

Arkadiusz Listkowski

**Synteza i właściwości układów makrocyclicznych
zawierających rdzeń sacharozy**

A-21-6
K-C-130
K-C-132

*Praca wykonana w Zespole IV
Instytutu Chemii Organicznej PAN
w latach 1999-2004 pod kierownictwem
Profesora Sławomira Jarosza.*

ICIN 24

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.271/04



Warszawa 2004



B. Org. 271 /
104

Serdecznie dziękuję:

mojemu promotorowi,

*Panu Profesorowi **Sławomirowi Jaroszowi,***

za wybór interesującej tematyki badawczej

oraz za wszechstronną pomoc podczas

realizacji niniejszej pracy

a także

***koleżankom i kolegom z Zespołu IV** za*

stworzenie miłej atmosfery w pracy.

Mojej Żonie...

Spis treści:

Wykaz skrótów	9
Nomenklatura cząsteczki sacharozy	10
Sposób numerowania związków	10
1. Wstęp	11
2. Część literaturowa	13
2.1. Sacharoza jako substrat w reakcjach chemicznych.....	13
2.1.1. <i>Reakcje estryfikacji</i>	13
2.1.2. <i>Reakcje deacetylowania</i>	16
2.1.3. <i>Reakcje tworzenia acetalu</i>	17
2.1.4. <i>Tworzenie eterów</i>	19
2.1.5. <i>Inne reakcje przeprowadzane na sacharozie</i>	21
2.1.6. <i>Reakcje przeprowadzane na penta-O-benzylosacharozie</i>	22
2.2. Otrzymywanie i właściwości chiralnych eterów koronowych, zawierających w swoim składzie węglowodany.....	24
2.2.1. <i>Receptory w których łańcuch polioksyetylenowy dołączono do atomów węgla C-2 i C-3 heksozy</i>	25
2.2.2. <i>Receptory w których łańcuch polioksyetylenowy dołączono do atomów węgla C-1 i C-4 heksozy</i>	35
2.2.3. <i>Receptory w których łańcuch polioksyetylenowy dołączono do atomów węgla C-3 i C-4 heksozy</i>	38
2.2.4. <i>Receptory w których łańcuch polioksyetylenowy dołączono do atomów węgla C-1 i C-2 heksozy</i>	41
2.2.5. <i>Receptory w których łańcuch polioksyetylenowy dołączono do atomów węgla C-1 i C-6 heksozy</i>	44
2.2.6. <i>Inne receptory, zawierające w swoim składzie monocukry</i>	46
2.2.7. <i>Receptory zawierające w swoim składzie dwocukry</i>	49
2.3. Badanie właściwości analogów eterów koronowych.....	52
2.3.1. <i>Ekstrakcja typu ciecz-ciecz</i>	52
2.3.2. <i>Transport przez ciekłe membrany</i>	53
2.3.3. <i>Chromatografia cieczowa</i>	53
2.3.4. <i>Określanie stechiometrii kompleksu gość-gospodarz</i>	54

2.3.5. Wyznaczanie stałej asocjacji poprzez miareczkowanie.....	54
2.3.6. Spektrometria mas, wykorzystująca znaczone izotopowo cząsteczki gościa.....	55
3. Badania własne.....	56
3.1. Synteza analogów eterów koronowych.....	56
3.1.1. Otrzymywanie 1',2,3,3',4,4'-heksa-O-benzylosacharozy.....	56
3.1.2. Otrzymywanie związków makrocyklicznych.....	63
3.1.3. Próby otrzymywania związków makrocyklicznych zawierających w pierścieniu heteroatomy.....	76
3.1.4. Otrzymywanie związków makrocyklicznych na drodze metatezy olefin.....	78
3.2. Badanie właściwości otrzymanych analogów eterów koronowych.....	82
3.2.1. Wyznaczanie stałej asocjacji kompleksów otrzymanych analogów eterów koronowych z kationami nieorganicznymi.....	82
3.2.2. Enancjoselektywna reakcja Michaela.....	95
3.2.3. Eksperymenty ekstrakcyjne.....	97
3.2.4. Spektrometria mas, wykorzystująca znaczone atomami deuteru cząsteczki gościa.....	98
3.3. Podsumowanie.....	101
4. Część eksperymentalna.....	103
4.1. Uwagi ogólne.....	103
4.2. Przepisy ogólne.....	104
4.3. Przepisy szczegółowe.....	107
4.4. Badanie właściwości analogów eterów koronowych z wykorzystaniem spektrometrii mas.....	137
4.5. Wyznaczanie stałej trwałości kompleksów analogów eterów koronowych z kationami nieorganicznymi.....	138
4.6. Eksperymenty ekstrakcyjne.....	151
4.7. Opis struktury krystalograficznej związku 3.13a.....	151
5. Literatura cytowana.....	153
Suplement.....	160

Wykaz skrótów

Ac, Ac ₂ O, AcOH	acetyl, bezwodnik octowy, kwas octowy
AcOEt	octan etylu
AIBN	Azobisisobutyronitryl
All, AllBr	allil (bromek allilu)
Anal.	analiza elementarna
aq.	roztwór wodny
Bn (BnBr)	benzyl (bromek benzylu)
BOM (BOMCl)	benzyloksymetyl (chlorek benzyloksymetylowy)
Bu	butyl
Bz (BzCl)	benzoil (chlorek benzoilu)
CD	dichroizm kołowy
Cy	cykloheksyl
DABCO	1,4-Diazabicyklo[2.2.2]oktan
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyjano-1,4-benzochinon
DEAD, DIAD	azodikarboksylan dietylowy, azodikarboksylan diizopropylowy
DIPEA	di- <i>i</i> -propyloetyloamina
DMAP	4- <i>N,N</i> -dimetyloaminopirydyna
DMF	<i>N,N</i> -dimetyloformamid
DMSO	sulfotlenek dimetylu
ekw.	ekwiwalent - równowość molowa
Et (EtOH), Et ₂ O	etyl (alkohol etylowy), eter dietylowy
Heksan.	mieszanka węglowodorów o temp. wrzenia w zakresie 65-90°C
LAH	wodorek litowoglinowy
Me (MeOH)	metyl (alkohol metylowy)
Mes (MesCl)	metanosulfonyl - mesyl (chlorek metanosulfonyowy)
MS (ESI, FAB MS)	spektrometria mas
NIS	N-jodoimid kwasu bursztynowego
NMR	magnetyczny rezonans jądrowy
obl.	wartość obliczona
ozn.	wartość oznaczona
Ph	fenyl
Pht	ftaloil
PPTs	<i>p</i> -toluenosulfonian pirydyny
Py	pirydyna
TBDPS (TBDPSCI)	<i>t</i> -butylodifenylosilil (chlorek <i>t</i> -butylodifenylosililowy)
temp. (t.t., r.t.)	temperatura (temperatura topnienia, temperatura pokojowa)
THF	tetrahydrofuran
TLC	chromatografia cienkowarstwowa
Tos (TosCl)	<i>p</i> -toluenosulfonyl - tosyl (chlorek <i>p</i> -toluenosulfonyowy)
Tr (TrCl)	trifenylometyl - trytyl (chlorotrifenylometan)

UV	ultrafiolet
δ	wartość przesunięcia chemicznego w ppm względem Me_4Si
$\Delta\delta$	zmiana w przesunięciu chemicznym
[H]	stężenie gospodarza w mieszaninie równowagowej
[G]	stężenie gościa w mieszaninie równowagowej
[HG]	stężenie kompleksu gospodarz-gość w mieszaninie równowagowej
$[\text{H}]_0$	całkowite, znane stężenie gospodarza
$[\text{G}]_0$	całkowite, znane stężenie gościa

Nomenklatura cząsteczki sacharozy

Pojawiające się w kolejnych rozdziałach nazwy związków, będących pochodnymi sacharozy, zostały na ogół utworzone w oparciu o konwencję przyjmującą nazwę zwyczajową „sacharoza” jako jednoznaczne określenie sposobu połączenia cząsteczki glukozy i fruktozy. Lokanty dla fragmentu glukozowego zapisywane są w niej jako cyfry zwykłe, zaś lokanty dla fragmentu fruktozowego są, dla odróżnienia, zaopatrywane dodatkowo w kreskę w indeksie górnym. (').

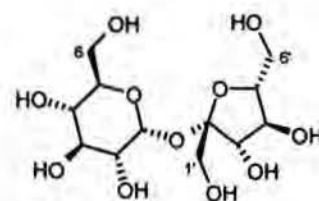
W przypadku gdy szkielet sacharozy został rozbudowany o dodatkowe atomy węgla, stosowano nomenklaturę systematyczną, zakładającą uwzględnianie w nazewnictwie faktu, że cały czas mamy do czynienia z disacharydem. Jej konsekwencją jest zachowanie bez zmian lokantów zarówno dla fragmentu glukozy jak i fruktozy.

Sposób numerowania związków

Podczas pisania tej pracy przyjąłem zasadę niezależnego numerowania związków, których wzory pojawiały się na schematach i rysunkach, w każdym z podstawowych rozdziałów niniejszej rozprawy: tj. części opisującej poszukiwania literaturowe i części opisującej badania przeprowadzone w laboratorium. Związki opisane w literaturze a których nie otrzymywałem w trakcie mojej pracy laboratoryjnej rozpoczynają się od cyfr 1 i 2 zaś te, których syntezę przeprowadziłem, bądź próbowałem przeprowadzić rozpoczynają się od cyfry 3. Związkom omawianym najpierw w części literaturowej a później przeze mnie wykonanym odpowiadają dwa różne numery. Użycie tego systemu oznaczeń powinno ułatwić śledzenie kolejnych etapów prac laboratoryjnych i przeglądanie części eksperymentalnej.

1. Wstęp.

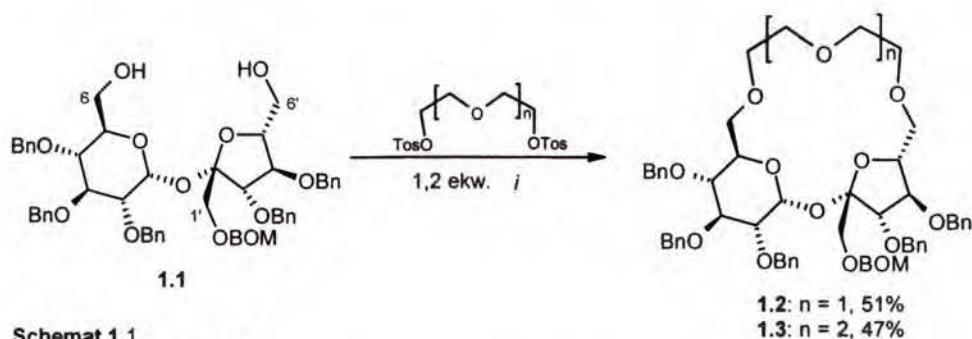
Sacharoza (Rysunek. 1.1) – β -D-fruktofuranozylo- α -D-glukopiranozyd – jest związkiem pochodzenia naturalnego, dostępnym na rynku w ogromnych ilościach. Otrzymywana z trzciny cukrowej (w strefie tropikalnej) lub buraków cukrowych (w strefie umiarkowanej) jest powszechnie stosowana w przemyśle spożywczym, a także do produkcji niemetalizowalnych słodzików, emulgatorów oraz w biotechnologii. Roczna produkcja tego disacharydu w samej tylko Polsce wynosi około 2030 tysięcy ton¹ i zdecydowanie przewyższa zapotrzebowanie rynku. Sytuacja ta sprawia, że do dyspozycji potencjalnego odbiorcy pozostają znaczne ilości niezagospodarowanego i taniego surowca. Nic więc dziwnego, że na całym świecie podejmuje się szereg prac, mających na celu jego wykorzystanie. Przeprowadzono już próby otrzymywania środków powierzchniowo czynnych i ciekłych kryształów, zawierających cząsteczki sacharozy. Niezwykle interesująca wydaje się również możliwość zastosowania tego disacharydu do produkcji biodegradowalnych polimerów i różnorodnych, chiralnych syntonów.²⁻⁴ Czystość dostępnego komercyjnie surowca jest na tyle duża, że można go używać do dalszych przekształceń bez dodatkowych procesów oczyszczania. Dodatkowym atutem sacharozy jest jej cena: wynosi ona obecnie nieco ponad 0,5 Euro za kilogram, co sprawia, że jest to jeden z najtańszych, optycznie czynnych związków otrzymywanych ze źródeł naturalnych.



Sacharoza

Rysunek 1.1.

Pomimo tych oczywistych zalet, z chemicznego punktu widzenia sacharoza jest związkiem, z którym pracuje się niezwykle trudno. Osiem grup hydroksylowych, które zawiera w swej strukturze, ma podobną reaktywność i przeprowadzenie reakcji selektywnie tylko na niektórych z nich stanowi poważny problem. Różnicowanie poszczególnych pozycji w sacharozie jest jednak do pewnego stopnia możliwe, co łatwo zauważyć śledząc literaturę dotyczącą chemii cukrów. W badaniach tych bierze czynny udział Zespół IV Instytutu Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk. W ciągu ostatnich lat uzyskano tu cały szereg mniej lub bardziej skomplikowanych pochodnych sacharozy, w tym przedstawiony na Schemacie 1.1. diol 1.1,⁵⁻⁷ w którym grupy hydroksylowe związane z atomami węgla C-6 i C-6' należącymi do tego disacharydu są niezabezpieczone. Możliwość połączenia tych pozycji za pomocą łańcucha polioksyetylenowego pozwoliła na otrzymanie dwóch związków (1.2 i 1.3),



Schemat 1.1

i. THF, NaH (4 ekw.), 2h, rt.

które można uznać za pierwsze przykłady analogów eterów koronowych, zawierających w swym składzie rdzeń sacharozy.⁵ Niezwykle dynamiczny rozwój chemii supramolekularnej a także niesłabnące od wielu lat zainteresowanie syntezą asymetryczną sprawia, że związki tego typu wydają się być szczególnie interesującym obiektem dalszych badań. Możliwość otrzymania użytecznych pochodnych taniego i łatwo dostępnego surowca, które mogą znaleźć zastosowanie jako katalizatory w asymetrycznych wersjach reakcji chemicznych bądź służyć jako receptory w procesach rozpoznania chiralnego to wyjątkowo ciekawa perspektywa rozwoju chemii sacharozy. Warto zauważyć, że choć idea zastosowania węglowodanów jako elementów budulcowych wchodzących w skład układów makrocyklicznych nie jest nowa,^{*} to jednak związki tego typu zawierające w swoim składzie sacharozę były do tej pory zupełnie nieznanne. Mając na uwadze fakt, że otrzymanie przez Macha⁵ wspomnianych związków makrocyklicznych nie stanowiło celu jego pracy a synteza diolu **1.1** nie była zoptymalizowana pod kątem użycia go do otrzymywania analogów eterów koronowych, jako główne cele mojej pracy postawiłem sobie:

- Opracowanie wydajnej metody syntezy substratu umożliwiającego otrzymanie interesujących mnie związków.
- Syntezę różnorodnych analogów eterów koronowych.
- Zbadanie właściwości kompleksujących wyżej wymienionych związków.

Sposób realizacji tych założeń jest zawarty w dalszej części niniejszej rozprawy.

^{*} Będzie o tym mowa w Rozdziale 2.2.

2. Część literaturowa.

2.1. Sacharoza jako substrat w reakcjach chemicznych.

Praktyczne wykorzystanie sacharozy w charakterze substratu do reakcji chemicznych wiąże się z koniecznością pokonania szeregu istotnych problemów, ściśle związanych z budową cząsteczki tego disacharydu. Obecność ośmiu grup hydroksylowych – trzech pierwszorzędowych i pięciu drugorzędowych, charakteryzujących się w dodatku bardzo zbliżoną reaktywnością sprawia, że produktem większości reakcji jest skomplikowana mieszanina trudnych, bądź wręcz niemożliwych do rozdziału pochodnych sacharozy. Takie reakcje, choć często istotne z przemysłowego punktu widzenia, nie przedstawiają większego znaczenia, jeśli chodzi o ich zastosowanie w syntezie pochodnych sacharozy o jednoznacznie określonej strukturze. W tym przypadku warunkiem koniecznym do osiągnięcia założonego celu jest wysoka selektywność przemian i możliwość łatwej izolacji oczekiwanego produktu.

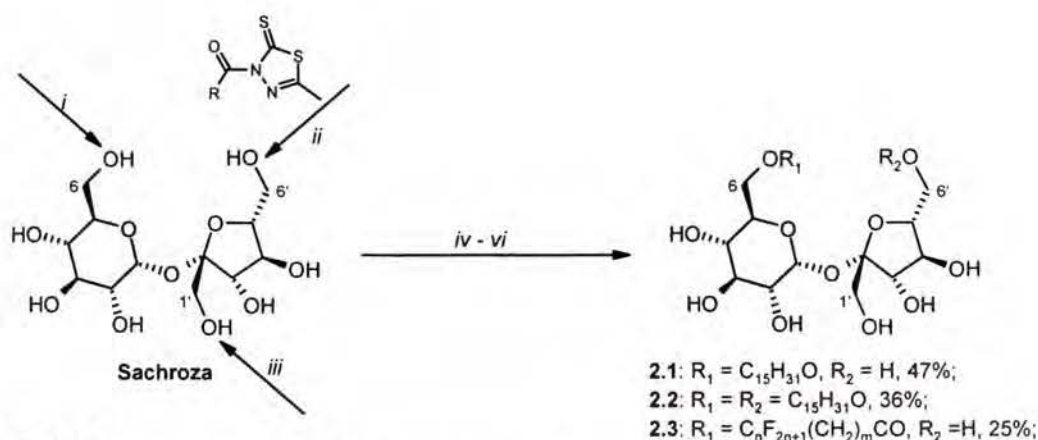
Reakcje prowadzone z wykorzystaniem sacharozy jako substratu można podzielić na te, w wyniku których rdzeń cukrowy ulega zniszczeniu oraz te, które rdzeń ten zachowują w postaci niezmienionej. Ponieważ głównym celem mojej pracy było otrzymanie związków, które z założenia zawierają w swojej strukturze cząsteczkę sacharozy, pierwszy typ reakcji będzie w niniejszym omówieniu całkowicie pominięty, podobnie jak wszelkiego rodzaju procesy fermentacji wykorzystujące ten disacharyd jako podstawowy surowiec. Cała uwaga zostanie skierowana na przemiany zachowujące rdzeń cukrowy w postaci niezmienionej, ze szczególnym uwzględnieniem tych reakcji, w wyniku których udało się uzyskać zadowalającą selektywność i wydajność.

2.1.1. Reakcje estryfikacji.

Zastosowanie różnorodnych czynników estryfikujących, a zwłaszcza reagentów rozbudowanych sterycznie, to jedna z prostych metod pozwalających na zróżnicowanie grup hydroksylowych w sacharozie (Schemat 2.1.1.1). Acetylowanie tego związku przy użyciu 1,1 równoważnika molowego bezwodnika octowego w pirydynie w temperaturze -40°C pozwala na uzyskanie 6-*O*-acetylosacharozy z wydajnością 40%,⁸ zaś zastosowanie 3-acylo-5-metylo-1,3,4-thiadiazolo-2(3*H*)-tionu w obecności DABCO prowadzi z wydajnością 29-45% do pochodnych sacharozy acylowanych w pozycji 6'-OH.⁹ Trzecia z pierwszorzędowych



grup hydroksylowych sacharozy (1'-OH) może być selektywnie acylowana metodami enzymatycznymi.¹⁰



Schemat: 2.1.1.1.

- i.* Py, Ac_2O (1,1 ekw.), $-40^\circ C$; *ii.* bezw. DMF, DABCO, $-20^\circ C$, 2,5h;
iii. bezw. DMF, $CH_3(CH_2)_2COOCH_2CCl_3$ (1,2 ekw.), Subtilisin (*Bacillus subtilis*), 2,5h;
iv. DMF, Ph_3P , DIAD (1,4 ekw.), $C_{15}H_{31}COOH$ (1,2 ekw.), $0^\circ C$;
v. DMF, Ph_3P , DIAD (2,8 ekw.), $C_{15}H_{31}COOH$ (2,4 ekw.), $0^\circ C$;
vi. DMF, Ph_3P , DIAD, $C_nF_{2n+1}(CH_2)_mCO$, $0^\circ C$, 15 min, potem rt, 3 dni;

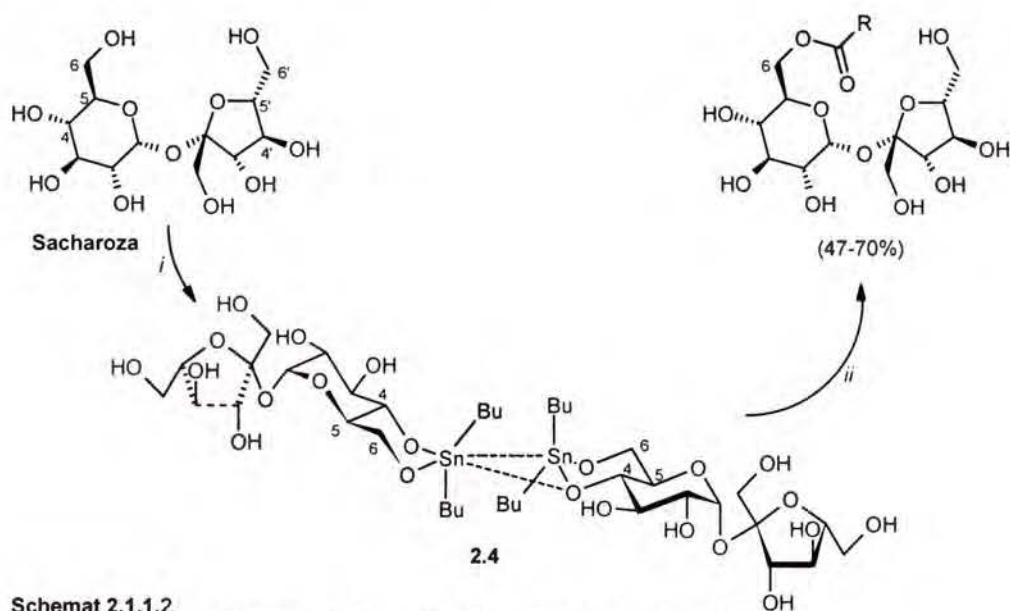
Doskonałym przykładem możliwości różnicowania grup funkcyjnych sacharozy jest otrzymywanie estrów piwaloilowych tego związku. Reakcja z dwudziestokrotnym nadmiarem molowym chlorku piwaloilu, prowadzona w pirydynie w temperaturze $-40^\circ C$ przez 6 godzin a następnie w temperaturze pokojowej przez kolejne 24 godziny prowadzi do krystalicznej 1',2,3,3',4',6,6'-hepta-*O*-piwaloilosacharozy z wydajnością 50%.³ Modyfikacja warunków prowadzenia reakcji pozwala na uzyskanie 1',3,3',4',6,6'-heksa-*O*-piwaloilosacharozy (45%) a także kilku innych sześć i pięciopodstawionych pochodnych sacharozy – jednak w wydajnością nie przekraczającą 10%. Zastosowanie trzech równoważników molowych chlorku piwaloilu prowadzi do 1',6,6'-tri-*O*-piwaloilosacharozy (42%) oraz 6,6'-di-*O*-piwaloilosacharozy (22%),¹¹ określając tym samym reaktywność grup hydroksylowych w tej reakcji na $6-OH \cong 6'-OH > 1'-OH >$ drugorzędowe grupy hydroksylowe.

Nieco inaczej przedstawia się sytuacja w przypadku użycia chlorku benzoilu. Proces estryfikacji grupy 6-OH jest tu wyraźnie łatwiejszy niż grup 6'-OH i 1'-OH, a reaktywność tych ostatnich jest większa niż drugorzędowych grup hydroksylowych. Estryfikacja sacharozy za pomocą trzech równoważników molowych chlorku benzoilu w pirydynie prowadzi jednak do dość skomplikowanej mieszaniny regioizomerów tri i tetrapodstawionych pochodnych, z której najbardziej oczekiwaną 1',6,6'-tri-*O*-benzoilosacharozę wyodrębniono przy użyciu wysokosprawnej chromatografii cieczowej.¹²

Dalsze możliwości selektywnego acylowania sacharozy uzyskujemy wykorzystując reakcję Mitsunobu,¹³ która pozwala na otrzymywanie 6,6'-di i 6-monoestrów tego związku.¹⁴

Metodą tą można również otrzymać interesujące, fluorowane estry kwasów tłuszczowych¹⁵ (2.3, Schemat 2.1.1.1). W przypadku, gdy sacharozę estryfikowano w warunkach zasadowych w środowisku wodnym za pomocą chlorków długich, łańcuchowych kwasów tłuszczowych, uzyskiwano skomplikowane mieszaniny mono, di, tri i wyżej podstawionych pochodnych disacharydu.⁴

Innym przykładem zwiększenia selektywności acylowania sacharozy jest zastosowanie związków cynoorganicznych (Schemat 2.1.1.2). Użycie jednego równoważnika molowego tlenku di-*n*-butyllocynowego prowadzi do utworzenia dimerycznego, cynowego acetalu 2.4, którego reakcja z jednym równoważnikiem odpowiedniego elektrofila (chlorku kwasowego, bezwodnika itp.) prowadzi do 6-monopodstawionych pochodnych sacharozy.¹⁶



Schemat 2.1.1.2.

i. *n*-Bu₂SnO (1 ekw.), MeOH, 65°C, 3h; *ii.* DMF, Et₃N, RCOX (1 ekw.), rt, 48h.

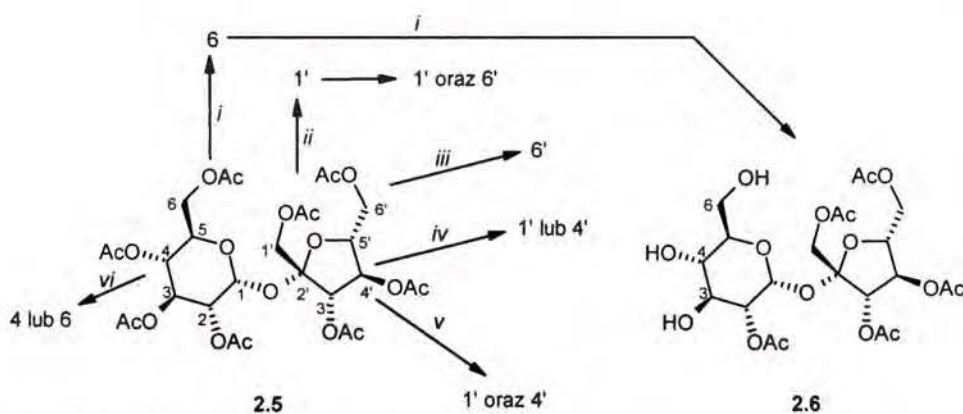
Warto dodać, że podobny rezultat uzyskano stosując reagent cynowy przyłączony do polimeru.¹⁷ Reakcja sacharozy z trzema równoważnikami molowymi tlenku bis-(tributylocynowego) i sześcioma równoważnikami molowymi chlorku benzoilu pozwala z kolei na uzyskanie 1',2,3,6,6'-penta-*O*-benzoiloksysacharozy z bardzo wysoką wydajnością (87%).¹⁸

Kolejną grupę selektywnych przekształceń sacharozy stanowią reakcje otrzymywania estrów sulfonylowych, dla których reaktywność grup hydroksylowych określono na 6-OH \cong 6'-OH > 1'-OH > 2-OH.¹⁹⁻²⁴ Stosując odpowiedni nadmiar chlorku tosyłu można uzyskać, po oczyszczeniu za pomocą wysokosprawnej chromatografii cieczonej, 6,6'-di-*O*-tosylosacharozę (18%),²⁴ 1',6,6'-tri-*O*-tosylosacharozę (40%) i 1',2,6,6'-tetra-*O*-

tosylosacharozę (32%).²³ Znacznie lepsze rezultaty osiągnięto przy użyciu bardziej rozbudowanego objętościowo chlorku mezytylenosulfonylu i 2,4,6-triizopropylbenzenosulfonylu, otrzymując odpowiednie 1',6,6'-tri-*O*-podstawione pochodne sacharozy z wydajnością około 50% bez konieczności stosowania rozdziału chromatograficznego.²²⁻²⁴

2.1.2. Reakcje deacetylowania.

Selektywne deacetylowanie to kolejny interesujący proces, pozwalający na uzyskanie częściowo zabezpieczonej sacharozy. Metody chemiczne nie są w tym przypadku skuteczne, prowadząc z reguły do skomplikowanej mieszaniny produktów, z których poszczególne związki można wyizolować jedynie z niewielką wydajnością.^{25,26} Bardzo dobre rezultaty można natomiast uzyskać wykorzystując reakcje enzymatyczne (Schemat 2.1.2.1).



Schemat 2.1.2.1.

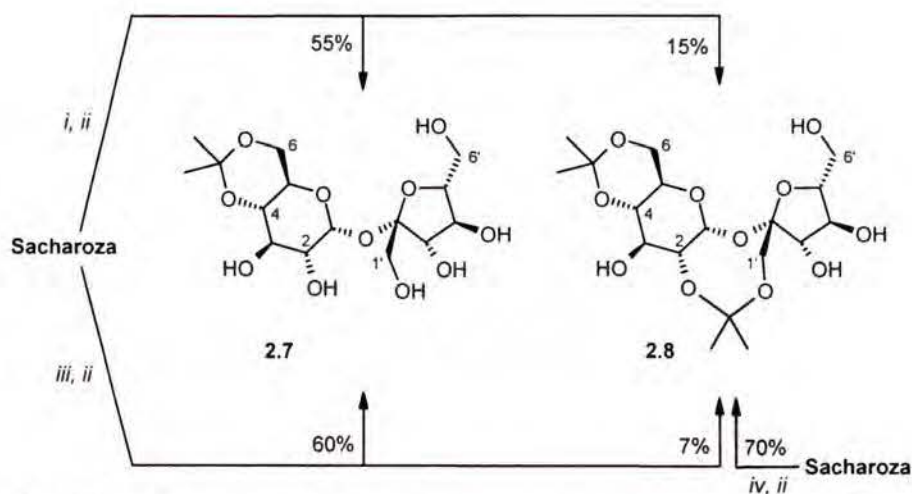
i. lipaza OF (*Candida cylindracea*); *ii.* alkilaza lub proteaza N; *iii.* chymotrypsyna;
iv. lipaza *Candida* (*Candida cylindracea*); *v.* lipaza MY (*Candida cylindracea*);
vi. lipaza AP6 (*Aspergillus niger*).

Łatwo dostępna okta-*O*-acetylosacharoza²⁷ **2.5** może być odbezpieczona w ściśle określonych pozycjach przy użyciu różnorodnych enzymów hydrolitycznych.²⁸ Jednym z najlepiej poznanych procesów jest efekt działania lipazy OF, która selektywnie odbezpiecza pozycje 6-OH oraz 3-OH w sacharozie, co w połączeniu z migracją acetylu z pozycji 4-OH do 6-OH²⁹ prowadzi do uzyskania 1',2,3',4',6'-penta-*O*-acetylosacharozy **2.6** z wydajnością 26%.³⁰ Dobrze sprawdza się także połączenie metod chemicznych i enzymatycznych, w których mieszanina regioizomerów utworzona w wyniku reakcji chemicznych jest poddawana procesom enzymatycznym w celu usunięcia niepożądanych produktów.⁹

2.1.3. Reakcje tworzenia acetalu.

Obecność ośmiu grup hydroksylowych w cząsteczce sacharozy stwarza możliwość połączenia części z nich za pomocą reakcji prowadzących do tworzenia acetalu. W większości przypadków obserwuje się następujący szereg reaktywności: 4-OH, 6-OH > 1-OH, 2-OH > 2-OH, 3-OH > 3-OH, 4-OH.

Użycie znacznego nadmiaru 2,2-dimetoksypropanu i katalitycznej ilości kwasu *p*-toluenosulfonowego prowadzi do 4,6-*O*-izopropylidenosacharozy **2.7** oraz niewielkiej ilości 1',2:4,6-di-*O*-izopropylidenosacharozy **2.8**, wyizolowanych następnie jako octany (Schemat 2.1.3.1).³¹ Jeszcze lepsze rezultaty można osiągnąć stosując 2-metoksypropen. W wyniku reakcji sacharozy z 1,5 równoważnika molowego tego odczynnika w suchym DMF otrzymano, po acetylowaniu, wspomniany wyżej monoacetal **2.7** z wydajnością 60%. Przy zastosowaniu pięciu równoważników 2-metoksypropenu i nieco podwyższonej temperatury głównym produktem reakcji był wyizolowany z wydajnością 70% diacetal **2.8**.³²



Schemat 2.1.3.1.

i. DMF, dimetoksypropan (14 ekw.), TsOH, 80 min, rt; *ii.* Py, Ac₂O;

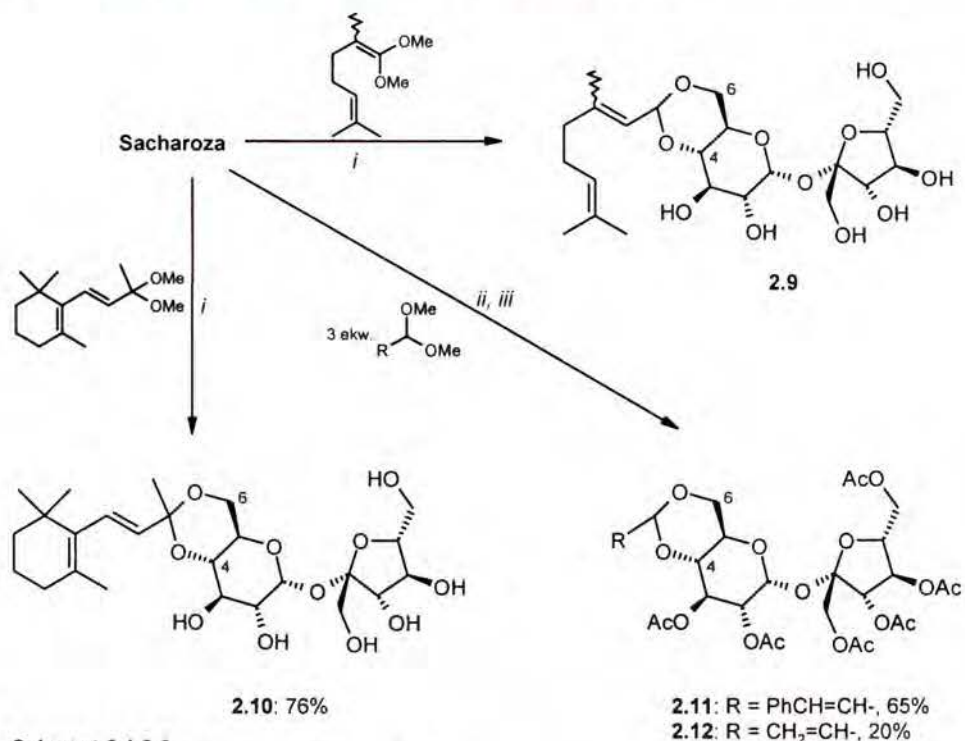
iii. bezw. DMF, MS (3A), 2-metoksypropen (1,3 ekw.), TsOH, 40 min, 70°C;

iv. bezw. DMF, MS (3A), 2-metoksypropen (5 ekw.), TsOH, 40 min, 70°C.

Deacetalizowanie tego ostatniego za pomocą kwasu octowego prowadzi między innymi do 1',2-*O*-izopropylideno-3,3',4'6'-tetra-*O*-acetylosacharozy. Zarówno selektywność jak i wydajność tego procesu jest jednak stosunkowo mała.³³

W wyniku reakcji sacharozy z benzaldehydem, jego dimetylowym acetalem, bądź (dibromometylo)-benzenem otrzymano, po acetylowaniu, krystaliczną pochodną mono-4,6-acetalu sacharozy z wydajnością 28-35%.^{31,34} Podobną regioselektywność obserwuje się

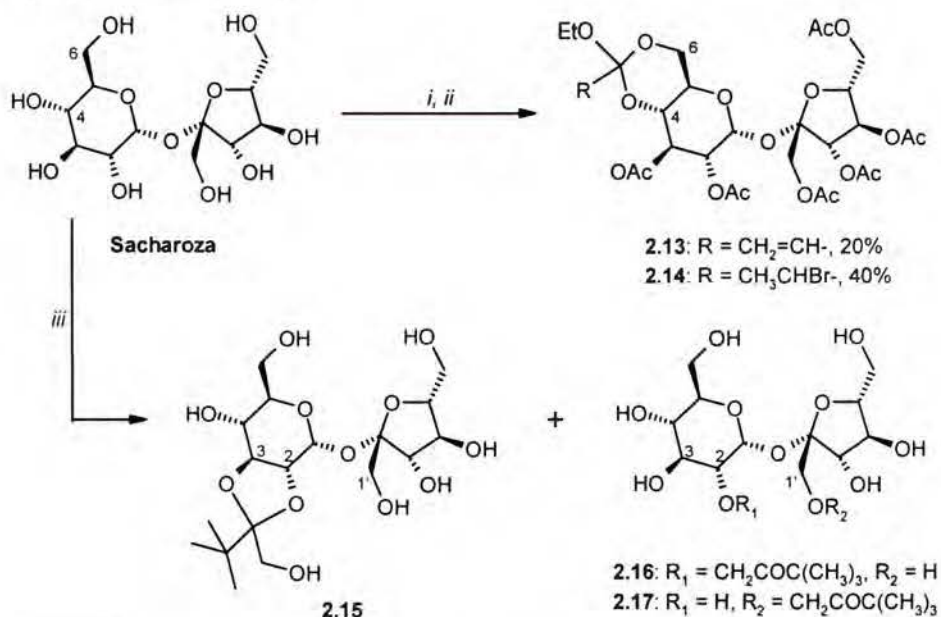
również w przypadku reakcji z β -citralem i α lub β -jononem³⁵ oraz przy otrzymywaniu acetałów cynamonowych i akrylidenowych³⁶ sacharozy (Schemat 2.1.3.2).



Schemat 2.1.3.2.

i. bezw. DMF, sacharoza (3 ekw.), PPTs, rt, 20h;
ii. CH₂=C(OMe)CH₃, potem Py, Ac₂O, potem H⁺;
iii. Toluen, PPTs, temp. wrzenia, 5h; *iii.* Py, Ac₂O;

Transestryfikacja za pomocą ortoakrylanu trietylowego prowadzi, analogicznie jak w podanych wyżej przykładach, do połączenia pozycji 4-OH i 6-OH z umiarkowaną jednak wydajnością³⁷ (Schemat 2.1.3.3).

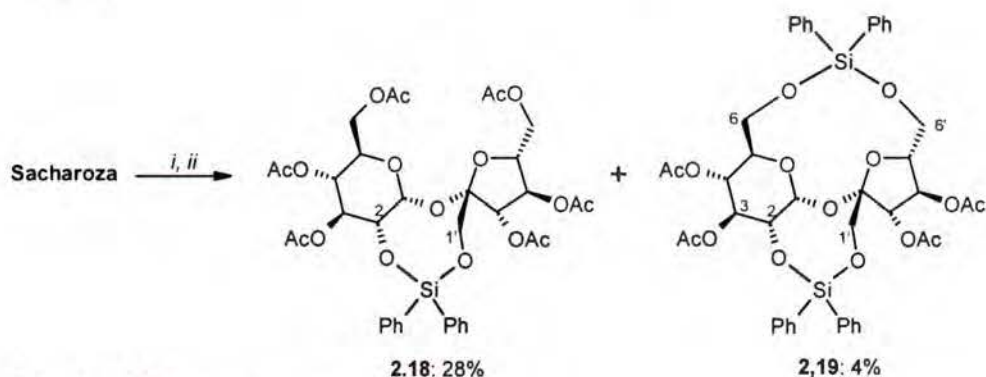


Schemat 2.1.3.3.

i. bezw. DMF, R-C(OEt)₃ (1,5 ekw.), PPTs, rt, 20h; *ii.* Py, Ac₂O;
iii. bezw. DMF, NaOH (4 ekw.), ClCH₂COC(CH₃)₃, 80°C;

W odróżnieniu od opisywanych dotychczas sytuacji, w których w tworzeniu ugrupowań acetalowych uczestniczyły grupy 4-OH i 6-OH oraz 1-OH' i 2-OH sacharozy, przykłady połączenia pozycji 2-OH, 3-OH lub 3-OH, 4-OH w tym związku są stosunkowo rzadko spotykane. Na ogół mają one miejsce tylko w przypadku użycia pochodnych sacharozy z przynajmniej częściowo sfunkcjonalizowanymi pierwszorzędowymi grupami hydroksylowymi.³⁸ Wyjątkiem jest reakcja sacharozy (w nadmiarze) z ketonem chlorometylowo *t*-butylovym, prowadzona w obecności stechiometrycznej ilości zasady. Jej głównym produktem jest acetal łączący pozycje 2-OH i 3-OH³⁹ (**2.15**, Schemat 2.1.3.3).

Dość nietypowe wyniki osiągnięto również przy użyciu mieszaniny dimetoksydifenylsilanu, kwasu *p*-toluenosulfonowego i DMF. W wyniku reakcji sacharozy z tym odczynnikiem początkowo w temperaturze 0°C, a później przez 4 godziny w temperaturze pokojowej otrzymano 1',2-*O*-(difenylsilileno)-sacharozę **2.18** oraz 1',2:6,6'-*O*-(difenylsilileno)sacharozę **2.19**, które wyizolowano następnie jako odpowiednie octany⁴⁰ (Schemat 2.1.3.4).



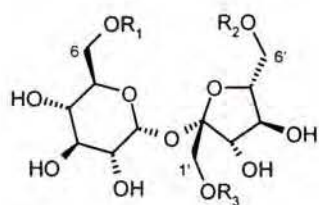
Schemat 2.1.3.4.

i. DMF, Ph₂Si(OMe)₂, TsOH, 0°C potem rt, 4h; *ii.* Py, Ac₂O.

2.1.4. Tworzenie eterów.

Zastosowanie rozbudowanych objętościowo reagentów tworzących etery, takich jak chlorek trytylu lub chlorki sililowe, to kolejna grupa przekształceń pozwalających na uzyskanie selektywnie zabezpieczonej sacharozy. Przy użyciu tych związków można w szczególnie łatwy sposób odróżnić pierwszorzędowe grupy hydroksylowe od grup drugorzędowych.

Działając na sacharozę nadmiarem chlorku trytylu (3,6 równoważnika molowego) w nieco podwyższonej temperaturze otrzymano jako jedyny produkt 1,6,6'-tri-*O*-trytylosacharozę (79%)⁴¹ (**2.19**, Rysunek 2.1.4.1). Prowadzenie tej samej reakcji w temperaturze pokojowej prowadzi do obniżenia wydajności wspomnianego wyżej związku,



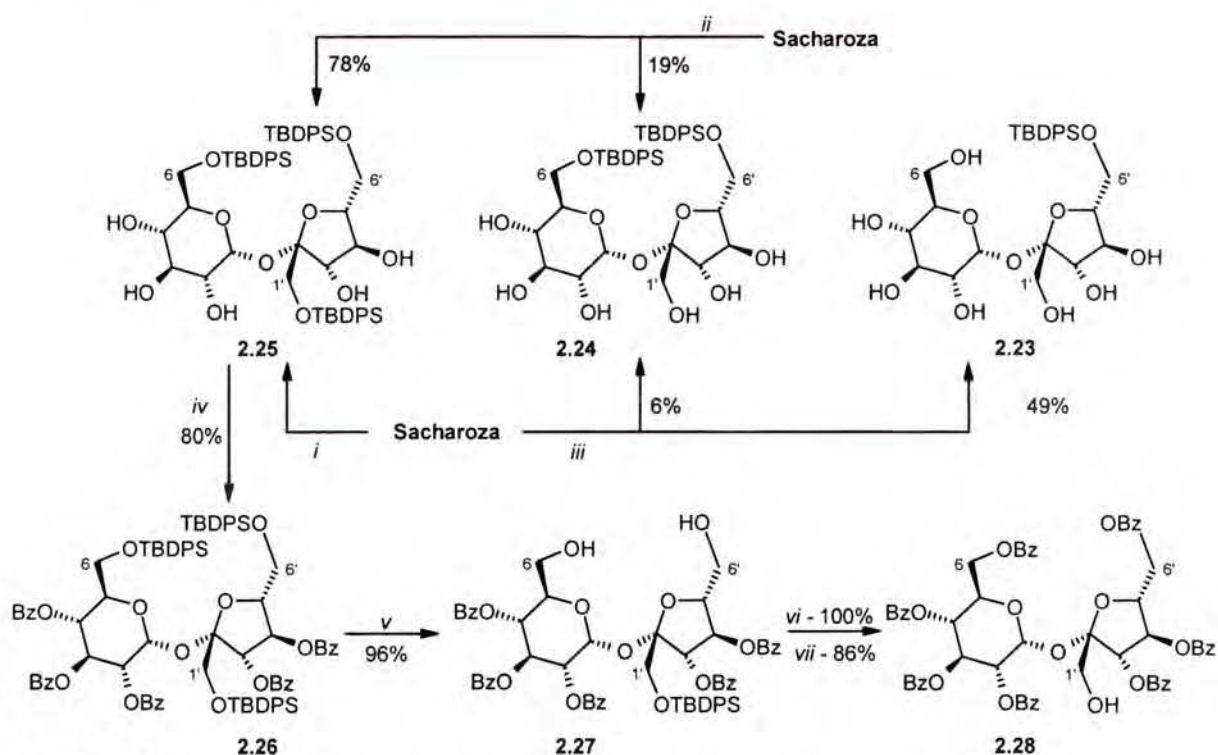
- 2.19: $R_1 = R_2 = R_3 = \text{Tr}$
 2.20: $R_1 = R_2 = \text{Tr}, R_3 = \text{OH}$
 2.21: $R_1 = \text{Tr}, R_2 = R_3 = \text{OH}$
 2.22: $R_2 = \text{Tr}, R_1 = R_3 = \text{OH}$

Rysunek 2.1.4.1.

ale zarazem pozwala na uzyskanie 6,6'-di-*O*-trytylosacharozy **2.20** (30%).⁴² Zmniejszenie ilości chlorku trytylu do dwóch równoważników molowych zaowocowało otrzymaniem mieszaniny 6-*O*-trytylosacharozy **2.21**, 6'-*O*-trytylosacharozy **2.22** oraz 6,6'-di-*O*-trytylosacharozy **2.20**, jednak przy znacznym spadku całkowitej wydajności reakcji.⁴³ Dalsze ograniczenie nadmiaru chlorku trytylu prowadzi jedynie do wspomnianych wcześniej monopodstawionych pochodnych z

niską wydajnością całkowitą (20%).⁴⁴

Znacznie lepsze rezultaty można osiągnąć przy wykorzystaniu rozbudowanych objętościowo chlorków siliowych. Reaktywność grup hydroksylowych sacharozy względem tego typu związków określono na: 6'-OH > 6-OH > 1'-OH.^{45,46}



Schemat 2.1.4.1.

- i.* Py, DMAP, TBDPSCI (4,6 ekw.), 55-60°C, 24h; *ii.* Py, DMAP, TBDPSCI (3 ekw.), 55-60°C, 24h;
iii. Py, DMAP, TBDPSCI (1,1 ekw.), rt, 4h; *iv.* Py, DMAP, BzCl (4 ekw.), rt, 12h; *v.* CH₃CN, HF/H₂O (40%), rt, 2 dni;
vi. Py, DMAP, BzCl (4 ekw.), rt, 12h; *vii.* THF, Bu₄NF (2 ekw.), 4h.

