



PIOTR LIPKOWSKI

**SYNTEZA I BADANIA STRUKTURALNE AZAKORONANDÓW  
I ICH C- ORAZ N- PODSTAWIONYCH POCHODNYCH**

A-21-6  
K-C-125  
K-C-130

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

Warszawa 1996

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.205/96





B Op. 205/96

Praca niniejsza została wykonana w latach 1992-1996  
w Instytucie Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk

Wyniki badań opisanych w pracy zostały częściowo opublikowane:

- J.Jurczak, T.Stankiewicz, P.Sałański, S.Kasprzyk, and P.Lipkowski,  
*Tetrahedron* **1993**, 49, 1478
- J.Jurczak, P.Lipkowski, T.Stankiewicz, Z.Urbańczyk-Lipkowska,  
*Wiad. Chem.* **1995**, 49, 637
- J. Jurczak, P. Lipkowski, T. Stankiewicz, Z. Urbańczyk-Lipkowska,  
*Supramolecular Chem.*, 6, **1995**, 87



Panu Profesorowi Januszowi Jurczakowi serdecznie dziękuję  
za zaproponowanie tematu pracy, cenne dyskusje oraz pomoc  
i opiekę w czasie jej wykonywania.

**Rodzicom**

## Spis treści :

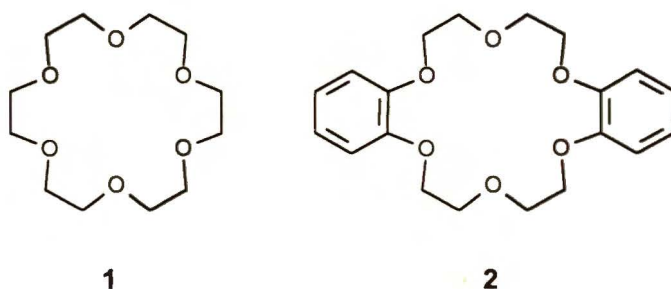
<b>1. ZAŁOŻENIA I CEL PRACY</b>	<b>1</b>
<hr/>	
<b>2. CZĘŚĆ LITERATUROWA</b>	<b>5</b>
<hr/>	
<b>2.1 Wprowadzenie</b>	<b>5</b>
<b>2.2 Ogólne metody makrocyklizacji</b>	<b>5</b>
2.2.1 Metoda dużych rozcieńczeń	6
2.2.2 Metoda wykorzystująca "efekt matrycy"	7
2.2.3 Metody oparte na preorganizacji pod wpływem czynnika zewnętrznego	9
2.2.3.1 Wysokie ciśnienie	9
2.2.3.2 Dobór rozpuszczalnika	10
<b>2.3 Strategie syntezy układów polimakrocyclicznych</b>	<b>12</b>
2.3.1 Strategia Lehna	12
2.3.2 Strategia Vögtlego	14
<b>2.4 Przykłady syntez związków bimakrocyclicznych</b>	<b>15</b>
<b>2.5 Przykłady syntez układów trimakrocyclicznych</b>	<b>20</b>
<b>2.6 Przykłady syntez układów tetra- i pentamakrocyclicznych</b>	<b>25</b>
<b>2.7 Podsumowanie</b>	<b>29</b>
<hr/>	
<b>3. BADANIA WŁASNE</b>	<b>31</b>
<hr/>	
<b>3.1 Wprowadzenie</b>	<b>31</b>
<b>3.2 Synteza substancji wyjściowych</b>	<b>31</b>
<b>3.3 Synteza i struktura azakoronandów</b>	<b>35</b>
3.3.1 Nowe spojrzenie na metodę makrocyklizacji poprzez reakcję podwójnego amidowania	35
3.3.2 Studia porównawczo-strukturalne produktów azamakrocyclicznych	40
<b>3.4 Synteza C-podstawionych diazакoronandów</b>	<b>51</b>
<b>3.5 Synteza N-podstawionych diazакoronandów</b>	<b>53</b>
<b>3.6 Synteza wyższych układów azamakrocyclicznych</b>	<b>56</b>
3.6.1 Synteza układów zawierających dwa pierścienie	57
3.6.2 Synteza układów tricyklicznych	59
3.6.3 Studia strukturalne układów azamakrocyclicznych zawierających tripodalne jednostki.	62

<b>4. PODSUMOWANIE I WNIOSKI</b>	<b>69</b>
<b>5. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA</b>	<b>71</b>
5.1 Uwagi ogólne	71
5.2 Otrzymywanie prekursorów	72
5.3 Syntezy monomakrocyklicznych azakoronandów i C-podstawionych diazakoronandów	79
5.3.1 Ogólna procedura syntezy układów monomakrocyklicznych	79
5.4 Syntezy N-podstawionych diazakoronandów	85
5.4.1 Ogólna procedura N-alkilowania diazakoronandów metodą "sono"	85
5.5 Syntezy z użyciem "TRENU"	86
<b>6. LITERATURA CYTOWANA</b>	<b>89</b>

## 1. Założenia i cel pracy

Poszukiwanie nowych, skutecznych metod prowadzenia reakcji, podobnie jak rozwijanie i udoskonalanie znanych procesów jest, w dziedzinie syntezy organicznej bardzo ważne ze względu na konieczność ciągłego poprawiania preparatywnych procedur, szczególnie w zakresie wydajności i selektywności.<sup>1</sup> Ponadto badania te otwierają często nowe drogi do otrzymywania związków posiadających intrygujące właściwości. Synteza nowych związków daje także asumpt do coraz wnikliwszych badań ich właściwości, jak również skłania do rozważenia ich potencjalnych zastosowań. Ten rodzaj aktywności naukowej jest często podejmowany w Instytucie Chemii Organicznej PAN. Od kilkunastu już lat grupa badawcza kierowana przez Profesora Janusza Jurczaka prowadzi intensywne badania, z jednej strony nad zastosowaniami niekonwencjonalnych metod syntezy (wysokie ciśnienie, sonochemia), z drugiej zaś badania związane z rozwojem metod preparatywnych, które mogą być używane w chemii produktów naturalnych i chemii supramolekularnej.

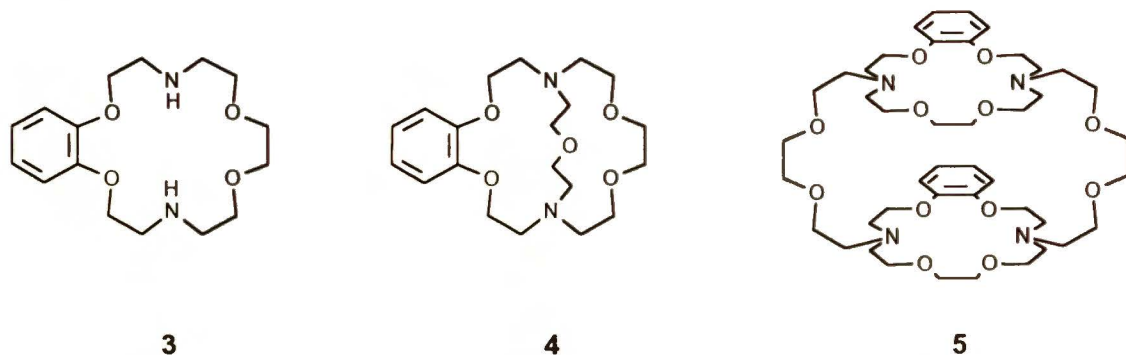
Zainteresowanie chemików związkami makrocyklicznymi wiąże się z ich właściwościami kompleksującymi, które czynią je potencjalnymi receptorami molekularnymi. Te modelowe receptory (cząsteczki gospodarze) zawierają odpowiednią sekwencję heteroatomów zdolnych do wiązania nowych cząsteczek lub jonów (cząsteczki goście). Najprostszymi związkami tego typu są odkryte przez Pedersena<sup>2,3</sup> etery koronowe **1** i **2** (koronandy), zawierające w swej strukturze odpowiednio usytuowane atomy tlenu (Rysunek 1).



Rysunek 1



Wprowadzenie w miejsce dwóch atomów tlenu atomów azotu otwiera nowe możliwości w planowaniu nowych strukturalnie receptorów molekularnych takich jak diazakoronandy **3** oraz bicykliczne **4** i tricykliczne **5** kryptandy ( Rysunek 2 ).



Rysunek 2

Należy zauważyć, że wprowadzenie atomów azotu do cząsteczki receptora zwiększa zasadniczo liczbę możliwych struktur. W ten sposób możemy szeroko modyfikować lukę molekularną, co stwarza nowe możliwości w syntezie cząsteczek tego typu, związane z ich wielkością, kształtem czy zdolnością do rozpoznawania innych struktur. Związki te mogą być skutecznie używane jako katalizatory, modele i analogi enzymów, odczynniki transportujące itp. Wielość praktycznych zastosowań tych tzw. urządzeń molekularnych zilustrować może ich udokumentowana lub przewidywana rola w rozdzielaniu enancjomerów<sup>4,5</sup> i izotopów,<sup>6</sup> procesach polimeryzacji,<sup>7</sup> konstrukcji jonoselektywnych czujników,<sup>8</sup> oraz zastosowaniach terapeutycznych<sup>9</sup> czy immunologicznych.<sup>10</sup>

Wszystkie powyżej przytoczone fakty stanowiły solidny fundament pod sformułowanie tematu mojej rozprawy doktorskiej.

Przystępując do realizacji mojej pracy, postanowiłem poświęcić na wstępie nieco czasu na usystematyzowanie zgromadzonej dotąd w naszym Zespole wiedzy o reakcji podwójnego amidowania, prowadzącej do powstawania układów makrocyclicznych. Godnym podjęcia były moim zdaniem ponowne badania makrocyclizacji z bardziej wnikliwą analizą czystości



produktów, co doprowadzić powinno do lepszego zrozumienia przebiegu tej reakcji.

Badania nad syntezą diazakoronandów postanowiłem rozszerzyć, z drugiej strony, na układy chiralne. W tym celu zaplanowałem syntezę makrocyklicznych C-podandów startując z odpowiednich chiralnych pochodnych gliceryny. Równocześnie podjąłem trud opracowania dogodnej metody syntezy N-podstawionych azakoronandów.

Zdecydowałem się również rozszerzyć rentgenowskie badania strukturalne produktów makrocyklizacji, z czym wiązałem poważne nadzieje na skorelowanie łatwości i efektywności powstawania zakładanych makrocyklicznych produktów z ich konformacją w fazie stałej.

Rozwiązanie powyżej zarysowanych problemów miało pozwolić na zaprojektowanie i zrealizowanie kolejnego celu jakim była synteza wyższych układów azamakrocyklicznych, do których zaliczałem bi- i tricykliczne kryptandy oraz układy zawierające dwa połączone ze sobą pierścienie.

Do realizacji tych zamierzeń wybrałem tris(2-aminoetylo)-aminę oraz estry metylowe różnych kwasów karboksylowych, w tym tripodalnego kwasu nitrylotrikarboksylowego. Oczekiwałem, że opracowana przez nas wcześniej metoda makrocyklizacji "ICHOPAN" da również i w tym przypadku pozytywne rezultaty. Postanowiłem więc również, w miarę możliwości, i dla tego fragmentu badań zastosować do otrzymanych produktów rentgenowskie badania strukturalne.

Oczywiście przedstawione wyżej plany badawcze nie wyczerpywały wszystkich potencjalnych możliwości zastosowania naszej metodologii do syntezy złożonych układów makrocyklicznych. Uzyskane przeze mnie wyniki traktowałem, zarówno na początku jak i przy końcu realizacji, nie tylko jako efekt rozwoju tematu ale równoległe, jako nową platformę do kolejnych zadań badawczych moich i kolegów z Zespołu.



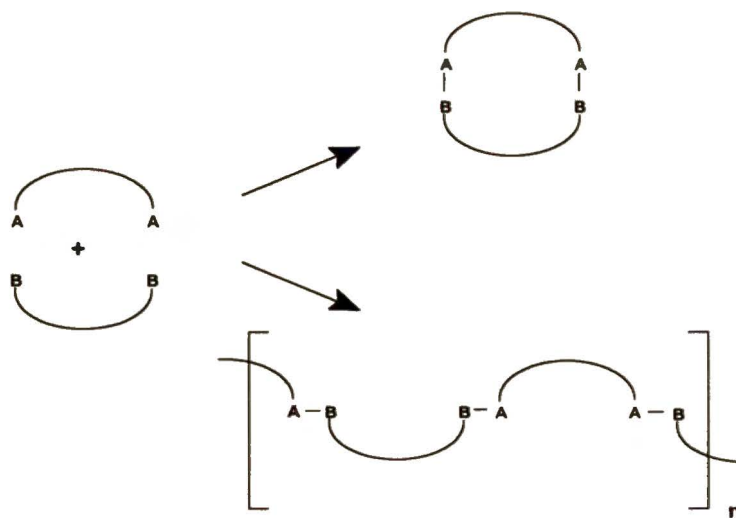
## 2. Część literaturowa

### 2.1 Wprowadzenie

W 1987 roku trzech uczeni: Charles J. Pedersen, Donald J. Cram oraz Jean-Marie Lehn zostali uhonorowani nagrodą Nobla w dziedzinie chemii.<sup>11</sup> Nagrodę tę otrzymali za syntezę, zbadanie właściwości oraz zastosowanie receptorów makrocyklicznych, specyficznie oddziałujących z jonami jak również z cząsteczkami obojętnymi. W ten sposób narodziła się nowa dziedzina chemii - chemia supramolekularna. Obecnie wiele grup badawczych w świecie zajmuje się syntezą nowych, coraz bardziej złożonych związków makrocyklicznych, oraz tworzeniem z ich udziałem układów supramolekularnych. Nadrzędnym celem jest ich wykorzystanie w wielu dziedzinach chemii, biochemii, w medycynie, fizyce, przemyśle spożywczym czy ochronie środowiska.

### 2.2 Ogólne metody makrocyklizacji

Synteza związków makrocyklicznych wiąże się na ogół z trudnościami wynikającymi z konkurencyjności reakcji makrocyklizacji i reakcji polimeryzacji ( Schemat 1 ).

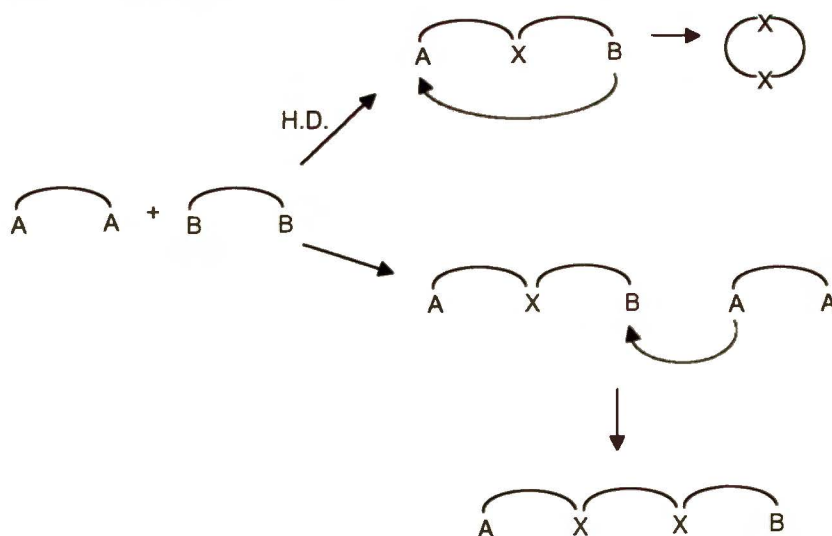


Schemat 1

Współczesna chemia zna wiele sposobów skutecznego prowadzenia reakcji makrocyklizacji. Większość z nich to modyfikacja jednej z trzech podstawowych metod: dużych rozcieńczeń, wykorzystującej "efekt matrycy" lub preorganizację pod wpływem czynnika zewnętrznego.

### 2.2.1 Metoda dużych rozcieńczeń

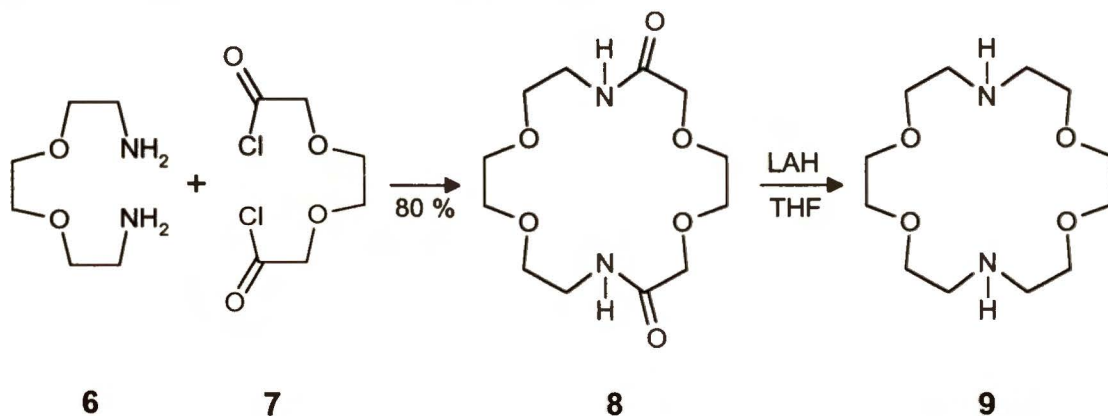
Historycznie pierwszą metodą, która dała świetne rezultaty w procesach makrocyklizacji było zastosowanie techniki dużych rozcieńczeń.<sup>12</sup> Wykorzystuje ona matematyczną teorię reakcji prowadzonych w warunkach dużych rozcieńczeń, opracowaną w latach trzydziestych przez dwie grupy badawcze Stolla<sup>13</sup> i Salomona.<sup>14</sup> Aby z łańcuchowych substratów mógł powstać produkt cykliczny, w pierwszym etapie musi tworzyć się liniowy związek pośredni (Schemat 2). Ideą metody dużych rozcieńczeń (angielskie high dilution, H.D.) jest ciągle utrzymywanie w środowisku reakcyjnym niskiego stężenia substratów (ok.  $10^{-5}$  mola/l), tak aby proces przebiegał w kierunku powstawania produktu cyklicznego, a nie produktu polimerycznego. Większość reakcji prowadzonych tą metodą musi przebiegać szybko i nieodwracalnie, a użyte w reakcji rozpuszczalniki muszą spełniać warunek bardzo wysokiej czystości i całkowitej bezwodności.



Schemat 2



Jednym z pierwszych przykładów zastosowania metody dużych rozcieńczeń do otrzymania układów makrocyklicznych była reakcja acylowania amin chlorkami kwasowymi<sup>15</sup> ( Schemat 3 ).

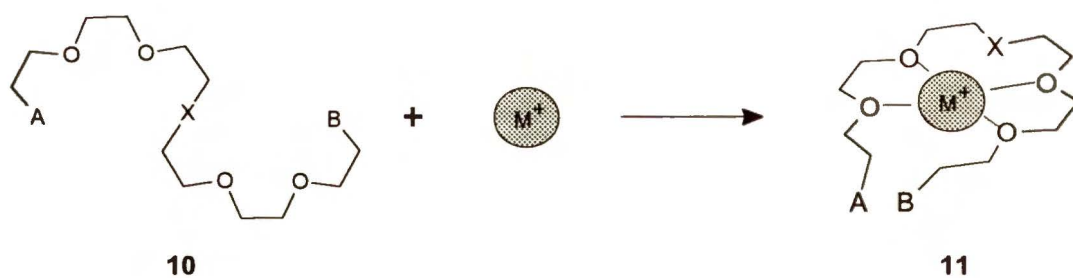


Schemat 3

W wyniku reakcji terminalnej diaminy **6** z  $\alpha,\omega$ -dichlorkiem kwasowym **7**, prowadzonej w warunkach dużych rozcieńczeń, powstaje bisamid **8**, który następnie poddany redukcji daje 1,10-diaza-18-koronand-6 (**9**). Wydajność reakcji makrocyklizacji dla tego prostego układu, jest bardzo wysoka ( 80% ).

### 2.2.2 Metoda wykorzystująca "efekt matrycy"

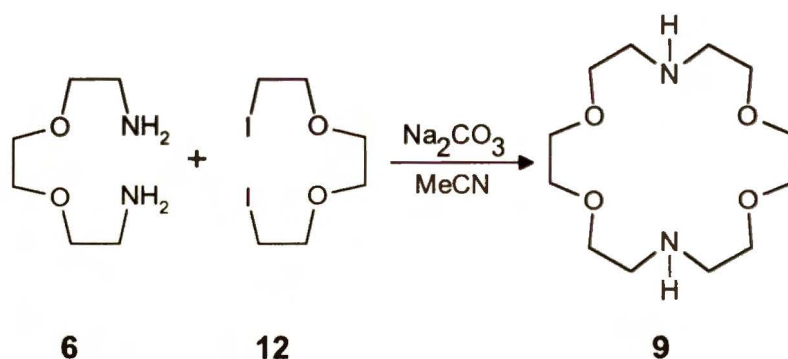
Drugą metodą prowadzącą do powstania związku makrocyklicznego jest wykorzystanie tzw. "efektu matrycy".<sup>16</sup> Aby zaszła reakcja chemiczna, centra reakcyjne muszą znaleźć się w odległości, która umożliwi im chemiczne oddziaływanie. Według Kulstada i Malmstena<sup>17</sup> mechanizm reakcji  $\alpha,\omega$ -diaminy z  $\alpha,\omega$ -dijodoeterem polega w pierwszym etapie na utworzeniu się produktu liniowego **10**, z którego następnie, w obecności kationu metalu, powstaje silny kompleks inkluzyjny **11**, w wyniku czego centra reakcyjne zbliżają się na tyle blisko aby mogła zajść wewnątrzcząsteczkowa przemiana chemiczna prowadząca do związku makrocyklicznego ( Schemat 4 ).



Schemat 4

Potwierdzeniem powyższej tezy jest fakt, iż po dodaniu do środowiska reakcji promowanej jonem metalu czynnika kompleksującego kation, wydajność makrocyclizacji drastycznie spada. Niewątpliwą wadą tej metody jest trudność wydzielenia wolnego związku makrocyclicznego, co spowodowane jest najczęściej tworzeniem się bardzo trwałych kompleksów inkluzyjnych typu gość-gospodarz z kationem metalu promującego.

Przykładem reakcji makrocyclizacji promowanej jonem metalu może być przeprowadzona przez Kulstada i Malmstena<sup>18</sup> reakcja terminalnej diaminy **6** z  $\alpha,\omega$ -dijodkiem **12**, w wyniku której autorzy otrzymali diazakoronand **9** z 30% wydajnością (Schemat 5). Czynnikiem promującym jest w tym przypadku kation sodowy, pochodzący z odpowiedniego węglanu.



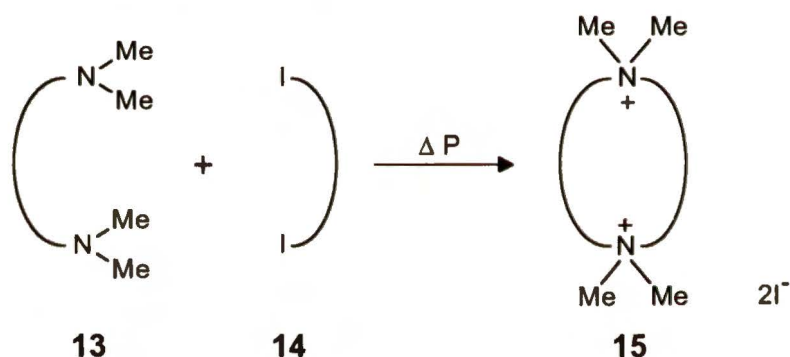
Schemat 5



## 2.2.3 Metody oparte na preorganizacji pod wpływem czynnika zewnętrznego

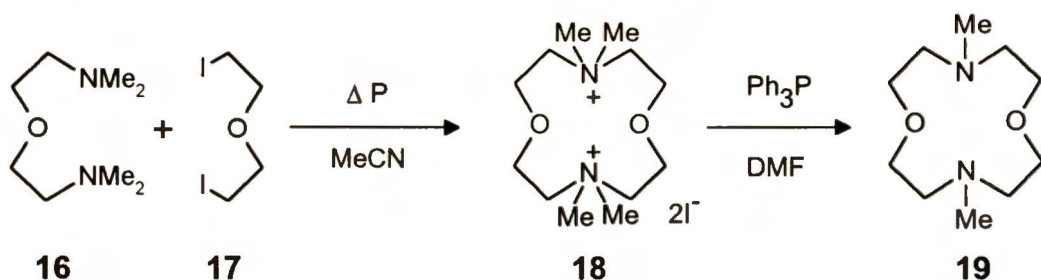
### 2.2.3.1 Wysokie ciśnienie

Stosowanie wysokiego ciśnienia w syntezie organicznej prowadzi w wielu przypadkach do znakomitego zwiększenia wydajności reakcji. Do reakcji przyspieszanych przez ciśnienie należy czwartorzędowanie III-rzędowych amin.<sup>19</sup> Okazało się, że reakcję tego typu można zastosować do syntezy związków makrocyklicznych. Terminalne diaminy typu **13** reagują z  $\alpha,\omega$ -dijodopochodnymi typu **14**, prowadząc z dobrymi wydajnościami do związków makrocyklicznych typu **15**<sup>20</sup> (Schemat 6).



Schemat 6

Można więc powiedzieć, że wysokie ciśnienie jest czynnikiem powodującym taką samoorganizację układu reagującego, która preferuje powstanie pierścienia makrocyklicznego a nie dopuszcza do liniowej kopolimeryzacji reagentów. Przykład reakcji, w której wysokie ciśnienie odgrywa postulowaną tu rolę przedstawia Schemat 7.<sup>21</sup>

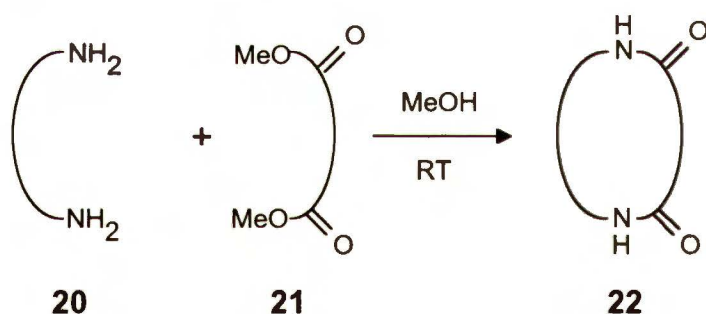


Schemat 7

W normalnych warunkach reakcja  $\alpha,\omega$ -dijodku **17** z terminalną diaminą **16** nie prowadzi do pożądanego produktu cyklicznego **18**. Jednak gdy te same substraty rozpuszczone w acetonitrylu, poddano działaniu wysokiego ciśnienia ( 12 kbar ) to otrzymano pożądaną produkt makrocykliczny w postaci IV-rzędowej soli amoniowej **18**, której demetylowanie trifenylofosfiną w prowadzi do diazakoronandu **19** z dobrą całkowitą wydajnością.

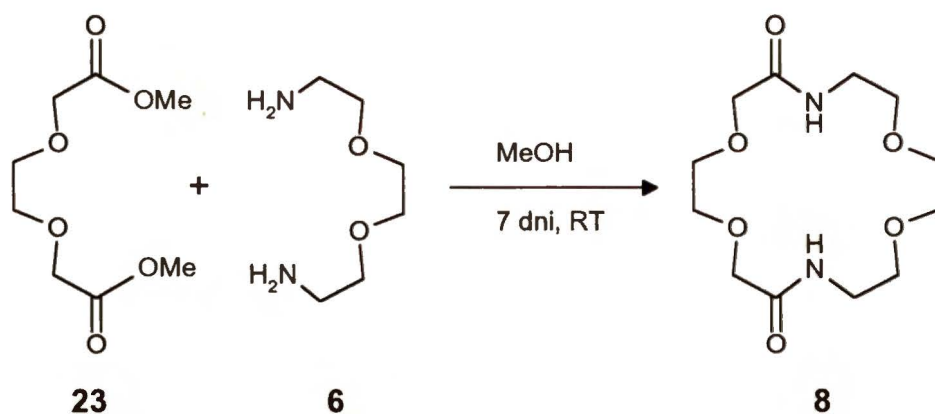
### 2.2.3.2 Dobór rozpuszczalnika

Odpowiednią samoorganizację układu reagującego można również osiągnąć poprzez użycie odpowiedniego rozpuszczalnika. W reakcji podwójnego amidowania użycie jako rozpuszczalnika metanolu powoduje, że I-rzędowe diaminy typu **20** reagując z  $\alpha,\omega$ -diestrami typu **21** dają z dobrymi wydajnościami makrocykliczny produkt **22**<sup>22</sup> ( Schemat 8 ). Ta sama reakcja prowadzona w innych rozpuszczalnikach powoduje gwałtowny spadek wydajności, do zaniku produktu makrocyklizacji włącznie.



