizacji niniejszej rozprawy doktorskiej.*

*Pracę pragnę zadedykować
moim Kochanym Rodzicom,
za bezgraniczną pomoc, motywację
i wiarę w moje możliwości
oraz
mojemu Mężowi Tomaszowi,
za miłość oraz nieustanne wsparcie.*

Spis treści

Wykaz skrótów i symboli.....	15
Sposób numeracji związków.....	16
1. Wstęp.....	17
2. Część literaturowa.....	18
2.1. Chemia sacharozy.....	18
2.2. Makrocycliczne receptory z platformą węglowodanową.....	23
2.2.1. Etery koronowe zawierające w swoim składzie monocukry.....	25
2.2.2. Etery koronowe zawierające w swoim składzie dwucukry.....	31
2.2.3. Etery azakoronowe zawierające cukry proste.....	34
2.2.4. Etery azakoronowe zawierające w składzie dwucukry.....	45
2.2.5. Kryptandy zawierające cukry proste.....	50
2.2.6. Kryptandy zawierające w swoim składzie dwucukry.....	54
3. Badania własne.....	59
3.1. Pierwsze próby syntezy kryptandów.....	59
3.2. Synteza kryptandów na 1',2,3,3',4,4'-penta- <i>O</i> -benzylosacharozie (diolu sacharozy)	64
3.3. Synteza kryptandów na 2,3,3',4,4'-penta- <i>O</i> -benzylosacharozie (triolu sacharozy)	68
3.4. Badanie właściwości kompleksujących	74
3.5. Synteza makrocyclicznych pochodnych eterów koronowych zbudowanych z dwóch cząsteczek sacharozy.....	76
3.6. Synteza związków makrocyclicznych na bazie sacharozy zmodyfikowanych poprzez wprowadzenie dodatkowych grup funkcyjnych.....	80
3.6.1. Optymalizacja.....	84
3.6.2. Efekt templatowy.....	86
3.6.3. Badanie właściwości fotoprzełączania	88
3.6.4. Badanie właściwości kompleksujących.....	89
3.6.5. Fotochemiczna izomeryzacja <i>trans-cis</i> kompleksów 3.69 z kationami metali alkalicznych.....	94
3.7. Podsumowanie prac badawczych.....	96
4. Część eksperymentalna.....	98
4.1. Uwagi ogólne.....	98



4.2. Przepisy szczegółowe.....	99
4.3. Eksperymenty kontrolne z solami: TBA ₂ CO ₃ , TBAOMe i Cs ₂ CO ₃ potwierdzające efekt templatowy w reakcji makrocyklizacji.....	112
4.4. Badanie oddziaływań gość-gospodarz.....	114
4.5. Właściwości fotochemiczne gospodarzy <i>trans</i> - 3.69 i <i>cis</i> - 3.69 oraz ich kompleksów z kationami.....	128
4.6. Współrzędne kartezyjskie struktur <i>trans</i> - 3.69 i <i>cis</i> - 3.69 oraz ich kompleksów z K ⁺	131
5. Suplement.....	135
5.1. Publikacje.....	135
5.2. Konferencje.....	135
6. Literatura.....	136

Wykaz skrótów i symboli

BnBr	bromek benzylu
DEAD	azodikarboksylan dietylu
DEPC	cyjanofosfonian dietylu
diol sacharozy	1',2,3,3',4,4'-heksa- <i>O</i> -benzylosacharoza
DIPEA	diizopropylloetyloamina
HH	regioizomer Head to Head- głowa do głowy
HT	regioizomer Head to Tail- głowa do ogona
MOM	grupa metoksymetylowa
NEA	naftyloetyloamina
PEA	fenyloetyloamina
PTC	Phase Transfer Catalysis
RCM	ring-closing metathesis
rfx	reflux
SAC	sugar-aza-crown
SAW (reakcja)	Staudingera-aza-Wittiga
Swern	utleniacz: (COCl) ₂ , DMSO, Et ₃ N, ROH, -78 °C
TBAB	bromek tetrabutylamoniowy
TBAF	fluorek tetrabutylamoniowy
TFAA	bezwodnik kwasu trifluorooctowego
triol sacharozy	2,3,3',4,4'-penta- <i>O</i> -benzylosacharoza

Sposób numeracji związków

W trakcie pisania niniejszej pracy przyjąłem zasadę niezależnego numerowania związków dla danego rozdziału, w którym zostały one przedstawione. Związki opisane w rozdziale drugim, dotyczącym części literaturowej, numerowane są od cyfry 2, z czego pierwszy związek ma numer 2.1, kolejny 2.2 itd. Z kolei związki opisane w rozdziale trzecim, dotyczącym badań własnych, numerowane są od cyfry 3 analogicznie jak w rozdziale drugim. Ten sposób numeracji powinien ułatwić czytanie rozprawy i śledzenie kolejnych etapów syntezy.

1. Wstęp

Jeden z najbardziej zbadanych obszarów chemii supramolekularnej dotyczy projektowania i syntezy związków makrocyklicznych.^{1, 2, 3} Wykazują one interesujące właściwości i znajdują wiele zastosowań m. in. w selektywnym kompleksowaniu form jonowych i obojętnych, chemii medycznej (jako nośniki leków) oraz w syntezie (jako katalizatory przeniesienia fazowego). Właściwości kompleksujące zależą od kilku kluczowych parametrów, takich jak: wielkość wnęki, rodzaj heteroatomów biorących udział w pierścieniu, grupy funkcyjne itp.

Synteza makrocyklicznych receptorów może odbywać się z użyciem łatwo dostępnych i tanich platform takich jak węglowodany. Są one szczególnie atrakcyjne wśród chiralnych bloków budulcowych ze względu na ich dostępność i różnorodność struktur. Do tej pory głównie monosacharydy były intensywnie wykorzystywane jako chiralne elementy budulcowe w syntezie związków makrocyklicznych. Mniej uwagi zwrócono jednak na związki makrocykliczne z disacharydami (lub oligosacharydami) będącymi częścią pierścienia.^{4, 5, 6}

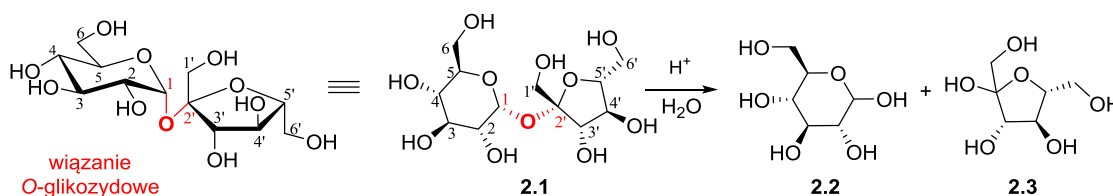
Jednym z głównych obszarów badawczych w Zespole IV Profesora Jarosza jest synteza pochodnych makrocyklicznych zawierających w swojej strukturze najczęściej występujący naturalny disacharyd – sacharozę.⁷ Wyniki uzyskane w trakcie wieloletnich badań dowodzą, że sacharoza może być użyteczną chiralną platformą dla receptorów zdolnych do enancjoselektywnego kompleksowania cząsteczek chiralnego gościa. Dotychczas osiągnięto znaczące wyniki w syntezie analogów eterów koronowych. Tego typu związki wykazały bardzo interesujące właściwości kompleksujące wobec chiralnych kationów α -fenyloetyloamoniowych. Możliwość kompleksowania przez pochodne sacharozy kationów chiralnych dowodzi, że są one ważnym celem syntetycznym.

W trakcie swojej pracy doktorskiej postanowiłam kontynuować tematykę badawczą zespołu i zająć się syntezą nowych receptorów makrocyklicznych - w tym kryptandów - zawierających w swojej strukturze jednostkę sacharozy.

2. Część literaturowa

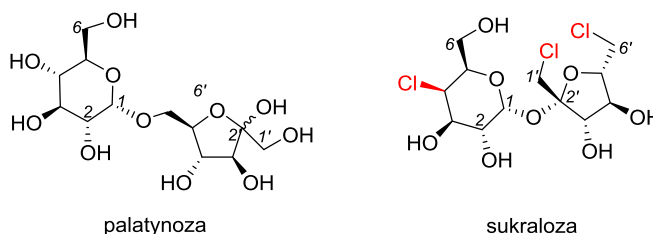
2.1. Chemia sacharozy

Sacharoza (**2.1**) jest naturalnym disacharydem zbudowanym z jednostki D-glukopiranozy (**2.2**) i jednostki D-fruktofuranozy (**2.3**), które są połączone wiązaniem *O*-glikozydowym w pozycjach anomerycznych. Nie zawiera wolnej jednostki hemiacetalowej i można ją sklasyfikować jako cukier nieredukujący.⁸ Hydroliza omawianego wiązania zachodzi z łatwością nawet w słabo kwaśnych warunkach, prowadząc do otrzymania dwóch monocukrów (schemat 2.1). Idealnym przykładem obrazującym wrażliwość wiązania glikozydowego w sacharozie na kwaśne środowisko reakcji jest fakt, iż w 0.1% metanolowym roztworze chlorowodoru w 20°C, całkowity jego rozpad następuje w przeciągu 30 minut.^{9,10} Z tego powodu dobranie odpowiednich warunków reakcji do pracy z tym dwucukrem jest znacznie utrudnione.



Schemat 2.1

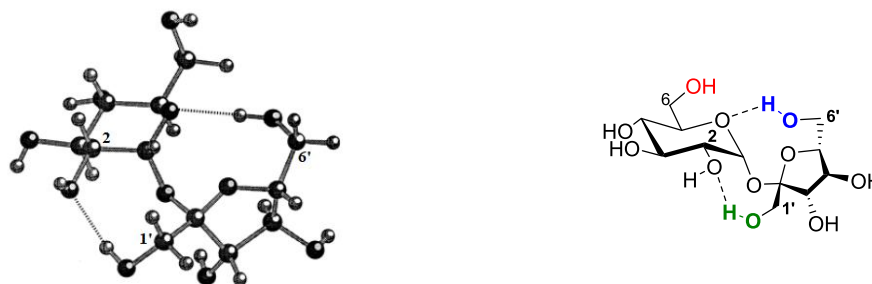
Globalna produkcja tego surowca, w postaci niezmienionej, jest - ze względu na słodki smak sacharozy - wykorzystywana głównie na rynku spożywczym.^{11,12} Ze względu na jego wysoką czystość, ten dwucukier stanowi również cenny optycznie czysty blok budulcowy pozyskiwany z zasobów odnawialnych (trzciny cukrowej i buraków cukrowych). Sacharoza jest syntezowana wyłącznie przez tlenowe organizmy fotosyntetyzujące.¹³ Jest ona stosowana w przemysłowej syntezie niemetalizowalnych substancji słodzących: palatynozy¹⁴ oraz sukralozy¹⁵ (rysunek 2.1).



Rysunek 2.1

Wykorzystuje się ją także do otrzymywania środków powierzchniowo czynnych¹⁶ czy biodegradowalnych polimerów.¹⁷ Wykazuje czynność optyczną: $[\alpha]_D = 66.7$ (H₂O),¹⁸ a jej temperatura topnienia wynosi 186°C.¹⁹ Konformacja tego dwucukru w stanie stałym oraz

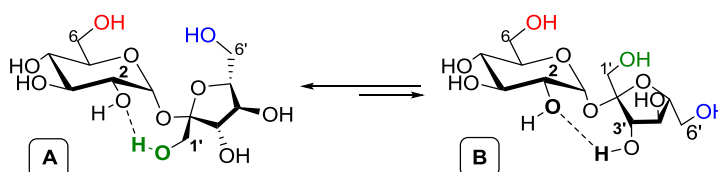
w roztworze świadczy o bliskim położeniu pozycji końcowych glukozy i fruktozy. W stanie stałym istnieje tylko jedna konformacja; taki układ wynika z występowania silnych wewnątrzcząsteczkowych wiązań wodorowych pomiędzy piranozowym atomem tlenu glukozy a grupą hydroksylową 6'-OH oraz pomiędzy grupami 1'-OH i 2-OH (rysunek 2.2).^{20,21}



a) Struktura krystaliczna sacharozy b) Konformacja sacharozy w ciele stałym

Rysunek 2.2

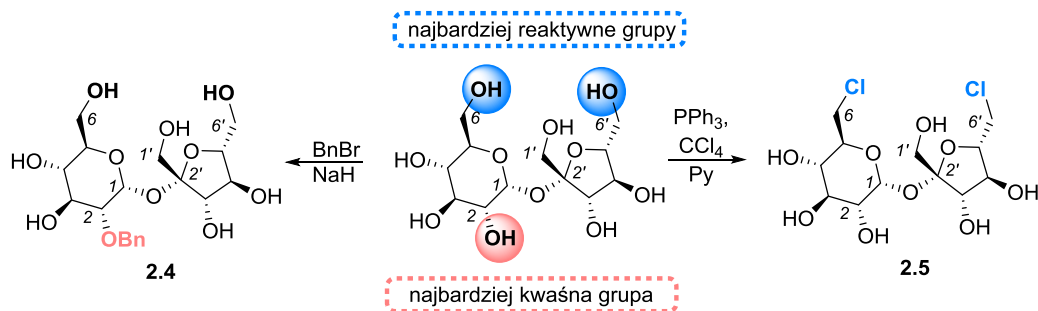
Natomiast w roztworze (rysunek 2.3), ustala się stan równowagi między dwoma innymi konformerami, w których wewnątrzcząsteczkowe wiązanie wodorowe występuje między grupami 2-OH i 1'-OH (konformacja A) lub między 2-OH i 3'-OH (konformacja B).



Rysunek 2.3

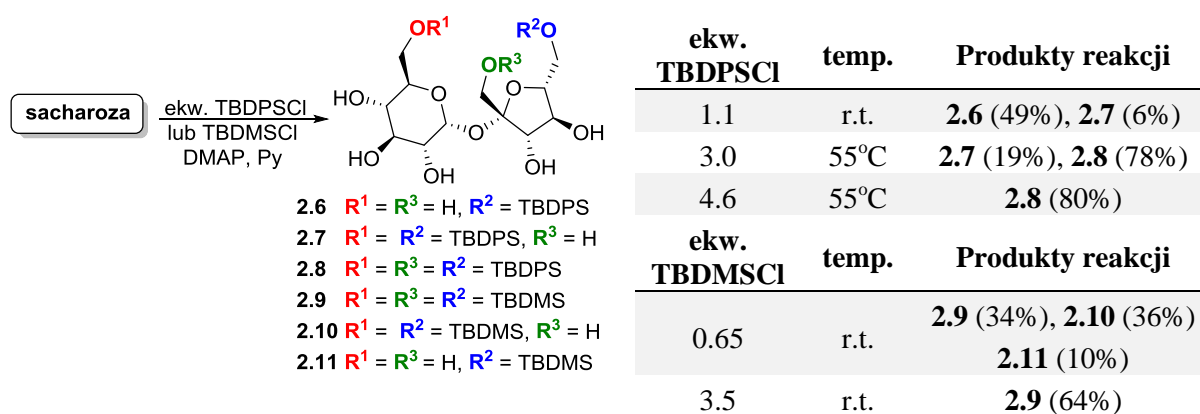
Sacharoza posiada pięć centrów stereogenicznych (w tym dwa zlokalizowane w pozycjach anomerycznych). Ma także osiem grup hydroksylowych o podobnej reaktywności (pięć drugorzędowych i trzy pierwszorzędowe w pozycjach: C-1', C-6 i C-6'). Podczas pracy z tym dwucukrem ważne jest zrozumienie względnej reaktywności różnych grup funkcyjnych i kontrolowanie ich transformacji. Sacharoza znakomicie rozpuszcza się w wodzie, natomiast słabo (lub bardzo słabo) w większości rozpuszczalników organicznych.²² Umiarkowaną rozpuszczalność obserwuje się tylko w bardzo polarnych rozpuszczalnikach takich jak: DMF, DMSO lub pirydyna. Badania przeprowadzone przez Houdiera i Péreza pokazały, że funkcja hydroksylowa na atomie węgla C-2 sacharozy jest najbardziej kwaśna, a nie - jak można by się spodziewać - w pozycji pierwszorzędowej.²³ Zależność ta została potwierdzona eksperymentalnie w reakcji z niezbyt rozbudowanym odczynnikiem alkilującym, jakim jest bromek benzylu w obecności NaH (schemat 2.2).²⁴ W wyniku reakcji obserwuje się selektywne podstawienie w pozycji C-2 z wydajnością 80%. Wolną sacharozę

można również selektywnie poddać reakcji Appela otrzymując dichlorek **2.5** w pozycjach pierwszorzędowych C-6 i C-6' z wydajnością ok 90%.²⁵



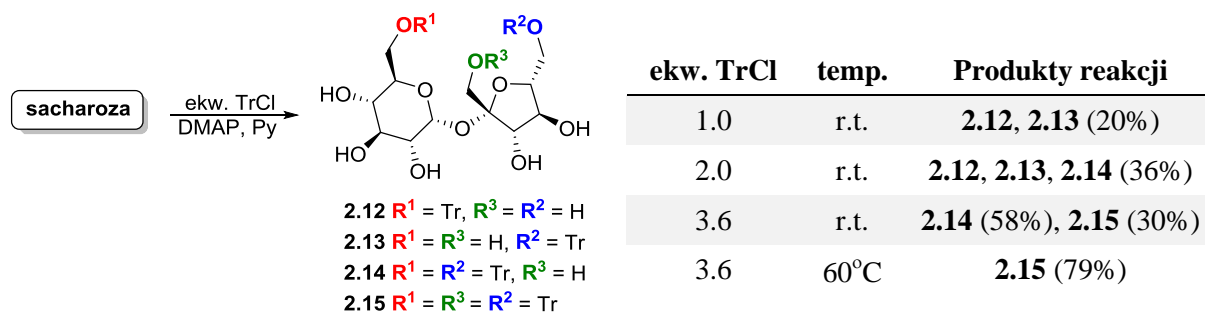
Schemat 2.2

Zastosowanie rozbudowanych sterycznie odczynników alkilujących daje produkty podstawienia w pozycjach terminalnych C-6 i C-6' oraz w dalszej kolejności w pozycji neopentylowej C-1'.^{26, 27, 28} Reakcja ta jest kontrolowana kinetycznie, więc pierwsza substytucja zależy tylko od względnej reaktywności grup hydroksylowych. Spośród pierwszorzędowych grup najmniej reaktywna jest pozycja C-1'; związane jest to z jej położeniem w pobliżu czwartorzędowego atomu węgla C-2'.²⁹ W reakcji silylowania najbardziej reaktywna jest pozycja C-6'; reakcja wolnej sacharozy z chlorkiem sililu (1.1 równoważnika) prowadzi *wyłącznie* do jednego monosilylowanego produktu **2.6** (schemat 2.3). Nie obserwuje się tworzenia innych monosilylowanych pochodnych w pozycjach terminalnych C-6 lub C-1. Zastosowanie nadmiaru elektrofila powoduje podstawienie wszystkich trzech pierwszorzędowych grup hydroksylowych z wydajnością 80% (**2.8**). Możliwe jest również wykorzystanie w tej reakcji mniej reaktywnego odczynnika silylującego, jakim jest chlorek *tert*-butylodimetylosilylowy.³⁰ Nadmiar tego reagenta powoduje podstawienie wszystkich pozycji terminalnych z wydajnością 64% (**2.9**). Dodatkowo jest on odporny na silnie zasadowe warunki w przeciwieństwie do TBDPSCI.



Schemat 2.3

Innym odczynnikiem alkilującym o dużej zawadzie przestrzennej jest chlorotrifenylometan (TrCl; schemat 2.4). Jest on bardziej ekonomiczny w użyciu ze względu na jego cenę, ale również mniej selektywny. Prowadzenie tej reakcji w temperaturze pokojowej w obecności 3.6 ekwiwalentu TrCl, pozwala na uzyskanie w nadmiarze dipodstawionego produktu **2.14**.²⁷ Warto wspomnieć o tym, że prace prowadzone w grupie Jarosza miały wpływ na zoptymalizowanie reakcji otrzymywania tej pochodnej.³¹ Zauważono, że rozpuszczenie sacharozy we wrzącej pirydynie, a następnie schłodzenie roztworu do temperatury pokojowej i dodanie chlorku trytylu (2.3 ekw.), prowadzi do sytuacji, w której wykorzystana w reakcji ilość cukru jest całkowicie rozpuszczona, przez co zmniejsza się prawdopodobieństwo powstawania pochodnej **2.15**. Natomiast podstawienie wszystkich trzech pozycji pierwszorzędowych grup hydroksylowych (**2.15**) zachodzi z wydajnością 79% przy użyciu nadmiaru chlorku trytylu w wysokiej temperaturze,³² podczas gdy zmniejszanie ilości dodawanego elektrofila powoduje otrzymanie mieszanin różnych regioizomerów z niską wydajnością sumaryczną 20-36% (schemat 2.4).^{33,34}

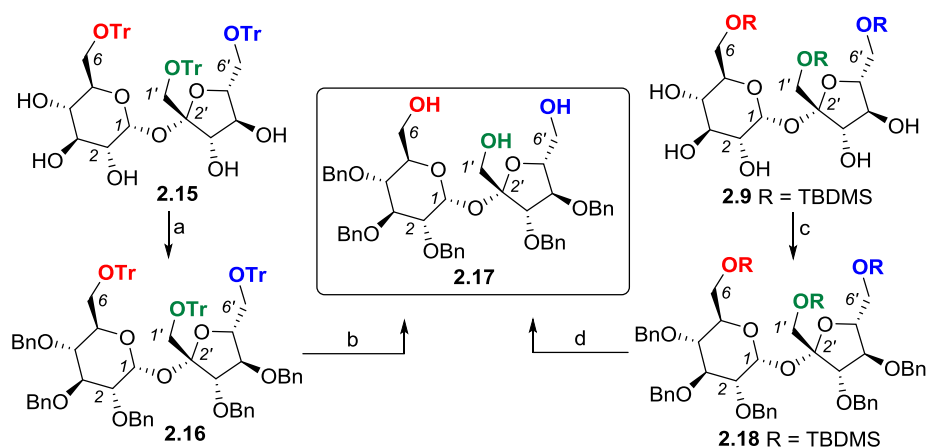


Schemat 2.4

Selektywne zabezpieczenie terminalnych grup hydroksylowych jako eterów silylowych lub trytylowych w wolnej sacharozie, a następnie wprowadzenie w pozostałe pozycje stabilnych grup zabezpieczających i selektywna regeneracja pierwszorzędowych alkoholi, prowadzi do otrzymania pochodnych tego dwucukru z wolnymi grupami –OH w oczekiwanych pozycjach pierwszorzędowych. Takie podejście pozwala na otrzymanie penta-*O*-benzylosacharozy (triolu **2.17**)³⁵ oraz hekso-*O*-benzylosacharozy (diolu **2.20**),³⁶ które stanowią materiały wyjściowe dla wielu związków makrocyklicznych opartych na szkielecie tego dwucukru. Zostały one również wykorzystane w moich badaniach do syntezy kryptandów oraz innych związków makrocyklicznych omówionych w części **Badania Własne** tej pracy doktorskiej.

Znane są dwie metody syntezy 2,3,3',4,4'-penta-*O*-benzylosacharozy (**2.17**) (schemat 2.5). Różnią się one tymczasowym wprowadzeniem różnych zabezpieczeń terminalnych grup

hydroksylowych (C-6, C-6', C-1'), które wymagają indywidualnych warunków deprotekcji. Etap wprowadzania grup ochronnych w pozostałe wolne pozycje w reakcji benzylowania pochodnej **2.15** jest bardzo wydajny.³⁰ Ostatni etap odbezpieczenia pierwszorzędowych grup hydroksylowych jest bardziej łagodny i wydajny dla pochodnej siliilowej **2.18**. Natomiast, w przypadku usuwania zabezpieczeń trytylowych w związku **2.16** konieczne jest zastosowanie kwaśnych warunków reakcji, co z kolei nie wpływa korzystnie na stabilność wiązania glikozydowego w sacharozie. Zastosowanie kwasu trifluoroctowego oraz jego bezwodnika prowadziło do otrzymania produktu końcowego **2.17** z wydajnością 50%;³⁷ warunki te zostały zmodyfikowane poprzez użycie lodowatego kwasu octowego z dodatkiem wody, w wyniku czego nastąpiła poprawa wydajności do 68%.³⁵ Obie metody są jednak bardzo wymagające, konieczna jest stała kontrola warunków i czasu prowadzenia reakcji, aby nie dopuścić do rozpadu wiązania glikozydowego.

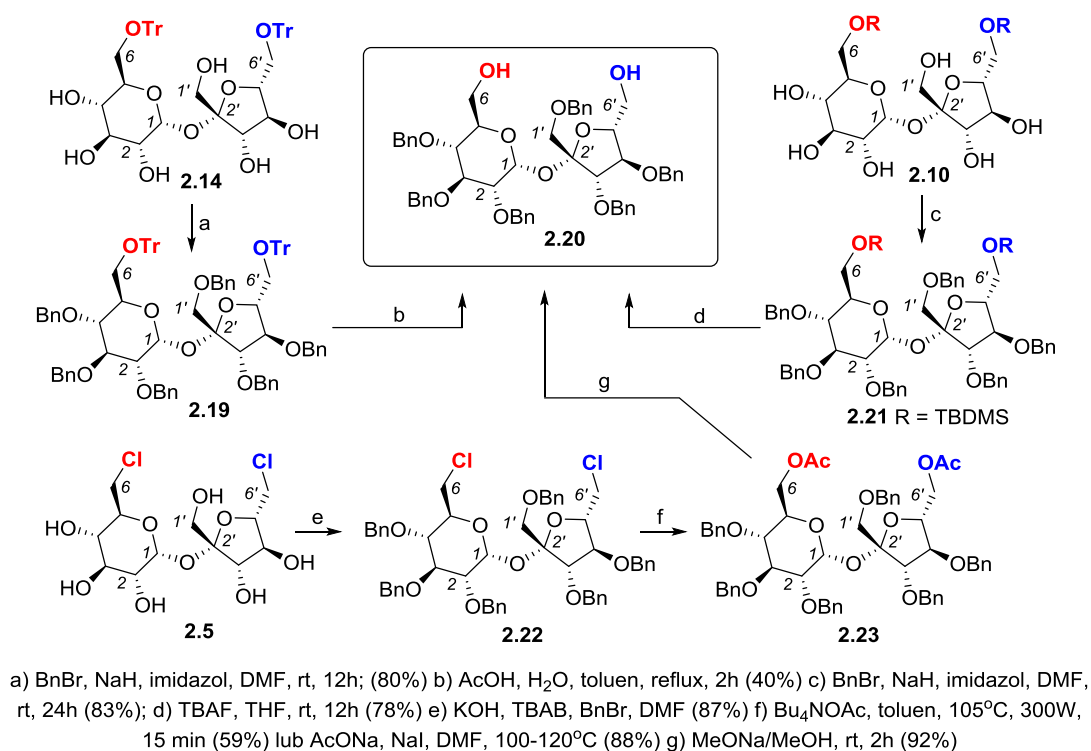


a) BnBr, NaH, imidazol, DMF, 0°C → rt; (98%) b) TFAA, TFA, DCM, 5-8°C, następnie Et₃N/MeOH, 30 min (50%)
lub 94% AcOH, reflux, 1,5h (68%) c) BnBr, NaH, DMF, 20°C, 15h (53%); d) TBAF, THF, 60°C (77%)

Schemat 2.5

Synteza hekso-*O*-benzylosacharozy (**2.20**) jest możliwa do przeprowadzenia na drodze trzech różnych szlaków syntetycznych przedstawionych na schemacie 2.6. Pierwsza metoda zakłada wykorzystanie eterów trytylowych w pozycjach terminalnych 6 i 6' a następnie benzylowanie pozostałych grup hydroksylowych, co prowadzi do związku **2.19**.³¹ Niestety, podobnie jak w przypadku triolu, etap odbezpieczania pozycji pierwszorzędowych był uciążliwy i końcowy produkt **2.20** uzyskiwano z niską wydajnością (40%). W drugiej metodzie zastosowano pochodną disiliłową **2.10**, którą przekształcono w całkowicie blokowaną pochodną **2.21** z wysoką wydajnością.³⁸ Etap deprotekcji obejmował wykorzystanie jonów fluorkowych. Ta ścieżka charakteryzuje się bardzo dobrą wydajnością, ponad dwukrotnie większą w porównaniu z poprzednią metodą; jest ona jednak niewątpliwie najdroższa ze względu na użycie drogiego fluorku tetrabutylamoniowego. Ostatnia

propozycja zakłada wykorzystanie pochodnej dichlorku **2.5** otrzymanej w reakcji Appella (schemat 2.2). W porównaniu do poprzednich metod ta ścieżka ma o jeden etap więcej. Reakcja benzylowania pochodnej **2.5** przebiega z bardzo dobrą wydajnością,³⁹ następnie grupy chlorkowe zostają wymienione na octany.⁴⁰ Ostatnim etapem jest usunięcie tych zabezpieczeń w warunkach Zempléna (katalityczna ilość metanolanu sodu w metanolu w temperaturze pokojowej).⁴¹



Schemat 2.6

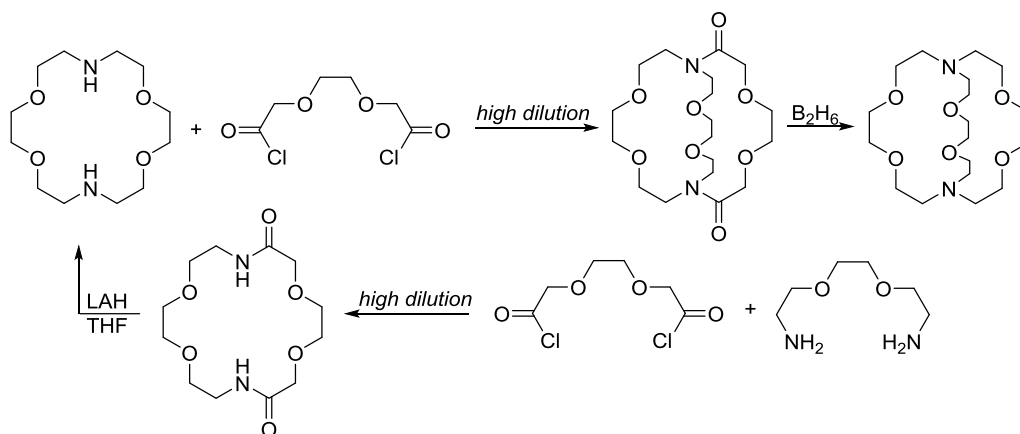
2.2. Makrocykliczne receptory zbudowane na platformie węglowodanowej

Projektowanie i synteza nowych, makrocyklicznych receptorów zdolnych do efektywnego rozpoznawania molekularnego, jest jednym z głównych wyzwań chemii supramolekularnej.^{2,42} Jednym z najwcześniejszych przykładów tego typu związków są etery koronowe, zdolne do selektywnego wiązania kationów.

Syntezę makrocyklicznych receptorów można zrealizować przy użyciu łatwo dostępnych i tanich platform, z których cukry są niewątpliwie najbardziej atrakcyjnym budulcem, ze względu na dostępność i różnorodność struktury.^{43,44,45} Struktura węglowodanów pozwala na przygotowanie chiralnych wnętr receptorów: koron lub azakoron. W syntezie chiralnych układów koronowych oraz azakoronowych stosuje się głównie monosacharydy; zastosowanie di- oraz oligosacharydów (z wyjątkiem cyklodekstryn,^{46,47,48} szeroko stosowanych w życiu codziennym) jako chiralnych platform jest znacznie mniej powszechne.

Chiralne etery koronowe, zawierające różne jednostki węglowodanowe w strukturze makrocyklicznej, można wykorzystać do określenia składu enancjomerycznego chiralnych związków aminowych i do rozdzielania ich racemicznych mieszanin. Przyciągnęły one dużą uwagę w procesach samoorganizacji, ze względu na doskonałą selektywność, wysoką wydajność oraz szybkość reakcji. Mogą być zastosowane jako katalizatory w syntezie asymetrycznej, modele enzymów, syntetyczne receptory w rozdzielaniu mieszanin racemicznych czy składowe w konstrukcji biochemicznych sensorów.⁴⁹

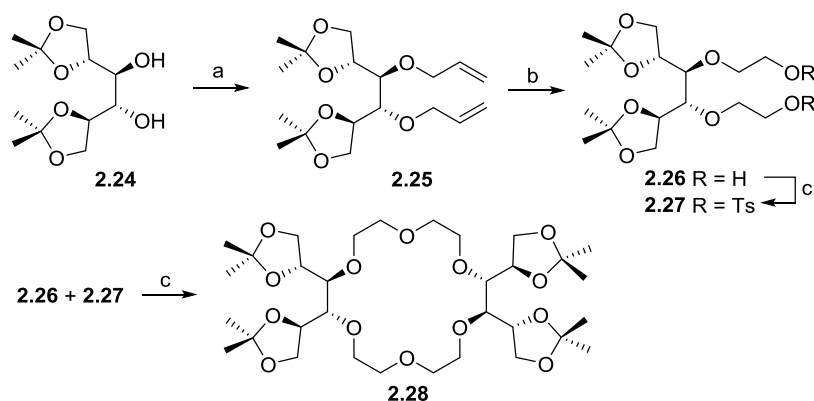
Bardziej sztywne, trójwymiarowe struktury, zapewniające wyższą selektywność oraz zwiększenie stałych asocjacji, zostały po raz pierwszy zsyntezowane przez Lehna w 1969 roku; zaproponowano dla nich termin „kryptand”.⁵⁰ Metoda Lehna polegała na stopniowym tworzeniu makrobicyklicznej struktury z diaminy i chlorków dikwasu w warunkach wysokiego rozcieńczenia (*ang.* high dilution),⁵¹ a następnie redukcji diamidu do diazaborony (schemat 2.7). Materiał ten służył następnie jako surowiec do dalszej reakcji amidowania, która po redukcji prowadziła do otrzymania docelowego kryptandu. Ten rodzaj pochodnych eteru koronowego zyskał duże zainteresowanie ze względu na trójwymiarową strukturę przestrzenną i możliwość zastosowania w budowie zaawansowanych systemów supramolekularnych.⁵² W wielu przypadkach, kryptandy na bazie eteru koronowego okazały się znacznie lepszymi gospodarzami niż odpowiednie proste prekursory eteru koronowego. Ich stałe asocjacji są nawet 10^3 – 10^4 razy większe ze względu na wprowadzenie dodatkowych miejsc wiązania oraz lepszą preorganizację struktury kompleksującej.



Schemat 2.7

2.2.1. Etery koronowe zawierające w swoim składzie monocukry

Rewolucyjna praca dotycząca syntezy chiralnych analogów eterów koronowych opartych na szkielecie cukru prostego została przedstawiona przez Stoddarta i współpracowników.⁵³ Autorzy postanowili wprowadzić jednostkę chiralną w postaci odpowiednio zabezpieczonego D-mannitolu **2.24** do gospodarzy polieterowych (schemat 2.8). Pochodna **2.24** została poddana reakcji allilowania (\rightarrow **2.25**), następczej ozonolizy (wraz z redukcją surowego ozonku) oraz reakcji tosylowania. Cyklizacja związków **2.26** i **2.27** pozwoliła na otrzymanie eteru **2.28** o symetrii D_2 .

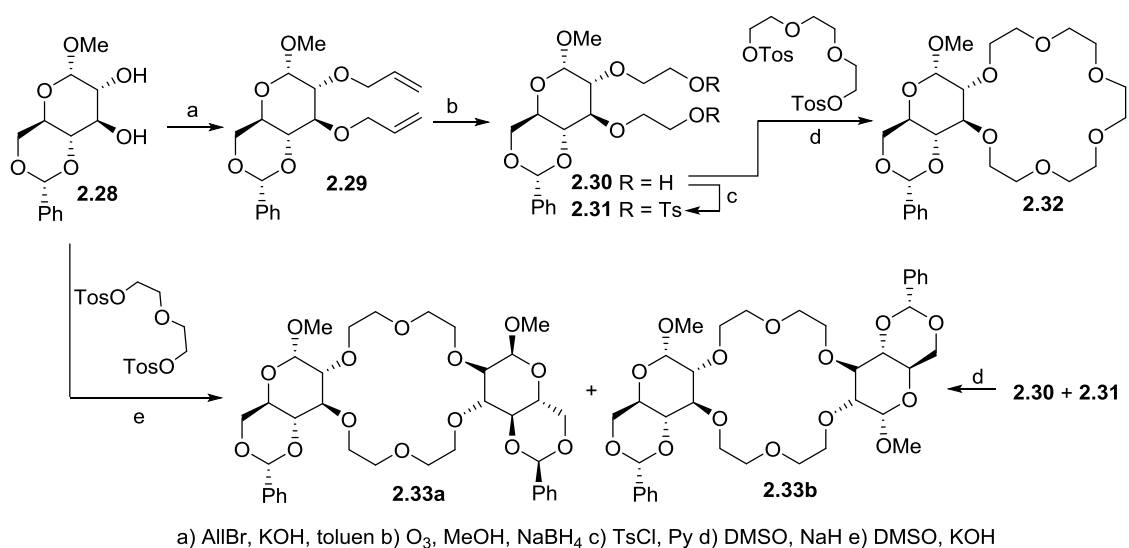


a) $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{Br}$, KOH, toluen b) O_3 , NaBH_4 , MeOH c) TsCl, Py d) NaH, DMSO, 50°C , 40h

Schemat 2.8

Badania potencjometryczne wykazały, że otrzymany związek makrocykliczny **2.28** tworzył silne kompleksy z jonami sodu, potasu i rubidu. W przypadku oddziaływań z tiocyjanianami amoniowymi ($\underline{\text{R}}\text{NH}_3^+\text{SCN}^-$), autorzy obserwowali gwałtowny spadek stabilności kompleksów w miarę wzrostu zawady sterycznej podstawnika alkilowego w cząsteczce gościa. Wartość stałej asocjacji dla tiocyjanianu benzyloamoniowego była wyższa aż o sześć rzędów wielkości niż dla tiocyjanianu *tert*-butyloamoniowego. W kolejnej pracy tych samych autorów wykazano, że otrzymany związek makrocykliczny **2.28** w eksperymentach ekstrakcyjnych wykazywał większe powinowactwo do enancjomeru *R* heksafluorofosforanu fenyloetyloaminy, a zatem mógł zostać użyty do enancjoselektywnego kompleksowania soli amoniowych.⁵⁴ Związek **2.28** został również przetestowany jako katalizator w asymetrycznej reakcji addycji Michaela fenyloctanu metylu do 2-cyklopentenonu.⁵⁵ Nadmiar enancjomeryczny oczekiwanego produktu wynosił 71% (w przewadze powstawał izomer *S*) i był dwukrotnie wyższy niż w przypadku katalizatora koronowego zawierającego w swojej strukturze jedną cząsteczkę mannitolu. Stoddart i współpracownicy w swoich kolejnych pracach zaproponowali analogiczną syntezę eterów koronowych opartych na 4,6-*O*-benzylideno-D-piranozydach

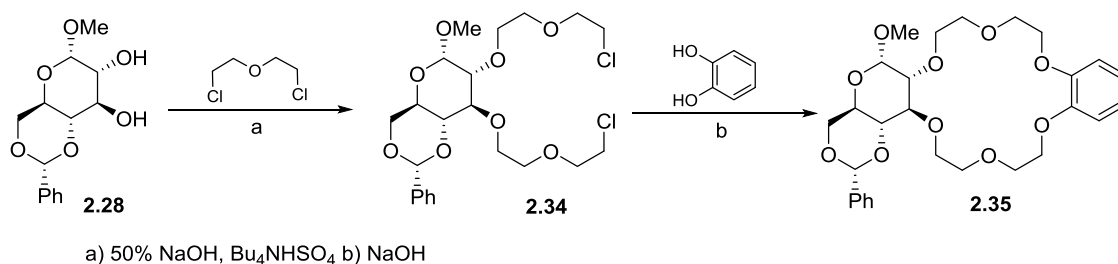
(schemat 2.9).^{56,57,58,59} Dla pochodnej glukozy **2.32**, oraz otrzymanych w ten sam sposób pochodnych galaktozy, mannozy i altrozy wyznaczono stałe asocjacji z tiocyjanianem *tert*-butyloamoniowym. Różnice konfiguracji centrów stereogenicznych poszczególnych cukrów miały ogromny wpływ na wartość stałej kompleksowania. Dla α -D-mannozydu wartość stałej wynosiła $3.9 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$, podczas gdy dla α -D-altrozydu, który różni się od niego konfiguracją tylko jednego centrum stereogenicznego wartość stałej wynosiła 50 M^{-1} .



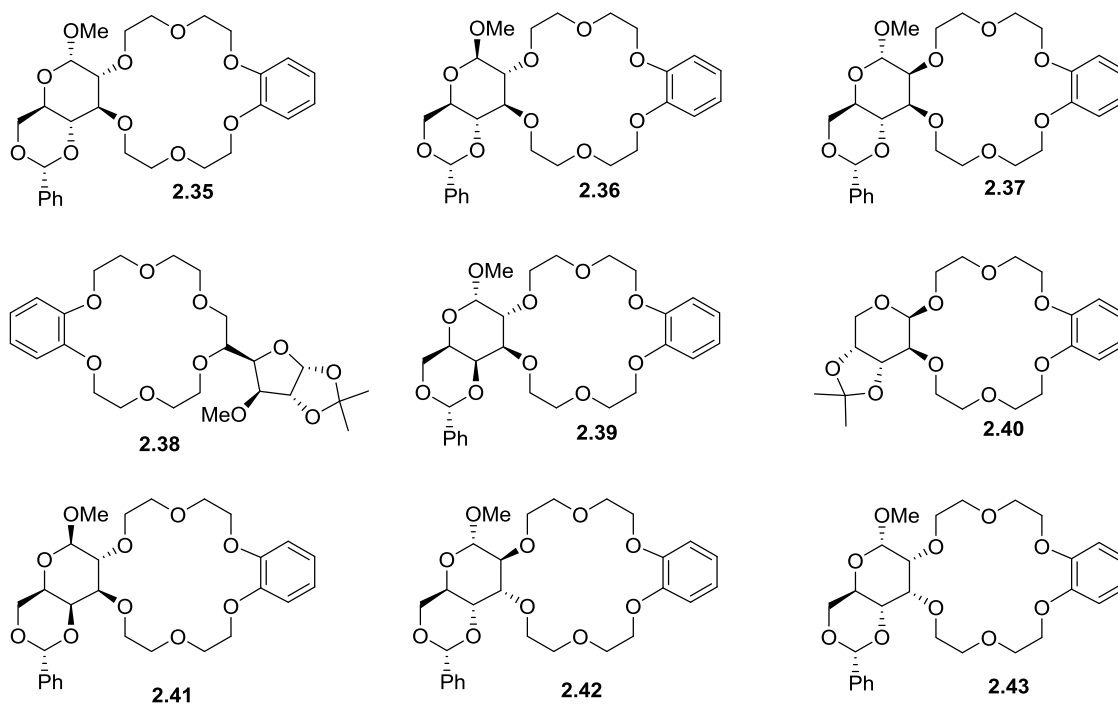
Schemat 2.9

Wprowadzenie dodatkowego źródła chiralności poprzez wzbogacenie struktury eteru koronowego o drugą cząsteczkę cukru (**2.33a**, **2.33b**) spowodowało w każdym przypadku zmniejszenie wartości stałej kompleksowania.^{60,61} Taki rezultat był związany z występowaniem większego naprężenia konformacyjnego pierścienia i co za tym idzie zmniejszonym oddziaływaniem receptora z cząsteczką gościa. Wpływ grupy zabezpieczającej pozycje C-4 i C-6 w cząsteczce cukru na wartość stałej kompleksowania zaobserwowała grupa Toke.^{62,63} W swoich pracach zaproponowała syntezę podobnych receptorów zawierających dwie cząsteczki cukru. Zabezpieczenie benzylidenowe zostało zastąpione grupami alkilowymi, acylowymi oraz sulfonowymi. Najsilniejsze kompleksy tworzyły receptory z grupami tosyłowymi, natomiast najsłabsze receptory zawierające grupy acetylowe.

Gross i współpracownicy zsyntezowali chiralne etery koronowe typu benzo-18-korona-6 zawierające różne jednostki monosacharydowe oraz cząsteczkę pirokatechiny (rysunek 2.4).⁶⁴ Związki te autorzy uzyskiwali z dobrą ogólną wydajnością 60–70% według metody opisaną na schemacie 2.10.⁶⁵



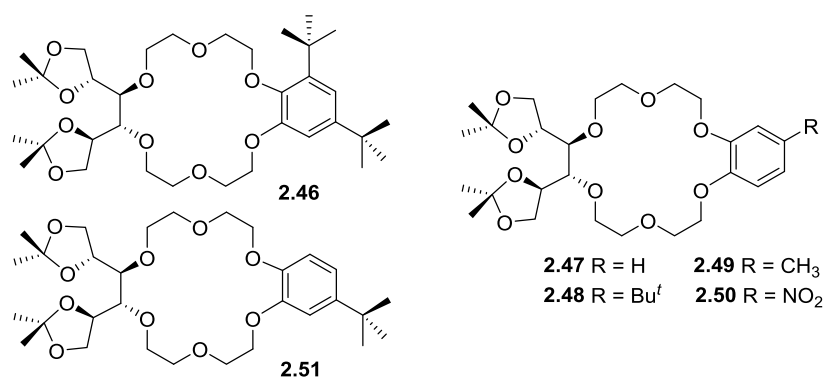
Schemat 2.10



Rysunek 2.4

Badanie kompleksowania otrzymanych eterów wykazało, że tworzą one silne kompleksy z pierwszorzędowymi solami alkiloamoniowymi; ponadto charakteryzowały się one dobrą zdolnością do rozróżniania enancjomerów szczególnie tych zawierających grupę fenyłową.⁶⁴ Autorzy stwierdzili, że reszta katecholu oraz - w mniejszym stopniu - pierścień 4,6-*O*-benzylidenowy odgrywają ważną rolę w różnicowaniu enancjomerycznym ze względu na oddziaływania dipol-dipol występujące między nimi a solą. Z drugiej strony, reszta katecholu ma tendencję do usztywnienia układu koronowego, który przyjmuje ściśle określony układ. Acetal 4,6-*O*-benzylidenowy, który blokuje konformację pierścienia piranozowego, działa w ten sam sposób. Warto zauważyć, że większość eterów koronowych przedstawionych na rysunku 2.4 tworzy silniejsze kompleksy z enancjomerami D pierwszorzędowych soli alkiloamoniowych estrów aminokwasów, podczas gdy eter koronowy **2.39** preferuje enancjomery L tych samych soli. Joly wraz ze współpracownikami zsyntezowali i przetestowali pod kątem chiralnego rozpoznawania szereg związków makrocyclicznych

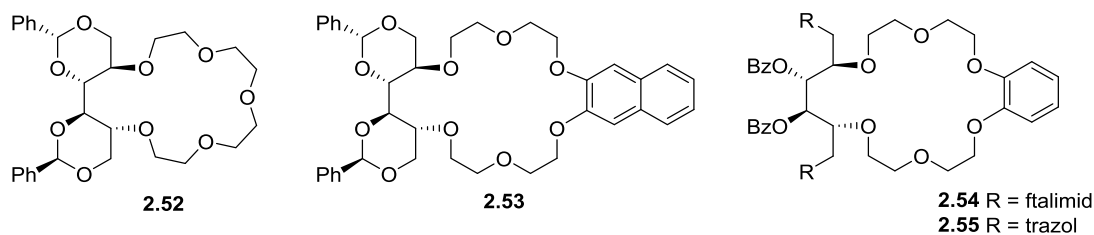
typu benzo-18-korona-6.⁶⁶ Trzy z nich (**2.46**, **2.47**, **2.48**), wykazały mierzalną zdolność do rozróżniania enancjomerów fenyloglicyny (rysunek 2.5). Aromatyczne pochodne podstawione grupami metylowymi (**2.49**) i nitrowymi tego gospodarza (**2.50**; patrz rysunek 2.5) pozwoliły na całkowite rozdzielanie odpowiednio *p*-nitrofenyloalaniny i tryptofanu.⁶⁷



Rysunek 2.5

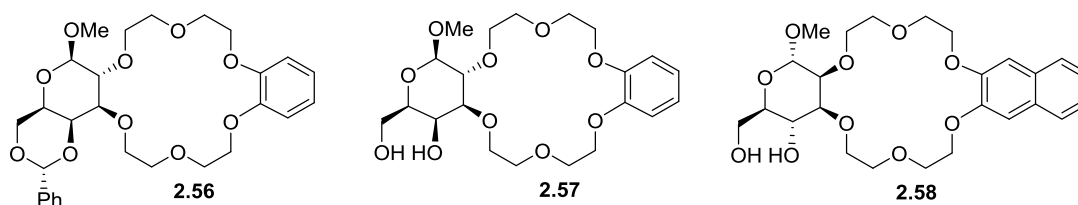
Jolly i Moll zsyntezowali m. in. związek **2.51** w celu zbadania wpływu dużej grupy *tert*-butylowej na separację enancjomerów.⁶⁸ Oczekiwano również, że bardziej lipofilowy eter koronowy zwiększy oddziaływania hydrofobowe z grupami alkilowymi krzemionki. Chiralny gospodarz **2.51** został unieruchomiony na kolumnie chromatograficznej i wykorzystany do rozdzielania mieszanin racemicznych wolnych aminokwasów. Autorzy wywnioskowali, że proces rozpoznawania chiralnego obejmuje co najmniej trzy częściowo niezależne oddziaływania. Na jego wielkość wpływała zarówno objętość steryczna podstawników znajdujących się wokół centrum chiralności jak i oddziaływania elektrostatyczne pierścienia, tworzenie dodatkowych wiązań wodorowych oraz rodzaj użytej fazy ruchomej.

Kilka eterów o symetrii C₂ (typu 17-korona-5 i 20-korona-6) przygotował Joly wraz ze współpracownikami (**2.52-2.55**; rysunek 2.6).⁶⁹ Otrzymane związki zostały przebadane pod kątem chiralnego rozpoznania enancjomerów nadchloranu estru metylowego fenyloglicyny. Tylko związek **2.52** nie wykazywał żadnego powinowactwa do badanych gości. Zaobserwowano, że wprowadzenie ugrupowania ftalimidowego w pozycję C-1 i C-6 mannitolu w związku **2.54** odwróciło enancjoselektywność w kierunku soli estru metylowego D-fenyloglicyny, podczas gdy dla pochodnej **2.55** preferowana była sól estru metylowego L-fenyloglicyny.



Rysunek 2.6

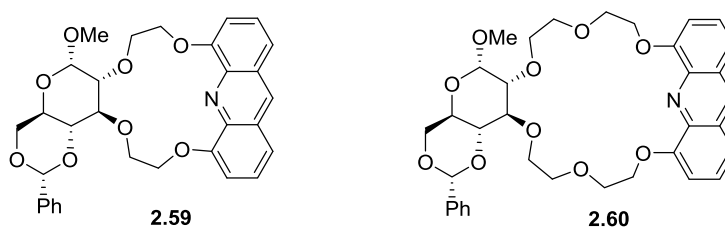
Wenzel i Joly przygotowali dwa chiralne, optycznie czynne, układy koronowe **2.56** i **2.57** pochodzące z metylo- β -D-galaktopiranozydu (rysunek 2.7), które okazały się skutecznymi chiralnymi odczynnikami przesunięcia chemicznego dla protonowanych pierwszorzędowych amin.⁷⁰ Powodują one znaczne rozseparowanie sygnałów pochodzących od enancjomerów chlorowodorków etylowych estrów aminokwasów. Dodatek azotanu iterbu(III) do mieszanin związku **2.57** i protonowanych amin pierwszorzędowych (w acetonitrylu) wyraźnie wzmacniał zdolność rozróżniania poszczególnych enancjomerów.



Rysunek 2.7

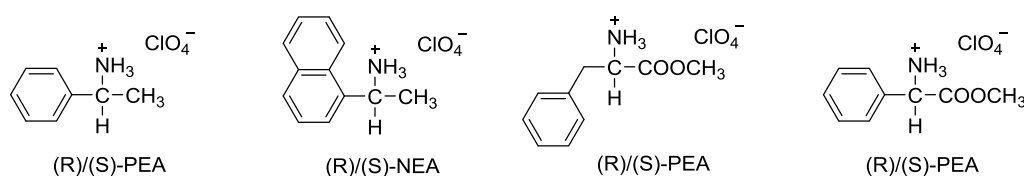
Zdolność chiralnego rozpoznawania aminokwasów: D i L- fenyloalaniny oraz jej pochodnych sprawdzono dla nafto-18-korony-6 (**2.58**) posiadającej jednostkę α -D-mannopiranozydu, przy użyciu metod kalorymetrycznych i ekstrakcji wodno-chloroformowej.⁷¹ Oba enancjomery fenyloalaniny użyto w trzech postaciach: obojętnej, chlorowodorku oraz soli potasowej. Chiralne różnicowanie aminokwasu zaobserwowano w eksperymentach ekstrakcji z wody do fazy chloroformowej zawierającej chiralny receptor. Największą różnicę zaobserwowano dla enancjomerów odpowiednich aminokwasów występujących w postaci soli potasowej.

Bako i współpracownicy, zsyntezowali dwa nowe chiralne etery koronowe oparte na glukopiranozydach zawierające fluorescencyjne ugrupowania akrydynowe (rysunek 2.8).⁷²



Rysunek 2.8

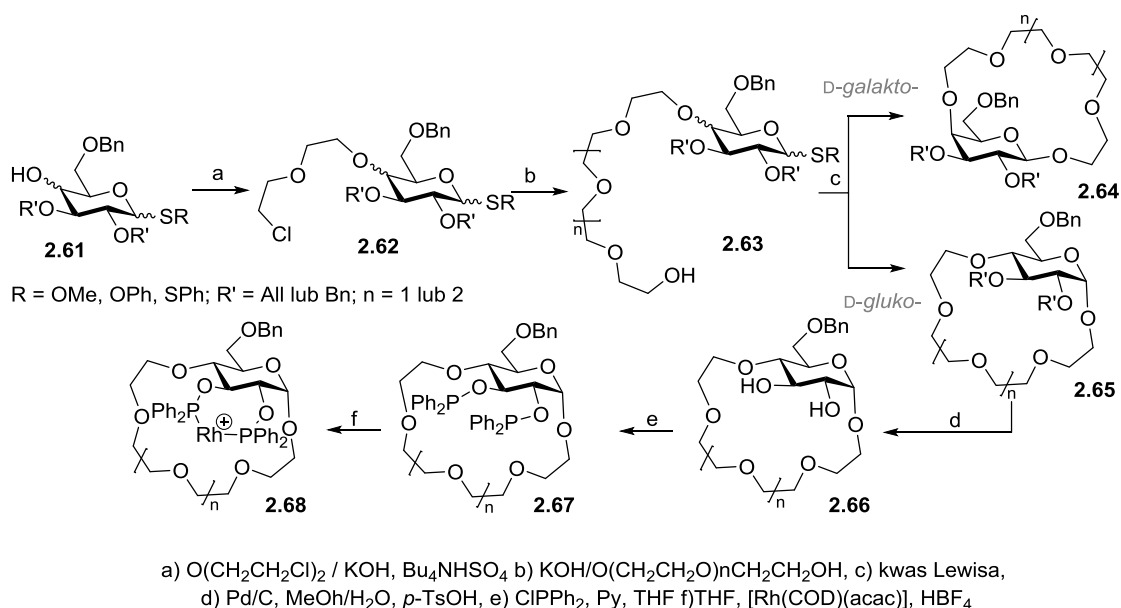
Autorzy oczekiwali, że otrzymane związki makrocykliczne będą wykazywały znaczące zmiany w widmach fluorescencji po związaniu jonów amoniowych we wnęce, oraz że wbudowana jednostka akrydyny zwiększy selektywność tworzenia kompleksu. Właściwości kompleksujące związku **2.59** i **2.60**, w stosunku do wybranych jonów metali, oraz ich enancjoselektywność w stosunku do chiralnych soli amoniowych badano za pomocą absorpcyjnych i fluorescencyjnych eksperymentów spektroskopowych. Wykazano, że pochodna **2.60** była selektywna wobec czterech badanych soli amoniowych (rysunek 2.9), a wartości stałych trwałości kompleksów z jonami amoniowymi były wyższe niż większość wartości podanych dla bardziej elastycznych koron. Taki wynik był prawdopodobnie podyktowany znacznym usztywnieniem struktury przez włączenie jednostki akrydyny do pierścienia korony.



Rysunek 2.9

Jeszcze lepsze wyniki uzyskano dla kompleksów z jonami metali. Koordynacji jonów metali przez ligand **2.60** towarzyszyło wyraźnie wzmocnienie fluorescencji, podczas gdy wiązanie jonów amoniowych powodowało jej znaczne wygaszenie. Ten wynik świadczy o odmiennej naturze oddziaływań molekularnych w różnych rodzajach kompleksów dla tego związku. W przypadku związku makrocyklicznego **2.59** wyniki nie były zbyt zadowalające; nie tworzył on kompleksów z jonami amoniowymi, prawdopodobnie ze względu na zbyt mały rozmiar wnęki, natomiast wartości stałych trwałości kompleksów z jonami metali były niskie.

Omawiając etery koronowe oparte na szkielecie cukrów prostych warto wspomnieć o pracach Mietchena i współpracowników.^{73,74} Chiralne etery koronowe syntezowano poprzez wewnątrzcząsteczkową reakcję *trans*-glikozydacji (schemat 2.11) odpowiednio zabezpieczonych pochodnych węglowodanów.

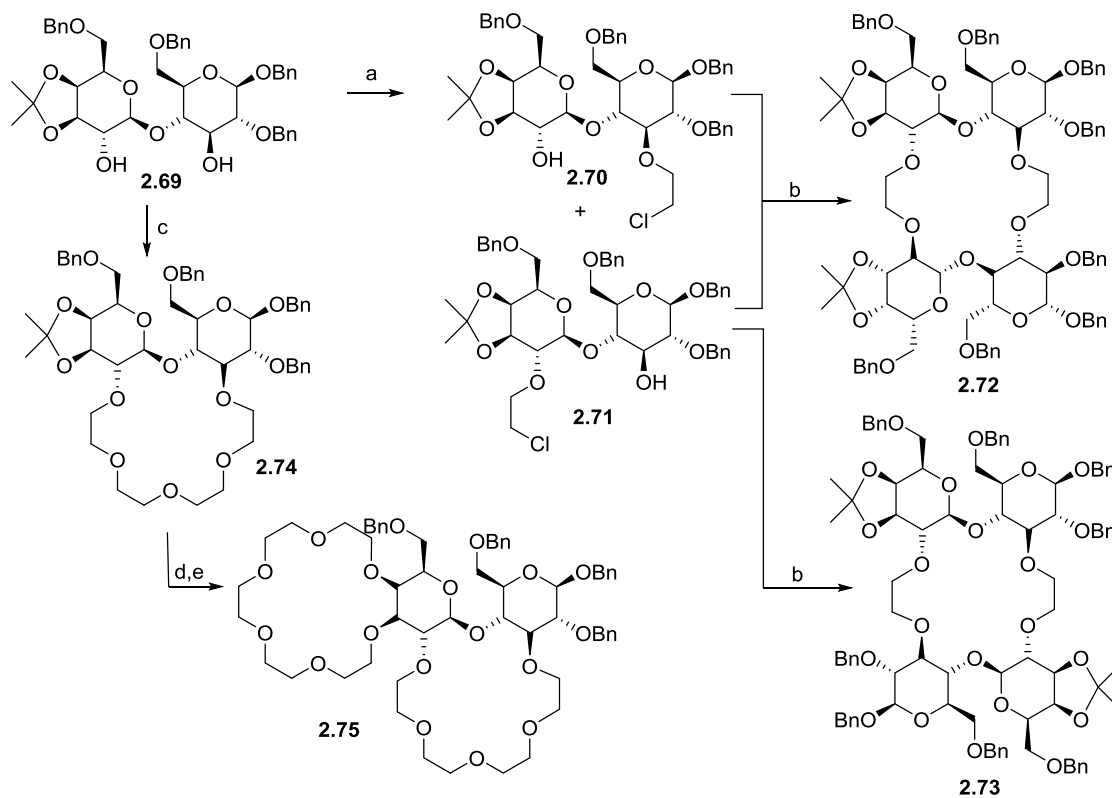


Schemat 2.11

Aby zbudować odpowiedni łańcuch boczny glikolu polietylenowego w pozycji C-4 cukru, autorzy przekształcili odbezpieczony w pozycji C-4 1-*tio*-glikozyd **2.61** o konfiguracji *D*-gluko- lub *D*-galakto- w 4-*O*-[2-(2-chloroetoksy)etylo]-pochodną **2.62**, która następnie zostawała poddana reakcji z odpowiedniej długości glikolem. Zamknięcie pierścienia poli-etoksyetylenowego prowadzono przy użyciu kwasu Lewisa z wykorzystaniem efektu templatowania kationem potasu lub sodu. Położenie podstawnika przy atomie C-4 glukozy w pozycji ekwatorialnej determinowało tworzenie nowego wiązania α -glikozydowego. W przypadku pochodnej galaktozy, podstawnik przy atomie C-4 w pozycji aksjalnej determinował tworzenie wiązania β -glikozydowego. Dzięki możliwości usunięcia allilowych grup zabezpieczających i otrzymaniu pochodnej **2.66** autorzy zsyntezowali prekatalizatory dla asymetrycznego uwodornienia wiązania podwójnego.⁷⁵

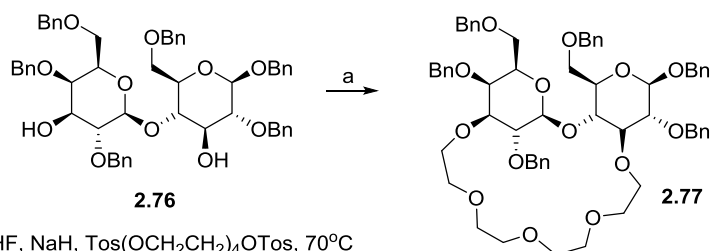
2.2.2. Etery koronowe zawierające w swoim składzie dwucukry

Chiralne receptory makrocykliczne oparte na szkielecie disacharydów zostały po raz pierwszy opracowane w grupie Penades.^{76, 77} Autorzy zaprojektowali syntezę makrocyklicznych pochodnych laktozy (schemat 2.12 i schemat 2.13), która opierała się na reakcji odpowiednio zabezpieczonego dwucukru z ditosylanami glikoli polietylenowych.



a) ClCH₂CH₂Cl, Bu₄NHSO₄, 50% aq. NaOH, 50°C; b) THF, NaH, 60-70°C;
c) THF, KOH, Tos(OCH₂CH₂)₄OTos, rt; d) EtOH, 70% AcOH, 75°C; e) THF, NaH, Tos(OCH₂CH₂)₄OTos, reflux

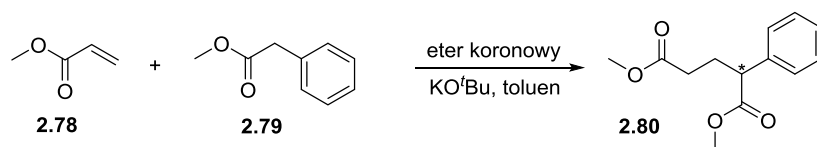
Schemat 2.12



a) THF, NaH, Tos(OCH₂CH₂)₄OTos, 70°C

Schemat 2.13

W wyniku zachodzących przemian otrzymano szereg makrocyklicznych receptorów, które zostały przetestowane jako katalizatory enancjoselektywnej reakcji Michaela: addycji fenyl-octanu metylu do akrylanu metylu (schemat 2.14).

