

Streszczenie Rozprawy Doktorskiej

Bartosz Chaciak

Makrocycliczne receptory zawierające
sacharozę i mannitol:
Synteza i właściwości kompleksujące



A-21-6
K-c-130
K-c-125
K-c-132
K-g-152

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.412/19



30000000132733

Praca wykonana w Zespole IV

Instytutu Chemii Organicznej PAN

w latach 2013-2018

pod kierownictwem

Profesora Sławomira Jarosza

Warszawa 2018



B. Org. 412 / 18



Praca doktorska została wykonana w ramach grantu:

OPUS UMO-2012/05/B/ST5/00377

„Synteza i właściwości makrocyklicznych związków zawierających rdzeń sacharozy”

finansowanego przez Narodowe Centrum Nauki.

Streszczenie Rozprawy Doktorskiej

Celem pracy było otrzymanie związków makrocyklicznych opartych na 1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-metylosacharozie, w której pozycje terminalne C6 oraz C6' są połączone łańcuchem polihydroksylowym. Kolejnym celem było zbadanie zdolności kompleksujących takich receptorów względem enancjomerów soli 1-fenyletyloaminy.

Przegląd literaturowy składa się z dwóch części. W pierwszej przedstawiłem właściwości fizykochemiczne sacharozy, metody otrzymywania jej pochodnych z wolnymi grupami pierwszorzędowymi oraz sposoby jej funkcjonalizacji. W drugiej części omówiłem metody syntezy związków makrocyklicznych zawierających ten dwucukier w strukturze.

W badaniach własnych przedstawiłem przykłady związków makrocyklicznych zawierających w swojej budowie łańcuch polihydroksylowy a następnie omówiłem wykorzystanie sfunkcjonalizowanych pochodnych 1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-metylosacharozy w syntezie układów makrocyklicznych. Otrzymane związki poddałem badaniom pod kątem zdolności do selektywnego rozpoznania enancjomerów soli 1-fenyletyloaminy.

W części eksperymentalnej przedstawiłem metody otrzymywania pochodnych 1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-metylosacharozy podano ich dane analityczne.

Summary of Ph.D. Thesis

The main goals of this Ph.D. dissertation were the synthesis of macrocyclic derivatives based on 1',2,3,3',4,4'-hexa-*O*-metylosucrose in which connected via polyhydroxylated chain and checking their complexing properties towards enantiomers of 1-phenylethylamine salt.

The literature survey contains two parts. In the first one, the physicochemical properties, as well as, the synthesis of sucrose derivatives with the unprotected primary hydroxyl groups are reviewed. Methods of the functionalization of such derivatives are also presented. Second part described the synthesis and properties of macrocyclic derivatives with sucrose scaffold.

In the chapter devoted to own research, the synthesis of sucrose macrocyclic derivatives in which the terminal positions: C6 and C6' are connected via a polyhydroxylated chain are presented. These macrocycles were built on 1',2,3,3',4,4'-hexa-*O*-methylsucrose scaffold. All such macrocyclic derivatives were tested for their ability to recognize both enantiomers of 1-phenylethylamine salt.

In the experimental part the methods of the synthesis of new compounds based on sucrose scaffold and D-mannitol linkers with full sets of analytical were given.

Serdecznie dziękuję

Panu Profesorowi Sławomirowi Jaroszowi
za szansę wykonywania ciekawej tematyki,
cenne uwagi, pomoc i cierpliwość podczas
realizacji niniejszej rozprawy doktorskiej.

Dziękuję Zespołowi IV
za tworzenie przyjaznej atmosfery w pracy
W szczególności dziękuję wszystkim kolegom z
pokoju 22-24 za cenne rady i wsparcie w trud-
nych chwilach.

Dziękuję moim Rodzicom za bezgraniczną
miłość, wiarę we mnie oraz okazaną pomoc.

Mojej najukochańszej Asi,
Za codzienny uśmiech, umiejętność rozgania
złego humoru, wsparcie oraz nieskończone po-
kłady miłości

Spis treści

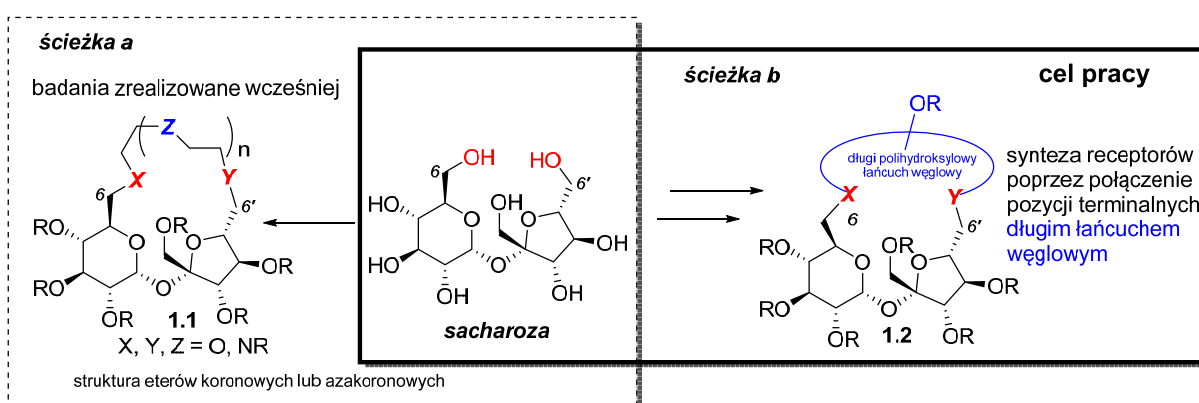
1. Cel i założenia pracy	15
2. Część literaturowa	16
2.1 Wstęp	16
2.1.2 Sacharoza jako odczynnik chemiczny.....	17
2.2 Funkcjonalizacja grup hydroksylowych	18
2.2.1 Pierwszorzędowe grupy hydroksylowe.....	18
2.2.1.1 Etery	18
2.2.1.2 Acetale.....	21
2.2.1.3 Estry.....	21
2.2.1.4 Inne metody funkcjonalizacji	23
2.2.2 Pochodne sacharozy z trzema wolnymi pierwszorzędowymi grupami hydroksylowymi	24
2.2.3 Sacharoza z dwiema wolnymi grupami hydroksylowymi	29
2.3 Wykorzystanie sacharozy w syntezie związków makrocyklicznych	33
2.4 Podsumowanie	58
3. Badania własne	59
3.1 Próby otrzymania związków makrocyklicznych według wariantu I	63
3.2 Próby otrzymania związków makrocyklicznych według wariantu II	69
3.2.1 Próby otrzymywania związków makrocyklicznych z fragmentem mannitolowym	69
3.2.2 Udane syntezy związków makrocyklicznych	74
3.2.3 Otrzymywanie związków makrocyklicznych metodą N-alkilowania	81
3.3 Badania właściwości kompleksujących	84
3.3.1 Badanie właściwości kompleksujących związków 3.64 , 3.67 i 3.70	84
3.3.2 Badanie właściwości kompleksujących związków 3.71 i 3.76	85
3.4 Podsumowanie pracy badawczej	89
4. Część eksperymentalna	91



4.1 Uwagi ogólne	91
4.2 Przepisy ogólne	92
4.3 Przepisy szczegółowe	93
4.4 Wyznaczanie stechiometrii gospodarz-gość	108
5. Bibliografia	111

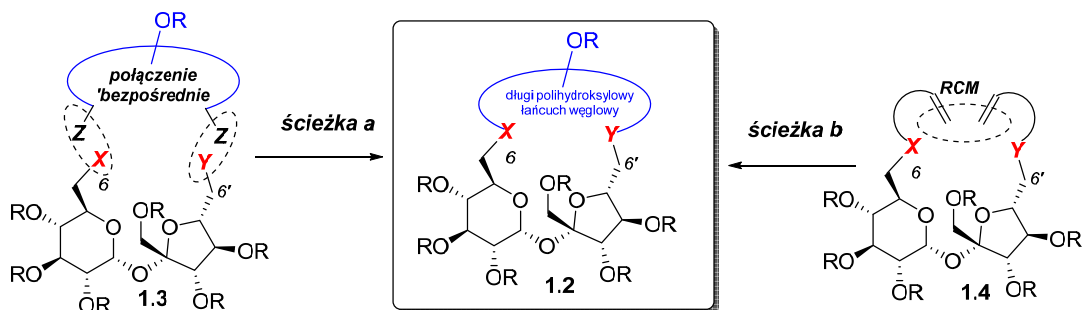
1. Założenia i cel pracy

Sacharoza jest w Zespole IV IChO wykorzystywana jako platforma w syntezie receptorów zdolnych do różnicowania chiralnych gości. Udało się do tej pory otrzymać struktury o charakterze eterów koronowych lub aza-koronowych (związek **1.1**; Rys. 1; *ścieżka a*). Interesującym zagadnieniem byłoby otrzymanie takich pochodnych, w których obie pozycje terminalne sacharozy (C6 oraz C6') są połączone długim polihydroksylowym łańcuchem węglowym (związek **1.2**; Rys. 1; *ścieżka b*).



Rysunek 1. Synteza związków makrocyklicznych na bazie sacharozy: związki otrzymane wcześniej (*ścieżka a*); związki planowane w niniejszej pracy doktorskiej (*ścieżka b*)

Związek **1.2** można otrzymać na dwa sposoby. Pierwszy z nich polega na jednoczesnym połączeniu obu pozycji terminalnych długim, odpowiednio aktywowanym, łańcuchem węglowym (Rys. 2; *ścieżka a*). Drugi sposób zakłada połączenie obu końców stopniowo, tj. przez przyłączenie krótszych nienasyconych fragmentów w obie pozycje terminalne i następującą cyklizację w warunkach RCM (Rys. 2; *ścieżka b*).



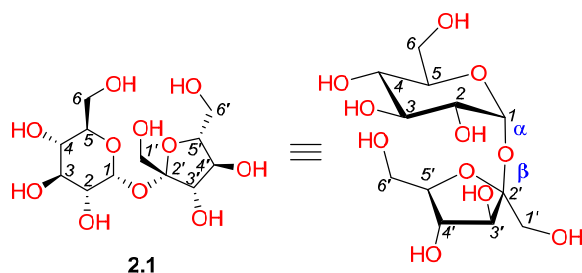
Rysunek 2. Synteza makrocyklicznych pochodnych sacharozy z długim polihydroksylowym łącznikiem węglowym: **1**). poprzez bezpośrednie połączenie pozycji terminalnych (*ścieżka a*); **2**). dwustopniowo (*ścieżka b*)

Postanowiłem sprawdzić obie możliwości, ze szczególnym uwzględnieniem tej biegnącej przez *ścieżkę a*, gdyż alternatywna 'stopniowa' synteza była już częściowo rozpoznana.

2. Część literaturowa

2.1 Wstęp

Związki pochodzenia naturalnego są interesującym obiektem badań, a naukowcy na całym świecie poszukują nowych zastosowań tych związków poprzez modyfikacje ich podstawowych struktur. Szeroko rozpowszechnioną grupą związków naturalnych są węglowodany (cukry). Geneza nazwy węglowodany pochodzi od stosunku atomów węgla, wodoru i tlenu, który wynosi zazwyczaj 1:2:1, czyli na jeden atom węgla „przypada” jedna cząsteczka wody. Oligo- i polisacharydy są istotnymi nośnikami informacji.¹ Ponadto pełnią one w przyrodzie funkcję substancji zapasowych,² transportowych,³ budulcowych.⁴ Jednym z przedstawicieli tej grupy związków jest sacharoza (**2.1**; **Rys. 2.1**), czyli ‘zwykły’ cukier spożywczy otrzymywany z trzciny cukrowej lub buraka cukrowego.



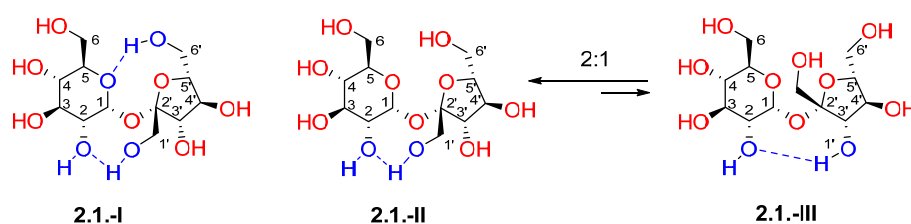
Rysunek 2.1 Struktura sacharozy **2.1**

Sacharoza, ceniona ze względu na słodki smak, znalazła szerokie zastosowanie w przemyśle spożywczym. W roku 2017 światowa produkcja wyniosła 185 mln ton.⁵ Otrzymywana jest, w zależności od klimatu, z trzciny cukrowej (*Saccharum officinarum* L.)⁶ lub buraka cukrowego (*Beta vulgaris subsp.*)⁷ Czystość otrzymanego cukru wynosi 99,5 % dla cukru białego, natomiast dla cukru rafinowanego ponad 99,85%,⁸ co przy przystępnej cenie ok. 3 zł za kilogram czyni go najtańszym chiralnym związkiem pochodzenia naturalnego. Przeważająca część produkcji sacharozy trafia do branży spożywczej, choć też jest wykorzystywana również na innych polach. Zastosowania tego dwucukru można podzielić na dwie grupy. Pierwsza z nich korzysta z sacharozy jako materiału wyjściowego w różnych procesach np. przy produkcji etanolu,⁹ biopaliw,¹⁰ wytwarzania wodoru.¹¹ Drugą grupę stanowią modyfikowane pochodne sacharozy, używane jako emulgatory,¹² słodziki,¹³ czy też substytuty tłuszczu.¹⁴

Mimo dużej dostępności i niskiej ceny, sacharoza nie cieszy się zbytnim interesowaniem jako materiał do badań, gdyż praca z tym odczynnikiem jest trudna i wymagająca. Tym niemniej znajdowane są nowe zastosowania dla związków sacharozy np. przy otrzymywaniu polimerów biodegradowalnych,^{15,16} ciekłych kryształów,¹⁷ bądź materiałów o dużej porowatości.¹⁸

2.1.2 Sacharoza jako odczynnik chemiczny

Sacharoza jest to związek polihydroksylowy, którego nazwa systematyczna brzmi: β -D-fruktofuranosylo- α -D-glukopiranozyd. Występuje w postaci krystalicznego ciała stałego,¹⁹ o temperaturze topnienia 184°C oraz o skręcalności właściwej $[\alpha]_D = 66,7$.²⁰ Pod względem chemicznym, sacharoza jest dwucukrem złożonym z części glukozowej i fruktozowej, połączonych wiązaniem glikozydowym poprzez atom węgla C-1 glukozy (wiązanie α) oraz atom węgla C-2' fruktozy (wiązanie β). Zablokowanie obydwu anomerycznych pozycji powoduje, że sacharoza nie daje pozytywnego rezultatu przy próbach Tollensa,²¹ Fehlinga²² czy Benedicta. Sacharoza posiada osiem grup hydroksylowych: trzy pierwszorzędowe i pięć drugorzędowych. W strukturze krystalicznej występują dwa wewnątrzcząsteczkowe wiązania wodorowe: pomiędzy piranozowym atomem tlenu części glukozowej a grupą hydroksylową znajdującą przy atomie C-6' części fruktozowej i dwiema grupami hydroksylowymi: przy atomie węgla C-2 części glukozowej i C-1' części fruktozowej (konformacja **2.1.-I**, **Rys. 2.2**).²³ Natomiast po rozpuszczeniu w wodzie następuje ustalenie się równowagi między dwoma konformacjami **2.1.-II** i **2.1.-III** (**Rys. 2.2**)²⁴



Rysunek 2.2 Wewnątrzcząsteczkowe wiązania wodorowe w ciele stałym: **2.1.-I** oraz w roztworze: **2.1.-II** i **2.1.-III**

Sacharoza znakomicie rozpuszcza się w wodzie (203 g sacharozy w 100 g H₂O w 20°C),²⁵ lecz w większości rozpuszczalników organicznych jest praktycznie nierozpuszczalna. Jedynie w bardzo polarnych rozpuszczalnikach takich jak: DMSO, DMF i pirydyna możliwe są reakcje z wykorzystaniem tego cukru. Kolejnym wyzwaniem, z którym trzeba się zmierzyć

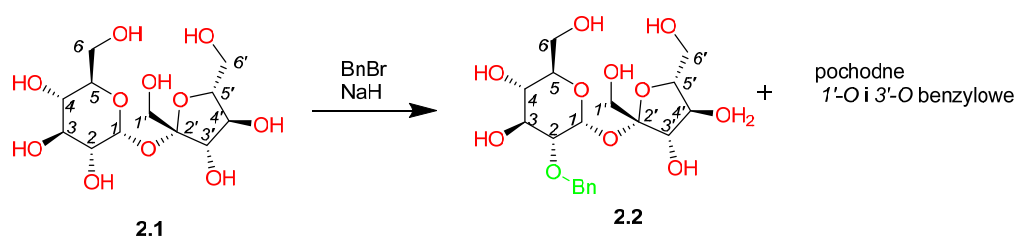
pracując z sacharozą, jest wrażliwość wiązania glikozydowego na warunki kwaśne. W 0,1% roztworze chlorowodoru w metanolu ulega ona całkowitej hydrolizie już po 30 minutach,²⁶ zawężając pracę z cząsteczką do warunków obojętnych bądź zasadowych. Nie pomaga również podobna reaktywność wszystkich grup hydroksylowych. Można się co prawda spodziewać, że pierwszorzędowe grupy hydroksylowe będą bardziej reaktywne niż drugorzędowe, z wyjątkiem grupy 2-OH, która jest najbardziej kwaśną grupą hydroksylową o $pK_a = 12,5$.²⁷ Na uwagę zasługują doniesienia, o wykorzystaniu sacharozy jako „gościa” w badaniach nad właściwościami kompleksującymi związków makrocyklicznych.²⁸

2.2 Funkcjonalizacja grup hydroksylowych

2.2.1 Pierwszorzędowe grupy hydroksylowe

2.2.1.1 Etery

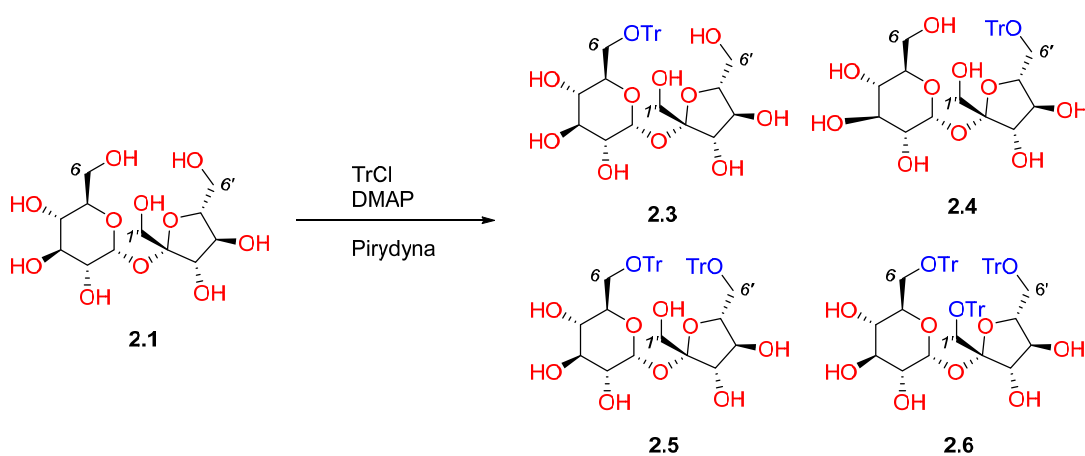
Wyzwaniem dla chemika, który rozpoczyna pracę z sacharozą, jest otrzymanie odpowiednio podstawionego regioizomeru, co przy ośmiu grupach hydroksylowych o zbliżonej reaktywności nie jest zadaniem trywialnym. Reakcja sacharozy z jednym równoważnikiem niezbyt rozbudowanego odczynnika alkilującego w warunkach zasadowych, powoduje selektywne podstawienie w pozycji C-2; nie obserwuje się podstawienia w jednej z trzech pierwszorzędowych grup hydroksylowych. Ten fakt związany jest ze wspomnianą już wcześniej kwasowością tej grupy hydroksylowej. Przykładem jest selektywna reakcja tego dwucukru z bromkiem benzylu w warunkach zasadowych prowadząca do 2-O-benzylsacharozy (**2.2**) z bardzo dobrą wydajnością (80%; **Schemat 2.1**).²⁹



Schemat 2.1 Selektywne benzylowanie sacharozy w pozycji C-2.

Odczynniki alkilujące o bardziej rozbudowanej strukturze, dają w pierwszej kolejności produkty podstawienia w pozycjach C-6 i C-6' a następnie w pozycji neopentylowej C-1'. Przykładem jest reakcja z chlorkiem trytylu (trifenylometylowym). Produkty reakcji (**Schemat 2.2**) różnią się w zależności od zastosowanych warunków oraz ilości użytego $TrCl$ (**Tabela 2.1**).

Reakcja sacharozy z jednym ekwiwalem TrCl w temperaturze pokojowej, daje mieszaninę dwóch regioizomerów **2.3** i **2.4** i przebiega z niską wydajnością sumaryczną (20%).³⁰ Podwojenie ilości chlorku trytylu poprawia nieznacznie wydajność (36%), jednakże mieszanina reakcyjna jest bardziej złożona, gdyż powstaje również di-postawiona pochodna w pozycjach C-6 i C-6' (**2.5**).³¹ Kolejne zwiększenie ilości chlorku trifenylchlorometanu prowadzi do zaniku w mieszaninie reakcyjnej mono-podstawionych pochodnych; natomiast, oprócz di-postawionej pochodnej, powstaje produkt tri podstawiony w pozycjach C-6, C-1' i C-6' (**2.6**).³² Dopiero użycie do reakcji 3.6 ekwiwalentu chlorku trytylu oraz podwyższenie temperatury do 70°C powoduje powstawanie tylko jednej tri-podstawionej pochodnej **2.6** z dobrą wydajnością (79%).³³

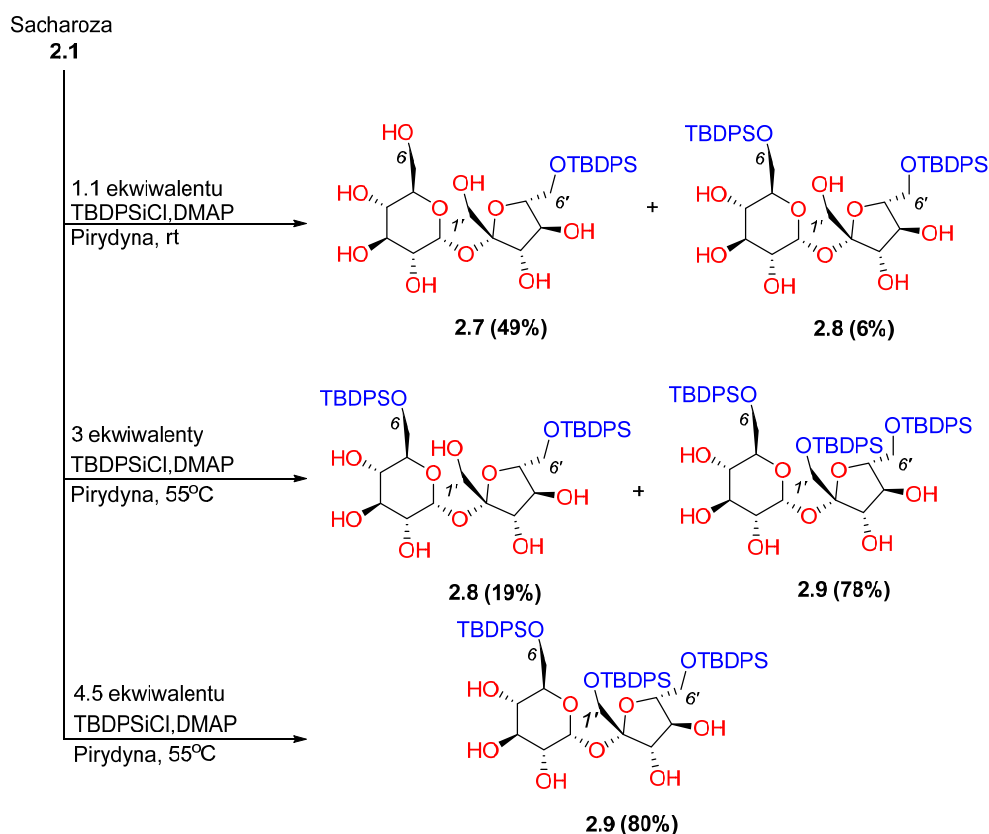


Schemat 2.2 Możliwe produkty reakcji z chlorkiem trifenylometylowym

Nr	Ekw. TrCl	Temperatura	Wydajność sumaryczna	Produkty reakcji			
				2.3	2.4	2.5	2.6
1	1	rt	20 %	+	+	-	-
2	2	rt	36%	+	+	+	-
3	3.6	rt	30-50%	-	-	+	+
4	3.6	60-70°C	79%	-	-	-	+

Tabela 2.1 Warunki reakcji protekcji pierwszorzędowych grup hydroksylowych przy użyciu chlorku trytylu.

Ciekawą alternatywą dla trifenylochlorometanu, jako związku do protekcji pierwszorzędowych grup hydroksylowych, są chlorki silylowe. Udowodniono, że chlorek *tert*-butylo-difenylosilylowy (TBDPSCI) reaguje w pierwszej kolejności z grupami hydroksylowymi przy atomach C-6 i C-6' a dopiero później następuje podstawienie w pozycji neopentylowej C-1'.^{34,35} Użycie 1.1 ekwiwalentu tego chlorku w temperaturze pokojowej prowadzi głównie do powstania monopochodnej **2.7** w pozycji C-6' (49%) oraz niewielkiej ilości (6%) di-podstawionej pochodnej w pozycjach C-6 oraz C-6' **2.8** (Schemat 2.3). Nie powstaje natomiast regioizomeryczna monopochodna z zablokowaną grupą C6-OH. Użycie promieniowania mikrofalowego do podniesienia temperatury mieszaniny reakcyjnej i zwiększenie ilości chlorku do 3.6 ekwiwalentu prowadzi do mieszaniny związków **2.8** i **2.9** z bardzo dobrą wydajnością sumaryczną wynoszącą 97% (19% dla pochodnej dipodstawionej **2.8** i 78% dla tripodstawionej **2.9**). Zastosowanie bardzo dużego nadmiaru odczynnika (4.5 ekwiwalentu) prowadzi wyłącznie do tri-podstawionego produktu **2.9** reakcji z dobrą wydajnością (80%).

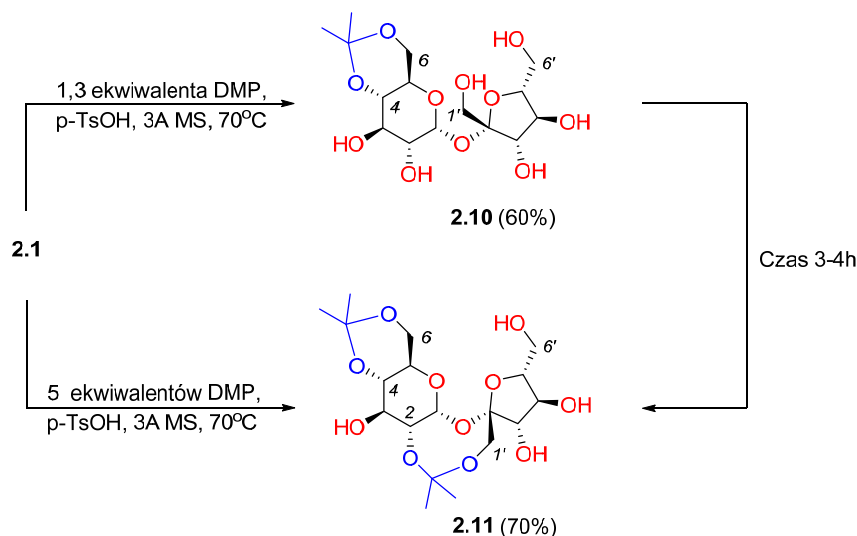


Schemat 2.3 Możliwe produkty w reakcji silylowania sacharozy.

Możliwe jest użycie innego, mniej reaktywnego odczynnika jakim jest chlorek *tert*-butyloдимetylosililowy;³⁶ pochodne *tert*-butyloдимetylosililowe sacharozy są bardziej odporne na hydrolizę w warunkach zasadowych.

2.2.1.2 Acetale

W chemii cukrów często wykorzystuje się katalizowaną kwasem reakcję tworzenia acetalu jako zabezpieczenie grup hydroksylowych.³⁷ Wrażliwe na warunki kwaśne wiązanie glikozydowe obecne w cząsteczce sacharozy powoduje, że tylko z niektórymi odczynnikami ten dwucukier tworzy acetale. Znana jest reakcja niezabezpieczonej sacharozy z 2-metoksypropanem (DMP);³⁸ reakcja jest selektywna i prowadzi - w zależności od ilości użytego DMP - do związku **2.10** o zabezpieczonych grupach 4-OH i 6-OH. Przy zwiększeniu ilości użytego DMP, bądź wydłużeniu czasu reakcji, otrzymuje się pochodną diacetalową **2.11** (**Schemat 2.4**). Ciekawym jest fakt, że drugi acetal, który się tworzy ma strukturę pierścienia ośmioczłonowego³⁹ (**2.11**). Istnieją doniesienia, że tego typu acetale mogą zostać selektywnie zhydrolizowane przy zachowaniu zabezpieczonych pozycji przy grupach 4-OH i 6-OH.⁴⁰



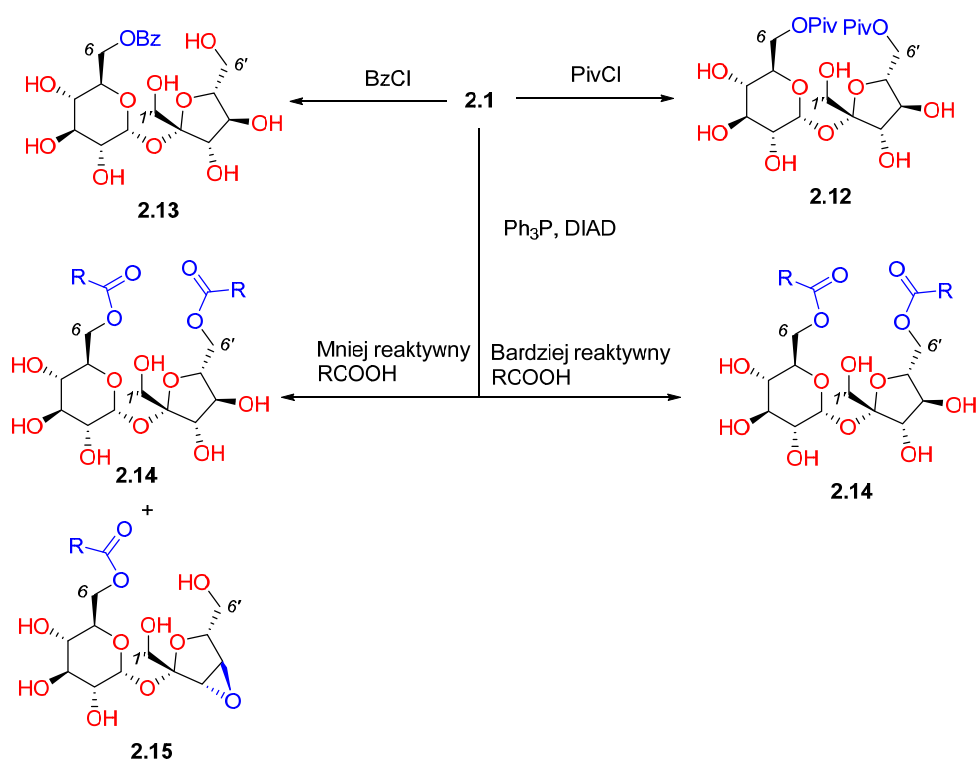
Schemat 2.4 Produkty reakcji sacharozy z 2-dimetoksypropanem

Użycie benzaldehydu bądź jego dimetylowego acetalu daje również związki podobne do **2.10**, jednak z niskimi wydajnościami.⁴⁰

2.2.1.3 Estry

Pochodne estrowe sacharozy mają zastosowanie w przemyśle jako zamienniki tłuszczu¹⁴ czy emulgatory.¹² Właściwości danych pochodnych zależą od rodzaju i liczby wprowadzonych grup blokujących. W porównaniu do pochodnych eterowych, estry sacharozy są

mniej stabilne ze względu na podatność na hydrolizę w warunkach zasadowych; obecność zasad (DBU, Et₃N, BuLi),⁴¹ nawet w małych ilościach, powoduje wewnątrzcząsteczkową migrację grup estrowych. Mimo ograniczeń związanych z syntezą, można sterować selektywnością reakcji. Reakcja sacharozy z dwoma ekwiwalentami chlorku piwaloiłu daje produkt podstawienia w pozycjach 6 i 6' (**2.12**).²⁶ Przy zastosowanie chlorku benzoilu otrzymuje się w przewadze 6-*O*-benzoilosacharozę (**2.13**), jednakże powstają również produkty uboczne.⁴² Interesującą reakcją estryfikacji jest reakcja z wykorzystaniem trifenylofosfiny i diazadikarboksyłanu dietylu (DEAD) lub izopropylu (DIAD) oraz odpowiedniego kwasu (warunki reakcji Mitsunobu).⁴³ Wykorzystując bardziej reaktywny kwas, otrzymujemy pochodną podstawioną w pozycjach terminalnych (**2.14**).

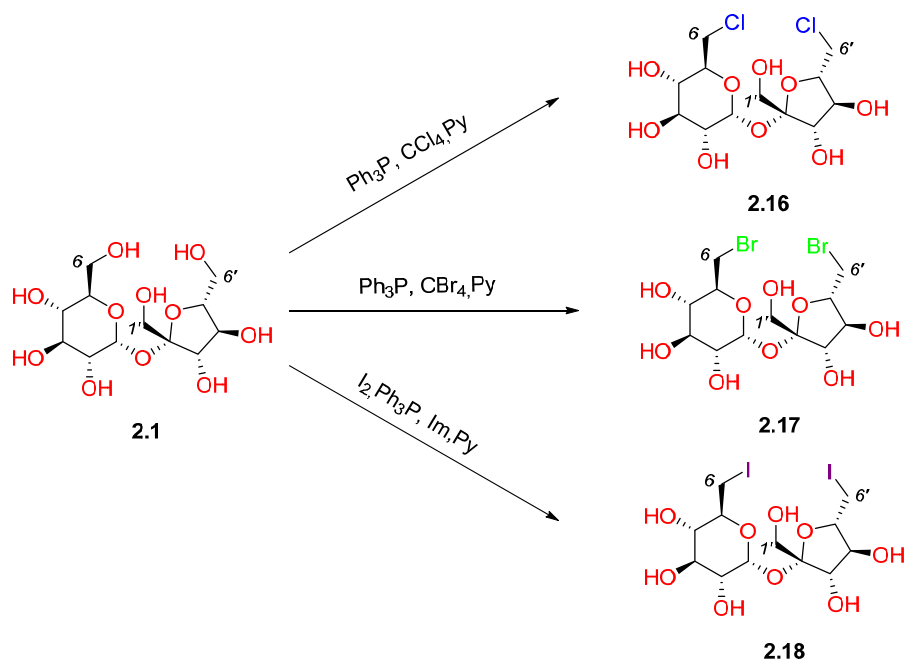


Schemat 2.5 Reakcje estryfikacji sacharozy.

Manipulowanie czasem reakcji powoduje, że można otrzymać mono-pochodną przy atomie węgla C-6. Inaczej przedstawia się kwestia wykorzystania kwasu o mniejszej reaktywności, np. kwasu o długim łańcuchu węglowodorowym; oprócz oczekiwanego produktu reakcji można zaobserwować tworzenie ubocznego produktu **2.15** z ugrupowaniem epoksydowym utworzonym z grup 3'-OH i 4'-OH części fruktozowej (**Schemat 2.5**).

2.2.1.4 Inne metody funkcjonalizacji

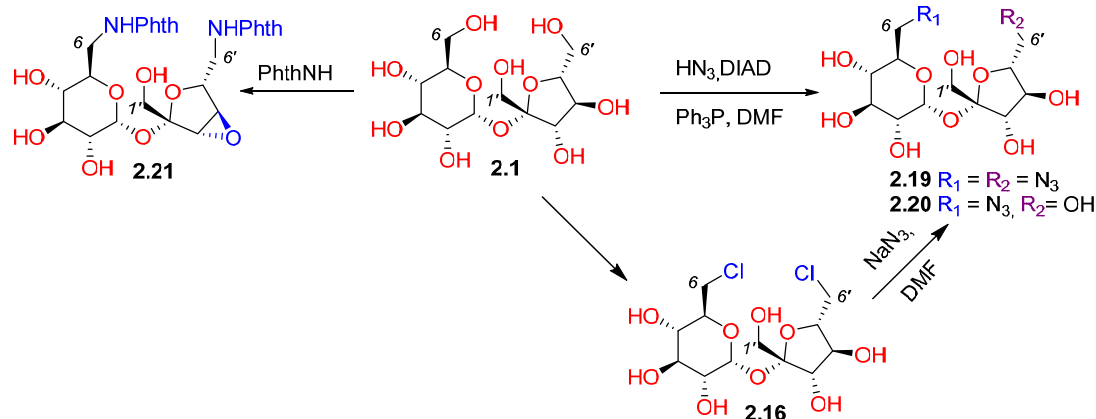
Możliwe jest wprowadzenie grup funkcyjnych bez użycia uciążliwych metod protekcji/deprotekcji. Jedną z takich możliwości prezentuje reakcja Appela,⁴⁴ bardzo wrażliwa na czynniki steryczne. Reakcja sacharozy z tetrachlorometanem i trifenylfosfiną w pirydynie prowadzi do selektywnego podstawienia najmniej osłoniętych grup C6-OH i C6'-OH, dając ze znakomitą wydajnością (nawet do 90%) 6,6'-dichloro-6,6'-dideoksyzacharozę (**2.16**).⁴⁵ Znana jest modyfikacja tej reakcji wykorzystująca tetrabromometan, który z trochę niższą wydajnością (72%) daje 6,6'-dibromopochodną **2.17**.⁴⁶ Reakcja sacharozy z jodem, w warunkach Garegga-Samuelsona⁴⁷ prowadzi do di-jodopochodnej **2.18** z umiarkowaną wydajnością (Schemat 2.6).



Schemat 2.6 Selektywne halogenowanie sacharozy.

Reakcja Mitsunobu może też zostać wykorzystana do bezpośredniego wprowadzenia funkcji azotowej w pozycjach terminalnych. Przy użyciu po 10 ekwiwalentów DIAD i trifenylfosfiny (Ph_3P) oraz kwasu azydowodorowego, otrzymujemy związek **2.19** z dobrą wydajnością (65%). Zmniejszenie ilości DIAD i Ph_3P do dwóch ekwiwalentów powoduje, że otrzymujemy w przewadze monopochodną azydkową **2.20** (w pozycji C-6; 61%) i produkt dipodstawienia **2.19**.⁴⁸ Innym sposobem na otrzymanie 6,6'-diazido-6,6'-dideoksyzacharozę (**2.19**) jest synteza, w której produktem pośrednim jest związek **2.16**. Można też funkcje azotowe wprowadzić w reakcji z ftalimidem, co prowadzi do związku **2.21**; jednakże - tak jak w reakcji sacharozy z mało reaktywnym kwasem (patrz Schemat 2.5) - tworzy się również

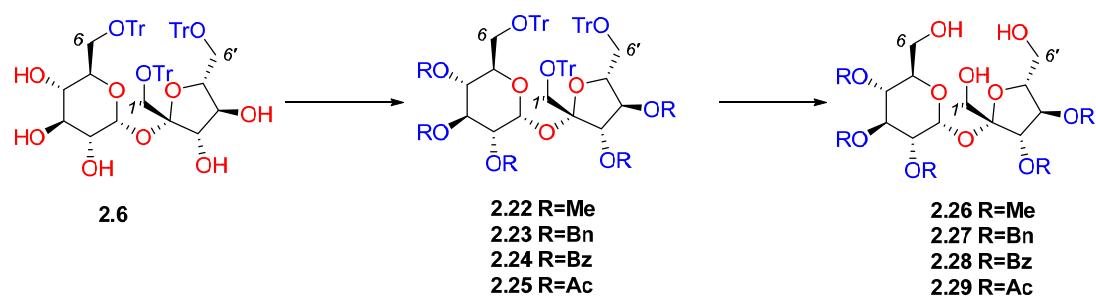
ugrupowanie epoksydowe pomiędzy atomami węgla 3' i 4' części fruktozowej (**Schemat 2.7**).⁴⁹



Schemat 2.7 Wprowadzanie funkcji azotowych w wolnej sacharozie.

2.2.2 Pochodne sacharozy z trzema wolnymi pierwszorzędowymi grupami hydroksylowymi

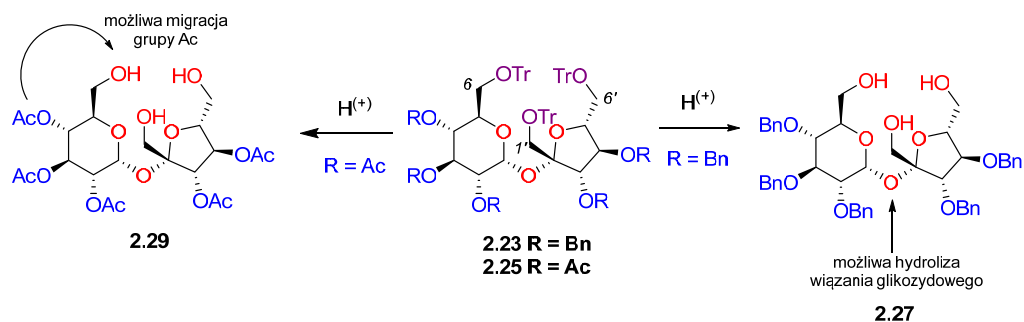
Użycie sacharozy jako chiralnej platformy w związkach makrocyklicznych wymaga opracowania dogodnych metod otrzymania pochodnych z wolnymi pierwszorzędowymi grupami hydroksylowymi. Realizacja tego założenia polega na 1) protekcji tychże grup hydroksylowych przez stabilne grupy zabezpieczające (łatwo usuwalne na końcu syntezy); 2) zabezpieczeniu drugorzędowych grup hydroksylowych, a następnie 3) usunięciu z grup pierwszorzędowych tymczasowych zabezpieczeń. Tak otrzymana platforma jest gotowa do dalszych przekształceń. (**Schemat 2.8**)



Schemat 2.8 Metody otrzymywania pochodnych z 3 wolnymi grupami hydroksylowymi.

Pierwszym wyzwaniem, któremu trzeba sprostać przy planowaniu syntezy jest, wspomniana w rozdziale 2.1.2, wrażliwość wiązania glikozydowego na warunki kwaśne. Obniżenie stabilności tego wiązania przy niskich wartościach pH widać w szczególności dla pochodnych, w których drugorzędowe grupy hydroksylowe zostały zabezpieczone jako etery

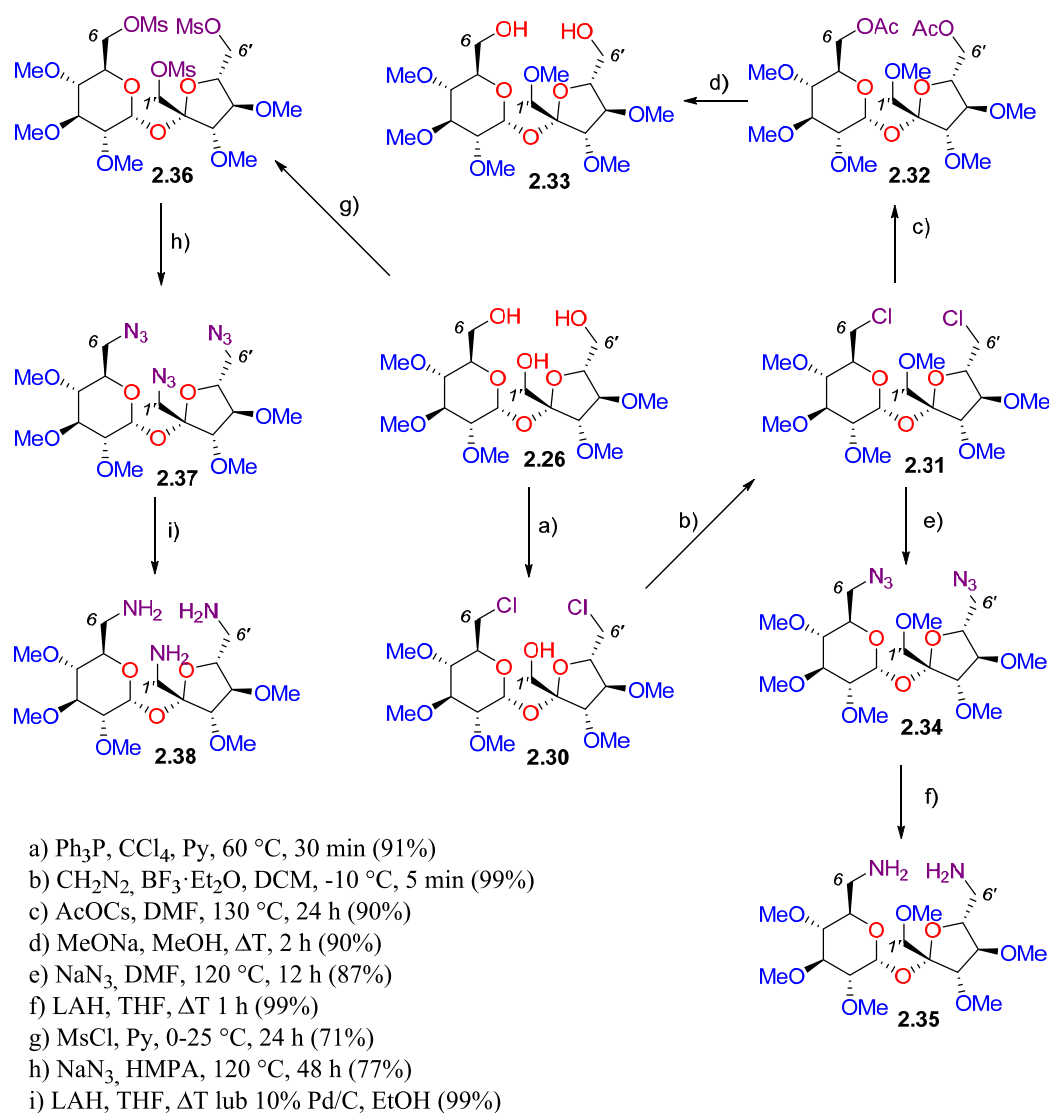
alkilowe. W warunkach kwaśnych ulegają one dużo łatwiej hydrolizie niż odpowiednie pochodne estrowe. Przykładowo, usunięcie grup trytylowych z pochodnej **2.23** (R = benzył) w warunkach kwaśnych jest związane dużym ryzykiem hydrolizy wiązania glikozydowego. W analogicznej reakcji pentaoctanu **2.25** (R = Ac) ryzyko hydrolizy jest mniejsze ale istnieje możliwość migracji grupy acetylowej z pozycji C-4 na C-6.⁵⁰ (Schemat 2.9)



Schemat 2.9 Możliwe reakcje uboczne przy deprotekcji eterów trytylowych

Inną niedogodnością związaną z grupami estrowymi wydaje się fakt, że przy takich procesach jak redukcja czy reakcje z wykorzystaniem odczynników magnezoorganicznych, mogą one również reagować, powodując zawężenie wykorzystania pochodnych acylowych.