Schemat 8

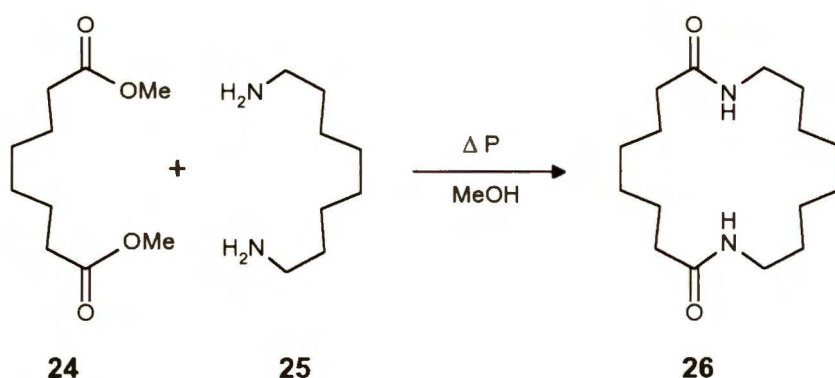
Modelowym przykładem preorganizacji układu reagującego pod wpływem rozpuszczalnika jest otrzymywanie bisamidu **8** z odpowiednich substratów **6** i **23** ( Schemat 9 ).<sup>23</sup>



Schemat 9

Reakcja ta prowadzona w toluenie, eterze dietylowym, chloroformie czy acetonitrylu jako rozpuszczalnikach dawała produkt makrocykliczny z wydajnościami poniżej 10%. Natomiast użycie metanolu jako rozpuszczalnika zwiększyła wydajność do 68%. Zmiana alkoholu metylowego na etylowy czy wyższy powodowała wyraźny spadek wydajności. Metoda ta ma niewątpliwie tę zaletę, że reakcję prowadzi się w typowych dla chemii organicznej stężeniach (0.1M/l).

Schemat 10 przedstawia przykład wspomagającego zastosowania obydwu czynników powodujących preorganizację.<sup>24</sup> Ester metylowy **24** poddany reakcji z diaminą **25** w metanolu w warunkach normalnych nie dawał pożądanego makrocyklicznego diamidu **26**. Dopiero zastosowane dodatkowo wysokie ciśnienie spowodowało otrzymanie diazakoronandu **26** z wydajnością 15%.



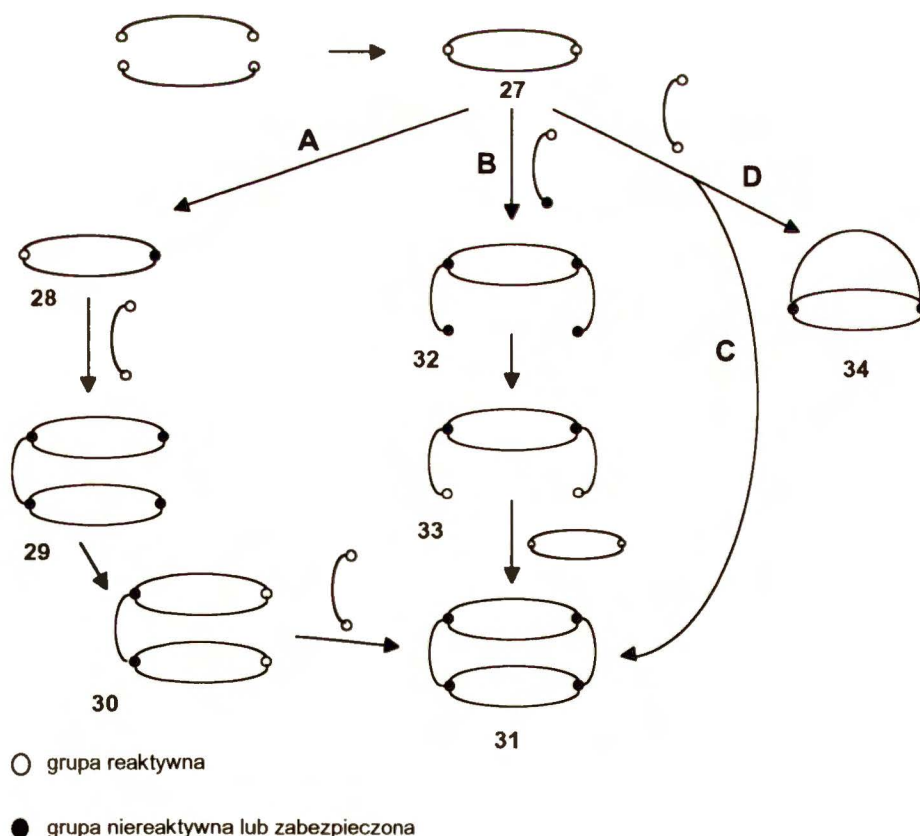
Schemat 10

## 2.3 Strategie syntezy układów polimakrocyklicznych

Rozwój chemii supramolekularnej w ostatnich latach doprowadził do takiej sytuacji, że chemicy wciąż poszukują nowych, bardziej skutecznych, wydajnych i tanich metod syntezy związków makrocyklicznych. Syntezy układów bi-, tri-, tetra- czy pentacyklicznych kryptandów są obiektem zainteresowań wielu grup badawczych. Jednak strategie prowadzące do otrzymania pożądaných kryptandów można zaklasyfikować do dwóch podstawowych grup, omówionych poniżej, a zaproponowanych przez Lehna i Vögtlego.

### 2.3.1 Strategia Lehna

Lehn<sup>25</sup> zaproponował trzy podstawowe drogi ( A, B, C ) prowadzące do otrzymania tricyklicznych kryptandów, oraz jedną drogę ( D ), na której powstaje bicykliczny kryptand ( Schemat 11 ).



Schemat 11



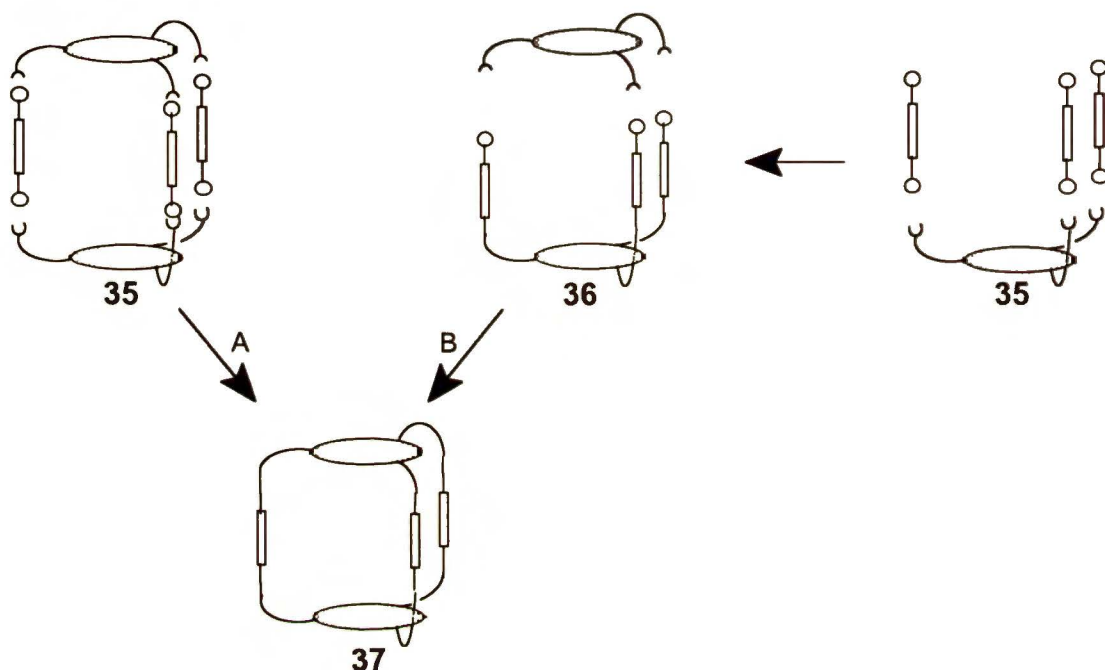
W pierwszym etapie we wszystkich przypadkach powstaje związek monomakrocykliczny **27**, który posiada dwie reaktywne grupy oznaczone pustymi kółkami. Droga A polega na selektywnym zabezpieczeniu jednej z grup reaktywnych prekursora **27**, co prowadzi do związku **28**, a następnie przeprowadzeniu reakcji z dwufunkcyjnym elementem łączącym, co w rezultacie powoduje otrzymanie związku **29**, podwójnie zabezpieczonego prekursora tricyklicznego kryptandu. W następnym etapie wykonujemy odbezpieczenie reaktywnych grup, prowadzące do związku **30**, który z kolejną cząsteczką elementu łączącego daje w wyniku reakcji cyklizacji oczekiwany tricykliczny kryptand **31**. Metoda ta należy do najszerzej stosowanych sposobów otrzymywania tricyklicznych kryptandów.

Drugą, alternatywną metodą syntezy tricyklicznego kryptandu **31** jest droga B pokazana na Schemacie 11. W pierwszym etapie związek **27** przeprowadza się w wyniku reakcji z dwoma cząsteczkami monozabezpieczonego elementu łączącego w związek **32**, który po odbezpieczeniu grup reaktywnych daje prekursor **33**. W drugim etapie związek **33** poddaje się reakcji z drugą cząsteczką związku monomakrocyklicznego **27**, co w rezultacie prowadzi do oczekiwanego tricyklicznego kryptandu **31**.

Droga C polega na jednoetapowej reakcji związku **27** z aktywnym elementem łączącym, co często prowadzi do tricyklicznego kryptandu **31**. Reakcja ta może jednak przebiegać odmiennie (jak pokazuje to droga D) dając bicykliczny kryptand **34**. W istocie ze stuprocentową pewnością nie możemy przewidzieć czy w jednoetapowej reakcji otrzymamy kryptand bi- czy tricykliczny. Niewątpliwie wpływ na rezultat ma budowa obydwu substratów ( np. długość łącznika w relacji do wielkości pierścienia makrocyklicznego ) oraz zastosowana metoda syntezy.

### 2.3.2 Strategia Vögtlego

Inne podejście do syntezy układów polimakrocyclicznych przedstawił w swoim znanym przeglądzie Vögtle.<sup>26</sup> Zaproponował on dwie podstawowe drogi prowadzące do otrzymania bicyklicznego kryptandu typu **37** ( Schemat 12 ).



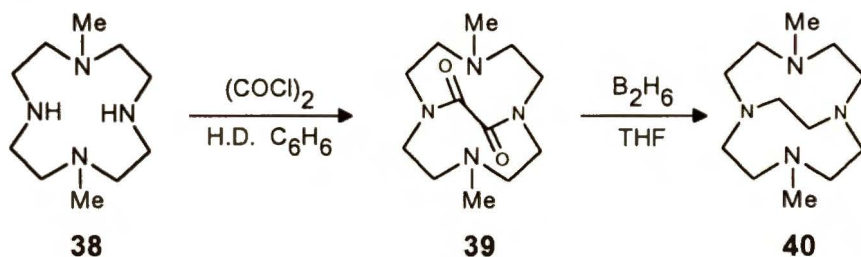
Schemat 12

Ideą drogi A jest reakcja połączenia, za pomocą trzech terminalnych reagentów, dwóch tripodalnych związków **35**. Jak wynika ze Schematu 12 jest to dość skomplikowany sześciocentrowy proces. Inne podejście do otrzymania kryptandu **37** pokazuje droga B. Polega ona na otrzymaniu w pierwszym etapie ze związku **35** nowej tripodalnej pochodnej **36**, a następnie na kondensacji obu układów tripodalnych **35** i **36**, co prowadzi do powstania, tym razem w sekwencji dwu reakcji, oczekiwanego kryptandu **37**.



## 2.4 Przykłady syntez związków bimakrocyklicznych

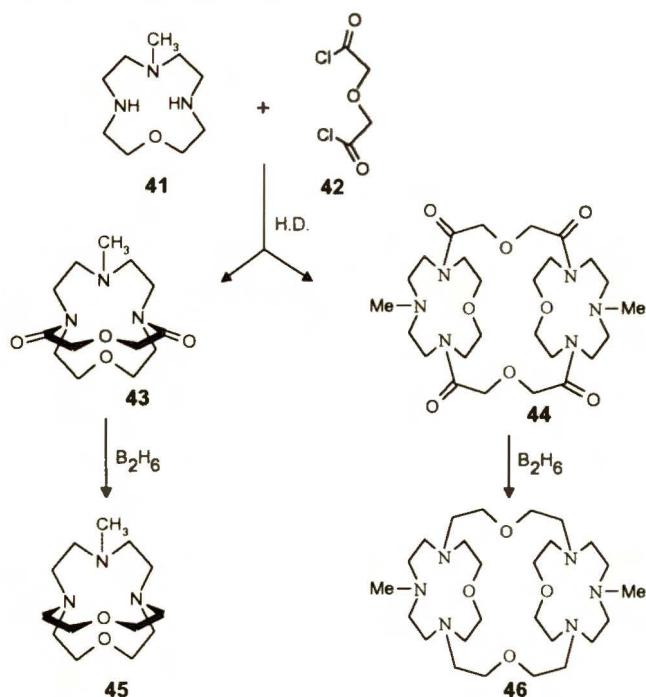
Ciampolini ze współpracownikami<sup>27</sup> stosując strategię Lehna wykonali syntezę 4,10-dimetylo-1,4,7,10-tetraazabicyklo[5.5.2]tetradekanu **40** ( Schemat 13 ).



Schemat 13

Reakcja tetraazakoronandu **38** z chlorkiem oksalilu, prowadząca do otrzymania bicyklicznego diamidu **39**, zrealizowana została w warunkach dużych rozcieńczeń z wydajnością 29%. Następnie związek **39** poddany został redukcji, co doprowadziło do otrzymania pożądanego kryptandu **40**.

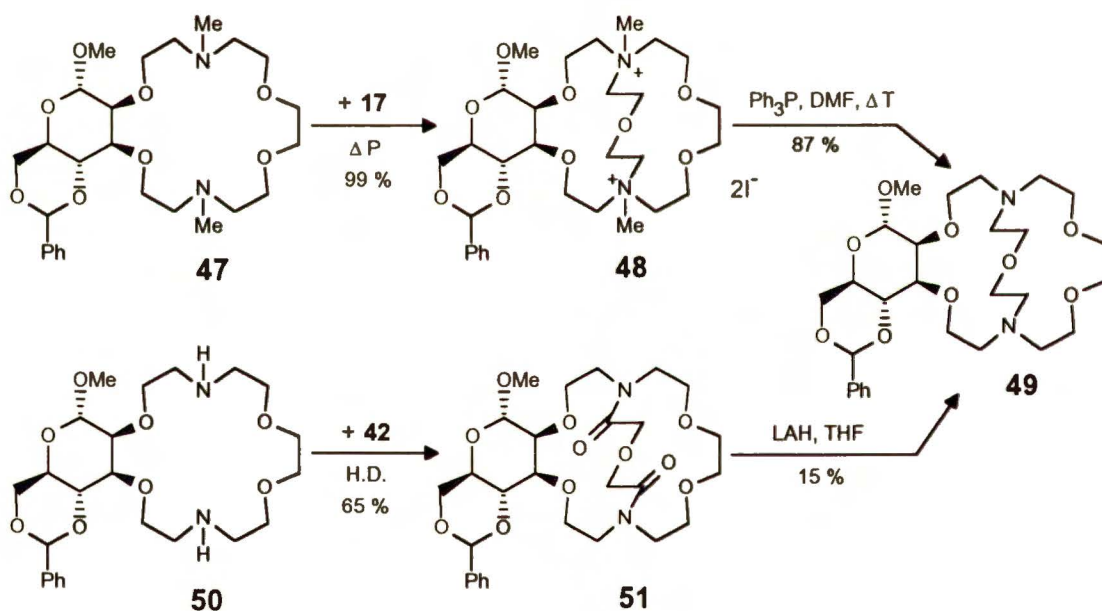
Ci sami autorzy wykonali syntezę kryptandów bicyklicznego **45** i tricyklicznego **46** ( Schemat 14 ).<sup>28</sup>



Schemat 14

Wychodząc z triazakoronandu **41** i chlorku kwasu dikarboksylowego **42**, autorzy otrzymali w warunkach dużych rozcieńczeń bicykliczny diamid **43** z wydajnością 25% oraz tricykliczny tetraamid **44** z wydajnością 12%. Po rozdzieleniu związków **43** i **44**, a następnie ich redukcji powstały odpowiednie kryptandy bi- i tricykliczny, **45** i **46**. Głównym produktem jest więc układ bicykliczny powstający według drogi D strategii Lehna ( patrz Schemat 10 ). Układ tricykliczny powstający wg drogi C jest jednak również możliwy, czego dowodzi tworzenie się produktu **44** i w konsekwencji związku **46**.

Synteza chiralnego kryptandu **49** ( Schemat 15 ) pozwala na porównanie skuteczności stosowanych metod: wysokociśnieniowej<sup>29</sup> oraz dużych rozcieńczeń<sup>30</sup> ( obie przebiegają zgodnie ze strategią Lehna ).

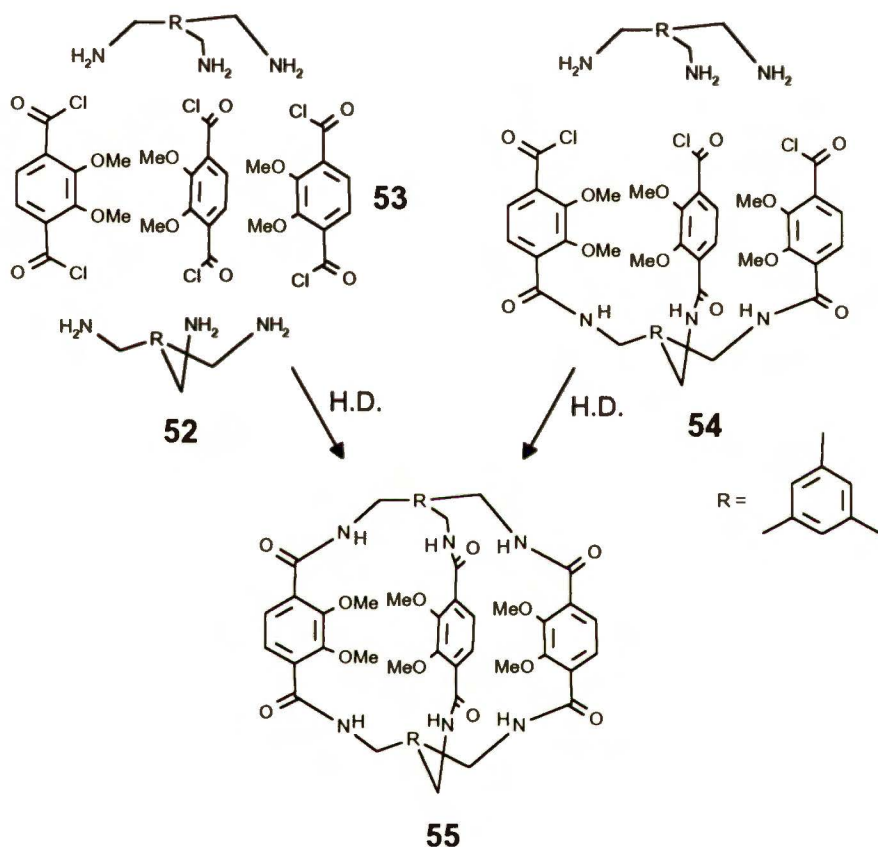


Schemat 15

W reakcji wysokociśnieniowej, chiralna pochodna N,N'-dimetyldiazakoronandu **47** i odpowiedni terminalny diiodek **17**, dały z wydajnością 99% bicykliczną sól bisamoniową **48**, która z kolei poddana reakcji demetylacji trifenylfosfiną ( wydajność 87% ) prowadziła do pożądanego produktu **49**. Natomiast gdy zastosowano metodę dużych rozcieńczeń czyli związek **50** poddano reakcji z chlorkiem kwasowym **42**, otrzymano bicykliczny

diamid **51** z wydajnością 65%. Redukcja związku **51** prowadziła do identycznego bicyklicznego kryptandu **49** z wydajnością 15%. Całkowita wydajność sekwencji reakcji z użyciem wysokiego ciśnienia wynosiła 86%, co daje olbrzymią przewagą w tym przypadku nad metodą dużych rozcieńczeń, dla której całkowita wydajność wynosiła 10%.

Przykładem zastosowania strategii Vögtlego do otrzymywania układów bicyklicznych jest przedstawiona poniżej synteza kryptandu **55** (Schemat 16).<sup>31</sup>



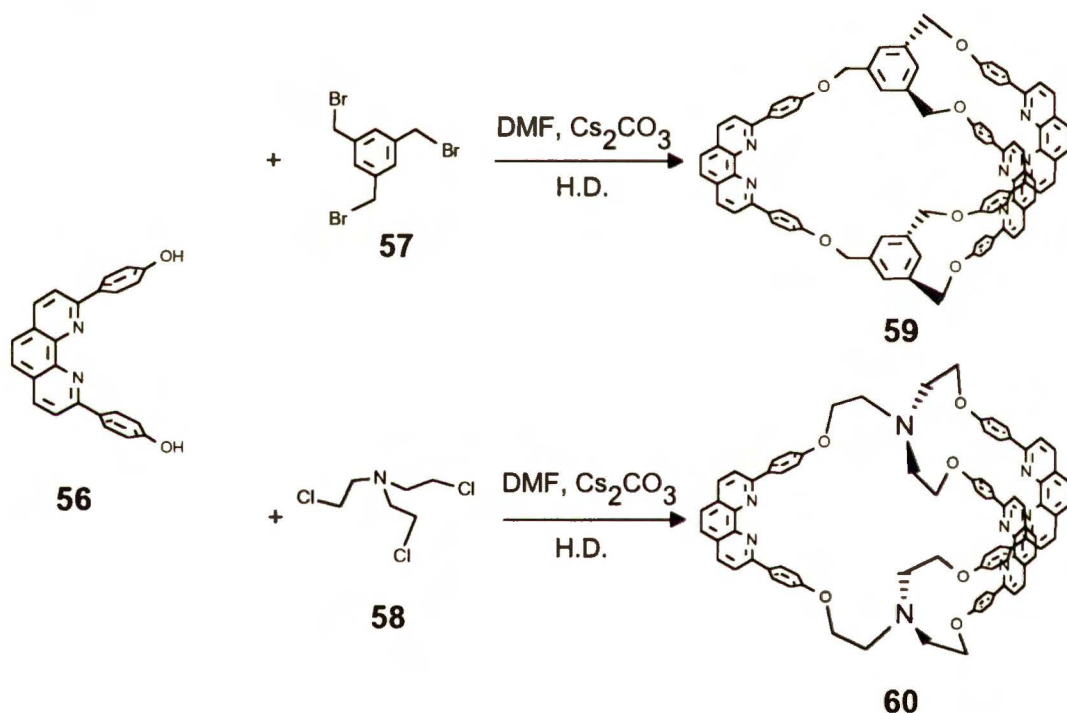
Schemat 16

Autorzy przedstawili zgodnie ze swoją koncepcją dwie sekwencje reakcji prowadzące do tego samego produktu **55**. Pierwsza z nich jest jednoetapową reakcją dwóch cząsteczek tripodalnej aminy **52** z trzema cząsteczkami, pełniącymi rolę łączącego reagenta, chlorku kwasowego **53**, przeprowadzona w warunkach dużych rozcieńczeń. Koncepcja ta została doświadczalnie potwierdzona, lecz produkt **55** wyodrębniono z zaledwie 1.5% wydajnością.



Wydajność ta nie może być zadowalająca z praktycznego punktu widzenia, lecz fakt wyodrębnienia produktu sześciocentrowej reakcji jest niewątpliwym sukcesem. Nikłe powodzenie jednoetapowej syntezy spowodowało, że autorzy postanowili zastosować drugi wariant swej strategii. W tym celu, w pierwszym etapie otrzymali związek pośredni **54**, który następnie kondensowali z tripodalną aminą **52**, co w rezultacie doprowadziło, zgodnie z drogą B strategii Vögtle, do końcowego produktu **55** z całkowitą wydajnością 13%.

Innym ciekawym przykładem sześciocentrowej reakcji jest synteza bicyklicznych kryptandów **59** i **60**, którą wykonali Vögtle i współpracownicy ( Schemat 17 ).<sup>32</sup>

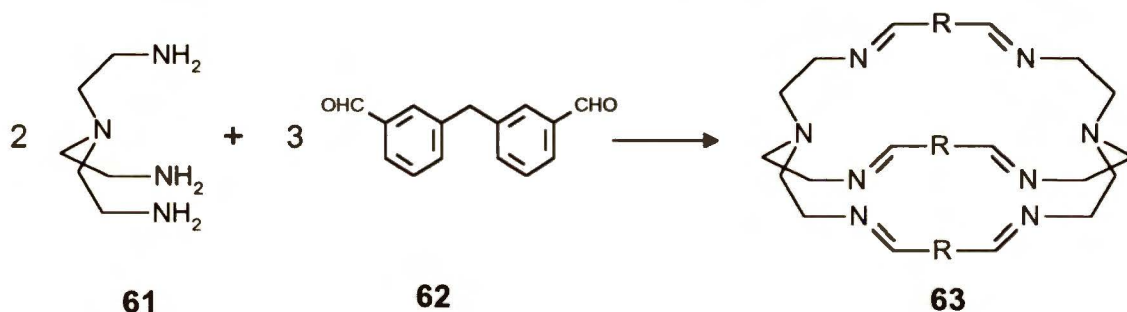


Schemat 17

Wychodząc z bisfenolu **56** oraz tripodalnych łączników **57** i **58**, otrzymali oni odpowiednie bicykliczne kryptandy **59** i **60**. Obie cyklizacje prowadzone były przez wiele godzin z synchronicznym dodawaniem reagentów ( metoda dużych rozcieńczeń ) w obecności węgla cezu. W przypadku łącznika **57** otrzymano pożądaną produkt **59** z wydajnością 11%, natomiast dla łącznika **58**, wydajność produktu **60** spadła do zaledwie 2.3%. Reakcje prowadzone były w

identycznych warunkach, wobec czego spadek wydajności dla drugiej reakcji może być tłumaczony większą labilnością tripodalnego łącznika **58** w stosunku do jego analogu **57**.

Kondensację tripodalnych amin z aldehydami pełniącymi rolę terminalnych reagentów, prowadzącą do utworzenia zasad Schiffa, wykorzystali Lehn i współpracownicy<sup>33</sup> do syntezy układu makrocyklicznego według jednoetapowej sześciocentrowej strategii Vögtelego ( Schemat 18 ).

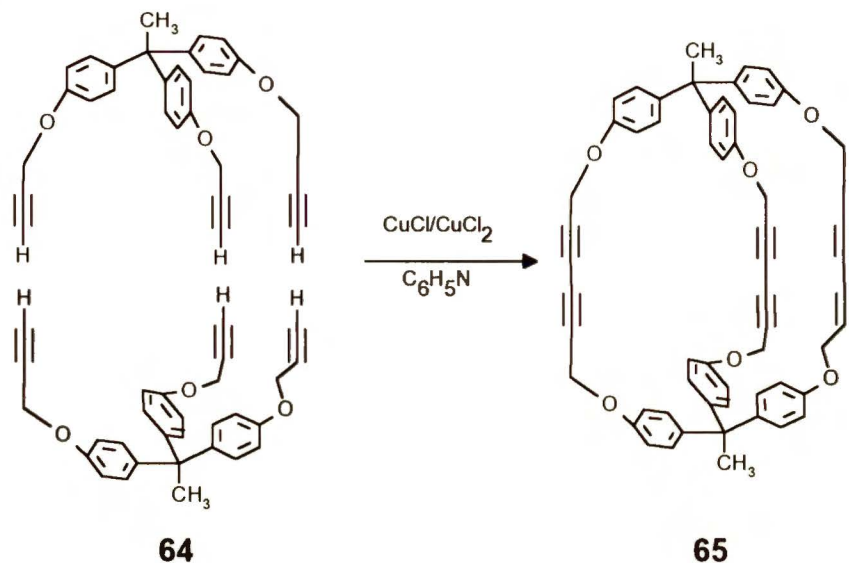


Schemat 18

Autorzy wychodząc z tris(2-aminoetylo)-aminy **61** ( dwa ekwiwalenty ) oraz dialdehydu **62** ( trzy ekwiwalenty ), używając acetonitrylu jako rozpuszczalnika, otrzymali w jednym etapie bicykliczny kryptand **63**. Wydajność izolowanego produktu **63** ( po krystalizacji ) była, dla tak złożonego procesu, doskonała i wyniosła 60%. Nowym elementem w tej syntezie było przeprowadzenie procesu bez stosowania specjalnych technik ( dużych rozcieńczeń, efektu matrycy, itp ); zastosowano standardowe stężenia ( 0.1mola/l ), typowo używane w chemii organicznej. Należy też podkreślić, że siłą napędową procesu mogła być także spontaniczna krystalizacja produktu **63** z mieszaniny reakcyjnej.

Innym ciekawym przykładem wykorzystania reakcji trójcentrowych w syntezie ligandów makrocyklicznych może być powstawanie bicyklicznych kryptandów, w wyniku tworzenia nowego wiązania typu węgiel-węgiel, a nie wiązań węgiel-heteroatom jak w poprzednich przypadkach. Takim przykładem jest sprzężanie tripodalnych pochodnych acetylenowych typu **64**, prowadzone wobec soli miedzi w pirydynie, w wyniku czego powstają bicykliczne kryptandy

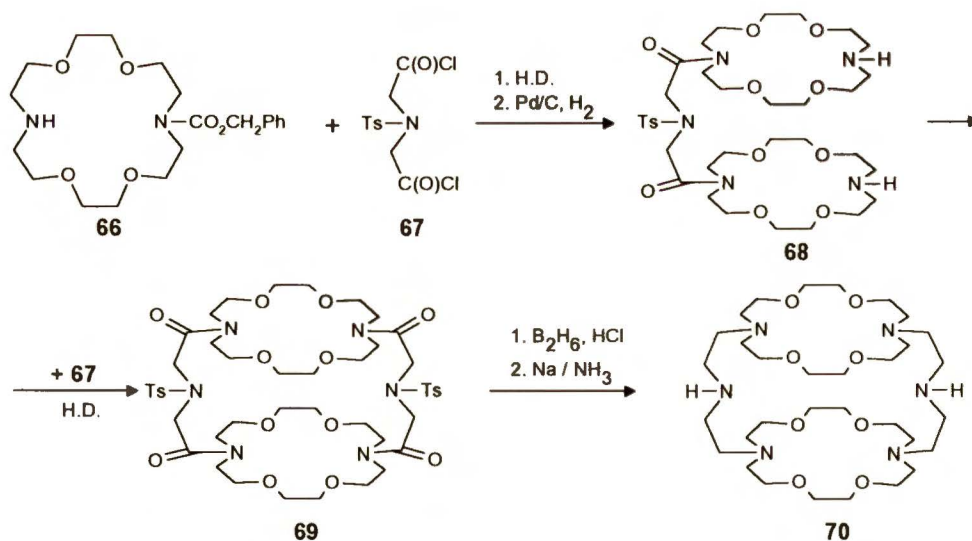
typu **65**, jak wykazali Breslow ze współpracownikami,<sup>34</sup> którzy przeprowadzili tę cyklodimeryzację z wysoką wydajnością 30% ( Schemat 19 ).