Stosując 1,1 równoważnika molowego chlorku *t*-butylodifenylosililowego otrzymano krystaliczną 6'-*O*-*t*-butylodifenylosililosacharozę **2.23** z wydajnością 49% bez konieczności stosowania metod chromatograficznych (Schemat 2.1.4.1). Zwiększając nadmiar chlorku siliowego do trzech równoważników uzyskano głównie 6,6'-di-*O*-podstawioną pochodną

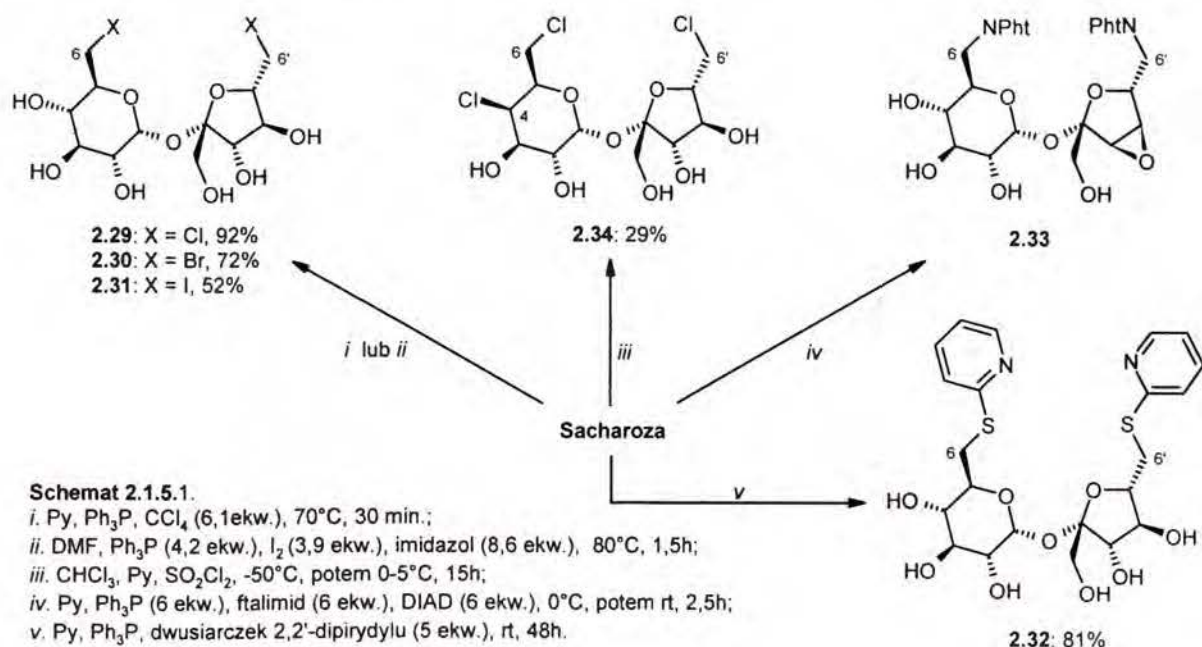
sacharozy **2.24**. Dalszy wzrost ilości tego odczynnika prowadził do zabezpieczenia wszystkich pierwszorzędowych grup hydroksylowych sacharozy (**2.25**, Schemat **2.1.4.1**).⁴⁷ Penta-*O*-benzoilowana pochodna **2.26** tego związku posłużyła jako substrat w selektywnym i bardzo wydajnym procesie usunięcia siliowych grup zabezpieczających z pozycji 6 i 6' przy użyciu fluorowodoru w acetonitrylu. Odbezpieczenie grupy 1'-OH było możliwe przy użyciu fluorku tetrabutylamoniowego.⁴⁸

Nieco gorszą selektywność zaobserwowano w przypadku chlorku *t*-butylodimetylosililowego. W reakcji sacharozy z dwoma równoważnikami molowymi tego odczynnika otrzymano mieszaninę składającą się między innymi z 6'- oraz 6,6'-di-*t*-butylodimetylosililosacharozy. Odpowiedni dobór warunków prowadzenia reakcji pozwala na uzyskanie wspomnianej di-*O*-podstawionej pochodnej z wydajnością 46%.⁴⁶

2.1.5. Inne reakcje przeprowadzane na sacharozie.

Doskonałym sposobem na uzyskanie wysokiej regioselektywności w procesach prowadzonych z użyciem sacharozy jako substratu jest wykorzystanie reakcji Appa.⁴⁹ Stosując nadmiar trifenylofosfiny i tetrachlorku węgla otrzymano 6,6'-dichloro-6,6'-dideoksysacharozę **2.29** z wydajnością 92%^{50,51} (Schemat **2.1.5.1**). Zamiana drugiego z reagentów na tetrabromek węgla pozwala uzyskać, choć z nieco niższą wydajnością (72%), analogiczną dibromopochodną sacharozy (**2.30**).⁵⁰ Zastępując tetrahalogenek węgla jodem i imidazolem można otrzymać 6,6'-dijodo-6,6'-dideoksysacharozę **2.31**,⁵² zaś użycie disulfidu 2,2'-dipirydylowego prowadzi do 6,6'-bis(2-tiopirydylo)-6,6'-dideoksysacharozy **2.32**.⁵³ Działając na sacharozę ftalimidem w warunkach reakcji Mitsunobu wyizolowano związek **2.33**, w którym grupy 6-OH i 6'-OH były podstawione ftalimidem, ale zarazem w pierścieniu furanozowym tworzył się epoksyd⁵⁴ (Schemat **2.1.5.1**).

Innym odczynnikiem, pozwalającym na zastąpienie atomami chloru określonych grup hydroksylowych we wspomnianym disacharydzie jest chlorek sulfurylu w pirydynie. Kontrolując starannie warunki reakcji można otrzymać 6'-chloro-6'-deoksysacharozę oraz wzmiankowaną wcześniej 6,6'-dichloropochodną⁵⁵ **2.29** a także 4,6,6'-trichloro-4,6,6'-trideoksy-^{56,57} **2.34** i 1',4,6,6'-terachloro-1',4,6,6'-tetradeoksy-galakto-sacharozę.⁵⁸ Dobre wyniki daje również zastosowanie chlorku bądź bromku mesylu w DMF. W obu przypadkach grupy 6-OH i 6'-OH zostały podstawione oczekiwanym halogenkiem z wydajnością odpowiednio: 51 i 24% a produkty reakcji wyizolowano bez konieczności stosowania metod chromatograficznych.⁵⁹

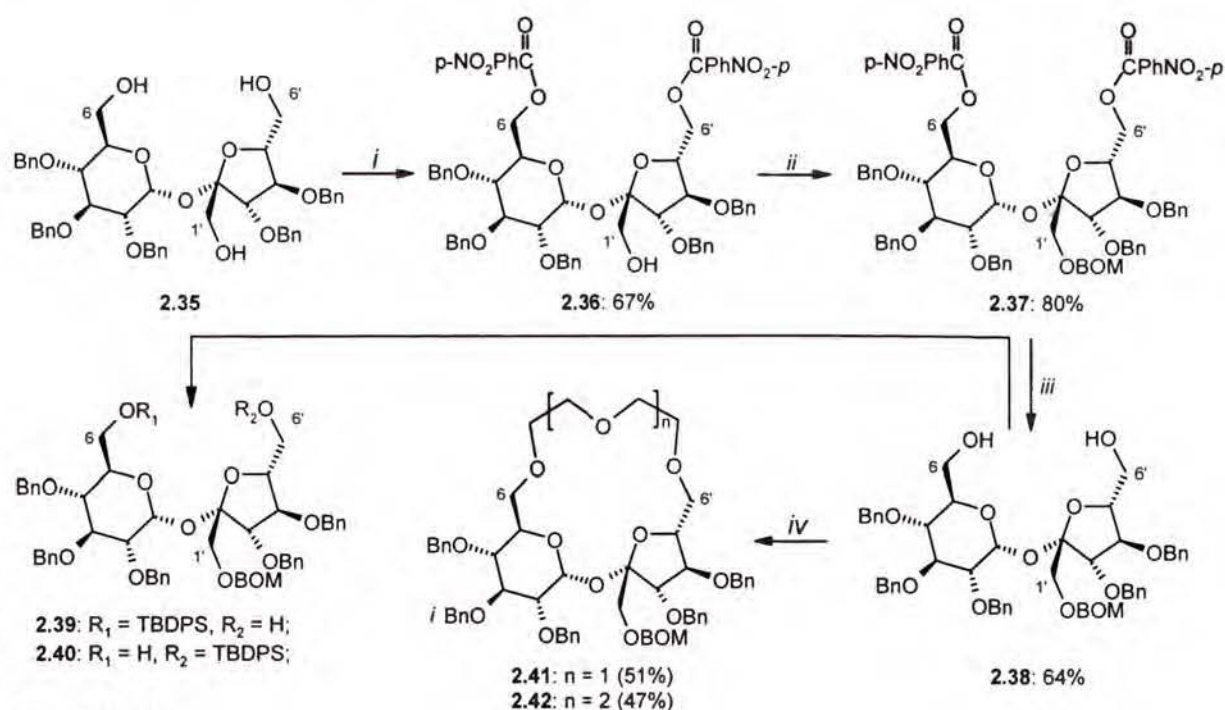


2.1.6. Reakcje przeprowadzane na penta-*O*-benzylosacharozie.

Zdecydowaną większość spośród omówionych do tej pory reakcji przeprowadzono wykorzystując w charakterze substratu czystą sacharozę. Odrębną grupę stanowią przemiany wykonywane na odpowiednio zabezpieczonych pochodnych tego związku. Wart odnotowania jest tu cały szereg selektywnych reakcji bazujących na nukleofilowym podstawieniu łatwo odchodzących grup, takich jak grupa mesylova, tosylova, mezytylenosulfonylova czy 2,4,6-triizopropylobenzenosulfonylova,³⁸ wprowadzonych wcześniej do sacharozы.

Wyjątkowo duże możliwości dalszego funkcjonalizowania pochodnych sacharozы stwarza zastosowanie stosunkowo łatwo dostępnych związków, w których wszystkie drugorzędowe grupy hydroksylowe są zabezpieczone w postaci odpornych na warunki zasadowe i kwaśne eterów – metylowych bądź benzylowych, zaś grupy pierwszorzędowe pozostają niezabezpieczone. 2,3,3',4,4'-Penta-*O*-metylosacharozę otrzymano z 1',6,6'-tri-*O*-trytylosacharozы **2.19** w wyniku metylowania wolnych grup hydroksylowych, po którym usunięto reduktywnie wszystkie zabezpieczenia trytylowe.⁶⁰ Podobną metodologię zastosowano w celu uzyskania 2,3,3',4,4'-penta-*O*-benzylosacharozы **2.35**. W tym przypadku grupy trytylowe usunięto za pomocą kwasu octowego, ściśle kontrolując warunki, w których prowadzono reakcję.⁶¹ Ogromną zaletą pochodnej benzylowej jest możliwość łatwego usunięcia zabezpieczeń, co w przypadku 2,3,3',4,4'-penta-*O*-metylosacharozы nie jest możliwe bez równoczesnego rozpadu wiązania glikozydowego.

Dostęp do związku z zablokowanymi drugorzędowymi grupami hydroksylowymi pozwolił na opracowanie skutecznych technik pozwalających na rozróżnienie i sfunkcjonalizowanie wszystkich grup pierwszorzędowych sacharozy. Co ciekawe, metody dające doskonałe rezultaty w przypadku selektywnego zabezpieczenia czystej sacharozy często nie sprawdzają się dla jej penta-*O*-benzylo-pochodnej **2.35**, bądź charakteryzują się odmienną regioselektywnością. Reakcja tego związku z jednym równoważnikiem molowym chlorku piwaloilu pozwala na estryfikację pozycji 6'-OH z wydajnością 30%, która może być zwiększona przy zastosowaniu tlenku tri-*n*-butylcynowego do 45%.⁶² W przypadku chlorowania w warunkach reakcji Appla wydajność oczekiwanej 6,6'-dichloro-6,6'-dideoksy-2,3,3',4,4'-penta-*O*-benzylosacharozy jest ograniczona do 38% przez fakt powstawania pochodnej trichlorowanej.⁶³ Skuteczną metodę różnicowania pierwszorzędowych grup hydroksylowych w 2,3,3',4,4'-penta-*O*-benzylosacharozie przedstawia Schemat 2.1.6.1.



Schemat 2.1.6.1.

i. Py, Ph₃P, *p*-NO₂PhCO₂H, DEAD, 0°C; *ii.* Py, DMAP, BOMCl, temp. wrzenia, 2h; *iii.* MeOH/MeONa, 1h;

iv. THF, NaH, imidazol, TosOCH₂CH₂(OCH₂CH₂)_nOTos, 2h, rt;

Kluczem do sukcesu jest tu selektywne zabezpieczenie pozycji 6-OH i 6'-OH za pomocą kwasu *p*-nitrobenzoesowego w warunkach reakcji Mitsunobu. Niezabezpieczoną grupę 1'-OH można następnie przekształcić w eter benzoksymetylowy lub metoksymetylowy. Otrzymane po usunięciu grup *p*-nitrobenzylowych wolne pozycje 6-OH i 6'-OH daje się w prosty sposób różnicować za pomocą chlorku *t*-butylodifenylo- lub *t*-butylodimetylosililowego.^{7,64}

Uzyskane w powyższy sposób pochodne sacharozy przekształcono następnie, z dobrą na ogół wydajnością, w całą gamę związków, takich jak kwasy uronowe,⁶⁵ aminy⁶⁵ oraz dwu,⁷ siedmio,⁶⁶ bądź dziewięciowęglowe⁶⁶ homologi sacharozy. Połączenie grup 6-OH i 6'-OH za pomocą ditosylianów otrzymanych z glikolu di- i trietylenowego zaowocowało uzyskaniem pierwszych związków makrocyklicznych, które można uznać za analogi eterów koronowych, zawierające w swym składzie rdzeń sacharozy.⁵

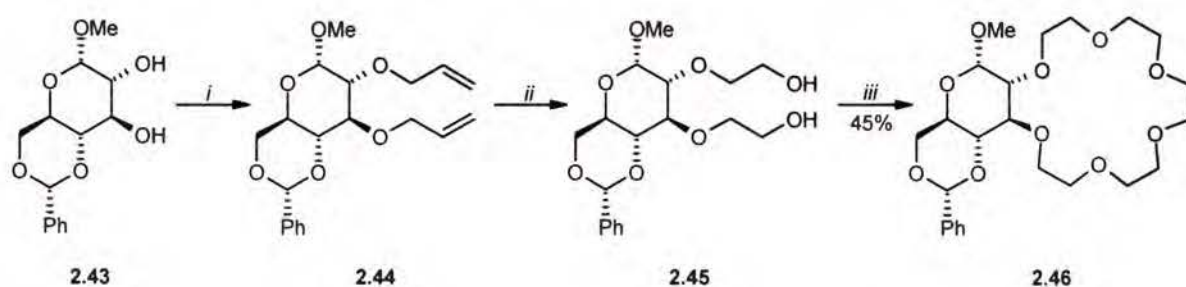
2.2. Otrzymywanie i właściwości chiralnych eterów koronowych, zawierających w swoim składzie węglowodany.

Otrzymane przez Macha⁵ makrocykliczne związki zawierające w swoim składzie cząsteczkę sacharozy nie są pierwszym przykładem wykorzystania cukrów do syntezy chiralnych analogów eterów koronowych. Pionierska w tym zakresie praca ukazała się już w 1975 roku,⁶⁷ a więc zaledwie 2 lata po uzyskaniu przez Corey'a⁶⁸ pierwszych, chiralnych eterów koronowych bazujących na cząsteczce binaftolu i 8 lat po pierwszym komunikacie Pedersena.⁶⁹ Od tego czasu można zaobserwować wciąż rosnące zainteresowanie tą grupą związków. U. jego podstaw leży specyficzny charakter cukrów, które jako związki pochodzenia naturalnego stanowią łatwo dostępne, tanie i zarazem bardzo zróżnicowane źródło chiralności. Szeroka gama ugrupowań oksymetylenowych obecnych w cząsteczkach tych związków pozwala na łatwe ich włączenie w strukturę eteru koronowego za pomocą standardowych procedur stosowanych w dobrze rozwiniętej metodologii chemii cukrów. Możliwość uzyskania całego szeregu pochodnych cukrowych analogów eterów koronowych, różniących się elastycznością, polarnością, wielkością podstawników itp. sprawia, że stanowią one doskonały materiał do badania oddziaływań mających miejsce między chiralnymi cząsteczkami gospodarza i gościa.

Opisane w literaturze analogi eterów koronowych, zawierające w swoim składzie węglowodany, różnią się między sobą rodzajem wbudowanego cukru, liczbą jego cząsteczek, symetrią oraz miejscem przyłączenia łańcucha polioksyetylenowego do cukru. Zdecydowanie najwięcej przykładów dotyczy sytuacji, w której zastosowanym węglowodanem jest pochodna łatwo dostępnej heksozy, głównie glukozy, galaktozy lub mannozy. Jeśli chodzi o sposób połączenia to najczęściej spotykana jest sytuacja, w której integralną częścią łańcucha polieterowego są następujące pary cukrowych atomów węgla i związanych z nimi atomów tlenu: C-2 i C-3, C-1 i C-4, C-1 i C-2, C-4 i C-6 oraz C-1 i C-6. Przykłady innego typu topologii połączeń spotyka się bardzo rzadko.

2.2.1. Receptory w których łańcuch polioksyetylenowy dołączono do atomów węgla C-2 i C-3 heksozy.

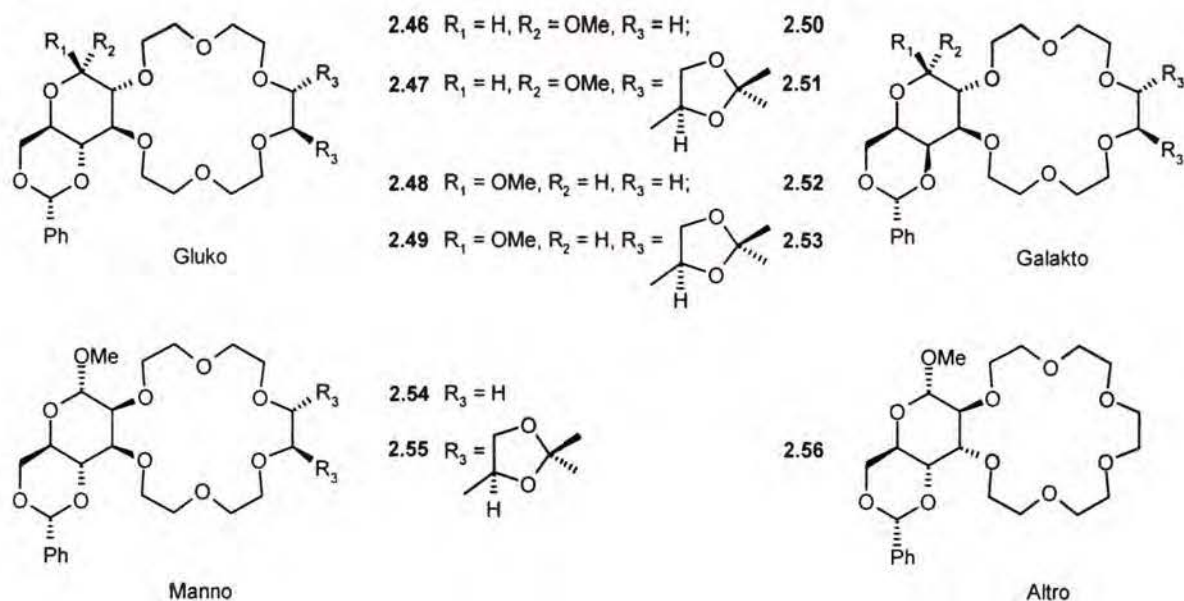
Najliczniej reprezentowaną grupę makrocyklicznych związków zawierających w swoim składzie pochodną heksozy stanowią układy, w których częścią pierścienia polioksyetylenowego są atomy węgla C-2 i C-3 cukru, wraz z powiązаныmi z nimi atomami tlenu. Przyczyną tej sytuacji jest wyjątkowo prosta metodologia otrzymywania tego typu związków. Stoddart⁷⁰⁻⁷³ wraz ze współpracownikami zaproponował użycie jako substratów łatwo dostępnych 4,6-*O*-benzylideno-D-piranozydów. Allilowanie, ozonoliza i redukcja borowodorkiem sodu wspomnianych związków prowadzi do dioli, które reagując z odpowiednimi ditosylanami dają oczekiwane etery koronowe (Schemat 2.2.1.1).



Schemat 2.2.1.1.

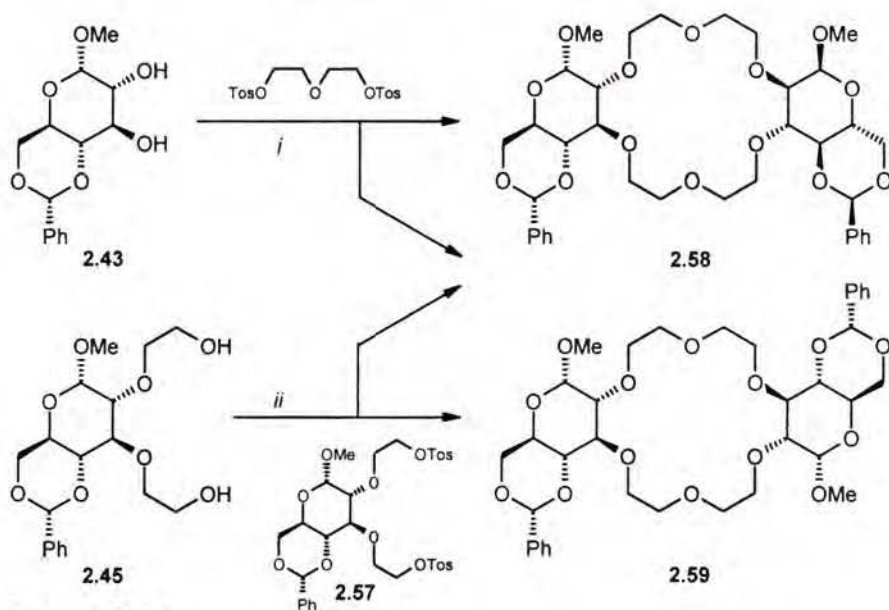
i. Toluen, KOH, AlIBr; *ii.* MeOH, O₃, potem NaBH₄; *iii.* DMSO, NaH, (TosOCH₂CH₂OCH₂)₂.

Dla otrzymanych w ten sposób pochodnych β- i α-D-glukozy (2.46, 2.47 i, 2.48, 2.49), β- i α-D-galaktozy (2.50, 2.51 i 2.52, 2.53), α-D-mannozy (2.54, 2.55) oraz α-D-altrozy (2.56)



Rysunek 2.2.1.1.

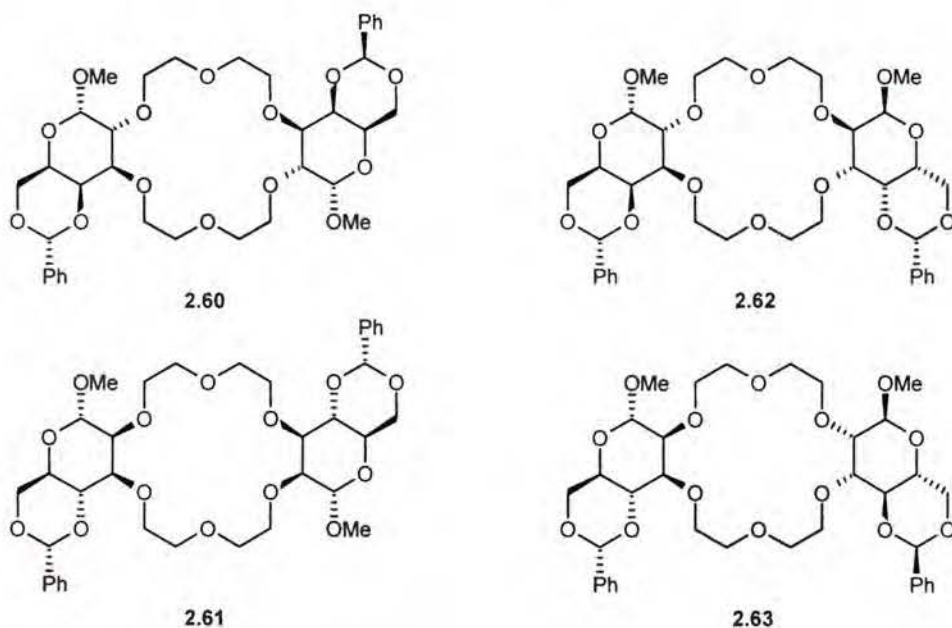
(Rysunek 2.2.1.1) wyznaczono stałe asocjacji (K_a) z tiocyjanianem *t*-butyloamoniowym w CDCl_3 . Różnice w konfiguracji atomów węgla cukrów, wchodzących w skład eteru koronowego, powodowały drastyczne zmiany wartości stałej kompleksowania, która wahała się od $<50 \text{ M}^{-1}$ dla pochodnej α -D-altrozydu (2.56) do 39000 M^{-1} w przypadku α -D-mannozydu (2.54). Wprowadzenie dodatkowego źródła chiralności w postaci pochodnej D-mannitolu powodowało w każdym przypadku zmniejszenie wartości K_a . Stechiometrię tworzących się kompleksów ustalono na 1:1 (gospodarz:gość). Ciekawych wniosków dostarczyły wyniki badań prowadzonych przy zastosowaniu niskotemperaturowego, protonowego magnetycznego rezonansu jądrowego. Okazało się, że w tworzeniu kompleksów z tiocyjanianami: *t*-butyloamoniowym, benzyloamoniowym i (*R*) oraz (*S*) fenyloamoniowym, mogą, oprócz atomów tlenu wchodzących w skład pierścienia polioksyetylenowego brać udział również inne atomy tlenu, związane z pierścieniem piranozowym: 1-*O* (tzw. α -kompleks) i 4-*O* (tzw. β -kompleks). Proporcja, w jakiej wspomniane kompleksy występują na ogół bardzo różni się od 1:1, a to który z nich: α czy β przeważa zależy od konfiguracji zastosowanego cukru. Selektywne tworzenie się β -kompleksu, zaobserwowane w przypadku analogu eteru koronowego zawierającego β -D-glukozyd (2.47), autorzy tłumaczą oddziaływaniami typu dipol-dipol indukowany pomiędzy pierścieniem 2-fenyl-1,2-dioksanowym a grupą fenylową w kationie amoniowym.⁷¹



Schemat 2.2.1.2.

i. DMSO, KOH, 50-65°C; *ii.* DMSO, NaH;

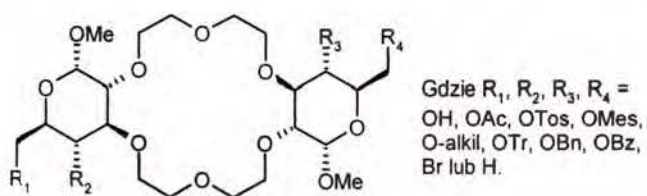
Analogiczne prace przeprowadzono z wykorzystaniem otrzymanych zgodnie z metodologią przedstawioną na Schemacie 2.2.1.2 eterów zawierających dwie cząsteczki glukozy i galaktozy^{74,75} (Rysunek 2.2.1.2). Dowiodły one, że znaczne naprężenie konformacji



Rysunek 2.2.1.2

pierścienia polieterowego wymuszone przez konfigurację na określonych atomach węgla części cukrowej zmniejsza stopień współdziałania wiązań niekwalencyjnych tworzących kompleks, co ma drastyczny wpływ na zdolność tak zbudowanych receptorów do kompleksowania organicznych kationów amoniowych.⁷⁵

Cały szereg związków przedstawionych na Rysunku 2.2.1.3 otrzymał Toke⁷⁶⁻⁷⁸ wraz ze współpracownikami. Za pomocą zaproponowanej przez Crama metody ekstrakcji pikrynianów* wyznaczył on stałe trwałości kompleksów tych związków z kationami litowym, sodowym, potasowym oraz z kationem amoniowym.⁷⁹



- 2.64: $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = \text{OAc}$
 2.65: $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = \text{OTos}$
 2.66: $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = \text{OBu}^n$
 2.67: $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = \text{OMe}$

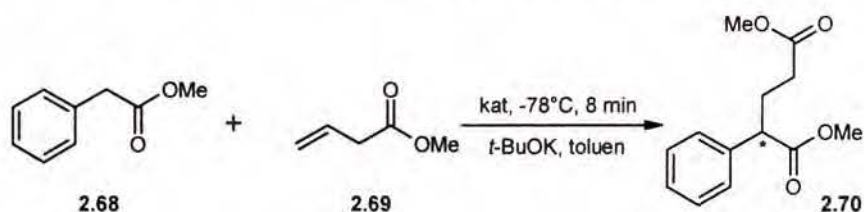
Rysunek 2.2.1.3.

Zaobserwowano znaczny wpływ rodzaju podstawników zarówno na wartość stałej asocjacji (K_a) wahającej się w zakresie 10^3 - 10^7 M^{-1} , jak i na selektywność kompleksowania. Najsłabsze kompleksy ze wspomnianymi kationami tworzą receptory posiadające cztery grupy acetoksyłowe (2.64), najsilniejsze zaś receptory zawierające cztery (2.65) ugrupowania tosyloksyłowe.

* Patrz Rozdział 2.3.1.

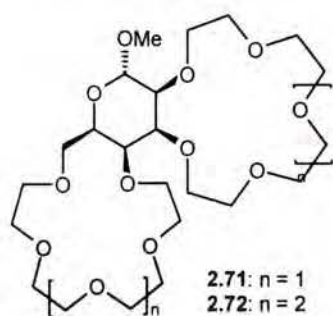
Charakterystyczna dla eterów koronowych typu 18-c-6 selektywność kompleksowania ($\text{NH}_4^+ \cong \text{K}^+ > \text{Na}^+ > \text{Li}^+$) jest na ogół zachowana.

Zastosowanie związków przedstawionych na Rysunku 2.2.1.3 jako katalizatorów w enancjoselektywnej reakcji Michaela (Schemat 2.2.1.3) nie dało najlepszych rezultatów.⁷⁸



Schemat 2.2.1.3.

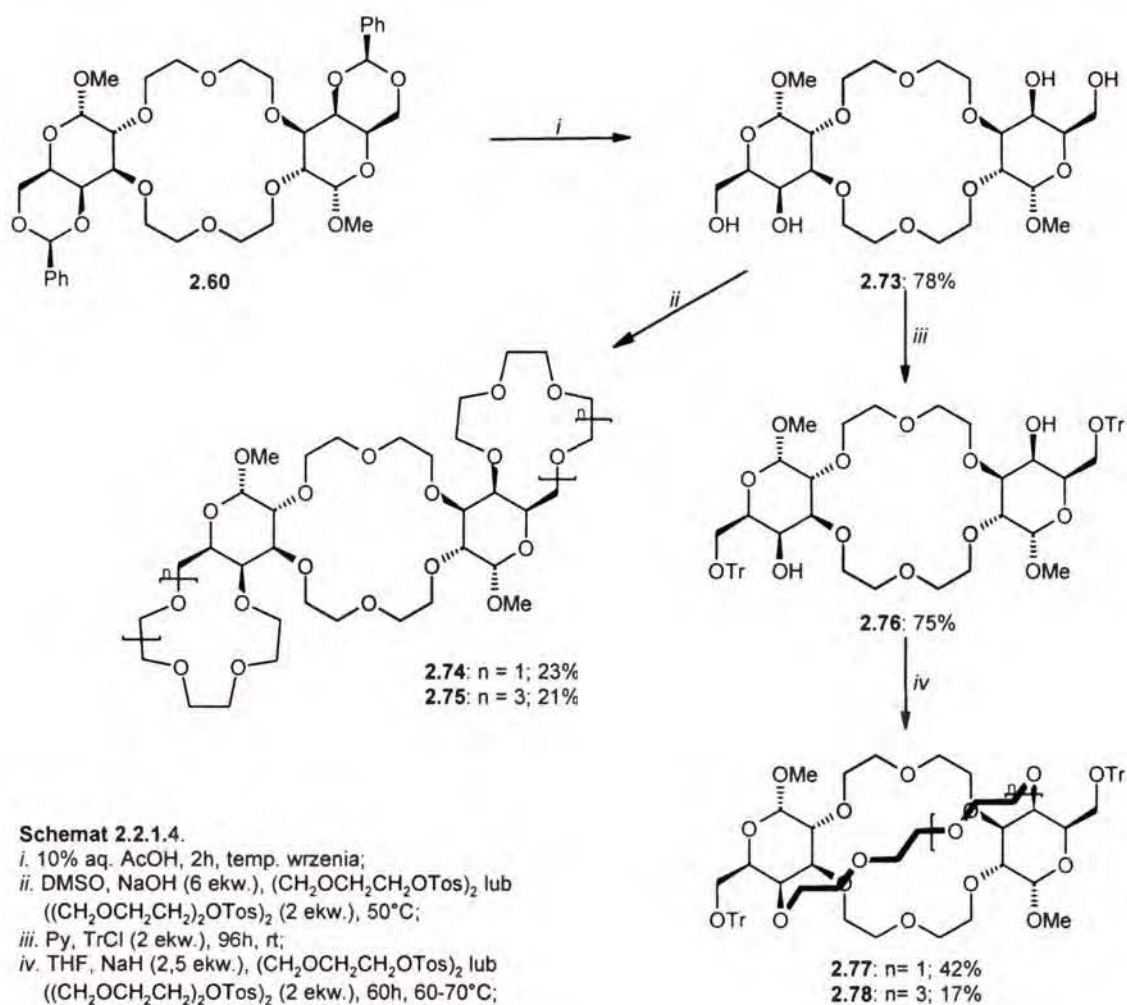
Przy przeciętnych wydajnościach chemicznych uzyskiwano na ogół bardzo niewielkie nadmiary enancjomeryczne produktu. Wyjątkiem były receptory zawierające cztery podstawniki *n*-butoksyłowe (2.66) i metoksyłowe (2.67, Rysunek 2.2.1.3), dla których nadmiary te wynosiły odpowiednio 80,0 i 76,4% a wydajność reakcji dochodziła do 100%. Modelowanie molekularne przeprowadzone dla związku (2.67) wykazało, że minimum energetyczne dla stanu przejściowego prowadzącego do produktu o konfiguracji (*S*) jest o 5,2 kJ/mol niższe niż w przypadku analogicznego stanu, prowadzącego do produktu o konfiguracji (*R*) a kalkulowana z tej różnicy enancjoselektywność (78%) dobrze zgadza się z wartością uzyskaną eksperymentalnie. Istotną obserwacją było stwierdzenie zależności czystości optycznej produktu od czasu trwania reakcji. Jego wydłużenie powodowało spadek wartości uzyskanego nadmiaru enancjomerycznego. Za przyczynę tego zjawiska uznano proces deprotonowania produktu i ponownego protonowania powstałego w ten sposób płaskiego anionu enolanowego z dwóch możliwych stron: Re i Si.



Rysunek 2.2.1.4.

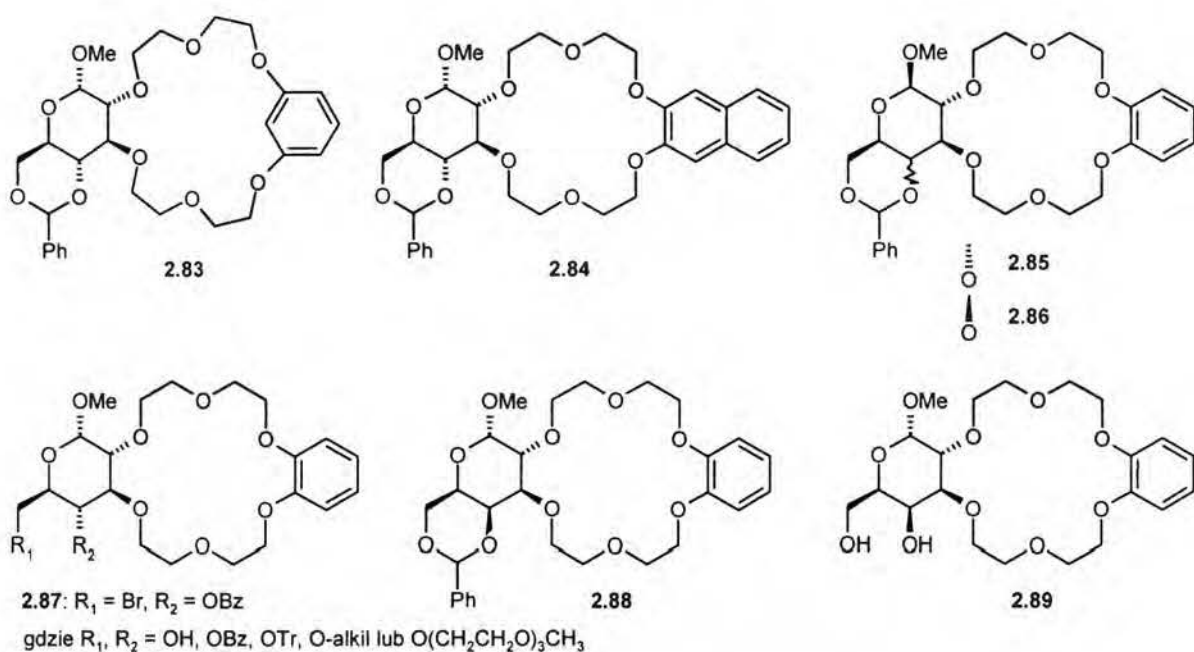
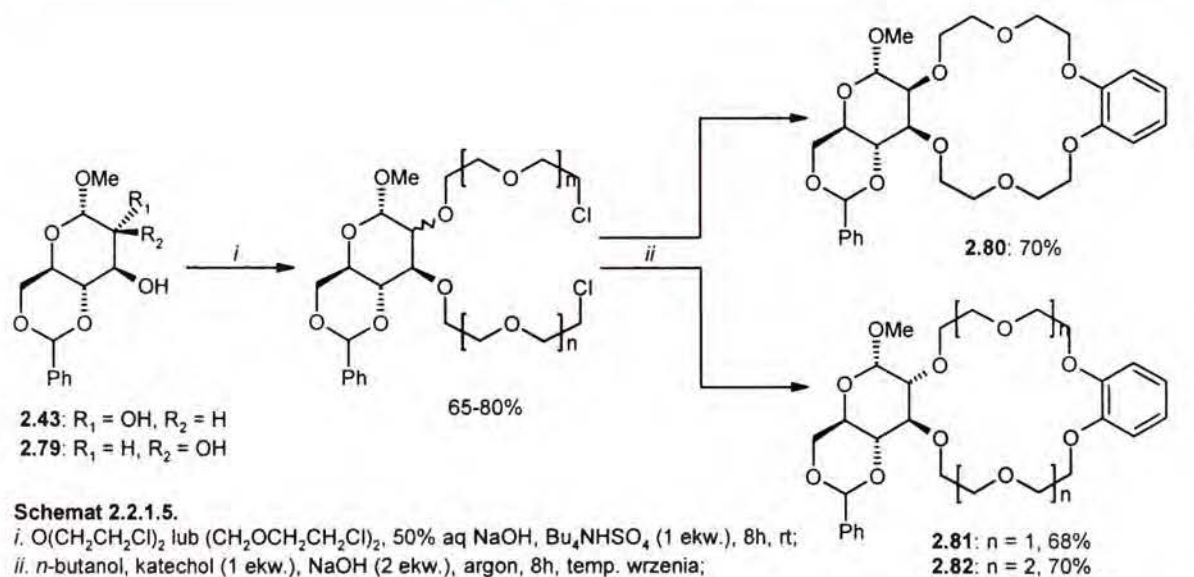
Możliwość łatwego usunięcia grupy benzylidenu, zabezpieczającej pozycję C-4 i C-6 w α -D-galktozydzie wykorzystali Schroder i Walz⁷⁹ w celu dobudowania dodatkowych pierścieni polieterowych do związku 2.60 zgodnie z koncepcją przedstawioną na Schemacie 2.2.1.4. W podobny sposób otrzymano również receptory 2.71 i 2.72 zawierające w swoim składzie α -D-talozyd⁸⁰ (Rysunek 2.2.1.4). Stałe trwałości

uzyskanych tą drogą receptorów z kationem *t*-butyloamoniowym były jednak o 1-2 rzędy wielkości niższe, niż w przypadku ich odpowiedników posiadających tylko jeden pierścień polietylenowy.



Nieco inną syntezę analogów eterów koronowych, zawierających w swoim składzie heksozę zaproponował Gross⁸¹ (Schemat 2.2.1.5). Otrzymane w wyniku reakcji odpowiednio zabezpieczonych cukrów z eterem bis-(2-chloroetylowym) lub bis-(2-chloroetoksy)-etanem w układzie dwufazowym, dichloropochodne reagowały następnie z katecholem prowadząc do oczekiwanych produktów z wydajnością ok. 70%. Cały szereg podobnych związków (2.83 - 2.89 Rysunek 2.2.1.5) otrzymali, przy zastosowaniu identycznej metodologii, Joly⁸² i Wenzel wraz ze współpracownikami. Badanie zdolności uzyskanych w ten sposób chiralnych eterów koronowych do kompleksowania organicznych soli amoniowych przeprowadzono metodą ekstrakcji ciecz-ciecz*. Okazało się, że większość z testowanych związków transportuje heksafluorofosforan estru metylowego fenyloglicyny z fazy wodnej do organicznej, nie wykazując przy tym jednak żadnej enancjoselektywności.

* Patrz rozdział 2.3.1.

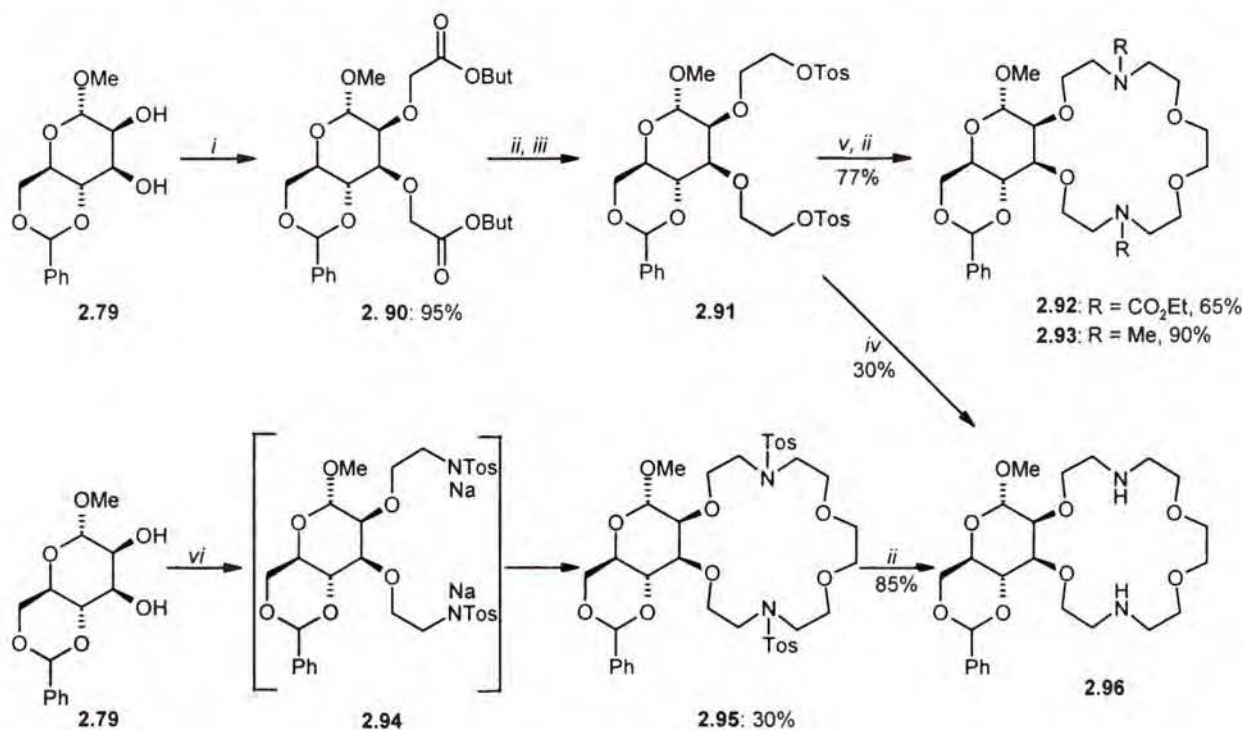


Rysunek 2.2.1.5.

Wyjątkiem był posiadający atom bromu przy węglu C-6 receptor **2.87**, nieznacznie preferujący enancjomer L badanej soli. Związki **2.81** i **2.83** w ogóle nie transportowały wspomnianego wyżej estru, prawdopodobnie w wyniku naprężenia struktury prowadzącego do sytuacji, w której tylko pięć atomów tlenu może brać udział w kompleksowaniu kationu amoniowego.⁸² Ciekawych wyników dostarczyły też próby zastosowania zawierających w swoim składzie cząsteczkę galaktozy związków **2.88** i **2.89** w charakterze chiralnych odczynników przesunięcia chemicznego.⁸³ Oba cukrowe etery sprawdziły się w tej roli, prowadząc w odpowiednim rozpuszczalniku do mniej lub bardziej wyraźnego odseparowania sygnałów pochodzących od poszczególnych enancjomerów chlorowodorków etylowych

estrów aminokwasów. Obecność dwóch grup hydroksylowych w związku **2.89** pozwoliła, dzięki możliwości tworzenia chelatowego kompleksu z jonem iterbu, na dodatkowe zwiększenie zdolności rozróżniania poszczególnych enancjomerów.

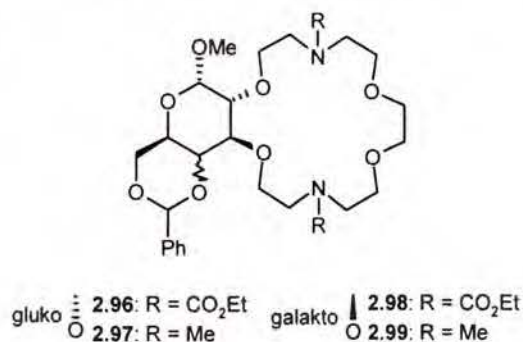
Kolejną grupę związków makrocyklicznych, których pierścień zawiera w swoim składzie atomy węgla C-2 i C-3 heksozy, stanowią układy posiadające jeden lub dwa atomy



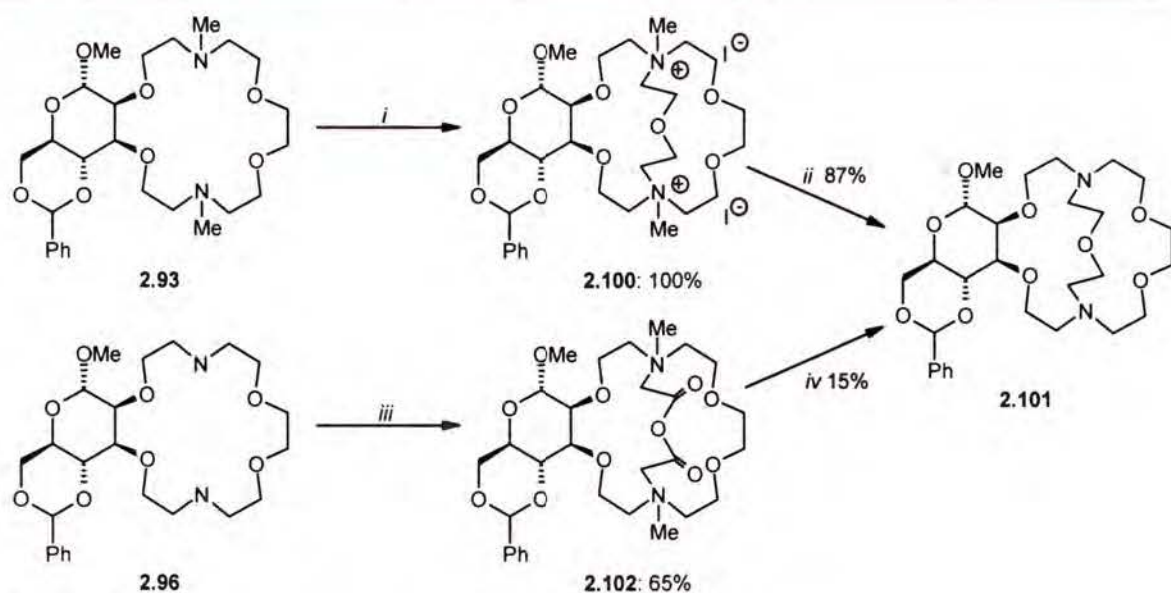
Schemat 2.2.1.6.