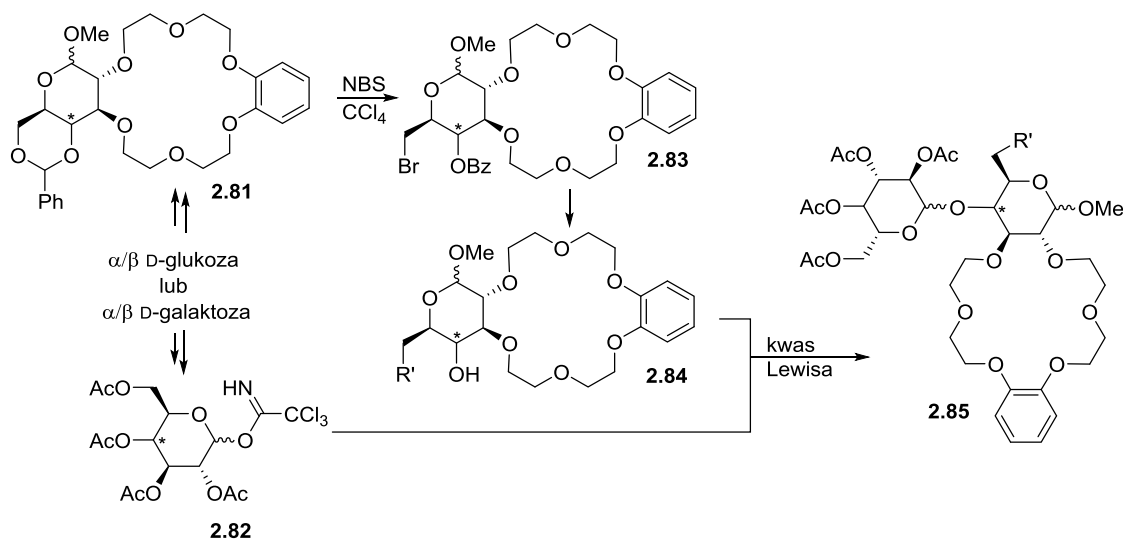


Schemat 2.14

Najwyższy nadmiar enancjomeryczny uzyskano dla pochodnej **2.77** i wynosił on 70% ee.⁷⁸ Wszystkie otrzymane receptory wykazywały zdolności kompleksujące wobec kationu fenyl-oetyloamoniowego, jednak bez rozpoznania poszczególnych enancjomerów. Związki makro-

cykliczne o symetrii C_2 , które zawierały w swojej strukturze dwie cząsteczki laktozy (**2.72** i **2.73**; schemat 2.12) wykazywały gorsze rozpoznanie niż receptory zawierające w strukturze tylko jedną cząsteczkę tego disacharydu.⁷⁶ Analogicznie autorzy otrzymali również receptory posiadające w swojej strukturze inny dwucukier – trehalozę.⁷⁹ Otrzymane związki makrocykliczne nie zostały jednak testowane pod kątem chiralnego rozpoznania.

Ciekawą metodę otrzymywania makrocyklicznych disacharydów zawierających ugrupowanie 18-korona-6 w swojej strukturze opisał Joly wraz ze współpracownikami (schemat 2.15).⁸⁰ Wykorzystał on reakcję glikozydowania do tworzenia nowej klasy receptorów. Donorem glikozydu był odpowiedni trichloroacetamid **2.82**, który w reakcji z odpowiednio zabezpieczonym monocukrem **2.84** (w którym drugorzędowe grupy alkoholowe pełniły rolę akceptora) tworzył nowy disacharydowy receptor **2.85**. Ta metoda pozwala na tworzenie wszelkiego rodzaju kombinacji otrzymywanych układów disacharydowych jak również przyłączania kolejnych jednostek cukrowych prowadzących do otrzymania pochodnych trisacharydów.

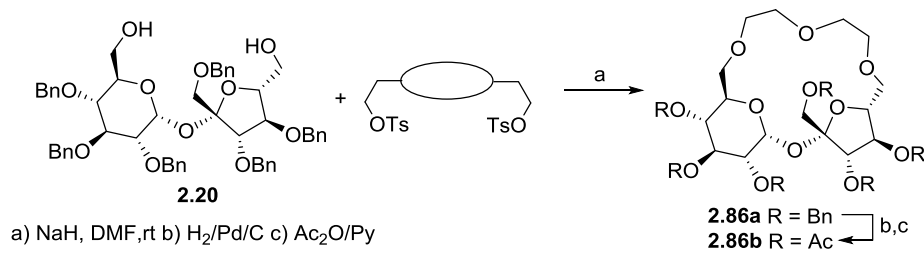


Schemat 2.15

Wybrane związki zostały przetestowane w rozpoznaniu *in vitro* przez określoną lektynę wyizolowaną z *K. bulgaricus*, brak natomiast doniesień dotyczących zastosowania omawianych związków pod kątem chiralnego rozpoznania.⁸¹

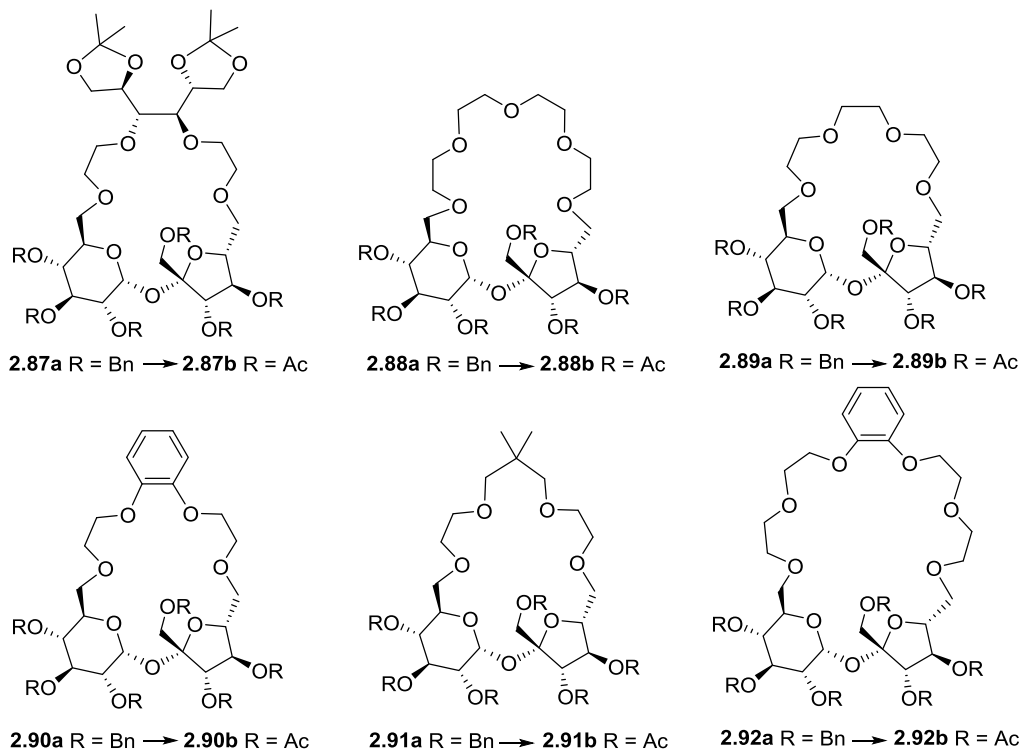
Prace dotyczące syntezy i właściwości chiralnych analogów eterów koronowych opartych na szkielecie sacharozy zostały przeprowadzone w grupie Jarosza (rysunek 2.10).^{82,83} Pierwsze badania w tym obszarze skupiały się na wykorzystaniu 1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylosacharozy (**2.20**) w roli prekursora chiralnych makrocyklicznych receptorów. Pochodna sacharozy zawierająca niezabezpieczone pozycje C-6 i C-6' oferuje interesujące

możliwości syntetyczne. Autorzy połączyli obie pozycje za pomocą odpowiedniej długości ditylosyanów glikoli polietylenowych (schemat 2.16).



Schemat 2.16

Ważną cechą tej metodologii jest łatwe odbezpieczenie związków makrocyklicznych bez niszczenia wiązania glikozydowego (patrz rysunek 2.10). Właściwości kompleksujące badanych związków były oznaczane metodą miareczkowania NMR. Najwyższe wartości stałych trwałości kompleksów osiągnięto dla kompleksów 16-członowego związku makrocyklicznego **2.86a** z sodem oraz potasem.⁸³ Zastosowanie takich makrocyklicznych pochodnych sacharozy jako katalizatorów w enancjoselektywnej reakcji addycji 2-nitropropenu do chalkonu niestety się nie powiodło.

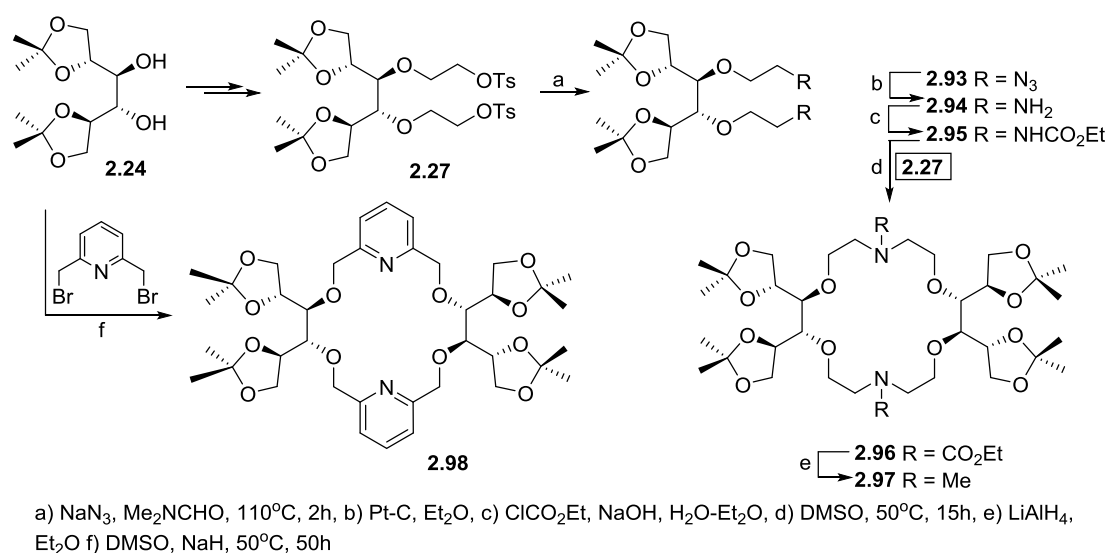


Rysunek 2.10

2.2.3. Etery azakoronowe zawierające cukry proste

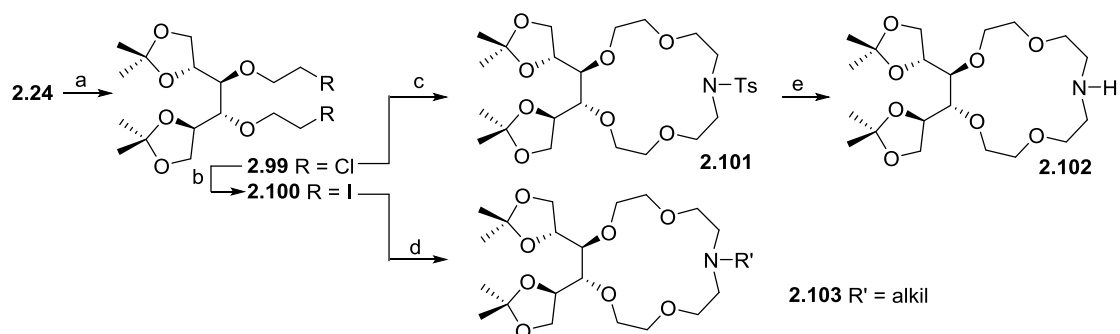
Etery azakoronowe są to pochodne eterów koronowych, w których jeden lub więcej atomów tlenu zostaje zastąpionych grupą aminową. Opracowanie syntezy chiralnych receptorów

makrocyklicznych wymaga zastosowania użytecznych prekursorów takich jak: aminokwasy, czy węglowodany. Te drugie, ze względu na swoje właściwości (m.in. różnorodność konfiguracyjną, rozpuszczalność, aktywność biologiczną) oraz stosunkowo niską cenę stanowią atrakcyjny materiał budulcowy do syntezy tego typu związków. Najbardziej powszechna strategia polega na wykorzystaniu jednostek węglowodanowych z niezabezpieczonymi dwiema grupami hydroksylowymi w układzie wicynalnym. Jednym z łatwo dostępnych substratów zawierających taki układ do syntezy diazakoronandów jest 1,2;5,6-di-*O*-izopropylideno-D-mannitol (**2.24**). Związek ten został wykorzystany do otrzymania pochodnej eteru 18-korona-6 o symetrii C_2 w pionierskiej pracy grupy Stoddarta poświęconej wykorzystaniu cukrów w syntezie azotowych analogów eterów koronowych (schemat 2.17).^{54,84}



Schemat 2.17

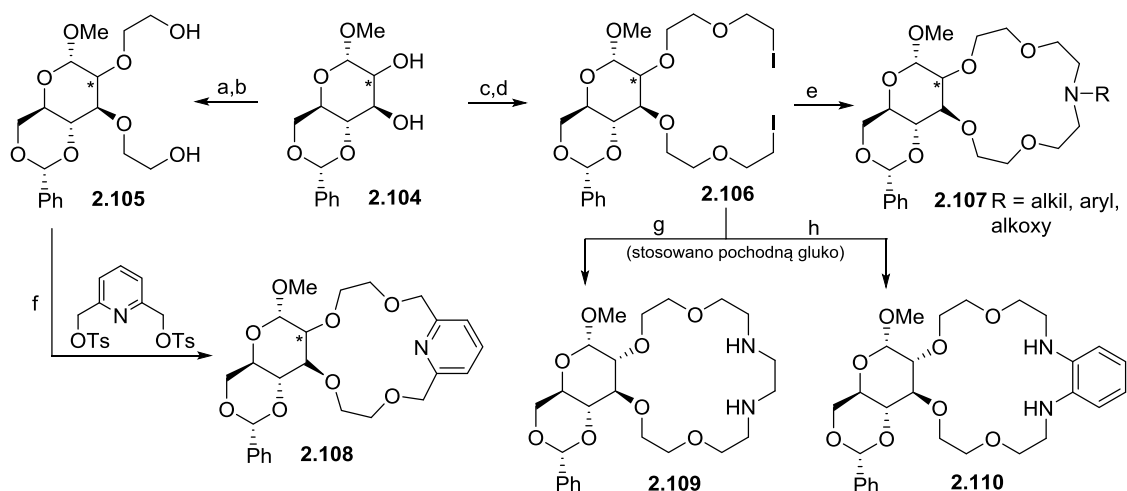
Autorzy zaobserwowali znaczną poprawę właściwości kompleksujących względem kationów amoniowych w porównaniu do pochodnych zawierających w pierścieniu eterowym wyłącznie atomy tlenu.⁸⁴ Bako i współpracownicy wykorzystali ten sam substrat **2.24** do syntezy 15-członowych eterów mono-azakoronowych. Grupy hydroksylowe przy atomach węgla C-3 i C-4 cukru, alkilowano eterem bis (2-chloroetylowym). Otrzymany produkt **2.99** przekształcono w bardziej reaktywny diiodek **2.100**, który w reakcji z wybranymi pierwszorzędowymi aminami doprowadził do powstania szeregu makrocyklicznych związków (schemat 2.18).⁸⁵



a) 50%aq NaOH, Bu₄H₂SO₄, 14h, 20°C, 90% b) NaI, aceton, reflux, 24h, 90% c) TsNH₂, K₂CO₃, DMF, reflux, 46%
d) R'NH₂, Na₂CO₃, MeCN, reflux, 28-54%, e) Na/Hg, Na₂HPO₄, MeOH, reflux, 87%

Schemat 2.18

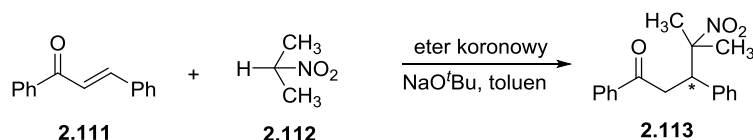
Podobna strategia była stosowana w syntezie różnorodnych chiralnych eterów koronowych zawierających jednostkę cukru w pierścieniu makrocyklicznym oraz atom azotu w pierścieniu koronowym. Związki makrocykliczne typu monoaza-15-korona-5, skondensowane z odpowiednio zabezpieczonym monosacharydem z różnymi ramionami bocznymi na atomie azotu należącym do pierścienia koronowego syntezowano analogicznie w kilku etapach (schemat 2.19). Tego rodzaju związki makrocykliczne, zwane również eterami lariatowymi, otrzymywano w reakcji odpowiedniego diiodku z pierwszorzędowymi aminami. Wykorzystano w syntezie pochodną metylo- α -D-glukopiranozydu lub metylo- α -D-mannopiranozydu (**2.104**) otrzymując szereg związków makrocyklicznych zawierających układ azakoronowy typu monoaza-15-korona-5.^{86,87} Analogiczną strategię zastosowano do syntezy eterów koronowych, w których bazę stanowiły: 4,6-*O*-benzylideno- α -D-glukopiranozyd fenylu,^{88,89} 4,6-*O*-benzylideno- α -D-galaktopiranozyd metylu⁹⁰ oraz 4,6-*O*-benzylideno- α -D-mannopiranozyd metylu.⁹¹



a) ClCH₂COOH, NaH, DMF; b) NaBH₄, I₂, THF; c) O(CH₂CH₂Cl)₂, 50% NaOH, Bu₄NHSO₄; d) R-NH₂, Na₂CO₃, ACN; f) NaH, DMF; g) etylenodiamina, Na₂CO₃, ACN; h) 1,2-fenylenodiamina, Na₂CO₃, ACN;

Schemat 2.19

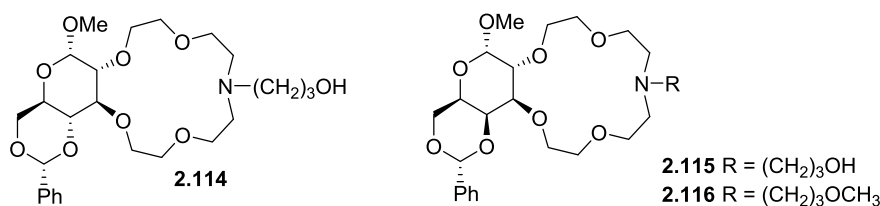
Bako i Toke syntezowali receptory o strukturze diaza-18-korony-6 w reakcji pochodnej glukopiranozydu typu **2.106** z etylenodiaminą oraz 1,2-fenylenodiaminą (schemat 2.19).⁹² Grupa Toke zsyntezowała również monoaza-15-korona-5 **2.108** na bazie D-glukozy i D-mannozy zawierającą w swojej strukturze jednostkę pirydynową.⁹³ Makrocyklizacja pochodnej glukozy przebiegała najefektywniej (z wydajnością 40%) w reakcji podwójnego alkilowania diolu **2.105** z wykorzystaniem ditosylanu 2,6-pirydynodimetanolu. Tego typu receptory zastosowano jako chiralne katalizatory przeniesienia fazowego w różnych reakcjach asymetrycznych. Przetestowano m. in. addycję Michaela jako reakcję modelową, w której dodanie 2-nitropropanu do α,β -enonów przeprowadzono w obecności stałego *tert*-butanolanu sodu oraz jednego z chiralnych eterów azakoronowych w roli katalizatora (schemat 2.20).



Schemat 2.20

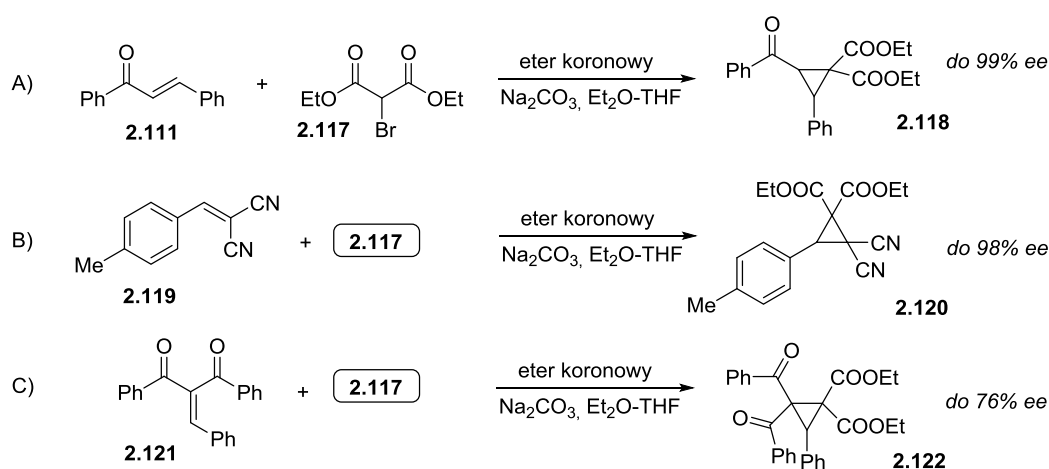
Związki makrocykliczne **2.108** na bazie D-glukopiranozydu i D-mannopiranozydu, zawierające pierścień pirydyny generowały w tej reakcji nadmiar enancjomeryczny (ee) odpowiednio 72% i 67%. Dla receptorów na bazie D-glukopiranozydu korzystne było tworzenie enancjomeru (+)-*R*, natomiast dla pochodnej D-*manno* w nadmiarze występował enancjomer (-)-*S*. Spośród badanych w tej reakcji katalizatorów, najlepszy okazał się eter lariatowy oparty na jednostce 4,6-*O*-benzylideno- α -D-glukopiranozydu z podstawnikiem $-(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_3$ (90% ee).⁹⁴ Autorzy wywnioskowali na podstawie doświadczeń, że w przypadku eterów lariatowych typu monoaza-15-korona-5 występowanie ugrupowania D-glukozy daje najbardziej wydajne katalizatory.

Ostatnio Bako i wsp. zsyntezowali chiralne pochodne makrocykliczne typu monoaza-15-korona-5, oparte na szkielecie 4,6-*O*-benzylideno- α -D-galaktopiranozydu metylu **2.115** i **2.116** (rysunek 2.11).⁹⁵



Rysunek 2.11

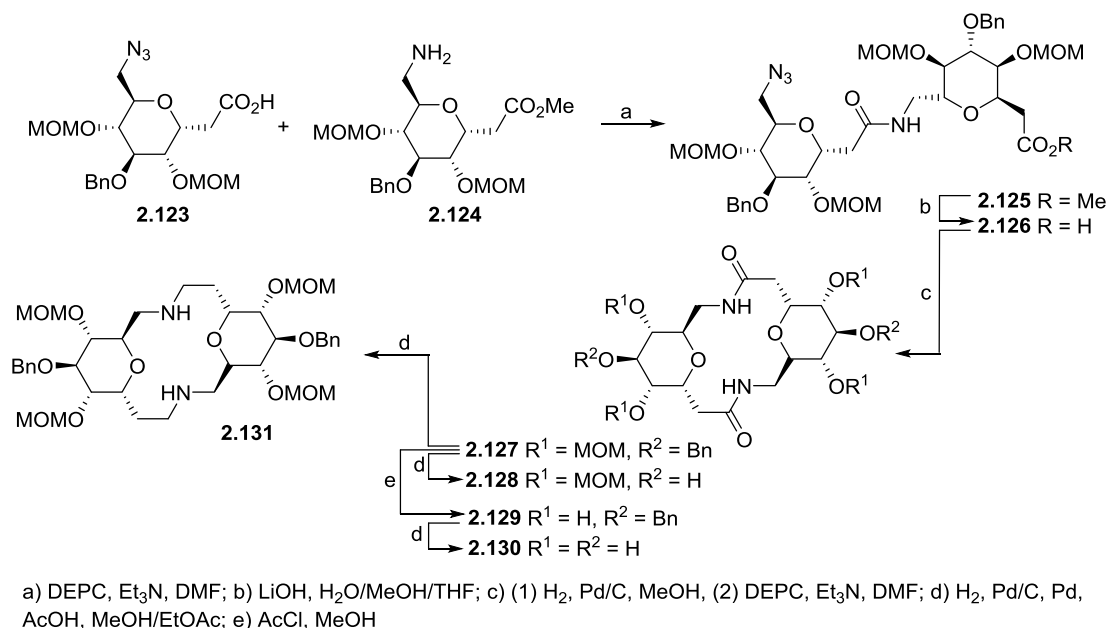
Te związki okazały się skutecznymi katalizatorami w niektórych asymetrycznych reakcjach przeniesienia fazowego. Interesujące może być porównanie do analogicznego katalizatora **2.114** badanego wcześniej.⁹⁶ W dwóch reakcjach addycji Michaela: w reakcji acetamidomalonianu dietylu z β -nitrostyrenem oraz w reakcji acetoksymalonianu dietylu z *trans*-chalconem, etery lariatowe pochodzące z D-galaktozy dały podobne lub niższe enancjoselektywności niż te otrzymane przy zastosowaniu katalizatora D-glukopiranozydowego.⁹⁵ Jednak katalizatory na bazie α -D-galaktopiranozydu wykazały znacznie lepsze enancjoselektywności w trzech reakcjach cyklopropanacji (99% ee dla A, 98% ee dla B, 76% ee dla C; patrz schemat 2.21) niż opublikowany wcześniej eter koronowy na bazie α -D-glukopiranozydu.



Schemat 2.21

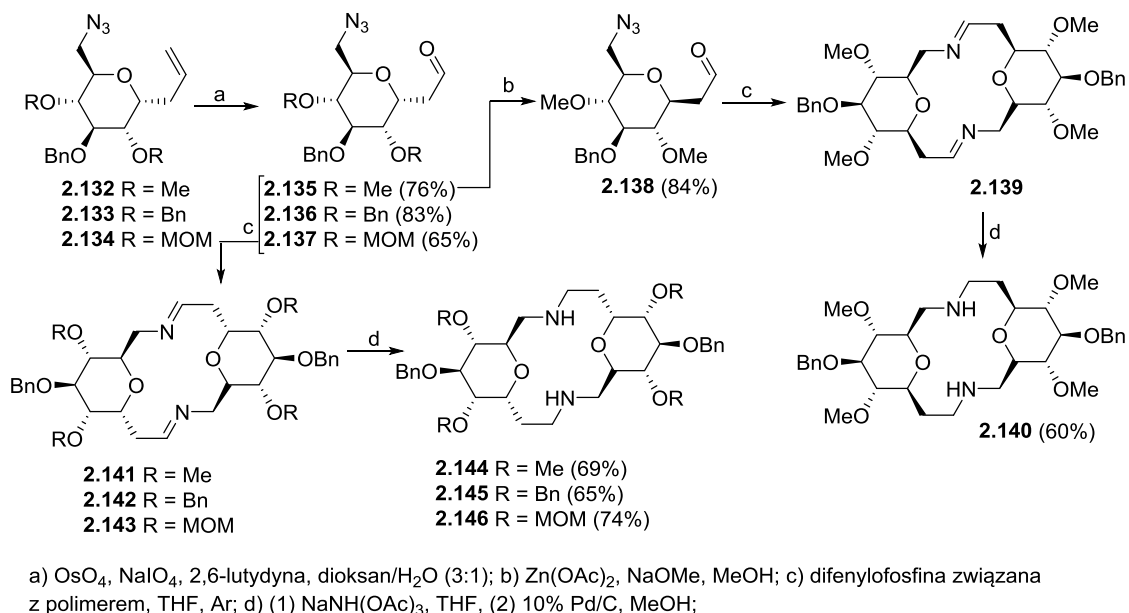
W ostatnich badaniach autorzy stwierdzili, że - pod względem enancjoselektywności - etery koronowe na bazie D-galaktozy są bardziej wydajne w reakcjach cyklopropanacji niż etery na bazie D-glukozy.⁹⁷

Xie i współpracownicy zsyntezowali diazokoronowy związek makrocykliczny **2.131**, o symetrii C_2 , zawierający w układzie makrocyklicznym dwie cząsteczki cukru prostego o strukturze piranozy (schemat 2.22).⁹⁸ Dimer **2.125** otrzymano w reakcji sprzęgania azydokwasu **2.123** z aminoestrem **2.124** przy udziale cyjanofosfonianu dietylu (DEPC); następnie ester **2.125** przekształcono w kwas **2.126**. Uwodornienie ($\text{H}_2/\text{Pd}/\text{C}$) selektywnie zredukowało azydkową grupę funkcyjną w związku **2.126** bez usunięcia ugrupowań benzytowych. Następca wewnątrzcząsteczkowa cyklizacja doprowadziła do produktu **2.127** z wydajnością 60%. Grupa MOM lub grupa benzylowa może zostać selektywnie odbezpieczona, co prowadzi do związków makrocyklicznych **2.128**, **2.129**, **2.130** gotowych do dalszej funkcjonalizacji. Związek makrocykliczny **2.131** otrzymano w wyniku redukcji wiązania amidowego związku **2.127** z wydajnością 91%.



Schemat 2.22

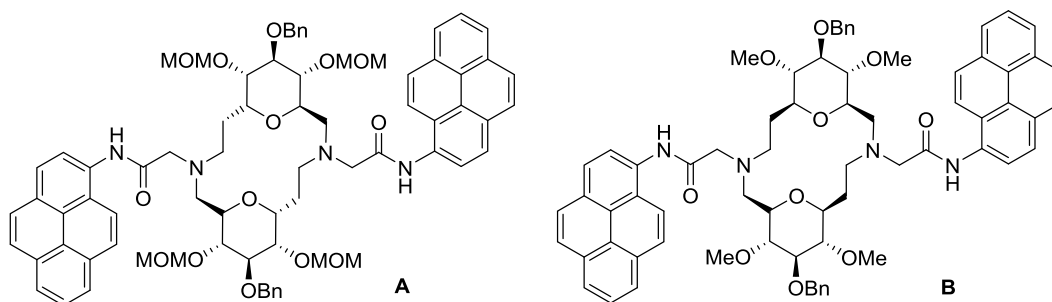
W celu syntezy eterów diazokoronowych tego typu, Xie i współpracownicy zaproponowali alternatywną, wysoce wydajną metodę z zastosowaniem tandemowej makrocyklizacji Staudingera/aza-Wittiga (SAW) (schemat 2.23).⁹⁹ Ta reakcja była kompatybilna z dużą liczbą grup zabezpieczających i bardziej wszechstronna niż reakcja reducyjnego aminowania.



Schemat 2.23

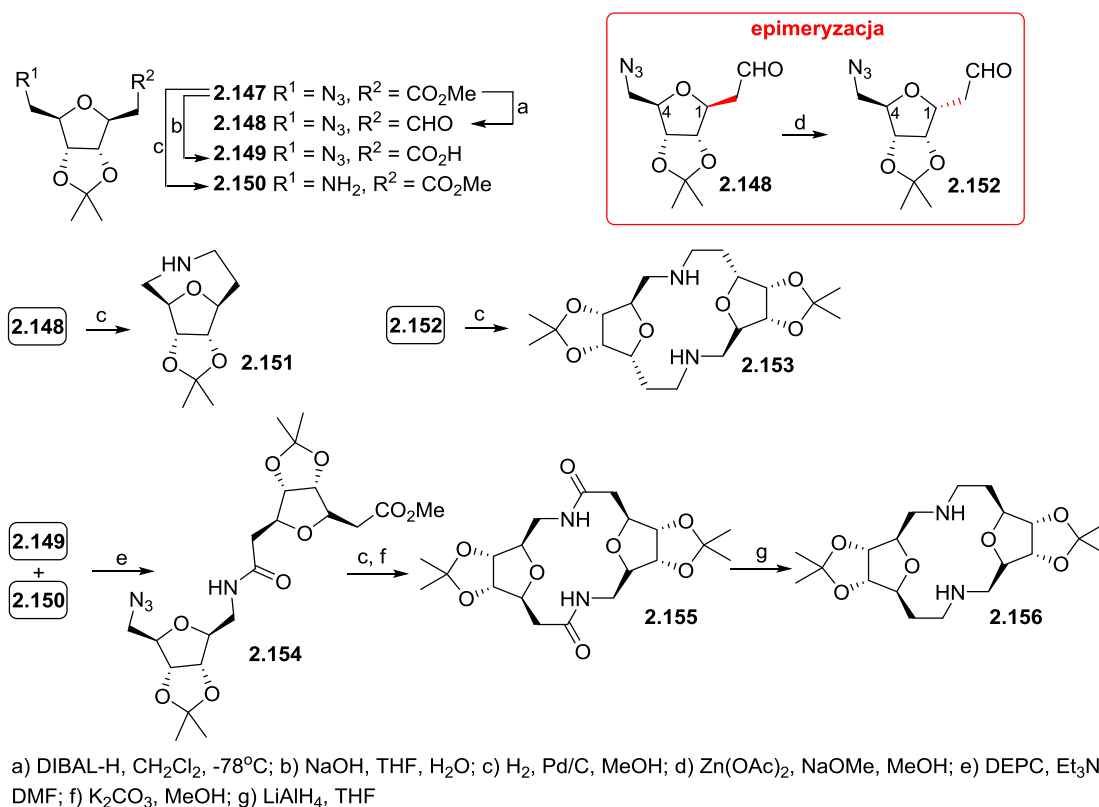
Substratami w tandemowej reakcji SAW były odpowiednio zabezpieczone azydoaldehydy, które otrzymano w pierwszym etapie z odpowiednich C-glukozydów alilowych. W reakcji cyklizacji wykorzystano difenylofosfinę związaną z polimerem, co pozwoliło na ominięcie

etapu oczyszczania i otrzymanie cyklicznych iminowych dimerów (**2.141-2.143**). Redukcja wiązań podwójnych C=N pozwoliła na otrzymanie eterów diazaboronowych **2.144**, **2.145**, **2.146** z bardzo dobrymi wydajnościami. Dodatkowo, aldehyd **2.135** został poddany epimeryzacji do związku **2.138**, który następnie przekształcono w diiminę **2.139**. Po etapie redukcji, otrzymano kolejną makrocykliczną pochodną **2.140** o strukturze diazaboronowej z wydajnością 60%. Powstałe etery SAC (*ang.* sugar-aza-crown) **2.140** i **2.146** zostały wykorzystane jako nowe fluorescencyjne sensory **A** i **B** (rysunek 2.12).¹⁰⁰ Jednostką fluorogenną (wykazującą zdolność do fluorescencji) były grupy pirenyloacetamidowe, wprowadzone do struktury SAC w jednoetapowej reakcji. Oba ligandy wykazywały stopniowe wygaszenie fluorescencji wywołane przez jony Cu^{2+} , ze stechiometrią tworzenia kompleksu 1:1 oraz wysokimi stałymi wiązania ($K = 5.0 \times 10^6 \text{ M}^{-1}$ dla **A** i $6.3 \times 10^7 \text{ M}^{-1}$ dla **B**).



Rysunek 2.12

Obliczenia DFT wykazały, że przy braku kationu oba związki mogą swobodnie przyjmować wiele konformacji, natomiast obecność jonów Cu^{2+} powodowała występowanie silnej sztywności konformacyjnej. Wu i współpracownicy zsyntezowali podobne etery SAC na bazie furanozydów z wykorzystaniem reakcji redukcyjnego aminowania i amidowania (schemat 2.24).¹⁰¹

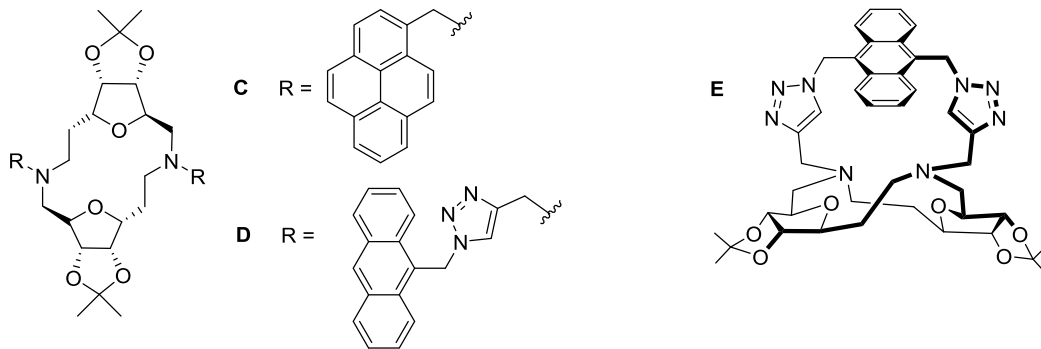


Schemat 2.24

Łatwo dostępny azydoester **2.147**¹⁰¹ został poddany redukcji do aldehydu **2.148**, następnie epimeryzacji przy atomie węgla C-1. Epimer **2.152** poddano dimeryzacji w warunkach redukcyjnych do związku **2.153**, który wyodrębniono z wydajnością 80%. Etap epimeryzacji był kluczowy, ponieważ dla pochodnej **2.148** orientacja *cis* podstawników w pozycjach 1 i 4 w warunkach redukcyjnych prowadziła do cyklizacji wewnątrzcząsteczkowej, której produktem był związek **2.151**. Aby otrzymać dimeryczną strukturę **2.156** będącą izomerem w stosunku do otrzymanego produktu **2.153** autorzy zaproponowali alternatywną ścieżkę syntezy. Ester **2.147** przekształcono w kwas **2.149** oraz niezależnie w związek **2.150**. Następnie w reakcji sprzęgania tych dwóch produktów stopniowo wytwarzano liniowy disacharyd **2.154**, który został poddany wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji w warunkach redukcyjnych oraz amidowaniu do dimeru **2.156**.

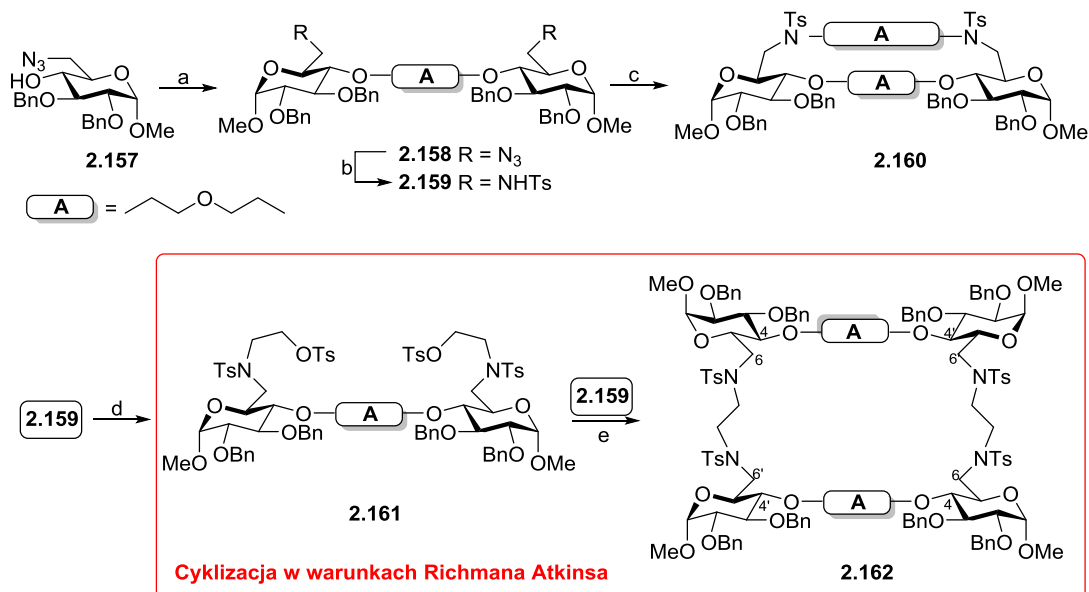
Wu i współpracownicy, wychodząc z eteru diazokoronowego **2.153**, otrzymali nowe fluorescencyjne sensory **C**¹⁰² i **D**¹⁰³ wykazujące wysokie powinowactwo do jonów Cu²⁺ i Hg²⁺ (rysunek 2.13). Stałe asocjacji dla kompleksów związku makrocyklicznego **C** z tymi jonami wynosiły odpowiednio $7.4 \times 10^1 \text{ M}^{-1}$ i $4.4 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$, natomiast dla związku makrocyklicznego **D** odpowiednio $4.0 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ i $1.1 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ w metanolu. Wychodząc z tego samego substratu **2.153**, autorzy otrzymali również kawitand **E**,¹⁰⁴ który wykazywał

wysokie powinowactwo do kationów Cu^{2+} ($K = 2.5 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$) oraz anionów HSO_4^- ($K = 8.06 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$).



Rysunek 2.13

Rathjens i Thiem zaproponowali nowe podejście do selektywnej syntezy azamacrocyclicznych związków złożonych z dwóch lub czterech jednostek monosacharydów (schemat 2.25).¹⁰⁵ Na schemacie 2.25 przedstawiłam, jako przykład, syntezę z wykorzystaniem ditosylanu glikolu dietylenowego. Autorzy analogicznie stosowali różne tosylany alkilowe (pochodne m. in.: glikolu etylenowego, dietanoloaminy) a także α, α' -dibromo-*p*-ksylen.



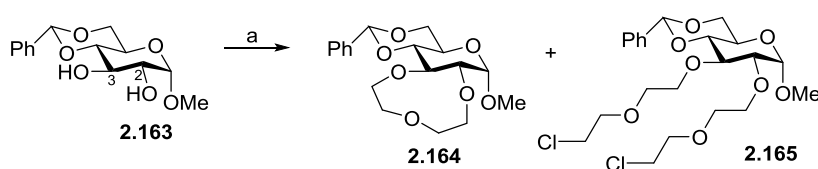
a) $\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OTs})_2$, 50% NaOH, Bu_4NBr , toluen; b) (1) H_2 , Pd/C, MeOH, Et_3N , (2) TsCl, Py; c) $\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OTs})_2$, Cs_2CO_3 , DMF; d) (1) $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{OTHP}$, Cs_2CO_3 , DMF, (2) HCl/MeOH, CH_2Cl_2 , (3) TsCl, Py; e) Cs_2CO_3 , DMF

Schemat 2.25

Struktury cukrowe były połączone ze sobą w pozycjach 4,4' i 6,6' za pomocą różnych jednostek mostkujących. Najważniejszym etapem w zaproponowanej syntezie była cyklizacja Richmana-Atkinsa (patrz schemat 2.25) z różnymi tosyłanami alkilu, która pozwoliła na otrzymanie całej klasy azakoron glikofanowych. Odpowiednią jednostką wyjściową do

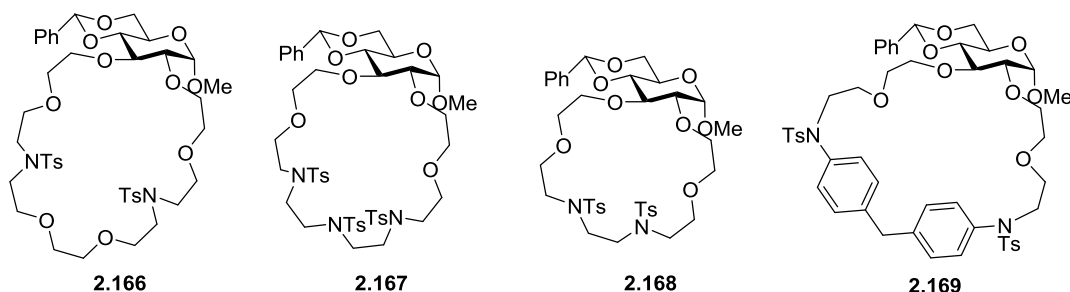
syntezy tego typu związków był 6-azydo-2,3-di-*O*-benzylo-6-deoksy- α -D-glukopiranozyd metylu (**2.157**). Dialkylowanie wolnej grupy hydroksylowej w pozycji C-4 odpowiednim ditosyloaniem, np. glikolu dietylowego, w warunkach PTC prowadziło do otrzymania produktów disacharydowych **2.158**. Grupy azydowe zostały przekształcone w odpowiednie di-tosyloaminy przez uwodornienie, a następnie tosylowanie. Cyklizacja w warunkach Richmana-Atkinsa z różnymi tosyloanami alkilu, dawała związki makrocykliczne [m.in. **2.160** (schemat 2.25)] z wydajnościami powyżej 50%. Symetryczne związki makrocykliczne zawierające cztery jednostki glukozy, takie jak **2.162**, zostały również łatwo uzyskane przez makrocyklizację Richmana-Atkinsa.

Ostatnio, ci sami autorzy zaprojektowali nowe aza-makrocykliczne pochodne oparte na jednostkach cukrowych z zastosowaniem cyklizacji Richmana-Atkinsa z tym, że w tym wypadku makrocykliczne struktury były zbudowane z jednej jednostki piranozydu, w której pozycje 2 i 3 zostały ze sobą połączone (schemat 2.26 i 2.27) lub z dwóch jednostek piranozydów połączonych ze sobą w dwóch pozycjach (rysunek 2.15).¹⁰⁶ Wychodząc z łatwo dostępnego związku **2.163**, wolne grupy hydroksylowe zostały poddane reakcji z eterem bis(2-chloroetylowym) w warunkach PTC, co doprowadziło do otrzymania dwóch produktów: **2.164** i **2.165** (schemat 2.26). Wyodrębniony produkt **2.165** służył autorom jako substrat do cyklizacji Richmana-Atkinsa, w której otrzymano związki **2.166**, **2.167**, **2.168** i **2.169** z wydajnościami od 41 do 62% (rysunek 2.14).



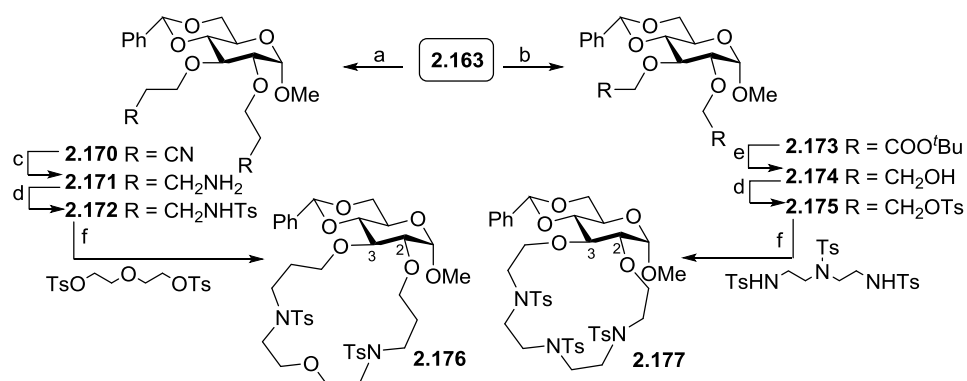
a) 50% aq. NaOH (ClCH₂CH₂)₂O, Bu₄NBR, toluen, 60°C

Schemat 2.26



Rysunek 2.14

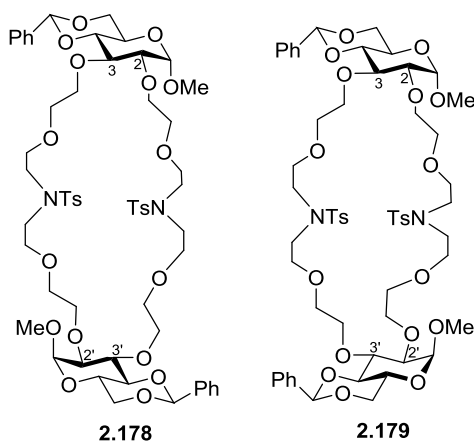
Alternatywnie, autorzy otrzymali 17-członowy związek makrocykliczny **2.176** z wydajnością 78% oraz 14-członowy związek makrocykliczny **2.177** z wydajnością 76% według procedury zamieszczonej na schemacie 2.27.



a) $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{CN}$, 20% NaOH, Bu_4NHSO_4 , CH_2Cl_2 ; b) 50% NaOH, Bu_4NBr , CH_2Cl_2 ; c) Rh/ $\text{Al}_2\text{O}_3\text{-H}_2$, MeOH/ NH_3 ;
d) TsCl, K_2CO_3 , DMF; e) LiAlH_4 , THF; f) Cs_2CO_3 , DMF;

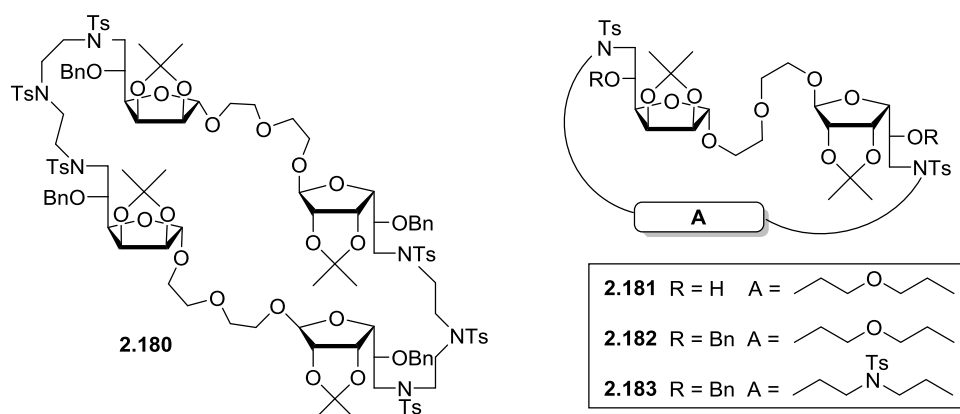
Schemat 2.27

W przypadku syntezy koronandów z dwiema jednostkami cukrowymi, autorom udało się wyizolować dwie 20-członowe struktury **2.178** i **2.179** z wydajnościami odpowiednio 32 i 35% (rysunek 2.15).¹⁰⁶



Rysunek 2.15

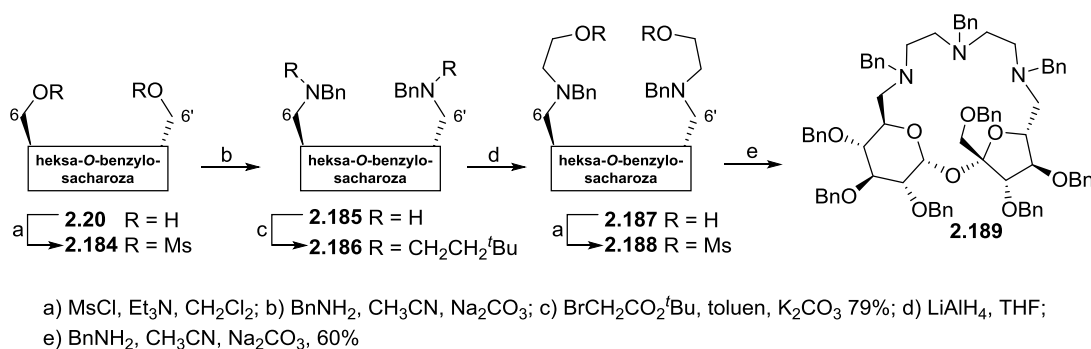
Rathjens i Thiem w innej pracy w sposób analogiczny otrzymali związki makrocykliczne zbudowane z jednostek mannofuranozydów, połączonych ze sobą w pozycjach anomerycznych (rysunek 2.16).¹⁰⁷



Rysunek 2.16

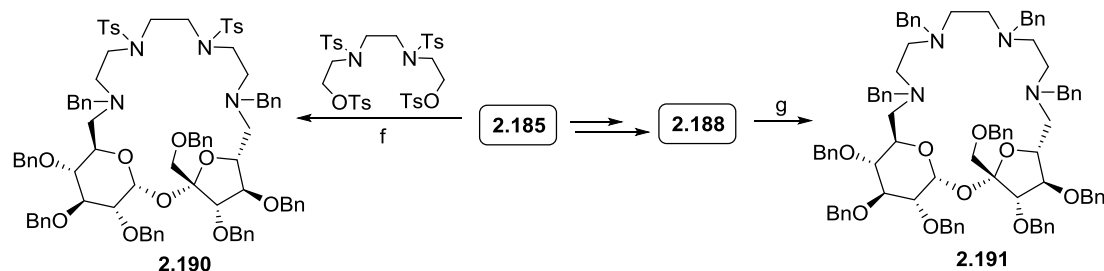
2.2.4. Etery azakoronowe zawierające w składzie dwucukry

Jarosz i współpracownicy opracowali skuteczną strategię syntezy analogów eterów azakoronowych opartych na szkielecie sacharozy. Substratem w syntezie była hekso-*O*-benzylosacharoza **2.20** zawierająca dwie wolne grupy hydroksylowe w pozycjach terminalnych 6 i 6', które zostały aktywowane jako estry mesylowe (**2.184** schemat 2.28). Następnie, ich podstawienie benzyloaminą dało diaminę **2.185**, która została przekształcona w diol **2.187** przez alkilowanie bromooctanem *tert*-butylu oraz następczą redukcją grup estrowych wodorkiem litowo-glinowym. Podwójne mesylowanie, a następnie reakcja z benzyloaminą doprowadziła do otrzymania związku aza-makrocyklicznego **2.189**, zawierającego trzy atomy azotu w pierścieniu z wydajnością 60%.¹⁰⁸



Schemat 2.28

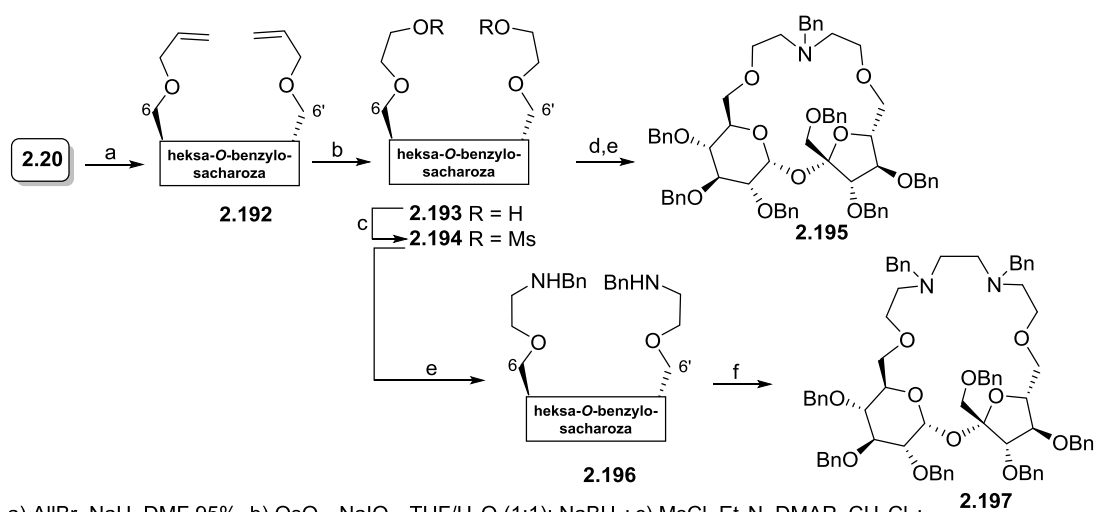
Analogiczną strategię autorzy wykorzystali do syntezy związków makrocyklicznych zawierających cztery atomy azotu w pierścieniu.¹⁰⁹ Diaminę **2.185** poddano reakcji z odpowiednim ditosylenem uzyskując docelowo związki makrocykliczne **2.190** i **2.191** (schemat 2.29).



f) Na_2CO_3 , MeCN, 51%; g) $\text{BnNH}(\text{CH}_2)_2\text{NHBn}$, Na_2CO_3 , MeCN, 60%

Schemat 2.29

W podobny sposób autorzy syntezowali również związki makrocykliczne **2.195** i **2.197** (schemat 2.30).



a) AlI_3 , NaH, DMF, 95%; b) OsO_4 , NaIO_4 , THF/ H_2O (1:1); NaBH_4 ; c) MsCl, Et_3N , DMAP, CH_2Cl_2 ; d) NaI, aceton; e) BnNH_2 , Na_2CO_3 , MeCN; f) $\text{TsOCH}_2\text{CH}_2\text{OTs}$, Na_2CO_3 , MeCN, 55%

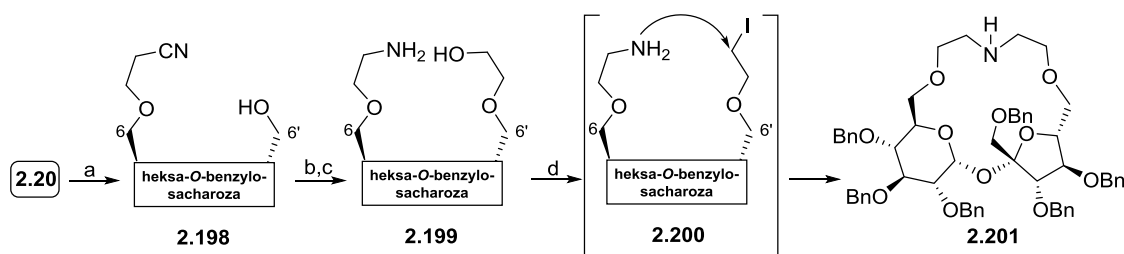
Schemat 2.30

Diol **2.193** z wydłużonymi łańcuchami bocznymi w pozycjach terminalnych otrzymano w sekwencji reakcji: podwójnego allilowania, utleniania czterotlenkiem osmu, któremu towarzyszyło rozcięcie wiązania podwójnego do aldehydu oraz redukcja borowodorkiem sodu.¹¹⁰ Następnie diol **2.193** został aktywowany chlorkiem mesylu i poddany reakcji makrocyklizacji z benzyloaminą (schemat 2.30). Syntezę związku **2.197** przeprowadzono również z diolu **2.193** w analogiczny sposób, poprzez aktywację grup hydroksylowych, a następnie reakcją z benzyloaminą prowadzącą do otrzymania dibenzyloaminy **2.196**, która potraktowana ditosylenem glikolu etylenowego prowadziła do związku **2.197** z wydajnością 55%.¹⁰⁸

Wszystkie etery azakoronowe oparte na sacharozie badano pod kątem ich zdolności do tworzenia kompleksu z różnymi jonami amoniowymi.¹⁰⁹ Receptor **2.189** wykazywał wyższe wartości stałej kompleksowania dla badanych jonów amoniowych (stosowanych w postaci

tiocyjanianu amonu). Wykazywał większe powinowactwo do enancjomeru *S* chlorowodoru α -fenyloetyloaminy ($1.2 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$) niż do izomeru *R* ($0.8 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$). Związki makrocykliczne **2.191** i **2.197** wykazywały selektywność kompleksowania w stosunku do izomeru *S*; nie obserwowano interakcji z enancjomerem *R*.

Wychodząc z diolu **2.20**, przygotowano również makrocykliczną pochodną **2.201** z niezabezpieczonym atomem azotu w układzie azakoronowym, który pozwala na modyfikację pierścienia w zależności od wprowadzenia konkretnego podstawnika (schemat 2.31).¹¹¹ Aminoalkohol **2.199** został potraktowany odczynnikami Garegga (imidazol, PPh_3 , I_2) tworząc niestabilny jodek **2.200**, który cyklizował w warunkach reakcji do związku **2.201** z wydajnością 79%. Związek ten stanowił platformę do syntezy szeregu modyfikowanych struktur poprzez wprowadzenie do układu różnych podstawników (rysunek 2.17).¹¹¹



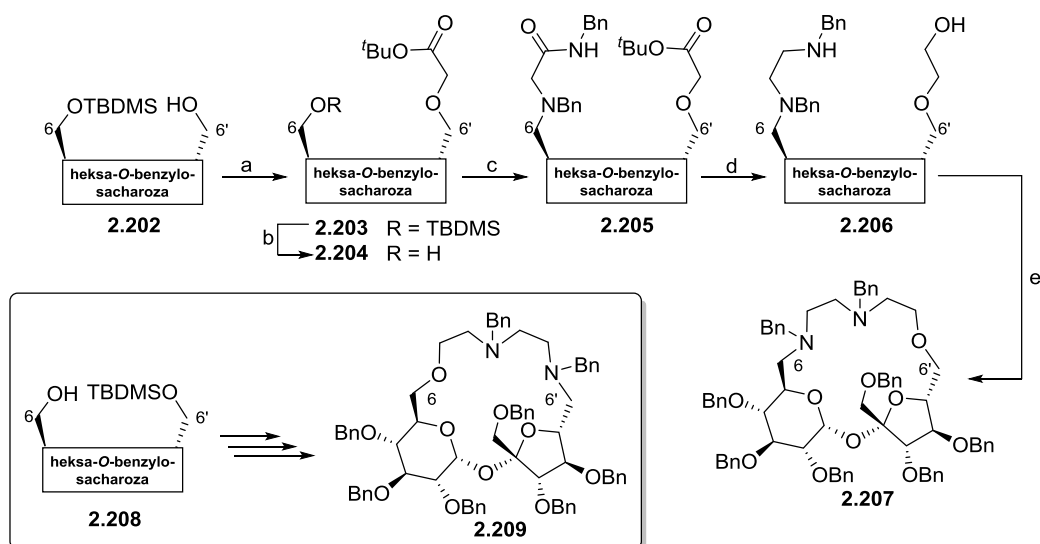
a) ClCH_2CN , toluen, 50% NaOH; b) $\text{BrCH}_2\text{CO}_2^t\text{Bu}$, 50% NaOH, toluen, Bu_4NBr ; c) LiAlH_4 , THF; d) Ph_3P , imidazol, I_2 , toluen (79%)

Schemat 2.31

R	$K_a [\text{M}^{-1}]$	
	(<i>S</i>)-PEA × HCl	(<i>R</i>)-PEA × HCl
Bn	70 ± 7	a
Allil	427 ± 42	a
2-metylopirydyna	317 ± 33	67 ± 6
$\text{MeOCH}_2\text{CH}_2-$	623 ± 48	a
MeOC(O)CH_2-	733 ± 69	a
$4\text{-MeO-C}_6\text{H}_4\text{CH}_2-$	140 ± 10	a

Rysunek 2.17

Potopnyk zaproponował metodę otrzymywania niesymetrycznych makrocyklicznych pochodnych na bazie sacharozy, różniących się heteroatomem w pozycjach terminalnych w podjednostkach glukozy i fruktozy (schemat 2.32).¹¹²



a) $\text{BrCH}_2\text{CO}^t\text{Bu}$, Bu_4NBr , THF, 50% NaOH; b) TBAF, THF; c) (1) $(\text{COCl})_2$, DMSO, CH_2Cl_2 , -78°C , następnie Et_3N , (2) $\text{BnNHCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHBn}$, AcOH, MgSO_4 , następnie NaBH_3CN ; d) LiAlH_4 , THF, reflux; e) I_2 , Ph_3P , imidazol, toluen

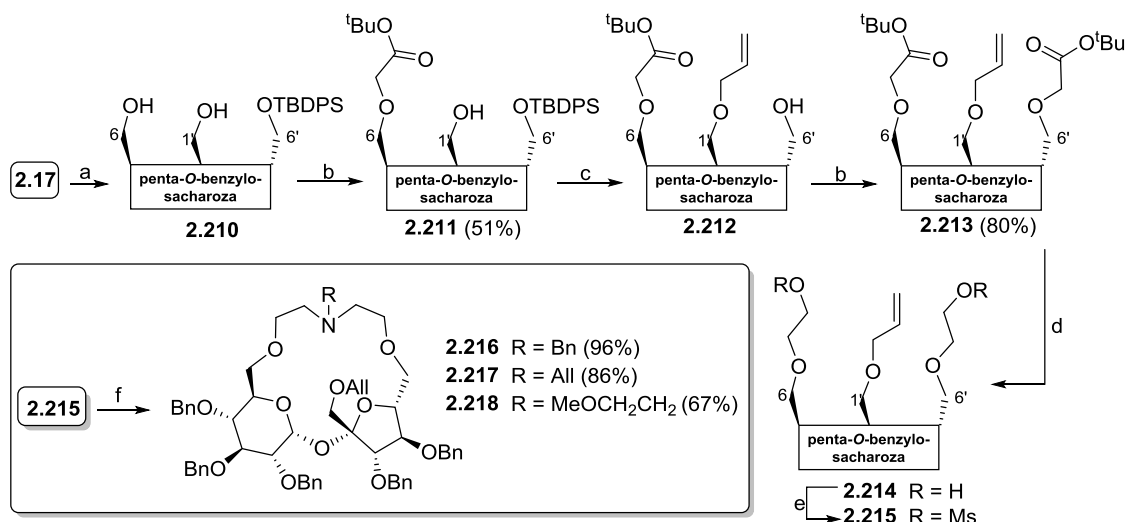
Schemat 2.32

Substratem do otrzymania niesymetrycznych związków aza-makrocyklicznych była pochodna diolu **2.202** (monosililowana w pozycji 6) lub **2.208** (monosililowana w pozycji 6'). Alkilowanie wolnej grupy hydroksylowej w związku **2.202** bromooctanem *tert*-butylu, następnie usunięcie zabezpieczenia sililowego z drugiej grupy hydroksylowej i jej utlenianie w warunkach reakcji Swerna doprowadziło do aldehydu. W wyniku reducyjnego aminowania *N*-benzylo-2-(benzyloamino)acetamidem autorzy uzyskali ester amidowy **2.205**, który następnie został przekształcony w aminoalkohol **2.206**. Reakcja tej pochodnej z odczynnikami Garegga dała - tak jak poprzednio - niestabilny jodek, który cyklizował do pożądanego związku makrocyklicznego **2.207** lub w przypadku syntezy prowadzonej dla pochodnej **2.208** do związku **2.209**. Otrzymane etery diaza-koronowe wykazywały enancjoselektywne kompleksowanie kationów feniloetyloamoniowych. Autorzy wykazali, że enancjoselektywność silnie zależy od pozycji atomu azotu w pierścieniu makrocyklicznym (C-6 lub C-6').