Wykorzystanie grup alkilowych wydaje się najlepszym rozwiązaniem, ze względu na ich tolerancję na warunki reakcji. Wybierając zabezpieczenia dla grup pierwszorzędowych pomiędzy blokami silylowymi a trytylowymi należy uwzględnić fakt, że te drugie są bardziej wytrzymałe w warunkach zasadowych. Do deprotekcji eterów trytylowych wykorzystuje się warunki redukcyjne (H₂ Pd/C; Li/NH₃) lub hydrolizę kwaśną. Do ochrony drugorzędowych grup hydroksylowych najczęściej używa się, jako fragmentu alkilowego, pochodnych benzylowych i metylowych. Pochodna **2.22** jest otrzymywana przez reakcję tri-*O*-trytylosacharozy (**2.6**) z Me₂SO₄ lub MeI z dobrymi wydajnościami.²⁶ W przypadku metylowej pochodnej można używać warunków redukujących dzięki czemu wiązanie glikozydowe pozostaje trwałe.⁵¹ Innymi zaletami metylowych pochodnych jest stabilność podczas reakcji, nieduża masa molowa otrzymanych pochodnych, czy też odporność na warunki zasadowe. Pochodną **2.22** można wykorzystać do syntezy związku **2.38**, który był prekursorem kompleksu z palladem, posiadającego właściwości przeciwnowotworowe.⁵² Pierwszym etapem jest wyczerpujące mesylowanie z dobrą wydajnością (71%). Związek **2.36** poddaje się reakcji z azydkiem sodu z wydajnością 77%; co ciekawe substytucja ta przebiega we wszystkich pozycjach nawet pozycji C-1', która ma charakter „neopentyłowy”.



Schemat 2.10

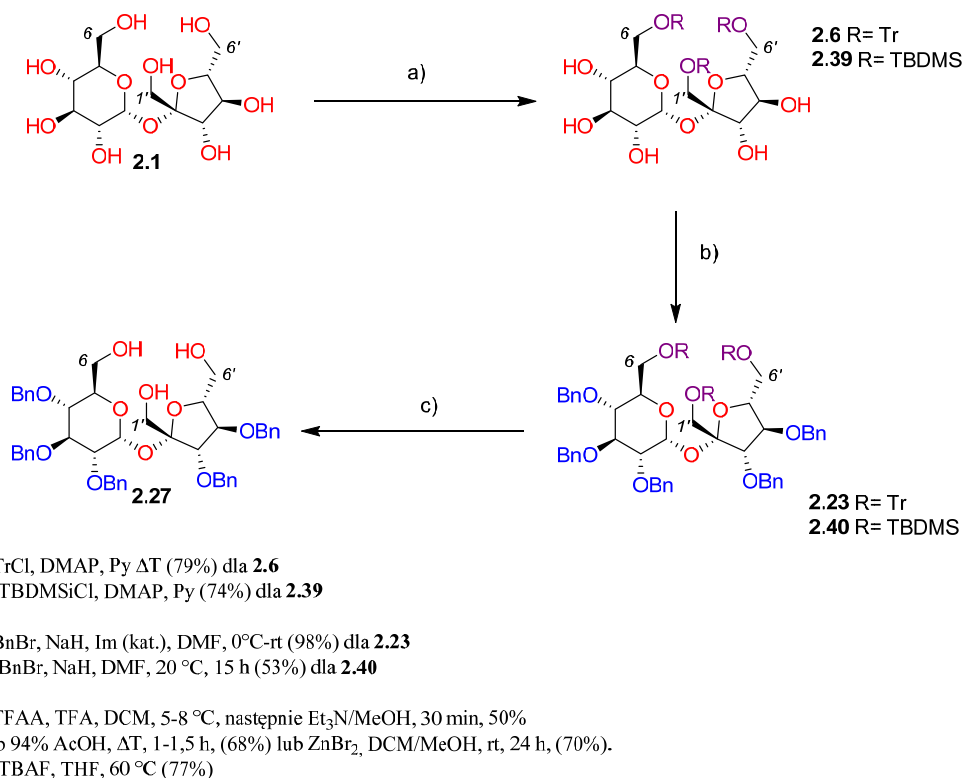
Można też otrzymać pochodną **2.30** poprzez selektywne chlorowanie w podobnych warunkach jak dla sacharozy; następnie poprzez reakcję z diazometanem można otrzymać związek **2.31**. Związek **2.31** jest dogodnym materiałem wyjściowym zarówno do otrzymania 1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-metylosacharozy (**2.33**) - poprzez wymianę atomów chloru na grupy octanowe a następnie reakcją z metanolanem sodu - jak również pochodnej diaminowej **2.35** w dwuetapowej syntezie. (Schemat 2.10)

Metylowe pochodne sacharozy, pomimo wielu posiadanych zalet, są rzadziej wykorzystywane w stosunku do benzylowych pochodnych. Można tłumaczyć to faktem, że usunięcie eterów metylowych prowadzi się w warunkach silnie kwaśnych, w których wiązanie glikozydowe by nie przetrwało, natomiast etery benzyłowe można odbezpieczyć za pomocą odczynników redukujących; dlatego pochodne metylowe zazwyczaj stosuje się jako związki

modelowe. Wadą pochodnych benzytowych z kolei jest znaczne zatłoczenie steryczne oraz zwiększenie masy molowej.

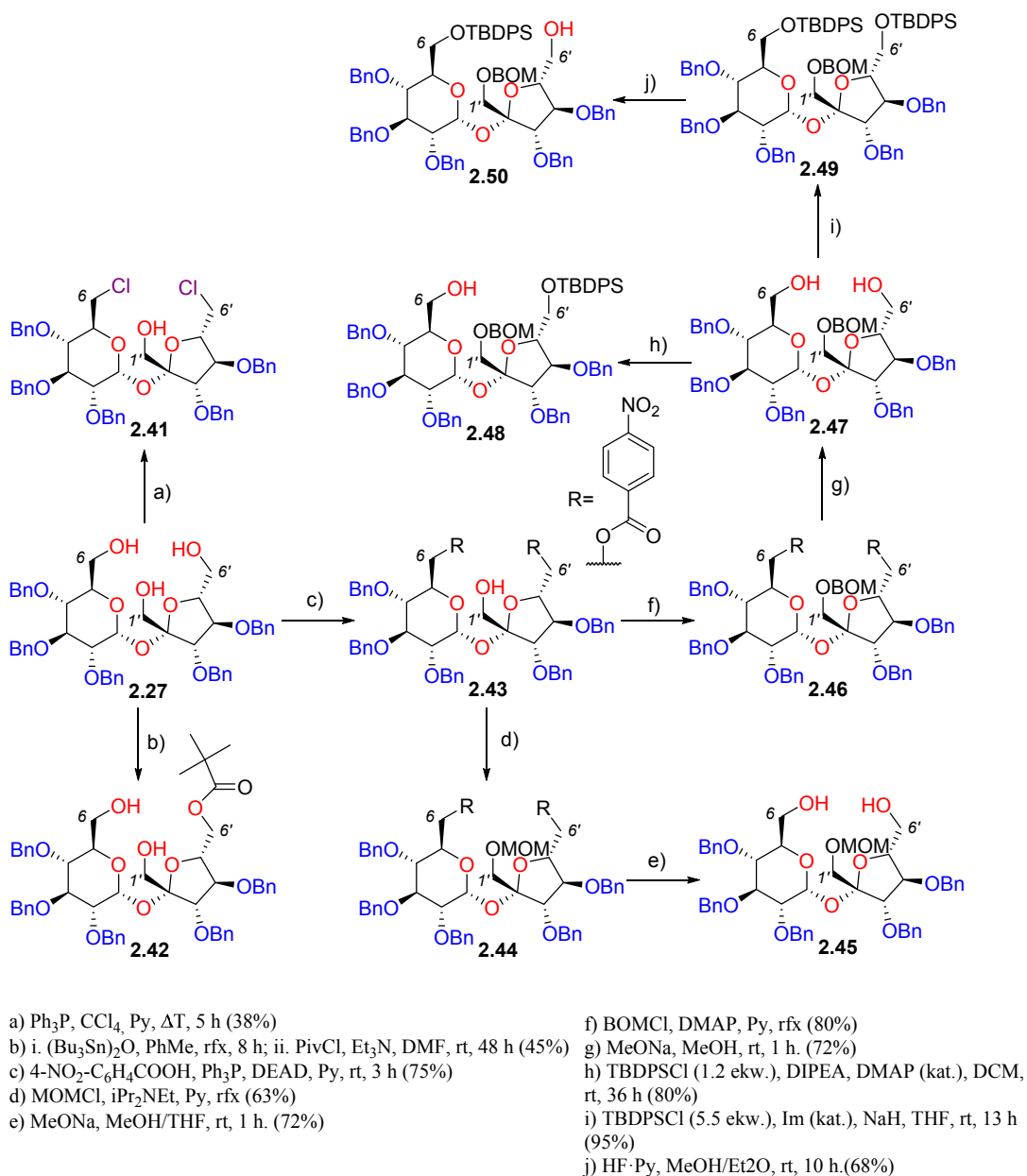
Do otrzymania 2,3,3',4,4'-penta-*O*-benzylosacharozy można wybrać jedną z dwóch ścieżek syntetycznych. Pierwszą z nich jest selektywne trytylowanie wszystkich pierwszorzędowych grup hydroksylowych prowadzące do związku **2.6** z dobrą wydajnością; związek ten poddaje się następnie reakcji benzylowania. Jedynymi warunkami selektywnej deprotekcji są warunki kwaśne, które wpływają niekorzystnie na stabilność wiązania glikozydowego. Proces ten należy zatem prowadzić bardzo ostrożnie. Pomimo tych niedogodności udało się znaleźć w zespole kierowanym przez prof. Jarosza w ICHO PAN kilka metod kontrolowanego usuwania eterów trylowych.

Pierwsza z nich oparta była na wykorzystywaniu stosunkowo drogiego odczynnika jakim był kwas trifluorooctowy (TFA) oraz jego bezwodnika (TFAA).⁵³ Zdołano opracować metodę tańszą używając lodowatego kwasu octowego.⁵⁴ Obydwie metody wymagają ścisłej kontroli czasu reakcji, aby nie dopuścić do degradacji wiązania glikozydowego. Inną metodą jest użycie ZnBr₂ w mieszaninie CH₂Cl₂/MeOH. Reakcja przebiega wolniej w stosunku do dwóch pozostałych metod, jednak oczekiwany produkt powstaje z dość dobrą wydajnością⁵⁵ (**Schemat 2.11**)



Schemat 2.11 Otrzymywanie 2,3,3',4,4'-penta-*O*-benzylosacharozy (**2.27**)

Drugą metodą otrzymywania związku **2.27** jest zabezpieczenie grup pierwszorzędowych poprzez etery siliłowe i następnie benzylowanie grup drugorzędowych prowadzące do związku **2.40**. Kolejny etap to usunięcie grup siliłowych, co można przeprowadzić w łagodnych warunkach używając TBAF w THF. Wadą tej metody jest słaba wydajność reakcji benzylowania³⁶ (**Schemat 2.11**). Otrzymany triol **2.27** można poddać dalszym selektywnym reakcjom. Podobnie jak w przypadku analogicznej pochodnej metylowej **2.26**, triol **2.27** można poddać reakcji Appela otrzymując dipodstawioną w pozycjach C-6 i C-6' pochodną **2.41** z umiarkowaną wydajnością (38%). Powodem tak niskiej wydajności może być wpływ czynników sterycznych. Inną możliwością jest wprowadzenie grupy piwaloilowej w pozycję C-6', co przebiega również z niską wydajnością (30%), którą można poprawić używając w pierw tlenku bis(tri-*n*-butylocyny).⁵⁶ Ciekawym sposobem na różnicowanie pierwszorzędowych grup hydroksylowych jest użycie kwasu *p*-nitrobenzoesowego w reakcji estryfikacji w warunkach Mitsunobu. Tą metodą można otrzymać związek **2.43**, który może posłużyć jako materiał wyjściowy do otrzymania dioli **2.45** i **2.47**. Związek **2.47** można dalej poddać reakcji z chlorkiem *tert*-butylodifenylosiliowym otrzymując dwa regioizomery **2.48** i **2.50**. W przypadku pierwszego regioizomeru wystarczy użyć 1.3 ekwiwalentu chlorku siliłowego w dichlorometanie by uzyskać produkt monopodstawienia **2.48** z dobrą wydajnością (80%). Natomiast do związku **2.50** prowadzi dwuetapowa synteza, gdzie w pierwszym etapie używa się 5.5 ekwiwalentu chlorku siliłowego, otrzymując **2.49** a następnie selektywnie usuwa się zabezpieczenie siliłowe z pozycji C-6' z wydajnością 68%.⁵⁷ (**Schemat 2.12**)



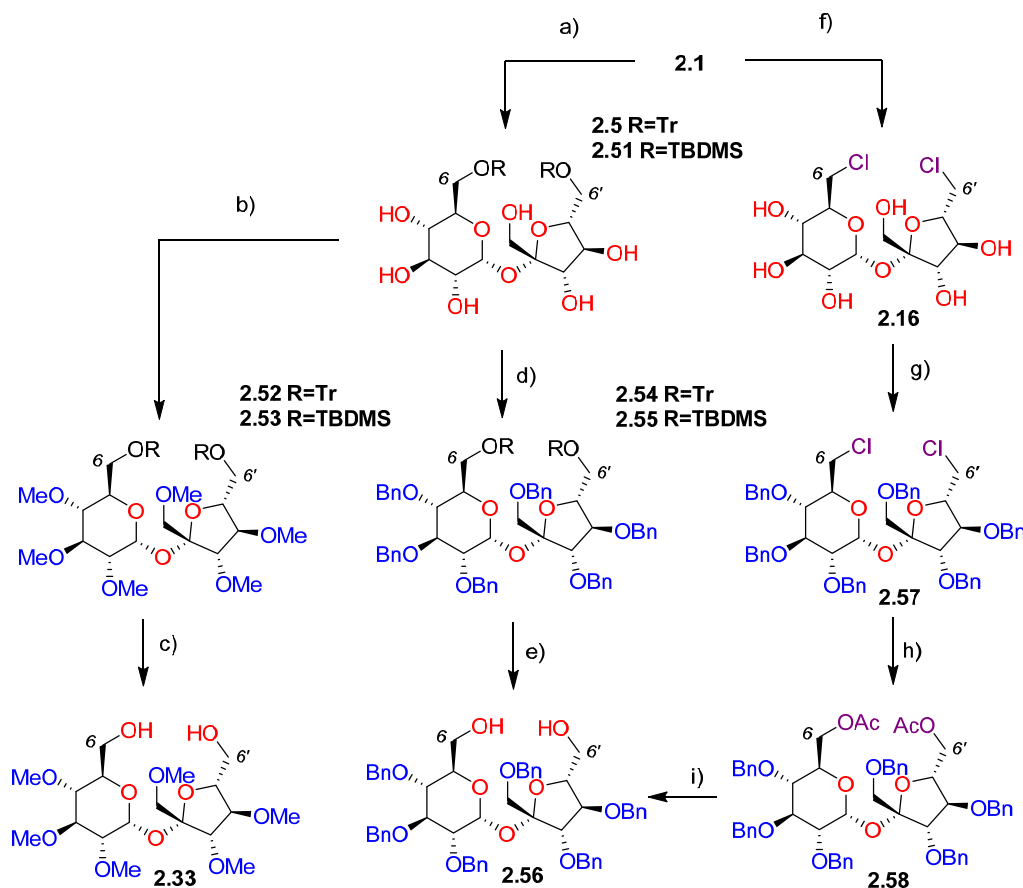
Schemat 2.12 Funkcjonalizacja 2,3,3',4,4'-penta-*O*-benzylosacharozy (2.27)

Inne funkcjonalizacje struktury 2,3,3',4,4'-penta-*O*-benzylosacharozy (2.27) omówię w rozdziale 2.3 poświęconemu związkom makrocyklicznym z jednostką sacharozy.

2.2.3 Sacharoza z dwiema wolnymi pierwszorzędowymi grupami hydroksylowymi

Przydatnymi chiralnymi platformami wykorzystywanymi w syntezie makrocyklicznych pochodnych sacharozy są związki z wolnymi grupami w pozycjach C-6 i C-6'. Najczęściej wykorzystywanymi pochodnymi są pochodne benzyłowe oraz metylowe. By otrzymać

odpowiedni diol ‘metylowy’ lub ‘benzylowy’ można wykorzystać podobne procedury jak w przypadku pochodnych z wszystkimi wolnymi grupami hydroksylowymi.



- a) TrCl, DMAP, py (30-50%) dla **2.5** lub TBDMSiCl, DMAP, py (52%) dla **2.51**
b) MeI, NaH, Im, DMF (91%) dla **2.52** lub (95%) dla **2.53**
c) Na/NH₃, THF, -78 °C (74%) z **2.52** lub TBAF, THF, rt, (95%) z **2.53**
d) BnBr, NaH, Im, DMF, rt (80%) dla **2.54** lub (83%) dla **2.55**
e) AcOH, H₂O, toluen, rfx (40%) albo SiO₂, NaHSO₄, DCM/MeOH,rt (25%) z **2.54** lub TBAF, THF, rt (78%) z **2.55**
f) Ph₃P, DMAP, Py (90%)
g) BnBr, KOH, TBAB, DMF (87%)
h) AcONa, NaI, DMF, 100-120 °C (88%)
i) MeONa, MeOH, rt (92%)

Schemat 2.13 Metody otrzymywania 1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-metylosacharozy (**2.33**) i 1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylsacharozy (**2.56**)

Wcześniejsze metody otrzymania 1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-metylosacharozy (**2.33**) polegały na czteroetapowej syntezie przytoczonej w metodach funkcjonalizacji 2,3,3',4,4'-penta-*O*-metylosacharozy (patrz rozdział 2.2.2). Inną metodę otrzymania związku **2.33** opracował Potopnyk,⁵⁸ proponując dwa warianty trójetapowej syntezy rozpoczynając od niezabezpieczonej sacharozy (**2.1**). Pierwszym etapem była selektywna protekcja w pozycjach C-6 i C-6' poprzez etery trytylowe (30-50%) lub użycie chlorku *tert*-butylodimetylosiliowego (50%); następnie otrzymane związki **2.5** i **2.51** poddano reakcji z jodkiem metylu w obecności wo-

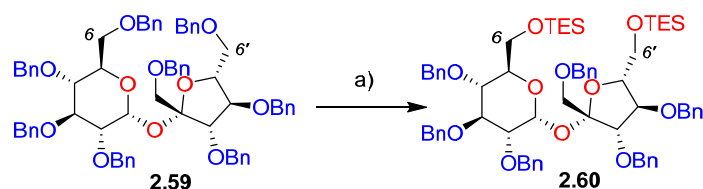
dorku sodu otrzymując w pełni zabezpieczone pochodne z bardzo dobrymi wydajnościami: 91% dla **2.52** i 95% dla **2.53**. Ostatnim etapem było usunięcie eterów z pozycji C-6 i C-6'; w pierwszym wariacie do zdjęcia eterów trytylowych użyto metalicznego sodu w ciekłym amoniaku otrzymując produkt **2.33** z dobrą wydajnością (76%), natomiast w drugim eteru silylowe potraktowano TBAF otrzymując oczekiwany produkt z bardzo dobrą wydajnością (95%).

Pierwsza metoda otrzymania 1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylosacharozy (**2.56**) została opracowana przez Macha;⁵⁹ jednak ze względu na czasochłonną sześćoetapową syntezę, była mało użyteczna do zastosowania w przypadku syntez związków makrocyklicznych. Zaproponowane później przez Listkowskiego⁶⁰ podejście, obejmujące trój etapową syntezę polegającą na 1) selektywnym trytylowaniu, 2) benzylowaniu pozostałych grup hydroksylowych a następnie 3) usunięciu eterów trytylowych, było bardziej korzystne. Trudnością jak i wyzwaniem w tej metodzie jest ostatni etap, który charakteryzuje się niską wydajnością spowodowaną rozpadem wiązania glikozydowego. Zmiana standardowych warunków wykorzystanych przez Listkowskiego⁶¹ (tzn. lodowaty kwas octowy, toluen, woda) na inne warunki nie poprawiła wydajności reakcji.⁶² Alternatywne podejście do reakcji zastosował Gajda,⁶³ stosując do reakcji wodorosiarczan sodu osadzony na żelu krzemionkowym; niestety wydajność tej reakcji była niska, jednakże można było odzyskać użyty do reakcji nieprzereagowany substrat.

Potopnyk zaproponował analogiczną trój etapową syntezę związku **2.56** wykorzystując do tego celu zabezpieczenia silylowe w pozycjach C-6 i C-6'.⁵⁸ Otrzymany związek **2.51** poddał reakcji benzylowania, a następnie zdjęcia eterów silylowych; otrzymał sumarycznie ponad dwukrotnie lepszą wydajność aniżeli w „tradycyjnej” metodzie.

Ze względu na decydujący etap w „ścieżce trytylowej”, Listkowski użył dichlorosacharozę (**2.16**) do reakcji benzylowania otrzymując produkt **2.57** z dobrą wydajnością (80%).⁶⁴ Użyte warunki dwufazowe (KOH, TBAB, DMF) okazały się lepsze w stosunku do klasycznych z użyciem wodoru sodu, ponieważ podczas reakcji nie następowała eliminacja chlorowodoru. Kolejny etap decydował o zasadności całej ścieżki syntetycznej, który w pierwszym wariacie reakcji substytucji zakładał użycie nadmiaru octanu tertabutylamonioowego, związku higroskopijnego i kosztownego. W toku dalszych badań nad tą reakcją, Lewandowski zastąpił z powodzeniem ten odczynnik mniej problematycznym i tańszym octanem sodu.⁶⁵ Następnie ze związku **2.58** usuwa się octany, otrzymując ilościowo **2.56** w warunkach reakcji Zemplena. (Schemat 2.13).

W roku 2010 Yin i współpracownicy⁶⁶ opracowali efektywną metodę usuwania grup benzytowych i zastąpienia ich grupami trietylosililowymi w obecności oktakarbylniku diko-baltu. (**Schemat 2.14**)

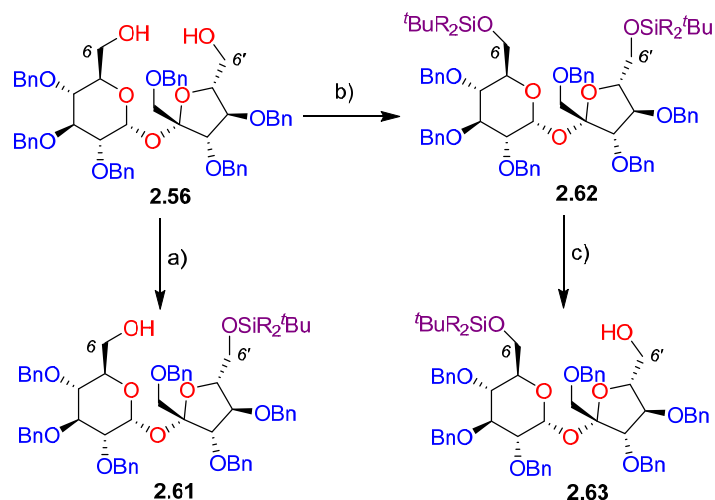


a) $\text{Co}_2(\text{CO})_8$, Et_3SiH , CO, benzen, 48 h, 80%

Schemat 2.14 Selektywne usuwanie grup benzytowych w **2.59** wg Yin⁶⁶

Analogiczna reakcja jak w przypadku deprotekcji związku **2.60** powinna dać oczekiwany diol **2.56**. Próby wykorzystania w zespole IV tej syntezy, jako alternatywnej metody otrzymywania „diolu” zakończyły się jednak niepowodzeniem.

Identycznie jak przypadku 2,3,3',4,4'-penta-*O*-benzylosacharozy (**2.27**), istnieje możliwość selektywnego zabezpieczenia pozycji C-6 lub C-6'; do tego celu wykorzystano etery sililowe (TBDMS i TBDPS). Aby otrzymać związek z wolną grupą hydroksylową w pozycji C-6 należało użyć 1,3 ekwiwalentu chlorku sililowego, co dawało związek **2.61**; natomiast przy otrzymaniu pochodnej **2.63** należy przeprowadzić dwuetapową syntezę, gdzie w pierwszym etapie zabezpiecza się obydwie pozycje eterami sililowymi otrzymując **2.62**, który następnie potraktowany fluorkiem tetrabutylamoniowym daje związek z wolną grupą hydroksylową w pozycji C-6'. (**Schemat 2.15**)



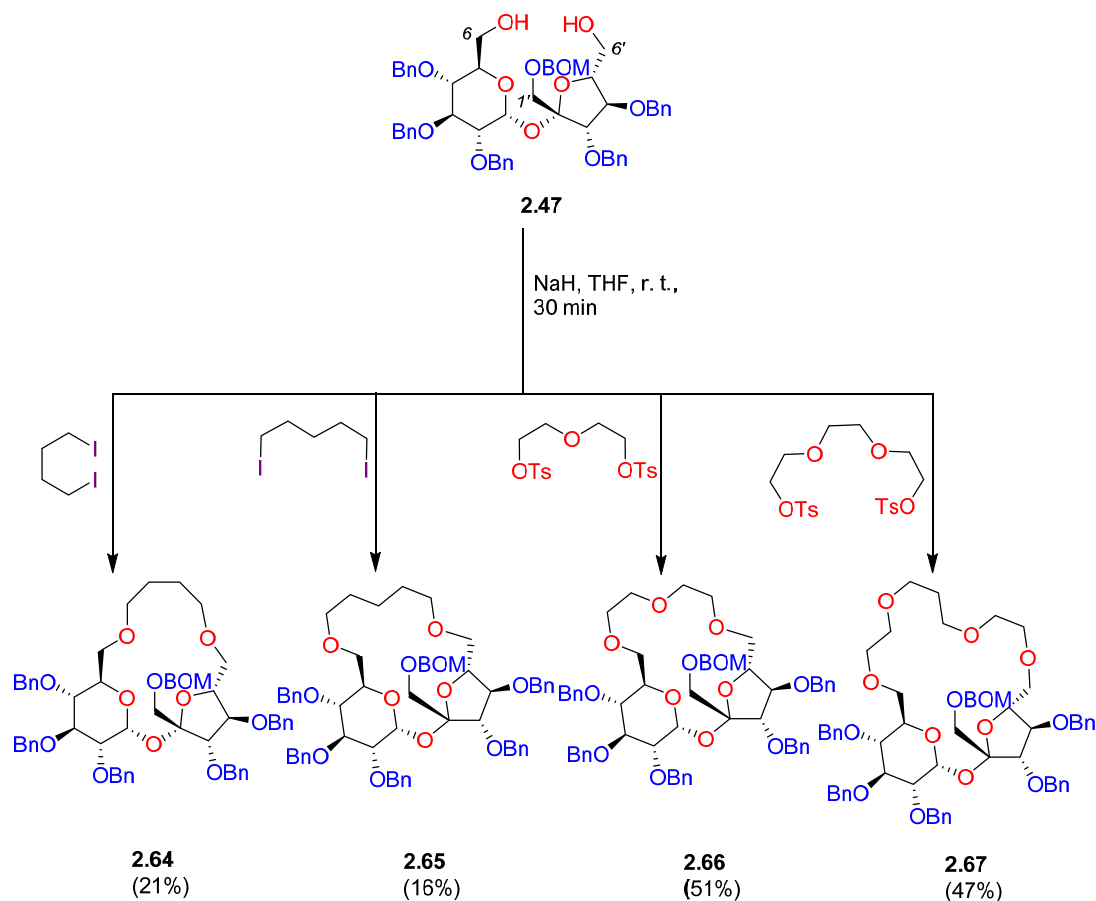
- a) 1.2ekw., TBDPSCI, DMAP, Et₃N, DCM, rt, 24 h (56%)
 b) 3 ekw., TBDPSCI, DMAP, Et₃N, DCM, rt, 24 h (80%)
 c) TBAF, THF, rt, 6 h (57%)

Schemat 2.15 Otrzymywanie regioizomerycznych monoalkoholi **2.61** i **2.63**.

Związki **2.27**, **2.33**, **2.61** i **2.63** posłużyły jako platformy do uzyskania pochodnych makrocyklicznych, więc dalsze przekształcenia tych związków omówię w następnym dziale poświęconym makrocyklicznym pochodnym sacharozy.

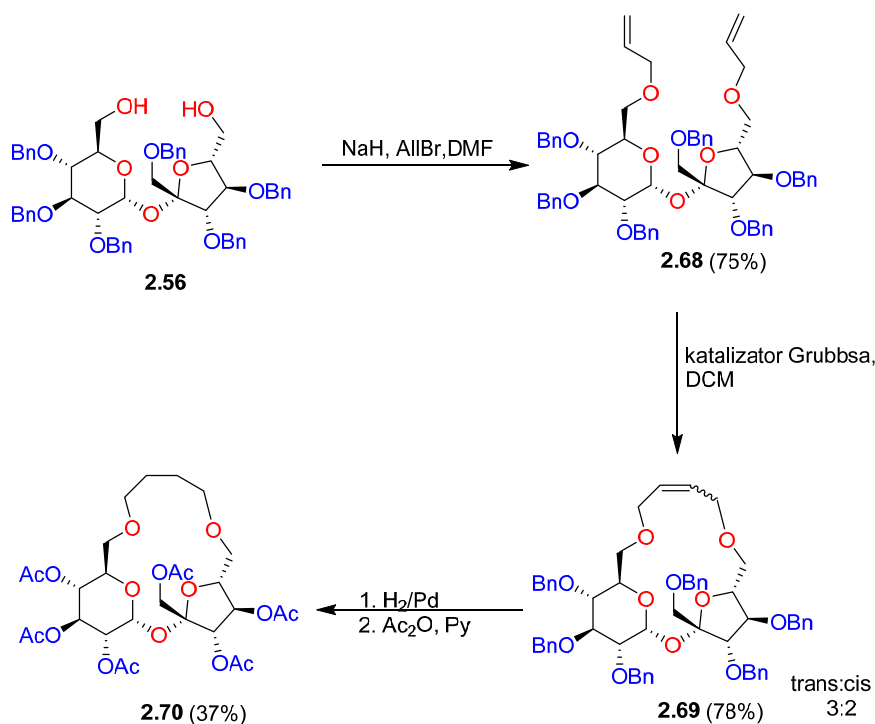
2.3 Wykorzystanie sacharozy w syntezie związków makrocyklicznych

W 1967 roku Charles Pedersen otrzymał cykliczne etery, które były zdolne do kompleksowania metali ziem alkalicznych.⁶⁷ To odkrycie zapoczątkowało dynamiczny rozwój dziedziny jaką jest chemia supramolekularna, a Pedersen wraz z Donaldem J. Cramem i Jean-Marie Lehnem za badania z tej dziedziny otrzymali w 1987 nagrodę Nobla. W miarę upływu czasu pojawiły się doniesienia dotyczące chiralnych eterów koronowych pochodzenia cukrowego.⁶⁸ Sacharydy stały się, dzięki niskiej cenie oraz chiralnej strukturze, interesującą platformą używaną do syntezy związków makrocyklicznych.



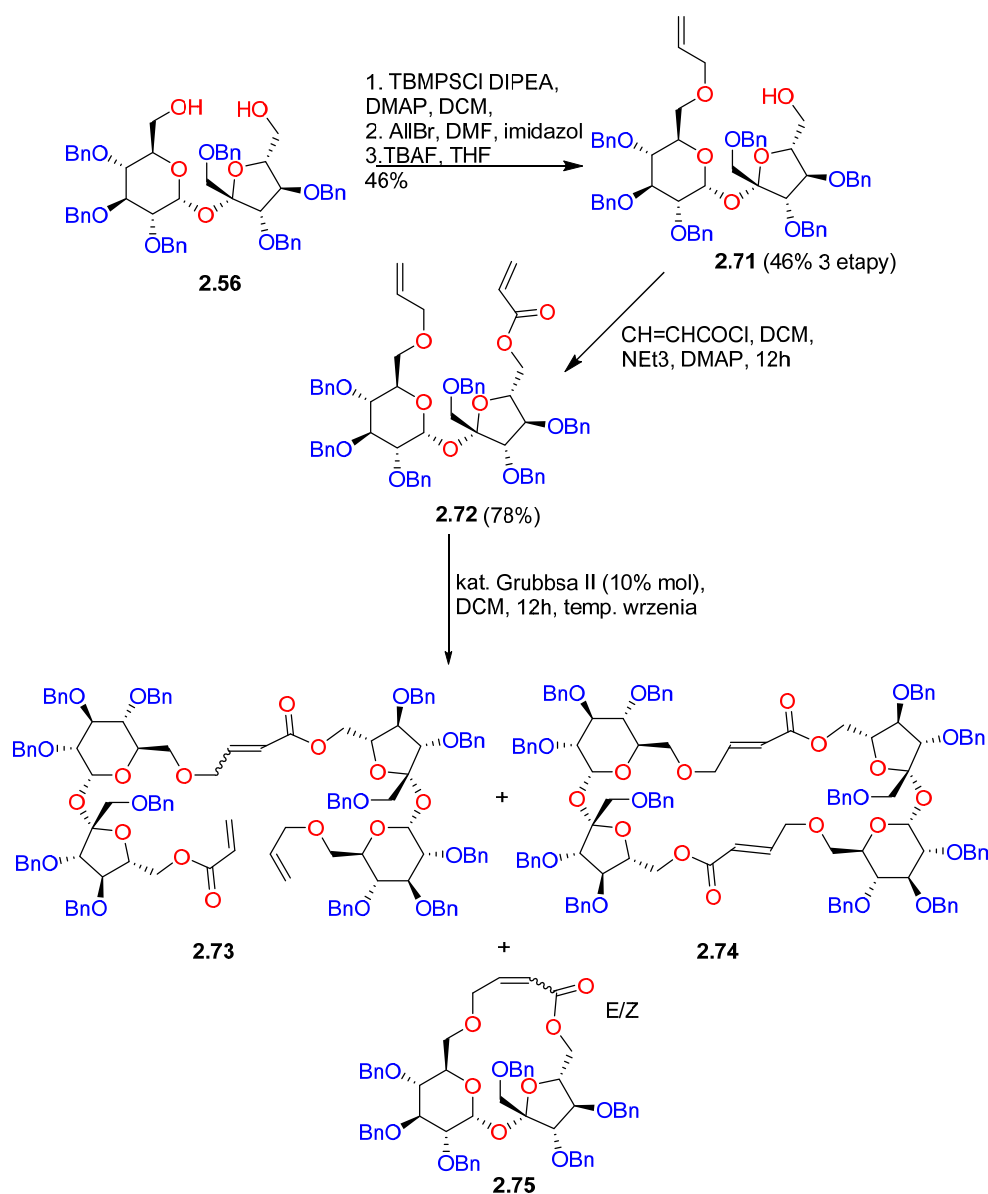
Schemat 2.16 Analogi eterów koronowych otrzymane przez Macha⁶⁰

Pierwszymi doniesieniami wykorzystania sacharozy jako bloku chiralnego w związkach makrocyklicznych są otrzymane przez Macha⁶⁰ analogi eterów koronowych, otrzymane z pentabenzylsacharozy (**2.27**). W tym „triolu”, pierwszorzędną grupę hydroksylową przy C-1' zablokowano poprzez eter metoksybenzylowy. Pierwszym wariantem otrzymania oczekiwanych związków makrocyklicznych było wykorzystanie jodopochodnych w reakcji Williamsona. Użycie 1,4-dijodobutanu lub 1,5-dijodopentanu w obecności wodoru sodu powodowało powstawanie związków **2.64** i **2.62** z niskimi wydajnościami odpowiednio 21% i 16%. Podczas prób syntezy zauważono, że użycie linkerów zawierających mniej niż cztery atomy węgla nie dawało zakładanych pochodnych, tylko mieszaninę produktów podstawienia w pozycjach C-6 i C-6'. Użycie tosylowych pochodnych glikoli polietylenowych jako linkerów prowadziło do związków makrocyklicznych **2.66** i **2.67** z bardzo dobrymi wydajnościami 51% dla **2.66** i 47% dla **2.67**. (Schemat 2.16)



Schemat 2.17 Związki makrocykliczne otrzymane dzięki reakcji metatezy.

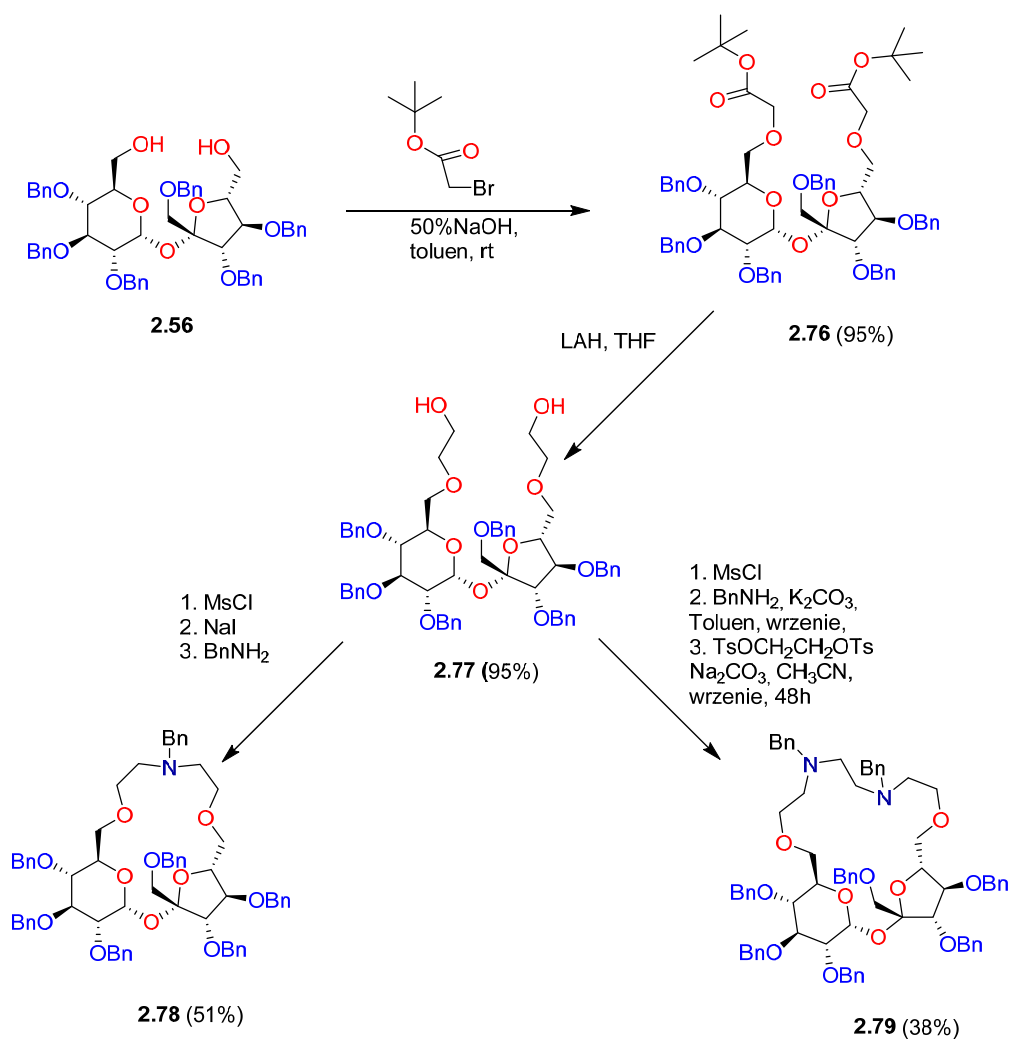
Listkowski na platformę chiralną wybrał 1',2,3,3',4,4'-hexa-*O*-benzylosacharozę (**2.56**), którą potraktował bromkiem allilu otrzymując związek **2.68** z dobrą wydajnością (75%). Pochodną di-allilową poddano reakcji metatezy otrzymując mieszaninę izomerów E:Z (3:2) z sumaryczną wydajnością 78%. Następnie postanowił usunąć grupy benzytowe za pomocą wodoru na palladzie równocześnie redukując wiązanie podwójne,⁶⁹ a w drugim etapie zabezpieczył drugorzędowe grupy hydroksylowe grupami acylowymi z umiarkowaną wydajnością (37%). Inny wariant otrzymania związku makrocyklicznego obejmował otrzymanie pochodnej monoallilowej w pozycji C-6 (**2.71**) na drodze trój etapowej syntezy z **2.56**. Otrzymaną pochodną **2.71** poddano reakcji z chlorkiem kwasu akrylowego otrzymując związek **2.72** posiadający zróżnicowane łańcuchy allilowe w pozycjach C-6 i C-6'. Przeprowadzona następnie reakcja metatezy wobec katalizatora Grubbsa II generacji dała mieszaninę związków **2.73**, **2.74**, **2.75** w śladowych ilościach.⁷⁰



Schemat 2.18 Otrzymywanie makrocyklicznych pochodnych za pomocą reakcji metatezy.