- i. Benzen, 50% aq. NaOH, Bu₄NHSO₄, BrCH₂CO₂Bu' (3 ekw.), 30 min, 10°C;
- ii. THF, LAH; iii. CH₃Cl/Et₃N (5:1), p-TosCl (2,2 ekw.), noc, 4°C;
- iv. MeCN/THF (1:1), (CH₂OCH₂CH₂NH₂)₂ (1 ekw.), 40% KF na Al₂O₃, temp. wrzenia, 20 h;
- v. DMSO, (CH₂OCH₂CH₂NHCO₂Et)₂, NaH (2 ekw.), KBr (2 ekw.), rt, 3 doby;

azotu w miejsce tlenu. Dwie pierwsze metody otrzymywania takich związków zaproponowali Pietraszkiwicz i Jurczak.^{84,85} Otrzymane w sposób przedstawiony na Schemacie 2.2.1.6 pochodne mannozy (**2.93**) oraz glukozy (**2.97**) i galaktozy (**2.99**), Rysunek 2.2.1.6) przekształcono dodatkowo w odpowiednie kryptandy typu [2.2.1] (Schemat 2.2.1.7).^{86,87} Podobne związki otrzymał również Toke⁸⁸ wraz ze współpracownikami, stosując jednak

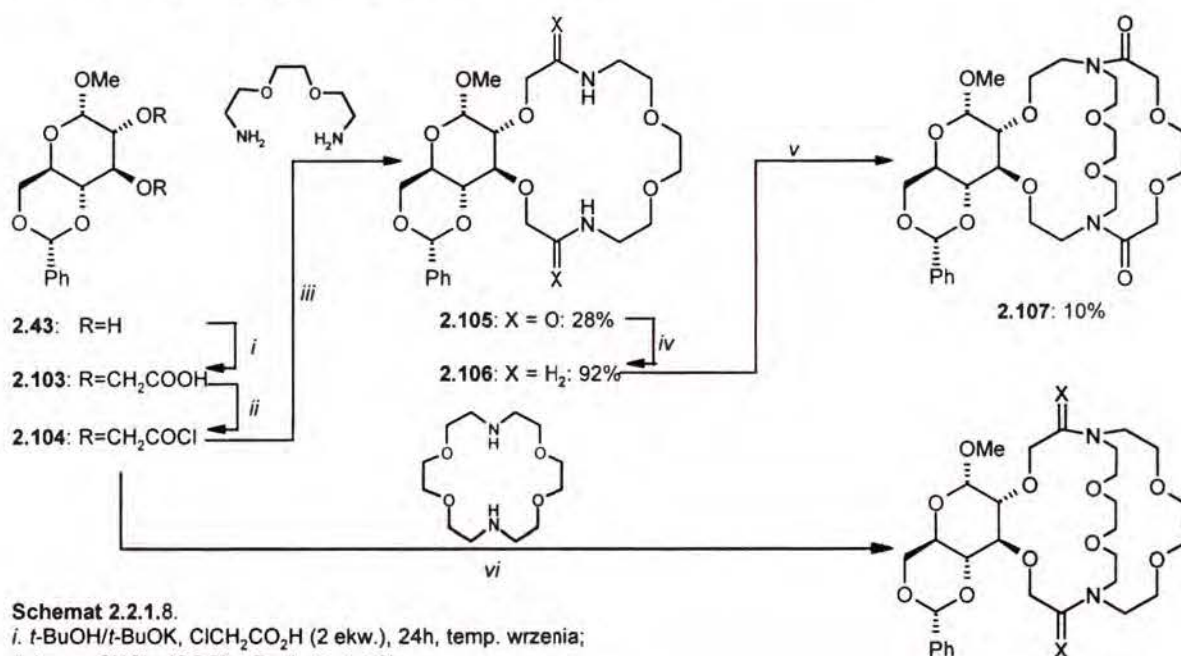


Rysunek 2.2.1.6.



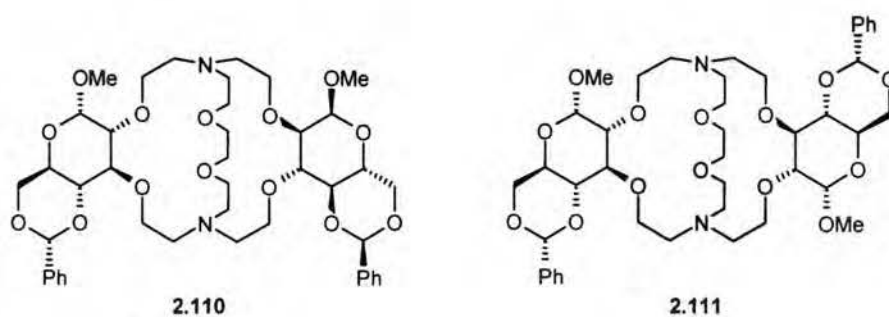
Schemat 2.2.1.7.

i. Aceton, $O(CH_2CH_2)_2$ (1 ekw.), 8 kbar, 20h, 25°C; *ii.* DMF, Ph_3P (2 ekw.), temp. wrzenia;
iii. Toluen, $O(CH_2COCl)_2$, Et_3N , 3h, argon; *iv.* THF, LAH, 5 dni;



Schemat 2.2.1.8.

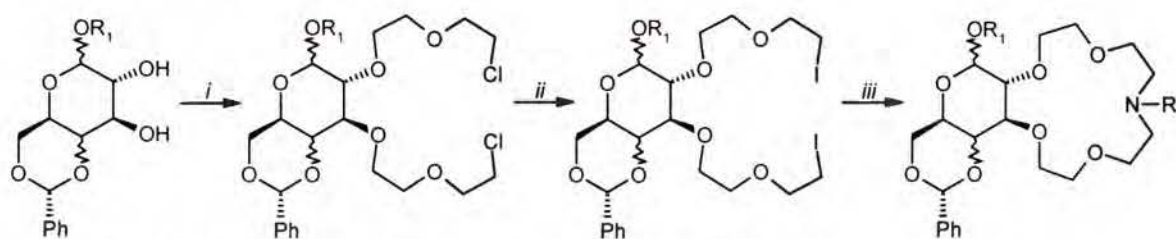
i. *t*-BuOH/*t*-BuOK, $ClCH_2CO_2H$ (2 ekw.), 24h, temp. wrzenia;
ii. bezw. $CHCl_3$, $(COCl)_2$, Py (kat), rt, 40h;
iii. bezw. Toluen/ $CHCl_3$, 20h, rt; *iv.* THF, LAH, 2h, temp. wrzenia;
v. bezw. Toluen/ $CHCl_3$, $(CH_2OCH_2COCl)_2$ (1 ekw.), 20h, rt;
vi. bezw. Toluen/ $CHCl_3$, Et_3N (2,5 ekw.), 20h, rt;



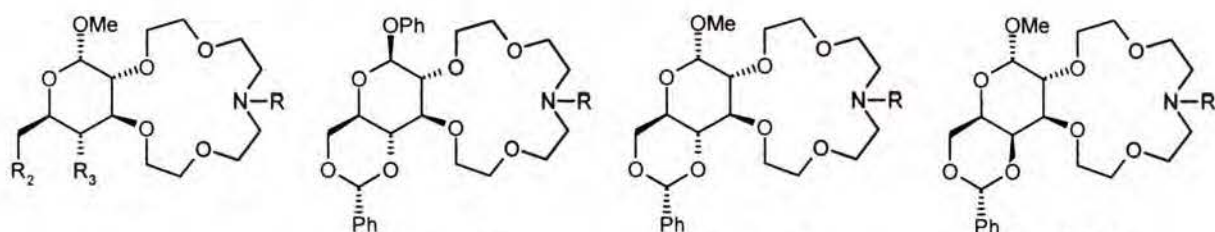
Rysunek 2.2.1.7.

inną koncepcję syntetyczną (Schemat 2.2.1.8). Przy pomocy metody Crama zbadał on zdolność do kompleksowania kationów litowego, sodowego, potasowego oraz kationu amoniowego kilku z uzyskanych w ten sposób związków, wykazując znaczą przewagę kryptandu **2.109** zarówno pod względem siły jak i selektywności tworzenia kompleksów z wymienionymi kationami.

Wart odnotowania jest fakt, że stałe trwałości dla związku **2.106** były o 1,5 do 2,5 rzędu wielkości wyższe niż analogiczne stałe wyznaczone dla jego bisamidowej pochodnej **2.105**. Wbudowanie w strukturę kryptandu drugiej cząsteczki glukozy (Rysunek 2.2.1.7) prowadzi do wyraźnego spadku selektywności kompleksowania, prawdopodobnie na skutek zmniejszenia giętkości całego układu przy równoczesnym wzroście zawady sterycznej. Bardzo liczną grupę innego typu azotowych analogów eterów koronowych, zawierających w swoim składzie heksozę, otrzymał Toke wraz ze współpracownikami według metodologii przedstawionej na Schemacie 2.2.1.9.⁸⁹ Uzyskane w ten sposób związki dość szczegółowo



gdzie R = Cy, Ph, Bn, $(\text{CH}_2)_n\text{OH}$, $(\text{CH}_2)_n\text{OMe}$, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$, Tos, Ac, H_2 , alkil, $(\text{CH}_2)_n\text{PO}(\text{OEt})_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{POPh}_2$;
 R_1 = Me lub Ph; R_2 , R_3 = OAc, H, OBz lub O-alkil



2.112: R = H, $\text{R}_2 = \text{R}_3 = n\text{-Bu}$

2.113: $(\text{CH}_2)_2\text{Ph}$
2.114: $(\text{CH}_2)_3\text{OH}$

2.115: R = $(\text{CH}_2)_2\text{OMe}$
2.116: R = $(\text{CH}_2)_3\text{OH}$
2.117: R = $(\text{CH}_2)_3\text{OH}$
2.118: R = Bn
2.119: R = $(\text{CH}_2)_2\text{Ph}$
2.120: R = $(\text{CH}_2)_4\text{PO}(\text{OEt})_2$
2.121: R = $(\text{CH}_2)_4\text{POPh}_2$

2.122

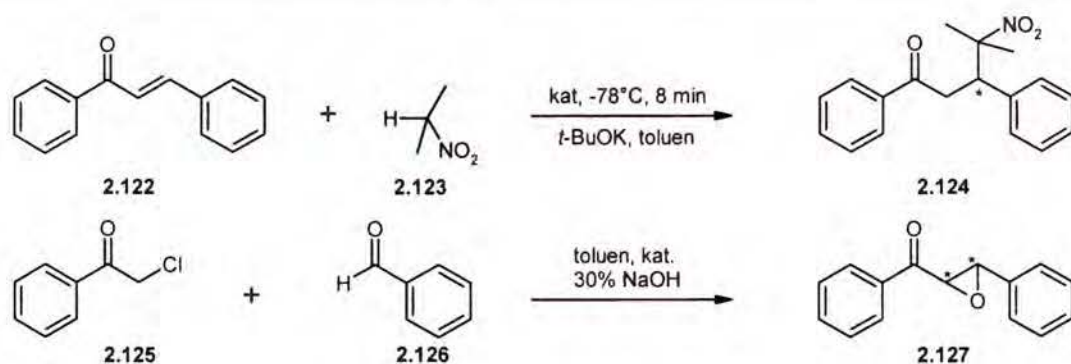
Schemat 2.2.1.9.

i. $\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl})_2$, 50% aq. NaOH, $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{HSO}_4^-$ (1 ekw.), 8h, rt;

ii. bezw. Aceton, NaI (4 ekw.);

iii. bezw. MeCN, Na_2CO_3 (7,9 ekw.), R_2NH (1 ekw.), 24-48h, temp. wrzenia;

badano pod względem ich użyteczności jako katalizatorów w asymetrycznej reakcji Darzens lub Michaela (Schemat 2.2.1.9).⁸⁹⁻⁹⁸ Bardzo zróżnicowane pod względem wydajności i wartości nadmiarów enancjomerycznych wyniki świadczą o istotnym wpływie rodzaju podstawnika umieszczonego na atomie azotu, stosowanych grup zabezpieczających a także konfiguracji użytego cukru na przebieg reakcji. W zdecydowanej większości eksperymentów



Schemat 2.2.1.10.

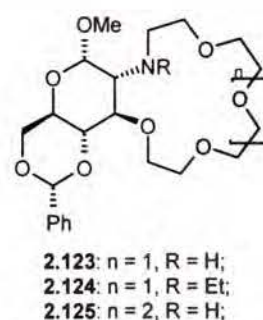
nadmiar enancjomeryczny produktów addycji Michaela nie przekraczał 60%^{*} zaś kondensacji Darzens 45%.[†] W kilku przypadkach otrzymane wyniki były znacznie lepsze. W reakcji chalconu (2.122) z 2-nitropropanem (2.123) dobrze sprawdziły się związki 2.112 (wyd.: 82%, ee = 90%), 2.113: (wyd.: 78%, ee = 84%), 2.115 (wyd.: 45%, ee = 88%), 2.116 (wyd.: 53%, ee = 85%), 2.117 (wyd.: 52%, ee = 85%), zaś w kondensacji chlorku fenacetylu (2.125) z aldehydem benzoesowym (2.126) związki: 2.114 (wyd.: 68%, ee = 74%), 2.116 (wyd.: 49%, ee = 72%), 2.118 (wyd.: 76%, ee = 65%), 2.119 (wyd.: 74%, ee = 62%). Warto dodać, że w przypadku reakcji Darzens uzyskane nadmiary enancjomeryczne były i tak zdecydowanie wyższe niż w metodach stosowanych wcześniej.⁹⁰ Otrzymane wyniki nie pozwalają na sformułowanie jednoznacznych wniosków, dotyczących zależności między strukturą użytego katalizatora a jego efektywnością w badanych procesach. Można jednak dostrzec kilka ogólnych prawidłowości. Podstawniki tosyłowe przy atomie azotu zdecydowanie pogarszają właściwości katalityczne badanych związków (<35% wydajności oraz ee<10%), podobnie jak grupy bardzo rozbudowane przestrzennie. Zastosowanie receptorów zawierających w swoim składzie cząsteczkę galaktozy (2.122) prowadzi do gorszych wyników niż w przypadku ich glukozowych odpowiedników. Rodzaj użytej zasady ma ogromny wpływ na indukcję asymetryczną. W przypadku badanych związków najlepszą indukcję asymetryczną osiągnięto stosując *t*-butanolan sodowy. Dobre wyniki uzyskiwano, gdy do atomu azotu przyłączony był podstawnik typu lariatowego. Prawdopodobnie podstawnik ten uczestniczy wraz z heteroatomami budującymi pierścień azapolioksyetylenowy w kompleksowaniu, poprawiając proces przeniesienia fazowego i indukcję asymetryczną. Zdecydowanie najlepsze rezultaty osiągnięto stosując receptory w których do atomu azotu przyłączono łańcuchy węglowodorowe zakończone grupą fosforanowa lub fosfinotlenkową.^{94,96} Przy przeciętnych wydajnościach chemicznych (30-50%) wartość otrzymanych nadmiarów enancjomerycznych

^{*} W nadmiarze otrzymywano związek o konfiguracji (*S*) na nowo utworzonym centrum stereogenicznym.

[†] W nadmiarze otrzymano produkt o konfiguracji (2*R*, 3*S*).

w badanej reakcji Michaela była zawsze wyższa od 60%, osiągając 82% dla związku **2.120** i 95% dla związku **2.121**. Co ciekawe podstawniki fosfinoalkilowe prowadziły do nadmiaru produktu o konfiguracji (*R*), podczas gdy nieco mniej efektywne łańcuchy alkilofosforanowe preferowały powstawanie adduktu (*S*). W obu przypadkach zaobserwowano wyraźny wpływ długości łącznika węglowodorowego na wysokość indukcji asymetrycznej. Najlepsze wyniki uzyskano, gdy składał się on z czterech grup metylenowych. Długość łańcucha alkilofosforanowego determinowała również selektywność ekstrakcji kationów nieorganicznych w układzie ciecz-ciecz.

Kończąc opis związków makrocyclicznych, których pierścień zawiera w swoim składzie atomy węgla C-2 i C-3 heksozy, należy wspomnieć o związkach posiadających atom azotu przy cukrowym atomie węgla C-2.⁹⁹ Przedstawiono je na Rysunku 2.2.1.8, jednak oprócz wyznaczenia stałych trwałości z kationami sodowym, potasowym oraz kationem amoniowym brak jest informacji o właściwościach tych układów.

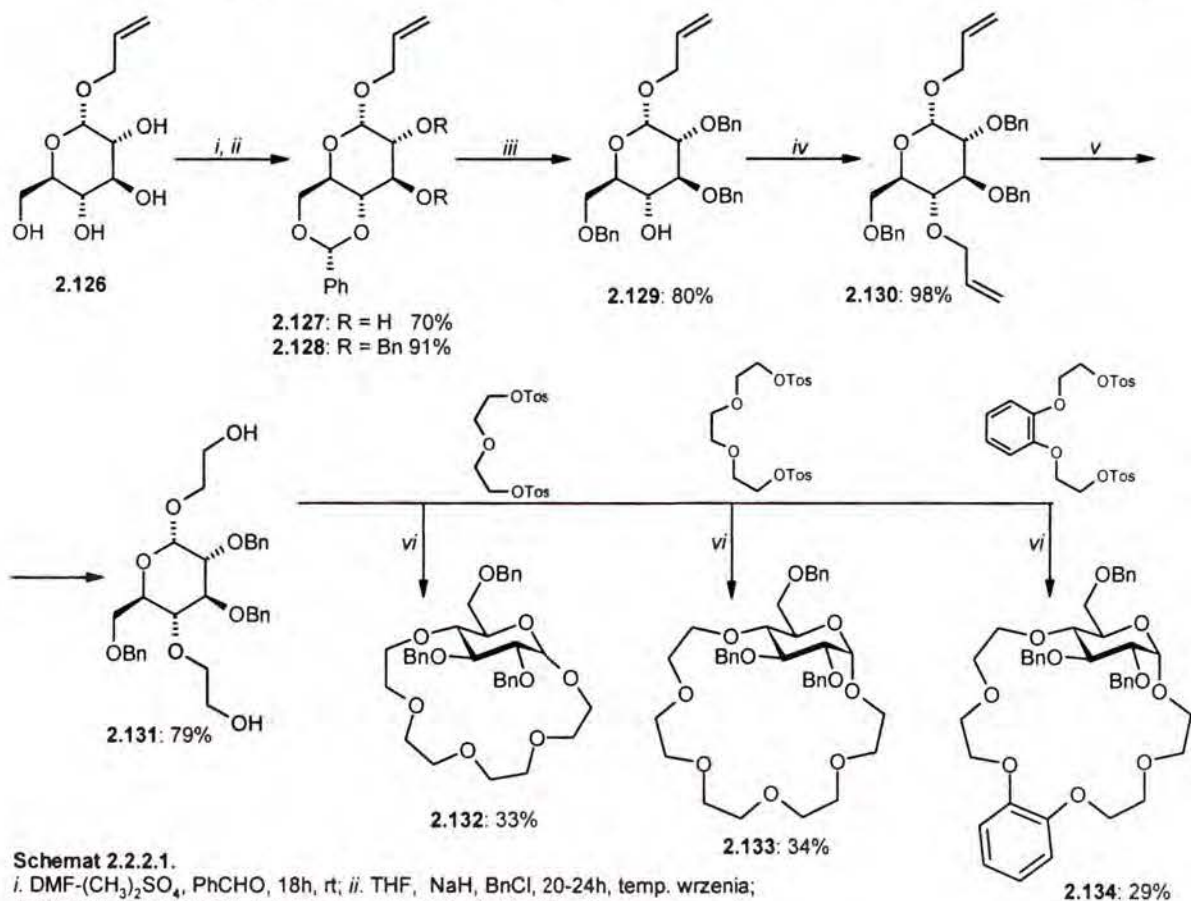


Rysunek 2.2.1.8.

2.2.2. Receptory w których łańcuch polioksyetylenowy dołączono do atomów węgla C-1 i C-4 heksozy.

Odrębną grupę receptorów, w skład których wchodzi heksoza, stanowią układy zawierające atomy C-1 i C-4 cukru wraz z powiązаныmi z nimi atomami tlenu. Pierwszą syntezę tego typu związków zaproponował Manni^{100,101} ze współpracownikami, wykorzystując jako substrat α -allilo-D-glukopiranozyd (Schemat 2.2.2.1). Zabezpieczenie wolnych grup hydroksylowych a następnie klasyczne w chemii cukrów, reduktywne otwarcie acetalu benzylidenu¹⁰² i allilowanie otrzymanego w ten sposób alkoholu doprowadziło do 4-O-allilo-2,3,6-tri-O-benzyl- α -allilo-D-glukopiranozydu (**2.130**). Diol **2.131**, uzyskany po ozonolizie i następującej po niej redukcji, reagował następnie odpowiednimi dityosanami, w wyniku czego otrzymano oczekiwane związki makrocycliczne z wydajnością ok. 30% (**2.132-2.134**). Zdolność do kompleksowania kationów nieorganicznych nowo otrzymanych receptorów badano za pomocą opracowanej przez Crama metody ekstrakcji pikrynianów. Związki **2.132** i **2.134** najlepiej kompleksowały kationy potasu, podczas gdy związek **2.133** preferował kation amoniowy. Wprowadzenie do łańcucha polietylenowego pierścienia aromatycznego (**2.134**) zaowocowało zmniejszeniem wartości stałej trwałości i zmianą selektywności kompleksowania badanych kationów w porównaniu ze związkiem **2.133** nie

zawierającym tego pierścienia. Próba określenia użyteczności tego ostatniego w



Schemat 2.2.2.1.

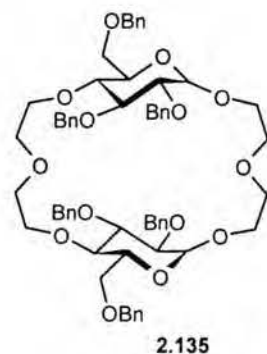
i. DMF-(CH₃)₂SO₄, PhCHO, 18h, rt; *ii.* THF, NaH, BnCl, 20-24h, temp. wrzenia;
iii. THF, NaBH₃CN-HCl (eter), 10min, rt; *iv.* THF, NaH, AlBr, 5h, temp. wrzenia;
v. MeOH, O₃, -78°C, NaBH₄; *vi.* THF, NaH, 24h, temp. wrzenia;

enantjoselektywnej addycji fenylooctanu metylu (**2.68**) do akrylanu metylu (**2.69**) doprowadziła do wyników, których autorzy publikacji nie potrafili wyjaśnić.

W zależności od warunków, w jakich prowadzono reakcję uzyskano w nadmiarze produkty o odmiennej konfiguracji na chiralnym atomie węgla.¹⁰¹ Prosta modyfikacja metody, według której otrzymano wspomniane wyżej związki, pozwoliła również na uzyskanie makrocyklicznego eteru koronowego o symetrii C₂¹⁰³ (**2.135**, Rysunek 2.2.2.1). Brak jednak informacji o jego właściwościach.

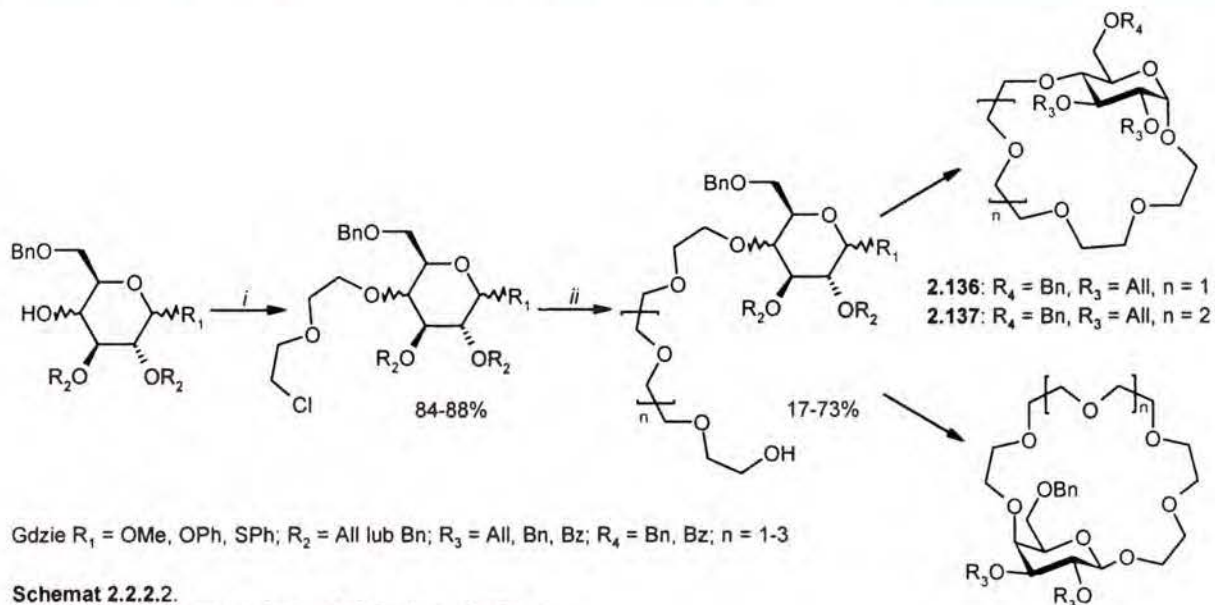
Całkowicie odmienną drogę syntezy tego samego typu związków opracował Miethchen¹⁰⁴⁻¹⁰⁶ i współpracownicy. Jest

ona o tyle interesująca, że proces zamknięcia pierścienia polieterowego następuje w wyniku wewnątrzcząsteczkowej transglikozydacji a nie jak w przytłaczającej większości przypadków - reakcji dianionu z odpowiednim ditosylanem, lub dihalogenkiem. Pierwszy jej etap polega na przekształceniu właściwie zabezpieczonego gluko-, galakto- bądź 1-tio-galaktozydu w



Rysunek 2.2.2.1.

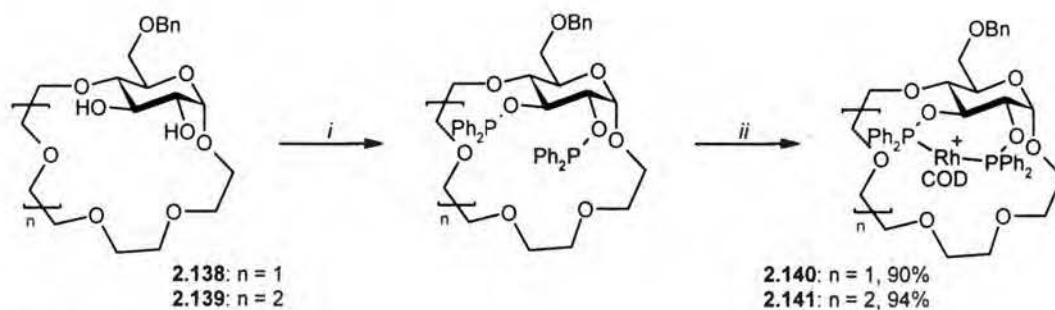
4-O-[2-(2-chloroetoksy)etylo]-pochodną (Schemat 2.2.2.2), która reagując z odpowiednim glikolem prowadzi do alkoholu o określonej długości łańcucha polioksyetylenowego.



Schemat 2.2.2.2.

i. $\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl})_2$, KOH , H_2O , Bu_4NHSO_4 (1 ekw.), 12h, rt;
ii. $\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH})_n$, KOH , 45 min - 30h, 60-70°C;

Ostatni etap syntezy - zamknięcie pierścienia, przeprowadzono w przy użyciu kwasu Lewisa z zastosowaniem kationu potasu lub sodu jako matrycy (tzw. template synthesis). Interesującą obserwacją było odnotowanie bardzo wysokiej stereoselektywności tworzenia nowego wiązania glikozydowego: α - w przypadku pochodnej glukozy oraz β - w przypadku pochodnej galaktozy. Za czynnik decydujący o konfiguracji anomerycznego atomu węgla w otrzymanych związkach makrocyklicznych uznano ekwatorialne (glukoza) bądź aksjalne (galaktoza) położenie podstawnika przy atomie węgla C-4 heksozy. Możliwość usunięcia allilowych grup zabezpieczających w związkach **2.136** i **2.137** pozwoliła na opracowanie modelowych katalizatorów, służących do asymetrycznego uwodornienia wiązania podwójnego (Schemat 2.2.2.3).¹⁰⁴



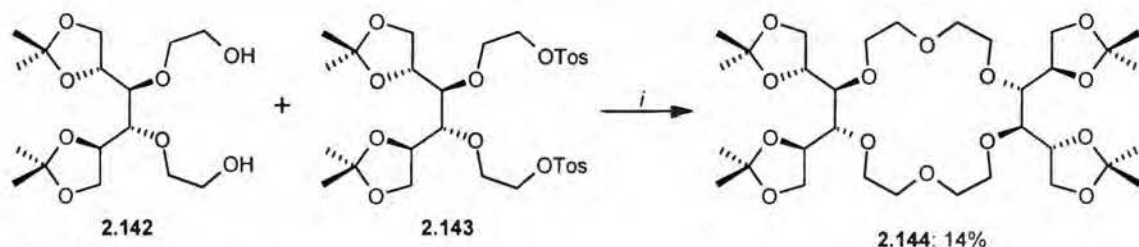
Schemat 2.2.2.3.

i. THF , Py , ClPPh_2 , 0°C, rt; *ii.* THF , $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{acac})]$, potem 40% HBF_4 ;

Celem tych prac była próba odpowiedzi na pytanie, czy dzięki dobudowaniu fragmentu pierścienia typowego dla eteru koronowego będzie można zmieniać selektywność badanej reakcji poprzez zmianę konformacji katalizatora, indukowaną dodaniem różnych kationów, bądź zmianą polarności rozpuszczalnika. Okazało się, że wpływ rozpuszczalnika na przebieg reakcji jest w przypadku badanych związków znacznie mniejszy, niż dla przebadanych wcześniej analogicznych katalizatorów nie posiadających pierścienia polieterowego.^{107,108} Dodanie kationów Li, Na, K, Rb i Cs w postaci soli tetrafluoroboranowych również nie wpłynęło na zmianę selektywności badanego procesu. Dodatkowym potwierdzeniem niewielkiego wpływu testowanych warunków na konformację związków **2.140** i **2.141** były małe różnice w ich widmach CD, zarejestrowanych w różnych rozpuszczalnikach.

2.2.3. Receptory w których łańcuch polioksyetylenowy dołączono do atomów węgla C-3 i C-4 heksozy.

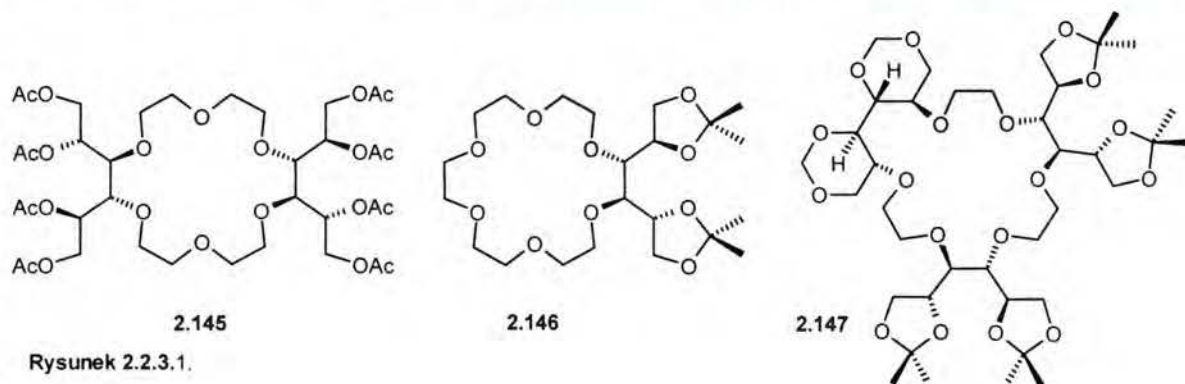
Do tej grupy związków makrocyclicznych zawierających heksozę należą prawie wyłącznie pochodne odpowiednio zabezpieczonego mannitolu. Stoddart⁶⁷ i współpracownicy otrzymali je z 1,2:5,6-di-*O*-izopropylideno-D-mannitolu, którego allilowanie, ozonoliza wraz z następującą po niej redukcją i tosyłowaniem doprowadziły, po reakcji z dielem **2.142**, między innymi do charakteryzującego się symetrią D_2 , eteru **2.144** (Schemat 2.2.3.1).



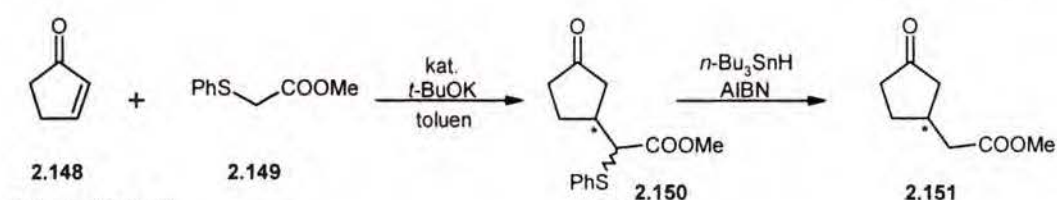
Schemat 2.2.3.1
i. DMSO, NaH, 40h, 50°C;

Zdolność tego związku do tworzenia kompleksów z kationami nieorganicznymi potwierdzono przy użyciu metod potencjometrycznych. Przy pomocy magnetycznego rezonansu jądrowego badano natomiast jego oddziaływanie z tiocyjanianami: *t*-butyloamoniowym i benzyloamoniowym. Różnica w dopasowaniu cząsteczki gospodarza do cząsteczki gościa sprawiła, że wartość stałej asocjacji była w tym drugim przypadku aż o sześć rzędów wielkości większa niż dla kationu *t*-butyloamoniowego. Ci sami autorzy wykazali również, że w eksperymentach ekstrakcyjnych typu ciecz-ciecz związek lepiej transportuje enancjomer (*R*) heksafluorofosforanu fenyloetyloaminy niż enancjomer (*S*).¹⁰⁹ Jego okta-*O*-acetylowana

pochodna **2.145** (Rysunek 2.2.3.1) takiego różnicowania nie wykazuje. Zastosowanie eteru **2.144** jako katalizatora w enancjoselektywnej reakcji Michaela (Schemat 2.2.3.2)



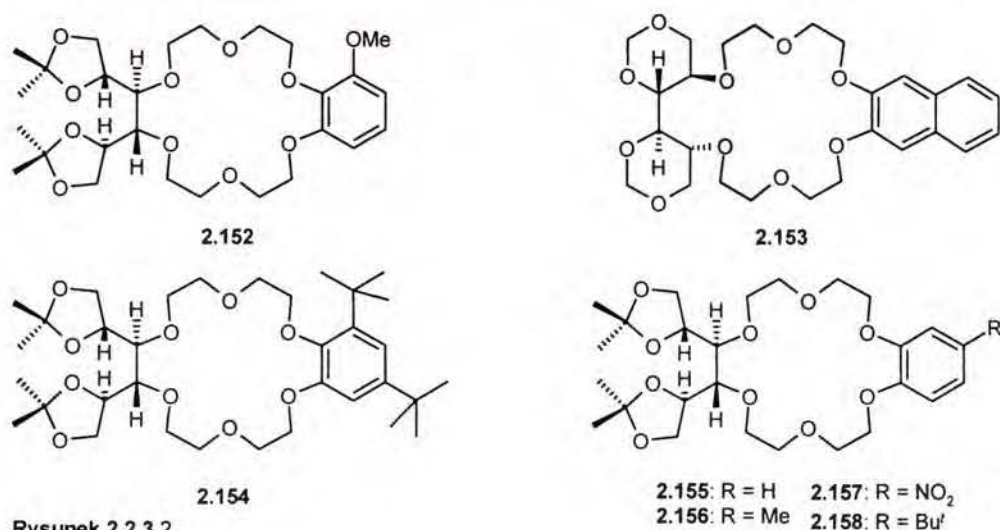
Rysunek 2.2.3.1.



Schemat 2.2.3.2.

doprowadziło do uzyskania oczekiwanego produktu z bardzo dobrą wydajnością chemiczną (86%) i dość przeciętnym nadmiarem enancjomerycznym (71%, *S*), który był jednak i tak dwukrotnie wyższy niż w przypadku użycia analogicznego katalizatora zawierającego tylko jedną cząsteczkę mannitolu (**2.146**).¹¹⁰ Chęć otrzymania receptora o wyższej zdolności do różnicowania enancjomerów soli amoniowych zaowocowała uzyskaniem makrocyklicznego związku **2.147**, posiadającego w swym składzie aż trzy cząsteczki mannitolu.¹¹¹ Przy pomocy niskotemperaturowego magnetycznego rezonansu jądrowego ustalono, że w przypadku nadchloranów fenyletyloamoniowych preferuje on tworzenie kompleksów z enancjomerem o konfiguracji (*S*).

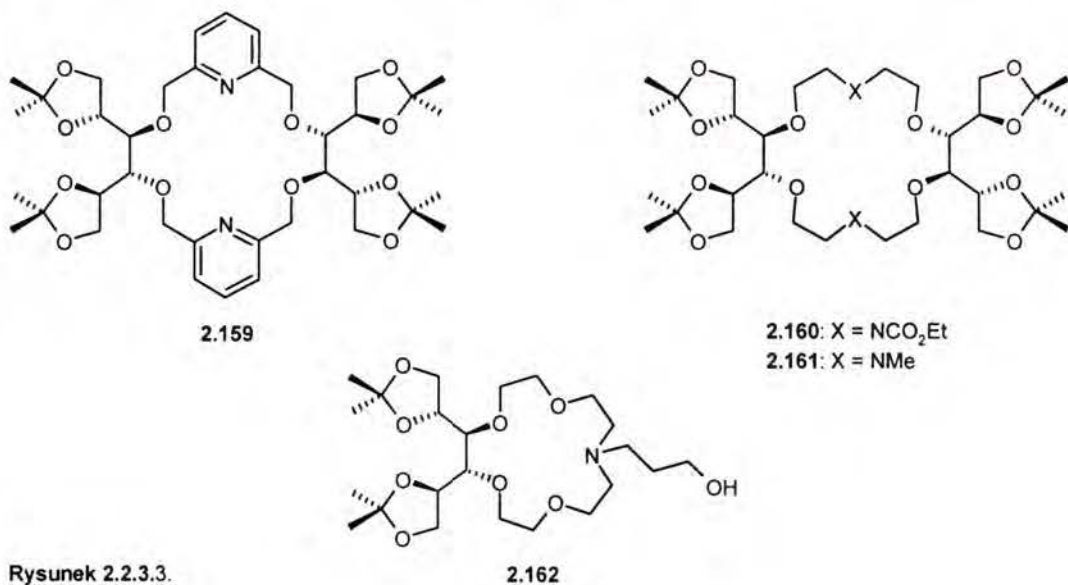
Właściwości całej grupy makrocyklicznych eterów (Rysunek 2.2.3.2), wykonanych z



Rysunek 2.2.3.2.

1,2:5,6-di-*O*-izopropylideno-D-mannitolu według metodologii analogicznej do zaprezentowanej już wcześniej na Schemacie 2.2.1.5 zbadali Joly ze współpracownikami.^{82,112,113} Po wstępnym ustaleniu, że otrzymane związki z wyjątkiem eteru **2.153** transportują kationy fenyletyloamoniowe z fazy wodnej do organicznej, wykazując przy tym zdolność do rozróżniania poszczególnych enancjomerów, przeprowadzono szereg eksperymentów, polegających na unieruchomieniu kilku receptorów na standardowym wypełnieniu kolumny chromatograficznej typu RP-18 i próbach rozdziału na utworzonej w ten sposób fazie stacjonarnej chiralnych aminokwasów. Po zoptymalizowaniu warunków procesu udało się, przy pomocy zmodyfikowanej receptorem **2.155** kolumny chromatograficznej, rozdzielić enancjomery fenyloglicyny. Immobilizacja związków **2.156** oraz **2.157** pozwoliła na rozdział enancjomerów odpowiednio: *p*-nitrofenyloalaniny i tryptofanu, zaś związku **2.158** - na rozdział enancjomerów obu tych aminokwasów. Przykłady te mają niestety charakter szczególny, gdyż tylko w tych przypadkach eksperyment zakończył się uzyskaniem pozytywnego wyniku. Umiarkowanym sukcesem zakończyły się też prace, mające na celu określenie użyteczności związku **2.158** jako chiralnego odczynnika przesunięcia fazowego.^{114,115} Uzyskiwane wyniki były na ogół wyraźnie gorsze, niż np. dla pochodnych kwasu winowego.

Omawiając związki makrocykliczne, zawierające w swoim pierścieniu atomy węgla C-3 i C-4 heksozy warto również wspomnieć o receptorach, w których jeden lub kilka atomów tlenu w łańcuchu polioksyetylenowym zastąpiono atomem azotu. Po raz pierwszy związki tego typu opisali Laider i Stoddart¹¹⁶ (Rysunek 2.2.3.3) stwierdzając równocześnie, że wartość ich stałej kompleksowania z kationami amoniowymi jest znacznie wyższa niż dla tlenowych analogów. Próbę wykorzystania związku **2.162** jako katalizatora w

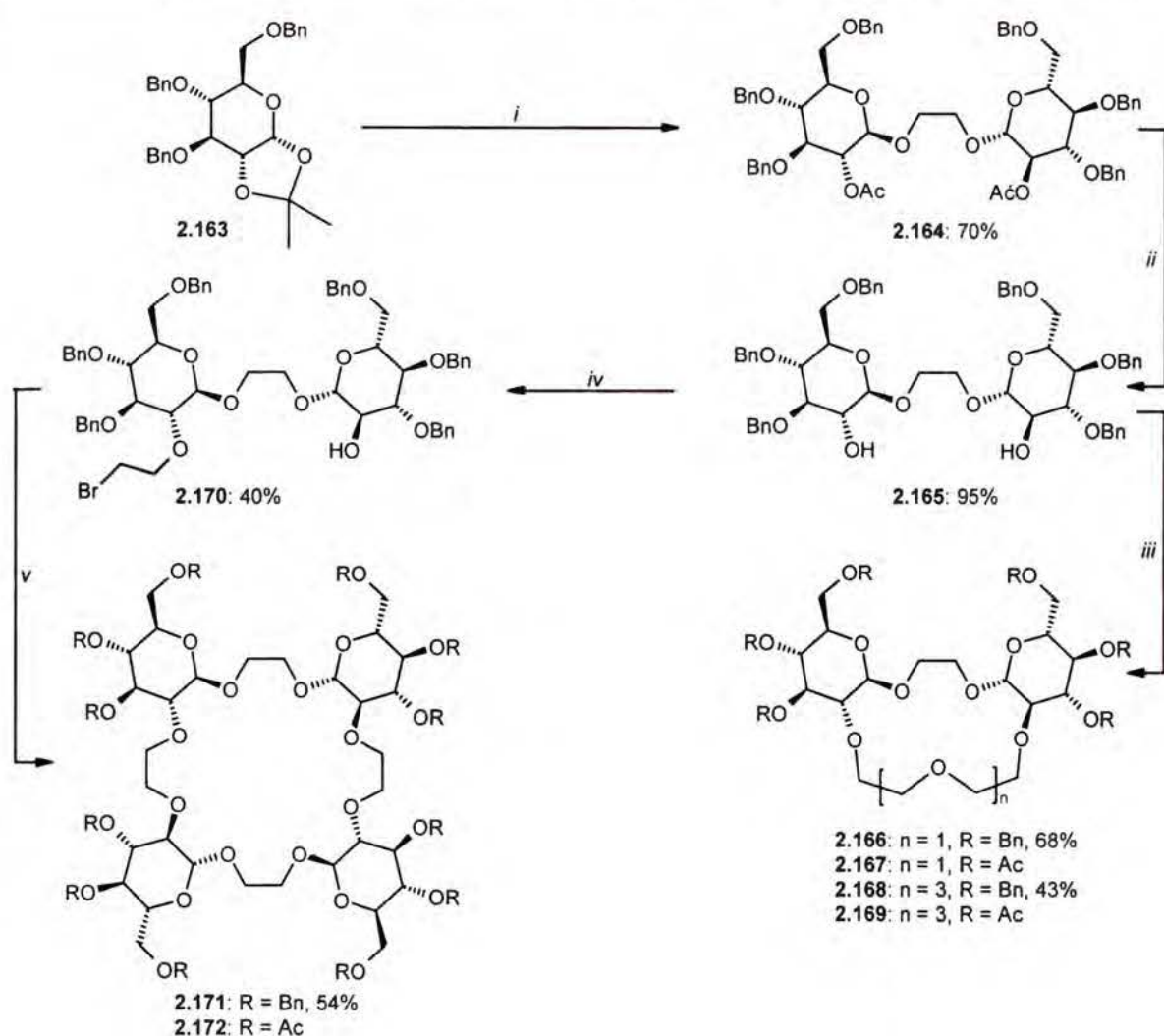


Rysunek 2.2.3.3.

enantjoselektywnej reakcji Michaela podjęła grupa kierowana przez Toke,⁹⁸ jednak uzyskane nadmiary enancjomeryczne były bardzo niskie.

2.2.4. Receptory w których łańcuch polioksyetylenowy dołączono do atomów węgla C-1 i C-2 heksozy.

Kolejną grupę analogów eterów koronowych, zawierających w swoim składzie heksozę, stanowią związki, w których pierścień polioksyetylenowy łączy anomeryczny atom węgla C-1 z atomem węgla C-2 cukru. Pierwszą syntezę tego typu receptorów wykonano w zespole kierowanym przez Penades.¹¹⁷ Wychodząc z łatwo dostępnego 3,4,6-tri-*O*-benzylo-1,2-*O*-izopropylideno- α -D-glukopiranozydu (**2.163**) otrzymano diol **2.165**, którego reakcja z odpowiednim ditosyianem prowadziła do oczekiwanych analogów eterów koronowych (Schemat 2.2.4.1). Możliwość selektywnego alkilowania jednej z grup hydroksylowych



Schemat 2.2.4.1.