Wprowadzenie grupy aminowej w pozycję C-6 lub C-6' zwiększa zdolność kompleksowania kationu (*S*)- α -feniloamoniowego. Selektyność kompleksowania tego kationu zależy jednak od pozycji azotowych grup funkcyjnych w pierścieniu. Zmniejszenie enancjoselektywności następuje, gdy atom azotu zostaje wprowadzony w pozycję C-6.¹¹²

Kowalski wykazał w swojej pracy doktorskiej, że zdolności kompleksowania kationów amoniowych przez związki aza-makrocykliczne oparte na szkielecie sacharozy można kontrolować nie tylko przez wprowadzenie odpowiedniego podstawnika (elektronodonor-

wego lub elektronoakceptorowego) na atom azotu znajdującego się w pierścieniu, ale również przez dobranie odpowiedniego ugrupowania przy atomie C-1' sacharozy.^{113, 114} Przy wymianie grupy benzylowej w tej pozycji na grupę allilową obserwowano sześciokrotny wzrost stałej asocjacji kompleksu (*S*)- α -fenyloetyloamoniowego dla związku **2.216** w stosunku do **2.195**. Substratem do syntezy związków makrocyklicznych, z możliwością modyfikacji pozycji C-1' sacharozy, był triol: 2,3,3',4,4'-penta-*O*-benzylosacharoza (**2.17**) (schemat 2.33).

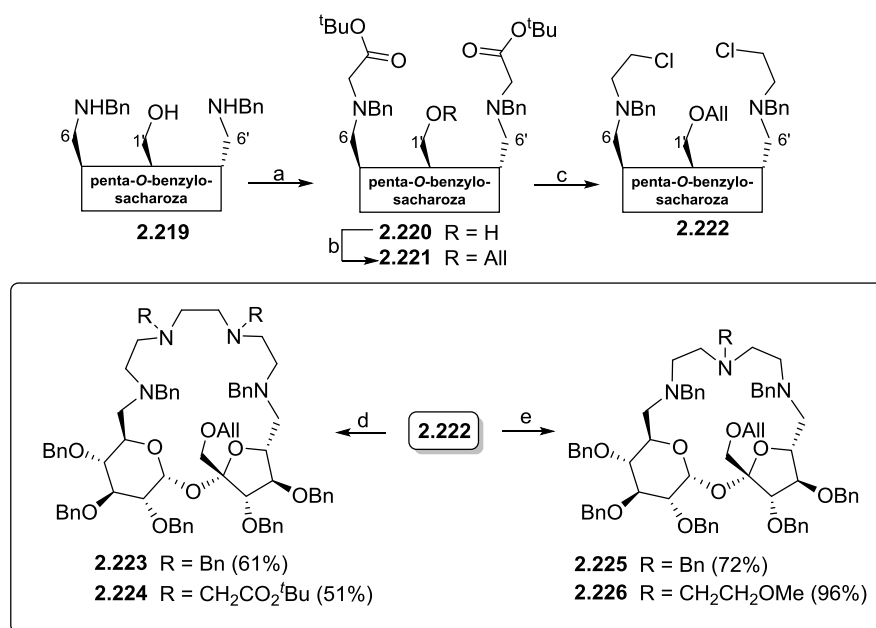


a) TPDPSCl, DMAP, Py; b) BrCH₂CO₂^tBu, 50% NaOH, toluen, TBAB; c) (1) AllBr, PTC, (2) TBAF; d) LiAlH₄, THF; e) MsCl, Et₃N, DMAP, CH₂Cl₂; f) R-NH₂, KI, Na₂CO₃, MeCN

Schemat 2.33

Grupa hydroksylowa w pozycji C-6' triolu została selektywnie zabezpieczona eterem silylowym, co umożliwiło regioselektywne alkirowanie diolu **2.210** bromooctanem *tert*-butylu. W wyniku tej reakcji otrzymano związek **2.211**, jako produkt podstawienia w pozycji C-6' sacharozy. W wyniku alkirowania pochodnej **2.211** bromkiem allilu, odbezpieczeniu pozycji C-6' oraz następczym alkirowaniem bromooctanem *tert*-butylu otrzymano związek **2.213** z bardzo dobrą wydajnością. Związek ten został przekształcony w dialkohol **2.214**, którego aktywacja chlorkiem mesylu dała dimesylan **2.215**. Etap makrocyklizacji przebiegał przy użyciu odpowiedniej aminy drugorzędowej, prowadząc do związków makrocyklicznych **2.216**–**2.218** z wydajnościami odpowiednio: 96%, 86% i 67%.

Inną metodologię syntezy związków aza-makrocyklicznych z jednostką sacharozy, w których inne podstawniki (np. allil) są umieszczone w pozycji C-1' zastosował Kowalski kilka lat później.¹¹⁵ Jako substrat wyjściowy zastosował on pochodną dibenzyloaminową **2.219** (schemat 2.34).



a) BrCH₂CO₂^tBu, K₂CO₃, CH₃CN; b) AllBr, PhMe, 50% NaOH, TBAB; c) (1) LiAlH₄, THF, (2) MsCl, Et₃N, DMAP, DCM; d) (RNHCH₂)₂, Na₂CO₃, KI, CH₃CN; e) RNH₂, Na₂CO₃, KI, CH₃CN

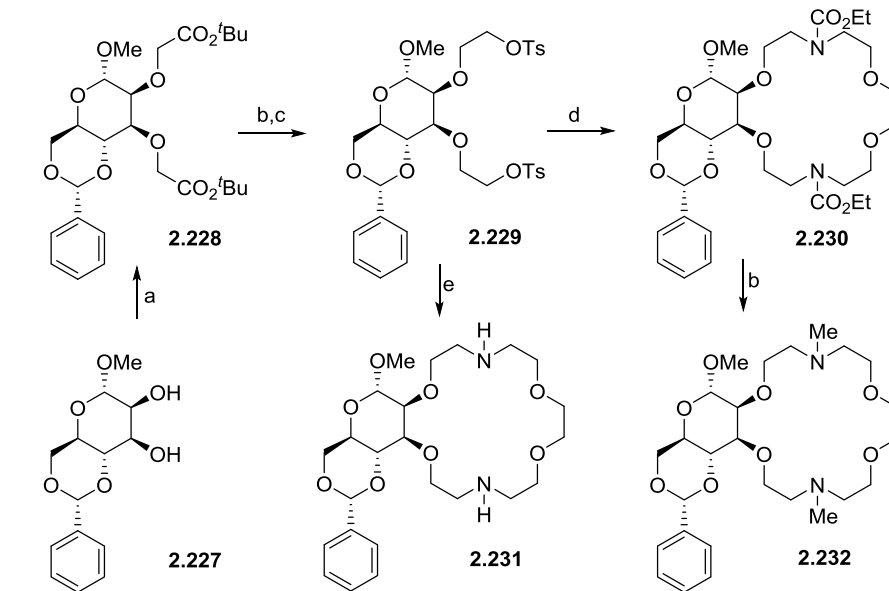
Schemat 2.34

Podwójne alkirowanie grup aminowych (→ 2.220), następnie reakcja z bromkiem allilu pozwoliły na otrzymanie pochodnej 2.221. Przeprowadzono redukcję grupy estrowej, a otrzymany diol aktywowano chlorkiem mesyłu. Raczej nieoczekiwanie, produktem reakcji mesyłowania był dichlorek 2.222. Związek ten poddano reakcji makrocyklizacji z odpowiednimi aminami (schemat 2.34), co prowadziło do związków makrocyklicznych 2.223–2.226 z bardzo dobrymi wydajnościami.

2.2.5. Kryptandy zawierające cukry proste

Głównym wyróżnikiem receptorów makrocyklicznych jest to, że posiadają one odpowiedni układ heteroatomów zdolnych do wiązania małych cząsteczek i jonów. Wkrótce stwierdzono, że tworzą one stabilne kompleksy z szeroką gamą związków – kationami i anionami nieorganicznymi i organicznymi, nienaładowanymi cząsteczkami, kompleksami metali przejściowych i C–H kwasami. Wprowadzenie funkcji azotowych biorących udział w tworzeniu układu bicyklicznego do struktur makrocyklicznych stworzyło nową klasę cząsteczek gospodarza zwanych „kryptandami” o unikalnych właściwościach kompleksowania. Włączenie atomów azotu do cząsteczek receptora oferuje ogromną liczbę możliwych struktur. W ten sposób, wnękę molekularną można modyfikować w wysoce przewidywalny sposób, zapewniając odpowiednie konstrukcje dla rozpoznania wielkości, kształtu i chiralności.⁵⁰

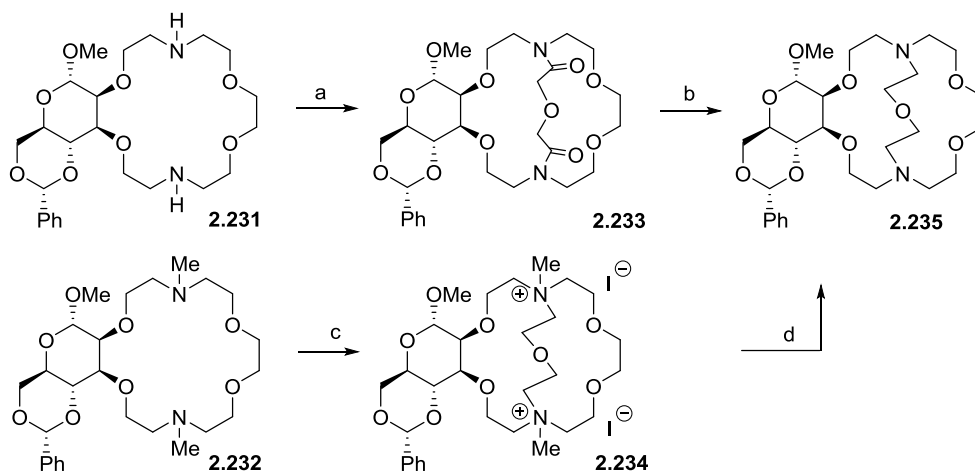
Metodę syntezy receptorów o strukturze diaza-18-korony-6 zawierających szkielet cukru prostego, które następnie zostały wykorzystane w syntezie kryptandów typu [2.2.1] opracowali Jurczak i Pietraszkiewicz.^{116,117} Otrzymali oni pochodne D-mannozy (Schemat 2.35) oraz w sposób analogiczny pochodne D-glukozy i D-galaktozy.



a) Bu_4NHSO_4 , benzen, 50% NaOH, 4eq $\text{BrCH}_2\text{CO}_2t\text{-Bu}$; b) LiAlH_4 , THF; c) TsCl, $\text{CH}_3\text{Cl}/\text{Et}_3\text{N}$; d) $(\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NHCO}_2\text{Et})_2$, NaH, KBr, DMSO e) $(\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_2$, KF, Al_2O_3 , THF/ACN (1:1)

Schemat 2.35

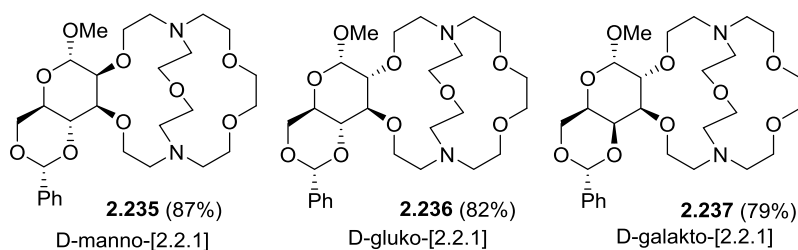
Pochodną benzyldenową **2.227** alkiłowali bromooctanem *tert*-butylu otrzymując diester **2.228**. Otrzymany po etapie jego redukcji diol, przekształcili w ditosylan **2.229**, który został poddany reakcjom makrocyclizacji. Otrzymane struktury diazakorony **2.231** i **2.232** posłużyły do syntezy docelowego kryptandu **2.235** (schemat 2.36).^{118,119}



a) $\text{O}(\text{CH}_2\text{COCl})_2$, Et_3N , toluen b) LiAlH_4 , THF c) $\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$, aceton, 8000bar; d) Ph_3P , DMF

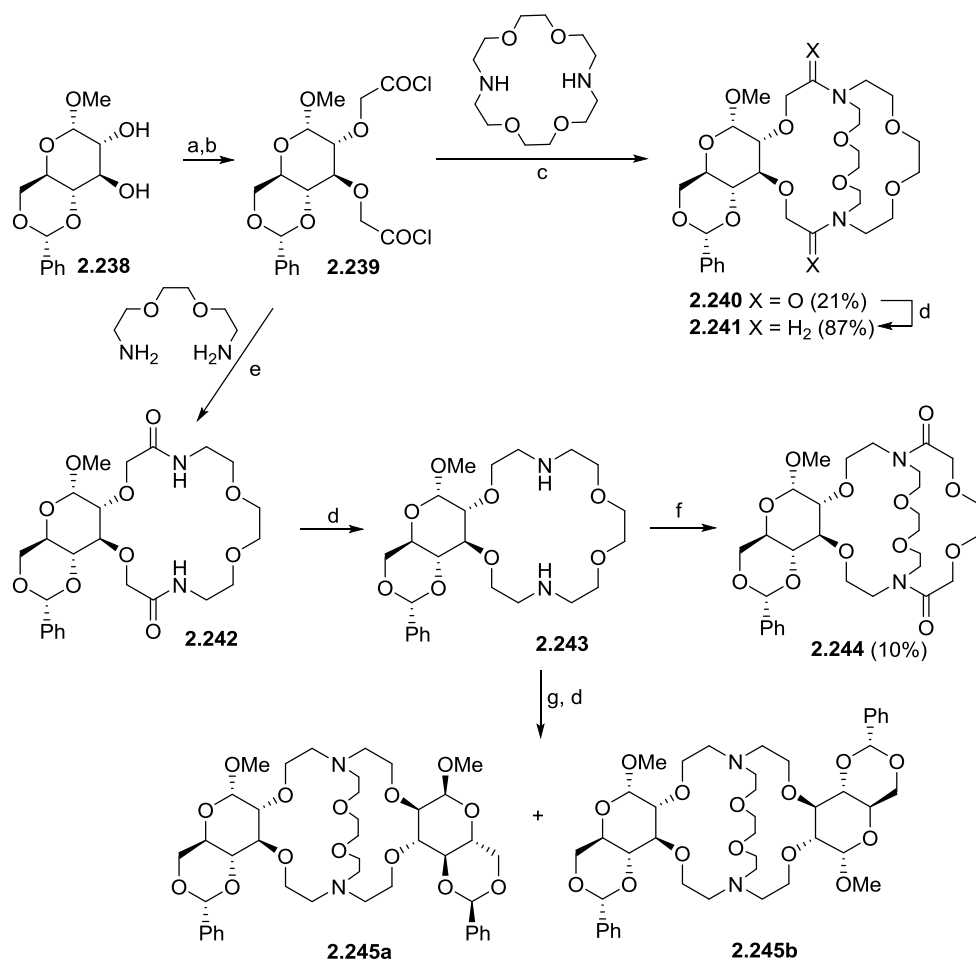
Schemat 2.36

Początkowo autorzy założyli, że diazakorona zawierająca jednostkę α -D-mannopiranozydową może posłużyć jako prekursor w syntezie chiralnego kryptandu w warunkach wysokiego rozcieńczenia. Rzeczywiście, reakcja związku **2.231** z chlorkiem kwasu dikarboksylowego przeprowadzona według tej metody dała bisamid **2.233** z wydajnością 65%. Jednak późniejszy etap redukcji wodorkiem litowo-glinowym prowadzący do powstania docelowego kryptandu **2.235** przebiegał z wydajnością zaledwie 15%. Wrażliwość grupy benzyldenowej, która mogłaby ulec rozszczepieniu przy użyciu silniejszego reduktora, np. diboranu, skłoniła autorów do wypróbowania innej ścieżki syntezy docelowego kryptandu. Przygotowane wcześniej diazakoronandy **2.232** w reakcji z eterem bis-jodoetylowym poddano działaniu wysokiego ciśnienia (8000 barów). Dla pochodnej mannozy, glukozy oraz galaktozy otrzymano w sposób ilościowy czwartorzędowe sole, które w wyniku demetylacji doprowadziły do otrzymania kryptandów z bardzo dobrymi wydajnościami (rysunek 2.18).



Rysunek 2.18

Nieco inne podejście syntetyczne prowadzące do kryptandów typu [2.2.2] zaproponowała grupa Bakó i Toké (schemat 2.37).¹²⁰ Syntezę tych związków przeprowadzono w warunkach wysokiego rozcieńczenia. Diol **2.238** został poddany alkilowaniu kwasem chlorooctowym w obecności *tert*-butanolanu potasu z wydajnością 36%. Powstały produkt przekształcono w odpowiedni chlorek kwasowy **2.239**. Spośród dwóch testowanych dróg makrocyclizacji (obie pokazano na schemacie 2.37) efektywniejszą okazała się ścieżka, w której prekursor poddano reakcji z 1,10-diaza-18-koroną-6. Następca redukcja LiAlH_4 doprowadziła do chiralnego kryptandu **2.241** z bardzo dobrą wydajnością. Autorzy zbadali zdolność do kompleksowania kationów litu, sodu, potasu oraz amonu dla związków: **2.240**, **2.241**, **2.243**, **2.245** stosując metodę Crama. Związek **2.243** okazał się najlepszy, ponieważ wykazywał znaczną przewagę pod względem siły oraz selektywności tworzenia kompleksów z wymienionymi kationami.



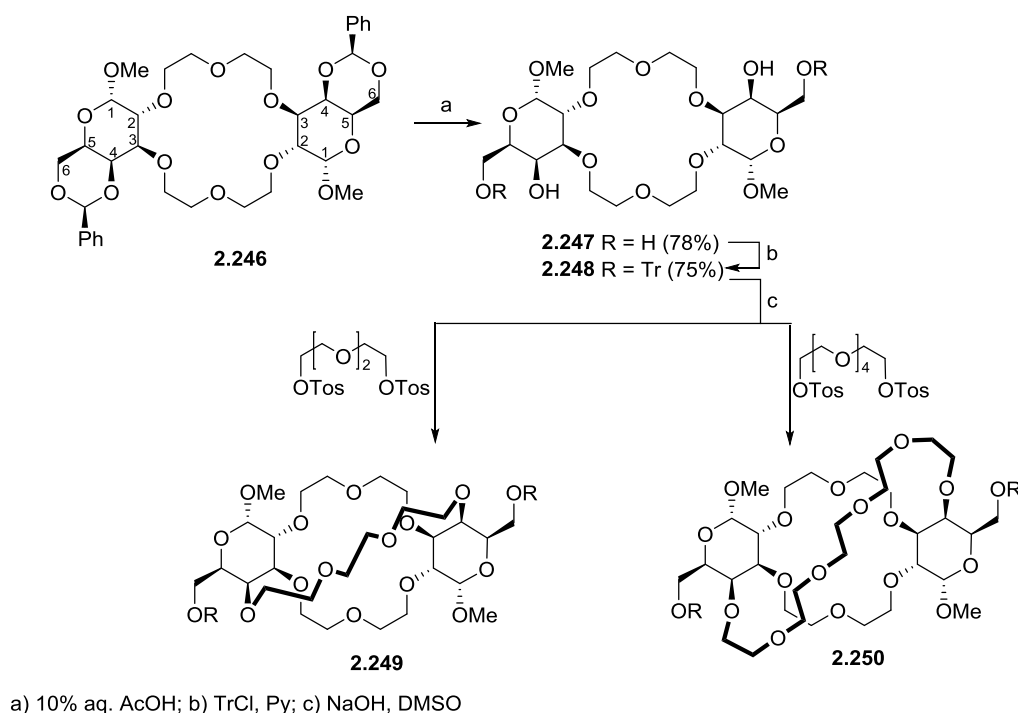
a) ClCH₂COOH, *t*-BuOH/*t*-BuOK; b) (COCl)₂, CHCl₃, Py c) Et₃N, toluen, CHCl₃ d) LiAlH₄, THF e) toluen, CHCl₃, f) (CH₂OCH₂COCl)₂, toluen, CHCl₃; g) **2.239**, Et₃N, toluen, CHCl₃

Schemat 2.37

Godne uwagi jest to, że stałe trwałości kompleksów dla **2.241** były o 1.5 do 2.5 rzędu wielkości wyższe niż te dla bisamidu **2.240**. Bicykliczny kryptand **2.245** z dwiema cząsteczkami glukozy wykazywał znaczny spadek selektywności kompleksowania, prawdopodobnie przez usztywnienie struktury układu oraz zwiększenie zawady sterycznej.

Schröder i Walz wykorzystali, jako związek wyjściowy do syntezy chiralnych kryptandów, analog eteru koronowego zawierający dwie cząsteczki galaktozy w konfiguracji *anti*.¹²¹ Usunięcie grupy benzylidenu, zabezpieczającej pozycje C-4 oraz C-6 α -D-galaktozydu, dało możliwość dobudowania dodatkowych polieterowych łańcuchów do związku makrocyklicznego jak pokazano na schemacie 2.38. Terminalne grupy hydroksylowe zostały zablokowane przy użyciu chlorku trytylu, następnie związek **2.248** traktowano ditosylanem glikolu trietylenowego lub pentaetylenowego w obecności wodorotlenku sodu w THF. W wyniku reakcji autorzy otrzymali dwa kryptandy **2.249** i **2.250** z dobrymi wydajnościami odpowiednio 42 i 17%. Dla związku **2.249** autorzy zbadali właściwości kompleksujące

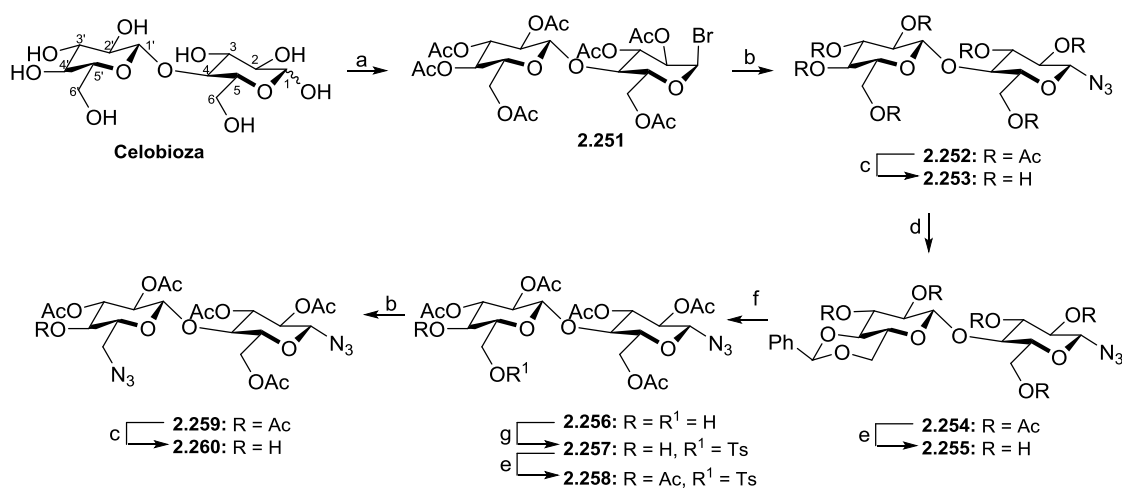
w stosunku do kationu *t*-butyloamoniowego. Wartość stałej asocjacji dla tego receptora wynosiła 600. Autorzy sprawdzili również zdolność rozpoznawania chiralnego dla tego kryptandu wobec kationu (+/–) α -fenyloetyloamoniowego. Po procesie ekstrakcji stosunek soli *R* do *S* wynosił ok. 1.2.



Schemat 2.38

2.2.6. Kryptandy zawierające w swoim składzie dwucukry

Porwanski i Marsura opracowali skuteczną, wydajną syntezę prowadzącą do kryptandów zawierających w swojej strukturze ugrupowania bis-azakoronowe oraz sacharydowe. Autorzy zastosowali tandemową reakcję Staudingera-aza-Wittiga (SAW) z wykorzystaniem efektu templatowania przy użyciu kationu alkalicznego.¹²² Niezbędne diazydki, tj.: 2,2,3,3',4',6-heksa-*O*-acetylo-1,6'-diazido-1,6'-dideoksy- β -D-celobiozę (**2.259**) lub 1,6'-diazido-1,6'-dideoksy- β -D-celobiozę (**2.260**) zsyntezowali według znanej procedury literaturowej (schemat 2.39).^{123,124}

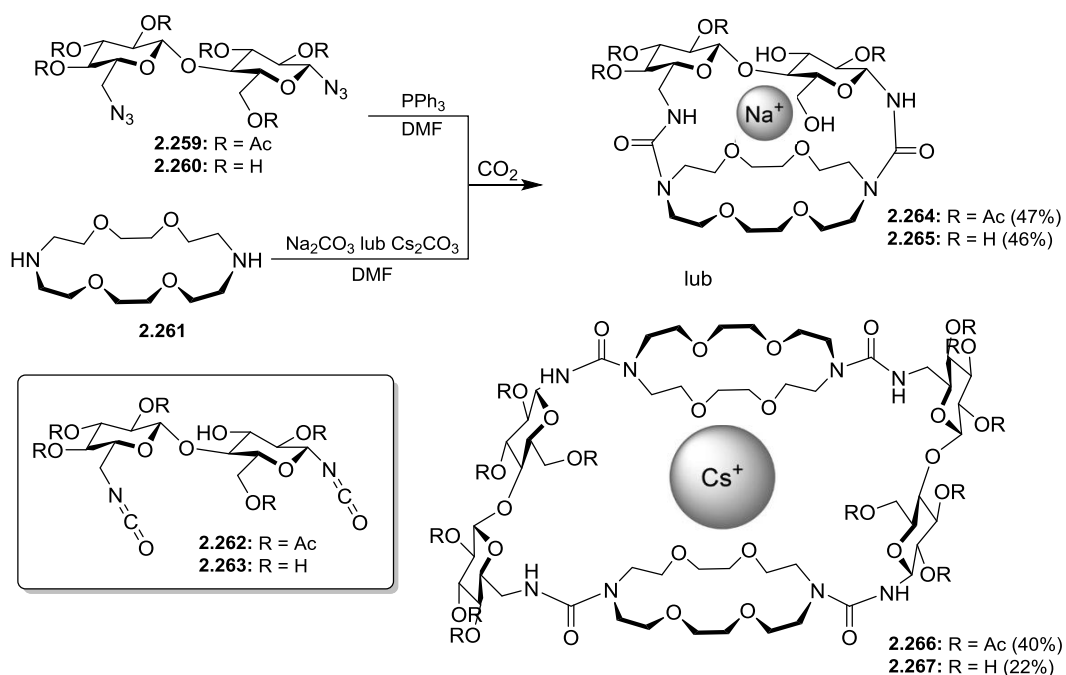


(a) 1) Ac₂O, Py 2) HBr/AcOH (35%), CH₂Cl₂, 0°C, 30min (b) NaN₃, DMF, 80°C, 24h, 88%
 (c) MeONa, MeOH, 3h, rt, 95% (d) PhCH(OMe)₂, TsOH, DMF, 40°C, 4h, 72%
 (e) Ac₂O, Py, rt, 24h, 87% dla **2.255**, 93% dla **2.258** (f) AcOH, 80 °C, 1h, 84% (g) TsCl, Py, rt, 24h, 70%

Schemat 2.39

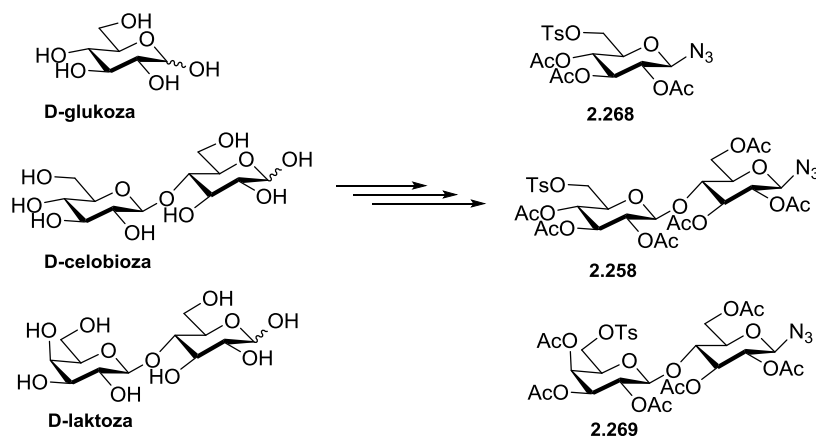
Grupy hydroksylowe celobiozy chroniono za pomocą bezwodnika octowego w pirydynie; następcze bromowanie dało per-*O*-acetylowy bromek glikozyłu **2.251**, który przekształcono w pochodną azydkową **2.252**. Usunięcie estrowych grup zabezpieczających przeprowadzono w warunkach Zempléna. Związek **2.253** potraktowano α,α -dimetoksybenzaldehydem w celu ochrony grup hydroksylowych w pozycjach 4' i 6' celobiozy. Acetylacja pozostałych grup hydroksylowych dała związek **2.256**, który następnie odbezpieczono poprzez usunięcie acetalu benzylidenowego. Pochodną **2.258** uzyskano stosując standardowe procedury tosyłowania i acylowania. Tosylan **2.258** został następnie przekształcony w 2,2',3,3',4',6'-heksa-*O*-acetylo-1,6'-diazido-1,6'-dideoksy- β -D-celobiozę (**2.259**). Odbezpieczenie (MeONa / MeOH) dało ostatecznie 1,6'-diazido-1,6'-dideoksy- β -D-celobiozę (**2.260**).

Disacharydowe azydki **2.259** i **2.260** użyto w reakcji SAW w bezwodnym DMF z zastosowaniem matrycowego efektu kationowego (schemat 2.40). Reakcja przebiegała z wytworzeniem związku pośredniego: 1,6-diizocyjanianocelobiozy **2.262** lub **2.263**. Zastosowanie Na₂CO₃ jako matrycy prowadziło do uzyskania kryptandu **2.264** lub **2.265** z jedną cząsteczką celobiozy, natomiast wykorzystanie Cs₂CO₃ jako matrycy skutkowało otrzymaniem kryptandu **2.266** lub **2.267** z dwiema cząsteczkami tego disacharydu. Jako eksperyment kontrolny zastosowano te same warunki bez dodawania soli, uzyskując mieszaninę. Etap makrocyklizacji był więc kontrolowany wielkością kationów.¹²²



Schemat 2.40

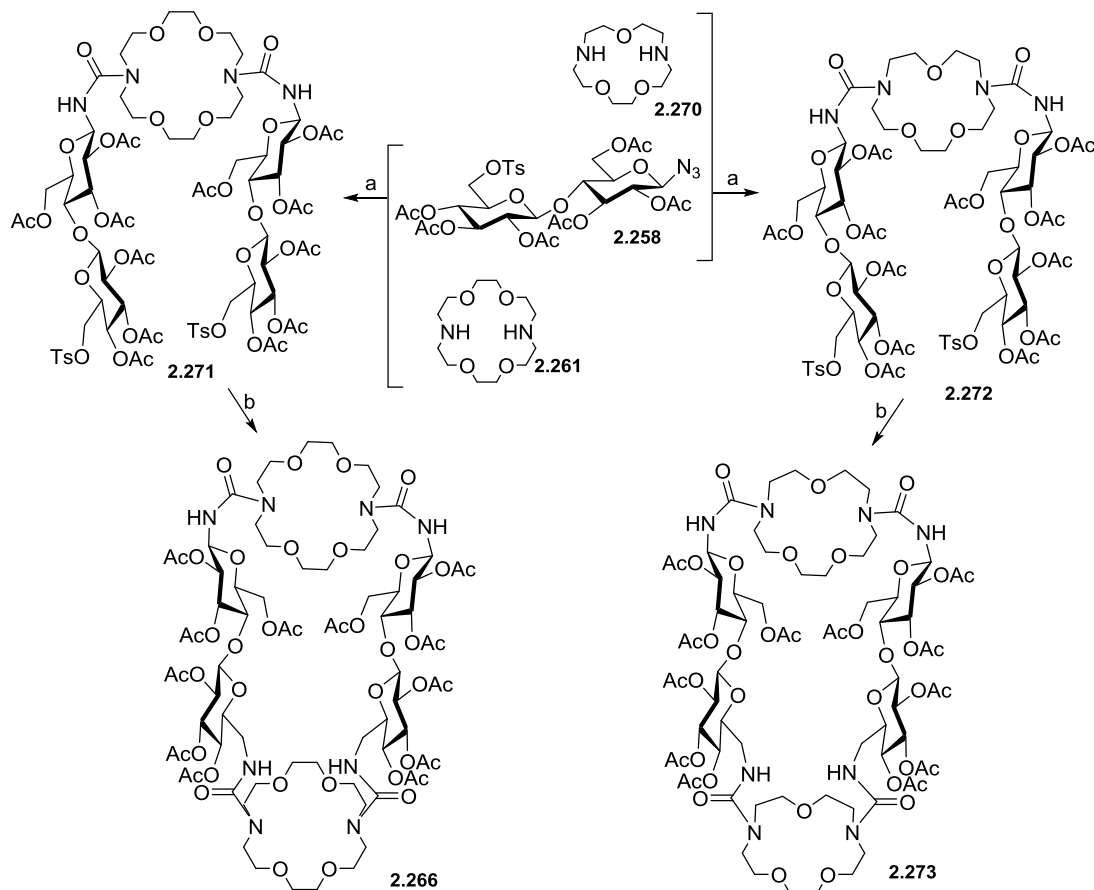
Komplementarną strategię syntezy kryptandów zawierających w swojej strukturach zarówno dwie jednostki sacharydów jak i dwie cząsteczki eterów koronowych zaproponował Porwański i współpracownicy kilka lat później.¹²⁵ Kryptandy uzyskano w kilku etapach, zaczynając od łatwo dostępnej D-glukozy, D-celobiozy i D-laktozy (rysunek 2.19). Pochodne azydkowe tych cukrów (**2.258**, **2.268**, **2.269**), będące materiałem wyjściowym do reakcji, zsyntezowano zgodnie z metodą opisaną wcześniej.¹²²



Rysunek 2.19

Ligandy **2.271** i **2.272** zsyntezowano z dobrymi wydajnościami z 2,3,6,2',3',4'-heksa-*O*-acetylo-6'-*O*-tosylo-1-azydo- β -D-celobiozy (**2.258**) oraz odpowiednimi eterami diazakoronowymi **2.261** i **2.270** poprzez tandemową reakcję sprzęgania SAW (schemat 2.41).¹²⁵ Następnie poddano je reakcji z nadmiarem azydku sodu w DMF. Ostatnim etapem było

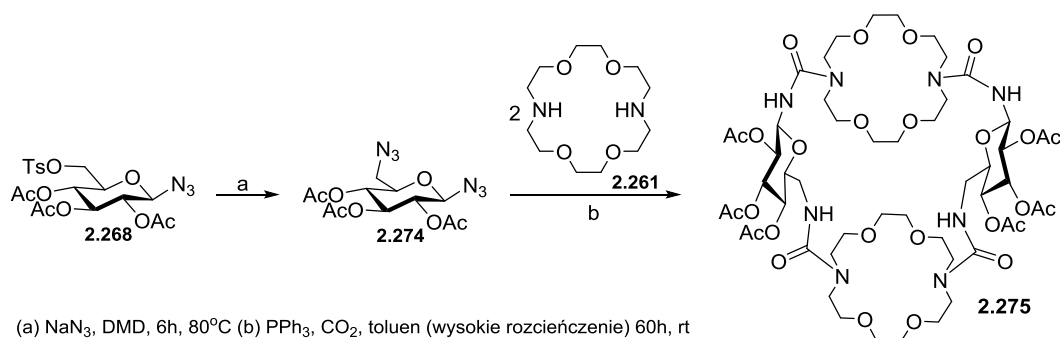
powtórzenie reakcji SAW z odpowiednimi eterami **2.261** i **2.270** w celu uzyskania kryptandów **2.266** i **2.273**. W tym przypadku autorzy zastosowali technikę wysokich rozcieńczeń,¹²⁶ co doprowadziło do uzyskania dobrej wydajności reakcji odpowiednio 26 i 17%.



(a) PPh_3 , CO_2 , toluen, 24h, rt, 91% dla **2.271**, 62% dla **2.272**
 (b) 1) NaN_3 , DMF, 80°C , 2h, 91% 2) PPh_3 , CO_2 , toluen, 24h, rt, 26% dla **2.266**, 17% dla **2.273**

Schemat 2.41

Niestety, powtórzenie tego samego cyklu reakcji dla pochodnej glukozy **2.268** nie dało docelowego produktu reakcji już w pierwszym etapie. Autorzy wymienili więc grupę tosyłową w pozycji 6 na grupę azydową i przeprowadzili reakcję 2,3,4-tri-*O*-acetylo-1,6-diazydo- β -D-glukozy (**2.274**) z dwiema cząsteczkami diazakorony **2.261** w obecności trifenylfosfiny i dwutlenku węgla, otrzymując kryptand **2.275** z wydajnością 18% (schemat 2.42).¹²⁵



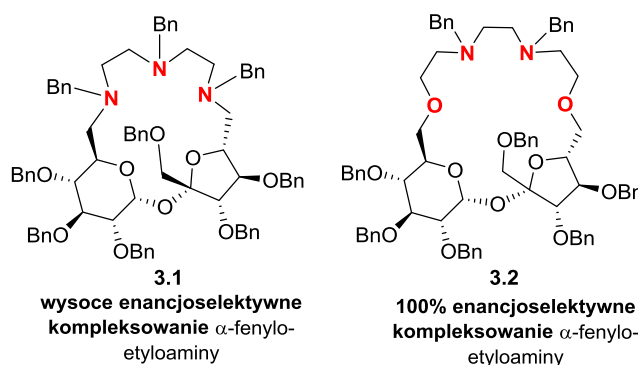
Schemat 2.42

Biorąc pod uwagę syntezę tego związku należy zauważyć, że reakcja cyklizacji mogłaby dać dwa różne związki makrocykliczne: jeden z dwoma sacharydami ułożonym względem siebie równolegle, a drugi z dwoma sacharydami ułożonymi w kierunku przeciwnym. Badania spektroskopowe przeprowadzone przez autorów, potwierdziły jednak występowanie tylko jednego związku makrocyklicznego, w którym cząsteczki glukozy ułożone są względem siebie równolegle. W przypadku pochodnej laktozy **2.269** autorom w żaden sposób nie udało się zsyntezować oczekiwanego kryptandu.

Podsumowując niniejszy przegląd literaturowy można stwierdzić, iż istnieje wiele skutecznych metod syntezy chiralnych związków makrocyklicznych, takich jak: etery koronowe, aza-koronowe czy kryptandy zawierających w swojej strukturze cząsteczki węglowodanowe. O ile przykładów takich układów makrocyklicznych zawierających monocukry jest wiele, o tyle w przypadku disacharydów ten obszar badawczy jest znacznie mniej zbadany. Uwzględniając dotychczasowe osiągnięcia w syntezie oraz rozpoznawaniu molekularnym związków makrocyklicznych zawierających sacharozę w swojej strukturze,⁷ wydaje się interesujące opracowanie syntez nowych makrocyklicznych związków opartych na tym dwucukrze oraz poszukiwanie nowych zastosowań otrzymanych pochodnych w chemii supramolekularnej.

3. Badania własne

Przystępując do projektowania pracy nad syntezą nowych układów makrocyklicznych zawierających cząsteczkę sacharozy w swojej strukturze, przeanalizowałam dotychczasowe osiągnięcia w syntezie makrocyklicznych pochodnych zawierających rdzeń tego dwucukru.^{127,7} Uzyskane w zespole IV ICHO PAN wyniki dowodzą, że sacharoza może stanowić użyteczną platformę chiralną, odpowiednią do projektowania receptorów wykazujących zdolność różnicowania chiralnych cząsteczek gościa. Na szczególną uwagę zasłużyły związki makrocykliczne **3.1** i **3.2**, będące analogami eterów koronowych (Rysunek 3.1).¹⁰⁹



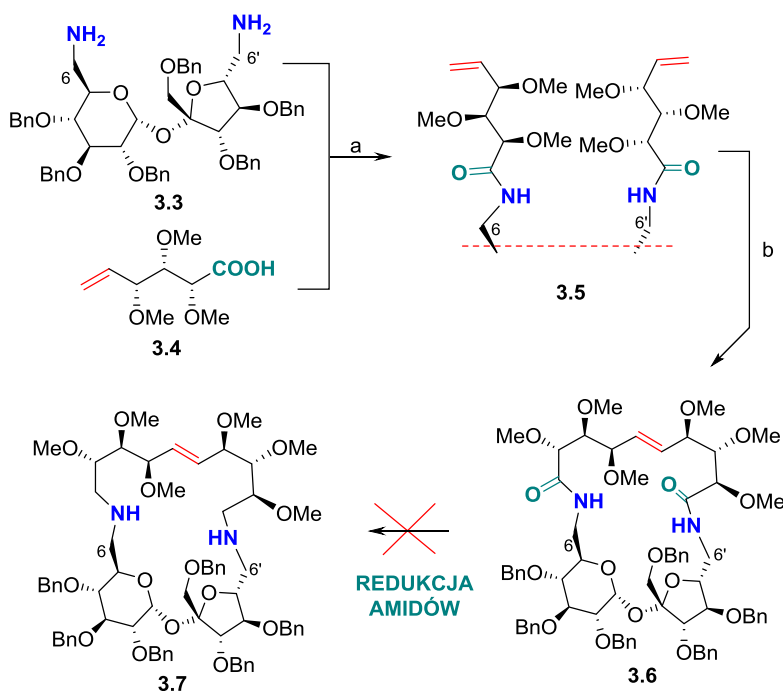
Rysunek 3.1

Wykazały one bardzo dobre właściwości względem chiralnych kationów α -fenyloetyloamoniowych. Receptor **3.1** był w stanie rozróżnić obie enancjomeryczne formy kationów α -fenyloetyloamoniowych z umiarkowaną selektywnością: $K_a \sim 1.2 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$ dla izomeru *S* i $K_a \sim 0.8 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$ dla izomeru *R*. Natomiast analog **3.2** rozróżniał izomer *S* ze 100% enancjoselektywnością. Biorąc pod uwagę badania kompleksowania chiralnych gości przez analogi eterów koronowych zawierających szkielet sacharozy, postanowiłam zaprojektować kryptandy na bazie sacharozy posiadające dużo sztywniejszą strukturę. Zwykle kryptandy wykazują większe powinowactwo do soli amoniowych niż odpowiednie etery azakoronowe.¹²⁸ Kryptandy, powinny być znacznie lepszymi gospodarzami w stosunku do cząsteczek/jonów gości niż odpowiednie proste prekursorzy eteru koronowego, ze względu na wprowadzenie dodatkowych miejsc wiązania, silniejszą zdolność wiązania i lepszą preorganizację struktur kompleksujących.

3.1. Pierwsze próby syntezy kryptandów

Ciekawym przykładem związków makrocyklicznych, które mogłyby zostać wykorzystane, jako materiały wyjściowe do wytwarzania kryptandów, są pochodne zawierające amidowe grupy funkcyjne, połączone długim mostkiem polihydroksylowym (Schemat 3.1).¹²⁹

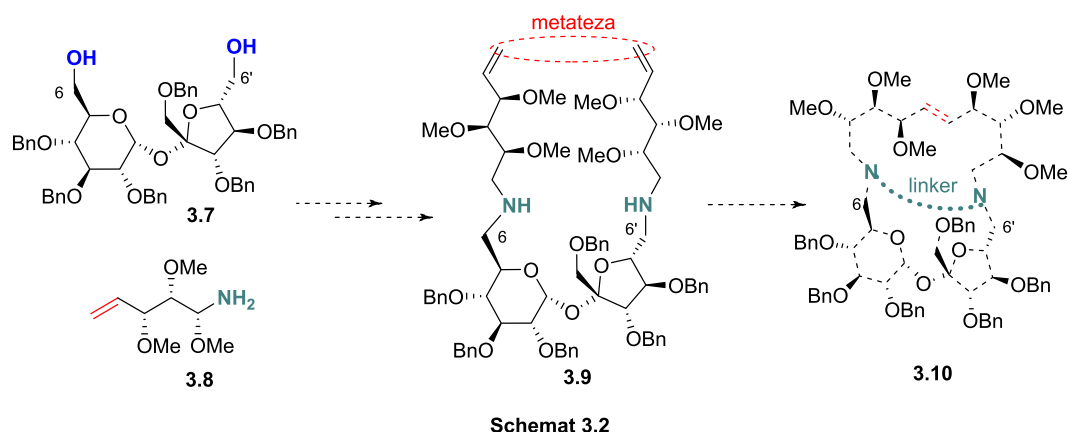
Redukcja tych grup powinna prowadzić do aminy **3.7**, która mogłaby zostać użyta jako substrat do syntezy kryptandów. Obie pozycje aminowe mogłyby zostać połączone odpowiedniej długości linkerem prowadząc do szeregu kryptandów. W celu zredukowania grup amidowych w związku **3.6** w naszym zespole przetestowano wiele reakcji, między innymi: redukcję z wykorzystaniem kompleksu boranu-tetrahydrofuranu oraz redukcję glinowodorkiem litu z wykorzystaniem różnych rozpuszczalników lub z dodatkiem TMSCl. Niestety wszystkie próby zakończyły się niepowodzeniem.



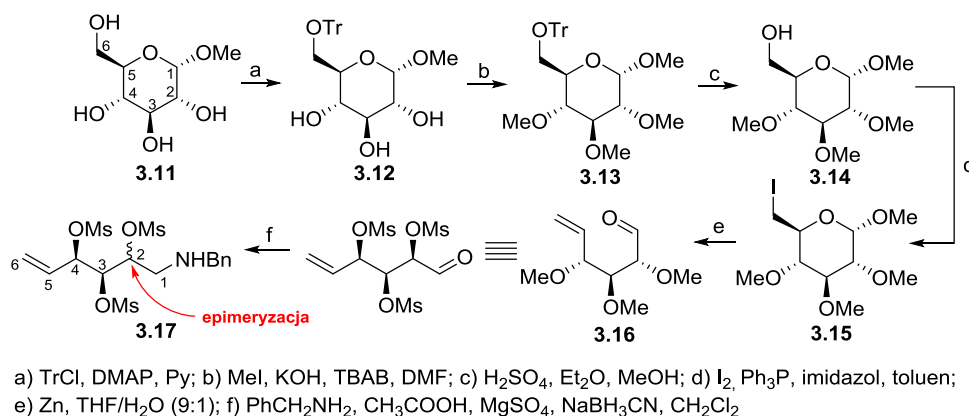
a) DCC, DMAP, DCM (75%); b) Hoveyda-Grubbs II (15 mol %), toluen, MW, 75%

Schemat 3.1

W swojej pracy rozpoczęłam badania nad analogiczną syntezą prowadzącą do otrzymania pochodnej makrocyklicznej zawierającą grupy aminowe, bez konieczności redukcji amidów (Schemat 3.2).

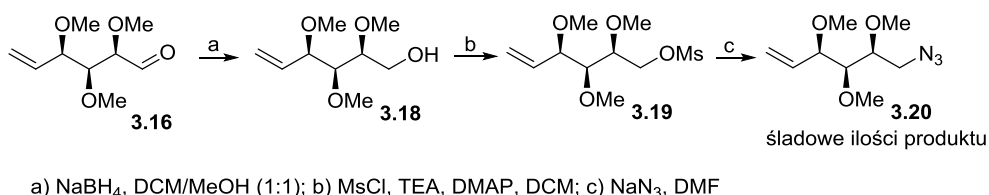


Syntezę aminy rozpocząłam od α -D-glukopiranozydu metylu **3.11** (Schemat 3.3). Pierwszorzędowa grupa hydroksylowa została poddana reakcji trytylowania; następnie metylowanie pozostałych grup hydroksylowych oraz detrytylowanie prowadziło do pochodnej **3.14**. Otrzymany w reakcji Garegga-Samuelsona¹³⁰ jodek **3.15**¹³¹ (92.5%) przekształciłam w aldehyd **3.16** według procedury Vasselli.¹³²



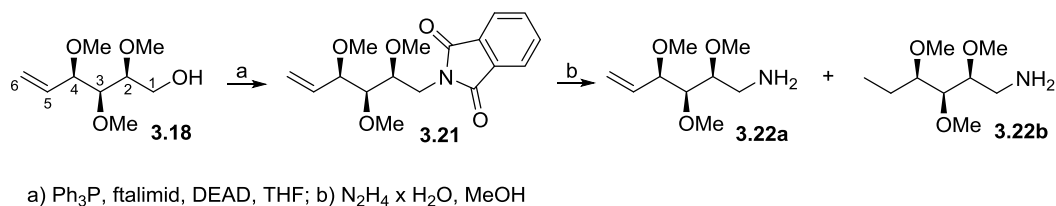
Otrzymany surowy aldehyd **3.16** poddałam reakcji redukcyjnego aminowania, w wyniku czego otrzymałam mieszaninę dwóch produktów **3.17** - o czym świadczyła obecność podwójnych sygnałów w widmie ^1H NMR (m.in. dwa dublety dubletów przy 2.87 oraz 2.82 ppm pochodzące od protonu H-1a, dwa dublety dubletów przy 2.78 oraz 2.67 ppm pochodzące od protonu H-1b, czy sześć charakterystycznych singletów w zakresie ~ 3.2 – 3.5 pochodzących od grup $-\text{OCH}_3$) oraz w widmie ^{13}C NMR [m.in. dwa sygnały pochodzące od węgla czwartorzędowego $-\text{NCH}_2\text{Ph}$ (140.53, 140.39) oraz sześć sygnałów pochodzących od $-\text{OCH}_3$ (61.14, 60.99, 58.73, 57.71, 56.56, 56.45). Należy zaznaczyć, że aldehyd **3.16** był związkiem stabilnym; epimeryzacja następowała na etapie redukcyjnego aminowania. Mieszaniny nie udało się rozdzielić; próby prowadzenia reakcji w innej temperaturze,

bezpośrednie dodawanie cyjanoborowodoru również prowadziły do otrzymania dwóch epimerów. Aby wyeliminować zjawisko epimeryzacji, postanowiłam wprowadzić do struktury ugrupowanie azydowe, które następnie planowałam zredukować do aminy. Niestety ta ścieżka również okazała się problematyczna. W pierwszym etapie surowy aldehyd **3.16** zredukowałam do alkoholu **3.18** przy użyciu borowodoru sodu, następnie otrzymany związek **3.18** poddałam aktywacji chlorkiem mesyłu^{133,134} oraz podjęłam próbę wprowadzenia grupy azydowej (schemat 3.4). Niestety oczekiwany produkt **3.20** otrzymywałam w śladowych ilościach.



Schemat 3.4

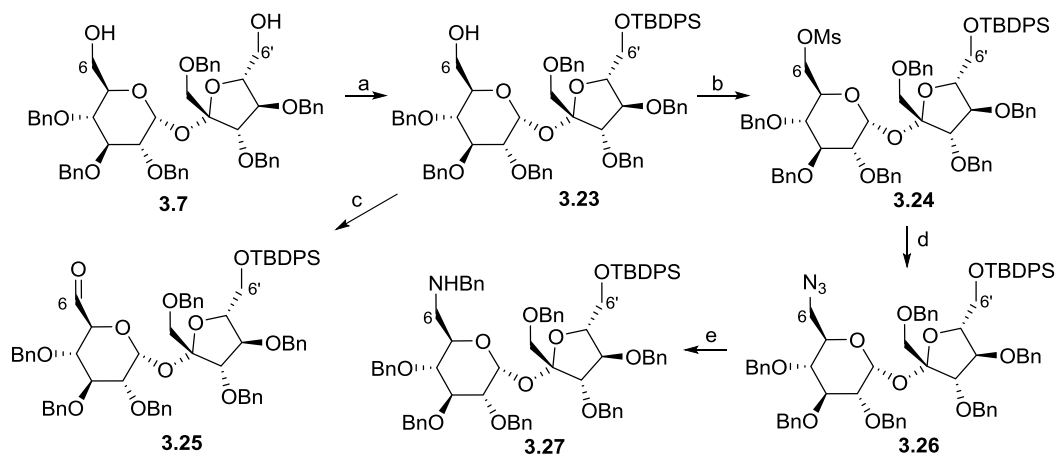
Postanowiłam podjąć jeszcze jedną próbę otrzymania aminy i zastosować podejście Mitsunobu (Schemat 3.5). Wprowadzenie grupy ftaloilowej w pozycję C-1 w związku **3.18** dało żądany produkt **3.21**, odbezpieczenie funkcji aminowej przebiegało pomyślnie, ale powodowało również redukcję podwójnego wiązania C5–C6. W widmie MS surowej mieszaniny poreakcyjnej obserwowałam dwa piki przy $m/z = 189$ i 191 (odpowiednio dla **3.22a** i **3.22b**).



Schemat 3.5

Postanowiłam wykorzystać otrzymaną wcześniej mieszaninę epimerów **3.17** w reakcji z odpowiednio przygotowaną cząsteczką sacharozy (Schemat 3.6) i sprawdzić czy w kolejnych etapach będzie możliwe rozdzielanie otrzymanych produktów. Aby zminimalizować ilość otrzymanych produktów do dwóch postanowiłam pracować na sacharozie odbezpieczonej tylko w jednej pozycji C-6. W tym celu wykorzystałam hekso-*O*-benzylosacharozę **3.7**, którą zabezpieczyłam selektywnie w pozycji C-6' wykorzystując do tego chlorek *tert*-butylo-difenylosililu.¹²⁷ Otrzymaną pochodną **3.23** poddałam reakcji mesylowania otrzymując związek **3.24** z wydajnością 92%; przekształciłam go w azydek, który następnie zreduko-

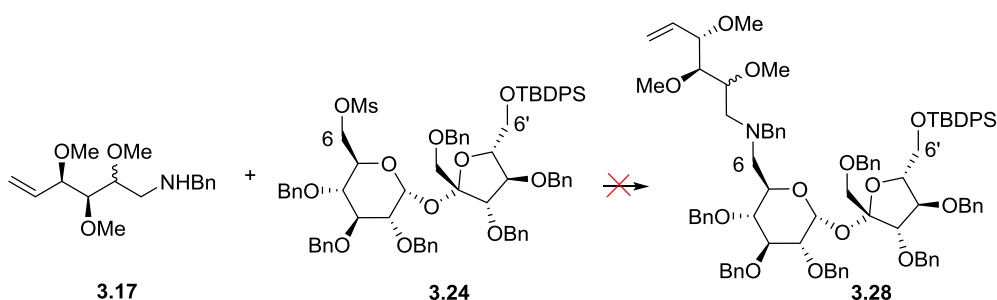
wałam do aminy **3.27**. Pochodną **3.23** poddałam również utlenianiu Swerna otrzymując aldehyd **3.25** z wydajnością 97%.



a) TBDPSCI, DMAP, DIPEA, DCM; b) MsCl, Et₃N, DMAP, DCM; c) COCl₂, Et₃N, DCM, DMSO

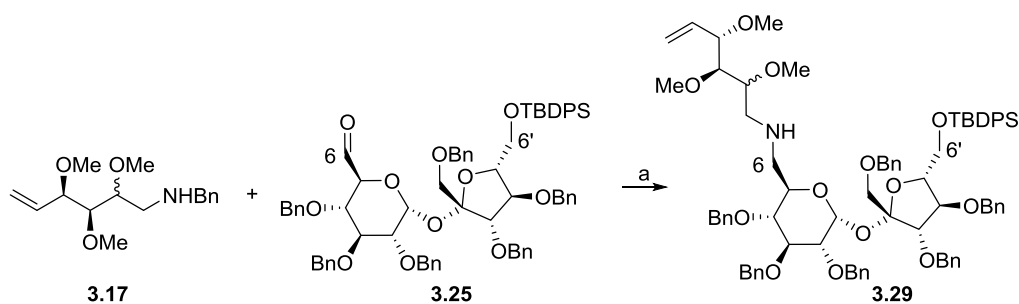
Schemat 3.6

Niestety, reakcja pochodnej benzyloaminy **3.17** z pochodną mesylową sacharozy **3.24** w warunkach zasadowych (węglanu sodu) nie dała oczekiwanych produktów (Schemat 3.7).



Schemat 3.7

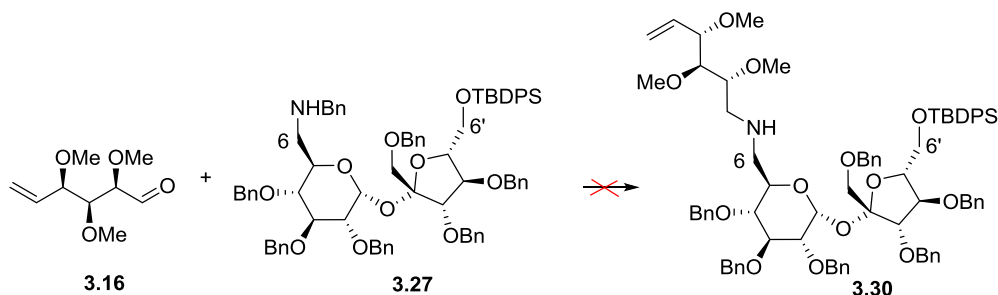
Postanowiłam wykorzystać reakcję reduktywnego aminowania (Schemat 3.8), która doprowadziła do oczekiwanego produktu **3.29**. Analiza widm ¹H NMR oraz ¹³C NMR potwierdziła obecność dwóch epimerów – na co wskazywały podwojone sygnały (dublety) przy ~5.7 ppm pochodzące od protonu anomerycznego cząsteczki sacharozy oraz sześć sygnałów (singletów) przy ~3.3 ppm pochodzących od protonów z grup -OCH₃ w widmie ¹H i ¹³C NMR - dwa sygnały przy ~90 ppm pochodzące od węgla C-1 oraz dwa sygnały przy ~105 ppm pochodzące od węgla C-2' - których w dalszym ciągu nie udało się rozdzielić.



a) NaBH_3CN , CH_3COOH , MgSO_4 , DCM

Schemat 3.8

Postanowiłam spróbować jeszcze jednego podejścia do reakcji redukcyjnego aminowania, w którym fragment benzyloaminowy znajdowałby się w cząsteczce sacharozy (**3.27**), natomiast rolę aldehydu pełniłby związek **3.16**. Niestety podczas tej reakcji aldehyd uległ redukcji do alkoholu, natomiast pochodna **3.27** pozostawała niezmienną.

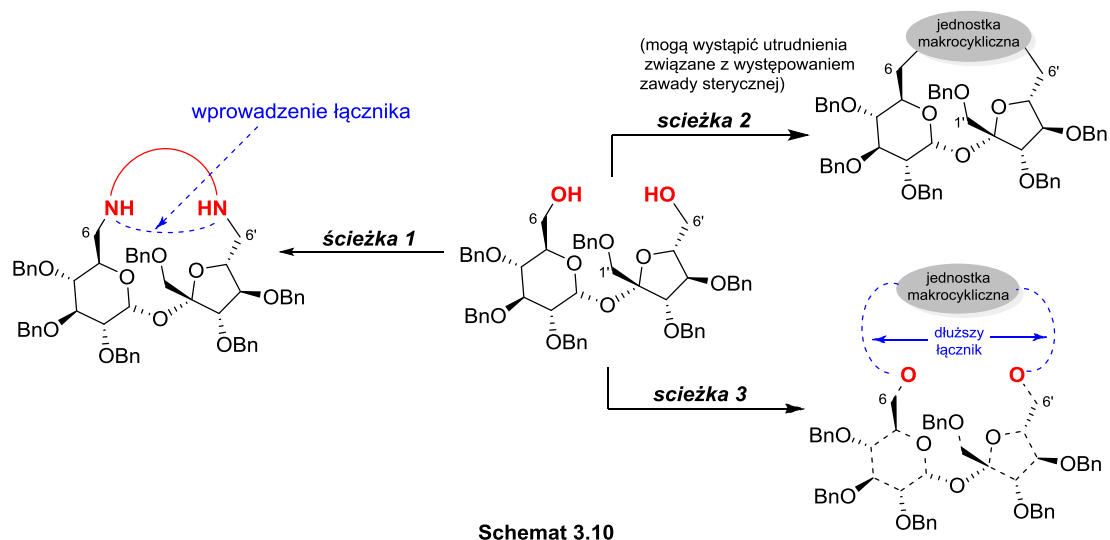


Schemat 3.9

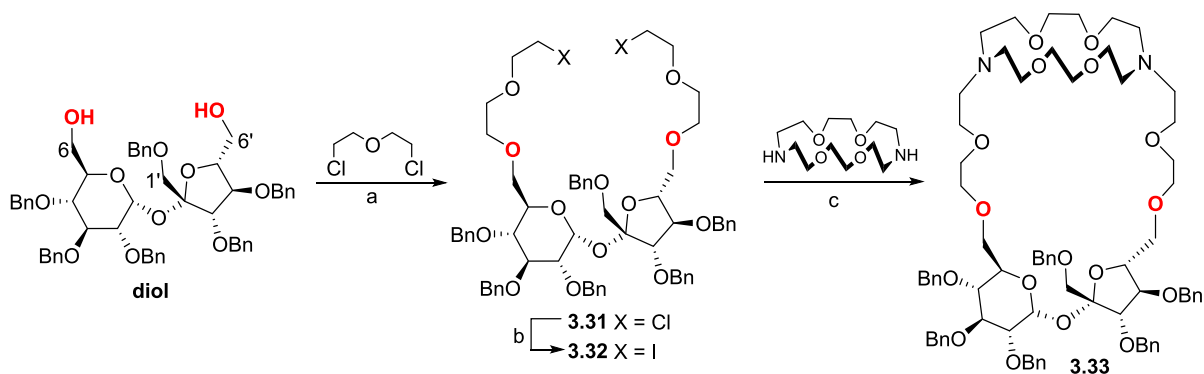
Biorąc pod uwagę pracochłonność przeprowadzonych syntez postanowiłam porzucić tę ścieżkę i zbadać inną drogę otrzymania kryptandów z hekso-*O*-benzylosacharozy.