Schemat 19

## 2.5 Przykłady syntez układów trimakrocyclicznych

Klasyczny przykład użycia strategii Lehna do otrzymania tricyklicznego tetraamidu **69** przedstawia Schemat 20.<sup>35,36,37</sup>

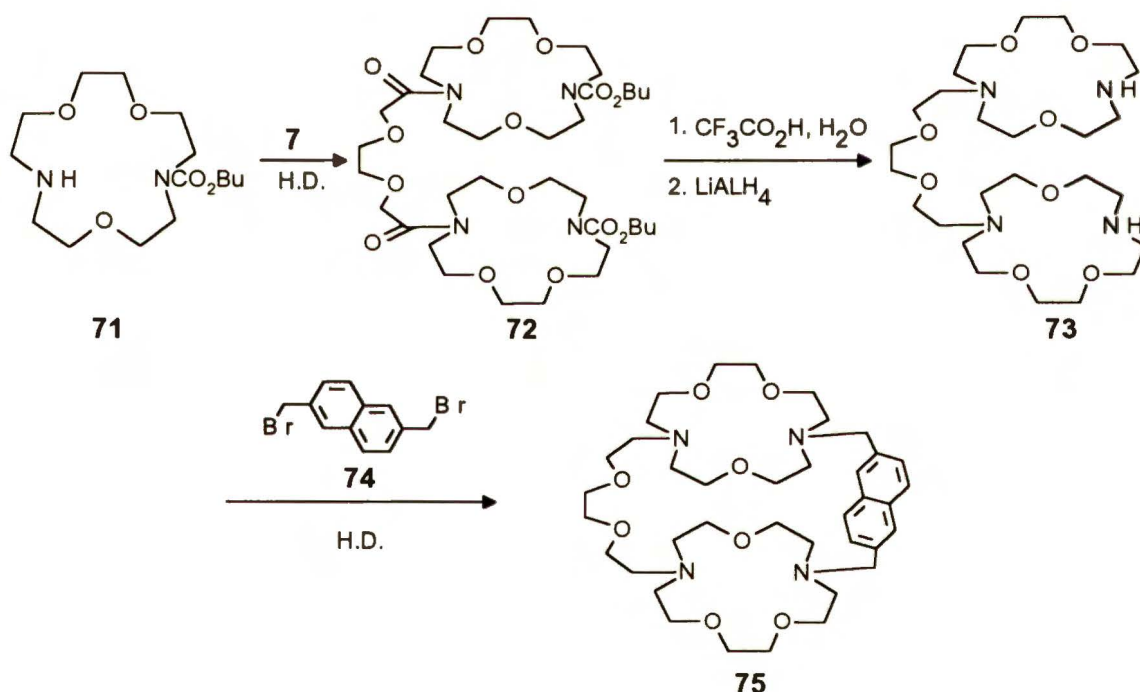


Schemat 20



N-Monozabezpieczony diazakoronand **66** poddany został reakcji z chlorkiem kwasu dikarboksylowego **67**, a następnie II-rzędowe funkcje aminowe zostały odbezpieczone co doprowadziło do otrzymania związku **68** prekursora planowanego trycyklicznego kryptandu. Kolejnym etapem decydującym o powodzeniu syntezy jest cyklizacja prekursora **68** z udziałem chlorku kwasowego **67**, prowadząca do związku pośredniego **69**. Etap ten autorzy wykonali z wykorzystaniem metody dużych rozcieńczeń, otrzymując pożądaną produkt **69** z wydajnością 70%. Po przeprowadzeniu redukcji funkcji amidowych w związku **69**, a następnie usunięciu grup N-tosylowych, otrzymano trycykliczny kryptand **70**.

Sutherland ze współpracownikami,<sup>38,39</sup> opierając się na strategii Lehna,<sup>39</sup> otrzymali niesymetryczny układ trycyklicznego kryptandu **75** ( Schemat 21 ).

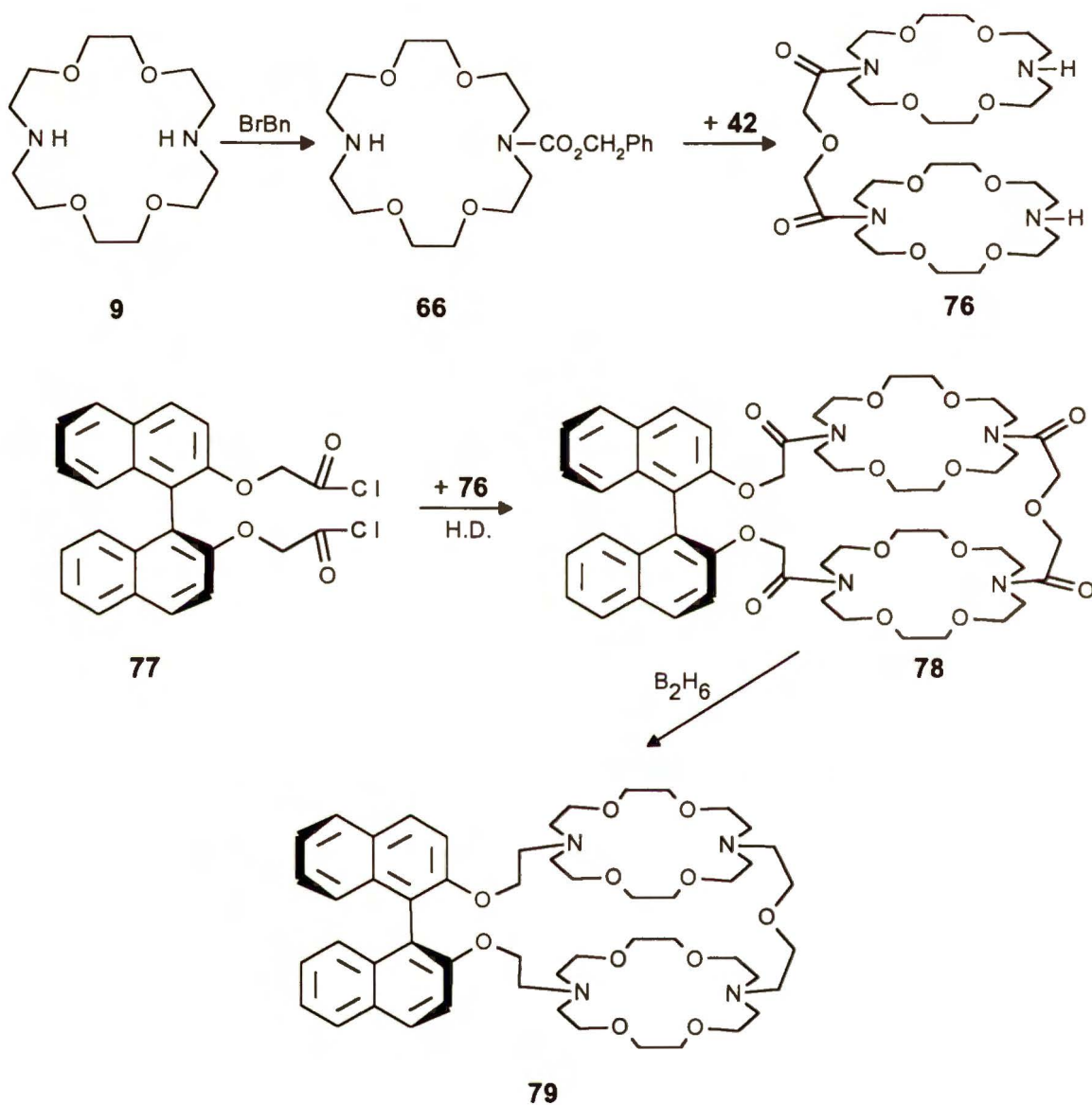


Schemat 21

W pierwszym etapie syntezy, na N-monozabezpieczony diazakoronand **71** podziałano chlorkiem kwasu dikarboksylowego **7**, otrzymując produkt pośredni **72**, który po odbezpieczeniu funkcji aminowych i redukcji grup amidowych, dał odpowiednią pochodną **73**. Reakcja związku **73** z

bis(bromometylo)-naftalenem **74**, w warunkach dużych rozcieńczeń, dała z wydajnością 37% niesymetryczny tricykliczny kryptand **75**.

Innym ciekawym przykładem przedstawionej strategii jest przeprowadzona przez Lehna i współpracowników synteza chiralnego tricyklicznego kryptandu **79**<sup>40</sup> ( Schemat 22 ).

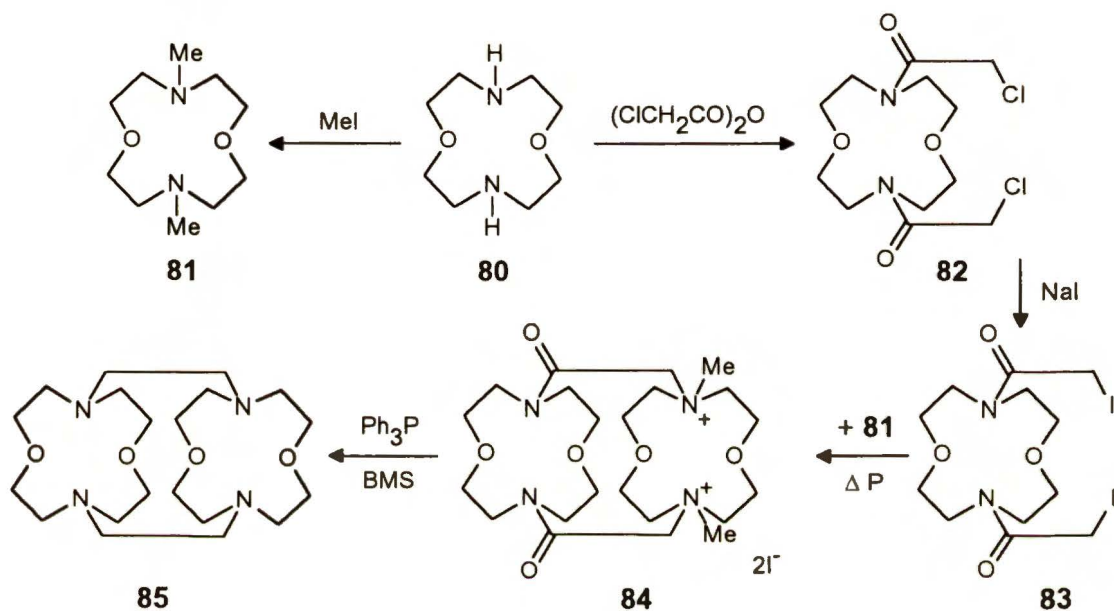


Schemat 22

W pierwszym etapie syntezy, startując z diazokoronandu **9**, autorzy otrzymali selektywnie N-zabezpieczoną pochodną **66**, którą poddali następnie reakcji z odpowiednim chlorkiem kwasu dikarboksyłowego **42** otrzymując, po odbezpieczeniu II-rzędowej funkcji aminowej, związek pośredni **76**. Związek ten

poddano następnie makrocyklizacji z chlorkiem chiralnego kwasu dikarboksylowego **77** w warunkach dużego rozcieńczenia, która doprowadziła z 50% wydajnością do tricyklicznego tetraamidu **78**. Chiralny kryptand **79** otrzymano z wydajnością 90% w wyniku redukcji związku **78**.

Przykładem strategii Lehna, w której kluczową reakcją makrocyklizacji przeprowadzono w warunkach wysokiego ciśnienia, jest synteza kryptandu **85** ( Schemat 23 ).<sup>41</sup>

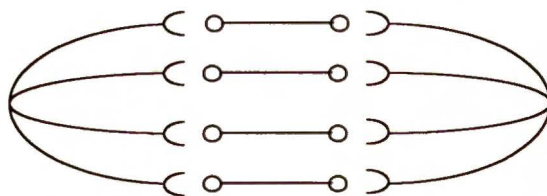


Schemat 23

Z diazokoronandu **80** i bezwodnika kwasu chlorooctowego otrzymano w standardowych warunkach makrocykliczny diamid **82**. Po wymianie atomów chloru na atomy jodu uzyskano diazokoronand **83**, który poddano wysokociśnieniowej reakcji cyklizacji z udziałem związku **81**, otrzymując odpowiednią tricykliczną sól bisamoniową **84** z wydajnością 62%. W wyniku reakcji demetylowania i redukcji funkcji amidowych w związku **84**, otrzymano pożądaną produkt **85** z całkowitą wydajnością 14%.

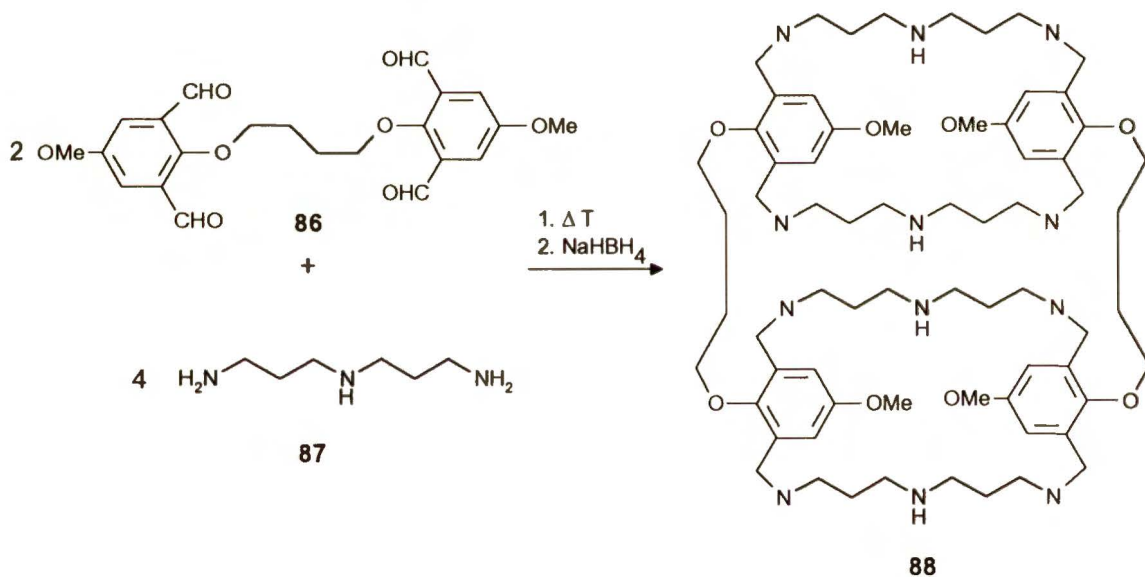
Modyfikacją strategii Vögtlego jest zaprezentowane ostatnio podejście Clarka i współpracowników.<sup>42</sup> Autorzy ci jako pierwsi zaproponowali, a następnie zrealizowali, syntezę tricyklicznego kryptandu w jednoetapowej ośmiocentrowej reakcji, której ideę przedstawia Schemat 24.





Schemat 24

Sześć cząsteczek biorących udział w reakcji posiada szesnaście aktywnych centrów, a mimo wszystko nie ma potrzeby stosowania specjalnych warunków kondensacji (duże rozcieńczenia, efekt matrycy itp.). Autorzy z powodzeniem zastosowali tę modyfikację strategiczną do otrzymania tricyklicznego kryptandu **88** (Schemat 25).

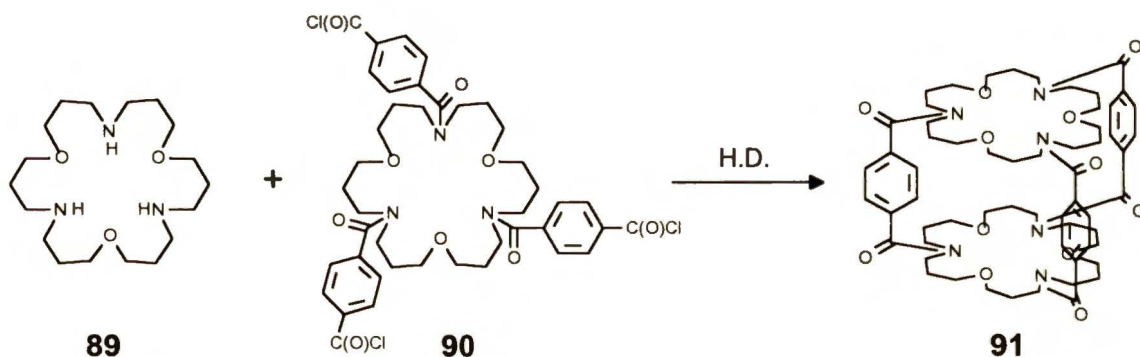


Schemat 25

Wychodząc z odpowiedniego tetraaldehydu **86** i N-(3-aminopropyl)-1,3-propanodiaminy **87** (w proporcji 1:2), autorzy otrzymali związek pośredni typu zasady Schiffa, który zredukowany borowodorkiem sodowym dawał z bardzo wysoką wydajnością (50%) pożądany tricykliczny kryptand **88**.

## 2.6 Przykłady syntez układów tetra- i pentamakrocyklicznych

Strategia Vögtlego może być z powodzeniem zastosowana do syntezy układów tetramakrocyklicznych. Trzymostkowy tetramakrocykliczny heksaamid **91** został zaprojektowany i zsyntezowany przez Sutherlanda i współpracowników ( Schemat 26 ).<sup>43</sup>



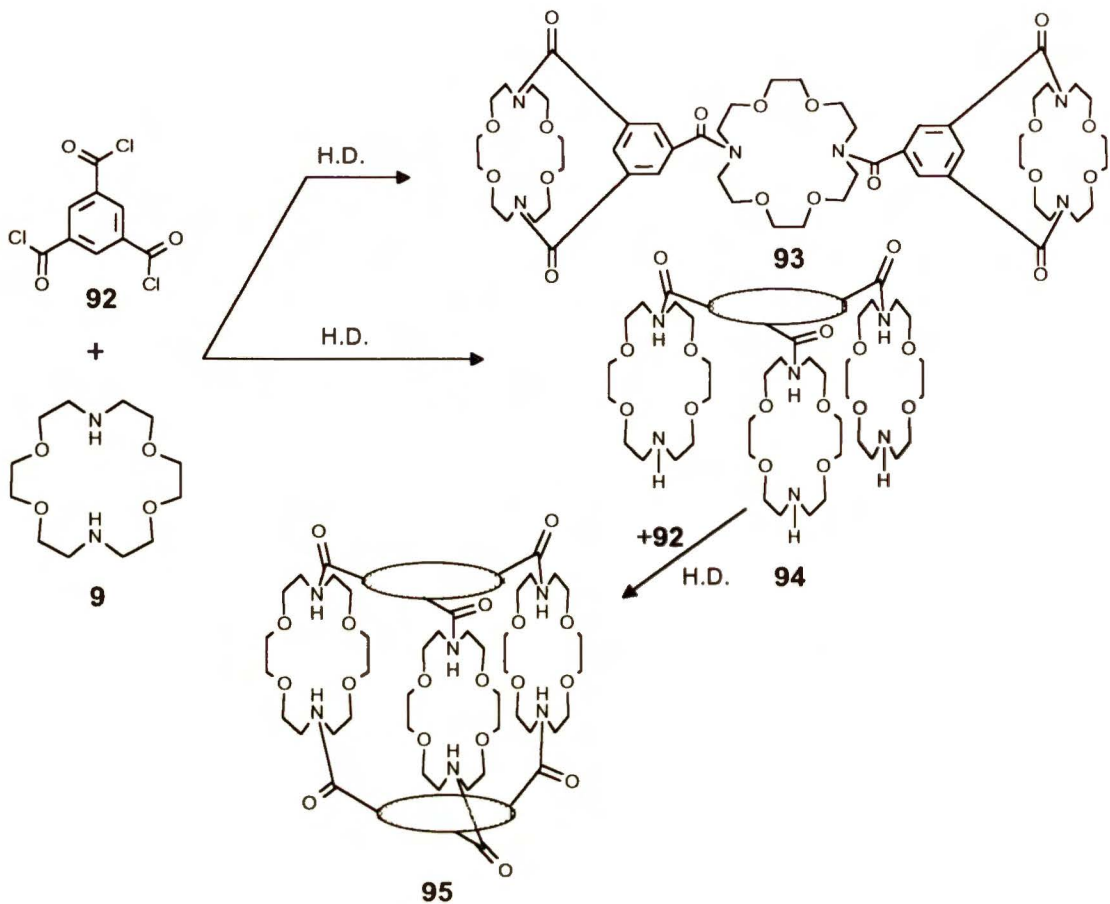
Schemat 26

Synteza ta została przeprowadzona poprzez kondensację symetrycznego triazakoronandu **89** z odpowiednią jego trójpodstawioną pochodną **90**, co w rezultacie dało pożądaný produkt **91** z wydajnością 28%. Dzięki trzem usztywniającym fragmentom ftaloilowym, związek ten ma ściśle określone odległości między pierścieniami oraz dokładnie zdefiniowaną lukę makrocykliczną.

Vögtle ze współpracownikami<sup>44,45</sup> wykonali syntezę pentamakrocyklicznego kryptandu **95**, zbudowanego z trzech jednostek diazokoronandu **9**, połączonych dwoma tripodalnymi łącznikami **92** ( Schemat 27 ).

Pierwszą ideą autorów, zmierzającą do realizacji projektu, była jednoetapowa reakcja sześciocentrowa. Niestety, droga ta prowadziła wyłącznie do powstania produktu **93**. W związku z tym musieli oni zmienić strategię na dwuetapową. Jedną z funkcji aminowych diazokoronandu **9** zabezpieczono i tak otrzymaną pochodną poddano reakcji z odpowiednim tripodalnym chlorkiem kwasowym **92**.

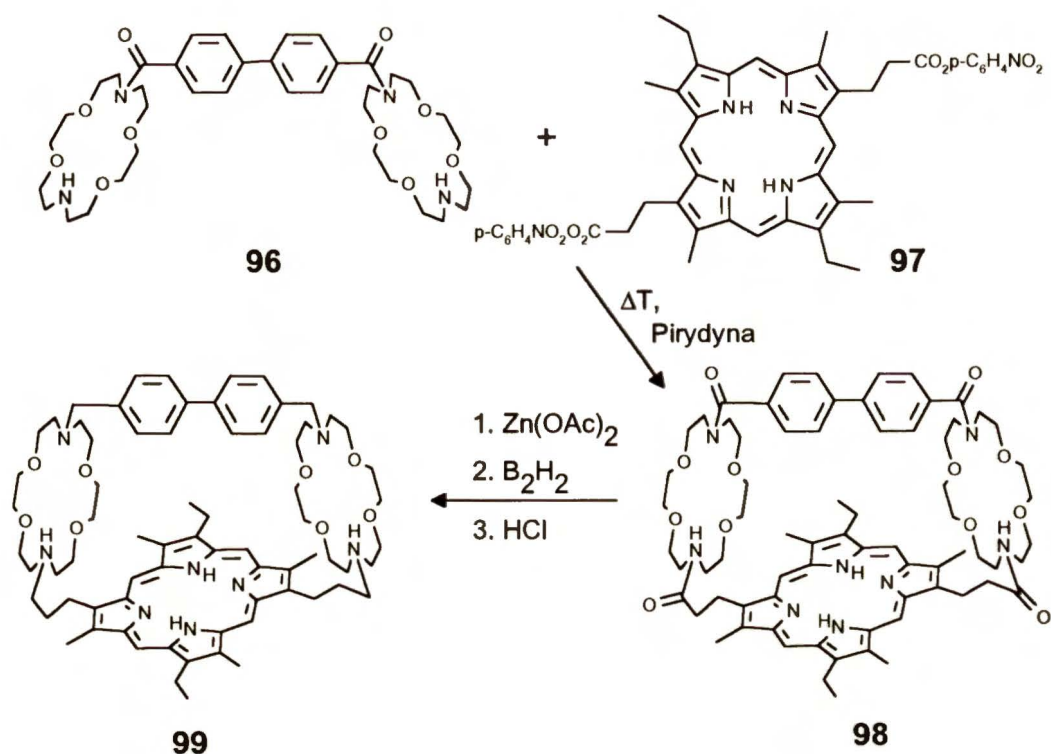




Schemat 27

Następnie w produkcie reakcji odbezpieczono II-rzędowe funkcje aminowe otrzymując pochodną **94**, którą poddano reakcji z drugą cząsteczką tripodalnego łącznika **92**. W ten sposób autorzy otrzymali w warunkach dużych rozcieńczeń pentamakrocycliczny kryptand **95** z całkowitą wydajnością 8%.

Lehn wraz ze współpracownikami<sup>46,47,48</sup> otrzymali dwa układy: tetramakrocycliczny i pentamakrocycliczny, zawierające odpowiednio jedną i dwie jednostki porfirynowe. Schemat 28 przedstawia syntezę układu tetramakrocyclicznego.

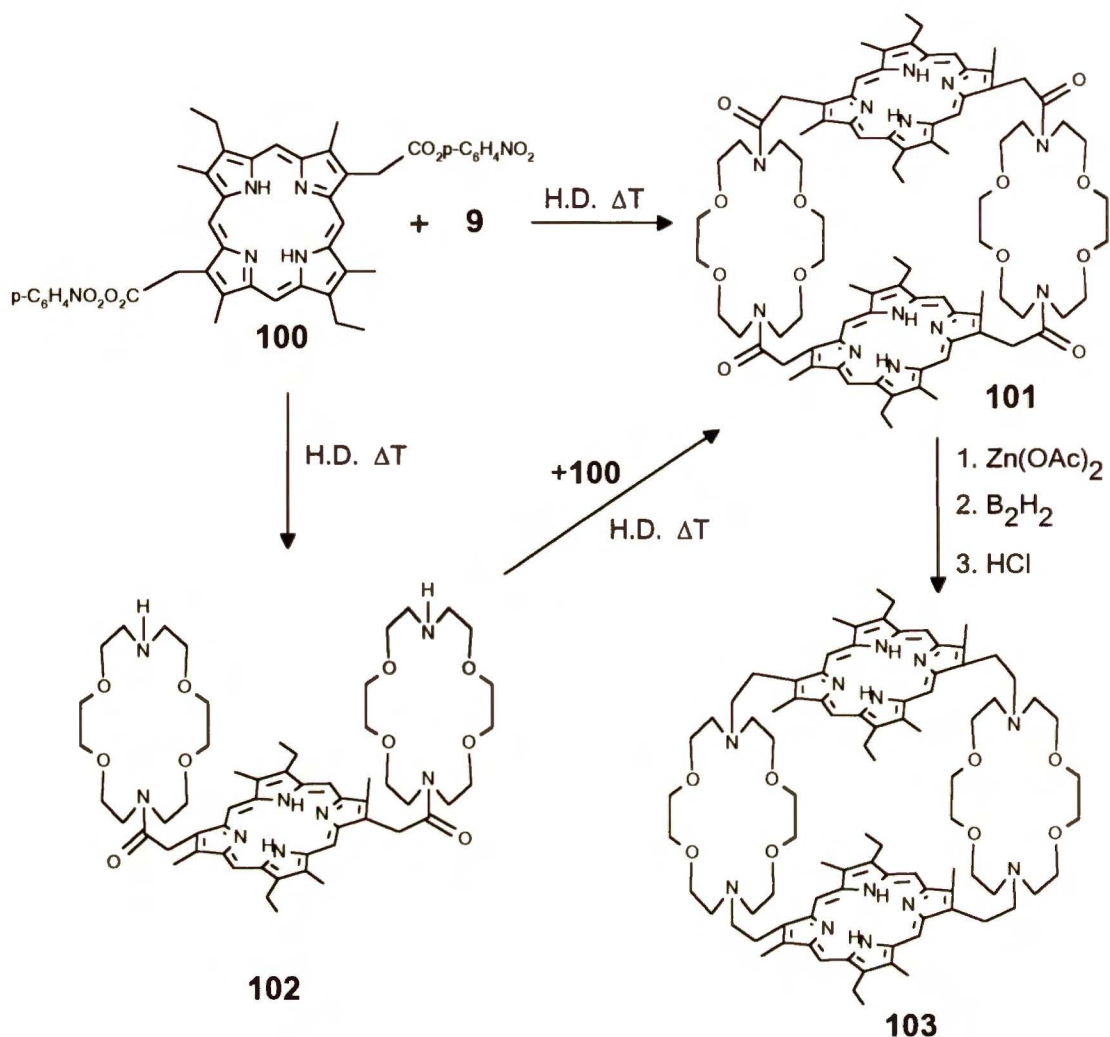


Schemat 28

Autorzy poddali kondensacji związek **96**, zawierający dwa diazokoronandy połączone mostkiem bifenylowym, z aktywnym diestrem porfiryny **97** w warunkach dużych rozcieńczeń, co doprowadziło do otrzymania tetraamidu **98** z wydajnością 50%. Redukcja związku **98** z użyciem borowodorku sodowego dała pożądany tetramakrocykliczny koronand **99** z całkowitą wydajnością 45%.

W celu otrzymania pentamakrocyklicznego kryptandu, autorzy zaprojektowali dwie drogi syntetyczne i z powodzeniem przeprowadzili według tych dróg syntezy pożądany produkt **103** ( Schemat 29 ).