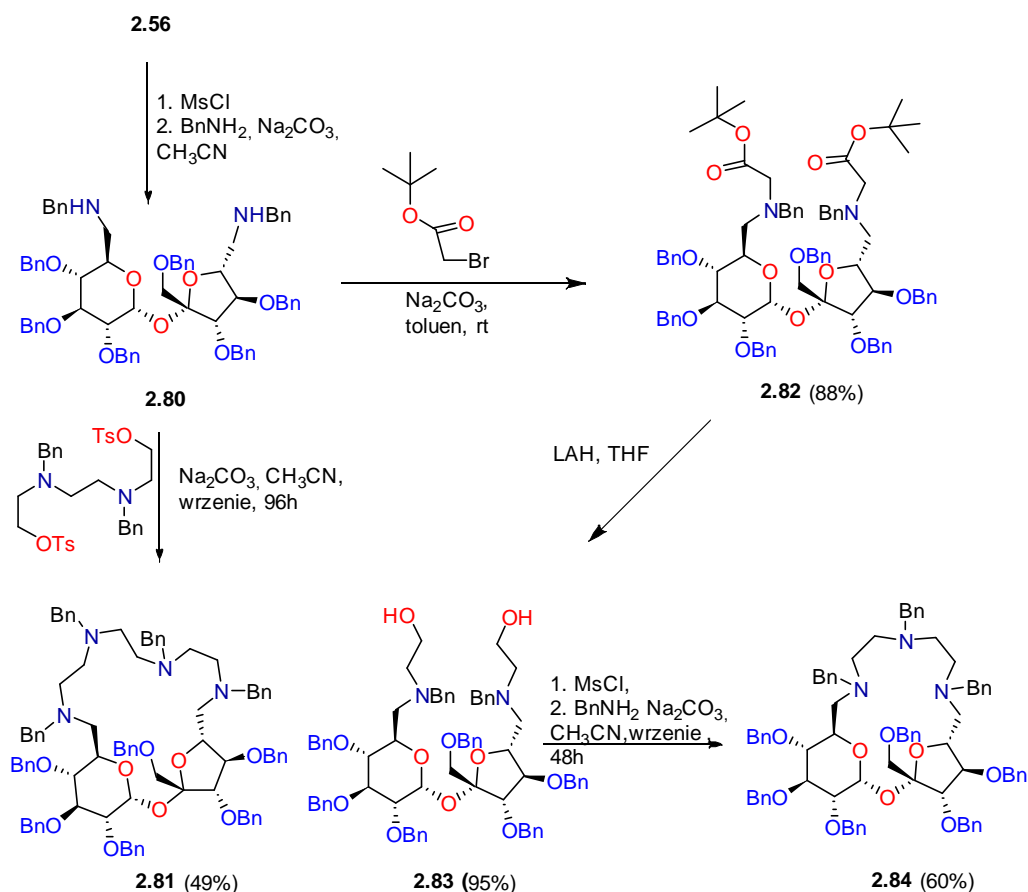
Dotychczasowo omówione związki przedstawiały nurt makrocyklicznych pochodnych z mniejszą lub większą liczbą funkcji tlenowych. Wydaje się, że naturalną kwestią będzie sprawdzenie innych funkcji niż tlenowa. W roku 1976 Stoddard⁷¹ opublikował cukrowe związki makrocykliczne z funkcjami azotowymi (w tym przypadku platformą chiralną był 1,2;5,6-di-*O*-izopropylideno-D-mannitol). Pierwszym, który zapoczątkował sprawdzanie innych atomów aniżeli tlenu w makrocyklach sacharozowych był Lewandowski.⁶⁴ W tym celu, podobnie jak Listkowski, posłużył się 1',2,3,3',4,4-hexa-*O*-benzylosacharozą (**2.56**) jako materiałem wyjściowym do syntezy. Diol **2.56** został poddany reakcji z bromooctanem *tert*-butylu a następnie grupę estrową zredukowano wodorkiem litowo-glinowym co prowadziło do związku **2.77** z bardzo dobrą wydajnością (95%). Tak przygotowaną pochodną zaktywo-

wano wprowadzając grupy mesylowe, a następnie dokonano wymiany na reaktywniejsze jodki; tak przygotowany prekursor poddano makrocyklizacji z benzyloaminą co dało związek **2.78** z wydajnością 51% po 3 etapach. Alternatywna droga prowadząca do związku o większym pierścieniu (związek **2.79**; 38%) polegała na wprowadzeniu do diolu **2.77** funkcji azotowych a następnie cyklizacji na drodze reakcji z pochodną tosyłową glikolu etylenowego. (Schemat 2.19)



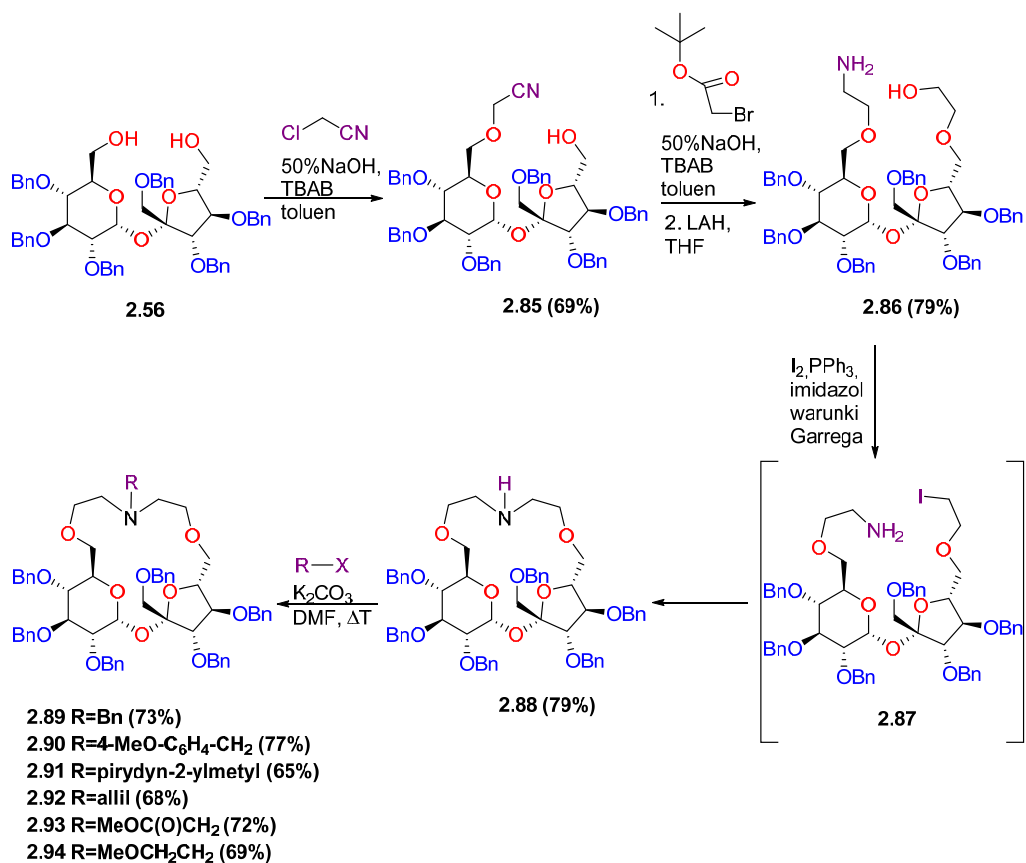
Schemat 2.19 Aza-analogi sacharozowych związków makrocyklicznych

Wyżej wymienione pochodne miały w pozycjach C-6 i C-6' funkcje tlenowe; Lewandowski postanowił otrzymać związki, w których we wszystkich pozycjach będą grupy azotowe. Ponownie wykorzystano diol **2.56**, który przekształcono w dwóch etapach w pochodną **2.80** posiadającą funkcje azotowe bezpośrednio przy atomach węgla C-6 i C-6'. Wychodząc ze związku **2.80** otrzymał pochodne zawierające trzy i cztery atomy azotu (odpowiednio **2.85** i **2.81**), które strukturą były zbliżone do **2.78** i **2.79**.⁷² (Schemat 2.20)



Schemat 2.20 Związki makrocykliczne posiadające trzy lub cztery atomy azotu.

Trzeba zauważyć, że w dotychczasowych związkach makrocyklicznych atom azotu był blokowany grupą benzylową. Można było się spodziewać, że będą przeprowadzone próby syntezy związków makrocyklicznych z drugorzędowymi grupami aminowymi, dzięki czemu powinna otworzyć się możliwość modyfikacji struktury poprzez przyłączanie fragmentów elektronodonorowych bądź elektronoakceptorowych. Zamierzenie to osiągnął Potopnyk;⁷³ w reakcji chloroacetonitrylu z 1',2,3,3',4,4-hexa-*O*-benzylosacharozą (**2.56**) otrzymał produkt reakcji **2.85** z wydajnością 69%. We wspomnianych warunkach, grupa hydroksylowa przy atomie węgla C-6' jest mało reaktywna. Kolejny etap to reakcja z bromooctanem *tert*-butylu a następnie poddanie półproduktu warunkom redukującym co pozwoliło na otrzymanie aminoalkoholu. Związek **2.86** w warunkach reakcji Garegga-Samuellsona,⁴⁷ zamiast dawać oczekiwany produkt podstawienia atomu jodu w miejsce grupy hydroksylowej, daje bezpośrednio związek makrocykliczny z wolną grupą aminową. (**Schemat 2.21**) Uzyskany w ten sposób produkt można alkilować różnymi fragmentami; uzyskane w ten sposób pochodne wykazują różne właściwości kompleksujące wobec pary enancjomerów chlorowodoru 1-fenyletyloaminy (PEA). (**Tabela 2.2**)



Schemat 2.21 Synteza i funkcjonalizacja aza-analogu eteru koronowego z wolną grupą aminową.

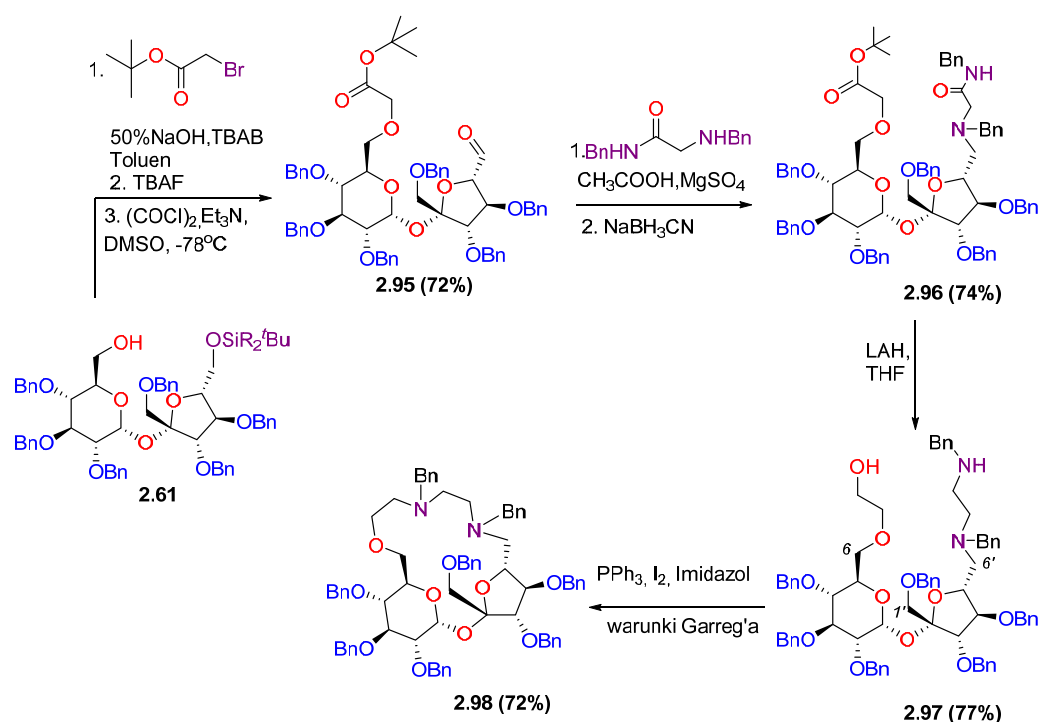
Związek	Podstawnik R	K _a (S)	K _a (R)
2.89	Bn-	1949	x
2.90	4-MeO-C ₆ H ₄ -CH ₂ -	140±10	x
2.91	2-metylopirydyna-	317±33	67±6
2.92	Allil-	39810	x
2.93	MeOC(O)CH ₂ -	623±48	x
2.94	MeOCH ₂ CH ₂ -	733±69	x

x- nie zaobserwowano przesunięć sygnałów w widmie NMR

Tabela 2.2 Stałe kompleksowania wobec chlorowodorku (R) i (S)-fenyloetyloaminy.

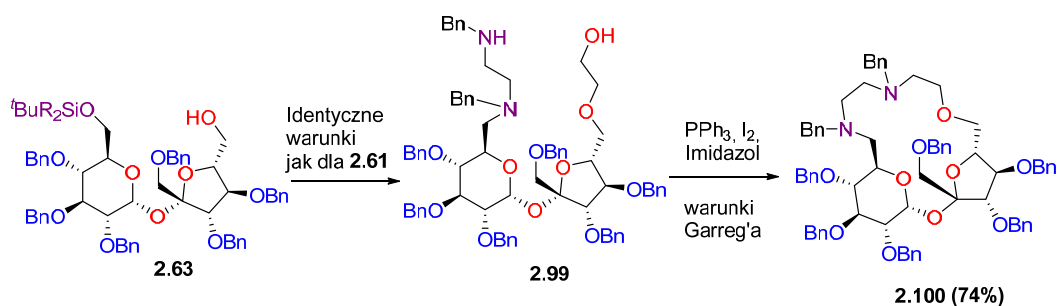
Dotychczasowe układy miały charakter 'symetryczny'; w terminalnych pozycjach C6 i C6' znajdowały się identyczne atomy (albo tlenu albo azotu). Ciekawym zagadnieniem byłoby otrzymanie związków makrocyklicznych, w których w obu pozycjach terminalnych sacharozy znajdują się *różne* atomy. Cel ten zrealizowano wykorzystując - jako substrat – związek **2.61**, który jest otrzymywany z diolu **2.56**.

Alkilowanie grupy C6-OH bromooctanem *tert*-butylu i następnie odbezpieczenie terminalnej grupy C6'-OH dało alkohol, który utleniono do aldehydu **2.95** w warunkach reakcji Swerna. Tak otrzymany aldehyd, w reakcji reduktywnego aminowania z *N*-benzylo-2-(benzyloamino)acetamidem, dał związek **2.96** z dobrą wydajnością. Interesujące jest, że alternatywna synteza polegająca na reduktywnym aminowaniu z użyciem benzyloaminy i następujące po tym alkirowanie odpowiednim α -bromoacetamidem dawało produkt z bardzo niską wydajnością 13%.⁷⁴ Otrzymany produkt **2.96** został zredukowany do aminoalkoholu **2.97**, który w warunkach reakcji Garegga-Samuellsona cyklizował do związku **2.98**, w którym grupa aminowa znajdowała się przy atomie węgla C-6' części fruktozowej. (**Schemat 2.22**).



Schemat 2.22 Otrzymywanie asymetrycznego związku di-azakoronowego **2.98**.

Potopnyk otrzymał również regioizomer korony **2.98**, wychodząc od **2.63** i stosując identyczne warunki reakcji co doprowadziło do **2.100**.⁷⁴ (**Schemat 2.23**)



Schemat 2.23 Otrzymywanie związku **2.100** - regioizomeru diazaborony **2.98**.

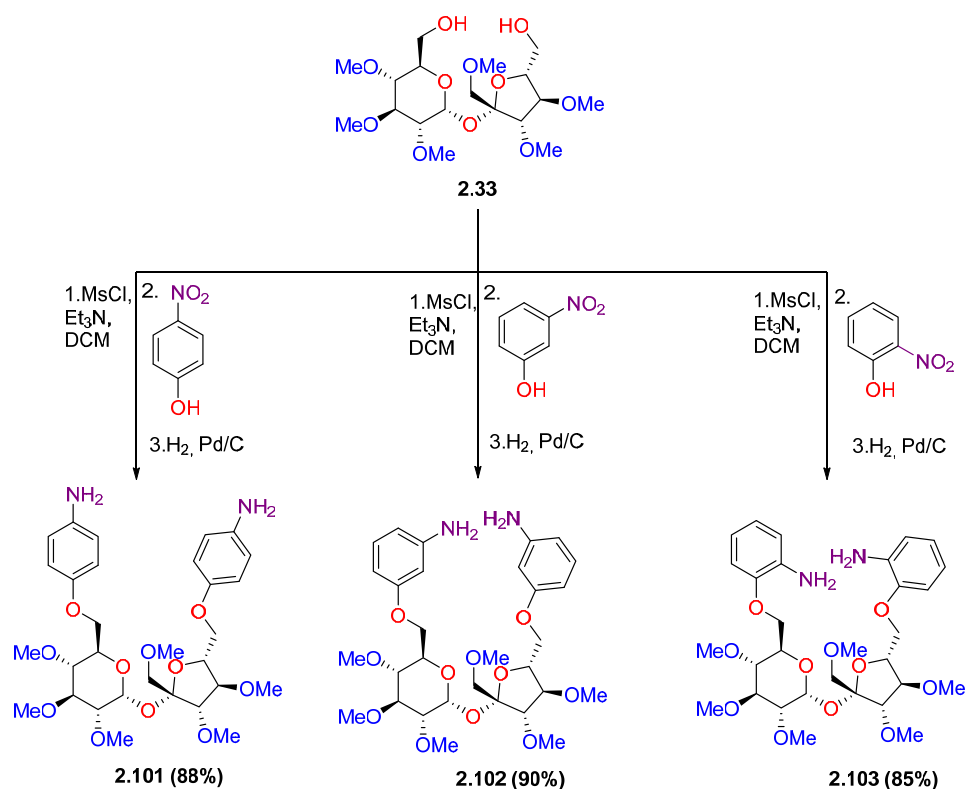
Wpływ położenia grup aminowych w pierścieniu miał odzwierciedlenie we właściwościach kompleksujących enancjomerów chlorowodoru 1-fenyletyloaminy (PEA). Można było się spodziewać, że wartości stałych kompleksowania będą znajdować się pomiędzy wartościami zmierzonymi dla związków zawierających jedną i trzy grupy aminowe w pierścieniu. Jednakże istnieje różnica pomiędzy zdolnościami kompleksującymi dwóch diazaboron. Związek **2.98** selektywnie tworzy kompleks z S-PEA natomiast **2.100** wchodzi w interakcje również z drugim enancjomerem. (Tabela 2.3)

Związek	$K_a(S)$	$K_a(R)$
2.89	1949	x
2.98	309±7	70±7
2.100	522±7	x
2.84	1266	837

x- nie zaobserwowano przesunięć sygnałów w widmie NMR

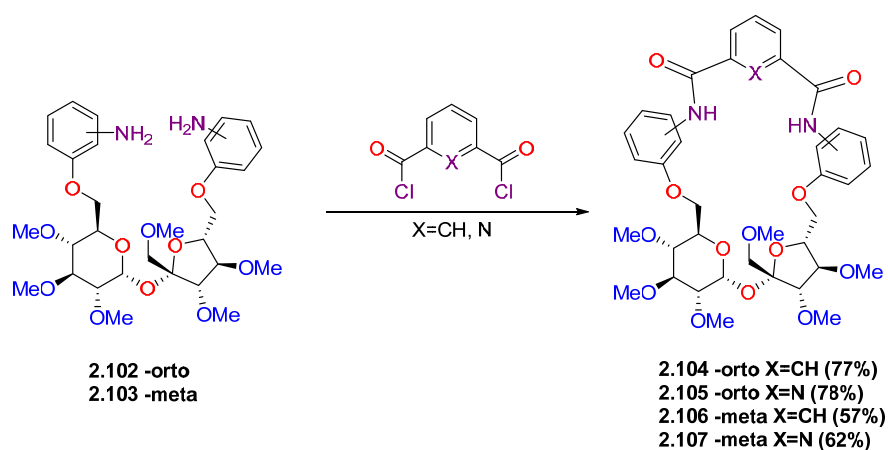
Tabela 2.3 Porównanie stałych trwałości kompleksów receptorów o różnej ilości grup aminowych w pierścieniu.

Interesującym zagadnieniem było otrzymanie glikofanów, gdzie częścią cukrową jest struktura sacharozy. Jak wiadomo grupy amidowe w glikofanach mają duże powinowactwo do protonów.⁷⁵ Potopnyk wykorzystał w tym celu diol **2.33**, który przekształcił w dimesylan, a następnie poddał reakcji z izomerycznymi nitrofenolami.⁵⁸ Kolejnym etapem była redukcja grup nitrowych do aminowych co doprowadziło do trzech półproduktów: **2.101-2.103**, użytych następnie w reakcji makrocyclizacji. (Schemat 2.24)

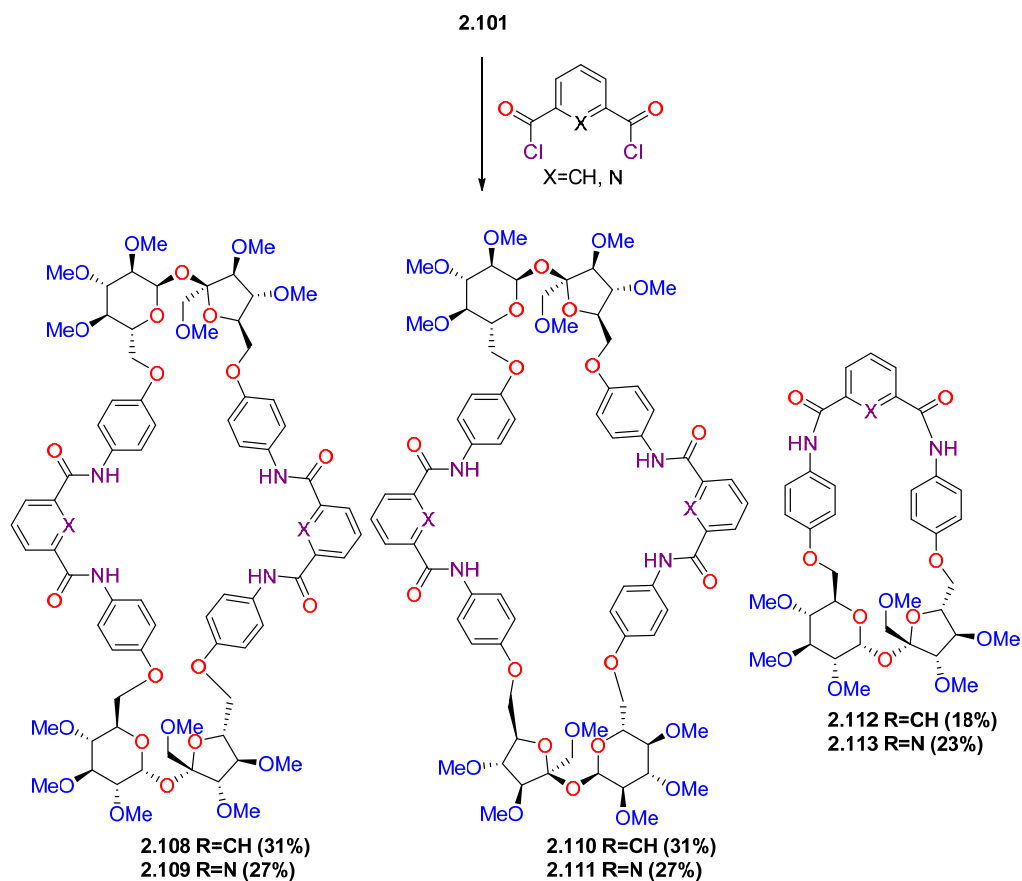


Schemat 2.24 Otrzymywanie prekursorów związków makrocyklicznych.

Otrzymane diaminy **2.101-2.103** poddano reakcji z chlorkiem kwasu izoftalowego i niezależnie chlorkiem kwasu pirydyno-2,6-dikarboksylowego stosując metodę wysokich rozcieńczeń by zapobiec powstawaniu ewentualnych produktów dimerycznych. Dla pochodnych „*orto*” i „*meta*” reakcja makrocyklizacji z chlorkami kwasowymi dawała jeden produkt reakcji z dobrymi wydajnościami. (**Schemat 2.25**)

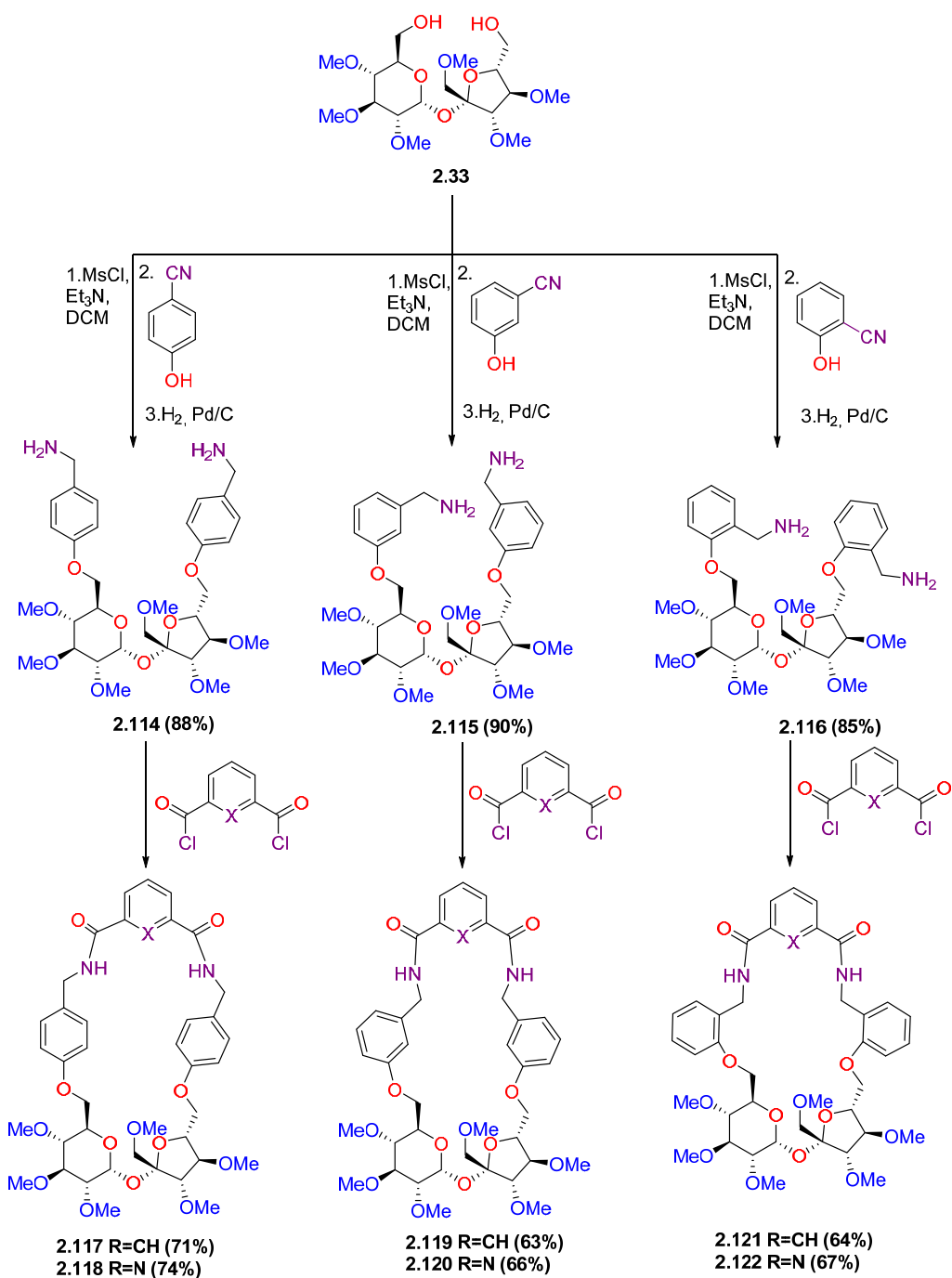


Schemat 2.25 Otrzymywanie związków makrocyklicznych z ugrupowaniami laktamowymi.



Schemat 2.26 Dimeryczne produkty reakcji diaminy **2.101** z chlorkami kwasowymi.

Jednakże w przypadku izomeru *para*- w reakcji cyklizacji, oprócz powstającego produktu bis-laktamowego, powstają również powstające w przewodzie produkty dimeryczne o symetri C_2 . (**Schemat 2.26**) Możliwym wytłumaczeniem tworzenia się związków dimerycznych jest oddalenie grup aminowych, dzięki czemu bardziej preferowana była reakcji dimeryzacji, aniżeli zamknięcia pierścienia w reakcji wewnątrzcząsteczkowej.

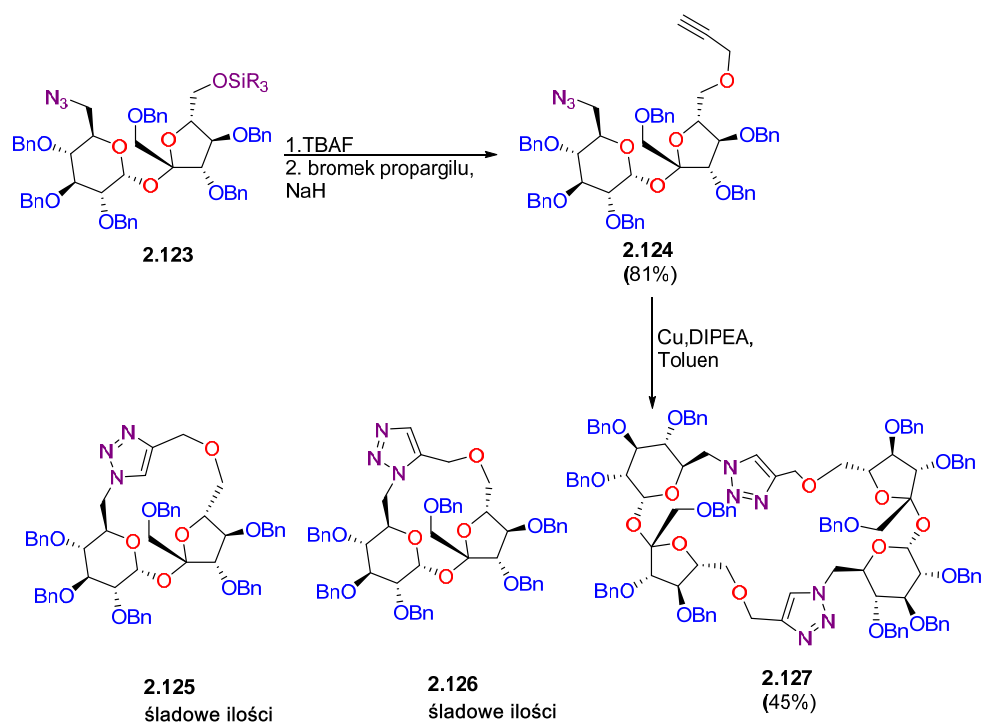


Schemat 2.27 Synteza homologowanych glikofanów względem **2.104-2.107**, **2.112** i **2.113**.

Autorzy postanowili sprawdzić, czy podobna zależność cyklizacji będzie występować dla związków homologowanych jedną grupą CH_2 -. W tym celu z trzech izomerycznych cyjanofenoli otrzymano homologiczne względem **2.101-2.103** aminy, które w reakcji makrocyklizacji dawały oczekiwane bis-laktamowe związki makrocykliczne. (**Schemat 2.27**)

Opracowano metodę otrzymywania związków dimerycznych, wykorzystując 1,3-dipolarną cykloaddycję. W tej reakcji grupa azydkowa reaguje z grupą alkinową tworząc pierścień 1,2,3-triazolu. Przekształcenie to, ze względu na wysoką barierę aktywacji, przebiega wolno, a możliwymi produktami reakcji są dwa regioizomery 1,4 i 1,5 powstające w porównywalnych ilościach.⁷⁶ Procesem tym można jednak sterować tak, by uzyskać tylko jeden regioizomer: 1,4 stosując sole miedzi (I),⁷⁷ lub 1,5 stosując ruten jako katalizator.⁷⁸

By otrzymać związek z dwoma podjednostkami sacharozy, wykorzystano związek **2.123** otrzymany z diolu **2.56** w szeregu przekształceń (**Schemat 2.28**). Kolejnymi przekształceniami było usunięcie z **2.123** eteru siliowego i następnie alkilowanie bromkiem propargilu, co doprowadziło do 6-azydo-6-deoksy-6'-*O*-propargilo-1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylo-sacharozy (**2.124**) z dobrą wydajnością. Azydo-alkin **2.124** poddano reakcji cyklizacji w warunkach „click”, używając jodku miedzi (I) i DIPEA. Oprócz spodziewanego dimerycznego produktu **2.127** o symetrii C₂, zaobserwowano również cykliczne, monomeryczne regioizomery 1,4 i 1,5-triazolu **2.125** i **2.126** w równych proporcjach.⁶⁵

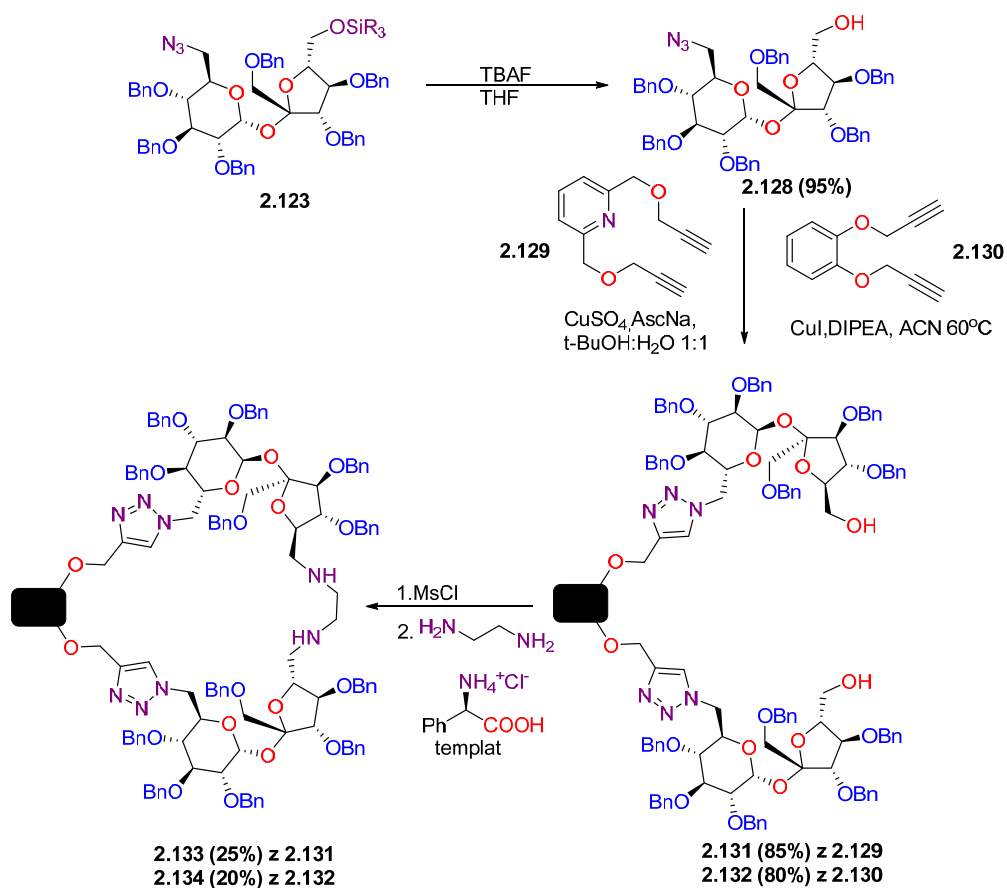


Schemat 2.28 Wykorzystanie reakcji 1,3-dipolarnej cykloaddycji w syntezie związków makrocyclicznych o symetrii C₂.

Interesującym faktem było pojawienie się w warunkach reakcji 1,5-regioizomeru, ponieważ według cyklu katalicznego dla miedzi (I) powinien powstawać wyłącznie 1,4-regioizomer,⁷⁷ choć znane są precedensy literaturowe powstawania produktu 1,5 w reakcjach

katalizowanych miedzią.⁷⁹ Po zmianie rozpuszczalnika z acetonitrylu na toluen i wydłużeniu czasu reakcji do prowadzenie reakcji przez 10 dni zaobserwowano powstawanie produktu dimerycznego z dobrą wydajnością 45% przy minimalnych ilościach produktów ubocznych.⁸⁰

W syntezie związków makrocyklicznych z dwoma fragmentami sacharozy wykorzystano inną strategię opierającą się na reakcji Huisgena. Ze związku **2.123** otrzymano azydoalkohol **2.128** z wydajnością 95%, który posłużył jako substrat w reakcji 1,3-dipolarnej cykloaddycji z odpowiednimi dipropargilowymi linkerami. W wypadku reakcji **2.130** wystarczyły standardowe warunki by otrzymać docelowy związek **2.132** z bardzo dobrą wydajnością, lecz w przypadku **2.129** w tych samych warunkach tworzył się kompleks miedziowo-pirydynowy. Zmiana warunków reakcji na siarczan miedzi (II) w obecności askorbinianu sodu spowodowała pojawienie się oczekiwanego produktu **2.131** z wydajnością 80%.

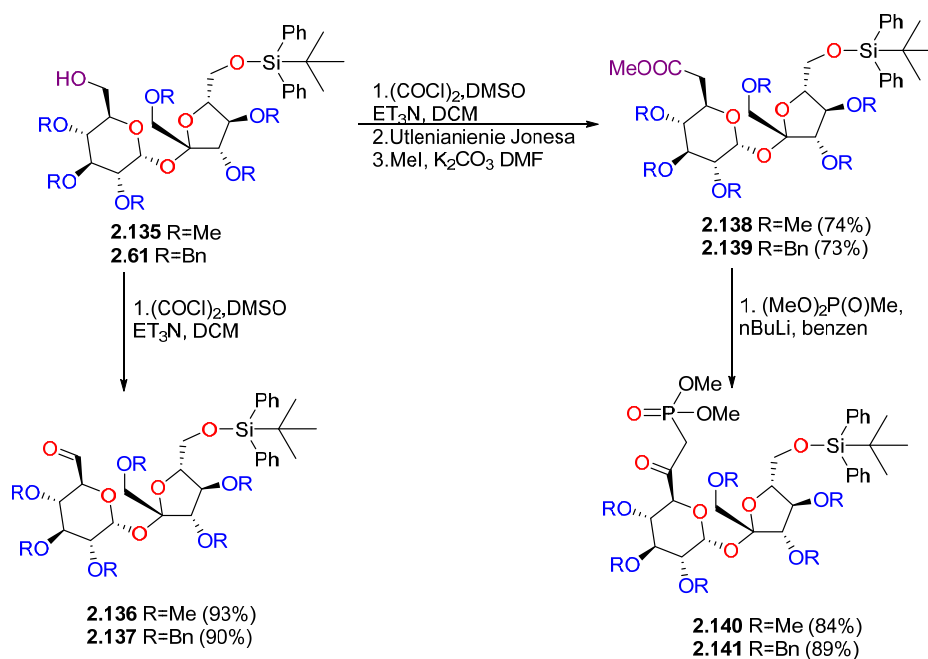


Schemat 2.29 Synteza związków dimerycznych o symetrii C₂

Otrzymane w ten sposób prekursorzy związków makrocyklicznych, poddano reakcji z chlorkiem mesylu a następnie cyklizacji z etylenodiaminą; jednakże tylko w przypadku prekursora zawierającego fragment pirokatechinowy zaobserwowano tworzenie się produktu **2.134** z wydajnością 10%. Dla drugiego prekursora w tych samych warunkach nie tworzył się

produkt. Jednakże zastosowanie jako templaty chlorowodoru estru metylowego L-fenyloglicyny spowodowało tworzenie się produktu **2.133** z wydajnością 20% oraz znaczne poprawienie wydajności tworzenia **2.132** do 25%. (**Schemat 2.29**)⁸⁰ Interesującym też wydaje się fakt, że enancjomer użytego chlorowodoru nie dawał takich efektu templatowego.⁸¹

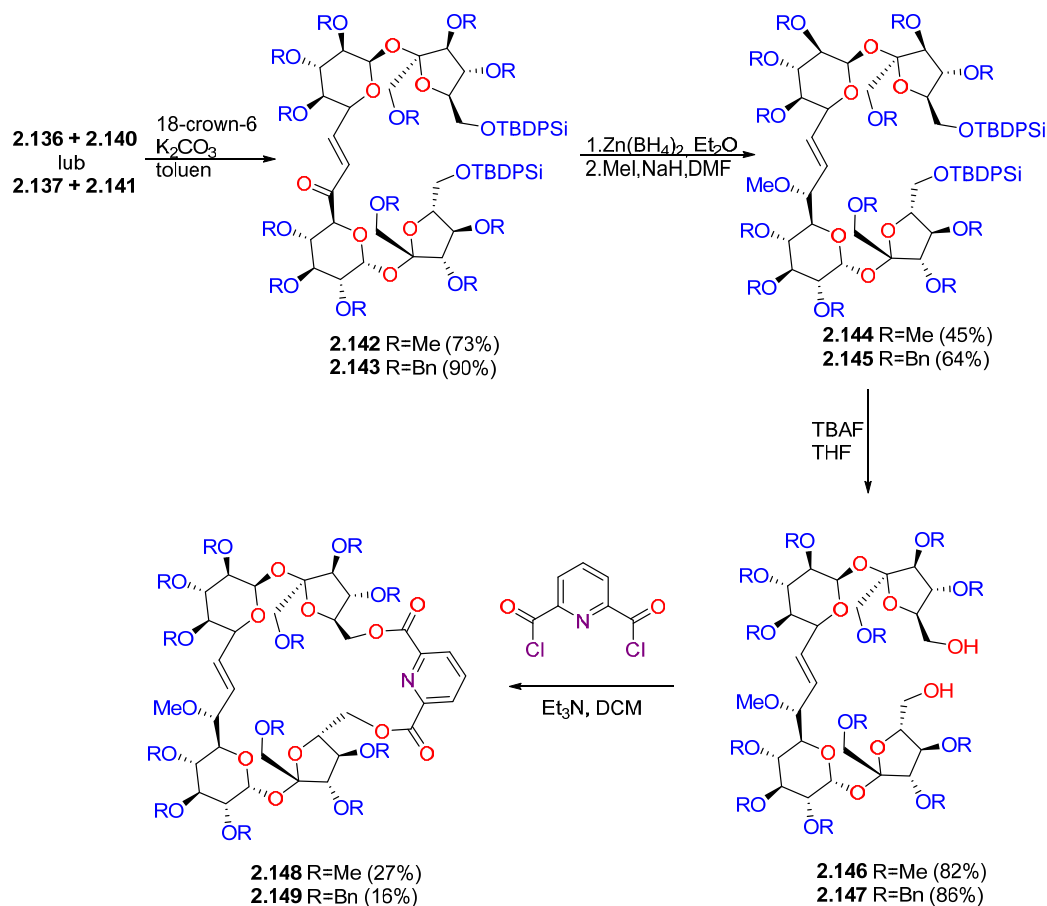
Innym podejściem do syntezy związków makrocyklicznych z dwoma fragmentami sacharozy zastosował Gajda⁸² wykorzystując w tym celu reakcję Hornera-Wittiga.⁸³ Pochodne benzyłowe i metylowe z wolną grupą hydroksylową przy atomie węgla C-6: **2.61** oraz **2.135**, zostały wybrane jako substraty do dalszych przekształceń. Substraty **2.61** i **2.135** utleniono w warunkach Swerna otrzymując odpowiednie aldehydy **2.136** i **2.137** z dobrymi wydajnościami. Te same alkohole **2.61** i **2.135** w trój etapowej syntezie przekształcono w odpowiednie estry metylowe **2.138** i **2.139**, które poddano dalszej reakcji otrzymując odpowiednie fosfoniany **2.140** i **2.141**. (**Schemat 2.30**).⁶²



Schemat 2.30 Otrzymywanie substratów do reakcji Wittiga-Hornera

Otrzymane wcześniej aldehydy **2.136** i **2.137** poddano reakcji z odpowiednimi fosfonianami **2.140** i **2.141** otrzymując dimeryczne związki **2.142** i **2.143** z bardzo dobrymi wydajnościami. Kolejnym etapem była stereoselektywna redukcja grupy karbonylowej. Borowodorek cynku użyty w tej reakcji powodował, że nowo utworzone centrum stereogeniczne posiadało wyłącznie konfigurację R, co autorzy potwierdzili stosując metodę CD.⁸² Następnie otrzymany alkohol zabezpieczono eterem metylowym otrzymując odpowiednio **2.144** i **2.145** z wydajnościami 45% dla metylowej pochodnej **2.144** i 64% dla pochodnej benzyłowej

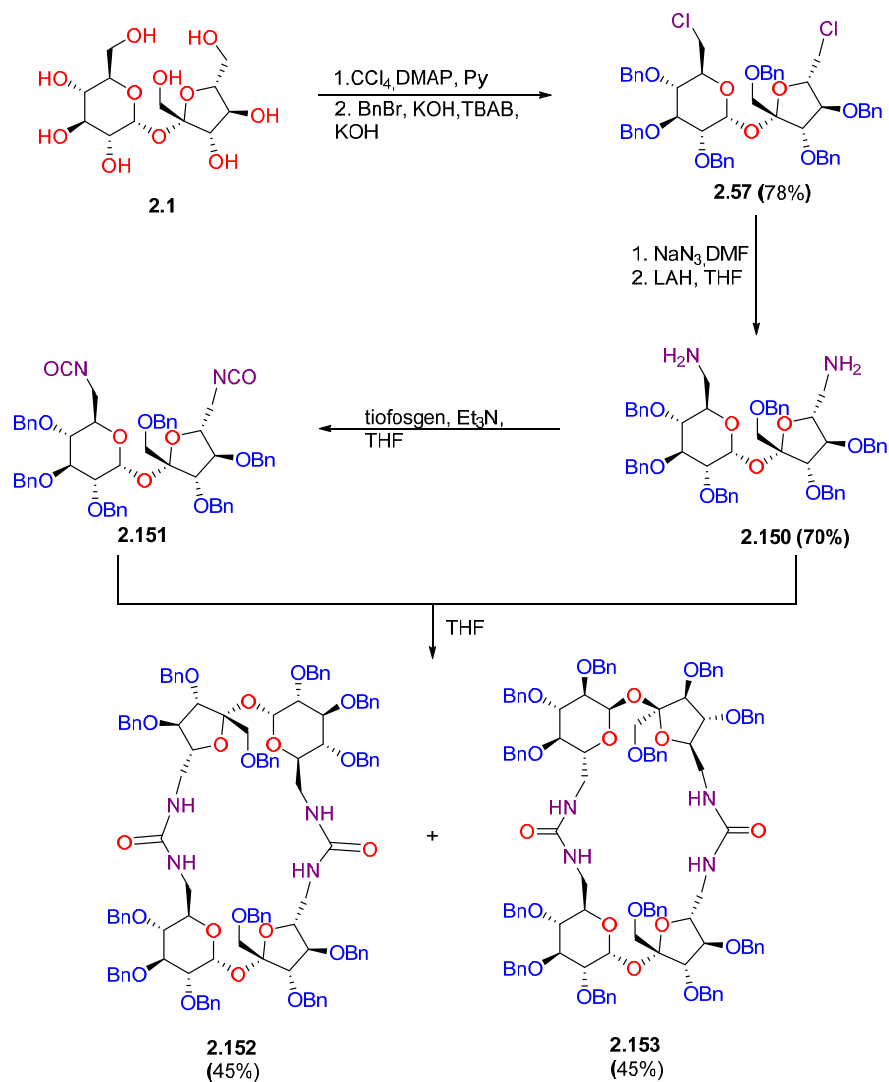
2.145. W następnym kroku usunięto zabezpieczenia sililowe otrzymując z dobrymi wydajnościami diole **2.146** i **2.147**, które posłużyły jako prekursorzy związków makrocyklicznych. Do cyklizacji użyto chlorku 2,6-pirydynodikarboksylowego otrzymując związki makrocykliczne **2.148** i **2.149** z wydajnościami 27% dla **2.148** i 16% dla **2.149**.⁸⁴ (Schemat 2.31)



Schemat 2.31 Otrzymywanie dimerycznych związków makrocyklicznych

Ważnym typem związków makrocyklicznych są pochodne, które w swojej budowie posiadają ugrupowania mocznikowe. Grupa mocznikowa jest często stosowana, ponieważ jest ona dobrym receptorem anionów. Łęczycka-Wilk zrealizowała ten cel⁸⁵ stosując 6,6'-diamino-6,6'-dideoxy-1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylosacharozę (**2.150**), otrzymaną w czteroetapowej syntezie z niezabezpieczonej sacharozy (**2.1**). Diamina **2.150** w reakcji z trifosgenem została przekształcona w izocyjanian **2.151**. Otrzymany związek **2.151**, bez wcześniejszej izolacji, w reakcji *typu one-pot* z aminą **2.150** dał z sumaryczną wydajnością 90% mieszaninę makrocyklicznych związków **2.152** i **2.153** w stosunku 1:1. (Schemat 2.32) Otrzymane regioizomery udało się rozdzielić za pomocą chromatografii kolumnowej. Następnie zbadano zdolności kompleksujące obu związków makrocyklicznych w stosunku do wybra-

nych anionów w deuterowanym acetonitrylu. Wyniki otrzymane pokazały, że receptory **2.152** i **2.153** wykazują anty-Hofmeisterowski⁸⁶ wzór selektywności, ponieważ anion benzoesowy jest silniej kompleksowany aniżeli anion octanowy, choć ten drugi jest bardziej zasadowy niż benzoesan.