3.2. Synteza kryptandów na 1',2,3,3',4,4'-penta-*O*-benzylosacharozie (diolu sacharozy)

Na schemacie 3.10 przedstawiłam możliwe drogi prowadzące do kryptandów, wychodząc z 'diolu sacharozowego'. Postanowiłam skupić się na ścieżce nr 3, w której synteza kryptandów będzie polegała na połączeniu pozycji końcowych (C-6 i C-6') w diolu z inną jednostką makrocykliczną poprzez odpowiednio dobrane łączniki. Bezpośrednie połączenie obu terminalnych grup hydroksylowych (ścieżka 2) byłoby problematyczne ze względu na zawadę przestrzenną, dlatego postanowiłam wydłużyć te pozycje w celu uniknięcia tych trudności.



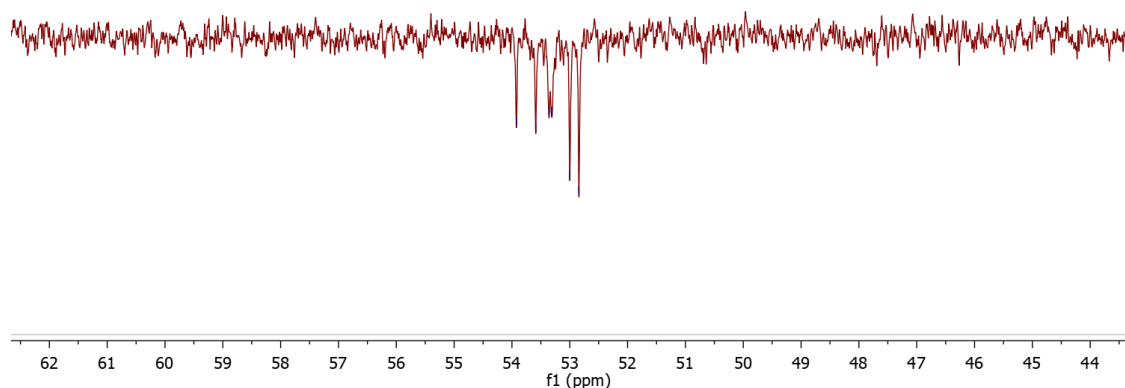
W związku z wieloetapową procedurą otrzymywania substratów wykorzystywanych do syntezy związków makrocyklicznych, zaproponowałam krótką dwuetapową syntezę wykorzystującą heksa-*O*-benzylosacharozę (Schemat 3.11). Reakcja z eterem bis (2-chloroetylowym) doprowadziła do otrzymania produktu pośredniego **3.31**, w którym oba terminalne atomy chloru zostały zastąpione jodem dając związek **3.32** z wydajnością 95%. Tak otrzymany substrat wykorzystałam w reakcji makrocyklizacji z dostępnym handlowo eterem 1,10-diaza-18-korona-6 uzyskując docelowy kryptand **3.33** z wydajnością 33%.¹³⁵



a) 50% NaOH, NBu_4HSO_4 , 74%; b) NaI, aceton, 95%; c) Na_2CO_3 , ACN, 80°C, 24h, 33%

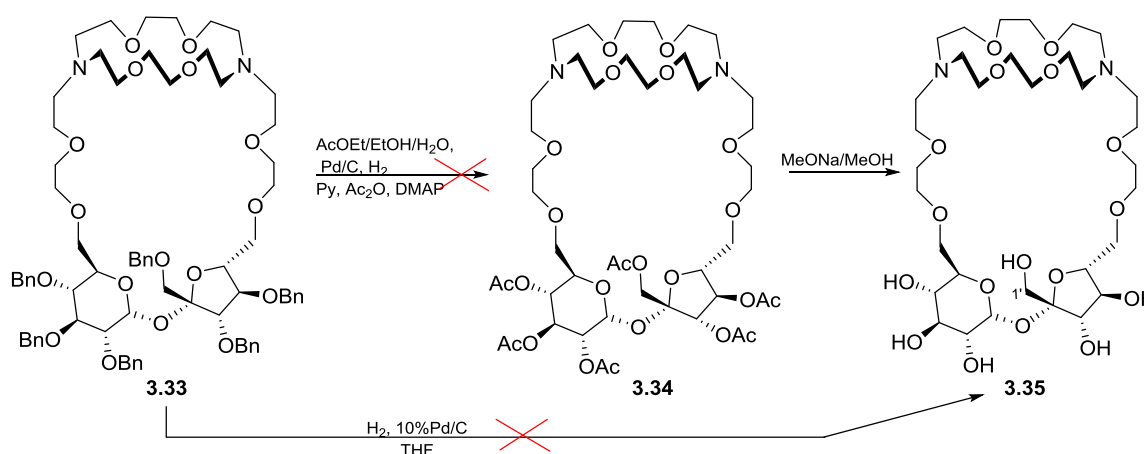
Schemat 3.11

Struktura otrzymanego produktu została potwierdzona za pomocą HRMS: $m/z = 1285.6787$, co odpowiada $[\text{M}(\text{C}_{74}\text{H}_{96}\text{N}_2\text{O}_{17})+\text{H}]$ oraz za pomocą danych NMR. Na rysunku 3.1 przedstawiłam fragment widma DEPT, na którym widać sześć charakterystycznych sygnałów przy $\delta \approx 50\text{--}60$ ppm. Można je przypisać grupom metylenowym przyłączonym do atomów azotu (jednostki $-\text{CH}_2\text{N}$), co potwierdza obecność jednostki koronowej w strukturze otrzymanego kryptandu.



Rysunek 3.1

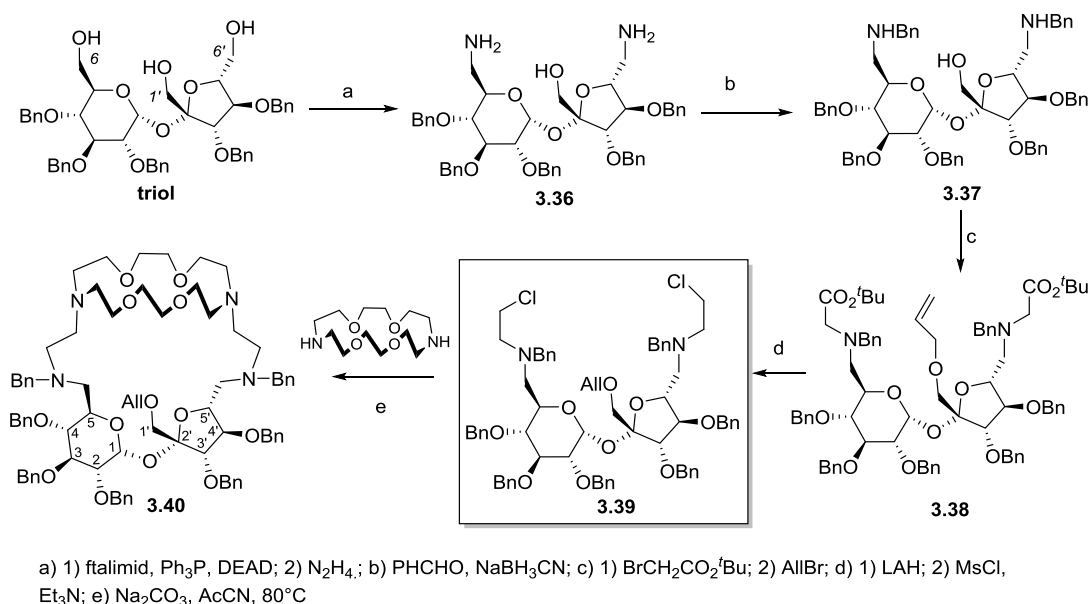
Postanowiłam podjąć próbę usunięcia ugrupowań benzytowych w otrzymanym kryptandzie, co pozwoliłoby na uzyskanie optycznie czystych receptorów rozpuszczalnych w wodzie (Schemat 3.12). Niestety, próby odbezpieczenia pozycji hydroksylowych prowadzone w autoklawie (pod ciśnieniem 50 atm.), w atmosferze wodoru wobec Pd/C zakończyły się niepowodzeniem.



Schemat 3.12

Zbliżoną strategię zastosowałam do syntezy kolejnego kryptandu, tym razem jednak substratem była penta-*O*-benzylosacharoza. Pierwszy etap prowadzący do otrzymania

zaplanowanego kryptandu **3.40** polegał na otrzymaniu pochodnej **3.36**, która posiadała wolną grupę hydroksylową w pozycji C-1.¹¹⁵ Zabezpieczenie funkcji aminowych w pozycji C-6 i C-6' w reakcji reduktywnego aminowania z benzyloaminą doprowadziło do uzyskania pochodnej **3.37**. Związek ten poddałam reakcji *N*-alkilowania bromooctanem *tert*-butylu i następnie *O*-alkilowaniu pozycji C-1 przy użyciu bromku allilu. Obecność grupy allilowej na atomie węgla C-1 daje możliwość późniejszego odblokowania grupy hydroksylowej znajdującej się w tej pozycji i przeprowadzenia kolejnych przemian. Redukcja funkcji estrowych do diolu i jego aktywacja przy użyciu chlorku mesyłu doprowadziła do otrzymania dichlorku **3.39** stanowiącego substrat do reakcji makrocyklizacji. W reakcję zamknięcia pierścienia został zaangażowany eter 4,13-diaza-18-korona-6 dając kryptand **3.40**.



Schemat 3.13

Niestety napotkałam duże trudności z doczyszczeniem tego związku ze względu na jego skomplikowaną strukturę oraz wysoką polarność. Powstawanie kryptandu **3.40** zostało potwierdzone tylko na podstawie widma masowego MS: $m/z = 1326.7$ co odpowiada $[\text{M}(\text{C}_{80}\text{H}_{100}\text{N}_4\text{O}_{13})+\text{H}]$ oraz widma $^1\text{H NMR}$: 5.82 (H- β), 5.49 (H-1), 5.43 (H- γ -a, H- γ -b), 5.23 (H- α), 3.08 (H-3), 4.07 (H-3'). Powstawał on z niską wydajnością i nie udało się go wyizolować w czystej postaci, pozwalającej na pełną charakterystykę produktu.

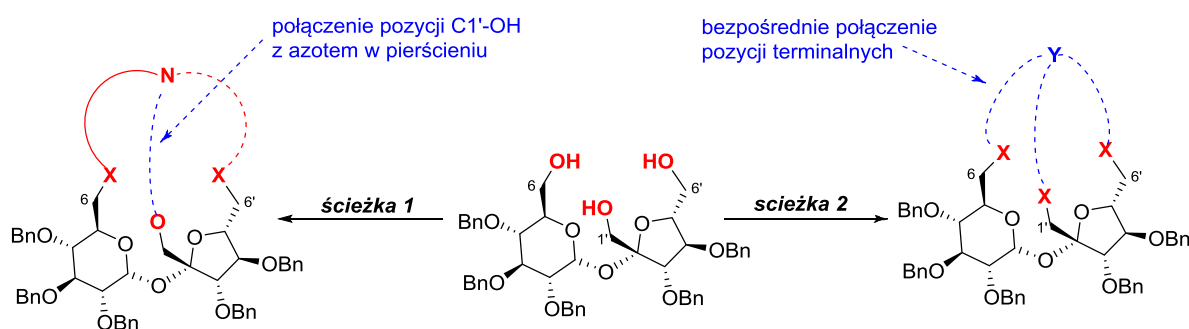
Koncepcja otrzymywania kryptandu na diolu sacharozy ma kilka ograniczeń. Przede wszystkim wnęka jest duża i dostępna z obu stron cząsteczki, co może zmniejszać właściwości kompleksujące, zwłaszcza gości chiralnych. Z tego względu zdecydowałam się

na zaangażowanie trzech terminalnych pozycji sacharozy (C-1', C-6 i C-6') w strukturę kryptandów.

3.3. Synteza kryptandów na 2,3,3',4,4'-penta-*O*-benzylosacharozie (triolu sacharozy)

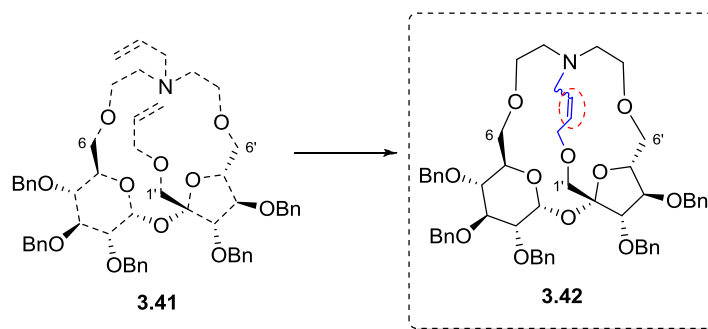
Zaangażowanie trzech końcowych pozycji penta-*O*-benzylosacharozy (triolu) w syntezę kryptandu oferuje wiele możliwości w wytwarzaniu złożonych związków makrocyklicznych, ponieważ grupa hydroksylowa w pozycji C-1' może być zaangażowana w tworzenie krypty.

Tak jak w przypadku syntezy kryptandów na bazie diolu, również w tym przypadku istnieją co najmniej dwie drogi prowadzące do otrzymania kryptandów (schemat 3.14). Pierwsze podejście polega na syntezie pośredniego związku makrocyklicznego zawierającego w swoim pierścieniu przyłączony do atomu azotu fragment lariatowy oraz wolną grupę hydroksylową w pozycji C-1'. Połączenie tych dwóch pozycji powinno doprowadzić do kryptandu (ścieżka 1). Drugie podejście syntezy kryptandu na bazie triolu sacharozowego obejmuje bezpośrednie połączenie wszystkich trzech pozycji terminalnych (ścieżka 2).



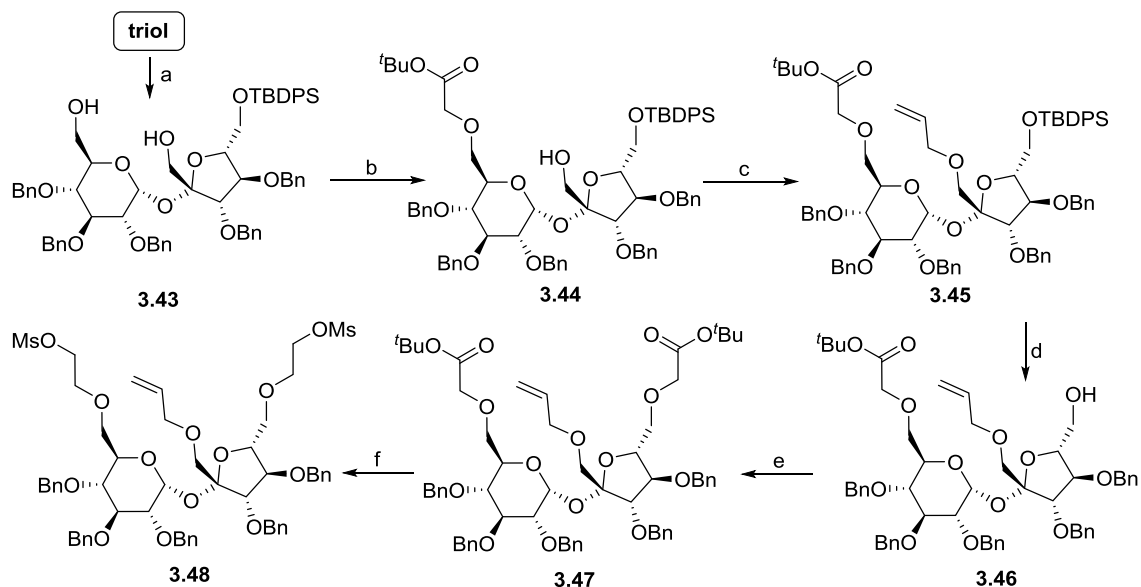
Schemat 3.14

W pierwszej kolejności postanowiłam zastosować podejście 1. Do syntezy kryptandu **3.42** postanowiłam wykorzystać makrocykliczną pochodną sacharozy **3.41**, posiadającą dwa ugrupowania winylowe: w pozycji C-1' oraz przy atomie azotu znajdującego się w układzie makrocyklicznym tej pochodnej (Schemat 3.15), której synteza została wcześniej opracowana w naszym laboratorium.¹¹⁴



Schemat 3.15

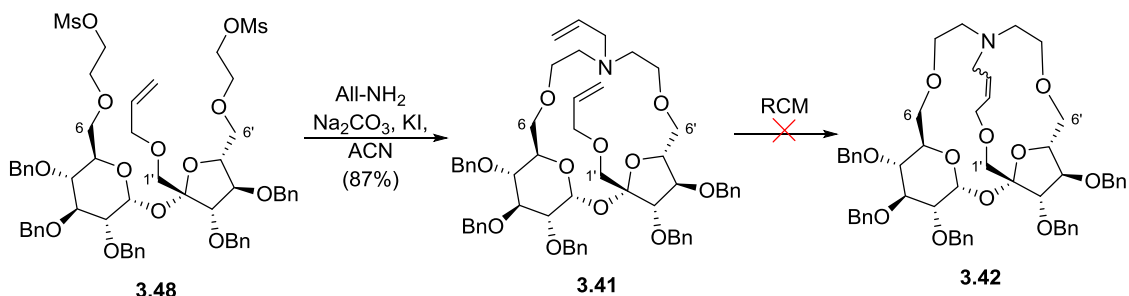
Uznałam, że połączenie tych dwóch ugrupowań winylowych poprzez reakcję metatezy olefin spowoduje dodatkowe usztywnienie struktury i tym samym przyczyni się do zwiększenia właściwości kompleksujących docelowego kryptandu. Dostęp do chiralnego gościa będzie możliwy tylko z jednej strony, co powinno wzmocnić właściwości kompleksowania cząsteczki gospodarza. W tym celu penta-*O*-benzylosacharozę ('*triol*') poddałam selektywnej reakcji silylowania w pozycji C-6', następnie związek **3.43** alkilowałam bromooctanem *tert*-butylu w warunkach katalizy przeniesienia międzyfazowego otrzymując pochodną **3.44** (schemat 3.16).¹¹⁴ Allilowanie pozycji 1'-OH, a następnie usunięcie zabezpieczenia silylowego z pozycji 6'-OH pozwoliło uzyskać alkohol **3.46**, który przekształciłam w diester **3.47**. Następca reakcja tej pochodnej z chlorkiem mesyłu doprowadziła do związku **3.48**, będącego substratem w reakcji makrocyklizacji.



a) TBDPSCI, Et₃N, DMAP, DCM, 54%; b) bromooctan *tert*-butylu, TBAB, PhMe, 50% NaOH, 48%; c) ALLBr, TBAB, 50% NaOH, PhMe, 70%; d) TBAF·3H₂O, THF, 90%; e) BrCH₂CO₂^tBu, TBAB, 50% NaOH, PhMe, 82%; f) 1. LAH, THF, 2. MsCl, Et₃N, DMAP, DCM, 80%

Schemat 3.16

W wyniku reakcji pochodnej **3.48** z alliloaminą otrzymałam pochodną **3.41** z wydajnością 80% (schemat 3.17). Związek makrocykliczny **3.41** poddałam reakcji metatezy (RCM). W tym celu przetestowałam trzy katalizatory rutenowe: Grubbs I, Grubbs II oraz Hoveyda-Grubbs II.

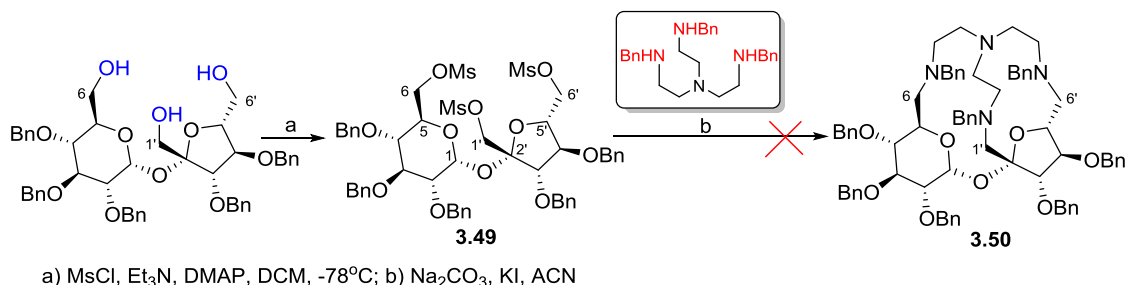


Schemat 3.17

Niestety wszystkie próby mające na celu syntezę kryptandu **3.42** zakończyły się niepowodzeniem.

Ze względu na uciążliwość i niską wydajność procedur otrzymywania substratów potrzebnych do syntezy kryptandów z wykorzystaniem tej ścieżki, postanowiłam przygotować kryptandy sacharozy według ścieżki b (schemat 3.14), czyli poprzez połączenie wszystkich trzech pozycji terminalnych w tym samym czasie.

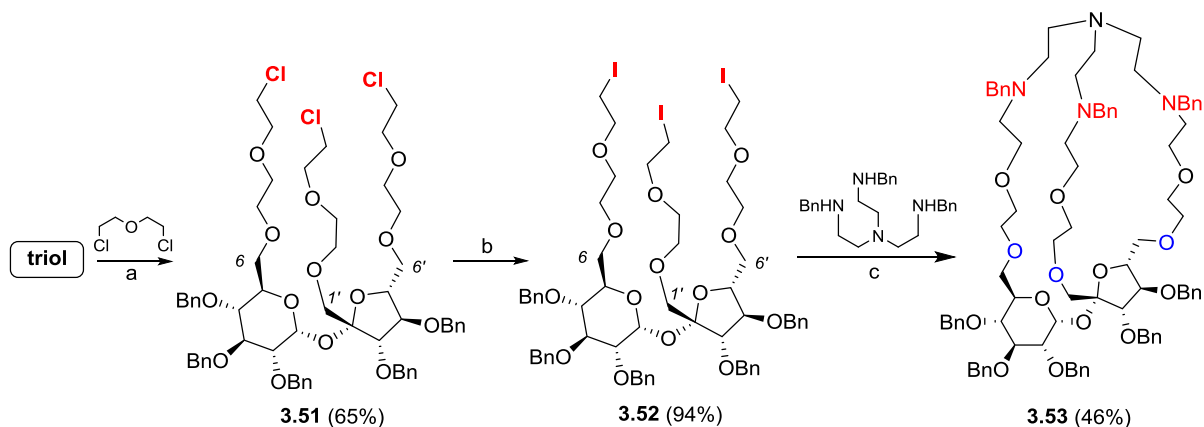
Postanowiłam sprawdzić czy uda się przyłączyć triopodalną aminę bezpośrednio do aktywowanej cząsteczki sacharozy (schemat 3.18). Próba ta polegała na aktywacji trzech terminalnych grup hydroksylowych jako mesylianów; następnie taki związek pośredni **3.49** poddawałam reakcji z triopodalną aminą.¹³⁶ Niestety, reakcja makrocyklizacji zakończyła się niepowodzeniem, a materiał wyjściowy pozostał niezmienny.



Schemat 3.18

Biorąc pod uwagę wyniki uzyskane w przypadku syntezy kryptandu **3.33** (schemat 3.11) i zastosowanie linkera jakim był eter bis(chloroetylowy), postanowiłam wykorzystać go również w syntezie kryptandu na bazie triolu (schemat 3.19). Wydłużyłam pozycje końcowe

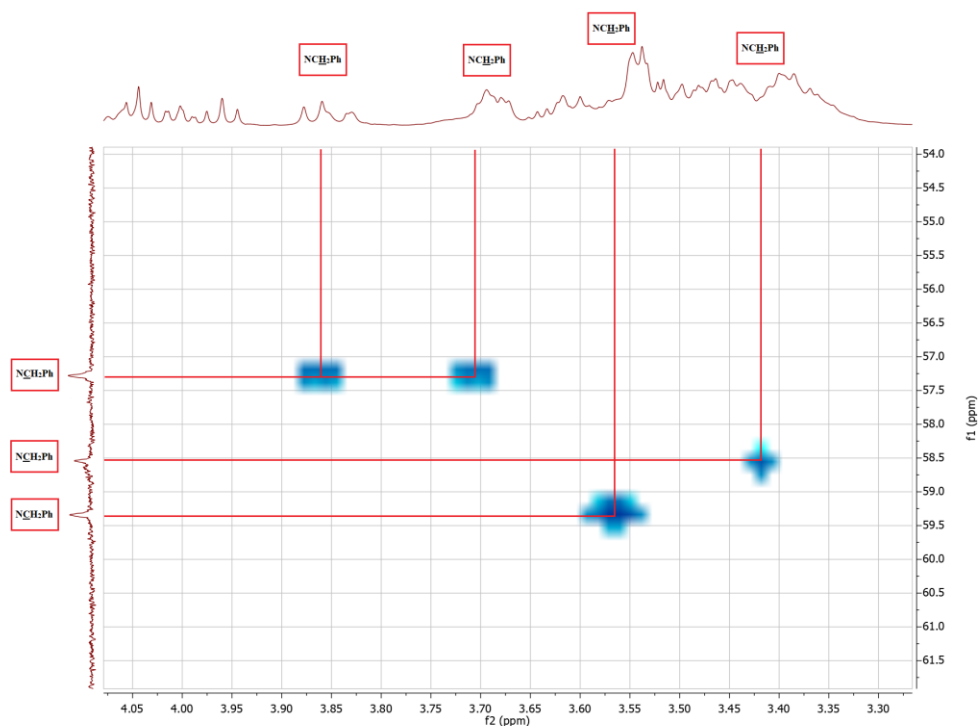
C-6, C-6' i C-1' triolu za pomocą tego polieterowego łącznika otrzymując związek **3.51**. Następnie atomy chloru zastąpiłam atomami jodu i otrzymany związek pośredni **3.52** w reakcji cyklizacji z aminą doprowadził do otrzymania docelowego kryptandu **3.53** z bardzo dobrą wydajnością 46%.¹³⁵



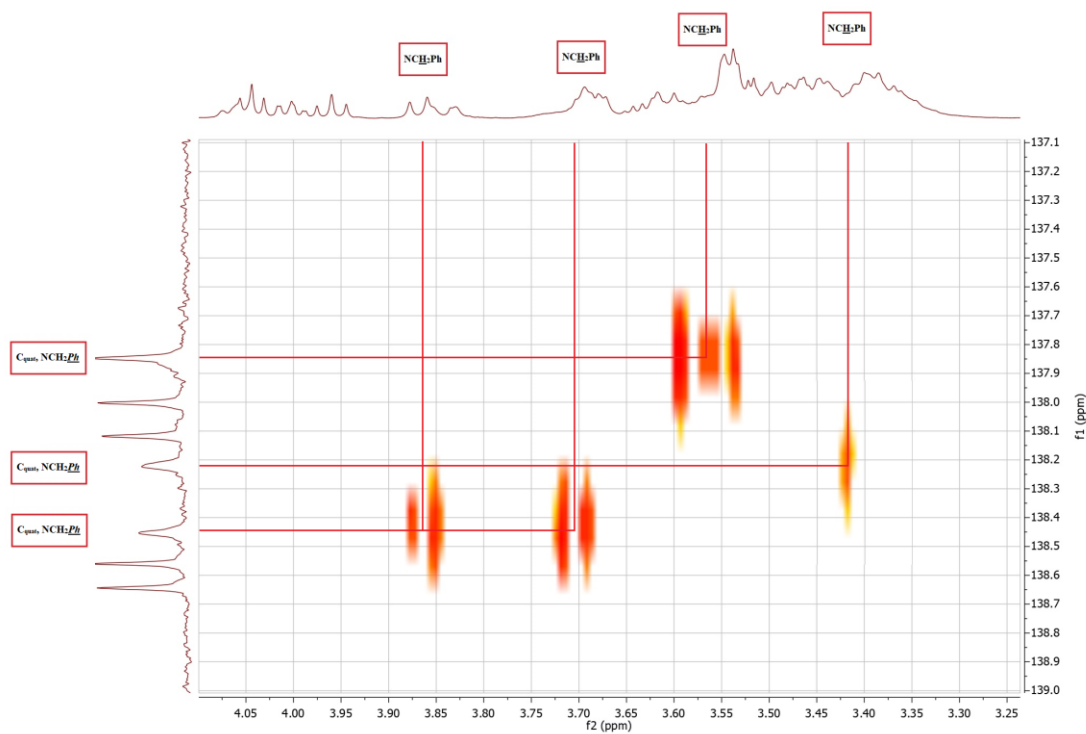
a) 50% NaOH, NBu₄HSO₄; b) NaI, aceton; c) Na₂CO₃, ACN, 80°C, 24h

Schemat 3.19

Strukturę tego związku potwierdziłam za pomocą HRMS: $m/z = 1419.7803$ co odpowiada $[M(C_{86}H_{107}N_4O_{14})+Na]$. Dodatkowo w widmie ¹³C NMR zarejestrowanym w acetonie d₆ obserwowałam trzy sygnały przy ~60 ppm. Sygnały te zostały przypisane (w widmach korelacyjnych HSQC i HMBC) grupom benzyłowemu połączonym z atomami azotu (-NCH₂Ph), potwierdzając tym samym ostatecznie obecność jednostki tripodalnej aminy w strukturze kryptandu **3.53** (rysunek 3.2 i rysunek 3.3).

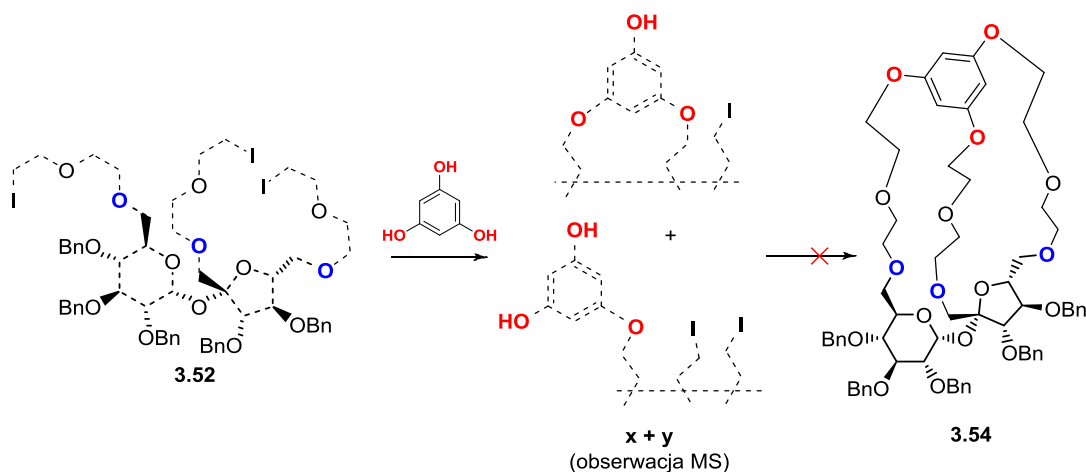


Rysunek 3.2



Rysunek 3.3

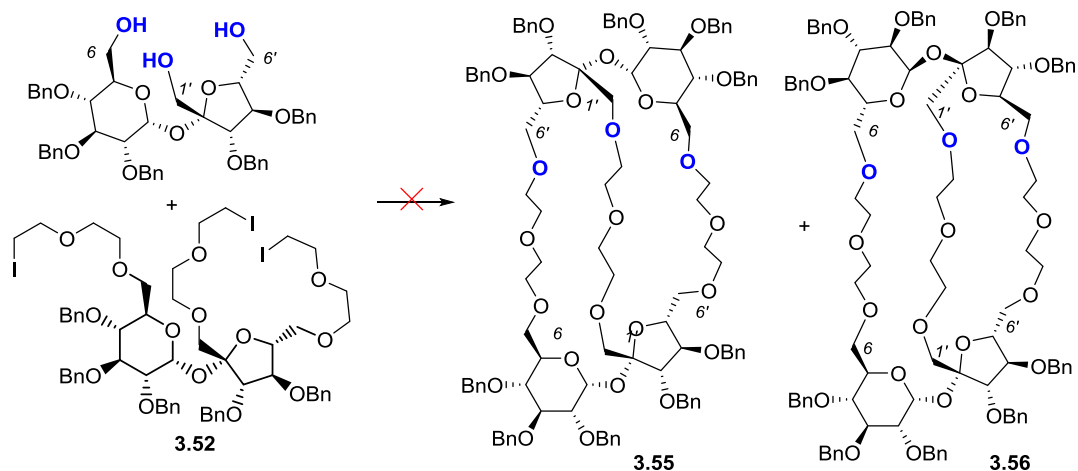
Podążając tą ścieżką zdecydowałam się na syntezę analogicznego kryptand z tą różnicą, że tripodalną aminę postanowiłam zastąpić bardziej sztywnej cząsteczką, która powinna wywierać pozytywny wpływ na strukturę docelowego kryptandu (schemat 3.20).



Schemat 3.20

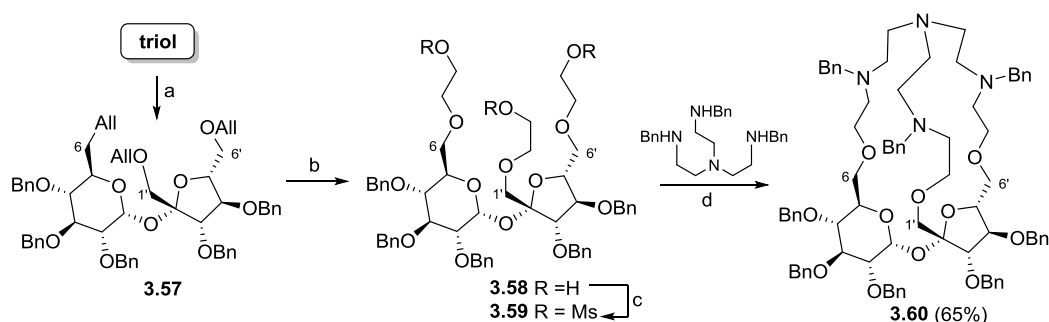
Reakcję z wykorzystaniem floroglucynolu do połączenia wszystkich pozycji terminalnych w związku **3.52** prowadziłam w tych samych warunkach co poprzednio. Przebieg reakcji kontrolowałam za pomocą TLC oraz widm MS; obserwowałam wyłącznie powstawanie „niezamkniętych” pochodnych (**x + y** przypisanie miejsca połączenia jest tylko obrazowe) za pomocą widma MS ($m/z = 1409.0$; 1279.4). Wydłużony czas reakcji nie powodował cyklizacji prowadzącej do otrzymania pożądanego kryptandu, lecz eliminację jodowodoru.

Metodologię z zastosowaniem trijodku **3.52** postanowiłam użyć również w reakcji z drugą cząsteczką sacharozy posiadającą odbezpieczone pozycje terminalne w postaci triolu (schemat 3.21). W wyniku makrocyklizacji powinnam otrzymać dwa kryptandy **3.55** i **3.56** o symetrii C_2 . Przebieg tej reakcji kontrolowałam za pomocą TLC (Heksan:AcOEt = 1:1) oraz widm MS. Niestety na kontrolnych widmach MS (próbki mieszaniny reakcyjnej), obserwowałam sygnały pochodzące od produktów eliminacji jodowodoru ($m/z = 1819.2$, 1947.1 , 1924.0 , 1819.0 , 1154.1) oraz skomplikowanej mieszaniny niedomkniętych kryptandów.



Schemat 3.21

Podobną metodologię syntezy kryptandu zastosował w swojej pracy doktorskiej Kowalski.¹¹³ Zastosował on podejście bezpośrednie z wykorzystaniem trimesylanu **3.59**. Reakcja z tris-(2-benzyloaminoetylo)-aminą dała docelowy kryptand **3.60** z 65% wydajnością (schemat 3.22).



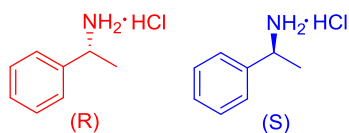
a) AllBr, TBAB, PhMe, 50% NaOH, 50 °C, 94%; b) 1. O₃, DCM, -78 °C; 2. NaBH₄, DCM, MeOH, rt; c) MsCl, Et₃N, DMAP, DCM, -78 °C; d) Na₂CO₃, KI, ACN, rfx

Schemat 3.22

Przeanalizowałam wynik Kowalskiego i uważam, że tak wysoka wydajność spowodowana jest występowaniem licznych zanieczyszczeń w otrzymanym związku, o czym świadczy wygląd widma NMR, znacznie poszerzone sygnały i brak możliwości przeprowadzenia pełnej charakterystyki. Ze względu na kłopoty w doczyszczeniu tego kryptandu nie było możliwe przetestowanie go pod kątem właściwości kompleksujących.

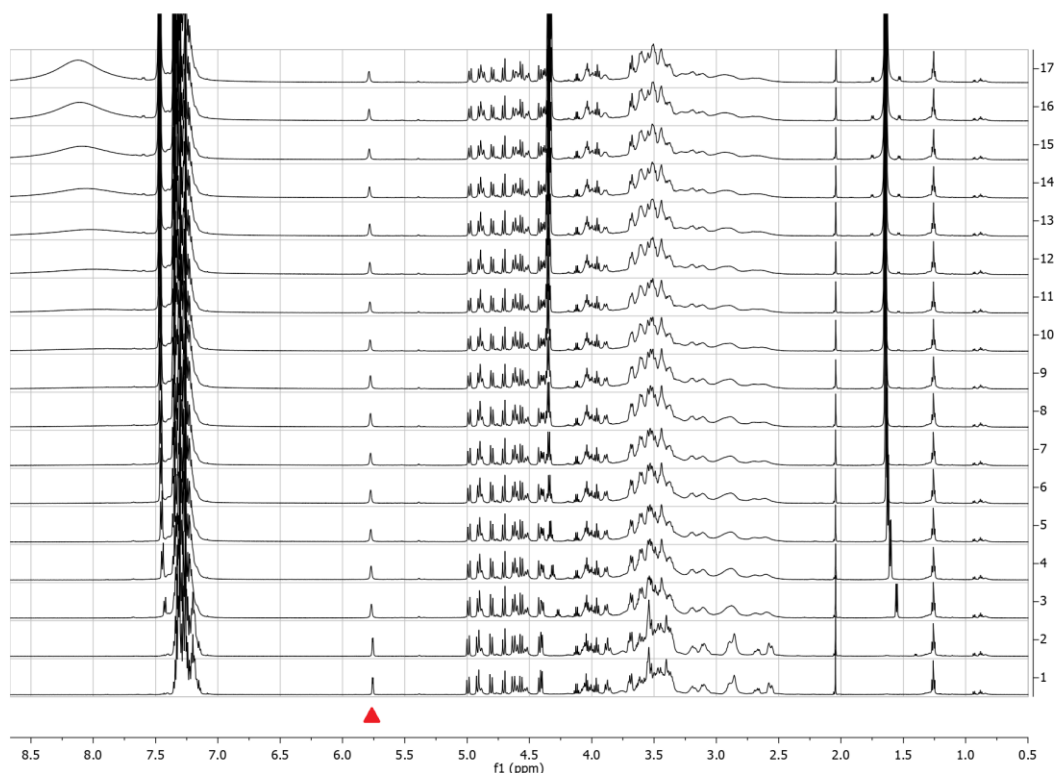
3.4. Badanie właściwości kompleksujących

W celu zbadania właściwości kompleksujących otrzymanych kryptandów **3.33** i **3.53** postanowiłam wykorzystać chlorowodorek (*R/S*) 1-fenyletyloamoniowy (rysunek 3.4).



Rysunek 3.4

Ze względu na obecność w strukturze badanych kryptandów funkcji azotowych oraz ze względu na usztywnienie struktury spowodowane występowaniem dodatkowego ramienia makrocyklicznego uznałam, że wyniki mogą być obiecujące. Pomiary stałych kompleksowania postanowiłam wykonać metodą miareczkowania NMR.¹³⁷ Polegało to na przygotowaniu roztworów gospodarza w CDCl_3 oraz kolejnym wprowadzaniu do niego określonych porcji gościa. Po każdej nowo dodanej porcji wykonałam pomiar ^1H NMR, na którym śledziłam położenie sygnałów protonów. Najbardziej charakterystycznym sygnałem dla sacharozy jest proton anomeryczny (H-1) i to właśnie jego przesunięcia są na ogół analizowane podczas badań kompleksowania związków makrocyklicznych opartych na szkielecie sacharozy. Niestety w przypadku obu kryptandów **3.33** i **3.53**, nie obserwowałam na widmach praktycznie żadnych przesunięć pochodzących od związku makrocyklicznego. Na rysunku 3.5 przedstawiłam zebrane widma dotyczące miareczkowania kryptandu **3.53** za pomocą kationu *S*-fenyloetyloamoniowego. Niestety przesunięcia protonów niezależnie od ilości dodanego gościa są prawie niezauważalne.



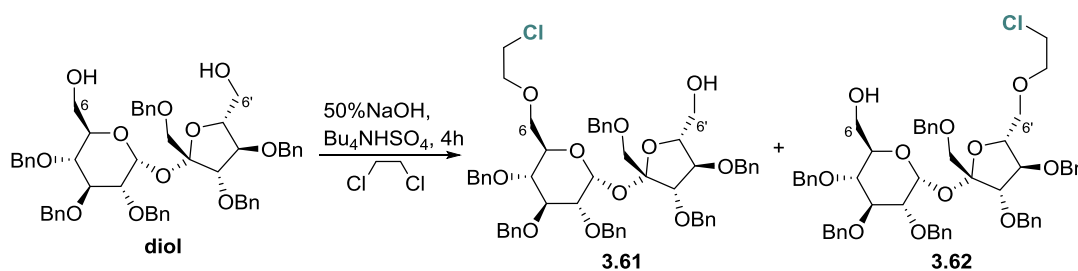
Rysunek 3.5

Takie same obserwacje były widoczne w przypadku izomeru *R* oraz w przypadku kryptandu **3.33**. Być może taki wynik jest spowodowany wielkością makrocyklicznej wnęki, która mogła okazać się zbyt mała, aby zmieścić kation fenyletyloamoniowy.

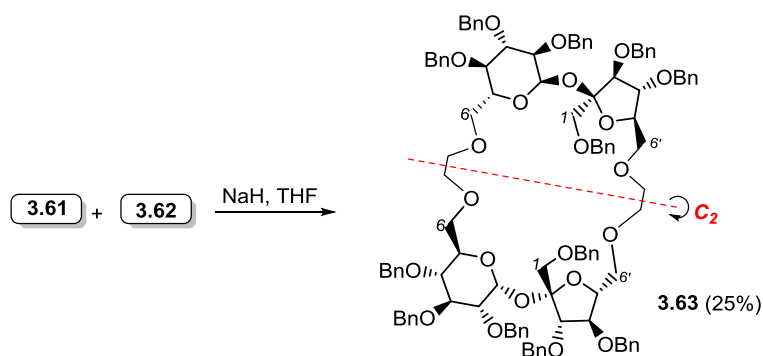
3.5. Synteza makrocyklicznych pochodnych eterów koronowych zbudowanych z dwóch cząsteczek sacharozy

Synteza nowych makrocyklicznych analogów eterów koronowych, zawierających w swojej strukturze dwie cząsteczki sacharozy była kolejnym krokiem w trakcie mojej pracy badawczej. W literaturze znane są przykłady analogów eterów koronowych, zawierające w swoim składzie dwie cząsteczki laktozy.¹³⁸ Użycie ich, jako, w asymetrycznej reakcji Michaela prowadziło do oczekiwanych produktów, a uzyskane nadmiary enancjomeryczne wynosiły ok. 40% przy zróżnicowanych wydajnościach chemicznych. Synteza nowych analogów zawierających dwie cząsteczki sacharozy w strukturze eteru koronowego dostarczyłaby nowych informacji na temat badanych układów, a otrzymane produkty mogłyby znaleźć szerokie zastosowanie w chemii supramolekularnej.

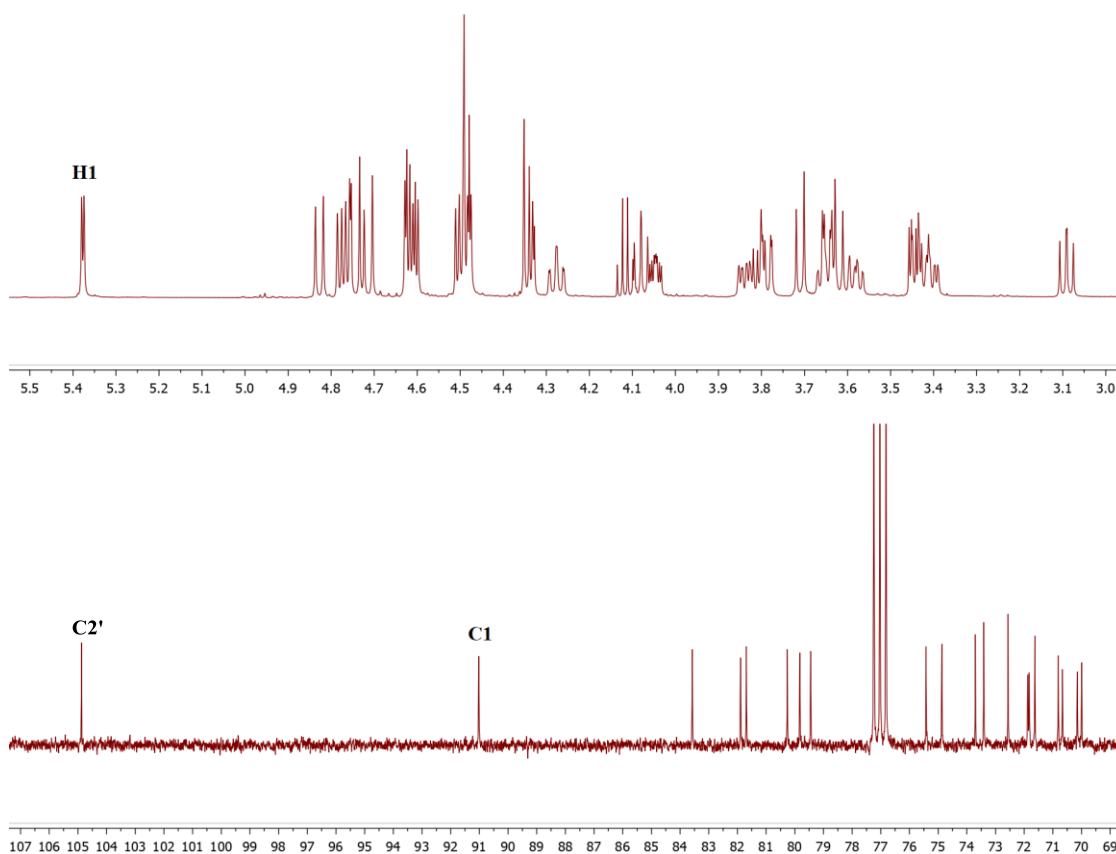
Prostą metodą prowadzącą do otrzymania makrocyklicznych analogów eterowych zawierających dwie cząsteczki sacharozy charakteryzujących się symetrią C_2 wydawała mi się reakcja dwóch cząsteczek sacharozy z selektywnie wprowadzonym ramieniem alkilowym w jedną pozycję terminalną 6 lub 6'. Pierwszym krokiem prowadzącym do ich otrzymania było przygotowanie substratów do cyklizacji. Dogodna metoda selektywnego blokowania grup hydroksylowych w dowolnej pozycji terminalnej opracowana w naszym laboratorium⁷ ułatwiłaby wprowadzenie ramion alkilowych w wybraną pozycję hydroksylową. Jednak ze względu na wrażliwość eterów silylowych TBDPS na silnie alkaliczne środowisko w jakim planowałam przeprowadzić reakcję (reakcja testowa pokazała, że selektywnie zabezpieczona grupa hydroksylowa sacharozy eterem TBDPS ulegała odbezpieczeniu w środowisku 50% NaOH/Bu₄NHSO₄) nie skorzystałam z tego pomysłu. Reakcję przeprowadziłam bezpośrednio na diolu sacharozy w warunkach PTC, w których jeden z rozpuszczalników jakim był dichloroetan stanowił również substrat w reakcji alkilowania (schemat 3.23).



Szybkość zachodzącej reakcji alkirowania kontrolowałam za pomocą TLC oraz widm MS. Początkowo otrzymywałam produkty monopodstawienia, natomiast przy dłuższym prowadzeniu reakcji obserwowałam powstawanie produktu dipodstawionego oraz niestety produkty rozkładu. Zastosowałam więc sposób, w którym zatrzymywałam przebieg reakcji w momencie gdy zaczynał tworzyć się produkt dipodstawienia (po 4h) i odzyskiwałam nieprzereagowany substrat. W wyniku takiego podejścia udało mi się otrzymać mieszaninę produktów **3.61** i **3.62** z przyłączonym ramieniem alkirowym w jednej pozycji co potwierdziłam za pomocą widm HMRS: $m/z = 967.3800$ co odpowiada $[(C_{56}H_{61}O_{11}Cl)+Na]$. Niestety nie udało mi się ich rozdzielić za pomocą chromatografii. Do reakcji cyklizacji postanowiłam użyć mieszaniny tych związków, aby sprawdzić skuteczność otrzymywania związków makrocyklicznych o symetrii C_2 . Reakcja makrocyklizacji prowadząca do połączenia ze sobą uzyskanych w poprzedniej reakcji związków **3.61** i **3.62** w THF przy użyciu wodoru sodu jako zasady okazała się skuteczna i przebiegała z wydajnością 25% (schemat 3.24). Otrzymanie docelowego analogu eteru koronowego potwierdziłam za pomocą analizy elementarnej oraz HRMS: $m/z = 1839.8208$ co odpowiada $[M(C_{112}H_{120}O_{22})+Na]$. Wygląd widma NMR świadczy o tym, że struktura otrzymanego produktu jest symetryczna. Widoczna jest tylko połowa sygnałów pochodząca od związku **3.63**, w tym jeden sygnał od protonu anomerycznego H1 (rysunek 3.2; widmo 1H NMR) oraz pojedyncze sygnały C-1 oraz C-2' w widmie ^{13}C NMR.

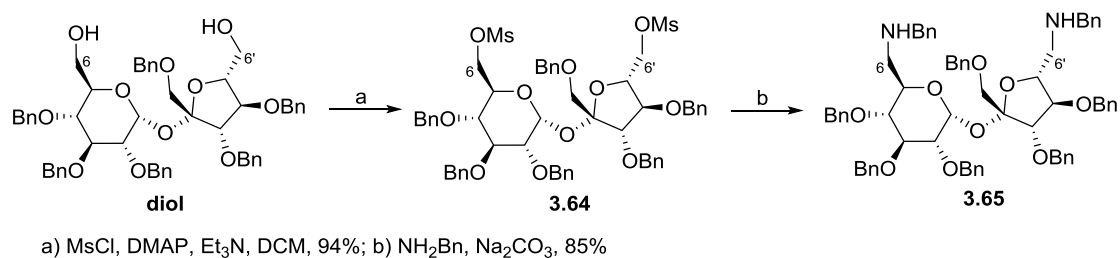


Schemat 3.24



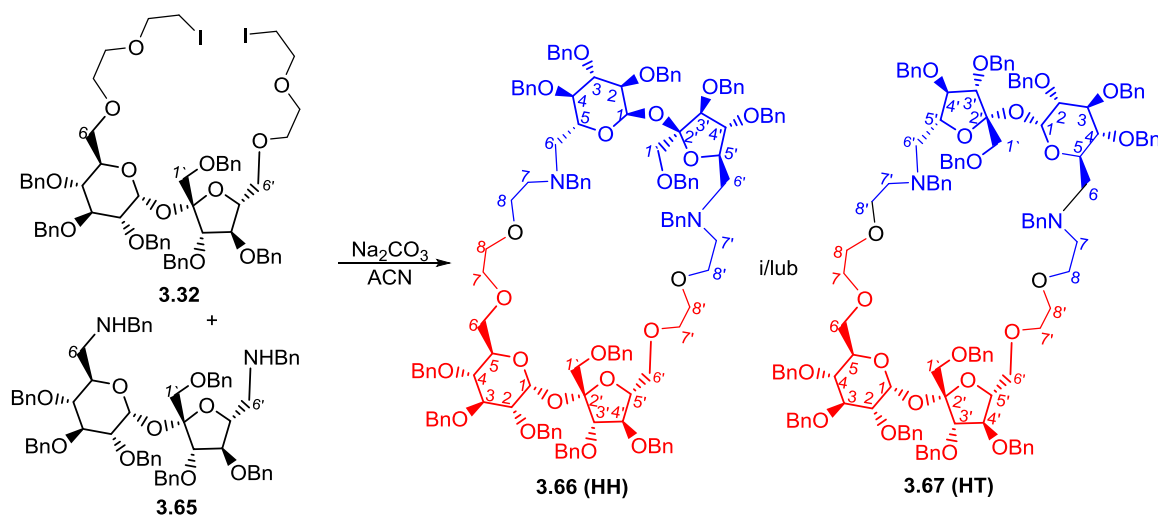
Rysunek 3.2

Zachęcona pozytywnym wynikiem tej reakcji postanowiłam przetestować ją na sacharozie z wykorzystaniem dłuższego łącznika niż dichloroetan. Eter dichloroetylowy wydawał mi się odpowiedni do tego typu reakcji, niestety nie udało mi się wprowadzić go selektywnie w jedną pozycję terminalną. Z tego względu postanowiłam przeprowadzić reakcję makrocyklizacji z łatwym do otrzymania dipodstawionym substratem **3.32** oraz dibenzyloaminą **3.65**, którą w łatwy sposób można otrzymać z sacharozy (schemat 3.25). Dodatkowo takie wprowadzenie do struktury związku makrocyklicznego atomów azotu powinno przełożyć się na pozytywne wyniki kompleksowania kationów amoniowych. Grupy hydroksylowe w heksa-*O*-benzylosacharozie poddałam aktywacji chlorkiem mesylu otrzymując związek **3.64** z wydajnością 94%, następnie w reakcji z benzyloaminą otrzymałam diaminę **3.65**, którą zamierzałam wykorzystać w reakcji cyklizacji.



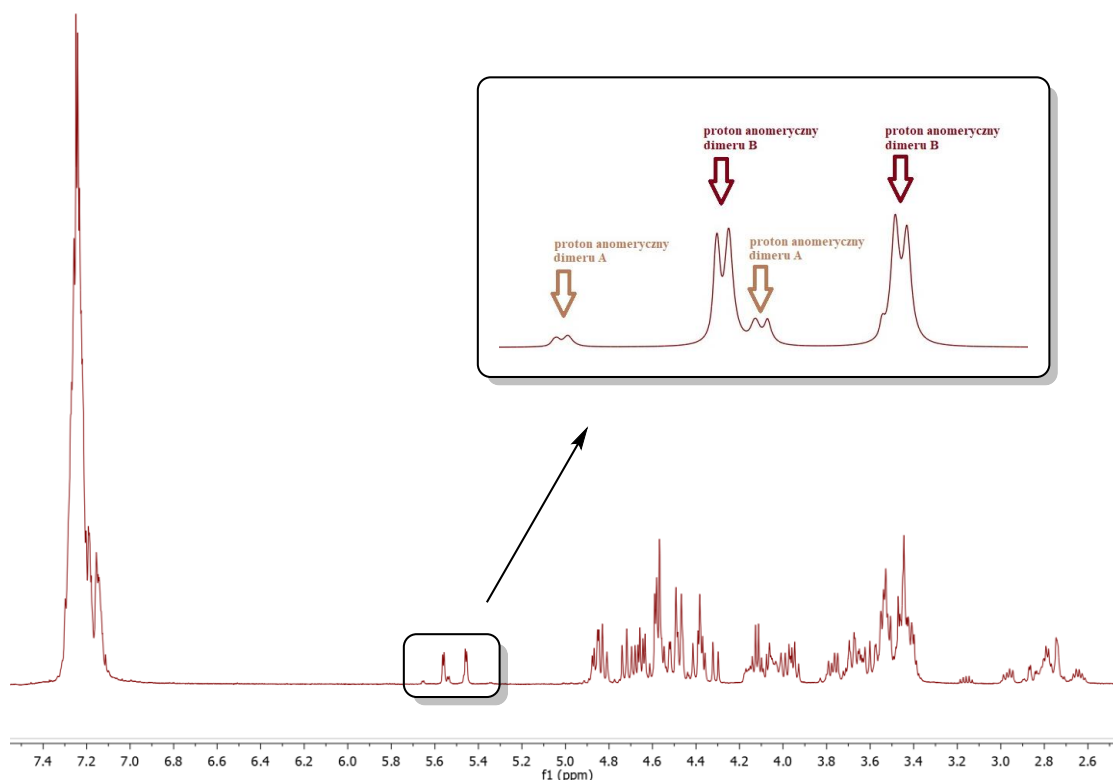
Schemat 3.25

Zastosowanie w reakcji cyklizacji równomolowej ilości diaminy **3.65** oraz otrzymanego wcześniej diiodku **3.32** w standardowych warunkach okazało się słuszne i prowadziło do otrzymania 32-członowego związku makrocyklicznego z wydajnością 50.4%, zbudowanego z dwóch cząsteczek sacharozy (schemat 3.26). W tej reakcji istnieje możliwość otrzymania dwóch regioizomerycznych produktów, w których cząsteczki sacharozy mogą być połączone ze sobą w pozycji głowa do głowy (Head to Head- HH) **3.66** lub głowa do ogona (Head to Tail- HT) **3.67**.



Schemat 3.26

W związku z powyższym otrzymany produkt poddałam szczegółowej analizie NMR. Analiza widma ¹H NMR potwierdziła otrzymanie dwóch makrocyklicznych dimerów (rysunek 3.3), przy czym jeden z nich występował w znacznej przewadze. Do każdego dimeru **3.66** oraz **3.67** przynależą dwa dublety o względnej intensywności 1:1, które pochodzą od protonów anomerycznych znajdujących się przy atomie węgla C-1 we fragmentach glukozowych.



Rysunek 3.3

Udało mi się rozwiązać w znacznej części strukturę związku powstającego w przewodzie, dzięki szczegółowej analizie widm dwuwymiarowych. Nie jestem jednak w stanie jednoznacznie stwierdzić czy otrzymywany w przewodzie dimer to **3.66** czy **3.67**, ponieważ sygnały przesunięcia chemicznego protonów znajdujących się w łączniku polihydroksylowym nakładają się i uniemożliwiają przypisanie właściwej korelacji HH lub HT.

3.6. Synteza związków makrocyklicznych na bazie sacharozy zmodyfikowanych poprzez wprowadzenie dodatkowych grup funkcyjnych

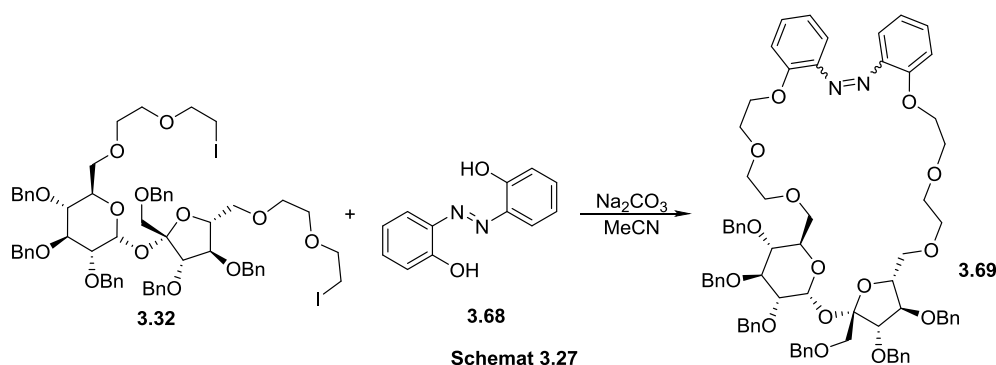
Związki makrocykliczne oparte na szkielecie sacharozy, opisane powyżej nie wykazywały interesujących właściwości kompleksujących. Postanowiłam zaprojektować zupełnie nowy związek makrocykliczny zmodyfikowany poprzez wprowadzenie grupy funkcyjnej, posiadającej inne, dodatkowe właściwości fizyczne lub chemiczne.

Jedną z najwygodniejszych i najbardziej użytecznych metod funkcjonalizacji związków makrocyklicznych jest wprowadzenie do struktury grup azowych. W ostatnich latach informowano o szerokiej gamie związków makrocyklicznych opartych na jednostce azobenzenu,^{139,140} które znalazły zastosowanie m.in. w budowie maszyn molekularnych,^{141,142} procesach samoorganizacji^{143,144} czy badaniu interakcji gość-gospodarz.^{145,146,147,148} Chociaż glikokoniugaty azobenzenu są znane ze swoich zastosowań w chemii bioorganicznej, to

związki makrocykliczne oparte na węglowodanach zawierające w swojej strukturze jednostki azobenzenu dopiero niedawno stały się przedmiotem zainteresowania naukowców.^{149,150,151}

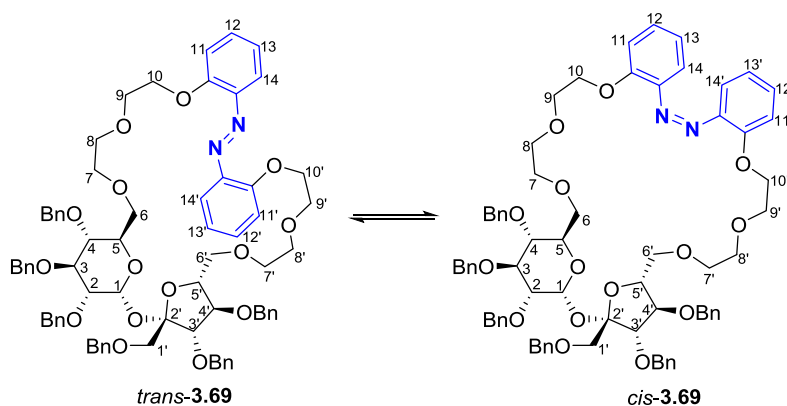
Ugrupowanie azowe, ze względu na zdolność do zmiany geometrii po izomeryzacji fotochemicznej lub termicznej *trans-cis*, może być stosowane jako przełącznik wyzwalany światłem w szerokiej gamie materiałów funkcjonalnych. W literaturze istnieją przykłady związków makrocyklicznych, w których jednostka azobenzenu jest wbudowana w szkielet eterów koronowych.^{152,153,154,148} Te proste związki mają ogromny potencjał do zastosowania w chemii supramolekularnej, nie tylko ze względu na ich właściwości kompleksujące kationy metali, ale także ze względu na wrażliwość na światło. Mogą nadawać się m.in. do transportu potasu i sodu przez błony organiczne. Synteza nowych makrocyklicznych związków na bazie sacharozy zawierających w swojej strukturze grupę azobenzenową oraz następnie zbadanie ich właściwości kompleksujących wydało mi się obiecujące.