Pierwsza z tych dróg wykorzystywała kondensację aktywnego diestru porfiryny **100** z diazokoronandem **9** ( w proporcji 1:1 ). Reakcja prowadzona w warunkach dużych rozcieńczeń przebiegła z wydajnością 12%, dając pożądany pentacykliczny tetraamid **101**.



Schemat 29

Aby poprawić wydajność tetraamidu **101**, autorzy postanowili sprawdzić dwuetapową syntezę. W sekwencji reakcji: kondensacja pochodnej porfiryny **100** z N-monozabezpieczonym koronandem **66**, a następnie odbezpieczenie funkcji aminowych, powstawał z wydajnością 65% prekursor **102** pentamakrocyclicznego kryptandu. Reakcja makrocyklizacji z drugą jednostką porfirynewą **100** dała pentacykliczny tetraamid **101** z wydajnością 45%. Po redukcji grup amidowych, w przypadku pierwszej drogi całkowita wydajność związku **103** wyniosła 10%, natomiast w drugim przypadku 25%.

## 2.7 Podsumowanie

Podstawowym problemem z jakim spotyka się eksperymentator realizujący poszczególne syntezy układów makrocyklicznych jest wydzielenie pożądanego produktu reakcji otrzymanego obok produktów liniowych czy polimerycznych. Na przykład zastosowanie reakcji promowanej kationem metalu utrudnia, a w niektórych przypadkach uniemożliwia, wyodrębnienie pożądanego ligandu makrocyklicznego. Dlatego też wydaje się być interesujące opracowanie syntez, w których z możliwie prostych reagentów otrzymuje się skomplikowane układy makrocykliczne wydzielane w prosty i nie kłopotliwy sposób. Idealną byłaby taka reakcja, w której produkty makrocykliczne krystalizowałyby bezpośrednio z mieszaniny reakcyjnej.





### 3. Badania własne

#### 3.1 Wprowadzenie

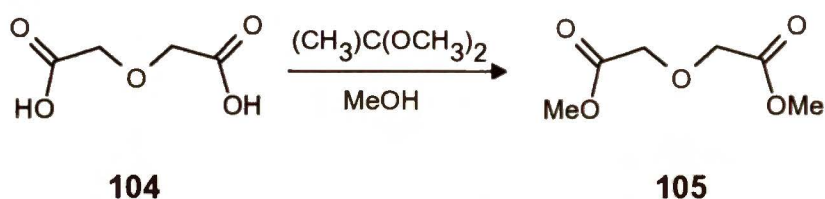
Reakcja podwójnego amidowania, prowadzona w metanolu jako rozpuszczalniku, jest podstawą jednej ( ICHOPAN II ) z dwóch opracowanych przez nas metod syntezy azakoronandów.

W pierwszym etapie pracy zająłem się szczegółowym sprawdzeniem warunków prowadzenia tej reakcji. Wiązało się to z koniecznością wnikliwych badań strukturalnych otrzymanych produktów, opartych głównie o pomiary dyfraktometryczne. Z kolei zająłem się wykorzystaniem opracowanej przez nas metody makrocyclizacji do syntezy C-podstawionych diazakoronandów. Innym problemem, którym intensywnie zajmowałem się w trakcie opisywanych badań były studia nad otrzymywaniem N-alkilowych pochodnych diazakoronandów. Ostatnie z zagadnień, których rozwiązanie było przedmiotem moich zainteresowań, to próby zastosowania tripodalnych amin i estrów metylowych do otrzymywania bardziej złożonych układów azamakrocyclicznych oraz ich badania strukturalne.

#### 3.2 Synteza substancji wyjściowych

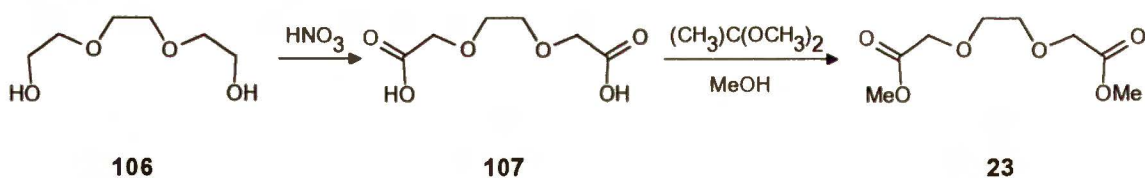
Reakcja pierwszorzędowych  $\alpha,\omega$ -diamin z diestrami kwasów  $\alpha,\omega$ -dikarboksylowych jest wygodną metodą syntezy diazakoronandów. Tabushi i współpracownicy<sup>49,50</sup> zaproponowali ogólną metodę syntezy poliazakoronandów w reakcjach terminalnych poliamin z estrami metylowymi kwasów dikarboksylowych ( kwas malonowy i jego pochodne ). Produktami tych reakcji były cykliczne bisamidy, podobne do tych, które otrzymywał Lehn<sup>51</sup> w wyniku podwójnego acylowania w warunkach dużych rozcieńczeń. W swojej pracy, syntezę układów makrocyclicznych realizowałem wykorzystując metodę ICHOPAN II ( podwójnego amidowania ) opracowaną w naszym zespole,<sup>52</sup>

która jest modyfikacją metody Tabushiego. Substratami w tej metodzie są estry metylowe kwasów  $\alpha,\omega$ -dikarboksylowych oraz 1-rzędowe  $\alpha,\omega$ -diaminy. Diester **105** otrzymałem w wyniku reakcji estryfikacji dostępnego handlowo kwasu dikarboksylowego **104** używając dimetoksypropanu, kwasu p-toluenosulfonowego jako katalizatora i metanolu jako rozpuszczalnika ( Schemat 30 ).



Schemat 30

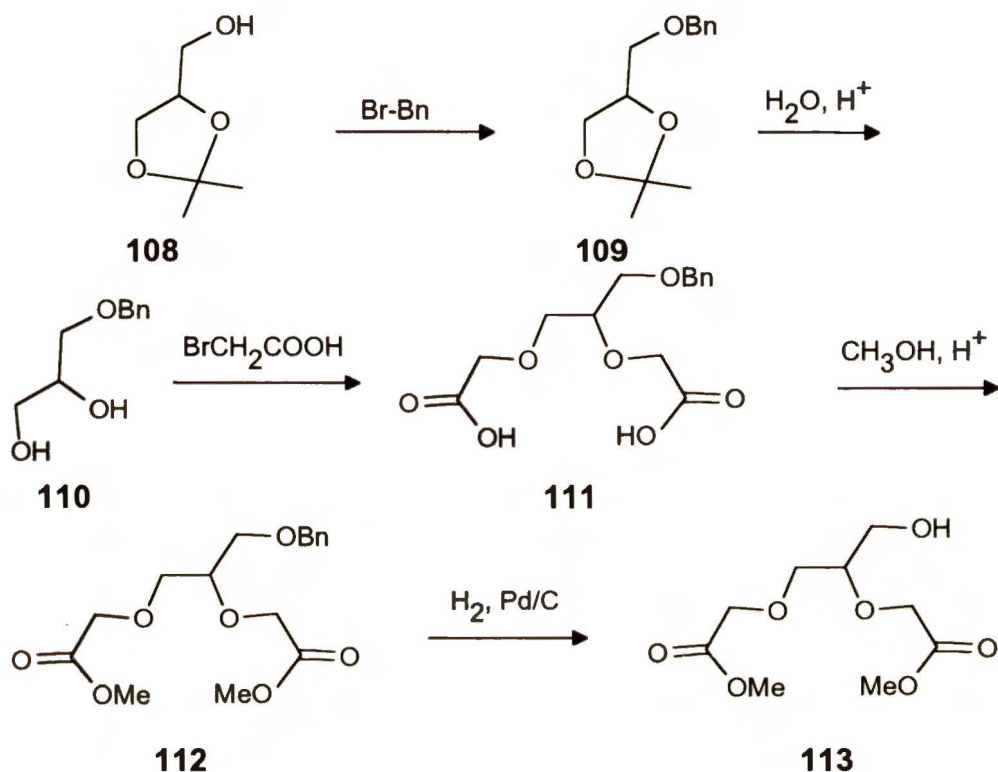
Aby otrzymać dłuższy o jedną jednostkę glikolową diester **23** wykonałem syntezę przedstawioną na Schemacie 31. Trójetylenowy glikol **106** utleniłem kwasem azotowym, otrzymując kwas dikarboksylowy **107** z wydajnością 65%. Następnie po oczyszczeniu otrzymanego w powyższy sposób kwasu, przeprowadziłem reakcję estryfikacji analogicznie jak dla związku **105**, uzyskując odpowiedni ester **23**, z podobną wydajnością.



Schemat 31

Ester dimetylowy C-rozgałęzionego kwasu dikarboksylowego **113** otrzymałem z gliceryny w sekwencji reakcji przedstawionej na Schemacie 32. Zabezpieczoną funkcją izopropylidenową glicerynę **108** poddałem reakcji benzylowania w warunkach katalizy przeniesienia fazowego. Z tak otrzymanej pochodnej **109** zdjąłem zabezpieczenie izopropylidenowe w warunkach kwaśnych, a następnie produkt **110** poddałem reakcji z kwasem bromooctowym, w wyniku której powstał C-rozgałęziony kwas  $\alpha,\omega$ -

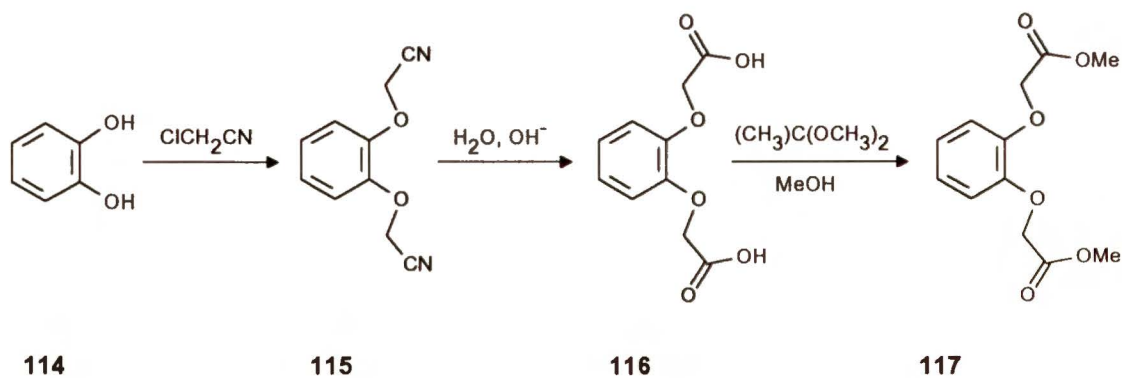
dikarboksylowy **111**. Następnym etapem prowadzącym do otrzymania estru metylowego kwasu **111** było wykonanie reakcji estryfikacji dającej pożądany produkt **112**. Kończącym etapem w sekwencji było przeprowadzenie pochodnej benzylowej **112** w związek z wolną funkcją hydroksylową **113**.



Schemat 32

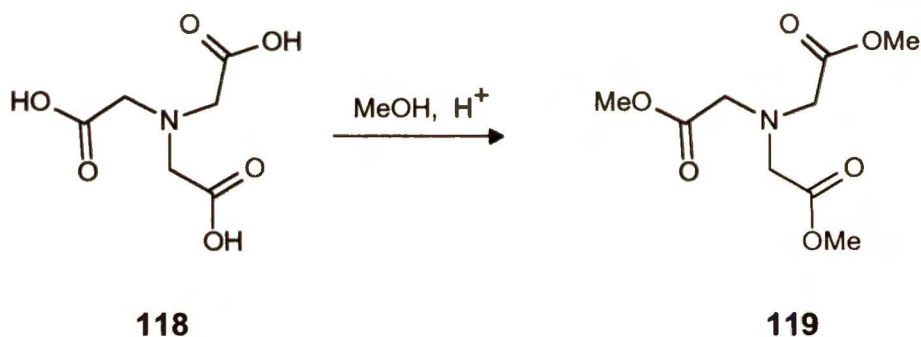
Z kolei diester **117** otrzymałem w sekwencji reakcji przedstawionej na Schemacie 33. Wychodząc z pirokatechiny **114** i chloroacetonitrylu otrzymałem pochodną **115**, którą następnie poddałem hydrolizie, w efekcie czego otrzymałem pożądany kwas dikarboksylowy **116**. Finalnym etapem w omawianej sekwencji była estryfikacja związku **116**, prowadząca do odpowiedniego estru metylowego kwasu dikarboksylowego **117** z dobrą sumaryczną wydajnością.





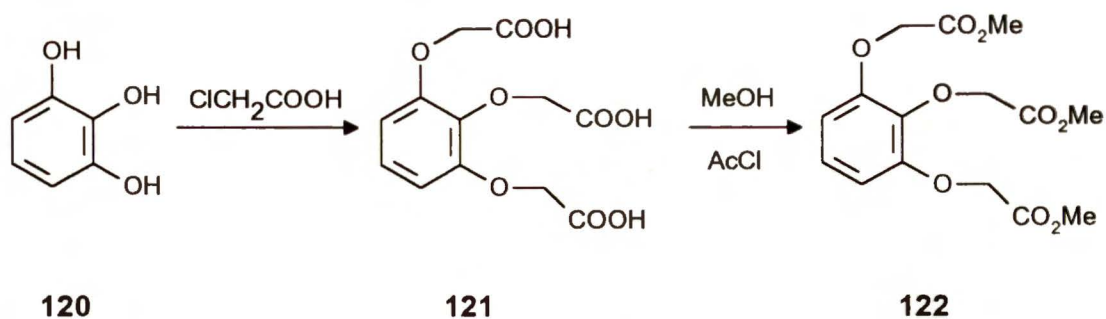
Schemat 33

Tripodalny ester **119** otrzymałem poprzez estryfikację handlowo dostępnego kwasu nitrylotrójoctowego **118** ( Schemat 34 ).



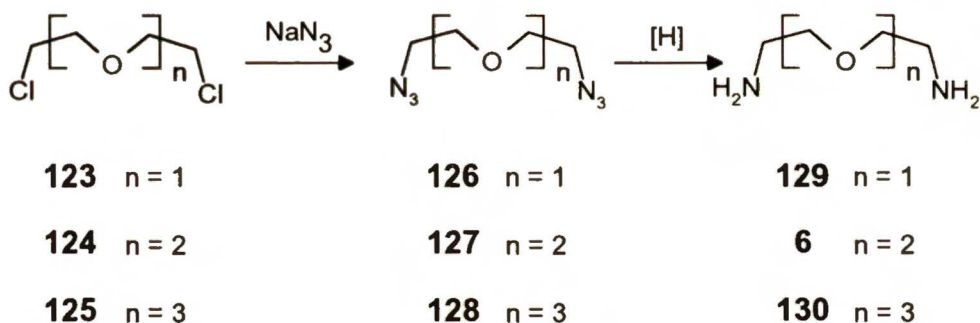
Schemat 34

Inny tripodalny ester **122** otrzymałem w sekwencji reakcji przedstawionej na Schemacie 35. Pirogalol **120** poddałem reakcji przedłużenia łańcucha za pomocą kwasu chlorooctowego, co doprowadziło z dobrą wydajnością do otrzymania odpowiedniego tripodalnego kwasu **121**. Pożądaný triester metylowy **122** otrzymałem w wyniku prostej estryfikacji w metanolu wobec chlorku acetylu.



Schemat 35

Syntezy terminalnych diamin wykonałem zgodnie z przedstawionym poniżej Schematem 36. Wychodząc z odpowiedniego terminalnego dichlorku np. **123** w pierwszym etapie otrzymałem terminalny  $\alpha,\omega$ -diazydok **126**. Ostatnim etapem sekwencji była redukcja azydku **126** wodorem wobec palladu na węglu aktywnym jako katalizatora, prowadząca do aminy **129**.



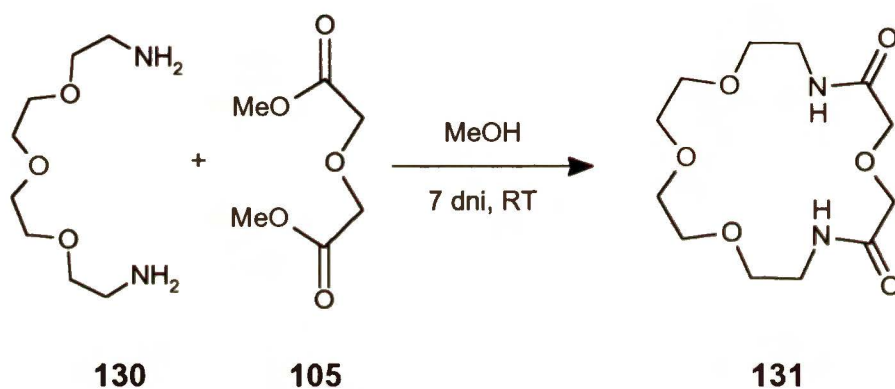
Schemat 36

### 3.3 Synteza i struktura azakoronandów

#### 3.3.1 Nowe spojrzenie na metodę makrocyklizacji poprzez reakcję podwójnego amidowania

W zespole naszym już od dawna prowadzi się badania nad reakcją podwójnego amidowania. Reakcje estrów metylowych kwasów  $\alpha,\omega$ -dikarboksylowych z 1-rzędowymi  $\alpha,\omega$ -diaminami dają z dobrymi wydajnościami makrocykliczne bisamidy **22** zgodnie ze Schematem 8, pokazanym w Części Literaturowej. W niektórych przypadkach produkty makrocyklizacji były jednak otrzymywane z dużo mniejszą wydajnością niż oczekiwano. W związku z tym

podjąłem ponowną próbę syntezy układów makrocyklicznych tworzonych z udziałem estru metylowego kwasu karboksylowego **105**. Początkowo, postanowiłem wykonać reakcję estru **105** z odpowiednimi terminalnymi diaminami **129**, **6** i **130** chcąc otrzymać w ten sposób odpowiednie diazakoronandy, które nie były jeszcze otrzymane czy też nie oznaczono ich struktury metodami krystalograficznymi. W powyższy sposób uzyskałem z wydajnością 39% niesymetryczny 18-członowy diazakoronand **131** (Schemat 37), który po dość uciążliwym oczyszczaniu udało się wykrystalizować, otrzymując odpowiedni monokryształ do badań rentgenostrukturalnych. Struktura została oznaczona i będzie przedmiotem rozważań w Rozdziale 3.3.2.

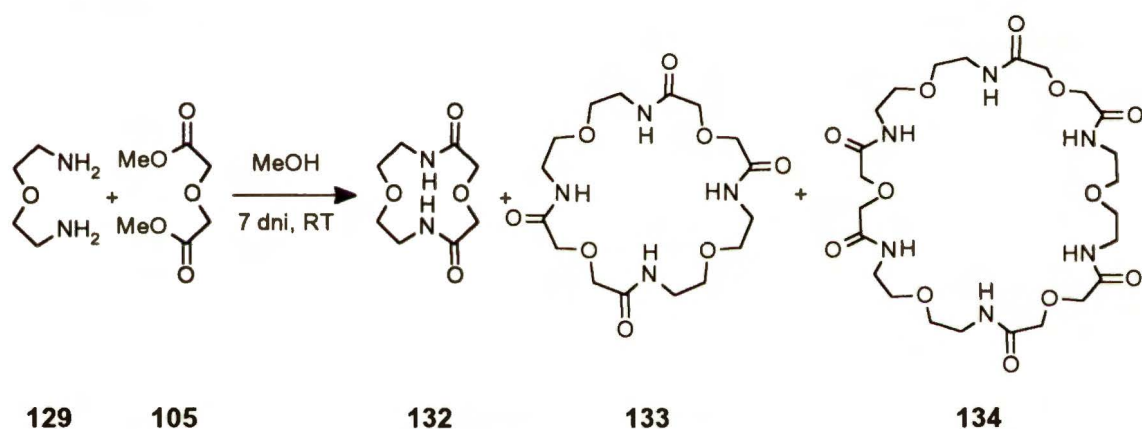


Schemat 37

W wyniku reakcji między estrem **105** i aminą **129** oczekiwałem powstania wyłącznie 12-członowego diazakoronandu **132**. Obok oczekiwanego produktu, powstawał jednak w porównywalnej ilości, nieznaną związek **133** o budowie makrocyklicznej. Można to było już zaobserwować stosując najprostszą chromatografię cienkowarstwową (TLC). Ciekawym było to, że produkt **133** w czasie standardowego przerobu był w poprzednich doświadczeniach "gubiony", co nie było rzeczą trudną ze względu na fakt, iż produkty tej reakcji nie "świecą" w UV<sub>254</sub>, a tylko bardzo słabo "wywołują się" w jodzie. W związku z tym postanowiłem przeprowadzić ponowny eksperyment na większą skalę, co dało mi możliwość przeprowadzenia chromatografii kolumnowej typu flash i wyizolowania takich ilości produktów aby nie "gubiły"



się w dużej objętości użytego eluenta. Problemem okazał się odpowiedni dobór warunków chromatografii. Układ chloroform/metanol 9:1 powodował równoczesne wymycie obydwu produktów, natomiast zmniejszenie polarności przez zmianę stosunku rozpuszczalników do 99:1 spowodowało wymycie oczekiwanego produktu i takie rozmycie drugiego produktu, że praktycznie nie było możliwości monitorowania elucji tego związku. Wiadomo powszechnie, że żel krzemionkowy jest zanieczyszczony nieorganicznymi solami potasu i sodu, co bezpośrednio może wpływać na trudności z wymywaniem związków kompleksujących wyżej wymienione kationy. Po wielu próbach udało mi się tak dobrać warunki chromatografii, że wyizolowałem obydwie główne produkty **132** i **133** oraz w minimalnych ilościach trzeci związek makrocykliczny **134** ( Schemat 38 ).

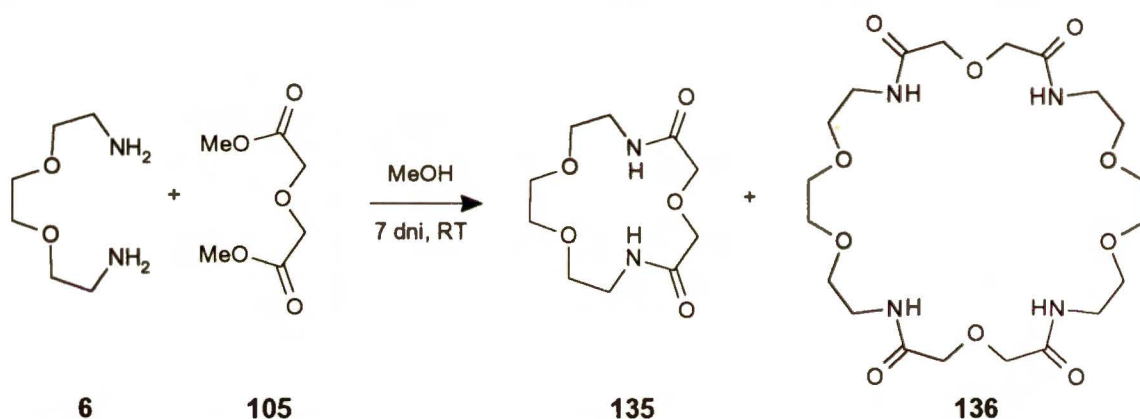


Schemat 38

Wyniki badań produktów powyższej reakcji metodą LSIMS sugerowały, że oprócz oczekiwanego produktu tzn. 12-członowego bisamidu **132** ( 45% ) otrzymałem z wydajnością 30% 24-członowy tetraamid **133** ( formalny dimer ) oraz z wydajnością poniżej 1% 36-członowy heksaamid **134** ( formalny trimer ). Struktury związków **132** i **133** zostały potwierdzone badaniami rentgenostrukturalnymi oraz metodą HR-LSIMS. Analiza spalenkowa i widma  $^1\text{H}$  oraz  $^{13}\text{C}$  NMR tych związków nie różnią się od siebie na tyle aby na ich podstawie można było stwierdzić czy mamy do czynienia z monomerem, dimerem czy trimerem. Wyniki badań rentgenostrukturalnych wykonane dla związków makrocyklicznych **132** i **133** przedstawione będą w Rozdziale 3.3.2.



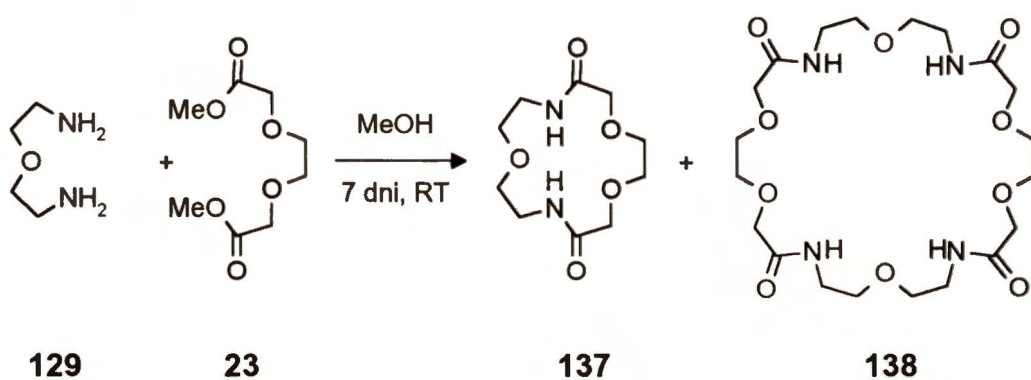
Otrzymanie makrocyklicznego tertaamidu w reakcji estru **105** z aminą **129** skłoniło mnie do ponownego przeprowadzenia reakcji tego samego estru **105** z aminą **6**, dłuższą o jedną jednostkę etylenową ( Schemat 39 ). Mając już opracowany odpowiedni chromatograficzny system rozdziału produktów reakcji makrocyklizacji, w omówionym przypadku wyizolowałem oprócz oczekiwanego 15-członowego bisamidu **135**, jego formalny 30-członowy dimer **136**. Wydajność tworzenia dimeru była znacznie niższa niż w poprzednio omawianym przypadku, bowiem wynosiła tylko 8%. Tak otrzymane monomer **135** i dimer **136** krystalizowałem z układu metanol/izopropanol, co doprowadziło w obu przypadkach do uformowania się odpowiednich monokryształów, nadających się do badań rentgenostrukturalnych. Wyniki tych badań dla obydwu związków **135** i **136** przedstawione będą w rozdziale 3.3.2.



Schemat 39

Jak widać badana przeze mnie reakcja prowadzi do powstawania nie tylko makrocyklicznych bisamidów ale również, w niektórych przypadkach, ich formalnych dimerów a nawet trimerów. W tym momencie nie można było uniknąć pytania co jest za to odpowiedzialne? Widać, że w reakcji krótszego estru **105** z aminami krótką **129**, średnią **6** oraz długą **130**, otrzymuję tetraamidy tylko w dwóch pierwszych przypadkach odpowiednio z wydajnością 30% i 8%. W trzecim przypadku tetraamid w ogóle nie powstaje. Można więc było postawić roboczą hipotezę, że wielkość tworzącego się makrocyklicznego monomeru określa możliwość powstania dimeru. Aby zweryfikować tę hipotezę postanowiłem przeprowadzić eksperyment zmierzający do powstania 15-

członowego diazakoronandu **137**. Oczekiwałem, że w wyniku reakcji pomiędzy diestrem **23** i diaminą **129**, utworzyć się powinien, zgodnie z postawioną wyżej hipotezą, 30-członowy tetraamid **138** obok monomeru **137** ( Schemat 40 ). W reakcji tej powstawał wyłącznie jeden produkt, 15-członowy diamid **137**, który po oczyszczeniu został użyty do badań rentgenostrukturalnych. Mimo usilnych poszukiwań nie znalazłem, nawet w śladowych ilościach, 30-członowego produktu **138**.



Schemat 40

Wykonałem również wysokociśnieniowe reakcje z udziałem terminalnego diestru **105** oraz  $\alpha,\omega$ -diamin **129** i **6**, które przebiegały analogicznie jak nieciśnieniowe reakcje pokazane odpowiednio na Schematach 38 i 39. Jediną różnicą były inne proporcje diamid:tetraamid. W przypadku użycia diestru **23** w reakcji z aminami **129** i **6** otrzymałem wyłącznie produkty monomeryczne odpowiednio **137** i **8** ( Schematy 40 i 9 ). Wyniki przedstawia Tabela 1.

