

RYSZARD OSTASZEWSKI

**Nowe wysokociśnieniowe metody syntezy diazokoronandów
oraz bicyklicznych i tricyklicznych kryptandów.**

Praca przedstawiona Radzie Naukowej
Instytutu Chemii Organicznej
Polskiej Akademii Nauk
celem uzyskania stopnia
doktora nauk chemicznych
Promotor
Prof. dr hab. Janusz Jurczak

A-21-6 / K-c-121

WARSZAWA 1988

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.172/89





B. Org. 172/89

Praca niniejsza została wykonana w latach 1986-88
w Instytucie Chemii Organicznej Polskiej Akademii
Nauk.

Wyniki badań opisanych w pracy zostały częściowo
opublikowane: Tetrahedron Lett., 1988, 29, 959,
J. Inclusion Phen., 1987, 5, 553

Panu prof. dr hab. Januszowi Jurczakowi
serdecznie dziękuję za zaproponowanie
tematu pracy; cenne dyskusje oraz
pomoc i opiekę w czasie jej wykonywania.

Rodzinom

I. Wstęp i cel pracy	1
II. Część literaturowa	
II.1. Wprowadzenie	2
II.2. Uwagi nomenklaturowe	4
II.3. Przegląd metod syntezy diazакoronandów i kryptandów bicyklicznych	
II.3.a. Metoda dużych rozcieńczeń	9
II.3.b. Cyklizacje promowane jonami metali alkalicznych	14
II.3.c. Metoda wysokociśnieniowa	21
II.3.d. Inne metody	25
II.4. Syntezy kryptandów tricyklicznych	29
II.5. Uwagi końcowe	34
III. Badania własne	
III.1. Synteza prekursorów kryptandów i diazакoronandów	36
III.2. Synteza diazакoronandów	40
III.3. Wysokociśnieniowa synteza <i>N,N'</i> -dimetylodiazакoronandów ..	56
III.4. Wysokociśnieniowa synteza kryptandów bicyklicznych	65
III.5. Wysokociśnieniowa synteza kryptandów tricyklicznych	69
IV. Podsumowanie	72
V. Część eksperymentalna	
V.1. Uwagi ogólne	76
V.2. Otrzymywanie prekursorów kryptandów i diazакoronandów	78
V.3. Wysokociśnieniowe syntezy <i>N,N'</i> -dimetylodiazакoronandów kryptandów bicyklicznych i tricyklicznych	98
VI. Literatura cytowana	110

I. WSTĘP I CEL PRACY

Badania nad zastosowaniem nowych fizycznych metod w syntezie organicznej prowadzone są w kierunku złagodzenia warunków reakcji chemicznych, zwiększenia ich szybkości, selektywności i wydajności¹. Umożliwiają one często przeprowadzenie reakcji chemicznych niemożliwych do zrealizowania na innej drodze lub możliwych do przeprowadzenia ale z niskimi wydajnościami. Jedyną trudnością w ich stosowaniu jest ograniczona dostępność specjalnej aparatury.

Badania takie prowadzone są także w Instytucie Chemii Organicznej PAN w Warszawie w zespole prof. J. Jurczaka. Zespół nasz od szeregu lat zajmuje się zastosowaniem wysokich ciśnień w chemii organicznej z punktu widzenia rozwoju nowych metodologii syntezy oraz w celu gruntowniejszego poznania mechanizmów tych reakcji organicznych, na które ciśnienie wywiera wyraźny wpływ. Badania nad reakcją Dielsa-Aldera^{2,3} pozwoliły na zaprojektowanie i zrealizowanie syntez szeregu produktów naturalnych, w których reakcja ta miała kluczowe znaczenie syntetyczne^{4,5,6}. Łagodne warunki reakcji prowadzonych pod wysokim ciśnieniem pozwoliły na zastosowanie jako substratów tak labilnych związków jak np. α -aminoaldehydy. Zastosowanie wysokiego ciśnienia do reakcji Mienszutkina pozwoliło przeprowadzić reakcje czwartorzędowania amin z ilościową wydajnością⁷ nawet w układach silnie zatłoczonych przestrzennie; a w przypadku *N,N'*-dimetylo- diazokoronandów otrzymano odpowiednie IV rzędowe sole amoniowe kryptandów⁸ z równie wysokimi wydajnościami.

Przedmiotem niniejszej pracy jest rozszerzenie zakresu przydatności techniki wysokociśnieniowej na syntezę innych niż

kryptandy bicykliczne modeli receptorów molekularnych, a mianowicie diazakoronandów i kryptandów tricyklicznych. Do rozwiązania tak postawionego zagadnienia niezbędnym było przeprowadzenie szerszych prac metodologicznych w zakresie usprawnienia syntez materiałów wyjściowych. Dotychczasowe wyniki badań nad wysokociśnieniowymi syntezami kryptandów bicyklicznych stanowiły nie tylko inspirację moich planów badawczych związanych z diazakoronandami i kryptandami tricyklicznymi ale były także wdzięcznym polem działań zmierzających do opracowania nowych wersji procedur otrzymywania kryptandów bicyklicznych a szczególnie ich chiralnych pochodnych. W trakcie realizacji celu mojej pracy związanego z syntezą modeli receptorów molekularnych wyłoniło się pytanie dotyczące natury wykorzystywanych przeze mnie wysokociśnieniowych reakcji podwójnego czwartorzędowania, a szczególnie roli środowiska reakcji prowadzonej w ekstremalnych warunkach. Dogłębne rozwiązanie tego uwikłanego w szereg parametrów zagadnienia nie było w moim przypadku możliwe ze względu na ściśle zdefiniowany syntetyczny cel pracy, niemniej postanowiłem spróbować także choćby w skromnym zakresie odpowiedzieć na to pytanie.

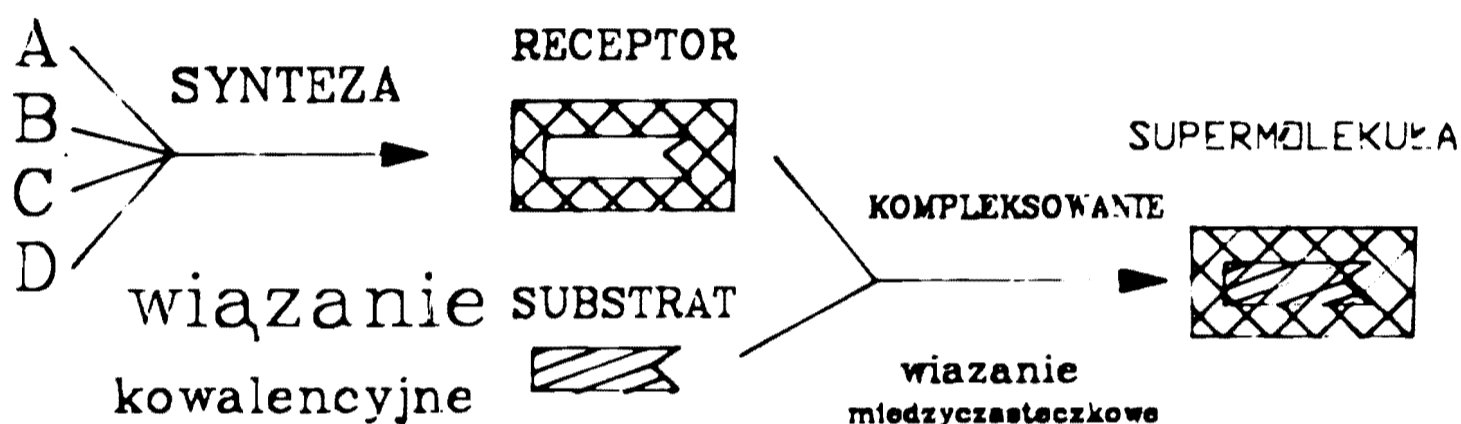
II. CZĘŚĆ LITERATUROWA

II.1. Wprowadzenie

Donald J. Cram, Jean-Marie Lehn oraz Charls J. Pedersen otrzymali decyzją Szwedkiej Akademii Nauk Nagrodę Nobla w dziedzinie chemii za rok 1987⁹. Nagrodę tę przyznano im za syntezę, zbadanie właściwości oraz zastosowanie związków makrocyclicznych specyficznie oddziaływujących z kationami, anionami lub neutralnymi molekułami. Wyjaśnili oni mechanizm

rozpoznawania przez te związki jonów i molekuł oraz selektywnego tworzenia silnych kompleksów typu gość-gospodarz. Pozwoliło to na otrzymanie na drodze syntezy chemicznej szeregu związków o właściwościach zbliżonych do enzymów oraz na zrozumienie pewnych modelowych procesów opartych na oddziaływaniach substrat-receptor. Związki te znalazły szerokie zastosowanie w chemii koordynacyjnej, analitycznej i biochemii.

Ideę J.-M. Lehna¹⁰, która legła u podstaw nowej, formującej się gałęzi wiedzy - chemii supramolekularnej przedstawia Schemat 1.



Schemat 1

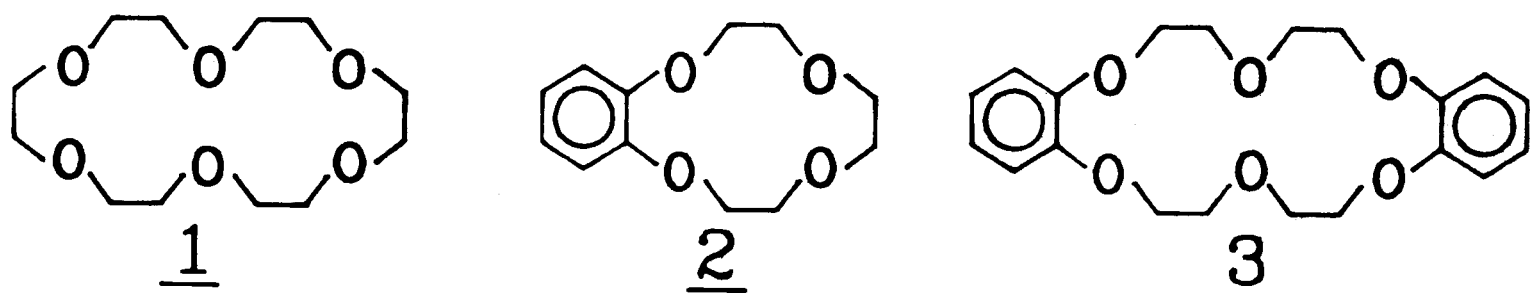
W procesie syntezy chemicznej powstaje ze związków A, B, C, D cząsteczka receptora (gospodarza). Cząsteczka ta posiada zdefiniowaną lukę, w której w procesie kompleksowania lokuje się cząsteczka substratu (gościa) tworząc supermolekułę. Trwałość supermolekuły określona jest przez selektywność i siłę wiązanie substratu przez receptor. Jeżeli będziemy mieli w układzie reagującym kilka substratów to najsilniej będzie wiązany ten, który wykazuje najlepsze dopasowanie do luki receptora (dopasowanie geometryczne) oraz najsilniej z nim oddziałuje. To pozornie proste rozumowanie doprowadziło do ścisłego określenia parametrów jakim musi odpowiadać cząsteczka receptora. Dzięki temu np: można było otrzymać receptor wiążący jony sodu kilka tysięcy razy silniej niż jony potasu.

Znany obecnie szereg typów receptorów, które możemy otrzymać w procesie syntezy. Jednak przedstawienie wszystkich metod syntezy receptorów dla układów supramolekularnych przekracza znacznie zakres tego opracowania, dlatego też zostało ono zawężone do przedstawienia ogólnych metod syntezy *N,N'*-diazakoronandów, kryptandów bicyklicznych zawierających dwa zwornikowe atomy azotu oraz kryptandów tricyklicznych gdzie dwa pierścienie diazakoronandów połączone są mostkami. Bardziej szczegółowe rozważania dotyczące tych zagadnień znaleźć można w szeregu publikacji przeglądowych¹¹.

II.2. Uwagi nomenklaturowe

Od zarania chemii połączeń inkluzyjnych badacze natrafiali na poważne trudności związane z nazewnictwem cząsteczek gospodarzy takich jak etery koronowe czy kryptandy. Niestety, stosowanie nazw systematycznych zalecanych przez IUPAC nie rozwiązuje w pełni tych problemów. Nomenklatura systematyczna, pomimo jej jednoznaczności, jest zbyt rozbudowana i na skutek tego autorzy niechętnie stosują ją w publikowanych pracach. Rozpowszechniło się natomiast stosowanie tzw. nazw skróconych. Prześledźmy to zagadnienie na przykładzie wprowadzonej przez Pedersena¹² nomenklatury dla eterów koronowych, polegającej na podaniu sumarycznej ilości atomów w pierścieniu oraz ilości heteroatomów, przedzielonych słowem crown. W ten sposób związek 1 (Schemat 2) o nazwie systematycznej 1,4,7,10,13,16-heksaoksacyklooktadekan można jednoznacznie określić stosując nazwę skróconą 18-crown-6 lub wręcz 18C6. W systemie tym przyjmuje się, że każde dwa heteroatomy połączone są mostkiem etylenowym (-CH₂CH₂-). Mostki etylenowe mogą być

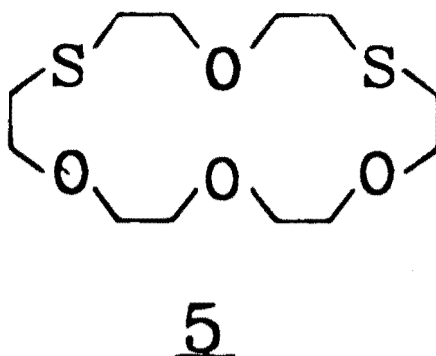
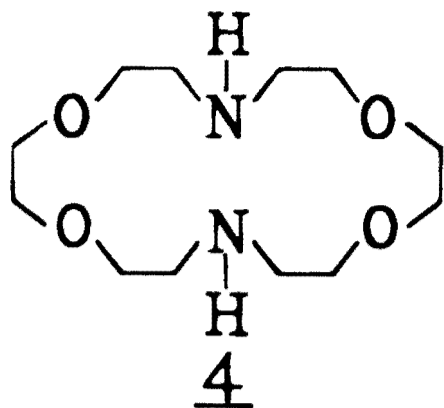
zastąpione innymi ugrupowaniami, np : pirokatechinowym i wówczas przed nazwą eteru koronowego umieszczamy nazwę lub symbol tego ugrupowania. W ten sposób związki 2 i 3 określone są odpowiednio jako, benzo-12-crown-4 (B12C4) i dibenzo-18-crown-6 (DB18C6) (Schemat 2). O wspomnianej wyżej uciążliwości stosowania nomenklatury systematycznej może zaświadczyć nazwa związku 3: 2,5,8,15,18,21-heksaoksa-tricyklo[20.4.0.0^{9.14}]-heksakoza-1(22),8,11,13,13,24-heksaen.



1 18-koronand-6 2 benzo-12-koronand-4 3 dibenzo-18-koronand-6
18C6 B12C4 DB18C6

Schemat 2

Ponieważ stosowanie nazw używanych w literaturze anglosaskiej jest powszechnie uważane za niezręczne w języku polskim, proponuje wprowadzenie zamiast słowa "crown" wyrażenia "koronand", zachowując dla formy skróconej dużą literę "C" oznaczającą koronand. Podobne założenie przyjmuje dla nazewnictwa kryptandów. Jeżeli na miejsce atomu tlenu zostaną wprowadzone atomy azotu lub innego pierwiastka, to przed nazwą umieszczamy liczby specyfikujące położenie tych heteroatomów, oraz przedrostek określający ich liczbę i rodzaj, np: dla związku 4: 1,10-diaza-18-koronand-6, a dla związku 5: 1,7-ditia-18-koronand-6 (Schemat 3).

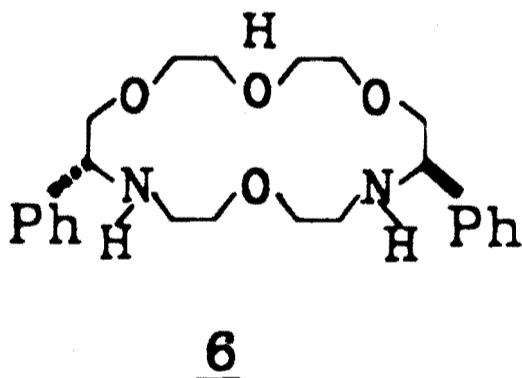


4 1,10-diaza-18-koronand-6
1,10-diaza-18C6

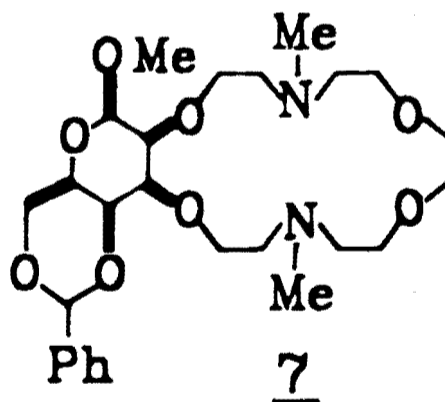
5 1,7-ditia-18-koronand-6
1,7-ditia-18C6

Schemat 3

Centra chiralności we fragmentach eterów koronowych opisujemy zgodnie z zaleceniami IUPAC a koronandy posiadające zamiast jednostki etylenowej pierścień cukrowy określamy poprzez podanie przed ich nazwą, konfiguracji i nazwy odpowiedniej jednostki cukrowej. Przykładowe dwa chiralne koronandy **6** i **7** ilustrują te zasady (Schemat 4), przy czym należy nadmienić, że w przypadku gdy położenie pierścienia cukrowego lub innego ugrupowania, np. pirokatechinowego, nie jest określone, to oznacza to symetryczne położenie tego pierścienia w cząsteczce.



(R,R)-9,17-difenylo-1,10-diaza-18-koronand-6
(R,R)-9,17-difenylo-1,10-diaza-18C6

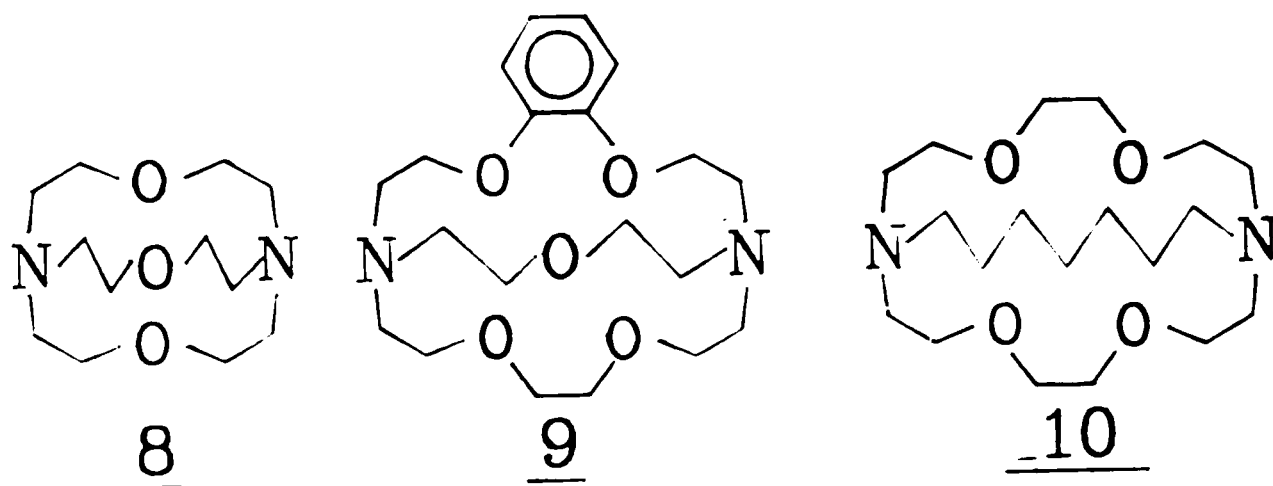


(S,S)-9,17-dimetylo-1,10-diaza-18-koronand-6
(S,S)-9,17-dimetylo-1,10-diaza-18C6

Schemat 4

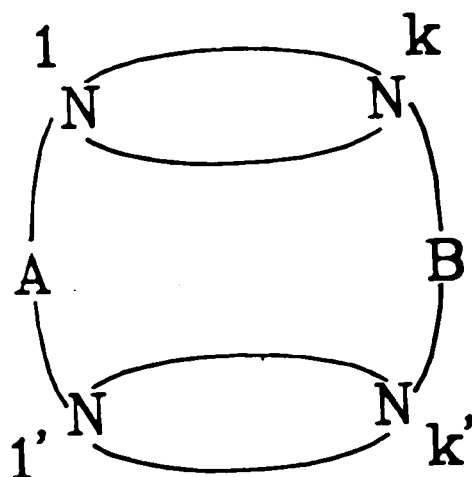
Kryptandy bickliczne ze zwornikowymi atomami azotu oznaczamy poprzez podanie w nawiasach kwadratowych ilości jednostek etylenoksy (-CH₂CH₂O-) łączących atomy azotu oraz dodanie słowa kryptand. Jeżeli jednostki etylenowe zastąpione są innymi

jednostkami to wtedy ich nazwy tworzymy analogicznie jak w przypadku eterów koronowych. Związki 8, 9, 10 ze Schematu 5 ilustrują to nazewnictwo, przy czym zapis C_7 w kryptandzie 10 oznacza obecność siedmiu grup metylenowych w jednym z łańcuchów.



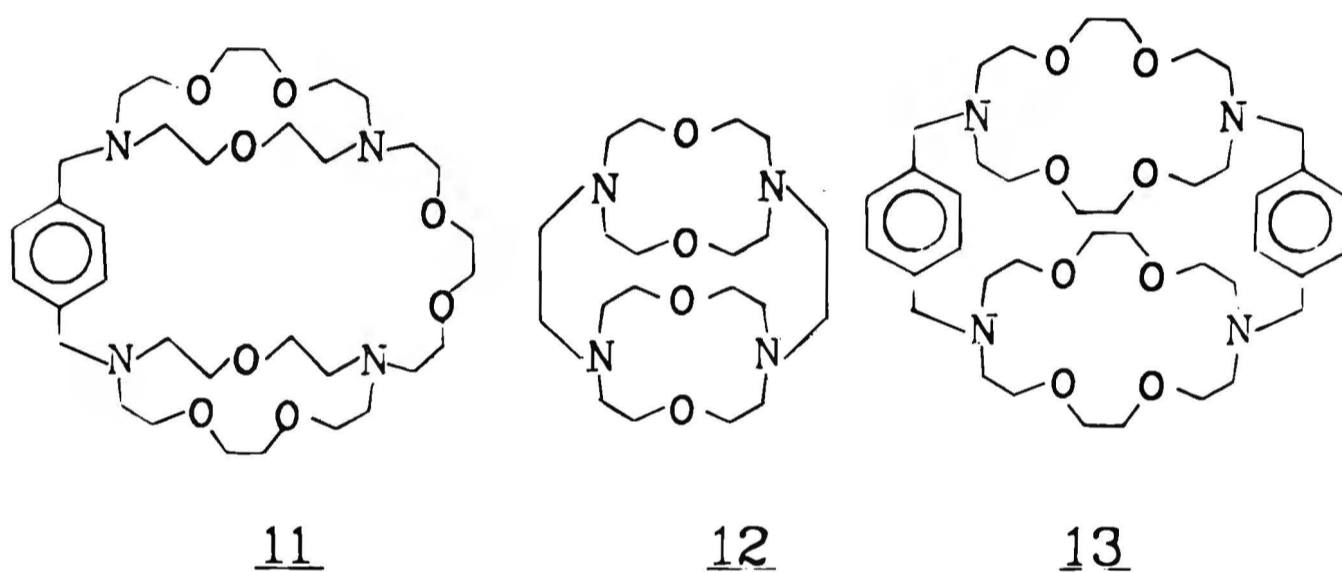
8 [1.1.1]-kryptand 9 [2_B.2.1]-kryptand 10 [2.2.C₇]-kryptand
Schemat 5

Niestety nie zaproponowano jak dotąd spójnej nomenklatury dla kryptandów tricyklicznych. Vögtle i Neuman¹³ zaproponowali nazewnictwo związków tego typu zawierających pierścienie aromatyczne, co jednak nie rozwiązuje pozostałych trudności. Kolejna propozycja tych samych autorów¹⁴ dotycząca opracowania spójnego całościowego systemu dla koronandów, kryptandów i podandów nie znalazła uznania w literaturze. Z powyższych powodów dla kryptandów tricyklicznych będę stosował nazewnictwo oparte na propozycji Dale¹⁵, którą ilustruje Schemat 6.



Schemat 6

Schemat 6 przedstawia ogólną strukturę kryptandu tricyklicznego w którym możemy wyróżnić dwa pierścienie diazokoronandów, górny i dolny, połączone ze sobą mostkami A i B. Jednoznaczny opis związków tego typu można uzyskać używając nazw obu diazokoronandów, tak jak przedstawiłem powyżej, a do mostków A i B zastosować należy nomenklaturę zalecaną przez IUPAC ze wskazaniem, które atomy azotu obu koronandów są ze sobą połączone. Wskazanie to można sprecyzować przyporządkowując dolnemu koronandowi indeks prim (') i zaczynając opis zawsze od pierwszego (górnego) pierścienia diazokoronandu.



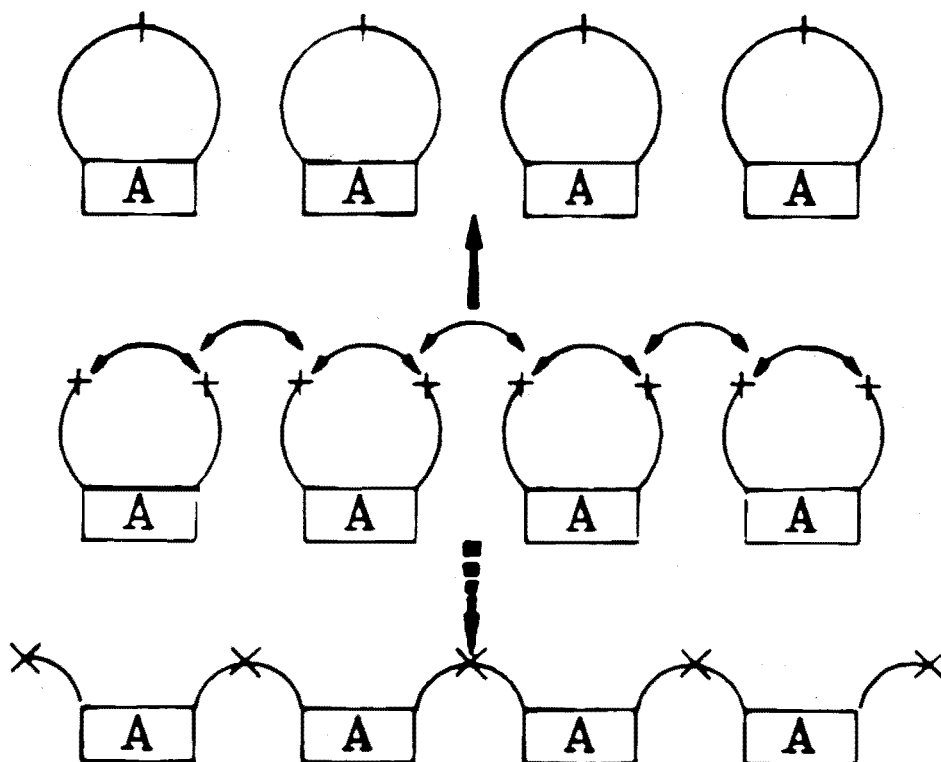
Schemat 7

W ten sposób związek 11 będzie określony jako 1,1 -p-ksylileno; 7,7'-(3,6-dioksaoktan)-bis-(1,7-diaza-15C5), natomiast związek 12 jako 1,1';7,7'-bis-etyleno-bis-(1,7-diaza-12C4), a związek 13 jako 1,1';10,10'-bis(p-ksylileno)-bis-(1,10-diaza-18C6) (Schemat 7). Nazwę chiralnych kryptandów tricyklicznych konstruujemy zależnie od położenia fragmentu chiralnego. Jeżeli chiralność cząsteczki wynika z obecności ugrupowania chiralnego w pierścieniu jednego lub obu koronandów, to stosujemy podane uprzednio zasady dla chiralnych koronandów. W przypadku zaś obecności fragmentów chiralnych w mostkach A i B łączących diazokoronandy używamy dla ich opisu nomenklatury zalecanej przez IUPAC.

II.3. PRZEGLĄD METOD SYNTEZY DIAZAKORONANDÓW I KRYPTANDÓW BICYKLICZNYCH

II.3.A Metoda dużych rozcieńczeń.

Podstawową trudnością w syntezie związków makrocyklicznych z otwartołańcuchowych prekursorów jest konkurencja pomiędzy reakcją prowadzącą do utworzenia pierścienia (cyklizacja) a reakcjami, których wynikiem jest powstawanie polimerycznych produktów liniowych (Schemat 8).

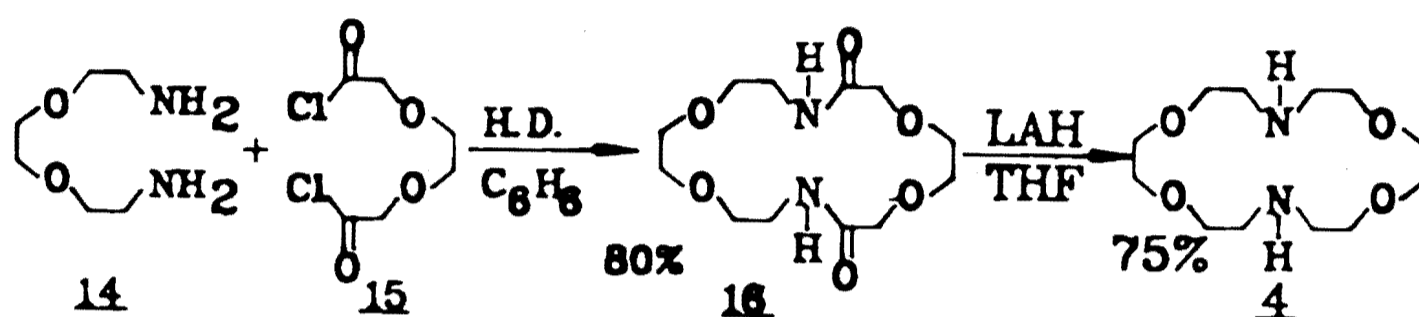


Schemat 8

W przypadku makrocyklizacji prawdopodobieństwo reakcji wewnątrzcząsteczkowej jest niższe od prawdopodobieństwa reakcji międzycząsteczkowej i zależy od stężenia substratów. Z szerokich, prowadzonych od dawna badań wynika, że duże rozcieńczenie substratów jest niezbędne w syntezie związków makrocyklicznych z otwartołańcuchowych prekursorów. Dla większości makrocyklizacji spełniony musi być dodatkowy warunek, a mianowicie reakcje muszą przebiegać szybko i nieodwracalnie. Już w latach trzydziestych dwie grupy badawcze Stolla¹⁶ i Salomona¹⁷ opracowały matematyczną teorię reakcji prowadzonych w warunkach dużych rozcieńczeń, które

w literaturze anglosaskiej przyjęło się oznaczać skrót H.D. (high dilution). Skrót ten będzie przeze mnie używany w dalszych częściach pracy.

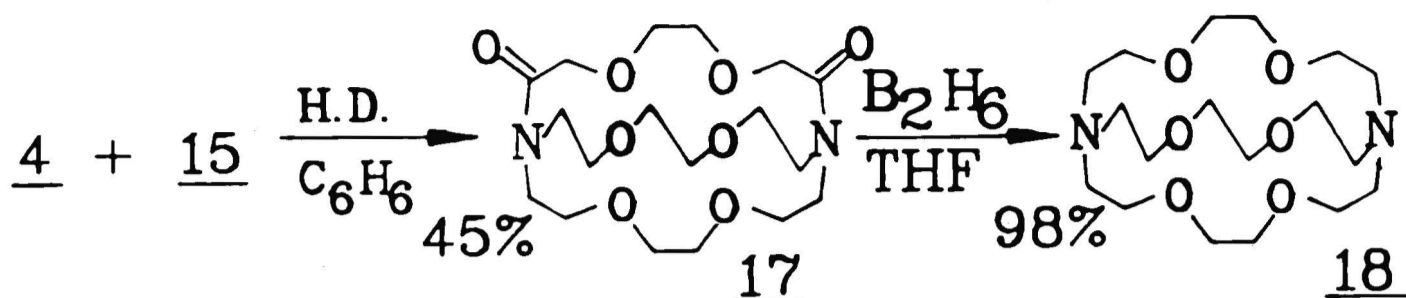
W pierwszych zastosowaniach tej metody do syntezy diazokoronandów i bicyklicznych kryptandów wykorzystano szybką i nieodwracalną reakcję acylowania amin chlorkami kwasowymi¹⁸ (Schemat 9).



Schemat 9

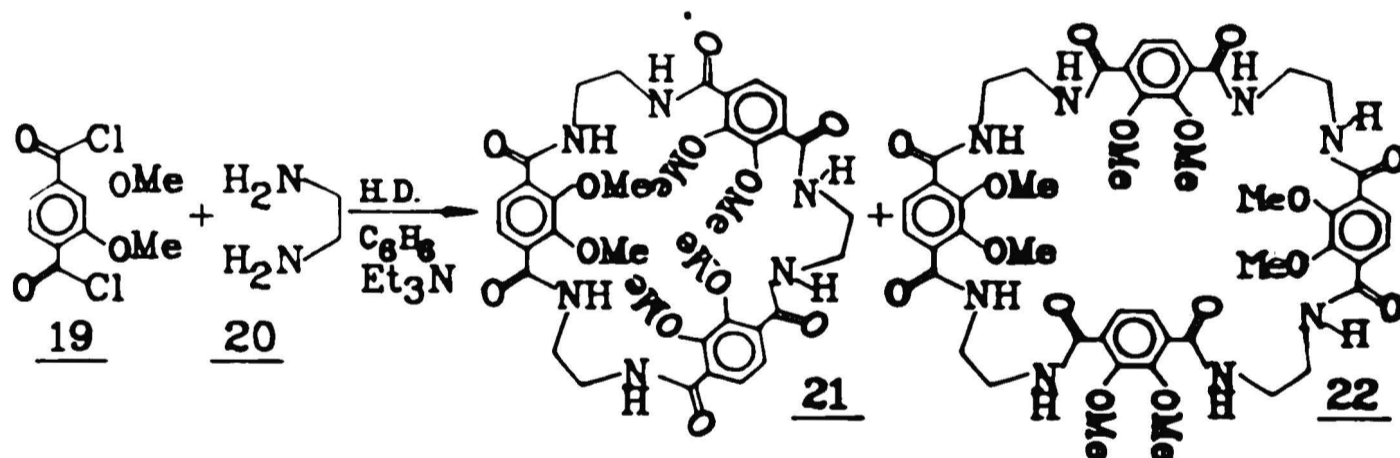
Wychodząc z glikolu trietylenowego otrzymano amine 14 i chlorek kwasowy 15. Makrocyclizacja z użyciem tych substratów, w warunkach dużych rozcieńczeń prowadziła do powstania bisamidu 16, który zredukowany wodorkiem litowoglinowym dawał 1,10-diaza-18C5 (4) z wydajnością 60% liczoną na wyjściową amine 14. Używając do reakcji makrocyclizacji pochodnych glikolu dietylenowego i tetraetylenowego otrzymano diazokoronandy o pierścieniach 12-, 15-, 18-, 21-, 24- członowych również z dobrymi wydajnościami (50-90%)¹⁹. Reakcja diazokoronandu 4 z chlorkiem kwasowym 15 w warunkach dużych rozcieńczeń prowadziła do makrobicyklicznego bisamidu 17, którego redukcja borowodorem dała kryptand [2.2.2] (18) z wydajnością 44 % liczoną na wyjściowy diazokoronand (Schemat 10).

Powtórzenie tej sekwencji reakcji dla innych diazokoronandów pozwoliło na otrzymanie wszystkich kryptandów bicyklicznych od [1.1.1] do [3.3.3]¹⁹.



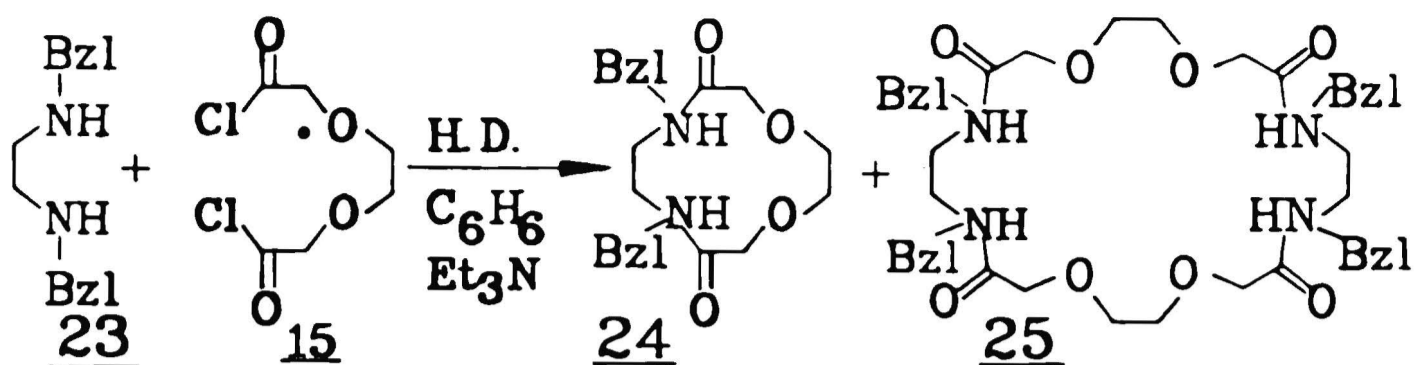
Schemat 10

Zastosowanie metody dużych rozcieńczeń w syntezie związków makrocyklicznych prowadzi w szeregu przypadków do otrzymania produktów trimerycznych, tetramerycznych i wyższych, szczególnie wtedy gdy względy konformacyjne sprzyjają takiemu przebiegowi reakcji. Raymond i współpracownicy²⁰ badając reakcję chlorku kwasu 2,3-dimetoksytereftalowego (**19**) z etylenodiaminą (**20**) otrzymali mieszaninę produktu trimerycznego **21** (17% wydajności) i tetramerycznego **22** (8 % wydajności) (Schemat 11).



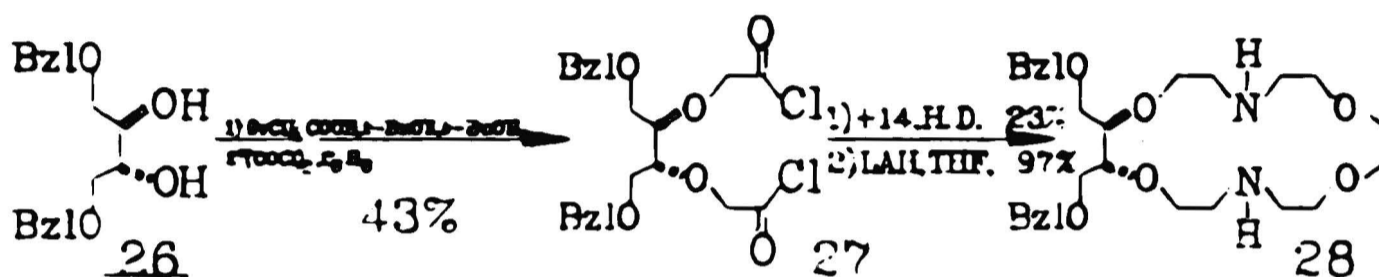
Schemat 11

Autorzy²⁰ nie zaobserwowali powstawania produktu monomerycznego ani dimerycznego co wyjaśnić można względami konformacyjnymi. Natomiast Picard i współpracownicy²¹ pracując nad syntezą koronandu selektywnie kompleksującego jony wapnia stwierdzili, że w reakcji pomiędzy aminą **23** i chlorkiem kwasowym **15** otrzymuje się wyłącznie makrocykliczne amidy: **24** z wydajnością 73% oraz **25** z wydajnością 10% (Schemat 12).



Schemat 12

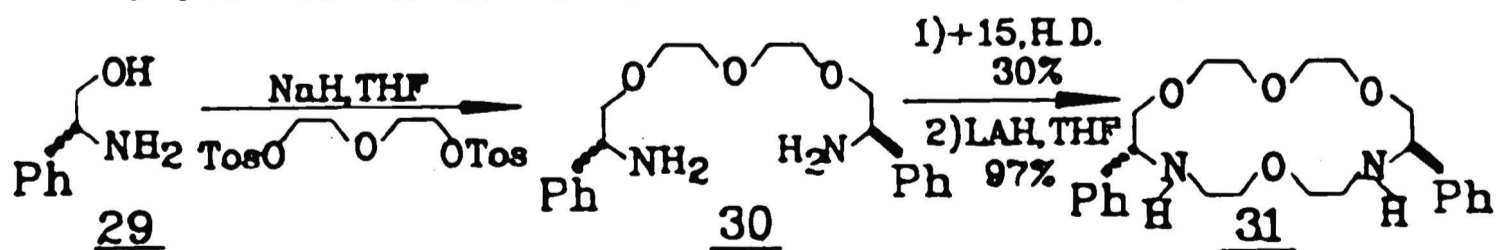
Typowym przykładem zastosowania metody dużych rozcieńczeń do syntezy chiralnych diazokoronandów jest otrzymywanie (S,S)-1,2-bis-(benzyloksymetylo)-6,15-diaza-18C6²² (28) przedstawione na Schemacie 13.



Schemat 13

Wychodząc z pochodnej kwasu winowego 26 otrzymano chlorek kwasowy 27, który w reakcji z aminą 14 prowadzonej w warunkach dużych rozcieńczeń, daje odpowiedni makrocykliczny amid, prekursor diazokoronandu 28 otrzymanego w wyniku redukcji tego amidu wodorkiem litowoglinowym z całkowitą wydajnością 8.9 % liczoną na związek 26.

Inny reprezentatywny przykład syntezy chiralnych diazokoronandów z tanich i powszechnie dostępnych aminokwasów pokazany jest na Schemacie 14.

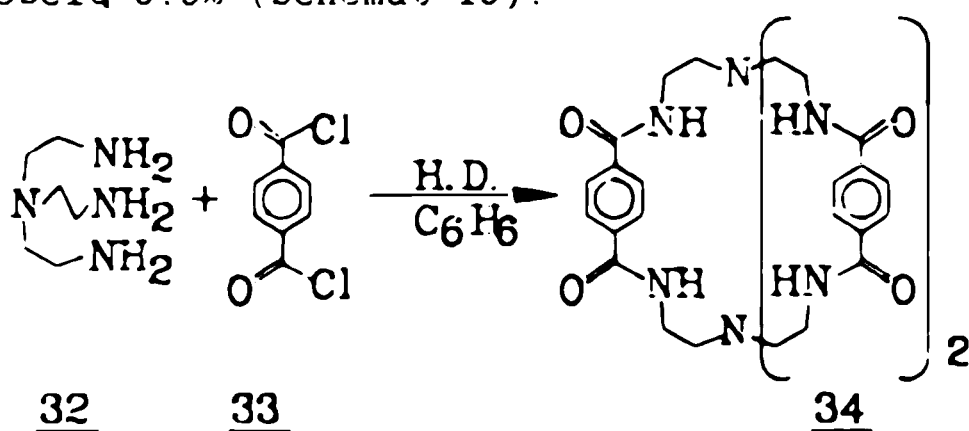


Schemat 14

Chiralną aminę 30 otrzymano z aminoalkoholu 29 i poddano

reakcji z dichlorkiem kwasu diglikolowego 15 w warunkach dużych rozcieńczeń otrzymując makrocykliczny bisamid, który zredukowany wodorkiem litowoglinowym dawał (S,S)-9,17-dibezylo-1,10-diaza-18C6 (31) z całkowitą wydajnością 19.5 % liczoną na wyjściowy aminoalkohol 29.

Klasyczna koncepcja Lehna otrzymywania bicyklicznych kryptandów poprzez diazakeronandy, a więc w wyniku sekwencji dwóch reakcji prowadzonych w warunkach dużych rozcieńczeń (Schematy 9 i 10) jest szeroko stosowana w praktyce. Ostatnio zaproponowano²⁴ bezpośrednią syntezę kryptandu 34 z tris(2-aminoetylo) aminy (32) i chlorku kwasu tereftalowego (33). Reakcja ta prowadzona w warunkach dużych rozcieńczeń daje pożądaný bicykliczny kryptand 34 z wydajnością 3.5% (Schemat 15).



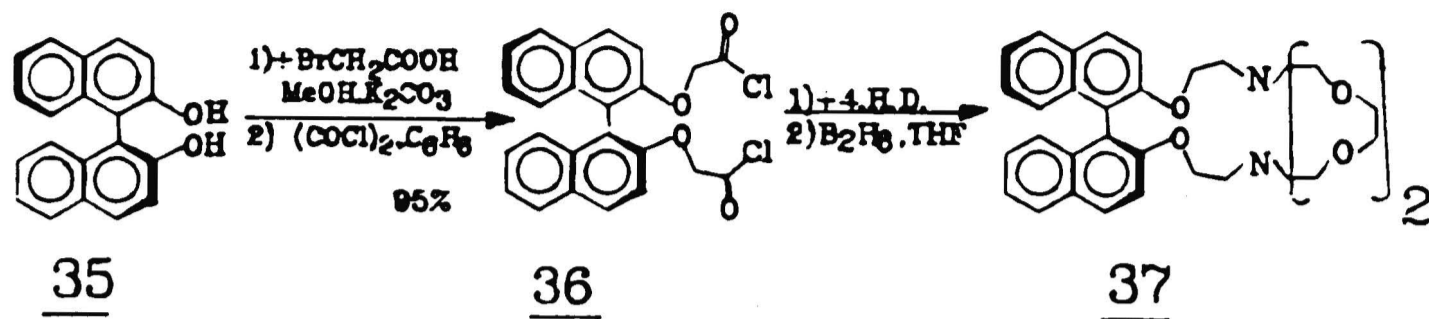
Schemat 15

Otrzymywanie chiralnych kryptandów bicyklicznych metodą dużych rozcieńczeń wiąże się z przygotowaniem chiralnego diazakeronandu lub chiralnego chlorku kwasowego. Ponieważ otrzymywanie odpowiednich chiralnych diazakeronandów jest na ogół trudniejsze powszechnie stosuje się odpowiedni chlorek kwasowy, jako czynnik wnoszący chiralność do cząsteczki kryptandu. Dobrym przykładem tej zasady jest synteza chiralnego kryptandu 37 opracowana przez Lehna i współpracowników²⁵ (Schemat 16).