W syntezie chiralnego, makrocyklicznego receptora postanowiłam zastosować 1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylo-6,6'-bis[(2-jodoetoksy)etylosacharozę **3.32**, którą wykorzystywałam w poprzednich syntezach prowadzących do otrzymania związków makrocyklicznych. Reakcję makrocyklizacji z 2,2'-dihydroksyazobenzenem prowadziłam w bezwodnym, wrzącym acetonitrylu wobec węglanu sodu. Monitorowałam jej przebieg za pomocą chromatografii cienkowarstwowej, obserwując całkowity zanik substratów i powstawanie jednego produktu. W wyniku reakcji otrzymałam docelowy 29-członowy związek makrocykliczny **3.69** z wydajnością 56% (schemat 3.27).¹⁵⁵



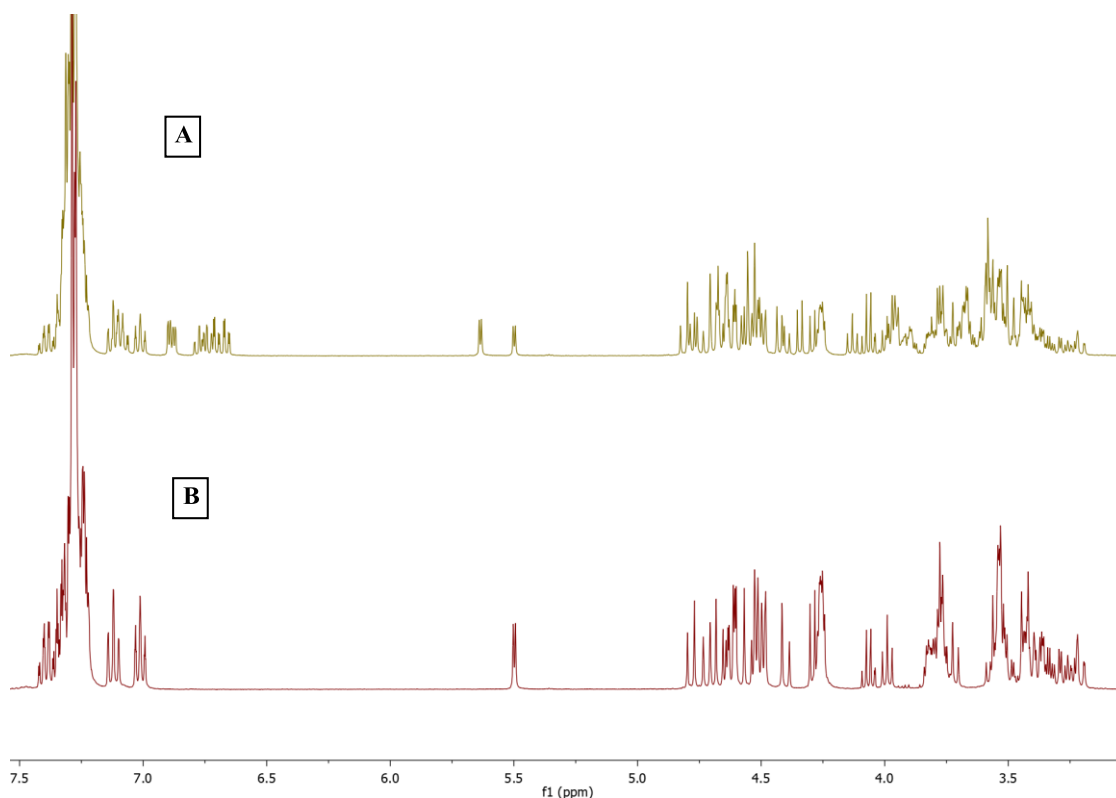
Po dokładnym oczyszczeniu otrzymanego związku **3.69** za pomocą chromatografii kolumnowej, zaczęłam obserwować powstawanie drugiego produktu. Na płycie TLC wykonanej w odpowiednio dobranym układzie rozpuszczalników (heksan:octan etylu = 1:1), zauważyłam drugi produkt różniący się współczynnikiem R_f od pierwszego. Analiza widma masowego potwierdziła, że mam do czynienia z dwoma izomerami **3.69** o tej samej masie:

HRMS: $m/z = 1259.5486$ co odpowiada $[M(C_{74}H_{80}N_2O_{15})+Na]$. Doszłam do wniosku, że w temperaturze pokojowej, w świetle widzialnym następuje spontaniczna izomeryzacja otrzymanego związku makrocyklicznego **3.69** (schemat 3.28).



Schemat 3.28

Ze względu na fakt, iż podczas reakcji prowadzonej w temperaturze wrzenia obserwowałam powstawanie tylko jednego produktu, postanowiłam zidentyfikować, który izomer powstaje jako pierwszy. W tym celu przygotowałam w probówkach NMR dwie takie same próbki otrzymanego związku makrocyklicznego rozpuszczonego w acetonitrylu; jedną z nich ogrzewałam następnie w łaźni piaskowej (do temp. 80°C) przez 24 h. Kolejnego dnia wykonałam pomiary obu próbek. Otrzymane widmo protonowe wykonane przed podgrzaniem próbki [A] porównałam z widmem po wygrzaniu [B] (Rysunek 3.4).



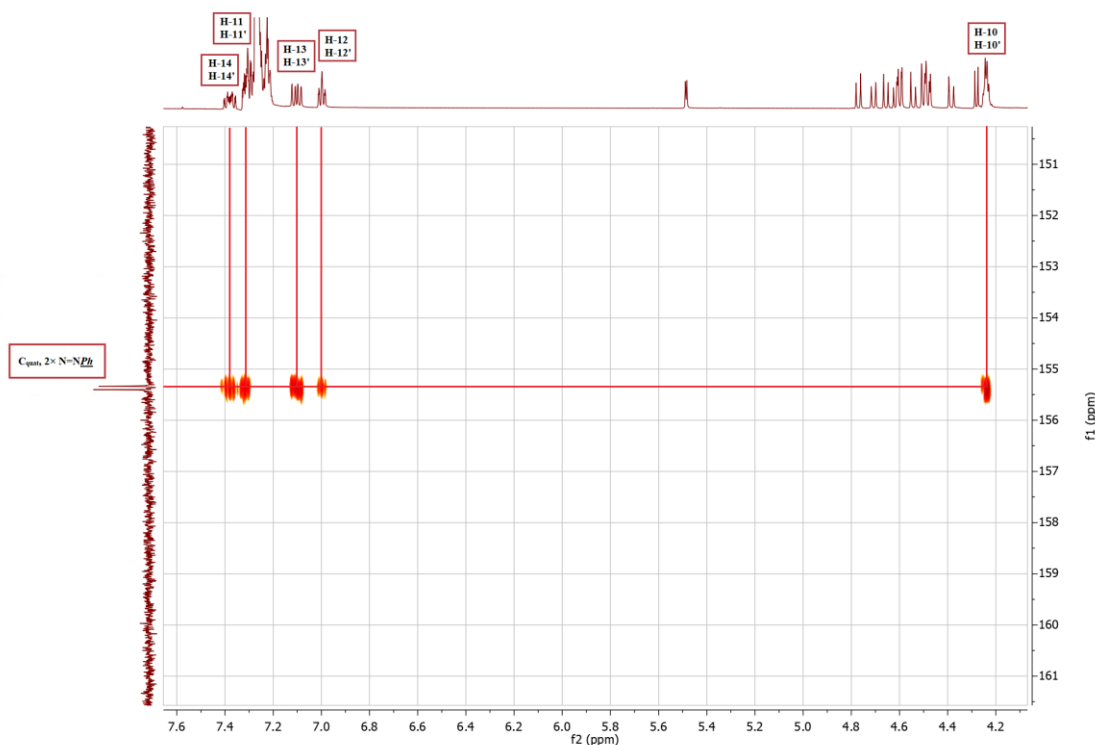
A - fragment widma $^1\text{HNMR}$ związku **3.69** w temperaturze pokojowej

B - fragment widma $^1\text{HNMR}$ związku **3.69** wygrzanego w temperaturze 80°C

Rysunek 3.4

Okazało się, że w temperaturze pokojowej ustala się stan równowagi termodynamicznej pomiędzy dwoma izomerami – na widmie [A] widoczne są dwa charakterystyczne sygnały (dublety) przy ~ 5.5 ppm, które pochodzą od protonu anomerycznego cząsteczki sacharozy. Obecność dwóch dubletów w tym zakresie świadczy o obecności dwóch cząsteczek sacharozy. Po wygrzaniu próbki, następuje pełna, odwracalna izomeryzacja do pierwotnego izomeru – obserwuję tylko jeden dublet pochodzący od protonu anomerycznego sacharozy (widmo B). Z danych literaturowych wynika, że azobenzen pod wpływem wysokiej temperatury przybiera formę *trans*, która jest bardziej stabilna termodynamicznie. Na obu widmach protonowych widoczne są również charakterystyczne, aromatyczne sygnały protonów związane z grupą azobenzenową (~ 7 ppm). Ze względu na efekt ekranowania spowodowany sprzężeniem π - π *cis*-azobenzenu, aromatyczne sygnały protonowe pochodzące od izomeru *cis* przesunięte są w stronę niższych wartości ppm (w prawą stronę) w porównaniu z izomerem *trans*. Jest to kolejne potwierdzenie faktu, że w wyniku prowadzonej reakcji w pierwszej kolejności otrzymywałam izomer E (*trans*), który pod wpływem światła widzialnego, w temperaturze pokojowej ulegał izomeryzacji i ustalał się stan równowagi termodynamicznej między izomerami E i Z.

Dla potwierdzenia struktury otrzymanych izomerów wykonałam szereg widm jedno- i dwuwymiarowych. Na rysunku 3.5 przedstawiłam fragment widma HMBC dla czystego izomeru E. Doskonale widać na nim występujące korelacje protonów pochodzących od azobenzenu (~7 ppm) oraz pochodzących od łącznika polihydroksylogowego (~4.2 ppm) z czwartorzędowymi atomami węgla należącymi do azobenzenu (~155 ppm).

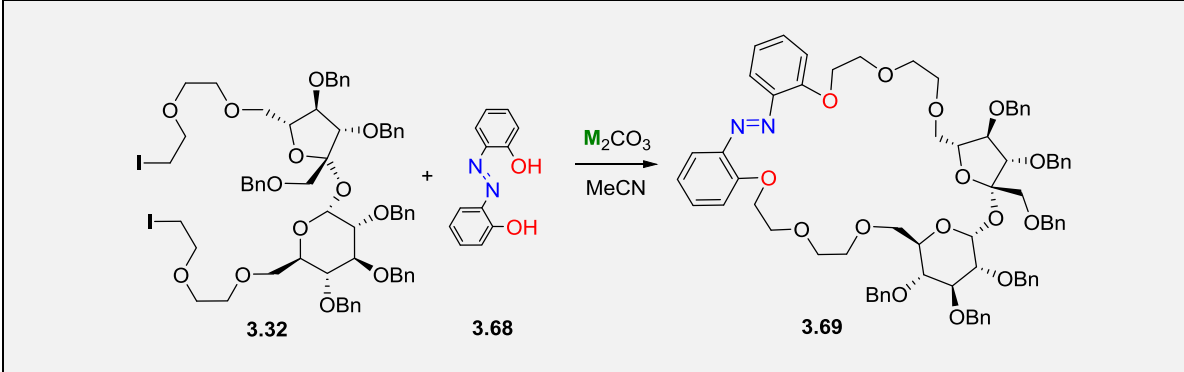


Rysunek 3.5

Dzięki szczegółowej analizie widm dwuwymiarowych: COSY, HSQC i HMBC udało mi się rozwiązać strukturę izomeru E i przypisać wszystkie sygnały ^1H i ^{13}C NMR. Pomogło mi to w identyfikacji izomeru Z znajdującego się w równowadze z izomerem E, oraz przypisaniem mu odpowiednich sygnałów na widmie węglowym i protonowym.

3.6.1. Optymalizacja

W celu polepszenia wydajności reakcji prowadzącej do otrzymania związku makrocyklicznego **3.69**, postanowiłam sprawdzić jej przebieg w różnych temperaturach oraz z wykorzystaniem węglanów różnych metali alkalicznych. Wyniki przedstawiłam w tabeli 3.1.



Lp.	Zasada	Temp [°C]	Czas reakcji [h]	Wydajność [%] ^[b]
1	Na ₂ CO ₃	50	72	0
2		82	48	56.0
3	K ₂ CO ₃	50	48	65.0
4		82	8	75.4
5	Cs ₂ CO ₃	50	48	81.5
6		82	6	85.3

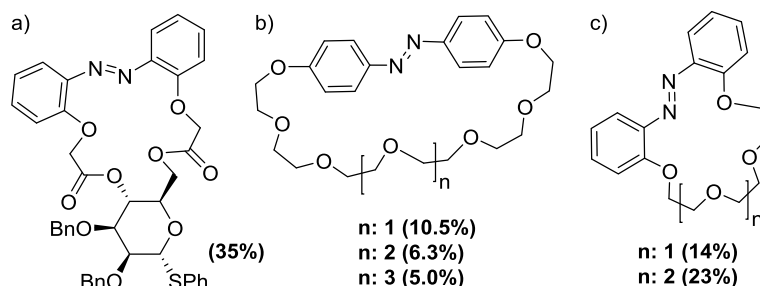
[a] warunki reakcji: bezwodny MeCN, 8 ekw. M₂CO₃. [b] wydajność całkowita dla *trans*- i *cis*-izomerów

Tabela 3.1

Reakcja praktycznie nie przebiegała w temperaturze pokojowej dla wszystkich badanych węglanów lub nawet w 50°C dla Na₂CO₃ (Tabela 3.1, pozycja 1). Zauważyłam, że w temperaturze wrzenia acetonitrylu wydajności reakcji cyklizacji były wyraźnie skorelowane z wielkością kationu metalu. Najmniejszy jon sodu ($r_{ion} = 1.16 \text{ \AA}$), pośredni potasu ($r_{ion} = 1.52 \text{ \AA}$) i największy cezu ($r_{ion} = 1.81 \text{ \AA}$) zapewniał powstanie makrocyklicznego gospodarza z wydajnością odpowiednio 56%, 75.4% i 85.3% (Tabela 3.1, pozycje 2, 4, 6). Cs₂CO₃ był również skuteczny w temperaturze 50°C, dając cykliczny produkt z wydajnością 81.5% po 48h (pozycja 5), podczas gdy K₂CO₃ był znacznie mniej skuteczny w niższej temperaturze (pozycja 3).

Podsumowując, optymalizacja warunków reakcji pozwoliła na poprawę wydajności otrzymywania mieszaniny *trans*- i *cis*-izomerów **3.69** do 85.3%. Jest to zaskakująco dobry wynik ze względu na fakt, iż makrocykliczne pochodne azobenzenu zawierające ugrupowania cukrowe lub polioksyetylenowe są wytwarzane z dużo mniejszą wydajnością. W literaturze opisana została m. in. synteza 17-członowego związku makrocyklicznego na bazie węglowodanów z najlepszą wydajnością 35% przy użyciu K₂CO₃ / 18-korona-6 w acetonie

(rysunek 3.5 a).^{149,156,157} Innym przykładem może być synteza prostych eterów koronowych azobenzenu, strukturalnie zbliżonych do **3.69** (rysunek 3.6 b i c).^{158,159,152}



Rysunek 3.6

Wydajności tych wszystkich makrocyklizacji były kilkukrotnie niższe od wyników uzyskanych dla syntezy związku **3.69**.

3.6.2. Efekt templatowy

Aby potwierdzić hipotezę na temat wpływu wielkości kationu na przebieg reakcji makrocyklizacji postanowiłam wykonać dodatkowe eksperymenty. W tym celu przetestowałam reakcję z jeszcze większym kationem niż Cs^{2+} (tabela 3.2).

Lp.	Zasada	Temp [°C]	Czas reakcji [h]	Wydajność [%] ^[b]
1	TBA_2CO_3	82	24	ślady ^[d]
2	TBAOMe	82	24	ślady ^[d]
3	Cs_2CO_3 ^[c]	82	6	37.0

[a] warunki reakcji: bezwodny MeCN, 8 ekw. zasady [b] wydajność całkowita dla *trans*- i *cis*-izomerów [c] dodatek 14 ekw. TBACl, [d] pełne zużycie materiałów wyjściowych

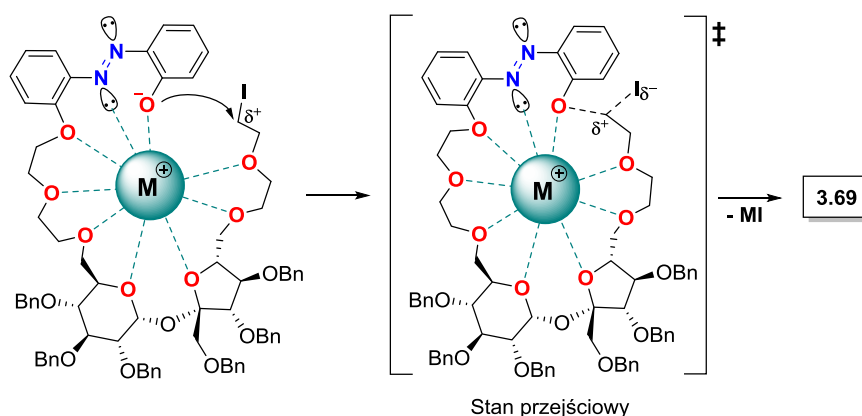
Tabela 3.2

W pierwszej kolejności zastosowałam węglan tetrabutylamoniowy (TBA_2CO_3) jako zasadę w reakcji makrocyklizacji. Pomimo zaobserwowanego (TLC) całkowitego zużycia substratu **3.32**, otrzymywałam jedynie śladowe ilości docelowego makrocyklicznego związku **3.69** wraz z polarnymi, najprawdopodobniej polimerycznymi, produktami ubocznymi, których nie udało mi się zidentyfikować. Podobny wynik uzyskałam dla TBAOMe, ale w tym wypadku substrat **3.32** ulegał znacznemu rozpadowi do końcowej olefiny przez eliminację typu E2 zachodzącą pod wpływem wysoce zasadowego metanolanu. Wykonałam eksperyment kontrolny z wykorzystaniem związku makrocyklicznego **3.69** oraz TBAOMe w temperaturze

wrzenia acetonitrylu aby sprawdzić, czy w tych warunkach nie zachodzi rozkład gospodarza **3.69**. Okazało się, że jest on stabilny w tych warunkach. W kolejnej próbie kontrolnej przeprowadziłam reakcję w zoptymalizowanych wcześniej warunkach (Tabela 3.2, pozycja 6) z tym, że postanowiłam dodać nadmiar TBACl do Cs₂CO₃. W tym eksperymencie dodatek jonów TBA⁺ powodował ponad dwukrotne zmniejszenie wydajności reakcji (37.0%) w porównaniu do reakcji prowadzonej w zoptymalizowanych warunkach (85.3%). Taki wynik mógł być spowodowany zachodzącą w tej reakcji metatezą kationów, która zmniejszała efektywną zawartość wolnych kationów cezu w wyniku częściowego tworzenia CsCl i TBA(Cs)CO₃ (oraz niewielkiej ilości TBA₂CO₃).

Obserwacje te wyraźnie wskazują, że wielość kationu ma wpływ na przebieg reakcji makrocyklizacji. Ponadto masywny kation TBA nie może stanowić templaty dla tej reakcji, ponieważ jego rozmiar znacząco przekracza rozmiar wnęki.

Na rysunku 3.7 przedstawiłam najbardziej prawdopodobny mechanizm reakcji makrocyklizacji z zastosowaniem kationów metali alkalicznych.¹⁵⁵

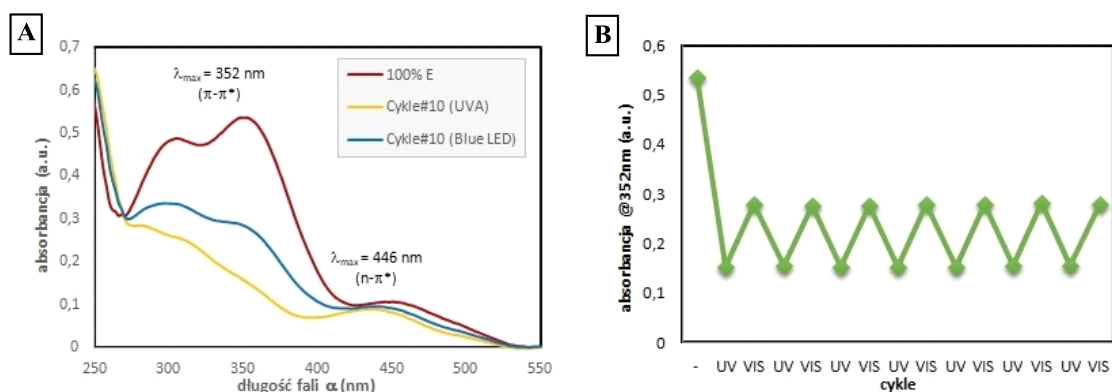


Rysunek 3.7

Wydajne tworzenie **3.69** sugeruje, że kation metalu alkalicznego o odpowiednim rozmiarze aktywnie uczestniczy w tworzeniu wstępnie zorganizowanej struktury związku pośredniego (przypominającej pętlę). Wstępna organizacja liniowego związku w stanie przejściowym tworzy się po pierwszym etapie *O*-alkilowania i ułatwia etap zamykania pierścienia makrocyklicznego. Jest ona najprawdopodobniej napędzana przez selektywną pod względem wielkości koordynację kationu metalu alkalicznego z atomami donorowymi O i N, o czym świadczą wydajności prowadzonych reakcji zależne od wielkości kationów (tabela 3.1).

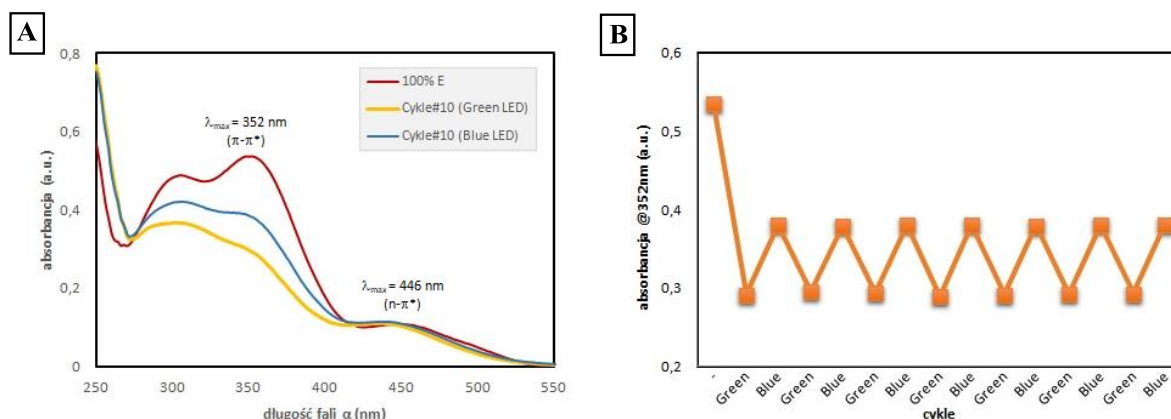
3.6.3. Badanie właściwości fotoprzełączania

Dysponując związkiem makrocyklicznym **3.69** zawierającym w swojej strukturze cząsteczkę azobenzenu postanowiłam zbadać jego właściwości fotoprzełączania. Izomeryzacja *trans* → *cis* następowała po naświetlaniu światłem UV (365 nm, wzbudzenie pasma $\pi-\pi^*$) z wytworzeniem ok. 78% izomeru *cis* (rysunek 3.8 A – żółta linia). Odwrotna izomeryzacja *cis* → *trans* następowała przy użyciu niebieskiego światła (410 nm) dając ok. 80% izomeru *trans* (rysunek 3.8 A – niebieska linia). Widmo absorpcyjne *trans* – **1** w acetonitrylu wykazuje trzy maksima (λ) przy 308, 352 i 446 nm. Ten ostatni, stosunkowo intensywny sygnał, znajduje się w obszarze widzialnym i odpowiada przejściu $n-\pi^*$ chromoforu azobenzenowego. Izomery E i Z związku makrocyklicznego zawierającego cząsteczkę sacharozy po kilku cyklach naprzemiennego napromieniowania światłem UV i światłem widzialnym wykazywały bardzo dobrą zdolność do odzysku bez produktów fotodegradacji (rysunek 3.8 B).



Rysunek 3.8

Naświetlanie związku **3.69** zielonym światłem (530 nm, wzbudzenie pasma $\pi-\pi^*$) również powodowało izomeryzację *trans* → *cis*, jednak zawartość izomeru *cis* była nieco niższa w porównaniu z napromieniowaniem światłem UVA (315–400 nm): 68% vs 78%. Na rysunku 3.9 przedstawiłam wykresy dotyczące przejścia między izomerami E i Z bez użycia światła UVA. Po kilku cyklach naprzemiennego napromieniowania światłem zielonym i światłem niebieskim, receptory wykazywały bardzo dobrą zdolność do odzysku bez produktów fotodegradacji.



Rysunek 3.9

Ponadto, tak jak wspomniałam już wcześniej, 100% izomeryzacja *cis* → *trans* zachodziła w warunkach termicznych (ogrzewanie w temp. wrzenia ACN). Okazało się, że związek makrocykliczny w czystej formie *trans* jest wyjątkowo stabilny i charakteryzuje się czasem półtrwania $t_{1/2} = 596$ h (24.9 dnia) w MeCN przy 298K. Dla porównania podobna strukturalnie pochodna *cis*-tetra-*orto*-OMe-azobenzenu opisana przez grupę Wooleya jest znacznie mniej stabilna ($t_{1/2} \approx 2.4$ dnia).¹⁶⁰ Taki wynik może być związany z ograniczoną rotacją w związku makrocyklicznym **3.69** wymuszoną przez makrocykliczne odkształcenie pierścienia.

3.6.4. Badanie właściwości kompleksujących związku **3.69**

W celu sprawdzenia właściwości wiązania izomeru *cis* i *trans* związku makrocyklicznego **3.69**, postanowiłam wykorzystać technikę miareczkowania NMR. Pomiary wykonywałam w deuterowanym acetonitrylu ze względu na dobrą rozpuszczalność badanego związku w tym rozpuszczalniku. Postanowiłam przetestować kationy metali alkalicznych: Li^+ , Na^+ , K^+ i Cs^+ oraz kation fenyletyloamoniowy *R* i *S*. Wykorzystałam do tego sole trifluorometanosulfonianowe (CF_3SO_3^-) tych kationów ze względu na ich dobrą rozpuszczalność w acetonitrylu. Odpowiednie stałe asocjacji K_a zostały określone na podstawie analizy przesunięcia chemicznego przy użyciu HypNMR 2008 i przy założeniu wiązania 1:1. Wyniki przedstawiłam w tabeli 3.3.

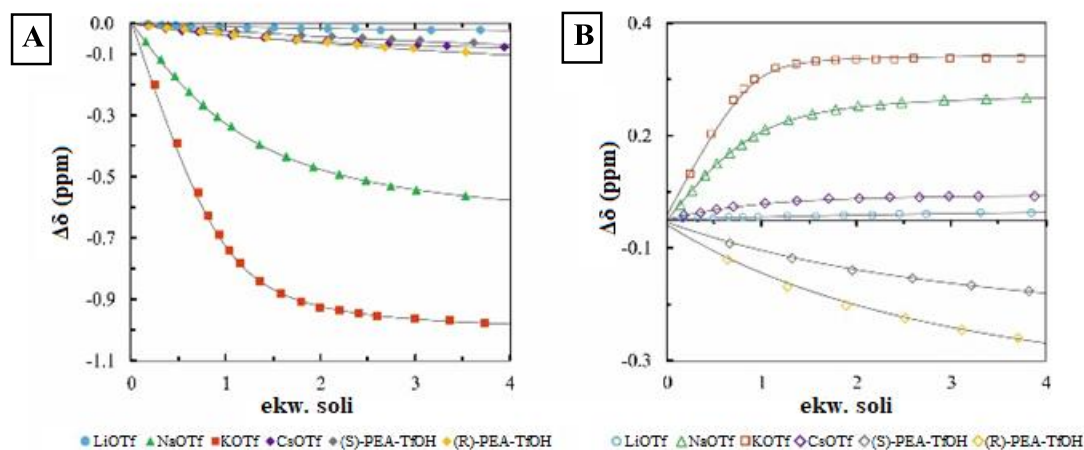
kation	Stałe stabilności kompleksów K_a (M^{-1})		K_{cis} / K_{trans}
	<i>trans</i> -3.69	<i>cis</i> -3.69	
Li^+	37	21	0.57
Na^+	210	446	2.12
K^+	1023	2776	2.71
Cs^+	90	370	4.10
(<i>S</i>)-PEA ⁺	19	39	2.05
(<i>R</i>)-PEA ⁺	22	43	1.95

Tabela 3.3

- zarówno *trans*-3.69 jak i *cis*-3.69 wykazują preferencję dla kationu K^+ , pomimo że to kation Cs^+ jest najlepszym templatem w reakcji makrocyklizacji (patrz efekt templatowy, rozdział 3.6.2, str. 79); jest to prawdopodobnie związane z różnymi rozmiarami wnęki w stanie przejściowym i związku makrocyklicznym 3.69 (patrz rysunek 3.7);
- wśród wszystkich kationów alkalicznych (z wyjątkiem LiOTf) *cis*-3.69 wiąże kationy ~2–4 razy silniej niż *trans*-3.69;
- cis*-3.69 wykazuje najwyższe powinowactwo do KOTf ($K_a = 2776 M^{-1}$), podczas gdy triflany Li^+ , Na^+ i Cs^+ są wiązane odpowiednio 79.3, 6.2 i 7.5 razy słabiej;
- trans*-3.69 wiąże KOTf ze znacznie niższym powinowactwem ($K_a = 1023 M^{-1}$), dając wysoką selektywność *cis/trans* ($K_{cis} / K_{trans} = 2.71$);
- jeszcze bardziej wyraźną zmianę selektywności kontrolowaną światłem obserwuje się dla CsOTf ($K_{cis} / K_{trans} = 4.10$);
- ponadto *trans*-3.69 wykazuje niższą selektywność wiązania niż *cis*-3.69 - LiOTf, NaOTf i CsOTf są wiązane 27.6, 4.9 i 9.1 razy słabiej niż KOTf;
- cząsteczki chiralnych gości [(*R/S*)-PEA⁺] były wiązane ze znacznie mniejszym powinowactwem niż jony achiralne (K^+ , Na^+ , Cs^+ , Li^+) zarówno przez gospodarza *trans*-3.69 jak i *cis*-3.69;
- rozróżnienie enancjomerów PEA przez *trans*-3.69 i *cis*-3.69 jest stosunkowo niskie, jednak izomer *cis* wykazuje prawie dwukrotnie lepsze powinowactwo do (*R*)-PEA ($K_{cis/trans} = 1.95$) i (*S*)-PEA ($K_{cis/trans} = 2.05$) w porównaniu z izomerem *trans*.

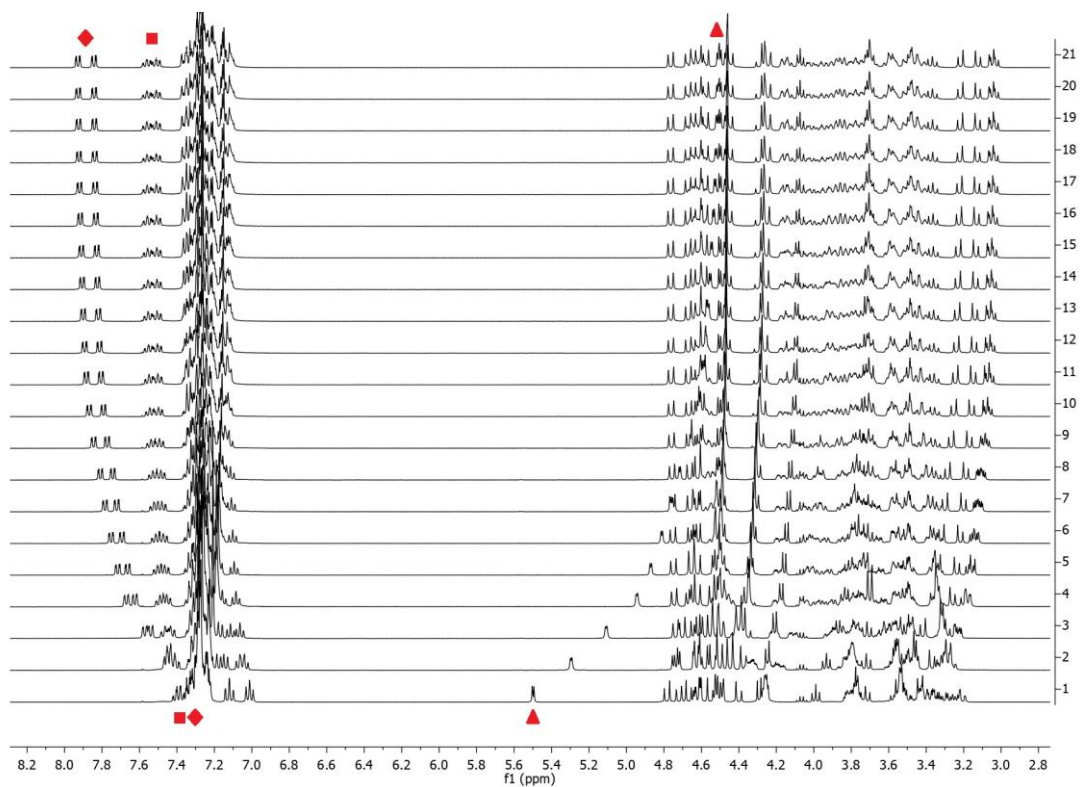
- zarówno *trans*-**3.69**, jak i *cis*-**3.69** mają niewielką preferencję dla enancjomeru (*R*)-PEA, w odróżnieniu od innych systemów gospodarz-gość opartych na rusztowaniu sacharozowym opracowanym w naszym laboratorium.

Na rysunku 3.10 przedstawiłam wykresy obrazujące zmiany przesunięć protonu anomerycznego odczytane z widm ^1H NMR podczas miareczkowania receptora makrocyklicznego **3.69**: **A** – *trans*-**3.69**, **B** – *cis*-**3.69**) w zależności od dodanej soli trifluorometanosulfonianowej.



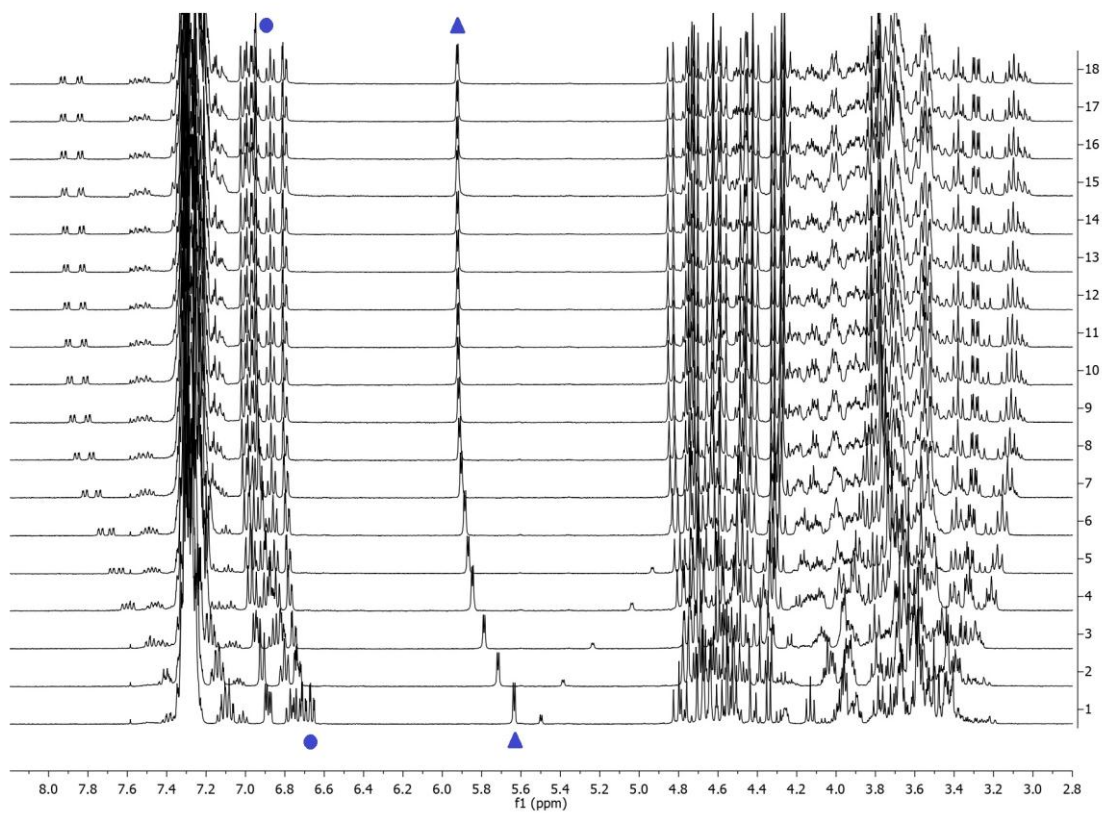
Rysunek 3.10

Z danych przedstawionych na rysunku 3.10 wynika, że dodanie zarówno soli o najmniejszym promieniu jonowym LiOTf oraz soli o największym promieniu jonu CsOTf ma niewielki wpływ na zmiany przesunięć chemicznych w widmach NMR obu izomerów. Sugeruje to, że wiązanie kationów może być realizowane poza wnęką makrocykliczną (najprawdopodobniej w pobliżu ugrupowania azobenzenowego). Co ciekawe, izomery *trans* (rysunek 3.10 A) i *cis* (rysunek 3.10 B) wykazują uderzające zmiany w przesunięciach protonu anomerycznego. Mianowicie, przesunięcie protonu anomerycznego po dodaniu 4 ekw. KOTf do roztworu *trans*-**3.69** wynosi -1.0 ppm, natomiast po dodaniu KOTf do roztworu *cis*-**3.69** maksymalne przesunięcie protonu anomerycznego wynosi 0.32 ppm. W tym samym czasie protony pochodzące od azobenzenu (~7 ppm) dla izomeru *cis* i *trans* przesuwają się w mniejszym stopniu niż protony anomeryczne, co obrazuje ich pośredni udział w wiązaniu kationów (rysunek 3.11 i 3.12).



Miareczkowanie izomeru *trans* 3.69 za pomocą soli KOTf

Rysunek 3.11

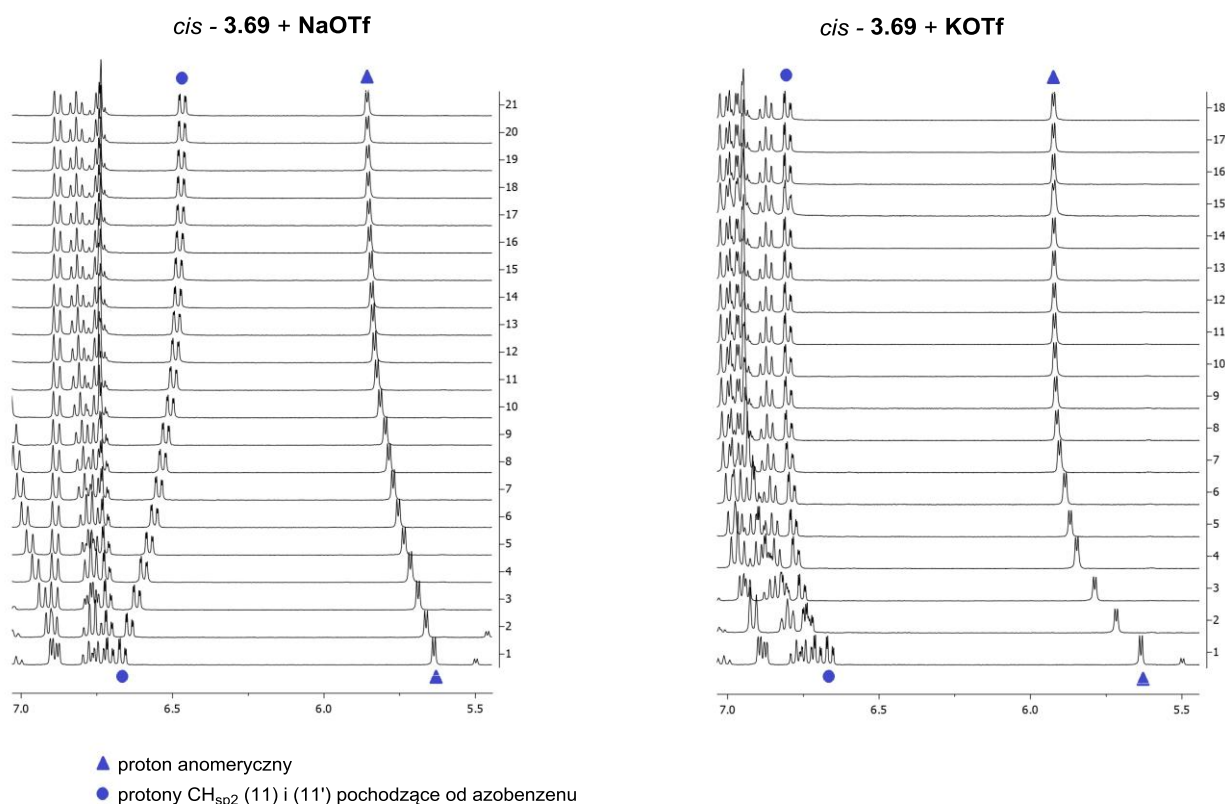


Miareczkowanie izomeru *cis* 3.69 za pomocą soli KOTf

Rysunek 3.12

W przypadku izomeru *trans*, na przesunięcia protonów ma wpływ głównie zmiana konformacyjna przestrzeni wiążących, geometria oraz rozmieszczenie ugrupowań benzylowych w strukturze związku makrocyklicznego. Natomiast w przypadku izomeru *cis* decydujący wpływ na przesunięcie protonu ma efekt odsłaniania wywołany przez gościa.

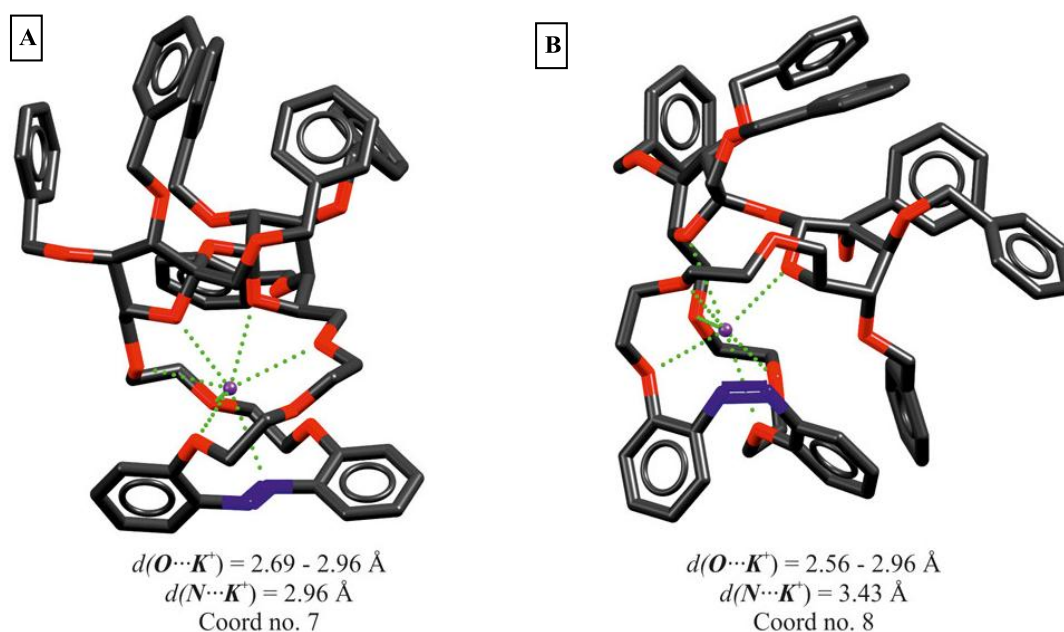
Dokładna analiza widm miareczkowych ^1H NMR dla izomeru *cis* wykazuje odmienne zachowanie wiązania dla KOTf w porównaniu do NaOTf (Rysunek 3.13). W szczególności, protony CH_{sp^2} (11) i (11') wykazują przesunięcia w górę i w dół pola po dodaniu odpowiednio soli NaOTf i KOTf. Prawdopodobnym wyjaśnieniem jest to, że większy kation K^+ może koordynować z wolnymi parami elektronowymi wiązania $\text{N}=\text{N}$, podczas gdy mniejszy kation Na^+ oddziałuje z tymi grupami donorowymi w mniejszym stopniu. Za ten efekt może być również odpowiedzialne specyficzne oddziaływanie w przestrzeni między resztami *O*-benzyłowymi a rusztowaniem azobenzenowym.



Rysunek 3.13

Zwiększone powinowactwo izomeru *trans* do kationów wynika przypuszczalnie z większej liczby oddziaływań wiązań wodorowych i/lub efektywnego rozmieszczenia przestrzennego atomów będących donorami wiązań wodorowych. Aby uzyskać potwierdzenie takiego

założenia, porównałam wyniki eksperymentalne z wynikami obliczeniowymi DFT (Rysunek 3.14).



Struktury kompleksów A) *trans*-**3.69** i B) *cis*-**3.69** z kationem K^+

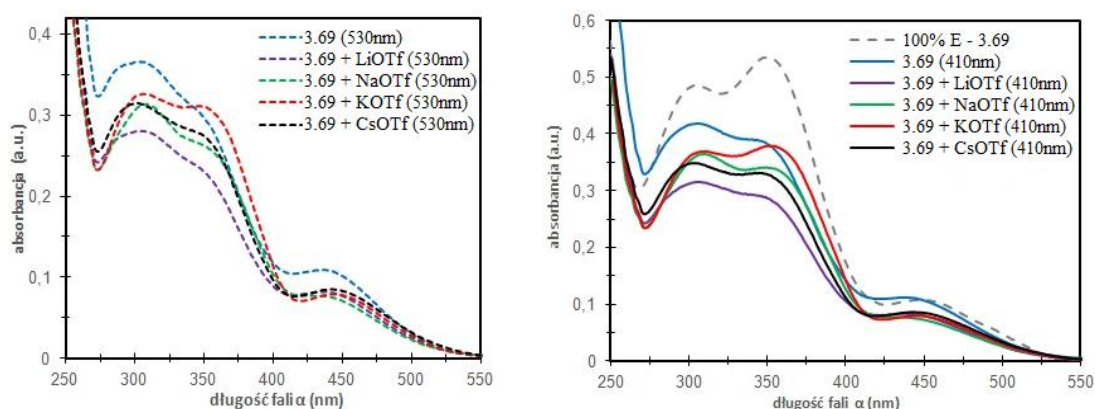
Rysunek 3.14

Zminimalizowane energetycznie konformacje kompleksów *trans*-**3.69** i *cis*-**3.69** z jonem K^+ przedstawiłam na rysunku 3.14. Wyniki obliczeń DFT są zgodne z danymi eksperymentalnymi pokazującymi, że *cis*-**3.69** wiąże K^+ silniej niż *trans*-**3.69**. W przypadku obu izomerów kation potasu jest zamknięty w trójwymiarowej klatce przypominającej kryptę w wyniku wielokrotnych interakcji z *O*-donorami i wolnymi parami wiązania $N=N$. *Cis*-**3.69** wykazuje większą liczbę interakcji z jonem potasowym (liczba koordynacyjna 8) w porównaniu z *trans*-**3.69** (liczba koordynacyjna 7). Ponadto *cis*-**3.69** wykazuje szczególnie krótką długość wiązania $K^+\cdots O$ ($d = 2.56 \text{ \AA}$) pochodzącego z atomu tlenu w pierścieniu glukozy, co może w znacznym stopniu przyczynić się do stabilizacji kompleksu.

3.6.5. Fotochemiczna izomeryzacja *trans-cis* kompleksów **3.69** z kationami metali alkalicznych

W celu sprawdzenia, czy po skompleksowaniu związku makrocyklicznego **3.69** za pomocą soli trifluorometanosulfonianowych ($CF_3SO_3^-$) litu (Li^+), sodu (Na^+), potasu (K^+) oraz cezu (Cs^+) nadal następuje fotoizomeryzacja i czy jest ona odwracalna, wykonałam dodatkowe eksperymenty fotoprzełączania UV-Vis. W tym celu wykonałam po 10 cykli naprzemiennego naświetlania światłem zielonym i światłem niebieskim otrzymanych kompleksów,

każdorazowo wykonując pomiar UV-Vis. We wszystkich przypadkach gospodarz **3.69** był stabilny i w pełni przełączalny w obu kierunkach przy użyciu niebieskiego i zielonego światła. Jest to wyraźne przeciwieństwo azobenzenowych eterów koronowych opisanych przez Shigę (rysunek 3.6c), które rozkładają się podczas fotoizomeryzacji.¹⁵⁹ Ponadto, dodatkowe eksperymenty wykazały, że rodzaj i stężenie dodanego trifluorometanosulfonianu metalu wpływało na przesunięcia maksimów absorpcji obu izomerów (rysunek 3.15). Ten efekt nie zmieniał jednak zdolności kompleksowania.



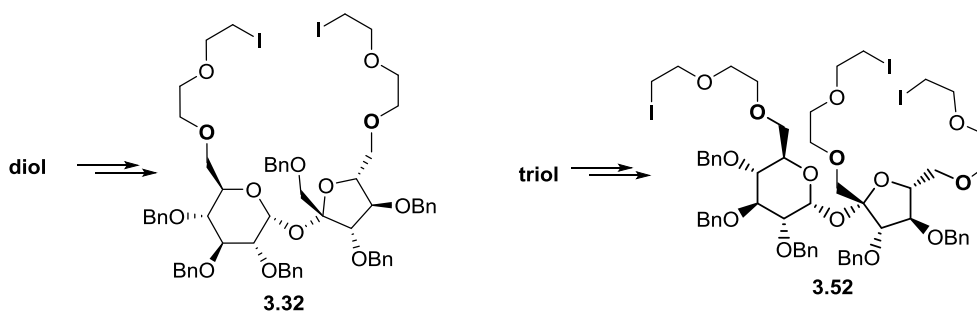
Rysunek 3.15

Według mojej najlepszej wiedzy, związek makrocykliczny **3.69** jest pierwszym przykładem fotoreaktywnego gospodarza dla kationów, które mogą ulec izomeryzacji *trans* ↔ *cis* bez użycia światła UVA (315 – 400 nm).

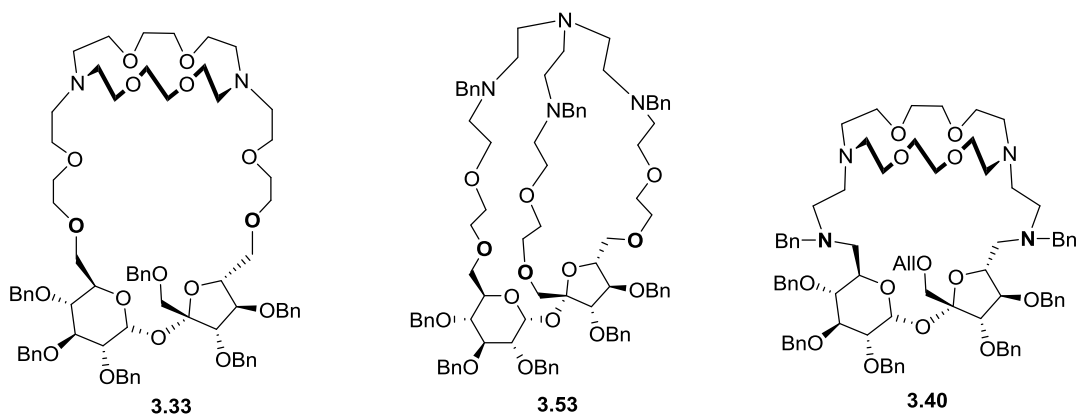
3.7. Podsumowanie prac badawczych

W ramach Pracy Doktorskiej udało mi się zrealizować następujące cele:

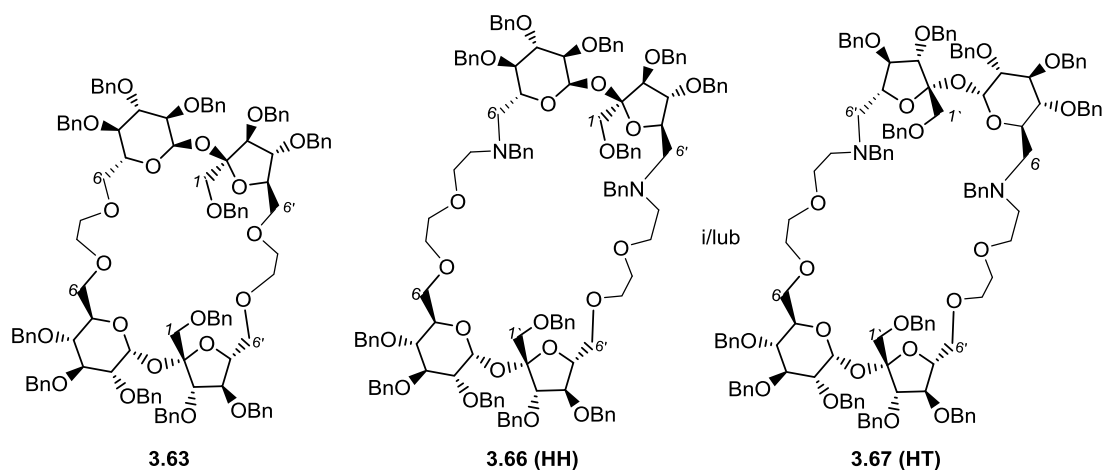
- opracowałam dogodną, wysokowydajną syntezę substratów **3.32** i **3.52** (na bazie diolu i triolu sacharozy), które wykorzystywałam w reakcjach makrocyklizacji.



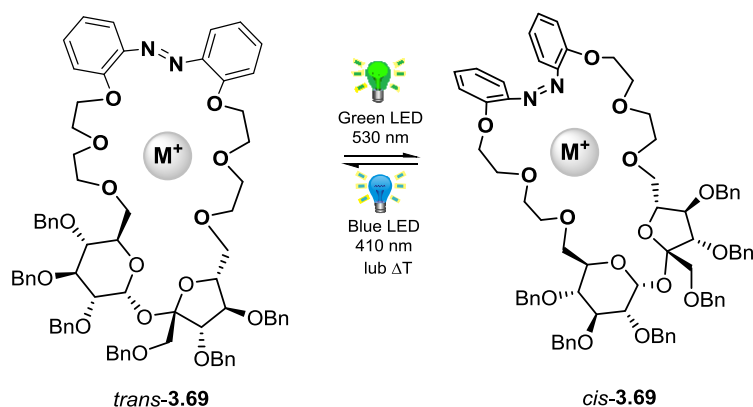
- Przeprowadziłam syntezę nowych kryptandów zawierających w swojej strukturze jednostkę sacharozy. Takie kryptandy można wytwarzać przez wprowadzenie dodatkowej jednostki makrocyklicznej łączącej dwie pozycje końcowe sacharozy (**3.33** oraz **3.40**), albo przez proste wydłużenie wszystkich trzech pozycji końcowych za pomocą łączników o różnej długości i następczą cyklizację (**3.53**).



- Przeprowadziłam syntezę makrocyklicznych pochodnych eterów sacharozy zbudowanych z dwóch jednostek sacharozy. Związki **3.66** oraz **3.67** otrzymywałam w mieszaninie i nie udało mi się ich rozdzielić ani rozróżnić za pomocą widm NMR.



- Dokonałam syntezy pierwszego fotoreaktywnego związku makrocyklicznego (**3.69**) na bazie sacharozy zawierającego w swojej strukturze jednostkę azobenzenu.



- Za pomocą miareczkowania ¹H NMR zbadalam właściwości kompleksujące otrzymanych receptorów *trans*-**3.69** oraz *cis*-**3.69** z następującymi kationami: Li⁺, Na⁺, K⁺ i Cs⁺ oraz kationem fenyletyloamoniowym *R* i *S*. Oba izomery preferowały jon potasu wśród kationów metali alkalicznych, a izomer *cis*-**3.69** wiązał kationy silniej niż *trans*-**3.69**.
- Związek **3.69** jest pierwszym przykładem makrocyklicznego systemu gospodarza, w którym właściwości wiązania kationów mogą być odwracalnie kontrolowane przez światło widzialne.

4. Część eksperymentalna

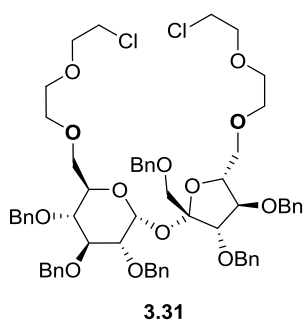
4.1. Uwagi ogólne

- Widma NMR zostały zarejestrowane przy użyciu spektrometrów Varian VNMRs 600 MHz (600 MHz ^1H , 150 MHz ^{13}C), Varian VNMRs 500 MHz (500 MHz ^1H , 125 MHz ^{13}C), Bruker Avance II 400 MHz (400 MHz ^1H , 376 MHz ^{19}F , 100 MHz ^{13}C) w temperaturze pokojowej (chyba, że podano inaczej). Przesunięcia chemiczne (δ) zostały wyrażone w ppm względem TMS lub TBAPF₆ stosowanego jako wzorzec wewnętrzny przy 303K. Podczas pomiarów wykorzystywano rozpuszczalniki: CDCl₃, aceton-d₆, CD₃OD lub CD₃CN. Sygnały atomów węgla i wodoru przypisano na podstawie widm korelacyjnych: COSY (^1H - ^1H), HSQC (^1H - ^{13}C) i HMBC (^1H - ^{13}C).
- Widma masowe rejestrowano przy pomocy spektrometru mas ESI-MS Mariner (PerSeptive Biosystems) w wysokiej (HRMS) lub niskiej (LRMS) rozdzielczości.
- Analizy elementarne wykonano analizatorem Perkin-Elmer 2400 CHN w Laboratorium Mikroanalitycznym Instytutu Chemii Organicznej PAN.
- Wartości skręcalności właściwych mierzono polarymetrem Jasco P 2000 (światło sodowe) w chloroformie w temperaturze pokojowej.
- Widma absorpcyjne rejestrowano w temperaturze pokojowej (o ile nie podano inaczej) w MeCN (dla spektroskopii UV) na spektropolarymetrze Jasco J-715 dla stężeń 7.0×10^{-5} M w ogniwie kwarcowym o średnicy 0.1 cm. Wszystkie widma rejestrowano przy szybkości skanowania 100 nm/min, wielkości kroku 0.2 nm, szerokości pasma 1 nm, czasie odpowiedzi 0.5 s i akumulacji 5 skanów. Linia bazowa widm została skorygowana przez odjęcie widma czystego rozpuszczalnika zarejestrowanego w tych samych warunkach.
- Jako źródło światła w eksperymentach dotyczących badania właściwości fotochemicznych zastosowano wykonany na zamówienie fotoreaktor typu Rayonet, wyposażony w osiem świetlówek UV (moc znamionowa = 9 W, $\lambda_{\text{max}} = 368$ nm) w połączeniu z efektywnym systemem chłodzenia powietrzem w celu utrzymania stałej temperatury ($\leq 26^\circ\text{C}$) wewnątrz komory fotoreaktora oraz żarówki LED (komercyjne żarówki 3.3WGU10 zawierające 25 pojedynczych diod: światło niebieskie $\lambda_{\text{max}} = 410 \pm 5$ nm, zielone światło $\lambda_{\text{max}} = 530 \pm 5$ nm), a próbkę gospodarza **3.69** w kuwetach UV (szkło kwarcowe) trzymano w 2.5cm odległości od żarówki. Nie stosowano zewnętrznego chłodzenia i filtra światła.

- Postęp reakcji kontrolowano za pomocą chromatografii cienkowarstwowej (TLC) na żelu krzemionkowym 60 F₂₅₄ (firmy Merck). Jako wywoływacz do analizy TLC stosowano roztwór składający się z 10g siarczanu ceru oraz 20g kwasu molibdenowego rozpuszczonych w roztworze kwasu siarkowego (150 ml stęż. kwasu siarkowego w 800 ml wody).
- Chromatografię kolumnową przeprowadzono na żelu krzemionkowym 60 (70–230 mesh, Merck).
- Chromatografię automatyczną flash przeprowadzono na gotowych kolumnach chromatograficznych (Grace Resolv lub Reveleris), stosując system Grace Reveleris X2 oraz na szklanych kolumnach Büchi wypełnionych żelem krzemionkowym 60 (230–400 mesh, Merck), stosując system Knauer Smartline z kolektorem frakcji Büchi.
- Roztwory organiczne suszyłam bezwodnym MgSO₄ lub Na₂SO₄.

4.2. Przepisy szczegółowe

1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylo-6,6'-bis[2-(2-chloroetoksy)etylo]sacharoza (3.31)



Roztwór 1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylosacharozy (100 mg, 0.11 mmol) i wodorosiarczanu tetrabutylamoniowego (38.5 g, 0.11 mmol) w eterze bis(2-chloroetylowym) (284 μ l, 2.42 mmol) energicznie mieszałam z 50% roztworem NaOH (423 μ l) w temperaturze pokojowej przez 3 godziny. Po tym czasie dodałam CH₂Cl₂ (1.5 ml), wodę (1.5 ml) i rozdzieliłam fazy. Fazę wodną przemyłam CH₂Cl₂ (2 x 5 ml). Połączone fazy organiczne przemyłam wodą (2 x 5 ml), osuszyłam i zatężyłam pod zmniejszonym ciśnieniem w celu usunięcia nadmiaru eteru bis(2-chloroetylowego). Surowy produkt oczyściłam metodą chromatografii kolumnowej (heksan:octan etylu = 80:20), uzyskując produkt **3.31** (92 mg, 0.08 mmol, 74%) w postaci oleju.

$[\alpha] = + 29.9$.

¹H NMR (600MHz) δ 5.66 (d, 1H, $J_{1,2} = 3.6$, H-1), 4.90 (d, 1H, $J = 10.9$, OCH₂Ph), 4.86 (d, 1H, $J = 11.0$, OCH₂Ph), 4.76 (d, 1H, $J = 10.9$, OCH₂Ph), 4.67 (d, 1H, $J = 11.4$, OCH₂Ph), 4.64 (dd, 2H, OCH₂Ph), 4.58-4.54 (m, 4H, OCH₂Ph), 4.52(d, 1H, $J = 11.4$, OCH₂Ph), 4.44-4.40 (m, 2H, OCH₂Ph, H-3'), 4.10 (m, 2H, H-4', H-5'), 4.04 (ddd, 1H, $J = 10.2, 3.3, 1.9$, H-5),

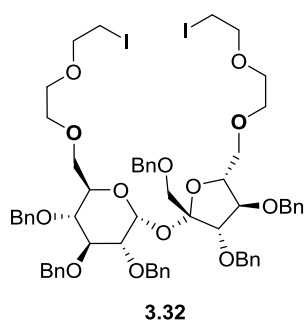
3.94 (t, $J = 9.3$, H-3), 3.75 (d, 1H, $J = 11.0$, H-1'a), 3.72-3.45 (m, 21H, $-\text{OCH}_2-$, H-4, H-2, $2 \times \text{CH}_2\text{Cl}$), 3.42 (dd, 1H, $J = 10.8$, 1.8 Hz, H-6a) ppm.

^{13}C NMR (151 MHz) δ 138.9, 138.8, 138.4, 138.3, 138.3, 137.9 (C_{quat} , $6 \times \text{OCH}_2\text{Ph}$), 104.7 (C-2'), 90.2 (C-1), 83.9 (C-3'), 82.6 (C-4'), 81.9 (C-3), 79.8 (C-2), 79.8 (C-5'), 77.5 (C-4), 75.5, 74.8, 73.4, 72.9, 72.3 ($5 \times \text{OCH}_2\text{Ph}$), 72.7 (C6'), 72.4, 71.4, 71.3, 71.0, 70.8, 70.5, 70.5 (C-7, C-8, C-9, C-7', C-8', C9', C1'), 70.6 (C-5), 69.7 (C-6), 42.8, 42.7 ($2 \times \text{CH}_2\text{Cl}$) ppm.

HRMS (ESI) [$\text{M} + \text{Na}^+$] obliczono dla ($\text{C}_{62}\text{H}_{72}\text{O}_{13}\text{Cl}_2\text{Na}$), 1117.4248; znaleziono: 1117.4211.

Anal. elem. dla $\text{C}_{62}\text{H}_{72}\text{O}_{13}\text{Cl}_2$ (1096.15): obliczono: C, 67.94; H, 6.62; Cl, 6.47; znaleziono: C, 67.94; H, 6.85; Cl, 6.43.