Tabela 1. Selektywność reakcji makrocyklizacji

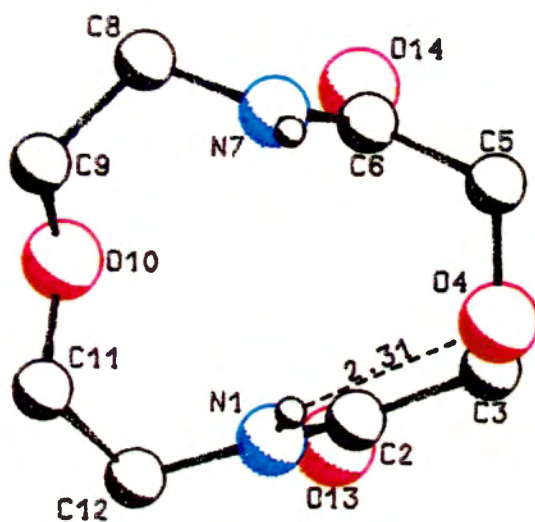
Substraty	Wydajność całkowita	Stosunek diamid : tetraamid
<b>105 + 129</b>	30 %	3 : 2 ( <b>132:133</b> )
<b>105 + 6</b>	42 %	5 : 2 ( <b>135:136</b> )
<b>23 + 129</b>	40 %	wyłącznie diamid <b>137</b>
<b>23 + 6</b>	56 %	wyłącznie diamid <b>8</b>



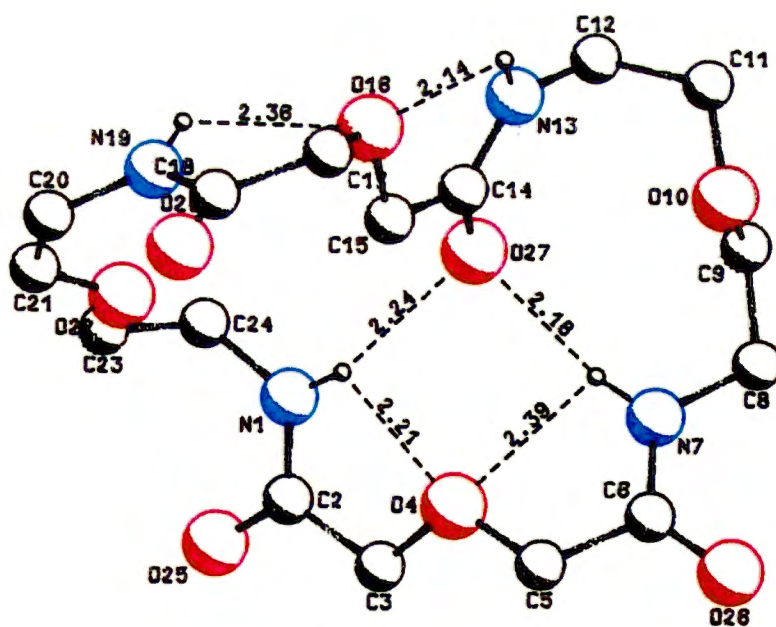
Z przedstawionej Tabeli 1 widać, że na dystrybucję produktów ma wpływ nie tylko wielkość tworzącego się pierścienia. Wydaje się, że za powstawanie struktur dimerycznych odpowiada przede wszystkim substrat estrowy. Faktyczne powstawanie dimerów obserwowałem wyłącznie w przypadku użycia do reakcji diestru **105**. Wyniki przedstawione w powyższej Tabeli uzyskane zostały na drodze wysokosprawnej chromatografii cieczowej ( HPLC, RP-18 ).

### **3.3.2 Studia porównawczo-strukturalne produktów azamakrocyclicznych**

Badania rentgenostrukturalne otrzymanych ligandów makrocyclicznych wykonano w celu określenia ich konformacji oraz znalezienia charakterystycznych dla nich typów oddziaływań wewnątrz- oraz międzycząsteczkowych. Stanowiły one grupę związków o różnej topologii i liczbie ugrupowań amidowych w pierścieniu makrocyclicznym. Konformacja typowego koronandu ( tzn. związku posiadającego tylko eterowe atomy tlenu w pierścieniu ) przypomina strukturę torusa, co wynika z konformacji gauche mostków etylenowych jak również z odpychania skierowanych do wnętrza pierścienia wolnych par elektronowych atomów tlenu. Azakoronandy dzięki posiadaniu w cząsteczce ugrupowań amidowych wykazują większe bogactwo oddziaływań wewnątrz- i międzycząsteczkowych. Oddziaływania typu wiązania wodorowego, ze względu na ich właściwości stabilizujące konformację cząsteczki makrocyclicznej lub strukturę kryształu, należą do jednych z najważniejszych. Należy przypuszczać, że niektóre z nich ( szczególnie silne ) mogą tworzyć się w roztworze na etapie bezpośrednio poprzedzającym zamykanie pierścienia makrocyclicznego.



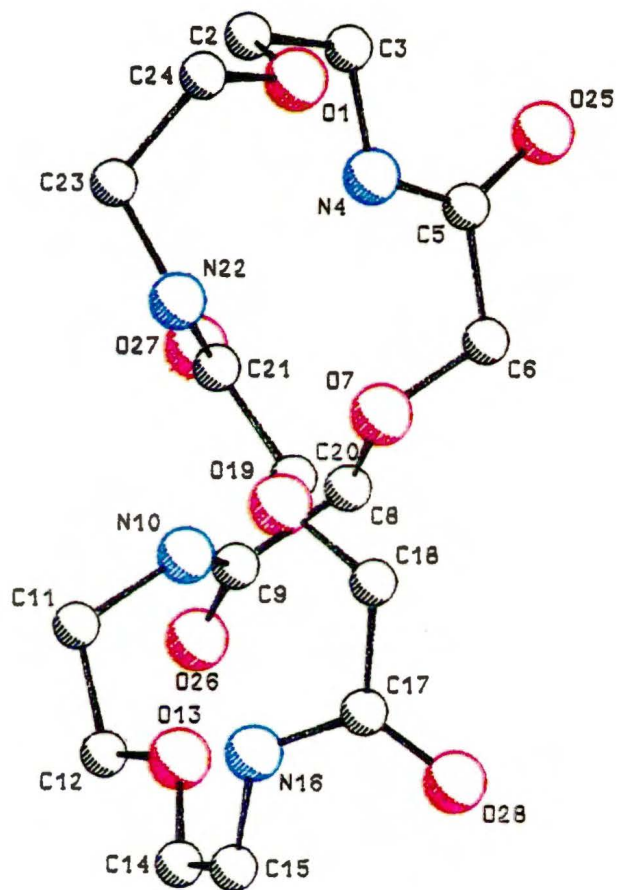
Rysunek 3



Rysunek 4







Rysunek 5



Oddziaływania takie są w ogólnym przypadku słabe ( kilka kcal/mol ), jednakże w przypadku symetrycznych układów ich liczba się podwaja i może w sposób znaczący wpłynąć na konformację cząsteczki. Wewnątrzcząsteczkowe wiązanie z udziałem grupy amidowej angażujące eterowy atom tlenu stanowi konkurencję dla oddziaływań międzycząsteczkowych i własności kompleksujących.

Rozwiązanie struktur krystalicznych związków **132** i **133** dało materiał do badań porównawczych konformacji pierścieni azamakrocyclicznych.<sup>53</sup> Na Rysunku 3 przedstawiona jest konformacja związku **132**. Związek ten jest najmniejszą możliwą cząsteczką diazakoronandu i jego konformacja różni się od konformacji cząsteczek związków o większej ilości atomów w pierścieniu. Na skutek naprężeń pierścienia płaszczyzny ugrupowań amidowych usytuowane są prawie prostopadle do średniej płaszczyzny pierścienia. W wyniku takiej budowy cząsteczki, atomy wodoru należące do grup amidowych tworzą silne międzycząsteczkowe wiązania wodorowe. W cząsteczce tej obserwuje się tylko jedno wewnątrzcząsteczkowe wiązanie wodorowe.

Rysunek 4 przedstawia konformację związku **133** ( formalny dimer ) posiadającego cztery ugrupowania amidowe w 24-członowym pierścieniu. Konformacja cząsteczki tetraamidu **133** jest interesująca ponieważ, po raz pierwszy w tej grupie związków, zaobserwowano wewnątrzcząsteczkowe wiązania wodorowe tworzone pomiędzy atomem tlenu grupy karbonylowej i dwoma atomami wodoru z układów amidowych pierścienia. Oddziaływania te powodują, że konformacja cząsteczki w wybranej projekcji przypomina kształtem cyfrę osiem ( Rysunek 5 ). W kryształach związku **133** cząsteczka makrocycliczna współkryształizuje z dwoma cząsteczkami wody.

Komplementarną parę związków opartych na krótkim estrze **105**, tworzą związki **135** i **136**.<sup>54</sup> Rysunek 6 przedstawia konformację 15-członowego pierścienia diazakoronandu **135** w wybranej projekcji. Dla porównania Rysunek 7 przedstawia konformację 30-członowego związku tetrazamakrocyclicznego **136** ( formalnego dimeru ).

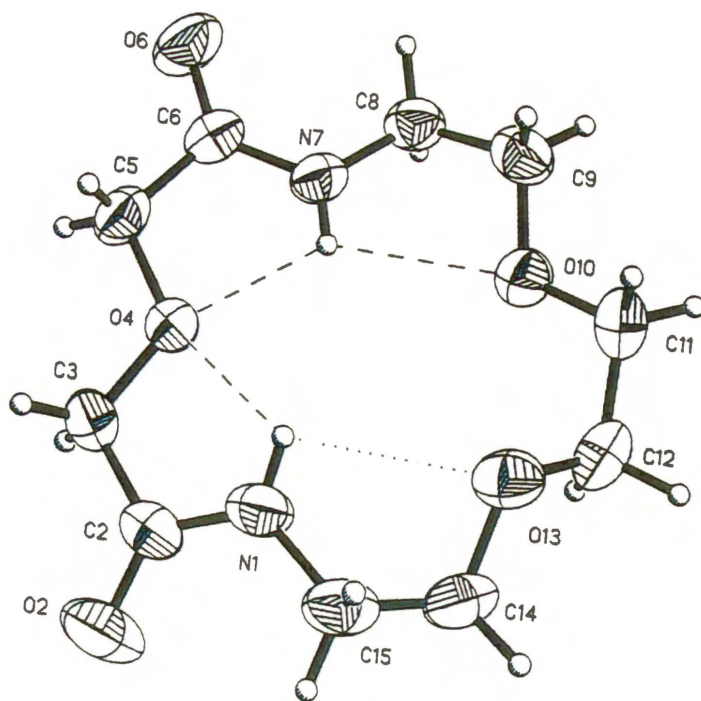


Cechą wspólną obydwu pierścieni jest układ wewnątrzcząsteczkowych wiązań wodorowych stabilizujących część estrową cząsteczki. W kryształach związku **136** ( który jest największym związkiem tej klasy dla którego rozwiązano strukturę ) znajdują się cztery cząsteczki wody. Rola cząsteczek wody polega na wypełnieniu luki wewnętrznej pierścienia 30-członowego **136** poprzez tworzenie skomplikowanego systemu zwykłych i rozwidlonych wiązań wodorowych. Cząsteczki obydwu związków wykazują lokalną symetrię: pierścień 15-członowy symetrię osi dwukrotnej, pierścień 30-członowy centrum symetrii.

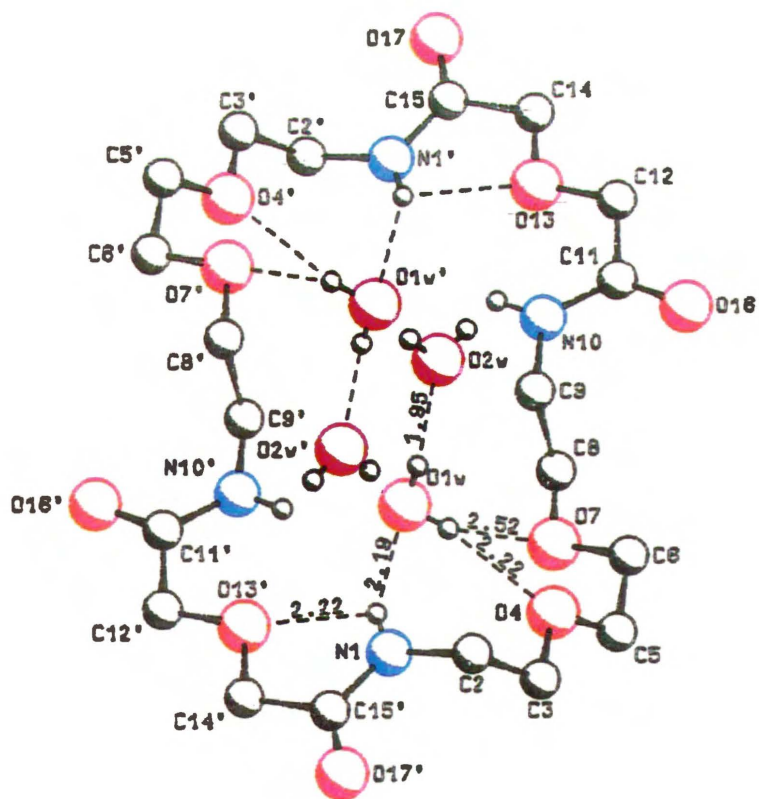
Rysunek 8 przedstawia cząsteczkę diazakoronandu **137**, który jest izomerem diamidu **135**.<sup>55</sup> Porównanie schematu wewnątrzcząsteczkowych wiązań wodorowych pokazuje jak ważna jest topologia cząsteczki tzn. wzajemna lokalizacja elementów protonodonorowych i protonoakceptorowych. Układ wiązań wodorowych w cząsteczce związku **137** jest mniej symetryczny w porównaniu z układem obserwowanym w cząsteczce związku **135**.

Ostatnim związkiem omawianego typu, którego struktura została rozwiązana, jest 18-członowy diazakoronand **131**<sup>56</sup> ( Rysunek 9 ). W kryształach tego związku znaleziono dwie cząsteczki wody krystalizacyjnej. Jedna z nich stabilizuje konformację pierścienia makrocyklicznego przez utworzenie systemu wiązań wodorowych. Druga natomiast pośredniczy w tworzeniu sieci krystalicznej poprzez oddziaływania typu "makrocykl...H-O-H...makrocykl".

Powyższe badania rentgenostrukturalne dały możliwość znalezienia zestawu typowych oddziaływań wewnątrz- i międzycząsteczkowych charakterystycznych dla tej klasy związków. Przede wszystkim, atomy wodoru z grup amidowych tworzą wewnątrzcząsteczkowe wiązania wodorowe ( rzadziej międzycząsteczkowe ). Dwa typy oddziaływań przedstawione na Rysunku 10 występują najczęściej: wiązania wodorowe typu I obserwujemy zawsze natomiast wiązania wodorowe typu II obserwujemy w przypadku pierścieni syntezowanych z udziałem estru kwasu diglikolowego **105**.

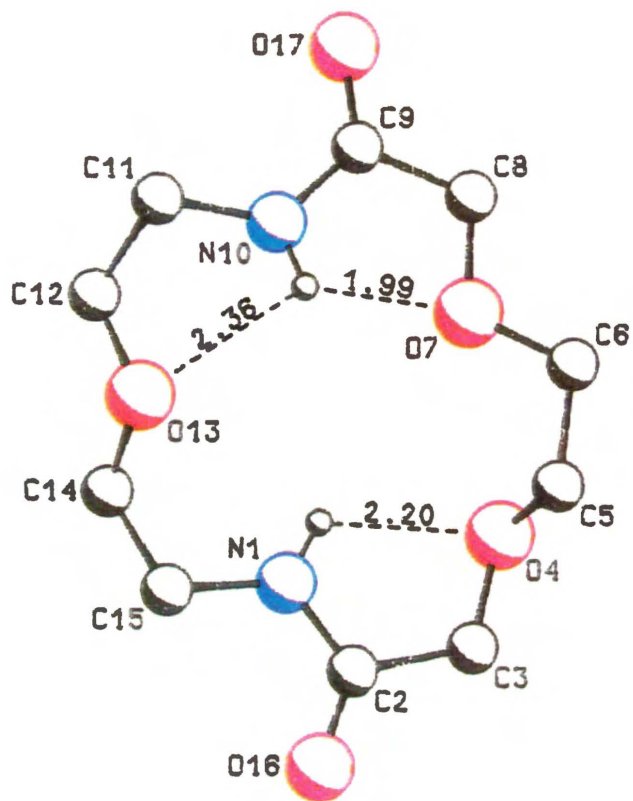


Rysunek 6

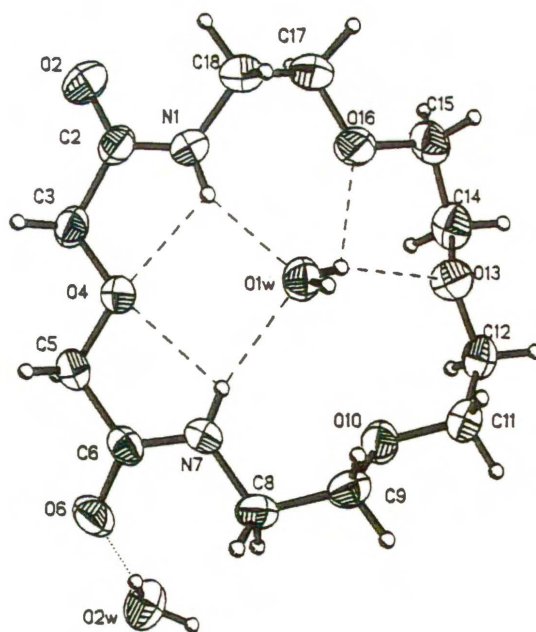


Rysunek 7





Rysunek 8

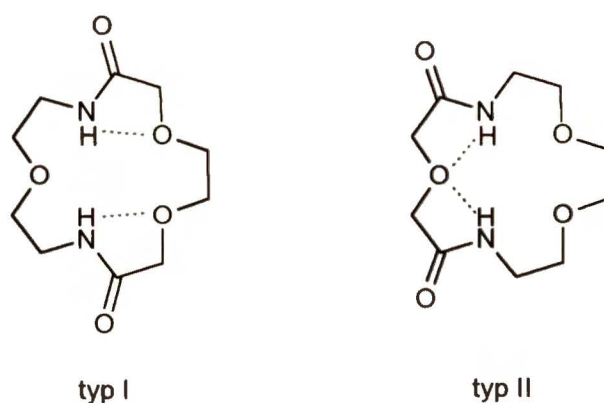


Rysunek 9





Podobny układ wiązań wodorowych znaleziono we wszystkich rentgenograficznie oznaczonych strukturach 2,2'-diaminodietylesteru **129**.<sup>57</sup> Cząsteczki wody krystalizacyjnej pojawiają się w strukturze związków o pierścieniu 18-członowym i większych. Ich rola polega na uzupełnianiu luki w pierścieniach makrocyklicznych lub w przestrzeniach międzycząsteczkowych kryształu.



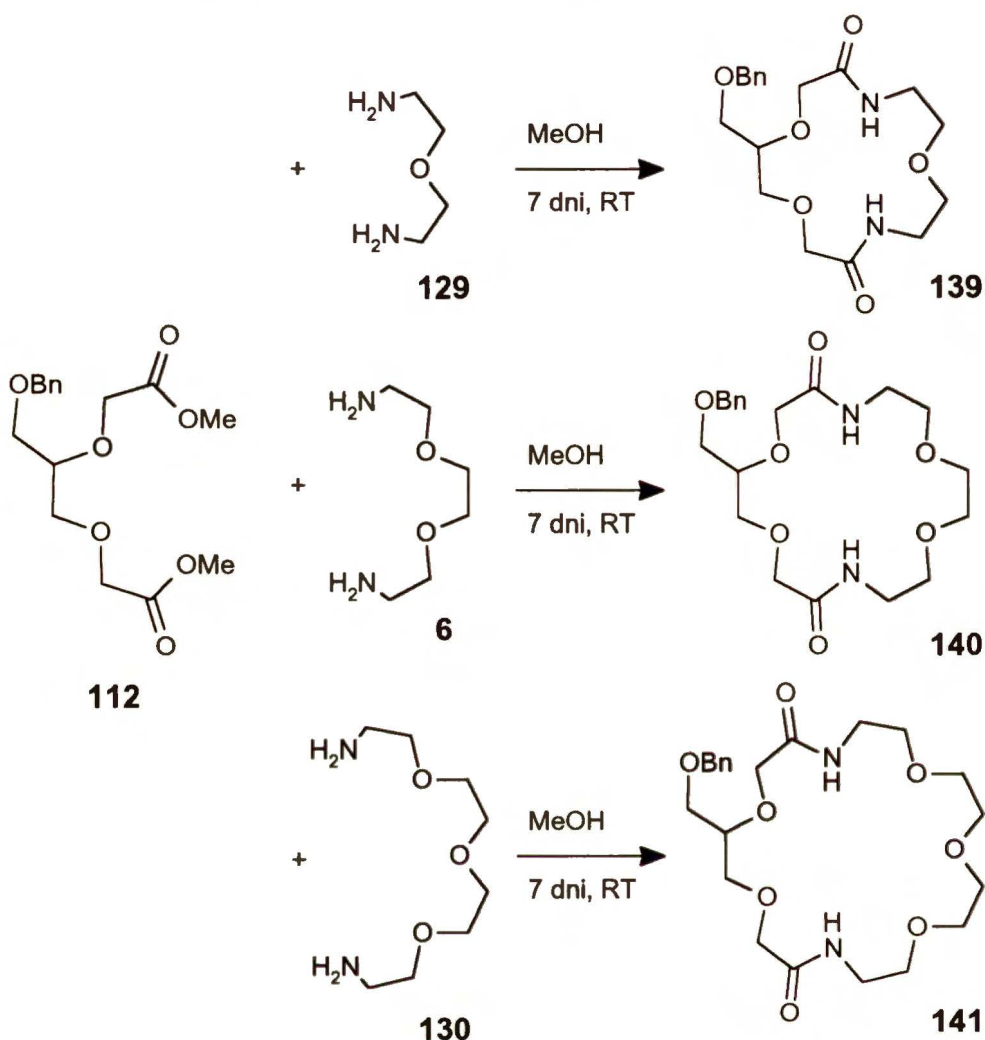
Rysunek 10

Badania rentgenostrukturalne zostały wykonane przez doktorów P. Gluźńskiego, B. Pniewską i Z. Urbańczyk-Lipkowską.

### 3.4 Synteza C-podstawionych diazakoronandów

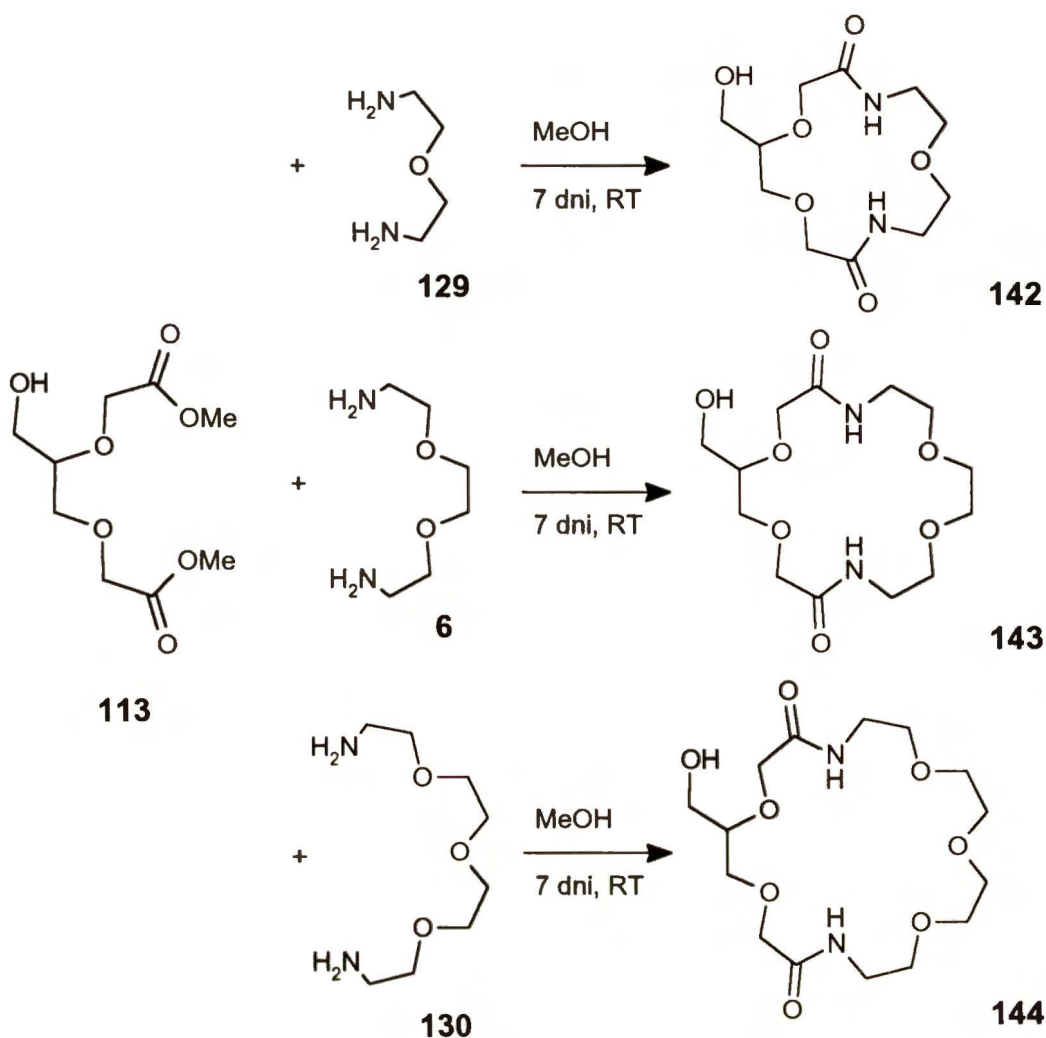
W celu otrzymania C-podstawionych pochodnych diazakoronandów zaprojektowałem syntezę, opartą na naszej, przedstawionej w poprzednim rozdziale, metodologii makrocyklizacji poprzez reakcję podwójnego amidowania. Realizacja zarysowanego powyżej celu wymagała aby rozgałęzienie było zawarte w jednym z substratów. Mój wybór padł na substrat estrowy, który postanowiłem otrzymać z gliceryny w sekwencji reakcji omówionej w Rozdziale 3.2.

Tak otrzymany rozgałęziony ester **112** zastosowałem w reakcji makrocyklizacji z  $\alpha,\omega$ -aminoeterami **129**, **6** i **130** ( Schemat 41 ).



Schemat 41

Oczekiwane makrocykliczne C-podandy **139**, **140** i **141** powstały z niezbyt zadowalającymi wydajnościami (12-18%), co przypisałem niekorzystnej roli zabezpieczenia benzyłowego. W związku z tym postanowiłem przeprowadzić reakcję makrocyklizacji ze związkem **113** posiadającym wolną funkcję hydroksylową. Wyniki reakcji diestru **113** z trzema  $\alpha,\omega$ -aminoeterami **129**, **6** i **130** przedstawia Schemat 42.



Schemat 42

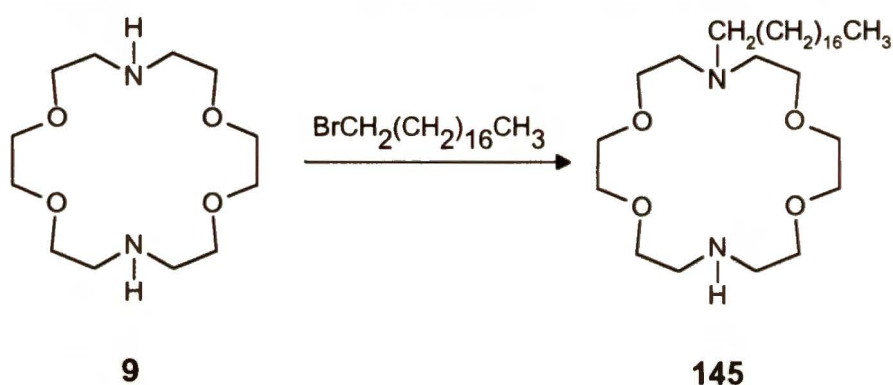
W tym przypadku wydajności makrocyklicznych produktów **142**, **143** i **144** były znacznie wyższe, zawierały się bowiem w granicach 60-70%. Przedstawiona metoda syntezy chiralnych C-podstawionych azakoronandów będzie w przyszłości rozwinięta w kierunku otrzymania optycznie czynnych związków makrocyklicznych.

### 3.5 Synteza N-podstawionych diazakoronandów

Reakcje N-alkilowania amin makrocyklicznych są w literaturze szeroko znane.<sup>58,59</sup> Atrakcyjnym, z praktycznego punktu widzenia, wydawało się zaadaptowanie jednej z nich do selektywnego otrzymywania N-mono- i N,N'-

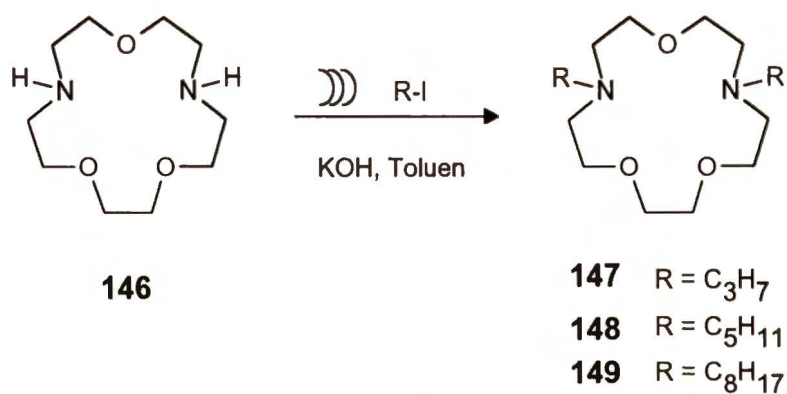


dipodstawionych diazokoronandów. Postanowiłem więc powtórzyć reakcję N-alkilowania 18-członowego diazokoronandu zastosowaną przez Gokela,<sup>60</sup> a prowadzącą do otrzymania N-monopodstawionego koronandu, gdy używa się 1 ekwiwalenta odczynnika alkilującego. Powtórzenie reakcji w warunkach Gokela ( $K_2CO_3$ , KI, n-butylnitryl, 15 h we wrzeniu) dało w rezultacie oczekiwany produkt **145** z wydajnością zaledwie 2%, a nie jak deklaruje autor 38%. Wyższą nawet od podanej przez Gokela wydajność tej reakcji (63%) otrzymałem w przypadku użycia 2.1 ekwiwalenta bromku alkilowego (Schemat 43).