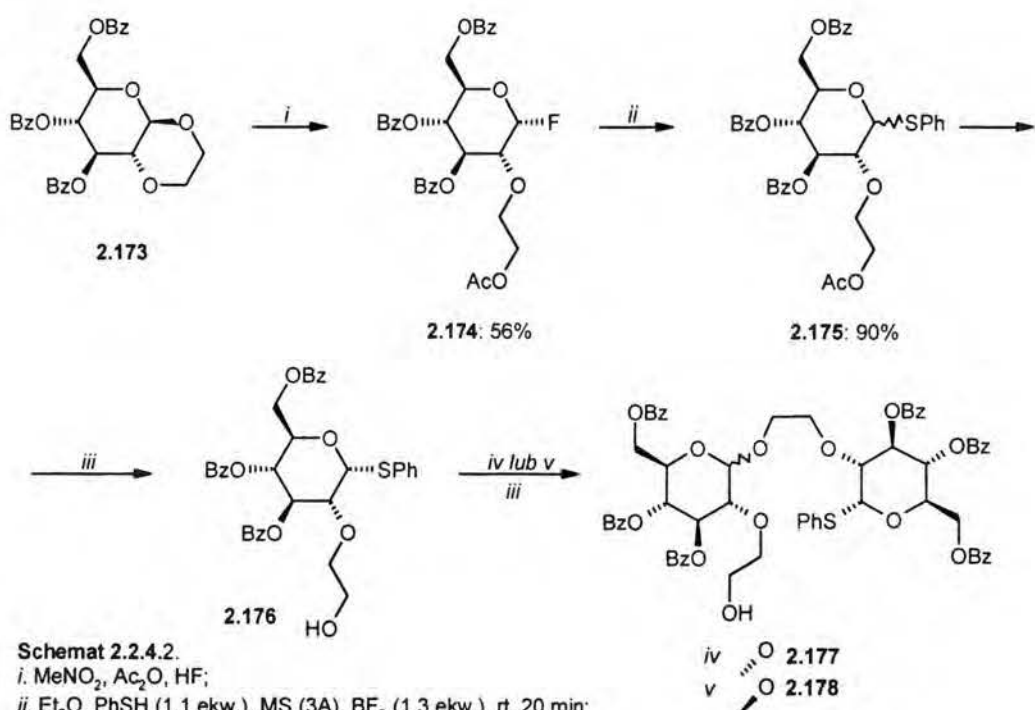
i. PhCl, HOCH₂CH₂OH, nadchloran lutydyny; *ii.* MeONa/MeOH;

iii. DMF, NaH (6 ekw.), Tos(OCH₂CH₂)₂OTos, rt, 3h lub Tos(OCH₂CH₂)₄OTos, rt, 4h;

iv. BrCH₂CH₂Br, Bu₄NHSO₄ (1 ekw.), 50% aq. NaOH, 50°C, 6h; *v.* THF, NaH, 70°C, 3h;

wspomnianego diolu za pomocą 1,2-dibromoetanu pozwoliła również na uzyskanie związku **2.171**, zbudowanego z czterech jednostek cukrowych. Badając strukturę otrzymanych w ten sposób receptorów **2.166**, **2.168** i **2.169** przy pomocy magnetycznego rezonansu jądrowego ustalono, że długość łańcucha polioksyetylenowego nie ma wpływu na konformację części cukrowej.¹¹⁸ Zdolność nowo otrzymanych związków do rozpoznania poszczególnych enancjomerów heksafluorofosforanu fenylotyloamoniowego zbadano poprzez ekstrakcję typu ciec-z-ciecz. Choć etery koronowe **2.166** i **2.168** transportowały wspomniane sole z fazy wodnej do organicznej to jednak, jak stwierdzono za pomocą NMR, żaden z enancjomerów nie był faworyzowany. W przypadku związku **2.171** posiadającego cztery jednostki cukrowe w ogóle nie zarejestrowano tworzenia kompleksów z solami amoniowymi w temperaturze pokojowej. Powstawały one dopiero po jej obniżeniu do -10°C a wyniki kompleksowania poszczególnych enancjomerów soli dały ten sam wynik, co w dwóch poprzednich przypadkach.¹¹⁸

Zupełnie inną metodę otrzymywania analogów eterów koronowych o identycznym jak w powyższych przykładach miejscu przyłączenia heksozy opracował Miethchen^{119,120} ze współpracownikami (Schemat 2.2.4.2 i 2.2.4.3). Finałowa reakcja zamykania pierścienia polieterowego opiera się na charakterystycznym dla prac tej grupy badawczej, wewnątrzcząsteczkowym glikozydowaniu z wykorzystaniem odpowiednich kationów jako matrycy.



Schemat 2.2.4.2.

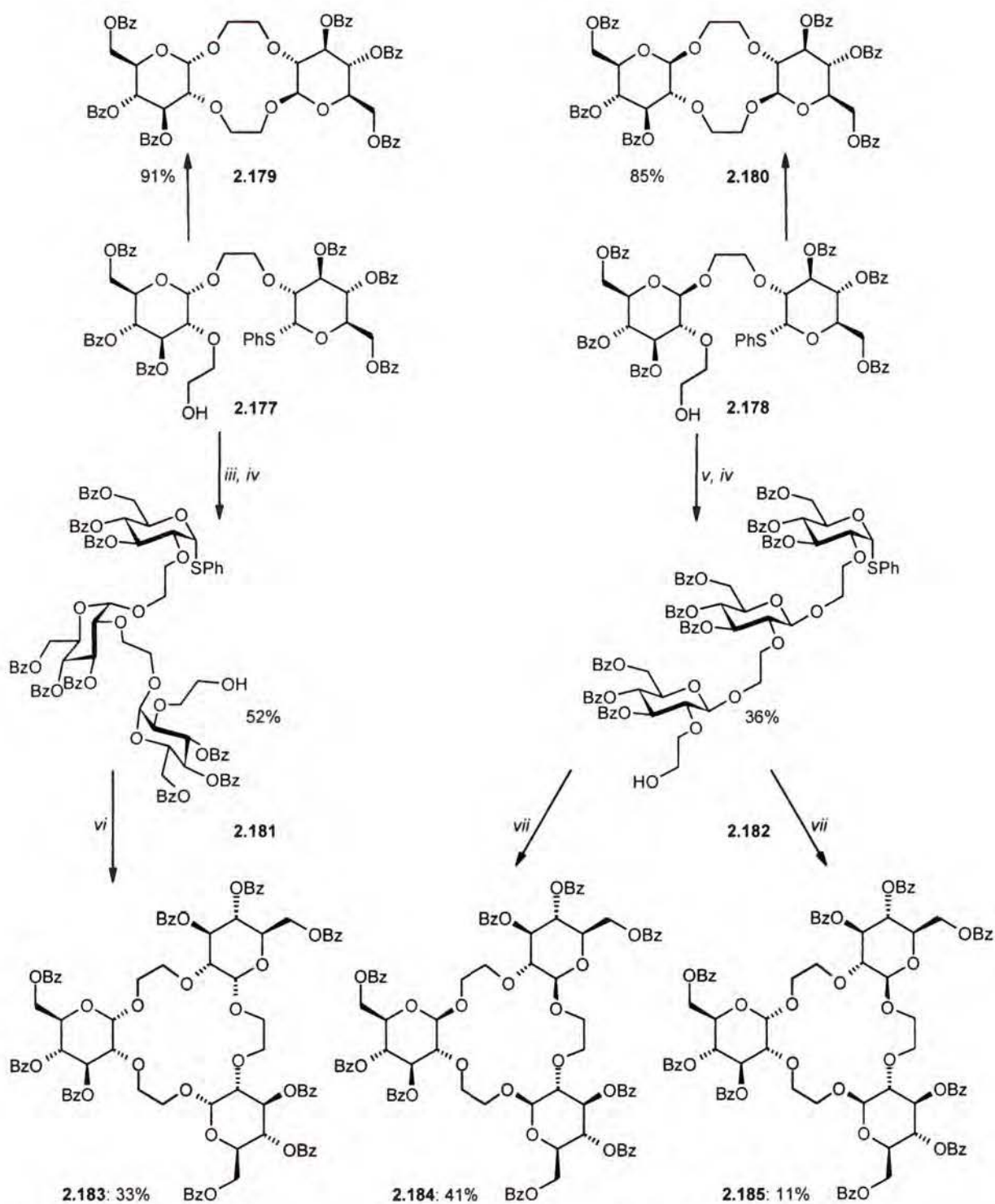
i. MeNO_2 , Ac_2O , HF;

ii. Et_2O , PhSH (1,1 ekw.), MS (3A), BF_3 (1,3 ekw.), rt, 20 min;

iii. MeOH, AcCl, rt;

iv. MeCN, **2.147** (1,1 ekw.), $\text{BF}_3/\text{Et}_2\text{O}$ (2,1 ekw.), rt;

v. CH_2Cl_2 , **2.147** (1,1 ekw.), $\text{BF}_3/\text{Et}_2\text{O}$ (2,1 ekw.), rt;



Schemat 2.2.4.3.

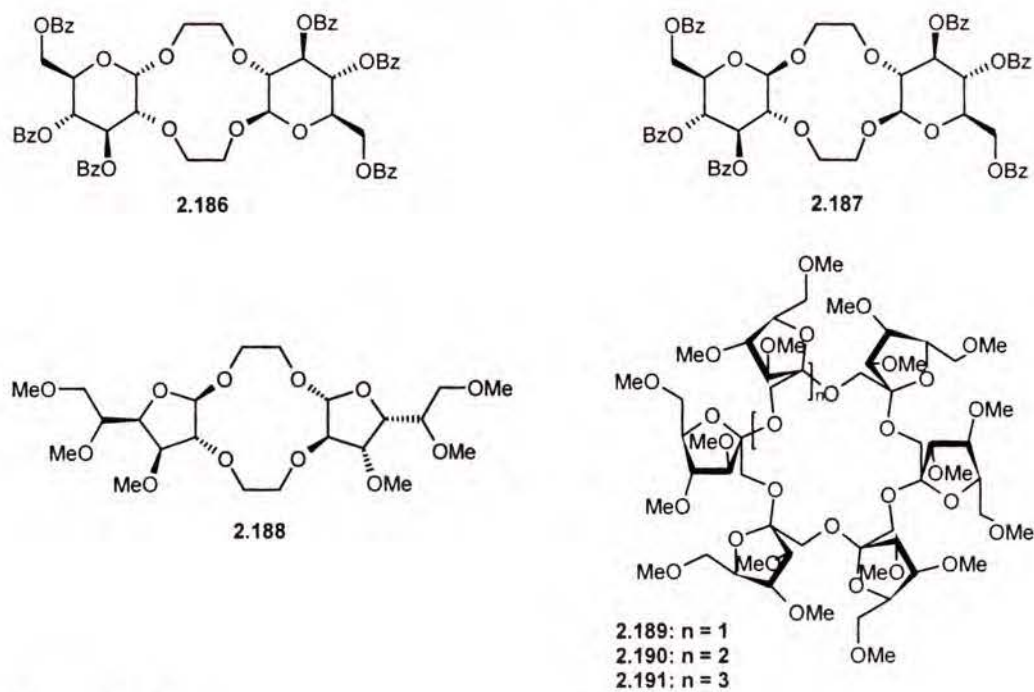
i. bezw. CH_2Cl_2 , NIS, LiBF_4 , TfOH (kat), argon; *ii.* bezw. MeCN, NIS, LiBF_4 , TfOH (kat), argon;

iii. CH_2Cl_2 , 2.147, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$; *iv.* MeOH, CH_2Cl_2 , AcCl; *v.* MeCN, 2.147, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$;

vi. CH_2Cl_2 , KBF_4 , NIS, TfOH; *vii.* MeCN, KBF_4 , NIS, TfOH, rt;

W podobny sposób otrzymano również związki, których struktury przedstawiono na Rysunku 2.2.4.1. Interesujące porównanie właściwości receptorów, zwłaszcza w kontekście wzrostu stopnia ich symetrii w szeregu utworzonym przez związki 2.180, 2.183, 2.171 nie jest niestety

możliwe, gdyż nie ma żadnych informacji o właściwościach związków otrzymanych przez Miethchen'a. Innego rodzaju etery koronowe otrzymali z inuliny badacze japońscy.¹²¹⁻¹²⁶ Oprócz wyznaczenia stałych trwałości tych związków z kationami nieorganicznymi przy pomocy magnetycznego rezonansu jądrowego zbadali oni również ich zdolność do

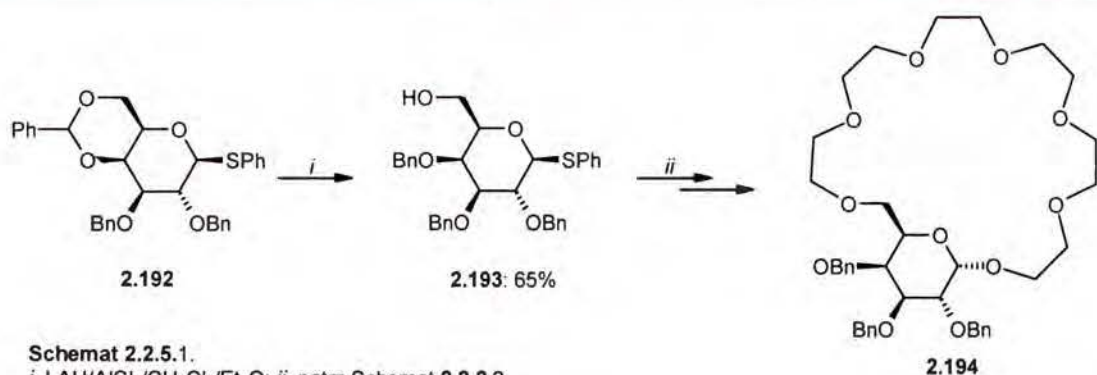


Rysunek 2.2.4.1.

rozpoznania chiralnego. Okazała się ona bardzo niewielka, czego przyczynę upatrywano w sztywnej budowie cząsteczki gospodarza.¹²⁷

2.2.5. Receptory w których łańcuch polioksyetylenowy dołączono do atomów węgla C-1 i C-6 heksozy.

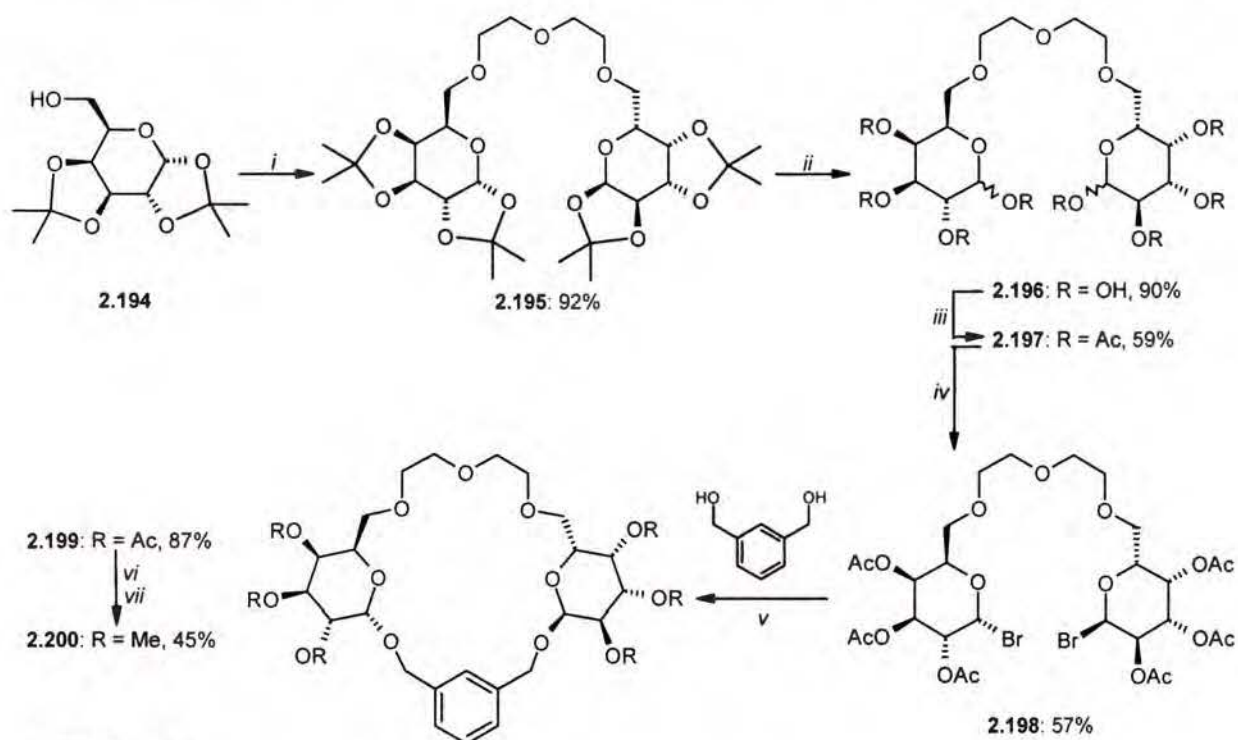
Poprzez wspomniane w poprzednim rozdziale, wewnątrzcząsteczkowe glikozydowanie otrzymano również receptory, w których w skład pierścienia polieterowego wchodzi oprócz anomerycznego atomu węgla (C-1) także atom C-6 cukru.¹⁰⁵ Metoda syntezy takich związków (Schemat 2.2.5.1) jest identyczna do przedstawionej wcześniej na Schemacie 2.2.2.2, a jedyną w zasadzie różnicę stanowi zastosowany substrat – otrzymywany z fenyle 2,3-di-O-benzyle-4,6-O-benzylideno-1-tio-β-D-galaktopiranozydu (2.192) metodą zaproponowaną przez Liptaka¹²⁸ i współpracowników fenyle 2,3,4-tri-O-benzyle-1-tio-β-D-galaktopiranozyd (2.193).



Schemat 2.2.5.1.

i. LAH/AICl₃/CH₂Cl₂/Et₂O; ii. patrz Schemat 2.2.2.2.

Glikozydowaniem, ale tym razem międzycząsteczkowym, posłużył się również Sawada¹²⁷ ze współpracownikami w celu uzyskania receptorów o symetrii C₂ (2.199 i 2.200) (Schemat 2.2.5.2). Właściwości tych związków badano dość szczegółowo za pomocą szeregu



Schemat 2.2.5.2.

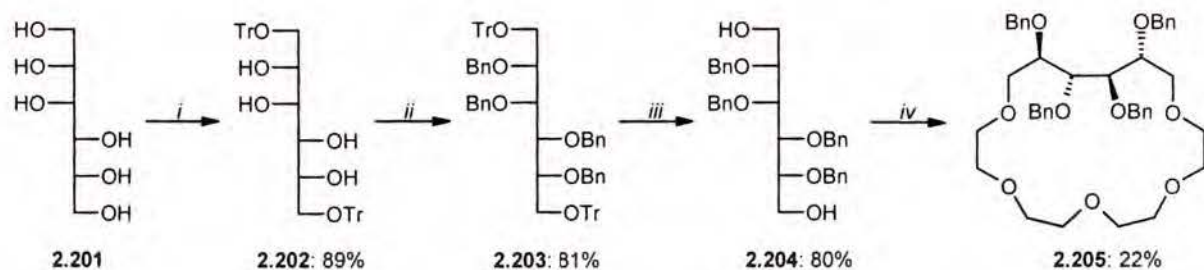
i. THF, NaH (2,1 ekw.), O(CH₂CH₂OTos)₂ (0,5 ekw.); temp. wrzenia;ii. 80% AcOH, 1h, temp. wrzenia; iii. Py, Ac₂O; iv. AcOH, HBr, bez dostępu światła;v. bezw. CHCl₃, Ag₂CO₃, MS (4A), 72h, rt; vi. MeOH/MeONa; vii. DMSO, NaH, MeI;

różnorodnych technik, takich jak NMR, spektroskopia UV-VIS a w szczególności z zastosowaniem techniki FAB-MS wykorzystującej izotopowo znaczone cząsteczki gospodarza lub gościa*. Oba receptory wykazywały w mniejszym lub większym stopniu zdolność do rozpoznania enancjomerycznych chlorowodorków amin, takich jak 1-(1-naftylo)-etyloamina czy estrów izopropylowych proliny, fenyloalaniny, fenyloglicyny itp. Różniące się jedynie sposobem zabezpieczenia grup hydroksylowych w części cukrowej

* Patrz rozdział 2.3.6.

związki miały odmienne charakterystyki kompleksowania enancjomerów tych samych soli amoniowych, co świadczy o tym, że struktura kompleksów cząsteczek gospodarza zabezpieczonego grupami metylowymi jest inna niż gospodarza posiadającego sześć grup acetylowych.

Znacznie wcześniejsze prace Penades i współpracowników¹²⁹ opisują dość prostą syntezę innego analogu eteru koronowego, zbudowanego z pochodnej D-mannitolu (**2.205**, Schemat 2.2.5.3). Badania właściwości tego związku ograniczyły się jednak do mało



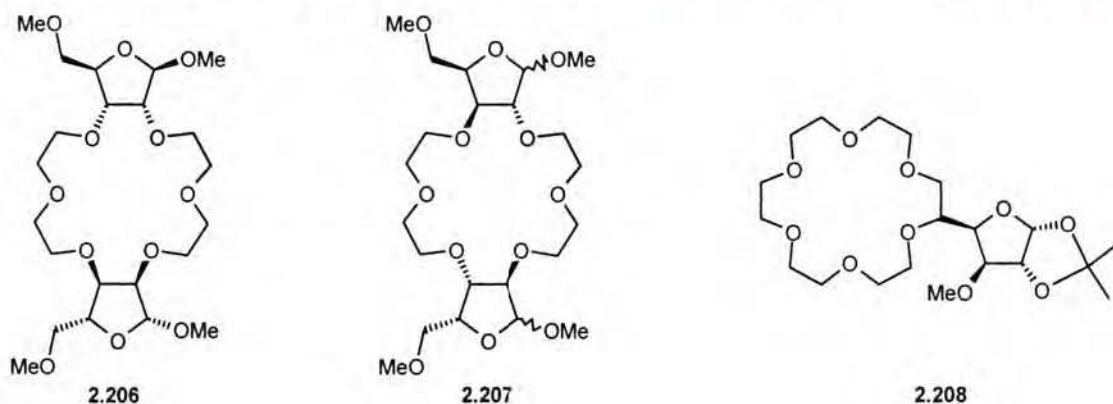
Schemat 2.2.5.3.

i. Py, TrCl (2 ekw.), rt, 72h; *ii.* THF, NaH, Bu₄Ni, BnBr; *iii.* NaI - TMSCl, 3,5h, 0°C; *iv.* THF, NaH, Tos(OC₂H₄)₄OTos.

precyzyjnych danych na temat kompleksowania kationów nieorganicznych uzyskanych przy pomocy spektrometrii masowej i stwierdzenia faktu rozpuszczania w jego obecności tiocyjanianu benzyloamoniowego w chloroformie skutkiem tworzenia się kompleksów o stechiometrii gospodarz:gość 1:1.

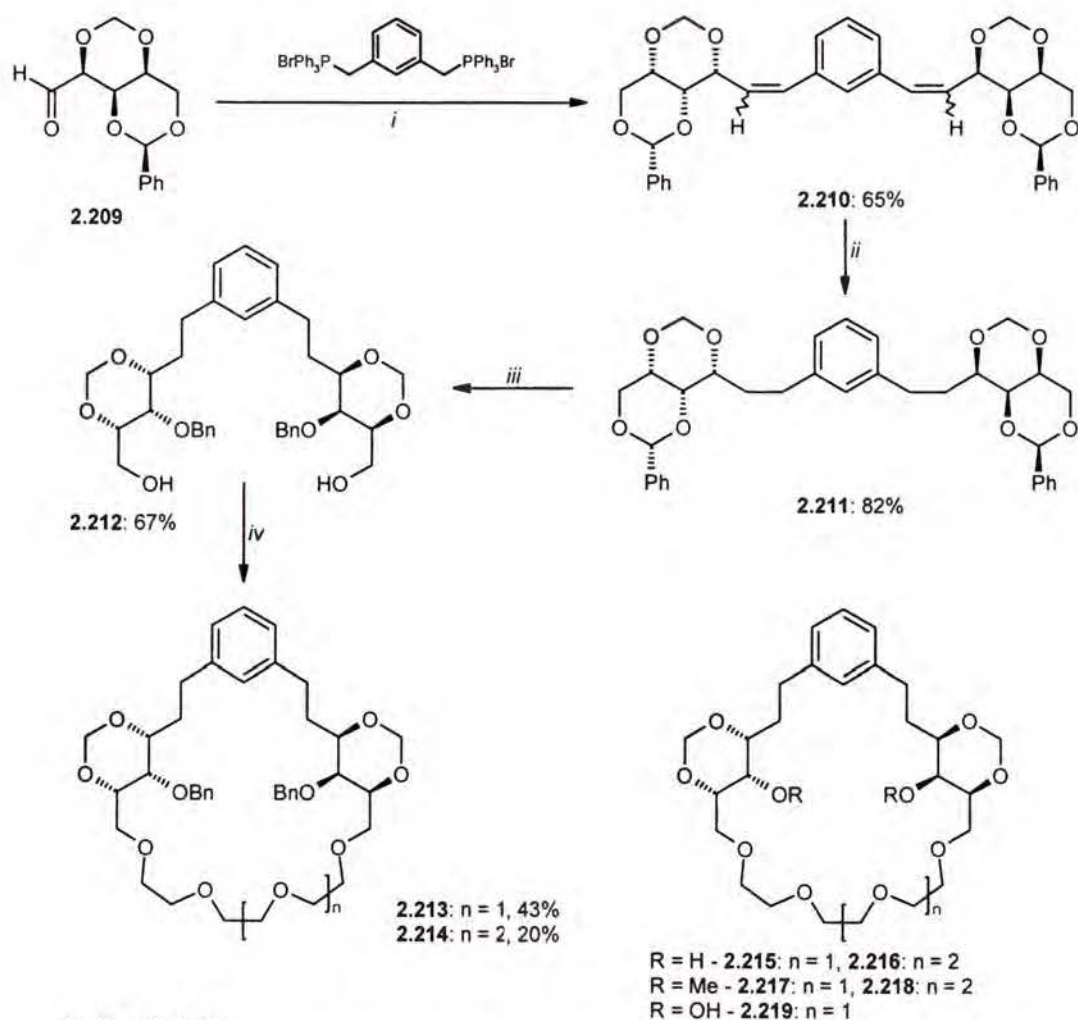
2.2.6. Inne receptory, zawierające w swoim składzie monocukry.

Oprócz przedstawionych w poprzednich rozdziałach analogów eterów koronowych, w których pierścien polieteryowy jest częściowo zbudowany z atomów pochodzących od cząsteczki heksozy, można w literaturze znaleźć przykłady związków innego typu. Należą do nich przede wszystkim pochodne zawierające w swoim składzie cząsteczkę pentozy.



Rysunek 2.2.6.1.

Prezentowane na Rysunku 2.2.6.1 otrzymali Sharma¹³⁰ i współpracownicy (2.206 i 2.207) oraz di Cesare i Gross⁸¹ (2.208) za pomocą metod nie różniących się w istotny sposób od stosowanych dla heksoz. Brak jednak informacji o właściwościach tych związków. Dość oryginalną koncepcję syntetyczną zastosowali natomiast Pandit i współpracownicy¹³¹ w celu uzyskania eterów zawierających fragment D lub L-ksylozy. Polega ona na reakcji otrzymanego wcześniej 3,5-O-benzylideno-2,4-O-metylideno-L-ksylozy (2.209) z odpowiednim ylidem, uwodornieniu otrzymanej w ten sposób mieszaniny izomerów (Z,E i Z,Z: 2.210), redukcji benzylidenowej grupy zabezpieczającej a następnie połączeniu wolnych grup hydroksylowych za pomocą łańcucha polietylenowego (Schemat 2.2.6.1).



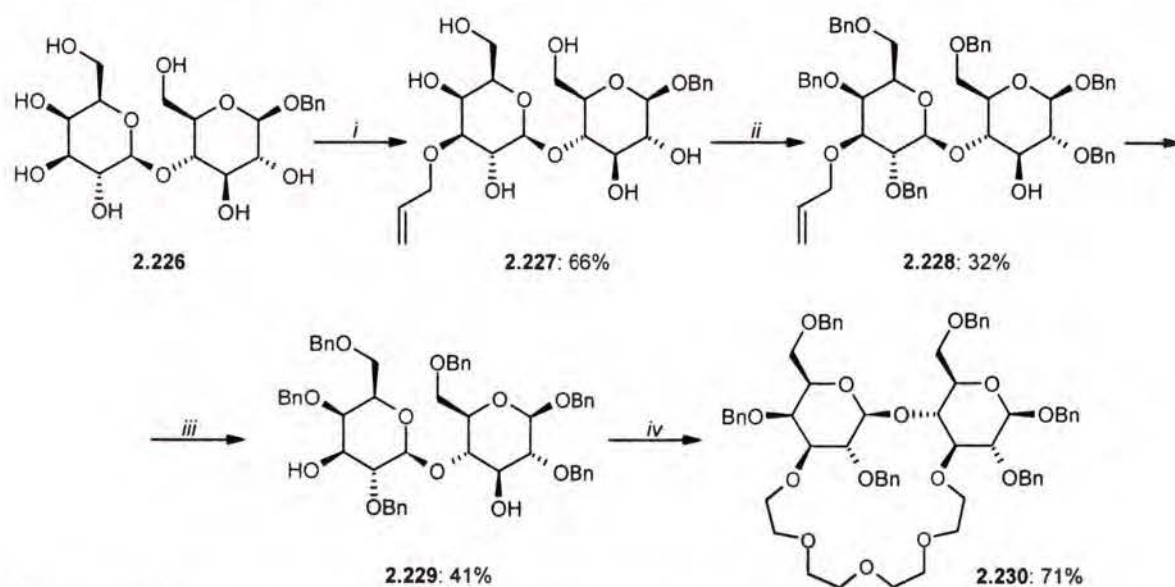
Schemat 2.2.6.1.

i. THF, BuLi, rt; *ii.* CH₂Cl₂, H₂, Pd/C, 2h; *iii.* Et₂O/CH₂Cl₂, LAH/AlCl₃; *iv.* THF, NaH, O((CH₂CH₂O)_nTos)₂

Otrzymane w ten sposób związki posłużyły następnie jako katalizatory w enancjoselektywnej reakcji addycji fenyllooctanu metylu (2.68) do akrylanu metylu (2.69, patrz Schemat 2.2.1.3, str. 28) w której, pomimo starannie przemyślanej struktury kryptandów uzyskano bardzo złe wyniki. Maksymalny nadmiar enancjomeryczny wynosił 58% (katalizator 2.214) a związki

2.2.7. Receptory zawierające w swoim składzie dwucukry.

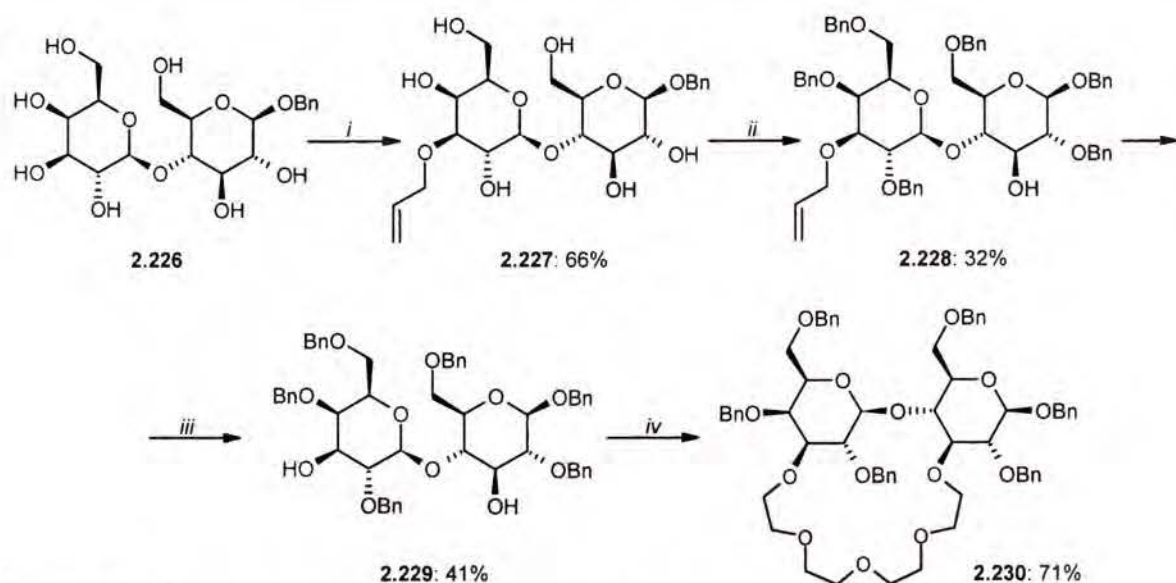
Receptory zawierające w swoim składzie cząsteczkę disacharydu są, w odróżnieniu od związków zbudowanych na bazie monosacharydów, dość rzadko spotykane w literaturze. Do grupy tej zaliczają się przede wszystkim analogi eterów koronowych wykonane w zespole kierowanym przez Penades.¹³³⁻¹³⁵ Otrzymano je w wyniku reakcji odpowiednich ditosylanów z uzyskanymi w szeregu selektywnych przemian pochodnymi benzylo β-laktozydu, posiadającymi dwie wolne grupy hydroksylowe. Wspomnianą koncepcję syntetyczną przedstawiono na Schematach 2.2.7.1 i 2.2.7.2. Otrzymane w ten sposób związki 2.223, 2.224, 2.225 i 2.230 bardzo słabo sprawdziły się w roli katalizatorów enancjoselektywnej



Schemat 2.2.7.2.

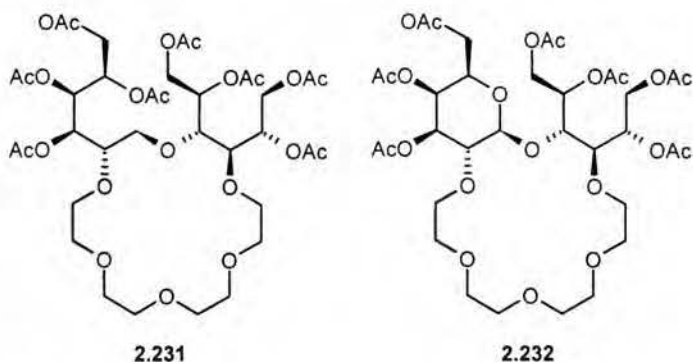
i. CH₃CN, *n*-Bu₂SnO (1,3 ekw.), MS (A3), temp. wrzenia, noc, potem: Bu₄NBr, AllBr (35 ekw.), temp. wrzenia, 6h;
ii. PhH, 20% aq. NaOH, Bu₄NSO₄, BnBr (7,4 ekw.), 32h; *iii.* EtOH/H₂O, 10% Pd/C, TosOH, temp. wrzenia, 44h;
iv. THF, NaH, Tos(OCH₂CH₂)₄OTos, 70°C, 24h;

reakcji Michaela. Uzyskane nadmiary enancjomeryczne nie przekraczały na ogół 40%, przy zróżnicowanych wydajnościach chemicznych. Najlepszy wynik – 70% ee udało się osiągnąć przy zastosowaniu zawierającego grupę benzoksyłową połączoną z pierścieniem eterowym związku 2.230. Dla kontrastu, posiadający dwa pierścienie polieterowe związek 2.225 nie powodował żadnej indukcji asymetrycznej.

**Schemat 2.2.7.2.**

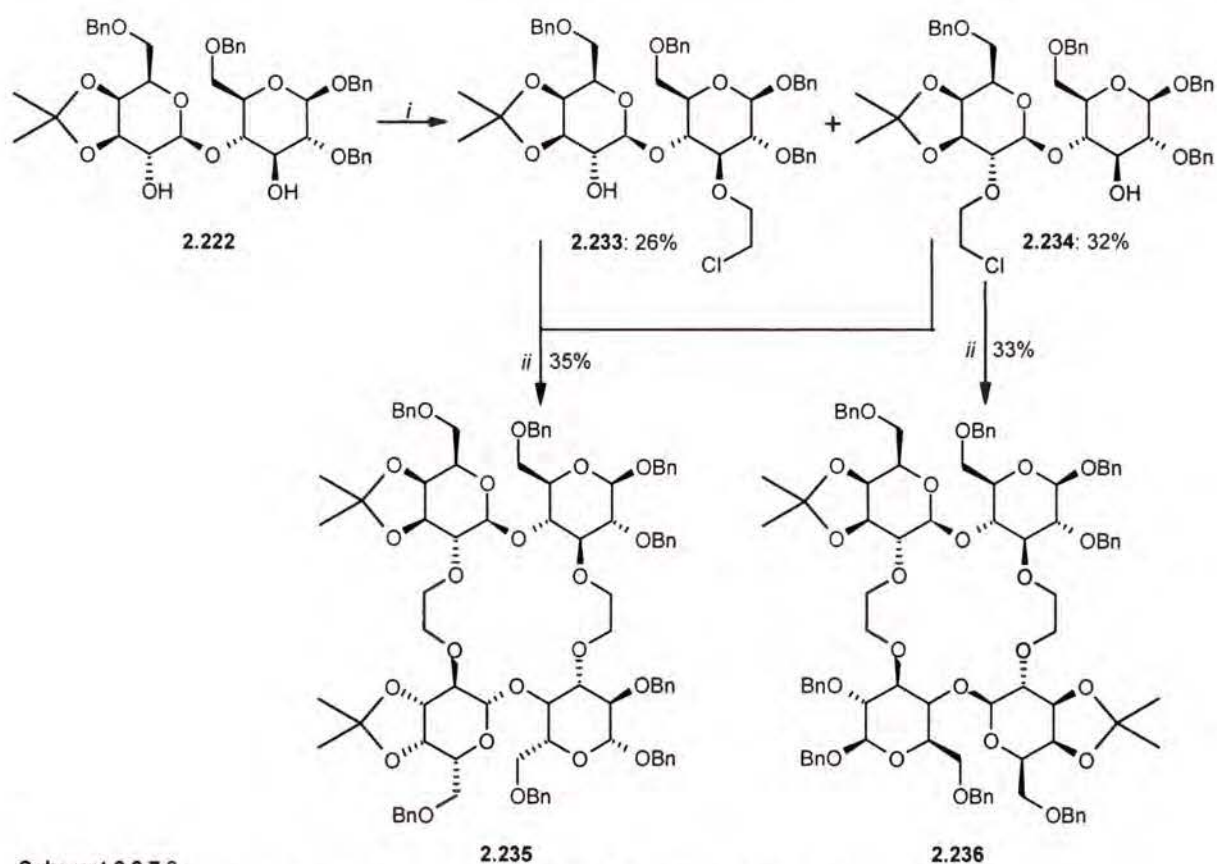
i. CH₃CN, *n*-Bu₂SnO (1,3 ekw.), MS (A3), temp. wrzenia, noc, potem: Bu₄NBr, AlIBr (35 ekw.), temp. wrzenia, 6h;
ii. PhH, 20% aq. NaOH, Bu₄NSO₄, BnBr (7,4 ekw.), 32h; *iii.* EtOH/H₂O, 10% Pd/C, TosOH, temp. wrzenia, 44h;
iv. THF, NaH, Tos(OCH₂CH₂)₄OTos, 70°C, 24h;

Zdolność do kompleksowania tiocyjanianu fenyletyloamoniowego przez uzyskane receptory potwierdzono zaobserwowaniem wyraźnych zmian w widmie ¹H NMR. Możliwość otwarcia jednego lub dwóch pierścieni piranozowych pozwoliła na uzyskanie eterów **2.231** i **2.232**, charakteryzujących się strukturą o większej elastyczności (Rysunek 2.2.7.1), jednak ich właściwości nie zostały zbadane.¹³⁶ W dość prosty sposób otrzymano również związki zawierające w swoim składzie dwie cząsteczki laktozy¹³⁷ (Schemat 2.2.7.3). Reakcja 2,6,6'-tri-*O*-benzylo-3',4'-*O*-izopropylideno-β-laktozydu (**2.222**) z 1,2-dichloroetanem w obecności stechiometrycznej ilości siarczanu tetrabutylamoniowego prowadziła do mieszaniny możliwych do rozdzielenia 2-chloroetylowych pochodnych, (**2.233**, **2.234**) których kondensacja pozwoliła na uzyskanie oczekiwanych związków makrocyklicznych (**2.235**, **2.236**).



Rysunek 2.2.7.1.

Pod względem właściwości uzyskane w ten sposób kryptandy bardzo się między sobą różniły.



Schemat 2.27.3.

i. $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, Bu_4NHSO_4 (1 ekw.), 50% aq. NaOH, 50°C , 6h; *ii.* THF, NaH, $60-70^\circ\text{C}$, 21h;

Związek **2.235** tworzył z tiocyjanianem fenyletyloamoniowym kompleksy o stechiometrii 1:1 i transportował heksafluorofosforan tej samej aminy z fazy wodnej do organicznej, jednak bez zdolności do rozpoznania poszczególnych enancjomerów. Eter **2.236** wspomnianych soli nie kompleksował. Użycie obu tych związków jako katalizatorów w asymetrycznej reakcji Michaela prowadziło do oczekiwanych produktów, ale indukcja asymetryczna była niewielka. Uzyskane nadmiary enancjomeryczne produktów wynosiły od 7 do 45%.¹³⁷ Co ciekawe, konfiguracja na nowo utworzonym centrum chiralności była przeciwna do tej, którą zaobserwowano w przypadku użycia jako katalizatorów związków zawierających w swej strukturze tylko jedną cząsteczkę pochodnej laktozy.

Inną koncepcję syntezy eterów koronowych, zbudowanych z cząsteczki dwucukru zaproponował Joly¹³⁸ i współpracownicy. Polega ona na dołączeniu cząsteczki heksozy do odpowiedniego, otrzymanego wcześniej eteru koronowego, zbudowanego na bazie monocukru. Zaletą tej metody jest możliwość łatwego przyłączenia kolejnych jednostek węglowodanowych, co prowadzi do eterów będących pochodnymi trisacharydów.

2.3. Badanie właściwości analogów eterów koronowych.

Opisując w poprzednim rozdziale metody otrzymywania analogów eterów koronowych zawierających w swoim składzie węglowodany, wielokrotnie wspomniano o różnorodnych właściwościach tych związków. Zdolność do katalizowania enancjoselektywnych wersji reakcji chemicznych lub kompleksowania określonych indywiduów, takich jak kationy metali alkalicznych bądź, co szczególnie istotne z uwagi na skomplikowaną strukturę receptorów – czwartorzędowych soli amoniowych, określano za pomocą szeregu metod, których zwięzłe omówienie zawarto poniżej. Warto dodać, że precyzyjne wyjaśnianie fizykochemicznych podstaw poszczególnych technik nie jest celem tego rozdziału. Nie jest też jego celem opisywanie metod pozwalających na określenie struktury przestrzennej kompleksów otrzymanych związków makrocyclicznych, lokalizacji cząsteczki gościa itp. Dokonuje się tego na ogół za pomocą standardowych technik, stosowanych w chemii organicznej – rentgenografii strukturalnej lub przy użyciu określonych technik NMR.

2.3.1. Ekstrakcja typu ciec-z-ciecz.

Metoda ta, z uwagi na prostotę wykonania i ilość informacji, które można z niej uzyskać, jest najpowszechniej stosowanym sposobem badania analogów eterów koronowych, zawierających w swoim składzie węglowodany. Jej istotą jest pomiar współczynnika podziału gościa (substratu) między dwiema niemieszającymi się ze sobą warstwami cieczy* w obecności gospodarza (ligandu). Warunkiem koniecznym do uzyskania wiarygodnych wyników jest sytuacja, w której substrat przy nieobecności ligandu jest rozpuszczalny tylko w jednej z faz,[†] zaś ten ostatni po osiągnięciu stanu równowagi jest obecny wyłącznie w drugiej fazie.[‡]

W zależności od sposobu przeprowadzenia eksperymentu, za pomocą ekstrakcji typu ciec-z-ciecz można uzyskać różnorodne informacje. Tzw. metoda Crama,¹³⁹ polegająca na ekstrakcji pikrynianów metali alkalicznych z fazy wodnej do organicznej a następnie określeniu zawartości anionu pikrynianowego w tej drugiej za pomocą spektroskopii UV-Vis, pozwala na wyznaczenie stałej asocjacji tworzących się kompleksów, przy założeniu jednak,

* Jedną z nich stanowi warstwa organiczna a drugą warstwa wodna.

[†] W zasadzie wyłącznie w wodnej.

[‡] Tzn. organicznej

że stechiometria gospodarza do gościa w utworzonym kompleksie ma się jak 1:1. Sam procent ekstrakcji kationu do fazy organicznej jest również stosowany jako miara trwałości tworzących się kompleksów.⁸⁹ Użycie czwartorzędowych soli amoniowych zamiast pikrynianów metali alkalicznych pozwala, po rejestracji widma NMR i integracji sygnałów pochodzących od gospodarza i gościa, na określenie stechiometrii kompleksów. W przypadku użycia optycznie czystych soli amoniowych, ewentualna różnica w stopniu ekstrakcji poszczególnych enancjomerów świadczy o zdolności do ich rozpoznania przez badany receptor,¹⁴⁰ W przypadku, gdy sygnały pochodzące od diastereomerycznych kompleksów gospodarza z enancjomerami gościa różnią się wyraźnie przesunięciem chemicznym, możliwe jest określenie zdolności gospodarza do rozpoznania poszczególnych enancjomerów na drodze integracji wybranych sygnałów w widmie NMR fazy organicznej.

2.3.2. *Transport przez ciekłe membrany.*

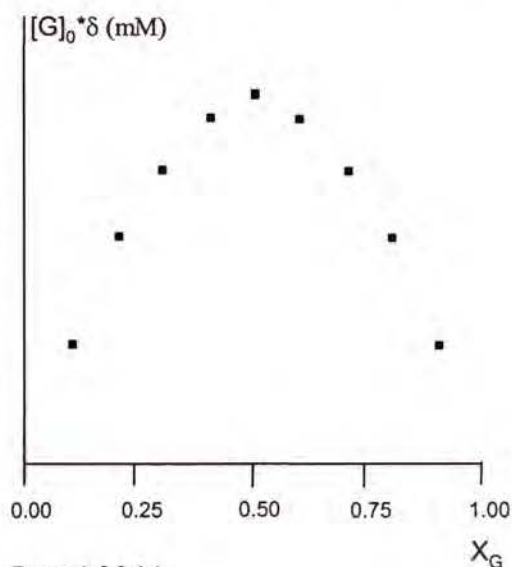
Polega on na pomiarze zdolności receptora do transportu badanych kationów z zawierającej je fazy wodnej do drugiej fazy wodnej poprzez rozdzielającą je warstwę organiczną. Receptor jest w tym przypadku rozpuszczony wyłącznie w fazie organicznej a siłą napędową procesu jest różnica stężeń kationów w obu warstwach wodnych.¹⁴¹ Za pomocą tej techniki można określać zarówno różnice w kompleksowaniu kationów nieorganicznych, jak i enancjomerów soli amoniowych. W odniesieniu do cukrowych eterów koronowych transport przez ciekłe membrany stosowano jedynie sporadycznie.

2.3.3. *Chromatografia cieczowa.*

Metoda ta polega na zmodyfikowaniu standardowego wypełnienia kolumny chromatograficznej poprzez osadzenie na niej odpowiedniej ilości chiralnego związku – w tym przypadku cukrowego analogu eteru koronowego, a następnie próbach rozdziału za pomocą takiej kolumny mieszanin racemicznych, głównie soli aminokwasów i aminoestrów. Rozdział taki jest możliwy w przypadku, gdy poszczególne enancjomery tworzą z gospodarzem kompleksy o różnej wartości stałej asocjacji a wartościami opisującymi go w sposób liczbowy są: współczynnik rozdziału, liczba pól teoretycznych i rozdzielczość¹⁴² będąca wygodną miarą stopnia rozdziału poszczególnych enancjomerów.