1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylo-6,6'-bis[2-(2-jodoetoksy)etylo]sacharoza (3.32)



Do roztworu pochodnej **3.31** (813 mg, 0.74 mmol) w suchym acetonie (16 ml) dodałam suchy jodek sodu (444.7 mg, 2.97 mmol). Reakcję prowadziłam w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika przez 24 godziny. Po ochłodzeniu do temperatury pokojowej osad odsączyłam i przemyłam acetonem. Połączone frakcje acetonowe zateżyłam, a pozostałość rozpuściłam w CH_2Cl_2 (10 ml). Oddzieliłam fazę organiczną, przemyłam wodą i osuszyłam. Surowy produkt oczyściłam metodą chromatografii kolumnowej (heksan:octan etylu = 80:20), uzyskując produkt **3.32** (900 mg, 0.73 mmol, 95%) w postaci oleju.

$[\alpha] = +25.5$.

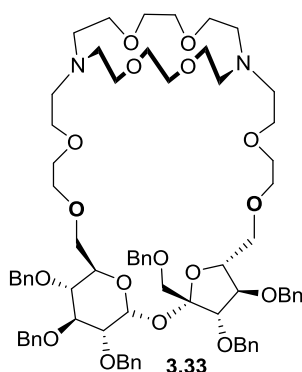
^1H NMR (600MHz) δ 5.65 (d, 1H, $J_{1,2} = 3.6$, H-1), 4.90 (d, 1H, $J = 10.9$, OCH_2Ph), 4.86 (d, 1H, $J = 11.0$, OCH_2Ph), 4.76 (d, 1H, $J = 10.9$, OCH_2Ph), 4.68 (d, 1H, $J = 11.4$, OCH_2Ph), 4.64 (dd, 2H, OCH_2Ph), 4.58-4.54 (m, 4H, OCH_2Ph), 4.43-4.41 (m, 2H, OCH_2Ph , H-3), 3.75 (d, 1H, $J = 11.0$, H-1'a), 3.71-3.47 (m, 17H, $-\text{OCH}_2-$, H-4, H-2), 3.42 (dd, 1H, $J = 10.8$, 1.8 Hz, H-6a), 3.19 – 3.16 (m, 2H, CH_2I), 3.15 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H, CH_2I) ppm.

^{13}C NMR (151 MHz) δ : 138.9, 138.8, 138.4, 138.3, 138.3, 137.9 (C_{quat} , $6 \times \text{OCH}_2\text{Ph}$), 104.8 (C-2'), 90.3 (C-1), 83.9 (C-3'), 82.7 (C-4'), 81.9 (C-3), 79.8 (C-2), 79.8 (C-5'), 77.5 (C-4), 75.5, 74.9, 73.4, 72.9, 72.3 ($5 \times \text{OCH}_2\text{Ph}$), 72.7 (C6'), 72.4, 72.0, 71.9, 70.8, 70.8, 70.1, 70.1 (C-7, C-8, C-9, C-7', C-8', C9', C1'), 70.6 (C-5), 69.7 (C-6), 3.1, 2.9 ($2 \times \text{CH}_2\text{I}$) ppm.

HRMS (ESI) [$M + Na^+$] obliczono dla ($C_{62}H_{72}O_{13}I_2Na$), 1301.2960; znaleziono: 1301.2955.

Anal. elem. dla $C_{62}H_{72}O_{13}I_2$ (1279.05): obliczono: C, 58.22; H, 5.67; I, 19.84; znaleziono: C, 58.12; H, 5.67; I, 19.79.

kryptand (3.33)



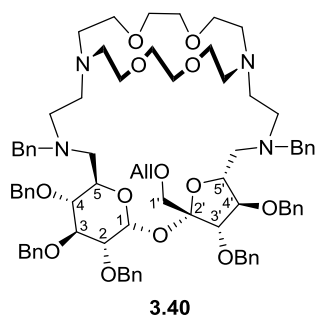
Do roztworu związku **3.32** (258 mg, 0.20 mmol) w acetonitrylu (7 ml) dodałam sproszkowany węgiel potasu (342 mg, 3.23 mmol), a następnie eter 1,10-diaza-18-korona-6 (53 mg, 0.20 mmol). Reakcję prowadziłam w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika przez 24 h. Postęp reakcji kontrolowałam za pomocą TLC ($CH_2Cl_2:MeOH = 10:1$). Po ochłodzeniu do temperatury pokojowej, dodałam toluen (5 ml) i odparowałam acetonitryl pod zmniejszonym ciśnieniem. Mieszaninę przesączyłam przez Celit i wytrącone sole przemyłam octanem etylu (10 ml). Surowy produkt oczyściłam metodą chromatografii typu flash (dichloro-metan:metanol 100:0→96:4) uzyskując kryptand **3.33** (87 mg, 0.07 mmol, 33%) w postaci oleju.

1H NMR (600MHz, acetone- d_6) δ 5.84 (d, 1H, $J = 3.7$ Hz, H-1), 4.95 (d, 1H, $J = 11.2$ Hz, OCH_2Ph), 4.85 (d, 1H, $J = 11.3$ Hz, OCH_2Ph), 4.82–4.77 (m, 4H, OCH_2Ph), 4.72 (d, 1H, $J = 12.1$ Hz, OCH_2Ph), 4.64 (d, 3H, $J = 10.8$ Hz, OCH_2Ph), 4.61 (d, 1H, $J = 11.3$ Hz, OCH_2Ph), 4.58 (d, 1H, $J = 12.0$ Hz, OCH_2Ph), 4.52 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz, H-3'), 4.40 (t, 1H, $J = 8.1$ Hz, H-4'), 4.06 (dt, 1H, $J = 10.4, 2.6$ Hz, H-5), 3.97 (ddd, 1H, $J = 8.0, 5.0, 2.7$ Hz, H-5'), 3.92 (t, 1H, $J = 9.3$ Hz, H-3), 3.84 (dd, 1H, $J = 11.2, 2.8$ Hz, H-6'a), 3.80 (dd, 1H, $J = 11.2, 5.1$ Hz, H-6'b), 3.75 (d, 1H, $J = 10.8$ Hz, H-1'a), 3.62 (d, 1H, $J = 10.74$ Hz, H-1'b), 3.51 (m, 1H, H-4), 3.48 (dd, 1H, $J = 9.6, 3.7$ Hz, H-2), 3.43 (m, 2H, H-6a, H-6b) ppm.

^{13}C NMR (151 MHz, acetone- d_6) δ : 104.1 (C-2'), 88.7 (C-1), 83.6 (C-3'), 82.0 (C-3), 80.5 (C-4'), 79.6 (C-2), 79.3 (C-5'), 77.7 (C-4), 74.9, 74.2, 73.0, 72.7, 72.0, 71.5 ($6 \times OCH_2Ph$), 72.4 (C-1'), 71.37 (C-7'), 71.06 (C-6'), 70.7 (C-5), 69.9 (C-7), 69.7 (C-6), 58.4, 53.9, 53.6, 53.0, 52.9, 49.8 ($6 \times CH_2N$) ppm.

HRMS (ESI) [$M + H^+$] obliczono dla ($C_{74}H_{97}N_2O_{17}$), 1285.6787; znaleziono: 1285.6803.

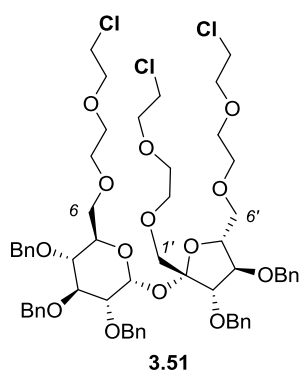
kryptand (3.40)



Do roztworu 1'-*O*-allilo-2,3,3',4,4'-penta-*O*-benzylo-6,6'-bis-[*N*-benzylo-*N*-(2-chloroetylo)amino]-6,6'-dideoksy-sacharozy **3.39** (63.6 mg, 0.06 mmol) w acetonitrylu (10 ml) dodałam sproszkowany Na₂CO₃ (178 mg, 1.68 mmol), KI (28 mg, 0.17 mmol) oraz eter koronowy 4,13-Diaza-18-korona-6 (14.7 mg, 0.06 mmol). Reakcję prowadziłam w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika przez 24 h. Po ochłodzeniu do temperatury pokojowej, dodałam toluen (10 ml) i odparowałam acetonitryl pod zmniejszonym ciśnieniem. Mieszaninę przesączałam przez Celit i wytrącone sole przemyłam octanem etylu (10 ml). Surowy produkt oczyszczałam metodą chromatografii typu flash (dichlorometan:metanol 100:0→96:4) uzyskując produkt **3.40** (8 mg, 0.006 mmol, 10%) w postaci oleju.

¹H NMR (600MHz) δ 5.82 (m, 1H, H-β), 5.49 (d, 1H, *J*_{1,2} = 3.7, H-1), 5.43 (m, 2H, H-γ-*a*, H-γ-*b*), 5.23 (m, 1H, H-α), 3.08 (t, 1H, *J* = 9.1, H-3), 4.07 (t, *J* = 6.8, H-3')

MS: *m/z* = 1326.7 co odpowiada [M(C₈₀H₁₀₀N₄O₁₃)+H]

2,3,3',4,4'-penta-*O*-benzylo-1',6,6'-tri[2-(2-chloroetoksy)etylo]sacharoza (3.51)

Roztwór 2,3,3',4,4'-penta-*O*-benzylosacharozy (370 mg, 0.47 mmol) i wodorosiarczanu tetrabutylamoniowego (1171.7 μl, 9.99 mmol) w eterze bis(2-chloroetylowym) (284 μl, 2.42 mmol) energicznie mieszałam z 50% roztworem NaOH (1757.6 μl) w temperaturze pokojowej przez 3 godziny. Po tym czasie dodałam CH₂Cl₂ (12 ml), wodę (12 ml) i rozdzieliłam fazy. Fazę wodną ekstrahowałam—CH₂Cl₂ (2 x 10 ml). Połączone fazy organiczne przemyłam wodą (2 x 10 ml), osuszyłam i zatężyłam pod zmniejszonym ciśnieniem w celu usunięcia nadmiaru eteru bis(2-chloroetylowego). Surowy produkt oczyściłam metodą chromatografii kolumnowej (heksan:octan etylu = 80:20), uzyskując produkt **3.51** (303 mg, 0.27 mmol, 58%) w postaci oleju.

[α] = + 26.6.

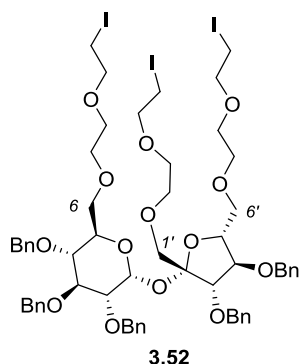
^1H NMR (600MHz) δ 5.67 (d, 1H, $J_{1,2} = 3.6$ Hz, H-1), 4.92 (d, 1H, $J = 10.9$ Hz, OCH_2Ph), 4.87 (d, 1H, $J = 11.0$ Hz, OCH_2Ph), 4.79–4.77 (m, 2H, OCH_2Ph), 4.69 (d, 1H, $J = 11.6$ Hz, OCH_2Ph), 4.65–4.57 (m, 5H, OCH_2Ph), 4.42 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz, H-3'), 4.10–4.02 (m, 3H, H-4', H-5', H-5), 3.95 (t, 1H, $J = 9.3$ Hz, H-3), 3.74 (d, 1H, $J = 11.3$ Hz, H-1'a), 3.70–3.49 (m, 30H, - OCH_2 -, H-4, H-2, 3 x $\text{CH}_2\text{-Cl}$), 3.44 (dd, 1H, $J = 10.8, 1.8$ Hz, H-6a) ppm.

^{13}C NMR (151 MHz) δ 138.9, 138.8, 138.4, 138.3, 138.3 (C_{quat} , 5 x OCH_2Ph), 104.7 (C-2'), 90.2 (C-1), 83.8 (C-3'), 82.5 (C-4'), 81.9 (C-3), 79.8 (C-2), 79.6 (C-5'), 77.5 (C-4), 75.5, 74.8, 73.0, 72.4, 72.4 (5 x OCH_2Ph), 72.1, 71.4, 71.3, 71.3, 71.0, 70.8, 70.8, 70.5, 70.5, 70.4, 60.4 (C-7, C-8, C-9, C-6', C-7', C-8, C-9', C1', C- α , C- β , C- γ), 70.6 (C-5), 69.8 (C-6), 42.8, 42.8, 42.7 (3 x CH_2Cl) ppm.

HRMS (ESI) [$\text{M} + \text{Na}^+$] obliczono dla ($\text{C}_{59}\text{H}_{73}\text{O}_{14}\text{Cl}_3\text{Na}$), 1133.3964; znaleziono: 1133.3960.

Anal. elem. dla $\text{C}_{59}\text{H}_{73}\text{O}_{14}\text{Cl}_3$ (1112.57): obliczono: C, 63.69; H, 6.57; Cl, 9.56; znaleziono: C, 63.69; H, 6.61; Cl, 9.56.

2,3,3',4,4'-penta-*O*-benzylo-1',6,6'-tri[2-(2-jodoetoksy)etylo]sacharoza (**3.51**)



Do roztworu pochodnej **3.51** (235 mg, 0.21 mmol) w suchym acetonie (7 ml) dodałam suchy jodek sodu (569.9 mg, 3.80 mmol). Reakcję prowadziłam w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika przez 24 godziny. Po ochłodzeniu do temperatury pokojowej osad odsączyłam i przemyłam acetonem. Połączone frakcje acetonowe zatężyłam, a pozostałość rozpuściłam w CH_2Cl_2 (5 ml). Oddzieliłam fazę organiczną, przemyłam wodą i osuszyłam. Surowy produkt oczyściłam metodą chromatografii kolumnowej (heksan:octan etylu = 80:20), uzyskując produkt **3.52** (279 mg, 0.20 mmol, 95%) w postaci oleju.

$[\alpha] = +20.9$

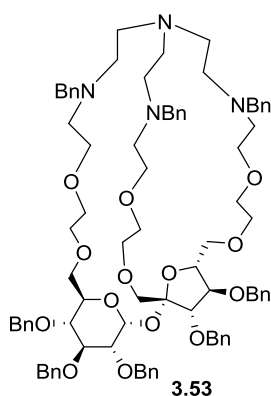
^1H NMR (600MHz) δ 5.66 (d, 1H, $J_{1,2} = 3.6$ Hz, H-1), 4.91 (d, 1H, $J = 10.9$ Hz, OCH_2Ph), 4.87 (d, 1H, $J = 11.0$ Hz, OCH_2Ph), 4.97–4.76 (m, 2H, OCH_2Ph), 4.69 (d, 1H, $J = 11.6$ Hz, OCH_2Ph), 4.65–4.54 (m, 5H, OCH_2Ph), 4.42 (d, 1H, $J = 6.9$ Hz, H-3'), 4.13–4.02 (m, 3H, H-4', H-5', H-5), 3.95 (t, 1H, $J = 9.3$ Hz, H-3), 3.76–3.47 (m, 21H, - OCH_2 -, H-4, H-2), 3.44 (dd, 1H, $J = 10.9, 1.8$ Hz, H-6), 3.19–3.13 (m, 6H, 3 x $\text{CH}_2\text{-I}$) ppm.

^{13}C NMR (151 MHz) δ 138.9, 138.8, 138.4, 138.3, 138.3 (C_{quat} , 5 x OCH_2Ph), 104.7 (C-2'), 90.2 (C-1), 83.8 (C-3'), 82.6 (C-4'), 81.9 (C-3), 79.8 (C-2), 79.6 (C-5'), 77.5 (C-4), 75.5, 74.9, 73.0, 72.5, 72.4 (5 x OCH_2Ph), 72.8, 72.1, 72.0, 71.9, 71.9, 71.0, 70.8, 70.8, 70.1, 70.1, 70.0 (C-7, C-8, C-9, C-6', C-7', C-8, C-9', C1', C- α , C- β , C- γ), 70.6 (C-5), 69.8 (C-6), 3.1, 3.0, 2.9 (3 x CH_2I) ppm.

HRMS (ESI) [$\text{M} + \text{Na}^+$] obliczono dla ($\text{C}_{59}\text{H}_{73}\text{O}_{14}\text{I}_3\text{Na}$), 1409.2032; znaleziono: 1409.2017.

Anal. elem. dla $\text{C}_{59}\text{H}_{73}\text{O}_{14}\text{I}_3$ (1386.93): obliczono: C, 51.09; H, 5.31; I, 27.45; znaleziono: C, 51.09; H, 5.31; I, 27.32.

kryptand (3.53)



Do roztworu substratu **3.52** (118 mg, 0.09 mmol) w acetonitrylu (15 ml) dodałam sproszkowany węgiel potasu (270 mg, 2.55 mmol), następnie dodałam tris-(2-benzyloaminoetylo)aminę (40 mg, 0.09 mmol) (*otrzymaną wg. procedury opisanej w literaturze*).¹⁶¹ Reakcję prowadziłam w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika przez 24 godziny. Postęp reakcji kontrolowałam za pomocą TLC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 10:1$). Po ochłodzeniu do temperatury pokojowej, dodałam toluen (15 ml) i odparowałam acetonitryl pod zmniejszonym ciśnieniem. Mieszaninę przesączałam przez Celit i wytrącone sole przemyłam octanem etylu (10 ml). Surowy produkt oczyściłam metodą chromatografii typu flash (dichlorometan:metanol 100:0→93:7) uzyskując kryptand **3.53** (55 mg, 0.04 mmol, 45.5%) w postaci oleju.

^1H NMR (600MHz, acetone- d_6) δ 5.76 (d, 1H, $J_{1,2} = 3.55$ Hz, H-1), 4.99 (d, 1H, $J = 11.01$ Hz, OCH_2Ph), 4.88 (d, 1H, $J = 11.38$, OCH_2Ph), 4.91 (d, 1H, $J = 10.98$ Hz, OCH_2Ph), 4.81 (d, 1H, $J = 11.05$ Hz, OCH_2Ph), 4.71 - 4.59 (m, 5H, OCH_2Ph), 4.44 (m, 2H, H-3', OCH_2Ph), 4.05 - 4.00 (m, 3H, H-4' H-5', H-5), 3.96 (t, 1H, $J = 9.24$ Hz, H-3), 3.87 (d, 1H, $J = 11.04$ Hz, $-\text{OCH}_2-$), 3.82 (dd, $-\text{OCH}_2-$), 3.70 - 3.36 (m, 32H, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{NCH}_2-$, H-2, H-4), 3.21-2.54 (m, 16H, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{NCH}_2-$) ppm.

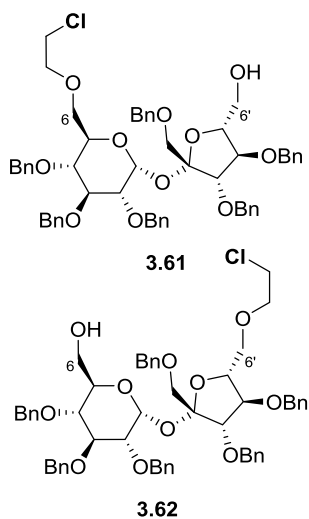
^{13}C NMR (151 MHz, acetone- d_6) δ 138.6, 138.6, 138.4, 138.2, 138.1, 138.0, 137.9, 137.9 (C_{quat} , 8 x OCH_2Ph), 105.0 (C-2'), 91.7 (C-1) 83.3 (C-3'), 82.8 (C-4'), 81.6 (C-3), 80.2 (C-

2), 80.2 (C-5'), 78.3 (C-4), 75.5, 75.3, 73.1, 72.9, 72.5 (5 x OCH₂Ph), 70.6 (C-5), 59.3, 59.3, 57.3 (3 x NCH₂Ph), 51.9, 51.2, 50.2, 49.5, 49.2, 49.2, 48.1, 48.1, 47.8 (9 x NCH₂) ppm.

HRMS (ESI) [M + Na⁺] obliczono dla (C₈₆H₁₀₇ N₄O₁₄Na), 1419.7784; znaleziono: 1419.7803.

1',2,3,3',4,4'-heksa-O-benzylo-6-O-(2-chloroetylo)-6-deoksysacharoza (3.61)

1',2,3,3',4,4'-heksa-O-benzylo-6'-O-(2-chloroetylo)-6'-deoksysacharoza (3.62)



Roztwór 1',2,3,3',4,4'-heksa-O-benzylosacharozy (682 mg, 0.77 mmol) i wodorosiarczanu tetrabutylamoniowego (263 mg, 0.77 mmol) w 1,2-dichloroetanie (7 ml) energicznie mieszałam z 50% roztworem NaOH (7 ml) w temperaturze 50°C przez 4 godziny. Po tym czasie, do mieszaniny reakcyjnej dodałam CH₂Cl₂ (6 ml), wodę (6 ml) i rozdzieliłam fazy. Warstwę organiczną zdekan-towałam, a fazę wodną ekstrahowałam CH₂Cl₂ (3 × 5ml). Fazy organiczne połączyłam, osuszyłam i zatężyłam pod próżnią. Pozostałość oczyściłam metodą chromatografii kolumnowej (heksan:octan etylu 60:40), otrzymując mieszaninę dwóch izomerów **3.61** i **3.62** (153 mg, 21%) w postaci oleju.

¹H NMR (600MHz)

produkt **3.61** δ: 5.74 (d, 1H, *J*_{1,2} = 3.72, H-1), 4.41 (m, H-3'), 4.32 (m, H-4'), 4.06 (m, H-5), 3.99 (m, H-3, H-5'), 3.49 (m, H-2), 3.45 (m, H-4), 3.58 (m, H-8);

produkt **3.62**: δ: 5.51 (d, 1H, *J*_{1,2} = 3.50, H-1), 4.45 (m, H-3'), 4.21 (m, H-3), 3.99 (m, H-4', H-5'), 3.73 (m, H-4), 3.54 (m, H-2), 3.50 (m, H-8') ppm.

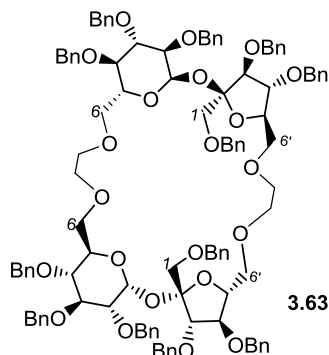
¹³C NMR (151 MHz) δ: 138.8, 138.6, 138.6, 138.3, 138.3, 138.3 138.1, 138.1, 138.1, 138.0, 137.8, 137.8 (Cquat, 12x OCH₂Ph);

produkt **3.61**: 104.6 (C-2'), 89.5 (C-1), 83.6 (C-3'), 81.2 (C-3), 79.9 (C-2), 79.4 (C-4'), 77.8 (C-4) 71.3 (C-5), 42.6 (CH₂Cl);

produkt **3.62**: 103.8 (C-2'), 91.1 (C-1), 83.6 (C-3'), 81.1 (C-3), 81.8 (C-4'), 81.8 (C-5'), 79.4 (C-2), 77.1 (C-4), 71.3 (C-5), 42.6 (CH₂Cl) ppm.

HRMS (ESI) $[M + Na^+]$ obliczono dla $(C_{56}H_{61}O_{11}ClNa)$, 967.3800; znaleziono: 967.3779.

Związek makrocykliczny 3.63



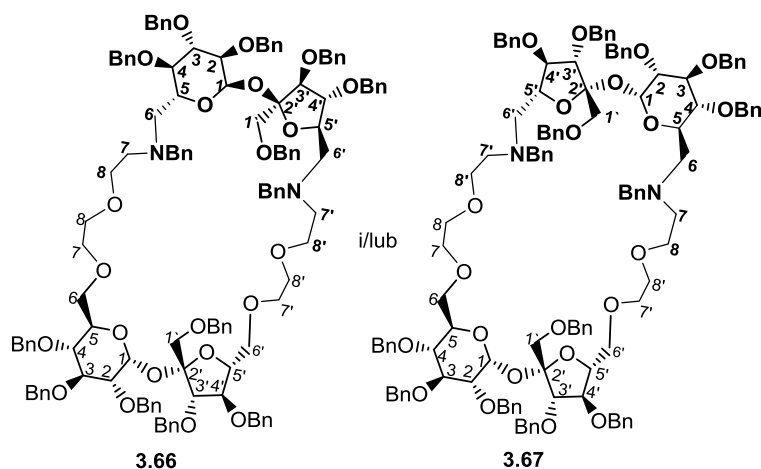
Zawiesinę wodoru sodu (48 mg, 1.98 mmol) w suchym THF (5 ml), ogrzewałam w temperaturze 65°C przez 30 min. Mieszaninę związków **3.61** i **3.62** (153 mg, 0.16 mmol) w suchym THF (8 ml) wkraplałam do mieszaniny reakcyjnej za pomocą pompy strzykawkowej przez 3 godziny. Reakcję prowadziłam w temperaturze 65°C przez 20 h. Po ochłodzeniu do temperatury pokojowej ostrożnie dodawałam MeOH, a następnie H₂O do momentu aż nie zaobserwowałam wydzielania się wodoru. Mieszaninę dwukrotnie wyekstrahowałam CH₂Cl₂ (10 ml). Fazę organiczną osuszyłam i zateżyłam pod zmniejszonym ciśnieniem. Produkt oczyściłam metodą chromatografii kolumnowej (heksan:octan etylu 60:40), otrzymując czystą pochodną **3.63** (49 mg, 0.027 mmol, 16.6%) w postaci oleju.

¹H NMR (600MHz) δ : 5.38 (d, 1H, $J_{1,2} = 5.38$, H-1), 4.48 (m, 6H, H-3', OCH₂Ph), 4.34 (m, 2H, H-4', OCH₂Ph), 4.27 (td, 1H, $J_{4,5} = 9.73$, $J_{5,6} = 1.79$, H-5), 4.07 (t, 1H, H-3), 4.03 (m, 2H, H-5'), 3.77-3.85 (m, 3H, H-6a, H-7a, H-7a'), 3.71 (d, 1H, $J_{1'a,1'} = 10.71$, H-1'a), 3.62 (m, 2H, H-1'b, H-6), 3.38- 3.46 (m, 3H, H-2, H-6'b, H-7'b), 3.09 (dd, 1H, H-4) ppm.

¹³C NMR (151 MHz) δ : 138.8, 138.7, 138.4, 138.1, 138.0, 137.9 (Cquat, 6x OCH₂Ph), 104.9 (C-2'), 91.0 (C-1), 83.6 (C-3'), 81.9 (H-4'), 81.7 (C-3), 80.3 (C-2), 79.8 (C-5'), 79.4 (C-4), 75.4, 74.9, 73.7, 73.4, 72.6, 71.6 (6x OCH₂Ph), 71.9 (C-7'), 71.8 (C-6), 70.8 (C-5), 70.7 (C-1'), 70.1 (C-6'), 70.0 (C-7) ppm.

HRMS (ESI) $[M + Na^+]$ obliczono dla $(C_{112}H_{120}O_{22}Na)$, 1839.8169; znaleziono: 1839.8208.

Związek makrocykliczny 3.66 i/lub 3.67



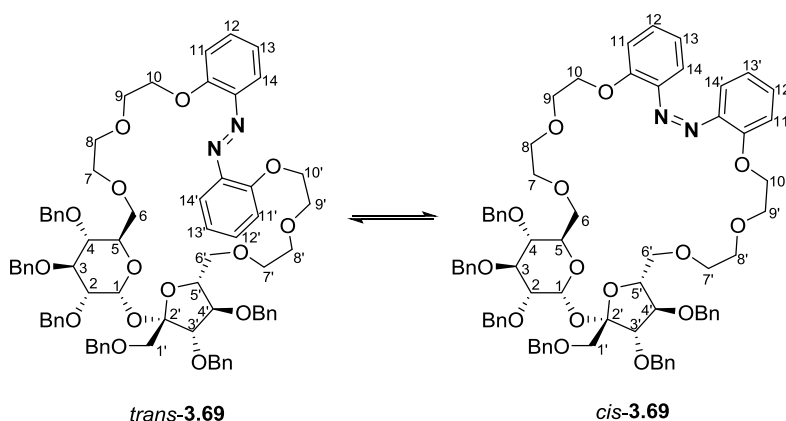
Do roztworu substratu **3.32** (101 mg, 0.08 mmol) w acetonitrylu (5 ml) dodałem sproszkowany węgiel sodu (67 mg, 0.63 mmol), następnie dodałem 1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylo-6,6'-dibenzyloamino-6,6'-dideoksyosacharozę (40 mg, 0.09 mmol). Reakcję mieszałem w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika pod chłodnicą zwrotną przez 24 godziny. Po ochłodzeniu do temperatury pokojowej, dodałem toluen (15 ml) i odparowałem acetonitryl pod zmniejszonym ciśnieniem. Mieszaninę przesączyłem przez Celit i wytrącone sole przemyłem octanem etylu (5 ml). Surowy produkt oczyściłem metodą chromatografii kolumnowej (heksan:octan etylu = 70:30), uzyskując produkt **3.66** i/lub **3.67** (84 mg, 0.04 mmol, 50.4%) w postaci oleju.

$^1\text{H NMR}$ (600MHz) δ : 5.56 (d, 1H, $J_{1,2} = 3.5$, H-1), **5.46** (d, 1H, $J_{1,2} = 3.5$, H-1), 4.88 – 4.90 (m, 4H, (C-4)OCH₂Ph, (C-3)OCH₂Ph, (C-3)OCH₂Ph, (C-4)OCH₂Ph), 4.75 – 4.60 (m, 5H, (C-3)OCH₂Ph, (C-3')OCH₂Ph, (C-3)OCH₂Ph, (C-3')OCH₂Ph, (C-4')OCH₂Ph) 4.59 – 4.45 (m, 12H, (C-4)OCH₂Ph), 2×(C-2)OCH₂Ph, (C-4')OCH₂Ph), 2×(C-2)OCH₂Ph, (C-4')OCH₂Ph, (C-4)OCH₂Ph, (C-3')OCH₂Ph, (C-3')OCH₂Ph, (C-1')OCH₂Ph, (C-1')OCH₂Ph), 4.42-4.35 (m, 4H, (C-4')OCH₂Ph, H-3', H-3', (C-1')OCH₂Ph), 4.31 (d, 1H, $J = 12.0$ Hz, (C-1')OCH₂Ph), 4.18-3.92 (m, 8H, {4.15}H-5, {4.12}H-5', {4.06}H-4', {4.05}H-5', {4.01}H-5, {3.98}H-3, {3.96}H-4', {3.95}H-3), 3.80 – 3.73 (m, 2H, H-6, H-6'), 3.72-3.63 (m, 4H, H-6, H-1', H-6', H-6), 3.61 (d, 1H, $J = 11.1$ Hz, H-1'), 3.58 – 3.37 (m, 19H, H-6, H-4, H-1', 2×H-8', H-2, H-1', H-4, H-2, 2×H-8, 2×H-6', 2×H-7, 2×H-8, 2×H-8'), 2.97 (dd, 1H, $J = 13.8, 7.7$ Hz, C6'-NCH₂Ph), 2.85 (dd, 1H, $J = 14.1, 3.8$ Hz, C6'-NCH₂Ph), 2.83

– 2.70 (m, 5H, 2×**H-7'**, 2×**H-7**, **C6-NCH₂Ph**), 2.64 (dt, 1H, $J = 13.2, 6.6$ Hz, **C6-NCH₂Ph**) ppm.

¹³C NMR (151 MHz) δ : **139.64** (C_{quat} , **(C-6')**NCH₂Ph), **139.36** (C_{quat} , **(C-6)**NCH₂Ph), 138.97, 138.84, 138.81, 138.76, 138.70, 138.55, 138.51, 138.33, 138.30, 138.24, 138.12, 138.97 (C_{quat} , 12× OCH₂Ph), **129.02** (**(C-6')**NCH₂Ph), **128.96** (**(C-6)**NCH₂Ph), **104.72** (**C-2'**), 104.29 (**C-2'**), **89.83** (**C-1**), 89.62 (**C-1**), **84.23** (**C-4'**), **83.48** (**C-3'**), 83.37 (**C-3'**), 82.15 (**C-4'**), **82.05** (**H-3**), 81.97 (**H-3**), **80.27** (**C-2**), 79.95 (**C-2**), 79.63 (**C-5'**), **79.43** (**C-5'**), **79.33** (**C-4**), 77.82 (**C-4**), 75.46 (**C-3**)OCH₂Ph, **75.44** (**C-3**)OCH₂Ph, 74.77 (**C-4**)OCH₂Ph, **74.46** (**C-4**)OCH₂Ph, 73.24 (**C-1'**)OCH₂Ph, **73.22** (**C-1'**)OCH₂Ph, **72.78** (**C-2**)OCH₂Ph, 72.71 (**C-2**)OCH₂Ph, **72.50** (**C-3'**)OCH₂Ph, 72.50 (**C-4'**)OCH₂Ph, 72.46 (**C-3'**)OCH₂Ph, 72.14 (**C-6**) **72.14** (**C-4'**)OCH₂Ph, 71.53 (**C-1'**), **71.41** (**C-1'**), **71.25** (**C-5**), 70.95 (**C-5**), 70.84, 70.62, 70.26, 70.01, 69.84 (**C-6'**, **C-7**, **C-7'**, **C-8**, **C-8'**), **69.61** (**C-8**), **69.54** (**C-8'**), **59.75** (**C-6**), **59.03** (**C-6'**), **57.70** (**C6'-NCH₂Ph**), **55.13** (**C6-NCH₂Ph**) , **53.63** (**C-7'**), **53.58** (**C-7**) ppm.

Związek makrocykliczny *trans*-3.69 i *cis*-3.69



Do roztworu związku **3.32** (120 mg, 0.09 mmola) i 2,2'-dihydroksyazobenzu (20 mg, 0.09 mmola) w suchym acetonitrylu (5 ml) dodałam sproszkowany węgiel cezu (244 mg, 0.75 mmola) i reakcję prowadziłam w temperaturze 82°C przez 6 godzin w atmosferze argonu. Po ochłodzeniu do temperatury pokojowej dodałam wodę (10 ml) i produkty wyekstrahowałam octanem etylu (2 x 10 ml). Fazę organiczną osuszyłam nad Na₂SO₄, zateżyłam i uzyskaną pozostałość oczyściłam metodą chromatografii kolumnowej (heksan:octan etylu = 4:1 → 1:1), otrzymując dwa związki makrocykliczne *trans*-**3.69** i *cis*-**3.69** w postaci kolorowej glazury (99 mg, 0.08 mmol, 85.3%). *Trans*-**3.69** spontanicznie izomeryzował do *cis*-**3.69**

podczas obróbki i chromatografii kolumnowej w świetle otoczenia.

Związek makrocykliczny *trans*-3.69

Związek *trans*-3.69 jest termodynamicznie stabilnym izomerem, aczkolwiek jego szeroka absorpcja w widzialnym obszarze światła (400-600 nm) indukuje częściową izomeryzację *trans*→*cis* nawet w świetle otoczenia. Aby otrzymać czysty *trans*-3.69, próbkę rozcieńczyłam deuterowanym acetonitrylem i ogrzewałam ją w temperaturze ~70°C przez 24 godziny.

Następnie czysty związek *trans*-3.69 w probówce zabezpieczałam folią aluminiową, aby zapobiec przypadkowemu naświetleniu.

¹H NMR (600MHz, CD₃CN) δ: 7.38 (ddd, 1H, *J* = 8.4, 7.3, 1.8, H-14), 7.37 (ddd, 1H, *J* = 8.3, 7.3, 1.7, H-14'), 7.32 (m, 2H, H-11, H-11'), 7.12 (dd, 1H, *J* = 8.3, 1.2, H-13), 7.09 (dd, 1H, *J* = 8.4, 1.1, H-13'), 7.0 (dddd, 2H, *J* = 7.9, 7.3, 1.7, 1.1, H-12, H-12'), 5.49 (d, 1H, *J* = 3.5, H-1), 4.77 (d, 1H, *J* = 11.2, (C-3)OCH₂Ph), 4.71 (d, 1H, *J* = 11.1, (C-4)OCH₂Ph), 4.66 (d, 1H, *J* = 11.2, (C-3)OCH₂Ph), 4.69-4.58 [m, 3H, (C-3')OCH₂Ph, (C-4')OCH₂Ph, (C-2)OCH₂Ph], 4.54 (d, 1H, *J* = 11.9, (C-4')OCH₂Ph), 4.51-4.46 [m, 4H, (C-4)OCH₂Ph, (C-2)OCH₂Ph, (C-3')OCH₂Ph, (C-1')OCH₂Ph], 4.39 (d, 1H, *J* = 11.9, (C-1')OCH₂Ph), 4.28 (d, 1H, *J* = 7.8, H-3'), 4.26-4.22 (m, 4H, 2×H-10, 2×H-10'), 3.98 (t, 1H, *J* = 7.9, H-4'), 3.82-3.72 (m, 6H, H-5, H-5', 2×H-9, 2×H-9'), 3.71 (t, 1H, *J* = 9.3, H-3), 3.57-3.50 (m, 6H, H-6', H-1', 2×H-8, 2×H-8'), 3.48 (dd, 1H, *J* = 11.0, 3.3, H-6'), 3.43-3.35 (m, 5H, H-1', 2×H-7', H-4, H-7), 3.34 (dd, 1H, *J* = 9.7, 3.3, H-2), 3.29 (dd, 1H, *J* = 11.2, 3.7, H-6), 3.25-3.21 (m, 1H, H-7), 3.19 (dd, 1H, *J* = 11.2, 1.7, H-6) ppm.

¹³C NMR (151 MHz, CD₃CN) δ: 155.40, 155.33 (C_{quat}, 2×N=NPh), 143.88, 143.85 (C_{quat}, 2×OPh), 139.24, 139.04, 138.66, 138.54, 138.49, 138.30 (C_{quat}, 6×OCH₂Ph), 131.93, 131.92 (C-14, C-14'), 128.34, 128.29, 128.28, 128.23, 128.21, 128.18, 127.98, 127.91, 127.86, 127.81, 127.71, 127.67, 127.63, 127.56, 127.53, 127.50, 127.40, 127.34 (18×OCH₂Ph), 120.97, 120.95 (C-12, C-12'), 117.96, 117.92 (C-11, C-11'), 114.79 (C-13'), 114.72 (C-13), 103.92 (C-2'), 89.15 (C-1), 83.25 (C-3'), 81.60 (C-3), 81.44 (C-4'), 79.90 (C-2), 79.37 (C-5'), 77.49 (C-4), 74.78 (C-3)OCH₂Ph, 74.24 (C-4)OCH₂Ph, 72.93 (C-1')OCH₂Ph, 72.32 (C-3')OCH₂Ph, 72.10 (C-4')OCH₂Ph, 72.03 (C-2)OCH₂Ph, 71.77 (C-6'), 71.74 (C-1'), 70.68 (C-5), 70.62 (C-8), 70.60 (C-7), 70.38 (C-7'), 70.28 (C-8'), 69.56 (C10), 69.53 (C6), 69.41 (C-10'), 69.40 (C-9), 69.33 (C-9') ppm.

HRMS (ESI) [M + Na⁺] obliczono dla (C₇₄H₈₀N₂O₁₅Na), 1259.5456; znaleziono: 1259.5486.

Anal. elem. dla $C_{74}H_{80}N_2O_{15}$ (1237.45): obliczono: C, 71.83; H, 6.52; N, 2.26; znaleziono: C, 71.66; H, 6.52; N, 2.26.

Związek makrocykliczny *cis*-3.69

Związek *cis*-3.69 nie był możliwy do otrzymania w czystej postaci; po napromieniowaniu roztworu związku 3.69 w MeCN zielonym światłem (530 nm, LED 3W) otrzymywałam mieszaninę związków *trans* i *cis* ale ze znaczną przewagą izomeru *cis* (ok. 80%). Dzięki pełnej charakterystyce izomeru *trans*-3.69 mogłam wyeliminować sygnały, które od niego pochodziły i dokonać charakterystyki izomeru *cis*-3.69.

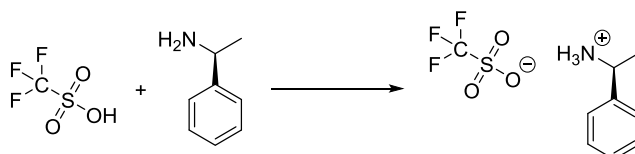
$^1\text{H NMR}$ (600MHz, CD_3CN) δ : 7.09 (m, 2H, H-14, H-14'), 6.87 (ddd, 2H, $J = 8.4, 6.2, 1.1$, H-13, H-13'), 6.76 (td, 1H, $J = 7.6, 1.1$, H-12), 6.73 (td, 1H, $J = 7.6, 1.1$, H-12'), 6.69 (dd, 1H, $J = 7.8, 1.7$, H-11), 6.65 (dd, 1H, $J = 7.8, 1.7$, H-11'), 5.62 (d, 1H $J = 3.5$, H-1), 4.80 (d, 1H, $J = 11.2$, (C-3) OCH_2Ph), 4.76 (d, 1H, $J = 11.1$, (C-4) OCH_2Ph), 4.68 (d, 1H, $J = 11.2$, (C-3) OCH_2Ph), 4.68 (d, 1H, $J = 11.9$, (C-4') OCH_2Ph), 4.65-4.62 [m, 2H, (C-3') OCH_2Ph , (C-2) OCH_2Ph], 4.61 (d, 1H, $J = 11.8$, (C-4') OCH_2Ph), 4.55 (d, 1H, $J = 11.3$, (C-4) OCH_2Ph), 4.54-4.49 [m, 3H, (C-3') OCH_2Ph , (C-2) OCH_2Ph , (C-1') OCH_2Ph], 4.41 (d, 1H, $J = 11.9$, (C-1') OCH_2Ph), 4.33 (d, 1H, $J = 7.8$, H-3'), 4.12 (t, 1H, $J = 7.9$, H-4'), 4.0-3.85 (m, 6H, 2 \times H-10, 2 \times H-10', H-5, H-5'), 3.77 (t, 1H, $J = 9.3$, H-3), 3.72 (dd, 1H, H-6'), 3.68-3.62 (m, 5H, 2 \times H-9, 2 \times H-9', H-6'), 3.62-3.50 (m, 8H, 2 \times H-8, 2 \times H-8', 2 \times H-7', H-7, H-1'), 3.50-3.45 (m, 2H, H-4, H-1'), 3.45-3.36 (m, 4H, 2 \times H-6, H-7, H-2) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CD_3CN) δ : 148.70, 148.27 (Cquat, 2 \times N=N Ph), 143.78, 143.78 (Cquat, 2 \times O Ph), 139.23, 139.00, 138.66, 138.62, 138.52, 138.33 (Cquat, 6 \times O CH_2Ph), 128.61, 128.60 (C-14, C-14'), 128.61, 128.60, 128.34, 128.32, 128.28, 128.26, 128.23, 128.19, 128.01, 127.93, 127.90, 127.82, 127.74, 127.71, 127.64, 127.59, 127.56, 127.50, 127.44, 127.35 (18 \times O CH_2Ph), 120.10 (C-12), 120.00 (C-12'), 119.81 (C-11), 119.58 (C-11'), 113.32, 113.25 (C-13, C-13'), 104.02 (C-2'), 89.20 (C-1), 83.30 (C-3'), 81.64 (C-3), 81.39 (C-4'), 79.95 (C-2), 79.51 (C-5'), 77.66 (C-4), 74.80 (C-3) OCH_2Ph , 74.29 (C-4) OCH_2Ph , 72.95 (C-1') OCH_2Ph , 72.37, 72.14, 72.09, [(C-3') OCH_2Ph , (C-2) OCH_2Ph , (C-4') OCH_2Ph], 71.81 (C-1'), 71.60 (C-6'), 70.81 (C-5), 70.65 (C-7), 70.44, 70.44, 70.25, (C-8, C-8', C-7'), 69.67 (C-6), 69.14, 69.12 (C-9, C-9'), 68.11, 68.11 (C-10, C-10') ppm.

HRMS (ESI) [$\text{M} + \text{Na}^+$] obliczono dla ($C_{74}H_{80}N_2O_{15}\text{Na}$), 1259.5456; znaleziono: 1259.5486.

Anal. elem. dla $C_{74}H_{80}N_2O_{15}$ (1237.45): obliczono: C, 71.83; H, 6.52; N, 2.26; znaleziono: C, 71.66; H, 6.52; N, 2.26.

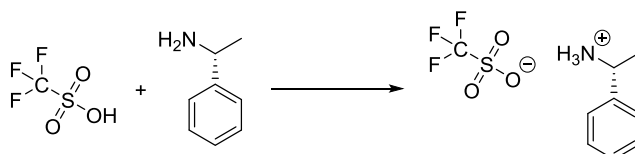
Trifluorometanosulfonian (*S*)-1-fenyletyloaminy



Roztwór kwasu trifluorometanosulfonowego (192 μ l, 2.2 mmol) w eterze dietylowym (20 ml) energicznie mieszałam w atmosferze argonu w temperaturze pokojowej. Następnie w ciągu 10 minut wkropiłam (*S*)-(-)-1-fenyletyloaminę (280 μ l, 2.2 mmol). Biały osad odsączyłam i przemyłam minimalną ilością zimnego eteru dietylowego (1.0 ml), a następnie suszyłam pod próżnią przez noc. Otrzymałam 561 mg (93%) białego stałego produktu.

Anal. elem. dla $C_9F_3H_{12}NO_3S$ (271.25): obliczono: C, 39.85; H, 4.46; N, 5.16; znaleziono: C, 39.85; H, 4.40; N, 5.26.

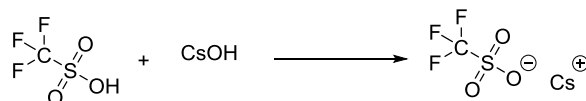
Trifluorometanosulfonian (*R*)-1-fenyletyloaminy



Trifluorometanosulfonian (*R*)-1-fenyletyloaminy syntezowałam analogicznie jak izomer *S*, otrzymując 556 mg (90%) białego stałego produktu.

Anal. elem. dla $C_9F_3H_{12}NO_3S$ (271.25): obliczono: C, 39.85; H, 4.46; N, 5.16; znaleziono: C, 39.86; H, 4.39; N, 5.27.

Trifluorometanosulfonian ceszu



Roztwór 10 g (66.6 mmol) wodorotlenku ceszu w 20 ml wody wkropiłam ostrożnie przez wkraplacz do 6.3 ml (10 g; 66.6 mmola) kwasu triflowego ochłodzonego w łaźni lodowej. Roztwór mieszałam w temperaturze 0°C przez 20 min, następnie zatężyłam do sucha przy użyciu wyparki obrotowej. Do pozostałości stałej dodałam MeCN (~50 ml) i procedurę powtórzyłam. Białe ciało stałe rozpuściłam na gorąco w minimalnej ilości MeCN, a następnie wytrąciłam przez dodanie Et₂O (100 ml). Substancję stałą odsączyłam na szklanym lejku G4, przemyłam Et₂O (~50 ml) i suszyłam pod próżnią przez noc, otrzymując 14.9 g czystego trifluorometanosulfonianu ceszu (79%).

Anal. elem. dla CsCF₃SO₃ (281.97): obliczono: C, 4.26; S, 11.37; znaleziono: C, 4.25; S, 11.37.

4.3. Eksperymenty kontrolne z solami: TBA₂CO₃, TBAOMe i Cs₂CO₃ potwierdzające efekt templatowy w reakcji makrocyklizacji.

Makrocyklizacja z użyciem węglanu di-tetrabutylamoniowego (TBA₂CO₃)

Węglan tetrabutylamoniowy (TBA₂CO₃) otrzymałam według procedury literaturowej.¹⁶²

Do roztworu **3.32** (52 mg, 0.04 mmol) i 2,2'-dihydroksyazobenzu (8.7 mg, 0.04 mmol) w MeCN (3 ml) dodałam TBA₂CO₃ (177 mg, 0.32 mmol). Reakcję prowadziłam w atmosferze argonu, w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika przez 24 h. Po schłodzeniu do temp. pok. dodałam wodę (10 ml) i roztwór wyekstrahowałam octanem etylu (2 x 10 ml), osuszyłam nad bezwodnym Na₂SO₄ i zatężyłam.

Analiza pozostałości ujawniła tylko ślady produktu **3.69** wraz ze znaczną ilością niezidentyfikowanych reszt polarnych, prawdopodobnie oligomerów pochodzących z **3.32** i 2,2'-dihydroksyazobenzu.

Makrocyklizacja z użyciem metanolanu tetrabutylamonowego (TBAOMe)

Czysty TBAOMe wytworzyłam przez odparowanie rozpuszczalnika w niskiej temperaturze pod zmniejszonym ciśnieniem z dostępnego w handlu 20% wag. TBAOMe w MeOH i został on natychmiast użyty w reakcji makrocyklizacji.

Do roztworu **3.32** (54 mg, 0.04 mmol) i 2,2'-dihydroksyazobenzu (9 mg, 0.04 mmol) w MeCN (3 ml) dodałam TBAOMe (92.4 mg, 0.34 mmol). Reakcję prowadziłam w atmosferze argonu, w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika przez 24 h. Po schłodzeniu do temp. pok. dodałam wodę (10 ml) i roztwór wyekstrahowałam octanem etylu (2 x 10 ml), osuszyłam nad bezwodnym Na₂SO₄ i zatężyłam. Analiza pozostałości (NMR) wykazała jedynie śladowe ilości produktu **3.69** wraz z pewną ilością końcowej olefiny pochodzącej z eliminacji E2 substratu **3.32**.

Dodatkowy eksperyment ¹H NMR ujawnił, że gospodarz **3.69** jest stabilny wobec TBAOMe, przynajmniej przez 48 we wrzącym MeCN-d₃

Makrocyklizacja z użyciem

chlorku tetrabutylamonowego (TBACl) i węglańca cesu (Cs₂CO₃)

Do roztworu **3.32** (50 mg, 0.04 mmol) i 2,2'-dihydroksyazobenzu (8.4 mg, 0.04 mmol) w acetonitrylu (3 ml) dodałam kolejno Cs₂CO₃ (85.5 mg, 0.31 mmol) i TBACl (201 mg, 0.72 mmol). Reakcję prowadziłam w atmosferze argonu, w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika przez 6 h. Po schłodzeniu do temp. pok. dodałam wodę (10 ml), roztwór wyekstrahowałam octanem etylu (2 × 10 ml), osuszyłam nad bezwodnym Na₂SO₄, zatężyłam i uzyskaną pozostałość oczyściłam metodą chromatografii kolumnowej (heksan:octan etylu = 4:1 → 1:1) z wytworzeniem mieszaniny *trans/cis* **3.69** jako kolorowego szkliwa (18 mg, 0.015 mmol, 37%).

4.4. Badanie oddziaływań gość-gospodarz

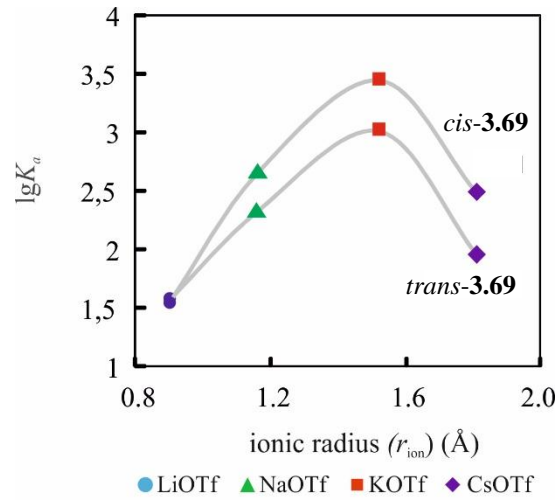
- Jako źródło kationów, do pomiarów wykorzystałam dostępne w handlu sole trifluorometanosulfonianowe (LiOTf, NaOTf i KOTf) oraz sole CsOTf, (*S*)-PEA i (*R*)-PEA, które przygotowałam według procedur opisanych w rozdziale 4.2.
- Pomiar miareczkowania wykonywałam w probówkach NMR - roztwór receptora **3.69** w MeCN-d₃ o czystości izotopowej 99.80% (ok. 10⁻² M) miareczkowałam roztworami odpowiednich soli trifluorometanosulfonianowych (0.1–0.2 M). Roztwór soli zawierał taką samą ilość receptora (ok. 10⁻² M), aby utrzymać stałe stężenie związku **3.69** podczas miareczkowania.
- Zbierałam od 16 do 20 punktów pomiarowych w zależności od kształtu krzywej miareczkowania. Ponadto brałam pod uwagę zmiany przesunięcia wszystkich protonów obecnych w cząsteczkach receptora i gościa.
- Dopasowanie krzywej nieliniowej dla wszystkich protonów należących do receptora *trans*-**3.69** i/lub *cis*-**3.69** oraz badanych soli, dla modelu wiązania 1:1 przeprowadzono za pomocą programu HypNMR 2008.^{163, 164, 165} Ta procedura zapewnia bardziej wiarygodną wartość K_a (tzw. globalną stałą asocjacyjną) niż dopasowanie danych eksperymentalnych do pojedynczych zmian sygnału chemicznego.^{166, 167}
- Do wyznaczenia wartości K_a dla *cis*-**3.69** zastosowano w pełni zrelaksowane wartości K_a dla *trans*-**3.69**, które generalnie były zbliżone do tych otrzymanych podczas miareczkowania czystego *trans*-**3.69** w ciemności (tj. w granicach błędu eksperymentalnego). Jednakże, gdy algorytm dopasowujący nie osiągnął zbieżności, zamiast tego zastosowano stałe wartości K_a dla *trans*-**3.69** do określenia K_a dla *cis*-**3.69**. Szczegóły eksperymentów miareczkowania podałam w tabeli **4.1**.

Tabela 4.1 Szczegóły miareczkowania, globalne stałe stabilności K_a (M^{-1}) i wybrane maksymalne przesunięcia sygnału ($\Delta\delta_{\max}$) anomerycznego protonu CH dla receptorów *trans*-**3.69** i *cis*-**3.69** z różnymi kationami w MeCN- d_3 w temperaturze 303 K.^[a]

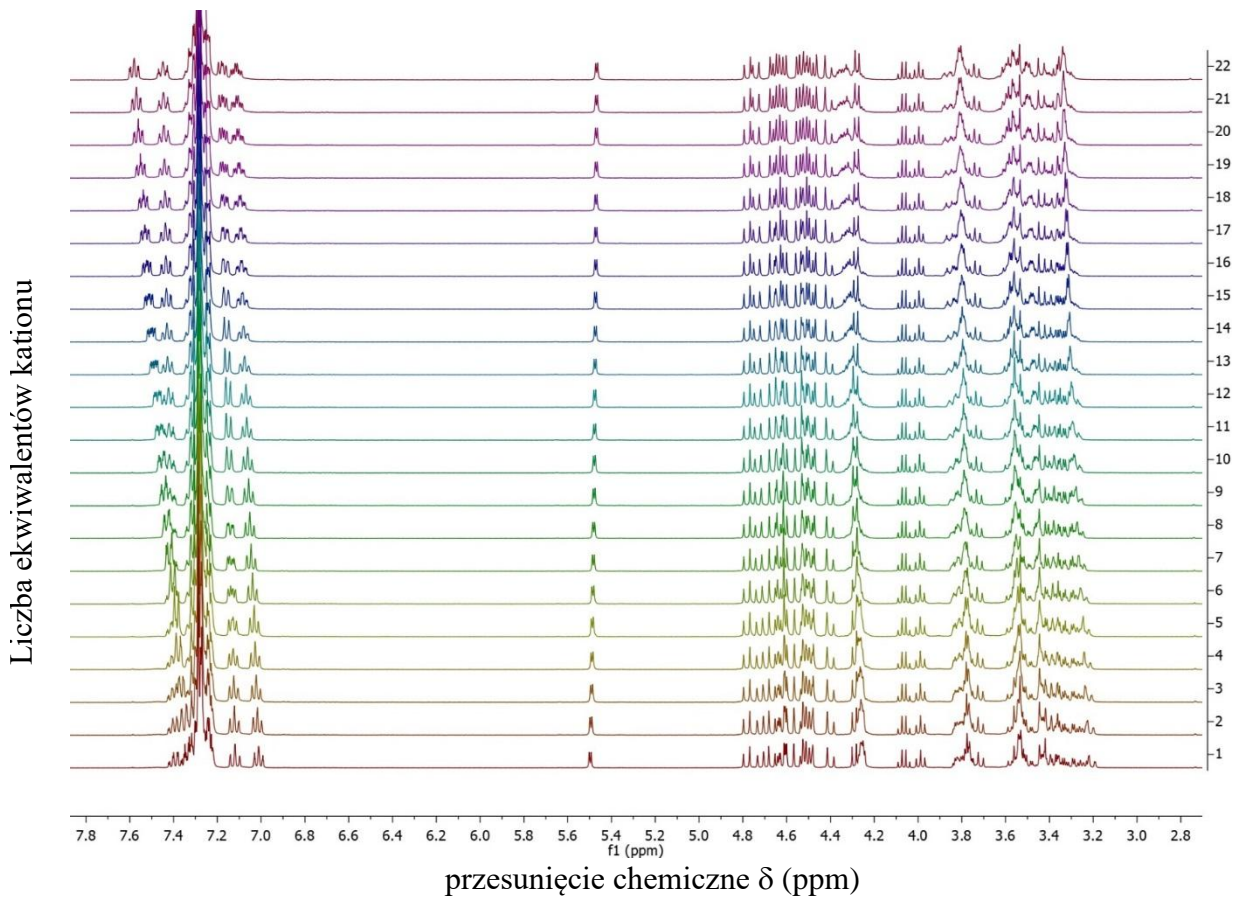
Receptor	Kation ^[b]	c_{Host} (M)	c_{Guest} (M)	K_a (M^{-1})	$K_{\text{cis}}/K_{\text{trans}}$	$\Delta\delta_{\max, \text{CH}}$ (ppm)
<i>trans</i> - 1 ^[c] <i>cis</i> - 1 ^[d]	Li ⁺	0.0089 0.0101	0.3461 0.4134	36.8±0.7 20.8±3.4	0.57±0.05	-0.05 0.03
<i>trans</i> - 1 ^[c] <i>cis</i> - 1 ^[d]	Na ⁺	0.0089 0.0101	0.3441 0.3386	210.5±1.8 446.6±6.8	2.12±0.03	-0.68 0.24
<i>trans</i> - 1 ^[c] <i>cis</i> - 1 ^[d]	K ⁺	0.0089 0.0089	0.2627 0.2629	1023.3±12.5 2776.5±86.3	2.71±0.06	-1.02 0.29
<i>trans</i> - 1 ^[c] <i>cis</i> - 1 ^[d]	Cs ⁺	0.0101 0.0101	0.4551 0.4480	90.4±1.0 370.3±5.0	4.10±0.05	-0.11 0.05
<i>trans</i> - 1 ^[c] <i>cis</i> - 1 ^[d]	(<i>S</i>)-PEAH ⁺	0.0089 0.0089	0.2149 0.7398	19.4±0.6 38.8±0.2	2.00±0.04	-0.18 -0.24
<i>trans</i> - 1 ^[c] <i>cis</i> - 1 ^[d]	(<i>R</i>)-PEAH ⁺	0.0089 0.0092	0.2096 0.7398	21.8±0.6 42.5±1.0	1.95±0.05	-0.24 -0.38

[a] Określone na podstawie eksperymentów miareczkowania ¹H NMR i nieliniowego dopasowania krzywej przy użyciu oprogramowania HypNMR 2008,¹⁶⁵ dla gospodarza *cis*-**3.69** całkowite stężenie gospodarza podałam dla mieszaniny izomerów *trans*-**3.69** i *cis*; [b] kationy dodane w postaci soli triflalu (TfO); [c] miareczkowanie przeprowadzone w ciemności; [d] miareczkowanie przeprowadzone bezpośrednio po naświetleniu światłem zielonym (LED 3W, $\lambda = 530$ nm).

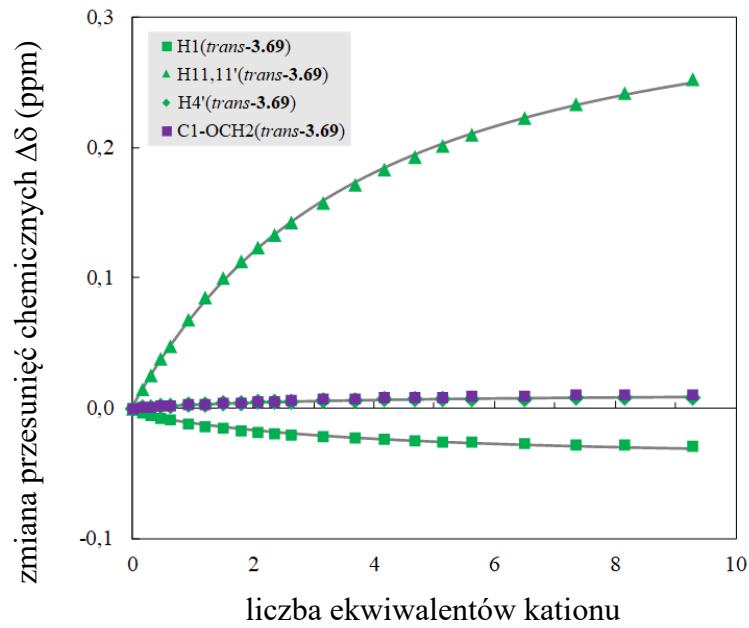
Zależność trwałości kompleksu ($\lg K_a$) od promienia jonowego (jonu) kationów metali alkalicznych (dodawanych w postaci triflatu).



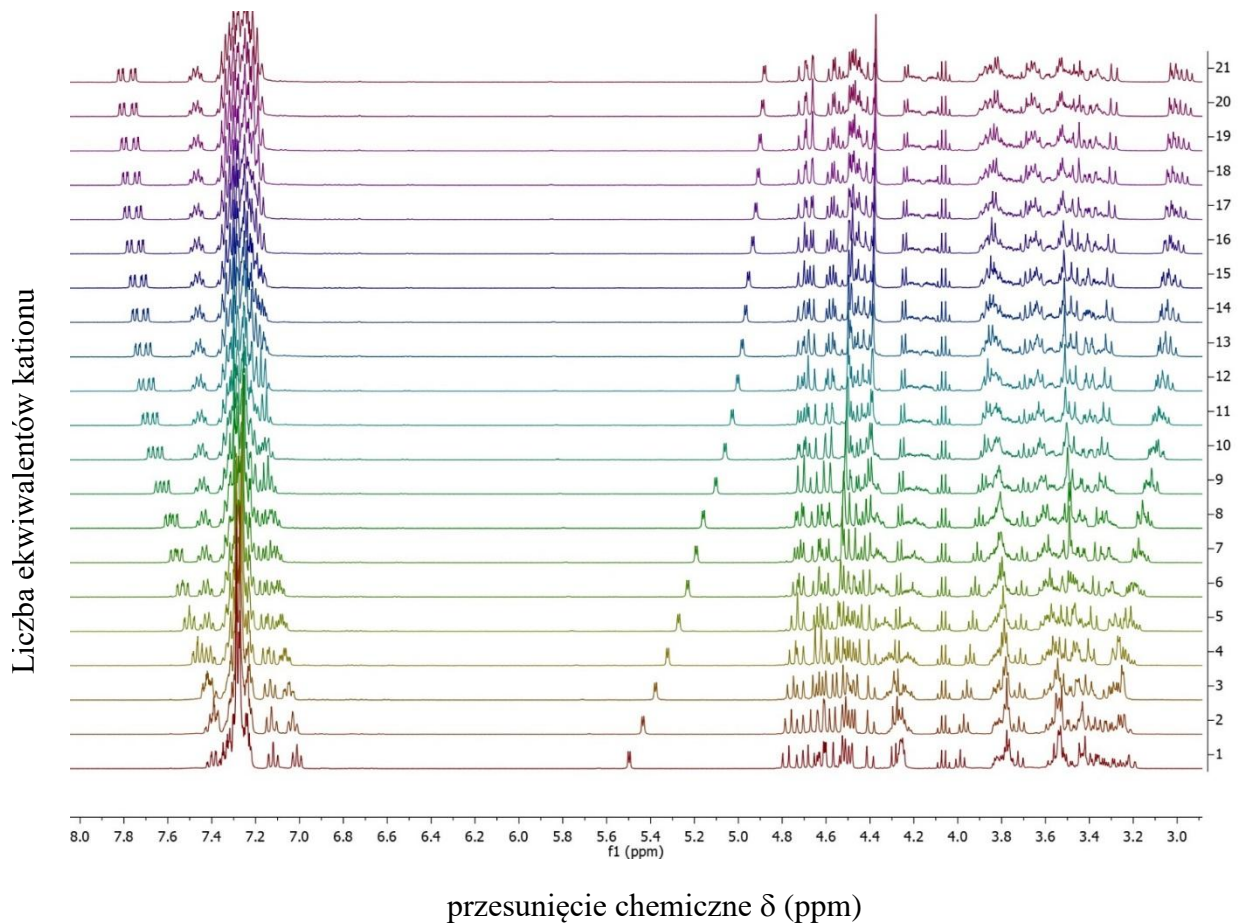
Zmiana przesunięć chemicznych obserwowana na widmach protonowych ^1H NMR dla receptora *trans*-3.69 podczas miareczkowania LiOTf.