Wychodząc z (S)-bis-1,1'-naftyłu (35), otrzymano chiralny chlorek kwasowy 36, który w reakcji z 1,10-diaza-18C6 (4)



doprowadził do odpowiedniego makrobicyklicznego amidu. Redukcja powstającego amidu borowodorem prowadziła do chiralnego kryptandu **37** z wydajnością 48% liczoną na prekursor **35**.



Schemat 16

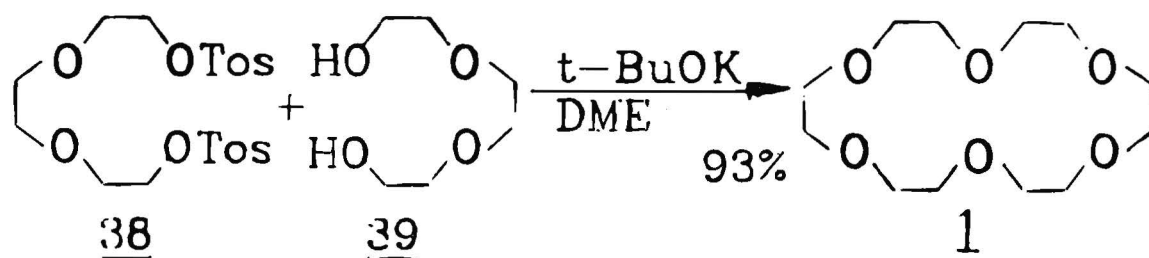
Metoda dużych rozcieńczeń stosowana w syntezie diazakoronandów i kryptandów pozwala na ogół na otrzymanie tych związków z dobrymi wydajnościami. Powszechność jej stosowania ograniczają jednak pewne niedogodności związane z używaniem dużych ilości bardzo czystych i bezwodnych rozpuszczalników oraz bezwzględne wymagania wysokiego stopnia synchroniczności dozowania substratów. Ponadto etap przekształcania bisamidu w produkt końcowy (diazakoronand lub kryptand) wymaga stosowania drastycznych czynników redukujących takich jak borowódór czy inne tzw. superwodorki, co praktycznie eliminuje tę metodę w przypadku syntezy związków makrocyclicznych zawierających labilne grupy funkcyjne.

II.3.B. Cyklizacje promowane jonami metali alkalicznych

W 1972 roku Greene²⁶ badając alkilowanie glikolu trietylenowego (**39**) bisstosylanem **38** wobec tert-butanolanu potasowego (Schemat 17) stwierdził, że wydajność reakcji cyklizacji prowadzonej w roztworze o stężeniu substratów rzędu 0.2 mola/l są bardzo wysokie (92% dla dimetoksyetanu, 84% dla dimetyloformamidu, 30-60% dla tetrahydroforanu).

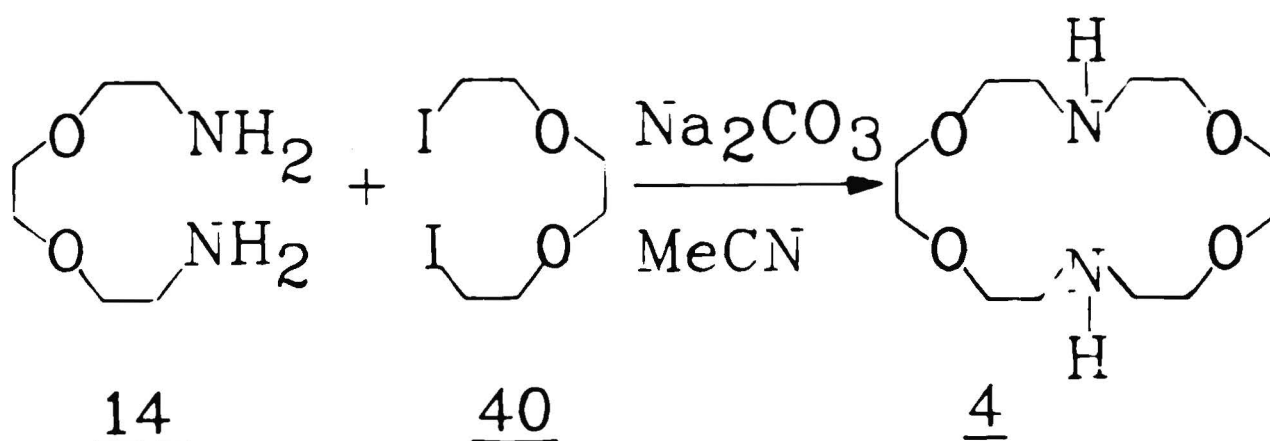
Zwiększenie stężenia substratów powodowało tylko niewielki spadek wydajności co świadczy o tym, iż istnieje dodatkowy czynnik

decydujący o tak wysokich wydajnościach makrocyklizacji, a mianowicie obecność w środowisku reakcji kationu potasowego. W późniejszych badaniach Bowsheer i Rest²⁷ wykazali dodatkowo, że ważnym czynnikiem w reakcjach makrocyklizacji jest także nukleofilowość użytej zasady.



Schemat 17

W 1979 roku Kulstad i Malmsten²⁸ otrzymali z wydajnością 30% 1,10-diaza-18C6 (4) w wyniku reakcji aminy 14 z diiodkiem 40 w obecności węglanu sodu jako promotora (Schemat 18).

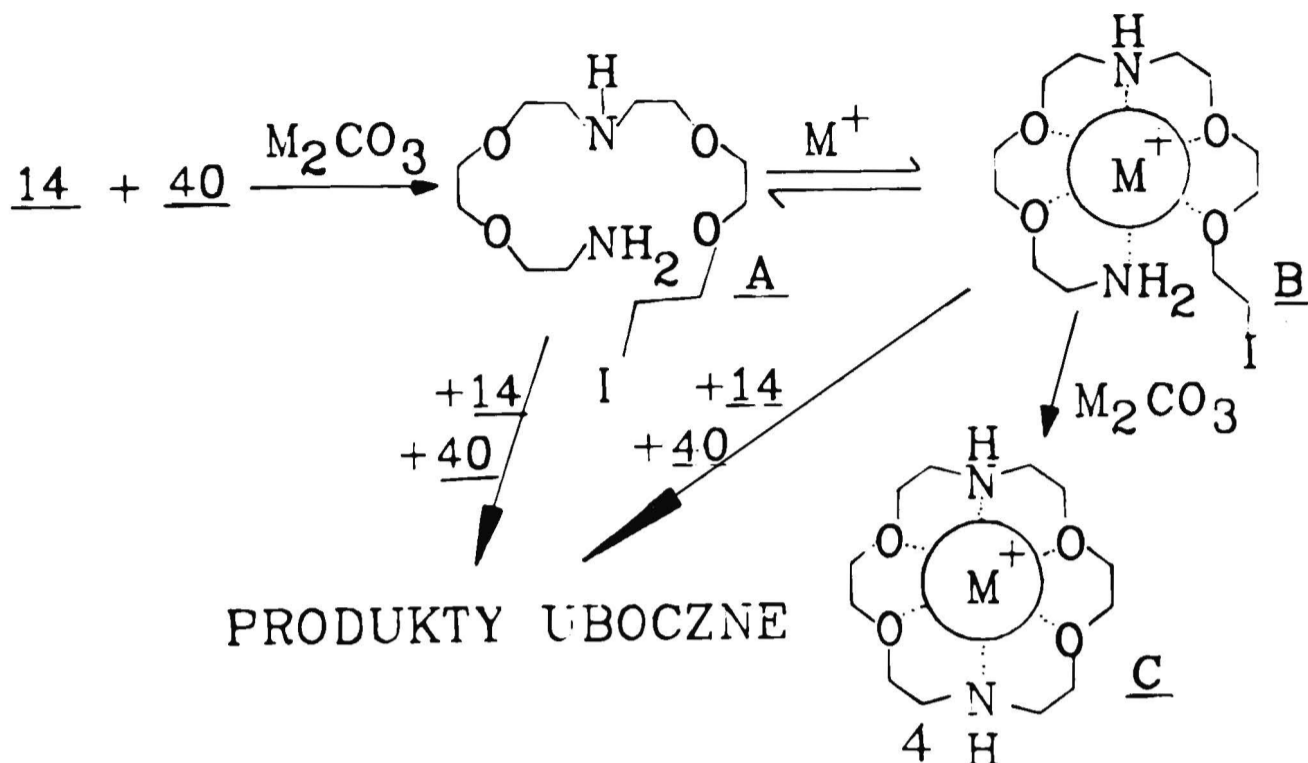


Schemat 18

Autorzy ci zaproponowali następujący mechanizm reakcji tego typu przedstawiony na Schemacie 19.

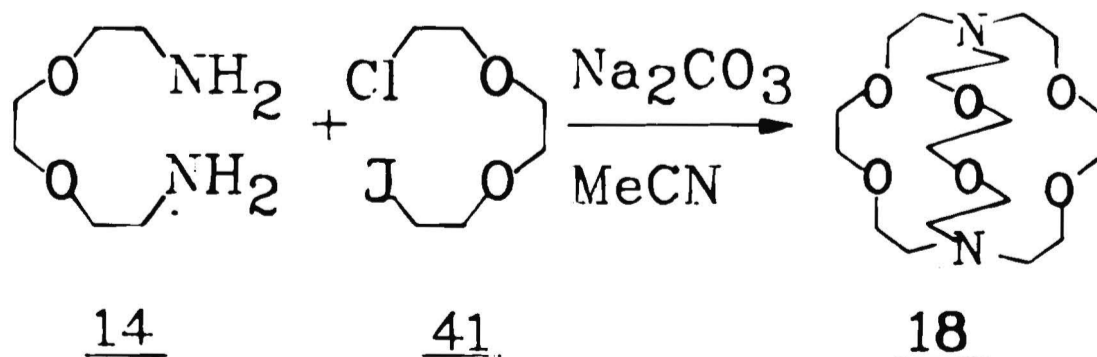
W pierwszym etapie alkirowania aminy 14 powstaje związek pośredni **A**, który z kolei w obecności kationu metalu alkalicznego tworzy z nim silny kompleks inkluzyjny **B** lub reagując z substratami tworzy produkty uboczne. W powstałym kompleksie inkluzyjnym **B** na skutek "owinięcia" się cząsteczki **A** wokół kationu alkalicznego następuje zbliżenie grup funkcyjnych aminowej i halogenowej, w wyniku czego wzrasta prawdopodobieństwo reakcji wewnątrzcząsteczkowej, prowadzącej do powstania kompleksu

inkluzyjnego C diazokoronandu 4. Reakcja kompleksu B z substratami prowadzi podobnie jak w przypadku związku pośredniego A do powstania produktów ubocznych.



Schemat 19

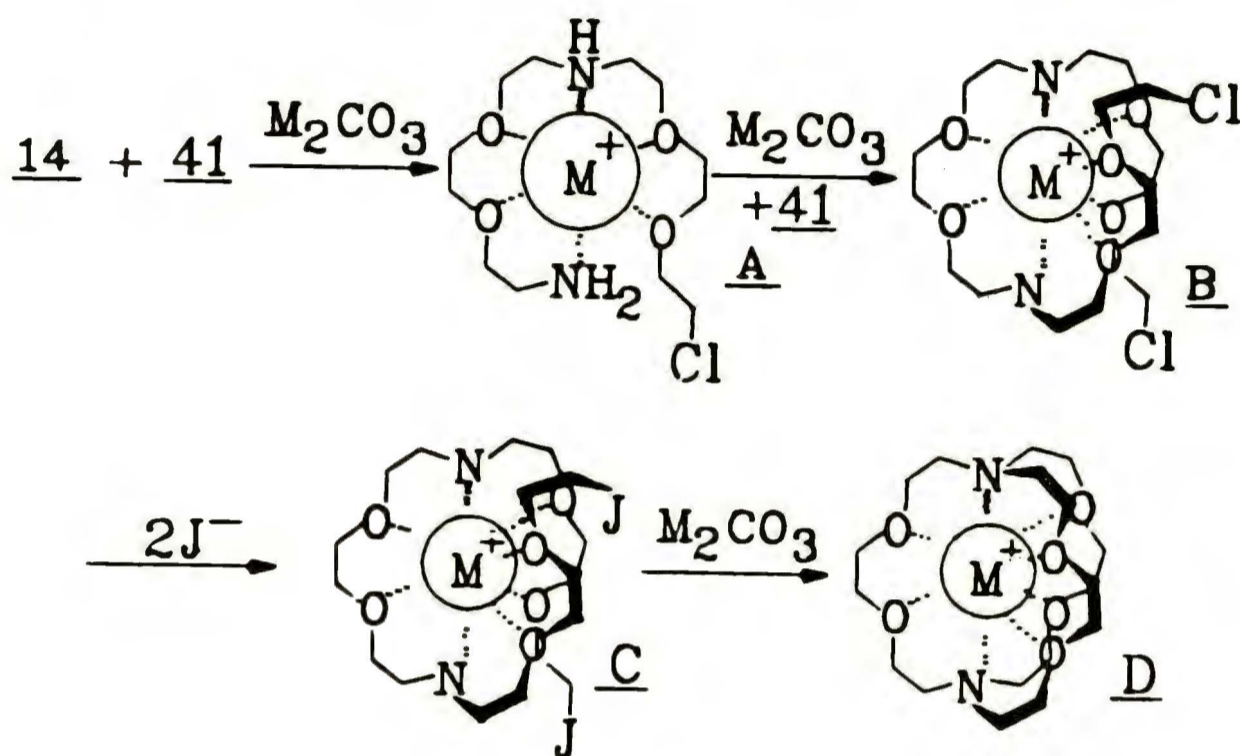
Dalsze badania tych samych autorów²⁹ wykazały, że dodatek eteru koronowego dicykloheksylo-18C6 do mieszaniny reakcyjnej, drastycznie zmniejsza wydajność reakcji. Wynika to z faktu, że powyższy eter koronowy bardzo silnie kompleksuje jony sodu wyłączając je z reakcji co zmniejsza prawdopodobieństwo tworzenia kompleksu B, zwiększając tym samym prawdopodobieństwo reakcji międzycząsteczkowych. Tak więc jony metali alkalicznych odgrywają decydującą rolę w tych reakcjach, promując powstawanie cyklicznych produktów.



Schemat 20

Zastosowanie tych samych warunków do reakcji aminy **14** z α -jodo- ω -chloro pochodną glikolu trietylenowego (**41**) pozwoliło na otrzymanie kryptandu [2.2.2]³⁰ (**18**) z wydajnością 21% (Schemat 20).

Nie zaobserwowano natomiast tworzenia się tego produktu w reakcji aminy **14** z diiodkiem **40**, co wytłumaczono w sposób pokazany na Schemacie 21.



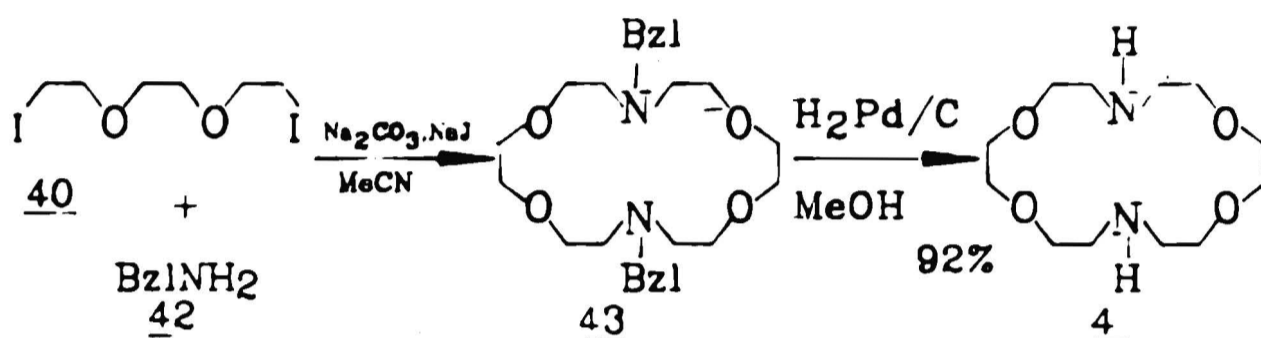
Schemat 21

W pierwszym etapie powstaje monoalkilowa pochodna aminy **14** która z jonami metalu alkalicznego tworzy kompleks inkluzyjny **A**. Następna reakcja N -alkilowania prowadzi do powstania kompleksu **B**, w którym kation jest dokładnie otoczony cząsteczką organiczną. Reakcja wymiany podstawników chloru na jod prowadzi do kompleksu **C**, w którym silne zbliżenie centrów reagujących sprzyja wewnątrzcząsteczkowemu tworzeniu wiązań węgiel-azot prowadząc do kompleksu **D**. Używając zamiast związku **41**, związku **40** mamy do czynienia z szybką reakcją N -alkilowania obu atomów azotu w wyniku czego utworzenie kompleksu typu **C** jest znacznie mniej prawdopodobne.

W przedstawionych reakcjach kationy metali służyły jako

matryce, na których formowały się cząsteczki produktów. Dlatego też ten typ reakcji nazywa się w literaturze anglosaskiej reakcjami wykorzystującymi "template effect".

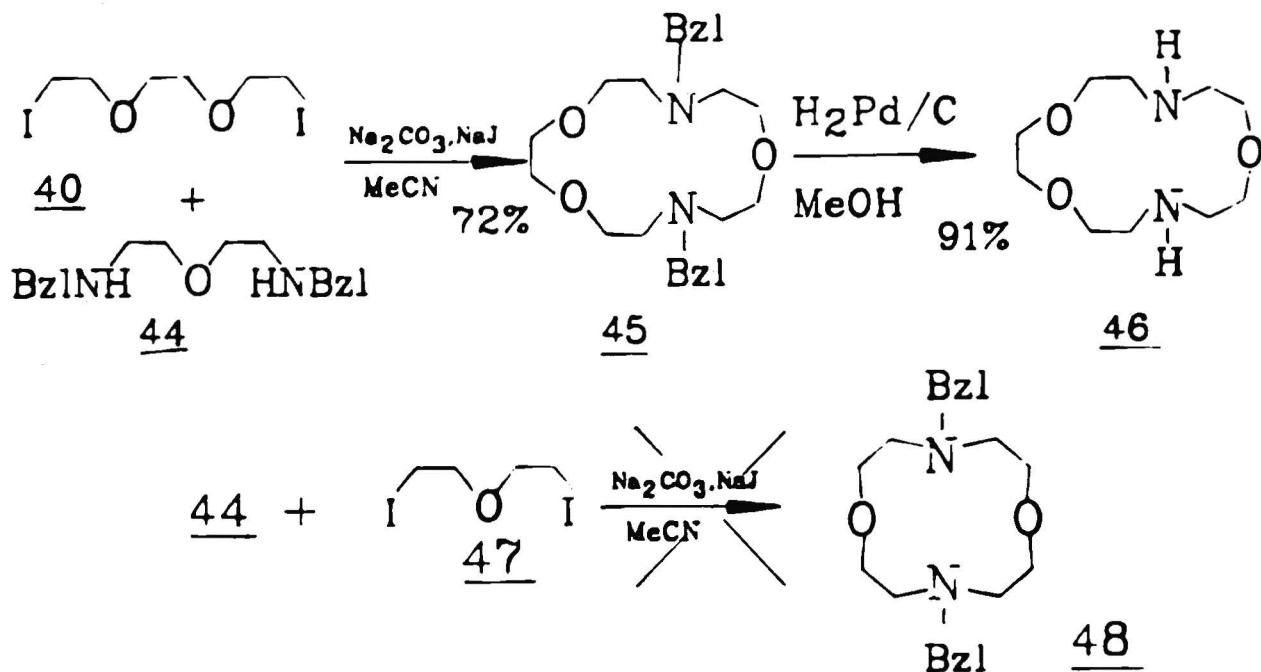
Istotną modyfikację tej metody zaproponowali Gokel i Gatto³¹ badając warunki syntezy 1,10-diaza-18C6. Modyfikacja ta polega na reakcji benzyloaminy (42) z pochodną glikolu trietylowego 40, prowadzącej bezpośrednio do *N,N'*-dibenzylo-1,10-diaza 18C6 z wydajnością 29% (Schemat 22).



Schemat 22

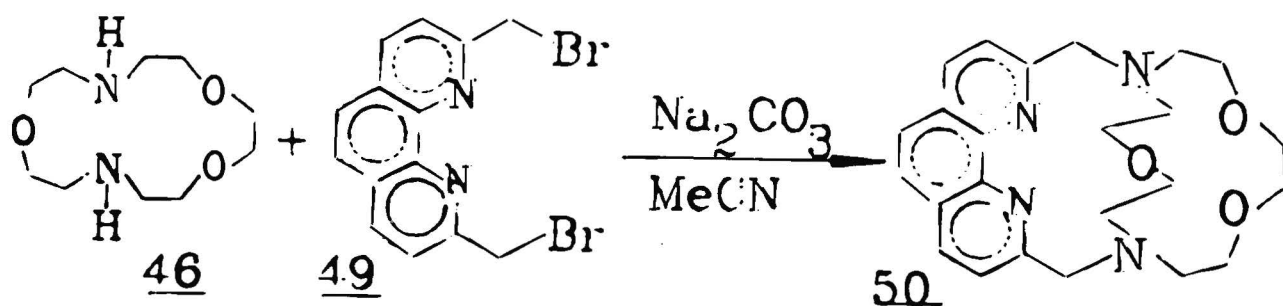
Katalityczna redukcja grup benzytowych pozwoliła na otrzymanie 1,10-diaza-18C6 4 z wydajnością 26.7% liczoną na wyjściową benzyloaminę. Zastosowanie innych amin pierwszorzędowych umożliwiło otrzymanie szeregu *N,N'*-dipodstawionych pochodnych koronandu 18C6 z zadowalającymi wydajnościami (22-30%). W kolejnej pracy autorzy ci zaproponowali dalsze modyfikacje tej metody³² przedstawione na Schemacie 23.

Amina 44 w reakcji z diiodkiem 40 daje koronand *N,N'*-dibenzylo-1,7-diaza-15C5 (45), który z kolei przeprowadzono w 1,7-diaza-15C5 (46) w wyniku katalitycznego wyredukowania grup benzytowych. Próba zastosowania analogicznej procedury do syntezy 1,7-diaza-12C2 (48) nie powiodła się.



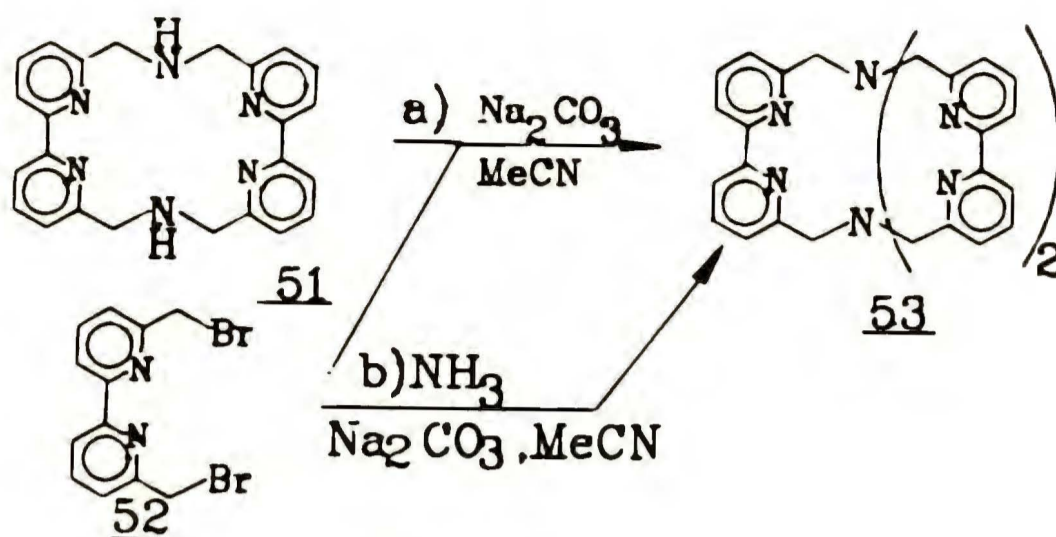
Schemat 23

Rozszerzenie tej metody na syntezę bicyklicznych kryptandów pozwala zwykle na otrzymanie pożądaných produktów z dobrymi wydajnościami gdy występuje dostateczne dopasowanie przestrzenne diazokoronandu i α - ω -dihalogenopochodnej^{11a}. Przykładem wykorzystania tego faktu jest praca Lehna i współpracowników³³, którzy otrzymali z wydajnością 38% kryptand [2.1.phen] (50) wychodząc z diazokoronandu 46 i dibromometylowej pochodnej 49 (Schemat 24).



Schemat 24

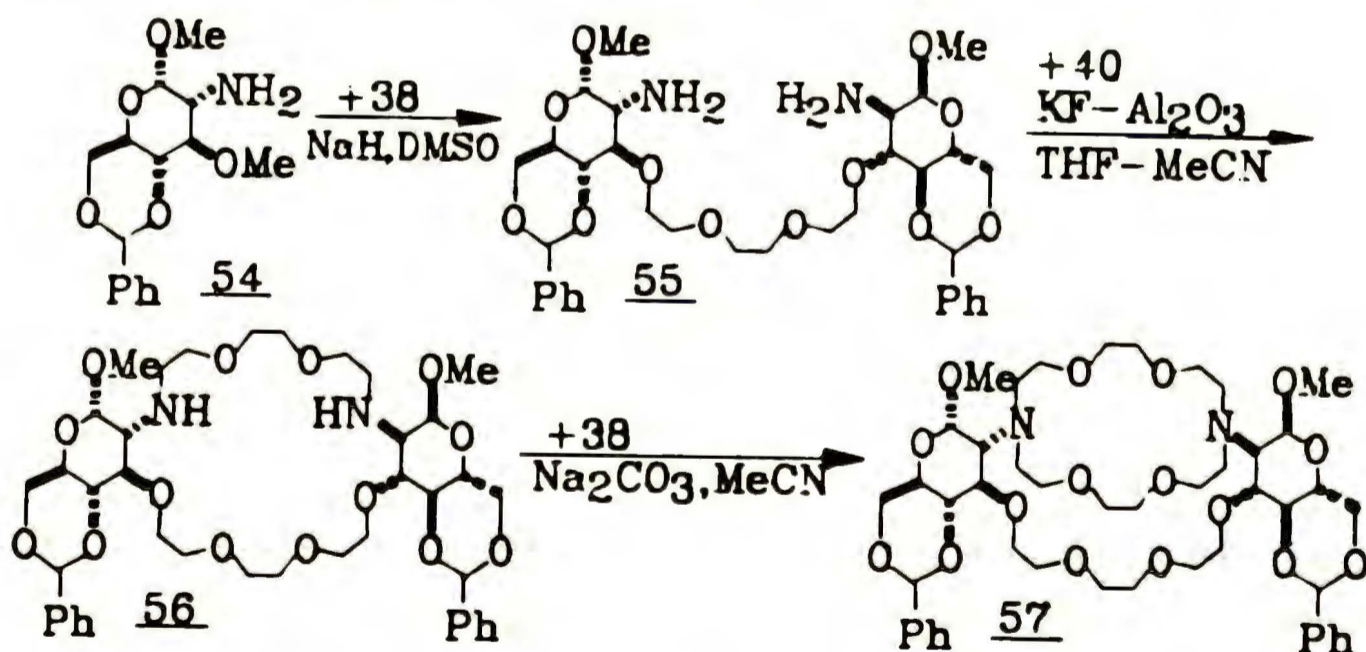
Natomiast wychodząc z koronandu 51 i dibromometylowej pochodnej bipyrydyłu 52 autorzy ci otrzymali kryptand 53 z wydajnością 50% (metoda A na Schemacie 25). Ponieważ pochodna bipyrydyłu 52 charakteryzuje się sztywną budową przestrzenną autorzy francuscy podjęli próbę bezpośredniej syntezy kryptandu 53 (metoda B, Schemat 25).



Schemat 25

W wyniku reakcji pochodnej bipirydydu **52** z amoniakiem prowadzonej wobec węgla sodowego w acetonitrylu, tworzył się od razu pożądaný kryptand **53** z wydajnością 29%.

Łagodne warunki reakcji makrocyclizacji promowanych kationami metali alkalicznych umożliwiają zastosowanie szeregu chiralnych syntonów. Przykładową syntezę chiralnego diazakoronandu i pochodzącego z niego kryptandu przedstawił Wunsch³⁴ (Schemat 26).



Schemat 26

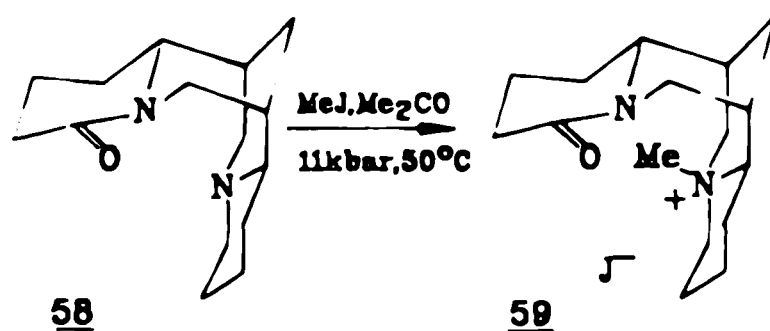
Wychodząc z pochodnej glukozaminy **54** autor ten otrzymał podand **55**, który poddał następnie reakcji cyclizacji z 1,8-dijodo-3,6-dioksanonem (**40**), używając fluorku potasowego osadzonego na

tlenku glinu³⁵, otrzymując odpowiedni diazакoronand 56 z wydajnością 58% liczoną na związek 54. Z kolei, związek 56 przeprowadzony został w chiralny kryptand 57 w reakcji z bistosyланem glikolu trietylowego z całkowitą wydajnością 8.7% liczoną na wyjściowy związek 54.

Otrzymywanie wolnych diazакoronandów i kryptandów bicyklicznych w reakcjach promowanych jonami metali alkalicznych wiąże się na ogół z koniecznością ich wydzielenia z powstających pierwotnie kompleksów inkluzyjnych. Kompleksy takie są najczęściej bardzo trwałe, szczególnie w przypadku kryptandów bicyklicznych co prowadzi niekiedy do zniszczenia cząsteczki ligandu przy próbach rozkładania kompleksu inkluzyjnego. Stanowi to poważne ograniczenie omawianej metody, niemniej korzyści jakie niesie jej stosowanie w praktyce laboratoryjnej niwelują w znacznym stopniu te niedogodności.

II.3.C. Metoda wysokociśnieniowa

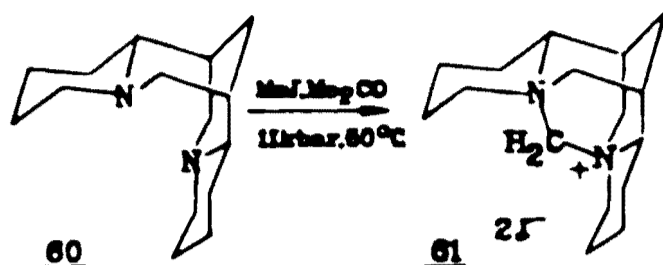
Zastosowanie wysokiego ciśnienia do reakcji α -izolupaminy (58) z jodkiem metylu pozwoliło na otrzymanie odpowiedniej soli amoniowej (59) z wydajnością 100% (Schemat 27) podczas gdy reakcja ta w warunkach normalnych przebiega za ledwie z 5% wydajnością³⁶.



Schemat 27

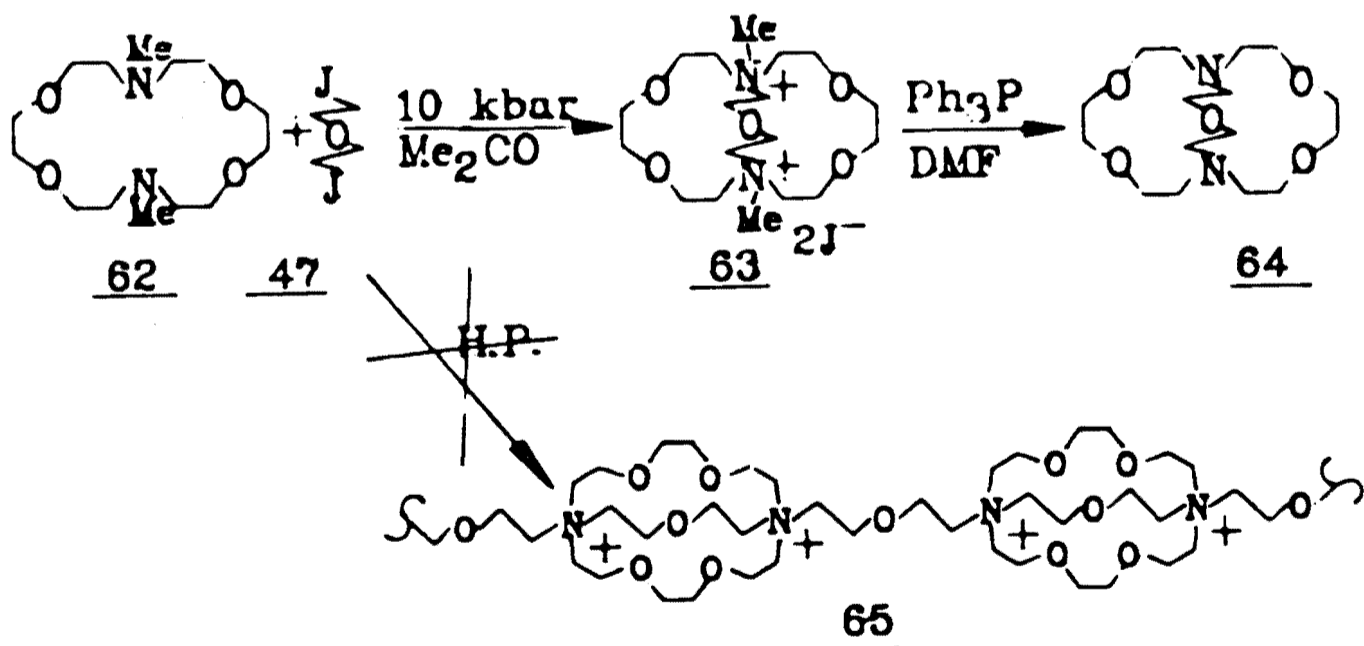
W kolejnych badaniach nad przeprowadzeniem podwójnego czwartorzędowania innego alkaloidu chinolizydynowego sparteiny

(60) stwierdzono, że sparteina w warunkach wysokociśnieniowych reaguje z jodkiem metylenu dając podwójną sól czwartorzędową 61 z ilościową wydajnością⁷ (Schemat 28).



Schemat 28

Powyższe wyniki stanowiły podstawę podjęcia systematycznych badań nad wysokociśnieniowymi reakcjami podwójnego czwartorzędowania, których celem było opracowanie dogodnej metody syntezy kryptandów. Reakcja *N,N'*-dimetylo-1,10-diaza-18C6 (62) z eterem 47 prowadziła w warunkach wysokociśnieniowych do powstania soli amoniowej 63 jako jedyne go produktu. Demetylowanie otrzymanej soli trifenylofosfiną we wrzącym dimetyloformamidzie prowadziło z bardzo dobrą wydajnością do kryptandu [2.2.1] (64)^{37,38} (Schemat 29).

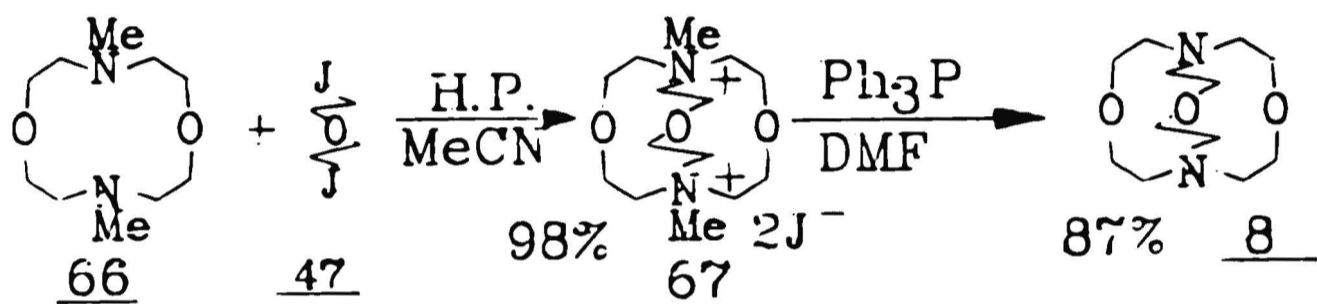


Schemat 29

Fakt, iż w warunkach wysokich ciśnień nie obserwuje się żadnych produktów polimerycznych typu 65 był w sprzeczności z dotychczas znanymi faktami doświadczalnymi. Wiadomo mianowicie, że wzrost

ciśnienia sprzyja reakcjom polimeryzacji. Dlatego też podjęto dalsze systematyczne badania mające na celu wyjaśnienie roli wysokich ciśnień w syntezie kryptandów i związków pokrewnych. Efektem tych badań było opracowanie ogólnej metody syntezy kryptandów bicyklicznych z odpowiednich *N,N'*-dimetylo-diazakoronandów⁸.

Wychodząc z diazакoronadu 66 i eteru bis-(2-jodoetylowego) (47) otrzymano w omawianych warunkach odpowiednią sól amoniową 67 w postaci krystalicznego osadu, który demetylowano opisaną uprzednio metodą z użyciem trifenylofosfiny z wydajnością 80% liczoną na koronand 66 (Schemat 30).



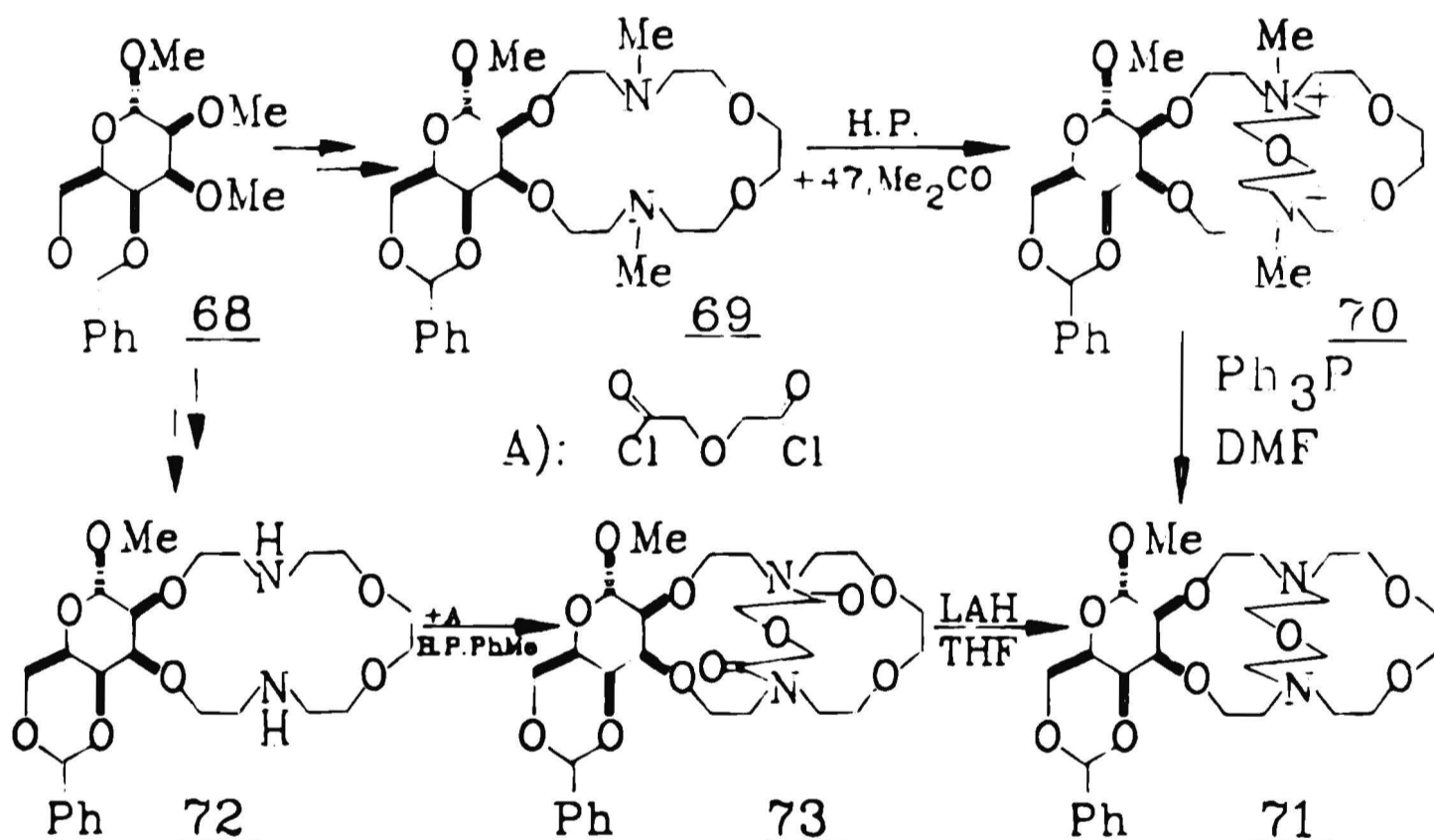
Schemat 30

Użycie jako substratów *N,N'*-dimetylowych pochodnych 1,10-diaza-18C6 i 1,7-diaza-15C5 oraz odpowiednich diiodopochodnych 47 lub 40 prowadziło do kryptandów [2.1.1] i [2.2.2] z wydajnościami 70-90%³⁸. Zbadano ponadto jaki wpływ na omawianą reakcję wywierają rodzaj rozpuszczalnika i grupy opuszczającej oraz długość łańcucha alifatycznego układu mostkującego³⁸.

Łagodne warunki zarówno reakcji makrocyclizacji jak i dealkilowania odpowiednich soli umożliwiły zastosowanie tej metody do syntezy chiralnych kryptandów zawierających pierścienie cukrowy⁴⁰ (Schemat 31).

Wychodząc z 4,6-O-benzylideno- α -D-mannopiranozydu metylowego (68) otrzymano na klasycznej drodze koronandy 69 i 72.

Wysokociśnieniowa reakcja koronandu 69 z diiodopochodną 47 prowadziła do makrobicyklicznej soli amoniowej 70, która poddana demetylowaniu trifenylofosfiną dawała kryptand 71 z wydajnością 87% liczoną na wyjściowy związek 69. Porównano efektywność metody wysokociśnieniowej i procedury dużych rozcieńczeń. Procedurę tę zastosowano do reakcji koronandu 72 z odpowiednim chlorkiem kwasowym prowadzącą do bicyklicznego amidu 73. Redukcja otrzymanego amidu wodorkiem litowoglinowym prowadziła do kryptandu 71 z wydajnością zaledwie 10%, liczoną na wyjściowy diazakoronand 72. Porównanie zatem obu tych metod wypada zdecydowanie na korzyść metody wysokociśnieniowej.



Schemat 31

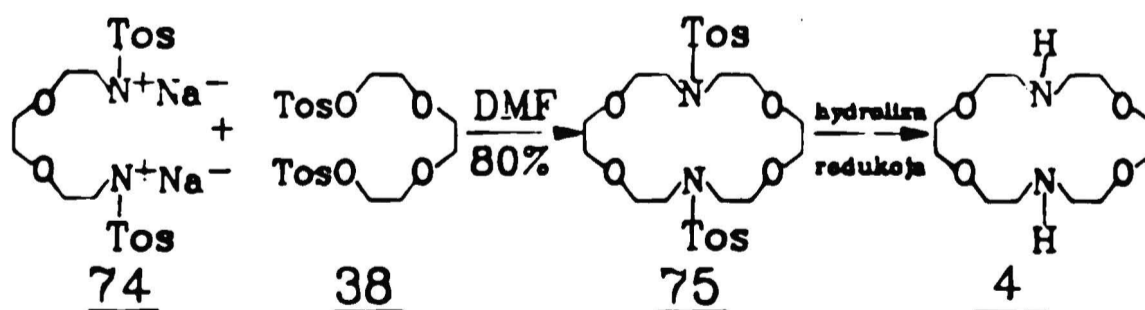
Zastosowanie wysokich ciśnień do syntezy kryptandów pozwala na praktycznie ilościowe otrzymanie odpowiednich podwójnych soli amoniowych. Ponieważ reakcję prowadzi się w bardzo łagodnych warunkach, możliwe jest użycie substratów zawierających labilne grupy zabezpieczające. Również ostatni etap demetylowania soli amoniowych charakteryzuje się czystym przebiegiem, prowadzącym

bezpośrednio do odpowiednich kryptandów z pominięciem etapu kompleksu inkluzyjnego.

Powyższe zalety świadczą o istotnej przewadze tej metody nad uprzednio omówionymi w niniejszym opracowaniu .

II.3.D. Inne metody syntezy diazakoronandów i bicyklicznych kryptandów

W niniejszym rozdziale przedstawiono inne od omówionych uprzednio metody syntezy diazakoronandów i bicyklicznych kryptandów. Zebrane tu zostały nowe, interesujące metody, które nie znalazły się jeszcze na tym stopniu uogólnienia jak technika dużych rozcieńczeń, wysokich ciśnień czy też wykorzystująca "template effect". Jedną z tych atrakcyjnych możliwości syntezy diazakoronandów jest metoda zaproponowana przez Richmana i Atkinsa⁴¹, polegająca na reakcji soli sodowych bis-(*p*-toluenosulfonoamidów) z estrami bis-(metanosulfonowymi) lub bis-(*p*-toluenosulfonowymi) odpowiednich glikoli. Typowym przykładem zastosowania tej metody jest otrzymanie *N,N'*-bis-*p*-toluenosulfonamido-1,10-diaza-18C6 (75) ze związków 74 i 38 (Schemat 32).