2.3.4. Określanie stechiometrii kompleksu gość-gospodarz.

Jest to niezwykle istotny element badania właściwości kompleksu gość-gospodarz. Stechiometrię utworzonego kompleksu należy określić przed przystąpieniem do szacowania jego stałej asocjacji (K_a). Spośród całego szeregu metod, pozwalających na wyznaczenie tego parametru¹⁴³ najczęściej stosowana jest, pomimo swych ograniczeń tzw. metoda Joba.¹⁴⁴ Polega ona na przygotowaniu serii roztworów o dokładnie określonych proporcjach gospodarza do gościa, w których suma całkowitego stężenia gospodarza i gościa ($[H]_0 + [G]_0$) jest stała. Dla każdego roztworu dokonuje się pomiaru parametru wrażliwego na tworzenie się kompleksu a pozycja ekstremum uzyskanej w ten sposób zależności odpowiada stechiometrii badanego kompleksu. Wykres przedstawiony na Rysunku 2.3.4.1 odpowiada sytuacji, w której tworzy się kompleks typu gospodarz:gość - 1:1.



Rysunek 2.3.4.1.

2.3.5. Wyznaczanie stałej asocjacji poprzez miareczkowanie.

Dla reakcji typu:



stałą asocjacji (K_a) określa się jako:

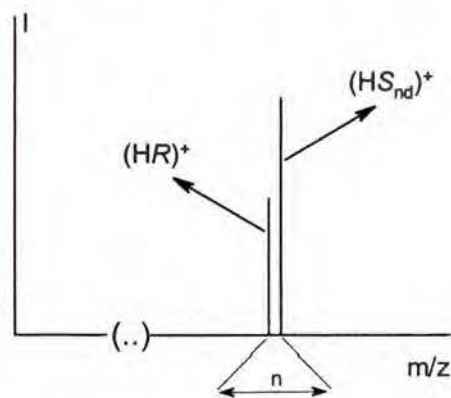
$$K_a = \frac{[HG]}{[H][G]}$$

Najczęściej stosowanym sposobem wyznaczania tej wartości są metody polegające na wykonaniu serii roztworów o określonym stężeniu gospodarza i gościa (miareczkowanie), a następnie pomiarze parametru wrażliwego na tworzenie się kompleksu za pomocą odpowiedniej techniki, głównie NMR¹⁴⁵ lub spektroskopii UV-Vis. Z uzyskanych w ten sposób danych możliwe jest wyznaczenie wartości stałej asocjacji badanego kompleksu. W chwili obecnej odbywa się to głównie przy zastosowaniu wspomnianych komputerowo

procedur dopasowania krzywej, polegających na porównywaniu wyników kalkulowanych przy znajomości stechiometrii tworzącego się kompleksu z danymi eksperymentalnymi. Dodatkową zaletą tej metody jest, przynajmniej w przypadku tworzenia kompleksu typu gospodarz:gość 1:1, możliwość wyznaczenia K_a bez konieczności określania stechiometrii tworzonego kompleksu. Stosowane niegdyś powszechnie metody graficzne,¹⁴⁵ których istotą jest doprowadzenie do liniowej zależności pomiędzy (K_a) a wartością parametru wrażliwego na tworzenie się kompleksu praktycznie nie były używane do wyznaczenia stałej asocjacji kompleksów tworzonych z udziałem cukrowych eterów koronowych.

2.3.6. Spektrometria mas, wykorzystująca znaczone izotopowo cząsteczki gościa.

Jest to stosunkowo nowa, bardzo prosta, szybka i czuła metoda bezpośredniego pomiaru zdolności cząsteczki gospodarza do rozróżnienia enancjomerów badanego związku. Polega ona na przygotowaniu mieszaniny, składającej się z jednego z enancjomerów badanego związku (np. *R*) oraz znakowanej atomami deuteru pochodnej drugiego enancjomeru (S_{nd}), w stosunku 1:1. Taką mieszaninę dodaje się do roztworu gospodarza (H), po czym rejestruje się widmo masowe (FAB^{127,146-150} lub ESI¹⁵¹) całości. Porównanie względnej intensywności (*I*) sygnałów pochodzących od dwóch kompleksów różniących się masą cząsteczkową* (HR oraz HS_{nd}), pozwala na określenie zdolności cząsteczki gospodarza do rozróżnienia enancjomerów badanego związku (Rys. 2.3.6.1).



Rysunek 2.3.6.1.

Godny odnotowania jest fakt, że przy zastosowaniu znacznego nadmiaru mieszaniny gościa w porównaniu z gospodarzem (H), uzyskany w ten sposób stosunek $I(HR)^+/I(HS_{nd})^+$ był zgodny z wartością stosunku odpowiednich stałych asocjacji K_R/K_S , obliczonych za pomocą miareczkowania NMR lub IR.^{127,150} W opisywanych przypadkach nie zauważono też, by zastąpienie części atomów wodoru cząsteczek gościa deuterem miało istotny wpływ na zdolność do rozpoznania chiralnego. Wadą tej metody jest konieczność przygotowania odpowiednich znaczonych pochodnych oraz fakt, że nie pozwala ona na wyznaczenie takich wartości bezwzględnych jak stała asocjacji gospodarza z poszczególnymi enancjomerami gościa (K_R oraz K_S).

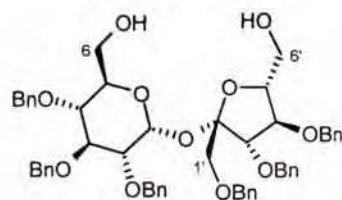
* Różnica ta jest równa liczbie (*n*) atomów deuteru wprowadzonych do znakowanej cząsteczki.

3. Badania własne.

3.1. Synteza analogów eterów koronowych.

3.1.1. Otrzymywanie 1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylosacharozy.

Przystępując do prac, których celem była synteza analogów eterów koronowych zawierających w swoim składzie sacharozę, za swój pierwszy cel uznałem opracowanie nowej - skutecznej i prostej zarazem metody otrzymywania substratu umożliwiającego uzyskanie możliwie jak największej liczby wspomnianych związków makrocyklicznych. Zastosowanie w tym celu 2,3,3',4,4'-penta-*O*-benzylo-1'-*O*-benzyloksymetylosacharozy (**2.38**, patrz Rozdział 2.1.6 str. 23), którą posłużył się Mach⁵ uznałem za niecelowe, z uwagi na dość żmudną, sześćoetapową procedurę otrzymywania tego związku, nie zaprojektowaną pod kątem wykorzystania jej w celu syntezy interesujących mnie receptorów zawierających pierścieni polieterowy. Strukturę związku, z którego chciałem uzyskać szereg analogów eterów koronowych zdeterminowała z jednej strony najczęściej stosowana metodologia otrzymywania tego typu receptorów, polegająca głównie na reakcji zawierającego jednostkę cukrową dialkoholanu z odpowiednim ditosylanem,^{*} a z drugiej - cały szereg ograniczeń związanych z użyciem sacharozy jako substratu w reakcjach chemicznych.[†] Biorąc pod uwagę wszystkie te czynniki, a także dotychczasowe doświadczenia uzyskane w zespole IV ICHO podczas prac dotyczących transformacji wspomnianego disacharydu doszedłem do wniosku, że w moim przypadku najbardziej odpowiednim substratem do reakcji tworzenia oczekiwanych receptorów będzie diol analogiczny do zastosowanego przez Macha, ale zabezpieczony w pozycji 1'-*O* grupą benzylową (Rysunek 3.1.1.1). Ta niewielka modyfikacja struktury pociąga za sobą istotne konsekwencje natury syntetycznej. Najprostsza, przynajmniej z teoretycznego punktu widzenia, droga prowadząca do oczekiwanego związku ogranicza się bowiem do zaledwie trzech etapów:



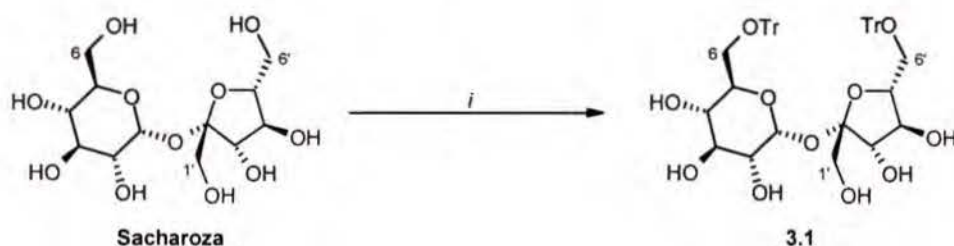
Rysunek 3.1.1.1.

- selektywnego zabezpieczenia dwóch grup hydroksylowych w sacharozie,
- zabezpieczenia pozostałych funkcji alkoholowych ugrupowaniami benzyłowymi, odpornymi na silnie zasadowe warunki, ale zarazem łatwymi do usunięcia oraz,
- odbezpieczenia grup hydroksylowych zabezpieczonych w pierwszym etapie.

^{*} Patrz Rozdział 2.2.

[†] Patrz Rozdział 2.1.

Przeglądając literaturę dotyczącą reakcji wykorzystujących w charakterze substratu sacharozę szczególną uwagę zwróciłem na proces trytylowania tego związku.¹⁵² Okazało się, że odpowiedni dobór warunków prowadzenia reakcji pozwala na otrzymanie interesującej

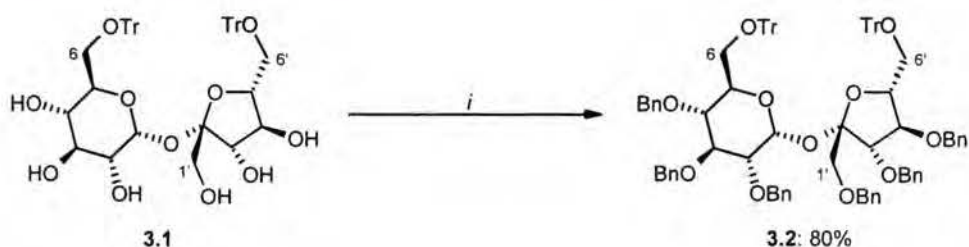


Schemat 3.1.1.1.

i, Py, TrCl (2,2 ekw.), 48h, rt;

z mego punktu widzenia 6,6'-di-*O*-trytylosacharozy (**3.1**, Schemat 3.1.1.1), ze stosunkowo niewielką jednak wydajnością (30%). Pomimo tej niedogodności proces ten uznałem za obiecujący głównie w związku z tym, że dalsze postępowanie prowadzące do docelowego diolu powinno być analogiczne do pierwszych etapów metodologii opracowanej przez Macha.⁵ Eksperyment polegający na powtórzeniu przepisu literaturowego potwierdził dane o wydajności oczekiwanego produktu, jednak podczas jego wykonywania zauważyłem, że przy zastosowaniu podanych ilości sacharozy i używanej w charakterze rozpuszczalnika pirydyny nie doszło do całkowitego rozpuszczenia substratu przed dodaniem chlorku trytylu. Pewna ilość sacharozy pozostawała w postaci stałej i rozpuściła się dopiero w trakcie trwania reakcji. To z pozoru mało istotne spostrzeżenie mogło mieć jednak bardzo ważne konsekwencje syntetyczne. Łatwy dostęp jedynie do części substratu, oraz fakt znacznie lepszej rozpuszczalności monotrytylowanych pochodnych sacharozy w pirydynie prowadzi bowiem do sytuacji, w której zwiększa się prawdopodobieństwo reakcji stosowanego w nadmiarze (2,5 równoważnika molowego) chlorku trytylu z najmniej reaktywną spośród pierwszorzędowych grup hydroksylowych sacharozy: 1'-OH. Może to prowadzić do obniżenia wydajności oczekiwanej 6,6'-di-*O*-trytylo pochodnej (**3.1**) na skutek tworzenia się niepożądanych izomerów 1',6-di, 1',6'-di oraz 1',6,6'-tri-*O*-trytylosacharozy. Obecność wszystkich tych związków w mieszaninie poreakcyjnej odnotowano zresztą w publikacji, której wyniki powtarzałem.¹⁵² Tego typu rozumowanie, poparte dodatkowo analogicznymi wnioskami uzyskanymi podczas prac dotyczących selektywnego tworzenia eterów silylowych sacharozy⁴⁵ zachęciło mnie do prób optymalizacji procesu trytylowania grup 6 i 6' wspomnianego związku. Po wstępnym oszacowaniu ilości rozpuszczalnika, niezbędnej do całkowitego rozpuszczenia substratu w temperaturze pokojowej (ok. 100 mL pirydyny na 2 g

sacharozy) do mieszaniny reakcyjnej zawierającej katalityczną ilość DMAP dodawałem porcjami chlorek trytylu. Analizując przebieg reakcji przy pomocy TLC ustaliłem optymalną ilość tego ostatniego na 2,2 równowaznika molowego. Próby dalszego zwiększenia selektywności reakcji nie powiodły się. Obniżenie temperatury do ok. 4°C spowolniło jedynie przebieg reakcji, podobnie jak prowadzenie jej bez udziału katalizatora. Nie zaobserwowałem przy tym istotnej zmiany proporcji tworzących się produktów. Dalsze udoskonalenie procesu wiązało się ze zwiększeniem stężenia sacharozy w pirydynie. Okazało się, że rozpuszczenie substratu w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika a następnie ochłodzenie mieszaniny do temperatury pokojowej pozwala uzyskać roztwór dwukrotnie bardziej stężony w porównaniu z metodą stosowaną wcześniej. Efektem wprowadzonych przeze mnie zmian było opracowanie zamieszczonego w części eksperymentalnej przepisu, prowadzącego do oczekiwanej 6,6'-di-*O*-trytylosacharozy (**3.1**) z wydajnością 51-55%. Należy zaznaczyć, że uzyskany po rozdziale chromatograficznym produkt nie był całkowicie czysty, jednak zawartość pozostałych izomerów nie przekraczała 12% masy mieszaniny.* Doczyszczanie interesującego mnie związku było na tym etapie bardzo trudne, wobec czego do dalszych przemian używałem wspomnianej wyżej mieszaniny. Benzylowanie pozostałych grup hydroksylowych próbowałem przeprowadzić w układzie dwufazowym¹⁵³ za pomocą bromku lub chlorku benzylu z zastosowaniem wodorotlenku sodu lub potasu jako zasady i katalitycznej ilości bromku tetrabutylamoniowego. Niestety, w każdym przypadku otrzymałem skomplikowaną, praktycznie niemożliwą do rozdziału mieszaninę produktów.



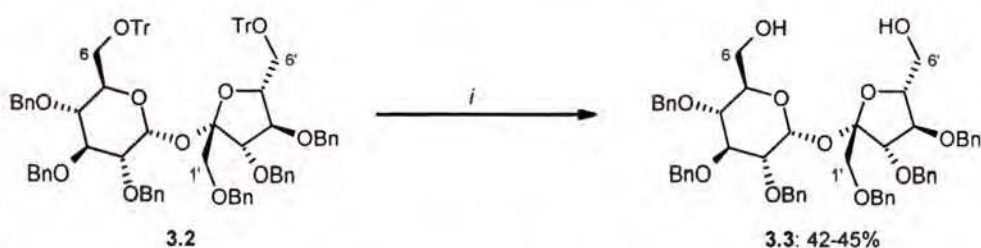
Schemat 3.1.1.2.

i. DMF, NaH (9 ekw.), imidazol (kat.), 8h, rt;

Zastosowałem więc klasyczną metodę, polegającą na reakcji związku **3.1** z bromkiem benzylu w DMF z użyciem wodorotlenku sodu jako zasady (Schemat 3.1.1.2). Reakcja przebiegała w temperaturze pokojowej bez najmniejszych problemów, prowadząc do oczekiwanej 6,6'-di-*O*-trytylo-1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylosacharozy (**3.2**) z wydajnością ok. 80%. Warto zaznaczyć, że staranne przeprowadzenie chromatografii kolumnowej, za pomocą której izolowano właściwy produkt, umożliwiło usunięcie niepożądanych izomerów uzyskanych w

* wg NMR

poprzedniej reakcji. Ostatni etap syntezy prowadzącej do docelowego diolu polegał na usunięciu grup trytylowych ze związku otrzymanego w poprzedniej reakcji. Proces ten, podobnie jak selektywne wprowadzenie tych zabezpieczeń, okazał się dość skomplikowany. Obecność sześciu grup benzytowych uniemożliwiała zastosowanie najbardziej odpowiednich z punktu widzenia trwałości cząsteczki sacharozy metod, polegających na odblokowaniu pozycji 6 i 6' w warunkach redukcyjnych (Na/NH₃, bądź H₂/Pd).¹⁵⁴ Musiałem zatem zastosować mniej korzystną taktykę z wykorzystaniem kwaśnego środowiska reakcji. Próba usunięcia grup trytylowych we wrzącym kwasie octowym nie okazała się tak skuteczna jak w przypadku 2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylo-1',6,6'-tri-*O*-trytylosacharozy.⁶¹ Śledząc przebieg reakcji przy pomocy TLC zauważyłem, że oprócz właściwego diolu powstaje jeszcze kilka innych związków, które były najprawdopodobniej efektem częściowego detrytylowania z jednej strony i rozkładu cząsteczki substratu z drugiej. Staranny dobór warunków prowadzenia procesu, głównie pod względem zastosowanej mieszaniny rozpuszczalników i czasu trwania reakcji doprowadził mnie do opracowania zamieszczonego w części eksperymentalnej przepisu, pozwalającego na uzyskaniu oczekiwanego diolu z wydajnością 42-45% (Schemat 3.1.1.3). Warto dodać, że jego ścisłe przestrzeganie prowadzi do sytuacji, w której wspomniany wcześniej rozkład cząsteczki sacharozy na skutek hydrolizy wrażliwego na kwasy wiązania glikozydowego nie jest obserwowany. Największym



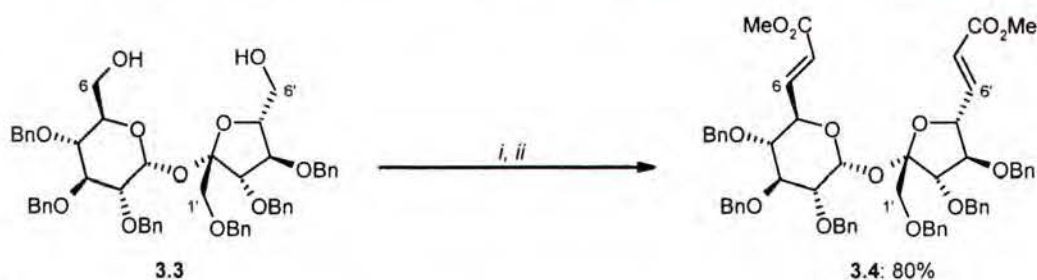
Schemat 3.1.1.3.

i. Toluen, AcOH, H₂O, 1h 45 min, temp. wrzenia; *ii.* Py, Ac₂O, DMAP (kat.);

mankamentem tej reakcji jest jej stosunkowo niewielka wydajność, która, biorąc pod uwagę fakt, że jest to ostatni element w trój etapowej syntezie znacznie obniża efektywność całego procesu. Próba opracowania lepszej metody detrytylowania nie zakończyła się sukcesem. Zastosowanie azotanu cerowo-amonowego w acetonitrylu,¹⁵⁴ oraz bezwodnego siarczanu miedzi¹⁵⁴ lub *p*-toluenosulfonianu pirydyny (PPTs)¹⁵⁴ w toluenie nie powodowało żadnej reakcji. Użycie metanolowego roztworu kwasu *p*-toluenosulfonowego prowadziło zaś do wyraźnego rozpadu cząsteczki sacharozy. Co ciekawe, zastosowanie 2% metanolowego roztworu kwasu siarkowego pozwalało na otrzymanie właściwego produktu z wydajnością ok. 30%, choć oprócz usunięcia grup trytylowych obserwowałem produkty hydrolizy

wiązania glikozydowego. Lepszy rezultat uzyskałem stosując dwa równoważniki molowe trichlorku boru na każdy mol 6,6'-di-*O*-trytylo-1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylosacharozy (3.2). Prowadząc reakcję w bezwodnym chlorku metylenu w temperaturze ok. -78°C przez 1 godzinę uzyskałem oczekiwany produkt z maksymalną wydajnością 49%. Niestety proces ten nie dawał tak powtarzalnych wyników jak wspomniane wcześniej detrytylowanie za pomocą kwasu octowego w związku z czym nie nadawał się do otrzymywania docelowego diolu na większą skalę.

Jednoznaczne potwierdzenie struktury związku 3.3 za pomocą metod spektroskopowych okazało się niemożliwe. Najbardziej do tego celu przydatne widmo protonowego, magnetycznego rezonansu jądrowego (500 MHz) było, z uwagi na występowanie w zakresie 5.0 - 3.3 ppm nakładania się sygnałów pochodzących od 24 protonów (w tym 14 wchodzących w skład cząsteczki cukru i 12 od grup metylenowych będących częścią zabezpieczeń benzytowych) praktycznie niemożliwe do interpretacji. Aby tę sytuację zmienić, 1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylosacharozę (3.3) przeprowadziłem w diolefinę 3.4. Związek ten otrzymałem z wydajnością całkowitą 80% na drodze dwuetapowej syntezy, polegającej na utlenieniu wspomnianego substratu 3.3 metodą Swerna¹⁵⁵ do odpowiedniego dialdehydu i reakcji tego ostatniego z (metoksykarbonylometyleno)-trifenylfosforanem (Schemat 3.1.1.4). Strukturę utworzonej w ten sposób diolefiny numer ustaliłem na podstawie



Schemat 3.1.1.4.

i. CH₂Cl₂, (COCl)₂, DMSO, Et₃N, -78°C; *ii.* Bezw. benzen, Ph₃P=CHCO₂Me (6 ekw.), 4h, rt;

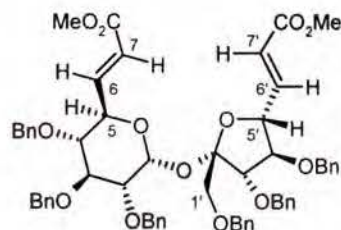
widma NMR wykonanego w technice COSY. Powyższa modyfikacja spowodowała znaczne przesunięcie położenia sygnałów pochodzących od protonów związanych z atomami węgla C-6 i C-6' w kierunku niższych wartości natężenia pola magnetycznego (odpowiednio 6,95 ppm i 6,96 ppm) oraz charakterystyczną strukturę multipletową tych sygnałów. W obu przypadkach był to dublet dubletów, którego większa wartość stałej sprzężenia wiązała się z obecnością winylowych protonów przy atomach węgla C-7 i C-7'* a mniejsza pochodziła od protonów związanych z atomami węgla C-5 i C-5' (Rysunek 3.1.1.2). Identyczną

* W położeniu *trans* w stosunku do protonów przy węglach C-6 i C-6'.

multipletowość wykazywały sygnały pochodzące od wspomnianych protonów H-7 i H-7'. Gdyby w otrzymanym przez mnie związku jedna z grup hydroksylowych znajdowała się przy atomie węgla C-1', to sygnały odpowiadające utworzonemu z niej alkenowi powinny być dubletami.

Wyeliminowanie największej wady opisanej wyżej metody otrzymywania 1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylosacharozy (3.3), jaką jest stosunkowo niska wydajność całkowita trójetapowej syntezy, wiązało się z opracowaniem zupełnie nowej sekwencji reakcji prowadzącej do tego związku. Jej głównym celem było zastąpienie chlorku trytylu, dość skutecznego odczynnika pozwalającego na selektywne zabezpieczenie grup 6-OH i 6'-OH sacharozy, ale

równocześnie prowadzącego do eterów, których hydroliza przebiega w sposób mało efektywny, inną grupą zabezpieczającą. Spośród opisanych w literaturze reagentów preferujących tworzenie pochodnych ze wspomnianymi wyżej grupami hydroksylowymi szczególnie pod tym względem atrakcyjny chlorek *t*-butylodifenylosililowy nie mógł być zastosowany z uwagi na dużą wrażliwość jego eterów na silnie alkaliczne środowisko,¹⁵⁴ niezbędne do benzylowania pozostałych funkcji alkoholowych. Bardzo interesujący wydał mi się natomiast proces selektywnej wymiany grup 6-OH i 6'-OH sacharozy na atomy chloru lub bromu w warunkach reakcji Appl'a.^{50,51} Ponowne wprowadzenie grup hydroksylowych we wspomniane wyżej pozycje jest możliwe w wyniku zastąpienia atomów chloru bądź bromu grupami acetylowymi a następnie zasadowej hydrolizy tych ostatnich. Wraz z procesem benzylowania wszystkich funkcji alkoholowych 6,6'-dihalogeno-6,6'-dideoksysacharozy wydłuża to co prawda syntezę docelowego diolu o jeden etap w porównaniu z pierwotnie zaproponowaną metodologią, ale pozwala uniknąć niedogodności związanych z koniecznością stosowania kwaśnego środowiska reakcji. Zabezpieczenie grup hydroksylowych w formie eterów benzylowych wydawało się być najbardziej newralgicznym punktem tej koncepcji, bowiem użycie silnej zasady mogło spowodować eliminację pierwszorzędowego halogenku. Mając ten fakt na względzie pierwsze próby otrzymywania związku 3.3 nową metodą zdecydowałem się przeprowadzić z zastosowaniem

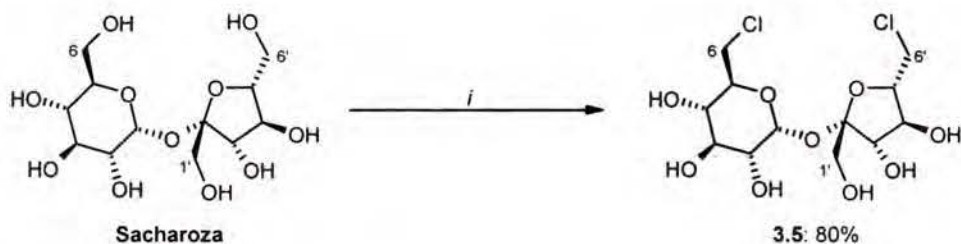


3.4

H-6: 6,95 ppm $J_{5,6} = 7.8$ Hz, $J_{6,7} = 15.8$ Hz
 H-6': 6,96 ppm $J_{5',6'} = 6.1$ Hz, $J_{6',7'} = 15.7$ Hz
 H-7: 6,01 ppm $J_{5,7} = 1.7$ Hz, $J_{6,7} = 15.8$ Hz
 H-7': 6,05 ppm $J_{5',7'} = 1.3$ Hz, $J_{6',7'} = 15.7$ Hz

Rysunek 3.1.1.2.

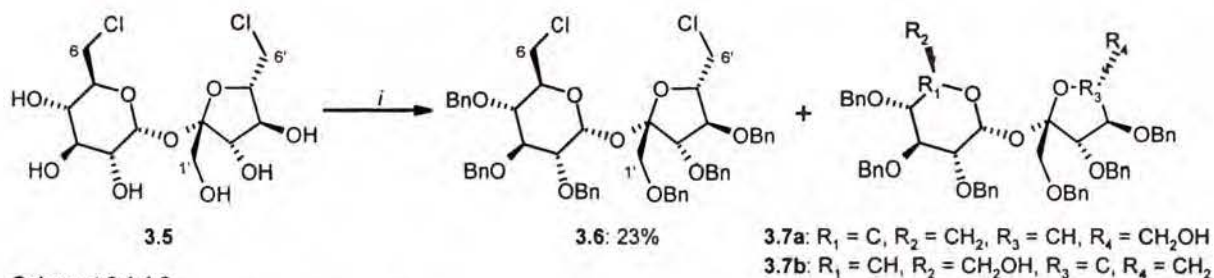
niewiele mniej reaktywnych dichloropochodnych sacharozy. Przeprowadzona zgodnie z przepisem literaturowym⁵⁰ reakcja sacharozy z nadmiarem tetrachlorku węgla i tryfenylofosfiny w pirydynie doprowadziła do 6,6'-dichloro-6,6'-dideoksysacharozy **3.5** z wydajnością ok. 80% (Schemat 3.1.1.5). Była to wartość niższa od podanej w publikacji



Schemat 3.1.1.5.

i. Py, Ph₃P (4 ekw.), CCl₄ (6,1ekw.), 70°C, 2h;

oryginalnej (92%), ale tego podobna jak w przypadku prac kilku innych autorów powtarzających ten przepis.¹⁵⁶⁻¹⁵⁷ Kluczowy z punktu widzenia całej syntezy etap benzylowania otrzymanego w ten sposób związku próbowałem przeprowadzić w sposób analogiczny do doskonale sprawdzającego się w przypadku pochodnej ditrytylowanej. Reakcja 6,6'-dichloro-6,6'-dideoksysacharozy **3.5** z bromkiem benzylu przy użyciu wodoru sodu jako zasady (Schemat 3.1.1.6) doprowadziła do oczekiwanej heksa-*O*-benzylopocho

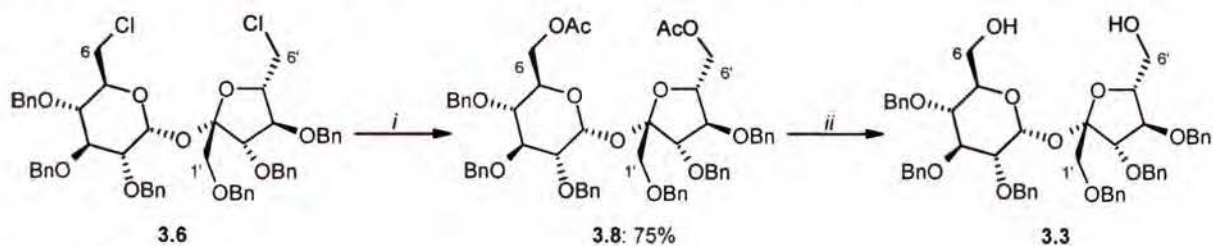


Schemat 3.1.1.6.

i. DMF, NaH (9 ekw.), BnBr (7,2 ekw.), 2h, rt;

3.6 jednak z bardzo niską wydajnością, nie przekraczającą 23%. Efektywność właściwego procesu ograniczona była wspomnianą wcześniej eliminacją cząsteczki chlorowodoru, prowadzącą do związku **3.7a** lub **3.7b**. Aby wyeliminować tę niekorzystną tendencję postanowiłem użyć słabszej zasady. Zastosowanie sproszkowanego wodorotlenku potasu w DMF podniosło wydajność oczekiwanej 6,6'-dichloro-6,6'-dideoxy-1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylosacharozy **3.6** do 87%. Wart uwagi jest fakt, że nie zaobserwowałem przy tym powstawania niepożądanych produktów eliminacji. Kolejny etap syntezy polegał na podstawieniu atomów chloru grupami acetoksyłowymi. Procedura wykorzystująca w tym celu stosowany w nadmiarze octan cezu¹⁵⁴ nie powiodła się. Zdecydowałem się zatem na użycie

octanu tetrabutylamoniowego. Prowadzona w toluenie, w temperaturze wrzenia tego rozpuszczalnika reakcja doprowadziła, przy odpowiednim nadmiarze soli amoniowej,* do 6,6'-di-*O*-acetylo-1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylosacharozy **3.8** z wydajnością 75% (Schemat 3.1.1.7). Hydroliza obu grup acetylowych za pomocą metanolanu sodu pozwoliła na



Schemat 3.1.1.7.

i. Toluen, Bu₄NAcO, 2h, temp. wrzenia, potem 10h rt; ii. MeONa/MeOH, 30 min;

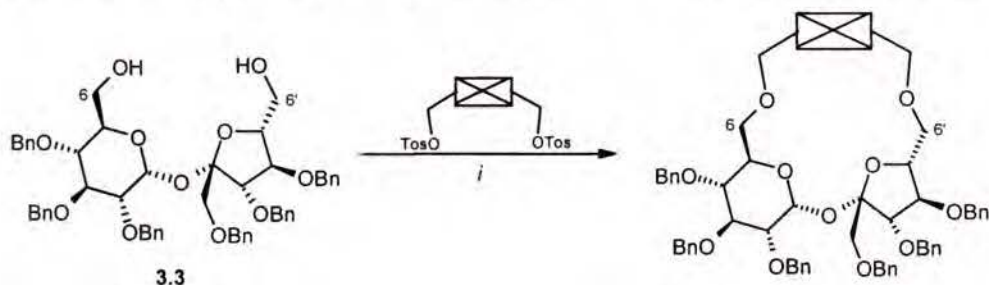
uzyskanie interesującego mnie diolu **3.3** z praktycznie ilościową wydajnością. Najważniejszą cechą opisaną powyżej procedury otrzymywania związku **3.3** było znaczne zwiększenie jej efektywności, w porównaniu z metodą opartą na selektywnym ditrytylowaniu sacharozy. Pomimo wydłużenia całej syntezy o jeden etap jej całkowita wydajność (ok. 50%) była ponad dwukrotnie wyższa niż w poprzednim przypadku. Dodatkowym atutem były też praktyczne korzyści, wynikające ze zmniejszenia masy związków pośrednich oraz faktu, że dichlorowanie sacharozy w reakcji Appla prowadzi niemal wyłącznie do podstawienia grup hydroksylowych związanych z atomami węgla C-6 i C-6' tego disacharydu, bez tworzenia kłopotliwych z punktu widzenia rozdziału izomerów podstawionych w pozycjach 1' i 6 oraz 1' i 6'. W istotny sposób ułatwia to pracę związaną z chromatograficzną izolacją poszczególnych półproduktów. Największym mankamentem metody jest konieczność użycia znacznego nadmiaru dostępnego w handlu, ale stosunkowo drogiego octanu tetrabutylamoniowego. Każda próba ograniczenia ilości tego odczynnika powodowała dość wyraźne zmniejszenie wydajności procesu podstawienia atomów chloru grupą acetylową.

3.1.2. Otrzymywanie związków makrocyklicznych.

Mając opracowane dwie skuteczne drogi otrzymywania 1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylosacharozy (**3.3**) mogłem przeprowadzić cały szereg reakcji prowadzących do związków, które można uznać za analogi eterów koronowych, zawierające w swoim składzie sacharozę. Aby osiągnąć zamierzony cel zastosowałem najbardziej popularną metodę, polegającą na zamykaniu pierścienia polieterowego w wyniku reakcji uzyskanego

* 10 równoważników molowych tego związku na cząsteczkę substratu.

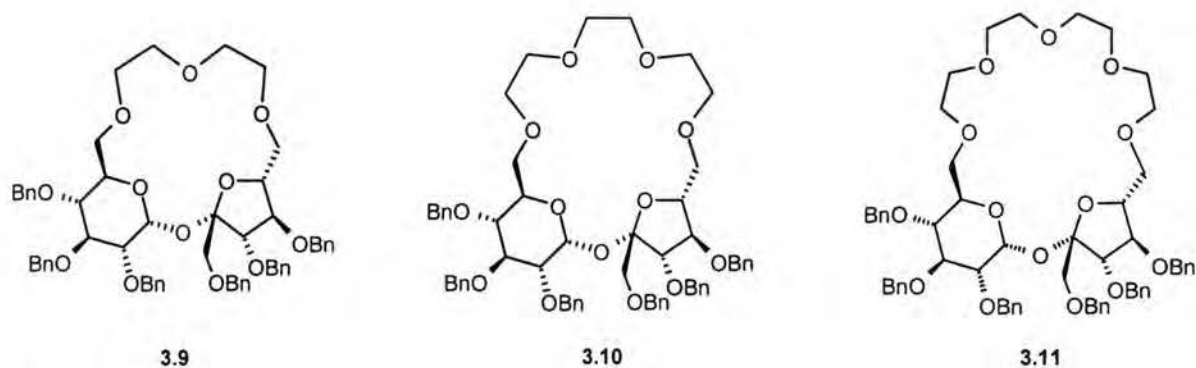
ze wspomnianego związku dialkohololu z odpowiednimi ditosylanami (Schemat 3.1.2.1). Ogromną jej zaletą jest możliwość otrzymania z jednego tylko cukrowego substratu całej gamy związków makrocyklicznych, ograniczonej w zasadzie tylko liczbą i dostępnością



Schemat 3.1.2.1.

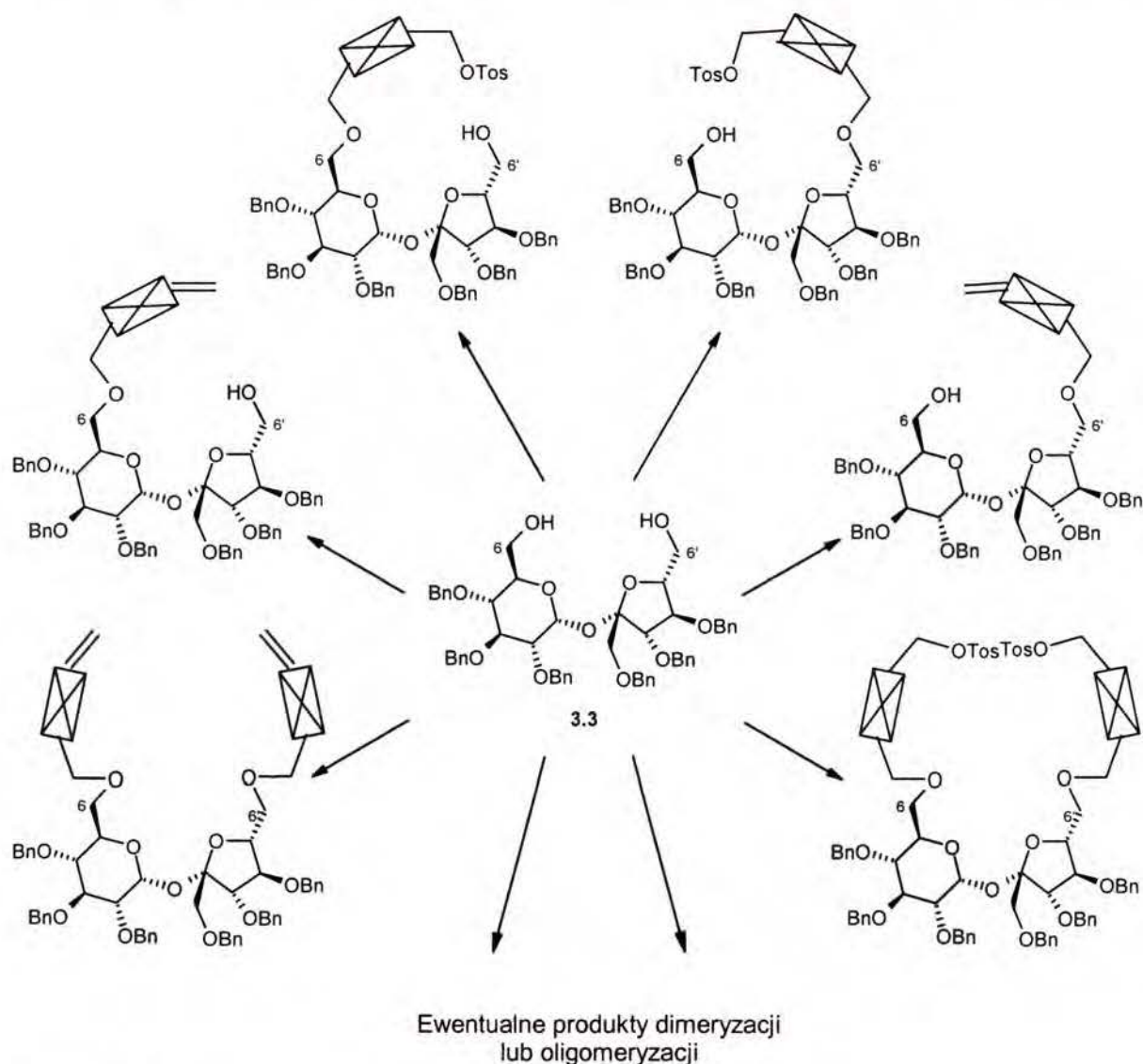
i. THF, NaH (4 ekw.), imidazol (kat.), 5 h, rt;

wspomnianych tosylianów. W praktyce jednak postanowiłem ograniczyć się tylko do takich przykładów, które w moim przekonaniu mogły dostarczyć jak najwięcej istotnych informacji dotyczących właściwości tego typu receptorów. Najbardziej oczywista wydawała mi się potrzeba otrzymania kilku związków makrocyklicznych różniących się długością łańcucha polioksyetylenowego, łączącego należące do sacharozy atomy węgla 6 i 6'. Związana z tym różnica w wielkości luki utworzonej przez cząsteczkę cukru i wspomniany wyżej łańcuch powinna bowiem mieć, zgodnie z obowiązującym stanem wiedzy, drastyczny wpływ na zdolność do kompleksowania określonych indywiduów chemicznych, takich jak kationy metali nieorganicznych bądź chiralnych soli amoniowych. Syntezę wspomnianego typu związków postanowiłem zatem przeprowadzić w pierwszej kolejności. W wyniku reakcji 1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylosacharozy (3.3) z ditosylanami, uzyskanymi z glikolu di, tri i tetraetylenowego, prowadzonej w bezwodnym tetrahydrofuranie przy użyciu dwukrotnego nadmiaru molowego wodoru sodu jako zasady otrzymałem trzy pierwsze receptory, przedstawione na Rysunku 3.1.2.1. Zarówno kontrola przebiegu tego procesu, jak i etap izolacji właściwego produktu okazały się dość skomplikowane. Sytuacja ta spowodowana



Rysunek 3.1.2.1.

była faktem bardzo niewielkiej różnicy polarności będącego substratem diolu, ditosylanu i uzyskanych związków makrocyklicznych. Chromatograficzna analiza przebiegu reakcji była możliwa przy użyciu wysokosprawnej chromatografii cieczerwowej, bądź dopiero po acetylowaniu mieszaniny reakcyjnej, któremu właściwy produkt nie ulegał w odróżnieniu od większości możliwych produktów ubocznych, z których część przedstawiono na Schemacie 3.1.2.2. Aby zmniejszyć prawdopodobieństwo powstawania tych ostatnich zastosowałem



Schemat 3.1.2.2.

niezbyt wysokie stężenie diolu 3.3 (ok. 0,2 mola/L) w mieszaninie reakcyjnej a stosowny ditosylan (1,2 równoważnika molowego) dodawałem porcjami w ciągu ok. 30 minut. Powstawaniu właściwego produktu sprzyjała zapewne dodatkowo obecność działającego w charakterze matrycy kationu sodu. Możliwość zróżnicowania polarności oczekiwanego związku makrocyklicznego i części produktów ubocznych oraz pozostałości substratów

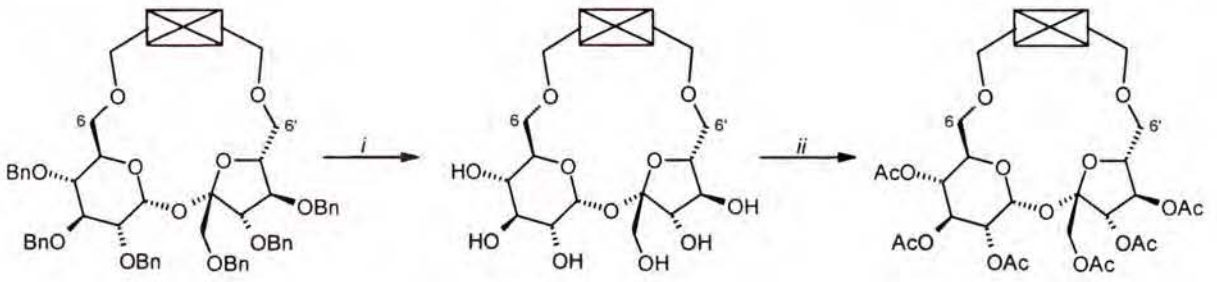
wykorzystałem na etapie izolacji pożądaných receptorów. Po zakończeniu reakcji, co miało miejsce ok. 2,5 godziny od dodania ostatniej porcji tosyłanu, uzyskaną po wstępnym oczyszczeniu przez ekstrakcję mieszaninę związków acetylowałem a następnie rozdzielałem metodą chromatografii kolumnowej. Opisana procedura nie okazała się niestety wystarczająca i w przypadku receptorów **3.9** i **3.10** musiałem zastosować rozdział przy użyciu preparatywnej, wysokosprawnej chromatografii cieczowej. W wyniku tych operacji wspomniane związki otrzymałem z wydajnością odpowiednio 40% i 25%. O wiele gorsza sytuacja miała miejsce w przypadku syntezy receptora **3.11**. Okazało się, że ma on niemal identyczną polarność jak używany do jego otrzymania ditosylan i rozdział chromatograficzny nie przyniósł żadnego skutku. Nie powiodła się też próba usunięcia tego ostatniego poprzez eliminację kwasu *p*-toluenosulfonowego w silnie alkalicznym środowisku (MeONa/MeOH). Ostateczne rozwiązanie problemu zostanie omówione na stronach 67-68. Strukturę otrzymanych w ten sposób związków makrocyklicznych potwierdziły widma masowe oraz NMR. Związana z budową badanych cząsteczek złożoność tych drugich pozwoliła jednak jedynie na:

- potwierdzenie faktu, że uzyskane receptory są pochodnymi sacharozy dzięki występowaniu dubletu, pochodzącego od protonu związanego z anomerycznym atomem węgla (C-1) w charakterystycznym zakresie 5,4-5,7 ppm* (widmo ^1H NMR)
- potwierdzenie odpowiedniej liczby atomów węgla a w szczególności drugorzędowych atomów węgla (widmo ^{13}C NMR wraz z techniką DEPT).

Dokładniejsza analiza struktury otrzymanych przeze mnie receptorów mogła mieć miejsce dopiero po usunięciu zabezpieczeń benzyłowych, których obecność utrudniała w istotny sposób interpretację widm NMR.[†] Ponieważ możliwość całkowitego odbezpieczenia grup hydroksylowych nie stanowiących części łańcucha polieterowego była jednym z założeń mojej pracy, zdecydowałem się taki proces przeprowadzić. Spośród metod pozwalających na osiągnięcie zamierzonego celu wybrałem hydrogenolizę wobec katalizatora palladowego (Schemat **3.1.2.3**). Reakcja biegła bardzo dobrze pod ciśnieniem zbliżonym do atmosferycznego i już po dwóch godzinach TLC nie wykazywała obecności substratu. Biorąc jednak pod uwagę fakt, że przy usuwaniu sześciu grup benzyłowych łatwo było otrzymać produkty tylko częściowego odbezpieczenia uzyskanych przeze mnie związków, reakcję kontynuowałem przez dobę. Ponieważ oczekiwane receptory charakteryzowały się bardzo dużą polarnością, utrudniającą ich oczyszczenie, postanowiłem wyizolować je w postaci

* W przypadku glukozy przesunięcie tego sygnału wynosi ok. 4,6 ppm.