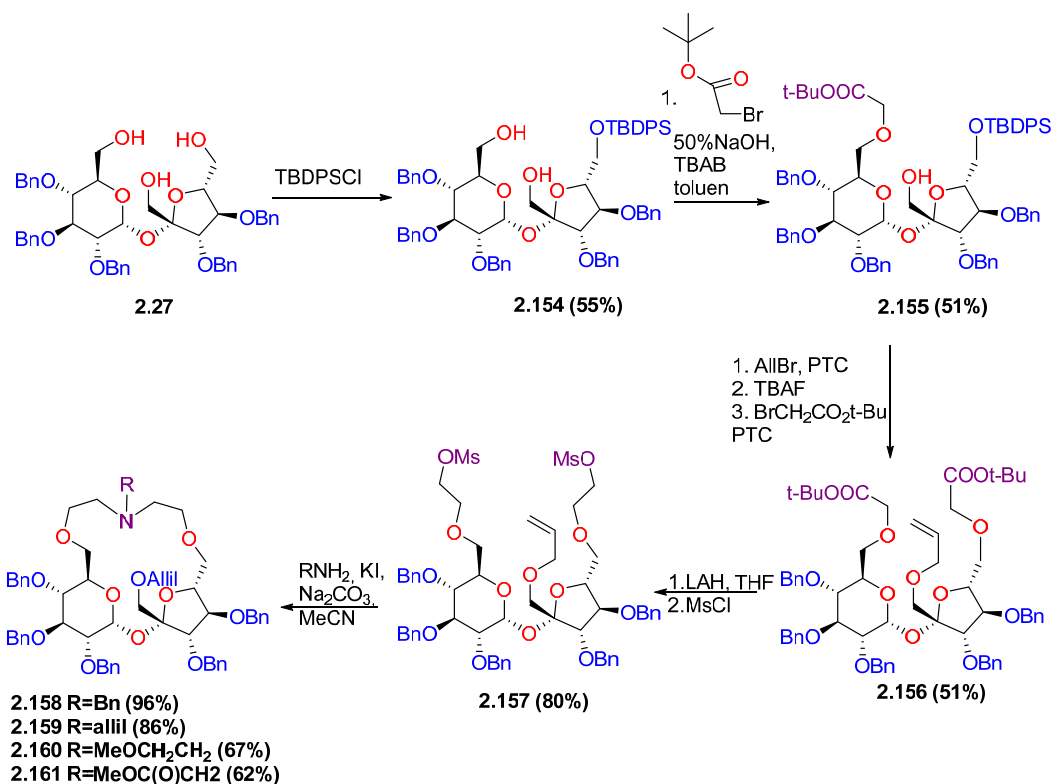


Schemat 2.32 Związki makrocykliczne z ugrupowaniami mocznikowymi.

Anion	K_a	
	2.152	2.153
Cl ⁻	259	386
MeCOO ⁻	2628	1390
PhCOO ⁻	3772	2958
H ₂ PO ₄ ⁻	126	184

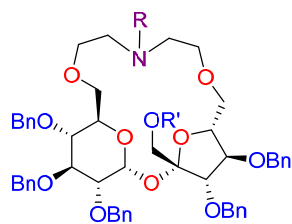
Tabela 2.3 Stałe trwałości kompleksów dla związków **2.152** i **2.153** z anionami w deuteryowanym acetonitrylu.

Dotychczasowe związki makrocykliczne w większości przypadków były zablokowane eterami benzyłowymi bądź metylowymi w neopentylowej pozycji C-1'. Kowalski postanowił sprawdzić, czy zmiana podstawnika na tej pozycji będzie skutkowałą różnicą w stałych kompleksowania wobec kationu 1-fenyletyloaminy.⁸⁷ Jako substrat do dalszych przekształceń wybrał 2,3,3',4,4'-penta-*O*-benzylosacharozę (**2.27**). Zabezpieczył selektywnie grupę hydroksylową przy atomie węgla C-6' części fruktozowej eterem sililowym z wydajnością 55%. Kolejnym etapem była reakcja z bromooctanem *tert*-butylu, która dała produkt podstawienia **2.155** w pozycji C-6. Następnie przyłączono fragment allilowy w pozycję C-1', usunięto eter sililowy oraz ponownie poddano reakcji z bromooctanem *tert*-butylu uzyskując związek **2.156**, który był związkiem analogicznym do **2.76**. I tak samo jak dla **2.76** przekształcono związek **2.156** w dimesylan, który poddano cyklizacji z odpowiednią aminą z dobrymi wydajnościami: od 96% dla pochodnej benzyłowej do 62% dla pochodnej **2.161**. (Schemat 2.32)



Schemat 2.33 Związki makrocykliczne z funkcją allilową w pozycji C-1'.

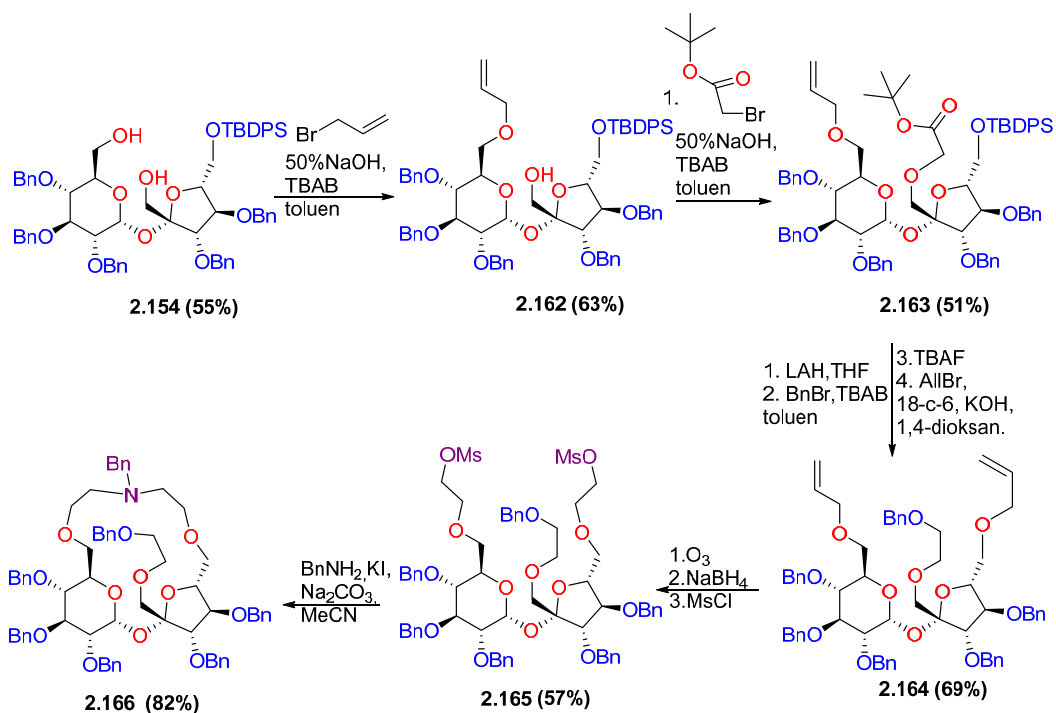
Po otrzymaniu związków z ugrupowaniem allilowym w pozycji C-1' przeprowadzono badania właściwości kompleksujących względem chlorowodoru 1-fenyletyloaminy. Otrzymane wyniki dla pochodnych **2.158** i **2.159** wykazały, że zmiana podstawnika przy atomie węgla C-1' sacharozy poprawiła stałą trwałości kompleksu dla gospodarza **2.158**; była ona niemal sześciokrotnie większa w stosunku do gospodarza **2.89**. Podobną zależność zwiększenia stałej trwałości kompleksu można zauważyć dla gospodarza z grupą allilową przy atomie azotu **2.259**. Dla gospodarzy **2.260** i **2.261** nie oznaczono stałych trwałości kompleksu, gdyż podczas pomiaru widm NMR, sygnały nakładały się na siebie i były poszerzone, uniemożliwiając wyznaczenie tych stałych.⁵⁵ (**Tabela 2.4**)



R' = OBn	R' = OAllil	Podstawnik R	$K_a(S)$ <u>C-1' = OBn</u>	$K_a(S)$ <u>C-1' = OAllil</u>
2.89	2.158	Bn-	1949	12589
2.92	2.159	Allil-	39810	79432
2.93	2.161	MeOC(O)CH ₂ -	623±48	x
2.94	2.160	MeOCH ₂ CH ₂ -	733±69	x

Tabela 2.4 Porównanie stałych trwałości kompleksów różniących się podstawnikiem przy atomie węgla C-1'.

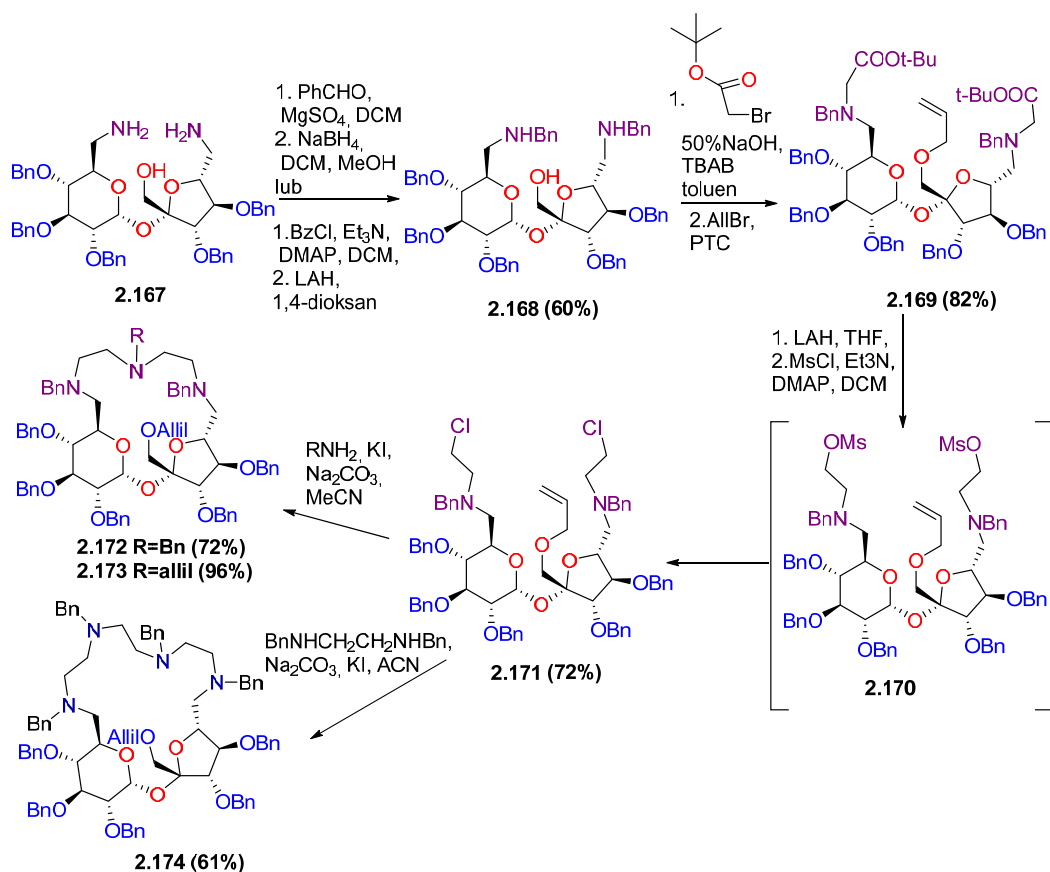
Otrzymano również związek homologiczny do **2.89**, w którym grupa benzylova w pozycji C-1' była oddalona o dwuwęglowy fragment. Podobnie jak dla związku **2.158**, substratem była pochodna **2.154**, która w reakcji z bromkiem allilu w warunkach PTC dała produkt **2.162** z 63% wydajnością. Związek ten następnie alkilowano bromooctanem *tert*-butylu w pozycji C-1' co doprowadziło do **2.162**. W czteroetapowym przekształceniu polegającym na redukcji estru *tert*-butylowego, benzylowaniu powstałej grupy hydroksylowej, usunięciu eteru silylowego, oraz alkilowaniu bromkiem allilu grupy hydroksylowej przy atomie C-6' otrzymano diallilową pochodną **2.164** z wydajnością 69% po 4 etapach. Przeprowadzono ozonolizę wiązania podwójnego, zredukowano powstały di-ozonek borowodorkiem sodu otrzymując dialkohol, który w reakcji z chlorkiem mesylu dał prekursor **2.165**. Reakcja **2.165** z benzyloaminą dawała produkt makrocykliczny **2.166** ze znakomitą wydajnością 82%. (Schemat 2.34)



Schemat 2.34 Otrzymywanie homologowanej w pozycji C-1' pochodnej monoazakoronu.

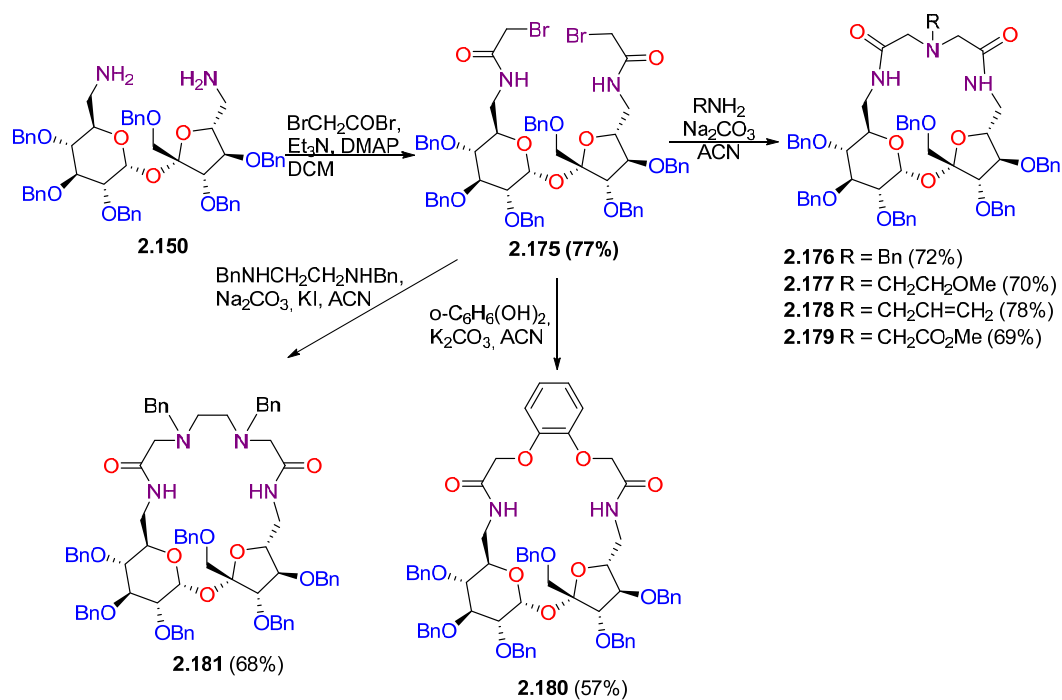
Co ciekawe, otrzymany związek **2.166** nie wykazywał właściwości kompleksujących wobec obydwu enancjomerów chlorowodoru 1-fenyletyloaminy, choć podobne związki **2.89** i **2.158** kompleksują selektywnie enancjomer (S) tego chlorowodoru.

Kowalski również podjął się syntezy analogów azakoron otrzymanych przez Lewandowskiego,⁷¹ gdzie zamiast grupy benzylowej przy atomie węgla C-1' jest grupa allilowa.⁸⁸ Związek **2.168** został otrzymany z **2.167** na dwóch alternatywnych drogach: pierwszej, z wykorzystaniem redukcyjnego aminowania aldehydem benzoesowym oraz drugiej poprzez redukcję grup benzoilowych. W obydwu przypadkach wydajności reakcji oscylowały w granicach 60%. Otrzymany produkt **2.168** poddano najpierw alkielowaniu grup aminowych bromoocetanem *tert*-butylu, a następnie reakcji z bromkiem allilu co prowadziło do **2.169**. Po redukcji glinowodorkiem litu otrzymany diaminoalkohol poddano reakcji z chlorkiem mesyłu, otrzymując dość nieoczekiwanie produkt dichlorowania **2.171** z 72% wydajnością. Dichlorek **2.171** poddano cyklizacji z benzyloaminą, 2-metoksyetyloaminą, oraz N,N'-dibenzyletylenodiaminą z dobrymi wydajnościami (**Schemat 2.35**)



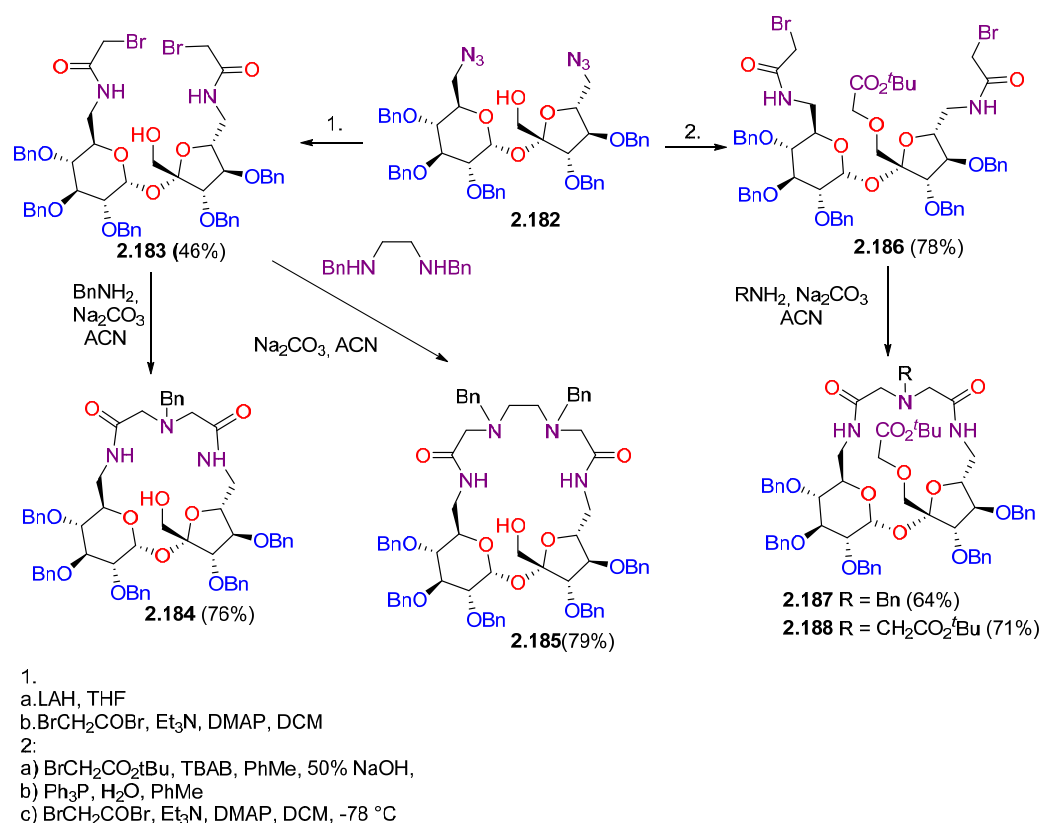
Schemat 2.35 Otrzymywanie związków makrocyklicznych z trzema i czterema atomami azotu w pierścieniu

Układy bis-amidowe znane są jako receptory na aniony, jednakże posiadają również zdolność do kompleksowania kationów. Kowalski⁸⁷ postanowił otrzymać takie układy wykorzystując diaminę **2.150** jako materiał wyjściowy, którą można otrzymać w sześciopiętowej, znanej literaturowo syntezie.⁸⁹ Diamina **2.150** poddana została reakcji acylowania bromkiem bromoacetylu, co doprowadziło do produktu **2.175** z dobrą wydajnością (77%). Otrzymana pochodna została poddana cyklizacji z odpowiednimi aminami dając związki makrocykliczne o pierścieniu 16-członowym **2.176-2.179** oraz związki makrocykliczne o 19-członowym pierścieniu: **2.180** i **2.181**, co pokazało, że układ 2-bromoacetamidowy jest bardzo reaktywny. (Schemat 2.36)



Schemat 2.36 Otrzymywanie związków makrocyklicznych z ugrupowaniem laktamowym.

Otrzymano także związki bis-laktamowe z inną grupą przy atomie węgla C-1'. W tym celu użyto diazydek 2.182, który poddano dalszym przekształceniom otrzymując związki 2.183 i 2.186 mające układ bis 2-bromoacetomidowy. Obydwa prekursorzy związków makrocyklicznych poddano reakcji z odpowiednimi aminami otrzymując cztery związki makrocykliczne 2.184, 2.185, 2.187 i 2.188 z dobrymi wydajnościami. (Schemat 2.37) Otrzymane związki z ugrupowaniem laktamowym poddano badaniom pod kątem właściwości kompleksujących wobec pary enancjomerów chlorowodoru 1-fenyletyloaminy. Żaden z otrzymanych pochodnych bis-laktamowych nie wykazał właściwości kompleksujących.



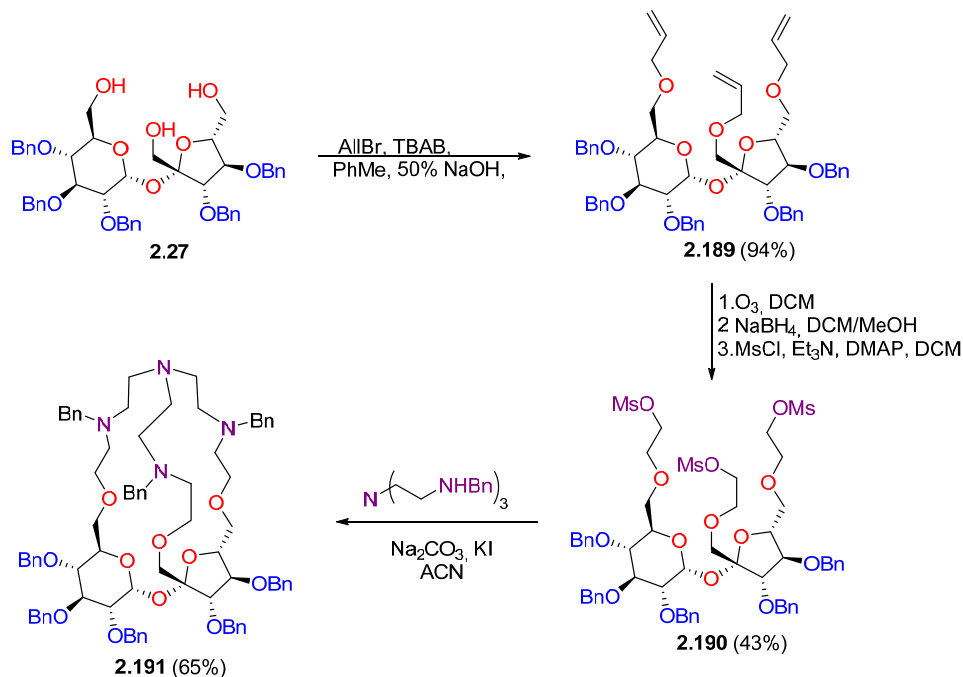
Schemat 2.37 Otrzymywanie bis-amidowych związków makrocyklicznych.

Dotychczasowe struktury miały charakter makrocykliczny. Udało się również otrzymać kryptandy, w których jest fragment sacharozy.⁸³ Kowalski otrzymał trzy związki o strukturze kryptandu, w trzech różnych strategiach syntezy. Pierwsza z nich polegała na funkcjonalizacji „triolu” poprzez reakcję z bromkiem allilu prowadzącą do pochodnej triallilowej **2.189** z bardzo dobrą wydajnością 94%. Kolejnym etapem była ozonoliza wiązań podwójnych i następcza redukcja do alkoholi. Homologowany triol poddano reakcji z chlorkiem mesylu otrzymując prekursor kryptandu z trzema grupami mesylowymi. Tak otrzymany związek poddano cyklizacji z tris-(2-benzylaminoetylo)-aminą, otrzymując kryptand z wyśmienitą wydajnością 65%. (**Schemat 2.38**)

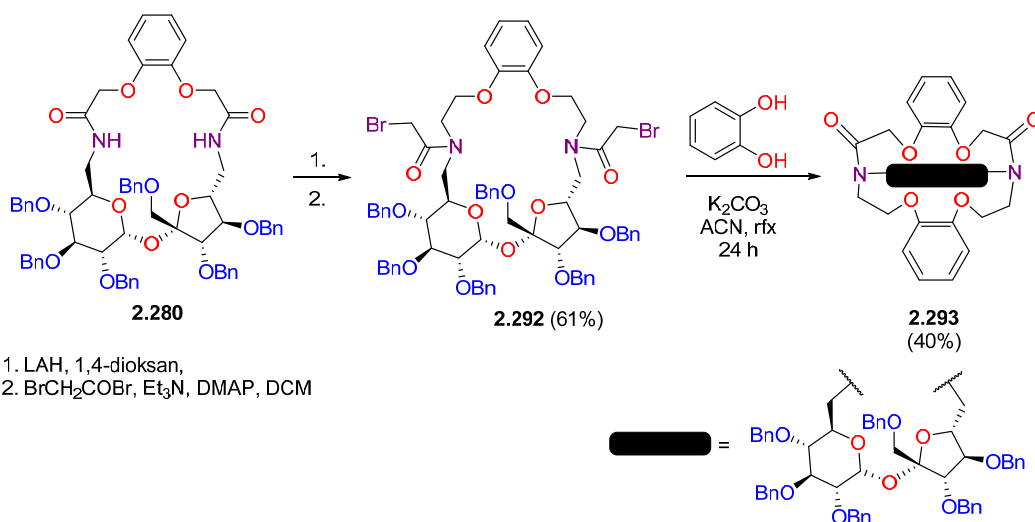
Drugą metodą otrzymywania kryptandu była modyfikacja związku makrocyklicznego. Związek makrocykliczny z fragmentem pirokatechiny zredukowano wodorkiem litowoglinowym, a następnie acylowano bromkiem bromoacetylu otrzymując prekursor **2.192** z dwoma fragmentami 2-bromoacetamidu. Związek **2.192** przereagowano z pirokatechiną otrzymując kryptand **2.193** z wydajnością 40%.⁵⁵ (**Schemat 2.39**)

Trzecim sposobem otrzymywania związków o strukturze kryptandu było podłączenie do pochodnych sacharozy związków cyklicznych. Otrzymany wcześniej układ bisamidowy

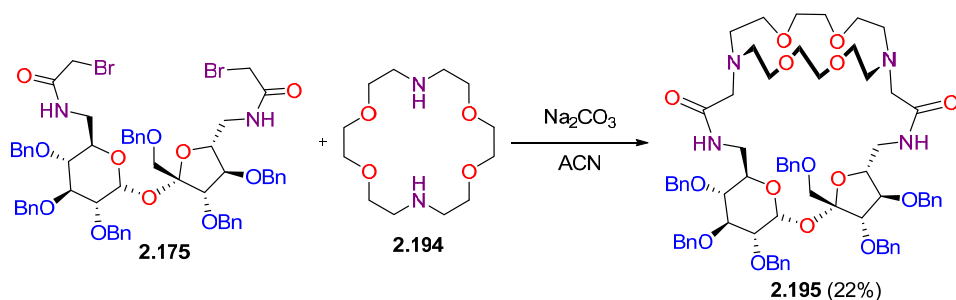
2.175 Kowalski przereagował z cykliczną aminą **2.194** posiadającą symetrię C₂. W ten sposób otrzymał kryptand z wydajnością 22%. Taką słabą w stosunku do poprzednich reakcji wydajność, można było wytłumaczyć polarnością otrzymanego kryptandu, który powodował problem z izolacją czystego związku o strukturze kryptandu.⁵⁵ (Schemat 2.40)



Schemat 2.38 Otrzymywanie kryptandu **2.191**.



Schemat 2.39 Otrzymywanie kryptandu **2.193**



Schemat 2.40 Otrzymanie kryptandu **2.195** z 1,10-diaza-18-koronę-6 (**2.194**)

Niestety, otrzymane powyżej kryptandy były zanieczyszczone (choć w niewielkim stopniu) co nie pozwalało na ich pełną charakterystykę.

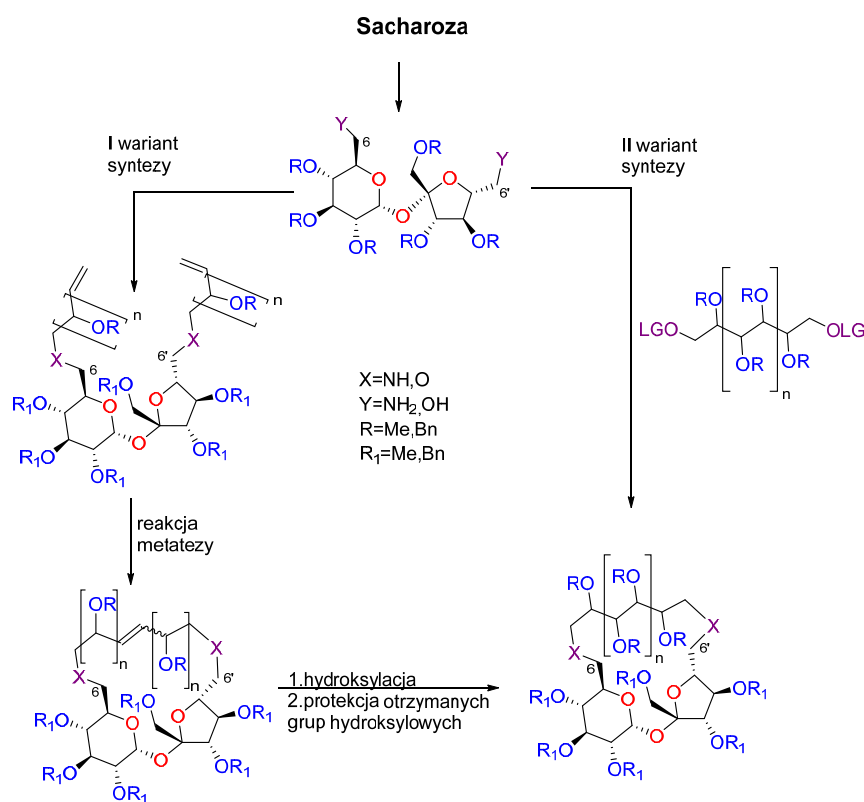
2.4 Podsumowanie

Przedstawione powyżej związki dają wyraźne przesłanki, że sacharoza jest użyteczną chiralną platformę do syntezy związków makrocyklicznych, które mają zdolności do kompleksowania zarówno kationów jak i anionów. W rozdziale przeglądu literaturowego przedstawiłem reaktywność sacharozy oraz dotychczasowe osiągnięcia zespołu prof. Jarosza na polu wykorzystania tego dwucukru w chemii supramolekularnej. Możliwości jakie stwarza modyfikacja struktury sacharozy stanowi o jej atrakcyjności i nadaje sens dalszego rozwijania tematu związków cyklicznych.

3. Badania własne

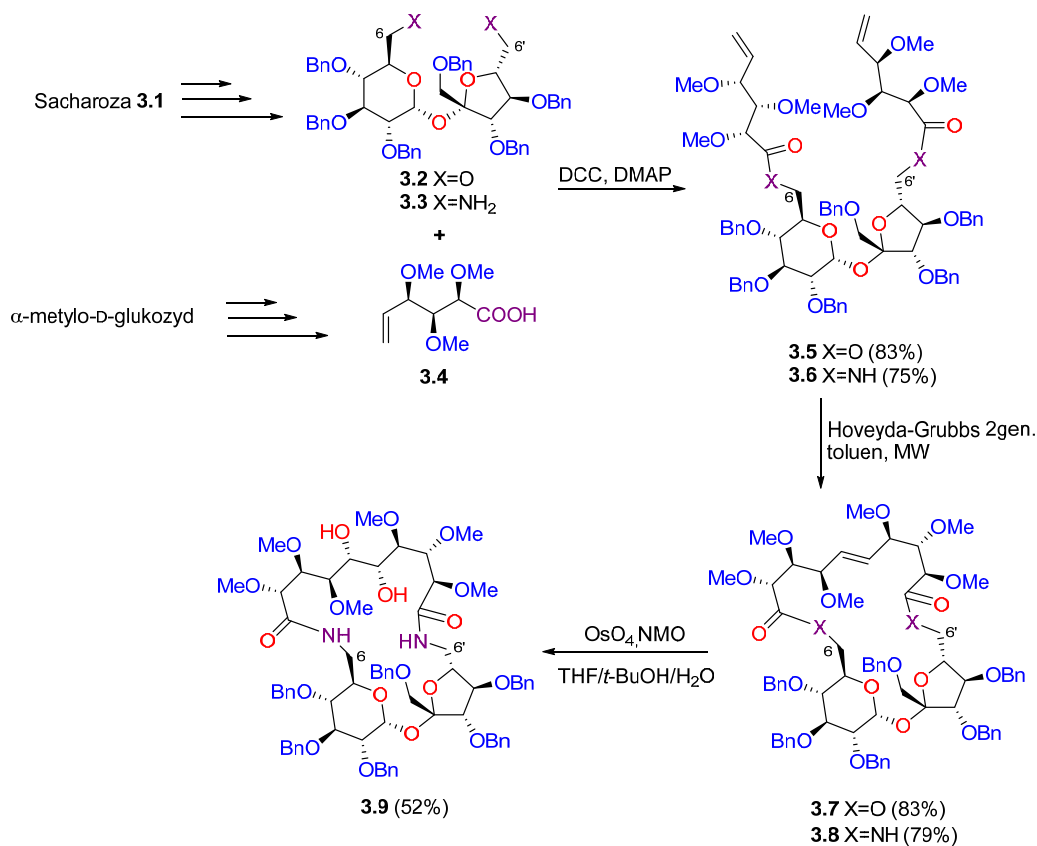
Dotychczasowe doniesienia literaturowe ukazują sacharozę, jako interesujący substrat w syntezie związków makrocyklicznych. Pierwsze otrzymane związki cykliczne miały charakter analogów eterów koronowych zdolnych do kompleksowania kationów (Na^+ , Li^+ , K^+).⁹⁰ W miarę postępu badań wprowadzono funkcje azotowe do pierścienia, otrzymując receptory potrafiące selektywnie rozpoznawać chiralne sole amoniowe.⁹¹

Podjąłem się kontynuowania badań nad otrzymaniem związków makrocyklicznych opartych na strukturze sacharozy. Ciekawym zagadnieniem, które chciałem sprawdzić, było otrzymanie układów, w których występuje długi łańcuch polihydroksylowy w pierścieniu. Aby otrzymać takie układy, można obrać dwie różne strategie syntezy. Pierwsza z nich polega na odpowiedniej funkcjonalizacji przy atomach C-6 i C-6' sacharozy i następnie zamknięciu pierścienia w reakcji metatezy; tak otrzymany związek pośredni poddaje się dalszym przekształceniom co prowadzi do finalnego związku makrocyklicznego. Druga droga opiera się na przygotowaniu łącznika polihydroksylowego, który podczas reakcji z pochodną sacharozy tworzy w jednym etapie związek makrocykliczny. (**Schemat 3.1**)



Schemat 3.1 Strategie otrzymania związków makrocyklicznych z łańcuchem polihydroksylowym

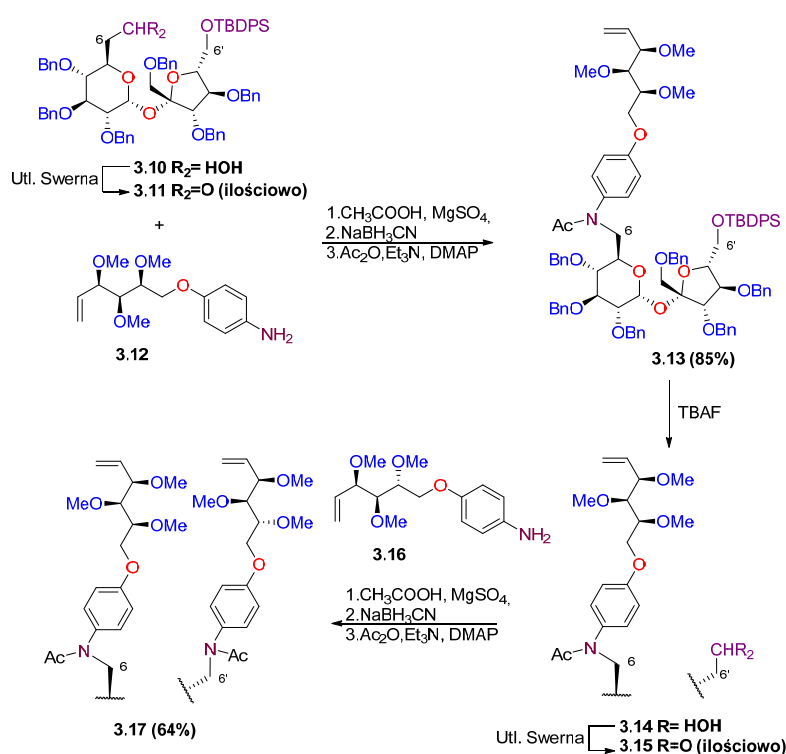
W literaturze obecne są doniesienia otrzymywania związków makrocyklicznych na drodze obydwu przedstawionych strategii syntezy. Ciekawym przypadkiem wykorzystania pierwszej drogi, opartej na przyłączeniu w pozycjach C-6 i C-6' sacharozy fragmentów polihydroksylowych, były związki otrzymane przez Łęczycką.⁹² Autorka wykorzystwała 1,2,3,3',4,4'-*O*-benzylosacharozę (**3.2**) i 6,6'-diamino-6,6'dideoksy-1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylosacharozę (**3.3**) jako substraty do dalszych przekształceń. Prekursory związków makrocyklicznych **3.5** i **3.6** otrzymała z odpowiedniej pochodnej sacharozy **3.2** lub **3.3** z nienasyconym polihydroksylowym kwasem **3.4** z bardzo dobrymi wydajnościami. Otrzymane związki **3.5** i **3.6** poddano reakcji zamknięcia pierścienia dzięki reakcji metatezy stosując katalizator Hoveydy-Grubbsa II generacji w obecności fal mikrofalowych otrzymując makrocykliczne pochodne **3.7** i **3.8** z bardzo dobrymi wydajnościami: 83% dla pochodnej diestrowej **3.7** i 79% dla pochodnej diamidowej **3.8**.



Schemat 3.2 Związki makrocykliczne otrzymane przez Łęczycką.

Ciekawym faktem jest również to, że dla obydwu związków makrocyklicznych powstaje wyłącznie jeden izomer na wiązaniu podwójnym o konfiguracji *E*. Dla pochodnej diamidowej **3.8** udało się przeprowadzić reakcję *syn*-dihydroksylacji otrzymując **3.8** z zadowalającą wydajnością 52%. (**Schemat 3.2**)

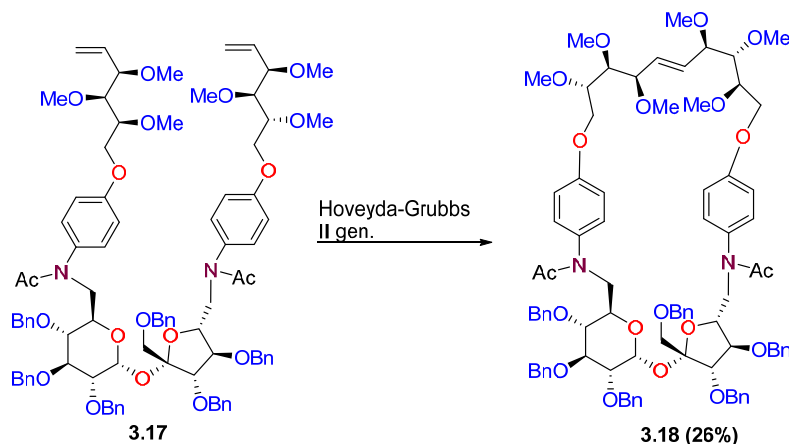
Innym interesującym przykładem wykorzystania tej ścieżki jest synteza związku makrocyklicznego **3.18**, mającego podłączone dwa różne fragmenty polihydroksylowe, otrzymanego przez Tiarę.⁹³ W tym przypadku, platformą związku makrocyklicznego była pochodna 1,2,3,3',4,4'-*O*-benzylosacharozy **3.10** z zablokowaną grupą hydroksylową w pozycji C-6' przez grupę *tert*-butylodifenylosililową. Wolną grupę hydroksylową w pozycji C-6 utleniono do aldehydu **3.11** w warunkach reakcji Swerna,⁹⁴ a powstały produkt wykorzystano następnie w reakcji redukcyjnego aminowania z **3.12**; następnie acylowanie bezwodnikiem octowym doprowadziło do związku **3.13** z bardzo dobrą wydajnością 85%. Kolejnym etapem było usunięcie eteru sililowego poprzez działanie na **3.13** TBAF, prowadzące do produktu z wolną grupą hydroksylową w pozycji C-6' (**3.14**) z wysmienitą wydajnością 97%. Dienoalkohol **3.14** poddano takim samym przekształceniom jak w przypadku **3.10** utleniając alkohol do aldehydu **3.15**, który po reakcji redukcyjnego aminowania z **3.16** i acylowania grupy aminowej doprowadził do prekursora makrocyklicznego **3.17** z dobrą wydajnością 65%. Reakcja drugiego redukcyjnego aminowania przebiegła z niższą niż w przypadku otrzymywania monopochodnej **3.13**; wpływ na tę zmianę mógł mieć podstawnik przy atomie węgla C-6 powodujący trudniejsze dojście do aldehydu drugiej aminie. (**Schemat 3.3**)



Schemat 3.3 Synteza prekursora makrocyklicznego **3.17** otrzymanego przez Tiarę.⁹³

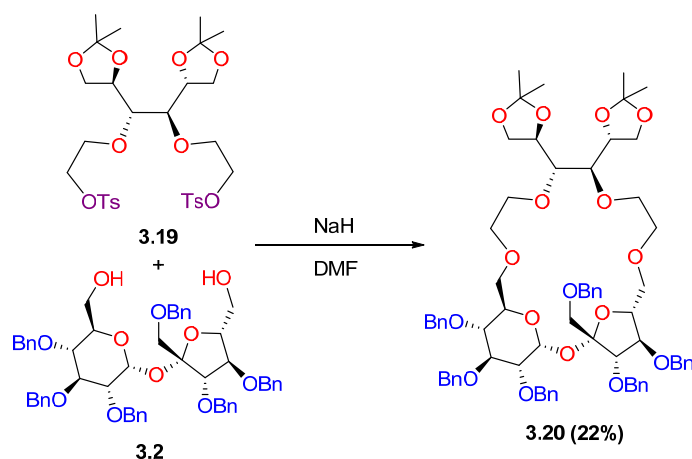
Do zamknięcia pierścienia w prekursorze **3.17** użyto katalizatora Hoveydy-Grubbsa II generacji; powstawał związek makrocykliczny **3.18** z zadowalającą wydajnością

26%. (Schemat 3.4). W tym przypadku tworzył się wyłącznie *E*-izomer, co zostało udowodnione poprzez analizę widma $^1\text{H NMR}$. (Schemat 3.4)



Schemat 3.4 Otrzymanie związku makrocyklicznego **3.18** poprzez zamknięcie pierścienia reakcją metatezy olefin wykonaną przez Tiarę.⁹³

W literaturze można też znaleźć prace dotyczące wykorzystania drugiej strategii otrzymywania związków makrocyklicznych. Przykładem może być otrzymany przez Listkowskiego analog eteru koronowego **3.20**, gdzie w strukturze wykorzystał pochodną D-mannitolu.⁶⁰ Związek ten powstawał w reakcji dianionu generowanego z diolu **3.2**, z odpowiednim ditylosowym związkiem D-mannitolu (**3.19**) z wydajnością 22%. (Schemat 3.5)



Schemat 3.5 Otrzymany przez Listkowskiego związek makrocykliczny **3.20** według wariantu II.⁶⁰

3.1 Próby otrzymania związków makrocyklicznych według wariantu I

Moim pierwotnym celem była synteza związków makrocyklicznych według wariantu I. Atrakcyjność tej ścieżki syntetycznej polegała na możliwości wewnątrzcząsteczkowego zamknięcia pierścienia, które jest bardziej faworyzowane aniżeli w przypadku zamknięcia pierścienia w procesie międzycząsteczkowym;⁹⁵ Powinno to pozwolić na znaczącą redukcję ubocznych produktów reakcji polimeryzacji.