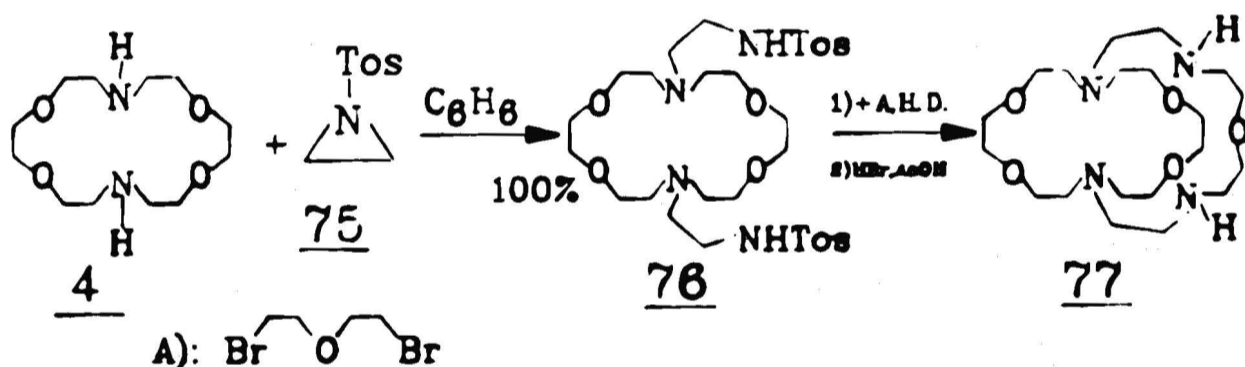


Schemat 32

Należy podkreślić, że w metodzie tej można stosować dość stężone roztwory substratów. Również wyodrębnianie produktów jest bardzo dogodne ponieważ na ogół tosylany koronandów doskonale krystalizują. Wolny koronand otrzymuje się w wyniku redukcyjnego

lub hydrolitycznego usunięcia grupy *n*-toluenosulfonowej. Stosując tę metodę otrzymano diazokoronandy 18C6, 15C5 i 12C4 z bardzo dobrymi wydajnościami⁴¹. Stwierdzono ponadto, że wydajność cyklizacji zależy od zastosowanej grupy opuszczającej^{41b} i rośnie w szeregu I < Br < Cl < OMs ≤ OTos. Omawiane cyklizacje prowadzi się na ogół w aprotonowych rozpuszczalnikach dipolarnych takich jak dimetyloformamid lub dimetylosulfotlenek.

Ostatnio Bogatsky i współpracownicy⁴² zaproponowali użycie układu dwufazowego benzen/wodny roztwór zasady do skutecznego przeprowadzenia powyższej reakcji. Wadą tej modyfikacji jest stosowanie znacznych rozcieńczeń, wynikające z małej rozpuszczalności substratów. Ci sami autorzy⁴³ zaproponowali interesującą metodę syntezy bicyklicznego kryptandu pokazaną na Schemacie 33.

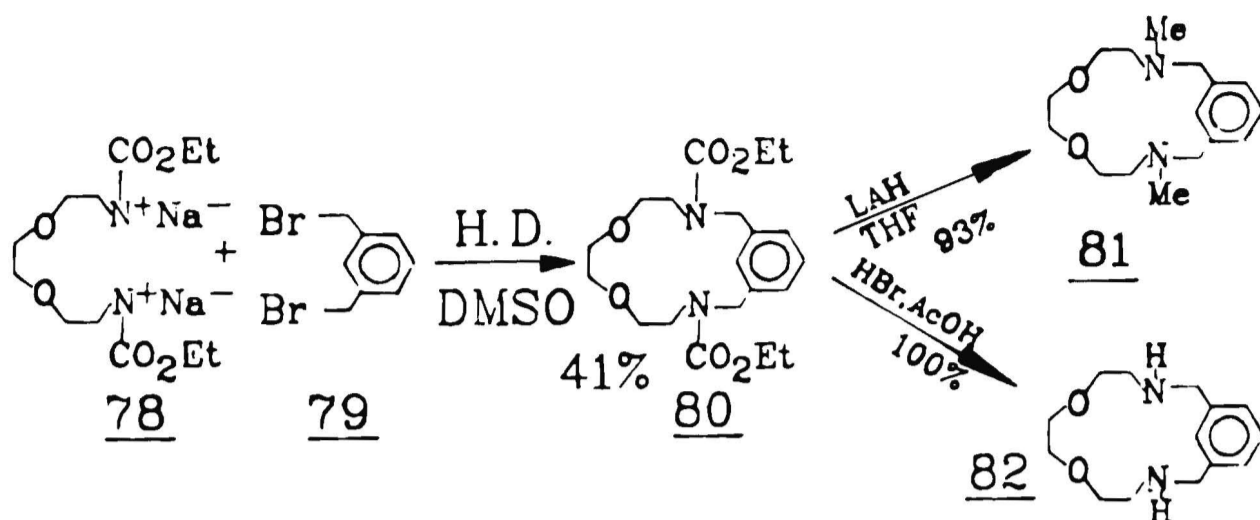


Schemat 33

Wychodząc z koronandu **4** i *N*-tosyloazyrydyny (**75**) otrzymano z ilościową wydajnością koronand **76**. Otrzymany produkt w reakcji z eterem bis-(2-bromoetylowym), prowadzonej w układzie dwufazowym, dał po odbezpieczeniu grup aminowych kryptand **77** z wydajnością 34.4% liczoną na koronand **4**.

Atrakcyjną metodę syntezy diazokoronandów zaproponowali Sutherland i współpracownicy⁴⁴. Wychodząc z soli sodowej *N,N'*-bis-etoksykarbonylo-1,10-diamino-3,6-dioksapentanu (**78**) i 1,3-dibromometylobenzenu **79** otrzymano w warunkach dużych

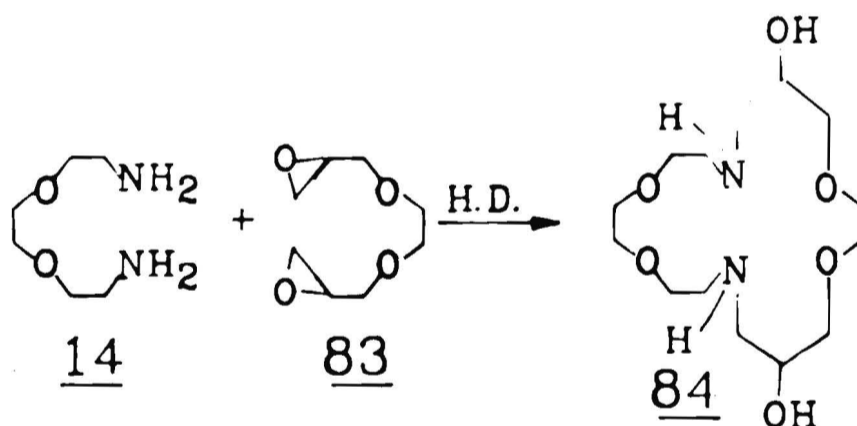
rozcieńczeń koronand 80, który następnie transformowano w pochodną *N,N'*-dimetylową 81 i w diazakoronand 82 (Schemat 34).



Schemat 34

Zaletą tego podejścia jest możliwość łatwej syntezy *N,N'*-dimetylodiazakoronandu, który zwykle otrzymuje się z niskimi wydajnościami stosując reakcję Leuckarta.

Nową koncepcję syntezy diazakoronandów opartą na reakcji amin z epoksydami zaproponował Okahara i współpracownicy⁴⁵ (Schemat 35).

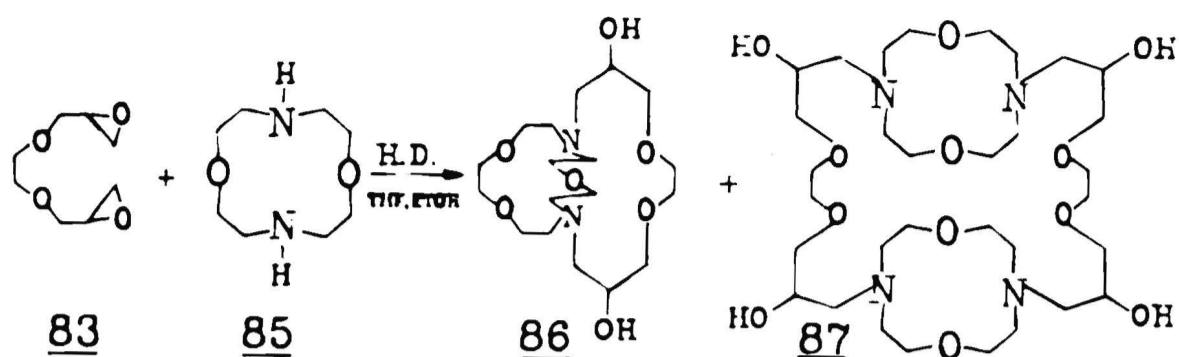


Schemat 35

Wychodząc z aminy 14 i epoksydu 83 otrzymali oni w wyniku jednej reakcji makrocyclizacji diazakoronand 84 jako wolny ligand z wydajnością 20-30%. Ominęli oni w ten sposób szereg kłopotów związanych z otrzymaniem wolnych koronandów z ich kompleksów inkluzyjnych występujących we wszystkich innych metodach. Niestety metoda ta umożliwia jedynie syntezę dihydroksy-diazakoronandów.

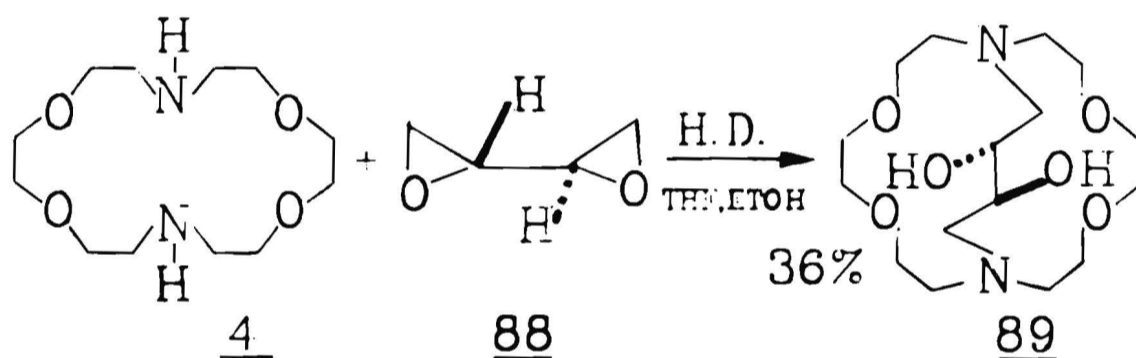
Tę samą reakcję zastosowali ostatnio Lukyanenko i

współpracownicy⁴⁶ do otrzymania kryptandów (Schemat 36).



Schemat 36

W wyniku tej reakcji prowadzonej w warunkach dużych rozcieńczeń pomiędzy koronandem 85 a epoksydem 83 otrzymano pożądaną kryptand 86 z wydajnością 20% obok tricyklicznego kryptandu 87 powstającego z wyższą wydajnością (34%). Wychodząc natomiast z 1,10-diaza-18C6 (4) i optycznie czystego epoksydu 88, otrzymano w tych samych warunkach chiralny kryptand 89⁴⁷ (Schemat 37).



Schemat 37

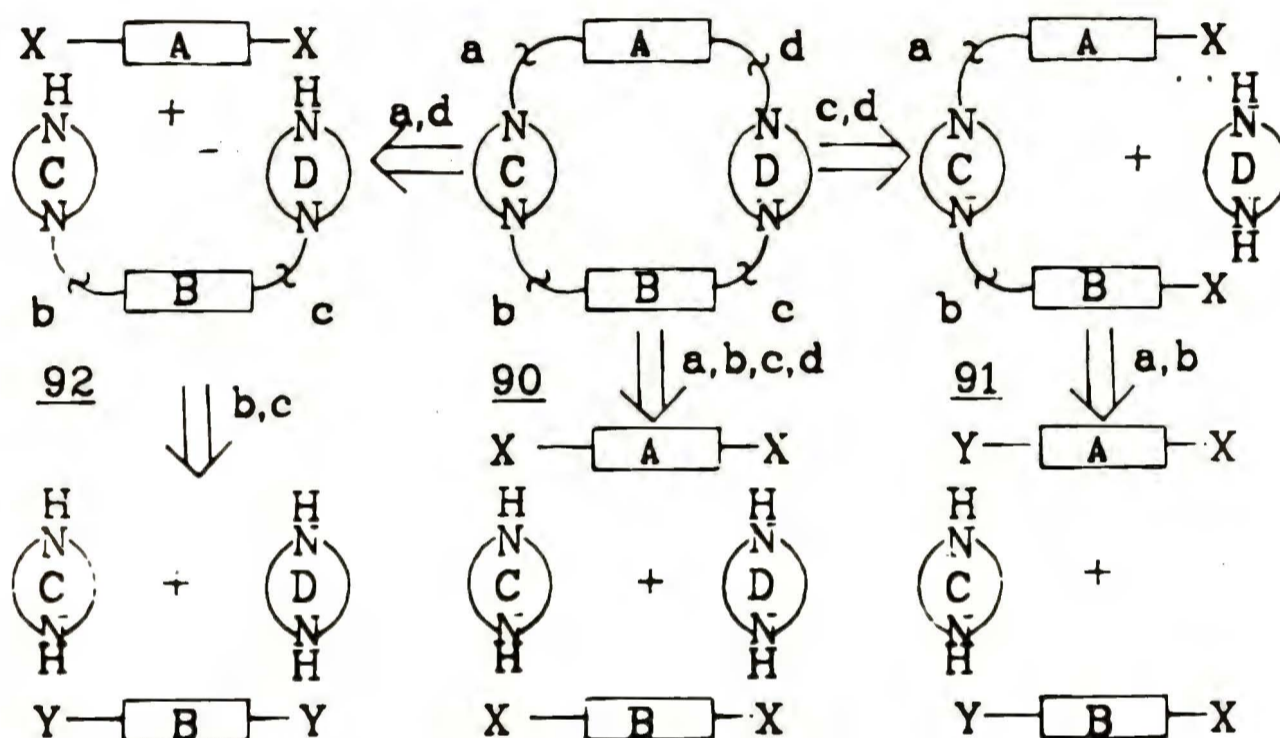
Wysokie wydajności powyższych reakcji wskazują na duże potencjalne możliwości tkwiące w tej metodzie.

Z przedstawionych w tej części pracy metod syntezy diazakoronandów najbardziej popularna jest metoda Richmana i Atkinsa. Pozwala ona na otrzymanie dużych ilości bistosylowych pochodnych diazakoronandów. Nie opracowano jednak do tej pory dogodnej metody pozwalającej na skuteczne i ilościowe usunięcie grup tosyłowych szczególnie w obecności innych labilnych grup, co praktycznie niweluje zalety tej metody. Wiele innych metod takich jak np: sekwencyjne czwartorzędowanie tetrametyłowych diam.

α,ω -dijodopochodnymi prowadzące do powstania koronandów a następnie kryptandów⁴⁸ zostało pominiętych z uwagi na ich małą uniwersalność i szczupłość doniesień literaturowych.

II.4. Synteza kryptandów tricyklicznych.

Z analizy retrosyntetycznej kryptandu tricyklicznego **90** wynika, iż syntezę tego związku można poprowadzić trzema różnymi drogami pokazanymi na Schemacie 38.



Schemat 38

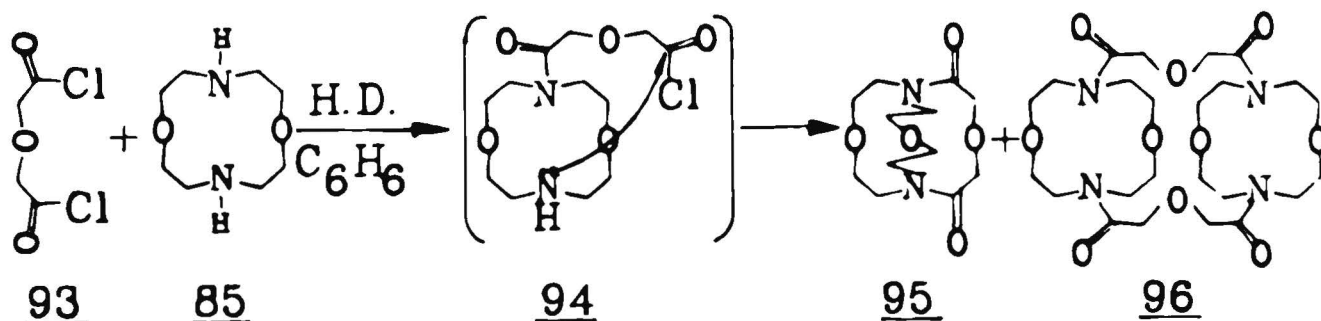
Na Schemacie 38 pokazano wyłącznie rozłączenia mostków spinających pierścienie diazokoronandów C i D, ponieważ inne drogi retrosyntetyczne prowadzą do skomplikowanych syntonów nie mających praktycznego znaczenia.

Jeżeli rozłączymy wiązania a oraz d to otrzymamy synton **92** oraz prekursor mostka A. Kolejne rozłączenie wiązań b i c w strukturze **92** prowadzi do dwóch diazokoronandów C i D oraz prekursora mostka B. Ta droga syntezy wymaga użycia jako substratów monozabezpieczonych diazokoronandów C i D, ale pozwala wprowadzić dwa różne mostki A i B spinające diazokoronandy.

Równoczesne rozłączenie wszystkich wiązań a, b, c, d wskazuje, że tą drogą można otrzymać tylko kryptandy o identycznych mostkach (A=B) i takich samych koronandach (C=D). Jednak przy rozważaniu zastosowania tego podejścia do syntezy kryptandów bicyklicznych należy uwzględnić fakt, że podane warunki reakcji (stechiometria substratów 1:1) sprzyjają także powstawaniu kryptandu bicyklicznego o ile nie zaistnieją jakieś inne nie uwzględnione w powyższym rozumowaniu czynniki.

Rozłączenie wiązań c i d prowadzi do syntonu 91 oraz koronandu D; kolejne rozłączenie wiązań a i b prowadzi do koronandu C oraz mostków A i B. Tą metodą można więc otrzymać kryptandy tricykliczne o różnych pierścieniach koronandów (C≠D) ale identycznych mostkach (A=B).

Pierwszy tricykliczny kryptand został otrzymany przez Lehna i współpracowników⁴⁹ w reakcji makrocyklizacji 1,7-diaza-12C4 z chlorkiem kwasowym 93 (Schemat 39). Wychodząc z równoważnych ilości obu substratów otrzymano makrotricykliczny amid 96 z wydajnością 30% obok pewnych ilości (10%) makrobicyklicznego amidu 95.

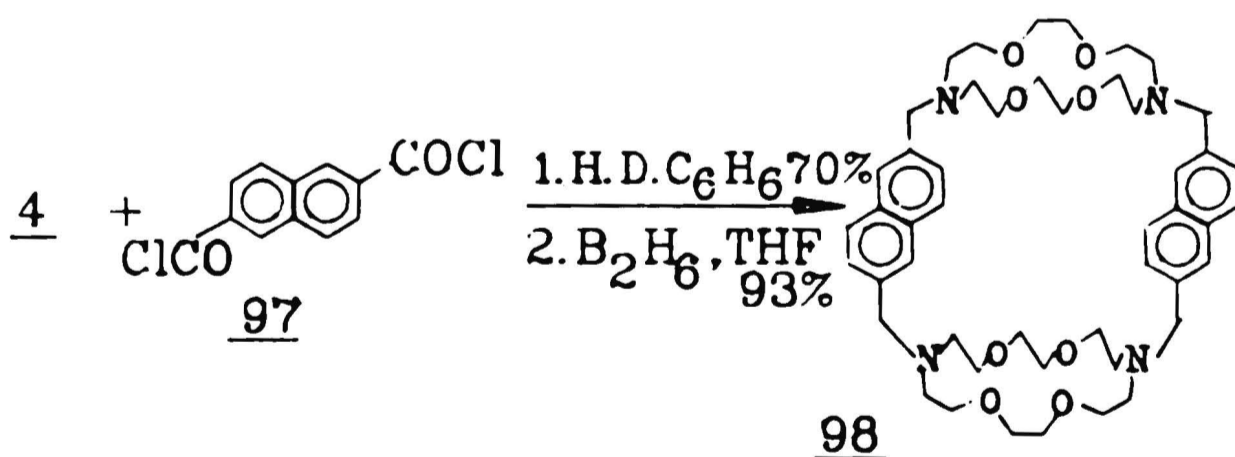


Schemat 39

Tak nieoczekiwaną dystrybucję produktów można wytłumaczyć tym, że aby w powstającym jako produkt przejściowy monoamidzie 94 przebiegła następcza wewnątrzcząsteczkowa reakcja zamknięcia pierścienia makrocyklicznego, prowadząca do powstania amidu 95, musi nastąpić zbliżenie centrów reakcyjnych: grupy acylowej i

aminowej. Jeżeli taka konformacja, w której to zbliżenie może nastąpić jest mało prawdopodobna (o czym decyduje budowa przestrzenna cząsteczki) to wtedy pomimo dużego rozcieńczenia substratów prawdopodobieństwo spotkania drugiej takiej samej cząsteczki jest na tyle duże, że udział reakcji międzycząsteczkowej jest znaczny lub wręcz dominujący. Tak więc w przypadku wielu sterycznie rozbudowanych układów reakcyjnych możemy na podstawie analizy substratów (modele CPK) przewidzieć czy dana reakcja pomiędzy diazokoronandem a dichlorkiem kwasowym będzie przebiegała w kierunku utworzenia kryptandu bicyklicznego czy też tricyklicznego.

Wychodząc z powyższych danych Lehn i współpracownicy przedstawili efektywną syntezę tricyklicznego kryptandu 98⁵⁰ (Schemat 40). Używając jako substratu koronandu 4 i chlorku kwasu naftaleno-2,6-dikarboksylowego (97) otrzymano odpowiedni makrotricykliczny amid. Redukcja tego amidu borowodorem prowadziła do kryptandu 98 z wydajnością 65% liczoną na wyjściowy koronand 4.

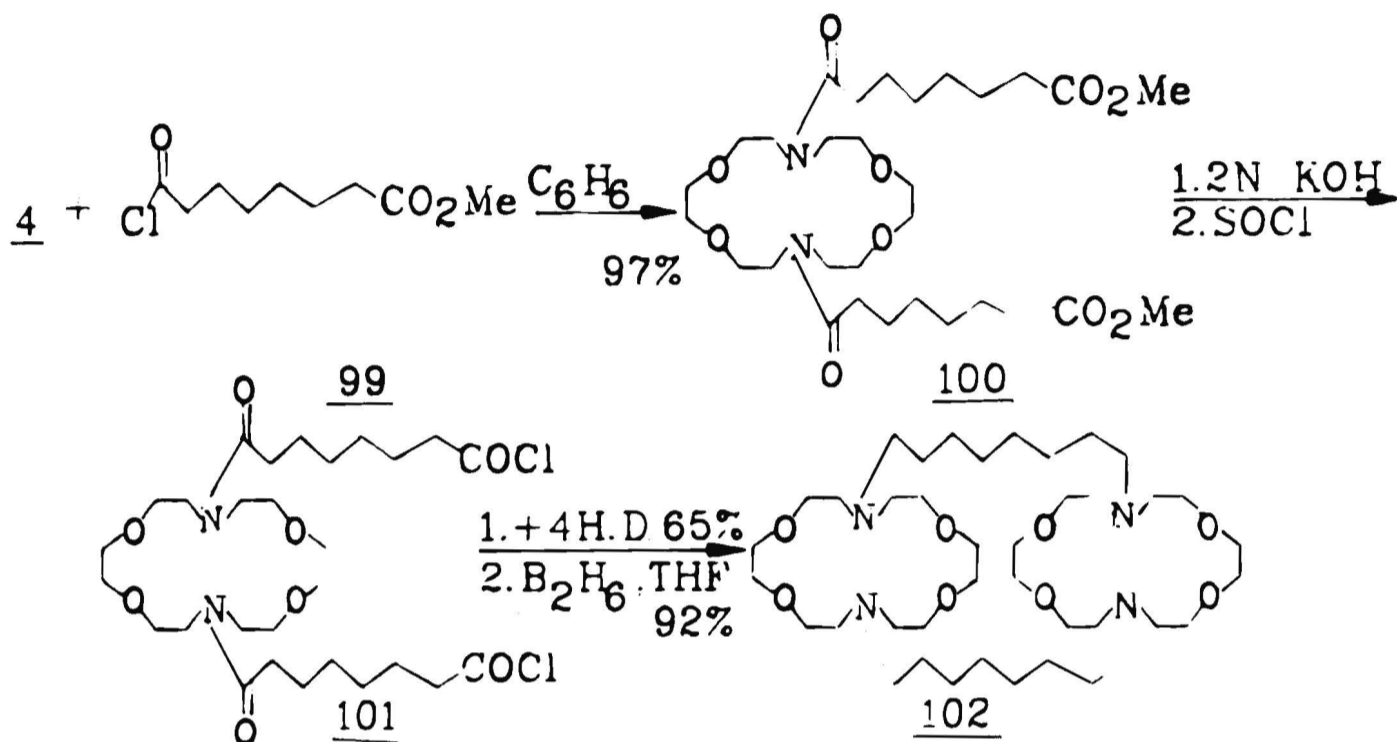


Schemat 40

W tej samej pracy⁵⁰ zastosowano także inną koncepcję syntezy tricyklicznego kryptandu poprzez synton 91 ze Schematu 38

Wychodząc z chlorku kwasowego 99 i koronandu 4 otrzymano amid 100. Hydroliza grup estrowych a następnie reakcja otrzymanego

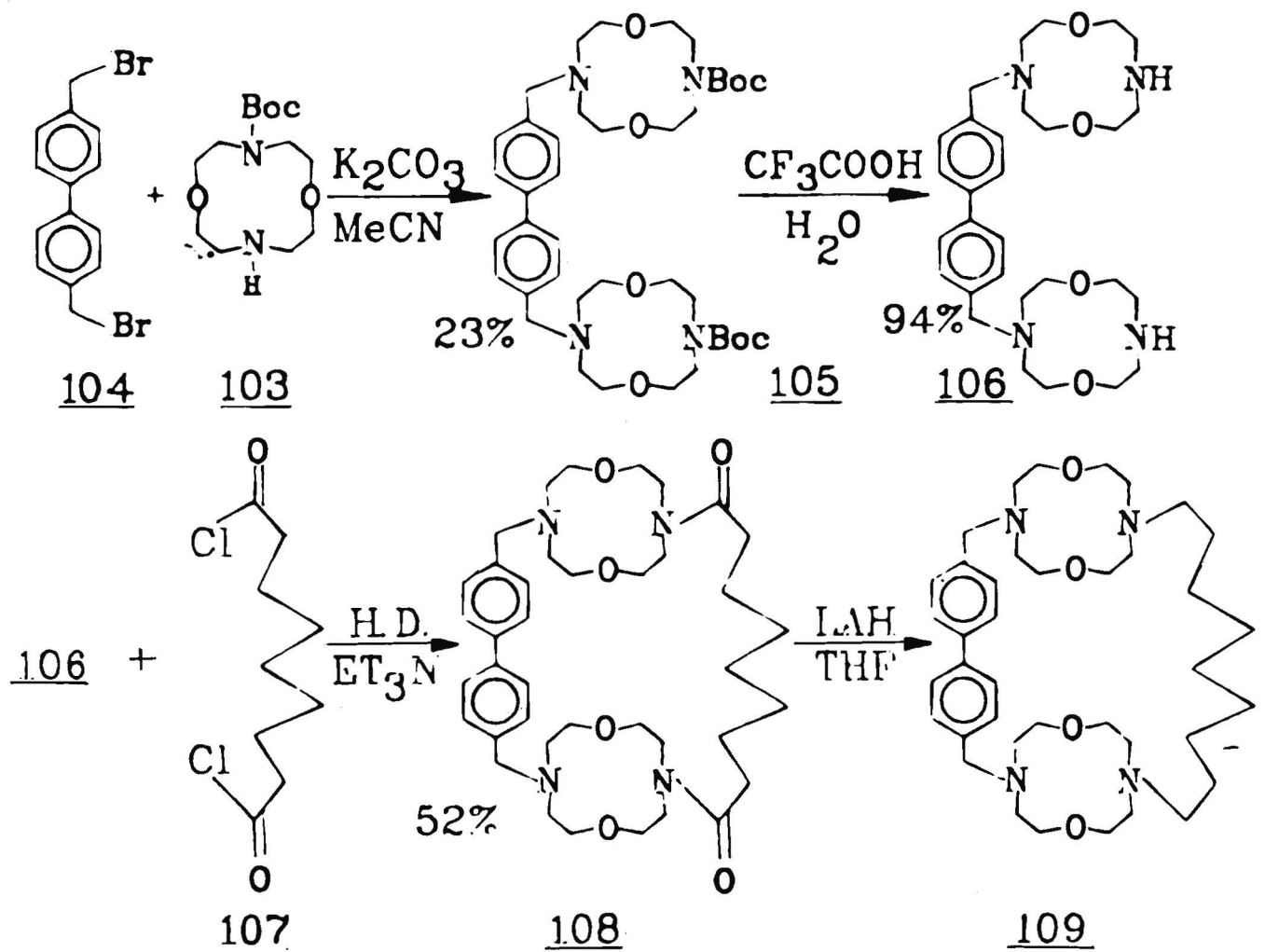
kwasy z chlorkiem tionylu prowadziła do powstania pochodnej 101, która w kolejnej reakcji z koronandem 4 dała w warunkach wysokich rozcieńczeń odpowiedni tetraamid. Ten zredukowany borowodorem doprowadził do 1,1';10,10'-diheptano-di-(1,10-diaza-18C6) (102) z wydajnością 60% liczoną na wyjściowy koronand 4.



Schemat 41

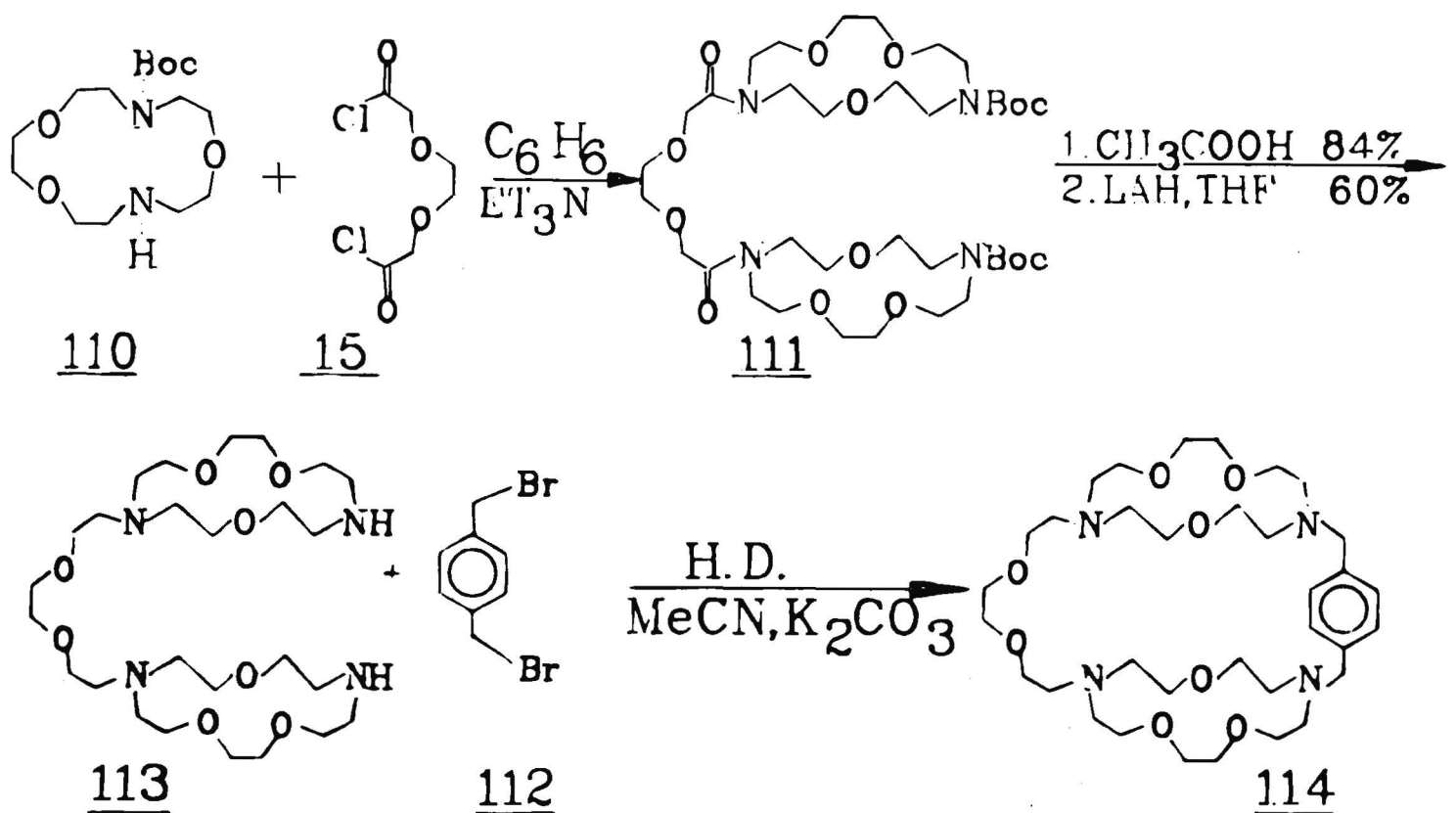
Inną koncepcję syntezy kryptandu tricyklicznego zastosowali Sutherland i współpracownicy⁵¹. Ilustruje ona drogę retrosyntetyczną wynikającą z analizy syntonu 92 (Schemat 42).

Używając jako substratów monozabezpieczonego koronandu 103 oraz 4,4'-bis-bromometylobifenyłu (104) otrzymano związek 105, w którym odbezpieczono funkcje aminowe. Powstały związek 106 cyklizowano z chlorkiem kwasowym 107 otrzymując makrotricykliczny amid 108 z wydajnością 52%. Redukcja amidu 108 wodorkiem litowoglinowym prowadziła do 1,1'-(4,4'-bimetylenobifenylo);7,7'-nonano-di(1,7-diaza-12C4) (109) z wydajnością 75%.



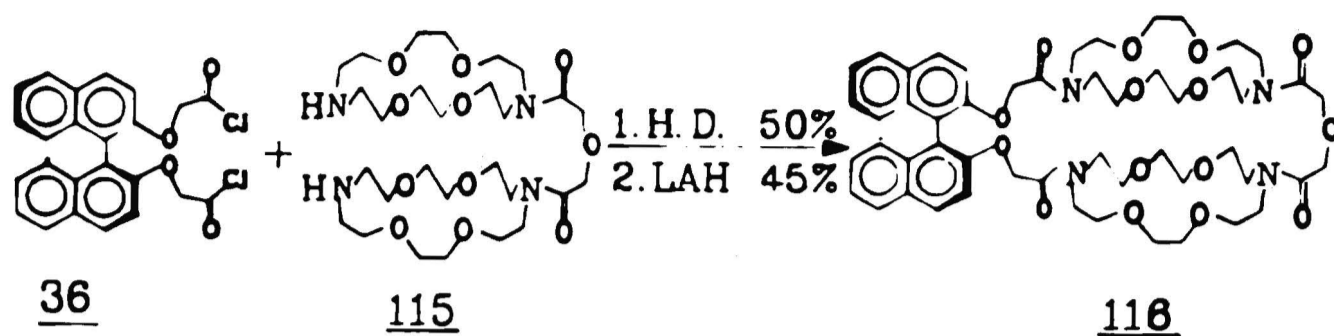
Schemat 42

Na podobnej drodze otrzymano tricykliczny kryptand 114 (Schemat 43).



Schemat 43

Dotychczas ukazała się tylko jedna publikacja dotycząca syntezy chiralnego kryptandu tricyklicznego⁵² (Schemat 44).



Schemat 44

Wychodząc z chiralnej pochodnej bifenylylu 36 i koronandu 115 otrzymano w warunkach dużych rozcieńczeń odpowiedni amid makrotricykliczny, który redukowano wodorkiem litowoglinowym do kryptandu 116 z wydajnością 22.5% liczoną na wyjściowy koronand.

Literatura dotycząca syntezy kryptandów tricyklicznych, związków o bardzo interesujących właściwościach fizykochemicznych, jest jak dotąd dość uboga. Związane jest to niewątpliwie z dużymi trudnościami napotykanymi przy syntezie tych związków. Z powyższych powodów dziedzina ta stanowi obecnie bardzo atrakcyjny obszar badawczy.

II.5. Uwagi końcowe

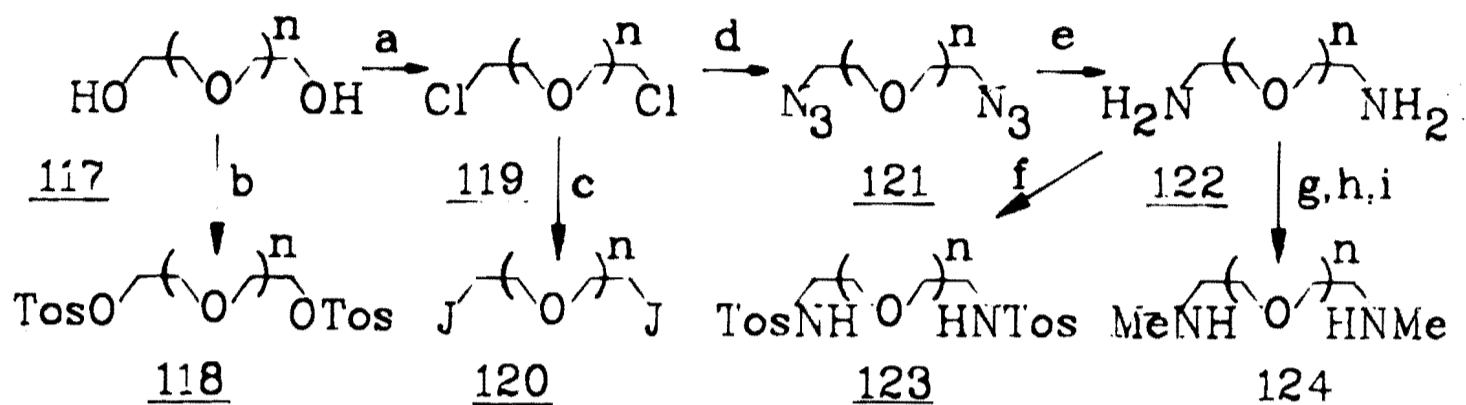
Przedstawiony w niniejszym rozdziale przegląd metod otrzymywania układów makrocyklicznych pozwala dojść do wniosku, że w chwili obecnej mamy do dyspozycji trzy w miarę ogólne syntezy tych związków, a mianowicie metodę dużych rozcieńczeń, procedury z zastosowaniem efektu "template" oraz podejście wysokociśnieniowe. Niemniej, istnieje w moim przekonaniu pilna potrzeba rozszerzenia zakresu badań w tej dziedzinie przede wszystkim w celu zapewnienia wyższych wydajności i selektywności reakcji makrocyklizacji. O potrzebie tej świadczyć może fakt, że nawet duże firmy

produkujące odczynniki chemiczne oferują zaledwie kilka prostych diazokoronandów i kryptandów po bardzo wygórowanych cenach. Wydaje się, że najpoważniejsze możliwości spełnienia powyższych oczekiwań może mieć szersze zastosowanie techniki wysokociśnieniowej do problematyki syntezy makrocyclicznych receptorów molekularnych. Temu zagadnieniu poświęcona jest moja praca doktorska.

III. BADANIA WŁASNE

III.1. Synteza prekursorów kryptandów i diazokoronandów

Podstawowymi substratami do otrzymywania kryptandów i diazokoronandów były pochodne glikolu dietylenowego 120a, 122a i 123a oraz trietylenowego 120b, 122b i 123b. Pochodne te otrzymałem w wyniku następującej sekwencji reakcji:

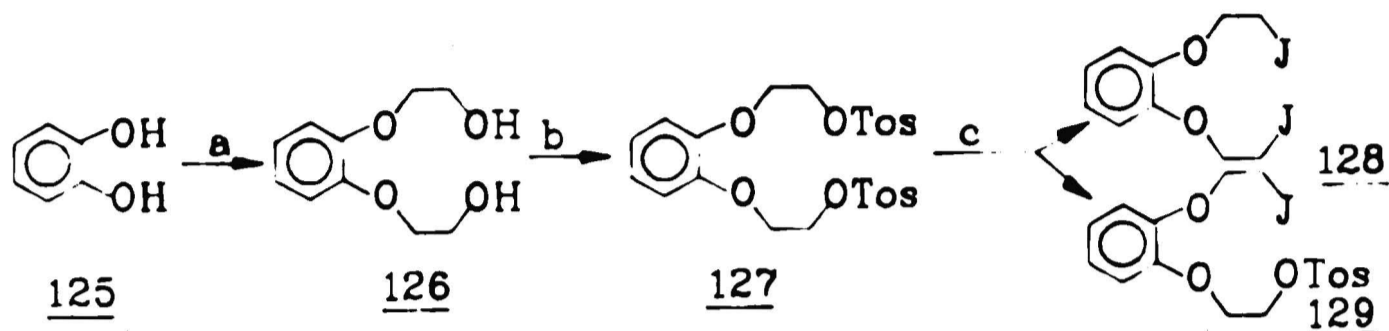


a: SOCl_2 , Py; b: TosCl, Py; c: NaJ, Me_2CO ; d: NaN_3 , DMSO;
 e: H_2 , Pd/C, MeOH; f: TosCl, NaOH, $\text{Et}_2\text{O}/\text{H}_2\text{O}$; g: PhCHO, C_6H_6 ;
 h: Me_2SO_4 ; i: H_2SO_4

Schemat 45

Wychodząc z glikolu dietylenowego (117a) otrzymałem w wyniku prostych reakcji bistosylan 118a i eter bis-(2-chloroetylowy) (119a). Z eteru 119a otrzymałem w reakcji Filkensteina²⁸ dijodek 120a. Reakcja eteru 119a z azydkiem sodowym w dimetylosulfotlenku prowadziła do odpowiedniego diazydku 121a. Redukcję diazydku 121a wodorem wobec palladu osadzonego na węglu aktywnym dawała 1,5-diamino-3-oksapentan (122a). Łagodne warunki redukcji pozwoliły mi na jednorazowe użycie do reakcji 2.5 mola diazydku 121a bez obserwowalnego spadku wydajności. Bistosylan 123a otrzymałem według procedury opisanej przez Vögtle i współpracowników⁵³ w układzie dwufazowym. Zastosowanie w tej reakcji chlorku tetrabutylamonowego jako katalizatora spowodowało wzrost jej wydajności z 60 do 90%. *N,N'*-dimetylo-1,5-diaza-3-oksapentan (124a) otrzymałem według procedury opisanej

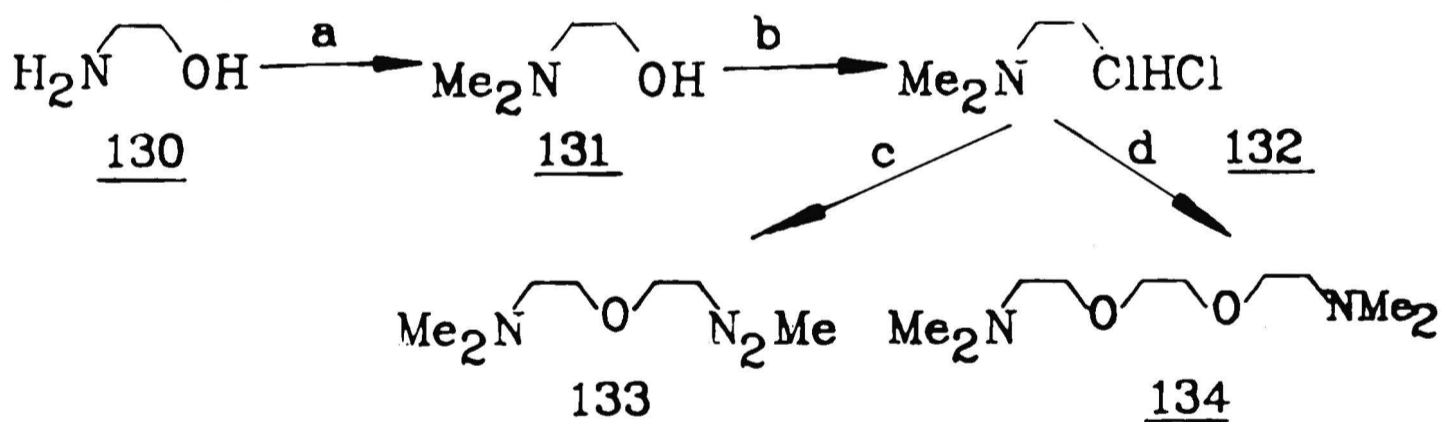
przez Bogatskiego⁵⁴ z wydajnością 50%. Odpowiednie pochodne glikolu trietylenowego 120b i 121b otrzymałem w analogicznej sekwencji reakcji do opisanej wyżej dla glikolu dietylenowego (117a) (Schemat 45). Należy zaznaczyć, że redukcja diazydku 121b prowadzona była jednorazowo na porcji 0.3-0.45 mola. Powiększenie skali prowadziło do mieszaniny produktów.



a: $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{OH}, \text{NaOH}, \text{EtOH}$; b: $\text{TosCl}, \text{Py}, \text{CHCl}_3$; c: $\text{NaJ}, \text{Me}_2\text{CO}$

Schemat 46

O-alkilowanie pirokatechiny 2-chloroetanołem prowadziło do jej pochodnej 126, która tosylowana w standardowych warunkach dawała bistosylanu 127. Ze związku tego otrzymałem w reakcji Filkensteina pochodną 128 obok niewielkiej ilości monotosylowej pochodnej 129 (Schemat 46).