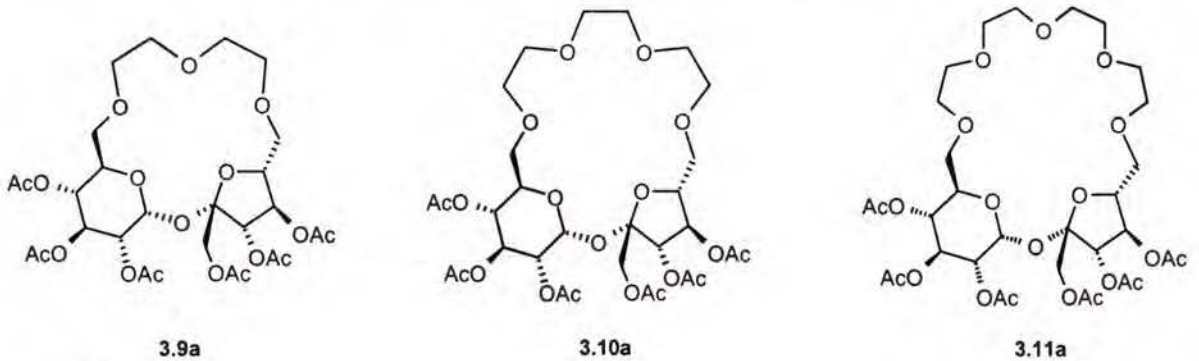
[†] Sygnały pochodzące od tych grup pojawiają się w tym samym rejonie, co sygnały pochodzące od sacharozy.



Schemat 3.1.2.3.

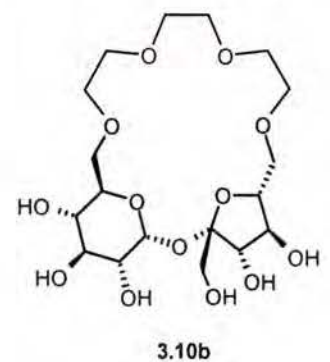
i. AcOEt/EtOH/H₂O, Pd/C (10%), H₂, 24h, rt; *ii.* Py, Ac₂O (6,6 ekw.), DMAP (kat), 15 min, rt;

odpowiednich peroctanów **3.9a**, **3.10a** i **3.11a** (Rysunek 3.1.2.2.), otrzymanych w typowych dla reakcji acetylowania warunkach (Py/Ac₂O/ DMAP). Warto dodać, że dzięki łatwej hydrolizie grup acetylowych (MeONa/MeOH) możliwe było uzyskanie całkowicie odbezpieczonej formy związków makrocyklicznych w postaci czystej. Proces taki przeprowadziłem dla związku **3.10a**, a stosowny produkt **3.10b** (Rysunek 3.1.2.3) scharakteryzowałem przy pomocy widma ¹³C NMR i widma masowego. Opracowaną w ten sposób sekwencją usuwania benzytowych grup zabezpieczających posłużyłem się również w

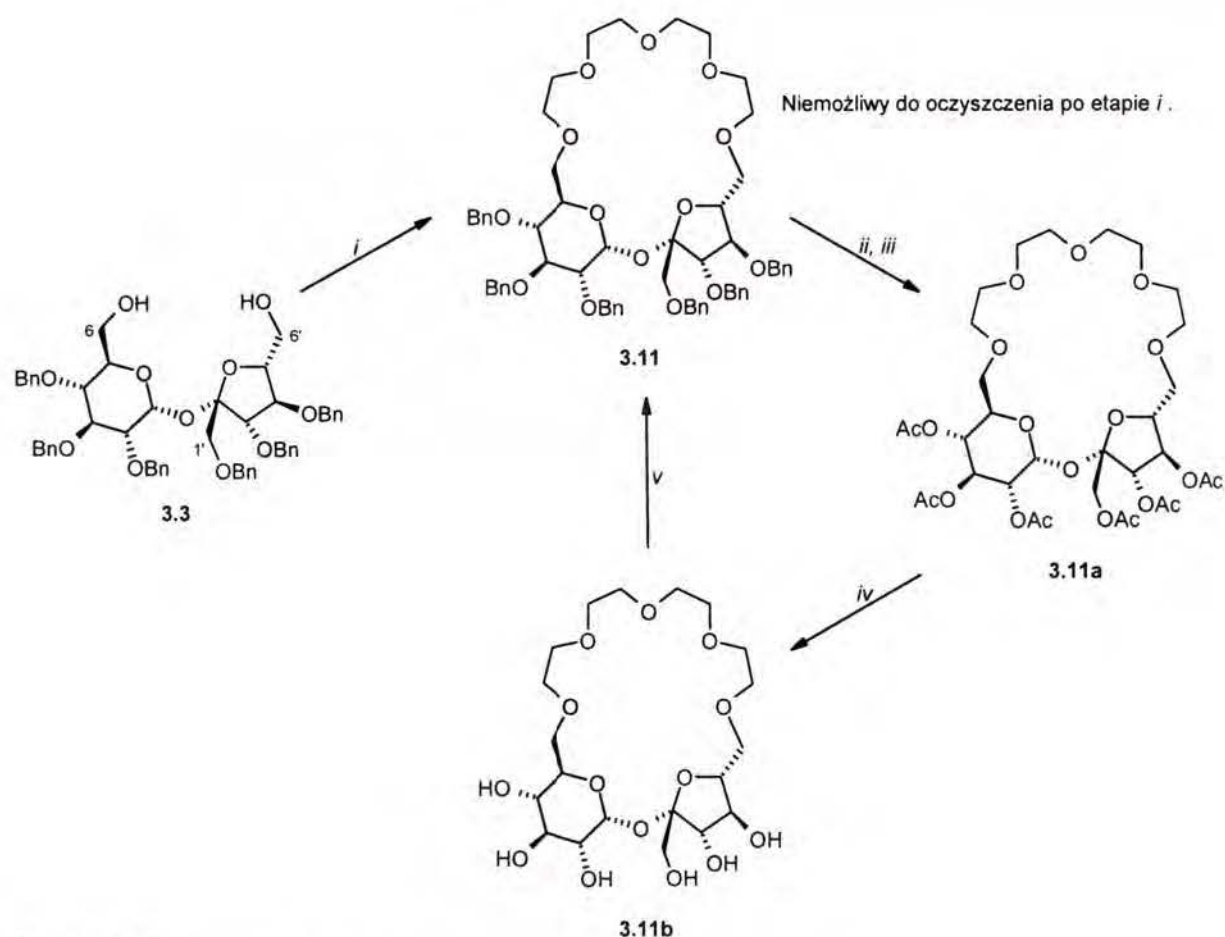


Rysunek 3.1.2.2.

celu uzyskania czystego receptora **3.11**. Choć przedstawiona na Schemacie 3.1.2.4 metodologia proponuje raczej okrężną drogę otrzymywania tego związku, to jednak pozwoliła ona na pozbycie się wszelkich zanieczyszczeń, dzięki odpowiedniemu zróżnicowaniu polarności poszczególnych składników mieszaniny poreakcyjnej. Przy okazji udowodniłem też, że w razie takiej konieczności możliwe jest otrzymanie w podobny sposób całego szeregu receptorów, różniących się sposobem zabezpieczenia grup hydroksylowych.



Rysunek 3.1.2.3.

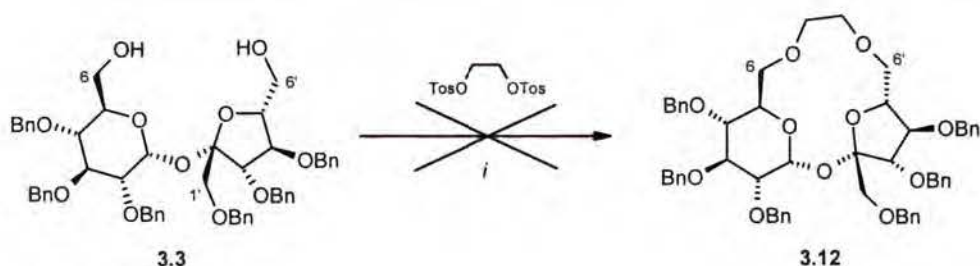


Schemat 3.1.2.4.

- i.* THF, NaH, O(CH₂CH₂OCH₂CH₂OTos)₂ (1,2 ekw.), 5h, rt;
ii. AcOEt/EtOH/H₂O, Pd/C (10%), H₂, 24h, rt; *iii.* Py, Ac₂O (6,6 ekw.), DMAP(kat), 15 min, rt;
iv. MeONa/MeOH, 20 min; *v.* DMF, NaH, BnBr, 2h, rt;

Interpretacja widm acetylowanych wersji otrzymanych przez mnie analogów eterów koronowych była już znacznie prostsza i przy zastosowaniu dwuwymiarowych technik ¹H - ¹H (COSY) i ¹³C - ¹H (HETCOR) możliwe było między innymi przypisanie poszczególnych sygnałów odpowiednim grupom atomów wodoru i atomom węgla wchodzącym w skład cząsteczki sacharozy.

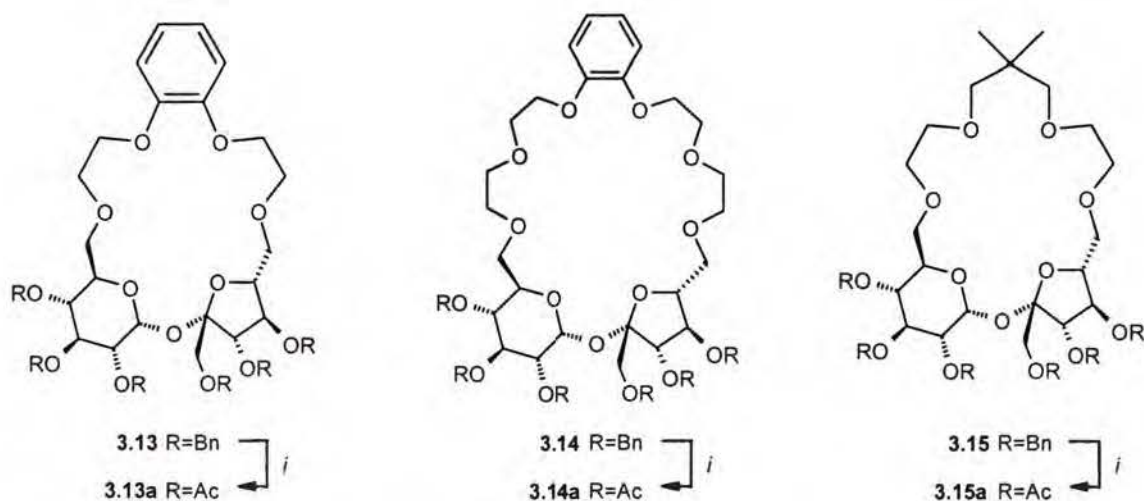
Zachęcony pozytywnymi wynikami dotychczasowych syntez receptorów zawierających wspomniany disacharyd postanowiłem otrzymać kilka innych związków tego typu. Dalsze zwiększanie długości łańcucha polioksyetylenowego, choć teoretycznie możliwe, uznałem za mało interesujące gdyż posiadający największy, 22 atomowy pierścień polieterowy receptor **3.11** był pod tym względem i tak większy niż doskonale sprawdzający się w wielu zastosowaniach eter 18-c-6. Z kolei próba reakcji diolu **3.3** z ditosylenem glikolu dietylenowego (Schemat 3.1.2.5) nie doprowadziła do oczekiwanego produktu. Prawdopodobnie dwuwęglowy łańcuch był zbyt krótki do tego, by połączyć atomy tlenu



Schemat 3.1.2.5.

i. THF, NaH (4 ekw.), 12h, rt;

związane z należącymi do sacharozy atomami węgla 6 i 6'. Zdecydowałem się zatem na syntezę kilku związków, w których długość łańcucha polieterowego będzie podobna jak w przypadku poprzednich analogów eterów koronowych, ale posiadających pewne dodatkowe cechy, których obecność powinna mieć wpływ na właściwości tego typu receptorów. W pierwszej kolejności postanowiłem otrzymać etery, w których fragment polioksyetylenowy będzie charakteryzował się większą sztywnością oraz takie, w których dość regularna, polioksyetylenowa struktura zostanie zaburzona wprowadzeniem dodatkowego atomu węgla. Należące do pierwszej ze wspomnianych grup związki 3.13 i 3.14 (Rysunek 3.1.2.4) uzyskałem dzięki zastosowaniu ditosylanów, otrzymanych zgodnie z przepisami literaturowymi z pochodnych katecholu, zaś do syntezy związku 3.15 posłużył mi ditosylan uzyskany z 2,2-dimetylopropano-1,3-diolu. Podobnie jak w trzech poprzednich przypadkach każdy z tych receptorów przeprowadziłem w prostsze do charakteryzacji pochodne peracetylowane (3.13a, 3.14a, i 3.15a).



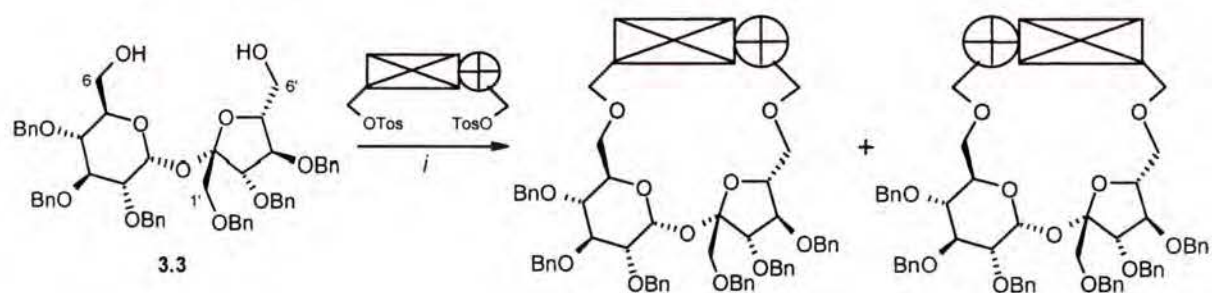
Rysunek 3.1.2.4.

i. AcOEt/EtOH/H₂O, Pd/C (10%), H₂, 24h, rt; ii. Py, Ac₂O (6,6 ekw.), DMAP (kat), 15 min, rt;

Stosunkowo niska wydajność reakcji prowadzących do oczekiwanych analogów eterów koronowych była dla mnie od początku dość dużym problemem. W przypadku związku 3.13

wynosiła ona na przykład ok. 15%. Co prawda podczas otrzymywania tego typu receptorów zawsze należy liczyć się z możliwością powstawania znacznej liczby produktów ubocznych (o czym zresztą była mowa już wcześniej), ale wyraźny spadek efektywności syntezy związku **3.10** w porównaniu ze związkiem **3.13** – posiadającym przecież identycznej długości pierścieni polieterowy był zastanawiający. Fakt ten mógł być spowodowany osłabieniem efektu matrycy kationu sodowego na skutek zastosowania tosyłanu o bardziej usztywnionej budowie cząsteczki. Próbując zwiększyć wydajność wspomnianych reakcji postanowiłem wymienić stosowany do tej pory jako rozpuszczalnik THF na bardziej sprzyjający substytucji nukleofilowej DMF. Pomysł okazał się trafny i dla wielu przypadków odnotowałem znacząco lepsze rezultaty w porównaniu z wynikami uzyskanymi przy użyciu tetrahydrofuranu. W ten prosty sposób udało mi się między innymi podnieść wydajność procesu otrzymywania związku **3.10** z 25% do 52%, a **3.13** z 15% do aż 48 %.*

Cechą charakterystyczną kolejnej grupy zawierających sacharozę eterów koronowych miało być wprowadzenie do ich cząsteczki dodatkowego źródła chiralności, pochodzącego od uzyskanych ze związków naturalnych ditosyłałów. Przy otrzymywaniu tego typu receptorów należało liczyć się z możliwością tworzenia dwóch różnych związków, których powstawanie byłoby efektem reakcji otrzymanego z diolu **3.3** dianionu ze wspomnianymi ditosyłałami na dwa różne sposoby, przedstawione ogólnie na Schemacie **3.1.2.5**. Aby tych problemów

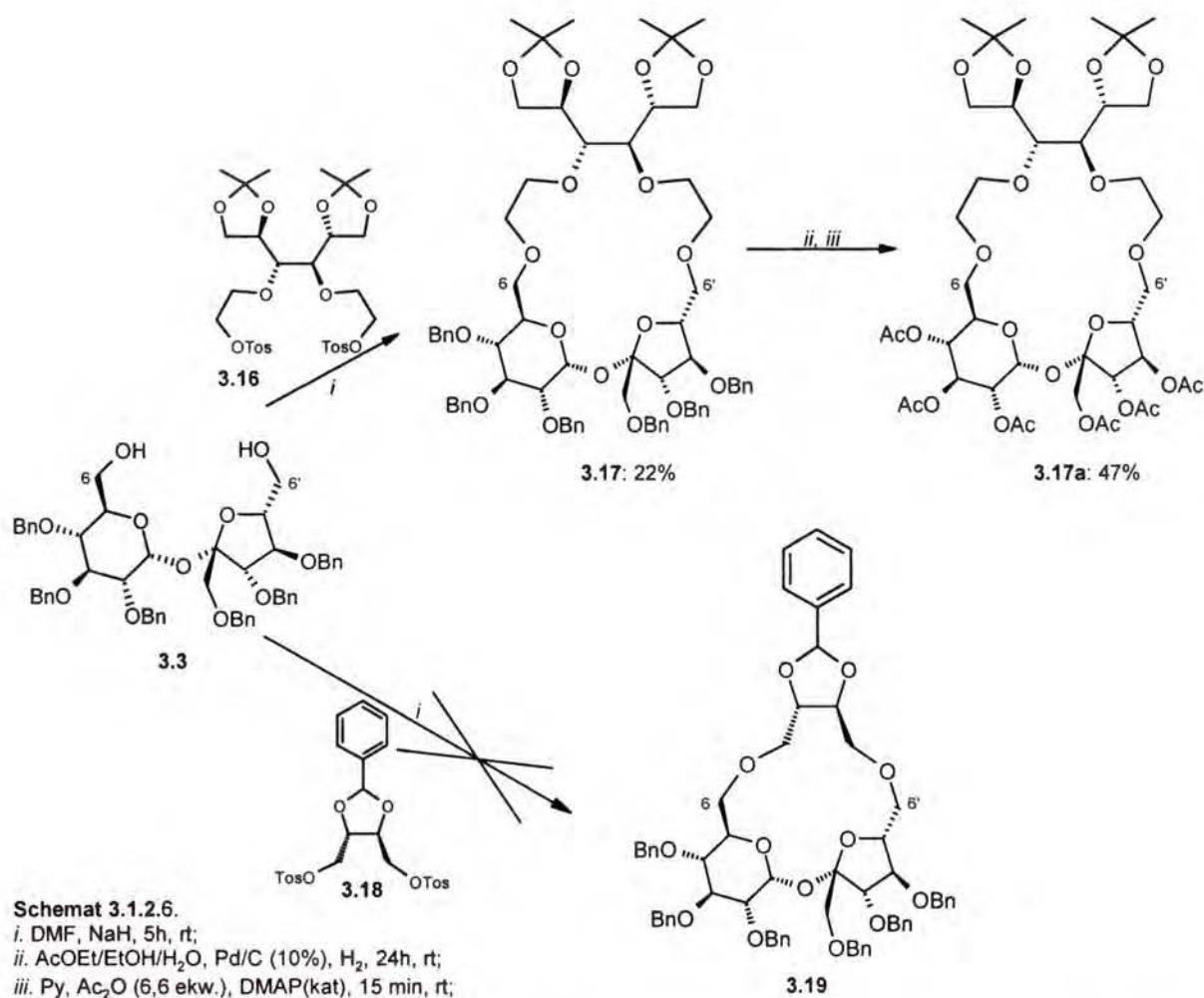


Schemat 3.1.2.5.
i. DMF, NaH (4 ekw.), 5h, rt;

uniknąć zdecydowałem się na zastosowanie tosyłałów, których cząsteczki posiadają symetrię C_2 – pochodnych D-mannitolu i kwasu L-winowego. Oba otrzymałem na drodze kilkietapowych, opisanych w literaturze procedur. Reakcja z pierwszym z nich (Schemat **3.1.2.6**) doprowadziła do oczekiwanego eteru **3.16**, który – podobnie jak to mało miejsce poprzednio scharakteryzowałam w postaci acetylowanej (**3.16a**). Również w tym przypadku wydajność procesu zależała od rodzaju użytego rozpuszczalnika i wynosiła ok. 10% dla THF

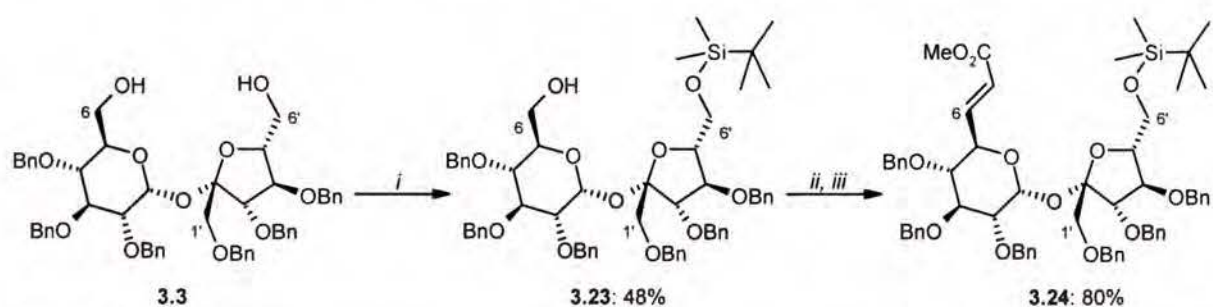
* Po doczyszczaniu związku za pomocą HPLC.

oraz 22% dla DMF. Lepszych rezultatów nie udało mi się osiągnąć. Przy zastosowaniu ditosylanu uzyskanego z kwasu winowego właściwy produkt nie powstawał.



Innego rodzaju próba optymalizacji procesu otrzymywania analogów eterów koronowych zawierających w swoim składzie sacharozę, wiązała się z chęcią wykorzystania w tym celu 6,6'-dichloro-6,6'-dideoksy-1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylosacharozy **3.7**, będącej do tej pory jedynie półproduktem służącym do otrzymywania diolu **3.3**. Zastosowanie tego związku, posiadającego dwa atomy chloru, będące przecież dobrą grupą opuszczającą, mogłoby w wyniku reakcji z dianionem otrzymanym z odpowiedniego glikolu doprowadzić do oczekiwanych produktów (Schemat 3.1.2.7). Korzyścią płynącą z tego typu podejścia byłoby dodatkowe skrócenie syntezy interesujących mnie związków makrocyklicznych do trzech etapów (licząc od sacharozy) oraz ewentualne ułatwienie procesu oczyszczania właściwych produktów, związane z istotną różnicą ich polarności w porównaniu z substratami. Niestety, próba reakcji 6,6'-dichloro-6,6'-dideoksy-1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-

prostotę syntezy postanowiłem się jej podjąć. Niestety, przy zastosowaniu typowych dla tej reakcji warunków, oczekiwanych związków nie udało mi się uzyskać. Mogło to być spowodowane zbyt dużą sztywnością cząsteczek substratów, uniemożliwiająca przyjęcie przez nie odpowiedniej dla powstania właściwych produktów konformacji, bądź wynikającymi z przestrzennego zatłoczenia problemami w zbliżeniu się anionu do należących do sacharozy atomów węgla C-6 i C-6'. Próbując znaleźć rozwiązanie zaistniałego problemu stwierdziłem, że mogę zwiększyć dostępność biorącego udział w reakcji dimesylanu poprzez przekształcenie grup hydroksylowych w diolu **3.3** w etery 2-metylosulfonyloksyetylowe. Ponieważ jednak w takiej sytuacji wciąż istniała możliwość tworzenia się co najmniej dwóch produktów cyklizacji, wspomniany 2-metylosulfonyloksyetyl postanowiłem wprowadzić tylko w jedną, ściśle określoną pozycję. Wykonanie tego typu przekształcenia było możliwe dzięki wykorzystaniu faktu, że reaktywność grupy 6'-OH w sacharozie względem rozbudowanych objętościowo chlorków silylowych jest wyższa niż grupy 6-OH,^{*} co zresztą dla 2,3,3',4,4'-penta-*O*-benzylo-1'-*O*-benzyloksymetylosacharozy potwierdził w trakcie swojej pracy doktorskiej Mach.⁵ Selektywne zabezpieczenie funkcji alkoholowej związanej z atomem węgla C-6' sacharozy (Schemat 3.1.2.9) za pomocą chlorku



Schemat 3.1.2.9.

i. CH₂Cl₂, DIPEA (2,8 ekw.), *t*-Bu(Me)₂SiCl, DMAP (kat), 24h, rt;

ii. CH₂Cl₂, (COCl)₂, DMSO, -78°C, potem Et₃N;

iii. bezw. Benzen, Ph₃P=CHCO₂Me;

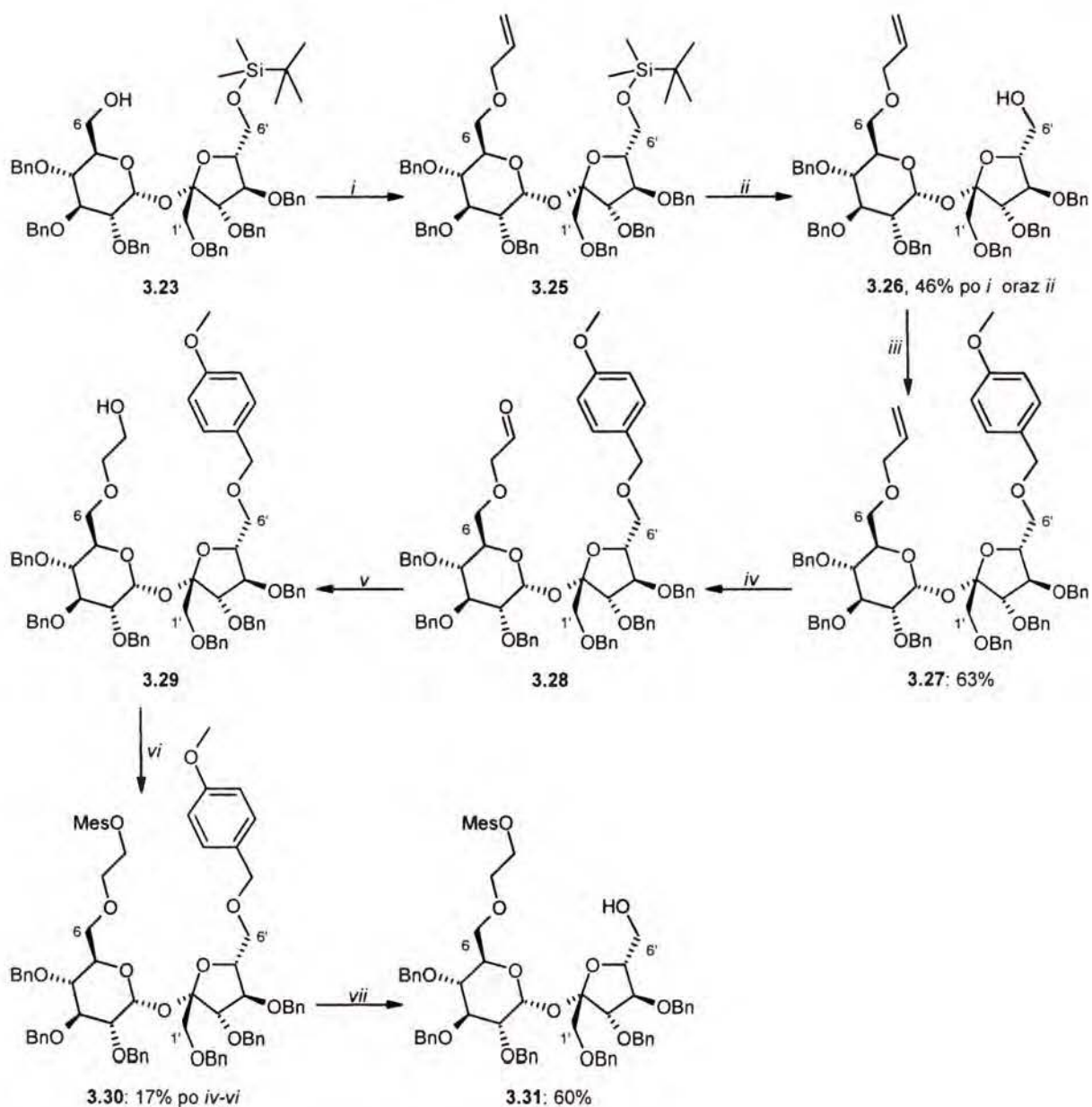
H-6: 6,93 ppm $J_{6,6} = 4.4$ Hz, $J_{6,7} = 15.8$ Hz

H-7: 6,04 ppm $J_{5,7} = 1.8$ Hz

t-butylodimetylosilylowego było możliwe z wydajnością 48%.[†] Strukturę otrzymanej w ten sposób 6'-*O*-*t*-butylodimetylosilylo-1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylosacharozy (**3.23**) określiłem jednoznacznie po przeprowadzeniu jej w olefinę **3.24**, analogicznie jak to miało wcześniej miejsce w przypadku diolu **3.3**. Przekształcenie grupy hydroksylowej związanej z atomem węgla C-6 sacharozy w eter (2-metylosulfonyloksy)-etylowy udało mi się zrealizować na drodze kilkuetapowej syntezy, przedstawionej na Schemacie 3.1.2.10.

* Patrz rozdział 2.1.4.

† W przeliczeniu na odzyskany substrat.



Schemat 3.1.2.10.

i. DMF, NaH (4 ekw.), AlIBr (2,6 ekw.), 1h, rt; *ii.* THF, Bu₄NF (2 ekw.), 8h, rt;

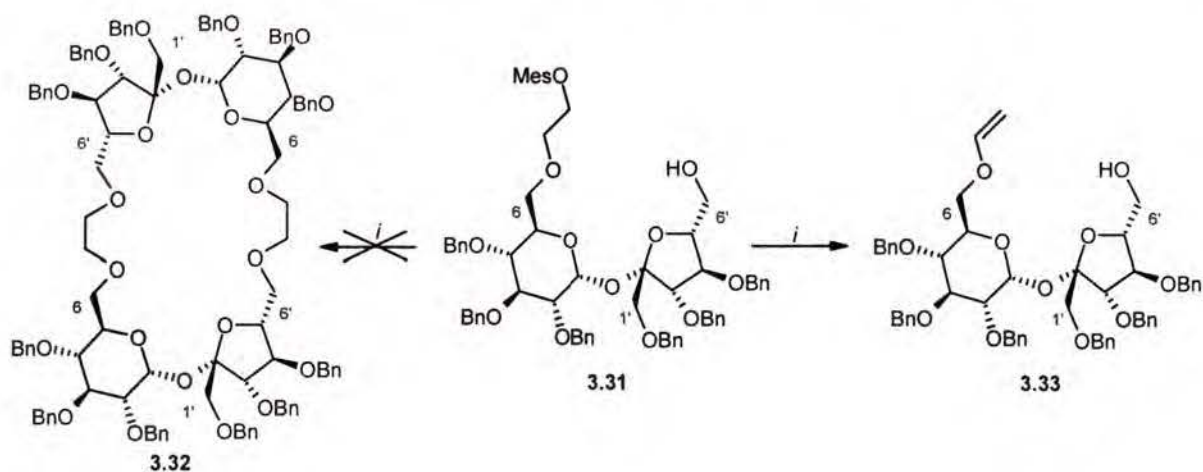
iii. DMF, NaH (4,6 ekw.) *p*-MeOC₆H₄CH₂Cl (6,3 ekw.), 4h, rt; *iv.* THF/*t*-BuOH/H₂O 6:1:4, OsO₄, NaIO₄ (10 ekw.), 16h, rt;

v. CH₂Cl₂/MeOH 1:1, NaBH₄ (5 ekw.), -78°C, 0,5 h; *vi.* CH₂Cl₂/Et₃N 4:1, DMAP (kat.), MesCl (2 ekw.), 2h, rt;

vii. CH₂Cl₂/H₂O, DDQ (1,5 ekw.), 2h, rt;

Pierwszym jej elementem była reakcja allilowania 6'-*O*-*t*-butylodimetylosililo-1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylosacharozy (3.23) w DMF przy użyciu wodoru sodu jako zasady. Pomimo wrażliwości eterów siliowych na silnie alkaliczne środowisko¹⁵⁴ udało mi się za pomocą chromatografii kolumnowej wyizolować właściwy produkt (3.25) z wydajnością 50%. Kolejny etap – usunięcie siliowej grupy zabezpieczającej przy użyciu fluorku tetrabutylamoniumowego nie sprawiał najmniejszych problemów. Można go było zresztą przeprowadzić również bez uprzedniego rozdzielania chromatograficznego mieszaniny uzyskanej po allilowaniu, co pozwalało na niewielkie wprowadzenie, ale zawsze istotne

zmniejszenie czasochłonności całej syntezy. Utworzona w ten sposób 6-*O*-allilo-1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylosacharoza (**3.26**) reagowała następnie z chlorkiem *p*-metoksybenzylu, za pomocą którego ponownie zabezpieczyłem grupę hydroksylową związaną z atomem węgla C-6' sacharozy. Cis-hydroksylacja obecnego w cząsteczce związku **3.27** wiązania podwójnego przy użyciu katalitycznej ilości czterotlenku osmu i pięciokrotnego nadmiaru nadjodanu sodu, połączona z rozcięciem utworzonego w ten sposób diolu doprowadziła do aldehydu **3.28**, który natychmiast zredukowałem borowodorkiem sodu w metanolu do odpowiedniego alkoholu (**3.29**). Alkohol ten bez oczyszczania rozpuściłem w chlorku metylenu i poddałem reakcji z chlorkiem mesylu w obecności trietyloaminy i katalitycznej ilości DMAP. Po oczyszczeniu przy pomocy HPLC właściwy produkt **3.30** wyizolowałem z wydajnością 16% licząc od alkenu **3.27**. Tak niewielka wydajność spowodowana była nie niską efektywnością poszczególnych etapów syntezy, lecz problemami zaistniałymi podczas końcowego rozdziału chromatograficznego. Następną reakcją polegała na usunięciu grupy *p*-metoksybenzylowej za pomocą DDQ, co udało mi się osiągnąć z wydajnością 60%. Próba otrzymania charakteryzującego się symetrią C_2 analogu eteru koronowego (**3.32**, Schemat 3.1.2.11) poprzez połączenie ze sobą dwóch uzyskanych w



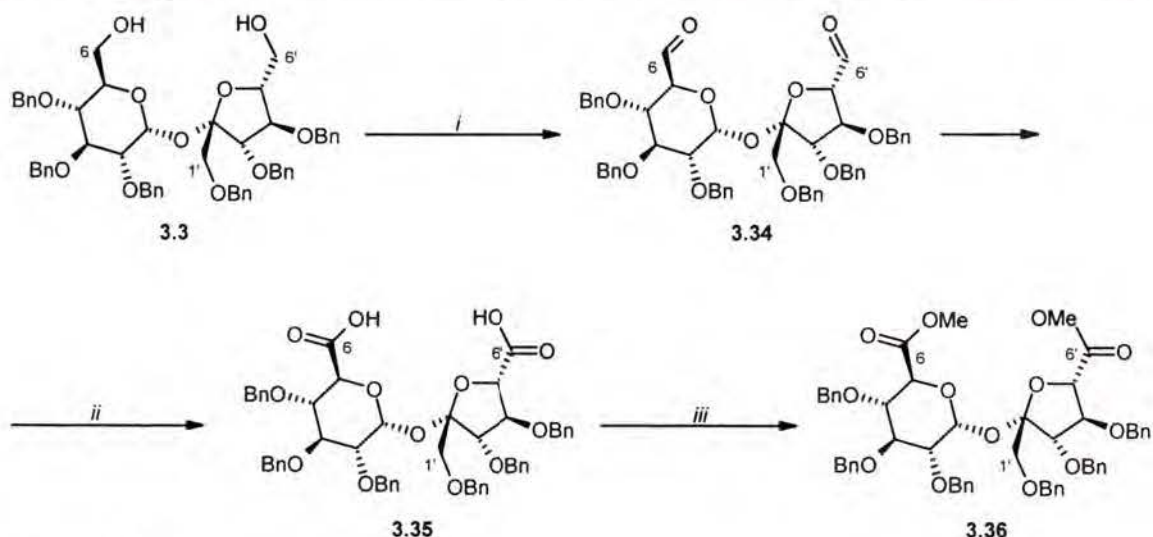
Schemat 3.1.2.11.

i. DMF, NaH (2 ekw.), 12 h, rt;

powyższy sposób cząsteczek 6-(2-metylosulfonyloksyetylo)-1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylosacharozy (**3.31**) w DMF przy użyciu wodoru sodu jako zasady zakończyła się niestety niepowodzeniem. Widmo MS wyizolowanego z mieszaniny poreakcyjnej produktu sugerowało jedynie eliminację cząsteczki kwasu metylosulfonowego.

3.1.3. Próby otrzymywania związków makrocyklicznych zawierających w pierścieniu heteroatomy.

Kolejną grupę związków makrocyklicznych, które chciałem otrzymać stanowić miały receptory, w których jeden lub kilka atomów tlenu wchodzących w skład pierścienia polieterowego miały zastąpić atomy azotu lub siarki. W celu uzyskania tych pierwszych 1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylosacharozę (**3.3**) za pomocą przedstawionej na Schemacie 3.1.3.1 sekwencji trzech reakcji przekształciłem w diester metylowy **3.36** z całkowitą



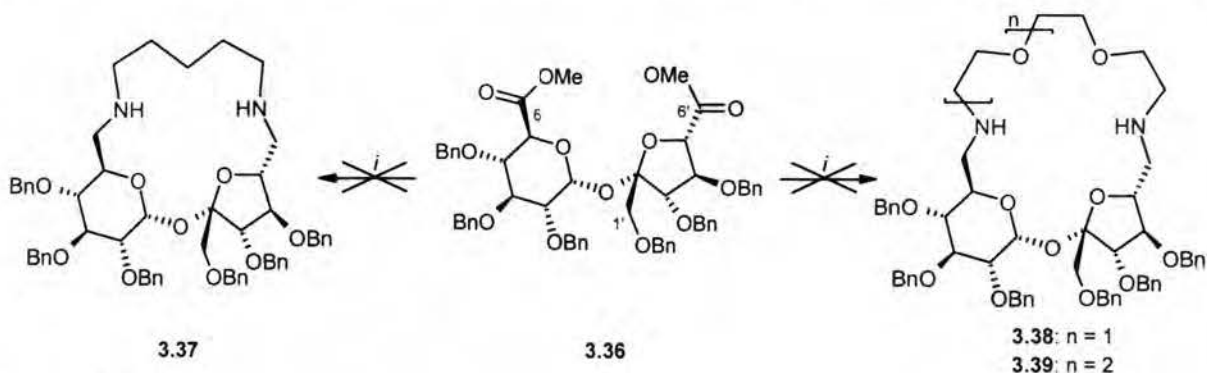
Schemat 3.1.3.1.

i. CH₂Cl₂, (COCl)₂, DMSO, -78°C, potem Et₃N;

ii. Aceton, odczynnik Jonesa, 20 min., rt;

iii. Et₂O, CH₂N₂;

wydajnością 60%. Następnie próbowałem przeprowadzić reakcję tego związku z 1,5-diaminopentanem, 4,7-dioksa-1,10-dekadiaminą oraz 4,7,10-trioksa-1,13-diaminą (Schemat 3.1.3.2) w metanolu, jednak bez powodzenia. Nie uzyskałem ani oczekiwanych receptorów,

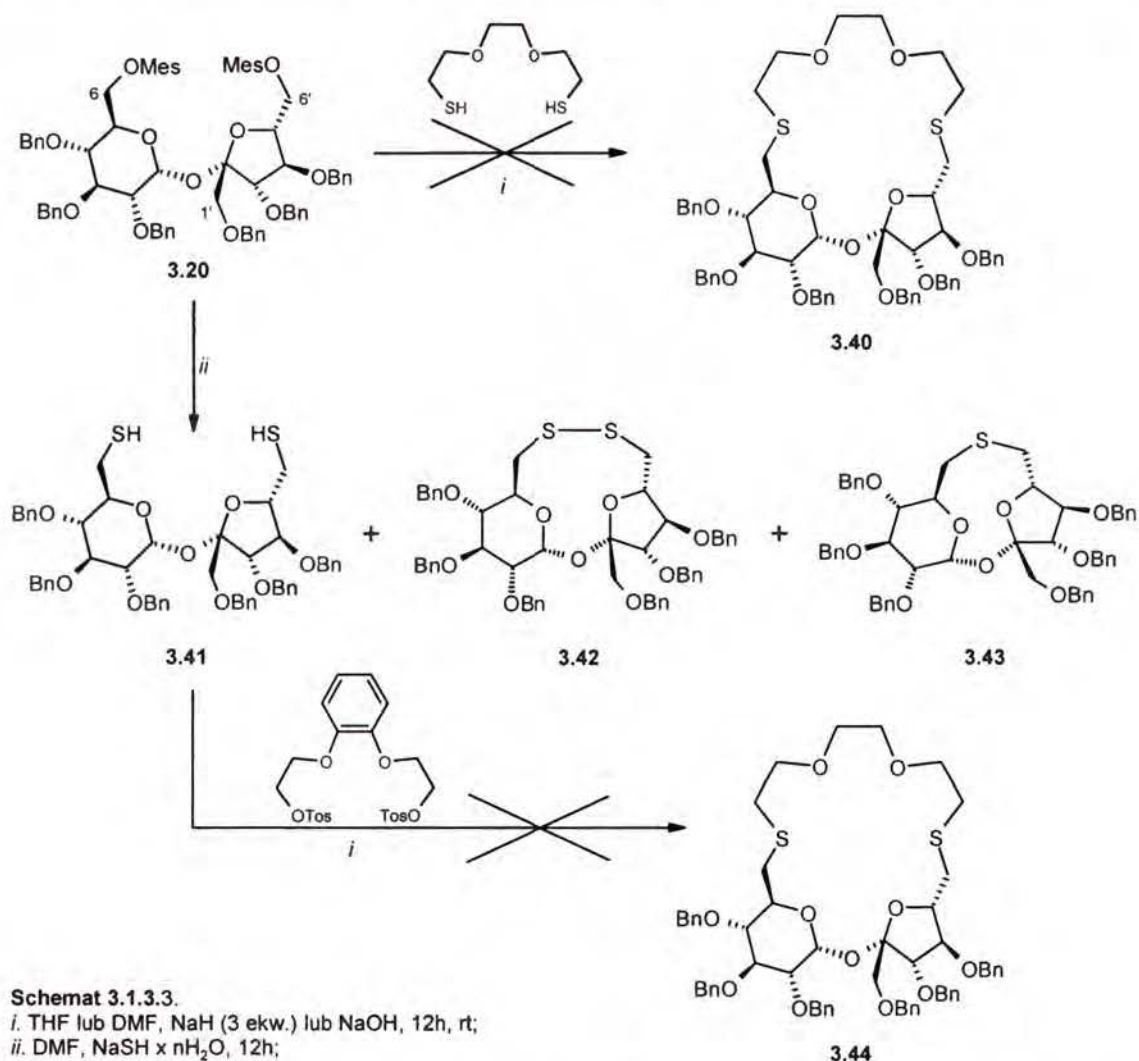


Schemat 3.1.3.2.

i. MeOH, NH₂(CH₂)₅NH₂ lub NH₂CH₂CH₂(OCH₂CH₂)₂NH₂ lub NH₂CH₂CH₂(OCH₂CH₂)₃NH₂, 7 dni, rt;

ani żadnych innych produktów. Identycznym efektem zakończyła się próba otrzymania tych związków w sytuacji, gdy reakcję prowadziłem pod ciśnieniem 10000 atmosfer. Porzuciłem zatem ten kierunek badań i skoncentrowałem się na pracach polegających na wprowadzeniu w strukturę receptorów zawierających cząsteczkę sacharozy atomów siarki.

Najprostsza moim zdaniem metoda otrzymywania tego typu związków, polegająca na użyciu wspomnianego już wcześniej dimesylanu **3.20** oraz dianionu uzyskanego z 4,7-dioksa-1,10-dekaditiolu (Schemat 3.1.3.3.) również nie dała pozytywnych rezultatów. Postanowiłem



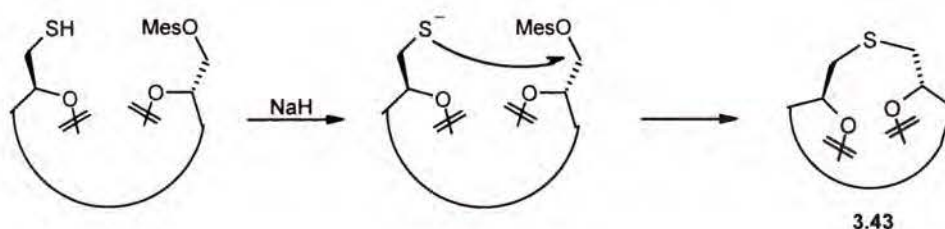
Schemat 3.1.3.3.

i. THF lub DMF, NaH (3 ekw.) lub NaOH, 12h, rt;

ii. DMF, NaSH x nH₂O, 12h;

zatem zmienić stosowaną do tej pory strategię i wprowadzić atomy siarki do cząsteczki sacharozy jeszcze przed etapem tworzenia wielkocząsteczkowego pierścienia. Reakcja 6,6'-di-*O*-metylosulfonylo-1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylosacharozy (**3.20**) z wodorosiarczkiem sodu, prowadzona w dimetyloformamidzie doprowadziła jednak, ku mojemu zaskoczeniu, do mieszaniny produktów, w której oprócz 6,6'-dideoksy-6,6'-ditio-1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylosacharozy **3.41** byłem w stanie wyodrębnić dwusiarczek **3.42**, a także śladowe ilości związku, którego masa sugerowała połączenie należących do cząsteczki sacharozy atomów

węgla C-6 i C-6' za pomocą jednego tylko atomu siarki (**3.43**). Produkty te były niewątpliwie skutkiem utlenienia ditiolu **3.41** (w przypadku związku **3.42**) bądź efektem ataku produktu podstawienia anionem wodorosiarczkowym tylko jednej z grup mesylowych 6,6'-di-*O*-metylosulfonylo-1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylosacharozy (**3.20**) na drugą z tych grup (związek **3.43**, Schemat 3.1.3.4). Możliwość tego typu połączenia atomów węgla C-6 i C-6' we wspomnianym disacharydzie potwierdziły dane literaturowe,¹⁵⁸⁻¹⁶⁰ choć dokonano tego w



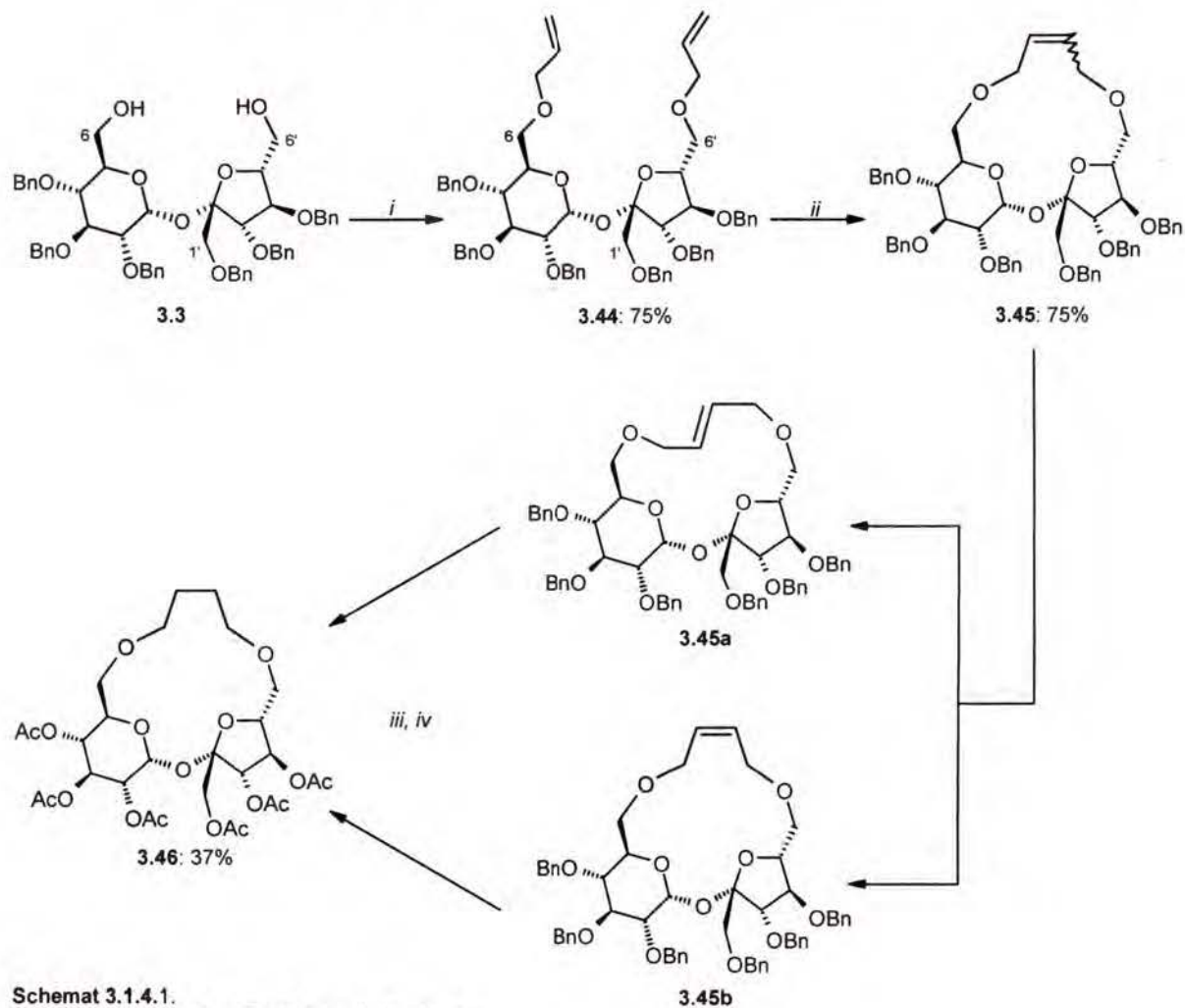
Schemat 3.1.3.4.

niewielu inny sposób. Wykonane w temperaturze pokojowej widmo ¹³C NMR 6,6'-dideoksy-6,6'-disulfido-1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylosacharozy (**3.42**) charakteryzowało się bardzo silnym poszerzeniem sygnałów, pochodzących od związanych z mostkiem siarkowym atomów węgla. Był to najprawdopodobniej efekt niestabilności konformacyjnej pierścienia zawierającego wspomniane heteroatomy. Podniesienie temperatury, w której rejestrowano widmo do 90°C prowadziło do wyraźnego wyostrenia tych sygnałów. Opisany wyżej proces utleniania ditiolu **3.41** uniemożliwił mi otrzymanie oczekiwanych receptorów zawierających w swojej strukturze atomy siarki.