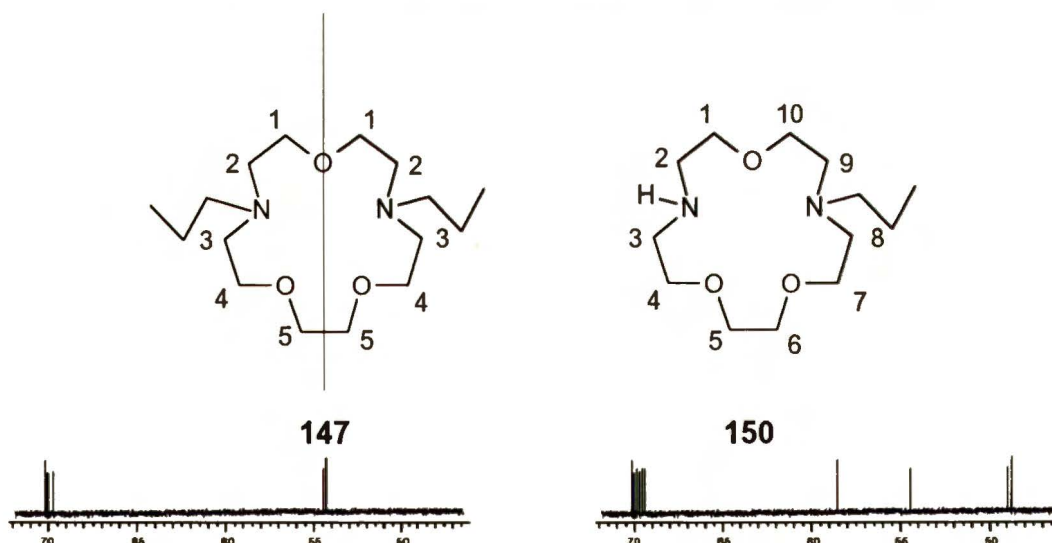
Schemat 43

Problemy z selektywnym otrzymywaniem pochodnych N-alkilowych spowodowały, iż podjąłem poszukiwania niekonwencjonalnych metod bezpośredniego N-alkilowania diazokoronandów. N-Alkilowanie amin w polu ultradźwiękowym przebiega szybko i wydajnie.<sup>61,62</sup> Ostaszewski wykonał przed kilku laty skuteczne N-metylowanie 12-, 15- i 18-członowych związków makrocyclicznych.<sup>63</sup> Moim celem było rozszerzenie tej metody na dłuższe czynniki alkilujące. W pierwszym etapie przeprowadziłem badania nad alkilowaniem 15-członowego koronandu **146** za pomocą jodków n-propylu, n-pentylu i n-oktylu w standardowych warunkach reakcji wspomaganiej ultradźwiękami (toluen, sproszkowany KOH, 5 min.), tak jak pokazuje Schemat 44.



Schemat 44

Wyniki na pierwszy rzut oka wydawały się być rewelacyjne. We wszystkich przypadkach wydajności otrzymanych produktów były powyżej 95%, analiza masowa jednoznacznie wykazywała obecność jonu molekularnego dialkylowych pochodnych diazokoronandów. Położenie sygnałów oraz integracja w widmie <sup>1</sup>H NMR dowodziły również selektywności alkilowania. Niestety tylko dla reakcji z jodkiem n-propylu otrzymałem oczekiwany produkt **147**, w pozostałych przypadkach produkt końcowy był zanieczyszczony monopodstawioną pochodną, co udowodniłem analizą widma <sup>13</sup>C NMR



Rysunek 11

Dipodstawiony diazokoronand **147** jest symetryczny w odróżnieniu od związku monopodstawionego **150**. Tak więc w widmie <sup>13</sup>C NMR dla N,N'-

dipodstawionej pochodnej oczekiwać należy pięciu sygnałów pochodzących od pierścieniowych atomów węgla, natomiast dla N-monopodstawionej pochodnej winno ich być dziesięć. Niestety, w środowisku reakcyjnym powstają kompleksy produktów alkilowania z jonami potasu, co powoduje znaczne utrudnienia w wydzielaniu i rozdziale produktów. Dopiero próżniowa piroliza prowadzi do otrzymania wolnych koronandów. Wykonałem szereg eksperymentów dla różnych czasów reakcji oraz różnej energii generowanych ultradźwięków. Okazało się, że w zależności od mocy skutecznej ultradźwięków powstaje najczęściej, z wysokimi wydajnościami mieszanina obu produktów. W jednym przypadku udało mi się otrzymać selektywnie N-monopodstawioną pochodną. W tym eksperymencie częstość ultradźwięków była 40kHz, czas 5 min, natomiast mocy skutecznej nie udało mi się precyzyjnie określić. Równolegle prowadzona reakcja (czas 15 min.) dała już mieszaninę produktów, a wydłużanie czasu reakcji nie doprowadziło do N,N'-dipodstawionej pochodnej jako wyłącznego produktu. Wykonałem również próby zmiany częstości ultradźwięków w zakresie 18-25 i 35-45 kHz. Po poprzednich niepowodzeniach wynik nie był zaskakujący. Eksperymenty prowadzone w łaźniach ultradźwiękowych w zakresie częstości do 25 kHz nie dawały żadnego podstawienia, bez względu na użytą moc. Nawet zastosowanie specjalnego "rogu ultradźwiękowego" o częstości 20 kHz nie przyniosło rezultatu. Dopiero przy zastosowaniu wyższych częstości (35-45 kHz) pojawiły się produkty N-alkilowania, niestety proces ten nie był selektywny. Brak możliwości dokładnego pomiaru mocy i częstości ultradźwięków czyni tę metodę niepowtarzalną czego stwierdzam z przykrością, udało mi się dowieść.

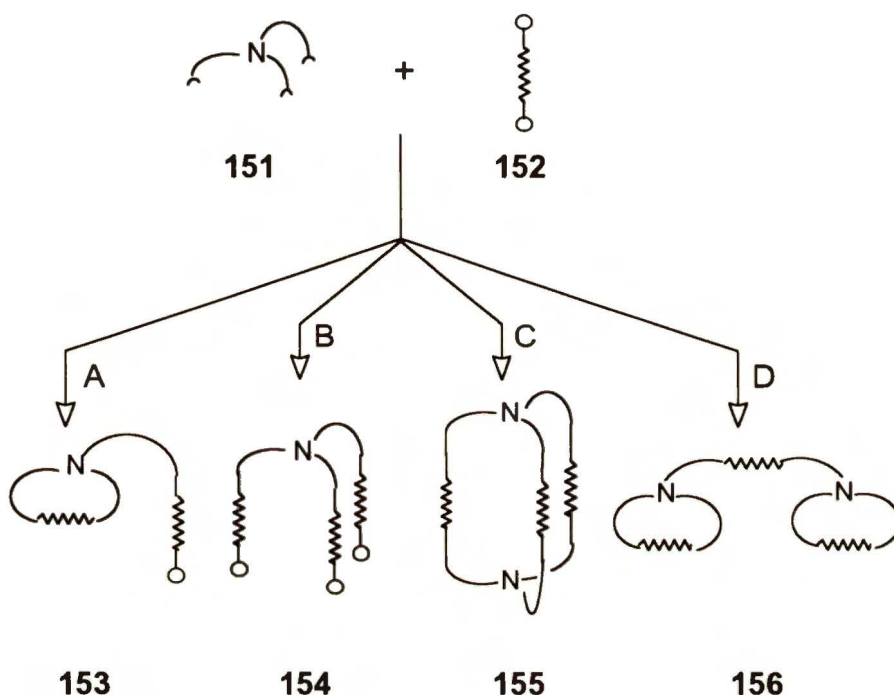
### 3.6 Synteza wyższych układów azamakrocyclicznych

Lehn ze współpracownikami<sup>64</sup> jako pierwsi wykorzystali tris(2-aminoetylo)-aminę **61** (TREN) jako tripodalny łącznik w syntezach układów bicyklicznych kryptandów, stosując metodę dużych rozcieńczeń. Wydawało się być ciekawym zastosowanie aminy **61** w syntezie układów makrocyclicznych używając metody ICHOPAN II, biegnącej poprzez reakcję amidowania.



### 3.6.1 Synteza układów zawierających dwa pierścienie

Schemat 45 przedstawia analizę możliwych do otrzymania, interesujących z naszego punktu widzenia, produktów reakcji z udziałem tripodalnej aminy **151** oraz odpowiedniego estru metylowego kwasu dikarboksylowego **152**.



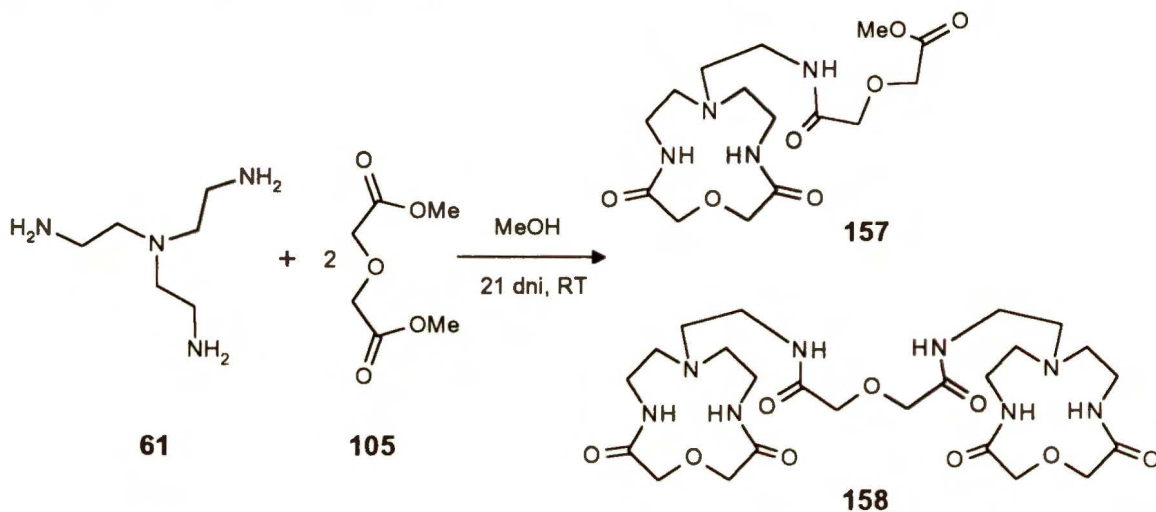
Schemat 45

Jak widać, w zależności od stechiometrii użytych substratów, możemy otrzymać produkty **153**, **154**, **155** i **156**, powstające odpowiednio na drogach A, B, C lub D. Otrzymanie przedłużonego tripodalnego łącznika **154** nie wydawało mi się atrakcyjne z punktu widzenia nadrzędnego celu syntetycznego (nie powstaje układ makrocykliczny). Natomiast inne możliwości były bardzo zachęcające. Dla przykładu, jeśli weźmiemy dwie cząsteczki tripodalnej aminy **151** i trzy cząsteczki diestru **152** mogą powstać dwa główne produkty: bicykliczny kryptand **155** (na drodze C) oraz układ zawierający dwa pierścienie **156** (na drodze D) (zakładam, że produkty polimeryczne nie powstaną). Również ciekawą strukturą jest potencjalny produkt **153** powstały



na drodze A z dwóch ekwiwaleńców łącznika **152** i jednego ekwiwaleńca tripodalnej aminy **151**.

Aby uzyskać produkt typu **153** wykonałem reakcję tris-(2-aminoetylo)-aminy **61** z estrem metylowym kwasu diglikolowego **105**, używając substratów w proporcji 1:2. W wyniku tej reakcji otrzymałem z niską sumaryczną wydajnością dwa główne produkty: powstający w przewodzie **157** (droga A) oraz **158** (droga D) (Schemat 46).

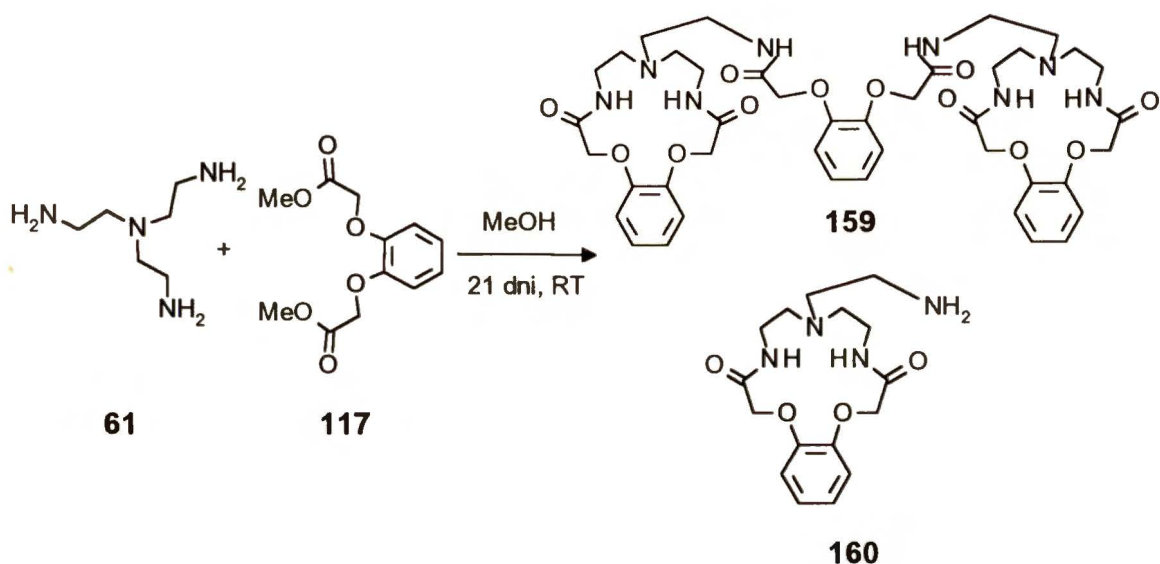


Schemat 46

Rozdział mieszaniny poreakcyjnej sprawił niemało kłopotu ze względu na bardzo silną adsorpcję obu produktów na żelu krzemionkowym. Rozdział udało się skutecznie zrealizować dopiero na drodze wydajnej chromatografii cieczowej z odwróconymi fazami w układzie woda-etanol 95/5. Ze względu na brak odpowiednio silnych chromoforów w cząsteczce, obserwowałem produkty w UV przy długości fali charakterystycznej dla wiązania amidowego (ok 217 nm). Dla tego samego układu powtórzyłem reakcję z użyciem dwóch ekwiwaleńców aminy **61** oraz trzech ekwiwaleńców estru **105**, co nie prowadziło do otrzymania oczekiwanego bicyklicznego kryptandu typu **155**, a jedynie zwiększało nieznacznie ilość powstałego N-podstawionego koronandu **157**.

Podobne doświadczenie przeprowadziłem z udziałem zawierającego jednostkę aromatyczną diestru **117**, co ułatwiało detekcję powstałych

produktów. Reakcję estru **117** z tris-(2-aminoetylo)-aminą przeprowadziłem w analogicznych jak poprzednio warunkach ( Schemat 47 ). Rezultatem było otrzymanie związku **159**, zawierającego dwa makrocykle oraz, w śladowych ilościach, koronandu **160** z wolną funkcją aminową którego jon molekularny został wykryty w spektrometrii masowej techniką LSIMS.

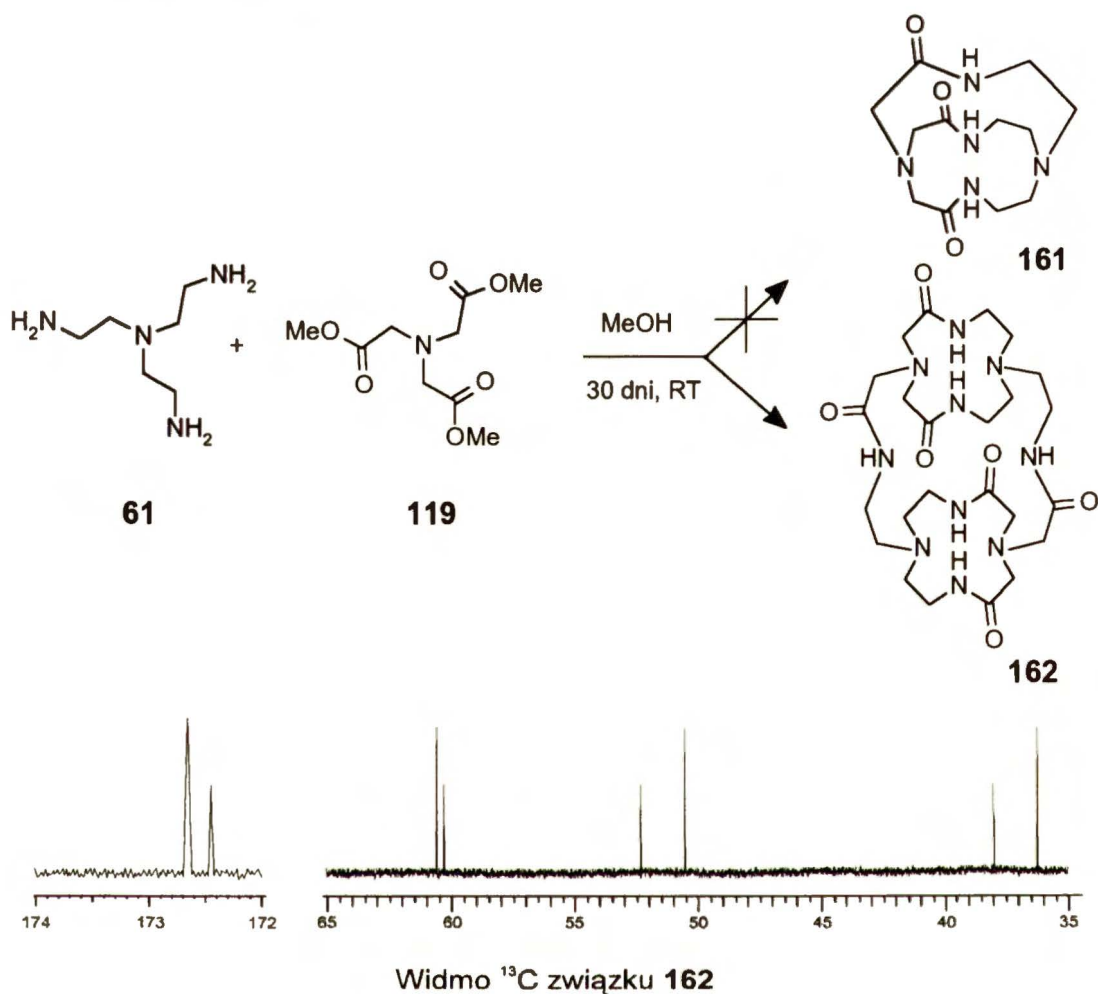


Rozdział mieszaniny reakcyjnej ponownie był bardzo trudny. Zrealizowałem go stosując preparatywną chromatografię cienkowarstwową, a następnie ekstrakcję produktów z żelu używając aparatu Soxhleeta. Budowę związku **159** potwierdziłem za pomocą spektrometrii masowej, lecz dowód ten nie był wystarczający ze względu na fakt, że bicykliczny kryptand oraz produkt **159** posiadają taki sam jon molekularny. Rozróżnienie tych dwóch indywiduów chemicznych było jednak możliwe na drodze analizy widm  $^{13}\text{C}$  NMR. Powstały faktycznie związek **159** krystalizuje z układu izopropanol / metanol dając monokryształy odpowiednie do przeprowadzenia rentgenowskiej analizy strukturalnej, której wyniki przedstawione będą w rozdziale 3. 6. 3.

### 3.6.2 Synteza układów tricyklicznych

Wyniki opisane w poprzednim rozdziale skłoniły mnie do podjęcia prób otrzymania bicyklicznego kryptandu w jednoetapowej sześciocentrowej reakcji

z udziałem tris-(2-aminoetylo)-aminy **61** oraz tripodalnego estru **119**, którą odnieść można do strategii Vögtlego. W tym celu zastosowałem metodologię ICHOPAN II ( Schemat 48 ).



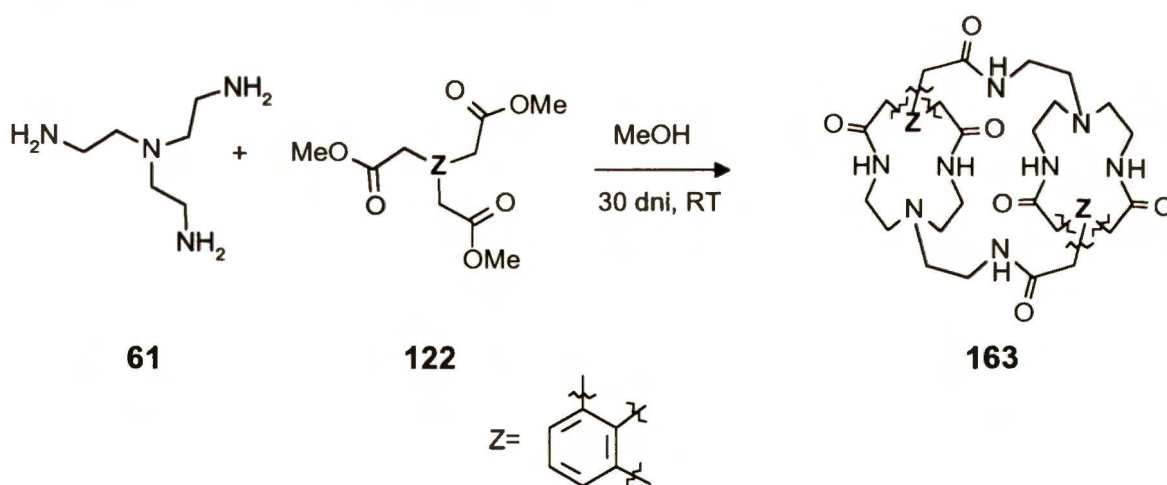
Schemat 48

Wbrew oczekiwaniom reakcja nie doprowadziła do otrzymania pożądanego bicyklicznego kryptandu **161** lecz jedynym jej produktem makrocyklicznym okazał się tricykliczny kryptand **162**, który wyizolowałem ze środowiska reakcji z 50% wydajnością. Należy podkreślić, że podobne wyniki są dużą rzadkością w literaturze. Znane są bardzo nieliczne przykłady jednoetapowych syntez tak złożonych układów jak tricykliczne kryptandy. Niewątpliwie kluczową rolę w tej reakcji odgrywa metanol jako rozpuszczalnik, który wspomaga i być może jest siłą napędową samoorganizacji układu reagującego. Struktura związku **162** została potwierdzona za pomocą  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$



NMR oraz spektrometrii masowej. Widmo  $^{13}\text{C}$  NMR tricyklicznego kryptandu **162** jest bardzo charakterystyczne. Widać na nim osiem sygnałów układających się parami. W każdej parze sygnały pozostają do siebie w stosunku 1:2, czego należało oczekiwać dla widma kryptandu **162**. W widmie związku bicyklicznego powinny występować pojedyncze sygnały o podobnych przesunięciach. Związek **162** jest trudno rozpuszczalny w większości rozpuszczalników organicznych, lecz bardzo dobrze rozpuszcza się w wodzie. Krystalizacja związku **162** z układu woda/acetone/metanol doprowadziła do powstania monokryształów o pokroju cienkich igieł ale o parametrach wystarczających do przeprowadzenia badań rentgenograficznych, których wyniki przedstawione będą w następnym rozdziale.

Ponieważ jednoetapowa sześciocentrowa reakcja tripodalnej aminy **61** z tripodalnym estrem **119** doprowadziła do powstania tricyklicznego kryptandu z bardzo wysoką wydajnością, postanowiłem sprawdzić ogólność tego podejścia przeprowadzając reakcję wyżej wymienionej aminy **61** z innym tripodalnym estrem **122**. Reakcję makrocyklizacji prowadziłem jak poprzednio w metanolu w temperaturze pokojowej w czasie 30 dni ( Schemat 49 ).



Schemat 49

Efektom było również otrzymanie tricyklicznego kryptandu **163**, który wykrył z mieszaniny reakcyjnej. Kryształiczny produkt był bardzo trudno rozpuszczalny zarówno w rozpuszczalnikach organicznych jak i

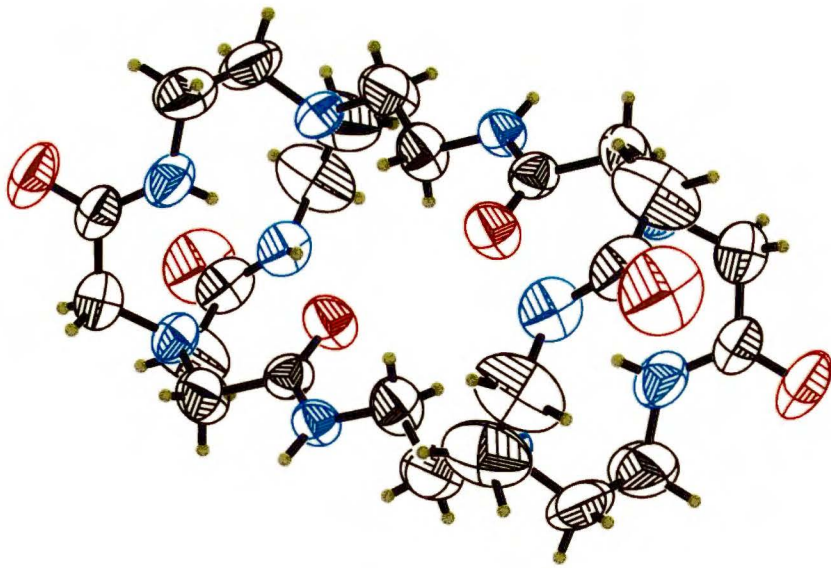


nieorganicznych. Analiza masowa oraz widma  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  NMR dostarczyły poważnych przesłanek co do prawidłowości postulowanej struktury. Niestety nie udało się otrzymać odpowiedniego monokryształu, co uniemożliwiło wykonanie analizy rentgenostrukturalnej, która byłaby ostateczną instancją potwierdzającą strukturę.

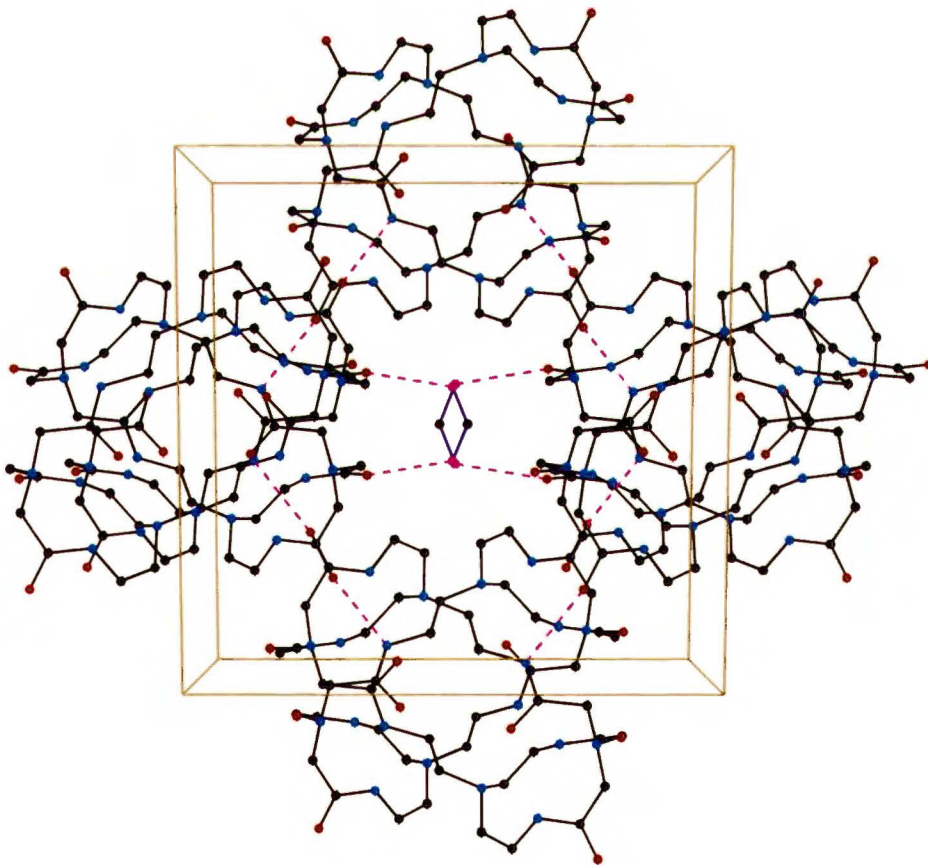
### 3.6.3 Studia strukturalne układów azamakrocyclicznych zawierających tripodalne jednostki.

Rentgenowskie badania strukturalne otrzymanego kryptandu tricyklicznego **162** oraz układu zawierającego dwa połączone pierścienie makrocycliczne **159** zostały wykonane w celu potwierdzenia ich budowy i określenia ich konformacji w fazie stałej. Wydawało się to konieczne ze względu na możliwość powstawania izomerycznych związków (patrz Schemat 45 i 48). Ciekawe również było czy cząsteczki o tak dużej liczbie ugrupowań amidowych będą tworzyły bardziej skomplikowane struktury, stabilizowane przez wiązania wodorowe.

Rozwiązanie struktury tricyklicznego kryptandu **162** definitywnie potwierdziło jego postulowaną budowę. Rysunek 12 przedstawia konformację cząsteczki tego związku w wybranej projekcji. Okazuje się, że pomimo występowania w cząsteczce sześciu ugrupowań amidowych, brak jest wewnątrzcząsteczkowych wiązań wodorowych jak również nie obserwuje się inkludowanego rozpuszczalnika. Ciekawą natomiast rzeczą jest tworzenie się molekularnych kanałów, stabilizowanych międzycząsteczkowymi wiązaniami wodorowymi z udziałem rozpuszczalnika (Rysunek 13). Dane liczbowe charakteryzujące tę strukturę zostały przedstawione w Części Eksperymentalnej.