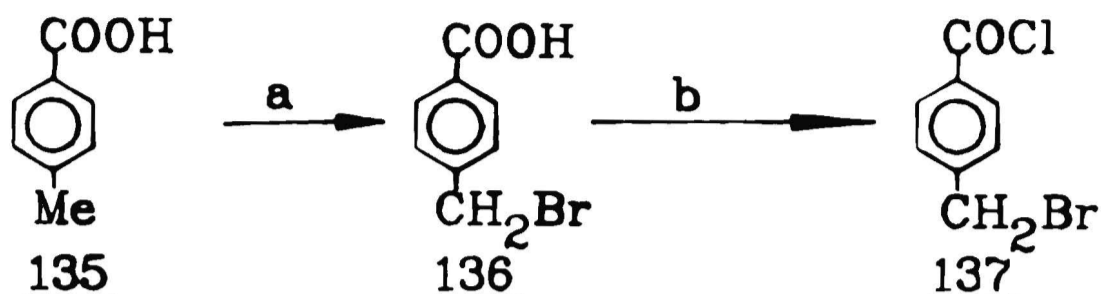
a: $\text{HCHO}, \text{HCOOH}$; b: SOCl_2 ; c: 131, NaH, PhMe ; d: $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OH}, \text{NaH}, \text{DMF}$

Schemat 47

N,N'-Tetrametylowe pochodne amin 133a i 134b otrzymałem wychodząc z etanoloaminy 130, która z kolei w reakcji Leuckarta dawała *N,N*-dimetyloetanoloaminę 131. Związek ten użyłem do otrzymania aminy 132 w reakcji z chlorkiem tionylu. Aminę 133 otrzymałem poprzez alkilowanie aminy 131; a aminę 134 uzyskałem na

drodze alkilowania glikolu etylenowego amina 132.

Chlorek kwasu ρ -(ω -bromometylo)-benzoesowego (137) otrzymałem w wyniku reakcji przedstawionych na Schemacie 48.

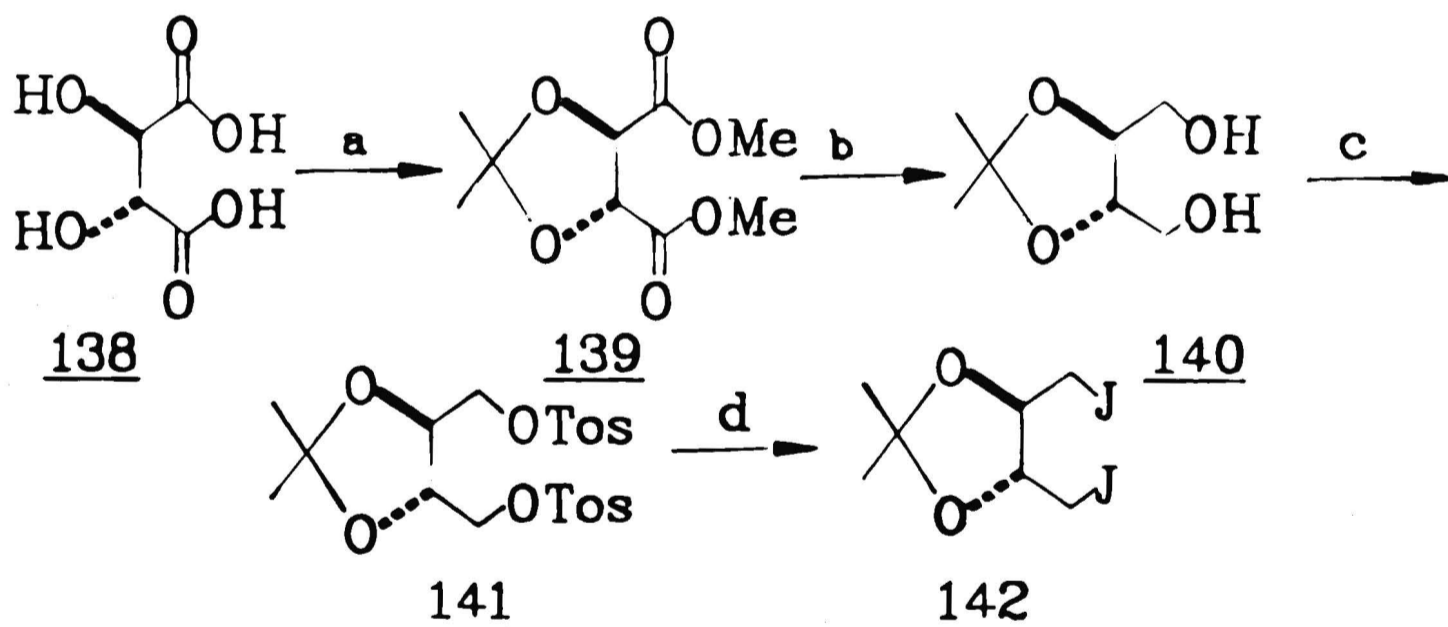


a: Br₂, CCl₄; b: SOCl₂

Schemat 48

Bromowanie kwasu ρ -metylobenzoesowego (135) bromem w czterochlorku węgla prowadzi do kwasu 136, który przekształciłem w chlorek kwasowy 137 działaniem chlorkiem tionylu.

Pochodne kwasu winowego 141 i 142 otrzymałem w następującej sekwencji reakcji:



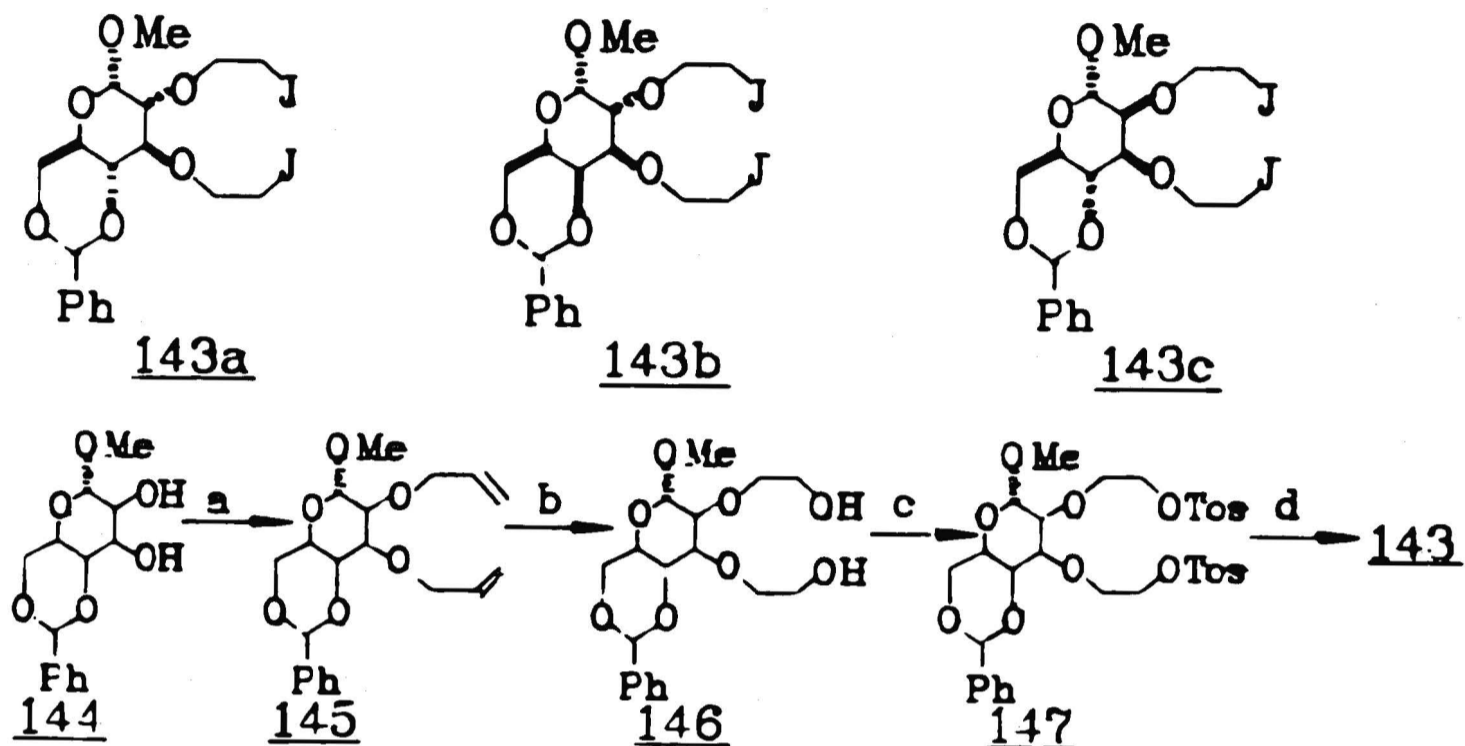
a: (MeO)₂CMe₂, H⁺; b: LiAlH₄, THF; c: TosCl, Py; d: NaJ, Me₂CO

Schemat 49

Z kwasu winowego (138) otrzymałem ester 136 według procedury opisanej przez Wilke⁵⁵. Redukcja otrzymanego estru wodorkiem litowoglinowym prowadziła do odpowiedniego diolu 140, który poddany tosylowaniu w warunkach standardowych dawał odpowiedni bistosylan 141; związek ten w reakcji Filkensteina został

przekształcony w diiodopochodną 142.

Diodopochodne cukrowe glukozy (143a), galaktozy (143b) i mannozy (143c) otrzymałem w sekwencji reakcji opartej na metodzie zaproponowanej przez Sutherlanda i współpracowników⁵⁶ a przedstawionej na Schemacie 50.



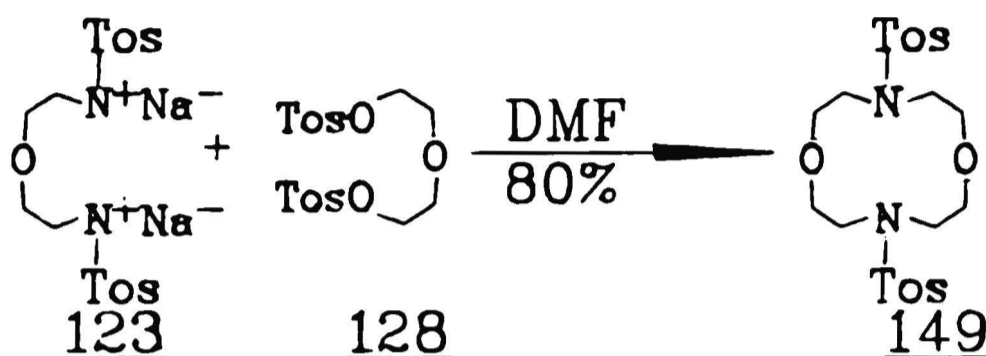
a: BrCH₂CH=CH₂, KOH, PhMe, Bu₄NCl; b: O₃, MeOH, -78°C;
c: NaBH₄, MeOH, -78→0°C; d: TosCl, Py, CHCl₃; e: NaJ, Me₂CO

Schemat 50

4,6-O-Benzylidenowe pochodne glikozydów metylowych cukrów prostych typu 144 reagują z bromkiem allilu w warunkach PTC prowadząc do odpowiednich eterów allilowych 145. Ozonoliza otrzymanych związków, a następnie redukcja powstałych ozonków borowodorkiem sodowym dawała odpowiednie diole 146. Tosylowanie otrzymanych dioli prowadziło do pożądaných estrów bis-*p*-toluenosulfonowych 147, które w warunkach reakcji Filkensteina przekształciłem w diiodopochodne 143.

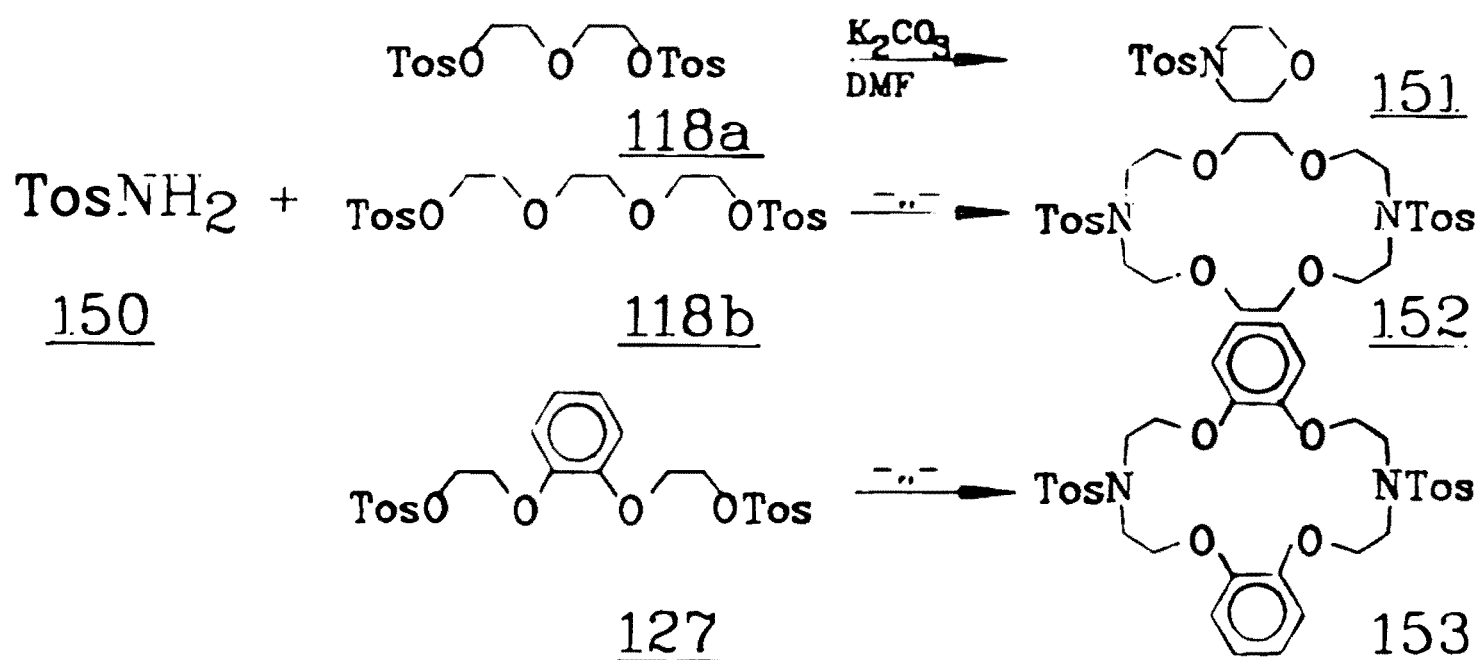
III.2. Synteza diazakeronandów

Problem syntezy diazakeronandów postanowiłem rozwiązać opierając się na metodzie Richmana i Atkinsa⁴¹, której zastosowanie do syntezy pochodnej 1,7-diaza-12C4 przedstawilem na Schemacie 51.



Schemat 51

Bezpośrednie zastosowanie tej metody wymaga jednak uprzedniego przygotowania odpowiednich soli disodowych sulfonoamidów (np. związek 123a ze Schematu 51), które powinny być użyte do reakcji makrocyklizacji natychmiast po przygotowaniu^{41b}. Próby zastąpienia oryginalnej, przedstawionej wyżej procedury z użyciem *p*-toluenosulfonoamidu i odpowiednich bistosylianów glikoli jako substratów pozwoliły na otrzymanie bistosylianów diazakeronandów z wydajnością 7-15%⁵⁷. W reakcjach tych jako zasada używany był najczęściej wodorek sodowy w ilościach stechiometrycznych. Ponieważ sulfonoamidy można alkilować także w obecności innych zasad (np: Na₂CO₃, K₂CO₃, NaOH itd.) postanowiłem sprawdzić jaki wpływ na reakcję makrocyklizacji będzie miała zmiana użytej zasady. Jako modelowego układu reakcyjnego użyłem *p*-toluenosulfonoamidu (150) oraz odpowiednich bistosylianów (118a, 113b i 127) pracując z 0.1M stężeniem substratów i prowadząc reakcję w dimetyloformamidzie (Schemat 52). Zastosowanie katalitycznych ilości chlorku tetrabutylamonowego pozwala na wydatne zwiększenie wydajności tych reakcji.



Schemat 52

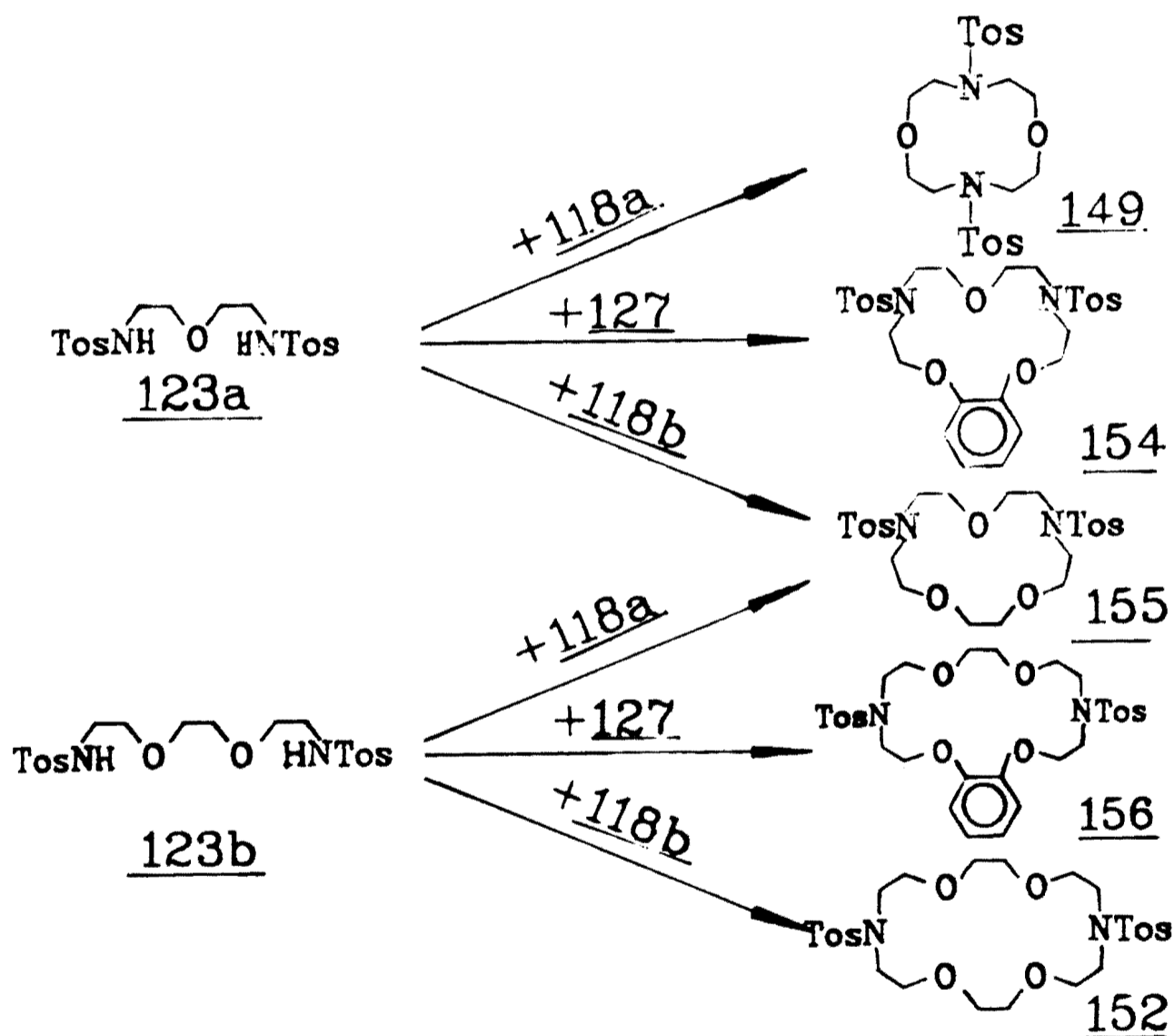
W przypadku użycia bistosylanu glikolu dietylenowego do reakcji z *p*-toluenosulfonoamidem w omawianych warunkach powstawała wyłącznie *N*-tosylomorfolina (151). Natomiast w przypadku pozostałych tosylianów powstawały odpowiednie koronandy 152 i 153. Wydajności tych reakcji w zależności od użytej zasady przedstawiane są w Tabeli 1.

Tabela 1.

Reakcja	Substraty	Zasada	Wydajność(%)	Uwagi
A	<u>150, 118a</u>	Li ₂ CO ₃	17	bez kat.
		Na ₂ CO ₃	65	
		K ₂ CO ₃	87	
		K ₂ CO ₃	80	
B	<u>150, 118 b</u>	Li ₂ CO ₃	0	bez kat.
		Na ₂ CO ₃	28	
		K ₂ CO ₃	77	
		K ₂ CO ₃	33	
C	<u>150, 127</u>	Li ₂ CO ₃	15	bez kat.
		Na ₂ CO ₃	37	
		K ₂ CO ₃	62	
		K ₂ CO ₃	29	

Analiza otrzymanych wyników pozwoliła na stwierdzenie, że węglan potasowy jest najlepszą ze sprawdzonych zasad. Ponadto otrzymane wydajności są znacznie wyższe od literaturowych co świadczy o istotnym wpływie zastosowanej zasady na reakcję makrocyclizacji.

Wychodząc z powyższych danych zastosowałem układ: węglan potasowy, dimetylosulfonamid i chlorek tetrabutylamoniowy jako katalizator, do otrzymania szeregu innych bistosylowych pochodnych diazokoronandów.



Schemat 53

Używając jako substratów bistosylosulfonoamidy **123a** i **123b** oraz bistosylany **118a** i **127** otrzymałem w podanych warunkach N,N'-bistosylowe pochodne diazokoronandów 12C4 (**149**), 15C5 (**155**), 18C6 (**152**), B15C5 (**154**), oraz B18C6 (**156**). Zestawienie wydajności

tych reakcji i charakterystycznych danych zawiera Tabela 2.

Tabela 2.

Substraty	produkt	Wydajność (%)	Temp. top. (°C)	
			Otrzymana	Literaturowa
123a, 118a	149	71	206-208	203-204 ⁴²
123a, 127	154	89	170-171	
123a, 118b	155	78	129-130	127-128 ⁴²
123b, 118a	155	75		
123b, 127	156	72	167-168	
123b, 118b	152	76	160-162.5	163-165 ⁴²

Wszystkie otrzymane związki zostały w pełni scharakteryzowane poprzez widma wysokopolowego magnetycznego rezonansu protonowego ¹H (Tabela 4) i węglowego ¹³C (Tabela 3).

Tabela 3. Dane ¹³C NMR związków 151-156.

Związek	Przesunięcia chemiczne δ (ppm)			
	NCH ₂ CH ₂ O	NCH ₂ CH ₂ O	p-SO ₂ C ₆ H ₄ CH ₃	p-SO ₂ C ₆ H ₄ CH ₃
151	45.9	66.0	21.5	127.8, 129.7, 132.0, 143.9
152	49.1	70.4, 70.6	21.4	127.0, 129.6, 136.4, 143.2
153	48.5	67.5	21.4	127.0, 129.6, 136.1, 143.5
149	50.7	70.0	21.4	127.3, 129.7, 135.2, 143.4
154	48.9, 49.3	69.5, 69.7	21.4	127.0, 129.7, 136.2, 143.4
155	49.2, 49.8	69.9, 70.4 71.6	21.4	127.0, 129.6, 135.9, 143.2
156	48.4, 48.9	67.9, 70.3 70.4	21.4	127.0, 129.7, 136.2, 143.4

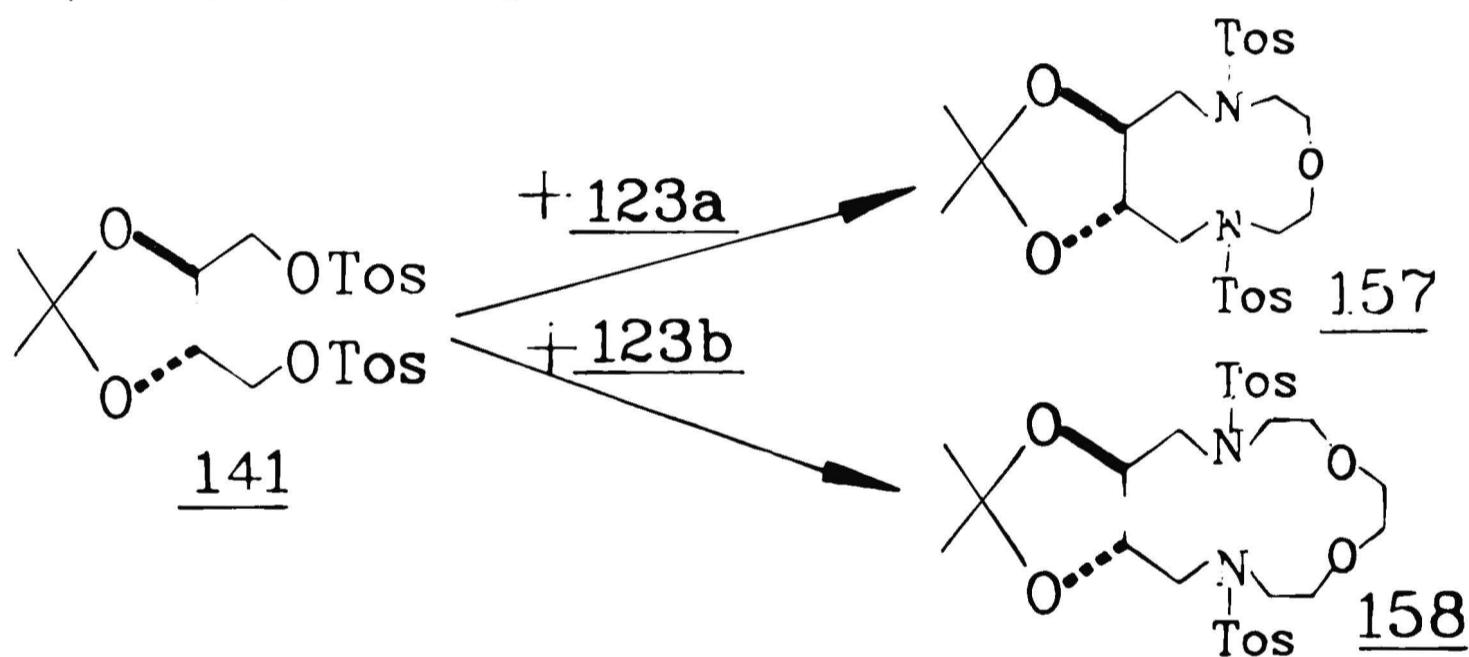
Znaczną różnicę w przesunięciach chemicznych sygnałów protonów obserwuje się w przypadku dwóch izomerycznych związków *N*-tosylomorfoliny (151) i diazakoronandu 149. Wykazują one różnice

Tabela 4. Dane ^1H NMR związków 151-156

Związek	przesunięcia chemiczne δ (ppm)					
	$\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$	$\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$	$\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$	$\text{o-C}_6\text{H}_4\text{O}_2$	$\text{p-SO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$	$\text{p-SO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$
151	2.97, t, J=4.3Hz	3.73, t, J=4.2Hz	—	—	2.33, s	7.33, d, J=7.9Hz 7.63, d, J=7.8Hz
152	3.36, t, J=6.0Hz	3.64, t, J=6.0Hz	3.53, s	—	2.41, s	7.27, d, J=8.3Hz 7.66, d, J=8.2Hz
153	3.74, t, J=6.1Hz	4.13, t, J=6.1Hz	—	6.86, m	2.41, s	7.23, d, J=8.1Hz 7.70, d, J=8.2Hz
149	3.22, t, J=4.7Hz	3.73, t, J=4.7Hz	—	—	2.40, s	7.31, d, J=8.0Hz 7.68, d, J=8.3Hz
154	3.41, t, J=6.5Hz 3.63, t, J=4.3Hz	3.75, t, J=6.5Hz 4.16, t, J=4.3Hz	—	6.86, m	2.42, s	7.30, d, J=8.1Hz 7.69, d, J=8.2Hz
155	3.28, t, J=6.5Hz 3.32, t, J=4.8Hz	3.65, t, J=6.6Hz 3.62, t, J=4.9Hz	3.53, s	—	2.40, s	7.27, d, J=8.3Hz 7.65, d, J=8.1Hz
156	3.46, t, J=5.9Hz 3.62, t, J=5.6Hz	4.16, t, J=5.9Hz 3.63, t, J=5.6Hz	3.47, s	6.86, m	2.40, s	7.27, d, J=8.1Hz 7.68, d, J=8.1Hz

w przesunięciu chemicznym protonów TosNCH_2 - rzędu 0.25 ppm, podczas gdy położenia sygnałów protonów związanych z atomem tlenu $-\text{CH}_2\text{O}$ są identyczne (3.73 ppm). Podobną sytuację obserwuje się w widmach ^{13}C NMR, gdzie różnica w przesunięciach chemicznych sygnałów węgla TosNCH_2 - dla obu tych związków jest znaczna i wynosi 4.8 ppm. Podobne zróżnicowanie sygnałów węgla ^{13}C związanych z atomami tlenu $-\text{CH}_2\text{O}$ (4 ppm) świadczy o istotnym wpływie wielkości pierścienia makrocyclicznego na przesunięcia chemiczne sygnałów atomów węgla.

Zastosowanie omówionych wyżej warunków reakcji do syntezy chiralnych diazokoronandów pozwoliło na otrzymanie koronandów 157 i 158 z wydajnością odpowiednio 31 i 19% (Schemat 54).



Schemat 54

W klasycznych warunkach reakcji Richmana-Atkinsa koronandy te otrzymuje się z wydajnościami zaledwie 4-5%. Z analizy widm ^1H NMR otrzymanych związków wynika, iż uwidaczniają się w nich geminalne stałe sprzężenia protonów grup metylowych, co świadczy o zamrożeniu konformacji tych związków. W przypadku szeregu otrzymanych wcześniej koronandów (Tabela 3) nie obserwuje się tego zjawiska co spowodowało, że zainteresowałem się rzeczywistą konformacją otrzymanych koronandów w fazie stałej. Do wyjaśnienia

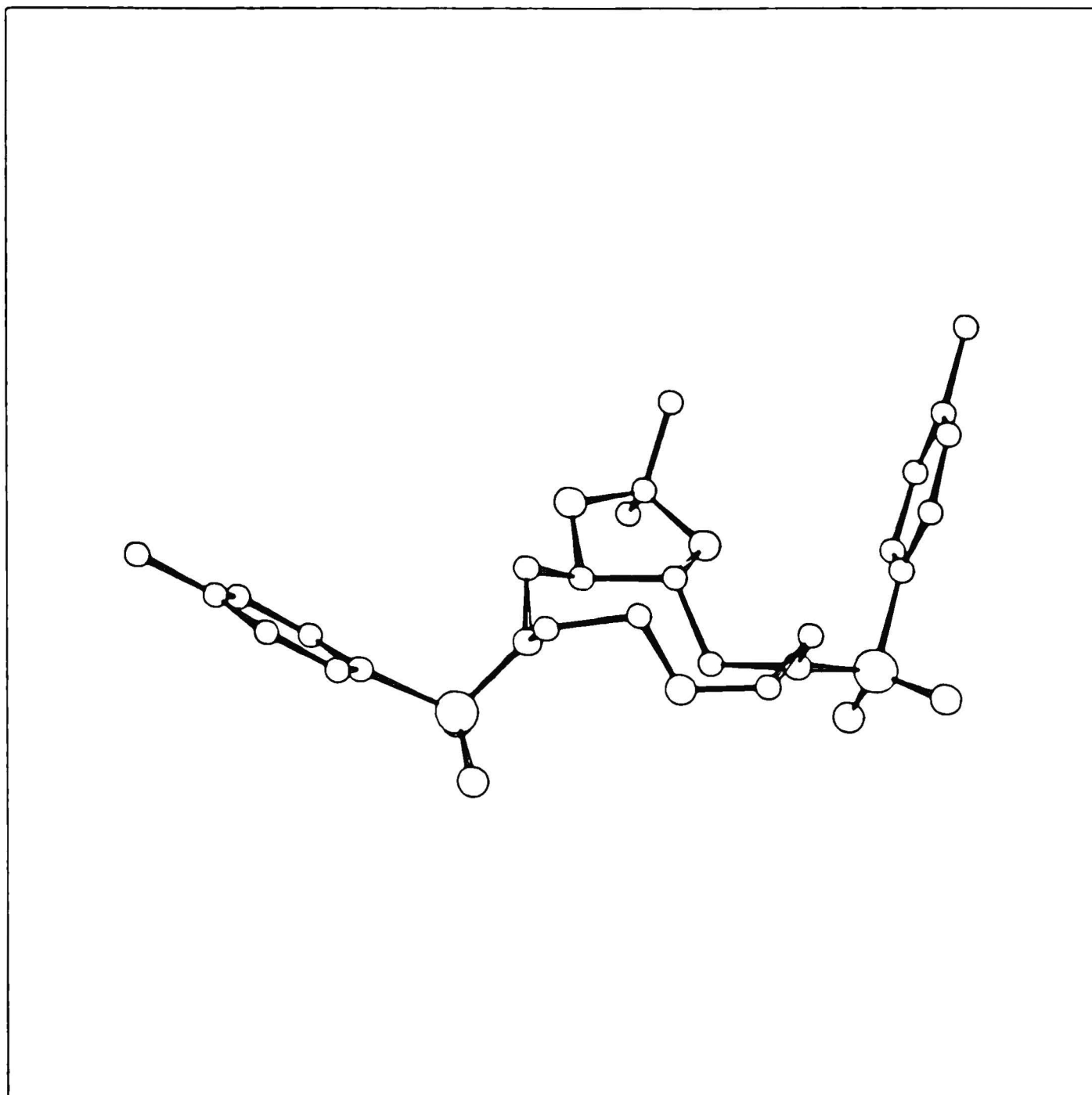
tego faktu użyłem analizy rentgenostrukturalnej. Niestety tylko koronand 157 jest krystaliczny i on właśnie został użyty do dalszych badań.

Pomiar wykonano w laboratorium prof. G.D.Andreettiego w Parmie na automatycznym dyfraktometrze SIEMENS AED stosując promieniowanie Ni z filtrem Cu K α w zakresie $3 < \theta < 60^\circ$. Użyto monokryształu o wymiarach $1 \times 0.5 \times 0.3 \text{ mm}^3$ otrzymanego w wyniku krystalizacji związku 157 z octanu etylu. Związek krystalizuje w układzie rombowym, grupa przestrzenna $P2_12_12_1$, $a=28.743$ (1), $b=16.013$ (1), $c=5.796$ (1) Å, $Z=4$. Zmierzono 4570 refleksów analizując ich profil zmodyfikowaną wersją metody Lehmana i Larsena⁵⁹.

Strukturę kryształu rozwiązano metodą bezpośrednią (prof. G. Calestani, Uniwersytet w Parmie) i uściślono metodą najmniejszych kwadratów stosując izotropowe a następnie wprowadzając anizotropowe parametry termiczne. Większość atomów wodoru była znaleziona na różnicowej mapie Fouriera i wprowadzona do modelu struktury z izotropowymi parametrami termicznymi. Pozycje pozostałych atomów wodoru obliczono na podstawie geometrii cząsteczki i uściślono w końcowych obliczeniach jako atomy "riding". $\sum w(|F_o| - |F_c|)^2$ minimalizowano z $w = \left[1 / (\sigma^2(F) + 0.009983F^2) \right]$ do $R=0.056$ i $R_w=0.061$ dla 3725 refleksów i 421 parametrów. Absolutną konfigurację ustalono obliczając wartości R dla struktury enancjomerycznej $R=0.065$ $R_w=0.076$, którą odrzucono na podstawie testu Hamiltona⁶⁰. Wszystkie obliczenia prowadzono na komputerze personalnym IBM PC-AT używając programów MULTAN 80⁶¹, SHELX 76⁶² i PARST⁶³ zintegrowanych w program CRYSRULER⁶⁴.

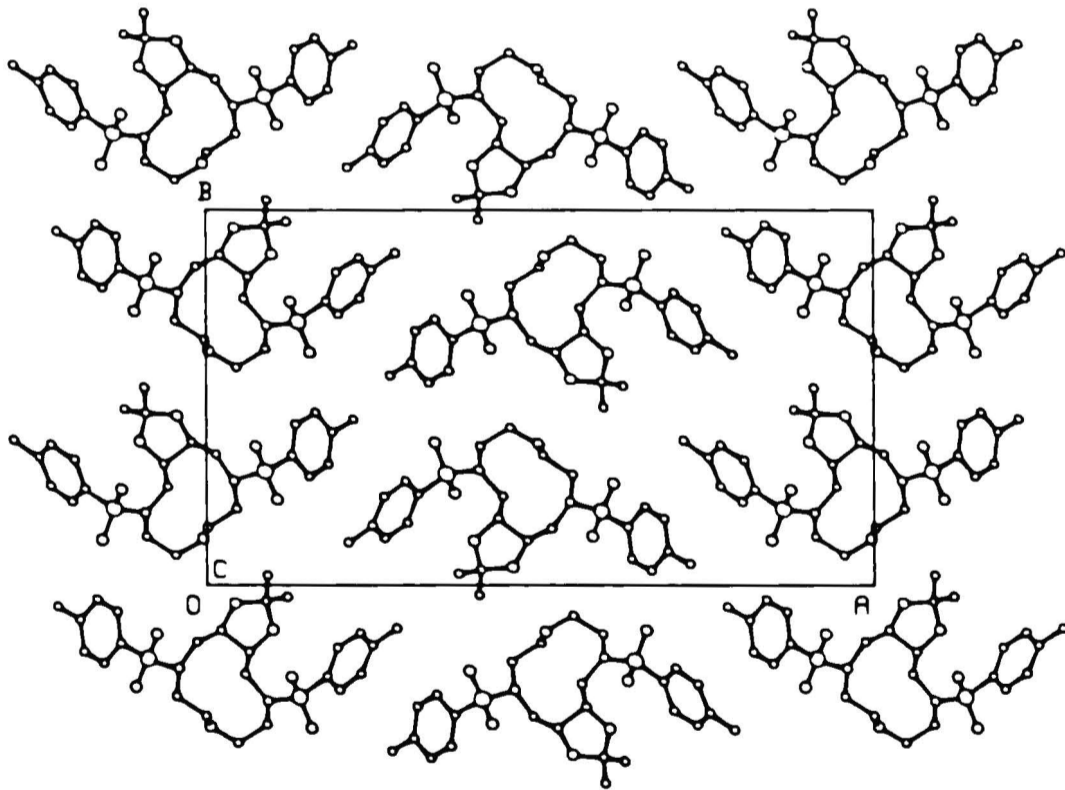
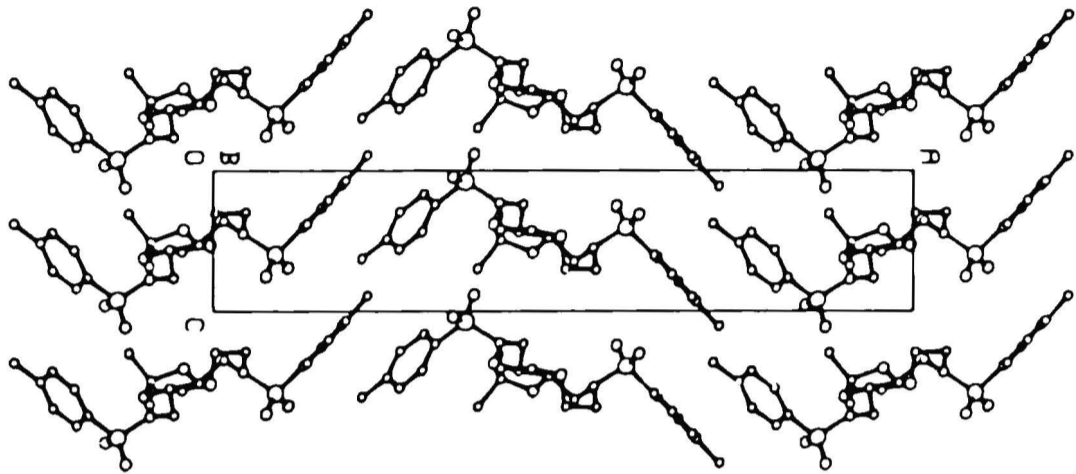
Schemat 55 przedstawia konformację badanego diazakoronandu 157 w wybranej projekcji Schemat 56 przedstawia natomiast upakowanie

cząsteczek koronandu 157 w komórce elementarnej.



Schemat 55

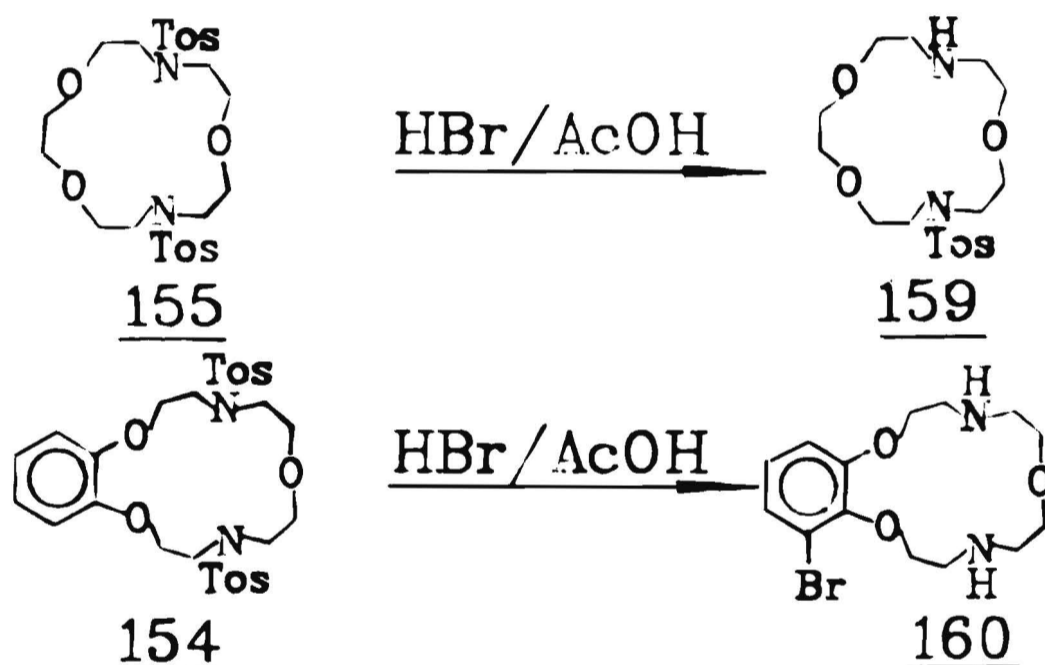
Badany diazokoronand 157 posiada konfigurację absolutną (R:R) zgodnie z faktem, że związkiem wyjściowym w jego syntezie był naturalny kwas (R:R)-winowy (Schemat 55). Obie grupy tosylowe leżą po tej samej stronie pierścienia makrocyklicznego przyjmując wzajemną relację *syn* tak więc cząsteczka związku 157 przyjmuje w fazie stałej konformację łódkową co pozostaje w pełnej zgodności z danymi ^1H NMR uzyskanymi w roztworze, a oba pierścienie fenyłowe są prawie prostopadłe do siebie i tworzą kąt $99.1 (1)^\circ$ Analiza



Schemat 56

parametrów pierścienia pięcioczłonowego pozwala na stwierdzenie iż występuje on w konformacji skręconej (twist)⁶⁵. Upakowanie koronandu 157 w fazie stałej jest głównie określone oddziaływaniami Van der Waalsa co wynika ze Schematu 56.

Kolejnym problemem jaki musiałem rozwiązać w swojej pracy było otrzymanie diazokoronandów z ich pochodnych *N,N'*-ditosylowych. Z przeglądu literatury wynikało, że dogodną metodą zdejmowania tych grup zabezpieczających jest działanie na *N*-tosylan roztworem borowodoru w lodowatym kwasie octowym⁶⁶. Otrzymane przeze mnie wyniki nie były jednak pomyślne, co ilustruje Schemat 57 w odniesieniu do diazokoronandów $15N_2O_3$ i $B15N_2O_3$.

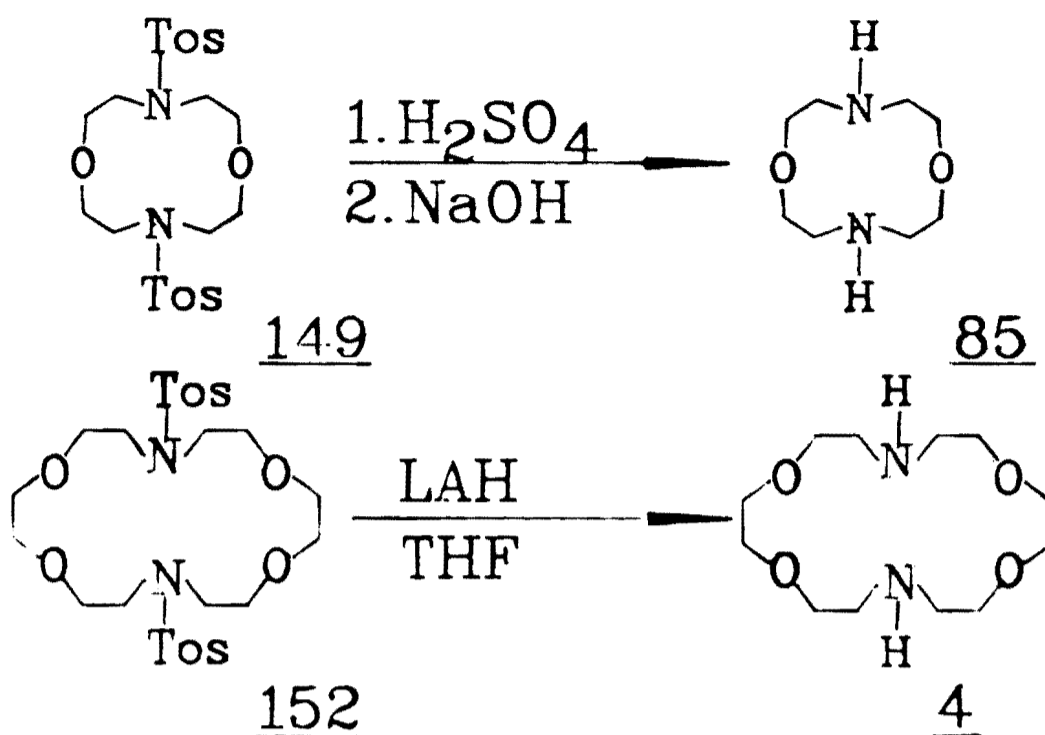


Schemat 57

Z *N,N'*-bistosylanu 155 otrzymałem z wydajnością 80% monotosylową pochodną 159, a ze związku 154 pochodną bromowaną w pierścieniu benzenowym (160), z wydajnością 57%. Obie pochodne 159 i 160 umożliwiają otrzymanie założonych pierwotnie diazokoronandów, ale wymaga to przeprowadzenia kolejnych reakcji detosylowania w przypadku związku 159 lub redukcji w przypadku związku 160.