3.1.4. Otrzymywanie związków makrocyklicznych na drodze metatezy olefin.

Cechą charakterystyczną opisywanych do tej pory reakcji, prowadzących do otrzymania makrocyklicznych związków zawierających w swoim składzie sacharozę, była konieczność utworzenia na tym etapie dwóch nowych wiązań chemicznych. Podejście takie wiązało się z możliwością tworzenia licznych produktów ubocznych, co nie pozostawało bez wpływu na wydajność całego procesu. Postanowiłem zatem poszukać innych rozwiązań, pozwalających na pozbycie się wspomnianego wyżej problemu. Już od pewnego czasu dużą rolę w syntezie związków posiadających wieloatomowe pierścienie odgrywa reakcja metatezy olefin.¹⁶¹ Oferowane przez nią możliwości wydały mi się na tyle atrakcyjne, że zdecydowałem się przeprowadzić kilka prób prowadzących do interesującej mnie grupy związków. W wyniku reakcji diolu **3.3** z bromkiem allilu otrzymałem 6,6'-di-*O*-allilo-

1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylosacharozę **3.44** z wydajnością 75%. W obecności katalizatora Grubbs'a **1** przebiegł oczekiwany proces, prowadzący do mieszaniny olefin **3.45a** i **3.45b** w stosunku 1:1 (Schemat 3.1.4.1).^{*} Pomimo bardzo niewielkiej różnicy polarności produkty te



Schemat 3.1.4.1.

i. DMF, NaH (4 ekw.), AlIBr (2,4 ekw.), 45min, rt;

ii. CH₂Cl₂, Grubbs I (10% mol), 48h, rt;

iii. AcOEt, MeOH, H₂O, 10% Pd/C, H₂, 24h, rt;

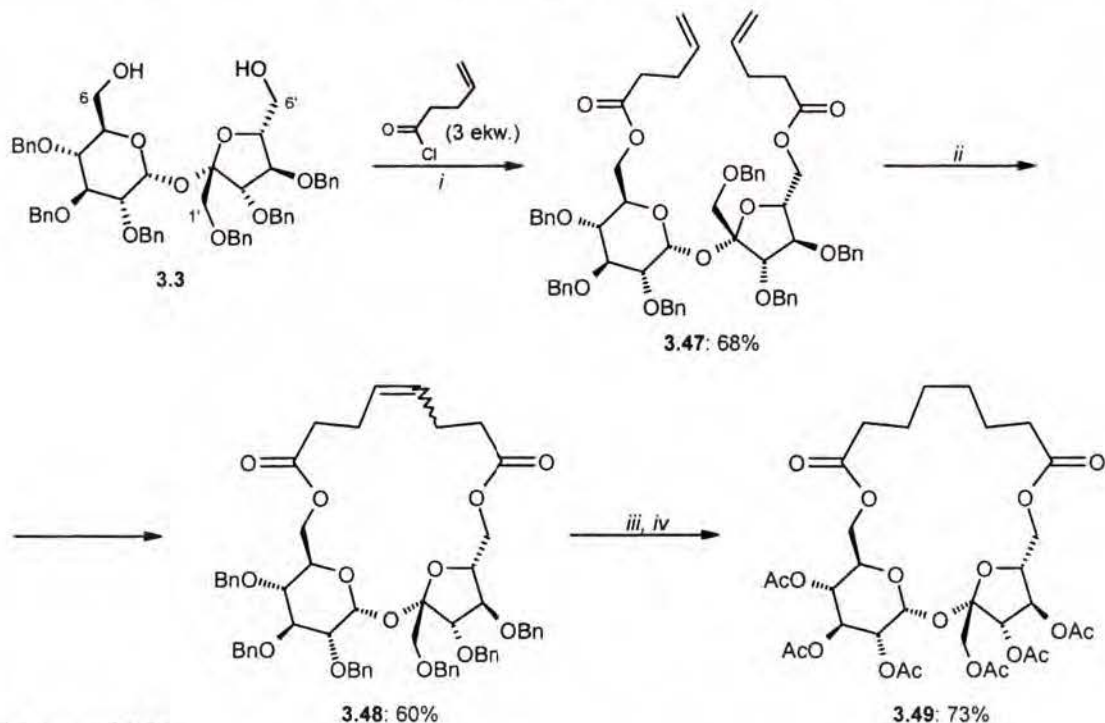
iv. Py, Ac₂O, DMAP (kat);

udało mi się rozdzielić i scharakteryzować przy pomocy widm NMR. Analiza wartości stałych sprzężenia w sygnałach pochodzących od protonów wchodzących w skład wiązania podwójnego pozwoliła mi na przypisanie konfiguracji *trans* związkowi charakteryzującemu się mniejszą polarnością ($J_{olef} = 16,1$ Hz) i *cis* związkowi bardziej polarnemu ($J_{olef} = 12,1$ Hz). Wydajność reakcji była dobra i wynosiła 78%.[†] Proces usunięcia grup benzytowych w warunkach hydrogenolizy przebiegał bez problemów, prowadząc do równoczesnego uwodornienia obecnego w cząsteczce substratu wiązania podwójnego. Otrzymany w ten

^{*} wg HPLC.

[†] Dotyczy mieszaniny produktów.

sposób produkt wyizolowałem w postaci peracetylowanej (**3.46**). Pozytywnym rezultatem zakończyła się także próba otrzymania związku makrocyklicznego z przedstawionego na Schemacie 3.1.4.2 diestru **3.47**, otrzymanego w wyniku reakcji 1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-



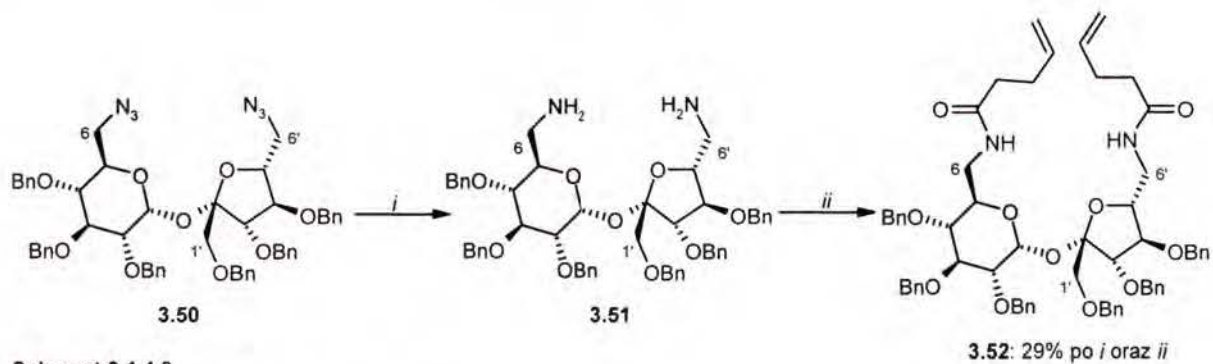
Schemat 3.1.4.2.

i. CH₂Cl₂, Et₃N (6 ekw.), DMAP (kat), 12h, rt; *ii.* CH₂Cl₂, Grubbs I (10% mol), 48h, rt;

iii. AcOEt, MeOH, H₂O, 10% Pd/C, H₂, 24h, rt; *iv.* Py, Ac₂O, DMAP (kat);

benzylosacharozy **3.3** z chlorkiem kwasu 4-pentenowego. Właściwy produkt wyizolowałem jako mieszaninę niemożliwych do rozdzielu chromatograficznego izomerów *cis* i *trans* z wydajnością 60%. Na podstawie analizy dobrze widocznych w widmie ¹H NMR dubletów, pochodzących od protonów związanych z anomerycznym atomem węgla sacharozy ustaliłem, że wspomniane związki tworzą się w proporcji 3:1. Jednoznaczne stwierdzenie, który z nich jest izomerem dominującym nie było jednak możliwe. Podobnie jak w poprzednim przypadku uzyskany produkt przekształciłem w pochodną peracetylowaną (**3.49**).

Zachęcony sukcesem powyższej reakcji postanowiłem przeprowadzić analogiczny proces, w którym zamiast diestru **3.47** zastosowałem jako substrat przedstawiony na Schemacie 3.1.4.2 diamid **3.52**. Związek ten otrzymałem w wyniku reakcji wspomnianego wcześniej chlorku kwasu 4-pentenowego z 6,6'-diamino-6,6'-dideoksy-1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylosacharozą **3.51**. Uzyskanie tej ostatniej było możliwe na drodze redukcji dwóch grup azydkowych w znanej już wcześniej 6,6'-diazido-6,6'-dideoksy-1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylosacharozie¹⁶² **3.50** za pomocą LiAlH₄. Ku mojemu zaskoczeniu oczekiwana reakcja metatezy w obecności katalizatora Grubbs'a nie przebiegła. Trudno jest mi podać



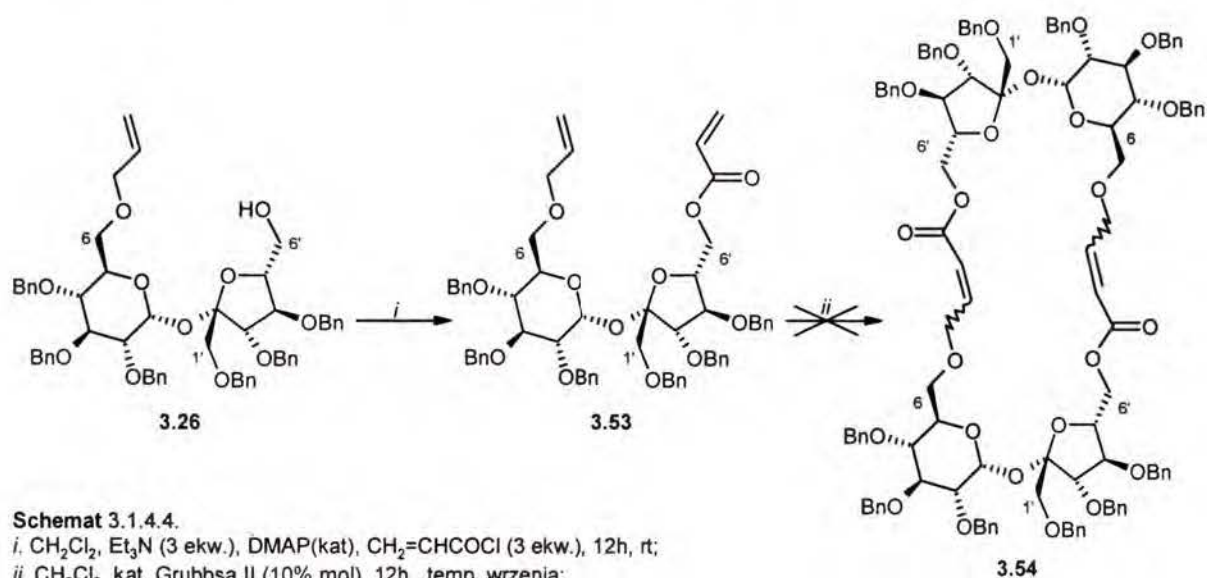
Schemat 3.1.4.3.

i. THF, LAH (4 ekw.), 2h, rt;

ii. CH₂Cl₂, Et₃N (6 ekw.), DMAP (kat), 12h, rt;

jednoznaczne wytłumaczenie tego wyniku. Być może był on rezultatem blokowania katalizatora na skutek kompleksowania obecnego w jego cząsteczce atomu rutenu przez atomy azotu zawarte w substracie. Brak jest jednak bezpośrednich dowodów na poparcie tego typu wyjaśnienia.

Ostatnia podjęta przeze mnie próba otrzymania związku makrocyklicznego zawierającego w swoim składzie sacharozę, ponownie wiązała się z chęcią uzyskania receptora o symetrii C₂. Podstawą do tego typu pracy były pojawiające się od pewnego czasu w literaturze doniesienia o możliwości przeprowadzenia krzyżowej reakcji metatezy między związkiem zawierającym izolowane wiązanie podwójne a estrami kwasu akrylowego.¹⁶³ Wykorzystując moje wcześniejsze doświadczenia w przekształcaniu grupy hydroksylowej związanej z atomem węgla C-6 sacharozy w eter allilowy, otrzymałem przedstawiony na Schemacie 3.1.4.4 związek 3.53. Niestety, podobnie jak wcześniejsze próby uzyskania



Schemat 3.1.4.4.

i. CH₂Cl₂, Et₃N (3 ekw.), DMAP(kat), CH₂=CHCOCl (3 ekw.), 12h, rt;

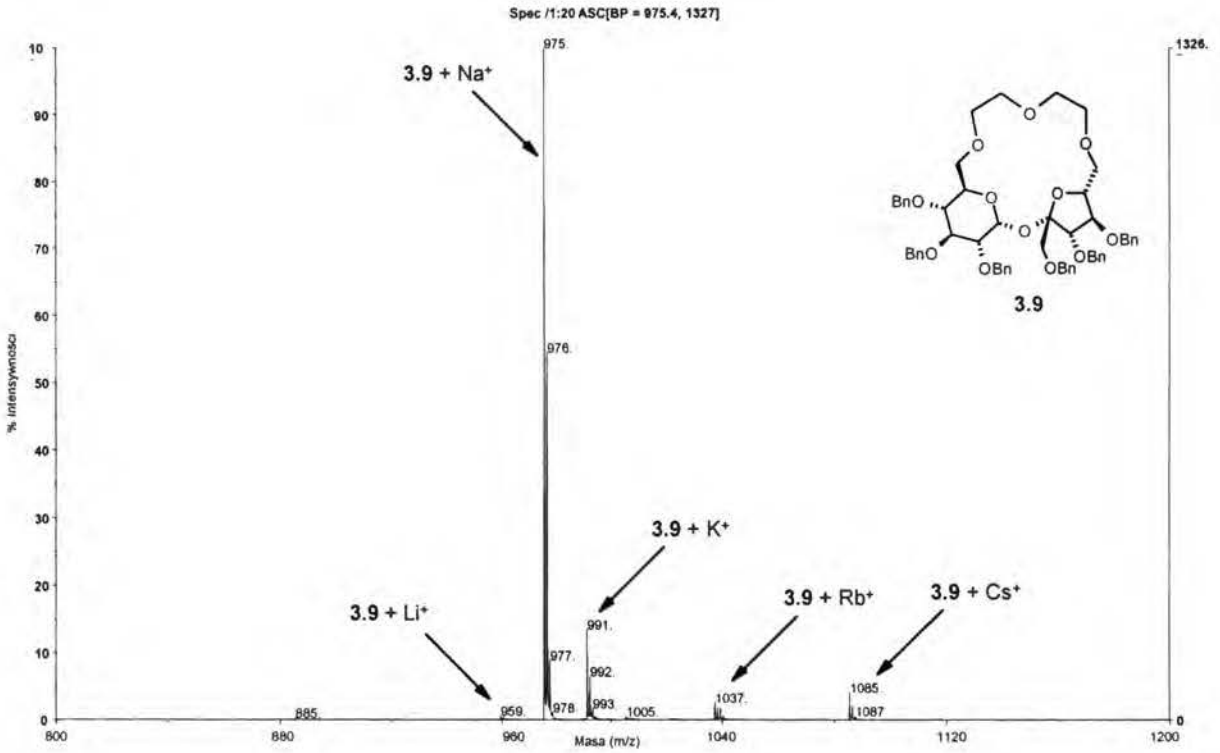
ii. CH₂Cl₂, kat. Grubbsa II (10% mol), 12h, temp. wrzenia;

symetrycznych analogów eterów koronowych również i w tym przypadku nie odniosłem sukcesu. Zastosowanie odpowiedniego katalizatora (Grubbs 2) nie przyniosło oczekiwanych efektów.

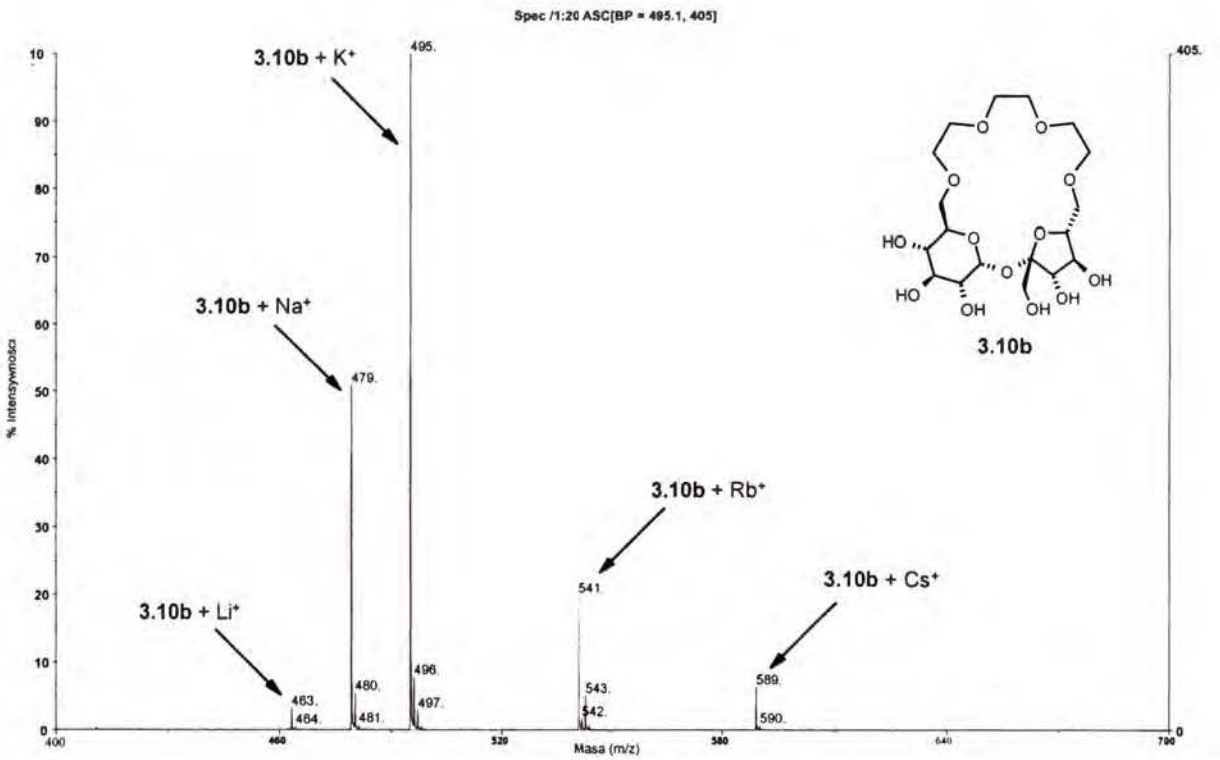
3.2. Badanie właściwości otrzymanych analogów eterów koronowych.

3.2.1. Wyznaczanie stałej asocjacji kompleksów otrzymanych analogów eterów koronowych z kationami nieorganicznymi.

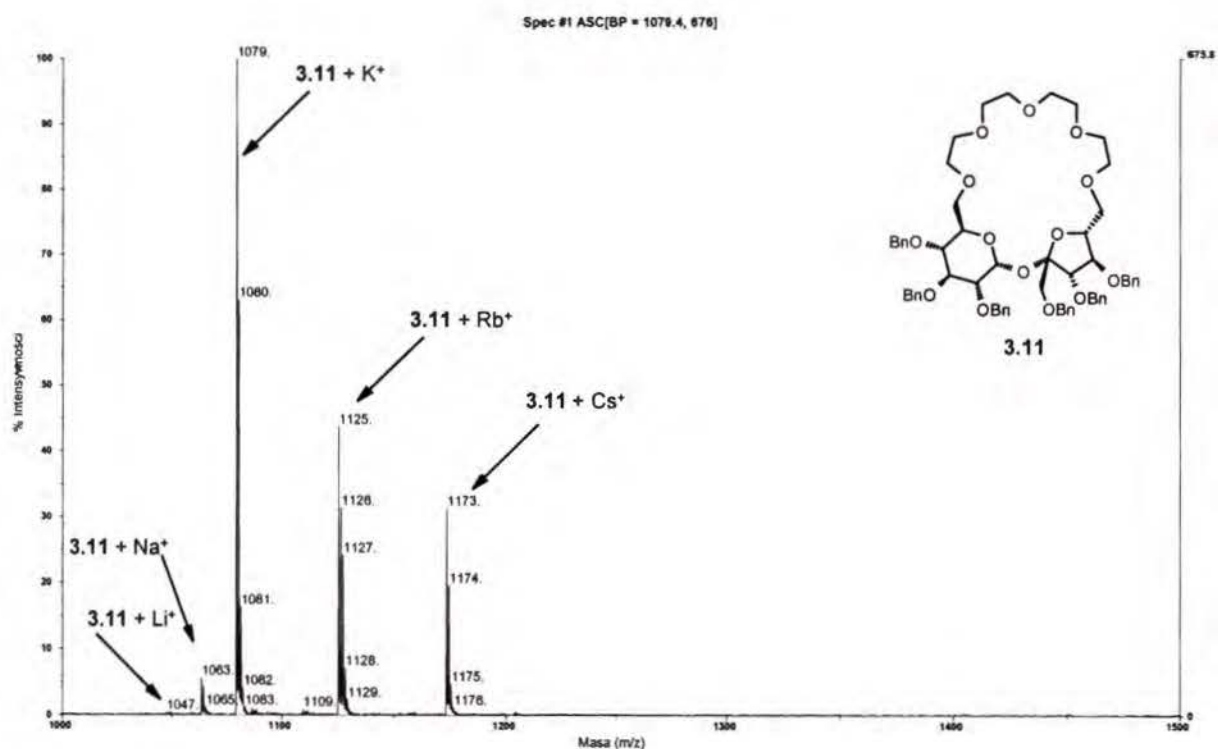
Dysponując całym szeregiem otrzymanych w przedstawił wcześniej sposób analogów eterów koronowych postanowiłem przystąpić do badań, mających na celu określenie ich właściwości. Za najprostszą metodę, pozwalającą na uzyskanie pewnych informacji dotyczących zdolności tych związków do tworzenia kompleksów z kationami metali, uznałem spektrometrię mas. Dla kilku z otrzymanych przeze mnie receptorów wykonano widma roztworu badanego związku z równomolową mieszaniną chlorków: litowego, sodowego, potasowego, rubidowego i cesowego (Rysunki 3.2.1.1 – 3.2.1.6) Uzyskane w ten sposób wyniki umożliwiły mi wstępne oszacowanie różnic w trwałości kompleksów badanego związku z poszczególnymi kationami poprzez porównanie różnicy intensywności sygnałów pochodzących od par typu receptor-kation metalu. Należy w tym miejscu wyraźnie zaznaczyć, że szacunkowe stwierdzenie faktu tworzenia bardziej trwałych kompleksów badanych receptorów z częścią kationów w porównaniu z innymi, możliwe jedynie w sytuacji, gdy występuje minimum siedmiokrotna różnica w intensywności odpowiadających im sygnałów, jest jedyną wiarygodną informacją płynącą z tego typu badań. Wiąże się to z charakterystyczną dla techniki ESI-MS koniecznością przejścia pary gospodarz-gość z fazy ciekłej do gazowej, którego łatwość jest zależna od fizycznych właściwości utworzonego kompleksu.¹⁶⁴ Na podstawie uzyskanych wyników można jednak przypuszczać, że receptory **3.13**, **3.17** tworzą najbardziej trwale kompleksy z kationem potasowym. Podobna sytuacja ma miejsce w przypadku receptora **3.10b**, przy czym kation sodowy może być w tym przypadku kompleksowany równie silnie, co kation potasowy. Związek **3.11** tworzy z tym ostatnim bardziej trwale kompleksy niż z kationami litowym i sodowym, zaś związek **3.13a** prawie nie rozróżnia kationów z grupy litowców, za wyjątkiem kationu litowego, który jest kompleksowany zdecydowanie najslabiej. Receptor **3.9** jako jedyny preferował kation sodowy, choć można również przypuszczać, że kation potasowy jest kompleksowany lepiej, niż kation litowy.



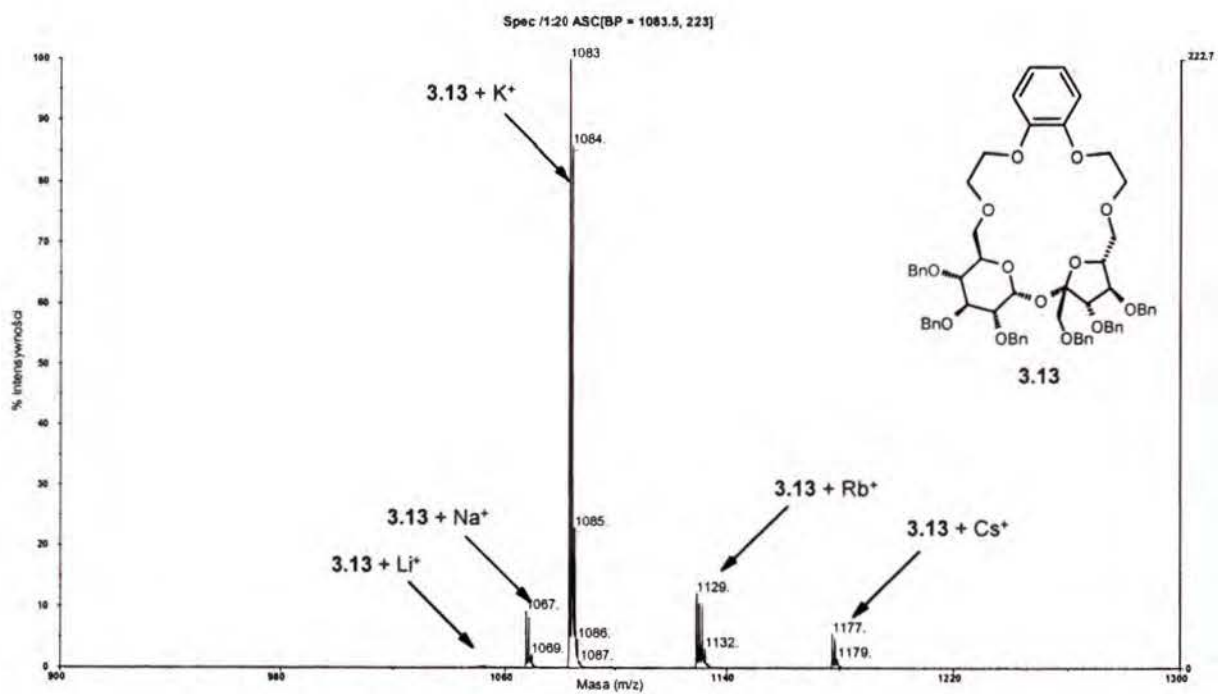
Rysunek 3.2.1.1.



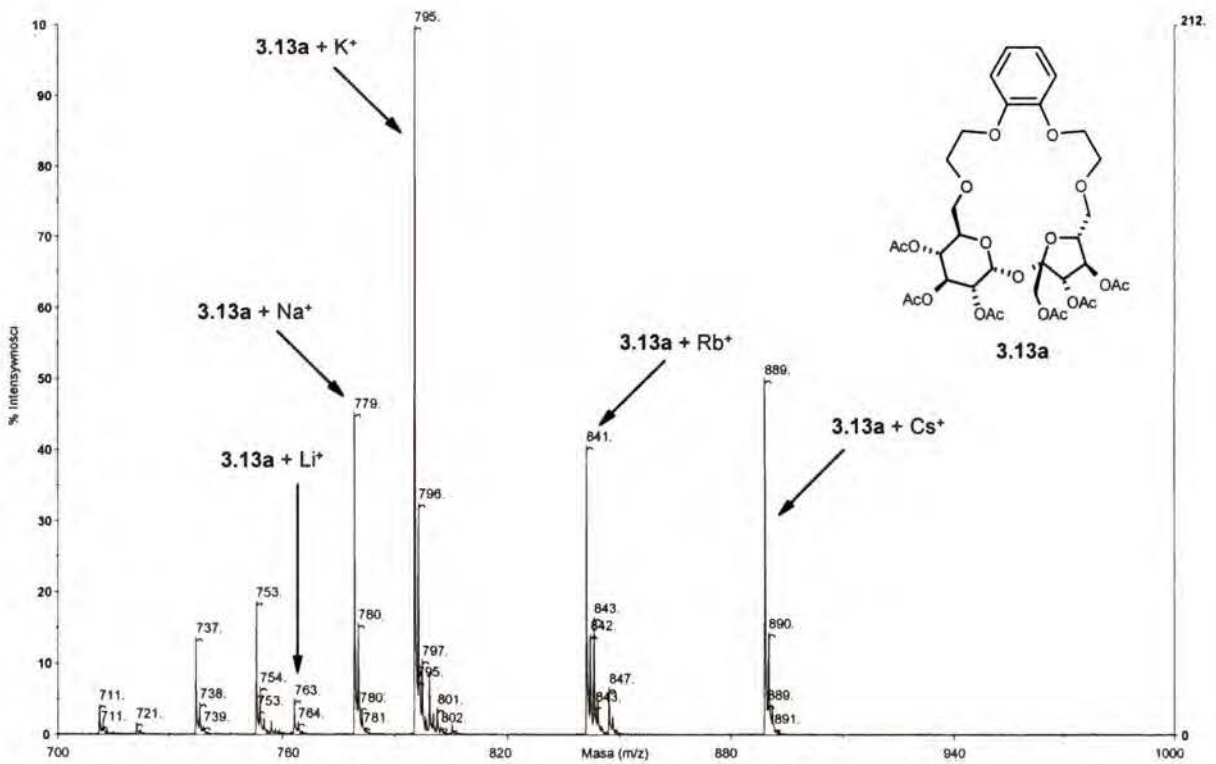
Rysunek 3.2.1.2.



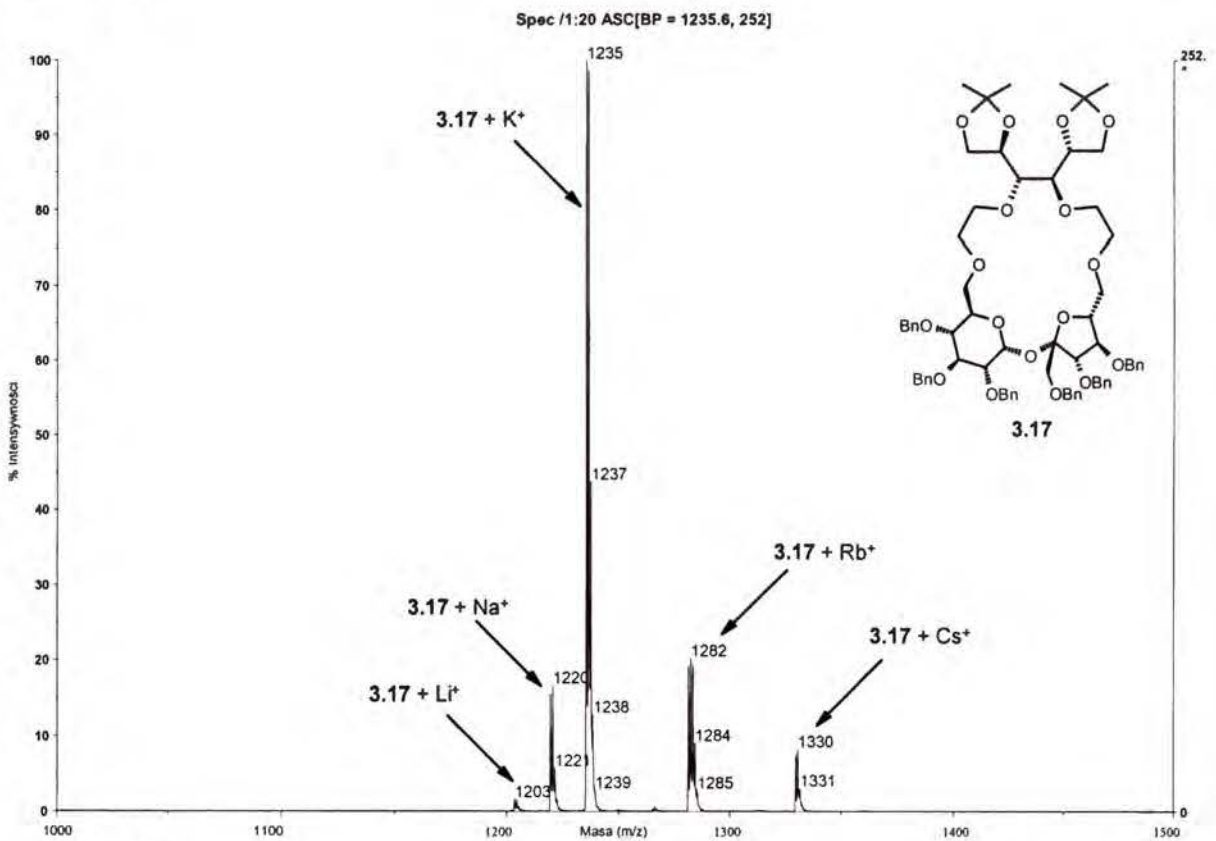
Rysunek 3.2.1.3.



Rysunek 3.2.1.4.



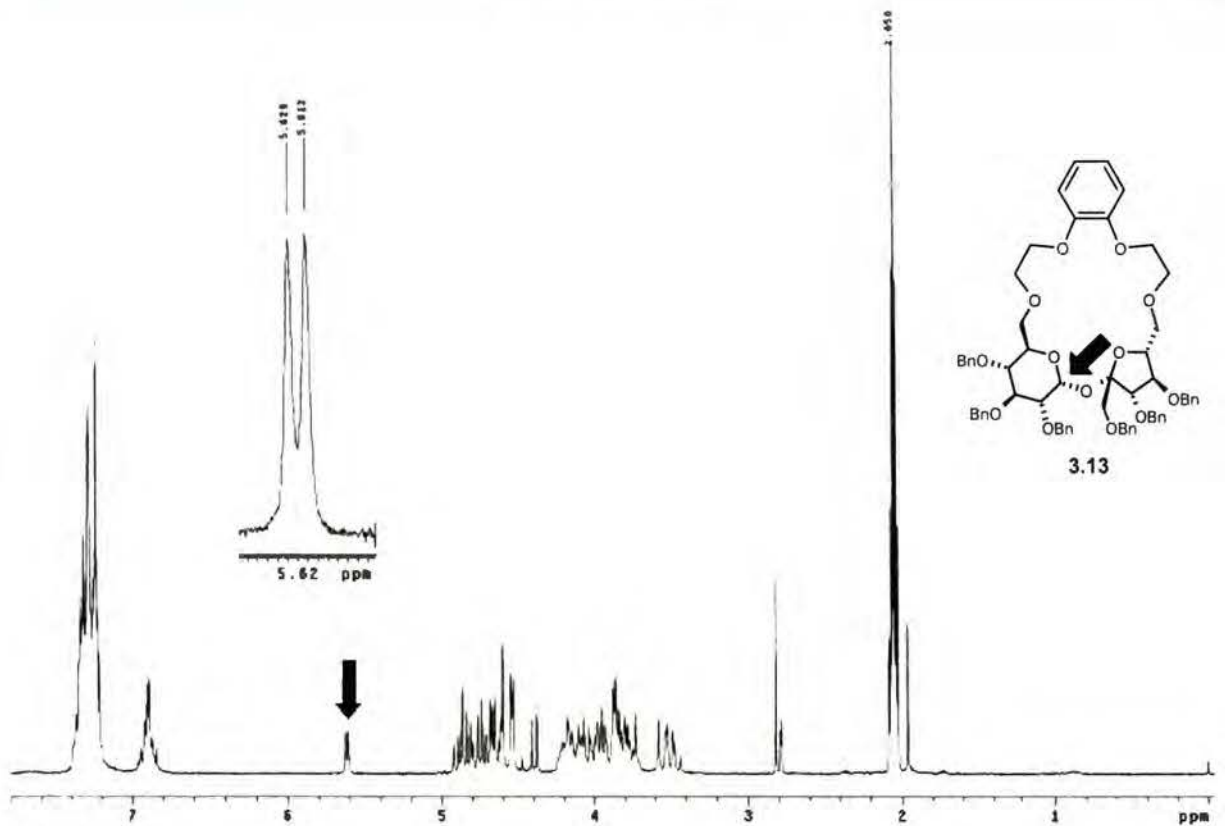
Rysunek 3.2.1.5.



Rysunek 3.2.1.6.

Aby jednak uzyskać konkretne, liczbowe dane dotyczące wartości stałej asocjacji otrzymanych przeze mnie analogów eterów koronowych z wybranymi kationami metali musiałem posłużyć się inną techniką. W ciągu ostatnich lat najczęściej stosowano w tym celu metody polegające na miareczkowaniu roztworu badanego receptora roztworem zawierającym cząsteczki gościa i obserwacji zmian przesunięcia chemicznego określonych sygnałów z wykorzystaniem NMR.¹⁴⁵ Z otrzymanych w ten sposób informacji oczekiwane wartości obliczano za pomocą szeregu metod matematycznych – głównie wspomaganych komputerowo procedur dopasowania krzywej. Ponieważ metoda ta w wielu przypadkach* pozwala na wyznaczenie stałej asocjacji bez konieczności wcześniejszego określania stechiometrii tworzącego się kompleksu, zdecydowałem się na próbę jej wykorzystania również w odniesieniu do moich związków. Należy dodać, że zastosowanie tzw. metody pikrynianów Crama – *nota bene* znacznie prostszej w wykonaniu, uznałem w tym przypadku za niewłaściwe. Można ją bowiem stosować wyłącznie dla sytuacji, w której tworzą się kompleksy typu gospodarz:gość 1:1. Biorąc pod uwagę strukturę pierścienia polieterowego w moich receptorach, różniącą się przecież od tej spotykanej w typowych eterach koronowych, nie mogłem mieć pewności co do spełnienia kluczowego dla tej metody ograniczenia. Podstawowym warunkiem, koniecznym do wyznaczenia stałej asocjacji w obrany przeze mnie sposób, była możliwość obserwacji zmiany przesunięcia chemicznego sygnału wrażliwego na tworzenie się kompleksu. W przypadku otrzymanych przeze mnie związków pojawiał się zatem istotny problem, wynikający ze znacznego stopnia komplikacji ich widm ¹H NMR. Przykładowe widmo związku **3.13** jest przedstawione na Rysunku **3.2.1.7**. Niemal wszystkie sygnały pochodzące od protonów związanych z atomami węgla należącymi do: sacharozy, pierścienia polieterowego oraz grup metylenowych będących częścią benzylowych grup zabezpieczających pojawiają się bowiem w zakresie od ok. 5.0 ppm do 3.4 ppm co w zasadzie uniemożliwia ich interpretację. Jedynie proton związany z anomerycznym atomem węgla, dzięki znacznemu przesunięciu w kierunku wartości odpowiadających niższemu natężeniu pola magnetycznego (od 5,82 ppm do 5,45 ppm, dla porównania w pochodnych glukozy ok. 4,6 ppm) jest możliwy do identyfikacji. Ponieważ wchodzi on w skład pierścienia polieterowego, który niejako z założenia powinien być najbardziej wrażliwy na wszelkiego rodzaju zaburzenia związane z tworzeniem się oczekiwanych kompleksów, postanowiłem wypróbować możliwość obserwacji ewentualnych zmian wartości jego przesunięcia chemicznego w celu wyznaczenia interesującej mnie stałej.

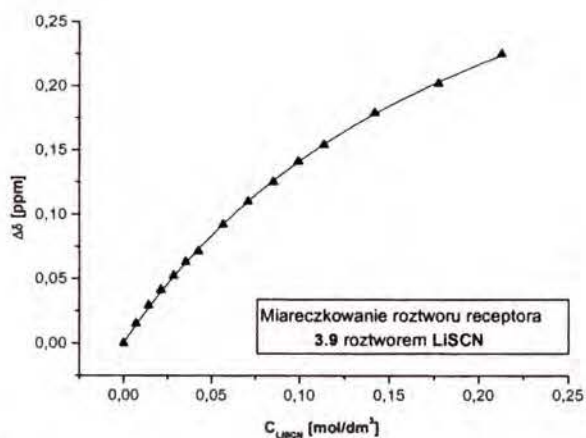
* Tzn., gdy tworzą się kompleksy typu gospodarz:gość 1:1.



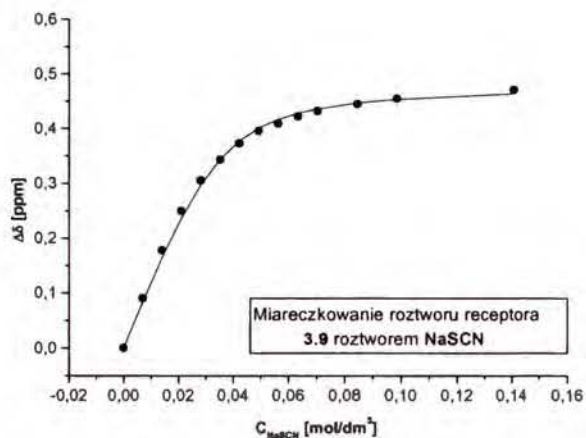
Rysunek 3.2.1.7.

Moje przewidywania okazały się słuszne. W większości przypadków które przebadalem, dodawanie roztworu zawierającego interesujący mnie kation: litowy, sodowy, potasowy oraz amoniowy, powodowało w temperaturze 23°C stopniowe przemieszczanie się wspomnianego sygnału w kierunku wartości odpowiadających niższemu natężeniu pola magnetycznego. Obserwowany kierunek zmian był bardzo korzystny, gdyż w rejonie 6.8 – 5.0 ppm nie występowały żadne inne sygnały, których obecność mogłaby utrudnić określenie wartości przesunięcia chemicznego właściwego protonu. Zakres wspomnianych zmian, wynoszący maksymalnie 0,67 ppm był raczej niewielki, jednak dzięki bardzo dobrej powtarzalności wyników poszczególnych pomiarów* udało mi się uzyskać typowe krzywe miareczkowania, przedstawione na Rysunkach od 3.2.1.8 do 3.2.1.27. Przy ich pomocy w przypadku receptorów 3.9, 3.10, 3.13, 3.13a, 3.15, 3.17 byłem w stanie wyznaczyć odpowiednie wartości stałych asocjacji, które w celu łatwiejszego porównania zebrałem w Tabeli 3.2.1.1. Szacowany błąd pomiaru to ok. 10%.

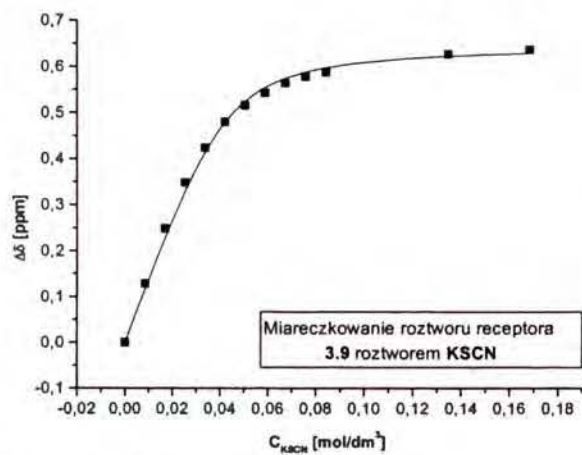
* Przesunięcie chemiczne obserwowanego sygnału byłem w stanie wyznaczyć z dokładnością do jednej tysięcznej ppm.