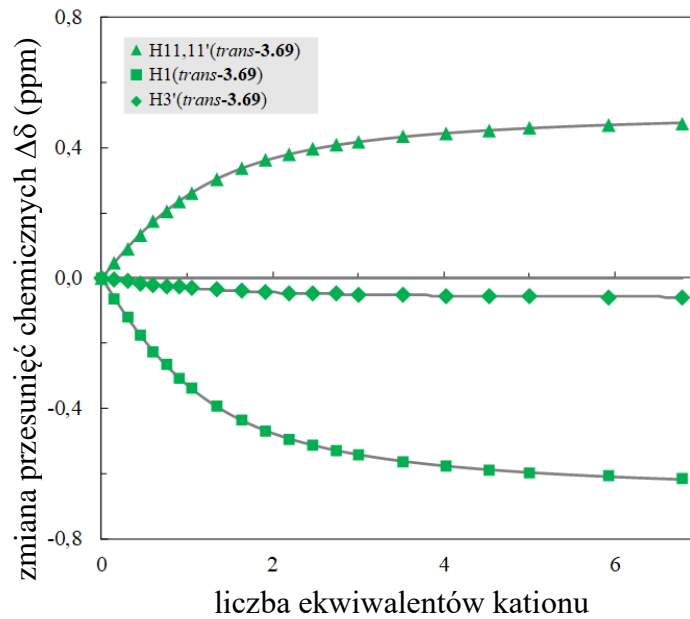
Eksperymentalne zmiany przesunięcia chemicznego (symbole) i obliczone izotermy wiązania (linie szare) dla miareczkowania *trans*-**3.69** za pomocą LiOTf przy założeniu modelu wiązania 1:1 (gość : gospodarz).



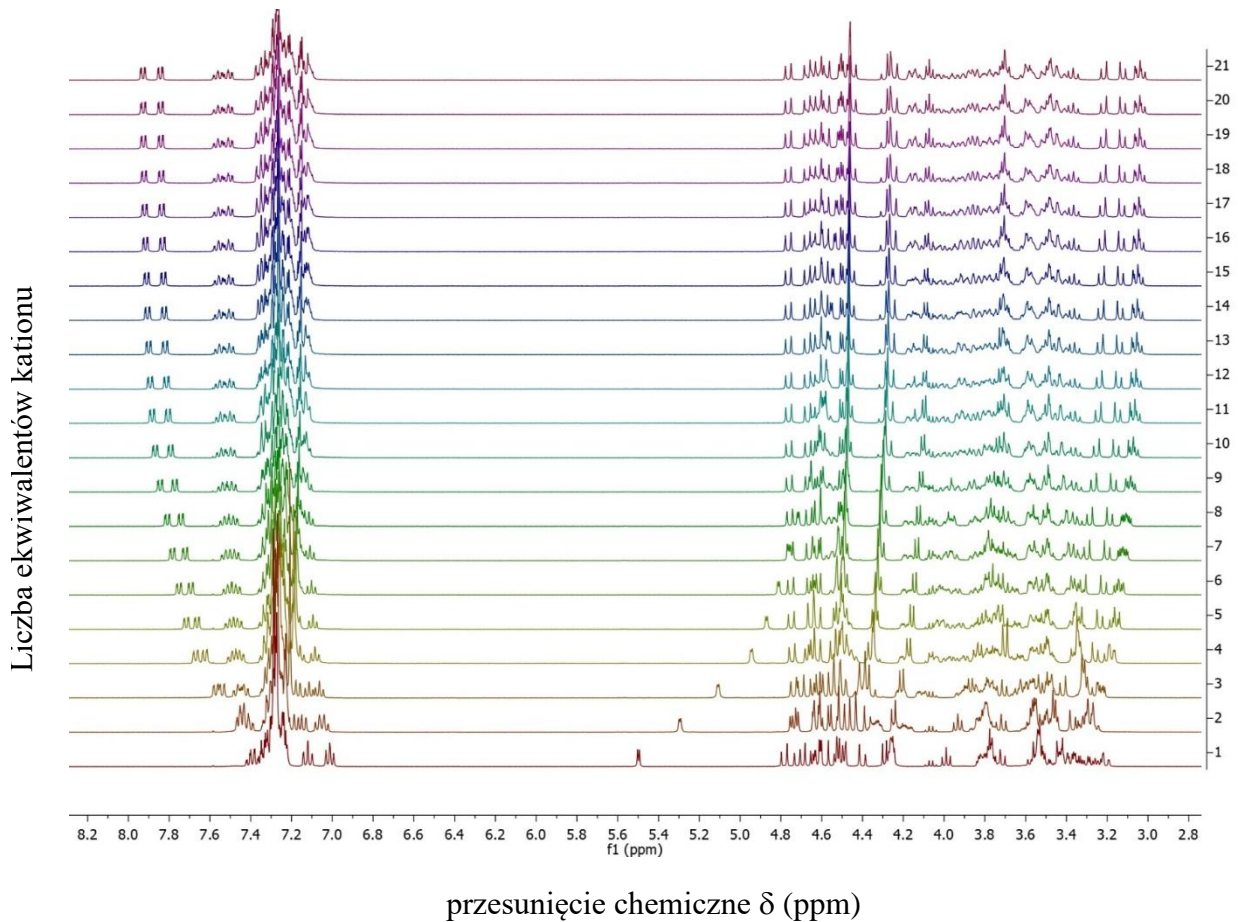
Zmiana przesunięć chemicznych obserwowana na widmach protonowych ^1H NMR dla receptora *trans*-**3.69** podczas miareczkowania NaOTf.



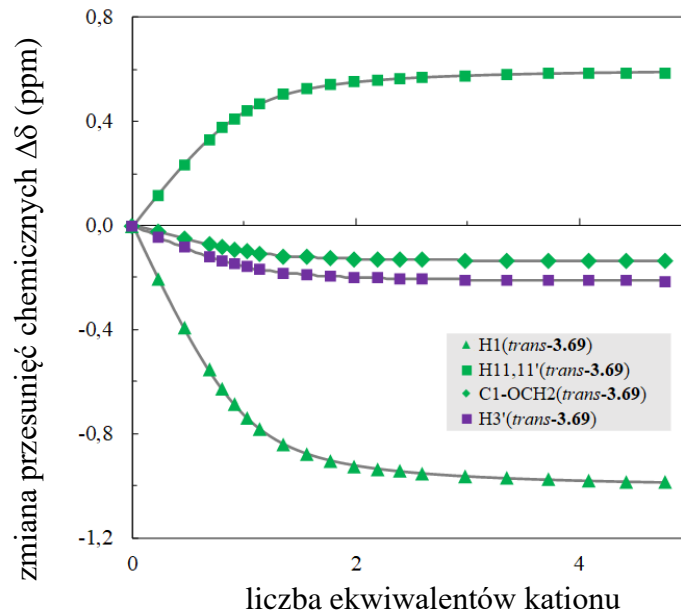
Eksperymentalne zmiany przesunięcia chemicznego (symbole) i obliczone izotermy wiązania (linie szare) dla miareczkowania *trans*-**3.69** za pomocą NaOTf przy założeniu modelu wiązania 1:1 (gość : gospodarz).



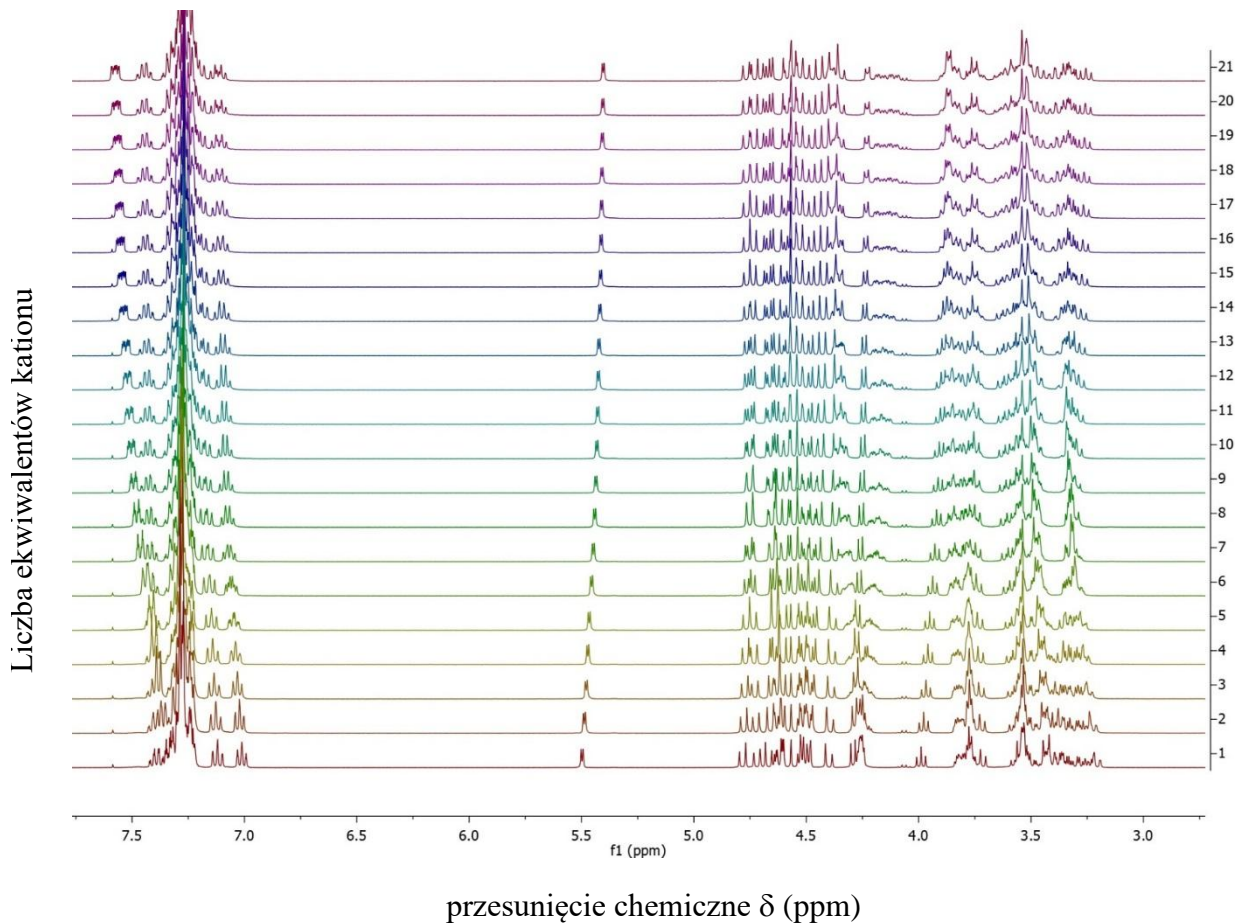
Zmiana przesunięć chemicznych obserwowana na widmach protonowych ^1H NMR dla receptora *trans*-**3.69** podczas miareczkowania KOTf.



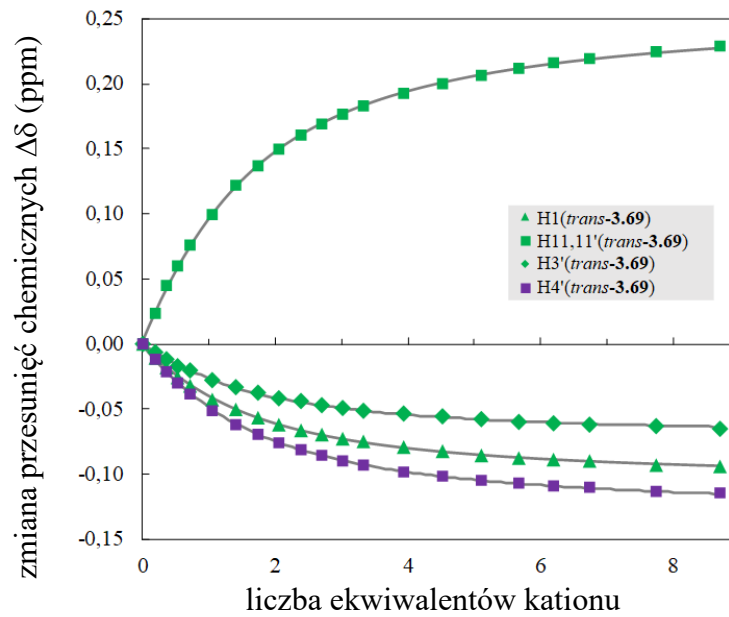
Eksperymentalne zmiany przesunięcia chemicznego (symbole) i obliczone izotermy wiązania (linie szare) dla miareczkowania *trans*-**3.69** za pomocą KOTf przy założeniu modelu wiązania 1:1 (gość : gospodarz).



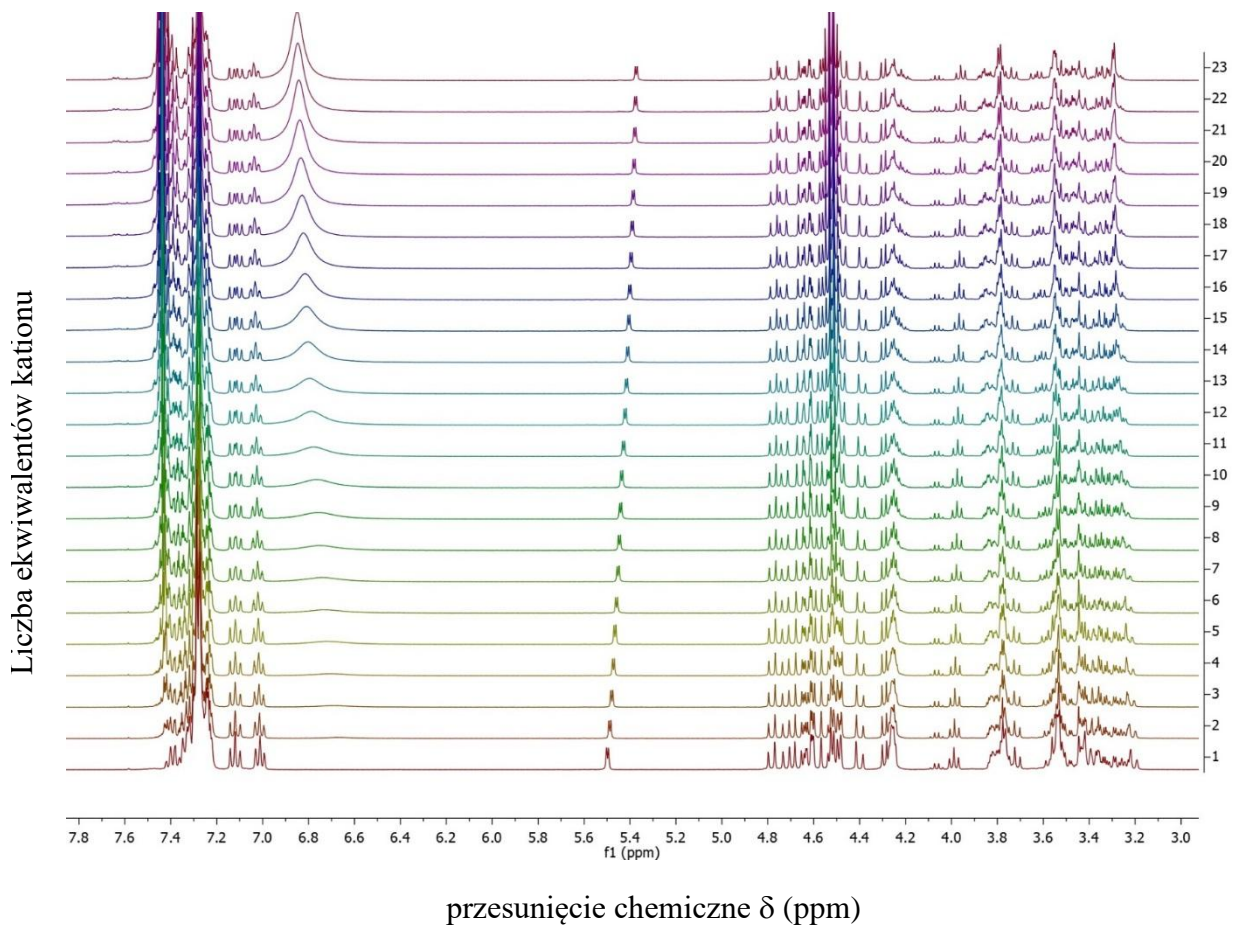
Zmiana przesunięć chemicznych obserwowana na widmach protonowych ^1H NMR dla receptora *trans*-**3.69** podczas miareczkowania CsOTf.



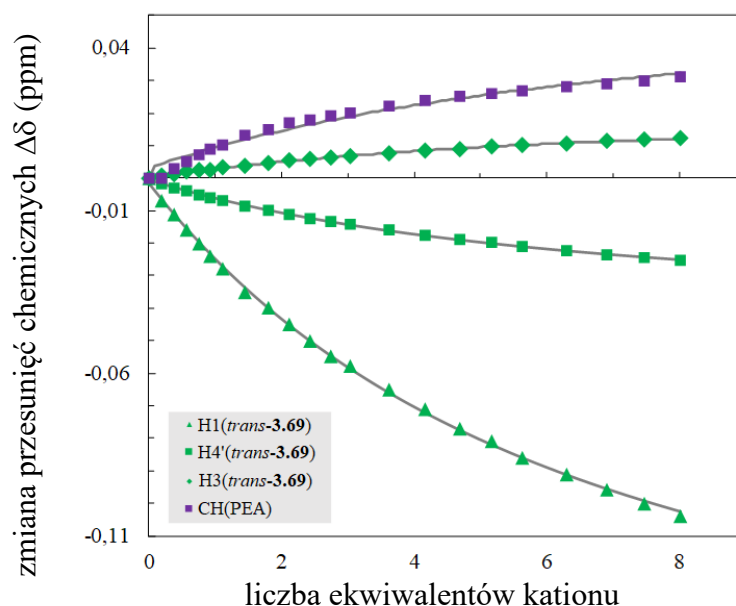
Eksperymentalne zmiany przesunięcia chemicznego (symbole) i obliczone izotermi wiązania (linie szare) dla miareczkowania *trans*-**3.69** za pomocą CsOTf przy założeniu modelu wiązania 1:1 (gość : gospodarz).



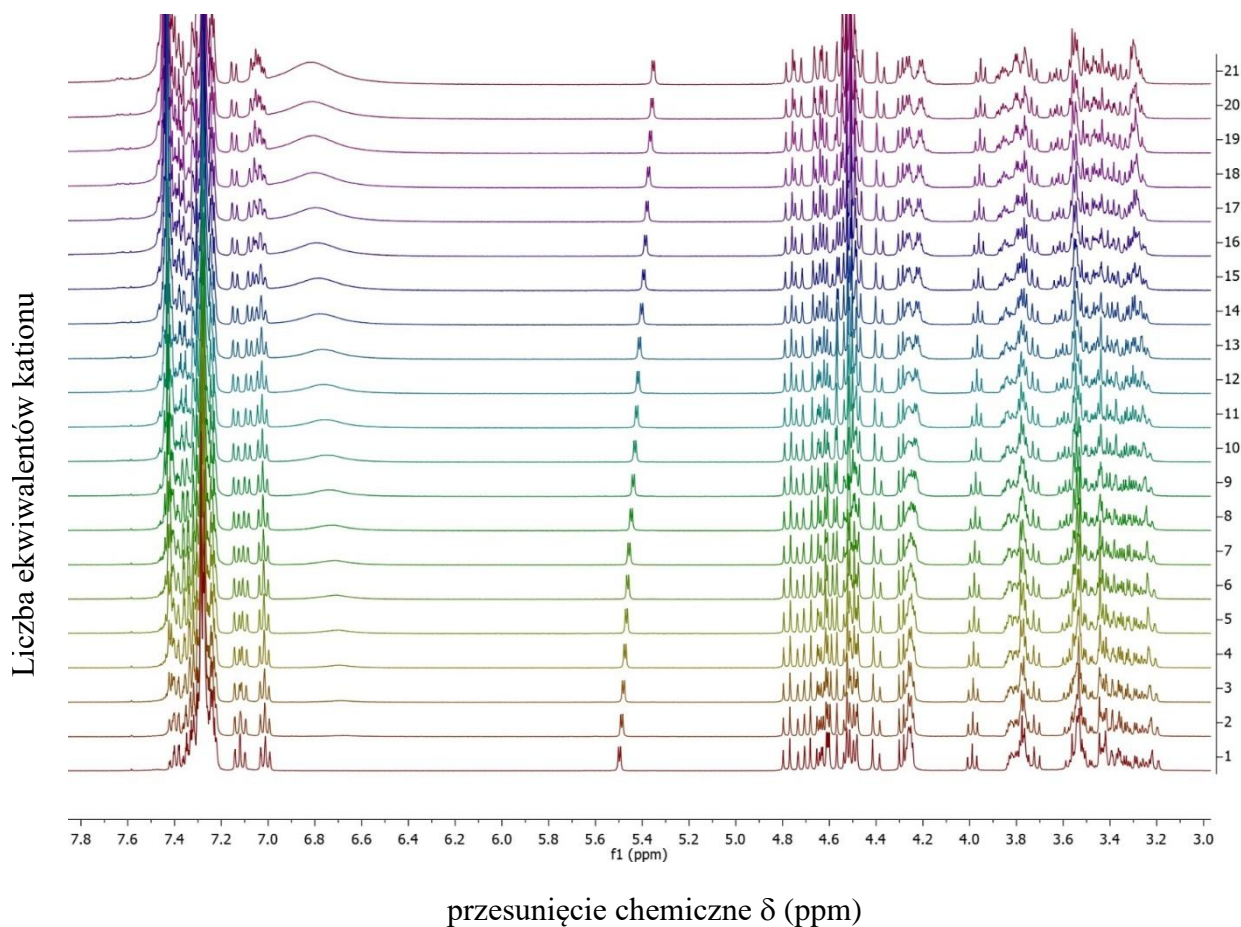
Zmiana przesunięć chemicznych obserwowana na widmach protonowych ^1H NMR dla receptora *trans*-**3.69** podczas miareczkowania (*S*)-PEA-TfOH.



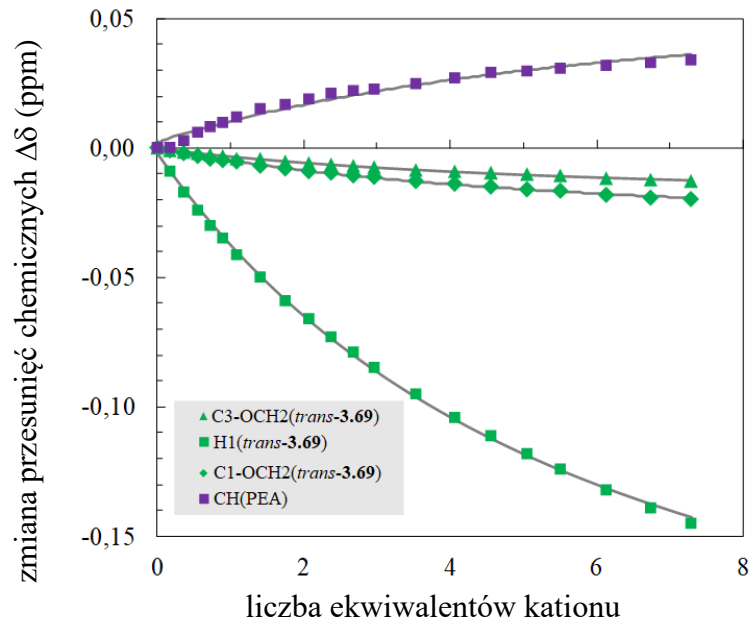
Eksperymentalne zmiany przesunięcia chemicznego (symbole) i obliczone izotermy wiązania (linie szare) dla miareczkowania *trans*-**3.69** za pomocą (*S*)-PEA-TfOH przy założeniu modelu wiązania 1:1 (gość : gospodarz).



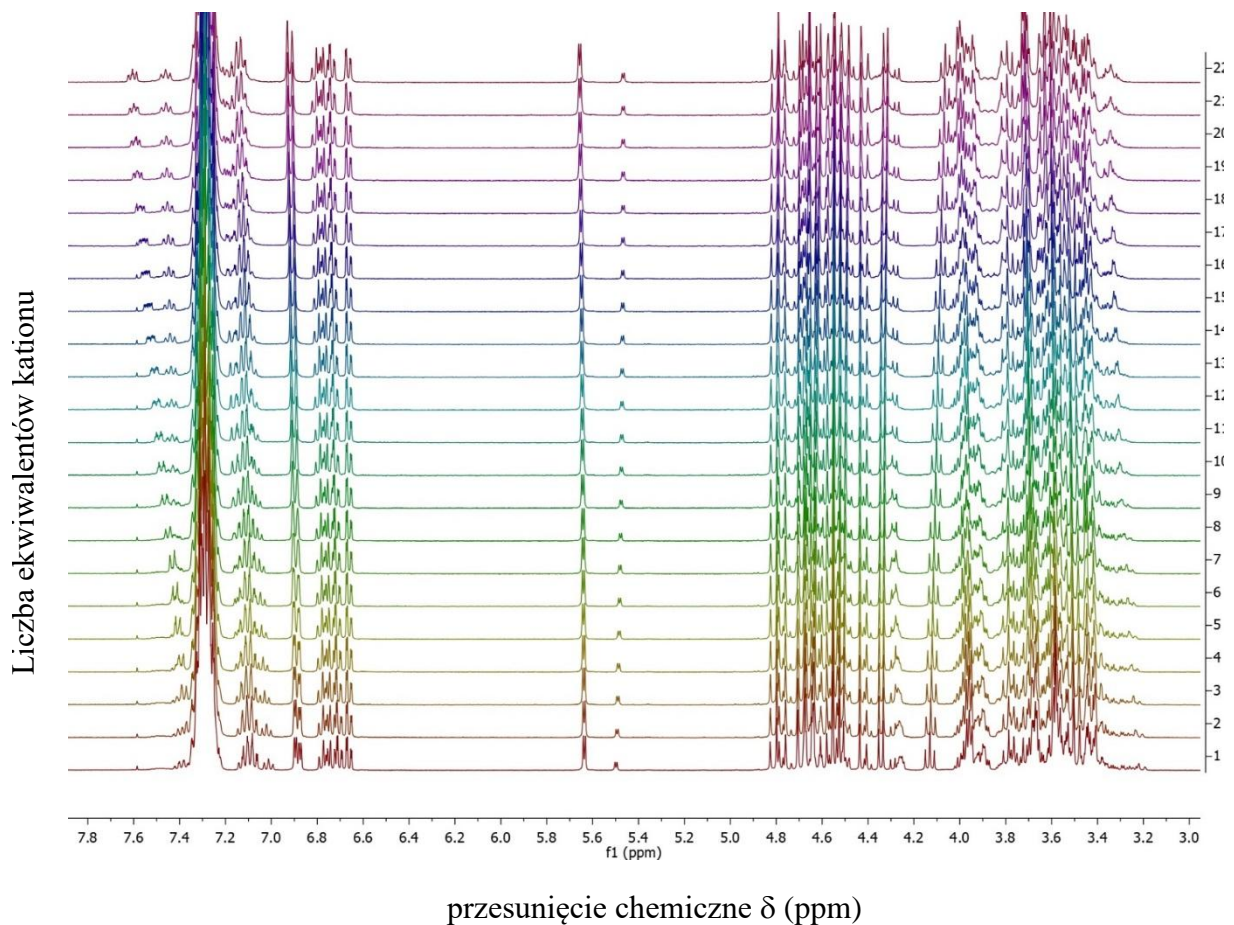
Zmiana przesunięć chemicznych obserwowana na widmach protonowych ^1H NMR dla receptora *trans*-**3.69** podczas miareczkowania (*R*)-PEA-TfOH.



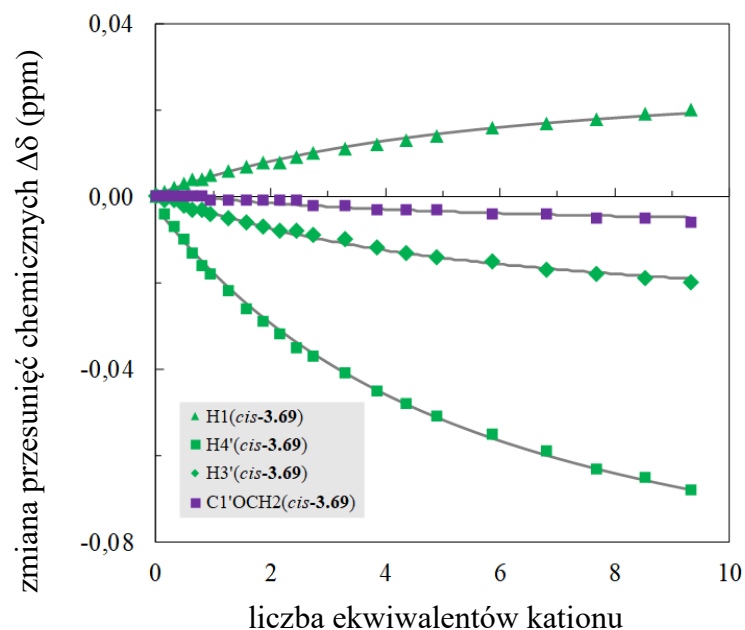
Eksperymentalne zmiany przesunięcia chemicznego (symbole) i obliczone izotermi wiązania (linie szare) dla miareczkowania *trans*-**3.69** za pomocą (*R*)-PEA-TfOH przy założeniu modelu wiązania 1:1 (gość : gospodarz).



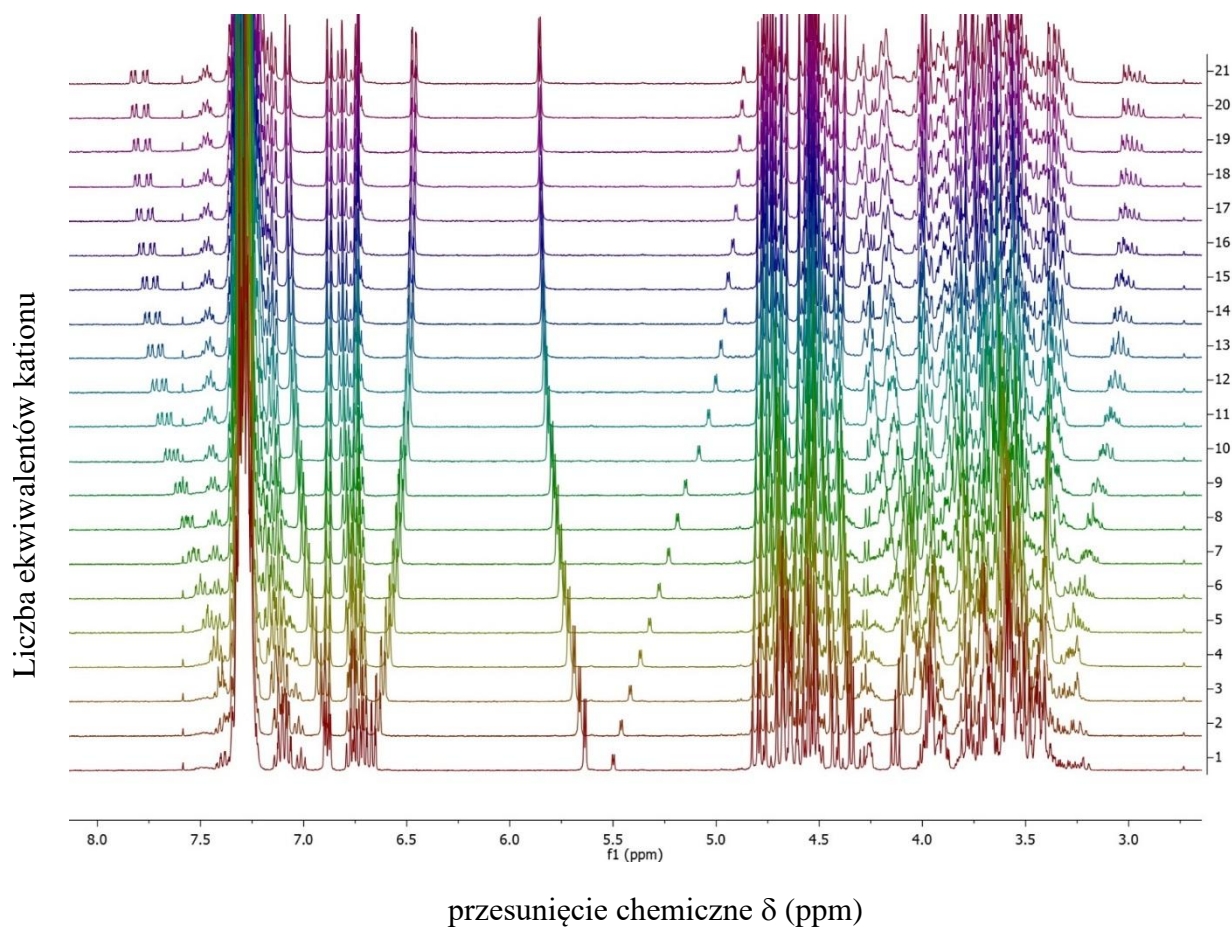
Zmiana przesunięć chemicznych obserwowana na widmach protonowych ¹H NMR dla receptora *cis*-**3.69** podczas miareczkowania LiOTf.



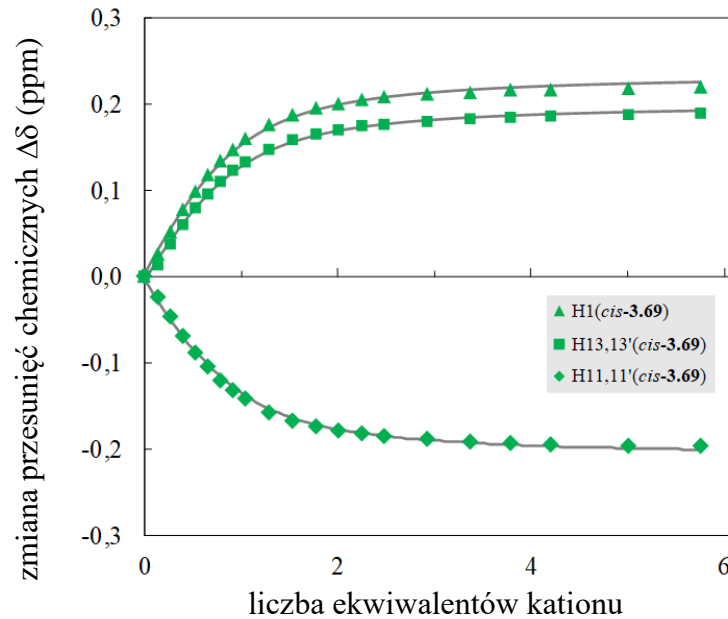
Eksperymentalne zmiany przesunięcia chemicznego (symbole) i obliczone izotermi wiązania (linie szare) dla miareczkowania *cis*-**3.69** za pomocą LiOTf przy założeniu modelu wiązania 1:1 (gość : gospodarz).



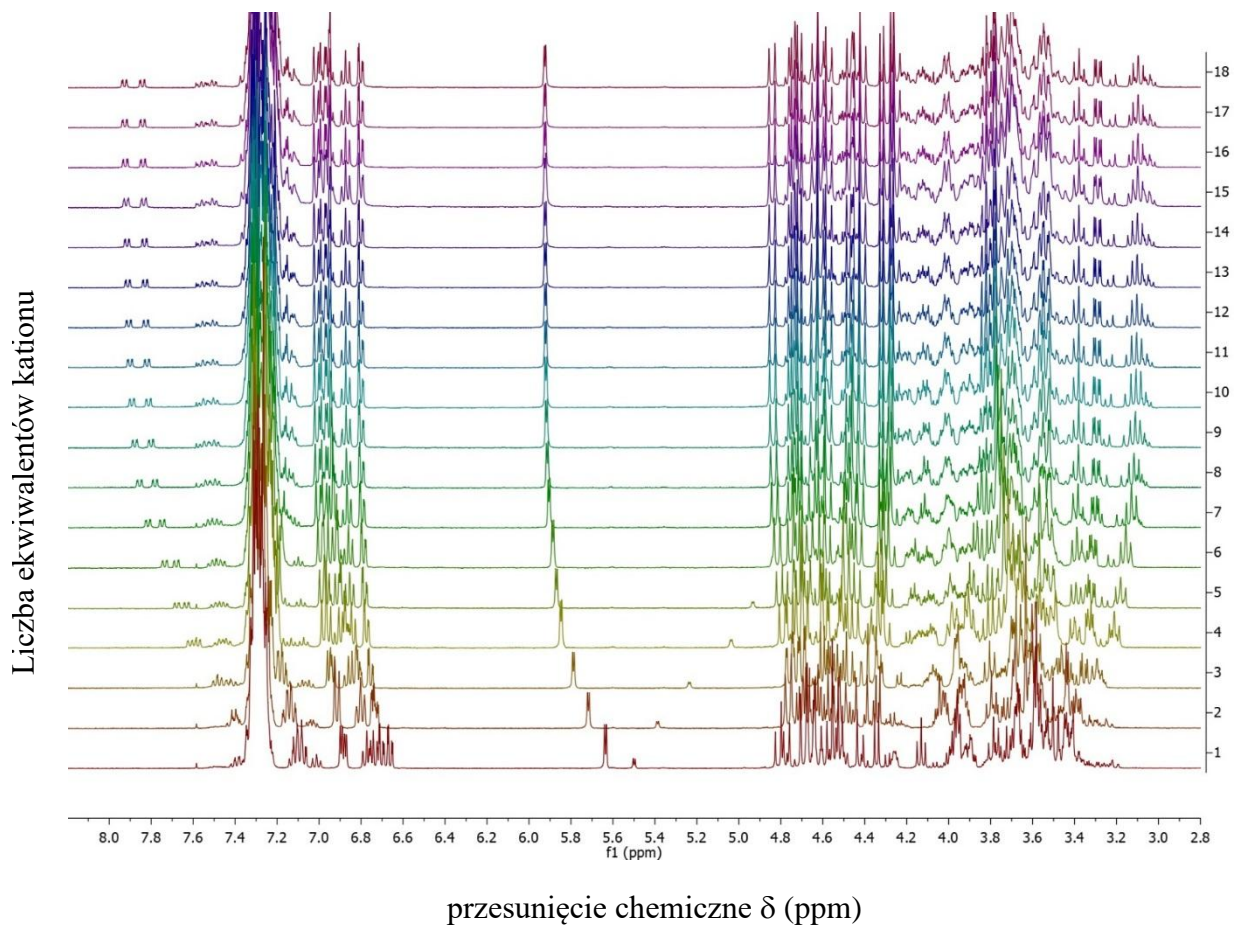
Zmiana przesunięć chemicznych obserwowana na widmach protonowych ^1H NMR dla receptora *cis*-**3.69** podczas miareczkowania NaOTf.



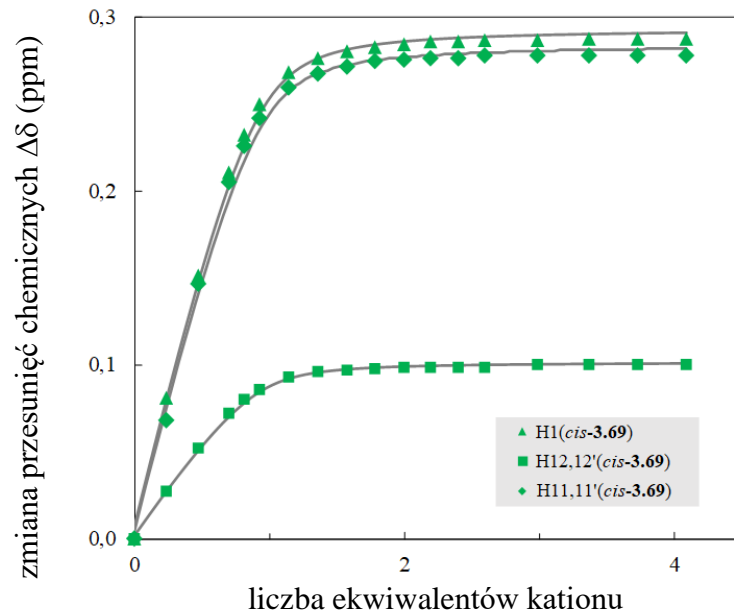
Eksperymentalne zmiany przesunięcia chemicznego (symbole) i obliczone izotermi wiązania (linie szare) dla miareczkowania *cis*-**3.69** za pomocą NaOTf przy założeniu modelu wiązania 1:1 (gość : gospodarz).



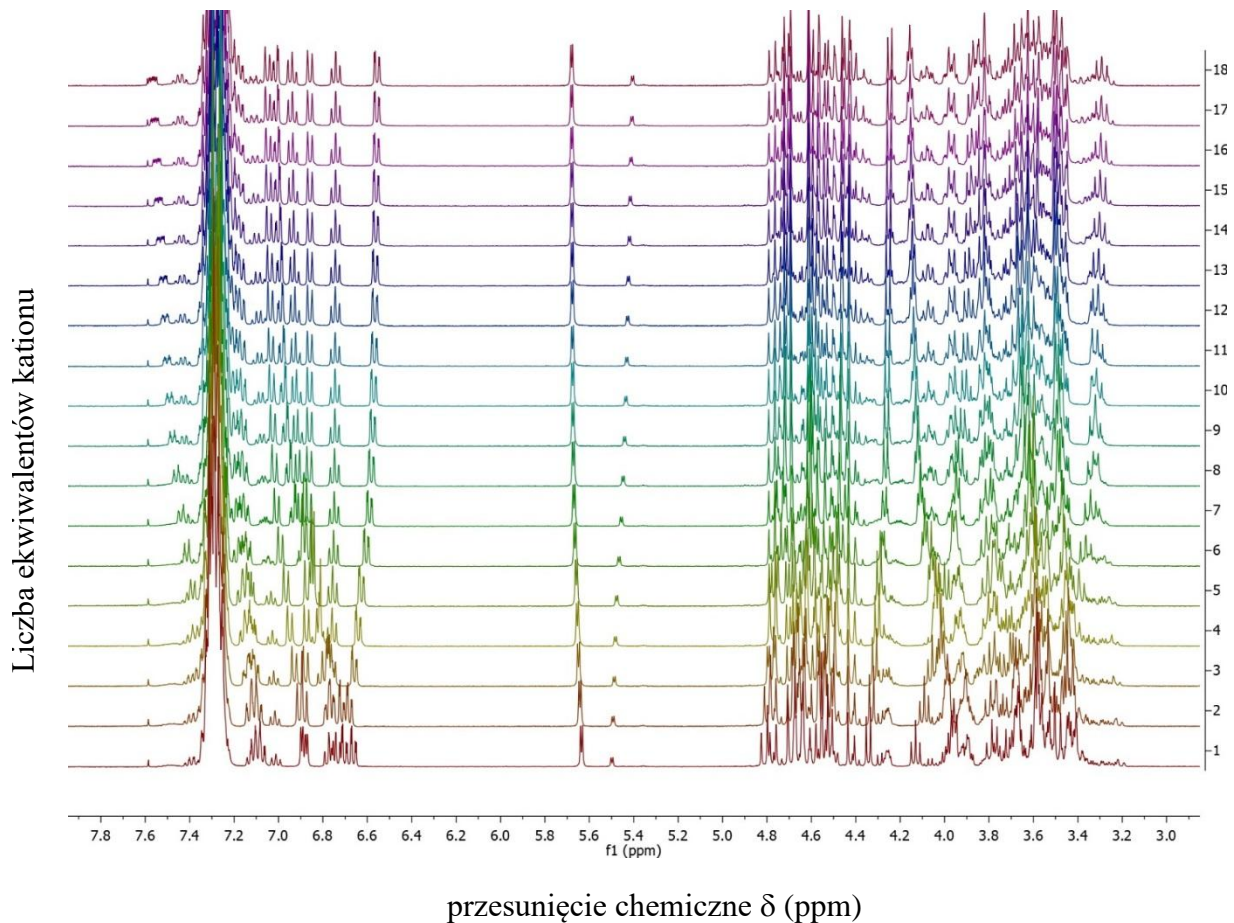
Zmiana przesunięć chemicznych obserwowana na widmach protonowych ^1H NMR dla receptora *cis*-**3.69** podczas miareczkowania KOTf.



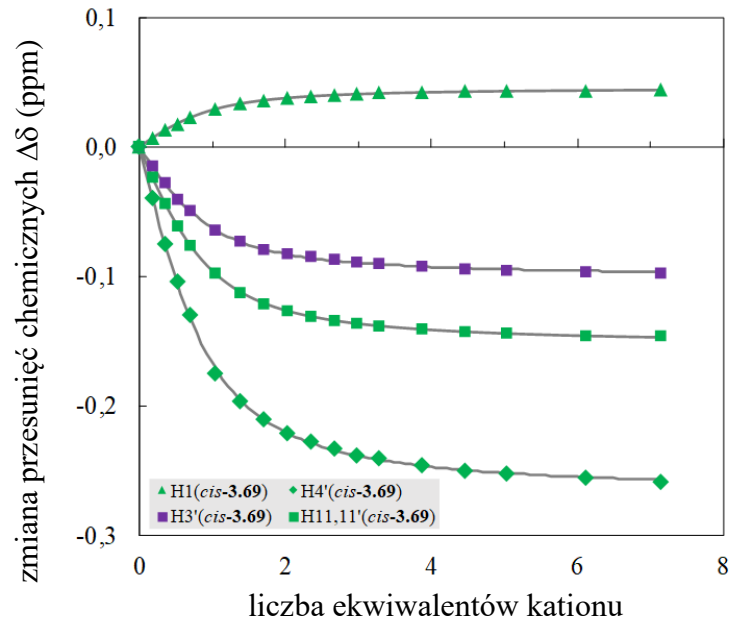
Eksperymentalne zmiany przesunięcia chemicznego (symbole) i obliczone izotermi wiązania (linie szare) dla miareczkowania *cis*-**3.69** za pomocą KOTf przy założeniu modelu wiązania 1:1 (gość : gospodarz).



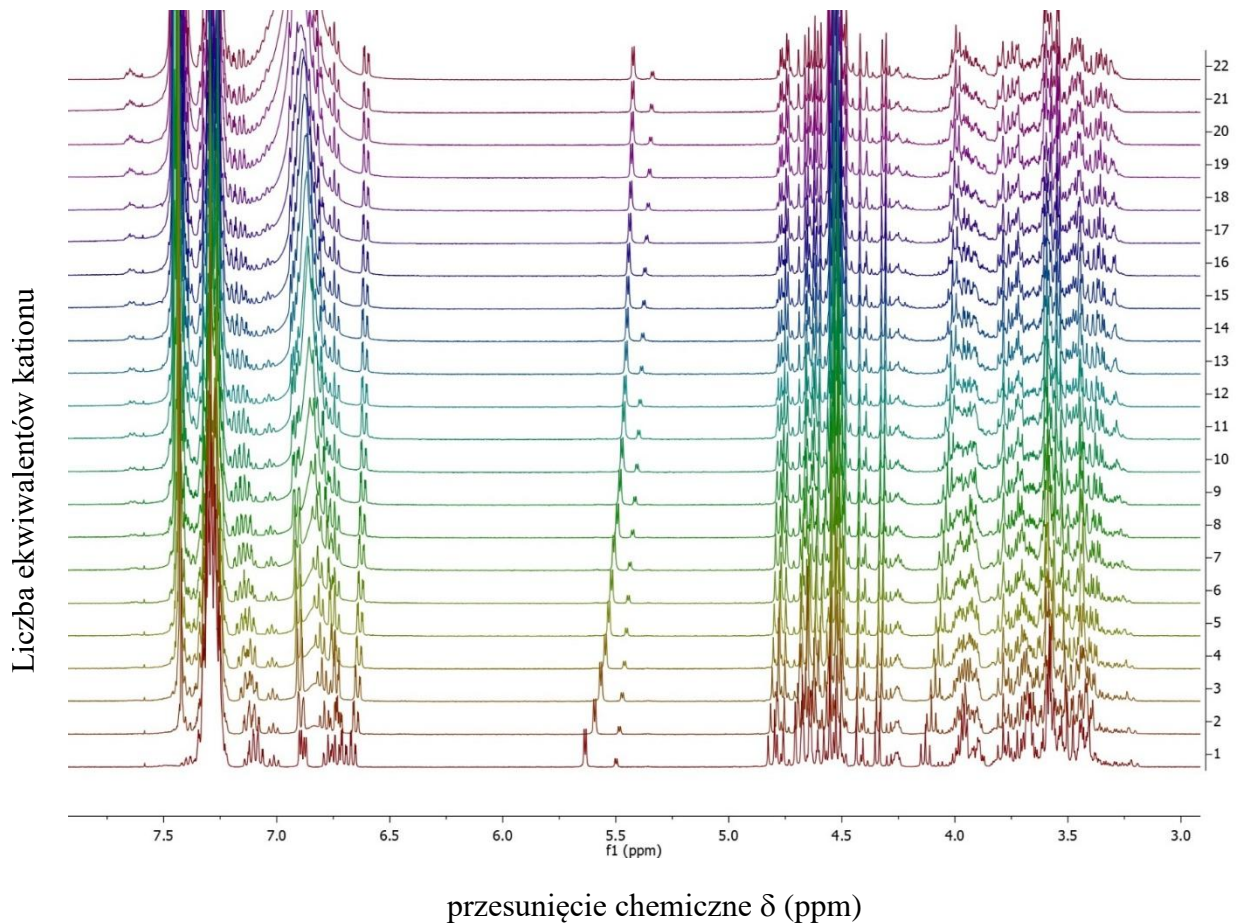
Zmiana przesunięć chemicznych obserwowana na widmach protonowych ^1H NMR dla receptora *cis*-**3.69** podczas miareczkowania CsOTf.



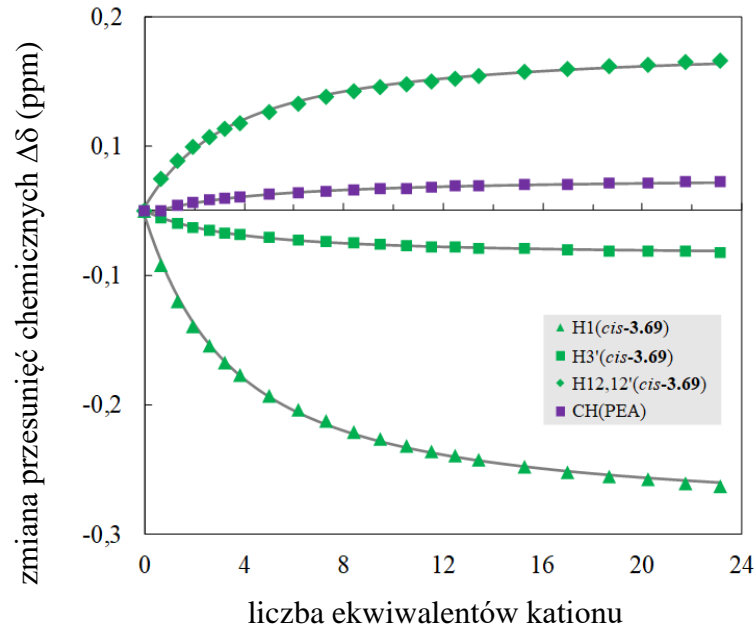
Eksperymentalne zmiany przesunięcia chemicznego (symbole) i obliczone izotermi wiązania (linie szare) dla miareczkowania *cis*-**3.69** za pomocą CsOTf przy założeniu modelu wiązania 1:1 (gość : gospodarz).



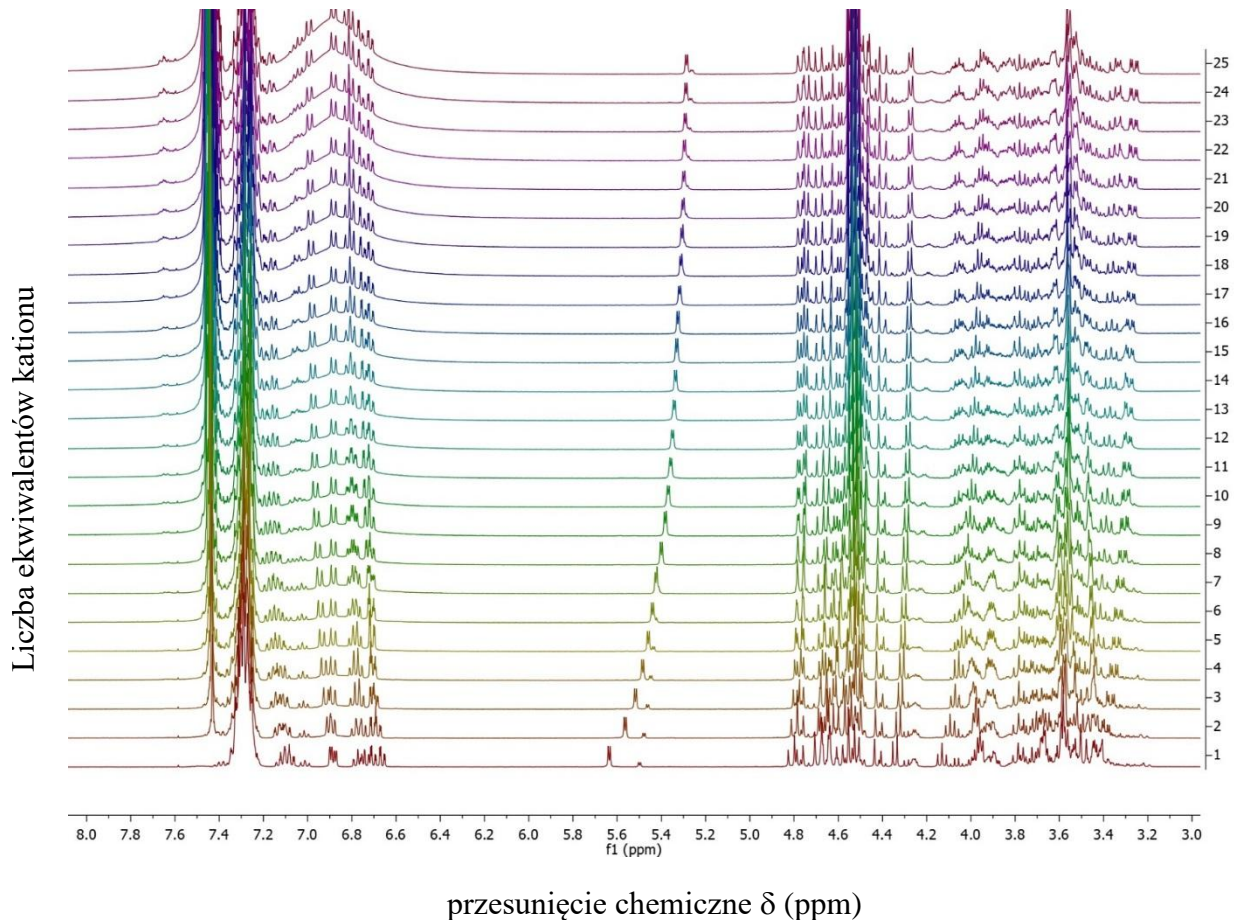
Zmiana przesunięć chemicznych obserwowana na widmach protonowych ^1H NMR dla receptora *cis*-**3.69** podczas miareczkowania (*S*)-PEA-TfOH.



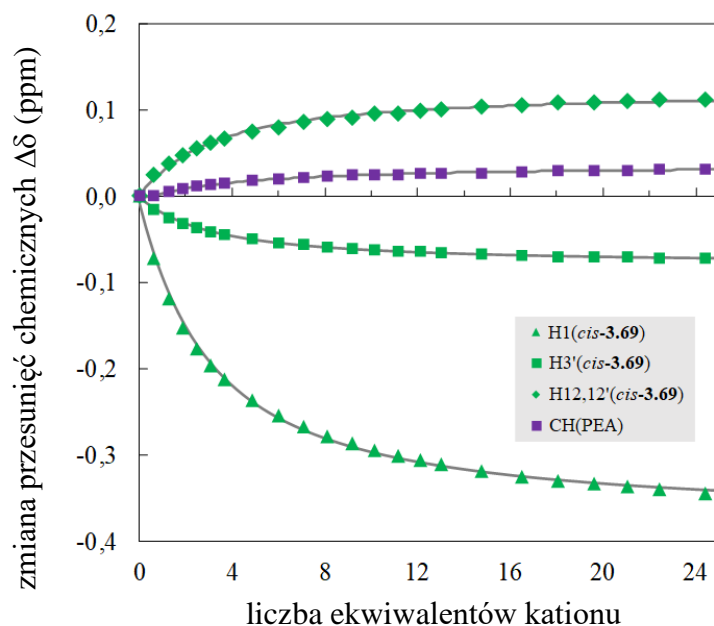
Eksperymentalne zmiany przesunięcia chemicznego (symbole) i obliczone izotermi wiązania (linie szare) dla miareczkowania *cis*-**3.69** za pomocą (*S*)-PEA-TfOH, przy założeniu modelu wiązania 1:1 (gość : gospodarz).



Zmiana przesunięć chemicznych obserwowana na widmach protonowych ^1H NMR dla receptora *cis*-**3.69** podczas miareczkowania (*R*)-PEA-TfOH.

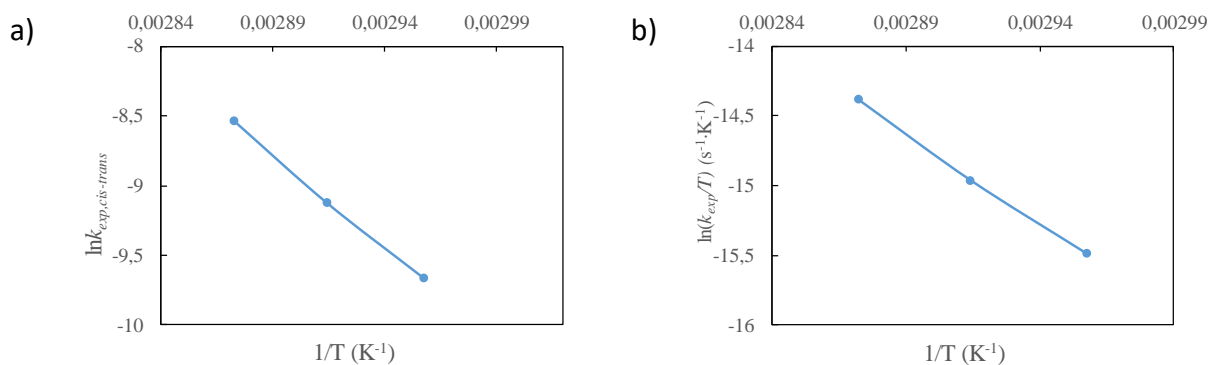


Eksperymentalne zmiany przesunięcia chemicznego (symbole) i obliczone izotermi wiązania (linie szare) dla miareczkowania *cis*-**3.69** za pomocą (*R*)-PEA-TfOH, przy założeniu modelu wiązania 1:1 (gość : gospodarz).



4.5. Właściwości fotochemiczne gospodarzy *trans*-**3.69** i *cis*-**3.69** oraz ich kompleksów z kationami.

Wykresy Arrheniusa (a) i van't Hoffa (b) termicznej izomeryzacji *cis*-**3.69** → *trans*-**3.69**.

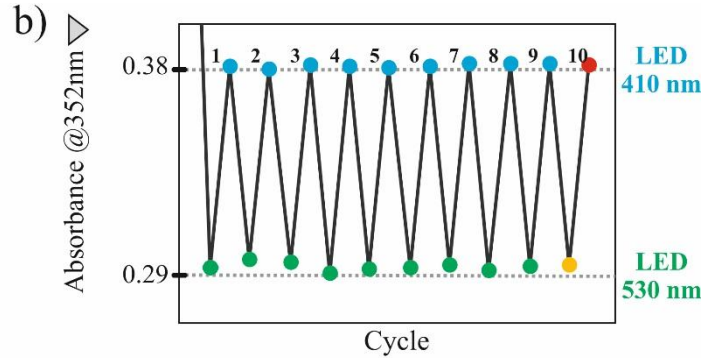
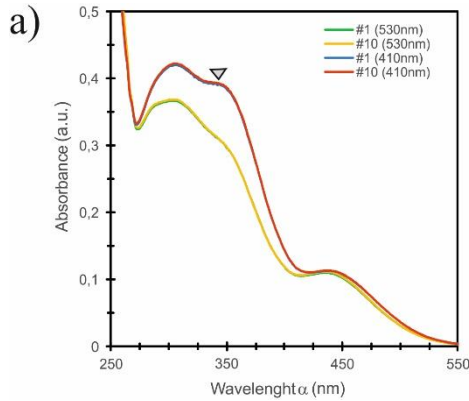


Dane kinetyczne i termodynamiczne dla termicznej izomeryzacji *cis*-**3.69** [a].

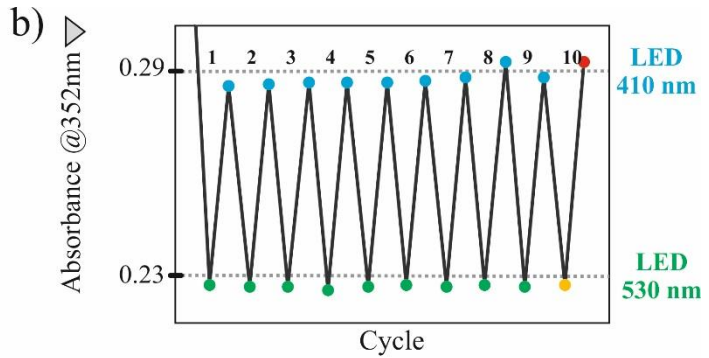
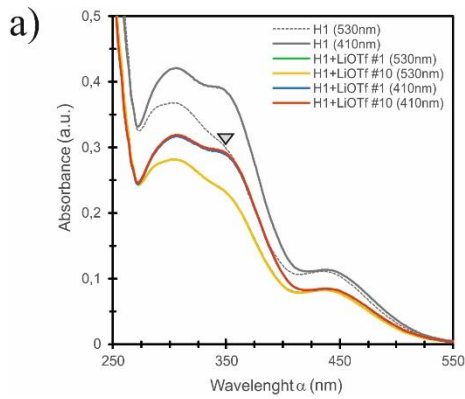
$k_{cis \rightarrow trans} \cdot 10^{-7} (s^{-1})$	$\tau_{1/2} (h)$	E_a	ΔH^\ddagger	$T\Delta S^\ddagger$	$\Delta G^\ddagger [b]$
3.23	596	110.5	107.7	-2.4	110.0

[a] Odpowiednie wartości przy 298K zmierzono w MeCN i wyznaczono za pomocą równań Arrheniusa i Eyringa; $c_{host} = 5 \cdot 10^{-5} M$; wartości dla E_a , ΔH^\ddagger i ΔG^\ddagger są podane w $kJ \cdot mol^{-1}$, a dla $T\Delta S^\ddagger$ w $J \cdot mol^{-1}$. [b] Obliczone ze wzoru: $\Delta H - T\Delta S$.