Z powyższych powodów sprawdziłem inne, powszechnie uważane za mniej efektywne metody detosylowania pochodnych

N,N'-bistosylowych diazакoronandów (Schemat 58).

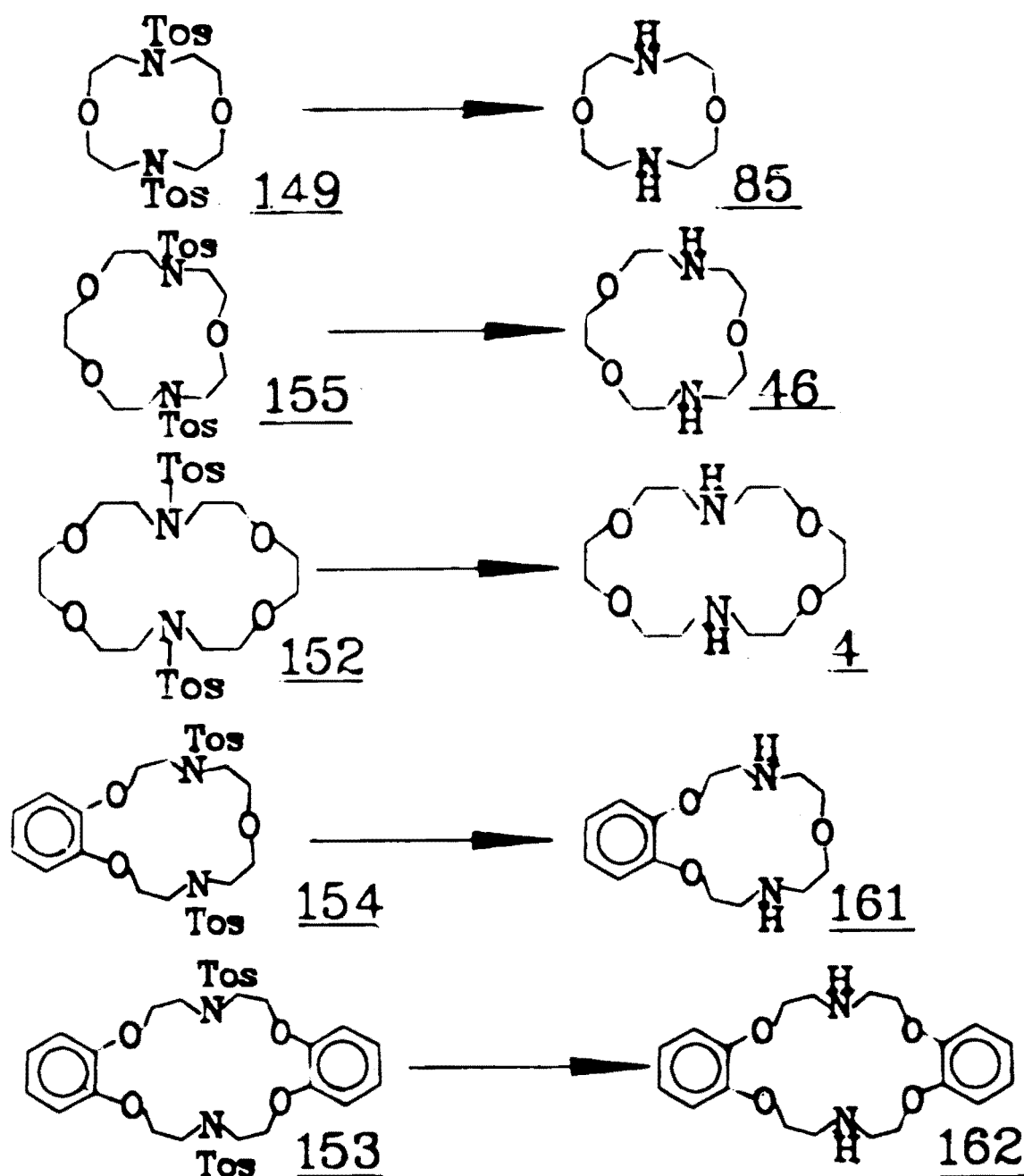


Schemat 58

Z doniesień literaturowych wynika, że detosylowanie pochodnej koronandu $12N_2O_2$ najlepiej prowadzić stężonym kwasem siarkowym⁶⁷. Metoda ta jest bardzo efektywna (wydajność literaturowa ponad 80%) i umożliwia przeprowadzenie reakcji na dużą skalę, lecz jej powtarzalność w naszym laboratorium nie była najlepsza. Uzyskane przeze mnie wydajności tej reakcji wahały się od 30 do 75%. Druga z rekomendowanych w literaturze metod a mianowicie redukcja związku 152 wodorkiem litowoglinowym⁶⁸ w tetrahydrofuranie, jest w przeciwieństwie do poprzedniej wysoce powtarzalna i prowadzi do pożądanego produktu 4 z wydajnością >90%. Niestety metoda ta całkowicie zawodzi w przypadku bistosylowych pochodnych innych diazакoronandów.

Otrzymane wyniki skłoniły mnie do poszukiwań takich warunków reakcji, które pozwoliłyby na otrzymywanie dowolnych diazакoronadów z ich pochodnych bistosylowych. Reakcja Bircha⁶⁹ pozwala ilościowo usunąć grupy tosylove z szeregu sulfonoamidów, ale Niestety rozpuszczalność pochodnych prostych diazакoronandów w

ciekłym amoniaku jest na tyle mała, że stopień przereagowania w rozsądnym przedziale czasowym (kilka godzin) jest nie większy od kilku procent. Natomiast dodanie do układu reakcyjnego dimetyloformamidu (około 1 ml na 100 ml amoniaku) pozwala na ilościowe usunięcie grup tosyłowych ze wszystkich badanych przeze mnie związków w krótkim czasie (Schemat 59).



Schemat 59

Jedynym ograniczeniem tej metody jest konieczność zastosowania dużej ilości ciekłego amoniaku co limituje skalę pojedynczej preparacji. Otrzymane wydajności tych reakcji i stosowane warunki

pokazane są w Tabeli 5.

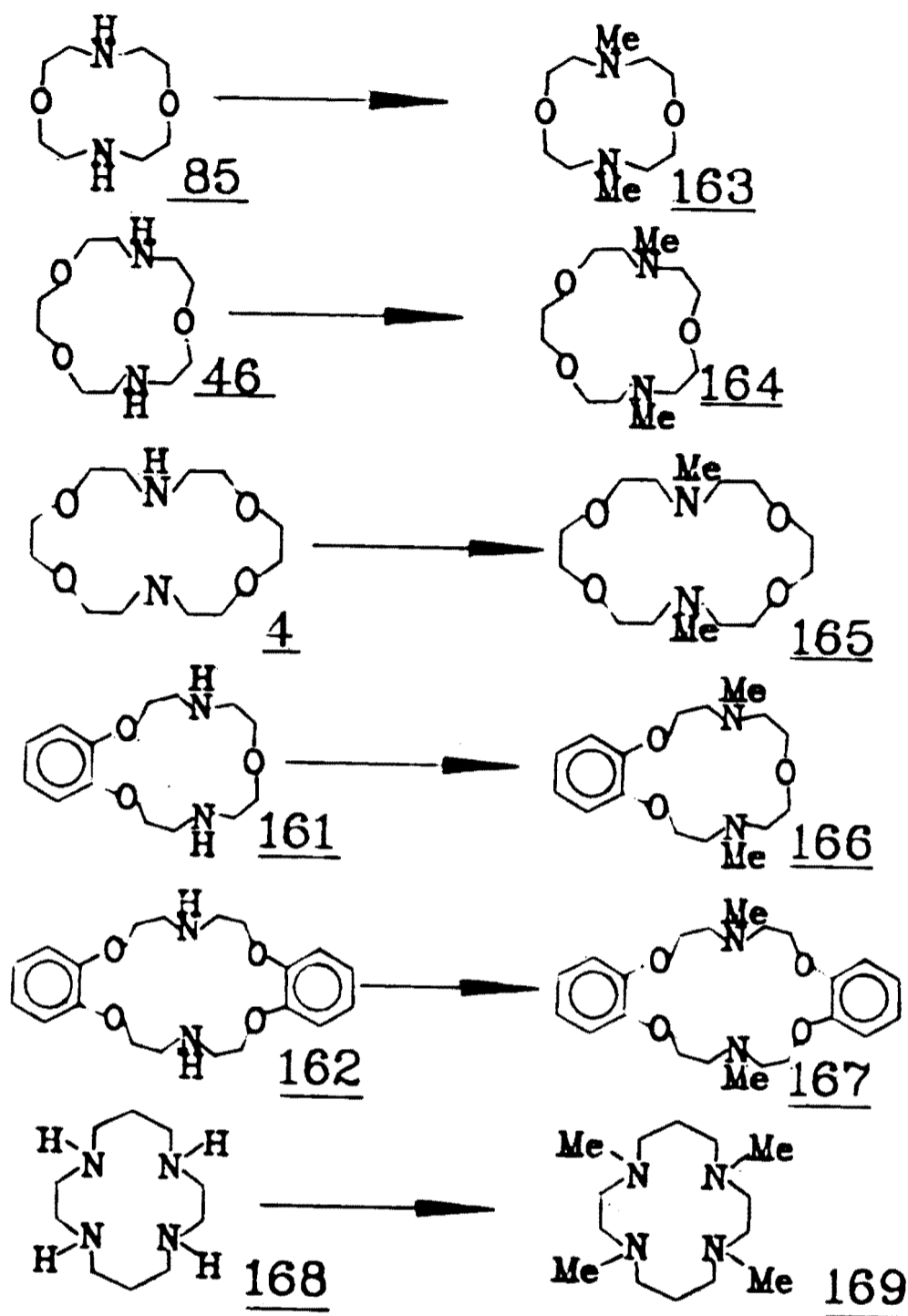
Tabela 5.

Substrat	Warunki reakcji		Wydajność (%)	Produkt
	Metal	czas/h		
<u>149</u>	Na	2	82	<u>85</u>
<u>155</u>	Na	1.5	69	<u>46</u>
<u>152</u>	Li	2	77	<u>4</u>
<u>154</u>	Na	3	69	161
<u>156</u>	Na	1	58	<u>162</u>
<u>153</u>	Na	1	51	<u>163</u>

Kolejnym etapem badań było opracowanie metody *N*-metylowania otrzymanych diazokoronandów. Stosowaną powszechnie metodę Leuckarta⁷⁰ odrzuciłem ponieważ wydajności otrzymywane przy jej użyciu nie przekraczają 30-40%. Ponadto metoda ta wymaga skomplikowanego oczyszczania produktów, uniemożliwiającego zachowanie szeregu powszechnie stosowanych grup funkcyjnych i zabezpieczających.

Ostatnio Davidson i współpracownicy⁷¹ zastosowali ultradźwięki do reakcji *N*-alkilowania amin aromatycznych w układzie dwufazowym, przez co udało im się zmniejszyć czas trwania reakcji i zwiększyć jej wydajność. Zastosowanie ultradźwięków do reakcji dwufazowej w układzie: toluen, sproszkowany wodorotlenek potasowy, jodek metylu, diazokoronand pozwoliło mi otrzymać z doskonałymi wydajnościami *N,N'*-dimetylodiazakoronandy (Schemat 60).

Wydajności poszczególnych reakcji, warunki w jakich je przeprowadziłem i temperatury wrzenia lub topnienia produktów umieściłem w Tabeli 6.



Schemat 60

Reakcja ta jest niewątpliwie autokatalizowana przez substraty będące dobrymi katalizatorami PCT. Szczególnie dobrze uwidacznia się to w przypadku metylowania cyklamenu 168. Alkilowanie tego związku jodkiem metylu prowadzi do odpowiedniej pochodnej tetrametylowej z wydajnością 60% (reakcja nr. 6 w Tabeli 6). Dodanie katalitycznej ilości koronandu 165 (1%) pozwala zredukować czas reakcji i zwiększyć jej wydajność (reakcja nr 7 w Tabeli 6).

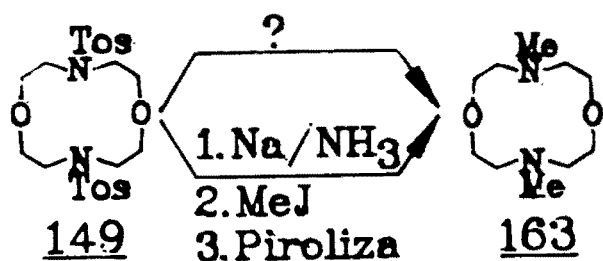
Tabela 6.

Reakcja No.	Substrat	Produkt	Czas	Wyd.	T.wrz(°C/torr)[T.t]		Lit.
			(h)	(%)	Otrzym.	Lit.	
1	<u>85</u>	<u>163</u>	8	95	110-115/0.2	79/0.02	72
2	<u>46</u>	<u>164</u>	8	92	150-155/0.2		72b
3	<u>4</u>	<u>165</u>	4	97	160-170/0.2	127-132/0.1	73
4	<u>154</u>	<u>166</u>	8	92	193-205/0.3	210/0.4	73
5	<u>162</u>	<u>167</u>	12	95	170-180/0.3 [168-169]	[158-168]	73
6	<u>168</u>	<u>169</u>	12	60	130-135/0.2	120/0.1	74
7	<u>168</u>	<u>169</u>	4	98			

W zastosowanym układzie reakcyjnym nie obserwuje się zupełnie powstawania odpowiednich czwartorzędowych soli amoniowych jako produktów reakcji następczej co można wytłumaczyć powstawaniem kompleksów *N,N'*-dimetylodiazakoronandów z kationami potasowymi. W kompleksach takich wolne pary elektronowe atomu azotu uczestniczą w wiązaniu jonu metalu w wyniku czego elektrofilowy atak jodku metylu na formalnie trzeciorzędowy atom azotu jest silnie zahamowany. *N,N'*-Dimetylodiazakoronandy otrzymuje się w wyniku próżniowej pirolizy ich kompleksów w postaci bezbarwnych olejów. Są one skłonne do silnego wiązania cząsteczek wody i dwutlenku węgla z powietrza oraz kationów metali ze szkła laboratoryjnego, w którym są przechowywane, tworząc we wszystkich przypadkach krystaliczne połączenia. Dlatego związki te przechowywałem zawsze szczelnie zamknięte w niskiej temperaturze i destylowałem każdorazowo bezpośrednio przed użyciem.

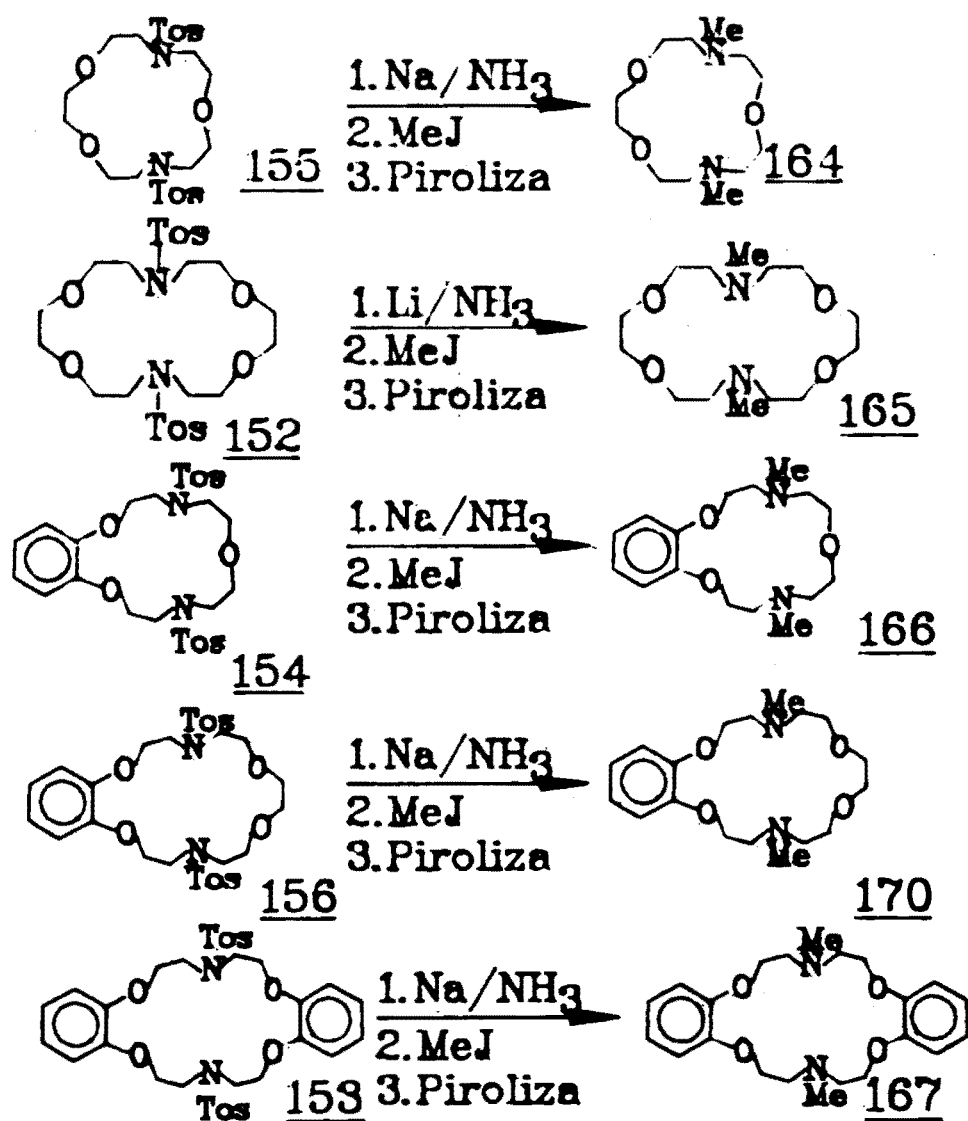
Otrzymałem szereg *N,N'*-dimetylodiazakoronandów w sekwencji reakcji: 1) detosylowanie pochodnych bistosylowych diazakoronandów i 2) *N*-metylowanie przy użyciu ultradźwięków produktów poprzedniej

reakcji. Metylowania takie można przeprowadzić wyłącznie stosując ultradźwięki. W kontrolnym doświadczeniu zamiast ultradźwięków zastosowałem bardzo silne mieszanie mechaniczne nie otrzymując po 72 godzinach nawet śladowych ilości produktu.



Schemat 61

Kolejnym krokiem w kierunku zwiększenia efektywności przedstawionych preparacji, jaki uczyniłem w moich badaniach było opracowanie metody usuwania grup tosyłowych połączone z metyloaniem powstających diazokoronandów (Schemat 61).



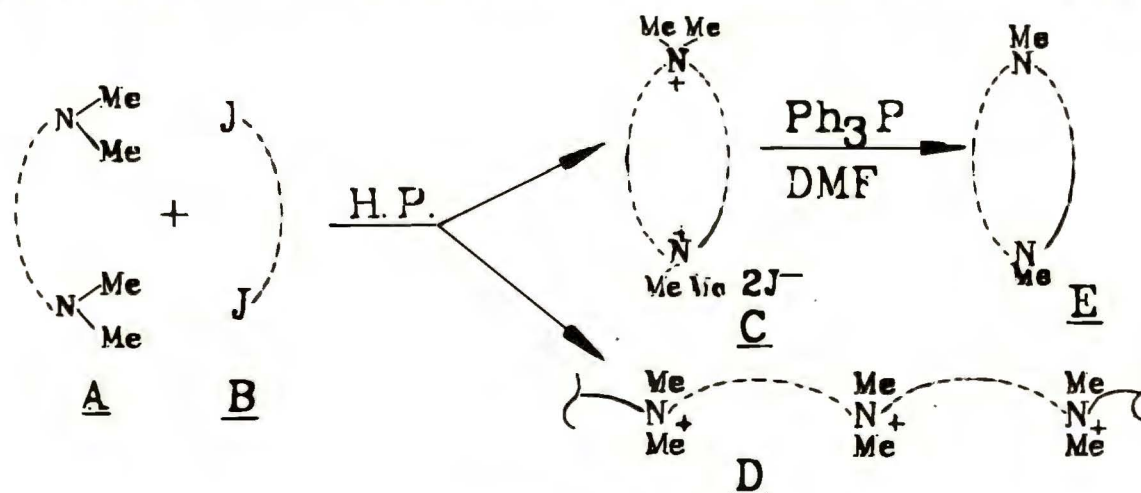
Schemat 62

Amidek sodowy lub litowy tworzący się w pierwszym etapie reakcji Bircha metaluje atom azotu diazokoronandu silnie zwiększając jego nukleofilowość. Tak więc można wykorzystać tę sytuację do następczego *N*-metylowania po uprzednim wyredukowaniu, dodając jodek metylu wprost do mieszaniny reakcyjnej. Eksperyment kontrolny przeprowadzony na koronandzie 149 potwierdził słuszność tej koncepcji (Schemat 61). Te same warunki reakcji zastosowałem do szeregu innych bistosylowych pochodnych koronandów 152-156 otrzymując odpowiednie dimetylodiazakoronandy 163-167 z dobrymi wydajnościami.

Po opracowaniu wyżej omówionych dogodnych i wydajnych metod otrzymywania materiałów wyjściowych oraz związków modelowych, przystąpiłem do badań nad zastosowaniem techniki wysokociśnieniowej do syntezy połączeń mono-, di- i tricyklicznych.

III.3. Wysokociśnieniowa synteza *N,N'*-dimetylodiazakoronandów.

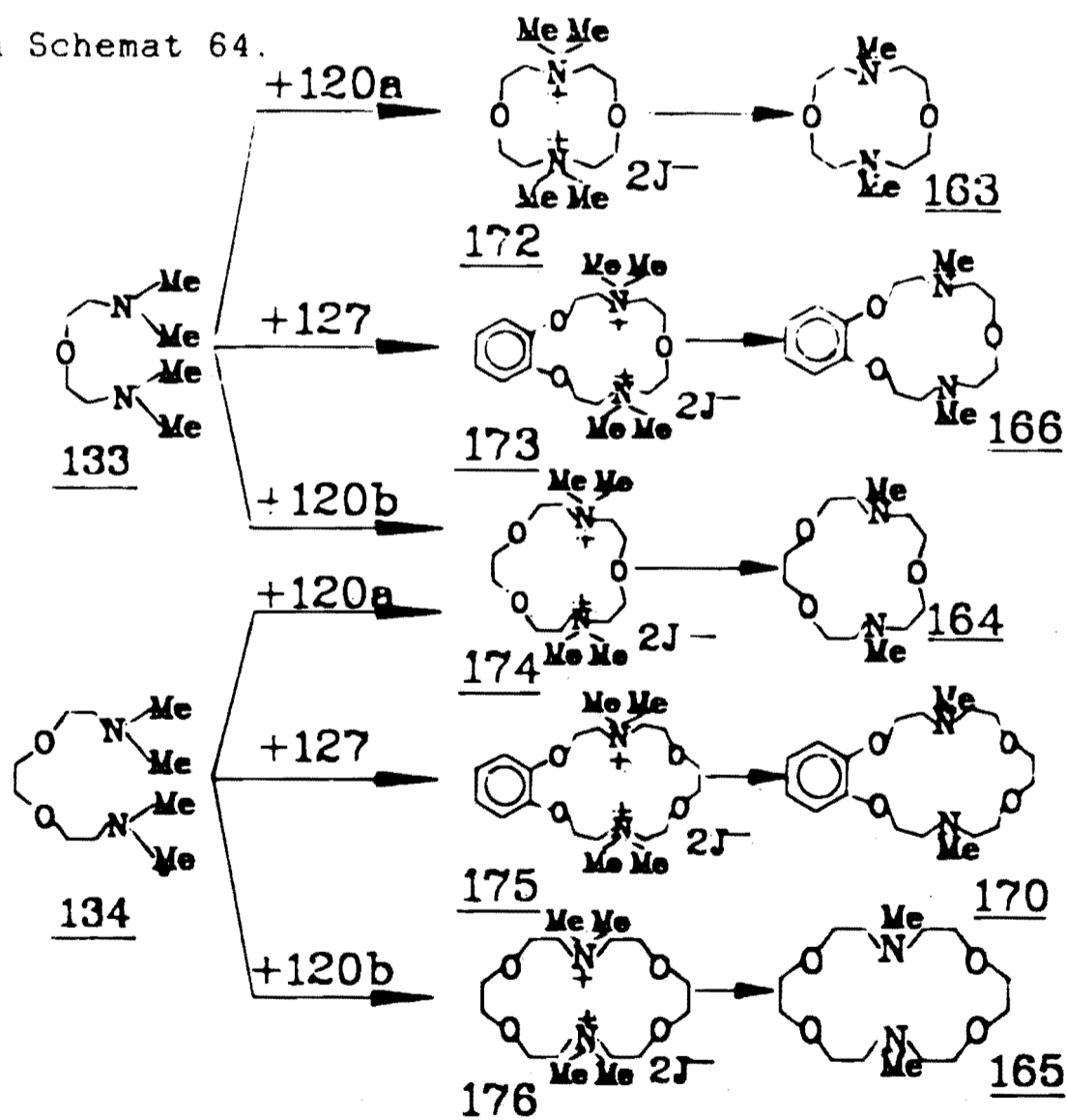
Wyniki dotychczasowych badań przeprowadzonych w naszym zespole (przedstawionych w Rozdziale II.3.c. Części Literaturowej) wskazały na potencjalne możliwości użycia wysokiego ciśnienia do syntezy innych niż kryptandy układów makrocyclicznych. Rozdział niniejszy zawiera badania nad zastosowaniem techniki wysokich ciśnień do syntezy *N,N'*-dimetylodiazakoronandów (Schemat 63).



Schemat 63

Analizując modelowy układ reakcyjny *N,N'*-tetrametylodiamina **A** i α,ω -dijodopochodna **B** doszedłem do wniosku, że w warunkach wysokociśnieniowych należy oczekiwać powstawania soli **C** i polimeru **D** (Schemat 63). Jeżeli w przewodzie powstanie sól **C** to poddając ją demetylowaniu znanymi metodami otrzymamy odpowiedni *N,N'*-dimetylodiazakoronand.

Już w wyniku pierwszego doświadczenia, z wysokociśnieniowej reakcji pomiędzy aminą **133** i eterem bis-(2-jodoetylowym) otrzymałem z ilościową wydajnością produkt w postaci bezbarwnego osadu którego widma ^1H i ^{13}C NMR oraz analiza elementarna wskazywały na sól koronandu **172**. Zastosowanie tej metody do syntezy szeregu soli *N,N'*-tetrametylowych diazakoronandów przedstawia Schemat 64.



Schemat 64

Wychodząc z trzeciorzędowych amin **133** i **134** oraz

α,ω -dijodozwiązków 120a, 120b, 1208 otrzymałem szereg soli amoniowych. Wydajności tych reakcji przedstawione są w Tabeli 7.

Tabela 7.

Substraty	Sól koronandu	Wydajność makrocyclizacji (%)	Wydajność Demetylowania (%)	Produkt
<u>120a</u> , <u>133</u>	12N ₂ O ₂	99	81	<u>164</u>
<u>120a</u> , <u>134</u>	15N ₂ O ₃	95	74	<u>165</u>
<u>120b</u> , <u>133</u>	15N ₂ O ₃	95		
<u>120b</u> , <u>134</u>	18N ₂ O ₄	97	59	<u>166</u>
<u>128</u> , <u>133</u>	B15N ₂ O ₃	96	70	<u>167</u>
<u>128</u> , <u>134</u>	B18N ₂ O ₄	99	64	<u>168</u>

Sole te zostały scharakteryzowane poprzez dostępne mi metody spektroskopowe. Ponieważ metody te nie pozwalają na jednoznaczne stwierdzenie czy mamy do czynienia z produktem dimerycznym, trimerycznym, czy polimerycznym, zastosowałem technikę "Fast Atom Bombardment"⁷⁵ (FAB w spektrometrii masowej) do określenia masy cząsteczkowej tych związków. Dane FAB otrzymanych soli amoniowych zebrane zostały w Tabeli 8.

Tabela 8.

Związek	A ⁺	A ⁺ -HJ	A ⁺ -MeJ
<u>172</u>	359(26)	--	217(12)
<u>174</u>	403(68)	276(12)	261(18)
<u>176</u>	447(3)	319(14)	305(43)
<u>173</u>	451(65)	323(23)	309(100)
<u>175</u>	495(38)	367(48)	353(78)
<u>178</u>	403(16)	275(29)	261(42)
<u>179</u>	448(35)	319(46)	305(100)

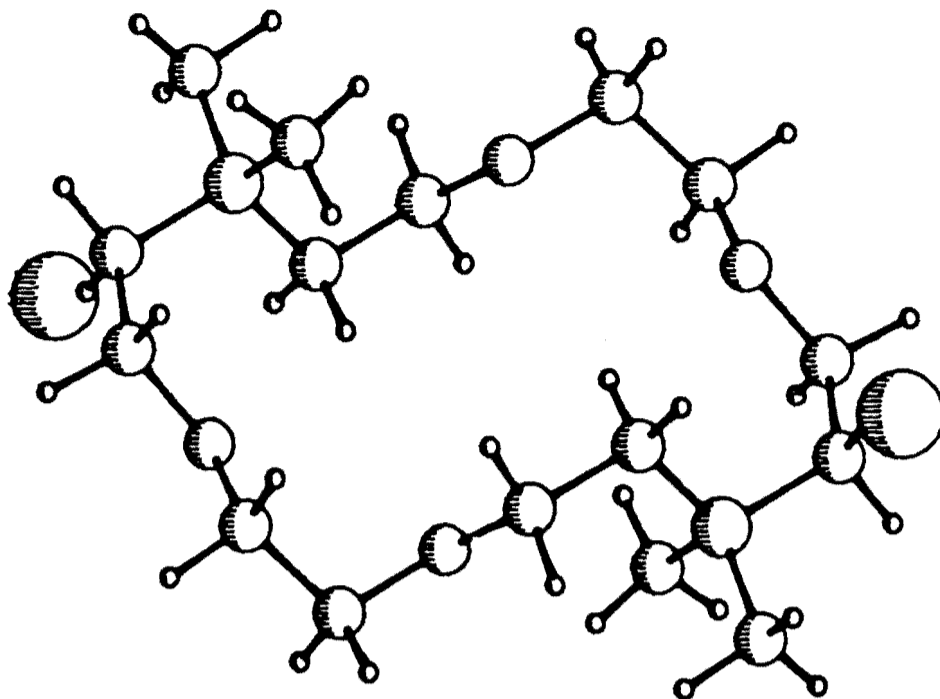
Wprawdzie w widmach MS-FAB nie obserwuje się w ogóle jonów molekularnych badanych soli ale występujące jony charakterystyczne: A^+ będący jonem powstałym z odszczepienia od cząsteczki soli jonu J^- , jon A^+-HJ i jon A^+-MeJ , uznałem za diagnostyczne. Otrzymane wyniki nie pozwalają w pełni wykluczyć obecności jonów klasterowych⁷⁵. Niestety pełna interpretacja tych widm jest znacznie utrudniona poprzez fakt występowania szeregu silnych jonów (np: M-44), które trudno bezpośrednio powiązać ze strukturą badanych związków.

Do bezwzględnej weryfikacji monomeryczności otrzymanych produktów użyłem analizy rentgenostrukturalnej. Diazakoronand 176 krystalizowany z metanolu daje duże dobrze wykształcone kryształy i dogodne do pomiaru dyfraktometrycznego.

Pomiaru dokonano (dr K. Suwińska, IChF PAN) na automatycznym dyfraktometrze ENRAF-NONIUS CAD4 stosując promieniowanie Mo $K\alpha$. Zmierzone 2994 refleksów. Związek 176 krystalizuje w układzie jednoskośnym, grupa przestrzenna $P2_1/n$, $a=6.482$, $b=16.932$, $c=10.871\text{\AA}$, ($\beta=106.63^\circ$), $Z=2$. Strukturę kryształu rozwiązano metoda Pattersona uzyskując pozycję jonu jodkowego. Pozycje pozostałych atomów niewodorowych otrzymano na pierwszej mapie Furiera. Model struktury uściślono z izotropowymi czynnikami temperaturowymi atomów niewodorowych. Wprowadzono atomy wodoru w pozycjach tzw. geometrycznych ($d_{C-H}=1.08\text{\AA}$) i uściślono całość izotropowo (atomy wodoru miały uściślony tylko czynnik temperaturowy) a następnie w końcowych fazach udokładniania pozycje atomów niewodorowych uściślono z anizotropowymi czynnikami temperaturowymi, zaś pozycje atomów wodoru z izotropowymi czynnikami temperaturowymi. Otrzymano $R=0.027$ i $R_w=0.024$ ($\omega=1/\sigma^2(F)$) dla 2105 refleksów.

Wszystkie obliczenia prowadzono na komputerze micro-PDP11/73

używając zbioru programów krystalograficznych SDP-system.



Schemat 65

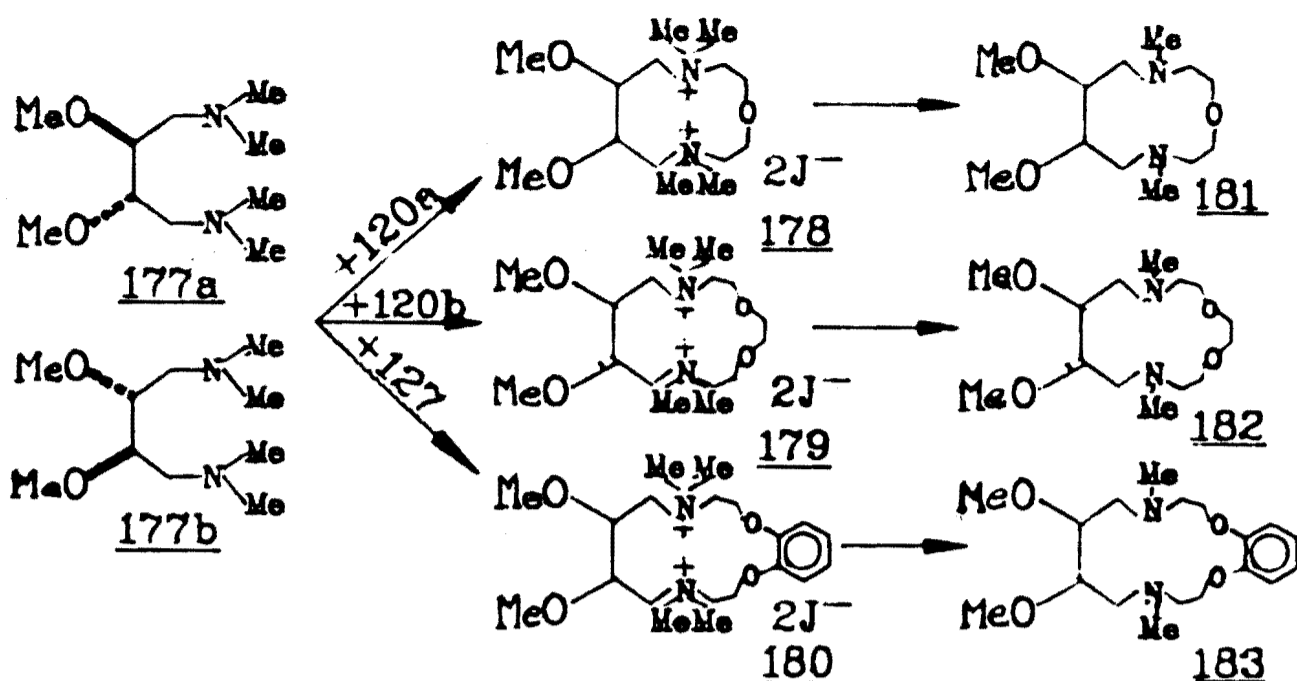
Schemat 65 przedstawia konformację badanego diazakoronandu 176 w wybranej projekcji. Cząsteczka badanego związku jest centrosymetryczna i ta wysoka symetria znakomicie uwidacznia się w widmach NMR. Jeden anion jodkowy umieszczony jest poniżej, drugi zaś powyżej płaszczyzny pierścienia makrocyklicznego. Jony te oddalone są od atomów azotu o 4.45 \AA przy czym odległość ta jest prawie identyczna z odległością pomiędzy anionem jodkowym jednej cząsteczki a atomem azotu drugiej cząsteczki soli diazakoronandu. Anion jodkowy połączony słabym wiązaniem jonowym z kationem amoniowym jest znacznie oddalony od części pierścieniowej związku (najbliższy atom wodoru grupy metylowej znajduje się w odległości 3.97 \AA). Pierścień makrocykliczny przyjmuje w fazie stałej konformację typu krzesłowego.

Przystawione wnioski z analizy rentgenograficznej soli amoniowej 176 stanowią w połączeniu z danymi NMR ostateczny dowód monomeryczności otrzymanych soli amoniowych diazakoronandów. Ponieważ produkty demetylowania otrzymanych soli amoniowych -

N,N'-dimetylodiazakoronandy są związkami znanymi postanowiłem wykorzystać tę reakcję do uzyskania dowodu właściwego przypisania strukturalnego na drodze chemicznej. Wszystkie otrzymane sole przeprowadziłem w odpowiednie *N,N'*-dimetylodiazakoronandy przy użyciu trifenylofosfiny jako środka demetylującego. Wydajności tych reakcji pokazałem w Tabeli 7.

Kluczowym momentem preparacji *N,N'*-dimetylodiazakoronandów jest wybór odpowiedniego sposobu ich wydzielenia z mieszaniny reakcyjnej. *N,N'*-dimetylodiazakoronandy silnie kompleksują jodek metylotrifenylofosfoniowy powstający jednocześnie w omawianej reakcji. Kompleksy te są na tyle trwałe że nie można ich rozłożyć bez znacznych strat *N,N'*-dimetylodiazakoronandu. Jeżeli natomiast po zateżeniu mieszaniny reakcyjnej zadać ją rozcieńczonym kwasem solnym to tworzący się chlorowoderek koronandu nie kompleksuje jodku fosfoniowego, tak że można go usunąć poprzez kilkukrotną ekstrakcję roztworu wodnego np. chloroformem. Faza wodna po ekstrakcji zawiera tylko chlorowoderek *N,N*-dimetylodiazakoronandu. Po zubożeniu fazy wodnej wodorotlenkiem sodu, odparowaniu rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem i pirolizie otrzymanego kompleksu otrzymuje się czysty *N,N'*-dimetylodiazakoronand.

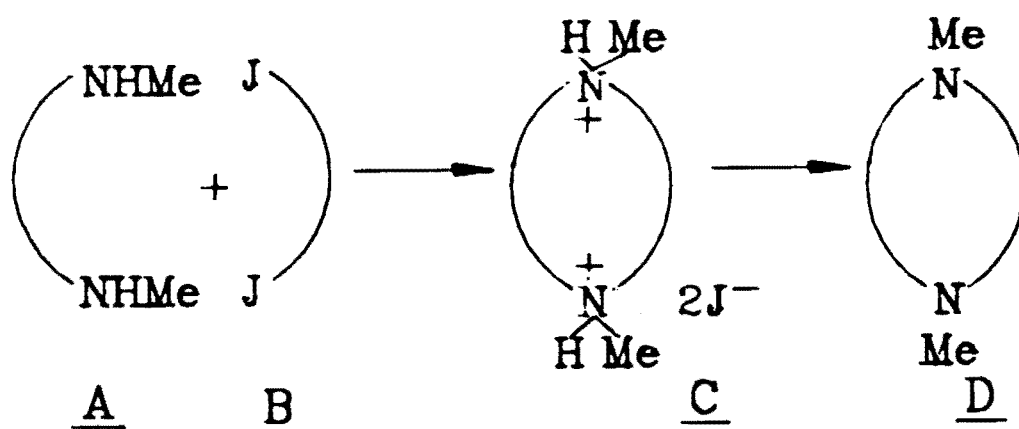
Przedstawiona powyżej dogodna i wydajna metoda syntezy *N,N'*-dimetylodiazakoronandów umożliwiła rozwinięcie badań na układy chiralne. Jako substratu chiralnego użyłem komercyjnie dostępnego, otrzymywanego z kwasu winowego 1,4-di-*N*-metyloamino-2,3-dimetoksy butanu (DDB⁷⁶), łatwo osiągalnego w obu postaciach enancjomerycznych (177a i 177b). Wyniki wysokociśnieniowych reakcji DDB z α,ω -dijodozwiązkami 120a, 120b i 128 oraz następczych reakcji demetylowania przedstawione są na Schemacie 66.



Schemat 66

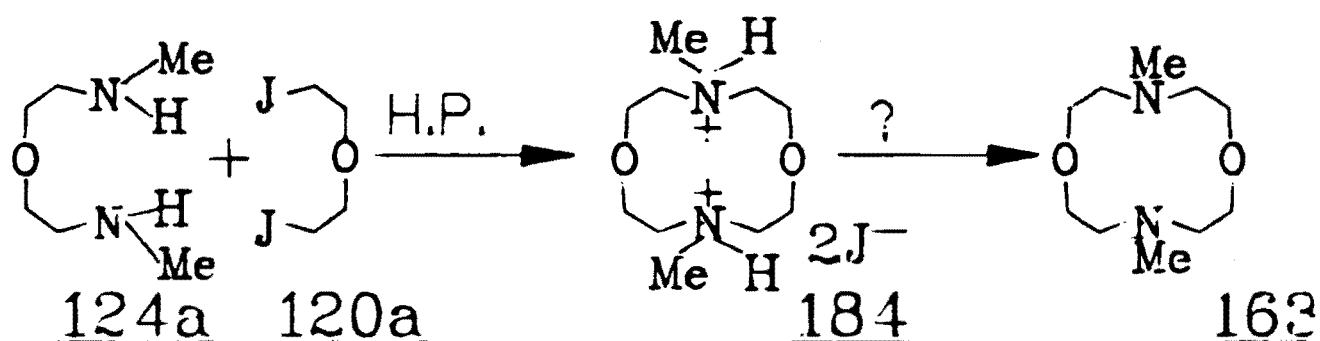
Otrzymane sole czwartorzędowe 178, 179, 180 oraz ich enancjomery zostały w pełni scharakteryzowane, nie pozostawiając wątpliwości co do ich struktury. Nieoczekiwana trudność napotkałem przy próbach otrzymania wolnych *N,N'*-dimetylodiazakoronandów. Związki te są silnie higroskopijnymi olejami nie dającymi poprawnych analiz elementarnych. Analiza widm masowych potwierdziła ich strukturę lecz z przyczyn ode mnie niezależnych nie było możliwe wykonanie widm masowych wysokiej rozdzielczości. Nie udało mi się także otrzymać krystalicznych pochodnych tych związków co prawdopodobnie wynika z silnego wiązania przez nie dwutlenku węgla i wody z powietrza.

Kolejnym problemem przed jakim stanąłem była odpowiedź na pytanie czy tylko reakcja czwartorzędowania amin ma tak duże znaczenie w wysokociśnieniowej syntezie *N,N'*-dimetylodiazakoronandów. Postanowiłem więc sprawdzić w podobnych warunkach reakcję pomiędzy aminami drugorzędowymi a pochodnymi α,ω -dijodoalkilowymi (Schemat 67). W wyniku takiej reakcji z aminy **A** i diiodopochodnej **B** może powstać jodowodorek **C**, który po zalkalizowaniu powinien dać *N,N'*-dimetylodiazakoronand **D**.



Schemat 67

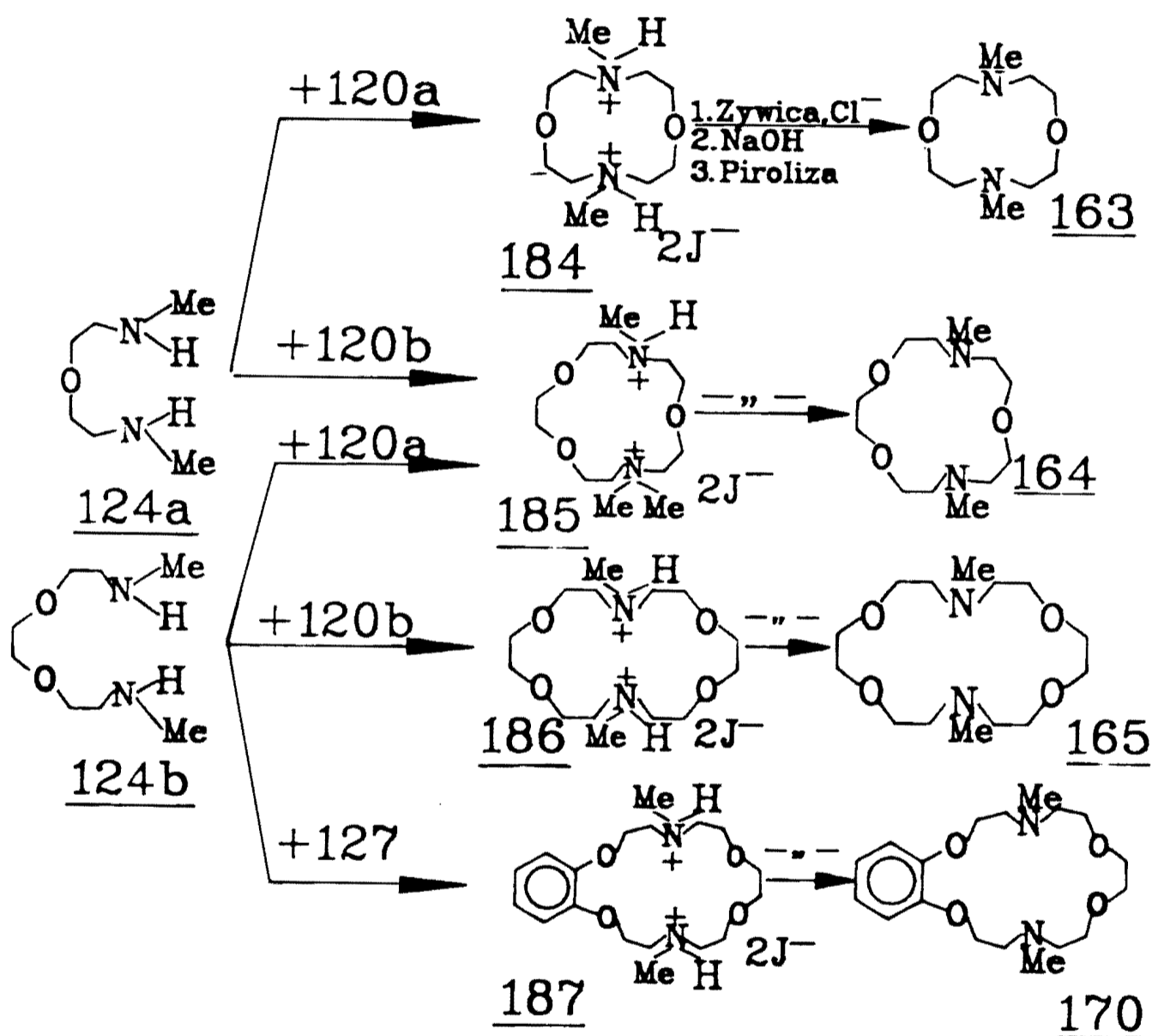
Jako modelowy układ reakcyjny wybrałem diaminę 124a i diiodoeter 120a przedstawione na Schemacie 68.