Do osiągnięcia celu musiałem zdecydować się na wybór pochodnych sacharozy. Moim wyborem stały się pochodne 1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-metylosacharozy ze względu na:

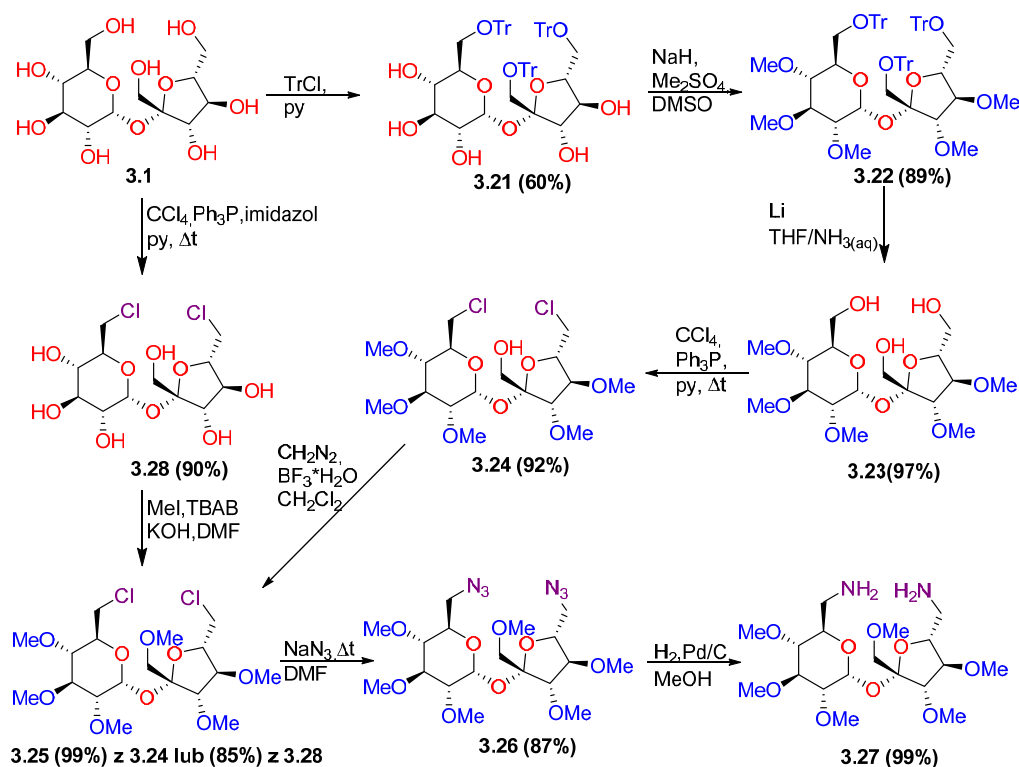
- Możliwość przeprowadzenia reakcji z odczynnikami redukującymi np. uwodornienia na Pd/C czy sodu w ciekłym amoniaku, których nie mógłbym użyć pracując z benzyłowymi pochodnymi
- Niska masa cząsteczkowa pochodnych i wygodniejsza interpretacja widm NMR: obserwowanie wyraźnych sygnałów pochodzących od grup metoksyłowych.

Do pierwszych prób postanowiłem wykorzystać 6,6-diamino-1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-metylosacharozę (**3.27**) ponieważ, jak wcześniej wykazano, obecność grup aminowych w pierścieniu polepsza właściwości kompleksujące.⁷⁹ Tradycyjna synteza polegała na otrzymaniu 2,3,3',4,4'-penta-*O*-metylosacharozy (**3.23**) w trójetapowej syntezie.

Pierwszy etap polega na zabezpieczeniu wszystkich pierwszorzędowych grup hydroksylowych eterami trytyłowymi. Otrzymana w ten sposób tritrytylosacharozę (**3.21**) jest następnie poddana wyczerpującemu metylowaniu siarczanem dimetylu co prowadzi do w pełni zabezpieczonej sacharozy **3.22** z bardzo dobrą wydajnością (89%). Trzecim etapem jest usunięcie eterów trytyłowych w warunkach redukujących (metaliczny lit w mieszaninie THF/ciekły amoniak), co finalnie doprowadziło do 2,3,3',4,4'-penta-*O*-metylosacharozy (**3.23**) z wydajnością 97%. Kolejnym etapem jest selektywne chlorowanie w pozycjach C-6 i C-6' prowadzące do związku **3.24**, w którym następnie zabezpiecza się pozycję C-1' grupą metoksyłową, otrzymując 6,6-dichloro-1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-metylosacharozę (**3.25**). Następnie związek **3.25** poddaje się reakcji substytucji z azydkiem sodu otrzymując pochodną diazydkową **3.26**, która kolejnym przemianem (redukcja grup azydkowych) daje oczekiwany produkt **3.27**.⁹⁶

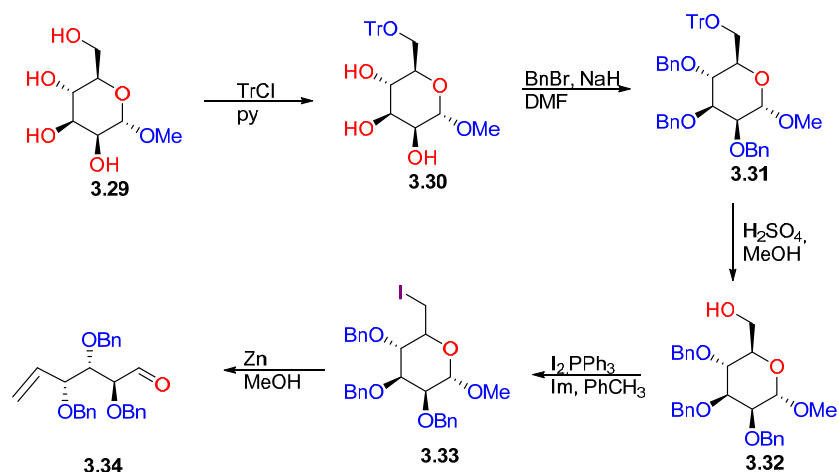
Tradycyjna metoda otrzymania związku **3.27** obejmuje aż 7 etapów czyniąc ją żmudną i pracochłonną. Jednakże można znacznie skrócić syntezę związku **3.27** do 4 etapów: pierwszy z nich obejmuje reakcję Appela niezabezpieczonej sacharozy; reakcja jest bardzo selektywna i

proceeds to di-chloride **3.28** with a yield of 90%.⁴⁵ The next step is the protection of all hydroxyl groups with methyl ethers with a very good yield (85%), and then - analogously to the traditional synthesis route - the exchange of chlorine atoms for azide groups; the obtained diazide **3.26** is subjected to a reduction with water on a Pd/C catalyst to obtain the diamine **3.27**. (Schemat 3.6)



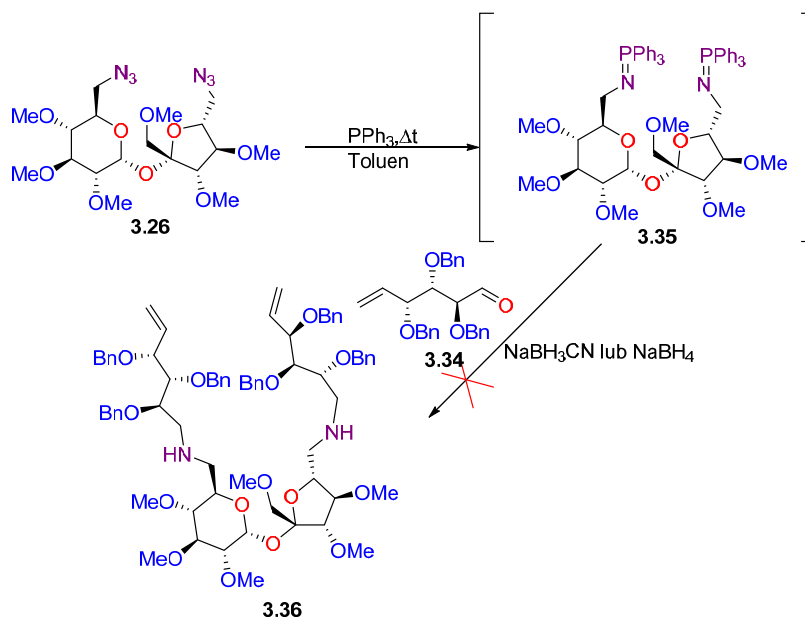
Schemat 3.6 Otrzymywanie 6-diamino-1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-metylosacharozę (**3.27**).

Równoległe prowadziłem pracę nad fragmentem polihydroksylowym. Jako materiał wyjściowy wybrałem α -metylo-D-mannozyd (**3.29**). Wykorzystałem literaturową, czteroetapową ścieżkę syntezy.⁹⁷ Pierwszy etap polegał na zablokowaniu pierwszorzędowej grupy hydroksylowej eterem trytylowym; reakcja z chlorkiem trytylu doprowadziła do związku **3.30**. Następnie pozostałe grupy hydroksylowe w związku **3.30** poddałem protekcji grupami benzyłowymi otrzymując **3.31**. Trzecim etapem było usunięcie eteru trytylowego w środowisku kwaśnym, co doprowadziło do produktu **3.32** z wolną grupą hydroksylową przy atomie węgla C-6 z wydajnością 55% po 3 etapach. Związek **3.32** poddałem reakcji Garegga-Samuelsona⁴⁷ otrzymując pochodną jodkową **3.33**, która posłużyła jako substrat w reakcji Vaselli⁹⁸ do otrzymania związku **3.34**. (Schemat 3.7)



Schemat 3.7 Synteza łańcucha polihydroksylowego α-metylo-D-mannozydu (**3.29**)

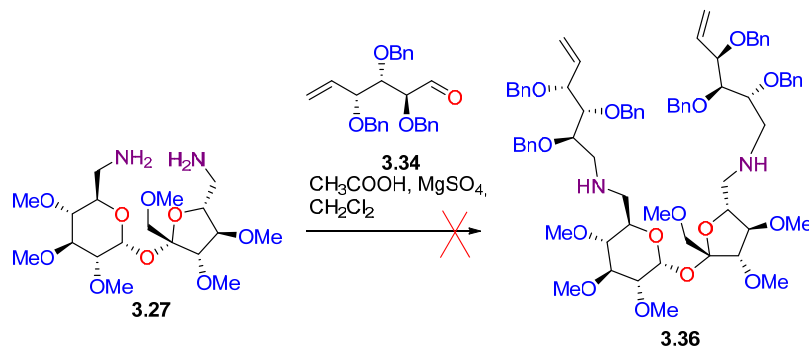
Podjąłem próby otrzymania prekursora związku makrocyklicznego **3.36** mającego ugrupowanie diaminowe. W tym celu postanowiłem wykorzystać reakcję aza-Wittiga;⁹⁹ pochodną diazydkową potraktowałem trifenylofosfiną, by otrzymać *in situ* fosfinoiminę, którą poddałem reakcji z aldehydem **3.34**. (**Schemat 3.8**) W wyniku reakcji otrzymałem mieszaninę, w której nie stwierdziłem obecności oczekiwanego produktu za pomocą MS.



Schemat 3.8 Próba wykorzystania reakcji aza-Wittiga do syntezy prekursora związku makrocyklicznego.

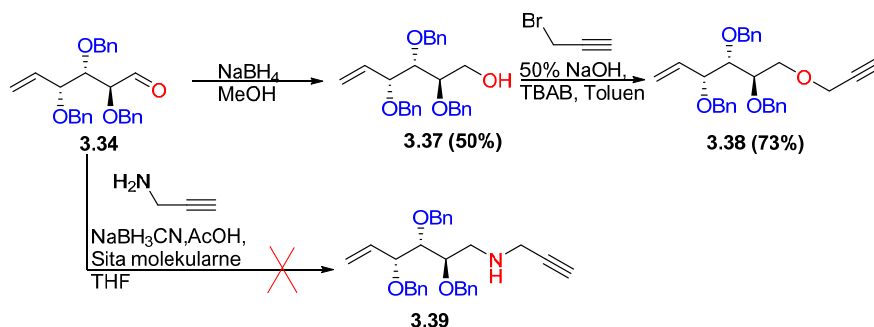
Po wielu nieudanych próbach postanowiłem zmienić metodę by otrzymać związek **3.36**. Do tego celu postanowiłem zastosować reakcję reduktywnego aminowania, która była już wcześniej wykorzystywana w syntezie receptorów na bazie sacharozy.¹⁰⁰ Uważałem, że stosując te warunki otrzymam docelowy prekursor związku makrocyklicznego. Niestety, podobnie jak w

poprzednim przypadku, w reakcji diaminy **3.27** z aldehydem **3.34** nie stwierdziłem za pomocą MS obecności związku **3.36**. (**Schemat 3.9**) Podjąłem jeszcze próby modyfikacji warunków poprzez zmianę środka usuwającego wodę z układu działaniem sproszkowane sit molekularnych bądź Na_2SO_4 , ale bez sukcesu.



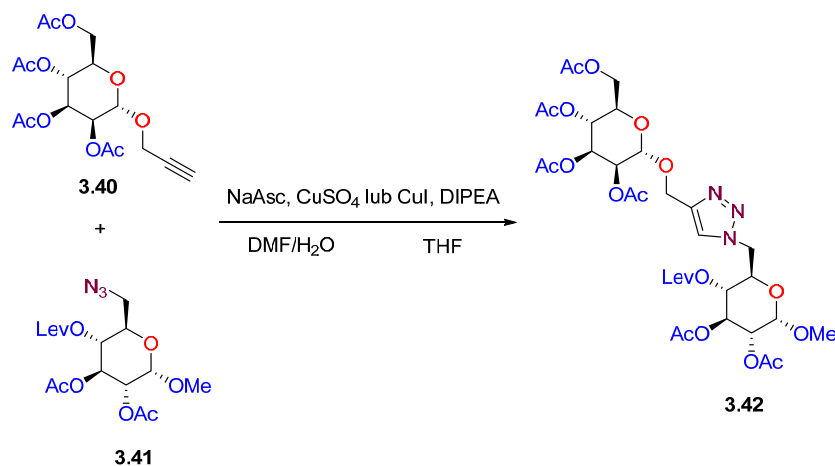
Schemat 3.9 Próba syntezy związku **3.36** poprzez redukcyjne aminowanie.

Nieudane próby nie zraziły mnie do dalszych działań. Chciałem sprawdzić tezę, że brak pozytywnego przebiegu reakcji jest spowodowany bliskim sąsiedztwem grupy benzylowej. Jako grupa o dużej zawadzie przestrzennej, mogła ona powodować brak reaktywności aldehydu w reakcjach otrzymywania **3.36**. Obiektem moich studiów stała się reakcja 1,3-dipolarnej cykloaddycji. Inspiracją do zainteresowania się właśnie tym zagadnieniem były prace Lewandowskiego, w których otrzymywał pochodne makrocycliczne sacharozy tą metodą.⁸¹ Posiadałem już pochodną diazydową sacharozy, którą wcześniej użyłem przy reakcji aza-Wittiga, więc zostawało przygotowanie związku z wiązaniem potrójnym. Otrzymany wcześniej aldehyd **3.34** zredukowałem do alkoholu **3.37** borowodorkiem sodu z wydajnością 50%. Następnie alkohol **3.37** poddałem reakcji z bromkiem propargilu w warunkach reakcji PTC co doprowadziło do propargilowej pochodnej **3.38** z wydajnością 73%. Podjąłem też próby syntezy związku **3.29**, ale bez sukcesu, otrzymałem bowiem trudną do rozdzielenia mieszaninę. (**Schemat 3.10**)



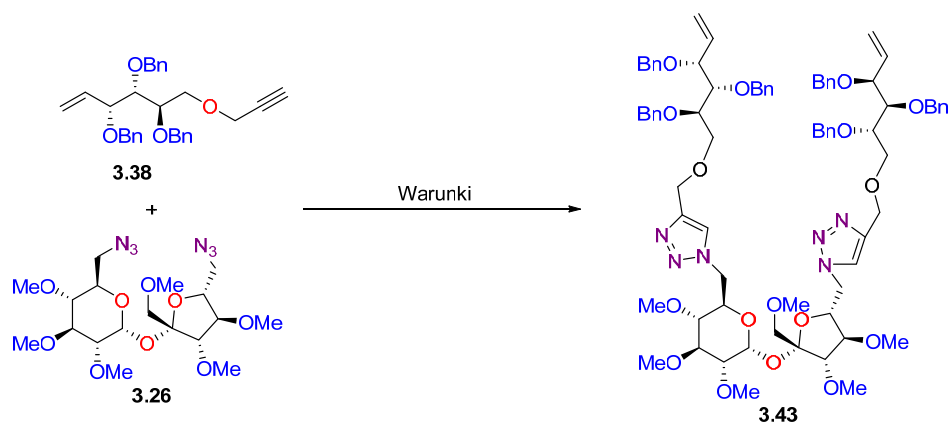
Schemat 3.10 Otrzymywanie łącznika propargilowego.

Posiadając już odpowiednie substraty, podjąłem próby syntezy prekursora związku makrocyklicznego **3.40**. W pierwszej kolejności wykorzystałem warunki, które opisał Lewandowski,⁸¹ jakimi był jodek miedzi z N,N-diizopropylloetyloaminą w acetonitrylu; jednakże w moim przypadku powstawała skomplikowana mieszanina, w której - po sprawdzeniu za pomocą widm ESI-MS - nie stwierdziłem obecności produktu. Inne warunki przemiany typu *click* wykorzystujące substraty pochodzenia cukrowego zaproponowali badacze z grupy Kovenskigo¹⁰¹. (**Schemat 3.11**)



Schemat 3.11 1,3-dipolarna cykloaddycja z użyciem cukrowych pochodnych według Kovenskigo¹⁰²

Zaadaptowałem warunki powyższej reakcji. Zastosowałem w pierwszej kolejności metodę z siarczanem miedzi (II) i askorbinianem sodu w mieszaninie DMF/H₂O, ponieważ drugi wariant jaki zastosowali autorzy był podobny do warunków zaproponowanych przez Lewandowskiego. Monitorując reakcję, którą prowadziłem w temp 40°C zauważyłem zanik substratów. W jednej z frakcji, widmo masowe LR-ESI pokazało sygnały $m/z = 1389$ i 1411 co odpowiadało sygnałom $[M+H]^+$ oraz $[M+Na]^+$. Następnie w widmie ¹H NMR mogłem zauważyć dwa charakterystyczne singlety przy 7.53 i 7.49 ppm pochodzące od protonów pierścieni triazolowych. Produkt reakcji otrzymałem z wydajnością 23%. Poczyłem też próby optymalizacji reakcji. Udało się nieznacznie poprawić wydajność do 32% stosując 0.5 ekw. CuSO₄ i 1 ekw. NaAsc na jedną grupę w mieszaninie rozpuszczalników *t*-BuOH/H₂O w stosunku objętościowym 1/1. Wyniki uzyskane w innych próbach, które wykonałem przedstawia **Tabela 3.1**.



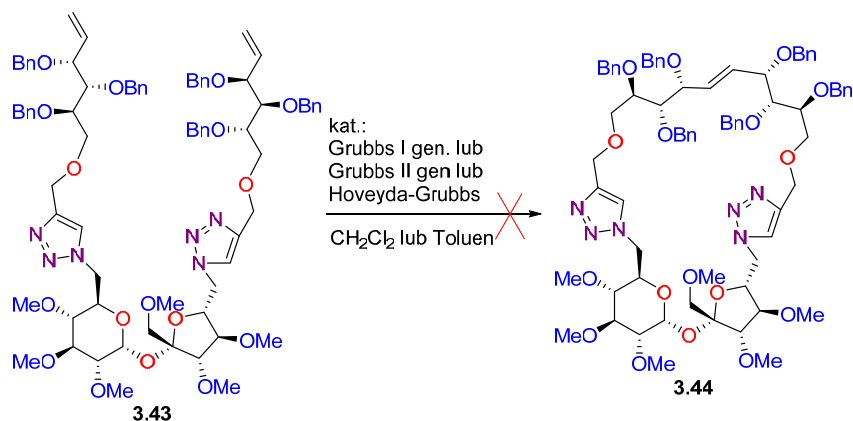
Schemat 3.12 Otrzymywanie prekursora związku makrocyklicznego **3.43**.

Katalizator	Ekw. Kat.	Ekw. DIPEA	Ekw. NaAsc	Rozpuszczalnik	Wydajność
CuI	0.2	0.2		ACN	brak produktu
CuI	0.2	0.2		THF	brak produktu
CuI	0.4	0.2		THF/H ₂ O	brak produktu
CuSO ₄	0.4		0.6	DMF	brak produktu
CuSO ₄	0.4		0.6	DMF/H ₂ O	28%
CuSO ₄	0.5		1	<i>t</i> -BuOH/H ₂ O 1:1	32%

Tabela 3.1 Optymalizacja otrzymywania związku 3.43

Posiadając już prekursor związku makrocyklicznego **3.43**, postanowiłem dokonać zamknięcia pierścienia za pomocą reakcji metatezy olefin. Na początku sprawdziłem reakcję z użyciem warunków wykorzystanych przez Listkowskiego,⁹¹ czyli katalizator Grubbsa I generacji w bezwodnym chlorku metylenu. Reakcję prowadziłem w dużym rozcieńczeniu ($c = 4 \times 10^{-3} \text{ mol/dm}^3$) aby ograniczyć powstawanie ewentualnych ubocznych produktów. Nie obserwowałem postępu reakcji przez 3 dni. Dwukrotne wydłużenie czasu reakcji również nie dało pożądanego produktu. Zmiana rozpuszczalnika na toluen i zmiana temperatury prowadzenia reakcji z temperatury pokojowej na 50° czy 70°C nie zmieniły reaktywności substratu. Podobną procedurę zastosowałem dla katalizatorów Grubbsa drugiej generacji i Hoveydy-Grubbsa gdzie również nie obserwowałem tworzenia się produktów. Możliwą przyczyną braku reak-

tywności związku **3.43** mógł być fakt, że w bliskiej odległości znajduje się grupa benzylova, która jest przestrzennie rozbudowana powodując zablokowanie dostępu katalizatora do centrum reakcyjnego.



Schemat 3.13 Nieudana próba syntezy związku makrocyklicznego

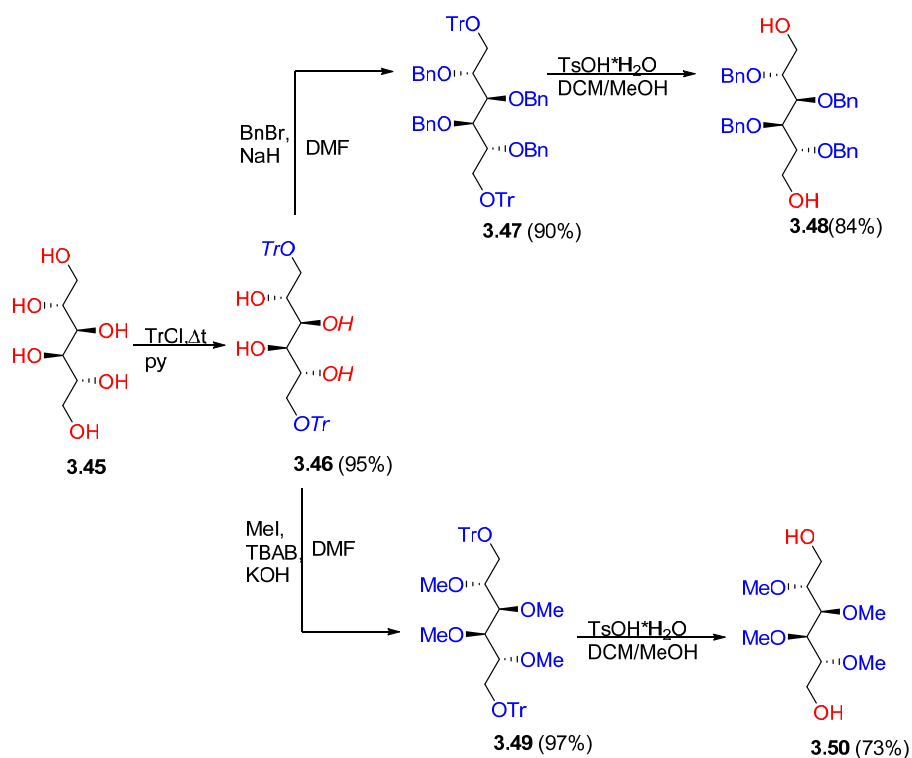
3.2 Próby otrzymania związków makrocyklicznych według wariantu II

3.2.1 Próby otrzymywania związków makrocyklicznych z fragmentem mannitolowym

Postanowiłem zmienić strategię otrzymywania związków makrocyklicznych na syntezę bloku sacharozowego z odpowiednio sfunkcjonalizowanym linkerem polihydroksylowym. Wybór bloku sacharozowego pozostał taki sam, natomiast pozostało wybranie odpowiedniego łańcucha polihydroksylowego. Kryterium jakim się kierowałem w doborze odpowiedniego kandydata oparłem na cechach jakimi powinien się charakteryzować. Pierwszą kwestią było wybranie długości fragmentu polihydroksylowego. W tym przypadku skupiłem się na 5 i 6 atomowych łańcuchach, gdyż tych dostępność bloków cukrowych dość łatwa. Druga to taka, by w ostatnim etapie otrzymać tylko jeden związek makrocykliczny. Po wstępnej selekcji rozważałem użycie jednego z dwóch alditoli: ksylitolu (związek achiralny) lub mannitolu (**3.45**; związek chiralny o symetrii C_2). Po naszkicowaniu drogi syntetycznej i rozpatrzeniu ostatniego etapu dotyczącego połączenia fragmentu polihydroksylowego z pochodnymi sacharozy, mój wybór padł na D-mannitol. Synteza z pochodnych ksylitolu prowadziłyby – jako że terminalne grupy w tym pentitolu pozostają w relacji enancjotopowej – do dwóch diastereoizomerów, a tego chciałem uniknąć. Dla mannitolu ten problem odpadłby, gdyż – ze

względu na symetrię C2 – te pozycje są homotopowe co powinno prowadzić docelowo do jednego produktu.

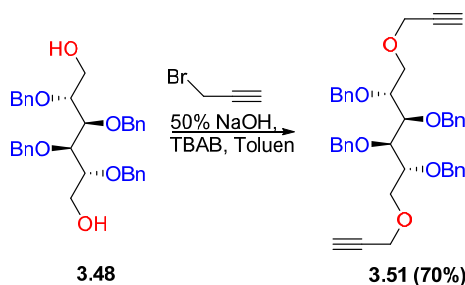
Wykorzystałem 2,3,4,6-tetra-*O*-benzylomannitol (**3.48**) i 2,3,4,6-tetra-*O*-metylomannitol (**3.50**) jako platformy do dalszych przekształceń. Znane są w literaturze procedury otrzymywania powyższych związków.¹⁰² W pierwszym etapie krańcowe grupy hydroksylowe zabezpiecza się eterami trytylowymi. Otrzymałem 1,6-ditrytylomannitol (**3.46**) wydajnością 90%. Kolejnym krokiem było otrzymanie w pełni zabezpieczonych alditoli na drodze albo wyczerpującego metylowania (jodometan w warunkach reakcji PTC) lub benzylowania (BnBr/NaH) co prowadziło odpowiednio do związków **3.49** oraz **3.47**. Ostatnim etapem było usunięcie eterów trytylowych w obydwu pochodnych poprzez hydrolizę kwaśną. Diol: 2,3,4,6-tetra-*O*-benzylomannitol (**3.48**) i 2,3,4,6-tetra-*O*-metylomannitol (**3.50**) wyizolowałem z dobrą wydajnością odpowiednio 84% dla **3.48** i 73% dla **3.50**. (Schemat 3.14)



Schemat 3.14 Otrzymywanie 2,3,4,6-tetra-*O*-benzylomannitolu (**3.48**) i 2,3,4,6-tetra-*O*-metylomannitolu (**3.43**).

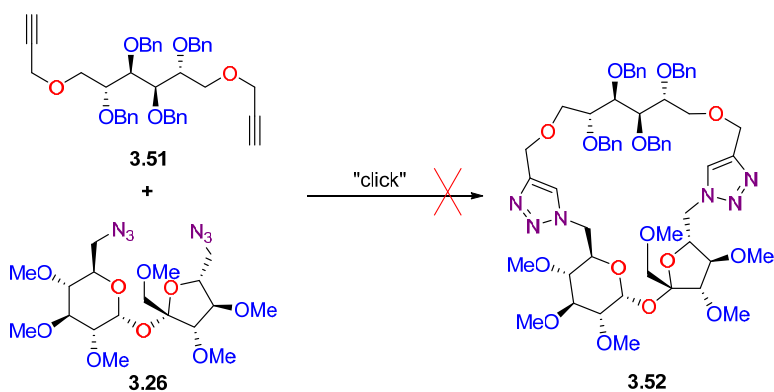
W pierwszej kolejności zająłem się pochodną benzylową, gdyż pracując z pochodną **3.38** udało mi z powodzeniem otrzymać produkt reakcji „click”. Postanowiłem otrzymać di-propargilową pochodną **3.51**. Zaadaptowałem warunki jakich użyłem do otrzymania **3.38**

(patrz **Schemat 3.10**). W tym przypadku również otrzymałem związek **3.51** z dobrą wydajnością 70%.



Schemat 3.15 Otrzymywanie dipropargilowej pochodnej **3.51**.

Mając oba substraty, tj. diazydek sacharozowy **3.24** oraz linker **3.51**, podobnie jak w poprzednim przypadku poddałem je reakcji 1,3-dipolarnej cykloaddycji w warunkach analogicznych do tych stosowanych przypadku związku **3.27**. (**Schemat 3.16**) Reakcję prowadziłem w dużych rozcieńczeniach ($c=5 \times 10^{-4} \text{ mol/dm}^3$) by uniknąć ewentualnych ubocznych produktów polimeryzacji. Niestety, w obecności siarczanu miedzi (II) i askorbinianu sodu w DMF/H₂O nie zauważyłem konwersji substratów, a zmiana na jodek miedzi (CuI) z DIPEA też nie powodowała tworzenia się produktu. Dopiero przy zmianie rozpuszczalnika na *t*-BuOH/H₂O zauważyłem częściowy zanik substratów. Jednakże po sprawdzeniu surowej mieszaniny za pomocą spektrometrii mas, nie zauważyłem na widmie sygnału pochodzącego od pożądanego produktu, a do reszty sygnałów nie mogłem przypisać żadnej struktury.

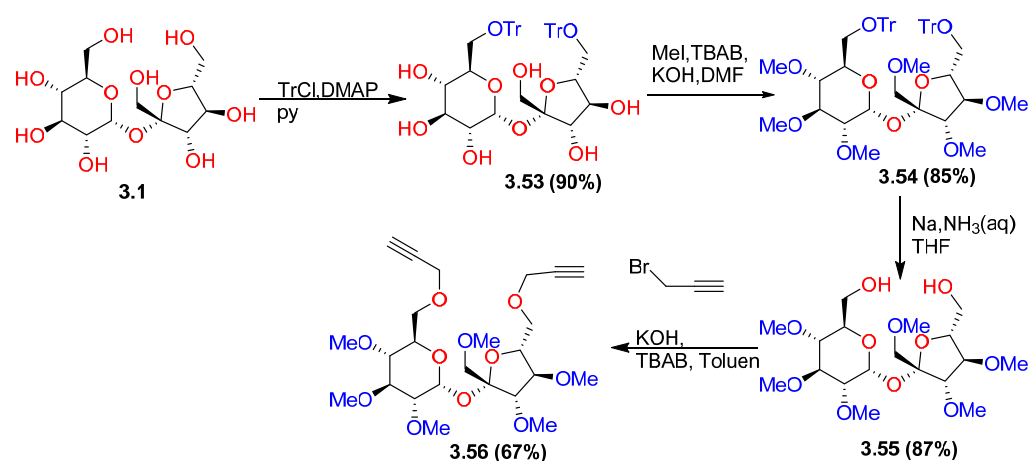


Schemat 3.16 Nieudana synteza związku makrocyklicznego **3.52**.

Po tych próbach zmieniłem podejście. Rozwazałem, czy oddalenie pierścienia triazolowego od części sacharozy przyniesie oczekiwany skutek i czy otrzymam związek makrocykliczny. Tym razem musiałem otrzymać pochodne, w których w części sacharozowej będą znajdowały się ugrupowania propargilowe, a we fragmencie mannitolowym diazydek. W pierwszej kolejności zająłem się otrzymaniem pochodnej sacharozy mającej dwa ugrupowa-

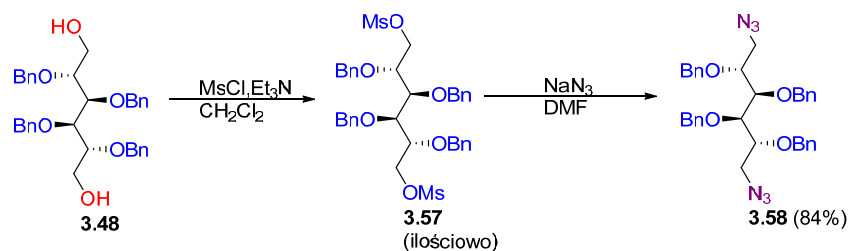
nia propargilowe. Do tego celu wykorzystałem 1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-metylosacharozę (**3.55**) otrzymaną na drodze standardowych przemian.

Pierwszym etapem było otrzymanie 6,6'-ditrytylo-sacharozы (**3.53**), która jest związkiem znanym i używanym w pracach zespołu prof. Jarosza.¹⁰³ Kolejnym etapem było zabezpieczenie pozostałych sześciu grup hydroksylowych grupami metylowymi. W literaturze znane jest otrzymywanie związku **3.54**,⁵³ mimo to chciałem sprawdzić, które warunki będą bardziej dogodne do pracy. Jako medium metylujące można było wykorzystać siarczan dimetylu lub jodek metylu. Po wstępnych próbach zdecydowałem się na jodek metylu, głównie ze względu na lepszą wydajność. Pozostała kwestia, czy lepiej reakcje z jodkiem metylu prowadzić w warunkach reakcji PTC, czy w obecności wodoroku sodu. Wydajności obydwu reakcji są podobne 85% i 86%, jednakże praca z wodorkiem sodu bywa kłopotliwa; poza tym wodorek sodu jest odczynnikiem dużo droższym niż NaOH. Ostatnim etapem jest deprotekcja eterów trytylowych. W tym momencie miałem przewagę w stosunku do pochodnych benzylowych, ponieważ mogłem użyć warunków redukujących. Zastosowałem warunki, z których korzystał Potopnyk,¹⁰⁴ czyli metaliczny sód w mieszaninie ciekłego amoniaku z THF. Otrzymałem diol **3.55** z wydajnością 87%. Mając już do dyspozycji „diol” **3.55** przekształciłem go w pochodną dipropargilową. Użyłem bromek propargilu, jednakże zamiast 50% roztworu NaOH, zastąpiłem go sproszkowanym KOH. Zmiana ta spowodowała niewielki wzrost wydajności reakcji do 67%. (**Schemat 3.17**)



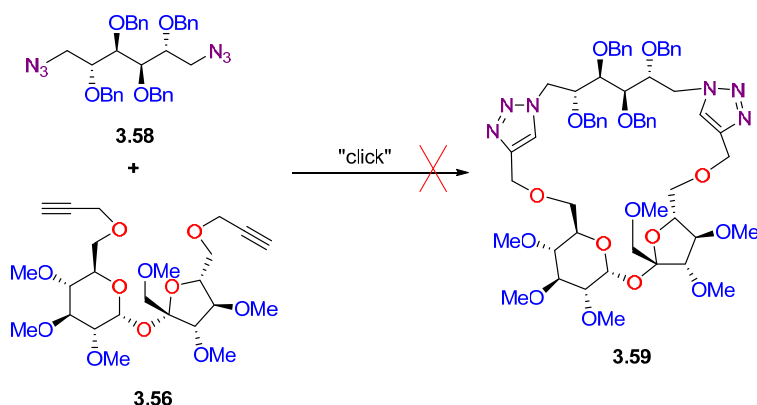
Schemat 3.17 Otrzymywanie fragmentu sacharozowego **3.56**.

Równoległe prowadziłem pracę nad otrzymaniem części mannitolowej. Otrzymany poprzednio 2,3,4,6-tetra-*O*-benzylomannitol **3.48** poddałem reakcji z chlorkiem mesyłu otrzymując dimesylową pochodną **3.57**; następnie wymieniłem grupy mesylowe na azydkowe otrzymując związek **3.58**.



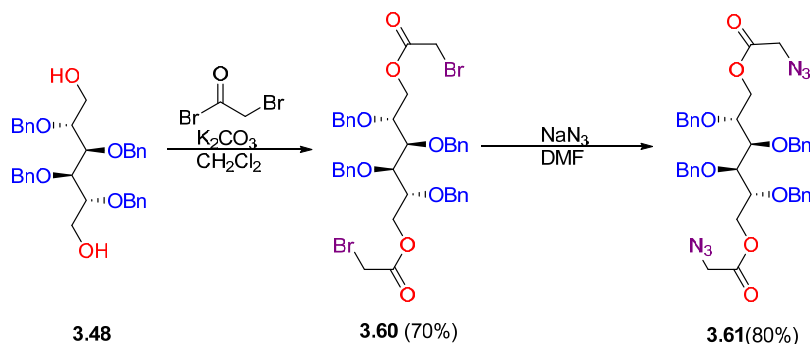
Schemat 3.18 Synteza diazydu fragmentu mannitolowego **3.58**.

Podjąłem kolejną próbę syntezy związku makrocyklicznego **3.59**. Również i w tym przypadku możliwe warianty reakcji 1,3-dipolarnej cykloaddycji nie skutkowały powstawaniem produktu. Powodem braku reakcji mogła być bliskość sterycznie rozbudowanej grupy benzylowej, która uniemożliwiała tworzenie pierścienia triazolowego (**Schemat 3.19**)



Schemat 3.19 Próba syntezy związku makrocyklicznego **3.59**.

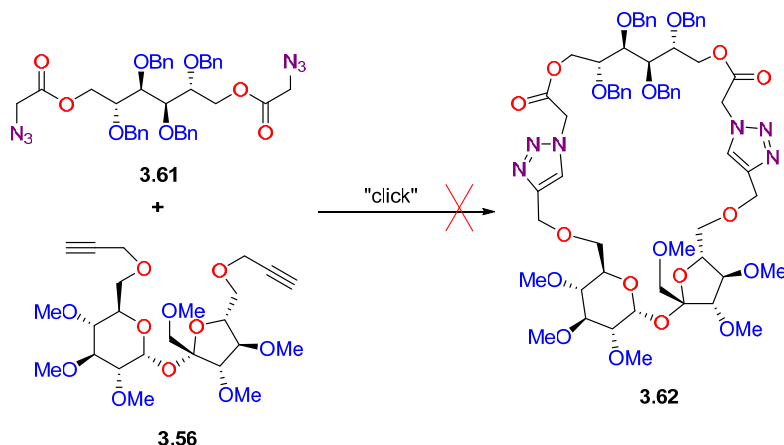
Postanowiłem wydłużyć w fragmencie mannitolowym o dwa atomy w pozycjach C-1 i C-6 co powodowałoby mniejsze naprężenie powstającego makrocyklicznego układu i oddalenie grup benzylowych od centrum reakcyjnego. Pierwszym etapem była reakcja z bromkiem bromoacetylu w obecności węglanu potasu w chlorku metylenu.



Schemat.3.20 Otrzymywanie fragmentu azydkowego mannitolu **3.61**, homologowanego dwoma atomami węgla.

Otrzymałem produkt di-podstawienia **3.60** z wydajnością 70%, a następnie dokonałem wymiany atomów bromu na grupy azydowe z wydajnością 80%. (**Schemat 3.20**)

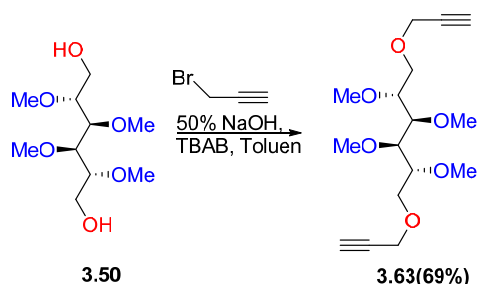
Przygotowując kolejną parę reagentów, podjąłem próbę reakcji makrocyklizacji w warunkach 1,3-dipolarnej cykloaddycji. Niestety, znów nie obserwowałem tworzenia zakładanego produktu reakcji **3.62**. (**Schemat 3.21**) Brak oczekiwanych związków makrocyklicznych skłonił mnie to zmiany grup zabezpieczających we fragmencie mannitolowym, z benzylowych na metylowe.



Schemat 3.21 Nieudana próba otrzymania związku makrocyklicznego **3.62**.

3.2.2 Udane syntezy związków makrocyklicznych

Otrzymany wcześniej 2,3,4,6-tetra-*O*-metylomannitol (**3.50**) przekształciłem na drodze analogicznej jak w przypadku pochodnej benzylowej, reakcji izolując produkt **3.63** z wydajnością 69%. (**Schemat 3.22**)



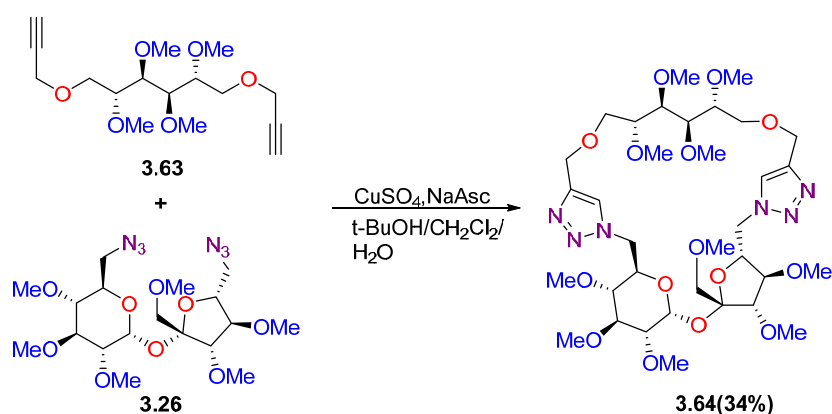
Schemat 3.22 Otrzymywanie dipropargilowego fragmentu mannitolu.