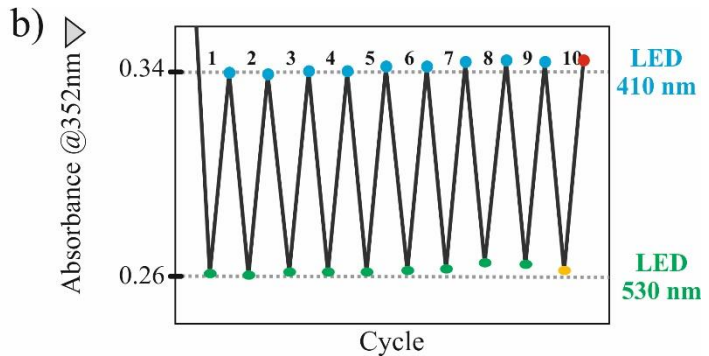
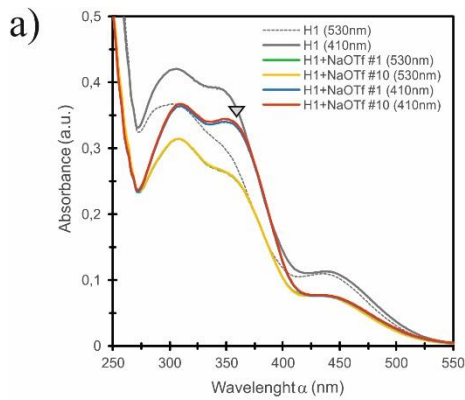
- Fotoprzełączanie między *trans*-**3.69** i *cis*-**3.69** w MeCN przy 298.0 ± 0.1 K przy użyciu odpowiednio światła zielonego (530 nm) i niebieskiego (410 nm).



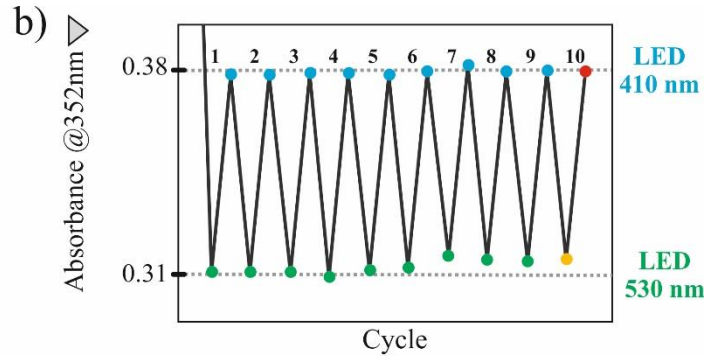
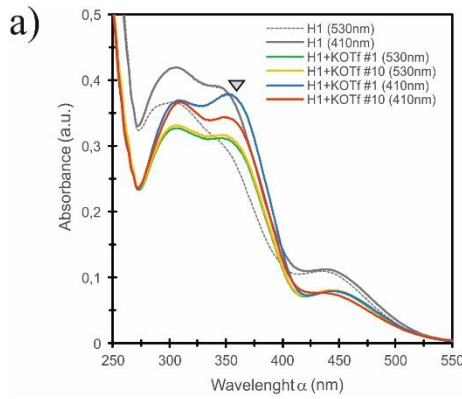
- Fotoprzełączanie między kompleksami *trans*-**3.69** i *cis*-**3.69** z LiOTf (100 ekw.) w MeCN przy 298.0 ± 0.1 K przy użyciu odpowiednio zielonego światła (530 nm) i niebieskiego (410 nm).



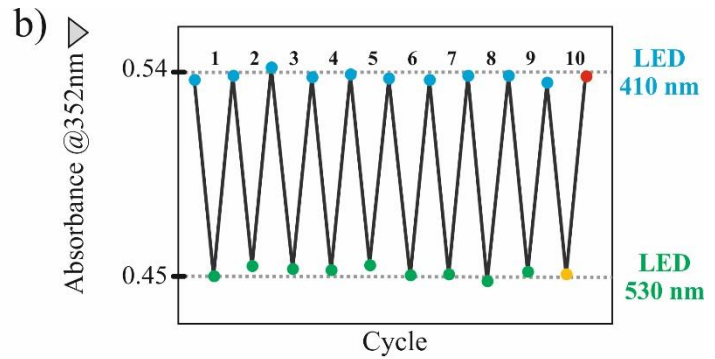
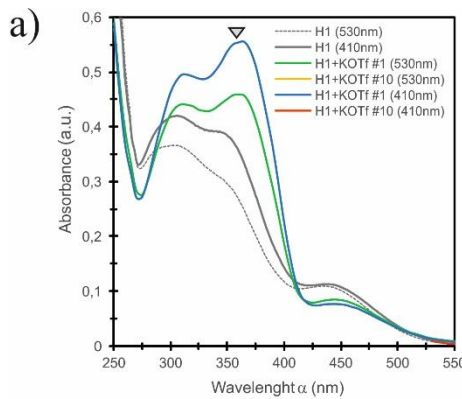
- Fotoprzełączanie między kompleksami *trans*-**3.69** i *cis*-**3.69** z NaOTf (100 ekw.) w MeCN przy 298.0 ± 0.1 K przy użyciu odpowiednio zielonego światła (530 nm) i niebieskiego (410 nm).



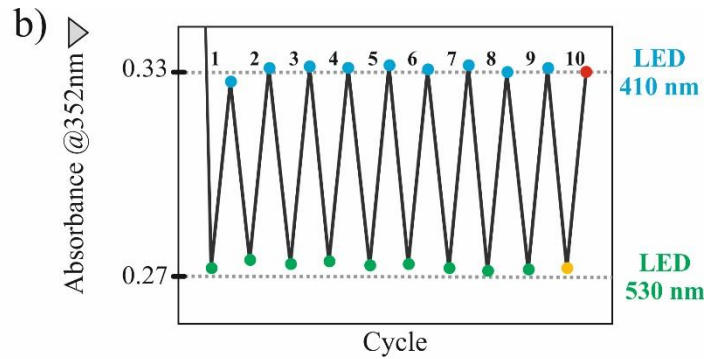
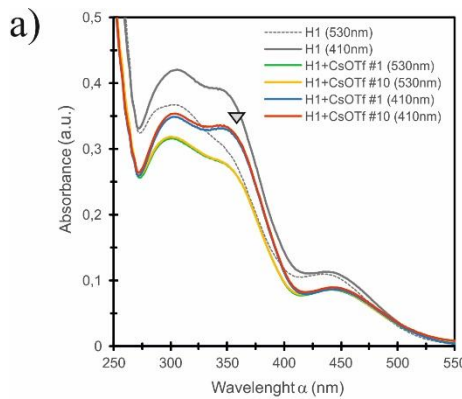
- Fotoprzełączanie między kompleksami *trans*-**3.69** i *cis*-**3.69** z KOTf (10 ekw.) w MeCN przy 298.0 ± 0.1 K przy użyciu odpowiednio zielonego światła (530 nm) i niebieskiego (410 nm).



- Fotoprzełączanie między kompleksami *trans*-**3.69** i *cis*-**3.69** z KOTf (100 ekw.) w MeCN przy 298.0 ± 0.1 K przy użyciu odpowiednio zielonego światła (530 nm) i niebieskiego (410 nm).



- Fotoprzełączanie między kompleksami *trans*-**3.69** i *cis*-**3.69** z CsOTf (100 ekw.) w MeCN przy 298.0 ± 0.1 K przy użyciu odpowiednio zielonego światła (530 nm) i niebieskiego (410 nm).



4.6. Współrzędne kartezyjskie struktur *trans*-3.69 i *cis*-3.69 oraz ich kompleksów z K⁺.

Współrzędne kartezyjskie badanych struktur obliczone na poziomie teorii B3LYP-D3/6-31+G(d)/C-PCM:MeCN ($\epsilon=37.5$); obliczone energie całkowite podane są w jednostkach atomowych (hartrees); 1 hartree = 2625.5 kJ·mol⁻¹; obliczona energia dla pojedynczego kationu potasu wynosi -599.800432 hartree; energia interakcji dla kompleksu (E_{int}) jest zdefiniowana jako $E_{\text{int}} = E_{[\text{K} \subset]^+} - (E_{\text{L}} + E_{\text{K}^+})$ i jest wyrażona w kJ·mol⁻¹.

<i>trans</i> -3.69 $E = -4106.01615$ hartrees	<i>cis</i> -3.69 $E = -4106.00079$ hartrees $\Delta E_{\text{cis-trans}} = 40.3$ kJ·mol ⁻¹	[K \subset <i>trans</i> -3.69] ⁺ $E = -4705.927903$ hartrees $\Delta E_{\text{int}} = -292.3$ kJ·mol ⁻¹	[K \subset <i>cis</i> -3.69] ⁺ $E = -4705.913807$ hartrees $\Delta E_{\text{int}} = -295.6$ kJ·mol ⁻¹
C -3.145017 -1.128495 0.140630	C -1.345020 0.510986 -1.234499	C -0.367174 2.782328 0.667116	C -2.795330 -0.432170 -0.304498
C -3.101515 0.378056 -0.205213	C 0.097149 0.059440 -1.528345	C 1.063019 2.503766 0.163989	C -2.396494 1.056431 -0.317196
C -1.664244 0.887377 -0.440474	C 0.928195 -0.192392 -0.256908	C 1.373608 1.006650 -0.011820	C -0.872023 1.309895 -0.329630
C -0.979916 -0.046196 -1.441082	C 0.114822 -1.043067 0.724633	C 0.226192 0.326659 -0.753159	C -0.150970 0.339256 -1.269552
O -0.956610 -1.369353 -0.935407	O -1.134430 -0.440268 1.005622	O -0.994618 0.531941 -0.051833	O -0.559911 -1.006085 -1.045405
C -2.245589 -1.966190 -0.783846	C -1.993284 -0.327122 -0.128950	C -1.419190 1.906875 -0.017699	C -1.954377 -1.262329 -1.271828
C 1.219100 -0.203258 -2.520016	C 0.441071 -1.912502 3.008358	C -0.287891 -1.972298 -1.479590	C 2.191877 -0.144555 -1.858351
C 2.544969 0.580471 -2.386430	C 1.566645 -1.696764 4.037268	C 0.606305 -3.219375 -1.568514	C 3.359989 0.866461 -1.965154
C 3.271641 -0.128287 -1.222308	C 1.231016 -0.285705 4.537005	C 0.537143 -3.744103 -0.127456	C 4.337879 0.481044 -0.846599
C 2.495257 -1.446574 -1.033684	C -0.312113 -0.227088 4.439446	C -0.872848 -3.318348 0.348524	C 3.819695 -0.872874 -0.316806
O 1.582157 -1.514635 -2.149326	O -0.693031 -1.402327 3.678222	O -1.371964 -2.412176 -0.674391	O 2.756359 -1.280835 -1.215549
C -2.875543 -2.313193 -2.149902	C -2.503624 -1.689963 -0.621595	C -1.885976 2.395775 -1.392396	C -2.337204 -1.109266 -2.753648
O -1.913157 -2.787859 -3.084859	O -2.919643 -2.554029 0.437216	O -2.695252 1.348014 -1.920516	O -1.409560 -1.776809 -3.598764
C 0.652712 -0.305803 -3.940048	C 0.091081 -3.352890 2.627701	C -0.916714 -1.470750 -2.780319	C 1.691106 -0.588145 -3.237265
C 1.724879 -1.526351 0.280491	C -0.792237 1.039011 3.747545	C -0.869255 -2.625692 1.699852	C 3.345644 -0.724223 1.119615
O 2.671357 -1.651227 1.335625	O -2.207350 1.021200 3.630635	O -2.218240 -2.336843 2.066132	O 2.942541 -1.985169 1.648757
C -1.209303 -3.950778 -2.656247	C -3.835563 -1.980106 1.378240	C -3.561586 1.728600 -2.986279	C -1.503064 -3.203356 -3.611820
C -0.150753 -4.280547 -3.706472	C -4.820981 -3.038575 1.892177	C -3.993645 0.475775 -3.720754	C -0.135947 -3.813235 -3.837599
O 0.786304 -5.234068 -3.204125	O -6.137983 -2.898220 1.351601	O -4.649263 -0.408255 -2.815620	O 0.708187 -3.584694 -2.707963
C 2.129770 -1.337169 2.617778	C -2.678128 2.057233 2.779650	C -2.350397 -1.787188 3.381279	C 2.636393 -1.911407 3.049708
C 0.845426 -2.115051 2.929942	C -4.160871 1.802297 2.513072	C -2.218955 -0.274757 3.423406	C 1.233073 -1.377061 3.296033
O 0.859247 -2.435927 4.323478	O -4.744743 2.846488 1.736314	O -3.351734 0.294306 2.759451	O 0.267098 -2.294496 2.782283
C 1.821260 -4.634648 -2.430435	C -6.435978 -3.610096 0.160281	C -4.945910 -1.669547 -3.409372	C 1.874874 -4.405974 -2.695562
C 2.748367 -5.740498 -1.950045	C -5.650725 -3.166699 -1.070245	C -5.794023 -2.480816 -2.456802	C 1.615141 -5.753789 -2.044336
O 3.884453 -5.155672 -1.287107	O -5.646886 -1.729307 -1.217449	O -4.993852 -2.791112 -1.292955	O 1.335016 -5.534203 -0.637105
C -0.334263 -3.041557 4.805756	C -4.410299 2.821729 0.348178	C -3.588977 1.654511 3.119232	C -0.257347 -3.228701 3.724284
O -1.430979 -3.937276 2.877278	O -4.750020 1.336321 -1.603674	O -4.505277 2.227946 0.983822	O -1.080275 -4.553825 1.825832
C 3.976195 -4.859074 0.036422	C -3.415637 2.153884 -4.887714	C -5.625460 -3.022206 -0.091382	C -4.456477 -4.702973 0.462668
C -1.609706 -4.850152 1.875051	C -6.565330 0.036643 -4.295399	C -5.555968 2.458210 0.131200	C -1.600567 -7.444176 0.522205
C 2.965884 -4.910054 1.033419	C -3.886636 1.423980 -3.791809	C -6.407840 -2.036689 0.550303	C -3.059699 -4.751433 0.557476
C 3.306763 -4.572693 2.364513	C -4.468620 2.098233 -2.690070	C -6.841559 -2.242012 1.864185	C -2.440062 -4.633124 1.824168
C 4.583205 -4.175340 2.711639	C -4.678461 3.478849 -2.783941	C -6.516295 -3.417991 2.540014	C -3.240079 -4.575852 2.968114
C 5.566658 -4.083417 1.712287	C -4.263848 4.182390 -3.916825	C -5.736483 -4.389447 1.906611	C -4.631627 -4.609377 2.856915
C 5.264974 -4.423048 0.403096	C -3.616635 3.529400 -4.967855	C -5.289093 -4.187096 0.599771	C -5.249091 -4.662031 1.606197
C -2.929357 -5.117661 1.496903	C -7.951871 0.105587 -4.162809	C -5.665530 3.708045 -0.477753	C -0.974400 -8.443806 1.264900
C -3.205072 -5.951869 0.415552	C -8.576984 -0.450011 -3.042819	C -6.659301 3.931693 -1.430939	C 0.418874 -8.465418 1.383788
C -2.155140 -6.532455 -0.306946	C -7.817955 -1.084350 -2.056148	C -7.551097 2.908558 -1.782957	C 1.194723 -7.504482 0.729368

Część eksperymentalna

C -0.839464 -6.258060 0.045788	C -6.433367 -1.177295 -2.195025	C -7.443451 1.657854 -1.185942	C 0.575370 -6.520892 -0.035059
C -0.541876 -5.410316 1.129249	C -5.799956 -0.605428 -3.313171	C -6.445934 1.421400 -0.226583	C -0.830205 -6.463611 -0.115625
C -0.747926 -4.320880 4.088722	C -5.372203 1.914069 -0.441974	C -4.818662 2.145656 2.392547	C -0.349505 -4.594475 3.065701
N 1.655972 -5.234072 0.640526	N -3.580610 0.023140 -3.796996	N -6.718805 -0.829500 -0.147411	N -2.377705 -4.768348 -0.698187
N 0.770017 -5.088176 1.531492	N -4.408879 -0.867842 -3.495848	N -6.213497 0.180369 0.405585	N -1.373100 -5.468804 -0.974772
O 0.393168 0.982252 -4.468297	O 1.189054 -3.980707 1.990285	O 0.071762 -1.162822 -3.744268	O 1.574037 0.562632 -4.068047
C -1.388150 2.621028 -4.210159	C 2.079787 -4.120872 -0.260441	C 1.470160 0.780730 -4.150732	C -0.387279 1.945397 -4.506083
C -2.554168 3.230831 -4.693058	C 2.230866 -4.813177 -1.470442	C 1.703931 2.036792 -4.727050	C -1.623979 2.170572 -5.125233
C -3.015367 4.424616 -4.137911	C 3.216176 -4.440468 -2.385507	C 2.966420 2.625214 -4.652657	C -2.358370 3.323684 -4.843909
C -2.303196 5.033616 -3.099375	C 4.071157 -3.371335 -2.096930	C 4.011080 1.963569 -3.997383	C -1.865185 4.264999 -3.934422
C -1.132752 4.437389 -2.625469	C 3.927326 -2.680545 -0.892801	C 3.778882 0.718059 -3.412975	C -0.641803 4.037499 -3.302725
C -0.676975 3.232966 -3.172150	C 2.937012 -3.052629 0.022870	C 2.513154 0.125952 -3.488306	C 0.097493 2.885879 -3.590087
C -0.948986 1.301312 -4.815646	C 0.977067 -4.532663 0.696014	C 0.093304 0.155663 -4.280285	C 0.400009 0.696266 -4.863259
O 2.337861 1.957496 -2.157163	O 2.861238 -1.784894 3.478989	O 1.907050 -2.882565 -1.988555	O 2.892666 2.192206 -1.844151
C 3.398051 3.996752 -1.514476	C 5.142069 -2.437512 3.598355	C 3.992911 -3.376804 -2.969979	C 3.413811 4.502722 -1.779643
C 2.814278 5.154222 -2.042091	C 5.279645 -3.330738 2.527625	C 4.240563 -3.074125 -4.313109	C 2.598356 5.372298 -2.511269
C 2.674515 6.298619 -1.252073	C 6.457105 -3.369474 1.781422	C 5.434718 -2.455272 -4.691580	C 2.186329 6.588348 -1.959196
C 3.123037 6.293629 0.072019	C 7.517695 -2.516965 2.106249	C 6.390271 -2.127322 -3.726431	C 2.594497 6.944231 -0.671092
C 3.696002 5.136413 0.608932	C 7.392225 -1.627903 3.176858	C 6.149653 -2.425567 -2.381449	C 3.402501 6.075048 0.068973
C 3.824950 3.992892 -0.179880	C 6.207080 -1.587914 3.917676	C 4.957192 -3.047776 -2.008299	C 3.803731 4.857824 -0.481206
C 3.530637 2.744075 -2.339241	C 3.837455 -2.379519 4.348554	C 2.677968 -3.966113 -2.532584	C 3.825823 3.168726 -2.337849
O 4.632416 -0.332946 -1.593893	O 1.773788 -0.069682 5.829495	O 0.770227 -5.142386 -0.095750	O 5.655866 0.419758 -1.378149
C 5.810164 0.483744 0.392314	C 2.902091 2.018572 5.180569	C 2.675215 -5.099279 1.455325	C 6.786942 1.889767 0.228227
C 5.174080 0.663767 1.626631	C 2.505071 3.168699 4.490730	C 2.875477 -4.056463 2.368572	C 6.374768 2.138429 1.542426
C 5.465118 1.776851 2.421257	C 3.353450 3.763090 3.549766	C 4.149934 -3.517943 2.568472	C 6.442223 3.428124 2.080084
C 6.398396 2.720528 1.986284	C 4.602531 3.199811 3.281487	C 5.241223 -4.025319 1.859970	C 6.926254 4.482695 1.303952
C 7.033128 2.552928 0.750372	C 5.008190 2.050040 3.969374	C 5.053853 -5.076846 0.955923	C 7.336500 4.244889 -0.012774
C 6.737547 1.442417 -0.040545	C 4.164279 1.469483 4.914551	C 3.778135 -5.603676 0.752003	C 7.264673 2.957969 -0.545360
C 5.479060 -0.701153 -0.489226	C 1.973081 1.318625 6.153610	C 1.288540 -5.629779 1.160032	C 6.687584 0.505754 -0.378369
O -0.982620 0.893607 0.807655	O 1.262187 1.074100 0.290301	O 1.549996 0.417310 1.270504	O -0.361906 1.206583 0.995260
C -0.594339 3.301947 1.135712	C 3.734101 0.915370 0.197273	C 3.974891 0.097615 1.245782	C -0.150034 3.595034 1.453731
C -1.843600 3.480057 1.738846	C 3.791996 1.262807 -1.156721	C 4.453363 0.946672 2.253253	C -1.156013 3.778840 2.413753
C -2.367143 4.761509 1.915174	C 4.971597 1.084891 -1.881457	C 5.696452 1.566166 2.122838	C -1.840909 4.990211 2.496310
C -1.646848 5.881370 1.490073	C 6.110576 0.566460 -1.258026	C 6.472185 1.348790 0.977611	C -1.530044 6.032350 1.613852
C -0.397141 5.708841 0.887847	C 6.058033 0.213953 0.093511	C 6.000182 0.506958 -0.032089	C -0.535939 5.853363 0.650181
C 0.122057 4.424852 0.708317	C 4.871218 0.376759 0.812283	C 4.757286 -0.115944 0.105913	C 0.151601 4.638098 0.571522
C 0.000496 1.919316 0.973816	C 2.487306 1.157713 1.020049	C 2.614381 -0.545786 1.364643	C 0.552256 2.260897 1.349207
O -3.888727 0.505307 -1.393297	O -0.021066 -1.143852 -2.292579	O 1.212061 3.181044 -1.082995	O -2.993196 1.636243 -1.480010
C -5.106432 2.558903 -0.777967	C 1.294466 -0.357919 -4.207765	C 2.981828 4.645043 -0.241673	C -4.627948 3.017840 -0.278062
C -6.209994 1.916849 -0.198862	C 0.196233 0.175608 -4.897168	C 2.189928 5.757032 0.077612	C -5.607760 2.015884 -0.259589
C -7.017782 2.586882 0.719080	C 0.382193 1.165270 -5.862395	C 2.551305 6.604017 1.125143	C -6.641903 2.054008 0.676462
C -6.732578 3.911962 1.067808	C 1.670071 1.630646 -6.152827	C 3.711593 6.348409 1.865827	C -6.715477 3.103075 1.599370
C -5.633361 4.556351 0.497429	C 2.767809 1.104559 -5.467684	C 4.506780 5.244738 1.550967	C -5.748196 4.110396 1.579419
C -4.820838 3.878715 -0.416545	C 2.577160 0.119675 -4.494083	C 4.139381 4.396422 0.502512	C -4.707167 4.062449 0.648086
C -4.248994 1.834073 -1.791759	C 1.088992 -1.423634 -3.152155	C 2.541063 3.681821 -1.319675	C -3.492316 2.963790 -1.279913
O -2.685364 -1.389830 1.462176	O -1.414299 1.869356 -0.805639	O -0.471235 2.486303 2.056700	O -2.593899 -0.991838 0.990917
C -3.723657 -0.011131 3.216174	C 0.212036 3.438052 -1.786083	C 0.288996 2.843388 4.279121	C -3.150870 -0.769314 3.318742
C -2.675041 0.395003 4.055158	C 0.748886 3.913453 -0.582580	C 0.995965 1.632921 4.335771	C -1.998934 -0.036482 3.636867
C -2.719624 1.630945 4.700607	C 2.022659 4.477825 -0.550077	C 1.255534 1.024570 5.563679	C -1.531291 0.006011 4.950416
C -3.815184 2.480915 4.511745	C 2.776350 4.579564 -1.726013	C 0.815351 1.621220 6.751077	C -2.205450 -0.686404 5.962030

Część eksperymentalna

C -4.857855 2.090340 3.669405	C 2.249367 4.106094 -2.928654	C 0.111066 2.826020 6.699274	C -3.352472 -1.419791 5.650312
C -4.810425 0.849191 3.029146	C 0.973019 3.534636 -2.954897	C -0.154373 3.432099 5.466490	C -3.820648 -1.460284 4.333464
C -3.656860 -1.350438 2.512862	C -1.182413 2.852968 -1.822831	C 0.032080 3.490304 2.940472	C -3.675696 -0.773669 1.903073
H -4.187612 -1.460800 0.031591	H -1.917475 0.386089 -2.161265	H -0.595272 3.841202 0.479324	H -3.851992 -0.504457 -0.592797
H -3.548160 0.946077 0.615804	H 0.594386 0.836449 -2.114084	H 1.767219 2.895705 0.903443	H -2.788347 1.526335 0.590548
H -1.696200 1.897198 -0.862992	H 1.828460 -0.749070 -0.532278	H 2.281686 0.911071 -0.616629	H -0.715322 2.321406 -0.720299
H -2.045854 -2.893569 -0.243813	H -2.845178 0.243903 0.238425	H -2.297568 1.896733 0.624518	H -2.088099 -2.309172 -0.988541
H 3.126547 0.413129 -3.304075	H 1.433216 -2.418727 4.853270	H 0.136551 -3.944720 -2.247707	H 3.860754 0.713052 -2.929572
H 3.206354 0.497801 -0.324960	H 1.672635 0.420806 3.828802	H 1.306345 -3.218637 0.446094	H 4.282115 1.250702 -0.066930
H 3.163332 -2.307313 -1.119571	H -0.767417 -0.326156 5.430144	H -1.547209 -4.179467 0.367960	H 4.589726 -1.646865 -0.379872
H -3.664641 -3.062594 -1.978219	H -3.333413 -1.500001 -1.309666	H -2.472460 3.313156 -1.245105	H -2.331978 -0.064120 -3.067448
H -3.329011 -1.435771 -2.612454	H -1.730099 -2.239373 -1.158206	H -1.060314 2.623665 -2.078285	H 0.757645 -1.144594 -3.153283
H -0.240771 -0.940441 -3.928683	H -0.804541 -3.341266 1.992763	H -1.552750 -0.608627 -2.557314	H 2.453019 -1.263096 -3.646218
H 1.408117 -0.806167 -4.557308	H -0.161915 -3.888563 3.550407	H -1.559494 -2.275519 -3.156722	H 4.182390 -0.329540 1.715158
H 1.103398 -0.637810 0.415520	H -0.466709 1.914776 4.333245	H -0.417610 -3.296109 2.446325	H 2.524687 0.002079 1.155423
H 1.057616 -2.394764 0.242078	H -0.333223 1.096294 2.754216	H -0.267933 -1.710713 1.641211	H -2.166143 -3.516798 -4.432501
H -0.707634 -3.774123 -1.699836	H -3.259888 -1.546335 2.204679	H -4.429233 2.267936 -2.583306	H -0.274784 -4.889522 -4.006619
H -1.901615 -4.793605 -2.519128	H -4.427617 -1.183906 0.915164	H -3.038387 2.384119 -3.696957	H 0.332835 -3.381215 -4.734754
H -0.606795 -4.723116 -4.597810	H -4.417568 -4.044375 1.705662	H -4.671259 0.756666 -4.541868	H 2.714014 -2.933966 3.432541
H 0.360977 -3.354455 -4.001447	H -4.946708 -2.916720 2.973184	H -3.115982 -0.019055 -4.160539	H 3.381960 -1.288129 3.564358
H 2.898565 -1.627779 3.338935	H -2.550864 3.045866 3.249714	H -3.349684 -2.068862 3.728916	H 1.072125 -1.195438 4.365112
H 1.963247 -0.251610 2.697357	H -2.111768 2.053551 1.838170	H -1.607005 -2.237184 4.054037	H 1.070927 -0.430780 2.771112
H -0.055470 -1.540603 2.671430	H -4.288358 0.822326 2.034761	H -2.199120 0.043212 4.476596	H 2.254657 -4.564425 -3.714489
H 0.836968 -3.036039 2.341524	H -4.707283 1.783523 3.461276	H -1.293009 0.068055 2.945963	H 2.638218 -3.854412 -2.135677
H 2.390086 -3.915359 -3.036694	H -6.265289 -4.691852 0.292588	H -5.509738 -1.533929 -4.344937	H 2.496762 -6.399825 -2.135346
H 1.419005 -4.098185 -1.565339	H -7.507476 -3.453602 -0.000660	H -4.013666 -2.205088 -3.644322	H 0.757216 -6.248043 -2.509465
H 3.171411 -6.272674 -2.806667	H -6.071654 -3.642102 -1.963652	H -6.099345 -3.419831 -2.933428	H 0.399985 -3.328148 4.598051
H 2.229034 -6.445569 -1.301932	H -4.602191 -3.455629 -0.975813	H -6.679023 -1.910529 -2.168497	H -1.234208 -2.871334 4.066569
H -0.138762 -3.273850 5.857436	H -4.474169 3.859702 0.013787	H -3.770669 1.731823 4.202199	H -2.794261 -4.482208 3.949160
H -1.176435 -2.333521 4.759965	H -3.386927 2.476483 0.168873	H -2.718470 2.272816 2.868303	H -5.231060 -4.563248 3.761293
H 2.521277 -4.616673 3.110025	H -5.160915 4.015050 -1.976620	H -7.436206 -1.467531 2.339436	H -6.331121 -4.660266 1.522173
H 4.815951 -3.919818 3.740786	H -4.434818 5.254049 -3.961783	H -6.865560 -3.569799 3.556867	H -1.575618 -9.204645 1.753627
H 6.571654 -3.753414 1.960024	H -3.272240 4.082020 -5.836234	H -5.469309 -5.303326 2.429020	H 0.903852 -9.235842 1.975924
H 6.014876 -4.365093 -0.379534	H -8.541990 0.591198 -4.934526	H -4.652454 -4.912084 0.101653	H 2.278214 -7.505303 0.801386
H -3.727478 -4.651623 2.066368	H -9.655872 -0.386894 -2.932781	H -4.957328 4.483408 -0.203280	H 0.647508 -4.938319 2.777993
H -4.236360 -6.154611 0.140614	H -8.286832 -1.496385 -1.168351	H -6.740596 4.907481 -1.900988	H -0.785833 -5.335390 3.743723
H -2.365287 -7.190799 -1.144821	H -5.639418 1.045684 0.164283	H -8.326498 3.092392 -2.520352	H -2.011602 1.440054 -5.832839
H -0.017443 -6.685532 -0.516893	H -6.294225 2.432258 -0.729256	H -8.122026 0.851738 -1.444100	H -3.317262 3.485778 -5.329476
H 0.123919 -4.937884 3.859935	H 1.572888 -5.650455 -1.696352	H -5.653285 1.454812 2.544066	H -2.439633 5.159683 -3.709594
H -1.445908 -4.890684 4.716878	H 3.318146 -4.985465 -3.320546	H -5.094754 3.142741 2.757778	H -0.256254 4.753783 -2.582217
H -3.108364 2.763508 -5.504999	H 4.839852 -3.077108 -2.806951	H 0.895119 2.550797 -5.243165	H 1.040210 2.698760 -3.087610
H -3.927726 4.879201 -4.515323	H 4.579723 -1.844480 -0.665516	H 3.136497 3.599236 -5.104248	H 0.713079 0.755605 -5.915852
H -2.657339 5.965179 -2.665660	H 2.825778 -2.518581 0.959324	H 4.995082 2.421494 -3.938553	H -0.236709 -0.189109 -4.764916
H -0.572432 4.905349 -1.823313	H 0.938032 -5.629604 0.768255	H 4.584605 0.197706 -2.903983	H 2.280019 5.092194 -3.511998
H 0.227437 2.765151 -2.800129	H 0.002932 -4.211205 0.298738	H 2.333871 -0.847122 -3.045628	H 1.550040 7.255501 -2.534484
H -1.032334 1.352807 -5.911300	H 4.449625 -3.983476 2.271966	H -0.189429 0.108301 -5.341988	H 2.277255 7.890736 -0.241963
H -1.631801 0.503671 -4.490814	H 6.544853 -4.058483 0.945750	H -0.658771 0.786646 -3.786989	H 3.716198 6.343429 1.074368
H 2.467403 5.156056 -3.072923	H 8.435937 -2.544675 1.525682	H 3.491804 -3.315398 -5.063939	H 4.424893 4.176992 0.093815
H 2.218445 7.192135 -1.669747	H 8.212947 -0.963395 3.433090	H 5.615499 -2.222970 -5.737738	H 3.806385 3.163768 -3.436914
H 3.017900 7.184575 0.684977	H 6.111179 -0.896383 4.749894	H 7.317037 -1.641668 -4.020082	H 4.839480 2.912023 -2.008264

Część eksperymentalna

H 4.038786 5.121458 1.639991	H 3.504862 -3.391824 4.622175	H 6.886052 -2.171759 -1.623771	H 6.002463 1.317044 2.150494
H 4.258761 3.088506 0.235637	H 3.933539 -1.791464 5.268990	H 4.766502 -3.274520 -0.963397	H 6.116463 3.605090 3.101580
H 3.648581 2.974309 -3.407768	H 1.520344 3.591799 4.675636	H 2.142592 -4.415809 -3.381048	H 6.979289 5.486025 1.717792
H 4.404810 2.170174 -2.012278	H 3.028106 4.650116 3.012122	H 2.823286 -4.736649 -1.767497	H 7.710418 5.063249 -0.622140
H 4.446936 -0.072334 1.953747	H 5.251321 3.640701 2.529729	H 2.027679 -3.657492 2.920262	H 7.581336 2.774485 -1.569501
H 4.961205 1.906240 3.375511	H 5.972057 1.597296 3.753975	H 4.287133 -2.698490 3.268697	H 7.607912 0.250299 -0.911130
H 6.626549 3.586328 2.602063	H 4.467248 0.569178 5.440196	H 6.231980 -3.605000 2.009597	H 6.525420 -0.248457 0.404032
H 7.755523 3.287785 0.405044	H 2.401592 1.301347 7.160478	H 5.899726 -5.477446 0.403994	H -1.401848 2.963520 3.089972
H 7.228149 1.311773 -1.002679	H 1.009513 1.844135 6.205895	H 3.630529 -6.411516 0.039145	H -2.620208 5.123099 3.241951
H 6.385311 -1.100990 -0.953784	H 2.911189 1.671851 -1.639984	H 1.305677 -6.716436 1.041400	H -2.064968 6.976299 1.677620
H 5.009951 -1.501243 0.095974	H 5.000688 1.358070 -2.933251	H 0.596757 -5.385532 1.976724	H -0.287205 6.655145 -0.039055
H -2.409434 2.611601 2.057441	H 7.028440 0.430307 -1.824094	H 3.846417 1.120465 3.139100	H 0.925689 4.502100 -0.178133
H -3.343368 4.878382 2.376365	H 6.927635 -0.211050 0.585103	H 6.060086 2.222205 2.909266	H 1.371041 2.301936 0.623582
H -2.058538 6.878570 1.621727	H 4.822093 0.071876 1.853761	H 7.439010 1.834412 0.875257	H 0.959696 1.954890 2.317899
H 0.172488 6.567128 0.542365	H 2.477506 0.479562 1.874854	H 6.594148 0.332548 -0.925503	H -5.544351 1.196822 -0.970438
H 1.080860 4.293073 0.217621	H 2.495055 2.183842 1.401244	H 4.391096 -0.775907 -0.674301	H -7.389911 1.265314 0.687182
H 0.720637 1.907155 0.149870	H -0.804822 -0.175104 -4.658349	H 2.490597 -1.322375 0.604899	H -7.518960 3.130597 2.330703
H 0.536115 1.632191 1.886953	H -0.477227 1.576878 -6.385718	H 2.480011 -1.000155 2.349897	H -5.791668 4.925063 2.297800
H -6.421936 0.884065 -0.463944	H 1.813786 2.402726 -6.903988	H 1.277825 5.942053 -0.484641	H -3.941069 4.832791 0.651639
H -7.867478 2.076826 1.165603	H 3.769844 1.467790 -5.680362	H 1.928184 7.460603 1.368964	H -3.824251 3.283985 -2.271466
H -7.361363 4.434083 1.784033	H 3.428708 -0.275608 -3.946670	H 3.989177 7.005505 2.685802	H -2.681903 3.639779 -0.974674
H -5.397183 5.580735 0.771771	H 0.841444 -2.387362 -3.609460	H 5.403699 5.032505 2.127180	H -1.463977 0.475958 2.844205
H -3.955093 4.374458 -0.846524	H 2.007751 -1.565197 -2.571814	H 4.743903 3.522576 0.274458	H -0.633712 0.573353 5.183400
H -4.802930 1.685157 -2.724908	H 0.171610 3.811517 0.331675	H 2.478248 4.165342 -2.297836	H -1.836446 -0.657078 6.983976
H -3.363514 2.428527 -2.038559	H 2.433227 4.829621 0.393378	H 3.255034 2.853272 -1.404585	H -3.879726 -1.967178 6.427337
H -1.818708 -0.260397 4.192763	H 3.771976 5.014293 -1.699309	H 1.320159 1.172222 3.408376	H -4.705486 -2.042242 4.091328
H -1.900395 1.933924 5.347165	H 2.831264 4.163359 -3.844852	H 1.801054 0.084527 5.594104	H -4.436402 -1.555763 1.768176
H -3.848279 3.446203 5.009274	H 0.573087 3.146830 -3.888910	H 1.016362 1.147090 7.708180	H -4.159249 0.190459 1.687879
H -5.704367 2.748757 3.499638	H -1.925567 3.637975 -1.639315	H -0.240810 3.291994 7.616046	K 0.678385 -2.934636 0.099529
H -5.620181 0.552978 2.367686	H -1.395865 2.433389 -2.812637	H -0.712118 4.365277 5.429543	H -0.371648 0.619231 -2.302231
H -3.337111 -2.129561 3.211510	H -0.034895 -2.038504 0.289813	H -0.694231 4.311330 3.027262	O 1.213274 0.429491 -1.000036
H -4.644990 -1.626021 2.119507	O 0.846991 -1.109229 1.910560	H 0.963026 3.919323 2.541487	H -2.680822 -7.422457 0.425848
H -1.528196 -0.019327 -2.389669	H -6.072620 0.449495 -5.169583	K -3.405732 -0.670450 0.028164	H -4.900480 -4.736874 -0.528025
O 0.334219 0.405688 -1.593431	H -2.920418 1.611114 -5.688094	H 0.149116 0.742720 -1.761223	H -3.357789 -1.495565 -2.890040
		O 0.515693 -1.032960 -0.785292	H -1.917305 -3.583541 -2.675422

5. Suplement

5.1. Publikacje

- Sokołowska, P.; Dąbrowa, K.; Jarosz, S. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 7, 2687–2692. doi:10.1021/acs.orglett.1c00590
- Sokołowska, P.; Kowalski, M.; Jarosz, S. *Beilstein J. Org. Chem.* **2019**, *15*, 210–217. doi:10.3762/bjoc.15.20
- Jarosz, S.; Sokołowska, P.; Szyszka, Ł. *Tetrahedron Letters* **2020**, *61*, 22, 151888. doi:10.1016/j.tetlet.2020.151888 (DIGEST paper)
- Sokołowska, P.; Jarosz, S. *The application of disaccharides in supramolecular chemistry*. – rozdział w *Carbohydrate Chemistry, Special Periodical Reports* vol. 45, w druku.

5.2. Konferencje

A. Wyniki badań prezentowane w formie posteru:

- 02–06.07.2017, **19th European Carbohydrate Symposium** (EUROCARB 2017), Barcelona;
- 17–21.09.2017, **60 Zjazd Naukowy Polskiego Towarzystwa Chemicznego** (PTChem), Wrocław;
- 08–11.04.2018, **XI Ogólnopolskie Sympozjum Chemii Organicznej** (OSCO 2018), Warszawa;
- 15–19.07.2018, **29th International Carbohydrate Symposium** (ICS 2018), Lizbona;
- 14–18.07.2019, **21st European Symposium on Organic Chemistry** (ESOC 2019), Wiedeń;

B. Wyniki badań prezentowane w formie komunikatu ustnego:

- 17–21.09.2018, **61. Zjazd Naukowy polskiego Towarzystwa Chemicznego**, (PTChem), Kraków;

6. Literatura

- ¹ Yudin, A. K. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 30-49.
- ² Steed, J. W.; Atwood, J. L. *Supramolecular chemistry*, 2. wyd. ; Wiley: Chichester, **2009**.
- ³ Bhasikuttan, A. C.; Mohanty, J. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 2789–2809.
- ⁴ Xie, J.; Bogliotti, N. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 7678–7739.
- ⁵ Potopnyk, M. A.; Jarosz, S. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **2014**, *71*, 227–295.
- ⁶ Jiménez Blanco, J. L.; Ortega-Caballero, F.; Blanco-Fernández, L.; Carmona, T.; Marcelo, G.; Martínez-Negro, M.; Aicart, E.; Junquera, E.; Mendicuti, F.; Tros de Ilarduya, C.; Ortiz Mellet, C.; García Fernández, J. M. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 10117–10120.
- ⁷ Jarosz, S.; Sokołowska, P.; Szyszka, Ł. *Tetrahedron Letters* **2020**, *61*, 22, 151888 (DIGEST paper).
- ⁸ Queneau, Y.; Jarosz, S.; Lewandowski, B.; Fitremann, J. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **2007**, *61*, 217–292.
- ⁹ Jarosz, S.; Mach, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 769–780.
- ¹⁰ Purves, C. B.; Hudson, C. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1934**, *56*, 1973–1977.
- ¹¹ Lichtenthaler, F. W.; Mondel, S. *Pure & Appl. Chem.* **1997**, *69*, 1853–1866.
- ¹² Raport Departamentu Rolnictwa USA (USDA)
<https://apps.fas.usda.gov/psdonline/circulars/Sugar.pdf>
- ¹³ Wind, J.; Smeekens, S.; Hanson, J. *Phytochemistry* **2010**, *71*, 1610–1614.
- ¹⁴ Tan, J. N.; Ahmar, M.; Queneau, Y. *Curr. Org. Chem.* **2014**, *18*, 1768–1787.
- ¹⁵ AlDeeb, O. A. A.; Mahgoub, H.; Foda, N. H. *Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology* **2013**, *38*, 423–462.
- ¹⁶ Plat, T.; Linhardt, R. J.; *J. Surfactants Deterg.* **2001**, *4*, 415–421.
- ¹⁷ Petrova, K. T.; Correia-da-Silva, P.; Crucho, C. I. C.; Barros, M. T. *Curr. Org. Chem.* **2014**, *18*, 1788–1802.
- ¹⁸ Corrie, J. E. T.; Green, G. H.; Ritchie, E.; Taylor, W. C. *Aust. J. Chem.* **1970**, *23*, 133–145.
- ¹⁹ Simkovic, I.; Surina, I.; Vrican, M. *J. Anal. Appl. Pyrolysis* **2003**, *70*, 493–504.
- ²⁰ Lichtenthaler, F. W.; Immel, S. Kreis, U. In *Carbohydrates as Organic Raw Materials*. VCH Verlagsgesellschaft: Weinheim **1991**, 1–32.
- ²¹ Bernet, B.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83*, 2055–2071.
- ²² Stephen, H.; Stephen, T. *Solubilities of Organic and Inorganic compounds*, Macmillan, New York **1963**.
- ²³ Houdier, S.; Perez, S. *J. Carbohydr. Chem.* **1995**, *14*, 1117–1132.

- ²⁴ Lichtenthaler, F. W.; Immel, S.; Pokinskyj, P. *Liebigs Ann.* **1995**, *11*, 1939–1947.
- ²⁵ Whistler, R. L.; Anisuzzaman, A. K. M. *Methods Carbohydr. Chem.* **1980**, *8*, 227–231.
- ²⁶ Otake, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1970**, *43*, 3199–3205.
- ²⁷ Hough, L.; Mufti, K.S.; Khan R. *Carbohydr. Res.* **1972**, *21*, 144–147.
- ²⁸ Franke, F.; Guthrie, R. D. *Aust. J. Chem.* **1978**, *31*, 1285–1290.
- ²⁹ Karl, H.; Lee, C. H.; Khan, R., *Carbohydr. Res.*, **1982**, *101*, 31–38.
- ³⁰ Gouy, M. H.; Danel, M.; Gayral, M.; Bouchu, A.; Queneau, Y.; *Carbohydr. Res.* **2007**, *342*, 2303–2308.
- ³¹ Mach, M.; Jarosz, S.; Listkowski, A. *J. Carbohydr. Chem.* **2001**, *20*, 485–493.
- ³² Josephson, K. *Justus Liebigs. Ann. Chem.* **1929**, *472*, 230–240.
- ³³ Otake, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1970**, *43*, 3199–3205.
- ³⁴ Otake, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1972**, *45*, 2895–2898.
- ³⁵ Mach, M.; Zawisza, A.; Lewandowski, B.; Jarosz, S. *Carbohydr. Chem.: Proven Synthetic Methods*, Volume I (Ed. Pavol Kováč), Taylor & Francis Group, Boca Raton-London-New York, **2012**, 387–411.
- ³⁶ Jarosz, S.; Listkowski, A. *J. Carbohydr. Chem.* **2003**, *22*, 753–763.
- ³⁷ Jarosz, S.; Kościółowska, I. *Patent Polski* **1999**, *PL 177,187*; *Chem. Abstr.*, **2001**, *134*, 281070v.
- ³⁸ Potopnyk, M. A.; Jarosz, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 5117–5126.
- ³⁹ Jarosz, S.; Listkowski, A., *J. Carbohydr. Chem.* **2003**, *22*, 753–763.
- ⁴⁰ Raposo, C. D.; Petrova, K. T.; Baross, M. T. *Synthetic Commun.* **2014**, *44*, 3027–3036.
- ⁴¹ Lewandowski, B. *Praca doktorska* **2008**, IChO PAN, Warszawa.
- ⁴² Bhasikuttan, A. C.; Mohanty, J. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 2789–2809.
- ⁴³ Xie, J.; Bogliotti, N. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 7678–7739.
- ⁴⁴ Bako, P.; Keglevich, G.; Rapi, Z.; Toke, L. *Curr. Org. Chem.* **2012**, *16*, 297–304.
- ⁴⁵ Jarosz, S.; Listkowski, A. *Curr. Org. Chem.*, **2006**, *10*, 643–662.
- ⁴⁶ Szejtli, J. *Chem. Rev.*, **1998**, *98*, 1743–1754.
- ⁴⁷ Crini, G. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 10940–10975.
- ⁴⁸ Harada, A. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 456–464.
- ⁴⁹ Gokel, G. W.; Leevy, W. M.; Weber, M. E. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2723–2750.
- ⁵⁰ Dietrich, B.; Lehn, J. M.; Sauvage, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1969**, 2885.
- ⁵¹ Alberts, A. H.; Annunziata, R.; Lehn, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 8502–8504.
- ⁵² Mattia, E.; Otto, S. *Nature Nanotech.* **2015**, *10*, 111–119.

- ⁵³ Curtis, W. D.; Laider, D. L.; Stoddart, J. F.; Jones, G. H., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1975**, 833–835.
- ⁵⁴ Curtis, W. D.; Laider, D. L.; Stoddart, J. F.; Jones, G. H., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1975**, 835–837.
- ⁵⁵ Aoki, S.; Sasaki, S.; Koga, K. *Heterocycles* **1992**, 33, 493–495.
- ⁵⁶ Laider, D. A.; Stoddart J. F. *Carbohydr. Res.* **1977**, 55, C1–C4.
- ⁵⁷ Laider, D. A.; Stoddart, J. F. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 481–483.
- ⁵⁸ Pettman, R. B.; Stoddart J. F. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 457–460.
- ⁵⁹ Pettman, R. B.; Stoddart J. F. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 461–464.
- ⁶⁰ Hain, W.; Lehnert, R.; Röttele, H.; Schröder, G. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 625–628.
- ⁶¹ Laider, D. A.; Stoddart, J. F.; Wolstenholme, J. B. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 465–468.
- ⁶² Bako, P.; Fenichel, L.; Toke, L.; Czugler, M. *Liebigs Ann. Chem.*, **1981**, 1163–1171.
- ⁶³ Bako, P.; Fenichel, L.; Toke, L., *Carbohydr. Res.* **1986**, 147, 31–37.
- ⁶⁴ Gehin, D.; Di Cesare, P.; Gross, B. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 1906–1908.
- ⁶⁵ Di Cesare, P.; Gross, B., *Synthesis* **1979**, 458–461.
- ⁶⁶ Joly, J. P.; Nazhaoui, M.; Dumont, B. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1994**, 131, 369–380.
- ⁶⁷ Joly, J. P.; Gross, B. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 4231–4234.
- ⁶⁸ Joly, J. P.; Moll, N. *J. Chromatogr.* **1990**, 521, 134–140.
- ⁶⁹ Nazhaoui, M.; Joly, J. P.; Kitane, S.; Berrada, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1998**, 3845–3850.
- ⁷⁰ Wenzel, T. J.; Thurston, J. E.; Sek, D.C.; Joly, J. P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 1125–1130.
- ⁷¹ Kozbial, M.; Poznanski, J.; Utzig, E.; Lipkowski, J. *J. Therm. Anal. Cal.* **2006**, 83, 575–578.
- ⁷² Rapi, Z.; Bakó, P.; Keglevich, G.; Baranyai, P.; Kubinyi, M.; Varga, O. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2014**, 80, 253–261.
- ⁷³ Faltin, F.; Fehring, V.; Arrieta, A.; Schareina, T.; Selke, R.; Miethchen, R. *Synthesis* **2001**, 638–646.
- ⁷⁴ Faltin, F.; Fehring, V.; Miethchen, R. *Synthesis* **2002**, 1851–1856.
- ⁷⁵ Miethchen, R.; Fehring, V. *Synthesis*, **1998**, 94–98.
- ⁷⁶ Alonso-Lopez, M.; Martin-Lomas, M.; Penades, S. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 3551–3554.
- ⁷⁷ Alonso-Lopez, M.; Bernabe, M.; Fernandez-Mayoralas, A.; Jimenez-Barbero, J.; Martin-Lomas, M.; Penades, S. *Carbohydr. Res.* **1986**, 150, 103–109.

- ⁷⁸ Alonso-Lopez, M.; Martin-Lomas, M.; Penades, S. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 1535–1543.
- ⁷⁹ Vicent, C.; Bosso, C.; Cano, F. H.; de Paz, J. L. G.; Foces-Foces, C.; Jimenez-Barbero, J.; Martin-Lomas, M.; Penades, S. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3614–3618.
- ⁸⁰ Dumont-Hornebeck, B.; Joly, J. P.; Coulon, J.; Chapleur, Y. *Carbohydr. Res.* **1999**, *320*, 147–160.
- ⁸¹ Dumont-Hornebeck, B.; Joly, J. P.; Coulon, J.; Chapleur, Y. *Carbohydr. Res.* **1999**, *320*, 214–227.
- ⁸² Mach, M.; Jarosz, S.; Listkowski, A. *J. Carbohydr. Chem.* **2001**, *20*, 485–493.
- ⁸³ Jarosz, S.; Listkowski, A.; Lewandowski, B.; Ciunik, Z.; Brzuszkiewicz, A. *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 8485–8492.
- ⁸⁴ Laider, A.; Stoddart, F. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 979–980.
- ⁸⁵ Bakó, P.; Bakó, T.; Bisztray, K.; Szöllősy, Á.; Nagy, K.; Tőke, L. *J. Incl. Phenom.* **2001**, *39*, 247–251.
- ⁸⁶ Bakó, P.; Bajor, Z.; Tőke, L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 3651–3655.
- ⁸⁷ Makó, A.; Szöllősy, Á.; Keglevich, G.; Menyhárd, D. K.; Bakó, P.; Tőke, L. *Monatshefte für Chemie – Chemical Monthly* **2008**, *139*, 525–535.
- ⁸⁸ Bakó, P.; Vizvárdi, K.; Toppet, S.; Van der Eyeken, E.; Hoornaert, G. J.; Tőke, L. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 14975–14988.
- ⁸⁹ Bakó, P.; Vizvárdi, K.; Bajor, Z.; Vizvárdi, K.; Tőke, L. *Chem. Commun.* **1998**, 1193–1194.
- ⁹⁰ Bakó, P.; Novák, T.; Ludányi, K.; Pete, B.; Tőke, L.; Keglevich, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 2373–2380.
- ⁹¹ Bakó, P.; Makó, A.; Keglevich, G.; Kubinyi, M.; Pál, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1861–1871.
- ⁹² Bakó, P.; Tőke, L. *J. Incl. Phenom.* **1995**, *23*, 195–201.
- ⁹³ Makó, A.; Bakó, P.; Szöllősy, Á.; Bakó, T.; Peltz, C.; Keglevich, P. *Arkivoc.* **2009**, *7*, 165–179.
- ⁹⁴ Bakó, P.; Rapi, Z.; Keglevich, G. *Periodica Polytechnica Chemical Engineering* **2015**, *59* (1), 51–58.
- ⁹⁵ Rapi, Z.; Grün, A.; Keglevich, G.; Stirling, A.; Bakó, P. *New. J. Chem.* **2016**, *40*, 7856–7865.
- ⁹⁶ Bakó, P.; Rapi, Z.; Grün, A.; Nemcsok, T.; Hegedüs, L.; Keglevich, P. *Synlett.* **2015**, *26*, 1847–1851.

- ⁹⁷ Nemcsok, T.; RAPI, Z.; Bagi, P.; Guan, Y. H.; Orbán, I.; Keglevich, G.; Bakó, P. *Tetrahedron*, **2020**, *76*, 130965.
- ⁹⁸ Ménand, M.; Blais, J. C.; Hamon, L.; Valéry, J. M.; Xie, J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4423–4430.
- ⁹⁹ Ménand, M.; Blais, J. C.; Valéry, J. M.; Xie, J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3295–3298.
- ¹⁰⁰ Xie, J.; Ménand, M.; Maisonneuve, S.; Métivier, R. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5980–5985.
- ¹⁰¹ Hsieh, Y. C.; Chir, J. L.; Zou, W.; Wu, H. H.; Wu, A. T. *Carbohydr. Res.* **2009**, *344*, 1020–1023.
- ¹⁰² Hsieh, Y. C.; Chir, J. L.; Yang, S. T.; Chen, S. J.; Hu, C. H.; Wu, A. T. *Carbohydr. Res.* **2011**, *346*, 978–981.
- ¹⁰³ Hsieh, Y. C.; Chir, J. L.; Wu, H. H.; Chang, P. S.; Wu, A. T. *Carbohydr. Res.* **2009**, *344*, 2236–2239.
- ¹⁰⁴ Hsieh, Y. C.; Chir, J. L.; Wu, H. H.; Guo, C. Q.; Wu, A. T. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 109–111.
- ¹⁰⁵ Rathjens, A.; Thiem, J. *C. R. Chimie*, **2011**, *14*, 286–300.
- ¹⁰⁶ Rathjens, A.; Thiem, J. *Carbohydr. Res.* **2017**, *438*, 18–25.
- ¹⁰⁷ Rathjens, A.; Thiem, J. *J. Carbohydr. Chem.* **2016**, *35*, 397–411.
- ¹⁰⁸ Jarosz, S.; Lewandowski, B. *Carbohydr. Res.* **2008**, *343*, 965–969.
- ¹⁰⁹ Lewandowski, B.; Jarosz, S. *Chem. Commun.* **2008**, 6399–6401.
- ¹¹⁰ Jarosz, S.; Listkowski, A.; Lewandowski, B.; Ciunik, Z.; Brzuszkiewicz, A. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 8485–8492.
- ¹¹¹ Potopnyk, M. A.; Lewandowski, B.; Jarosz, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, *23*, 1474–1479.
- ¹¹² Potopnyk, M. A.; Jarosz, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 5117–5126.
- ¹¹³ Kowalski, M. *Praca doktorska* **2015**, IChO PAN, Warszawa.
- ¹¹⁴ Kowalski, M.; Cmoch, P.; Jarosz, S. *Synlett.* **2014**, *25*, 641–644.
- ¹¹⁵ Kowalski, M.; Jarosz, S. *Carbohydr. Res.* **2017**, *438*, 44–57.
- ¹¹⁶ Pietraszkiewicz, M.; Jurczak, J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 132–133.
- ¹¹⁷ Pietraszkiewicz, M.; Jurczak, J. **1984**, *40*, 2967–2970.
- ¹¹⁸ Pietraszkiewicz, M.; Salanski, P.; Jurczak, J. *Tetrahedron* **1987**, *40*, 2971–2973.
- ¹¹⁹ Pietraszkiewicz, M.; Salanski, P.; Jurczak, J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 1184–1185.
- ¹²⁰ Bakó, P.; Fenichel, L.; Töke, L. *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, 1161–1164.

- ¹²¹ Walz, B.; Schröder, G. *Liebigs Ann. Chem.* **1985**, 426–429.
- ¹²² Porwanski, S.; Marsura, A. *Eur. J. Org. Chem.*, **2009**, 2047–2050.
- ¹²³ Ying, L.; Gervay-Hague, J. *Carbohydr. Res.* **2003**, 338, 835–841.
- ¹²⁴ Petö, C.; Batta, G.; Györgydeák, Z.; Sztariscskai, F. *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 505.
- ¹²⁵ Pinal, M.; Charbonniere-Dumarcay, F.; Marsura, A.; Porwanski, A. *Carbohydr. Res.* **2015**, 414, 51–59.
- ¹²⁶ Sarkar, B.; Mukhopadhyay, M.; Bharadwaj, P. K. *Coord. Chem. Rev.* **2003**, 236, 1–13.
- ¹²⁷ Jarosz, S. *J. Carbohydr. Chem.*, **2015**, 34, 365–387.
- ¹²⁸ Späth, A.; Burkhard, K. *Beilstein J. Org. Chem.*, **2010**, 6, 1–111.
- ¹²⁹ Łęczycka, K.; Jarosz, S. *Tetrahedron*, **2015**, 71, 9216–9222.
- ¹³⁰ Garegg, P. J.; Samulsson, B. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, 978–980.
- ¹³¹ Trimnell, D.; Doane, M. W.; Russell, C. R. *Carbohydr. Res.* **1972**, 22, 351–358.
- ¹³² Bernet, B.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **1979**, 62, 1990–2016.
- ¹³³ Fürstner, A.; Weidmann, H. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 2307–2311.
- ¹³⁴ Fürstner, A.; Weidmann, H. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1363–1366.
- ¹³⁵ Sokołowska, P.; Kowalski, M.; Jarosz, S. *Beilstein J. Org. Chem.* **2019**, 15, 210–217.
- ¹³⁶ Charalambidis, G.; Ladomenou, K.; Boitrel, B.; Coutsolelos, A. G. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1263–1268.
- ¹³⁷ Macomber, R. S. *J. Chem. Educ.* **1992**, 69, 375–378.
- ¹³⁸ Alonso-Lopez, M.; Jimenez-Barbero, J.; Martin-Lomas, M.; Penades, S. *Tetrahedron* **1988**, 44, 1535–1543.
- ¹³⁹ Wagner-Wysiecka, E.; Łukasik, N.; Biernat, J. F.; Luboch, E. *Macrocyclic Chem.* **2018**, 90, 189–257.
- ¹⁴⁰ Li, Z.; Liang, J.; Xue, W.; Liu, G.; Liu, S. H.; Yin, J. *Supramol. Chem.* **2014**, 26, 54–65.
- ¹⁴¹ Basheer, M. C.; Oka, Y.; Mathews, M.; Tamaoki, N. *Chem. - Eur. J.* **2010**, 16, 3489–3496.
- ¹⁴² Nguyen, T. T. T.; Türp, D.; Wang, D.; Nölscher, B.; Laquai, F.; Müllen, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 11194–111204.
- ¹⁴³ Mathews, M.; Tamaoki, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 11409–11416.
- ¹⁴⁴ Shen, Y. T.; Guan, L.; Zhu, X. Y.; Zeng, Q. D.; Wang, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 6174–6180.
- ¹⁴⁵ Wagner-Wysiecka, E.; Rzymowski, T.; Fonari, M. S.; Kulmaczewski, R.; Luboch, E. *Tetrahedron* **2011**, 67, 1862–1872.
- ¹⁴⁶ Malek-Ahmadi, S.; Abdolmaleki, A. *Chin. Chem. Lett.* **2011**, 22, 439–442.

- ¹⁴⁷ Kawamoto, M.; Aoki, T.; Wada, T. *Chem. Commun.* **2007**, 930–932.
- ¹⁴⁸ Shinkai, S.; Manabe, O. *Top. Curr. Chem.* **1984**, *121*, 67–104.
- ¹⁴⁹ Lin, C.; Jiao, J.; Maisonneuve, S.; Mallétroit, J.; Xie, J. *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 3261–3264
- ¹⁵⁰ Hain, J.; Despras, G. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 8563–8566,
- ¹⁵¹ Despras, G.; Hain, J.; Jaeschke, S. O. *Chem. - Eur. J.* **2017**, *23*, 10838–10847.
- ¹⁵² Shiga, M.; Takagi, M.; Ueno, K. *Chem. Lett.* **1980**, *9*, 1021–1022.
- ¹⁵³ Biernat, J. F.; Luboch, E.; Cygan, A.; Simonov, Y. A.; Dvorkin, A. A.; Muszalska, E.; Bilewicz, R. *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 4399–4406.
- ¹⁵⁴ Luboch, E.; Wagner-Wysiecka, E.; Kravtsov, V. C.; Kessler, V. *Pol. J. Chem.* **2003**, *77*, 189–196.
- ¹⁵⁵ Sokołowska, P.; Dąbrowa, K.; Jarosz, S. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 7, 2687–2692.
- ¹⁵⁶ Lin, C.; Maisonneuve, S.; Theulier, C.; Xie, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, *2019*, 1770–1777.
- ¹⁵⁷ Lin, C.; Maisonneuve, S.; Métivier, R.; Xie, J. *Chem. - Eur. J.* **2017**, *23*, 14996–15001.
- ¹⁵⁸ Shinkai, S.; Minami, T.; Kusano, Y.; Manabe, O. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 2581.
- ¹⁵⁹ Shiga, M.; Nakamura, H.; Takagi, M.; Ueno, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, *57*, 412–415.
- ¹⁶⁰ Beharry, A. A.; Sadovski, O.; Woolley, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19684–19687.
- ¹⁶¹ Jones, D. S.; Barstad, P. A.; Field, M. J.; Hachmann, J. P.; Hayag, M. S.; Hill, K. W.; Iverson, G. M.; Livingston, D. A.; Palanki, M. S.; Tibbets, A. R.; Yu, L.; Coutss, S. M. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 2138–2144.
- ¹⁶² Yang, C. T.; Fu, Y.; Huang, Y. B.; Yi, J.; Guo, Q. X.; Liu, L., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48* (40), 7398–7401.
- ¹⁶³ Frassinetti, C.; Ghelli, S.; Gans, P.; Sabatini, A.; Moruzzi, M. S.; Vacca, A. *Anal. Biochem.* **1995**, *231* (2), 374–382.
- ¹⁶⁴ Frassinetti, C.; Alderighi, L.; Gans, P.; Sabatini, A.; Vacca, A.; Ghelli, S. *Anal. Bioanal. Chem.* **2003**, *376* (7), 1041–1052.
- ¹⁶⁵ Rodríguez-Barrientos, D.; Rojas-Hernández, A.; Gutiérrez, A.; Moya-Hernández, R.; Gómez-Balderas, R.; Ramírez-Silva, M. T. *Talanta* **2009**, *80* (2), 754–762.
- ¹⁶⁶ Lowe, A. J.; Pfeffer, F. M.; Thordarson, P. *Supramol. Chem.* **2012**, *24* (8), 585–594.
- ¹⁶⁷ Thordarson, P. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40* (3), 1305–1323.

B. Omo
433/22

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.433/22



10000000108963