Schemat 68

Reakcja pomiędzy tymi substratami nie może być prowadzona w acetonie ponieważ wystąpiłaby konkurencja ze strony szybkiej reakcji iminowania acetonu substratem 124a. Z tego powodu zamieniłem rozpuszczalnik na acetonitryl. Reakcja prowadzona w warunkach wysokociśnieniowych (11 kbar, 8h) w temperaturze pokojowej prowadziła do oczekiwanego produktu z niską wydajnością około 12% w postaci silnie higroskopijnego oleju. Podwyższenie temperatury do 50°C i przedłużenie czasu trwania reakcji wysokociśnieniowej do 18h pozwoliło na wydzielenie jodowodoru *N,N'*-dimetyldiazakoronandu 184 z wydajnością 75%. Otrzymany jodowoderek szybko ciemnieje w warunkach przerobu i nie udało mi się wydzielić oczekiwanego *N,N'*-dimetyldiazakoronandu 164 na prostej drodze zobojętnienia wodorotlenkiem sodowym. Natomiast po przesączeniu jodowodoru przez żywicę jonowymienną (DOWEX 1X8

100-200Mesh w formie Cl^-) otrzymałem odpowiedni chlorowodorek z którego po zobojętnieniu i pirolizie otrzymałem czysty produkt 164. Należy zaznaczyć, że przesączenie jodowodoru 172 przez żywicę jonowymienną w formie OH^- nie prowadzi do otrzymania związku 164. Zastosowanie przedstawionej metodyki przerobu pozwoliło na otrzymanie szeregu innych N,N' -dimetylodiazakoronandów przedstawionych na Schemacie 69.



Schemat 69

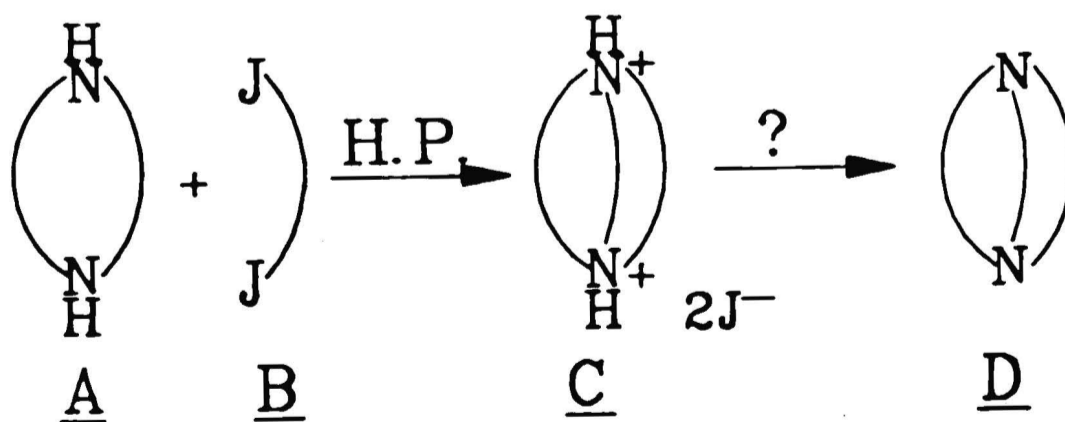
Wydajności poszczególnych reakcji prowadzonych w warunkach wysokociśnieniowych (50°C , 11 kbar, rozpuszczalnik acetonitryl) wraz z wydajnościami izolowanych N,N' -dimetylodiazakoronandów liczonymi na substraty makrocyklizacji przedstawia Tabela 9.

Tabela 9.

Substraty	Produkt C (sól)	Wydajność (%)	Produkt D (koronand)	Wydajność (%)
124a, 120a	184	62	163	52
124a, 120b	185	70	165	48
124b, 120a	185	86		
124b, 120b	186	75	166	38
126b, 128	187	85	168	61

III.4. Wysokociśnieniowe syntezy kryptandów bicyklicznych.

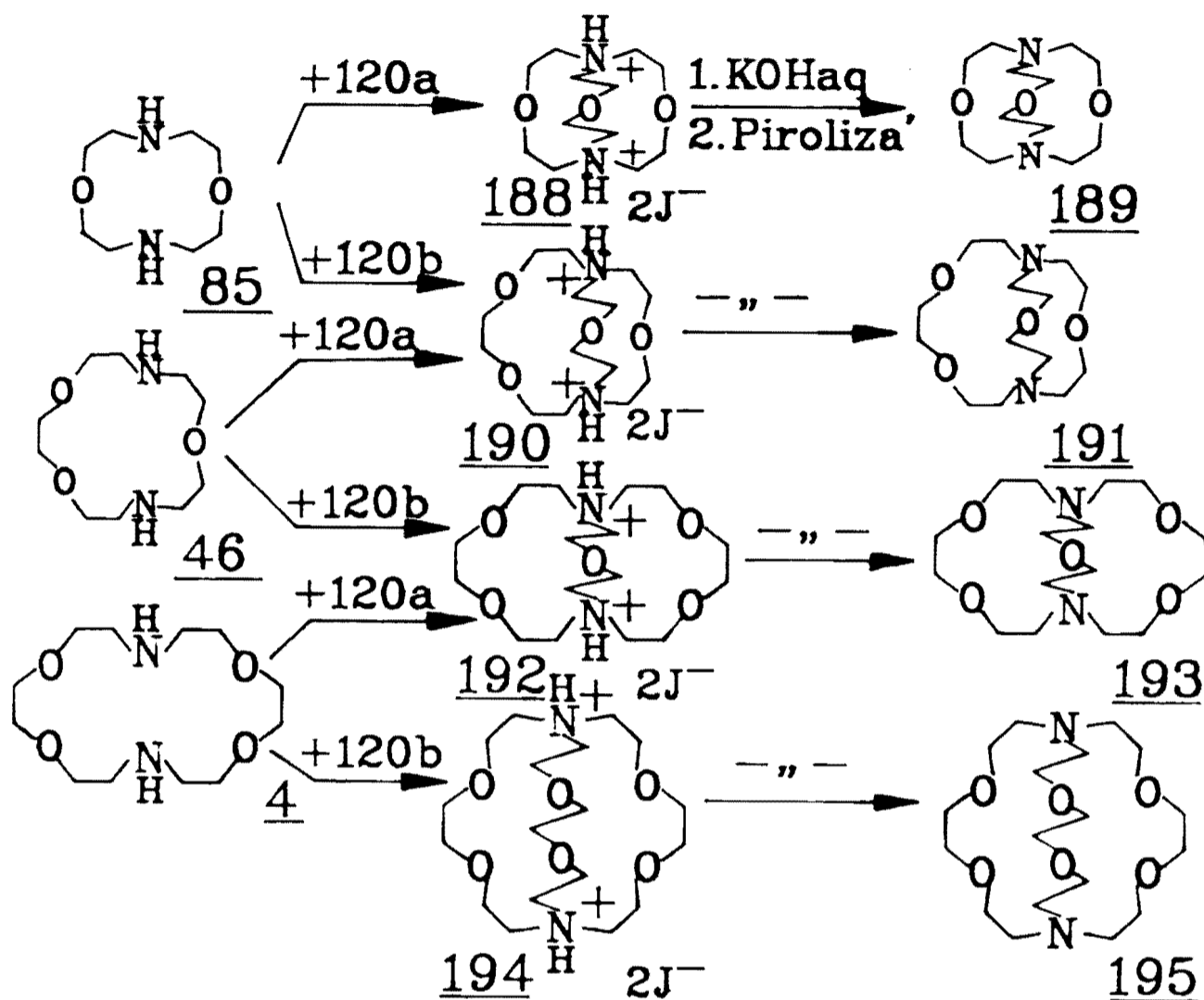
Z przedstawionych do tej pory rezultatów badań wynika, że nie tylko reakcja czwartorzędowania daje znakomite wyniki syntetyczne. Reakcją o dużym znaczeniu jest także wysokociśnieniowe trzeciorzędowanie, w wyniku którego powstające jodowodorki są co prawda związkami bardzo labilnymi ale zastosowanie opisanego wyżej sposobu przerobu pozwala otrzymać szereg *N,N'*-dimetylo-diazakoronandów z dobrymi wydajnościami. Kolejnym problemem do którego rozwiązania przystąpiłem było zastosowanie techniki wysokociśnieniowej do bezpośredniej syntezy kryptandów bicyklicznych (Schemat 70).



Schemat 70

Jeżeli zastosujemy jako substraty diazakoronand A i α,ω -dijodopochodną B to możemy oczekiwać powstania jodowodorku

kryptandu Q, który po zobojętnieniu winien dać wolny kryptand Q. Zastosowanie tej koncepcji do syntezy szeregu kryptandów przedstawia Schemat 71.



Schemat 71

Wszystkie nowo otrzymane sole kryptandów z wyjątkiem soli 189 dały poprawne analizy elementarne. Sole te zostały zobojętnione wodnym roztworem wodorotlenku potasowego i następnie otrzymane kryptaty pirolizowałem pod próżnią otrzymując znane kryptandy [1.1.1], [2.1.1.], [2.2.1] i [2.2.2]. Dwa z nich charakteryzowały się poprawnymi temperaturami topnienia (związki 189 i 195), a wszystkie identycznymi z wzorcami widmami MS i NMR. Wydajności reakcji wysokociśnieniowych oraz temperatury topnienia lub wrzenia otrzymanych związków przedstawiłem w Tabeli 10.

Tabela 10.

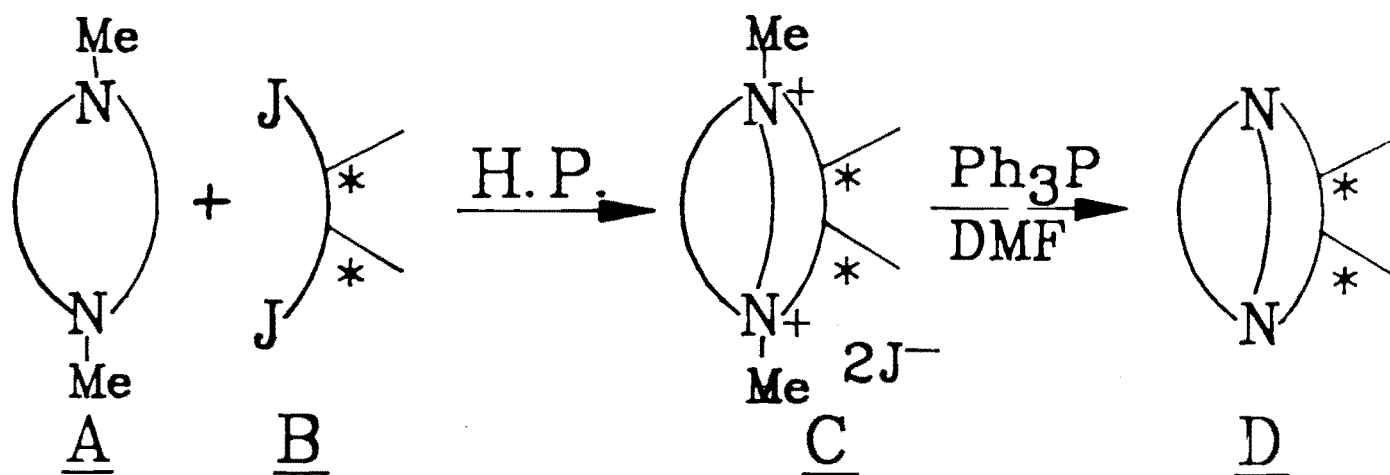
Substraty	Produkt Q (sól)	Wyd. ^a (%)	Kryptand	T.wrz. (°C/Torr)[T.t]		MS M ⁺
				Otrzymana	Lit.	
85, 120a	188	79	[1.1.1]	[81-85]	81-83 ⁴⁹	244
85, 120b	190	93	[2.1.1]	220-245/0.1	130/0.003 ¹⁹	288
46, 120a	190	96 ^b				
46, 120b	192	92	[2.2.1]	230-250/0.1	175/0.001 ¹⁹	332
4, 120a	192	89 ^b				
4, 120b	194	92	[2.2.2]	[67-70]	[68-89 ¹⁹]	376

a: wydajność po 18h

b: wydajność po 48h

Wyniki dotychczasowych badań nad zastosowaniem techniki wysokociśnieniowej do otrzymywania chiralnych kryptandów bicyklicznych przedstawione są w rozdziale II.3.c. Kryptandy te otrzymano ze względnie niskimi wydajnościami pomimo wysokiej wydajności reakcji wysokociśnieniowej. Wynika to z faktu, że chiralne diazakoronandy używane jako substraty do tych syntez otrzymuje się wychodząc z odpowiednich syntonów np: cukrowych, w sekwencji reakcji o niskiej wydajności.

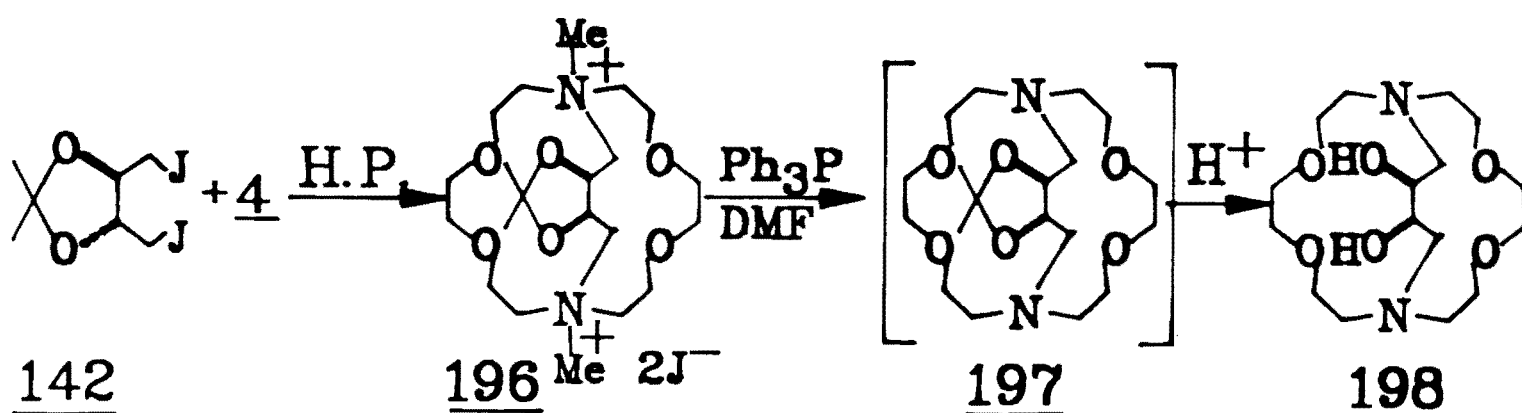
Zaproponowałem nową koncepcję syntezy chiralnych kryptandów, którą przedstawia Schemat 72.



Schemat 72

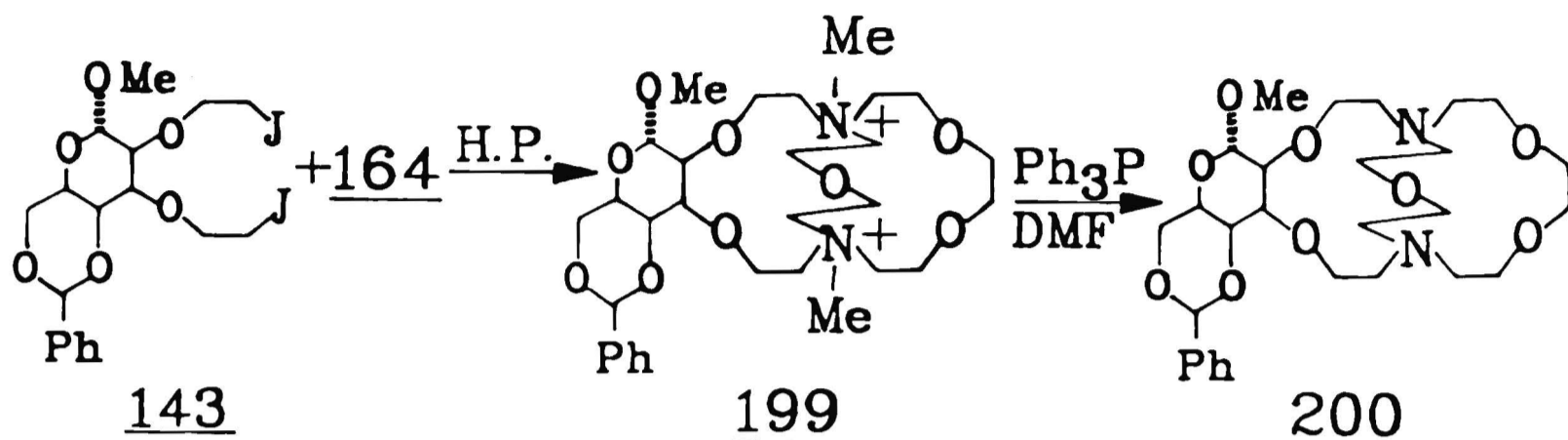
Jeżeli do reakcji wysokociśnieniowej użyjemy prostego diazokoronandu A i chiralnego diiodku B, to w jednym etapie możemy otrzymać sól chiralnego kryptandu C. Identyczną sól można otrzymać uprzednio omówioną metodą, tzn wychodząc z chiralnego diazokoronandu i prostej α,ω -dijodopochodnej. Demetylowanie otrzymanej soli prowadziło jak poprzednio do chiralnego kryptandu D.

Wyżej omówioną koncepcję sprawdziłem w syntezie chiralnego kryptandu 198, przedstawionej na Schemacie 73. Wysokociśnieniowa reakcja diiodopochodnej otrzymanej z kwasu (R,R)-winowego 142 z N,N'-dimetyldiazakoronandem 4 prowadziła z wydajnością 89% do chiralnej soli 196. Demetylowanie otrzymanej soli trifenylfosfiną we wrzącym dimetyloformamidzie dawało kryptand 197, który wydzieliłem poprzez pirolizę pozostałości po odparowaniu rozpuszczalnika z mieszaniny poreakcyjnej. Niestety, kryptand ten jest związkiem wysoce labilnym ulegając łatwo rozkładowi, który manifestuje się np: ciemnieniem jego roztworu chloroformowego. Aby uniknąć tej niedogodności przerób mieszaniny poreakcyjnej polegał na zakwaszeniu 3% kwasem solnym i oddzieleniu jodku metylotrifenylfosfoniowego w wyniku ekstrakcji chlorkiem metylenu. Fazę wodną przesaczyłem przez żywicę jonowymienną i otrzymałem z wydajnością całkowitą 68% kryptand 198, o właściwościach identycznych ze związkiem opisanym w literaturze⁴⁷.



Schemat 73

Kolejnym potwierdzeniem słuszności przyjętej koncepcji były wyniki reakcji pomiędzy diiodopochodnymi cukrowymi 143a, 143b, 143c a koronandem 164, przedstawione na Schemacie 74.



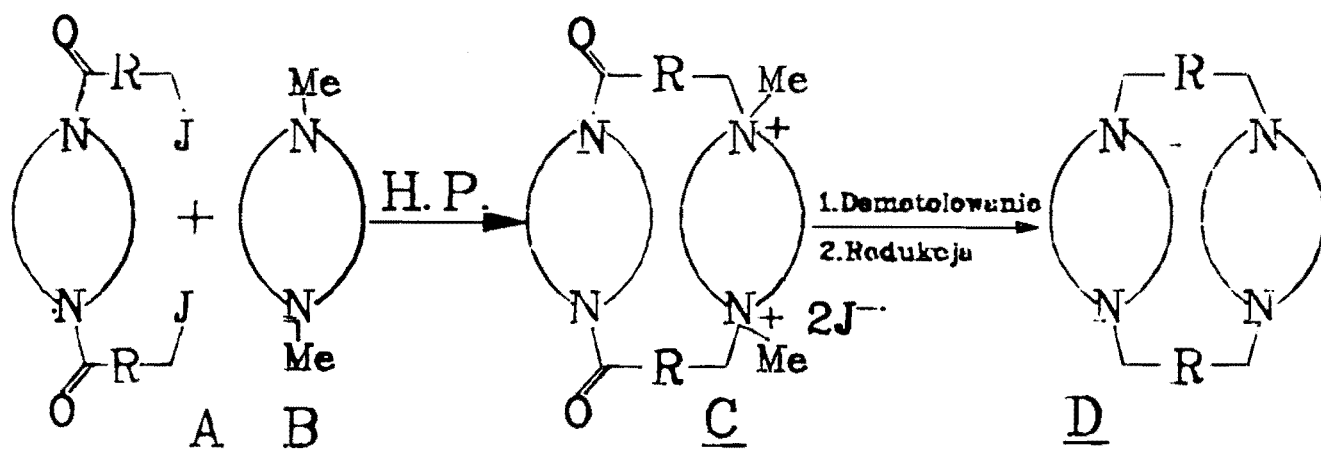
Schemat 74.

Wysokociśnieniowe reakcje pomiędzy tymi substratami prowadzą do powstania trzech chiralnych soli kryptandów pochodnych piranozydów metylowych o konfiguracji α -D-gluko (199a), α -D-galakto (199b) i α -D-manno (199c) z wydajnościami odpowiednio 71, 67 i 82%. Sole te zostały zidentyfikowane przez porównanie z uprzednio otrzymanymi związkami⁴⁰ oraz na drodze analizy wysokopolowych widm ¹H NMR. Opisane tu chiralne sole przeprowadziłem w znane kryptandy 200a-c, używając opracowaną uprzednio metodę demetylowania⁴⁰.

III.5. Wysokociśnieniowa synteza kryptandów tricyklicznych.

Pozytywne wyniki dotychczasowych badań nad zastosowaniem wysokiego ciśnienia do syntezy diazokoronandów i kryptandów bicyklicznych skłoniły mnie do rozważenia możliwości użycia tej techniki do otrzymywania kryptandów tricyklicznych. Opierając się na analizie retrosyntetycznej przedstawionej na Schemacie 38 stwierdziłem, że synteza tricyklicznych kryptandów powinna być zaplanowana w ten sposób, aby zabezpieczyć dwie spośród czterech grup aminowych w substratach, tak aby nie mogły one brać udziału w reakcji czwartorzędowania. Warunek ten może spełnić

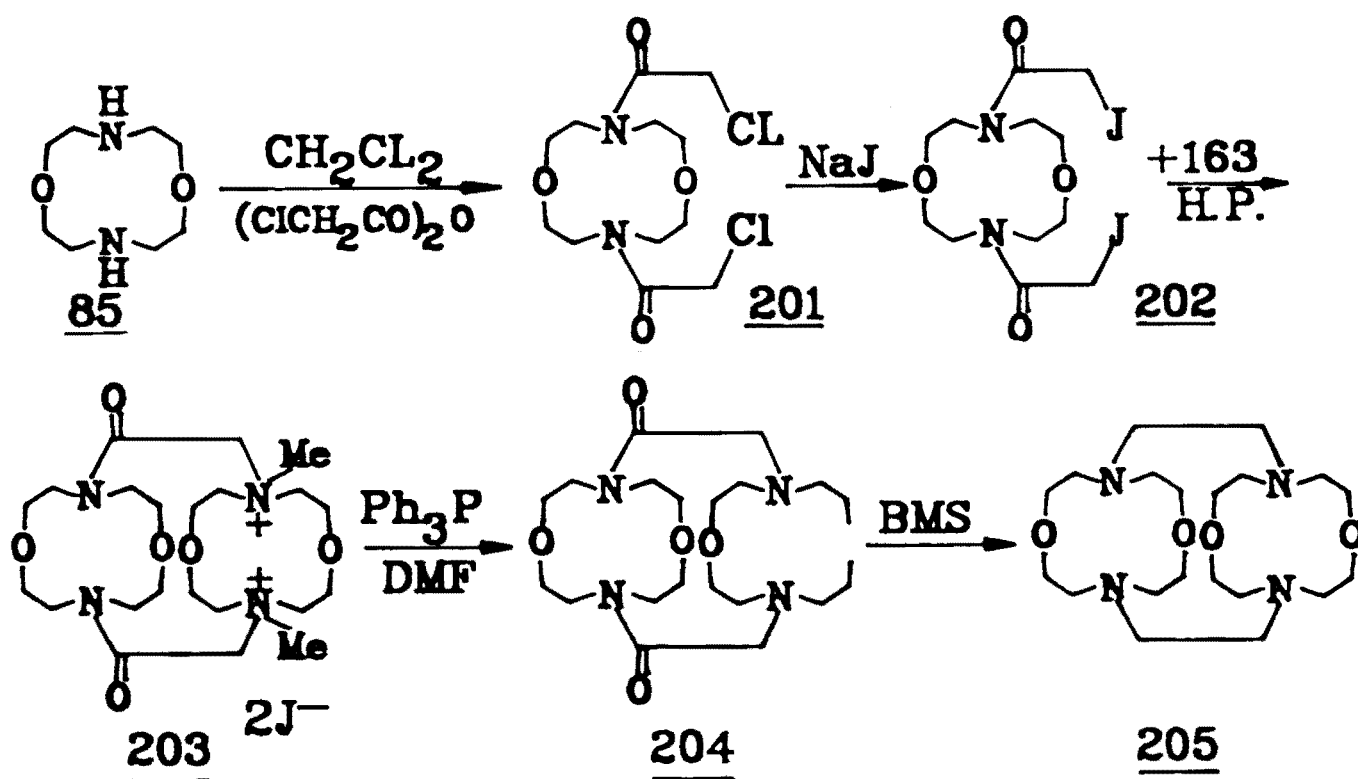
przekształcenie grup aminowych w grupy amidowe. Schemat 75 przedstawia ideę metody syntezy kryptandu tricyklicznego metoda wysokociśnieniową.



Schemat 75

W wysokociśnieniowej reakcji pomiędzy makrocyklicznym amidem A i N,N'-dimetyldiazakoronandem B możemy oczekiwać powstania podwójnej soli amoniowej kryptandu C. Sól tę można przeprowadzić w wyniku demetylowania a następnie redukcji grup amidowych w odpowiedni tricykliczny kryptand D.

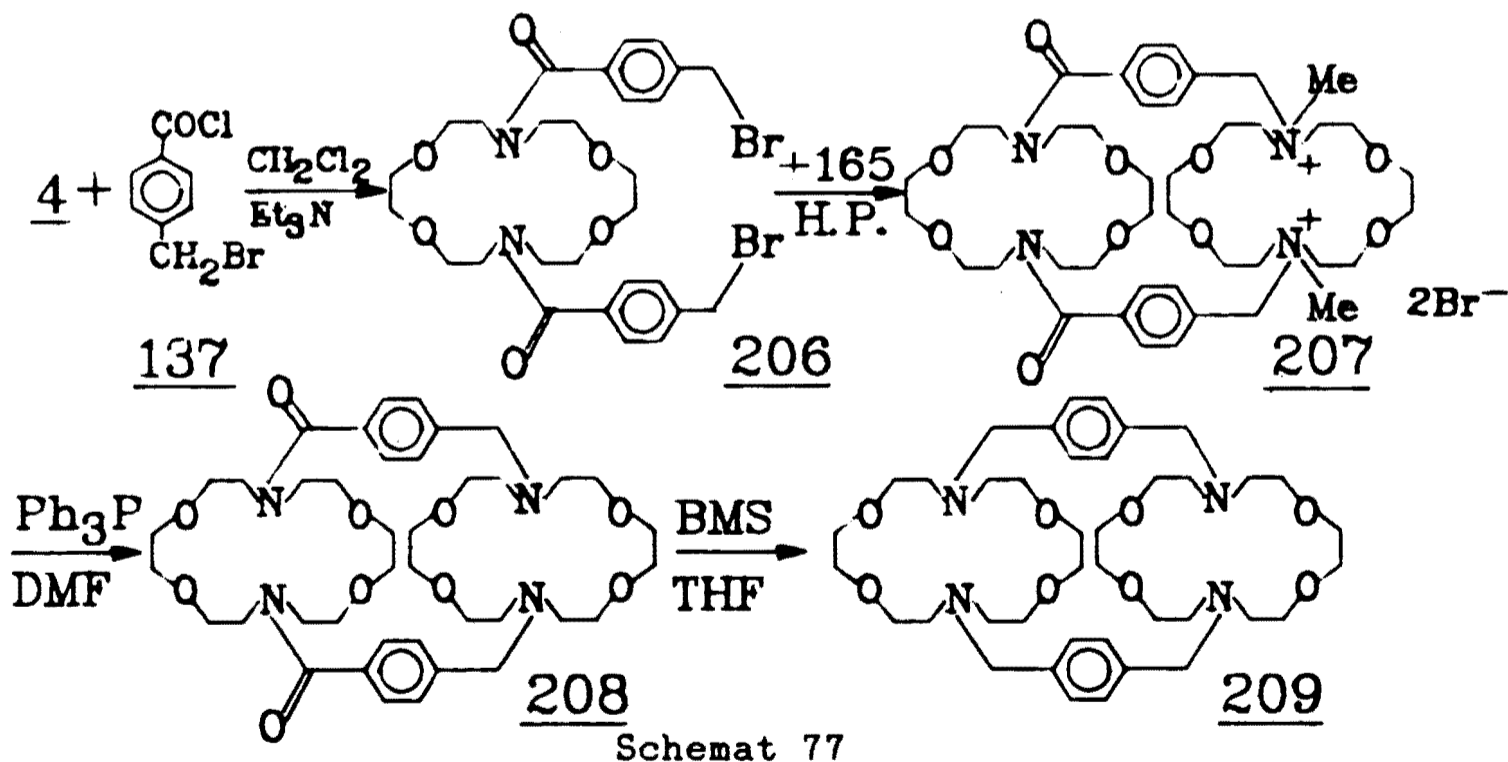
W oparciu o tę ideę zaproponowałem syntezę 1,1';7,7'-bis-etyleno-bis-(1,7-diaza-12C4) (205) w sekwencji reakcji przedstawionej na Schemacie 76.



Schemat 76

Z diazakoronandu 85 i bezwodnika kwasu chlorooctowego otrzymałem makrocykliczny diamid 201. Wymianę atomu chloru na jod przeprowadziłem w standardowych warunkach otrzymując związek 202. Związek ten jest silnie światłoczuły i dlatego został natychmiast po wyodrębnieniu użyty do następnej reakcji. Wysokociśnieniowa reakcja pomiędzy *N,N'*-dimetylodiazakoronandem 163 i makrocyklicznym amidem 202 (aceton, 11kbar, temperatura pokojowa, 48 godzin) prowadzi do powstania odpowiedniej soli amoniowej 203 z wydajnością 62%. Demetylowanie otrzymanej soli w warunkach standardowych daje makrocykliczny amid 204, który przeprowadziłem w kryptand 205 na drodze redukcji z wydajnością 23%. Tak otrzymany tricykliczny kryptand posiada dane identyczne z opublikowanymi wcześniej¹⁵.

Opierając się na podobnych założeniach postanowiłem dokonać syntezy tricyklicznego kryptandu 209 w sekwencji reakcji przedstawionej na Schemacie 77.



Z diazakoronandu 4 i chlorku kwasu *p*-(ω -bromometylo)-benzoesowego (137) otrzymałem makrocykliczny diamid 206. Wysokociśnieniowa reakcja pomiędzy *N,N'*-dimetylodiazakoronandem 165

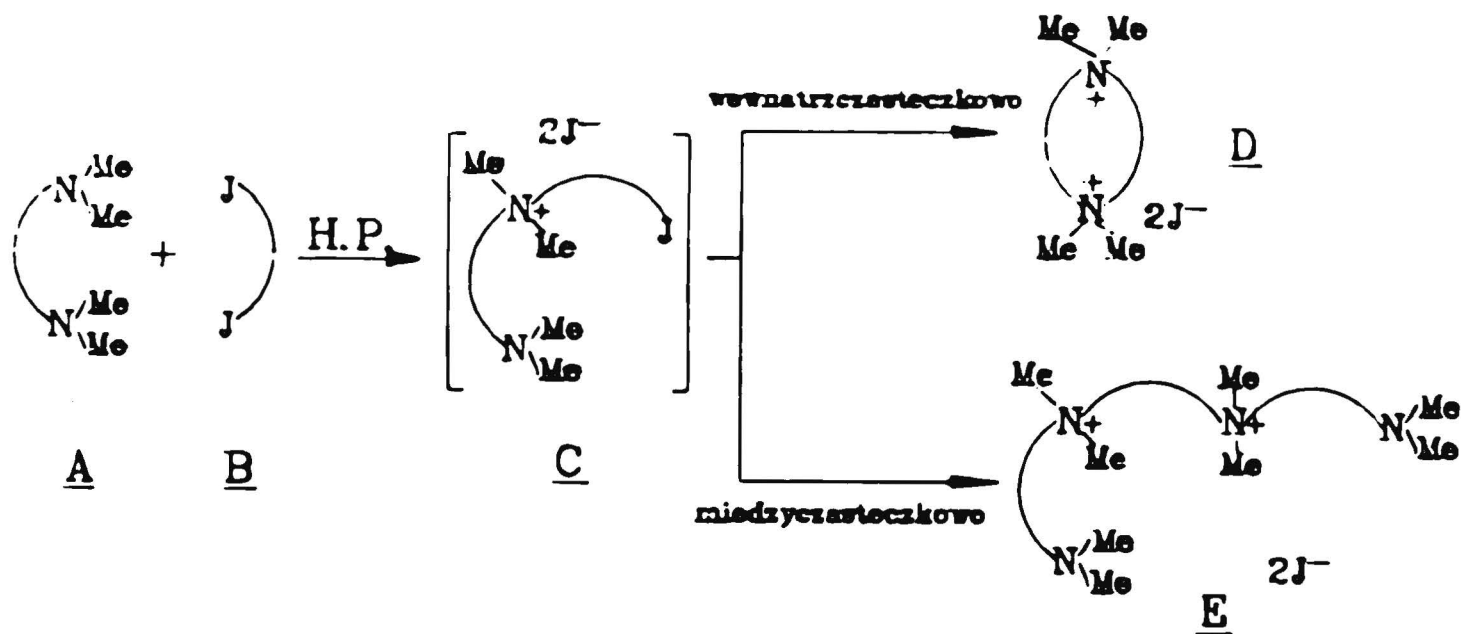
i makrocyklicznym amidem 206 nie mogła być przeprowadzona w acetonie lub acetonitrylu, ponieważ amid 206 praktycznie nie rozpuszcza się w tych rozpuszczalnikach. Dlatego jako rozpuszczalnika użyłem chlorku metylenu. Wysokociśnieniowa reakcja pomiędzy tymi substratami prowadzi do powstania odpowiedniej soli amoniowej 207 z wydajnością 58%. Demetylowanie otrzymanej soli w standardowych warunkach daje makrocykliczny amid 208, który zredukowałem do kryptandu 209 z wydajnością 18%. Tak otrzymany związek ma dane analityczne i spektroskopowe identyczne z opublikowanymi uprzednio⁸⁵.

IV. PODSUMOWANIE.

Na podstawie przedstawionych w niniejszej pracy wyników można stwierdzić dużą przydatność techniki wysokociśnieniowej do syntezy związków makrocyklicznych. Zbadane reakcje makrocyklizacji na drodze trzeciorzędowania i czwartorzędowania odpowiednich amin umożliwiają syntezę szeregu diazokoronandów, kryptandów bicyklicznych i tricyklicznych z dobrymi i bardzo dobrymi wydajnościami. Wolne ligandy otrzymywałem najczęściej pirolizując powstające w warunkach reakcji kompleksy inkluzyjne. Prezentowane wyniki świadczą jednoznacznie o korzystnym wpływie wysokiego ciśnienia na wymienione reakcje makrocyklizacji, jednak nie pozwalają w pełni wyjaśnić natury tego wpływu. Eksperymenty kontrolne wykonane pod ciśnieniem atmosferycznym nie prowadzą w ogóle do powstawania pożądaných produktów. W warunkach wysokociśnieniowych nie obserwowałem wpływu stężenia reagentów na wydajność i selektywność reakcji makrocyklizacji. Badając reakcję diaminy 133 z diiodoeterem 120b w acetonitrylu w zakresie stężeń substratów od 0.05 do 0.8 M/l otrzymywałem w każdym przypadku sól

174 jako jedyny produkt z ilościową wydajnością.

We wszystkich opisywanych w części literaturowej reakcjach makrocyklizacji kluczową rolę odgrywa niskie stężenie substratów, ponieważ zwiększenie tego stężenia prowadzi do powstania produktów polimerycznych. Obserwowany w przypadku reakcji prowadzonych w warunkach wysokociśnieniowych brak wpływu rozcieńczenia substratów na wydajność i selektywność badanych reakcji jest w jawnej sprzeczności z obserwowanymi do tej pory faktami eksperymentalnymi. Wiadomo powszechnie, że wzrost ciśnienia przyspiesza reakcje polimeryzacji. Musi więc istnieć czynnik, który porządkuje układ reakcyjny i umożliwia przeprowadzenie reakcji makrocyklizacji w tak wysoce selektywny sposób. Niewątpliwie pierwszym etapem tych reakcji jest zawsze utworzenie produktu typu C (Schemat 78).



Schemat 78

W warunkach wysokociśnieniowych drugi etap jest reakcją wewnątrzcząsteczkową i prowadzi do produktu typu D a nie do spodziewanych na podstawie danych uzyskanych w warunkach klasycznych, produktów reakcji międzycząsteczkowych typu E. Ponieważ międzycząsteczkowe reakcje czwartorzędowania amin są silnie przyspieszane przez ciśnienie, musi więc istnieć inny

czynnik decydujący o takim przebiegu reakcji. Aby druga reakcja czwartorzędowania mogła przebiec niezbędne jest dostateczne zbliżenie centrów reakcyjnych. Zbliżenie grup reagujących limitowane jest w reakcji międzycząsteczkowej szybkością dyfuzji cząsteczek substratu w danym rozpuszczalniku. Dyfuzja zależy silnie od ciśnienia i w badanych przeze mnie warunkach eliminuje praktycznie reakcję międzycząsteczkową. Makroskopowym parametrem określającym rolę dyfuzji w badanych reakcjach jest lepkość układu reagującego, ponieważ ze wzrostem lepkości maleje szybkość dyfuzji. Tak więc czynnikiem decydującym o przebiegu reakcji czwartorzędowania w kierunku makrocyklizacji jest najprawdopodobniej wzrost lepkości układu reagującego związany ze wzrostem ciśnienia stosowanego do przyspieszenia reakcji czwartorzędowania. W ten sposób wysokie ciśnienie przyspiesza silnie pierwszą reakcję czwartorzędowania prowadzącą do powstania produktu przejściowego typu C i hamuje powstawanie produktu E jednocześnie przyspieszając reakcję zamykania pierścienia makrocyklicznego prowadzącą do powstania produktu typu D. Wstępne wyniki potwierdzające taki przebieg podanych reakcji uzyskał w swojej Pracy doktorskiej P. Sałański³⁸, badając wpływ wysokiego ciśnienia na wydajność reakcji czwartorzędowania N,N'-dimetylodiazakoronandu 170 diiodoeterem 120a. Stwierdził on wzrost wydajności tej reakcji ze wzrostem ciśnienia oraz wzrost czystości otrzymanego produktu, który ze spadkiem stosowanego ciśnienia jest coraz silniej zanieczyszczony oleistymi produktami polimerycznymi.

Przedstawione wyniki badań nie wyjaśniają jeszcze w pełni natury obserwowanego zjawiska, ale należy pamiętać, że celem tej pracy było stwierdzenie przydatności techniki wysokociśnieniowej

do syntezy różnych związków makrocyclicznych. Otrzymane przy tej okazji wyniki pozwalają w pewnym stopniu na uzupełnienie naszej wiedzy o naturze wpływu wysokiego ciśnienia na reakcje makrocyclizacji oraz o możliwościach i perspektywach zastosowania techniki wysokociśnieniowej w omawianej dziedzinie.

V. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA

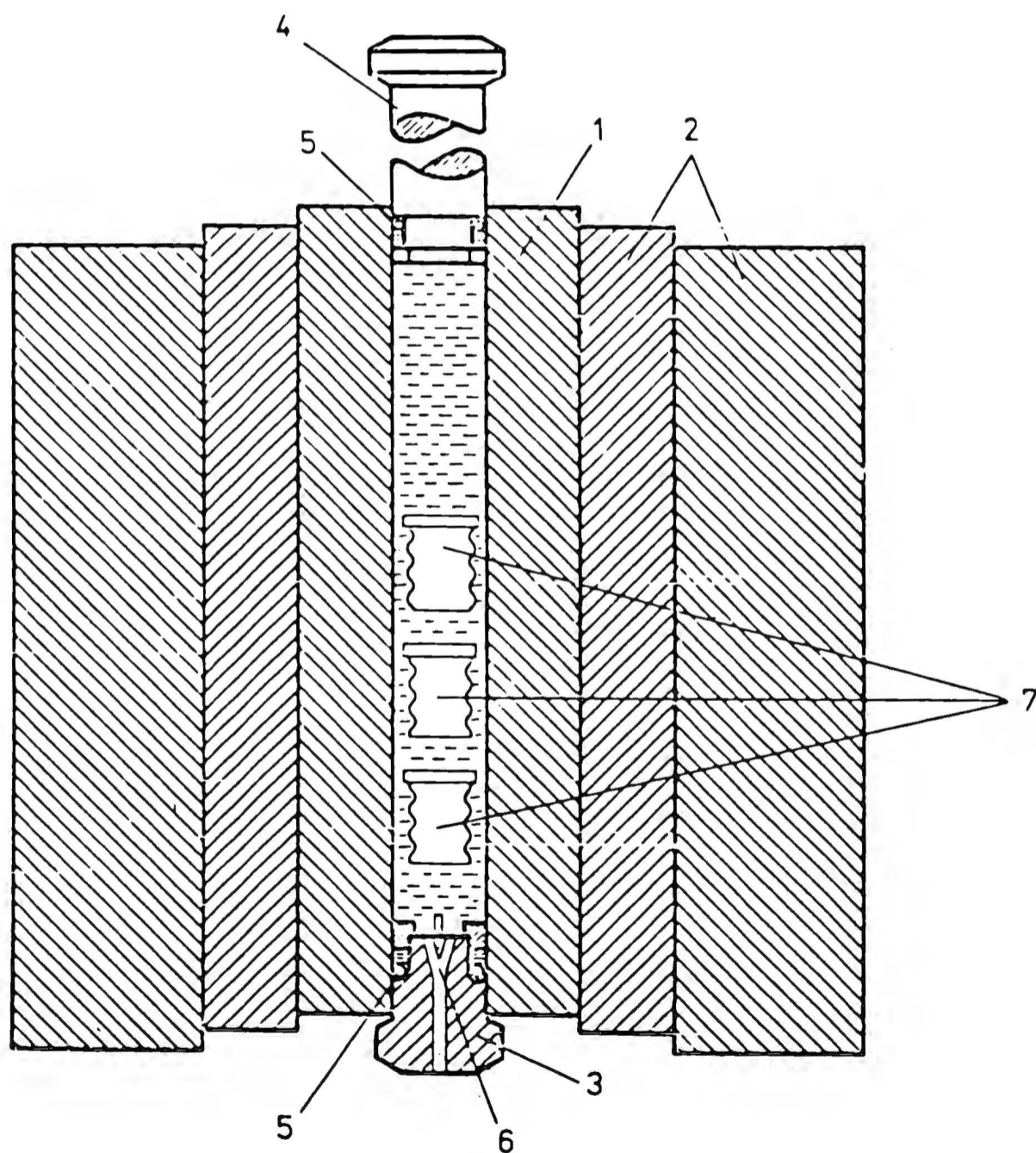
V.1. Uwagi ogólne

Temperatury wrzenia i topnienia nie były korygowane. Do chromatografii cienkowarstwowej używałem gotowe płytki z żelem krzemionkowym Merck F254, lub z tlenkiem glinu Merck 60 F254. Do chromatografii kolumnowej stosowałem żele krzemionkowe Merck 60 o grubości ziarna 100-230 lub 230-400 mesh oraz obojętny tlenek glinu Fluka typ 507C o grubości ziarna 100-125 mesh. Widma w podczerwieni wykonywałem w filmie, roztworach chloroformowych lub w pastylkach KBr na spektrofotometrze Beckman IR4240. Widma ^1H NMR wykonywałem na aparatach Varian EM-360 (60 MHz), Joel-4H-100 (100 MHz), Bruker AM-400 (400 MHz), Bruker AM-500 (500 MHz), używając tetrametylosilanu lub kwasu 3-trimetylosililopropionowego jako wzorca. Widma ^{13}C wykonywane były na dwóch ostatnich typach spektrometrów. Skręcalność substancji mierzyłem na spektropolarymetrze Perkin-Elmer PE-141, przy różnych długościach fal światła monochromatycznego. Badania spektrometrii masowej prowadziłem na aparacie LKB-2091 (przy 75 eV), widma FAB wykonano na aparatach ZAB HF stosując tioglicerynę jako matrycę. Analizy elementarne wykonywano w skali mikro.