Następnie podjąłem próbę syntezy we wcześniej zaprezentowanych warunkach reakcji z askorbinianem sodu i siarczanem miedzi (II) zmieniając rozpuszczalnik. Była to mieszanina trójskładnikowa zawierająca *tert*-butanol, chlorek metylenu i wodę w proporcjach objęto-

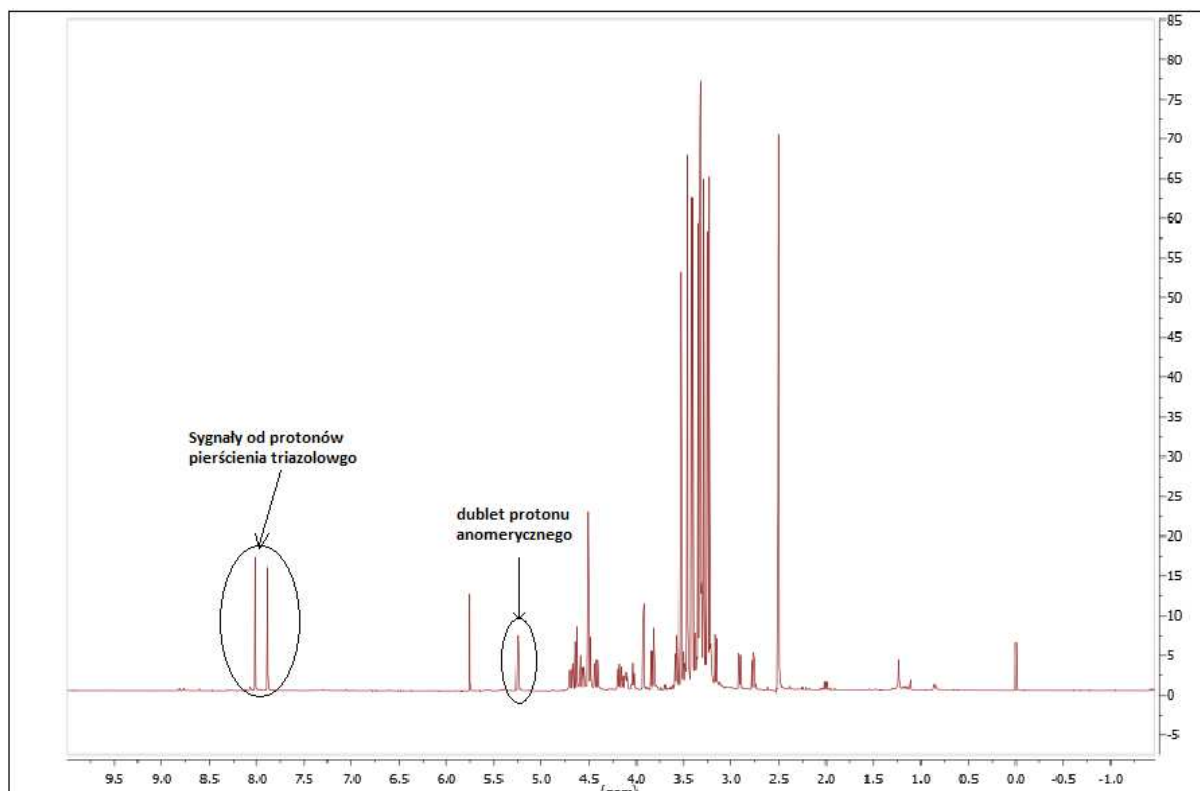
ściowych 4:1:1. Wybór składników jak i proporcji nie był przypadkowy, gdyż dodatek chloru metylenu znacząco poprawił rozpuszczalność propargilowej części, a dodatek wody był niezbędny do rozpuszczenia askorbinianu sodu. *Tert*-butanol zapewnił z kolei jednorodność mieszaniny reakcyjnej. Mogłem zauważyć widoczną różnicę w porównaniu do wcześniejszych reakcji, gdyż po dodaniu askorbinianu, jasnoniebieski proszek siarczanu miedzi (II) zmienił barwę na czarną, a następnie brązową. Następnie, monitorując reakcje za pomocą TLC (w układzie heksan: octan etylu 1:1) zaobserwowałem zanik obydwu substratów i tworzenie się nowego produktu. Jego strukturę potwierdziłem za pomocą spektrometrii mas oraz widm NMR. Po wyizolowaniu produktu w widmie masowym obserwowałem sygnał $m/z = 813.3832$, który można było przypisać jonowi $[M+Na]^+$ pochodzącemu od oczekiwanego produktu. Następnie wykonałem komplet widm NMR w DMSO- d_6 . Niestety widma były trudne do interpretacji w przedziale od 3.0 do 4.0 ppm ze względu na fakt, że sygnały pochodzące od sacharozy pokrywały się z sygnałami części manitolowej; oprócz tego widoczne były sygnały pochodzące od grup metoksyowych. Na widmie 1H NMR zaobserwowałem jednak dwa charakterystyczne singlety przy 8.01 i 7.88 ppm, które odpowiadały sygnałom protonów w pierścieniu triazolowym. Innym charakterystycznym sygnałem jest dublet przy 5.25 ppm o stałej sprzężenia $J = 3.4$ Hz pochodzący od protonu anomerycznego w sacharozie oraz dziesięć widocznych singletów w przedziale 3.23-3.54 ppm pochodzących od grup metoksyowych sacharozy i części manitolowej. (**Rys 3.1**). W pierwszej próbie otrzymałem produkt z wydajnością 11% co z jednej strony ucieszyło mnie, gdyż był to pierwszy makrocykliczny związek otrzymany przez mnie, z drugiej zaś strony poczułem pewien niedosyt spowodowany niską wydajnością związku. Po szeregu optymalizacji reakcji (patrz **Tabela 3.2**) otrzymałem pożądaną produkt z zadowalającą wydajnością 34%. Próby związane z podwyższeniem temperatury reakcji powodowały zmniejszenie wydajności. Możliwym powodem takiego zjawiska było tworzenie się produktów ubocznych w wyższej temperaturze. (**Schemat 3.23**)

Katalizator	Ekw. Kat.	Ekw. DIPEA	Ekw. NaAsc	Rozpuszczalnik	Wydajność
CuI	0.2	0.2		ACN	brak produktu
CuI	0.2	0.2		THF	brak produktu
CuSO ₄	0.4		0,6	t-BuOH/H ₂ O	13%
CuSO ₄	1		2	t-BuOH/H ₂ O	19%
CuSO ₄	1		2	t-BuOH/H ₂ O/DCM 4:1:1	27%
CuSO ₄	2		4	t-BuOH/H ₂ O/DCM 4:1:1	34%

Tabela 3.2 Optymalizacja otrzymywania związku 3.64

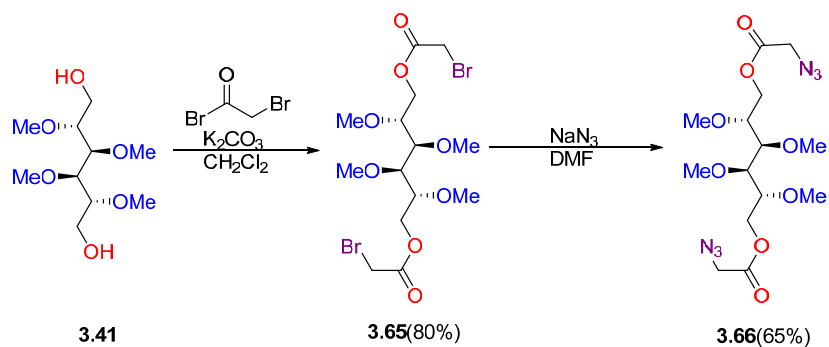


Schemat 3.23 Pierwsza udana synteza związku makrocyklicznego poprzez reakcję 1,3-dipolarnej cykloaddycji.



Rys.3.1 Widmo ^1H NMR związku makrocyklicznego **3.64** z zaznaczonymi charakterystycznymi sygnałami

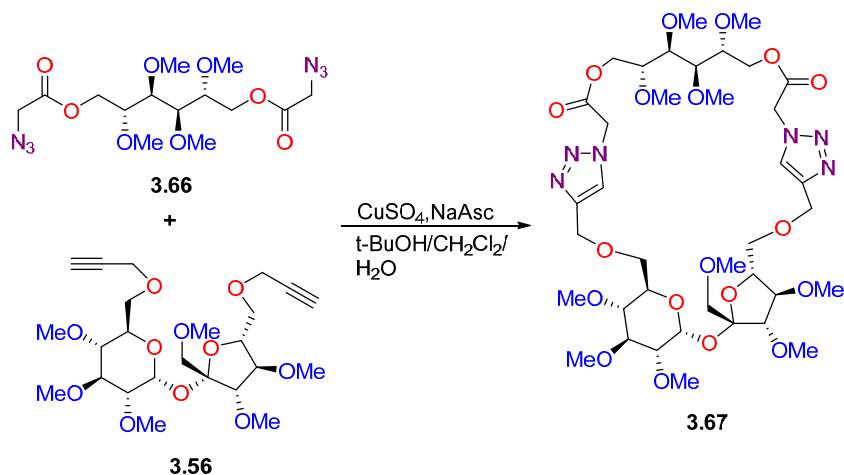
Podbudowany udaną syntezą związku **3.64** postanowiłem sprawdzić, czy uda mi się otrzymać metylowy analog związku **3.66**. W tym celu diol **3.41** potraktowałem bromkiem bromoacetylu w warunkach reakcji analogicznych jak dla związku **3.61**, otrzymując pochodną **3.65**. Analogicznie jak dla benzylowej pochodnej udało mi się wymienić w cząsteczce atomy bromu na grupy azydkowe otrzymując **3.66** z wydajnością 65%. (**Schemat.3.24**)



Schemat 3.24 Otrzymywanie linkera mannitolowego **3.66**

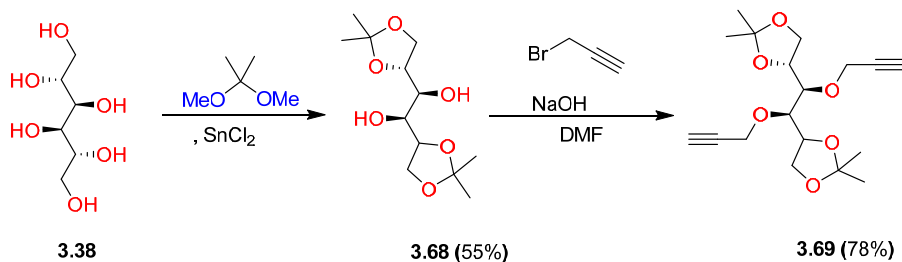
Przystępując do reakcji makrocyklizacji pochodnej propargilowej **3.56** oraz fragmentu mannitolowego **3.66** zastosowałem takie same warunki jak w przypadku syntezy **3.64** (patrz **Schemat 3.23**), w których otrzymałem najlepszą wydajność. Byłem pozytywnie zaskoczony,

gdy monitorując reakcję za pomocą TLC zauważyłem zanik substratów i pojawienie się plamy od domniemanego produktu. Tak jak we wcześniejszym przypadku, mieszaninę rozdzieliłem na kolumnie chromatograficznej, otrzymując produkt **3.67** z wydajnością 26%. (**Schemat 3.25**).



Schemat 3.25 Synteza związku makrocyklicznego **3.67** zawierającego ugrupowania estrowe.

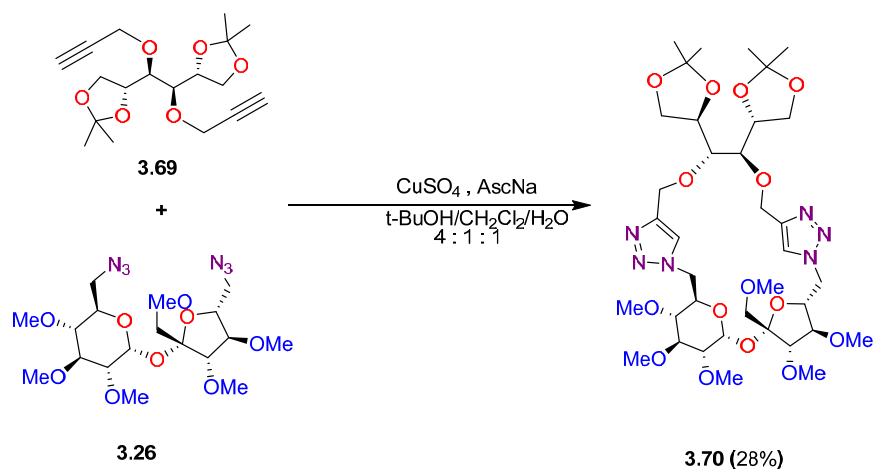
Otrzymałem dwa związki makrocykliczne: **3.64** oraz **3.67**, co skłoniło mnie do sprawdzenia, czy zastosowanie innej pochodnej D-mannitolu zawierającej podstawniki propargilowe, będzie dawało produkt makrocykliczny. Mój wybór padł na 1,2:5,6-di-*O*-izopropylideno-3,4-bis-*O*-propargilo-D-mannitol (**3.69**). Chciałem sprawdzić, czy będzie się tworzył 21-atomowy pierścień (we wcześniejszych wypadkach tworzyły się 25-atomowe układy w przypadku **3.64** lub 31-atomowe dla **3.67**). W literaturze była opisana procedura otrzymywania związku **3.69**.¹⁰⁵ Pierwszy etap polega na selektywnym zabezpieczeniu grup hydroksylowych za pomocą acetai izopropylidenowych w pozycjach C-1, C-2 oraz C-5, C-6 co prowadzi do związku **3.68**; powtarzając tę literaturową syntezę otrzymałem właściwy produkt z wydajnością 55%. Niewątpliwym plusem tej reakcji jest możliwość izolowania produktu bez konieczności rozdziału chromatograficznego.



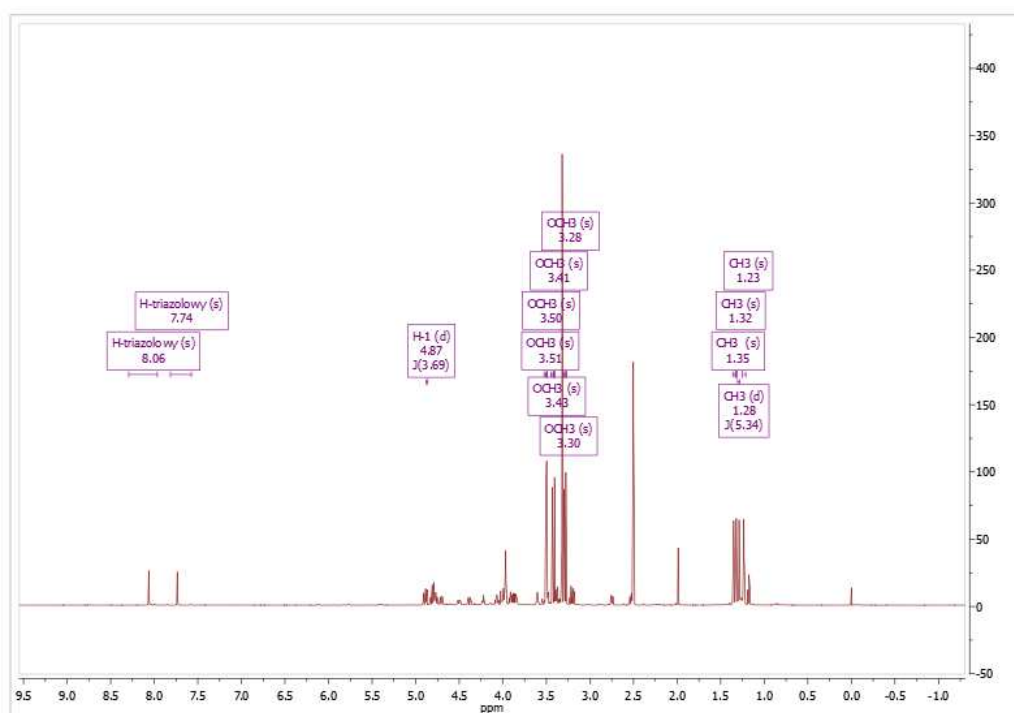
Schemat 3.26 Otrzymywanie 1,2:5,6-di-*O*-izopropylideno-3,4-bis-*O*-propargilo-D-mannitolu (**3.69**).

Tak otrzymany związek z wolnymi grupami hydroksylowymi poddałem reakcji *O*-alkilowania bromkiem propargilu w obecności wodorotlenku sodu otrzymując produkt reakcji **3.69** z wydajnością 78%. (**Schemat 3.26**)

Po otrzymaniu bis-propargilowej pochodnej **3.69** podjąłem próbę reakcji 1,3-dipolarnej cykloaddycji z wcześniej już używaną pochodną diazydkową sacharozy **3.26**. (**Schemat 3.27**) Reakcję poprowadziłem w analogicznych warunkach do poprzednich. Otrzymałem 91 mg makrocyklicznego produktu **3.70** (28% wydajności), którego strukturę potwierdziłem za pomocą spektrometrii mas oraz spektroskopii NMR (^1H , ^{13}C , COSY, HSQC, HMBC). Analiza widma masowego udowodniła powstawanie związku o masie 837.3826 co zgadzałoby się z teoretycznie obliczoną masą związku makrocyklicznego. W widmie ^1H widoczne są charakterystyczne singlety przy 8.06 i 7.74 ppm pochodzące od protonów w pierścieniu triazolowym, dublet przy 4.87 ppm o wartości stałej sprzężenia $J_{1,2} = 3.7$ Hz, typowy dla protonu anomerycznego sacharozy, sześć sygnałów singletowych od grup metoksyowych w przedziale 3.28-3.51 ppm oraz cztery sygnały 1.23 do 1.32 ppm pochodzących od grup metylowych części manitolowej. (Rys. 3.2)

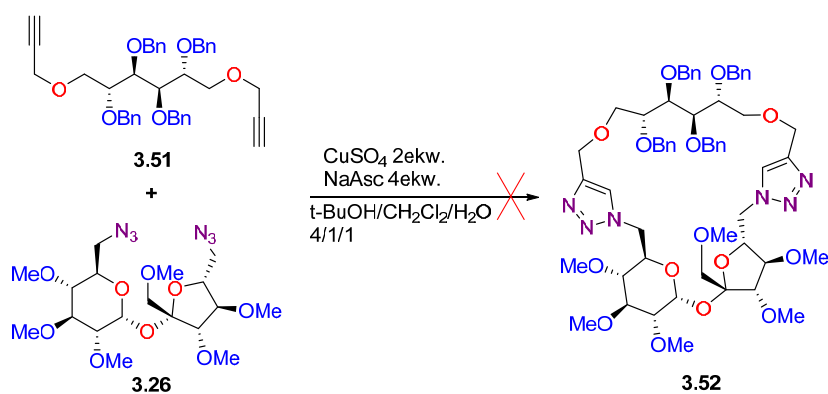


Schemat 3.27 Otrzymywanie związku makrocyklicznego **3.70**.



Rys. 3.2 Widmo protonowe związku 3.70.

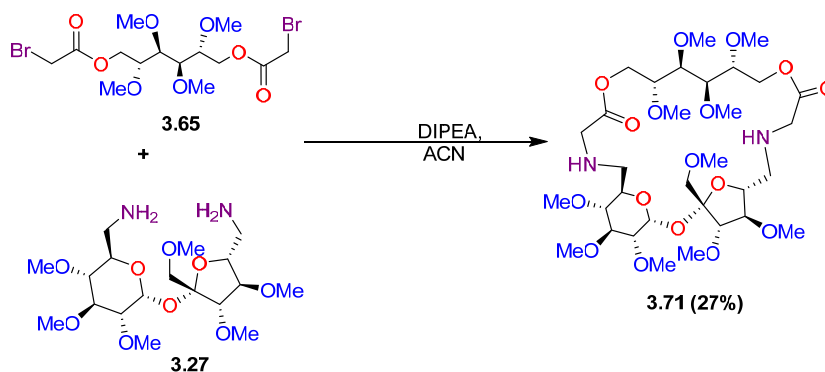
Otrzymawszy z powodzeniem trzy związki makrocykliczne, postanowiłem sprawdzić wykorzystane warunki reakcji do pochodnej benzylowej mannitolu, gdyż miałem nadzieję, że w tych warunkach będę obserwował tworzenie się produktu 3.52. Niestety, wszelkie próby otrzymania związku 3.52 zakończyły się niepowodzeniem.



Schemat 3.38 Powtórzenie syntezy związku 3.52

3.2.3 Otrzymywanie związków makrocyklicznych metodą N-alkilowania

Po sukcesie jakim było otrzymanie trzech związków makrocyklicznych, poszukiwałem innych ugrupowań jakich mógłbym użyć w pierścieniu. W wcześniejszych pracach w zespole profesora Jarosza najlepsze wyniki dotyczyły związków makrocyklicznych z ugrupowaniami aminowymi. Wróciłem do pomysłu wykorzystania 6-diamino-1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-metylosacharozy (**3.27**) jako platformy w moich związkach makrocyklicznych. Użyłem pochodną **3.65**, która służyła mi jako substrat do syntezy fragmentu diazydkowego, który wykorzystałem w poprzedniej syntezie. Pochodna diaminowa **3.27** ulegała niestety rozkładowi w dłuższym okresie czasu, dlatego należało otrzymywać ją z diazydku **3.26** bezpośrednio przed właściwą reakcją. Kolejną reakcją było alkilowanie otrzymanej diaminy przy użyciu związku **3.65**. Prowadziłem ją w dużym rozcieńczeniu; każdy z substratów w stężeniu $c = 0,01$ M był dodawany równolegle za pomocą pompy strzykawkowej do kolby, w której znajdował się roztwór DIPEA w acetonitrylu. Pierwsza próba cyklizacji w temperaturze pokojowej nie doprowadziła do konwersji substratów, jednakże druga próba w podwyższonej do 60°C temperaturze spowodowała, że zaobserwowałem (TLC) zanik substratów i powstawanie produktu. Ten nowopowstały związek oczyściłem za pomocą chromatografii otrzymując produkt **3.71** z wydajnością 27%. Analiza widma masowego wysokiej rozdzielczości ukazała masę $m/z = 743.3799$, która była zgodna z teoretycznymi wyliczeniami dla oczekiwanego produktu **3.71**. Na widmie ^{13}C NMR mogłem zaobserwować dwa charakterystyczne sygnały przy 172.6 i 172.0 ppm pochodzące od grup estrowych. (**Schemat 3.39**)

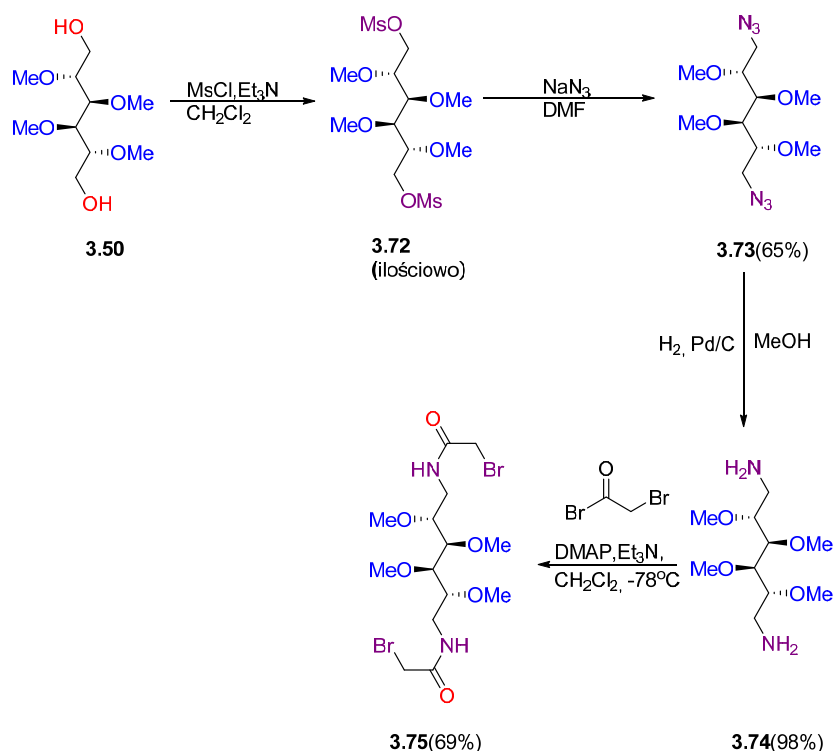


Schemat 3.39 Otrzymywanie związku makrocyklicznego **3.71**.

Po otrzymaniu estrowej pochodnej, postanowiłem otrzymać amidowy analog związku **3.65**. W tym celu diol **3.50**, zgodnie z doniesieniami literaturowymi, przekształciłem w pochodną dimesylową **3.72** z bardzo dobrą wydajnością, a następnie grupy mesylowe zastąpiłem grupami azydkowymi, otrzymując produkt **3.73** z wydajnością 65%. Kolejnym etapem

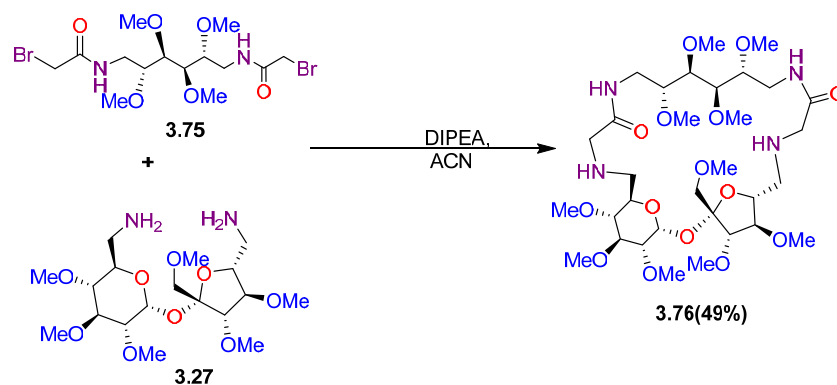
była redukcja grup azydkowych prowadząca do pochodnej diaminowej z ilościową wydajnością.¹⁰⁶

Pierwsza próba otrzymania bis-amidu w warunkach zastosowanych dla **3.65** skończyła się niepowodzeniem. Dopiero poprzez adaptację warunków użytych przez Kowalskiego⁵⁵ i dodawanie poprzez pompę strzykawkową bromku bromoacetylu ostatecznie otrzymałem oczekiwany produkt bis-amidowy **3.75** z wydajnością 69%. (**Schemat 3.40**)



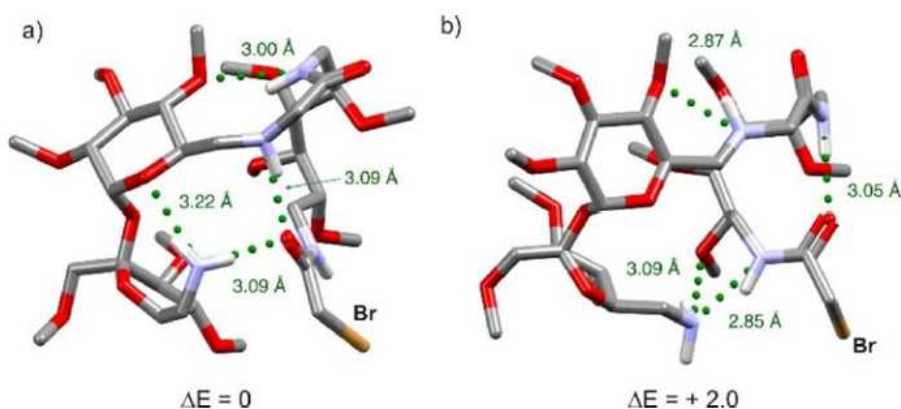
Schemat 3.40 Otrzymywanie 1,6-di-*N*-(2-bromoacetylo)-2,3,4,5-tetra-*O*-metylo-D-mannitolu.

W podobny sposób jak dla pochodnej estrowej przeprowadziłem reakcję *N*-alkilowania, by otrzymać analogiczny związek do **3.71**. Za pomocą chromatografii cienkowarstwowej zaobserwowałem zanik substratów i pojawienie się sygnału od spodziewanego produktu. Mieszaninę reakcyjną oczyściłem na kolumnie chromatograficznej otrzymując docelowy produkt z bardzo dobrą wydajnością 49%. (**Schemat 3.41**)



Schemat 3.41 Otrzymywanie związku makrocyklicznego z ugrupowaniami amidowymi **3.76**

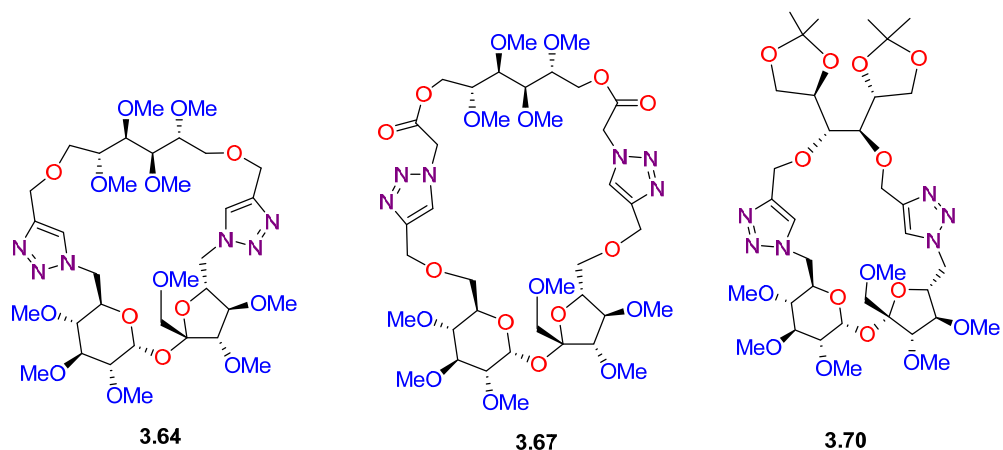
Chciałem sprawdzić, co spowodowało prawie dwa razy wyższą wydajność reakcji w stosunku do pochodnej estrowej. Sugerowało to efekt preorganizacji, który faworyzuje reakcję zamknięcia pierścienia. Można było wytłumaczyć tę sytuację faktem, że ugrupowania amidowe w przeciwieństwie do ugrupowań estrowych mające charakter donora i akceptora wiązania wodorowego może wstępnie organizować produkt przejściowy. Podobny efekt, był zauważony w pracy Łęczyckiej-Wilk dotyczącej syntezy C-2 symetrycznych mocznikowych pochodnych sacharozy, które powstawały z bardzo wysoką wydajnością dzięki preorganizacji związku przejściowego.⁸⁰ Fakt ten został potwierdzony poprzez wykonanie obliczeń metodą (B3LYP-D3/6-31G(d)/CPCM/MeCN),¹⁰⁷ które sugerują, że obydwie grupy amidowe aktywnie biorą udział w zwijaniu się łańcucha manitolowego ułatwiając zamknięcie pierścienia. (Rys.3.4)



Rys.3.4 Struktury o najniższej energii stanów przejściowych jako przykład ułatwienia etapu zamknięcia pierścienia przez wewnątrzcząsteczkowe wiązania wodorowe; energie podane są w kcal/mol.

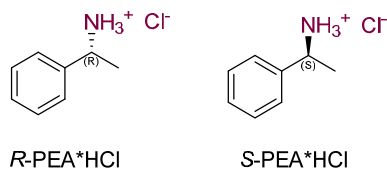
3.3 Badania właściwości kompleksujących

3.3.1 Badanie właściwości kompleksujących związków 3.64, 3.67 i 3.70



Rys.3.5 Związki makrocycliczne otrzymane na drodze 1,3-dipolarnej cykloaddycji

Postanowiłem sprawdzić, czy otrzymane związki posiadają zdolność kompleksowania chiralnych soli amoniowych. Wykorzystałem w tym celu standardową metodę miareczkowania pod kontrolą NMR, polegającą na obserwowaniu interakcji gospodarz-gość objawiających się wyraźną zmianą przesunięć chemicznych wybranych sygnałów.¹⁰⁸ Związkami, które były użyte w charakterze gościa była para enancjomerów chlorku 1-fenyletyloamoniowego. W badaniach kompleksowania z użyciem receptorów opartych na sacharozie, najbardziej diagnostycznym sygnałem, którego położenie ulega zmianie podczas miareczkowania jest sygnał pochodzący od protonu anomerycznego (H-1).^{72,101} Ponadto spodziewałem się również znaczącego przesunięcia sygnałów pochodzących od pierścieni triazolowych, gdyż tam powinny znajdować się centra wiążące. Zaobserwowanie takich zmian pozwoliłoby na wyznaczenie stałej trwałości kompleksu gospodarz-gość metodami matematycznymi.

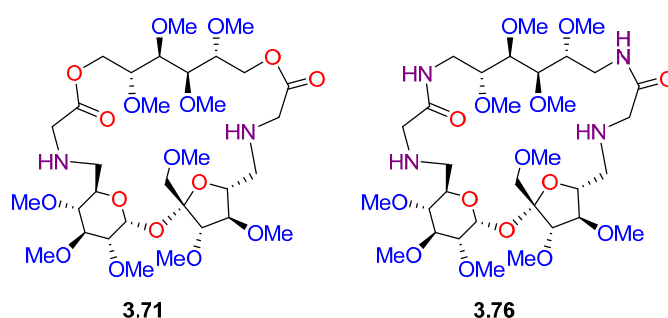


Rys. 3.6 Para chiralnych chlorowodorków amoniowych.

W pierwszej kolejności, zająłem się sprawdzeniem związku **3.64**. Zanim podjąłem się właściwego eksperymentu wyznaczenia stałej trwałości, postanowiłem za pomocą metody Job'a¹⁰⁹ oznaczyć stechiometrię kompleksu z chlorowodorkiem 1-(*R*)-fenyletylomoniowym.

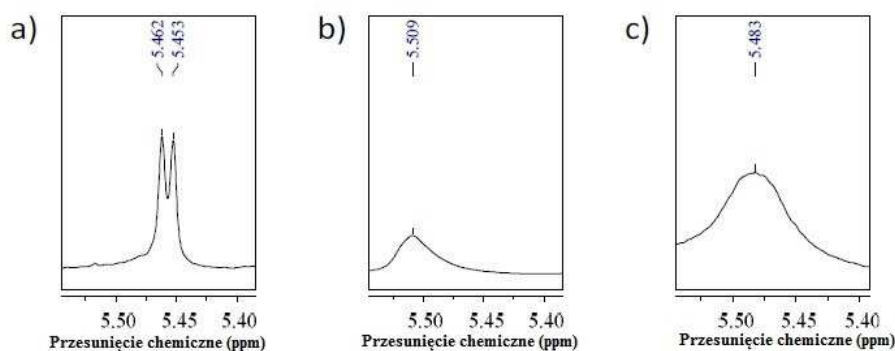
Niestety, podczas dodawania porcji roztworu chlorku *R*-PEA, nie zauważyłem zmian położenia charakterystycznych sygnałów. Podjąłem próbę również dla drugiego enancjomeru licząc, że tutaj wystąpią widoczne zmiany. Nie zauważyłem jednak przesunięć sygnałów pochodzących od protonów pierścienia triazolowego, bądź też protonu anomerycznego pochodzącego z części glukozy sacharozy. Poczyłem również takie same eksperymenty dla związków makrocyklicznych **3.67** oraz **3.70** i tak jak dla **3.64**; otrzymane wyniki, a raczej ich brak, spowodowały zmianę kierunku badań i zamknięcie dotychczasowej metody otrzymywania związków makrocyklicznych otrzymywanych 1,3-dipolarną cykloaddycją.

3.3.2 Badanie właściwości kompleksujących związków **3.71** i **3.76**



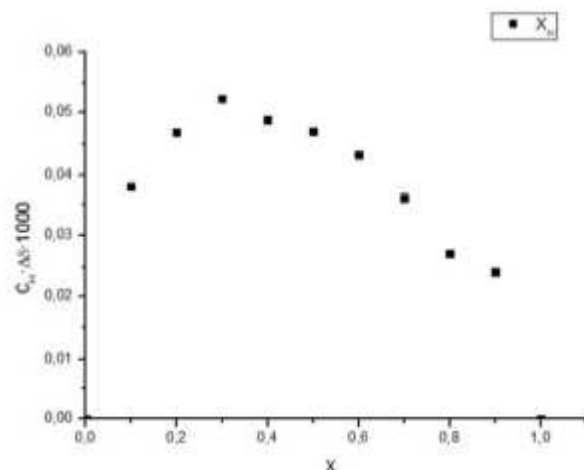
Rys.3.7 Związki makrocykliczne otrzymane metodą *N*-alkilowania

Postanowiłem zatem sprawdzić, czy otrzymane związki makrocykliczne z ugrupowaniami bis-laktamowymi wykazują właściwości kompleksujące względem soli 1-fenyletyloamoniowych. Jako pierwszy sprawdziłem związek **3.71** z grupami estrowymi. Niestety podczas dokonywania eksperymentów dla pary enancjomerów chlorków 1-fenyletyloamoniowych nie zauważyłem zmiany położenia sygnału od protonu anomerycznego przy atomie węgla C-1. Podjąłem się sprawdzenia właściwości związku **3.76** mając w pamięci wyniki uzyskane dla czterech pozostałych związków makrocyklicznych. Ku mojej uciechu, w przypadku dodawania roztworu chlorowodoru 1-(*R*)-fenyletyloamoniowego, zauważyłem zmianę położenia protonu H-1; taką samą tendencję zaobserwowałem również dla drugiego enancjomeru. (Rys. 3.8)

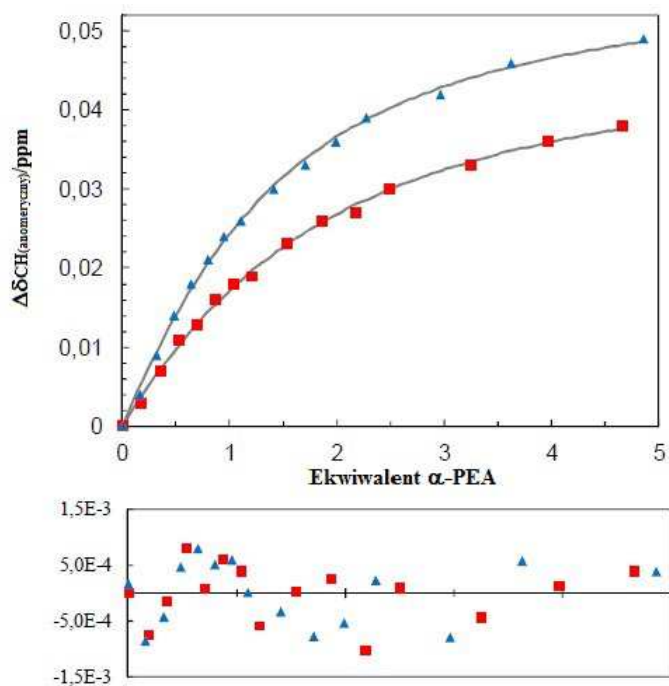


Rys.3.8 Widmo ^1H NMR dla sygnału protonu anomerycznego: a) Wolny związek makrocykliczny **3.76** b) **3.76** z 2.2 ekw. R - α -PEA-HCl c) **3.76** z 2.2 ekw. S - α -PEA-HCl

Z uzyskanych wyników mogłem wykreślić krzywą Joba dla chlorowodoru 1-(R)-fenyloetylomoniowego (**Rys. 3.9**) sugerującą, że kompleks tworzący się w chloroformie posiada stechiometrię 2 cząsteczki gospodarza i 1 cząsteczka gościa. Wytlumaczenie tego zjawiska znalazłem w pracy Ulatowskiego.¹¹⁰ Dowiódł on, że eksperyment Joba nie oddaje właściwej stechiometrii kompleksu, w szczególności do analizy kompleksów typu gospodarz-gość o umiarkowanej stabilności. By określić właściwą stechiometrię kompleksu i wyznaczenie stałych trwałości dla obydwu kompleksów wykonano obliczenia za pomocą programu HypNMR. Uzyskane dane pomogły ustalić stechiometrię kompleksu na 1:1 gospodarz gość, a zakładany model 1:1 był później potwierdzony metodą badania losowości reszt (ang. ‘*random distribution of residuals*’).¹¹¹ Mając już oznaczony stosunek gościa do gospodarza można było wyznaczyć stałe trwałości kompleksów. W tym celu zastosowano nieliniowy algorytm dopasowania krzywej, który wyliczył stałe obydwu kompleksów odpowiednio: **3.76** z S - α -PEA ($K_a = 79 \pm 7 \text{ M}^{-1}$) i **3.76** z R - α -PEA ($K_a = 119 \pm 9 \text{ M}^{-1}$). Te dane wskazują, że gospodarz **3.76** wykazuje umiarkowaną preferencję względem enancjomeru R - α -PEA ($K_{a,R} / K_{a,S} = 1,50 \pm 0,24$). (**Rys. 3.10**)



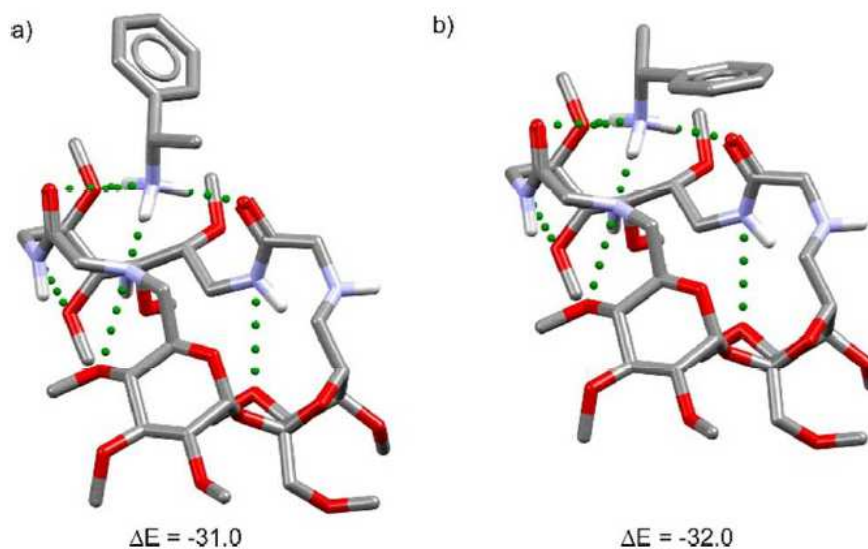
Rys.3.9 Krzywa Joba kompleksu **3.76** z chlorowodorku 1-(*R*)-fenyloetylomoniowego



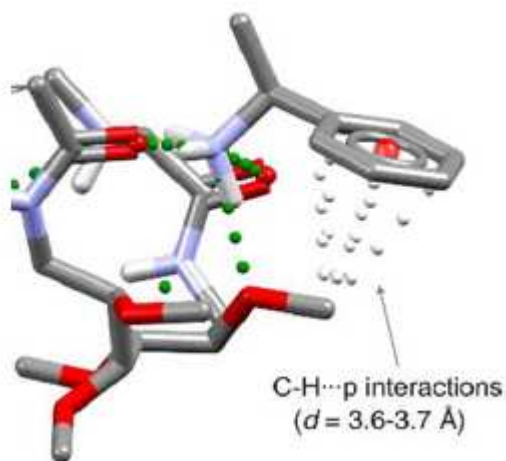
Rys.3.10 Eksperymentalne zmiany przesunięcia chemicznego protonu anomerycznego i dystrybucja błędów resztkowych dla miareczkowania gospodarza **3.76** chlorowodorkiem *S*- α -PEA (czerwony kwadraty) i *R*- α -PEA (niebieskie trójkąty) w CDCl_3 w 303K; obliczone izotermi wiązania (szare linie).

Dla potwierdzenia takiej preferencji wykonano obliczenia DFT, które zgodnie z eksperymentami miareczkowania NMR sugerują preferencję tworzenia się kompleksu z *R*-enancjomerem nad kompleksem z *S*-enancjomerem α -PEA ($E = 32,0$ vs $-33,0$ kcal \times mol $^{-1}$). (**Rys. 3.11**) Pomimo, że w obu przypadkach konformacja kompleksu jest stabilizowana przez trzy, aczkol-

wiek słabe, wewnątrzcząsteczkowe wiązania wodorowe ($d = 2,91-3,25 \text{ \AA}$), to analiza kompleksu **3.68** z *S*- α -PEA wskazuje, że jedna grupa -OMe z łącznika manitolu i pierścień fenylowy gościa znajdują się w bliskim sąsiedztwie. To z kolei może generować przeszkodę przestrzenną, co skutkuje niższą stabilnością kompleksu w porównaniu do gościa *R*- α -PEA, w którym pierścień fenylowy znajduje się powyżej luki makrocyklicznej (**Rys.3.12**).



Rys.3.11 Struktury kompleksów **3.76** o najniższej energii a) z *S*- α -PEA i b) *R*- α -PEA obliczone metodą (DFT/B3LYP-D3/6-31G(d)/C-PCM:CHCl₃)

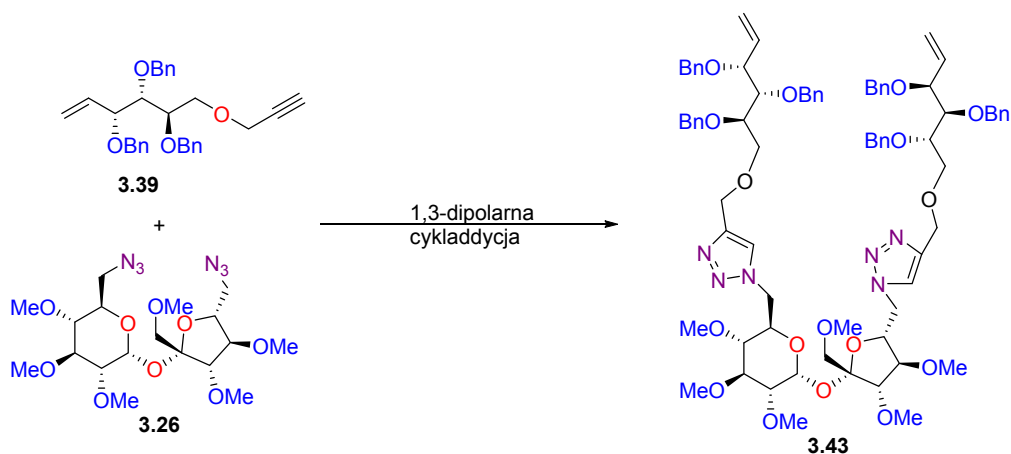


Rys.3.12 Graficzne wytłumaczenia zawady sterycznej w przypadku kompleksu z *S*- α -PEA.