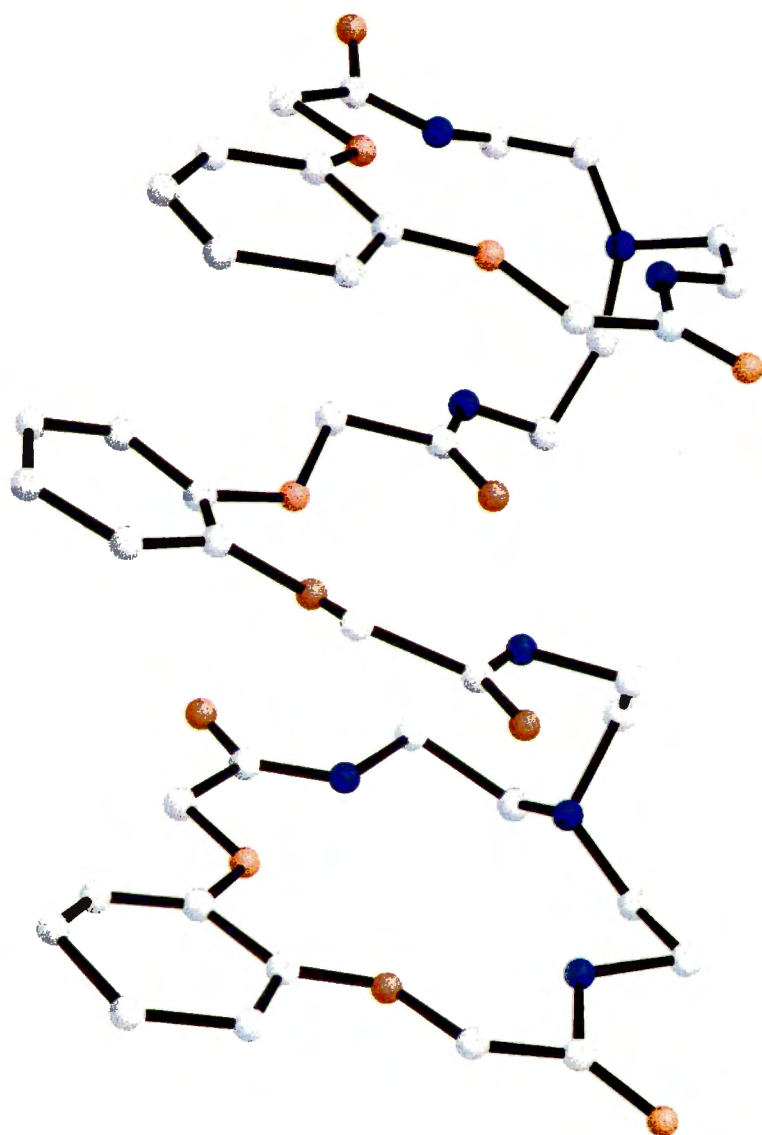


Rysunek 12



Rysunek 13





Rysunek 14





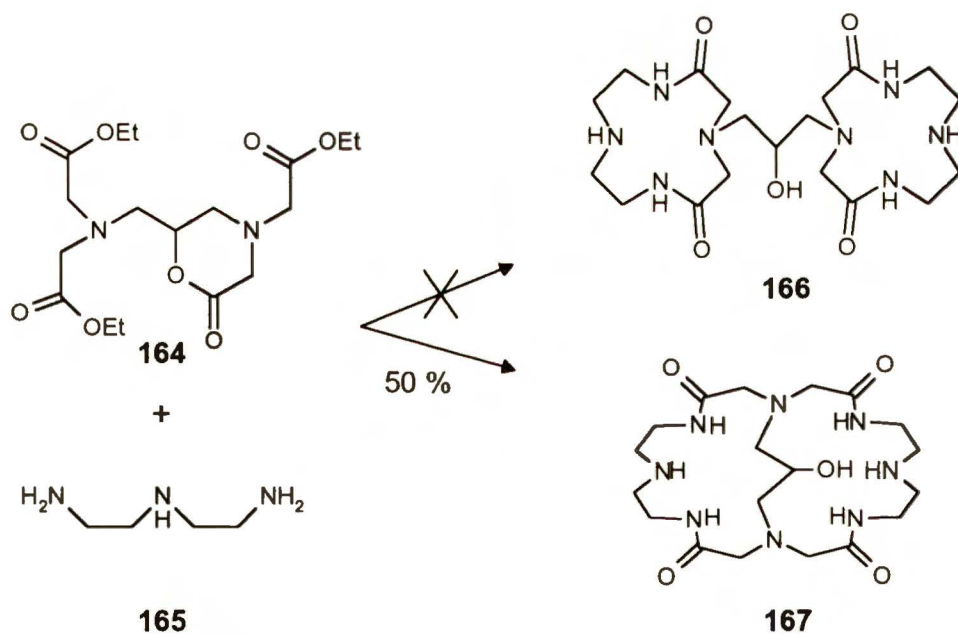
Budowa cząsteczki układu dwóch pierścieni makrocyklicznych połączonych ze sobą jest ciekawa i z tego powodu zostały wykonane rentgenowskie badania strukturalne. Rysunek 14 przedstawia konformację związku **159** w wybranej projekcji. Ciekawe jest to, że w cieple stałym pierścienie makrocykliczne układają się równoległe do siebie tworząc tak jakby "nie połączony do końca układ tricyklicznego kryptandu". Jednocześnie trzy pierścienie aromatyczne układają się również jeden nad drugim. Nie można wykluczyć, że przyczyną takiego ułożenia są oddziaływania  $\pi$ -elektronowe układów aromatycznych. Oddziaływania te mogą usztywniać cząsteczkę związku **159** w konformacji przedstawionej na Rysunku 14. Dane liczbowe dla tej struktury, tzn. współrzędne atomów i kąty zostały przedstawione w Części Eksperymentalnej. Należy jednak dodać, że struktura ta znajduje się jeszcze wciąż w końcowych stadiach udokładnienia. Oprócz trudności eksperymentalnych spowodowanych niską jakością kryształów (bardzo cienkie płytki) podejrzewane jest nieuporządkowanie fragmentów struktury.

Obie struktury zostały rozwiązane w Instytucie Chemii Fizycznej PAN przez Profesora Janusza Lipkowskiego.



## 4. Podsumowanie i wnioski

Na podstawie przedstawionych w niniejszej pracy wyników można potwierdzić dużą przydatność reakcji amidowania do tworzenia różnorodnych układów makrocyklicznych. Zastosowanie metody ICHOPAN II prowadzi do powstania z doskonałymi wydajnościami zarówno monomakrocyklicznych koronandów, układów z dwoma pierścieniami, jak również bi- i tricyklicznych kryptandów. Prezentowane wyniki świadczą jednoznacznie o korzystnym wpływie metanolu jako rozpuszczalnika na reakcje makrocyklizacji, prowadzone metodą ICHOPAN II. W opublikowanej w ostatnich tygodniach pracy, Kimura i współpracownicy<sup>65</sup> przedstawili syntezę bicyklicznego kryptandu modyfikowaną metodą amidowania ICHOPAN II. Chcąc otrzymać układ zawierający połączone dwa pierścienie **166**, postanowili przeprowadzić reakcję estru etylowego **164** z diaminą **165** ( Schemat 50 ).



Schemat 50



Nieoczekiwanym wynikiem tej reakcji było otrzymanie bicyklicznego tetraamidu **167** z 50% wydajnością. Ponieważ rozpuszczalnikiem był metanol należy sądzić, iż w pierwszym etapie przebiegała transestryfikacja estru **164**, a co zatem idzie, dalsza przemiana przebiegała zgodnie z metodą ICHOPAN II. Stosowanie powyższej metody do otrzymywania złożonych układów makrocyklicznych przez inne grupy badawcze jest najlepszą jej rekomendacją.

Niemniej jednak w ostatnim numerze *Helvetica Chimica Acta* Lehn ze współpracownikami przedstawił równoległą syntezę bi- i trimakrocyklicznych kryptandów na drogach C i D zgodnych ze swoją strategią ( Schemat w Części Literaturowej ). Wykorzystując technikę dużych rozcieńczeń autorzy francuscy otrzymali produkty bimakrocykliczny i trimakrocykliczny z wydajnościami odpowiednio 28% i 9%. Świadczy to niezbitnie o ważności związków tego typu w Chemii Supramolekularnej. Jednocześnie metoda makrocyklizacji ICHOPAN II, prezentowana i używana przeze mnie, posiada walory, które przemawiają na jej korzyść. Walorami tymi są prostota wykonania eksperymentu oraz dobra wydajność otrzymywanych układów makrocyklicznych.

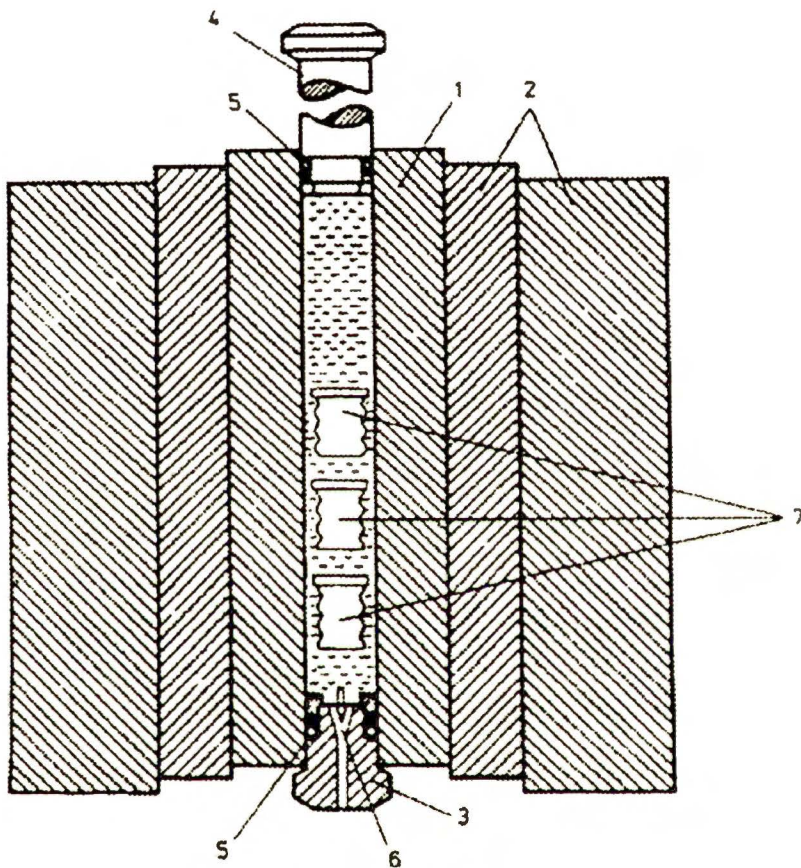
Rozwiązanie postawionych na wstępie problemów syntetycznych umożliwiło podjęcie bardzo interesujących studiów rentgenostrukturalnych, które pozwoliły nie tylko na ostateczne potwierdzenie budowy otrzymanych produktów, ale również na ugruntowanie korelacji, pomiędzy konformacją i utrzymującymi ją zestawami wiązań wodorowych a efektywnością syntezy wychodzącej z określonych substratów. Korelację tę traktuję jednak jako hipotezę roboczą i jestem przekonany, że dalsze badania potwierdzą ją.

Obok przedstawionych wyżej głównych wątków badawczych w mojej pracy, uzyskałem szereg, moim zdaniem, cennych wyników, które pozwoliły lub pozwolą w przyszłości na rozświetlenie pewnych pozornie mniej ważnych, lecz z punktu widzenia praktyki bardzo istotnych zagadnień takich jak N-alkilowanie azakoronandów, zastosowanie metod sonochemicznych czy wysokociśnieniowych w syntezie makrocyklicznych modeli receptorów molekularnych, itp.

## 5. Część Eksperymentalna

### 5.1 Uwagi ogólne

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



Rysunek 15

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



Do chromatografii cienkowarstwowej używałem gotowych płytek z żelem krzemionkowym Merck F254. Do chromatografii kolumnowej stosowałem żele krzemionkowe Merck 60 o grubości ziarna 230-400 mesh. W HPLC pracowałem na kolumnie Merck RP-18; 5 $\mu$ m, 250x4mm.

Widma rezonansu magnetycznego wykonywane były na aparatach BRUKER AM 500 i VARIAN Gemini 200BB używając tetrametylosilanu jako wzorca wewnętrznego. Analiza masowa wykonywana była na spektrometrze masowym AMD-604. Analizy elementarne wykonywane były w skali mikro w analizatorze Perkin-Elmer 240, w którym hel używany był jako gaz nośny. Pomiar krystalograficzne wykonywane były na dyfraktometrach CAD-4 firmy ENRAF-NONIUS oraz Kuma KM-4. Do ustalenia modelu cząsteczki i udokładnienia struktur używano programów SHELXS,<sup>66</sup> SHELXL93<sup>67</sup> i SHELXTL<sup>68</sup> autorstwa Sheldricka.

## 5.2 Otrzymywanie prekursorów

### Kwas triglikolowy **107**

Mieszaninę 100 g kwasu azotowego i 4 g glikolu **106**, umieszczoną w kolbie okrągłodennej na 500 ml ogrzałem do temperatury 65<sup>o</sup>C, po pięciu minutach mieszanina reakcyjna gwałtownie zwiększyła swoją objętość, a następnie dało się zauważyć wydzielanie powstającego tlenu azotu. Po ostudzeniu mieszaniny reakcyjnej do temperatury pokojowej, dodawałem powoli kolejne porcje glikolu **106** ( 16 g ) tak aby temperatura nie przekraczała 45-50<sup>o</sup>C. Po zakończeniu dodawania mieszałem zawartość kolby w czasie 1 godziny w 45<sup>o</sup>C, a następnie przez 30 minut w 80<sup>o</sup>C. Po zakończeniu ogrzewania odparowałem rozpuszczalnik, pozostałość rozpuściłem w 150 ml benzenu I ogrzewałem z nasadką Dean-Starka przez 12 godzin. Po ochłodzeniu, kwas triglikolowy krystalizował w kolbie reakcyjnej. Kwas **107** był używany bez dalszego oczyszczania. Wydajność 70%.

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, D<sub>2</sub>O): 3,78 (s, 4H); 4,30 (s, 4H), Lit.<sup>12</sup> 3,80 (s); 4,25 (s).

## 1,2-O-izopropylidenogliceryna **108**

500 g Gliceryny, 52 ml chlorku acetylu, 29 ml metanolu oraz 2 l acetonu mieszałem w temperaturze pokojowej do uzyskania homogenicznego roztworu, a następnie ogrzewałem do wrzenia przez 4 godziny. Żółty roztwór zobojętniłem wodnym stężonym roztworem KOH. Wytrącony osad soli nieorganicznych odsączyłem, a pozostałość odparowałem, otrzymując ok 0.5 l żółtej cieczy. Surowy produkt poddałem destylacji pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując 300 g związku **108**. Wydajność 42%, t.w. 68<sup>o</sup>C ( 10 mmHg ).

## 1-O-Benzylo-2,3-O-izopropylidenogliceryna **109**

300 g 1,2-izopropylidenogliceryny ( **108** ), 288 g chlorku benzylu i 127 g sproszkowanego KOH ogrzewałem bez jakiegokolwiek rozpuszczalnika przez 6 godzin, następnie dodałem jeszcze 50 g sproszkowanego KOH i kontynuowałem ogrzewanie przez 3 godziny. Mieszaninę reakcyjną pozostawiłem na 36 godzin w temperaturze pokojowej. Po tym czasie dodałem wody do rozpuszczenia soli nieorganicznych. Po oddzieleniu warstwy organicznej, warstwę wodną poddałem ekstrakcji CHCl<sub>3</sub>. Połączone fazy organiczne suszyłem MgSO<sub>4</sub>. Pozostałość po odparowaniu rozpuszczalnika poddałem destylacji pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymałem 217 g produktu ( Wydajność 43% ) t.w. 92-95<sup>o</sup>C ( 0,1 mmHg ).

## 1-O-Benzylogliceryna **110**

Do 217 g 1-O-benzylo-2,3-O-izopropylidenogliceryny ( **109** ) dodałem 200 ml 4M HCl aq i całość mieszałem przez 18 godzin. Mieszaninę reakcyjną ekstrahowałem heksanem ( 8x150 ml ) w celu oddzielenia nieprzereagowanego substratu, a następnie chloroformem ( 6x200 ml ). Połączone ekstrakty chloroformowe suszyłem MgSO<sub>4</sub>. Po oddestylowaniu rozpuszczalnika surowy produkt destylowałem pod zmniejszonym ciśnieniem



otrzymując 144 g związku **110** (Wydajność 81%), t.w. 118-122°C (0,05 mmHg).

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 3,4-4,0 (*m*, 7H); 4,53 (*s*, 2H); 7,25-7,54 (*m*, 5H);

<sup>13</sup>C-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 64,1; 71,0; 71,7; 73,7; 127,9; 128,3; 137,9

### Kwas dikarboksylowy **111**

Do zawiesiny 18,16 g NaH w 600 ml bezwodnego THF mieszanej mechanicznie wkropliłem 36,3 g 1-O-benzylgliceryny (**110**). Powstałą kremową zawiesinę ogrzewałem do wrzenia przez 1 godzinę. Po ochłodzeniu, ciągle mieszając, wkropliłem 52,5 g kwasu bromooctowego rozpuszczonego w 100 ml bezwodnego THF, w czasie 3 godzin i ponownie ogrzewałem mieszaninę reakcyjną do wrzenia w czasie 8 godzin. Po dodaniu wody i oddestylowaniu THF pozostałość ekstrahowałem CHCl<sub>3</sub> (2x20 ml) w celu oddzielenia nieprzereagowanego substratu. Następnie zawartość kolby zakwasiłem w wyniku czego wytrącił się brązowy olej, który ekstrahowałem CHCl<sub>3</sub> (3x25 ml) i suszyłem MgSO<sub>4</sub>. Po oddestylowaniu rozpuszczalnika, otrzymałem 45,3 g surowego kwasu **111** w postaci gęstego oleju, który używałem do dalszej syntezy bez oczyszczania. Wydajność 78%.

### Ester metylowy kwasu dikarboksylowego **112**

Do surowego kwasu **111** (45 g) dodałem 35 g 2,2-dimetoksypropanu, 30 g metanolu, oraz katalityczną ilość kwasu p-toluenosulfonowego. Powstałą zawiesinę ogrzewałem do wrzenia przez 8 godzin w atmosferze argonu. Po oziębieniu i oddestylowaniu rozpuszczalnika dodałem do mieszaniny reakcyjnej NaHCO<sub>3</sub> aq (50 ml), całość ekstrahowałem CHCl<sub>3</sub> i suszyłem MgSO<sub>4</sub>. Po odparowaniu rozpuszczalnika, produkt destylowałem pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując 15 g czystego estru **112**. Wydajność 30%, t.w. 155-158°C (0,05 mmHg).

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 3,6-3,9 (*m*, 5H); 3,72 (*s*, 3H); 3,75 (*s*, 3H); 4,14 (*s*, 2H); 4,35 (*s*, 2H); 4,55 (*s*, 2H); 7,2-7,4 (*m*, 5H);

**<sup>13</sup>C-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 51,7; 51,8; 68,1; 68,8; 70,6; 72,2; 73,5; 78,8; 127,7; 128,4; 138,2; 170,7; 171,2;

### Ester metylowy kwasu dikarboksyłowego **113**

18 g estru **112** rozpuściłem w 100 ml metanolu i dodałem 300 mg 10% palladu na węglu w atmosferze argonu. Całość mieszałem w atmosferze wodoru przez 12 godzin, a następnie katalizator odsączyłem i oddestylowałem rozpuszczalnik. Otrzymałem 12.9 g surowego związku **113** ( Wydajność 99% ).

**<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 3,6-3,8 (*m*, 5H); 3,73 (*s*, 3H); 3,74 (*s*, 3H); 3,85-3,95 (*bm*, 1H); 4,10 (*s*, 2H); 4,11 (*s*, 2H);

**<sup>13</sup>C-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 51,7; 51,8; 61,7; 67,8; 68,6; 71,8; 81,0; 171,0; 172,8;

### 1,2-Bis-(cyjanometoksy)-benzen **115**

Roztwór 55 g pirokatechiny ( **114** ), 75.5 g chloroacetonitrylu, 80 g węglanu potasu, i 8 g jodku potasu w acetonie ogrzewałem do wrzenia w czasie 7 godzin. Po ochłodzeniu roztworu do temperatury pokojowej, odsączyłem nieorganiczne sole, a następnie odparowałem rozpuszczalnik. Pozostałość krystalizowałem z etanolu otrzymując 78 g krystalicznego produktu **115** ( Wydajność 83% ) t.t. 80-82<sup>o</sup>C, Lit.<sup>69</sup> t.t. 81-84<sup>o</sup>C.

**<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 4,6 (*s*, 4H); 6,9 (*s*, 4H).

### Kwas diacetylopirokatecholowy **116**

Roztwór 37.6 g ( 0,2 mola ) dinitrylu **115** poddano hydrolizie w układzie metanol/woda ( 1:1.8 ) wobec KOH prowadząc reakcję w temperaturze 90<sup>o</sup>C przez 18 godzin. Następnie do roztworu wkroplono stężony kwas solny do osiągnięcia pH=1, otrzymując krystaliczny produkt, którego krystalizacja z rozcieńczonego kwasu solnego doprowadziła do otrzymania 39,3 g dikwasu **116** ( Wydajność 87% ) t.t. 178-179<sup>o</sup>C, Lit.<sup>69</sup> t.t. 180-181<sup>o</sup>C.



## Ogólna procedura otrzymywania estrów metylowych 105, 23, 117

Roztwór odpowiedniego dikwasu ( 1 mol ), 2,2-dimetoksypropanu ( 2,2 mola ) i katalitycznej ilości kwasu p-toluenosulfonowego w metanolu ( 200 ml ) ogrzewa się do wrzenia przez 24 godziny. Po odparowaniu rozpuszczalnika produkt krystalizuje się z acetonu. Wydajności każdego z produktów zawierały się w przedziale 95-99%.

Związek 105  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 3,80 (s, 6H); 4,25 (s, 4H).

Związek 23  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 3,76 (s, 6H); 3,78 (s, 4H); 4,19 (s, 4H).

Związek 117  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 3,76 (s, 6H); 4,69 (s, 4H); 6,88 (m, 4H).

## Ester metylowy kwasu nitrylotrójoctowego 119

Roztwór 4 g kwasu 118, 13 ml 2,2-dimetoksypropanu i katalitycznej ilości kwasu p-toluenosulfonowego w 400 ml metanolu ogrzewałem do wrzenia przez 24 godziny. Następnie dodałem 2 ml stężonego kwasu siarkowego i kontynuowałem ogrzewanie przez 7 godzin. Po ochłodzeniu mieszaniny reakcyjnej i odparowaniu rozpuszczalnika, surowy produkt krystalizowałem z mieszaniny aceton/metanol 1:3 otrzymując 4,9 g związku 119 ( Wydajność 87% ) t.t. 160-164°C.

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 3.61 (s, 6H); 3.65 (s, 9H);

$^{13}\text{C-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 51.7; 55.0; 171,2.

## Kwas trikarboksylowy 121

Do wodnego roztworu sporządzonego na gorąco z 10 g pirogalolu ( 120 ) i 37,5 g kwasu chlorooctowego wkropliłem w czasie 1 godziny, wodny roztwór zawierający 40 g KOH. Następnie całość ogrzewałem do wrzenia w atmosferze azotu przez 4 godziny. Po ochłodzeniu, roztwór zakwasiłem stężonym kwasem solnym, otrzymując kwas trikarboksylowy 121 w postaci

beżowego osadu, który po wysuszeniu użyłem do dalszej syntezy bez oczyszczania.

### Ester kwasu trikarboksylowego **122**

Do roztworu 17 g surowego kwasu **121** w 125 ml metanolu dodałem 20 ml chlorku acetylu i całość ogrzewałem do wrzenia przez 16 godzin. Po ochłodzeniu mieszaniny reakcyjnej metanol odparowałem, a do pozostałości dodałem NaHCO<sub>3</sub> aq. do uzyskania odczynu zasadowego. Po ekstrakcji CHCl<sub>3</sub>, wysuszeniu i odparowaniu rozpuszczalnika otrzymałem żółty olej, który poddałem krystalizacji z mieszaniny metanol/eterotrzymałem 4,8 g produktu **122** w postaci bezbarwnych igieł ( Wydajność 24% ); t.t. 72-73°C

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 3,77 (s, 6H); 3,80 (s, 3H); 4,71 (s, 4H); 4,76 (s, 2H); 6,57 (d, 2H); 6,95 (t, 1H);

<sup>13</sup>C-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 52,0; 52,1; 52,2; 66,7; 69,8; 109,0; 124,1; 151,7; 169,3; 169,8.

### Eter bis-(2-azydoetylowy) **126**

Roztwór 143 g ( 1 mol ) eteru bis-(2-chloroetylowego) **123** i 133,3 g (2.05 mola) azydku sodowego w 500 ml dimetylosulfotlenku, ogrzewałem w temperaturze 90°C przez 4 godziny. Następnie po schłodzeniu, mieszaninę reakcyjną wylałem do wody z lodem ( 750 ml ) i ekstrahowałem eterem ( 3x200 ml ). Fazy organiczne połączyłem, przemyłem wodą ( 2x100 ml ) i suszyłem ( Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ). Po odparowaniu rozpuszczalnika, otrzymałem 141,5 g żółtawego oleju o n<sup>D</sup><sub>20</sub> 1,4706, który używałem bez dalszego oczyszczania ( Wydajność 90% ) Lit.<sup>70</sup> t.w. 73°C/3 Torr, n<sup>D</sup><sub>20</sub> 1,4706.

### 1,2-Bis-(2-azydoetoksy)-etan **127**

Wychodząc ze 187.1 g ( 1 mol ) 1,2-bis-(2-chloroetoksy)-etanu **124** i 133.3 g ( 2.05mola ) azydku sodu rozpuszczonych w 1000 ml



dimetylosulfotlenku i stosując te same warunki reakcji i analogiczny przerób jak w przypadku związku **126**, otrzymałem 191.3 g bezbarwnego oleju o  $n_{20}^D$  1,4676, który używałem bez dalszego oczyszczania. Wydajność 95%, Lit.<sup>71</sup> t.w.  $83^{\circ}\text{C}/0.3\text{ Torr}$ ,  $n_{28}^D$  1,4672

## Diazydek **128**

Wychodząc ze 230 g ( 1mol ) substratu **125** i 133.3 g ( 2.05mola ) azydku sodu rozpuszczonych w 1000 ml dimetylosulfotlenku i stosując te same warunki reakcji i analogiczny przerób jak w przypadku związku **126**, otrzymałem 230 g bezbarwnego oleju, który używałem bez dalszego oczyszczania. Wydajność 94%,

## 1,5-Diamino-3-oksapentan **129**

Przez mieszaninę 187,1 g ( 1mol ) azydku **126**, i 2 g 10% palladu na węglu i 400 ml metanolu przepuszczałem wodór, do momentu zaniku substratu na płytce TLC ( około 72 godziny ). Mieszaninę reakcyjną przesączyłem przez Celit i po odparowaniu rozpuszczalnika destylowałem zbierając frakcję  $55-60^{\circ}\text{C}/2\text{ Torr}$ . Otrzymałem 93,2 g bezbarwnego oleju, który przechowywałem w lodówce ( Wydajność 87% ), Lit.<sup>71</sup> t.w.  $48-50^{\circ}\text{C}/\text{Torr}$ .

**$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** 1,30 (s, 4H); 2,21 (t, 4H); 2,88 (t, 4H).

## Diaminy **6** i **130**

Mieszaninę ( 0.3 mola) odpowiedniego azydku i 2 g 10% palladu na węglu w 100 ml metanolu poddawałem wodorowaniu w aparacie Parra pod ciśnieniem 7atm, do momentu zaniku substratu na płytce TLC ( około 15 godzin ). Mieszaninę reakcyjną przesączałem przez Celit i po odparowaniu rozpuszczalnika destylowałem. Otrzymany bezbarwny silnie higroskopijny olej, przechowywałem w lodówce. Wydajność 70-80%.

Diamina **6** t.w. 80-82°C/0,3 mmHg Lit.<sup>72</sup> t.w. 77-78°C/0,2 mmHg

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,33 (s, 4H); 2,93 (t, 4H); 3,55 (t, 4H); 3,67 (s, 4H).

Diamina **130** t.w. 119-121°C/0,3 mmHg Lit.<sup>12</sup> t.w. 115°C/0,2 mmHg

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,93 (s, 4H); 2,76 (t, 4H); 3,41 (t, 4H); 3,54 (m, 8H).

### **5.3 Syntezy monomakrocyklicznych azakoronandów i C-podstawionych diazakoronandów**

#### **5.3.1 Ogólna procedura syntezy układów monomakrocyklicznych**

##### **A) pod ciśnieniem atmosferycznym**

Równomolowe roztwory (10 mmol)  $\alpha,\omega$ -diaminy i  $\alpha,\omega$ -diestru metylowego mieszałem i pozostawiałem w temperaturze pokojowej przez 7 dni. Następnie rozpuszczalnik odparowywałem, a pozostałość poddawałem chromatografii typu flash na żelu krzemionkowym, używając jako eluenta mieszanki CHCl<sub>3</sub>/MeOH w proporcji 99:1. W ten sposób rozdzielałem powstałe monomer i dimer.

##### **B) pod wysokim ciśnieniem**

W specjalnym teflonowym naczynku umieszczałem 1 mmol odpowiedniej  $\alpha,\omega$ -diaminy oraz 1 mmol  $\alpha,\omega$ -diestru, a następnie dopełniałem metanolem do ok 2.5 ml. Naczynko teflonowe wstawiałem do komory wysokociśnieniowej i utrzymywałem ciśnienie 10 kbar przez 24 godziny. Mieszaninę poreakcyjną odparowywałem, a pozostałość poddawałem wysokosprawnej chromatografii cieczowej używając wypełnienia RP-18 w układzie woda/etanol (95:5).