Wszystkie reakcje wysokociśnieniowe prowadziłem w aparaturze działającej na zasadzie tłok-cylinder. Używałem dwóch typów aparatów pracujących w zakresie ciśnień: do 11 kbar (objętość początkowa 10 mL) i do 20 kbar (objętość początkowa 50 mL). Ogólną budowę aparatury wysokociśnieniowej przedstawia Schemat 79.

Komora wysokociśnieniowa składa się z dwu pierścieni stalowych (2) otaczających wewnętrzną komorę stożkową z wysoko hartowanej stali (1). Od dołu zamyka komorę stalowy korek (3), w którym umieszczona jest stożkowa elektroda (6), służąca do wprowadzenia

cewki manganinowej (pomiar ciśnienia) i termopary. Od góry komorę zamyka ruchomy tłok (4), poruszany przez prasę hydrauliczną. Tłok i korek są uszczelnione pierścieniami wykonanymi z gumy i mosiądzu (5). W reakcjach prowadzonych w wyższych temperaturach używałem zewnętrznego płaszcza grzejącego. Reakcje wysokociśnieniowe prowadziłem bezpośrednio w komorze lub używając teflonowych naczynek reakcyjnych (7). Ze względu na analogię, niektóre preparacje opisane będą na przykładach.



Schemat 79

V.2. Otrzymywanie prekursorów kryptandów i diazakoronandów

V.2.1 Eter bis-[2-tosyloksy-etoksy]-etylowy (118a)

Do mieszaniny schłodzonej do temperatury 0°C zawierającej 106.1g (94.9ml, 1M) glikolu dietylenowego, 197.7g (202.2ml, 2.5M) pirydyny i 500 ml chloroformu, dodałem 400.4g (2.1M) chlorku kwasu *p*-toluenosulfonowego tak aby temperatura mieszaniny reakcyjnej nie przekroczyła 5°C. Po zakończeniu dodawania mieszaninę reakcyjną pozostawiłem w temperaturze 0°C przez 4 godziny i następnie w temperaturze pokojowej na noc. Mieszaninę reakcyjną przemyłem wodą (100ml), 1M roztworem siarczanu miedzi (100ml), znowu wodą i suszyłem (MgSO₄). Po odparowaniu chloroformu pozostałość krystalizowałem z etanolu. Otrzymałem 389g (wydajność 93%) związku 115a o t.t. 97-99°C. Lit.(76) t.t. 98°C.

V.2.1. 1,2-Bis-(2-tosyloksy-etoksy)-etan. (118b)

Wychodząc ze 150.2g (133.5ml, 1M) glikolu trietylowego, 197.7g (202.2ml, 2.5M) pirydyny, 400.4g (2.1M) chlorku kwasu *p*-toluenosulfonowego i stosując te same warunki reakcji oraz analogiczny przerób jak w procedurze V.2.1. otrzymałem po krystalizacji z etanolu 430g (wydajność 90%) krystalicznego związku 115b o t.t. 76-78°C. Lit.(76) t.t. 78°C.

¹H NMR (CDCl₃) δ(ppm) 2.48(s, 6H), 3.67(s, 4H), 3.70(t, J=4.5Hz, 4H), 4.26(t, J=4.5Hz, 4H), 7.42(d, J=8Hz, 4H), 7.96(d, J=8Hz, 4H)

V.2.3. Eter bis-(2-chloroetylowy) (119a)

Do 106.1g (94.9ml, 1M) glikolu dietylenowego w 300 ml chloroformu, dodałem powoli z wkraplacza 261.8g (160.5ml, 2.2M) chlorku tionylu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewałem do wrzenia przez 6 godzin, a następnie schłodziłem do temperatury pokojowej i wlałem do 250 ml wody z lodem. Fazę organiczną oddzieliłem, przemyłem trzema porcjami wody (100ml), suszyłem (MgSO₄) i po

odparowaniu rozpuszczalnika pozostałość destylowałem pod zmniejszonym ciśnieniem zbierając frakcję 55-60°C/10 Torr. Otrzymałem 121g (wydajność 84.6%) bezbarwnego oleju n_{20}^D 1.4562. Lit.(83) t.wrz.65-67°C/15 Torr n_{20}^D 1.4562.

V.2.4. 1,2-Bis-(2-chloroetoksy)-etanu (119b)

Wychodząc ze 150.2g (133.5ml, 1M) glikolu trietylenowego, 261.8g (160.5ml, 2.2M) chlorku tionylu i stosując te same warunki reakcji i analogiczny przerób jak w procedurze V.2.3. otrzymałem po destylacji (105-110°C/10 Torr) 153.2g (wydajność 82%) bezbarwnego oleju n_{20}^D 1.4604. Lit.(84) t.wrz.235°C, n_{20}^D 1.4605.

V.2.5. Eter bis-(2-jodoetylowego) (120a)

Roztwór 66.4g (54.5ml, 0.5M) eteru bis-(2-chloroetylowego), 150g (1M) jodku sodu w 350 ml acetonu mieszałem przez 12 godzin. Po odsączeniu osadu chlorku sodowego, dodałem do roztworu jeszcze 50g (0.33M) jodku sodowego. Mieszaninę reakcyjną pozostawiłem na noc, odsączyłem ponownie osad chlorku sodowego i po odparowaniu rozpuszczalnika pozostałość rozpuściłem w 300 ml chloroformu, przemyłem wodą (100 ml), 1M roztworem tiosiarczanu sodu (25 ml), wodą (100 ml) i suszyłem ($MgSO_4$). Po odparowaniu rozpuszczalnika pozostałość destylowałem pod zmniejszonym ciśnieniem zbierając frakcję 65-70°C/0.2 Torr. Otrzymałem 295g (wydajność 94%) bezbarwnego oleju, który przechowywałem w lodówce i używałem do kolejnych reakcji bez dalszego oczyszczania.

V.2.6. 1,2-Bis-(2-jodoetoksy) etan (120b)

Wychodząc z 93.8g (78.4, 0.5M) 1,2-bis-(2-chloroetoksy) etanu (116b), 150g (1M) jodku sodu, 350 ml acetonu stosując te same warunki reakcji i analogiczny przerób jak w procedurze V.2.5. otrzymałem po destylacji (t.wrz.115-120°C/0.2 Torr) 342.3g (wydajność 92.9%) bezbarwnego oleju o n^D 1.5697 który

przechowywałem w lodówce i używałem bez dalszego oczyszczania.

Lit.(28) n_D^{20} 1.5697 t.wrz.126-129°C/0.5 Torr.

V.2.7. Eter bis-(2-azydoetylowy) (121a)

Mieszaninę 143g (117.3ml, 1M) eteru bis-(2-chloroetylowego) (116a) 133.3g (2.05M) azydku sodowego w 500ml dimetylosulfotlenku ogrzewałem w temperaturze 90°C przez 4 godziny, następnie po schłodzeniu, wylałem do mieszaniny wody z lodem (750ml) i ekstrahowałem eterem (3×200ml). Fazy organiczne połączyłem, przemyłem wodą (2×100ml) i suszyłem (Na₂CO₃). Po odparowaniu rozpuszczalnika otrzymałem 141.5g (wydajność 90.5%) lekko żółtego oleju o n_D^{20} 1.4706, który używałem bez dalszego oczyszczania.

Lit.(28) t.wrz.73°C/3 Torr, n_D^{27} 1.4706.

V.2.8. 1,2-Bis-(2-azydoetoksy)-etanu (121b)

Wychodząc ze 187.1g (156.7ml, 1M) 1,2-bis-(2-chloroetoksy) etanu (116b), 133.3g (2.05M) azydku sodu, 1l dimetylosulfotlenku i stosując te same warunki reakcji i analogiczny przerób jak w procedurze V.2.7. otrzymałem 191.3g (wydajność 95.6%) bezbarwnego oleju o n_D^{20} 1.4676, który używałem bez dalszego oczyszczania.

Lit.(28) t.wrz.83°C/0.3 Torr, $n_D^{28.3}$ 1.4672.

V.2.9. 1,5-Diamino-3-oksapentan (122a)

Przez mieszaninę 187.1g (156.7ml, 1M) azydku 118a, 2g 10% palladu na węglu, 400ml metanolu przepuszczałem wodór do momentu zaniku substratu na płytce TLC (około 3 dni). Mieszaninę reakcyjną przesączyłem przez Cellit i po odparowaniu rozpuszczalnika, destylowałem zbierając frakcję 55-60°C/2 Torr. Otrzymałem 93.2g (wydajność 87%) bezbarwnego, silnie higroskopijnego oleju, który przechowywałem w lodówce. Lit.(19) 48-50°C/1 Torr.

¹H NMR (CDCl₃) δ(ppm) 1.30(s, 4H), 2.21(t, J=5Hz, 4H),

2.88(t, J=5Hz, 4H)

V.2.10. 1,2-Bis-(2-aminoetoksy)-etan (122b)

Mieszaninę 60g (0.3M) 1,2-bis-(2-azydoetoksy) etanu (116b), 2g 10% palladu na węglu, 100ml metanolu wodorowałem na aparacie "Parra" pod ciśnieniem 7atm. do momentu zaniku substratu na płytce TLC (około 15 godzin). Mieszaninę reakcyjną przesaczyłem przez Cellit i po odparowaniu rozpuszczalnika destylowałem zbierając frakcję 80-82°C/0.3 Torr. Otrzymałem 35.6g (wydajność 80%) bezbarwnego silnie higroskopijnego oleju, który przechowywałem w lodówce. Lit.(19) t.wrz.77-78°C/0.2 Torr.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) 1.33(s, 4H), 2.93(t, J=5Hz, 4H),
3.55(t, J=5Hz, 4H), 3.67(s, 4H)

V.2.11. Eter bis-(2-tosyloksyaminoetylowy) (123a)

Do mieszaniny 15.2g (0.08M) chlorku kwasu *p*-toluenosulfonowego, 50ml eteru i 50 ml wody oraz 0.1g chlorku tetrabutylamonowego, ogrzanej do temperatury wrzenia, dodałem roztwór 3.2g (0.08M) wodorotlenku sodowego 4.2g (0.04M) aminy 119a w 100ml wody. Ogrzewanie mieszaniny reakcyjnej kontynuowałem przez 3 godziny, a następnie po ochłodzeniu mieszałem w temperaturze pokojowej przez dalsze 2 godziny. Mieszaninę reakcyjną nadałem 10% kwasem solnym do uzyskania pH 2 i ekstrahowałem chloroformem (3×50ml). Fazy organiczne połączyłem, przemyłem wodą i suszyłem (Na_2SO_4); po zateżeniu roztworu dodawałem heksan do uzyskania trwałego zmetnienia i całość pozostawiłem w temperaturze pokojowej na noc. Otrzymałem 15.7g (wydajność 95%) krystalicznego produktu o t.t.116-119°C. Lit.(53) t.t.118-119°C.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) 2.44(s, 6H), 3.0+3.5(m, 8H),
7.32(d, J=8Hz, 4H), 7.83(d, J=8Hz, 4H)

V.2.12. 1,2-Bis-(2-tosyloksyaminoetoksy)-etanu (123b)

Wychodząc z 15.2g (0.08M) chlorku kwasu *p*-toluenosulfonowego,

50ml eteru i 50 ml wody, 0.1g chlorku tetrabutylamoniowego, 3.2g (0.08M) wodorotlenku sodowego, 5.9g (0.04M) aminy 119b i stosując te same warunki i analogiczny przerób jak w procedurze V.2.11., otrzymałem po krystalizacji z chloroformu 17.3g (wydajność 95%) krystalicznego produktu o t.t.105-107°C. Lit.(53) t.t.105-107°C. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) 2.43(s, 6H), 3.0÷3.5(m, 4H), 3.35÷3.75(m, 8H), 5.5÷5.7(m, 2H), 7.34(d, J=8Hz, 4H), 7.88(d, J=8Hz, 4H)

V.2.13. *N,N'*-Dimetylo-1,5-diamino-3-oksapentan (124a)

Roztwór 13.3g (0.125M) aminy 119a 31.8g i (30.5ml, 0.3M) benzaldehydu w 50ml benzenu ogrzewałem do wrzenia usuwając azeotropowo wydzielającą się wodę. Po około 8 godzinach mieszaninę reakcyjną schłodziłem do temperatury pokojowej, dodałem powoli 37.8g (28.3ml, 0.3M) siarczanu dimetylu w 100ml benzenu. Ogrzewałem do wrzenia przez 1 godzinę. Nadmiar siarczanu dimetylowego i benzenu odparowałem pod zmniejszonym ciśnieniem, a do pozostałości dodałem roztwór 25g 96% kwasu siarkowego w 50ml wody i ogrzewałem dalej do wrzenia przez 1 godzinę. Warstwę benzaldehydu oddzieliłem a fazę wodną ekstrahowałem eterem (2×50ml) i nasyciłem wodorotlenkiem sodu utrzymując temperaturę poniżej 50°C. Warstwę aminy odzieliłem, suszyłem (NaOH) i destylowałem zbierając frakcję 55-60°C/10 Torr. Otrzymałem 15.2g (wydajność 45%) bezbarwnego oleju, n_{20}^D 1.4412.

Lit.(54) t.wrz.175-176°C, n_{20}^D 1.4412.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) 1.17(s, 2H), 2.37(s, 6H), 2.62(t, J=5Hz, 4H), 3.42(t, J=5Hz, 4H)

V.2.14. *N,N'*-dimetylo-1,2-bis-(2-aminoetoksy)-etanu (124b)

Wychodząc z 14.8g (0.1M) aminy 121a i stosując te same warunki reakcji i analogiczny przerób jak w procedurze V.2.13, otrzymałem po destylacji (80-85°C/2 Torr) 3.6g (wydajność 20%) bezbarwnego

oleju, n_{20}^D 1.4456. Lit.(54) t.wrz.81-82°C/2 Torr, n_{20}^D 1.4456
 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) 1.40(s, 2H), 2.38(s, 6H), 2.60(t, J=4Hz, 4H),
3.40-3.60(m, 8H)

V.2.15. 1,2-Bis-(2-hydroksy-etoksy)-benzen (126)

Do roztworu 55g (0.5M) pirokatechiny (125) i 50.5g (1.2M) wodorotlenku sodowego w 500 ml etanolu dodałem w atmosferze argonu 96g (2M) 2-chloroetanolu. Reakcję prowadziłem w 80°C przez 20 godzin. Rozpuszczelnik odparowałem a pozostałość rozpuściłem w 1.5L chloroformu. Fazę organiczną przemyłem wodą, 5% wodorotlenkiem sodu, wodą i suszyłem $/\text{MgSO}_4/$. Po odparowaniu rozpuszczelnika, pozostałość krystalizowałem z układu benzen/heksan. Otrzymałem 69.4g (wyd.70%) 1,2-bis(2-hydroksy-etoksy)-benzenu (126), t.t.78-80°C. Lit.(44c) t.t.93-94°C.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) 3.80-4.15(m,8H), 4.33(s,2H), 6.85-9.95(m,4H)

V.2.16. 1,2-Bis-[2-(p-toluenosulfoksy)-etoksy]-benzen (127)

Wychodząc z 32.6g (0.16M) 1,2-bis(2-hydroksy-etoksy)-benzenu (126) 104 ml (1.3 M) pirydyny, 68g (0.35M) chlorku kwasu p-toluenosulfonowego i stosując te same warunki reakcji i analogiczny przerób jak w procedurze V.2.1, otrzymałem po krystalizacji z etanolu 70.6g (wydajność 87%) związku 127 o t.t.95-96°C. Lit.(44c) t.t.95.5-97°C

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) 2.42(s, 6H), 3.45-3.75(m, 8H),

6.80÷6.90(m,8H), 7.33(d, J=8Hz, 4H), 7.83(d, J=8Hz, 4H)

V.2.17. 1,2-Bis-[2-jodoetoksy]-benzen (128)

Wychodząc z 5.06g (0.01M) bistosylanu 127, 3g (0.02M) jodku sodowego i stosując te same warunki i analogiczny przerób jak w procedurze V.2.5. otrzymałem po chromatografii w układzie heksan-octan etylu:

3g (wydajność 71.8%) 1,2-bis[2-jodoetoksy]-benzenu (128) o

t.t. 61-61.5°C. ^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm) 3.45(t, J=7Hz, 4H),
4.34(t, J=7Hz, 4H), 6.98(m, 4H)

IR [cm^{-1}] (CHCl_3) ν (C-O-C) 1260-1250, 1220-1230

oraz 0.3g (wydajność 13%) monotosylowej pochodnej 129 o

t.t. 52-52°C. ^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm) 2.45(s, 3H),

3.33(t, J=7Hz, 2H), 4.1÷4.4(m, 6H), 6.85÷6.95(m, 4H), 7.31(d,
J=8Hz, 2H), 7.82(d, J=8Hz, 2H)

IR [cm^{-1}] (CHCl_3) ν (C-O-C) 1265-1260, 1250-1245, 1220-1210

Analizy elementarne obu związków Tabela 11.

V.2.18. *N,N*-dimetylo-etanoloamina (131)

Do mieszaniny 186g (154ml, 2M) etanoloaminy i 600 ml 33% wodnego roztworu formaldehydu, schłodzonej do temperatury 5°C, dodałem powoli 1200 ml 98% kwasu mrówkowego i mieszaninę reakcyjną ogrzewałem do wrzenia przez 36 godzin, następnie schłodziłem do temperatury pokojowej i dodałem 320 ml stężonego kwasu solnego. Odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałości zadawałem 33% roztworem wodorotlenku sodowego do momentu w którym pH roztworu osiągnęło wartość 2. Otrzymany roztwór nasyciłem węglanem sodowym i ekstrahowałem eterem. Fazę organiczną suszyłem $/\text{Na}_2\text{CO}_3/$ i po odparowaniu rozpuszczalnika destylowałem zbierając frakcję 134-136°C. Otrzymałem 210g (wydajność 75%) bezbarwnego oleju, który użyłem bez dalszego oczyszczania do następnej reakcji.

V.2.19. 2-Chloroetylodimetyloamina (132)

Do mieszaniny 100ml benzenu i 10g (112 mM) *N,N*-dimetyloetanoloaminy 131 dodałem powoli 20g (168 mM) chlorku tionylu. Mieszaninę ogrzewałem do wrzenia przez 1.5 godziny, odparowałem nadmiar chlorku tionylu na wyparce obrotowej pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość krystalizowałem z toluenu. Otrzymałem 14g (wyd. 90%)

chlorowodoru 2-chloroetylodimetyloaminy o t.t.201°C.

Lit.(77) t.t.201°C.

V.2.20. *N,N'*-Tetrametylo-1,5-diamino-3-oksapentan (133)

Do 22.3g (25.1ml,0.25M) *N,N*-dimetylo-etanoloaminy (131) w 75ml toluenu dodałem 5.75g (0.25M) sodu metalicznego i całość ogrzewałem do wrzenia przez 8 godzin. Następnie do tej mieszaniny dodałem roztwór 2-chloroetylodimetyloaminy w toluenie (przygotowany przez rozpuszczenia 36g chlorowodoru aminy 132 i 15g wodorotlenku sodowego w 40 ml wody, po ekstrakcji toluenem (2×50ml) fazę organiczną suszono /K₂CO₃/ i tak przygotowany roztwór użyłem do reakcji) i kontynuowałem ogrzewanie przez dalsze 8 godzin. Po odparowaniu rozpuszczalnika, pozostałość destylowałem w próżni zbierając frakcję 55-65°C/10 Torr. Otrzymałem 23.5g (wyd.57.8%) produktu n_{20}^D 1.4294.

Lit.(78) t.wrz.79-81°C/15 Torr, n_{25}^D 1.4290.

¹H NMR (CDCl₃) δ(ppm) 2.33(s, 12H), 2.35÷2.60(m, 4H),
3.67(t, J=6Hz, 4H)

V.2.21. *N,N'*-Tetrametylo-1,8-diamino-3,6-dioksaoktan (134)

Do 15.5g (13.9ml,0.25M) glikolu etylenowego w 50 ml dimetyloformamidu dodałem 11.5g (0.24 M) 50% dyspersji wodoru sodowego i mieszaninę ogrzewałem w temperaturze 80°C przez 0.5 godziny, następnie dodałem roztwór 58.9g (0.5M) 2-chloroetylodimetyloaminy w toluenie (przygotowany jak wyżej) i ogrzewałem mieszaninę w tej temperaturze jeszcze przez 5 godzin. Po odparowaniu rozpuszczalnika, pozostałość destylowałem w próżni zbierając frakcję 80-88°C/3 Torr. Otrzymałem 21.5g (wyd.85%) gęstego bezbarwnego oleju n_{20}^D 1.438, pikrynian t.t.134-134.5°C z EtOH. Lit.(79) pikrynian t.t.133.5°C z EtOH, t.wrz.88°C/3 Toor.

¹H NMR δ(ppm) 2.88(s, 12H), 3.20(t, J=5Hz, 4H), 3.67(s, 4H),

3.84(t, J=5Hz, 4H)

V.2.22. Kwas *p*-bromometylobenzoesowy (136)

Do roztworu 27.2g (0.2M) kwasu *p*-metylobenzoesowego (135) w 400ml benzenu naświetlanego 100 watową lampą, dodałem 32g (0.2M) bromu w ciągu 2.5 godziny, mieszaninę ogrzewałem do wrzenia przez 1 godzinę i po ochłodzeniu pozostawiłem na noc. Powstał krystaliczny produkt, który po odsączeniu przekryształizowałem z acetonu. Otrzymałem 25g (wydajność 51.8%) krystalicznego kwasu 133 o t.t.230°C. Lit.(80) 229-230°C.

V.2.23. Chlorek kwasu *p*-bromometylobenzoesowego (137)

Mieszaninę 21.5g (0.1M) kwasu 136, 13.1g (8ml, 0.11M) chlorku tionylu i 50 ml benzenu ogrzewałem do wrzenia przez 8 godzin. Rozpuszczalnik i nadmiar chlorku tionylu oddestylowałem pod zmniejszonym ciśnieniem a pozostałość krystalizowałem z układu benzen-ligroina. Otrzymałem 20.8g (wydajność 89%) bezbarwnych kryształów o t.t.56-58°C. Lit.(81) t.t. 56°C.

V.2.24. Ester dimetylowy kwasu (R,R)-2,3-O-izopropylidenowinowego (139).

Mieszaninę 101g (0.673M) (R,R)-kwasu winowego, 160g (1.54M) 2,2-dimetoksypropanu, 40 ml suchego metanolu i 0.4g kwasu *p*-toluenosulfonowego ogrzewałem na łaźni wodnej przez 1.5 godziny. Następnie dodałem 79.5g (0.764M) 2,2-dimetoksypropanu i 450 ml cykloheksanu i ogrzewałem do wrzenia przez około 40 godzin odbierając azeotrop acetonu i cykloheksanu oraz metanolu i cykloheksanu (około 590ml). Do pozostałości dodałem 5g 2,2-dimetoksypropanu i ogrzewałem do wrzenia przez 15 minut. Do otrzymanego roztworu dodałem 1g węgla potasowego i odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość destylowałem zbierając frakcję 80-90°C/0.03 Torr. Otrzymałem 121g

(wydajność 80%) estru o $[\alpha]_D^{20} -47.8^\circ$ (neat). Lit. (55) $[\alpha]_D^{20} -49.4$

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) 1.50 (s, 6H), 3.92 (s, 6H), 4.90 (s, 2H)

V.2.25. (R,R)-2,3-O-Izopropylideno-1,4-butandiol (140).

Do zawiesiny 30g (0.79M) wodorku litowoglinowego w 200ml eteru dietylowego dodałem 89g (0.36M) estru 139 tak aby mieszanina reakcyjna łagodnie wrzała. Następnie mieszaninę reakcyjną ogrzewałem do wrzenia przez 5 godzin, schłodziłem do temperatury 0°C i dodałem powoli 30ml 10% roztworu wodorotlenku sodowego i 30ml wody. Po odsączeniu soli nieorganicznych przemyłem je dwoma porcjami wrzącego dioksanu (500ml). Po odparowaniu rozpuszczalników, pozostałość destylowałem pod zmniejszonym ciśnieniem zbierając frakcję $85-95^\circ\text{C}/0.02$ Torr. Otrzymałem 47.9g (wydajność 82%) bezbarwnego oleju krystalizującego w masie po umieszczeniu w lodówce.

T.t. $42-45^\circ\text{C}$ $[\alpha]_D^{20} -4.0$ (c 3.0, CHCl_3).

Lit. (55) t.t. $42-44^\circ\text{C}$, $[\alpha]_D^{20} -4.15$ (c 3.54, CHCl_3).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) 1.43 (s, 6H), 3.66 (s, 2H), 3.70-4.05 (m, 6H)

V.2.26. (R,R)-1,4-Di-O-tosylo-2,3-O-izopropylideno-treolitol (141).

Do roztworu 8.4g (M) diolu 140 w 55ml pirydyny, schłodzonego do temperatury -10°C , dodałem porcjami 21g (0.053M) chlorku kwasu *p*-toluenosulfonowego tak aby temperatura mieszniny reakcyjnej nie przekroczyła 0°C i pozostawiłem w tej temperaturze na 12 godzin. Po dodaniu do mieszniny reakcyjnej wody do wystąpienia trwałego zmetnienia, całość pozostawiłem na noc w temperaturze pokojowej, a następnie kryształy produktu odsaczyłem i przekryształizowałem z etanolu. Otrzymałem 17g (wydajność 69.6%) krystalicznego (R,R)-1,4-di-O-tosylo-2,3-O-izopropylideno-treolitolu o t.t. $90-92^\circ\text{C}$, $[\alpha]_D -12.0$ (c 1.5, CHCl_3).

Lit. (82) t.t. $91-92^\circ\text{C}$, $[\alpha]_D^{24} -12.4$ (c 5, CHCl_3)

^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm) 1.33(s, 6H), 2.50(s, 6H), 4.15(m, 8H),
7.50(d, $J=8\text{Hz}$, 4H), 7.92(d, $J=8\text{Hz}$, 4H)

V.2.27. (R,R)-1,4-Dijodo-2,3-O-izopropylideno-treolitolu (142)

Wychodząc z 11g bistosylanu 141, 16.5g (0.11M) jodku sodowego w 200 ml acetonu i stosując te same warunki reakcji i analogiczny przerób jak w procedurze V.2.5, otrzymałem po destylacji (80-85°C/0.02 Torr) 7.5g (wydajność 92.3%) oleju o n_{26}^D 1.5692, $[\alpha]_D^{20}$ -15.0 (c 1.6, metanol).

Lit.(82) n_{26}^D 1.5692, $[\alpha]_D^{20}$ -17.5 (c 8.5, MeOH)

^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm) 1.47(s, 6H), 3.20-3.40(m, 4H), 3.85-4.0(m, 2H)

MS (m/z): 382(M^+ , 2), 367(8), 307(9), 283(10), 227(26), 152(39),
129(84), 73(100)

V.2.28 Otrzymywanie związków 145

Do zawiesiny 2.6g (10 mM) odpowiedniej pochodnej cukrowej 144 w 150 ml toluenu dodałem 5g (0.11mM) wodorotlenku potasowego, 0.1g chlorku tetrabutylamonowego i 3g (25 ml) bromku allilu. Mieszaninę reakcyjną pozostawiłem na mieszadle magnetycznym na 24 godziny, dodałem 50 ml wody i fazę organiczną oddzieliłem. Fazę wodną przemyłem chlorkiem metylenu (2×20 ml), fazy organiczne połączyłem i po przemyciu wodą (50 ml) suszyłem (MgSO_4). Po zateżeniu roztworu dodałem heksanu do uzyskania trwałego zmetnienia. Otrzymane osady krystalizowałem z układu octan etylu-heksan. Otrzymałem:

3.12g (wydajność 86%) krystalicznej pochodnej glukozy 145a
t.t.62-63°C, $[\alpha]_D$ +58.0 (c 1.1, CHCl_3)

Lit.(56c) t.t.62-63°C, $[\alpha]_D$ +60.0 (c 0.46, CHCl_3)

3.05g (wydajność 86%) krystalicznej pochodnej galaktozy 145b
t.t.65-67°C, $[\alpha]_D$ +133.0 (c 0.91, CHCl_3)

Lit.(56c) $[\alpha]_D$ +140.0 (c 0.81, CHCl_3)

3.46g (wydajność 95%) pochodnej mannozy 145c

$[\alpha]_D^{+145}$ (c 0.7, MeOH) Lit.(56a) $[\alpha]_D^{+149.0}$ (c 0.5, CHCl₃)

V.2.29 Otrzymywanie związków 146

Poprzez roztwór 1.5g (4.05mM) odpowiedniej pochodnej cukrowej 145 w 75ml metanolu, schłodzony do temperatury -78°C przepuszczałem ozon (3% roztwór w tlenie) do momentu, w którym mieszanina reakcyjna zabarwiła się na kolor jasnoniebieski (około 20 min.). Dopływ ozonu odciąłem i przez mieszaninę przepuszczałem tlen do całkowitego jej odbarwienia. Następnie roztwór przenieśliem do kolby i dodałem powoli 5g (0.19mM) borowodorku sodowego. Mieszaninę pozostawiłem na mieszadle magnetycznym przez 5 godzin, dodałem 20 ml wody i odparowałem metanol pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość ekstrahowałem chloroformem (3×50 ml), połączone fazy organiczne przemyłem wodą (50 ml) i suszyłem (MgSO₄). Po odparowaniu rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem pozostałość rozpuściłem w octanie etylu i przesączyłem przez warstwę żelu krzemionkowego. Rozpuszczalnik odparowałem i otrzymałem odpowiednio:

1.10g (wydajność 73%) pochodnej glukozy 146a t.t. 112-114°C

$[\alpha]_D^{+12.0}$ (c 1, CHCl₃). Lit.(56c) $[\alpha]_D^{+125.1}$ (c 1.3, CHCl₃)

1.26g (wydajność 84%) pochodnej galaktozy 146a t.t. 134-136°C

$[\alpha]_D^{+133.9}$ (c 1.5, CHCl₃). Lit.(56c) $[\alpha]_D^{+136.9}$ (c 0.8, CHCl₃)

1.16g (wydajność 77%) olejstej pochodnej mannozy 146a

$[\alpha]_D^{+18.0}$ (c 0.6, CHCl₃). Lit.(56a) $[\alpha]_D^{+19.6}$ (c 0.5, CHCl₃)

V.2.30 Otrzymywanie związków 147

Wychodząc z 1g (2.7 mM) odpowiedniej pochodnej cukrowej 146, 10 ml pirydyny, 1.1g (5.8 mM) chlorku kwasu *p*-toluenosulfonowego, 50 ml chloroformu i stosując te same warunki reakcji i analogiczny przerób jak w procedurze V.2.1. otrzymałem po chromatografii na

żelu krzemionkowym w układzie heksan-octan etylu (95/5):

0.95g (wydajność 51.6%) oleistej pochodnej glukozy 147a

$[\alpha]_D^{+23}$ (c 1.0, CHCl_3). Lit.(56b) $[\alpha]_D^{+25.6}$ (c 1.5, CHCl_3)

1.21g (wydajność 65.8%) oleistej pochodnej galaktozy 147b

$[\alpha]_D^{+65.0}$ (c 1.1, CHCl_3). Lit.(56b) $[\alpha]_D^{+68.1}$ (c 1.2, CHCl_3)

0.87g (wydajność 47.3%) krystalicznej pochodnej mannozy 147c

o t.t.127-129°C. Lit.(56d) t.t.127-128°C

V.2.31 Otrzymywanie związków 143

Wychodząc z .68g (1mM) odpowiedniej pochodnej cukrowej 147, 1.5g (10mM) jodku sodowego, 100 ml acetonu i stosując te same warunki reakcji i analogiczny przerób jak w procedurze V.2.5. otrzymałem po chromatografii na żelu krzemionkowym w układzie heksan-octan etylu (95/5):

0.32g (wydajność 54.2%) krystalicznej pochodnej glukozy 143a

o t.t.111-113°C. ^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm) 3.23-3.57(m, 4H), 3.47(s, 3H), 3.71-4.12(m, 7H), 4.28-4.31(m, 1H), 4.86(d, $J=3.7\text{Hz}$, 1H), 5.55(s, 1H), 7.37-7.50(m, 5H)

^{13}C 3.2, 3.7, 55.4, 62.3, 69.0, 73.3, 78.6, 80.2, 81.8, 99.0, 101.3, 126.0, 128.2, 129.0, 137.2

0.47g (wydajność 79.7%) krystalicznej pochodnej galaktozy 143b

o t.t.140-142°C. ^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm) 3.22(m, 4H), 3.47(s, 3H), 3.66(s, 1H), 3.83-4.10(m, 7H), 4.27-4.35(m, 2H), 4.97(d, $J=3.3\text{Hz}$, 1H), 5.56(s, 1H), 7.34-7.55(m, 5H)

^{13}C 3.2, 3.5, 55.6, 62.6, 69.3, 71.0, 72.7, 74.5, 76.2, 76.5, 99.3, 101.1, 126.3, 128.1, 128.9, 137.6

0.31g (wydajność 52.5%) oleistej pochodnej mannozy 143c.

^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm) 3.24-3.37(m, 4H), 3.40(s, 3H), 3.75-3.95(m, 6H), 4.06-4.17(m, 3H), 4.25-4.28(m, 1H), 4.79(s, 1H), 5.61(s, 1H), 7.35-7.48(m, 5H)

^{13}C 3.5, 4.2, 54.9, 63.9, 68.9, 72.4, 73.4, 77.1, 78.7, 79.3,
115.0, 128.2, 128.9, 137.5

Dane analityczne otrzymanych związków Tabela 11.

V.2.32 Otrzymywanie *N,N'*-bistosylowych pochodnych diazакoronandów
152 i 153. Typowa procedura.

Do zawiesiny węglanu potasowego (13.8g, 0.1M) w dimetyloformamidzie (100 ml), zawierającej chlorek tetrabutylamoniowy (0.29g, 1mM) ogrzanej do temperatury 80°C, dodałem powoli z wkraplacza roztwór *p*-toluenosulfonoamidu (150, 3.42g, 0.02M), i odpowiedniego bistosylanu 118a, 118b lub 127 (0.02M) w 100ml dimetyloformamidu. Po dodaniu całej ilości roztworu ogrzewanie kontynuowałem jeszcze przez 12 godzin, następnie mieszaninę reakcyjną ochłodziłem do temperatury pokojowej i dodałem 250 ml wody. Mieszaninę ekstrahowałem chloroformem (3×50ml), ekstrakty połączyłem, przemyłem wodą (2×25ml) i suszyłem (MgSO_4). Po odparowaniu rozpuszczalnika, pozostałość krystalizowałem z etanolu otrzymując diazакoronandy 152 i 153, odpowiednio z wydajnościami 77 i 62% (Tabela 1). Dane widmowe Tabela 3 i 4.

V.2.33 Otrzymywanie bistosylowej pochodnej diazакoronandu 154.

Typowa procedura.

Do zawiesiny węglanu potasowego (13.8g, 0.1M) w dimetyloformamidzie (100 ml), zawierającej chlorek tetrabutylamoniowy (0.29g, 1mM), ogrzanej do temperatury 80°C, dodałem powoli z wkraplacza roztwór bissulfonoamidu 123a (10.13g, 0.02M) i bistosylanu 127 (8.25g, 0.02M) w 100ml dimetyloformamidu. Ogrzewanie kontynuowałem przez następne 12 godzin i mieszaninę reakcyjną przerobiłem jak w procedurze V.2.32. Surowy produkt krystalizowałem z mieszaniny chloroformu i cykloheksanu otrzymując 10.23g (wydajność 89%) diazакoronandu 154, w postaci kryształów o

t.t.170-171°C. Dane analityczne nowo otrzymanych związków Tabela 11.

Dane widmowe Tabele 3 i 4.

Związek 154 MS (m/z): 574(M⁺, 54), 517(15), 465(15), 451(29),
413(100), 389(45), 346(4), 333(8), 297(8), 268(20), 224(19)

IR [cm⁻¹] (CHCl₃) ν(C-O-C) 1260-1250, 1050-1040
ν(RSO₂N) 1350-1340, 1170-1160

Według tej samej procedury otrzymano z wydajnością 72% diazакoronand 156 jako krystaliczny produkt o t.t.167-168°C (heksan-octan etylu).

MS (m/z): 618(M⁺, 8), 463(17), 377(3), 341(3), 333(12), 279(5),
268(7), 242(6), 224(8)

IR [cm⁻¹] (CHCl₃) ν(C-O-C) 1250-1240, 1200-1190, 1120-1110
ν(RSO₂N) 1400-1390, 1060-1150

V.2.34 Otrzymywanie chiralnych diazакoronandów 157 i 158.

Do zawiesiny węglanu potasowego (13.8g, 0.1M) w dimetyloformamidzie (100 ml), zawierającej chlorek tetrabutylamoniowy (0.29g, 1mM) ogrzanej do temperatury 80°C, dodałem powoli z wkraplacza roztwór bissulfonoamidu 123a lub 123b (0.02M) i bistosylanu 141 (0.02M) w 100ml dimetyloformamidu. Ogrzewanie kontynuowałem jeszcze przez 12 godzin, a następnie mieszaninę reakcyjną przerobiłem jak w procedurze V.2.32. Surowy produkt krystalizowałem w przypadku diazакoronandu 157 z mieszaniny octan etylu-heksan otrzymując 2.32g (wydajność 31%) koronandu 154, w postaci kryształów o t.t.146-147°C. Diazакoronad 158 oczyściłem stosując chromatografię kolumnową na żelu krzemionkowym (octan etylu-heksan 8/2), otrzymując 2.08g (wydajność 18%) bezbarwnego oleju. Dane analityczne otrzymanych związków Tabela 11.

Związek 157 [α]_D-4.8 (c 1.09, CH₂Cl₂)

¹H NMR (CDCl₃) δ(ppm) 1.35(s, 6H), 2.44(s, 6H), 3.07-3.20(m, 4H),

3.46÷3.50(m, 4H), 3.62÷3.70(m, 4H), 4.31(t, J=3.8Hz, 2H), 7.32(d, J=8.2Hz, 4H), 7.72(d, J=8.2, 4H)

IR [cm^{-1}] (CHCl_3) $\nu(\text{C-O-C})$ 1120-1100, 1085-1065
 $\nu(\text{RSO}_2\text{N})$ 1380-1365, 1175-1600

MS (m/z): 538(M^+ , 1), 523(3), 383(100), 325(38), 283(37), 271(24)

Związek 158 $[\alpha]_{\text{D}} +36.8$ (c 1.36, CH_2Cl_2)

^1H NMR (CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$ 1.31(s, 6H), 2.41(s, 6H), 3.28÷3.40(m, 4H), 3.48÷3.60(m, 10H), 3.74÷3.76(m, 2H), 4.25÷4.27(m, 2H), 7.29(d, J=8.2Hz, 4H), 7.73(d, J=8.2Hz, 4H)

^{13}C 21.5, 27.5, 48.3, 51.9, 69.8, 71.3, 76.7, 110.1, 127.7, 129.5, 136.0, 143.3

IR [cm^{-1}] (CHCl_3) $\nu(\text{C-O-C})$ 1130-1100, 1080-1070
 $\nu(\text{RSO}_2\text{N})$ 1370-1340, 1175-1650

MS (m/z): 582(M^+ , 5), 567(2), 483(1), 427(100), 369(27), 327(35)

V.2.35 Otrzymywanie diazokoronandów 159 i 160.

Mieszaninę 0.01 M odpowiedniej pochodnej diazokoronandu 155 lub 154 w 25 ml 45% roztworu bromowodoru w lodowatym kwasie octowym i fenolu (4g) ogrzewałem przez 12 godzin w temperaturze 40°C. Po ochłodzeniu mieszaniny reakcyjnej do temperatury pokojowej dodałem 700 ml eteru i otrzymany roztwór ochłodziłem powtórnie do temperatury 0°C. Kryształy bromowodoru koronandu odsączyłem, przemyłem eterem (30 ml) i rozpuściłem w wodzie. Do otrzymanego roztworu wodnego dodałem wodorotlenku litowego do osiągnięcia pH 12 i czyste diazokoronandy wydzieliłem na drodze ekstrakcji ciągłej chlorkiem metylenu. Ekstrakt suszyłem (MgSO_4) i po odparowaniu rozpuszczalnika otrzymałem po krystalizacji 1.4g diazokoronandu 159 (wydajność 38%) i 1g diazokoronandu 160 (wydajność 29%). Dane analityczne Tabela 11. Dane widmowe:

związek 159 ^1H NMR (CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$ 2.17(s, 1H), 2.42(s, 3H), 2.76(t,

$J=4.6\text{Hz}$, 2H), 2.77(t, $J=4.7\text{Hz}$, 2H), 3.56(t, $J=4.6\text{Hz}$, 2H), 3.63(t, $J=4.7\text{Hz}$, 2H), 3.31÷3.33(m, 4H), 3.61(s, 4H), 3.60÷3.63(m, 2H), 3.75(t, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 7.29(d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 7.68(d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H)
MS (m/z): 373(M^+ , 7), 315(20), 242(10), 217(100), 187(73), 91(90)
związek ^{16}O ^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm) 2.84-2.86(m, 4H), 2.99-3.01(m, 4H), 3.62(t, $J=4.6\text{Hz}$, 4H), 4.06÷4.09(m, 4H), 6.72(d, $J_1=8.5\text{Hz}$, 1H), 6.97(d, $J_2=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.0(dd, $J_1=8.8\text{Hz}$, $J_2=2.3\text{Hz}$, 1H)
 ^{13}C 48.4, 48.5, 49.4, 49.5, 68.3, 69.1, 113.9, 116.1, 126.6, 148.0, 149.4

MS (m/z): 344(M^+ , 7), 301(7), 277(20), 259(82), 257(80), 244(16), 228(17), 216(17), 157(22), 114(11), 100(17), 88(68), 56(100)

V.2.36 Otrzymywanie diazakoronandu 85.

Zawiesinę 33g (0.07M) pochodnej 149 w 80 ml kwasu siarkowego (80%) ogrzewałem w temperaturze 100°C przez 10 godzin i następnie w temperaturze 70°C przez 12 godzin. Mieszaninę reakcyjną ochłodziłem w łaźni z lodem i dodałem do niej 80 ml, 6N kwasu solnego, a następnie 1l acetonu. Otrzymany roztwór ochłodziłem do -20°C i pozostawiłem na noc. Kryształy chlorowodoru o t.t. $240-245^\circ\text{C}$, odsączyłem i przemyłem acetonem.

Lit.(67) t.t. $240-245^\circ\text{C}$.

^1H NMR (D_2O) δ (ppm) 3.26(t, $J=4.5\text{Hz}$), 3.86(t, $J=4.5\text{Hz}$, 8H)

Otrzymany chlorowodorek rozpuściłem w 20 ml wody i dodawałem stałego wodorotlenku potasowego do osiągnięcia pH 12. Z otrzymanego roztworu wydzieliłem diazakoronand 85 w wyniku ciągłej ekstrakcji chlorkiem metylenu (28 godzin). Czysty diazakoronand otrzymałem na drodze krystalizacji z układu benzen-heksan. Otrzymałem 3.6-9.6g (wydajność 30-80%) bezbarwnych kryształów o t.t. $82-84^\circ\text{C}$.

Lit.(19) $82-83^\circ\text{C}$.

^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm) 2.43(s, 2H), 2.82(t J=4.8Hz, 8H),
3.63(t, J=4.8Hz, 8H)

^{13}C 46.5, 67.1

V.2.37 Otrzymywanie diazokoronandu 4.

W kolbie o pojemności 1l umieściłem 18.8g (0.5M) wodorku litowoglinowego w 600 ml tetrahydrofuranu. 28.5g (50 mM) Diazokoronandu 152 umieściłem w nasadce do ługowania zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną. Roztwór wodorku ogrzewałem przez 40 godzin, ochłodziłem do temperatury pokojowej i dodałem roztwór tetrahydrofuranu z wodą (4:1) aż do całkowitego rozłożenia nadmiaru wodorku. Sole nieorganiczne odsączyłem i nierozpuszczalny osad przemyłem 300 ml tetrahydrofuranu. Przesącz zateżyłem i pozostałość krystalizowałem z układu benzen-heksan. Otrzymałem 12.1-12.5g (wydajność 92-95%) 1,10-diaza-18C6. Czysty koronand 4 otrzymany po krystalizacji z heksanu ma t.t.115°C.

Lit.(19) t.t.115-116°C.

^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm) 2.1(s, 2H), 2.80(t, J=4.6Hz, 8H), 3.59(m, 16H),

^{13}C 49.3, 70.2, 70.4

MS (m/z): 263(M+H⁺, 3), 231(1), 219(1), 200(2), 194(19), 187(12),
173(15), 161(16), 132(100)

V.2.38. Ogólna procedura usuwania grup tosylowych z

N,N'-ditosylodiazakoronandów.

W kolbie o pojemności 250 ml zaopatrzonej w wymrażalnik umieściłem 1 mM odpowiedniej bistosylowe pochodnej diazokoronandu, 1 ml dimetyloformamidu i 150 ml ciekłego amoniaku oraz kilka kawałków sodu lub litu (Tabela 7). Mieszaninę reakcyjną pozostawiłem na czas wyszczególniony w Tabeli 7, a następnie odparowałem amoniak. Pozostałość rozpuściłem w wodzie i odpowiednie diazokoronandy otrzymałem po zastosowaniu ciągłej ekstrakcji

(chlerek metylenu). Czyste diazakeronandy otrzymałem z wydajnościami przedstawionymi w Tabeli 5

Dane spektroskopowe otrzymanych związków:

związek 46 ^1H (CDCl_3) NMR δ (ppm) 2.73(s, 2H), 2.84(t, $J=4.5\text{Hz}$, 8H),
3.60÷3.80(m, 12H)

związek 161 ^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm) 1.8(s, 2H), 2.6÷2.75(m, 8H),
3.55(t, $J=5\text{Hz}$, 4H), 4.0(t, $J=4\text{Hz}$, 4H), 6.8÷6.9(m, 4H)

związek 162 ^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm) 1.7(s, 2H), 3.34(m, 8H),
4.0÷4.20(m, 8H), 6.80÷6.90(m, 8H)

V.2.39 Otrzymywanie *N,N'*-dimetylodiazakeronandów na drodze di-*N*-metylowania diazakeronandów. Procedura ogólna.