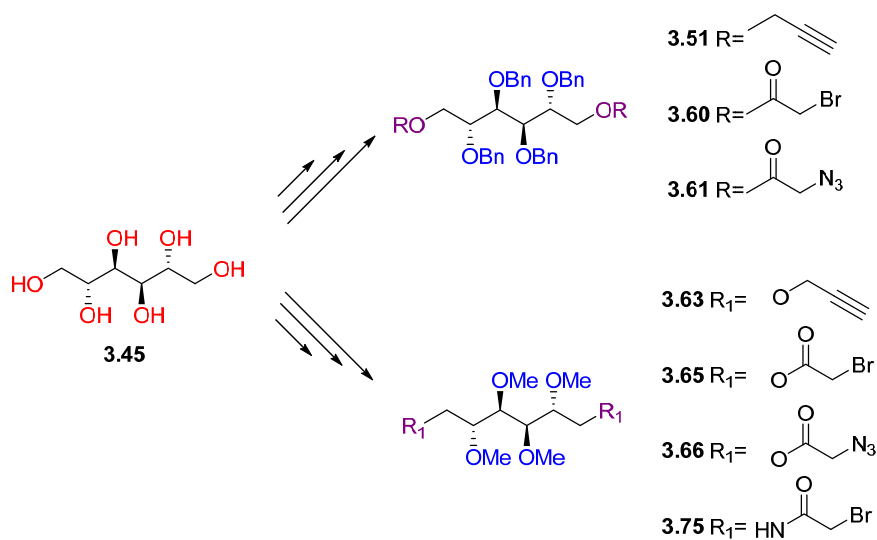
3.4 Podsumowanie pracy badawczej

Podczas wykonywania pracy badawczej ujętej w niniejszej rozprawie zrealizowałem następujące cele:

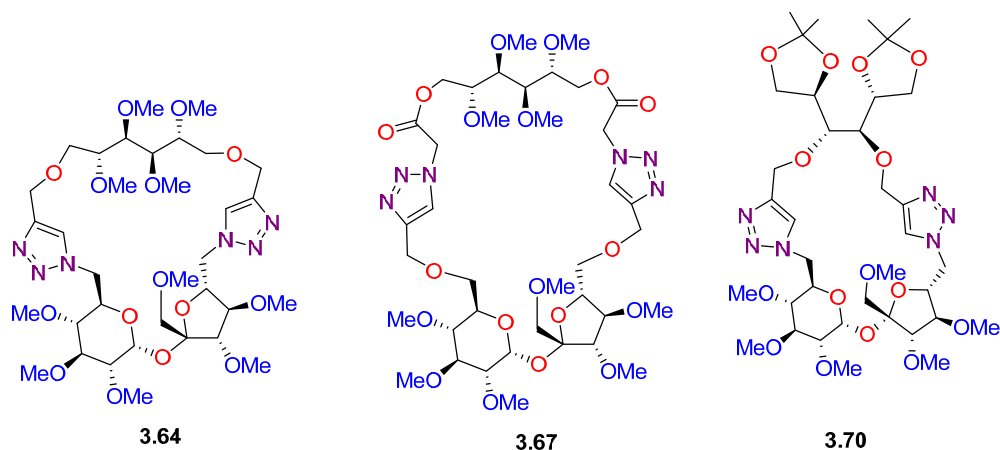
1. Dołączenie do grup azydowych znajdujących się przy atomach węgla C-6 i C-6' fragmenty pochodzących z D-mannozy otrzymując prekursor **3.43** na drodze 1,3-dipolarowej cykloaddykcji



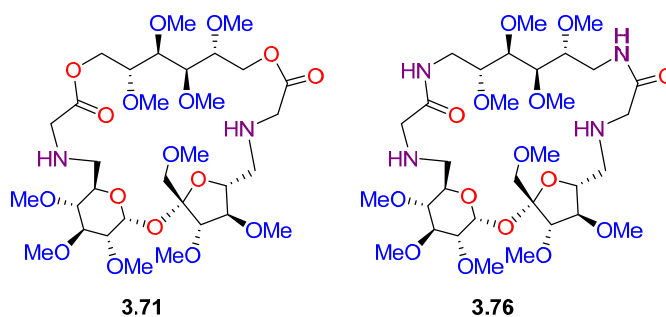
2. Syntezę siedmiu nowych pochodnych D-mannitolu sfunkcjonalizowanych w pozycjach C-1 i C-6



3. Syntezę trzech nowych związków makrocyklicznych na drodze reakcji 1,3-dipolarnej cykloaddycji



4. Syntezę dwóch nowych związków makrocyklicznych metodą *N*-alkilowania



5. Pięć związków makrocyklicznych poddałem badaniom na zdolność kompleksowania soli dwóch enancjomerów 1-fenyletyloaminy. Wykazałem, że jedynie związek **3.76** wykazuje umiarkowaną preferencję względem enancjomeru *R*- α -PEA ($K_{a,R} / K_{a,S} = 1,50 \pm 0,24$).

4. Część eksperymentalna

4.1. Uwagi ogólne

Widma NMR zarejestrowano za pomocą spektrometrów VarianVnmrs-600 (600 MHz), Varian Mercury (400 MHz lub 200 MHz) oraz Bruker DRX (500 MHz) w temperaturze pokojowej, a przesunięcia chemiczne wyrażono w skali δ [ppm] względem tetrametylosilanu (TMS) jako wzorca wewnętrznego. Standardowym rozpuszczalnikiem był CDCl_3 (chyba że podano inaczej). Przypisania sygnałów atomów wodoru i węgla dokonano na podstawie widm korelacyjnych COSY, HMBC i HSQC. Ze względu na nakładanie się sygnałów w przedziale 3-5 ppm pochodzących od kilkudziesięciu protonów przypisano tylko charakterystyczne sygnały. Oznaczenia mas (m/z) wykonano w technice ESI przy pomocy spektrometru mas Mariner PerSeptive Biosystems w wysokiej (HRMS) lub niskiej (LRMS) rozdzielczości. Wartości skręcalności właściwych oznaczono w temperaturze pokojowej przy pomocy polarymetru JASCO P 2000 w kuwecie 100 mm dla stężeń $\sim 0,5 \text{ g}/100 \text{ cm}^3$ w CH_2Cl_2 dla linii D lampy sodowej. Analizę elementarną (C, H, N) wykonano w automatycznym analizatorze Perkin-Elmer 240 w Laboratorium Mikroanalizy Instytutu Chemii Organicznej PAN.

Rozdziały chromatograficzne przeprowadzono na żelu krzemionkowym Kieselgel firmy Merck (o wielkości ziaren 0.040-0.063 mm lub 0.063-0.200 mm) lub gotowych kolumnach chromatograficznych firmy Grace (Resolv i Reveleris) z wykorzystaniem aparatów do chromatografii przepływowej typu flash Grace Reveleris X2 oraz Knauer Smartline.

Postęp reakcji kontrolowano przy pomocy chromatografii cienkowarstwowej (TLC) firmy Merck. Używano siarczanu magnezu lub siarczanu sodu jako środka suszącego.

4.2 Przepisy ogólne

A. Alkilowanie grup hydroksylowych bromkiem propargilu w warunkach dwufazowych (PTC)

Związek diolu (1ekw.) rozpuściłem w toluenie (5 cm³) dodałem 50% roztwór NaOH (5 cm³), TBAB (15 mg) i wkropliłem bromek propargilu (1,5 ekw.). Po 2h zauważyłem zanik substratu (TLC- w odpowiednim układzie). Dodałem wodę (20 cm³) Ekstrahowałem eterem dietylowym (3 x 10 cm³) a następnie połączone fazy organiczne przemyłem wodą (2 x 10 cm³) i solanką (10 cm³). Mieszaninę osuszyłem i zatężyłem. Rozdzieliłem mieszaninę na kolumnie chromatograficznej typu flash (w odpowiednim gradiencie stężeń).

B. Substytucja bromków lub mesylianów jonami azydkowymi

Substrat (2 mmol) rozpuściłem w DMF (20 cm³) dodałem azydek sodu (6 mmola, 3ekw.) i prowadziłem reakcję w 120°C. Po 24h zauważyłem zanik substratu (TLC- w odpowiednim układzie 1:1). Dodałem wodę (20 cm³). Ekstrahowałem eterem dietylowym (3 x 10 cm³) a następnie połączone fazy organiczne przemyłem wodą (2 x 10 cm³) i solanką (10 cm³). Mieszaninę osuszyłem i zatężyłem. Rozdzieliłem mieszaninę na kolumnie chromatograficznej typu flash (w odpowiednim gradiencie stężeń)

C. Cyklizacja w warunkach 1,3-dipolarnej cykloaddycji

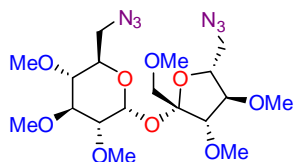
Diazydek (0.4 mmol) rozpuściłem w mieszaninie rozpuszczalników: *t*-BuOH: CH₂Cl₂: H₂O – 4:1:1 (by uzyskać stężenie c = 0.01 M/L) następnie dodałem CuSO₄ x 5H₂O (0.8 mmol, 2 ekw.) i askorbinian sodu (1.6 mmol, 4 ekw.). Progargilową pochodną (0.4 mmol) rozpuszczoną w tej samej mieszaninie rozpuszczalników (c = 0.01 M/L) wkropliłem przez 2 godziny, a następnie prowadziłem reakcję przez 12h w temperaturze pokojowej. Mieszaninę zatężyłem. Rozdzieliłem mieszaninę na kolumnie chromatograficznej typu flash (w odpowiednim gradiencie stężeń).

D. Cyklizacja poprzez reakcję *N*-Alkilowania

Diaminę **3.27** (170 mg, 0.4 mmol, 1 ekw.) w acetonitrylu (by uzyskać stężenie c = 0.01 M/L), następnie dodałem DIPEA (4.2 ekw.) oraz wkropliłem przez 1h roztwór (c = 0.01 M/L) dibromku (0.4 mmol, 1 ekw.), a następnie prowadziłem reakcję przez 18h w 60°C. Mieszaninę zatężyłem. Rozdzieliłem mieszaninę na kolumnie chromatograficznej typu flash (w odpowiednim gradiencie stężeń)

4.3 Przepisy szczegółowe

6,6-diazydo-6,6'-dideoxy-1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-metylosacharoza (3.26)

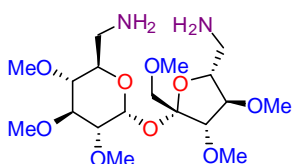


Związek **3.26** otrzymałem zgodnie z przepisem literaturowym⁹⁰

Dane NMR otrzymanego produktu były identyczne z literaturowymi.⁹⁰

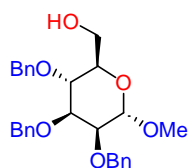
¹H NMR (400 MHz) δ : 5.54 (1H, d, $J_{1,2} = 3.6$ Hz, H-1), 4.06 (1H, d, $J_{3',4'} = 7.6$ Hz, H-3'), 3.99 (1H, ddd, $J_{5,4} = 9.9$ Hz, $J_{5,6} = 4.7$ Hz, $J_{5,6} = 2.4$ Hz, H-5), 3.95 (1H, ddd, $J_{5',6'} = 7.8$ Hz, $J_{5',4'} = 7.6$ Hz, $J_{5',6'} = 4.0$ Hz, H-5'), 3.82 (1H, dd, H-4'), 3.65 (1H, dd, $J_{6',6} = 12.9$ Hz, $J_{6',5'} = 7.8$ Hz, H-6'), 3.62 (3H, s, CH₃), 3.60 (1H, d, $J_{1',1'} = 11.0$ Hz, H-1'), 3.56 (1H, m, H-6), 3.55 (3H, s, CH₃), 3.49 (6H, s, 2xCH₃), 3.46 (3H, s, CH₃), 3.42 (3H, s, CH₃), 3.40–3.46 (2H, m, H-3, H-6'), 3.40 (1H, d, H-1'), 3.38 (1H, dd, $J_{6,6'} = 12.9$ Hz, H-6), 3.15 (1H, dd, $J_{2,3} = 9.7$ Hz, H-2), 3.05 (1H, dd, $J_{4,3} = 9.2$ Hz, H-4) ppm.

6,6-diamino-6,6'-dideoxy-1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-metylosacharoza (3.27)



Do roztworu związku **3.26** (150 mg, 0.33 mmola) w metanolu (10 cm³) dodałem 10% Pd/C (18 mg). Reakcję prowadziłem w atmosferze argonu przez 12h. Mieszaninę przesączyłem przez Celit i przeżyłem pozostałości metanolem (20 ml). Przesącz osuszyłem i zatężyłem. Surowy produkt poddałem dalszym przekształceniom bez oczyszczania na kolumnie chromatograficznej.

2,3,4-tri-*O*-benzylo- α -D-mannopirannozyd (3.32)

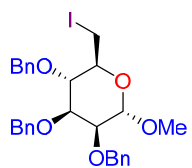


Związek **3.32** otrzymałem zgodnie z przepisem literaturowym⁹⁵

Dane NMR otrzymanego produktu były identyczne z literaturowymi.⁹⁵

¹H NMR (400 MHz) δ : 7.7-7.0 (15H, m, Ph); 4.84 (2H, s, H₂C-Ph); 4.76 (2H, s, H₂C-Ph); 4.55 (2H, s, H₂C-Ph); 4.44 (1H, s, H-1); 4.10 (1H, t, $J = 9.0$ Hz, H-4); 3.94 (1H, d, $J = 3.0$ Hz, H-2); 3.65-3.62 (m, 5 H); 3.59 (3H, s, -OCH₃).

6-Jodo-6-deoksy-2,3,4-tri-*O*-benzylo- α -D-mannopirannozyd (3.33)

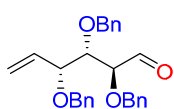


Związek **3.33** otrzymałem zgodnie z przepisem literaturowym⁹⁵

Dane NMR otrzymanego produktu były identyczne z literaturowymi.⁹⁵

¹H NMR (400Hz) δ : 7.39-7.30 (15H, m, Ph), 4.99 (1H, d, $J = 10.6$ Hz, CH₂Ph), 4.94 (1H, d, $J = 10.8$ Hz, CH₂Ph), 4.81 (1H, d, $J = 10.8$ Hz, CH₂Ph), 4.81 (1H, d, $J = 11.8$ Hz, CH₂Ph), 4.68 (1H, d, $J = 10.6$ Hz, CH₂Ph), 4.66 (1H, d, $J = 11.8$ Hz, CH₂Ph), 4.61 (1H, d, $J = 3.4$ Hz, H-1), 4.02 (1H, dd, $J = 9.5, 9$ Hz, H-3), 3.54 (1H, dd, $J = 9.5, 3.4$ Hz, H-2), 3.47 (1H, dd, $J = 11.0, 2.5$ Hz, H-6b), 3.45 (1H, t, $J = 9.5$ Hz, H-3), 3.41-3.48 (1H, m, H-5), 3.42 (3H, s, OMe), 3.34 (1H, t, $J = 9.0$ Hz, H-4), 3.29 (1H, dd, $J = 11, 6.5$ Hz, H-6a).

(2*S*,3*S*,4*R*)-2,3,4-benzyloheks-5-enal (3.34)

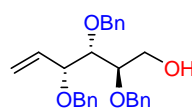


Związek **3.34** otrzymałem zgodnie z przepisem literaturowym⁹⁵

Dane NMR otrzymanego produktu były identyczne z literaturowymi.⁹⁵

¹H NMR (400 MHz) δ : 9.65 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, H-1), 7.45-7.14 (m, 15H), 5.87 (ddd, $J = 18.0, 10.3, 7.8$ Hz, 1H, H-5), 5.35 (ddd, $J = 10.4, 8.5, 1.0$ Hz, 2H, H-6, 6'), 4.75-4.57 (m, 4H), 4.48 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.36 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 4.15-4.03 (m, 2H), 3.88 (dd, $J = 5.6, 3.7$ Hz, 1H)

(2*S*,3*S*,4*R*)-2,3,4-benzyloheks-5-en-1-ol (3.37)



Do roztworu związku 3.34 (100 mg, 0.24 mmola) w metanolu (10 cm³) w 0°C dodałem borowodorek sodu (19 mg, 0.48 mmola, 2 ekw.) i całość mieszałem aż do zaniku substratu (10 min. monitorowanie TLC- heksan: octan etylu 2:1). Dodałem NaHSO₄ do pojawienia się kryształów, a następnie 2% wodny roztwór H₂SO₄. Produkt ekstrahowałem eterem dietylowym (3x10 cm³) a następnie połączone fazy organiczne przeemyłem wodą (2 x10cm³) i solanką (10 cm³). Mieszaninę osuszyłem i zatężyłem i surowy produkt oczyściłem za pomocą chromatografii kolumnowej typu flash (heksan/octan etylu 100:0→60:40), uzyskując produkt **3.37** (63 mg; 0.15 mmol; 63%) w postaci bezbarwnego oleju.

$[\alpha] = +23,4$

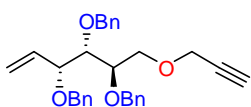
HRMS: $[M(C_{27}H_{30}O_4)+Na]^+$, obliczona = 441.5330, zmierzona = 441.5341

^1H NMR (400 MHz) δ : 7.45-7.14 (m, 15H), 5.86 (ddd, $J = 18.0, 10.3, 7.8$ Hz, 1H, H-5), 5.37 (ddd, $J = 10.4, 8.5, 1.0$ Hz, 2H, H-6, 6'), 4.75-4.57 (m, 4H), 4.44 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.37 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 4.15-4.02 (m, 2H), 3.87-3.81 (m, 3H, 1H);

^{13}C NMR (101 MHz) δ : 138.08, 137.73, 137.42, 135.76, 128.65, 128.53, 128.47, 128.39, 128.28, 128.04, 127.83, 120.51, 84.14, 81.41, 79.46, 77.55, 77.23, 76.91, 74.51, 73.64, 70.72, 70.31.

Analiza dla $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{O}_4$; obl. C 77.48, H 7.23; ozn. C 77.51, H 7.18.

1-*O*-Propragiloksy-(2*S*,3*S*,4*R*)-tri-*O*-benzylo-heks-5-en (3.38)



Reakcję związku **3.34** (131 mg, 0.31 mmola) z bromkiem propargilu (55mg, 0.47 mmola, 1.5 ekw.) prowadziłem wg procedury **A**. (TLC- heksan: octan etylu 2:1). Rozdzieliłem mieszaninę na kolumnie chromatograficznej typu flash (heksan/octan etylu 100:0→70:30), uzyskując produkt **3.38** (103 mg; 0.15 mmol; 73%) w postaci bezbarwnego oleju.

$[\alpha]_D^{25} = +25.5$

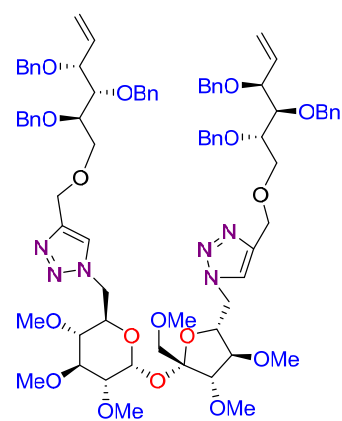
HRMS: $[\text{M}(\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{O}_4) + \text{Na}]^+$, obliczona = 479.5820, zmierzona = 479.5831

^1H NMR (400 MHz) δ : 7.45-7.14 (m, 15H), 5.86 (ddd, $J = 18.0, 10.3, 7.8$ Hz, 1H, H-5), 5.37 (ddd, $J = 10.4, 8.5, 1.0$ Hz, 2H, H-6, 6'), 4.75-4.57 (m, 6H), 4.44 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.37 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 4.15-4.02 (m, 2H), 3.87-3.81 (m, 3H, 1H), 2.48 (t, 1H);

^{13}C NMR (101 MHz) 138.47, 136.09, 128.22, 128.15, 128.10, 127.98, 127.74, 127.48, 127.43, 118.56, 81.15, 80.29, 77.95, 74.83, 74.45, 72.08, 70.47, 68.72, 58.40.

Analiza dla $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{O}_4$; obl. C 78.92, H 7.06; ozn. C 78.71, H 7.06.

Synteza związku 3.43 w warunkach 1,3-dipolarnej cykloaddycji



Związek **3.26** (157 mg, 0.33 mmola) rozpuściłem w mieszaninie *t*-BuOH/ H_2O (5 cm^3) dodałem związek **3.38** (298 mg, 0.66 mmola) rozpuszczony w mieszaninie *t*-BuOH/ H_2O (5 cm^3) za pomocą pompy strzykawkowej, a następnie dodałem CuSO_4 (24 mg, 0.148 mmola, 0.4 ekw.) i askorbinian sodu (60 mg, 0.29 mmola, 0.8 ekw.) i całość mieszałem w 40°C aż do zaniku substratów. Po 2h zauważyłem zanik substratu (TLC- heksan: octan etylu 1:4). Odparowałem rozpuszczalniki, a pozostałości naniosłem na żel krzemionkowy. Rozdzieliłem mieszaninę na kolumnie chromato-

graficznej typu flash (heksan/octan etylu 80:20→10:90), uzyskując produkt **3.43** (240 mg, 0.17 mmol; 32%) w postaci bezbarwnego oleju.

$[\alpha]_D^{25} = +19.3$

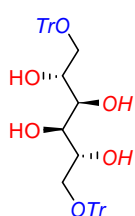
HRMS: $[M(C_{78}H_{96}N_6O_{17})+Na]^+$, obliczona = 1411.6832, zmierzona = 1411.6378

1H NMR (600 MHz) δ : 7.53 (s, 1H, H-triazol), 7.49 (s, 1H, H-triazol), 7.38 – 7.16 (m, 30H), 5.86 (dd, $J = 16.9, 8.3$ Hz, 2H), 5.40 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H, H-1), 5.38 – 5.22 (m, 4H), 4.69 – 4.42 (m, 14H), 4.41 – 4.23 (m, 6H), 4.12 (td, $J = 9.8, 2.7$ Hz, 6H), 3.98 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.90 – 3.65 (m, 8H), 3.60 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.56 – 3.47 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.28 (d, 6H), 3.15 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 2.92 (dt, $J = 6.0, 2.6$ Hz, 2H).

^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ 145.30, 145.09, 138.58, 138.57, 138.53, 138.51, 138.46, 136.02, 3x128.21, 2x128.20, 2x128.18, 128.16, 128.03, 128.02, 3x127.92, 127.67, 127.65, 127.48, 127.45, 127.40, 2x127.37, 124.24, 122.98, 118.56, 118.52, 105.01, 89.87, 85.13, 84.68, 83.05, 81.50, 81.38, 81.35, 80.48, 80.46, 79.78, 78.76, 78.14, 78.10, 77.00, 74.79, 74.76, 72.85, 72.10, 72.05, 70.50, 69.77, 69.64, 64.83, 64.71, 60.66, 60.52, 59.34, 58.72, 58.66, 58.22, 53.04, 50.69.

Analiza dla $C_{78}H_{96}N_6O_{17}$; obl. C 67.42, H 6.96, N 6.05; ozn. C 67.10, H 6.94, N 5.99.

1,6-di-*O*-trytylo-D-mannitol (**3.46**)

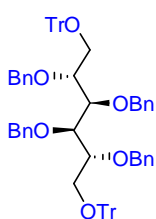


D-mannitol (18,2g, 0.1 mola) rozpuściłem w pirydynie (150 cm^3) dodałem chlorku trytylu (55,7g, 0.2 mola, 2ekw.) mieszałem w temperaturze wrzenia. Po 2h zauważyłem zanik substratu (TLC- heksan: octan etylu 1:1). Odparowałem pirydynę, a pozostałości rozpuściłem w dichlorometanie. Dodałem nasycony roztwór $NaHCO_3$ (20 cm^3) Ekstrahowałem dichlorometanem ($3 \times 10\text{ cm}^3$) a następnie połączone fazy organiczne przemyłem wodą ($2 \times 10\text{ cm}^3$) i solanką (10 cm^3). Mieszaninę osuszyłem i zatężyłem. Rozdzieliłem mieszaninę na kolumnie chromatograficznej typu flash (heksan/octan etylu 100:0→40:60), uzyskując produkt **3.46** (65,67 g; 0.095 mol; 95%) w postaci białego ciała stałego

Dane NMR otrzymanego produktu były identyczne z literaturowymi.¹⁰²

1H NMR (400 MHz) δ : 7.15-7.42 (m, 30 H, Ph), 3.92 (m, 2 H, H-2/5), 3.77 (d, 2 H, $J_{2,3(4,5)} = 6.3$ Hz, H-3/4), 3.28 (dd, 2 H, $J_{1,2(5,6)} = 5.7$ Hz, H-1/6), 3.23 (dd, 2H, $J_{1,2(5,6)} = 4.9, J_{1,1'(6,6')} = 9.6$ Hz, H-1/6), 2.47 (s, 4 H, 4 OH),

2,3,4,5-tetra-*O*-benzylo-1,6-di-*O*-trytylo-D-mannitol (3.47)

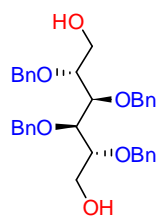


Związek **3.46** (32,63g, 49 mmola) rozpuściłem w DMF (150 cm³) dodałem porcjami bromek benzylu (37g, 0.22 mola, 4.4ekw.) a następnie ochłodziłem mieszaninę do 0°C. Dodałem porcjami 60% zawiesiny wodoru sodu w oleju (12g, 4.8 ekw.). Po 6h zauważyłem zanik substratu (TLC- heksan: octan etylu 4:1). Dodałem nasycony roztwór chlorku amonu (50cm³) Ekstrahowałem eterem dietylowym (3 x 40 cm³) a następnie połączone fazy organiczne przemyłem wodą (2 x 50cm³) i solanką (50 cm³). Mieszaninę osuszyłem i zatężyłem. Rozdzieliłem mieszaninę na kolumnie chromatograficznej typu flash (heksan/octan etylu 100:0→80:20) uzyskując produkt **3.47** (42,85g; 44 mmol; 90%) w postaci białego ciała stałego.

Dane NMR otrzymanego produktu były identyczne z literaturowymi.¹⁰²

¹H NMR (400 MHz) δ: 7.47 (12H, m), 7.35 (20H, m), 7.18 (18H, m), 6.91 (4H, m), 6.69 (4H, m), 4.79 (2H, d, *J* = 11.7 Hz), 4.45-4.25 (8H, m), 3.86 (2H, m), 3.70 (8H, m), 3.29 (2H, dd, *J* = 4.2, 10.5 Hz).

2,3,4,5-tetra-*O*-benzylo-D-mannitol (3.48)

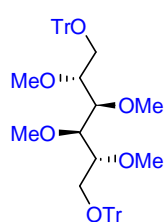


Związek **3.47** (8g, 7.4 mmola) rozpuściłem w mieszaninie CH₂Cl₂/MeOH 1:1 (50 cm³), dodałem TsOH x H₂O (2,8g, 14.8 mmola, 2ekw.). Po 24h zauważyłem zanik substratu (TLC- heksan: octan etylu 1:1). Odparowałem rozpuszczalniki, a pozostałości rozpuściłem w dichlorometanie. Ekstrahowałem dichlorometanem (3 x 20 cm³) a następnie połączone fazy organiczne przemyłem wodą (2 x 20cm³) i solanką (30 cm³). Mieszaninę osuszyłem i zatężyłem. Rozdzieliłem mieszaninę na kolumnie chromatograficznej typu flash (heksan/octan etylu 70:30→35:65), uzyskując produkt **3.48** (3,36g; 44 mmoli; 84%) w postaci bezbarwnego syropu.

Dane NMR otrzymanego produktu były identyczne z literaturowymi.¹⁰²

¹H NMR (400 MHz) δ: 7.40 (20H, m), 4.79 (2H, d, *J* = 11.2 Hz), 4.77 (2H, d, *J* = 11.2 Hz), 4.59 (2H, d, *J* = 10.9 Hz), 4.47 (2H, d, *J* = 11.5 Hz), 4.00-3.90 (4H, m), 3.77 (4H, m), 2.14 (2H, dd, *J* = 4.6, 7.6 Hz).

2,3,4,5-tetra-*O*-metylo-1,6-di-*O*-trytylo-D-mannitol (3.49)

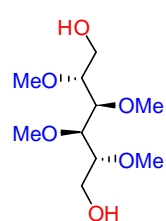


Związek **3.46** (30g, 45 mmola) rozpuściłem w DMF (200 cm³) dodałem KOH (60,6g, 1.08 mola, 2.4 ekw.), a następnie wkropliłem w ciągu godziny jodometan (33.6 ml, 0.54 mola, 12 ekw.). Po 6h zauważyłem zanik substratu (TLC- heksan: octan etylu 3:1). Ekstrahowałem eterem dietylowym (3 x 50 cm³) a następnie połączone fazy organiczne przemyłem wodą (2 x 60cm³) i solanką (60 cm³). Mieszaninę osuszyłem i zatężyłem. Rozdzieliłem mieszaninę na kolumnie chromatograficznej typu flash (heksan/octan etylu 100:0→60:40), uzyskując produkt **3.49** (31,5g; 44 mmol; 97%) w postaci białego ciała stałego.

Dane NMR otrzymanego produktu były identyczne z literaturowymi.¹⁰²

¹H NMR (400 MHz) δ: 7.54–7.21 (m, 30 H, Ph), 3.71 (d, 2 H), 3.71 (d, 2 H), 3.47 (s, 6 H, -OMe), 3.40 (m, 2 H), 3.17 (s, 6 H, -OMe), 3.07 (dd, 2 H, *J* = 4.2Hz, *J* = 10.2 Hz)

2,3,4,5-tetra-*O*-metylo-D-mannitol (3.50)

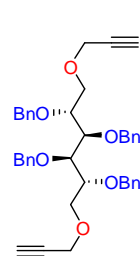


Związek **3.49** (10g, 13.8 mmola) rozpuściłem w mieszaninie CH₂Cl₂/MeOH (1:1, 50 cm³) dodałem TsOH x H₂O (5,25g, 27.6 mmola, 2ekw.). Po 24h zauważyłem zanik substratu (TLC- heksan: octan etylu 1:1). Odparowałem rozpuszczalniki, a pozostałości rozpuściłem w dichlorometanie. Ekstrahowałem dichlorometanem (3 x 20 cm³) a następnie połączone fazy organiczne przemyłem wodą (2 x 20cm³) i solanką (30 cm³). Mieszaninę osuszyłem i zatężyłem. Rozdzieliłem mieszaninę na kolumnie chromatograficznej typu flash (heksan/octan etylu 50:50→0:100), uzyskując produkt **3.50** (2,4g; 10 mmol; 73%) w postaci bezbarwnego syropu.

Dane NMR otrzymanego produktu były identyczne z literaturowymi.¹⁰²

¹H NMR (400 MHz) δ: 3.85 (m, 2H), 3.82 (m, 2H), 3.55 (t, *J* = 8.5, 2H), 3.49 (s, 6H), 3.48-3.46 (m, 8H), 2.48 (m, 2H);

1,6-di-*O*-propargilo-2,3,4,5-tetra-*O*-benzylo-D-mannitol (3.51)



Reakcję związku **3.48** (500 mg, 0.92 mmola) z bromkiem propargilu (329 mg, 2.76 mmola, 3ekw.) prowadziłem wg procedury **A**. (TLC- heksan: octan etylu 3:1). Mieszaninę osuszyłem i zatężyłem. Rozdzieliłem mieszaninę na kolumnie chromatograficznej typu flash (heksan/octan etylu 100:0→70:30), uzyskując produkt **3.51** (398 mg; 0.64 mmol; 70%) w postaci jasnożółtego oleju.

[α]_D = +21,4

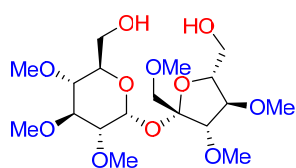
HRMS: $[M(C_{40}H_{42}O_6)+H]^+$, obliczona = 619.3015, zmierzona = 619,2997

1H NMR (400 MHz) δ : 7.35 (20H, m), 4.79 (2H, d, $J = 11.2$ Hz), 4.77 (2H, d, $J = 11.2$ Hz), 4.57 (2H, d, $J = 10.9$ Hz), 4.46 (2H, d, $J = 11.5$ Hz), 4.26 (dd, $J = 2.5, 1.8$ Hz, 4H), 4.05-3.93 (4H, m), 3.89 (dd, $J = 10.3, 2.5$ Hz, 2H), 3.73 (4H, m), 2.24 (2H, dd, $J = 4.6, 7.6$ Hz).

^{13}C NMR (101 MHz) δ : 138.6, 128.8, 128.7, 128.1, 128.0, 80.0, 79.1, 78.8, 75.1, 74.8, 71.7, 60.3, 58.6.

Analiza dla $C_{40}H_{42}O_6$; obl. C 77.64, H 6.84; ozn. C 77.71, H 6.78.

1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-metylosacharoza (3.55)

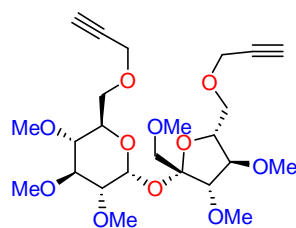


Związek **3.55** otrzymałem zgodnie z przepisem literaturowym⁸⁹

Dane NMR otrzymanego produktu były identyczne z literaturowymi.⁸⁹

NMR (600 MHz): $\delta = 5.46$ (1H, d, $J = 3.7$ Hz, H-1), 4.05 (1H, d, $J_{3',4'} = 7.7$ Hz, H-3'), 4.02 (1H, dd, $J_{4',5'} = 7.6$ Hz, H-4'), 3.98 (1H, ddd, $J_{5,4} 10.2$ Hz, $J_{5,6} 2.0$ Hz, $J_{5,6} 1.9$ Hz, H-5), 3.83–3.89 (3H, m, H-5', H-6, H-6'), 3.58–3.71 (2H, m, H-6, H-6'), 3.62 (3H, s, 3H-CH₃), 3.55 (3H, s, 3H-CH₃), 3.54 (1H, d, $J_{1',1'} 10.8$ Hz, H-1'), 3.50 (3H, s, 3H-CH₃), 3.49 (3H, s, 3H-CH₃), 3.49 (3H, s, 3H-CH₃), 3.47 (1H, dd, H-3), 3.42 (3H, s, 3H-CH₃), 3.38 (1H, d, H-1'), 3.11 (1H, dd, $J_{2,3} 9.7$ Hz, H-2), 3.04 (1H, dd, $J_{4,3} 9.1$ Hz, H-4) ppm.

6,6'-di-*O*-propargilo-1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-metylosacharoza (3.56)



Reakcję związku **3.55** (628 mg, 1.47 mmola) z bromkiem propargilu (0.35 ml, 4.41 mmola, 3ekw.) prowadziłem wg procedury **A**. (TLC-heksan: octan etylu 2:1). Mieszaninę osuszyłem i zatężyłem. Rozdzieliłem mieszaninę na kolumnie chromatograficznej typu flash (heksan/octan etylu 100:0→50:50), uzyskując produkt **3.56** (480 mg; 0.96 mmol; 65%) w postaci jasnożółtego syropu.

$[\alpha] = +43,7$

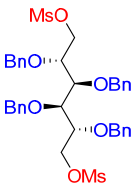
HRMS: $[M(C_{24}H_{38}O_{11})+Na]^+$, obliczona = 525.2312, zmierzona = 525.2307

1H NMR (600 MHz) δ 5.54 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 4.28 (dd, $J = 15.9, 2.4$ Hz, 1H), 4.24 (dd, $J = 15.9, 2.4$ Hz, 1H), 4.20 (dd, $J = 4.4, 2.4$ Hz, 2H), 4.18 (dd, $J = 4.4, 2.4$ Hz, 1H), 4.04 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.99 – 3.95 (m, 2H), 3.85 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 3.81 (dd, $J = 10.2, 3.8$ Hz, 1H), 3.79 – 3.74 (m, 2H), 3.67 (dd, $J = 10.4, 2.0$ Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.58 (dd, $J = 10.6, 2.6$ Hz, 2H), 3.47 (d, $J = 2.5$ Hz, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.45 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.39 (dd, J

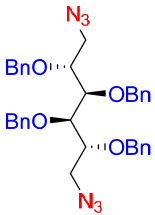
= 10.9, 4.6 Hz, 5H), 3.21 (dd, $J = 10.2, 9.0$ Hz, 1H), 3.14 (dd, $J = 9.7, 3.7$ Hz, 1H), 2.43 (t, $J = 2.4$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (150 MHz) δ 104.16, 89.25, 85.07, 83.73, 83.09, 81.55, 79.68, 79.58, 79.32, 79.22, 77.00, 74.65, 74.63, 73.95, 71.16, 70.20, 68.25, 60.64, 60.48, 59.37, 58.52, 58.50, 58.47, 58.41, 58.24.

Analiza dla $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{O}_{11} + \text{H}_2\text{O}_6$; obl. C, 55.37; H, 7.75; ozn. C, 55.37; H, 7.51.

1,6-di-*O*-mesylo-2,3,4,5-tetra-*O*-benzylo-D-mannitol (3.57)

 Prowadziłem reakcję w atmosferze argonu. Związek **3.48** (1,5 g, 2.72 mmola) rozpuściłem w bezwodnym chlorku metylenu (15 cm³) dodałem trietyloaminę (0,9 cm³, 6.26 mmola, 2.3 ekw.) i schłodziłem do temperatury -78°C. Wkropiłem chlorek mesyłu (0,4 ml, 2.2 ekw.), odstawiłem łaźnię chłodzącą i mieszałem do zaniku substratu (TLC- heksan: octan etylu 1:1). Dodałem wodę (20 cm³). Ekstrahowałem dichlorometanem (2 x 10 cm³) a następnie połączone fazy organiczne przemyłem wodą (2 x 10 cm³) i solanką (10 cm³). Mieszaninę osuszyłem i zatężyłem. Surowy produkt użyłem bezpośrednio do następnej reakcji.

1,6-diazydo-1,6-dideoxy-2,3,4,5-tetra-*O*-benzylo-D-mannitol (3.58)

 Reakcję związku **3.57** (2.72 mmola) z azydkiem sodu (530 mg, 8.16 mmola, 3ekw) prowadziłem wg procedury **B**. (TLC- heksan: octan etylu 1:1). Mieszaninę osuszyłem i zatężyłem. Rozdzieliłem mieszaninę na kolumnie chromatograficznej typu flash (heksan/octan etylu 100:0→70:30), uzyskując produkt **3.58** (1,35 g; 2.29 mmol; 84%) w postaci bezbarwnego oleju

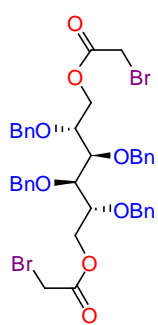
$[\alpha]_D^{25} = +43,7$

HRMS: $[\text{M}(\text{C}_{34}\text{H}_{36}\text{N}_6\text{O}_4) + \text{Na}]^+$, obliczona = 615.2798, zmierzona = 615.2811

^1H NMR (400 MHz) δ : 7.35-7.20 (20H, m), 4.70 (2H, d, $J = 10.1$ Hz), 4.66 (2H, d, $J = 10.1$ Hz), 4.60 (2H, d, $J = 10.9$ Hz), 4.33 (2H, d, $J = 11.5$ Hz), 4.00-3.90 (4H, m), 3.80 (4H, m), 2.14 (2H, d, $J = 6.6$ Hz). ^{13}C NMR (101 MHz) δ : 138.6, 128.8, 128.7, 128.2, 128.1, 128.0, 80.0, 78.8, 74.8, 71.7, 50.3.

Analiza dla $\text{C}_{34}\text{H}_{36}\text{N}_6\text{O}_4$; obl. C 68.90, H 6.12, N 14.18; ozn. C 68.99, H 6.08, N 14.26.

1,6-di-*O*-(2-bromoacetylo)-2,3,4,5-tetra-*O*-benzylo-D-mannitol (3.60)



Reakcję prowadziłem w atmosferze argonu. Związek **3.48** (300 mg, 0.55 mmola) rozpuściłem w bezwodnych chlorku metylenu (20 cm³) i schłodziłem do 0°C. Wkropiliłem przez 15 min bromek bromoacetylu (0,14 cm³, 1.65 mmola, 3ekw.), a następnie dodałem węgiel potasu (304 mg, 2.2 mmola, 4ekw.). Po 18 h zauważyłem zanik substratu (TLC- heksan: octan etylu 3:1). Dodałem wodę (20 ml). Ekstrahowałem dichlorometanem (3 x 10 cm³) a następnie połączone fazy organiczne przemyłem wodą (2 x 10cm³) i solanką (10 cm³). Mieszaninę osuszyłem i zatężyłem. Rozdzieliłem mieszaninę na kolumnie chromatograficznej typu flash (heksan/octan etylu 100:0→70:30), uzyskując produkt **3.60** (216 mg; 0.64 mmol; 70%) w postaci jasnożółtego oleju.

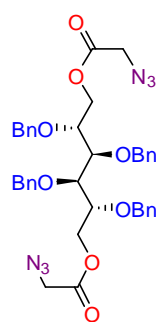
$[\alpha]_D^{25} = +28,4$

LRMS: $[M(C_{38}H_{40}Br_2O_6)+Na]^+$, obliczona = 805.4, zmierzona = 805,4

¹H NMR (200 MHz,) δ 7.44 – 7.08 (m, 20H), 4.80 – 4.70 (m, 2H), 4.69 – 4.65 (m, 2H), 4.61 (m, 2H), 4.40 (m, 2H), 4.35 – 4.22 (m, 4H), 3.91 (dd, $J = 8.1, 5.8$ Hz, 2H), 3.89 – 3.79 (m, 2H), 3.75 (d, $J = 2.3$ Hz, 4). ¹³C NMR (50 MHz,) δ 166.91, 137.97, 137.74, 128.37, 127.82, 127.72, 78.43, 77.54, 74.36, 71.84, 64.45, 25.62.

Analiza dla C₃₈H₄₀Br₂O₆; obl. C 58.18, H 5.14, Br 20.37; ozn. C 58.26, H 5.25, Br 20.28 .

1,6-di-*O*-(2-azydoacetylo)-2,3,4,5-tetra-*O*-benzylo-D-mannitol (3.61)



Reakcję związku **3.60** (200 mg, 0.26 mmola) z azydkiem sodu (51 mg, 0.78 mmola, 3 ekw) prowadziłem wg procedury **B**. (TLC- heksan: octan etylu 2:1). Mieszaninę osuszyłem i zatężyłem. Rozdzieliłem mieszaninę na kolumnie chromatograficznej typu flash (heksan/octan etylu 100:0→60:40), uzyskując produkt **3.61** (147 mg; 0.21 mmol; 80%) w postaci bezbarwnego oleju

$[\alpha]_D^{25} = +32,4$

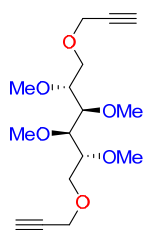
LRMS: $[M(C_{38}H_{40}N_6O_6)+H]^+$, obliczona = 709.7, zmierzona = 709,7

¹H NMR (200 MHz,) δ 7.37 – 7.26 (m, 20H), 4.76 (dd, $J = 12.1, 2.3$ Hz, 2H), 4.67 (d, $J = 2.3$ Hz, 2H), 4.62 (d, $J = 3.5$ Hz, 2H), 4.59 – 4.40 (m, 4H), 4.38 – 4.25 (m, 2H), 3.92 – 3.79 (m,

4H), 3.73 (s, 4H) ^{13}C NMR (50 MHz,) δ 168.57, 138.35, 138.15, 128.90, 128.32, 128.29, 78.95, 74.84, 72.33, 64.44, 50.62.

Analiza dla $\text{C}_{38}\text{H}_{40}\text{N}_6\text{O}_6$; obl. C 64.40, H 5.69, N 11.86; ozn. C 64.52, H 5.66, N 11.90 .