### 1,7-Diaza-4,10,13,16-tetraoksacyklooktadeka-2,6-dion 131

Procedura A; Wydajność 36%

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 3,58 (*m*, 8H); 3,59 (*m*, 8H); 4,04 (*s*, 4H); 7,64 (*bs*, 2H).

Dane krystalograficzne

Układ krystalograficzny Trójskośny  
Grupa przestrzenna *P*(-)<sub>1</sub>  
Liczba cząsteczek w komórce elementarnej Z = 2

a, (Å)	b, (Å)	c, (Å)	α, (°)	β, (°)	γ, (°)	V, (Å <sup>3</sup> )
8.200(6)	9.739(6)	11.226(4)	99.73(5)	98.71(5)	110.51(6)	808.6(8)

### 1,7-Diaza-4,10-dioksacyklododeka-2,6-dion 132

Procedura A i B; Wydajność dla A) 43% dla B) 18%; Analiza elementarna dla C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> obl. C 47,46; H 6,92; N 13,85; znal. C 47,30; H 6,93; N 13,47; t.t. 179-180°C.

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 3,49 (*dt*, 4H); 3,65 (*t*, 4H); 4,12 (*s*, 4H); 7,27 (*bm*, 2H);

<sup>13</sup>C-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 38,7; 68,6; 74,0; 170,0.

Dane krystalograficzne

Układ krystalograficzny Jednoskośny  
Grupa przestrzenna *P*2<sub>1</sub>  
Liczba cząsteczek w komórce elementarnej Z = 2

a, (Å)	b, (Å)	c, (Å)	α, (°)	β, (°)	γ, (°)	V, (Å <sup>3</sup> )
4.9937(8)	7.3464(5)	13.2619(8)	90	98.531(8)	90	481.14(9)



### 1,7-Diaza-4,10,13-trioksacyklopentadeka-2,6-dion 135

Procedura A i B; Wydajność dla A) 48% dla B) 30%; Analiza elementarna dla  $C_{10}H_{18}N_2O_5$  obl. C 48,74; H 7,31; N 11,37; znal. C 48,70; H 7,42; N 11,20; t.t. 146-147°C.

$^1H$ -NMR (200 MHz,  $CDCl_3$ ): 3,53 (*m*, 4H); 3,55 (*s*, 4H); 3,59 (*m*, 4H); 4,05 (*s*, 4H); 7,09 (*m*, 2H);

$^{13}C$ -NMR (200 MHz,  $CDCl_3$ ): 38,2; 68,5; 69,9; 70,0; 167,6.

Dane krystalograficzne

Układ krystalograficzny	Jednoskośny
Grupa przestrzenna	$P2_1/n$
Liczba cząsteczek w komórce elementarnej	$Z = 4$

a, (Å)	b, (Å)	c, (Å)	$\alpha$ , (°)	$\beta$ , (°)	$\gamma$ , (°)	V, (Å <sup>3</sup> )
7.930(1)	9.243(3)	16.510(3)	90	93.46(1)	90	1207.9(5)

### 1,10-Diaza-4,7,13-trioksacyklopentadeka-2,9-dion 137

Procedura A i B; Wydajność dla A) 70% dla B) 42%; Analiza elementarna dla  $C_{10}H_{18}N_2O_5$  obl. C 48,74; H 7,31; N 11,37; znal. C 48,89; H 7,59; N 11,40; t.t. 174-175°C.

$^1H$ -NMR (200 MHz,  $CDCl_3$ ): 3,53 (*m*, 4H); 3,60 (*t*, 4H); 3,72 (*s*, 4H); 4,02 (*s*, 4H); 7,17 (*m*, 2H);

$^{13}C$ -NMR (200 MHz,  $CDCl_3$ ): 38,1; 68,9; 70,1; 70,2; 169,0.

Dane krystalograficzne

Układ krystalograficzny	rombowy
Grupa przestrzenna	$P2_1ab$
Liczba cząsteczek w komórce elementarnej	$Z = 4$

a, (Å)	b, (Å)	c, (Å)	$\alpha$ , (°)	$\beta$ , (°)	$\gamma$ , (°)	V, (Å <sup>3</sup> )
8.432(2)	8.610(1)	16.635(2)	90	90	90	1207.7(8)



## 1,10-diaza-4,7,13,16-tetraoksacyklooktadeka-2,9-dion 8

Procedura B; Wydajność 56% Analiza elementarna dla  $C_{12}H_{22}N_2O_6$  obl.

C 49,64; H 7,64; N 9,65; znal. C 49,40; H 7,92; N 9,55; t.t. 110-122°C

$^1H$ -NMR (200 MHz,  $CDCl_3$ ): 3,54 (*m*, 4H); 3,56 (*m*, 4H); 3,62 (*s*, 4H); 3,69 (*s*, 4H); 4,02 (*s*, 4H); 7,15 (*bm*, 2H);

$^{13}C$ -NMR (200 MHz,  $CDCl_3$ ): 38,4; 69,6; 70,2; 70,3; 70,5; 169,0.

## Tetraazakoronand 133

Procedura A i B; Wydajność dla A) 30% dla B) 12%; t.t. 194-195°C;

Analiza elementarna dla  $C_{16}H_{28}N_4O_8$  obl. C 47,5; H 6,9; N 13,8; znal. C 47,5;

H 6,9; N 13,6; HRMS  $m/z$  ( $M^+$ ,  $C_{16}H_{28}N_4O_8$ ) obl. 404,19071 otrz. 404,19082

$^1H$ -NMR (200 MHz,  $CDCl_3$ ): 3,51 (*dt*, 8H); 3,58 (*t*, 8H); 4,08 (*s*, 8H); 7,15 (*bs*, 4H);

$^{13}C$ -NMR (200 MHz,  $CDCl_3$ ): 38,9; 69,4; 70,9; 168,9.

Dane krystalograficzne

Układ krystalograficzny Jednoskośny

Grupa przestrzenna *Cc* (Nr 9)

Liczba cząsteczek w komórce elementarnej

$Z = 4$

a, (Å)	b, (Å)	c, (Å)	$\alpha$ , (°)	$\beta$ , (°)	$\gamma$ , (°)	V, (Å <sup>3</sup> )
4.993(1)	20.412(3)	21.349(3)	90	93.22(1)	90	2172.4(6)

## Tetraazakoronand 136

Procedura A i B; Wydajność dla A) 8% dla B) 10%; t.t. 198-200°C;

Analiza elementarna dla  $C_{20}H_{36}N_4O_{10}$  obl. C 48,7; H 7,3; N 11,4; znal. C 48,2;

H 7,3; N 11,1;

HRMS  $m/z$  ( $M^+$ ,  $C_{20}H_{36}N_4O_{10}$ ) obl. 493,25096 otrz. 493,25115

$^1H$ -NMR (200 MHz,  $CDCl_3$ ): 3,51 (*m*, 8H); 3,59 (*m*, 8H); 3,62 (*s*, 8H); 4,01 (*s*, 8H); 7,33 (*bs*, 4H);

$^{13}C$ -NMR (200 MHz,  $CDCl_3$ ): 38,7; 69,9; 71,0; 168,7

Dane krystalograficzne

Układ krystalograficzny Trójskośny

Grupa przestrzenna  $P(-)1$

Liczba cząsteczek w komórce  
elementarnej

$Z = 1$

a, (Å)	b, (Å)	c, (Å)	$\alpha$ , (°)	$\beta$ , (°)	$\gamma$ , (°)	V, (Å <sup>3</sup> )
8.356(1)	9.282(2)	10.737(4)	99.01(1)	97.64(1)	115.88(1)	720.7(9)

### C-podstawiony koronand 139

Procedura A; Wydajność 32%; HRMS (  $M+H^+$ ,  $C_{18}H_{27}N_2O_6$  ), obl. 367,18691

otrz. 367,18661

**<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 3,2-4,5 (*m*, 13H); 3,96 (*s*, 2H); 3,99 (*s*, 2H); 4,51 (*s*, 2H); 7,0-7,2 (*m*, 2H); 7,25-7,60 (*m*, 5H);

**<sup>13</sup>C-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 38,6; 69,1; 69,3; 69,4; 69,8; 70,9; 72,2; 74,1; 79,2; 128,2; 128,5; 129,0; 137,9; 169,4; 169,8.

### C-podstawiony koronand 140

Procedura A; Wydajność 25%; HRMS (  $M^+$ ,  $C_{20}H_{30}N_2O_7$  ) obl. 410,2053

otrz. 410,2051

**<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 3,3-4,3 (*m*, 17H); 3,99 (*s*, 2H); 4,01 (*s*, 2H); 4,52 (*s*, 2H); 7,14 (*t*, 1H); 7,25-7,45 (*m*, 6H);

**<sup>13</sup>C-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 38,5; 38,7; 68,5; 69,3; 69,5; 69,6; 70,1; 70,2; 70,9; 71,6; 73,6; 78,3; 127,7; 127,9; 128,5; 137,4; 169,1; 169,6.

### C-podstawiony koronand 141

Procedura A; Wydajność 25%;

**<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 3,2-3,4 (*m*, 21H); 4,02 (*s*, 2H); 4,04 (*s*, 2H); 4,54 (*s*, 2H); 7,17 (*t*, 1H); 7,25-7,45 (*m*, 6H);

**<sup>13</sup>C-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 38,6; 38,8; 68,7; 69,3; 69,5; 69,6; 69,7; 70,0; 70,1; 70,2; 70,8; 71,7; 72,9; 78,4; 127,6; 127,7; 128,3; 137,2; 168,9; 169,3.

### C-podstawiony koronand **142**

Procedura A; Wydajność 64%; HRMS (  $M^+$ ,  $C_{11}H_{20}N_2O_6$  ) obl. 276,13213

otrż. 276,13224 t.t=107-109°C

**$^1H$ -NMR (200 MHz,  $CDCl_3$ ):** 3,0-3,3 (*m*, 1H); 3,2-3,4 (*m*, 13H); 3,98 (*s*, 2H);  
4,03 (*s*, 2H); 7,13 (*t*, 1H); 7,26 (*t*, 1H);

**$^{13}C$ -NMR (200 MHz,  $CDCl_3$ ):** 38,0; 38,1; 60,9; 68,5; 68,7; 68,8; 70,2; 71,5; 79,9;  
169,0; 169,5.

### C-podstawiony koronand **143**

Procedura A; Wydajność 53%; HRMS (  $M^+$ ,  $C_{13}H_{24}N_2O_7$  ) obl. 320,15835

otrż. 320,15820 t.t=58-62°C

**$^1H$ -NMR (200 MHz,  $CDCl_3$ ):** 2,2-2,7 (*bm*, 1H); 3,3-4,5 (*m*, 17H); 4,05 (*s*, 2H);  
4,15 (*s*, 2H); 7,51 (*t*, 1H); 7,64 (*t*, 1H);

**$^{13}C$ -NMR (200 MHz,  $CDCl_3$ ):** 38,6; 38,7; 60,4; 69,2; 69,7; 70,1; 70,2; 70,8; 71,1;  
79,9; 169,5; 170,1.

### C-podstawiony koronand **144**

Procedura A; Wydajność 46%; HRMS (  $M^+$ ,  $C_{15}H_{28}N_2O_8$  ) obl. 364,18457

otrż. 364,18457 t.t=79-81°C

**$^1H$ -NMR (200 MHz,  $CDCl_3$ ):** 3,1-4,4 (*m*, 22H); 3,94 (*s*, 2H); 4,05 (*s*, 2H); 7,62  
(*q*, 1H); 8,15 (*t*, 1H);

**$^{13}C$ -NMR (200 MHz,  $CDCl_3$ ):** 38,4; 38,9; 60,8; 69,6; 69,7; 69,9; 70,0; 70,1; 70,4;  
70,7; 71,0; 80,5; 169,5; 170,6.



## 5.4 Syntezy N-podstawionych diazакoronandów

### N-(1,4,10,13-tetraoksa-7,16-diazacyklooktadekano)--oktadekan **145**

Mieszaninę 2.5 g diazакoronandu **9** ( 9,5 mmol ), 6,7 g 1-bromooktadekanu, 17,5 g węglanu potasu ( 127 mmol ) i 50 mg jodku potasu ( 0.3 mmol ) zawieszonych w 100 ml n-butylo-nitrylu ogrzewałem do wrzenia przez 15 godzin. Następnie mieszaninę reakcyjną przesączyłem, rozcieńczyłem wodą i ekstrahowałem chlorkiem metylenu ( 2x30 ml ). Połączone warstwy organiczne suszyłem MgSO<sub>4</sub>, rozpuszczalniki odparowałem, a surowy produkt przesączyłem przez tlenek glinu używając jako eluenta mieszaniny MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> w proporcji 5:95. Otrzymany surowy produkt krystalizowałem z układu etanol/heksan otrzymując 2,5 g N-alkilodiazакoronandu **145** ( Wydajność 63% ) t.t 54-56<sup>o</sup>C; Lit.<sup>60</sup> t.t 54,5-55<sup>o</sup>C. <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0,88 (t, 3H); 1,25 (bs, 30H); 1,44 (bs, 2H); 2,49 (t, 2H); 2,79 (m, 8H); 3,61 (t, 2H).

#### 5.4.1 Ogólna procedura N-alkilowania diazакoronandów metodą "sono"

W małej kolbce kulistej umieszczam 1 mmol diazакoronandu, 2.2 mmola odpowiedniego jodku alkilu, 20 mg świeżo sproszkowanego KOH i 5 ml destylowanego toluenu. Zamkniętą kolbkę umieszczałem w łaźni ultradźwiękowej tak aby ciecz w kolbce znajdowała się nieco poniżej poziomu wody w łaźni. Po wyłączeniu źródła ultradźwięków, mieszaninę sączyłem przez Celit i rozpuszczalnik odparowywałem. Produkt był destylowany pod zmniejszonym ciśnieniem w aparacie kulkowym ( bulb-to-bulb ).



## N,N'-dipropyl-1,10-diaza-15-koronand-5 **147**

Otrzymałem 290 mg związku **147** ( Wydajność 94% ).

**<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 0,86 (*t*, 6H); 1,47 (*m*, 4H); 2,45 (*m*, 4H); 2,75 (*m*, 8H); 3,58 (*m*, 8H); 3,62 (*s*, 4H);

**<sup>13</sup>C-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 11,6; 20,2; 54,2; 54,4; 58,6; 69,5; 70,0; 70,4;

## N-(1,10-Diaza-4,7,13-trioksacyklopentadeka)-propan **150**

Otrzymałem 244 mg związku **150** ( Wydajność 96% ).

**<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 0,86 (*t*, 3H); 1,47 (*m*, 2H); 2,45 (*m*, 2H); 2,75 (*m*, 8H); 3,58 (*m*, 8H); 3,62 (*s*, 4H);

**<sup>13</sup>C-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 11,6; 20,2; 48,7; 48,9; 54,5; 58,5; 58,6; 69,2; 69,4; 69,6; 69,7; 69,9; 70,2;

## 5.5 Syntezy z użyciem "TRENU"

### Procedura otrzymywania związku **157** oraz **158**

Mieszaninę 13 g ( 8 mmol ) estru kwasu dikarboksyłowego **105** i 0,584 g ( 4 mmol ) triaminy **61** rozpuszczoną w 50 ml metanolu pozostawiłem w temperaturze pokojowej, aż do zaniku estru **105** ( 24 dni ). Następnie odparowałem rozpuszczalnik a pozostałość poddałem wysokosprawnej chromatografii cieczowej w układzie woda/etanol 95:5 używając kolumn analitycznej i preparatywnej RP-18.

### Związek **157**

Otrzymałem 157 mg ( Wydajność 11% ).

**<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 3,32 (*m*, 12H); 3,68 (*s*, 3H); 3,94 (*s*, 4H); 4,02 (*s*, 2H); 4,23 (*s*, 2H); 7,71 (*bs*, 2H); 8,04 (*bs*, 1H).

## Związek 158

Otrzymałem 46,9 mg ( Wydajność 4% ).

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 3,31 (*bm*, 24H); 3,91 (*s*, 8H); 3,96 (*s*, 4H);

<sup>13</sup>C-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 36,0; 38,2; 51,2; 52,7; 70,4; 72,9; 168,8; 169,1.

## Układ zawierający dwa pierścienie 159

Roztwór 762 mg ( 3 mmol ) estru kwasu dikarboksylowego **117** i 292,4 mg ( 2 mmol ) triaminy **61** w 25 ml metanolu pozostawiłem w temperaturze pokojowej do zaniku estru ( 24 dni ). Następnie odparowałem rozpuszczalnik, a pozostałość poddałem preparatywnej TLC w układzie chloroform/metanol 9:1. Otrzymałem 292 mg związku **159** ( Wydajność 34% ) t.t. 185-186°C.

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2,81 (*m*, 12H); 3,49 (*m*, 12H); 4,22 (*s*, 4H); 4,35 (*s*, 8H); 6,50 (*m*, 2H); 6,76 (*m*, 4H); 6,85 (*m*, 2H); 6,96 (*m*, 4H); 7,5 (*m*, 6H);

<sup>13</sup>C-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 35,9; 36,9; 51,5; 53,4; 67,4; 68,6; 113,1; 114,2; 122,3; 122,7; 146,4; 147,1; 167,6; 168,6.

Dane krystalograficzne

Układ krystalograficzny                      rombowy  
Grupa przestrzenna                              P2<sub>1</sub>am (Pmc2<sub>1</sub>)  
Liczba cząsteczek w komórce  
elementarnej                                      4

a, (Å)	b, (Å)	c, (Å)	α, (°)	β, (°)	γ, (°)	V, (Å <sup>3</sup> )
20.76(4)	10.08(2)	22.40(2)	90	90	90	4685

## Tricykliczny kryptand 162

Roztwór 928 mg ( 4 mmole ) estru kwasu trikarboksylowego **119** i 584 mg ( 4 mmole ) aminy **61** ( TREN ) w 60 ml metanolu pozostawiłem w atmosferze azotu w temperaturze pokojowej przez 30 dni. Po upływie tego czasu odsączyłem powstałe kryształy. Produkt rozpuściłem w minimalnej ilości wody, a następnie otwarte naczynie z roztworem wstawiłem do kolby

wypełnionej mieszaniną metanol/aceton 1:1 i szczelnie zamknąłem. Po upływie 1 miesiąca w kolbie pojawiły się przezroczyste kryształy które na powietrzu matowiały Otrzymałem 573 mg związku **162** (Wydajność 51% )  
t.rozpadu 258°C

HRMS obl. 567,3367, otrz. 567,3369

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, D<sub>2</sub>O): 2,70 (*m*, 14H); 3,30 (*bm*, 24H); 3,64 (*s*, 4H);

<sup>13</sup>C-NMR (200 MHz, D<sub>2</sub>O): 36,2; 37,9; 50,6; 52,3; 60,3; 60,7; 172,5; 172,7.

Dane krystalograficzne

Układ krystalograficzny           jednoskośny  
Grupa przestrzenna                I2/c (C2/c)  
Liczba cząsteczek w komórce  
elementarnej                        4

a, (Å)	b, (Å)	c, (Å)	α, (°)	β, (°)	γ, (°)	V, (Å <sup>3</sup> )
16.702(4)	16.537(4)	11.474(7)	90	98.22(4)	90	3137

### Tricykliczny kryptand **163**

Roztwór 342 mg ( 1 mmol ) estru **122** i 146 mg ( 1 mmol ) Trenu **61** w 20 ml metanolu pozostawiłem w atmosferze azotu w temperaturze pokojowej przez 30 dni. Po upływie tego czasu odsączyłem powstałe kryształy. Produkt nie rozpuszczał się w żadnym rozpuszczalniku na tyle aby przeprowadzić powtórna krystalizację. Otrzymałem 153 mg związku **163** ( Wydajność 39% ).

HRMS obl. 785,34699, otrz. 785,34672

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 3,33 (*m*, 24H); 4,15 (*s*, 4H); 4,44 (*d*, 8H); 6,31 (*d*, 2H); 6,60 (*d*, 2H); 6,74 (*t*, 2H); 7,44 (*bs*, 2H); 7,55 (*bs*, 2H); 7,62 (*bs*, 2H);

<sup>13</sup>C-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 34,8; 35,4; 35,9; 48,5; 50,6; 50,9; 51,5; 67,7; 71,7; 106,6; 107,4; 123,8; 135,9; 149,4; 150,6; 166,6; 167,5; 168,5.



## 6. Literatura cytowana

- 1 . K.N. Suslick, *Modern Synthetic Methods*, **1986**, 4, 1
- 2 . C.J. Pedersen, *J. Am. Chem. Soc.*, 89, **1967**, 7017
- 3 . C.J. Pedersen, *Aldrichimica Acta*, 4, **1971**, 1
- 4 . G.D.Y. Soagh, D.J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.*, 101, **1979**, 3035
- 5 . T. Shinbo, T. Yamaguchi, K. Nishimura, M. Sugiura, *J. Chromatogr.*, 405, **1987**, 77
- 6 . K.G. Heumann, *Top.Curr. Chem.*, 127, **1985**, 77
- 7 . P. Hemery, W. Warzelhan, S. Boileau, *Polimer*, 21, **1980**, 77
- 8 . S.J. Pace, *Sensors and Actuators*, 1, **1981**, 475
- 9 . M.K. Moi, M. Yanuck, S.V. Desphande, H. Hope, S.J. DeWardo, C.F. Meares, *Inorg. Chem.*, 26 **1987**, 3458
- 10 . B. Alpha, V. Balzani, J.M. Lehn, S. Parathoner, N. Sabatini, *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.*, 26, **1987**, 1266
- 11 . *J. Inclusion Phen.*, **1988**, 6, 103
- 12 . B. Dietrich, J.M. Lehn, J.P. Sauvage, J. Blanzat, *Tetrahedron*, **1973**, 29, 1629
- 13 . M. Stoll, A. Rouve, G. Stoll-Comte *Helv. Chim.Acta* **1934**, 17, 1234
- 14 . G. Salomon, *Helv. Chim.Acta* **1934**, 17, 851
- 15 . J.M. Lehn, B. Dietrich, J.P. Sauvage, *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 34, 2885.
- 16 . W literaturze anglojęzycznej "Template Effect (T.E.).
- 17 . S. Kulstad, L. A. Malmsten, *Tetrahedron Lett.*, **1981**, 643
- 18 . S. Kulstad, L. A. Malmsten, *Acta Chem. Scand.*, **1979** B33, 469
- 19 . J. Jurczak, M. Tkacz, U. Majchrzak-Kuczyńska, *Synthesis*, **1983**, 920
- 20 . J. Jurczak, R. Ostaszewski, P. Sałański, T. Stankiewicz *Tetrahedron* **1993**, 49, 1471.
- 21 . J. Jurczak, R. Ostaszewski, *J. Coord. Chem.*, 27, **1992**, 201



- 22 . J. Jurczak, T. Stankiewicz, P. Sałański, S. Kasprzyk, P. Lipkowski  
*Tetrahedron* **1993**, 49, 1478.
- 23 . T. Stankiewicz, Praca Doktorska, **1992**, ICHO PAN
- 24 . J. Jurczak, S. Kasprzyk, P. Sałański, T. Stankiewicz, *High Pressure Research*, **1992**, 11, 139
- 25 . J.M. Lehn, Chemia Supramolekularna, ICHF PAN, Warszawa **1993**
- 26 . F. Vogtle, C. Seel, *Angew. Chem*, **1992**, 104, 542
- 27 . C. Bazzicalupi, A. Bencini, A. Bianchi, M. Ciampolini, V. Fusi, M. Micheloni, N. Nardi, P. Paoli, B. Valtancoli, *Supramolecular Chemistry*, **1994**, 3, 141
- 28 . C. Bazzicalupi, A. Bencini, A. Bianchi, M. Ciampolini, V. Fusi, M. Micheloni, N. Nardi, P. Paoli, B. Valtancoli, *Supramolecular Chemistry*, **1994**, 3, 279
- 29 . M. Pietraszkiewicz, P. Sałański, J. Jurczak, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1983**, 1184; *Tetrahedron*, **1984**, 40, 2971.
- 30 . M. Pietraszkiewicz, J. Jurczak, *J. Carbohydr. Chem.*, **1985**, 4, 429
- 31 . W. Kiggen, F. Vogtle, *Angew. Chem.*, **1984**, 96, 712; *Angew. Chem Int. Ed. Engl.*, **1984**, 23, 714.
- 32 . I. Luer, K. Raissanen, F. Vogtle, *Chem. Ber.* **1992**, 125, 1873.
- 33 . J. Jaźwiński, J.M. Lehn, D. Lilienbaum, R. Ziessel, J. Giulhem, C. Pascard, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1987**, 1691
- 34 . D. O'Krongly, S.R. Denmeade, M.Y. Chiang, R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 5544.
- 35 . J.M. Lehn, J. Simon, J. Wagner, *Angew. Chim., Int. Ed. Engl.*, **1973**, 12, 578
- 36 . F. Fages, J.P. Desvergene, H. Bouas-Laurent, J.M. Lehn, J.P. Konopelski, P. Marsau, Y. Barrans, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1990**, 655
- 37 . J.M. Lehn, J. Simon, J. Wagner, *Nouv. J. Chim.*, 1, **1978**, 77
- 38 . A. Kumar, S. Mageswaran, I.O. Stherland, *Tetrahedron*, **1986**, 42, 3291.

- 39 . N.F. Jones, , *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1981**, 990.
- 40 . J.M. Lehn, J. Simon, A. Moradpour, *Helv. Chim.Acta*, **1978**, 61, 2407.
- 41 . J. Jurczak, R. Ostaszewski, *Polish J. Chem*, **1992**, 66, 1733.
- 42 . B.P. Clark, J.R.Harris, G.H. Timms, J.L. Olkowski, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 3889.
- 43 . J.A.E. Pratt, I.O. Sutherland, R.F.J. Newton, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1988**, 13.
- 44 . A. Wallon, U. Werner, W.M. Muller, M. Nieger, F. Vogtle, *Chem. Ber.* **1990**, 123, 859
- 45 . F. Vögtle, A. Wallon, M.W. Muller, U. Werner, M. Nieger, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1990**, 158
- 46 . A. Hamilton, J.M. Lehn, J.L.Sessler, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1984**, 311
- 47 . A. Hamilton, J.M. Lehn, J.L.Sessler, *J. Am. Soc.*, **1986**, 108, 5158
- 48 . M. Gubelmann, A. Harriman, J.M. Lehn, J.L. Sessler, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1988**, 77
- 49 . I. Tabushi, H. Okino, Y. Kuroda, *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 4339
- 50 . I. Tabushi, Y. Taniguchi, H. Kato, *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 1049
- 51 . B. Dietrich, J.M. Lehn, J.P. Sauvage, *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 2885
- 52 . J. Jurczak, P. Lipkowski, T. Stankiewicz, Z. Urbańczyk-Lipkowska, *Supramolecular Chem.*, 6, **1995**, 87
- 53 . P. Gluziński, Z. Urbańczyk-Lipkowska, P. Lipkowski, J. Jurczak *J. Chem. Cryst.*, w przygotowaniu
- 54 . B. Pniewska, P. Lipkowski, J. Jurczak, w przygotowaniu
- 55 . P. Gluziński, Z. Urbańczyk-Lipkowska, P. Lipkowski, J. Jurczak, w przygotowaniu
- 56 . B. Pniewska, P. Lipkowski, J. Jurczak, w przygotowaniu
- 57 . Z. Urbańczyk-Lipkowska, *J. Molec. Str.*, 374, **1996**, 305
- 58 . M. Morimoto, K. Fukui, N. Kawasaki, T. Iyoda, T. Shimidzu, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 95

- 59 . V.J. Gatto, G.W. Gokel, *J. Am. Chem. Soc.*, 106, **1984**, 8240
- 60 . J.C. Medina, B.C. Lynn, M.T. Rojas, G.W. Gokel, A.E. Kaifer, *Supramolekular Chemistry*, **1993**, 1, 145.
- 61 . R.S. Davidson, A. M. Patel, A. Safdar, D. Thornthwaite, *Tetrahedron Lett.*, 24, **1984**, 5907
- 62 . R.S. Davidson, A. Safdar, D.J. Spenser, B. Robinson, *Ultrasonic*, 25, **1987**, 35
- 63 . J. Jurczak, R. Ostaszewski, *Tetrahedron Lett.*, 29, **1988**, 959
- 64 . D. Dietrich, M.W. Hosseini, J.M. Lehn, R.B. Sessions, *Helv. Chim. Acta*, **1985**, 68, 289.
- 65 . T. Koike, M. Inoue, E. Kimura, M. Shiro, *J. Am. Chem. Soc.*, 118, **1996**, 3091
- 66 . G.M. Sheldrick, SHELIX-86. *Acta Crystallogr.* **1990**, A46, 467
- 67 . G.M. Sheldrick, SHELIXL93. **1990**, Program for the Refinement of Crystal Structures. Univ. of Göttingen, Germany.
- 68 . G.M. Sheldrick, **1990**, SHELXTL/PC Users manual. Siemens Analytical X-ray Instruments Inc., Madison, Wisconsin, USA.
- 69 . D. Ammann, R. Bissig, M. Guggi, E. Pretsch, W. Simon, I.J. Borowitz, L. Weiss, *Helv. chim. Acta*, **1975**, 58, 1535
- 70 . S Kulstadt, L. A. Malmsten, *Acta Chem. Scand.*, B33, **1979**, 469
- 71 . V.G. Yashunskii, D.D. Smolin, V.G. Erlolaleva, M.N. Shchukina, *Zh. Obshchei Khim.*, **1960**, 30, 3916
- 72 . F.P. Dwyer, N.S. Gill, E.C. Gyarfas, F. Lions, *J. Am. Chem. Soc.*, **1953**, 75, 1526



B-Op. 205/96



Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.205/96



8000000096245