Mieszaninę 2 mM odpowiedniego diazakeronandu, 0.56g (10 mM) sproszkowanego wodorotlenku potasowego, 0.31 ml (0.71g, 5mM) jodku metylu i 50 ml suchego toluenu umieściłem w płuczce ultradźwiękowej na okres czasu wyszczególniony w Tabeli 6. Mieszaninę reakcyjną przesączyłem przez cellit. Przesącz zateżyłem i wolne *N,N'*-dimetylodiazakeronandy otrzymałem pirolizując w próżni ich kompleksy. Temperatury pirolizy kompleksów, wydajności poszczególnych reakcji i dane charakterystyczne otrzymanych związków przedstawione są w Tabeli 6.

Dane spektroskopowe otrzymanych związków:

związek 163 ^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm) 2.37(s, 6H), 2.66(t, $J=6\text{Hz}$, 8H),
3.58(t, $J=6\text{Hz}$, 8H)

związek 164 ^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm) 2.29(s, 6H), 2.83(m, 8H),
3.5÷3.7(m, 12H)

MS (m/z): 264(M^+ , 0.6), 229(1), 215(4), 201(2), 185(2), 162(4),
146(18), 132(11), 114(12), 100(38), 88(100)

związek 165 ^1H (CDCl_3) NMR δ (ppm) 2.31(s, 6H), 2.69(t, $J=5.5\text{Hz}$,
8H), 3.62(m, 16H)

^{13}C 43.5, 56.8, 69.0, 70.4

związek 166 ^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm) 2.3(s, 6H), 2.7(t, J=5Hz, 4H),
2.8(t, J=4Hz, 4H), 3.6(t, J=5Hz, 4H), 4.05(t, J=4Hz, 4H),
6.8÷6.9(m, 4H)

związek 167 ^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm) 2.4(s, 2H), 3.08(t, J=6Hz, 8H),
4.07(t, J=6Hz, 8H), 6.8÷6.9(m, 8H)

związek 169 ^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm) 1.65÷1.8(m, 4H), 2.27(s, 12H),
2.4÷2.8(m, 16H)

V.2.40 Procedura ogólna otrzymywania *N,N'*-dimetylodiazakoronandów
z bistosylowych pochodnych diazakoronandów.

W kolbie o pojemności 250 ml zaopatrzonej w chłodnicę z suchym lodem, umieściłem odpowiedni *N,N'*-bistosylodiazakoronand (1mM) i 150 ml ciekłego amoniaku. Do tej mieszaniny dodałem kawałkami sól aż do uzyskania intensywnej niebieskiej barwy roztworu. Po 10 minutach dodałem 0.74 ml (1.7g, 12mM) jodku metylu. Po następnych 10 minutach dodałem 10 ml mieszaniny tetrahydrofuran-woda (4:1). Amoniak i rozpuszczalniki odparowałem pod zmniejszonym ciśnieniem a pozostałość pirolizowałem w próżni (120-200°C/0.1Torr) otrzymując odpowiednie *N,N'*-dimetylodiazakoronandy o właściwościach identycznych z właściwościami związków otrzymanych według procedury V.2.39. Otrzymałem: 0.166g koronandu 163 (wydajność 82%), 0.153g koronandu 164 (wydajność 62%), 0.223g koronandu 165 (wydajność 77%), 0.203g koronandu 166 (wydajność 69%), 0.197g koronandu 167 (wydajność 51%), 0.196g koronandu 170 (wydajność 58%)

Dane spektroskopowe związku 170:

^1H (CDCl_3) NMR (CDCl_3) δ (ppm) 2.3(s, 6H), 2.7÷3.05(t, J=6Hz, 4H),
2.87(t, J=6Hz, 4H), 3.55÷3.80(m; 8H), 4.1(t, J=6Hz, 4H),
6.85÷6.95(m, 4H)

V.3. Wysokociśnieniowe syntezy *N,N'*-dimetyldiazakoronandów
kryptandów bicyklicznych i tricyklicznych.

V.3.1 Ogólna procedura otrzymywania soli *N,N'*-tetrametylo-
diazakoronandów w reakcji czwartorzędowania pod wysokim ciśnieniem.

W naczynku teflonowym do wykonywania reakcji pod wysokim
ciśnieniem umieściłem 1 mM odpowiedniej diaminy oraz 1 mM
odpowiedniego diiodku (Tabela 7) i dopełniłem acetonitrylem do
objętości 2.5 ml. Naczynko teflonowe wstawiłem do komory
wysokociśnieniowej i utrzymywałem ciśnienie 11 kbar przez 18
godzin. Otrzymane jasno żółte kryształy odsączyłem, przemyłem
eterem (15 ml) i suszyłem. Wydajności reakcji Tabela 7. Dane
analityczne Tabela 11, dane FAB Tabela 8.

Dane spektroskopowe otrzymanych związków:

sól 172 ^1H NMR (DMSO- d_6 +D $_2$ O, 1:1) δ (ppm) 3.08(s, 12H), 3.55÷3.5
(m, 8H), 3.81-3.83(m, 8H)

^{13}C 52.2, 63.8, 63.9, 64.1, 64.3, 64.4, 71.1

sól 173 ^1H NMR (DMSO- d_6 +D $_2$ O, 1:1) δ (ppm) 3.30(s, 12H), 3.83(m,
4H), 3.94 (m, 4H), 4.02(m, 4H), 4.48(m, 4H), 6.97÷7.15(m, 4H)

^{13}C 52.0, 62.6, 63.2, 63.5, 64.0, 114.4, 115.4, 121.9,
122.4, 147.1, 147.6

sól 174 ^1H NMR (DMSO) δ (ppm) 3.16÷3.18(m, 12H), 3.59÷3.67(m, 12H),
3.88÷2.93 (m, 8H)

^{13}C 51.7, 63.3, 63.6, 63.8, 63.9, 69.2

sól 175 ^1H NMR (DMSO- d_6 +D $_2$ O, 1:1) δ (ppm) 3.10(s, 12H), 3.56(m,
4H), 3.60(m, 4H), 3.76(t, J=4.9Hz, 4H), 3.88(m, 4H), 4.36(m,
4H), 6.95÷7.02(m, 4H)

^{13}C 51.8, 62.0, 62.7, 63.7, 64.6, 69.5, 113.8, 122.3, 146.5

sól 176 ^1H NMR (D $_2$ O) δ (ppm) 3.28(s, 12H), 3.74(s, 8H), 4.05(s, 8H)

^{13}C 55.1, 66.9, 72.4

V.3.2 Ogólna procedura otrzymywania *N,N'*-dimetylodiazakoronandów

poprzez demetylowanie soli *N,N'*-tetrametylodiazakoronandów.

Roztwór 1 mM odpowiedniej soli *N,N'*-tetrametylodiazakoronandu i 0.66g (2.5 mM) trifenylofosfiny w 5 ml dimetyloformamidu ogrzewałem do wrzenia przez 20 godzin. Mieszaninę reakcyjną ochłodziłem do temperatury pokojowej, rozpuszczalnik odparowałem a do pozostałości dodałem 5 ml 3% kwasu solnego. Fazę wodną ekstrahowałem chloroformem (2×10 ml) i zobojętniłem stałym wodorotlenkiem potasowym (do pH 12). Rozpuszczalnik odparowałem pod zmniejszonym ciśnieniem a otrzymane kompleksy pirolizowałem w próżni (100-200°C/0.1 Torr). Otrzymałem bezbarwne oleje których właściwości były identyczne z właściwościami związków otrzymanych według procedury V.2.39. Wydajności poszczególnych reakcji przedstawione są w Tabeli 7.

V.3.3 Ogólna procedura otrzymywania soli chiralnych

N,N'-tetrametylodiazakoronandów w reakcji czwartorzędowania pod wysokim ciśnieniem.

Wychodząc z 1mM aminy 171a lub 171b i 1 mM diiodopochodnej 120a, 120b, lub 128, stosując te same warunki reakcji i analogiczny przerób jak w procedurze V.3.1 otrzymałem odpowiednio:

związek 178a 5.04g (wydajność 95%) $[\alpha]_D -30.6$ (c 0.95, H₂O),

¹H NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) 3.32(s, 12H), 3.49(s, 6H), 3.50÷3.73(m, 8H),

3.98-4.03(m, 4H), 4.35÷4.38(m, 2H)

¹³C 51.8, 57.0, 63.4, 63.9, 64.3, 71.2

związek 178b 5.09g (wydajność 96%) $[\alpha]_D +30.6$ (c 0.98, H₂O)

związek 179a 5.51g (wydajność 96%) $[\alpha]_D -4.8$ (c 1.1, H₂O)

¹H NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) 3.19(s, 12H), 3.44÷3.64(m, 18H),

3.85÷3.92(m, 4H), 4.35÷4.37 (m, 2H)

^{13}C 51.9, 57.0, 57.3, 62.6, 69.2, 63.8, 64.1, 64.3, 65.6, 68.8,
69.3, 71.3, 72.5

związek 179b 5.56g (wydajność 97%) $[\alpha]_{\text{D}} +4.9$ (c 1.2, H_2O)

związek 180a 5.2g (wydajność 84%) $[\alpha]_{\text{D}} -21.1$ (c 1.21, DMSO)

^1H NMR (D_2O) δ (ppm) 3.29(s, 12H), 3.30÷3.34(m, 6H), 3.46(s, 6H),
3.90÷3.95(m, 4H), 4.74(m, 4H), 6.89÷7.02(m, 4H)

^{13}C 55.3, 55.6, 59.0, 59.8, 60.9, 64.9, 66.9, 67.2, 72.0, 74.8,
77.0, 85.4, 115.1, 124.9, 125.8, 148.8, 149.7

związek 180b 5.5g (wydajność 89%) $[\alpha]_{\text{D}} +19.9$ (c 1.02, DMSO)

Dane analityczne Tabela 11, dane FAB Tabela 8.

V.3.4 Ogólna procedura otrzymywania chiralnych *N,N'*-dimetylo- diazakoronandów poprzez demetylowanie chiralnych soli

N,N'-tetrametylodiazakoronandów.

Wychodząc z 1mM chiralnej soli *N,N'*-tetrametylodiazakoronandu i
0.66g (2.5 mM) trifenylofosfiny w 5 ml dimetyloformamidu, stosując
te same warunki reakcji i analogiczny przerób jak w procedurze
V.3.2. trzymałem odpowiednio:

związek 181a 0.935g (wydajność 38%) ^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm) 2.2(s, 6H),
2.5÷2.63(m, 4H), 3.5÷3.72(m, 10H), 4.0÷4.14(m, 2H)

MS (m/z): 269($\text{M}+\text{Na}^+$, 1), 246(1), 183(2), 173(6), 144(10), 130(21),
100(100)

związek 181b 1.08g (wydajność 41%)

związek 182a 0.958g (wydajność 33%)

^1H NMR (D_2O) δ (ppm) 2.34(s, 6H), 2.65(m, 8H), 3.4÷3.75(m, 14H),
3.9+4.1(m, 3H)

MS (m/z): 329($\text{M}+\text{K}^+$, 1), 313($\text{M}+\text{Na}^+$, 3), 227(3), 218(2), 188(3),
174(11), 157(8), 144(100)

związek 182b 0.929g (wydajność 32%)

związek 183a 0.987g (wydajność 42%)

^1H NMR (D_2O) δ (ppm) 2.1÷2.3(m, 6H), 2.6÷2.75(m, 4H), 3.3÷3.7(m, 10H), 4.05÷4.25(m, 2H), 6.9÷7.0(m, 4H)

związek 183b 0.973g (wydajność 44%)

^1H NMR (D_2O) δ (ppm) 2.3(s, 6H), 2.7÷2.9(m, 4H), 3.2÷4.1(m, 16H), 6.8÷6.9(m, 4H)

MS (m/z): 338(M^+ , 1), 317(5), 291(9), 280(16), 217(8), 184(16),
149(100)

V.3.5 Ogólna procedura otrzymywanie *N,N'*-dimetylodiazakoronandów w reakcji trzeciorzędowania pod wysokim ciśnieniem.

W naczynku teflonowym umieściłem 1.5 mM odpowiedniej diaminy (124a lub 124b) oraz 1.5 mM odpowiedniego diiodoeteru (120a, 120b lub 128) i dopełniłem acetonitrylem do objętości 3 ml. Naczynko teflonowe wstawiłem do komory wysokociśnieniowej i prowadziłem reakcję w temperaturze 50° , pod ciśnieniem 11 kbar przez 18 godzin. Otrzymany jasno żółty olej oddzieliłem, przemyłem eterem i suszyłem. Następnie rozpuściłem w 10 ml wody i przesączyłem przez żywicę jonowymienną (DOWEX 1X8 100-200 Mesh w formie Cl^-). Otrzymany roztwór zalkalizowałem wodorotlenkiem sodowym do pH 12 i odparowałem rozpuszczalnik. Piroliza próżniowa otrzymanych kompleksów inkluzyjnych daje *N,N'*-dimetylodiazakoronandy identyczne jak te otrzymane według procedury V.2.39, z wydajnościami podanymi w Tabeli 9.

V.3.6 Ogólna procedura otrzymywanie bicyklicznych kryptandów w reakcji trzeciorzędowania pod wysokim ciśnieniem.

W naczynku teflonowym umieściłem 1mM odpowiedniego diazakoronandu i 1mM diiodozwiązku 120a lub 120b (Tabela 10), następnie dopełniłem acetonitrylem naczynko do objętości 3 ml, wstawiłem do komory wysokociśnieniowej i prowadziłem reakcję w temperaturze 50° , pod ciśnieniem 11 kbar przez 18 godzin.

Otrzymany osad odsączyłem i przemyłem eterem (20ml). Wydajności reakcji trzeciorzędowania przedstawione są w Tabeli 10, a dane analityczne w Tabeli 11. Otrzymane substancje rozpuściłem w 2ml wody destylowanej i dodawałem powoli wodorotlenek potasowy do osiągnięcia pH 12. Rozpuszczalnik oddestylowałem pod zmniejszonym ciśnieniem a powstałe kompleksy pirolizowałem w próżni otrzymując odpowiednie kryptandy z ilościowymi wydajnościami. Dane fizykochemiczne otrzymanych kryptandów zawiera Tabela 10.

Związek 189 ^1H NMR (CHCl_3) δ (ppm) 2.65÷3.0(m, 12H),
3.55÷3.75(m, 12H)

MS (m/z): 244(M^+ ,1), 201(1), 132(3), 130(2.5), 114(11), 113(48),
100(100)

Związek 191 ^1H NMR (CHCl_3) δ (ppm) 2.50÷2.90(m, 12H), 3.5÷3.8(m, 16H)

MS (m/z): 288(M^+ ,1.5), 257(1), 245(7), 231(5), 219(5), 187(4),
173(6), 158(5), 150(30), 132(75), 114(25), 100(76), 56(100)

Związek 193 ^1H NMR (CHCl_3) δ (ppm) 2.42÷3.1(m, 12H), 3.5÷3.9(m, 20H)

MS (m/z): 332(M^+ ,1.5), 301(2), 288(3), 271(1), 257(1), 174(1.5),
158(3), 149(4), 146(3), 144(10), 100(100)

Związek 195 ^1H NMR (CHCl_3) δ (ppm) 2.45÷3.15(m, 12H), 3.45÷3.9(m, 24H)

MS (m/z): 389($\text{M}+\text{Na}^+$, 3.5), 376(M^+ ,1), 345(6), 333(3), 319(6),
315(7), 289(11), 275(54), 194(17), 173(13), 158(19), 132(100)

V.3.7 Otrzymywanie chiralnych kryptandów bicyklicznych w reakcji czwartorzędowania pod wysokim ciśnieniem.

Otrzymywanie kryptandu 198.

W naczynku teflonowym umieściłem 0.435g (1.5 mM) *N,N'*-dimetylo-diazakoronandu oraz 0.573g (1.5 mM) związku 142 i dopełniłem naczynko do objętości 3 ml acetonitrylem. Naczynko wstawiłem do komory wysokociśnieniowej i reakcję prowadziłem w temperaturze pokojowej, pod ciśnieniem 11 kbar przez 20 godzin. Otrzymana

krystaliczną sól kryptandu oddzieliłem, przemyłem eterem i suszyłem.

Otrzymałem 0.897g, wydajność 89% o $[\alpha]_D -15.8$ (c 1.35, H₂O)

¹H NMR (D₂O) δ (ppm) 1.52(s, 5H), 3.32(s, 6H), 3.74÷4.10(m, 3H)

¹³C 15.6, 23.3, 29.0, 34.6, 66.2, 66.8, 67.0, 72.3, 72.5, 73.0, 75.1, 128.1, 132.2

Wychodząc z 0.672g (1mM) otrzymanej soli, 0.66g (2.5 mM) trifenylofosfiny w 5 ml dimetyloformamidu, i stosując te same warunki reakcji i analogiczny przerób jak w procedurze V.3.2 otrzymałem po przesączeniu chlorowodoru kryptandu 198 przez żywice jonowymienną (DOWEX 1X8 100-200 Mesh w formie OH⁻) 0.264g kryptandu 198 wydajność 68%, $[\alpha]_D +17.8$ (c 1.6, EtOH) t.t.97-101°C.

Lit.(47) t.t.99-100, $[\alpha]_D +18.3$ (c 1.9, EtOH)

¹H NMR (CHCl₃) δ (ppm) 2.1÷2.7(m, 12H), 2.86(s, 2H), 3.0÷3.2(m, 16H), 3.3÷3.56(m, 2H)

V.2.8. Otrzymywanie kryptandów 200a, 200b, 200c.

Wychodząc z 0.246g (1mM) N,N'-dimetylodiazakoronandu 164 1 mM, 0.551g (1mM) diiodopochodnej cukrowej 143a, 143b, lub 142c, stosując te same warunki reakcji i analogiczny przerób jak w procedurze V.3.1 trzymałem odpowiednie sole kryptandów bicyklicznych 199a, 199b, 199c odpowiednio z wydajnościami 71, 67 i 82%.

Związek 199a ¹H NMR (D₂O) δ (ppm) 3.0÷4.20(m, 42H), 4.36(s, 1H), 5.19(s, 1H), 5.82(s, 1H), 7.49÷7.57(m, 5H)

¹³C 21.6, 30.1, 64.0, 66.3, 68.1, 70.0, 71.4, 71.5, 80.7, 103.7, 128.2, 130.8, 130.9

Związek 199b ¹H NMR (D₂O) δ (ppm) 2.9÷2.41(m, 41H), 4.27(m, 2H), 4.90(s, 1H), 5.7(s, 1H), 7.35÷7.55(m, 5H)

¹³C 22.2, 58.7, 62.3, 64.2, 66.7, 67.9, 71.0, 71.2, 71.3, 81.0, 104.3, 128.1, 130.2, 130.9

Związek 199c ¹H NMR (D₂O) δ (ppm) 2.95÷4.15(m, 42H), 4.20(s, 1H),

4.89(s, 1H), 5.9(s, 1H), 7.40÷7.50(m, 5H)

^{13}C 23.1, 52.7, 57.5, 57.6, 63.1, 65.7, 66.6, 66.8, 72.4, 75.4, 77.9, 81.8, 100.2, 128.1, 130.3, 130.9

Wychodząc z 0.331g (0.6mM) odpowiedniej pochodnej cukrowej 199a, 199b, 199c i 0.314g (1.2mM) trifenylofosfiny i stosując te same warunki reakcji jak w procedurze V.3.2. otrzymałem po chromatografii na tlenku glinu układem chlorek metylenu-metanol (95/5); 0.185g pochodnej glukozy 200a, wydajność 60% 0.191 pochodnej galaktozy 200b, wydajność 62% 0.268 pochodnej mannozy 200c, wydajność 87% o własnościach identycznych jak opisane uprzednio. Lit.(40).

V.3.9 Otrzymywanie koronandu 201.

Do roztworu 0.348g (2mM) diazakoronandu 85 w 20ml chlorku metylenu dodałem 0.453g (4.6mM) bezwodnika kwasu chlorooctowego i pozostawiłem na 18 godzin w temperaturze pokojowej. Mieszaninę reakcyjną przemyłem 5% roztworem wodorotlenku potasowego (5 ml), wodą (2×10 ml) i suszyłem (MgSO_4). Po odparowaniu rozpuszczalnika pozostałość krystalizowałem z układu chloroform-eter. Otrzymałem 0.543g, wydajność 83%, bezbarwnych kryształów o t.t.120-123°C. Dane analityczne zamieszczone są w Tabeli 11.

^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm) 3.46(t, $J=4.8\text{Hz}$, 3H), 3.50÷3.53(m, 5H),

3.68÷3.71 (m, 4H), 3.70(t, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 3.85(t, $J=4.9\text{Hz}$, 3H),

4.11(s, 2H), 4.17(s, 2H)

^{13}C 41.5, 41.9, 49.0, 50.1, 50.4, 51.5, 67.9, 68.1, 68.8, 69.6, 166.9, 167.5

IR [cm^{-1}] (CHCl_3) $\nu(\text{C-O-C})$ 1155-1145

V.3.10 Otrzymywanie diazakoronandu 202.

Wychodząc z 0.245g (0.75mM) diazakoronandu 201, 1.5g (10mM) jodku sodowego, 100 ml acetonu i stosując te same warunki reakcji i analogiczny przerób jak w procedurze V.2.5. otrzymałem 0.276g

(wydajność 54.2%) diazakoronandu 202 w postaci oleju, który użyłem bezpośrednio do następnej reakcji.

V.3.11 Otrzymywanie kryptandu tricyklicznego 203.

W naczynku teflonowym umieściłem 0.153g (0.3 mM) diazakoronandu 202 oraz 0.061g (0.3mM) *N,N'*-dimetylodiazakoronandu 163 i dopełniłem naczynko do objętości 2.5 ml acetonitrylem. Naczynko wstawiłem do komory wysokociśnieniowej i prowadziłem reakcję w temperaturze pokojowej, pod ciśnieniem 11 kbar przez 20 godzin. Otrzymany krystaliczny osad soli 203 oddzieliłem, przemyłem eterem i suszyłem. Otrzymałem 0.157g, wydajność 73%.

^1H NMR (D_2O) δ (ppm) 3.40÷3.84(m, 38H), 4.20÷4.23(m, 4H)

V.3.12 Otrzymywanie kryptandu tricyklicznego 204.

Wychodząc z 0.132g (0.185mM) otrzymanej soli 203, 71mg (0.37 mM) trifenylofosfiny w 5 ml dimetyloformamidu i stosując te same warunki reakcji oraz analogiczny przerób jak w procedurze V.3.2 otrzymałem po przesączeniu chlorowodoru kryptandu 204 przez żywicę jonowymienną (DOWEX 1X8 100-200 Mesh w formie OH^-) 54mg kryptandu 204, wydajność 68%.

^1H (CDCl_3) NMR δ (ppm) 3.40(t, $J=4.5\text{Hz}$, 4H), 3.42÷3.45(m, 14H), 3.52(t, $J=5.5\text{Hz}$, 2H), 3.67÷3.69(m, 6H), 3.73(t, $J=5.1\text{Hz}$, 2H), 3.84(t, $J=4.9\text{Hz}$, 4H), 4.13, 4.15(s, 4H)

IR [cm^{-1}] (CHCl_3) ν (C-O-C) 1105-1140, ν (RCON) 1640-1670

V.3.13 Otrzymywanie kryptandu tricyklicznego 205.

W kolbie o pojemności 50ml umieściłem 50mg kryptandu 204 w 10 ml tetrahydrofuranu i ogrzałem do wrzenia. Do mieszaniny reakcyjnej dodałem 1ml roztworu BMS o stężeniu jednomolowym i mieszaninę reakcyjną ogrzewałem do wrzenia jeszcze przez 30 minut. Następnie rozłożyłem nadmiar wodoru metanolem i odparowałem rozpuszczalnik. Pozostałość po rozpuszczeniu w wodzie zadałem 1ml 3% kwasu solnego i

ogrzewałem do wrzenia przez 30 minut, ochłodziłem do temperatury pokojowej i dodałem wodorotlenku potasowego do pH 2. Fazę wodną ekstrahowałem chlorkiem metylenu (4×5 ml), fazy organiczne połączyłem i suszyłem (MgSO₄). Rozpuszczalnik oparowałem i pozostałość pirolizowałem w próżni (120°C/.001Torr). Otrzymałem 10mg, wydajność 23% kryptandu 205 o t.t.140-149°C.

Lit.(15) t.t.144-149°C.

¹H (CDCl₃) NMR δ(ppm) 2.87÷2.93(m, 8H), 3.42÷3.79(m, 32H)

IR [cm⁻¹] (CHCl₃) ν(C-O-C) 1150-1100, ν(C-N) 1250-1200

V.3.14 Otrzymywanie koronandu 206.

Do roztworu 0.524g (2mM) diazakoronandu 4 w 20ml chlorku metylenu i 2 ml trietyloaminy dodałem 0.453g (4.6mM) chlorku 137 i pozostawiłem na 18 godzin w temperaturze pokojowej. Mieszaninę reakcyjną przemyłem 3% kwasem solnym, 5% roztworem wodorotlenku potasowego (5 ml), wodą (2×10 ml) i suszyłem (MgSO₄). Po odparowaniu rozpuszczalnika pozostałość krystalizowałem z układu chloroform-eter. Otrzymałem 0.821g, wydajność 62%, bezbarwnych kryształów o t.t.144÷145°C. Dane analityczne przedstawione są w Tabeli 11.

¹H NMR (CDCl₃) δ(ppm) 3.5÷3.66(m, 16H), 3.77÷3.80(m, 8H),

4.48(s, 4H), 7.35(d, J=8.0Hz, 4H), 7.40(d, J=8.0Hz, 4H)

¹³C NMR 32.6, 45.6, 46.1, 49.8, 69.6, 69.8, 70.6, 127.1, 129.1,
136.6, 138.9, 171.5

MS (m/z): 655(M⁺, 1), 577(13), 575(11), 531(3), 514(4), 497(6),
385(3), 330(11), 328(12), 284(7), 249(11), 199(56), 197(58),
119(93), 118(100)

IR [cm⁻¹] (CHCl₃) ν(C-O-C) 1075-1085, ν(CON) 1620-1640

V.3.15 Otrzymywanie kryptandu tricyklicznego 207.

W naczynku teflonowym umieściłem 0.131g (0.2 mM) diazakoronandu 206 oraz 58mg (0.2 mM) *N,N'*-dimetylodiazakoronandu 165 i dopełniłem do objętości 2.5 ml chlorkiem metylenu. Naczynko wstawiłem do komory wysokociśnieniowej i prowadziłem reakcję w temperaturze pokojowej, pod ciśnieniem 11 kbar przez 20 godzin. Otrzymany krystaliczny osad soli 207 oddzieliłem, przemyłem eterem i suszyłem. Otrzymałem 110mg, wydajność 58%.

^1H NMR (D_2O) δ (ppm) 3.27÷3.75(m, 54H), 3.93(m, 4H), 7.28÷7.47(m, 8H)

V.3.16 Otrzymywanie kryptandu tricyklicznego 208.

Wychodząc z 100mg (0.16mM) kryptandu 207, 56mg -(0.21mM) trifenylofosfiny i stosując te same warunki reakcji oraz analogiczny przerób jak w procedurze V.3.2. otrzymałem po chromatografii na tlenku glinu układem chlorek metylenu-metanol (95/5) 67mg (wydajność 83%) kryptandu 208.

^1H NMR (CD_3OD) δ (ppm) 3.5÷3.70(m, 36H), 3.75÷3.80(m, 8H), 3.97(m, 4H), 4.93(s, 4H), 7.30÷7.45(m, 8H)

V.3.17 Otrzymywanie kryptandu tricyklicznego 209.

Wychodząc z 67mg (0.09mM) kryptandu 208 i stosując te same warunki reakcji oraz analogiczny przerób jak w procedurze V.3.13. otrzymałem po krystalizacji z chlorku metylenu 12mg (wydajność 18%) kryptandu 209 o t.t.120-125°C. Lit.(85) t.t.116°C.

^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm) 3.10÷3.11(m, 16H), 3.50÷3.84(m, 40H), 7.22÷7.47(m, 8H)

IR [cm^{-1}] (CHCl_3) ν (C-O-C) 1145-1110, 1095-1080

Tabela 11.

Związek	Wzór sumaryczny	Analiza elementarna				T . t [C°] (rozp.)
		Obliczona // Znależona				
		C	H	N	X	
128	$C_{10}H_{12}O_2J_2$	28.7	2.9	-	60.7	61-61.5 AcOEt
		28.7	2.8	-	60.6	
129	$C_{17}H_{19}O_5J_2$	44.2	4.1	-	27.4	52-53 heksan
		44.0	4.1	-	27.3	
143a	$C_{18}H_{24}O_6J_2$	36.6	4.1	-	43.0	110-113 heksan
		36.7	4.4	-	42.5	
143b	$C_{18}H_{24}O_6J_2$	36.6	4.1	-	43.0	140-142 heksan
		36.5	4.2	-	43.0	
143c	$C_{18}H_{24}O_6J_2$	36.6	4.1	-	43.0	olej
		36.6	4.3	-	42.5	
154	$C_{28}H_{34}N_2O_7S_2$	58.5	6.0	4.9	-	170-171 CHCl ₃ , C ₆ H ₁₂
		58.7	5.8	5.0	-	
156	$C_{30}H_{38}N_2O_8S_2$	58.2	6.2	4.5	-	167-168 AcOEt, C ₆ H ₁₄
		58.4	6.3	4.8	-	
157	$C_{25}H_{34}N_2O_7S_2$	55.7	6.4	5.2	-	146-147 AcOEt, C ₆ H ₁₄
		55.4	6.4	4.8	-	
158	$C_{27}H_{38}N_2O_8S_2$	56.2	6.6	4.8	-	olej
		55.8	6.7	4.5	-	
159	$C_{17}H_{28}N_2O_5S$	54.8	7.6	7.5	-	90-92 AcOEt
		54.8	7.8	7.8	-	
160	$C_{14}H_{21}N_2O_3Br$	48.7	6.1	8.1	23.1	98-100 heptan
		48.6	6.2	8.0	23.3	
172	$C_{12}H_{28}N_2O_2J_2$ +H ₂ O	28.6	6.0	5.6	-	-
		28.5	5.9	5.7	-	
173	$C_{18}H_{32}N_2O_3J_2$	37.4	5.6	4.9	-	-
		37.1	6.0	5.2	-	
174	$C_{14}H_{32}N_2O_3J_2$	31.7	6.1	5.3	-	-
		31.7	6.3	5.4	-	
175	$C_{20}H_{36}N_2O_4J_2$	38.0	5.9	4.4	-	-
		38.1	6.3	4.5	-	
176	$C_{16}H_{36}N_2O_4J_2$	33.5	6.3	4.9	44.2	261-262 MeOH
		33.6	6.5	4.9	44.2	
178a	$C_{14}H_{32}N_2O_3J_2$ +H ₂ O	30.7	6.3	5.1	-	159-161 MeOH
		30.3	6.3	5.3	-	
178b	$C_{14}H_{32}N_2O_3J_2$ +H ₂ O	30.7	6.3	5.1	-	159-161 MeOH
		30.3	6.3	5.3	-	
179a	$C_{16}H_{36}N_2O_4J_2$	33.5	6.3	4.9	-	-
		33.0	6.7	4.9	-	
179b	$C_{16}H_{36}N_2O_4J_2$	33.5	6.3	4.9	-	-
		33.1	6.5	4.9	-	
180a	$C_{20}H_{36}N_2O_4J_2$	38.6	5.8	4.5	-	105-108 rozkład
		38.6	6.1	4.4	-	
180b	$C_{20}H_{36}N_2O_4J_2$	38.6	5.8	4.5	-	105-108 rozkład
		38.8	6.1	4.6	-	

<u>190</u>	$C_{14}H_{30}N_2O_4J_2$	30.9	5.7	5.2	-	
		30.5	6.0	5.3		
<u>192</u>	$C_{16}H_{34}O_5N_2J_2$	32.7	5.8	4.8	-	
		32.7	5.9	4.4		
<u>194</u>	$C_{18}H_{38}N_2O_6J_2$	34.2	6.1	4.4	40.1	
		34.0	6.2	4.6	40.1	
<u>201</u>	$C_{12}H_{20}N_2O_4Cl_2$	44.0	6.2	8.6	21.7	120-123
		43.9	6.3	8.7	21.8	$CHCl_3$
		51.2	5.5	4.4	-	144-145
<u>206</u>	$C_{28}H_{36}N_2O_6Br_2$	52.1	5.9	4.0		$CH_2Cl_2-Et_2O$

VI. LITERATURA CYTOWANA

1. K.N.Suslick, Modern Synthetic Methods, 1986, 4, 1
2. J.Jurczak, Physica 1986, 139&140 B, 709
3. J.Jurczak, M.Chmielewski, J.Carbohydrate Chemistry 1986, 6, 1
4. A.Golebiowski, U.Jacobsson, J.Jurczak, M.Chmielewski, Tetrahedron, 1987, 43, 599
5. A.Golebiowski, U.Jacobsson, J.Jurczak, Tetrahedron, 1987, 43, 3063
6. J.Jurczak, T.Bauer, Tetrahedron, 1986, 42, 5045
7. J.Jurczak, Dane nie opublikowane
8. J.Jurczak, R.Ostaszewski, M.Pietraszkiewicz, P.Salański, J.Inclusion Phen., 1987, 5, 553
9. J.Inclusion Phen., 1988, 6, 103
10. J.M.Lehn, Angew.Chem.Int.Ed.Engl., 1988, 27, 89
11. a. G.W.Gokel, D.M.Dishony, R.A.Schultz, V.J.Gatto, Synthesis, 1982, 997
b. J.B.Brodshaw, R.M.Izatt, S.T.Jolley, Heterocycles, 1982, 19, 3
c. G.W.Gokel, S.H.Korzeniowski, Macrocyclic Polyether Synthesis, Springer Verlag, Berlin, 1982
d. J.J.Christiansen, D.J.Eatough, R.M.Izatt, Chem.Rev., 1974, 74, 351
e. G.R.Newkome, J.D.Sauer, J.M.Raper, D.C.Hager, Chem.Ber., 1977, 77, 513
f. R.M.Izatt, J.J.Christiansen Eds., Synthetic Multidentate Macrocyclic Compounds, Academic Press, New York 1978
g. R.M.Izatt, J.J.Christiansen, Progr.Macrocyclic Chem., 1979
h. A.W.Bogatski, N.G.Lukyanenko, T.J.Kiriczenko, Zhur.Obshch.Khim., 1987, 7, 487
i. J.M.Lehn, Science, 1985, Vol.227, No.4689, 1849

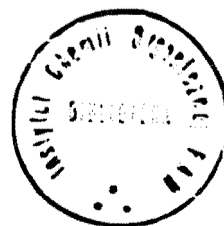
12. C.J.Pedersen, J.Am.Chem.Soc., 1969, 89, 7017
13. a. F.Vögtle, P.Neuman, Tetrahedron, 1970, 26, 5847
b. F.Vögtle, P.Neuman, Tetrahedron, 1969, 25, 5329
14. a. F.Vögtle, E.Weber, Inorg.Chim.Acta, 1980, 45, L65
b. F.Vögtle, E.Weber, Topics in Curr.Chem., Vol.98, 1
15. J.Dale, J.Calverey, J.Chem.Soc., Chem.Comm., 1981, 1084
16. a. M.Stoll, A.Rouve, G.Stoll-Comte, Helv.Chim.Acta, 1934, 17, 1234
b. M.Stoll, A.Rouve, Helv.Chim.Acta, 1936, 19, 1087
c. M.Stoll, A.Rouve, Helv.Chim.Acta, 1935, 18, 1087
17. a. G.Salomon, Helv.Chim.Acta, 1934, 17, 851
b. G.Salomon, Helv.Chim.Acta, 1936, 19, 743
c. G.Salomon, Trans.Faraday.Soc., 1936, 32, 153
18. J.M.Lehn, B.Dietrich, J.P.Souville, Tetrahedron Lett., 1969, 34, 2335
19. J.M.Lehn, B.Dietrich, J.P.Souville, J.Blanzat, Tetrahedron, 1973, 29, 1629
20. K.N.Raymond, S.J.Rodgers, C.Yuen Ng, J.Am.Chem.Soc., 1985, 107, 4094
21. C.Picard, P.Tisnes, N.Leygue, L.Cazaux, Tetrahedron Lett., 1987, 28, 4049
22. Y.Inouye, J.Oda, Y.Yamamoto, N.Ando, Synthesis, 1978, 699
23. D.J.Chadwick, I.A.Cliffe, J.O.Sutherland, R.F.Newton, J.Chem.Soc., Perkin Trans.1, 1984, 1707
24. K.N.Raymond, S.J.Rodgers, C.Yuen Ng, J.Am.Chem.Soc., 1985, 107, 4094
25. J.M.Lehn, B.Dietrich, J.Simon, Angew.Chem.Int.Ed.Engl., 1974, 13, 406

26. R.N.Greene, *Tetrahedron Lett.*, 1972, 1793
- 27.a. B.R.Bowsher, A.J.Rest, *J.Chem.Soc.*, Dalton Trans.1, 1981,1157
- b. M.D.S.Healy, A.J.Rest, *J.Chem.Soc.*, Chem.Comm., 1981, 149
- c. B.R.Bowsher, A.J.Rest, *Inorg.Chim.Acta*, 53, 1981, L175
28. S.Kulstad, L.A.Malmsten, *Acta Chem.Scand.*, 1979, B33, 469
30. S.Kulstad, L.A.Malmsten, *Tetrahedron Lett.*, 1981, 643
31. V.J.Gatto, G.W.Gokel, *J.Am.Chem.Soc.*, 1984, 106, 8240
32. V.J.Gatto, K.A.Arnold, A.M.Viscariello, S.R.Miller,C.R.Morgan, G.W.Gokel, *J.Org.Chem.*, 1986, 51, 5373
33. J.C.Rodriguez, A.Alpha, D.Planchere, J.M.Lehn, *Helv.Chim.Acta*, 1984, 67, 2262
34. M.Wunsch, *Dysertacja*, Uniwersytet Karlsruhe, 1985
35. M.Pietraszkiewicz, *J.Inclusion Phen.*, 1984, 2, 185
36. J.Jurczak, M.Tkacz, U.Majchrzak-Kuczyńska, *Synthesis*, 1983,920
37. J.Jurczak, P.Salański, M.Pietraszkiewicz, *Bull.Pol.Acad.Chem.*, 1985, 33, 433
38. P.Salański, *Dysertacja*, IChO PAN Warszawa 1988
39. J.Jurczak, P.Salański, R.Ostaszewski, M.Pietraszkiewicz, *Heterocycles*, 1986, 24, 1203
- 40.a. M.Pietraszkiewicz, J.Jurczak, P.Salański, *J.Chem.Soc.*, Chem.Comm., 1983, 1184
- b. M.Pietraszkiewicz, J.Jurczak, P.Salański, *Tetrahedron*, 1984, 40, 2071
- c. M.Pietraszkiewicz, J.Jurczak, *J.Carbohydr.Chem.*, 1985, 4,429
- 41.a. J.E.Richman, T.J.Atkins, *J.Am.Chem.Soc.*, 1974, 96, 2268
- b. J.E.Richman, T.J.Atkins, W.F.Oette, *Organic Synthesis*, 58,86
42. A.V.Bogatsky, N.G.Lukyanenko, S.S.Basok, L.K.Ostrovskaya, *Synthesis*, 1983, 138

43. N.G.Lukyanenko, S.S.Basok, L.K.Filonowa, Zhur.Org.Khim.,
1987, 23, 660
44. a. M.R.Johnson, J.O.Sutherland, R.F.Newton, J.Chem.Soc.,
Perkin Trans.1, 1979, 357
b. S.J.Leigh, J.O.Sutherland, J.Chem.Soc., Perkin Trans.1,
1979, 1089
c. L.C.Hodgkinson, J.O.Sutherland, J.Chem.Soc., Perkin Trans.1,
1979, 1908
d. L.C.Hodgkinson, M.R.Johnson, S.J.Leigh, N.S.Spencer,
R.N.Newton, J.O.Sutherland, J.Chem.Soc., Perkin Trans.1,
1979, 2193
45. T.Kikui, H.Maeda, Y.Nakatsuji, M.Okahara, Synthesis, 1984, 74
46. N.G.Lukyanenko, A.S.Reder, Zhur.Org.Khim., 1987, 1563
47. N.G.Lukyanenko, A.S.Reder, L.N.Nyamtseva, Synthesis, 1986, 932
48. G.R.Newkome, V.K.Majestic, F.R.Fronczek, Tetrahedron Lett.,
1981, 3039
49. J.M.Lehn, J.Cheney, J.Chem.Soc., Chem.Comm., 1972, 487
50. F.Kotzyba-Hibert, J.M.Lehn, P.Viertig, Tetrahedron Lett.,
1980, 21, 941
51. J.O.Sutherland, A.Kumar, S.Mageswaran, Tetrahedron,
1986, 42, 3302
52. J.M.Lehn, J.Simon, A.Moradpour, Helv.Chim.Acta, 1978, 61, 2407
53. F.Vögtle, E.Weber, Chem.Ber., 1976, 109, 1803
54. A.V.Bogatskii, N.G.Lukyanenko, V.A.Szapkin, H.A.Popkov,
N.H.Nazarowa, Z.A.Czernotkacz, Zhur.Org.Khim., 1984, 20, 878
55. E.M.Wilke, Dysertacja ETH Zurich 1980
56. a. R.P.Pettman, J.F.Stoddart, Tetrahedron Lett., 1979, 461
b. J.F.Stoddart, D.A.Laider, J.B.Wolstenholme,
Tetrahedron Lett., 1979, 465

- c. J.F.Stoddart, D.A.Laider, Carbohydr.Res. 1977, 55, C1
- d. M.Pietraszkiewicz, J.Jurczak, J.Chem.Soc.Chem.Commun.,
1983, 1184
- 57.a. F.Vögtle, W.Rosshofer, Liebigs Ann.Chem., 1978, 552
- b. S.Pappalardo, F.Bottino, M.D.Grazia, P.Finacchiaro, A.Memo,
Heterocycles 1985, 23, 1881
58. J.Sand, Chem.Ber. 1901, 34, 2906
- 59.a. D.Belletti, F.Ugozzoli, A.Cantoni, G.Pasquinelli,
Centro di Studio per la Strutturistica Diffrattometrica del
CNR, Parma, ITALY, Internal Reports 1/79, 2/79, 3/79 (1979)
- b. M.S.Lehman, F.K.Larsen, Acta Crystallogr., 1974, A30, 80
60. Z.W.Hamilton, Acta Cryst., 1965, 18, 502
61. P.Main, S.J.Fiske, S.E.Hull, L.Lessinger, G.Germain,
J.-P.Declercq, M.M.Woolfson, (1980). MULTAN80. A System of
Computer Programs for the Automatic Solution of Crystal
Structures for X-ray Diffraction Data. Univ. of York,
England, and Louvain, Belgium.
62. G.M.Sheldrick (1976) SHELX76. Program for crystal
structure determination. Univ. of Cambridge, England.
63. Nardelli, M.(1983). PARST A system of Computer Routines for
Calculating Molecular Parameters for the Results of Crystal
Structure Analysis. Univ. of Parma, Italy.
64. C.Rizzoli, V.Sangermano, G.Calestani, G.D.Andreotti,
CRYSRULER An integrated system of computer programs for
crystal structure analysis on personal computers.
J.Appl.Cryst. 1987, 20, 436
65. D.Cremer, J.A.Pople, J.Am.Chem.Soc. 1975, 87, 1354
66. B.E.Haskell, S.B.Bowlus, J.Org.Chem., 1976, 41, 159
67. J.Dale, J.Calverey, Acta. Chim. Scand., 1979, 698

68. F.Vögtle, E.Buhleider, W.Rosshofer, W.Weohner, F.Luppertz,
Liebigs Ann.Chem., 1977, 1344
69. J.Kovacs, U.R.Ghatak, J.Chem.Soc., 1965, 119
70. S.H.Pine, B.L.Sanchez, J.Org.Chem., 1971, 36, 829
- 71.a. R.S.Davidson, A.M.Patel, A.Safdar, D.Thorntwaite,
Tetrahedron Lett., 1983, 24, 5907
- 72.a. J.C.Metcalf, J.F.Stoddart, G.Jones, J.Am.Chem.Soc.,
1977, 99, 8317
- 72.b. G.F.Luteri, W.T.Ford, J.Organomet.Chem., 1976, 105, 139
73. L.C.Hodgkinson, M.R.Johnson, S.J.Leigh, N.Spencer,
I.O.Sutherland, R.F.Newton, J.Chem.Soc. Perkin Trans.1,
1979, 2193
74. E.K.Barefield, F.Wagner, Inorg.Chem., 1973, 12, 2435
75. C.Fenselau, R.J.Cotter, Chem.Rev., 1987, 87, 501
76. J.Dale, P.V.Kristiansen, Acta Chem.Scand., 1972, 26, 1471
77. A.R.Hall, V.C.Stephens, J.H.Burckhalter, Org.Synth. 4, 333
78. J.G.A.Rolersen, Acta Chim.Scand., 1953, 71, 134
79. R.Hazard, J.Cheymol, P.Chabier, E.Corteggiani, P.Muller, Y.Guy,
Bull.Soc.Chim.France, 1953, 270, 761
80. G.H.Daub, R.N.Castle, J.Org.Chem., 1954, 19, 1571
81. S.Salkind, Journal der Russichen Physikalischen Chemischen
Gesellschaft 46, 195
82. L.J.Robin, H.A.Hardy, H.O.Fischer, J.Am.Chem.Soc., 1952, 74, 427
83. Smyth, Walls, J.Am.Chem.Soc., 1932, 54, 2263
84. Köhm&Haas Co. U.S.Patent 2,170,111, C.A. 1940, 34, 1100
85. J.M.Lehn, J.P.Kintzinger, F.Kotzyba-Hibert, A.Pagelot, K.Saigo
J.Chem.Soc., Chem.Comm., 1981, 833



Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.172/89



80000000098485