1,6-di-*O*-propargilo-2,3,4,5-tetra-*O*-metylo-D-mannitol (3.63)



Reakcję związku **3.50** (650 mg, 2.73 mmola) z bromkiem propargilu (0.7 cm³, 8.19 mmola, 3ekw.) prowadziłem wg procedury **A**. (TLC- heksan: octan etylu 1:1). Mieszaninę osuszyłem i zateżyłem. Rozdzieliłem mieszaninę na kolumnie chromatograficznej typu flash (heksan/octan etylu 100:0→50:50), uzyskując produkt **3.63** (592 mg; 1.72 mmol; 69%) w postaci jasnożółtego

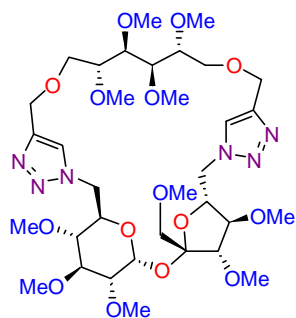
$[\alpha]_D^{25} = +5.7$

HRMS: $[\text{M}(\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_6) + \text{Na}]^+$, obliczona = 337.1627, zmierzona = 337.1629

^1H NMR (500 MHz) δ 4.24 (dd, $J = 2.4, 1.8$ Hz, 4H), 3.93 (dd, $J = 10.7, 2.4$ Hz, 2H), 3.70 (dd, $J = 10.7, 4.0$ Hz, 2H), 3.58 (dt, $J = 1.9, 1.2$ Hz, 2H), 3.51 (dd, $J = 5.3, 4.3$ Hz, 2H), 3.49 (s, 6H), 3.43 (s, 6H), 2.44 (t, $J = 2.4$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz) δ 79.66, 79.62, 79.01, 74.54, 67.20, 60.60, 58.41, 56.92.

Analiza dla $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_6$; obl. C 61.13, H 8.24; ozn. C 61.03, H 8.16

Synteza związku makrocyklicznego (3.64) w warunkach reakcji Huisgena.



Reakcję cyklizacji związku **3.26** (190 mg, 0.4 mmol) z **3.63** (125,6 mg, 0.4 mmol) prowadziłem wg procedury **C**. (TLC - AcOEt : MeOH 9:1). Mieszaninę osuszyłem i zateżyłem. Rozdzieliłem mieszaninę na kolumnie chromatograficznej typu flash (AcOEt : MeOH 9:1), uzyskując produkt **3.64** (102 mg, 0.12 mmol, 34%) jako bezpostaciowe ciało stałe.

$[\alpha]_D^{25} = +29.7$

HRMS: $[\text{M}(\text{C}_{36}\text{H}_{58}\text{O}_{15}\text{N}_6) + \text{Na}]^+$, obliczona = 813.3858, zmierzona = 813.3832

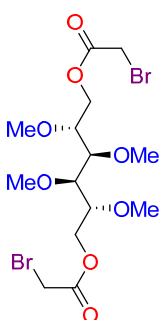
(600 MHz, DMSO- d_6) δ 8.01 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 5.25 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 4.68 (dd, $J = 14.7, 5.2$ Hz, 1H), 4.63 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 4.57 (dd, $J = 14.7, 2.8$ Hz, 1H), 4.49 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 4.42 (dd, $J = 14.4, 2.5$ Hz, 1H), 4.17 (dd, $J = 14.4, 9.3$ Hz, 1H), 4.11 (ddd, $J = 10.0, 5.1, 3.0$ Hz, 1H), 4.03 (dd, $J = 16.7, 2.6$ Hz, 1H), 3.95 – 3.91 (m, 1H), 3.82 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.60 – 3.56 (m, 2H), 3.54 (d, $J = 11.0$ Hz, 3H), 3.49 – 3.43 (m, 7H), 3.41 (s, 3H), 3.39 (dt, $J = 7.9, 2.6$ Hz, 2H), 3.36 – 3.34 (m, 4H), 3.32 (d, $J = 1.7$ Hz, 3H), 3.30 – 3.27 (m, 4H), 3.26 (d, $J =$

= 5.3 Hz, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.24 – 3.20 (m, 5H), 2.91 (dd, $J = 9.8, 3.4$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6) δ 144.74, 144.50, 125.41, 125.03, 104.29, 89.52, 84.39, 83.97, 83.06, 81.14 (podwójna intensywność), 81.09, 81.07, 80.49, 79.41, 78.47, 73.04, 69.57, 69.33, 68.63, 64.64, 63.90, 60.39, 60.25, 60.06, 59.93, 59.07, 58.69, 58.40, 58.38, 57.57, 57.36, 53.24, 50.32.

Analiza dla $\text{C}_{34}\text{H}_{58}\text{O}_{15}\text{N}_6 + \text{H}_2\text{O}$; obl. C 50.49, H 7.48, N 10.39; ozn. C 50.32, H 7.40, N 10.16

1,6-di-*O*-(2-bromoacetylo)-2,3,4,5-tetra-*O*-metylo-D-mannitol (3.65)

Reakcję prowadziłem w atmosferze argonu. Związek **3.50** (185 mg, 0.78 mmola) rozpuściłem w bezwodnych chlorku metylenu (15 cm^3) i schłodziłem do 0°C . Wkropliłem przez 15 min bromek bromoacetylu (0.35 cm^3 , 2.34 mmola, 3 ekw.), a następnie dodałem węglan potasu (430 mg, 3.12 mmola, 4ekw.). Po 18 h zauważyłem zanik substratu (TLC- heksan: octan etylu 1:1). Dodałem 10% roztwór kwasu cytrynowego (20 cm^3). Ekstrahowałem dichlorometanem ($3 \times 10 \text{ cm}^3$) a następnie połączone fazy organiczne przemyłem wodą ($2 \times 10 \text{ cm}^3$) i solanką (10 cm^3). Mieszaninę osuszyłem i zateżyłem. Rozdzieliłem mieszaninę na kolumnie chromatograficznej typu flash (heksan/octan etylu 100:0 \rightarrow 50:50), uzyskując produkt **3.65** (296 mg; 0.61 mmol; 80%) w postaci jasnożółtego oleju.



$[\alpha] = +27,0$

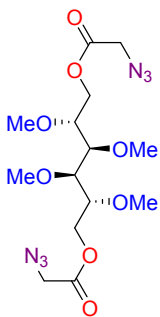
HRMS: $[\text{M}(\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{Br}_2\text{O}_8) + \text{Na}]^+$, obliczona = 500.9736, zmierzona = 500.9730

^1H NMR (500 MHz) δ 4.84 (dd, $J = 12.2, 2.2$ Hz, 1H), 4.18 (dd, $J = 12.2, 3.4$ Hz, 1H), 3.90 (d, $J = 1.7$ Hz, 2H), 3.59 – 3.55 (m, 1H), 3.52 (dd, $J = 8.2, 3.0$ Hz, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.43 (s, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz) δ 167.07, 78.78, 78.08, 62.84, 60.80, 57.11, 25.65.

Analiza dla $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{Br}_2\text{O}_8$; obl. C 35.02, H 5.04, Br 33.28; ozn. C 35.04, H 5.04, Br 33.13 .

1,6-di-*O*-(2-azydoacetylo)-2,3,4,5-tetra-*O*-metylo-D-mannitol (3.66)

Reakcję związku **3.65** (135 mg, 0.28 mmola) z azydkiem sodu (55 mg, 0.84 mmola, 3 ekw) prowadziłem wg procedury **B**. (TLC- heksan: octan etylu 2:1). Rozdzieliłem mieszaninę na kolumnie chromatograficznej typu flash (heksan/octan etylu 100:0 \rightarrow 50:50), uzyskując produkt **3.66** (74 mg; 0.18 mmol; 65%) w postaci bezbarwnego oleju



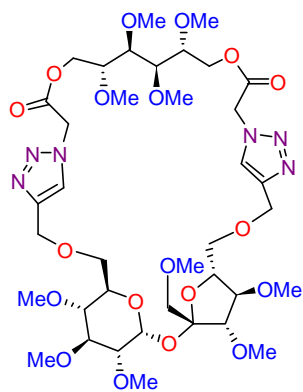
$[\alpha] = +23.7$

HRMS: $[\text{M}(\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_8) + \text{Na}]^+$, obliczona = 427.1553, zmierzona = 427.1540

^1H NMR (600 MHz) δ 4.92 (dd, $J = 12.2, 2.2$ Hz, 1H), 4.17 (dd, $J = 12.2, 3.1$ Hz, 1H), 3.94 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H), 3.54 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.51 (ddd, $J = 8.3, 3.0, 2.3$ Hz, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.41 (s, 3H). ^{13}C NMR (150 MHz) δ 168.13, 78.68, 77.95, 62.06, 60.75, 57.02, 50.36.

Analiza dla $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_8$; obl. C 41.57, H 5.98, N 20.78; ozn. C 41.58, H 5.91, N 20.55 .

Synteza związku makrocyklicznego (**3.67**) w warunkach reakcji Huisgena.



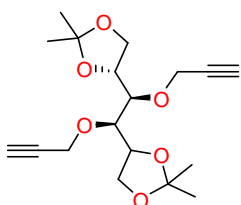
Reakcję cyklizacji związku **3.56** (200 mg, 0.4 mmol) z **3.66** (161,6 mg, 0.4 mmol) prowadziłem wg procedury C. (TLC - AcOEt : MeOH 9:1). Mieszaninę osuszyłem i zatężyłem. Rozdzieliłem mieszaninę na kolumnie chromatograficznej typu flash (AcOEt : MeOH 9:1), uzyskując produkt **3.67** (88 mg, 0.11 mmol, 26%) jako bezpostaciowe ciało stałe.

$[\alpha] = +56.0$

HRMS: $[\text{M}(\text{C}_{38}\text{H}_{62}\text{O}_{19}\text{N}_6) + \text{Na}]^+$, obliczona = 929.3967, zmierzona = 929.3950

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.07 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 5.48 – 5.45 (m, 1H), 5.44 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 5.42 (s, 2H), 5.39 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 4.71 (dd, $J = 12.2, 1.9$ Hz, 1H), 4.67 (dd, $J = 12.1, 2.0$ Hz, 1H), 4.62 (t, $J = 9.9$ Hz, 2H), 4.54 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 4.48 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 3.90 (ddd, $J = 16.9, 10.6, 5.8$ Hz, 4H), 3.83 – 3.68 (m, 6H), 3.65 – 3.56 (m, 4H), 3.44 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.36 – 3.28 (m, 3H), 3.28 – 3.22 (m, 6H), 3.23 – 3.18 (m, 9H), 3.16 (s, 3H), 3.09 – 3.06 (m, 1H), 3.04 – 2.97 (m, 3H). ^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6) δ 167.22, 167.09, 144.57, 144.43, 125.65, 125.57, 103.93, 88.75, 84.53, 83.63, 83.10, 81.24, 79.39, 79.09, 78.92, 78.74, 78.59, 73.85, 71.56, 70.44, 69.29, 64.18, 63.99, 62.85, 62.66, 60.30, 60.26, 60.23, 60.18, 60.14, 59.20, 58.25, 58.08, 57.05, 51.09, 50.98, 21.19, 14.52. Analiza dla $\text{C}_{38}\text{H}_{62}\text{O}_{19}\text{N}_6 + \text{H}_2\text{O}$; obl. C 49.35, H 6.97, N 9.09; ozn. C 49.38, H 7.02, N 8,82

3,4-Bis-*O*-propargilo-1,2:5,6-di-*O*-izopropylideno-D-mannitol (**3.69**)



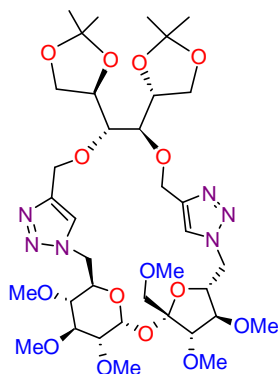
Reakcję związku **3.68** (787 mg, 3 mmola) z bromkiem propargilu (1.07 g, 9 mmola, 3 ekw.) prowadziłem wg procedury A. (TLC- heksan: octan etylu 3:1). Mieszaninę osuszyłem i zatężyłem. Rozdzieliłem mieszaninę na kolumnie chromatograficznej typu flash (heksan/octan etylu

100:0 \rightarrow 70:30), uzyskując produkt **3.69** (820 mg; 2.4 mmol; 81%) w białych kryształów.

Dane NMR otrzymanego produktu były identyczne z literaturowymi.¹⁰⁵

^1H NMR (500 MHz) δ : 4.39 (dd, $J = 15.9, 2.2$ Hz, 2H), 4.35 (dd, $J = 16.0, 2.3$ Hz, 2H), 4.21 (q, $J = 6.2$ Hz, 2H), 4.13 (dd, $J = 8.5, 6.4$ Hz, 2H), 4.04 (dd, $J = 8.3, 7.0$ Hz, 2H), 3.85 (d, $J = 4.4$ Hz, 2H), 2.45 (t, $J = 2.0$ Hz, 2H), 1.39, 1.32 (s, 12H).

Synteza związku makrocyklicznego (3.70) w warunkach reakcji Huisgena.



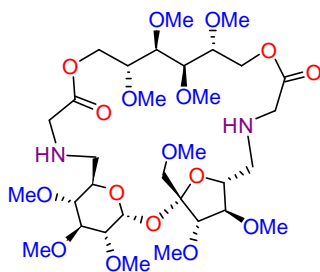
Reakcję cyklizacji związku **3.26** (191,6 mg, 0.4 mmola) z **3.69** (135,3 mg, 0.4 mmola) prowadziłem wg procedury **C**. (TLC - AcOEt : MeOH 9:1). Mieszaninę osuszyłem i zateżyłem. Rozdzieliłem mieszaninę na kolumnie chromatograficznej typu flash (AcOEt : MeOH 9:1), uzyskując produkt **3.70** (91 mg, 0.11 mmol, 28%) jako bezpostaciowe ciało stałe.

$[\alpha]_D^{25} = +33.9$

HRMS: $[\text{M}(\text{C}_{36}\text{H}_{58}\text{O}_{15}\text{N}_6) + \text{Na}]^+$, obliczona = 837.3858, zmierzona = 837.3826

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8.06 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 4.90 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 4.87 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 4.71 (dd, $J = 14.7, 2.5$ Hz, 1H), 4.50 (dd, $J = 13.9, 5.4$ Hz, 1H), 4.38 (dd, $J = 14.7, 3.3$ Hz, 1H), 4.07 (dd, $J = 11.5, 6.4$ Hz, 1H), 4.04 – 3.95 (m, 5H), 3.93 – 3.83 (m, 4H), 3.94 – 3.82 (m, 4H), 3.62 – 3.59 (m, 1H), 3.51 (s, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.50 – 3.47 (m, 4H), 3.43 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.40 – 3.37 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 3.24 – 3.17 (m, 2H), 2.75 (dd, $J = 9.8, 3.8$ Hz, 1H), 1.35 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.23 (s, 3H). ^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6) δ 145.10, 126.15, 125.78, 108.72, 108.57, 104.21, 88.88, 84.55, 83.17, 83.07, 80.50, 78.70, 78.55, 77.90, 77.68, 76.43, 75.92, 74.43, 69.09, 65.89, 65.50, 65.46, 65.25, 60.46, 60.19, 59.27, 58.47, 58.42, 58.06, 51.73, 49.38, 26.62, 25.69, 25.06, 21.19, 14.52. Analiza dla $\text{C}_{36}\text{H}_{58}\text{O}_{15}\text{N}_6 + \text{H}_2\text{O}$; obl. C 51.91, H 7.26, N 10.09; ozn. C 52.07, H 7.24, N 9.91

Synteza związku makrocyklicznego (3.71) w metodą *N*-alkilowania.



Reakcję cyklizacji związku **3.27** (190 mg, 0.4 mmol) z **3.65** (135,3 mg, 0.4 mmol) prowadziłem wg procedury **D**. (TLC - CH_2Cl_2 : MeOH 9:1). Mieszaninę osuszyłem i zateżyłem. Rozdzieliłem mieszaninę na kolumnie chromatograficznej typu flash (CH_2Cl_2 : MeOH 100:0 \rightarrow 90:10), uzyskując produkt **3.71** (81 mg, 0.11 mmol, 27%) w bezpostaciowego ciała stałego.

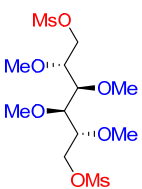
$[\alpha]_D^{25} = +50.4$

HRMS: $[M(C_{32}H_{58}O_{17}N_2)+H]^+$, obliczona = 743.3774, zmierzona = 743.3799

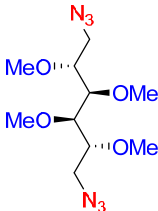
1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ : 5.29 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 4.42 – 4.38 (m, 2H), 3.90 (dd, $J = 12.1, 4.4$ Hz, 1H), 3.86 (dd, $J = 12.2, 5.3$ Hz, 1H), 3.82 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 3.71 (dd, $J = 9.7, 5.2$ Hz, 2H), 3.67 – 3.63 (m, 1H), 3.47 – 3.43 (m, 2H), 3.41 (s, 4H), 3.40 (d, $J = 2.3$ Hz, 2H), 3.38 (t, $J = 3.2$ Hz, 6H), 3.37 (s, 3H), 3.34 (s, 4H), 3.32 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.30 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 3.28 (s, 5H), 3.27 (d, $J = 2.2$ Hz, 5H), 3.26 – 3.20 (m, 3H), 3.07 (t, $J = 9.4$ Hz, 2H), 2.97 (dd, $J = 9.7, 3.5$ Hz, 1H), 2.83 – 2.63 (m, 5H). ^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6) δ 172.59, 172.01, 103.16, 88.53, 84.31, 84.17, 82.53, 81.00, 80.32, 79.74, 79.62, 79.42, 79.33, 79.18, 73.63, 70.69, 62.22, 61.36, 59.98, 59.93, 59.71, 59.66, 58.77, 57.84, 57.76, 57.68, 56.91, 56.84, 51.18, 50.72, 50.03, 48.82.

Analiza dla $C_{32}H_{58}O_{17}N_2 + H_2O$; obl. C 50.52, H 7.95, N 3.68; ozn. C 50.67, H 7.88, N 3.66

1,6-di-*O*-mesylo-2,3,4,5-tetra-*O*-metylo-D-mannitol (3.72)

 Prowadziłem reakcję w atmosferze argonu. Związek **3.50** (647,8 mg, 2.72 mmola) rozpuściłem w bezwodnym chlorku metylenu (15, cm^3) dodałem trietyloaminę (0,9 cm^3 , 6.26 mmola, 2.3 ekw.) i schłodziłem do temperatury $-78^\circ C$. Wkropliłem chlorek mesyłu (0,4 ml, 5.71 mmola, 2.2 ekw.), odstawiłem łąźnie chłodzącą i mieszałem do zaniku substratu (TLC- heksan: octan etylu 1:1). Dodałem wodę (20 cm^3) Ekstrahowałem dichlorometanem (2 x 10 cm^3) a następnie połączone fazy organiczne przemyłem wodą (2 x 10 cm^3) i solanką (10 cm^3). Mieszaninę osuszyłem i zateżyłem. Surowy produkt użyłem bezpośrednio do następnej reakcji.

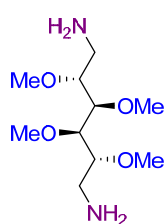
1,6-diazydo-1,6-dideoxy-2,3,4,5-tetra-*O*-metylo-D-mannitol (3.73)

 Reakcję związku **3.72** (2.72 mmola) z azydkiem sodu (530 mg, 8.16 mmola, 3 ekw) prowadziłem wg procedury **B**. (TLC- heksan: octan etylu 1:1). Mieszaninę osuszyłem i zateżyłem. Rozdzieliłem mieszaninę na kolumnie chromatograficznej typu flash (heksan/octan etylu 100:0→40:60), uzyskując produkt **3.73** (510,3 mg; 1.77 mmol; 65%) w postaci bezbarwnego oleju

Dane NMR otrzymanego produktu były identyczne z literaturowymi.¹⁰⁶

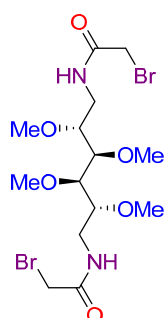
1H NMR (500 MHz) δ : 3.80 (2H, dd, $J_1 = 13.4, J_2 = 2.6$ Hz), 3.58 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 3.47 (2H, m), 3.28, 3.27 (12H, 2s), 3.32 (2H, dd, $J_1 = 13.4, J_2 = 3.6$ Hz)

1,6-diamino-1,6-dideoxy-2,3,4,5-tetra-*O*-metylo-D-mannitol (3.74)



Do roztworu związku **3.73** (170 mg, 0.6 mmola) w metanolu (10 cm³) dodałem 10% Pd/C (17 mg). Reakcję prowadziłem w atmosferze wodoru przez 12h. Mieszaninę przesączyłem przez Celit i przemyłem pozostałości metanolem (20 cm³). Przesącz osuszyłem i zatężyłem. Surowy produkt poddałem dalszym przekształceniom bez oczyszczania na kolumnie chromatograficznej.

1,6-di-*N*-(2-bromoacetylo)-2,3,4,5-tetra-*O*-metylo-D-mannitol (3.75)



Reakcję prowadziłem w atmosferze argonu. Związek **3.74** (120 mg, 0.78 mmola) rozpuściłem w bezwodnych chlorku metylenu (20 cm³), dodałem DMAP (3 mg) i Et₃N (0.151 cm³, 1.08 mmol, 2.1 ekw.) schłodziłem do -78°C. Wkropiliłem przez 1 h bromek bromoacetylu (0.092 cm³, 1.06 mmol, 2.06 ekw.). Osta- wiłem łaźnię chłodzącą. Mieszałem 2 godziny, aż zauważyłem zanik substratu (TLC- heksan: octan etylu 3:1). Dodałem wodę (10 cm³) i nasycony roztwór NaHCO₃ (10 cm³). Ekstrahowałem dichlorometanem (2 x 10 cm³) a następnie połączone fazy organiczne przemyłem wodą (2 x 10 cm³) i solanką (10 cm³). Mieszaninę osuszyłem i zatęży- łem. Rozdzieliłem mieszaninę na kolumnie chromatograficznej typu flash (heksan/octan etylu 80:20→0:100), uzyskując produkt **3.75** (170 mg, 0.35 mmol, 69%) w postaci bezbarwnego oleju.

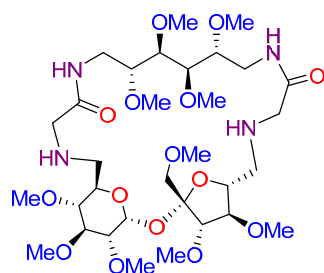
$[\alpha]_D^{20} = +19.0$

HRMS: $[M(C_{14}H_{26}N_2O_6Br_2) + Na]^+$, obliczona = 499.0055, zmierzona = 499.0048

¹H NMR (600 MHz, C₆D₆) δ 6.67 (s, 2H), 3.60 – 3.55 (m, 2H), 3.45 (dd, *J* = 3.8, 1.4 Hz, 2H), 3.41 (s, 6H), 3.39 (s, 4H), 3.34 (td, *J* = 5.0, 1.2 Hz, 2H), 3.12 (s, 6H). ¹³C NMR (150 MHz, C₆D₆) δ 164.89, 81.11, 79.36, 60.42, 56.47, 38.69, 28.97.

Analiza dla C₁₄H₂₆N₂O₆Br₂; obl. C, 35.17; H, 5.48; N, 5.86; Br, 33.42; ozn. C, 35.18; H, 5.66; N, 5.90; Br, 33.45.

Synteza związku makrocyklicznego (3.76) metodą *N*-alkilowania.



Reakcję cyklizacji związku **3.27** (190 mg, 0.4 mmol) z **3.75** (134,7 mg, 0.4 mmol) prowadziłem wg procedury **D**. (TLC – CH₂Cl₂ : MeOH 9:1). Mieszaninę osuszyłem i zatężyłem. Rozdzieliłem mieszaninę na kolumnie chromatograficznej typu flash (CH₂Cl₂ : MeOH 100:0→90:10), uzyskując produkt **3.76** (138.6

mg, 0.19 mmol; 47%) jako bezpostaciowe ciało stałe.

$[\alpha] = +23.1$

HRMS: $[M(C_{32}H_{60}O_{15}N_4)+H]^+$, obliczona = 741.4133, zmierzona = 741.4142

1H NMR (600 MHz, Aceton- d_6) δ : 7.72 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 5.55 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 4.02 – 3.94 (m, 2H), 3.92 – 3.87 (m, 2H), 3.66 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 3.61 – 3.55 (m, 2H), 3.53 (s, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 3.46 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.44 (s, 5H), 3.42 (d, $J = 9.1$ Hz, 3H), 3.40 (d, $J = 1.9$ Hz, 4H), 3.40 (s, 3H), 3.39 (s, 4H), 3.37 (dd, $J = 6.3, 2.9$ Hz, 2H), 3.33 (dd, $J = 15.2, 5.1$ Hz, 3H), 3.21 (d, $J = 16.1$ Hz, 2H), 3.08 (dd, $J = 9.6, 3.6$ Hz, 2H), 2.98 (dd, $J = 11.3, 7.6$ Hz, 4H), 2.70 (dd, $J = 12.0, 8.0$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (151 MHz, Aceton- d_6) δ : 170.48, 170.40, 104.48, 89.47, 85.62, 85.00, 83.21, 81.91, 81.28, 81.20, 80.91, 80.25, 80.10, 79.17, 73.57, 70.25, 59.85, 59.77, 59.75, 59.59, 58.52, 57.86, 57.54, 57.50, 56.43, 56.35, 52.39, 52.01, 51.77, 50.19, 37.02, , 36.84.

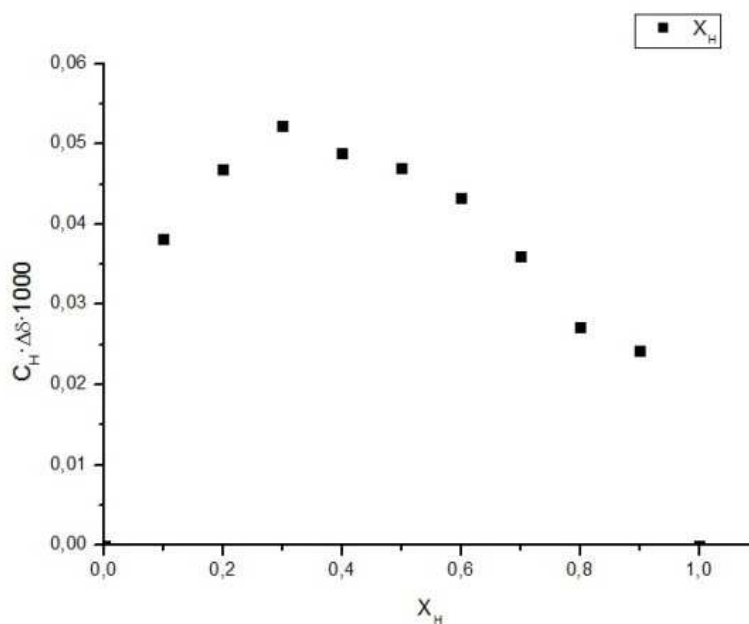
Analiza dla $C_{32}H_{60}O_{15}N_4 + CH_2Cl_2$; obl. C, 48.00; H, 7.57; N, 6.78; ozn. C, 47.86; H, 7.57; N, 6.64

4.4 Wyznaczanie stechiometrii kompleksu gość-gospodarz

Przygotowałem w fiolkach naważki gospodarza (25,3 mg) i gościa (chlorowoderek 1-(*R*)-fenyloetyloamoniowy) (5,2 mg) w stosunku równomolowym. Każdą z nich rozpuściłem w $CDCl_3$ (3.5 cm^3). Przygotowałem 11 roztworów o objętości 0.5 cm^3 ze stałym sumarycznym stężeniem gościa i gospodarza oraz różniących się proporcją i gościa i gospodarza (ułamek molowy gospodarza (XG) w zakresie od 0 do 1). Dla każdego roztworu wykonałem widmo 1H NMR, na którym wyznaczałem położenie sygnału protonu H-1. Wyznaczyłem zmiany przesunięcia chemicznego protonu H-1 względem wyjściowego pomiaru dla roztworu o XG = 1 i obliczyłem iloczyny wartości stężenia gospodarza i wyznaczonych zmian przesunięcia chemicznego. Dane wartości iloczynów przedstawiłem w formie zależności od ułamka molowego gospodarza.

Wykres Job'a dla kompleksu związku **3.76** z chlorowodorkiem 1-(*R*)-fenyloetyloamoniowym

No	V _H [μL]	V _G [μL]	C _H [mol/L]	C _G [mol/L]	Σ	X _H	δ [ppm]	ΔΔδ [ppm]	Δδ [ppm]	C _H x Δδ x 1000
1	500	0	0.010942	0.000000	0.010942	1.00	5.4601	0	0.0000	0
2	450	50	0.009848	0.001094	0.010942	0.90	5.4626	0.0025	0.0025	0.024619728
3	400	100	0.008754	0.002188	0.010942	0.80	5.4632	0.0006	0.0031	0.027136412
4	350	150	0.007659	0.003283	0.010942	0.70	5.4648	0.0016	0.0047	0.035999514
5	300	200	0.006565	0.004377	0.010942	0.60	5.4667	0.0019	0.0066	0.043330722
6	250	250	0.005471	0.005471	0.010942	0.50	5.4687	0.0020	0.0086	0.047051036
7	200	300	0.004377	0.006565	0.010942	0.40	5.4711	0.0024	0.0110	0.048145246
8	150	350	0.003283	0.007659	0.010942	0.30	5.4760	0.0049	0.0159	0.052193824
9	100	400	0.002188	0.008754	0.010942	0.20	5.4815	0.0055	0.0214	0.046832194
10	50	450	0.001094	0.009848	0.010942	0.10	5.4950	0.0135	0.0349	0.038187934
11	0	500	0.000000	0.010942	0.010942	0.00				0



Wyznaczenie stałych trwałości kompleksu dla obydwu enenajomerów chlorku 1-fenyletyloamoniowego było możliwe dzięki współpracy z dr. Kajetanem Dąbrową.

Nr	gość	$C_{\text{gospodarza}}(\text{M})$	$C_{\text{gościa}}(\text{M})$	$K_d(\text{M}^{-1})$	$\Delta\delta_{\text{max}}$
1	S-(a)-PEA	0.01017	0.36253	79.2±6.9	0.050
2	R-(a)-PEA	0.01017	0.33177	118.7±8.9	0.059

5. Bibliografia

- ¹ Levy D.E., Fügedi P.; *The organic chemistry of sugars*; Taylor & Francis Group: Boca Raton, Florida, 2006.
- ² Kreitzman S. N.; Coxon A. Y.; Szaz K. F.; *The American Journal of Clinical Nutrition*, **1992**, *56*, 292S–293S
- ³ Lalonde S.; Boles E.; Hellmann H.; Barker L.; Patrick J.; Frommer B.; Ward. J.; *Plant Cell*, **1999**, *11* (4) 707-726
- ⁴ Kameli A.; Lossel D.M.; , *J. Plant. Physiol.* **1999**, *145*, 363– 366
- ⁵ Raport USDA <https://apps.fas.usda.gov/psdonline/circulars/Sugar.pdf> dostępny listopad **2017**
- ⁶ Chen J.C.P. ; Chou C.; *Cane Sugar Handbook*, Twelfth Edition, John Wiley and Sons, Inc., NY, **1993**
- ⁷ Hill, G.; Langer, R. H. M.; *Agricultural plants*. Cambridge, UK: Cambridge University Press. **1991**, 197–199
- ⁸ Dz.U.04.5.36 Rozporządzenie Ministra Rolnictwa i Rozwoju Wsi z 23 grudnia 2003r.
- ⁹ Parawira W.; Murto M.; Read J. S.; Mattiasson B.; *Process Biochem.*, **2005**, *40*, 2945–2952.
- ¹⁰ Macedo I.C.; Seabra J.E.A.; Silva J.E.A.R.; *Biomass Bioenergy* **2008**,*32*: 582–95
- ¹¹ Penfold D.W., Macaskie L.E.; *Biores. Technol.* **2004**, *26*, 1879-1883
- ¹² Desai, N. B.; Lowicki, N.; *Cosmet. Toiletries* **1985**, *100*, 55–59
- ¹³ Jenner, M. R.; *Advances in Sweeteners* **1996**, 253–262
- ¹⁴ Mattson, F. H.; Volpenhein, R. A.; *J. Lipid Res.* **1972**, *13*, 325-328. , Hunt R., Zorich N. Thomson A. *Can J Gastroenterol* **1998**, *12*, 193-197
- ¹⁵ Barros, M. T.; Petrova, K. T.; *Europ. Polym. J.* **2009**, *45*, 295-301
- ¹⁶ Tomaszewska, J.; Bielinski, D.; Binczarski, M.; Berłowska, J.; Dziugan, P.; Piotrowski, J.; Stanishevsky, A.; Witonska, I. A; *RSC Advances* **2018**, *8*(6), 3161-3177
- ¹⁷ Bisset, N. B.; Boyd, B. J.; Dong, Yao-Da; *International Journal of Pharmaceutics (Amsterdam, Netherlands)* **2015**, *495*(1), 241-248
- ¹⁸ Mestre A.S.; Tyszko E.; Andrade M.A.; Galhetas A. M.; Freire C.; Carvalho A.P.; *RSC Advances* **2015**, *5*, 19696-19707
- ¹⁹ Wiechmann F.G.; *J. Phys. Chem.* **1896**, *1*, 69-74
- ²⁰ Corrie J.E.T.; Green G.H.; Ritchie E.; Taylor W.C.; *Aust. J. Chem.* **1970**, *23*, 133-145
- ²¹ Oshitna, K.; and Tollens, B.; *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1901**, *34*, 1425
- ²² von Fehling. H.; *Ann. Chem. Pharm.* , **1849**, *72*, 106-113
- ²³ Brown G.M.; Levy H.A.; *Acta Crystallogr. B*, **1973**, *29*, 790-797
- ²⁴ McCain D. C.; Markley J. L.; *Carbohydr. Res.* **1986**,*152*, 73 -80
- ²⁵ Stephen, H.; Stephen, T.; *Solubilities of Organic and Inorganic compounds*, Macmillan, New York **1963**
- ²⁶ Queneau Y.; Jarosz S.; Lewandowski B.; Fitremann J.; *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **2007**, *61*, 217-292
- ²⁷ Smoleński, K.; Porejko, S.; *Roczniki Chem.*, **1936**, *16*, 281-287
- ²⁸ Parfenyuk E.V.; Davydova O.I.; Lebedeva N.Sh.; *Russ. J. Coordinat. Chem.*, **2002**, *28*, 822-824
- ²⁹ Lichtenthaler; F. W.; Immel; S.; Pokinskyj; P.; *Liebigs Ann. Chem.* **1995**, 1938–1947.

-
- ³⁰ Otake, T.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1970**, *43*, 3199-3205
- ³¹ Otake, T.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1972**, *45*, 2895-2898.
- ³² Hough, L.; Mufti, K. S.; *Carbohydr. Res.* **1972**, *21*, 144-147
- ³³ Josephson K.; *Liebigs Ann. Chem.* **1929**, *472*, 230-240
- ³⁴ Franke, F.; Guthrie, R. D.; *Aust. J. Chem.* **1977**, *30*, 639-647.
- ³⁵ Franke, F.; Guthrie, R. D.; *Aust. J. Chem.* **1978**, *31*, 1285-1290.
- ³⁶ Gouy, M.-H.; Danel, M.; Gayral, M.; Bouchu, A.; Queneau, Y.; *Carbohydr. Res.* **2007**, *342*, 2303-2308.
- ³⁷ Gelas J.; *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1981**, *39*, 71-156
- ³⁸ Carbonel, Fayet C.; Gelas J.; *Carbohydr. Res.* **1999**, *319*, 63-73
- ³⁹ Khan R.; Mufti K.S.; *Carbohydr. Res.* **1975**, *43*, 247-253
- ⁴⁰ Khan R.; Mufti K.S.; Jenner M.R.; *Carbohydr. Res.* **1978**, *65*, 109-113.
- ⁴¹ Molinier, V.; Wiśniewski, K.; Bouchu, A.; Fitremann, J.; Queneau Y.; *J. Carbohydr. Chem.* **2003**, *22*, 657-669.
- ⁴² Clode, D. M.; McHale, D.; Sheridan, J. B.; Birch, G. G.; Rathbone E. B. *Carbohydr. Res.* **1985**, *139*, 141-146.
- ⁴³ Molinier V.; Fitremann J.; Bouchu A.; Queneau Y.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1753-1762.
- ⁴⁴ Appel, R.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1975**, *14*, 801-811.
- ⁴⁵ Whistler, R. L.; Anisuzzaman, A. K. M.; *Meth. Carbohydr. Chem.* **1980**, *8*, 227-231.
- ⁴⁶ Anisuzzaman, A. K. M.; Whistler, R. L.; *Carbohydr. Res.* **1978**, *61*, 511-518.
- ⁴⁷ Garegg, P. J.; Samulsson, B.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, 978-980.
- ⁴⁸ Besset, C.; Chambert, S.; Fenet, B.; Queneau, Y.; *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 7043-7047.
- ⁴⁹ Amariutei, L.; Descotes, G.; Kugel, C.; Maitre, J. P.; Mentech, J.; *J. Carbohydr. Chem.* **1998**, *7*, 21-31.
- ⁵⁰ McKeown G.G.; Serenius R.S.E.; Hayward L.D.; Khan R.; *Can. J. Chem.* **1957**, *35*, 28-36.
- ⁵¹ O'Donnell G.W.; Richards G.N.; *Austr. J. Chem.* **1972**, *25*, 407-412.
- ⁵² Sachinvala, N. D.; Chen, H.; Niemczura, W. P.; Furusawa, E.; Cramer, R. E.; Rupp, J. J.; Ganjian, I. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 1791-1795 .
- ⁵³ Jarosz, S.; Kościółowska, I.; *Patent Polski* **1999**, *PL 177,187*; *Chem. Abstr.*, **2001**, *134*, 281070v.
- ⁵⁴ Mach, M.; Zawisza, A.; Lewandowski, B.; Jarosz, S. *Carbohydrate Chemistry: Proven Synthetic Methods*, Volume I (Ed. Pavol Kováč), Taylor & Francis Group, Boca Raton-London-New York, **2012**, 387-411.
- ⁵⁵ Kowalski M.; *Praca doktorska* **2016**, ICHO PAN, Warszawa
- ⁵⁶ Jarosz, S.; *J. Carbohydr. Chem.* **1996**, *15*, 73-79.
- ⁵⁷ Jarosz S.; Mach M.; *J. Carbohydr. Chem.* **1997**, *16*, 111-1122.
- ⁵⁸ Potopnyk, M. A.; Cmoch, P.; Jarosz, S.; *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4258-4261
- ⁵⁹ Jarosz S.; Mach M.; Frelek J.; *J. Carbohydr. Chem.* **2000**, *19*, 693-705
- ⁶⁰ Listkowski, A. *Praca doktorska* **2004**, ICHO PAN, Warszawa.
- ⁶¹ Mach, M.; Jarosz, S.; Listkowski, A. *J. Carbohydr. Chem.* **2001**, *20*, 485-493.

-
- ⁶² Lewandowski, B.; Listkowski, A.; Petrova, K.; Jarosz, S. Volume I (Ed. Pavol Kováč), Taylor & Francis Group, Boca *Carbohydrate Chemistry: Proven Synthetic Methods*, Raton-London-New York, **2012**, 413-430.
- ⁶³ Gajda, N. *Praca doktorska* **2016**, IChO PAN, Warszawa.
- ⁶⁴ Jarosz, S.; Listkowski, A., *J. Carbohydr. Chem.* **2003**, *22*, 753–763.
- ⁶⁵ Lewandowski, B. *Praca doktorska* **2008**, IChO PAN, Warszawa
- ⁶⁶ Yin, Z.-J.; Wang, B.; Li, Y.-B.; Meng, X.-B.; Li, Z.-J. *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 536-539.
- ⁶⁷ Pedersen C. J.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 7017–7036.
- ⁶⁸ Curtis, W. D.; Laidler, D. A.; Stoddart, J. F.; Jones, G. H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1975**, 833-835.
- ⁶⁹ Jarosz S.; Listkowski A.; Mach M.; *Pol. J. Chem.*, **2001**, *75*, 683-687.
- ⁷⁰ Jarosz S., Listkowski A.; *Can. J. Chem.* **2006**, *84*, 492-496.
- ⁷¹ Laidler, D. A.; Stoddart, J. F. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 979-980.
- ⁷² Lewandowski B.; Jarosz S.; *Chem. Comm.* **2008**, 6399-6401.
- ⁷³ Potopnyk, M. A.; Lewandowski, B.; Jarosz, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, *23*, 1474-1479.
- ⁷⁴ Potopnyk M.A.; Jarosz S.; *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 5117-5126.
- ⁷⁵ Davis F., Higson S.; *Macrocycles: construction, chemistry, and nanotechnology application*; Wiley, Ltd.:**2011**.
- ⁷⁶ Huisgen, R.; "Centenary Lecture - 1,3-Dipolar Cycloadditions". *Proceedings of the Chemical Society of London*, **1961**, 357.
- ⁷⁷ Rostovtsev V.V.; Green L.G.; Fokin V.V.; Sharpless K.B.; *Angew. Chem. Int.Ed.* **2002**, *41*, 2596-2599
- ⁷⁸ Zhang L.; Chen X.; Xue P.; Sun H.H.Y.; Williams I.D.; Sharpless K.B.; Fokin V.V.; Jia G.; *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15998-15999.
- ⁷⁹ Chandrasekhar S.; Rao C.L.; Nagesh C.; Reddy C.R., B. Sridhar.; *Tetrahedron Letters* **2007**,*48*, 5869-5872.
- ⁸⁰ Jarosz, S.; Lewandowski, B., Listkowski, A.: *Synthesis*, **2008**, 913-916.
- ⁸¹ Lewandowski B., Jarosz S., *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 2532-2535
- ⁸² Pakulski, Z.; Gajda, N.; Jawiczuk, M.; Frelek, J.; Cmoch, P., Jarosz, S. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 1246-1254
- ⁸³ Horner L.; Hoffmann, H. M. R.; Wippel, H. G. *Ber.* 1958, *91*, 61–63.
- ⁸⁴ Gajda N.; Jarosz S.; *Arkivoc* **2017**, *II*, 76-86
- ⁸⁵ Łęczycka-Wilk K.; Dąbrowa K.; Cmoch P.; Jarosz S.; *Org. Lett.* **2017**, *19*, 4596-4599
- ⁸⁶ Hofmeister F.; *Arch. Exp. Pathol. Pharmacol.* **1888**, *24*, 247-260.
- ⁸⁷ Kowalski M.; Jarosz S.; *Synlett* **2014**, *25*, 641–644
- ⁸⁸ Kowalski M.; Jarosz S.; *Carbohydr. Res.* **2017**, *438*, 44-57
- ⁸⁹ Potopnyk, M. A. *Praca doktorska* **2013**, IChO PAN, Warszawa
- ⁹⁰ Listkowski A. *Praca doktorska* Warszawa **2004**
- ⁹¹ Jarosz S.; *J. Carbohydr. Chem.*, **2015**, *34*, 365-387
- ⁹² Łęczycka K.; Jarosz S. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 9216–9222

- ⁹³ Tiara K.; Potopnyk M.; Jarosz S. *Beilstein J. Org. Chem.* **2018**, *14*, 634–641.
- ⁹⁴ Mancuso, A. J.; Huang, S.-L.; Swern, D. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2480-2482.
- ⁹⁵ Carothers W. H.; Van Natta F.J.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1930**, *52* (1), 314–326
- ⁹⁶ Sachinvala, N. D.; Chen, H.; Niemczura, W. P.; Furusawa, E.; Cramer, R. E.; Rupp, J. J.; Ganjian, I. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 1791-1795.
- ⁹⁷ Kleban M.; Ulrich, K.; Joerg G.; Petra H.; Rolf K.; Dong H. Q.; Volker J., *Synthesis* **2000**, *7*, 1027-1033
- ⁹⁸ Bernet, B.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **1979**, *62*, 2400–2410.
- ⁹⁹ Ayesa S.; Samuelsson B.; Classon B.; *Synlett*, **2008**, 89-93.
- ¹⁰⁰ Potopnyk, M. A.; Jarosz, S; *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 5117-5126.
- ¹⁰¹ Gouin S. G.; Bultel L.; Falentinand C.; Kovensky J.; *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1160–1167.
- ¹⁰² Stockton K. P.; Greatrex B. W.; Taylor D. K.; *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 5088–5096
- ¹⁰³ Jarosz, S.; Listkowski, A. *Curr. Org. Chem.* **2006**, *10*, 643-662;
- ¹⁰⁴ Potopnyk, M.A.; Cmoch, P.; Jarosz, S. *Org. Lett.* **2012**, *14*,4258-4261
- ¹⁰⁵ Mohammed, A.I.; Abboud, Z.H.; Alghanimi, A.H.O. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 5081-5083
- ¹⁰⁶ Varela, O.; Kolender, A. A.; Fidalgo, D. M. *JOURNAL OF POLYMER SCIENCE PART A: POLYMER CHEMISTRY* **2013**, *51*, 463–470
- ¹⁰⁷ Chaciak B.; Dąbrowa K.; Świder P.; Jarosz S. *New J. Chem.*, **2018**, *42*, 18578-18584 . Obliczenia zostały wykonane przez Kajetana Dąbrowę.
- ¹⁰⁸ Macomber R.S. *J. Chem. Educ.*, **1992**, *69* (5), 375
- ¹⁰⁹ Job, P.; *Annali di Chimica Applicata* **1928**. *9*: 113–203.
- ¹¹⁰ Ulatowski, F.; Dąbrowa, K.; Bałakier, T.; Jurczak, J. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 1746-1756
- ¹¹¹ Alhakim, A; Hooper, W *Journal of Nonparametric Statistics.* **2008**. *20* (3), 253–261.



B. Org. 412 / 19

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.412/19



30000000132733