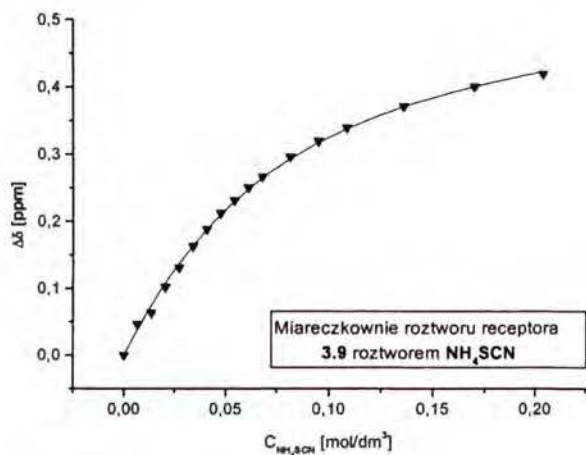
Rysunek 3.2.1.8



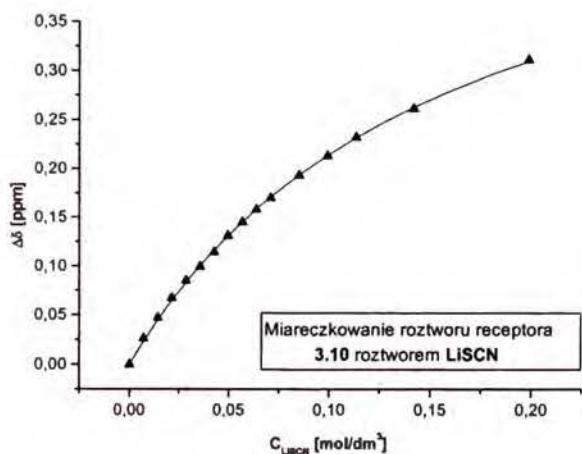
Rysunek 3.2.1.9



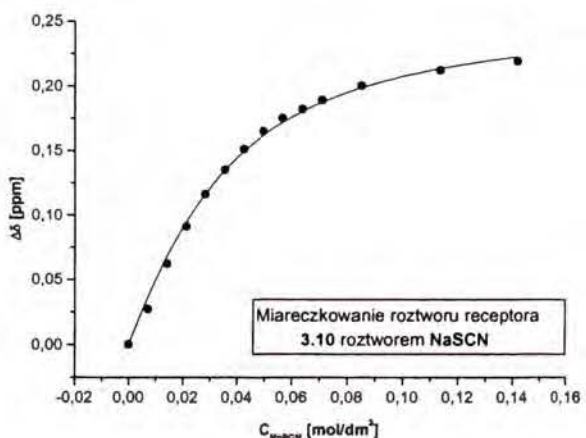
Rysunek 3.2.1.10



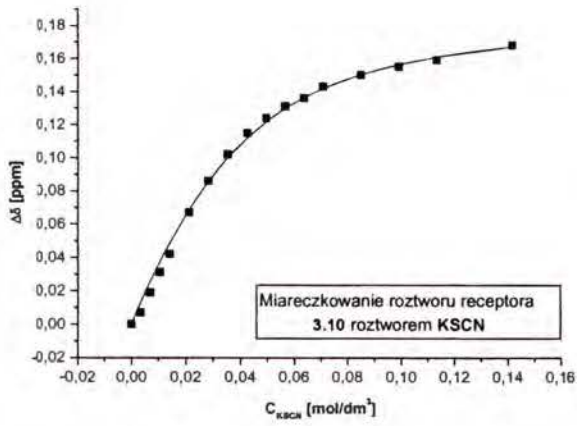
Rysunek 3.2.1.11



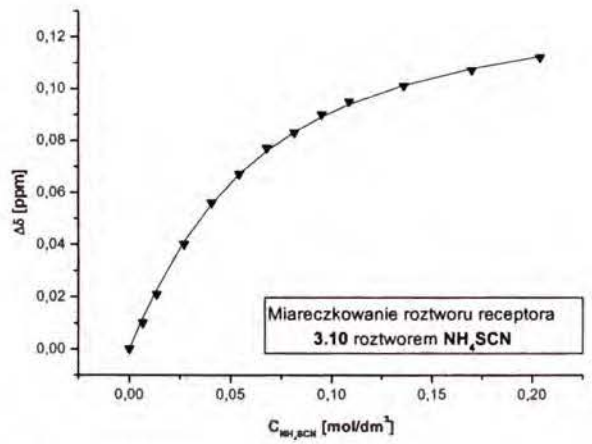
Rysunek 3.2.1.12



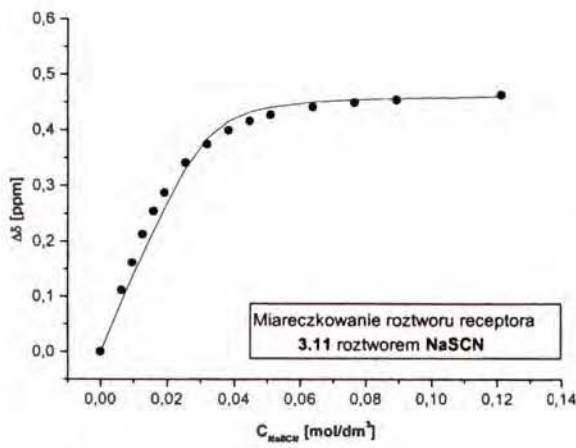
Rysunek 3.2.1.13



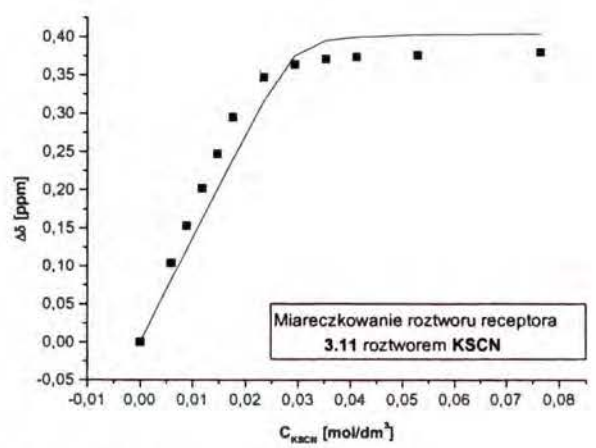
Rysunek 3.2.1.14



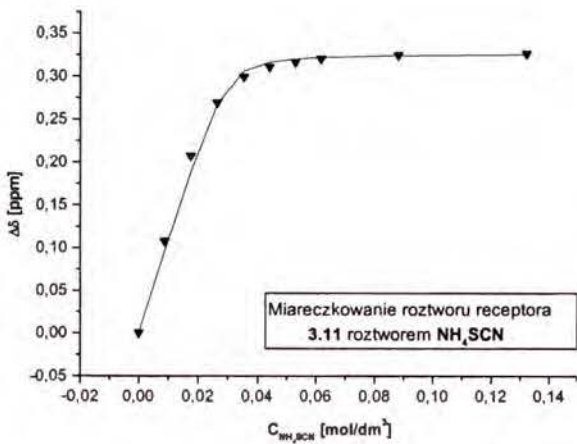
Rysunek 3.2.1.15



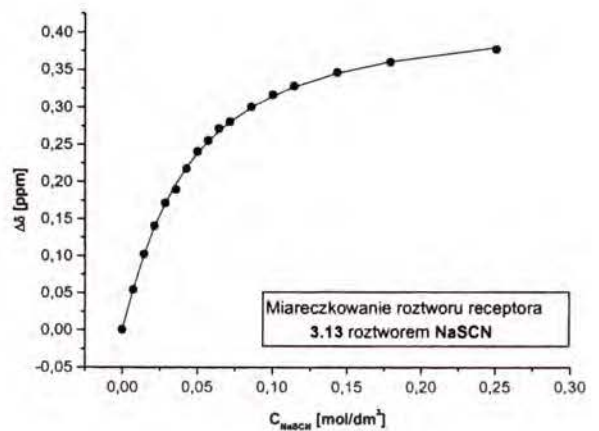
Rysunek 3.2.1.16



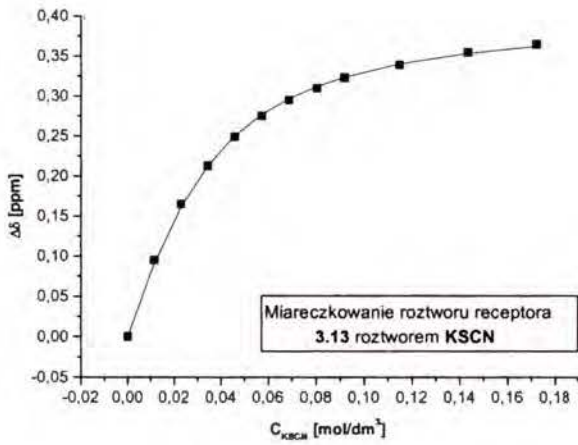
Rysunek 3.2.1.17



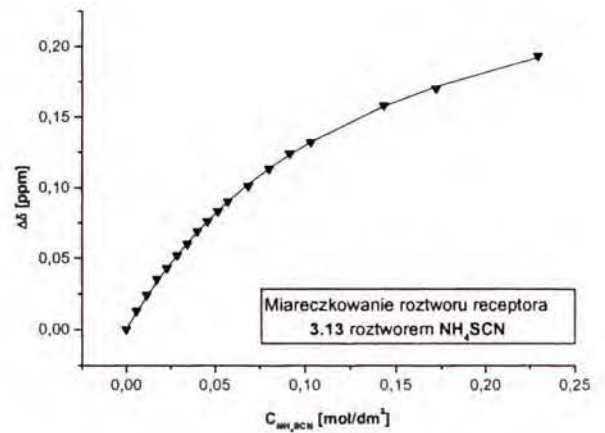
Rysunek 3.2.1.18



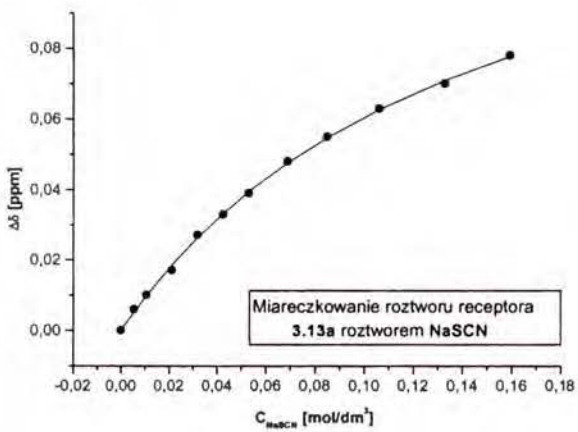
Rysunek 3.2.1.19



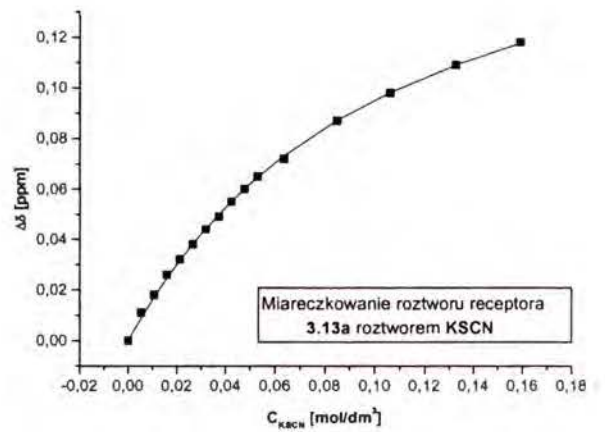
Rysunek 3.2.1.20



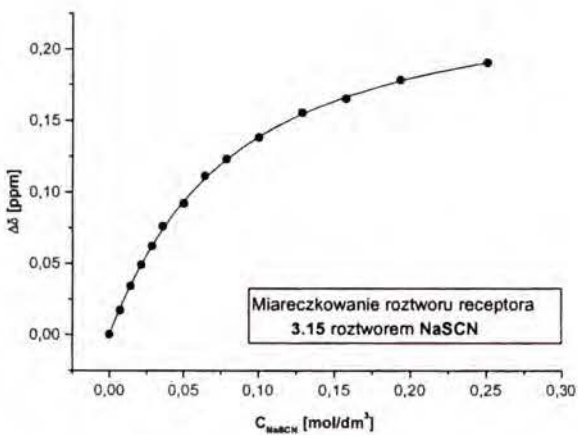
Rysunek 3.2.1.21



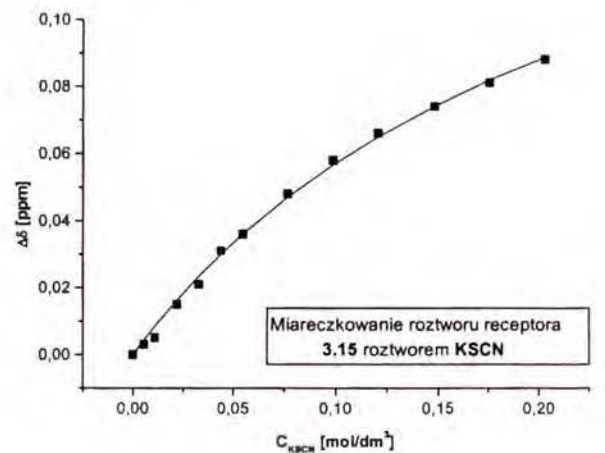
Rysunek 3.2.1.22



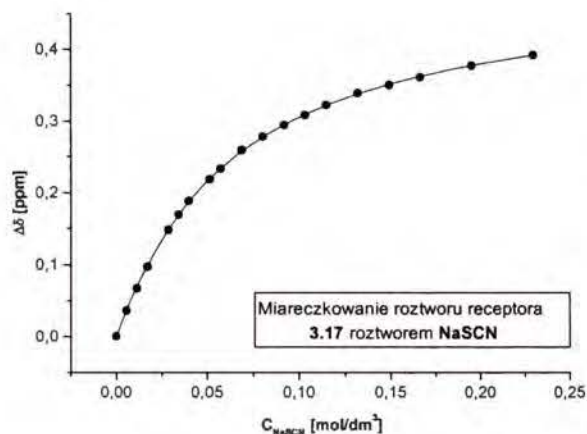
Rysunek 3.2.1.23



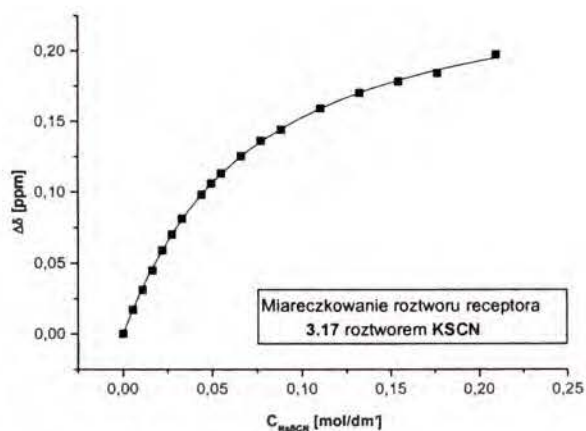
Rysunek 3.2.1.24



Rysunek 3.2.1.25



Rysunek 3.2.1.26



Rysunek 3.2.1.27

Tabela 3.2.1.1.

Nr.	↓ Receptor	K_a (M^{-1})			
	Odczynnik miareczkujący →	<i>LiSCN</i>	<i>NaSCN</i>	<i>KSCN</i>	<i>NH₄SCN</i>
1.	3.9	4,9	250	258	17,1
2.	3.10	7,0	50,7	66	25
3.	3.11	-	?	?	?
4.	3.13	-	31	57	9,2
5.	3.13a	-	8,5	12,4	<5
6.	3.15	-	14,2	4,4	-
7.	3.17	-	18,6	17,7	-

Na podstawie uzyskanych w ten sposób informacji można wysnuć kilka istotnych wniosków. Po pierwsze, większość uzyskanych przeze mnie związków makrocyclicznych tworzy z badanymi kationami kompleksy o stechiometrii 1:1. Po drugie, otrzymane przeze mnie wartości stałych asocjacji są na ogół wyraźnie niższe w porównaniu z tymi, które wyznaczono dla innych cukrowych analogów eterów koronowych.* Bez wątpienia jest to konsekwencją charakterystycznej dla uzyskanych przeze mnie związków makrocyclicznych budowy

* Patrz Rozdział 2.2

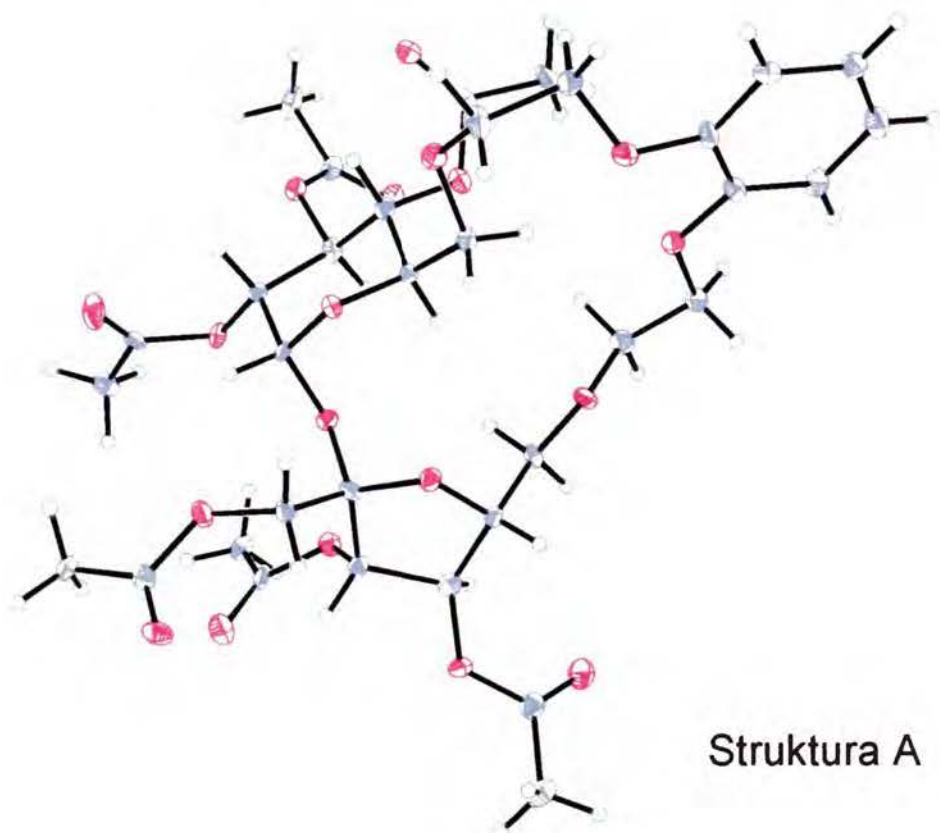
pierścienia polieterowego. Wchodzące w jego skład atomy węgla C-1 i C-1', należące do sacharozy wraz z łączącym je atomem tlenu, oraz atomy tlenu będące fragmentem pierścienia piranozy i furanozy odpowiadają za zaburzenie typowej dla eterów koronowych sekwencji $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$. Obecność cząsteczki cukru powoduje również dodatkowe usztywnienie łańcucha polieterowego, który nie może przyjmować tak wielu konformacji jak w przypadku typowych eterów koronowych. W efekcie nie jest też możliwe tak dobre dopasowanie cząsteczek gospodarza i gościa jak to ma miejsce w tych ostatnich. Spośród przebadanych przeze mnie kationów zdecydowanie najsłabsze kompleksy z receptorami zawierającymi w swoim składzie cząsteczkę sacharozy tworzą kationu litowe. W większości przypadków wartości stałych trwałości były tak niskie, że nie udało się ich za pomocą stosowanej przeze mnie metody wyznaczyć. Zmiany przesunięcia chemicznego sygnału pochodzącego od obserwowanego protonu były albo bardzo niewielkie, bądź w ogóle nie występowały i przeprowadzenie stosownych obliczeń przy ich użyciu nie miało sensu. Co prawda sytuacja taka mogła być również spowodowana faktem, że tworzenie kompleksu nie miało wpływu na zmianę otoczenia chemicznego protonu związanego z anomerycznym atomem węgla, ale biorąc pod uwagę wyniki uzyskane wcześniej przy pomocy spektrometrii mas uznałem, że taką ewentualność można odrzucić. Oczekiwane wartości stałych asocjacji udało mi się wyznaczyć dla receptorów **3.9** i **3.10**. W obu przypadkach ich rząd wielkości był ten sam i w obu przypadkach wartości te były niższe niż dla kationu amoniowego. Ten ostatni również tworzył z badanymi związkami makrocyclicznymi bardzo słabe kompleksy, lecz interesującą mnie stałą udało się określić dla większej ilości przypadków niż dla kationu litowego. Zdecydowanie najtrwalsze kompleksy tworzyły otrzymane przeze mnie związki z kationami potasowym i sodowym. Receptor **3.9** – którego pierścień polieterowy jest chyba najbardziej ze wszystkich zbliżony wielkością do 18-c-6 charakteryzował się najwyższą wartością stałej asocjacji ze wspomnianymi kationami: dla obu wynosiła ona ok. 250 M^{-1} . Wydłużenie wspomnianego pierścienia (**3.10**) powodowało jej istotny spadek i zarazem prowadziło do lepszego rozpoznania kationu potasowego. Kolejne wydłużenie pierścienia polieterowego o ugrupowanie $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ doprowadziło do rezultatów, których interpretacja jest bardzo trudna. Okazało się bowiem, że tworzące się kompleksy mają stechiometrię różną 1:1. Jednoznacznym dowodem tego stanu rzeczy był brak możliwości dopasowania krzywej teoretycznej do uzyskanych wyników, a co za tym idzie brak możliwości łatwego wyznaczenia oczekiwanej stałej. Nie powiodła się niestety próba rozwiązania problemu poprzez wykonanie widma w temperaturze -70°C , co w założeniu mogło doprowadzić do sytuacji, w której wymiana cząsteczek gościa z cząsteczkami gospodarza stanie się wolna w

skali czasu NMR i tym samym dawałoby szansę na wyznaczenie wartości poszczególnych stałych asocjacji na podstawie integracji odpowiednich sygnałów przy znajomości stężenia poszczególnych składników badanego roztworu.

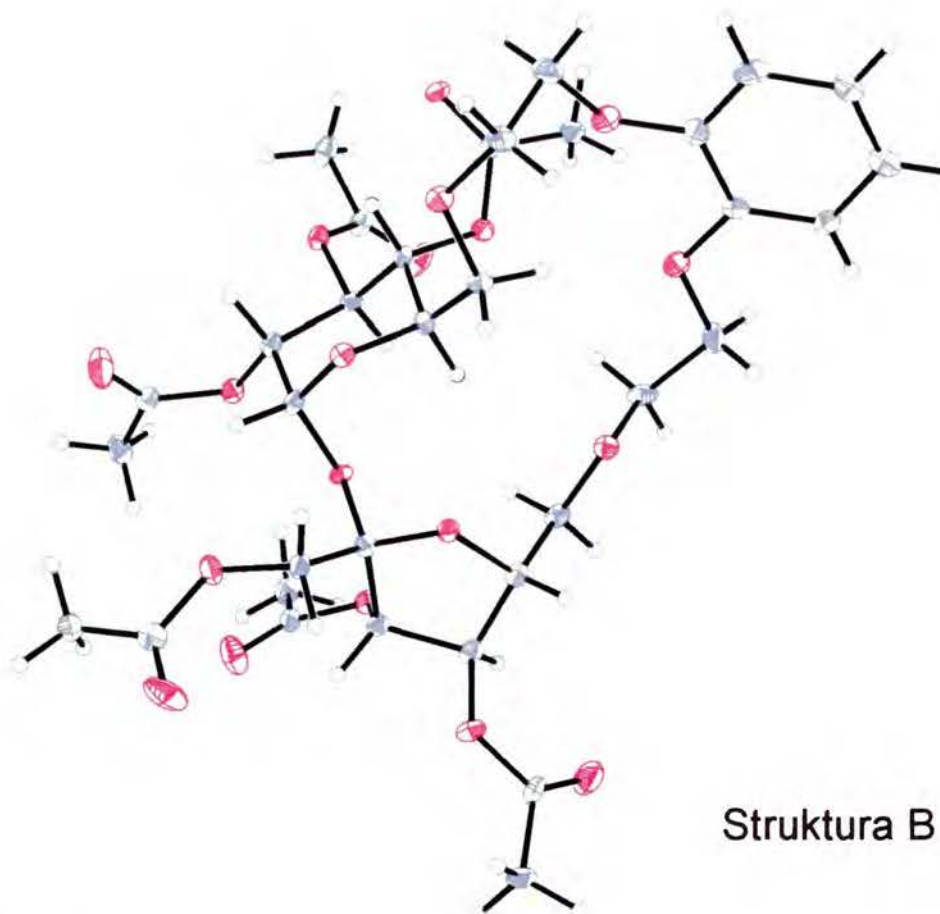
Bardziej konkretne dane uzyskałem dla grupy związków, których łańcuch polieterowy został usztywniony pierścieniem aromatycznym. W porównaniu z receptorem **3.10** nastąpił tu zauważalny spadek trwałości jego kompleksu z kationem sodowym przy równoczesnym, niezbyt dużym spadku trwałości kompleksu z kationem potasowym. Zastąpienie grup benzytowych grupami acetylowymi, spowodowało dalszy spadek trwałości tworzących się kompleksów. Dzięki znacznemu uproszczeniu widma ^1H NMR związku **3.13a** w porównaniu z benzylowanym analogiem (**3.13**) mogłem jednak zaobserwować będące efektem tworzenia się kompleksów zmiany przesunięć sygnałów pochodzących również od innych protonów niż ten związany z anomerycznym atomem węgla. Okazało się, że po dodaniu kationów sodowego, potasowego i amoniowego w kierunku odpowiadającym niższym wartościom pola magnetycznego przemieszczają się również sygnały odpowiadające protonom związanym z atomami węgla C-3' i C-2 sacharozy, a w dwóch pierwszych przypadkach również od protonów należących do pierścienia aromatycznego.

Receptor **3.15** o dodatkowo zaburzonej budowie pierścienia polieterowego również bardzo słabo kompleksował kationy sodowy i potasowy, wykazując przy tym jednak większą selektywność względem tego pierwszego. Związek **3.17**, zawierający w swoim składzie pochodną D-mannitolu, praktycznie nie rozróżniał tych kationów, co jest o tyle ciekawe, że podczas badań wykonanych przy pomocy spektrometrii mas wyraźnie preferował kation potasowy.

Ciekawych informacji dotyczących sposobu oddziaływania cząsteczek gospodarza z cząsteczkami gościa mogłaby bez wątpienia dostarczyć analiza struktur krystalograficznych odpowiednich kompleksów. Niestety, pomimo licznych prób nie udało mi się stosownych kryształów uzyskać. Nawet otrzymanie odpowiedniej jakości kryształów samych analogów eterów koronowych okazało się problematyczne. Udało mi się to jedynie w przypadku związku **3.13a**. Okazało się, że w kryształach tego związku istnieją dwie niezależne struktury, oznaczone jako A i B (Rysunek **3.2.1.28**). Budowa cząsteczki sacharozy jest w obu przypadkach bardzo podobna, a istotne różnice można dostrzec w rejonie pierścienia aromatycznego.



Struktura A

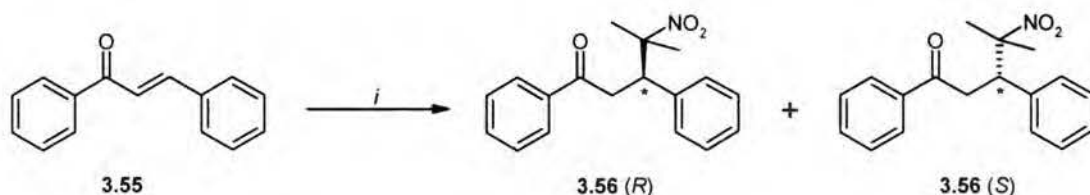


Struktura B

Rysunek 3.2.1.28

3.2.2. Enancjoselektywna reakcja Michaela.

Uzyskane przeze mnie wyniki, potwierdzające zdolność zbadanych związków do kompleksowania kationów nieorganicznych, postanowiłem wykorzystać poprzez próbę zastosowania wyżej wymienionych związków w charakterze chiralnych katalizatorów asymetrycznej reakcji Michaela. Spośród jej kilku najczęściej spotykanych wariantów wybrałem addycję 2-nitropropanu do chalkonu (**3.55**) w obecności odpowiedniej zasady i 7% molowych katalizatora w temperaturze pokojowej (Schemat 3.2.2.1). Czas reakcji ustaliłem



Schemat 3.2.2.1.

i. Bezw. toluen, $\text{Me}_2\text{CH-NO}_2$, *t*-BuOK, kat, 48h, rt;

na 48 godzin. Biorąc pod uwagę fakt, że zdecydowana większość otrzymanych przeze mnie analogów eterów koronowych tworzyła najtrwalsze kompleksy z kationem potasu, w charakterze zasady użyłem *t*-butanolan potasowy. Argumentem przemawiającym na korzyść wyboru tej reakcji była możliwość porównania otrzymanych przeze mnie wyników z wynikami otrzymanymi dla innych analogów eterów koronowych zawierających w swoim składzie węglowodany oraz fakt, że produkt powstający w wyniku reakcji nie posiadał atomu wodoru w położeniu α do w stosunku do grupy nitrowej, co uniemożliwiało niepożądany proces deprotonowania i powtórnego protonowania tego związku, prowadzący często do spadku nadmiaru enancjomerycznego uzyskanego produktu.⁷⁸ Mając również na względzie możliwość zastosowania w badanym procesie mniej lub bardziej reaktywnych pochodnych chalkonu, w celu ujednoczenia sposobu jego przeprowadzania ustaliłem czas reakcji na 48 godzin. Uzyskane przeze mnie wyniki, zebrane w Tabeli 3.2.2.1 potwierdziły zdolność do katalizowania wspomnianej reakcji przez badane związki, jednak dobre wyniki uzyskałem jedynie pod względem wydajności chemicznej procesu. Wyjątkiem był jedynie eter **3.15**, w którym zaburzenie sekwencji $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ w pierścieniu polieterowym doprowadziło do drastycznego jej spadku, którego jednak można było oczekiwać, biorąc pod uwagę bardzo niską wartość stałej asocjacji kompleksu eter koronowy kation potasowy oraz związku **3.42**, którego luka utworzona przez łańcuch polieterowy i dwa atomy siarki była najprawdopodobniej zbyt mała, by zmieścić się do niej wspomniany kation w wyniku czego

Tabela 3.2.2.1

Katalizator	Wydajność chemiczna	$[\alpha]_D$	3.57 [% ee]
3.9	88%	-12,0°	15 (<i>S</i>)
3.10	85%	-13,2°	17 (<i>S</i>)
3.11	88%	-17,7°	22 (<i>S</i>)
3.13	77%	-10,6°	13 (<i>S</i>)
3.15	9%	-12,8°	16 (<i>S</i>)
3.17	56%	+7,1°	9 (<i>R</i>)

wspomniana reakcja nie przebiegła w ogóle. Niestety, najbardziej interesująca z mojego punktu widzenia indukcja asymetryczna była we wszystkich przypadkach bardzo niska, nie przekraczając 22% ee.* W przypadku addycji 2-nitropropenu do chalkonu jako produkt główny powstawał enancjomer (*S*) 1,3-difenylo-4-metylo-4-nitro-1-okso-pentanu, za wyjątkiem sytuacji, w której reakcja była katalizowana eterem 3.17, zawierającym dodatkowe źródło chiralności w postaci pochodnej D-mannitolu, gdzie w nadmiarze tworzył się enancjomer o przeciwnej konfiguracji. Powyższe wyniki świadczą o tym, że zmiany w budowie części łańcucha polieterowego nie pochodzącej od cząsteczki sacharozy nie mają wielkiego wpływu na wielkość indukcji asymetrycznej w badanych przeze mnie reakcjach. Wyjątkiem od tej reguły jest jedynie wspomniana wcześniej sytuacja, w której zastosowano związek makrocykliczny zawierający w swojej strukturze oprócz cząsteczki sacharozy dodatkowe źródło chiralności.

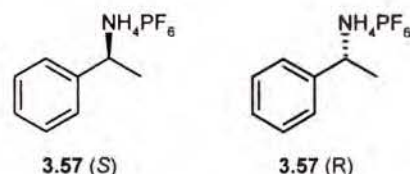
Uzyskane w ten sposób rezultaty doprowadziły mnie do wniosku, że otrzymane przeze mnie analogi eterów koronowych nie sprawdzają się dobrze w roli katalizatorów asymetrycznej reakcji Michaela w związku z czym zaprzestałem dalszych prac w tym kierunku.

* Wielkość nadmiaru enancjomerycznego określiłem przez porównanie skręcalności właściwej uzyskanego produktu z wartością charakteryzującą czysty enancjomer. Ponieważ uzyskane wyniki sugerowały bardzo niskie i niewiele się między sobą różniące nadmiary enancjomeryczne, nie zdecydowałem się na dokładniejsze próby wyznaczania stosunku poszczególnych enancjomerów przy użyciu HPLC przy zastosowaniu chiralnej kolumny chromatograficznej.

3.2.3. Eksperymenty ekstrakcyjne.

Kolejną grupą badań, które miały na celu zbadanie właściwości otrzymanych przeze mnie analogów eterów koronowych były próby określenia ich zdolności do rozróżnienia poszczególnych enancjomerów czwartorzędowych soli amoniowych. W tym celu postanowiłem przeprowadzić szereg eksperymentów ekstrakcyjnych, w których racemiczną mieszaninę najczęściej w tym celu stosowanego heksafluorofosforanu

fenyloetyloamoniowego (Rysunek 3.2.3.1) próbowałem, przy użyciu badanych związków, przenieść z roztworu wodnego do fazy organicznej. W tym celu roztwór wspomnianej soli w deuterowanej wodzie wytrząsałem intensywnie z roztworem badanego analogu eteru koronowego w deuterowanym chloroformie. Po



Rysunek 3.2.3.1.

rozdzieleniu faz rejestrowałem widmo ^1H NMR (500 MHz) fazy organicznej. O obecności soli amoniowej w fazie organicznej, oczywiście w sytuacji gdy była ona przez badany związek transportowana, świadczyła obecność sygnałów pochodzących od protonów wchodzących w skład grupy metylowej soli, występujących w zakresie 1,55 – 1,30 ppm. Pozostałe sygnały były na ogół niemożliwe do identyfikacji, gdyż ich położenie pokrywało się z multipletami pochodzącymi od receptorów.

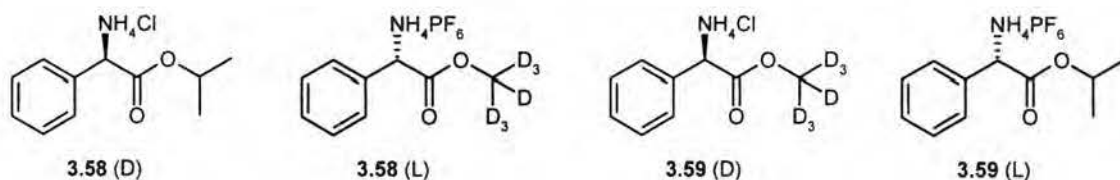
Spośród badanych związków etery **3.9**, **3.10**, **3.11**, **3.13**, **3.17** potrafiły transportować interesujący mnie kation z roztworu wodnego do fazy organicznej. Stechiometrię utworzonych w ten sposób kompleksów ustaliłem poprzez porównanie intensywności sygnałów pochodzących od protonu związanego z anomerycznym atomem węgla analogu eteru koronowego i protonów należących do grupy metylowej soli amoniowej. Wynosiła ona odpowiednio 2:1, 1:1,3, 1:1,3, 2:1 i 1,2:1. W dwóch przypadkach (**3.11** i **3.13**) na widmie NMR obserwowałem pojawianie się pary sygnałów pochodzących od diastereomerycznych kompleksów* cząsteczek gospodarza z cząsteczkami gościa, przy czym sygnały pochodzące od kompleksu analogu eteru koronowego z enancjomerem (*S*) heksafluorofosforanu fenyloetyloamoniowego były przesunięte w kierunku odpowiadającym niższej wartości natężenia pola magnetycznego w porównaniu z analogicznym kompleksem z enancjomerem (*R*) wspomnianego związku o odpowiednio 0,030 i 0,006 ppm. Porównując intensywność

* Przypisanie położenia tych sygnałów odpowiednim parom diastereomerów było możliwe po wykonaniu opisywanego wcześniej eksperymentu z każdym z enancjomerów badanej soli amoniowej osobno.

sygnałów pochodzących od poszczególnych par diastereomerycznych kompleksów* nie stwierdziłem, by badane przeze mnie etery wykazywały jakąś preferencję do jednego z badanych enancjomerów heksafluorofosforanu fenyletyloamoniowego. W przypadku zastosowania związków **3.13a**, **3.15** transport wspomnianej soli nie następował.

3.2.4. Spektrometria mas wykorzystująca znaczone atomami deuteru cząsteczki gościa.

Kolejną metodą, przy pomocy której spróbowałem określić zdolność otrzymanych przeze mnie receptorów do rozróżniania poszczególnych enancjomerów soli amoniowych, była stosunkowo rzadko do tej pory stosowana spektrometria mas, wykorzystująca znaczone izotopowo cząsteczki gościa. Choć zdecydowana większość tego typu prac prowadzona była przy użyciu techniki FAB-MS, to jednak pojawiły się doniesienia o wykorzystaniu tym celu również technikę ESI-MS.^{151†} Ponieważ aparat tego drugiego typu znajduje się w ICHO PAN postanowiłem zbadać użyteczność wspomnianej metody w odniesieniu do wspomnianych wcześniej analogów eterów koronowych i wybranej pary aminoestrów. Do pierwszych prób użyłem estrów izopropylowych D i L fenylglicyny (Rysunek 3.2.4.1), przy czym do



Rysunek 3.2.4.1.

otrzymania tego pierwszego (**3.58 D**) użyłem zwykłego izopropanolu, zaś w przypadku enancjomeru L (**3.58 L**) – izopropanolu d₈. Zastosowanie estrów izopropylowych było podyktowane z jednej strony chęcią uzyskania związków różniących się między sobą w jak największym stopniu masą (w tym przypadku różnica między deuterowaną a niedeuterowaną wersją związku wynosiła 7 jednostek masy atomowej) a z drugiej dostępnością i ceną

* W przypadku receptorów tworzących z badaną solą diastereomeryczne kompleksy, dla których nie obserwowałem na widmie ¹H NMR tworzenia się odpowiedniej pary sygnałów eksperyment wykonywałem dla każdego z enancjomerów osobno, a następnie porównywałem stosunek stężenia gospodarza do gościa utworzonych w ten sposób kompleksów.

† Patrz Rozdział 2.3.6

odpowiedniego, deuterowanego alkoholu używanego do syntezy wspomnianych związków. Dążenie do jak największej różnicy masy estru deuterowanego i niedeuterowanego było związane z bardzo dużą masą samych receptorów. Jego konsekwencją był charakterystyczny profil izotopowy widm tych związków w widmie masowym, którego obecność mogła zafalszować wyniki pomiarów poprzez nakładanie się sygnałów odpowiadających tej samej masie, ale pochodzących od dwóch różnych kompleksów receptora z aminoestrami znaczonymi i nie znaczonymi atomami deuteru. W przypadku, gdy różnica ta wynosiła 7 jednostek masy atomowej taki problem już się nie pojawiał. Widma masowe równomolowej mieszaniny chlorowodorków wspomnianych aminoestrów ze związkami **3.9**, **3.10**, **3.10b**, **3.11**, **3.13**, **3.15** i **3.17** sugerowały w każdym przypadku tworzenie silniejszych kompleksów z izomerem D aminoestru. Największą różnicę intensywności sygnałów pochodzących od poszczególnych kompleksów można było zaobserwować w przypadku eteru **3.11**. Pozostałe wartości umieściłem w Tabeli **3.2.4.1**.

Tabela 3.2.4.1.

Receptor	$I_{3.58} (D) : I_{3.58} (L)$	$I_{3.59} (D) : I_{3.59} (L)$
3.9	100 : 74	53 : 100
3.10	100 : 72	58 : 100
3.10b	100 : 77	61 : 100
3.11	100 : 23	100 : 79
3.13	100 : 49	70 : 100
3.15	100 : 66	62 : 100
3.17	100 : 82	-

Gdzie I_{nr} – względna intensywność sygnału pochodzącego od kompleksu receptora ze związkiem o podanym numerze.

Aby jednak upewnić się, że efekt izotopowy nie ma wpływu na wynik badań,* wykonałem drugą parę aminoestrów, w której tym razem izomer L fenyloetyloaminy (**3.59 L**) zestryfikowałem przy użyciu zwykłego izopropanolu a izomer D (**3.59 D**) - izopropanolu deuterowanego. Przykrym zaskoczeniem był dla mnie fakt, że na ogół proporcje sygnałów nie uległy w tym przypadku odwróceniu. Świadczyło to niestety tylko o tym, że o trwałości

* Do tej pory nie był on obserwowany.

tworzących się kompleksów decyduje nie konfiguracja na chiralnym atomie węgla aminoestru, ale efekt izotopowy. Wyjątkiem był wspomniany wyżej eter **3.11** dla którego intensywność sygnału pochodzącego od kompleksu tego związku z estrem izopropylowym D fenyloglicyny była w obu przypadkach wyraźnie wyższa, niż sygnału pochodzącego od estru izopropylowego L fenyloglicyny. Wynik ten świadczy o zdolności do rozpoznania przez wspomniany receptor poszczególnych enancjomerów badanego estru, jednak biorąc pod uwagę zależność otrzymanych przeze mnie w poprzednich przypadkach wyników od efektu izotopowego, próba określenia stosunku stałych asocjacji na podstawie różnicy intensywności poszczególnych sygnałów na widmie masowym, jak to miało miejsce w cytowanej w Rozdziale 2.3.6 literaturze, uznałem za pozbawione sensu.

3.3. Podsumowanie.

W trakcie wykonywania pracy doktorskiej otrzymałem cały szereg związków, które można uznać za analogi eterów koronowych, zawierające w swoim składzie sacharozę, a następnie zbadałem ich zdolność do kompleksowania kationów nieorganicznych i organicznych. Aby osiągnąć ten cel, stosując wspomniany wyżej disacharyd jako podstawowy substrat, opracowałem dwie proste i skuteczne metody otrzymywania 1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylosacharozy (**3.3**) z całkowitą wydajnością dochodzącą do 48%. Związek ten, w którym jedynie dwie grupy hydroksylowe pozostają niezabezpieczone, posłużył mi następnie do syntezy analogów eterów koronowych. W wyniku typowej dla syntezy tej grupy związków reakcji dianionu, będącego pochodną sacharozy, z odpowiednimi ditosylanami, otrzymałem oczekiwane produkty makrocykliczne z wydajnością 22-52%. Usunięcie benzytowych grup zabezpieczających było możliwe w warunkach uwodornienia, a produkty tych reakcji izolowałem i analizowałem w postaci odpowiednich octanów.

Uzyskane w ten sposób związki charakteryzowały się symetrią C_1 , a ich pierścień był zbudowany wyłącznie z atomów węgla, wodoru i tlenu. Próby otrzymania receptorów o wyższej symetrii zakończyły się niepowodzeniem, podobnie jak próby wprowadzenia do ich cząsteczek w miejsce atomów tlenu innych heteroatomów. Udało mi się za to wykazać, że odpowiednie związki makrocykliczne, zawierające w swoim składzie sacharozę, można z dobrą wydajnością otrzymać w wyniku metatezy odpowiednich diolefin przy zastosowaniu katalizatora Grubbs'a.

Dla wybranych receptorów udało mi się określić stałe asocjacji z prostymi kationami nieorganicznymi. Niemal wszystkie spośród zbadanych eterów tworzyły najsilniejsze kompleksy z kationem potasowym a czasem również z kationem sodowym. Charakteryzujący się mniejszym promieniem kation litowy oraz zdecydowanie większy od wcześniej wspomnianych kation amoniowy były kompleksowane zdecydowanie gorzej, a w wielu przypadkach wyznaczenie stosownej stałej było wręcz niemożliwe, z uwagi na brak odpowiednio dużego, indukowanego dodatkiem kationu, przesunięcia sygnału w widmie ^1H NMR badanego roztworu. Niemal wszystkie receptory tworzyły z badanymi kationami kompleksy typu gospodarz:gość – 1:1.

Wykorzystanie otrzymanych przeze mnie analogów eterów koronowych w charakterze chiralnych katalizatorów przeniesienia międzyfazowego w reakcji Michaela nie doprowadziło do oczekiwanych rezultatów. Uzyskana dzięki wbudowaniu w strukturę katalizatora cząsteczki sacharozy indukcja asymetryczna była bardzo niska, przy na ogół dobrych wydajnościach chemicznych. Nie stwierdziłem również zdolności badanych receptorów do rozpoznania enancjomerów heksafluorofosforanu fenyloetyloamoniowego podczas eksperymentów ekstrakcyjnych. Jeden z otrzymanych przeze mnie związków (3.11) był natomiast w stanie rozróżnić enancjomery estru izopropylowego fenyloetyloglicyny, co zostało potwierdzone przy użyciu spektrometrii mas, wykorzystującej znaczone atomami deuteru cząsteczki gościa.

4. Część eksperymentalna.

4.1. Uwagi ogólne.

Widma ^1H - i ^{13}C NMR zostały wykonane przy pomocy spektrometrów Bruker DRX 500, Varian Mercury 400 BB, Varian Gemini 2000 BB oraz Varian Gemini 200 Dual, wobec Me_4Si jako wzorca wewnętrznego w CDCl_3 , chyba że w opisie podano inaczej. Przypisania sygnałów atomów dokonano na podstawie widm korelacyjnych: ^1H - ^1H i ^1H - ^{13}C oraz techniki DEPT 135°. Wartości stałych sprzężenia J podano w hercach. Sygnały pochodzące od pierścieni aromatycznych na ogół pomijano, za wyjątkiem sygnałów pochodzących od czwartorzędowych atomów węgla wchodzących w skład tych pierścieni w widmie ^{13}C NMR. W opisie widm ^1H NMR, z uwagi na nakładanie się w zakresie ok. 5,0 – 3,3 ppm sygnałów pochodzących od kilkunastu protonów, podawano z reguły jedynie wybrane, możliwe do interpretacji sygnały.

Oznaczenia masy (m/z) wykonano przy pomocy spektrometru mas PE SCIEX API 365 lub Mariner PerSeptive Biosystems wykorzystując technikę ESI-MS.

Wartości skręcalności właściwych oznaczono przy pomocy polarymetru DIP-360 lub Jasco P-1020 w kuwecie 100 mm lub 50 mm dla stężeń $\sim 1 \text{ g}/100 \text{ cm}^3$ w CHCl_3 dla linii D lampy sodowej w temperaturze pokojowej.

Analizę elementarną C, H, N, S wykonano w pracowni analizy elementarnej Instytutu Chemii Organicznej PAN w automatycznym analizatorze Perkin-Elmer 240 lub Vario EL III elementar.

Do celów chromatograficznych stosowano żel krzemionkowy 60 firmy Merck o wielkości ziaren w przedziale 0,063-0,200 mm lub 0,040-0,063 mm. TLC wykonywano przy pomocy gotowych płyt z żelem 60 F₂₅₄ firmy Merck naniesionym na folię aluminiową. Jako wywoływacza używano roztworu składającego się z 10 g siarczanu ceru i 20 g kwasu molibdenowego, rozpuszczonego w roztworze kwasu siarkowego (150 cm³ stężonego H_2SO_4 w 800 cm³ wody). Preparatywną wysokosprawną chromatografię cieczową (HPLC) wykonywano przy użyciu chromatografu cieczowego Shimadzu LC-8A i detektora UV Shimadzu SPD-6A na kolumnie firmy Machery-Nagel: Nucleosil 100-7.

Bezwodny chlorek metylenu i THF destylowano bezpośrednio przed użyciem, odpowiednio znad wodoru wapnia i potasu. Eter dietylowy, benzen i toluen suszono i przechowywano nad sodem. Pirydynę osuszano nad KOH. DMF osuszano azeotropowo z benzenem i przechowywano nad sitami molekularnymi Å4. Jako gazu obojętnego używano argonu. Do osuszania wszystkich roztworów stosowano bezwodny siarczan sodu.

4.2. Przepisy ogólne.

4.2.1. Reakcja acetylowania (przepis A)

Reakcje acetylowania prowadzone były w standardowych warunkach: bezwodnik octowy, pirydyna lub trietyloamina jako zasada, suchy chlorek metylenu jako rozpuszczalnik i DMAP jako katalizator. Wydajność po chromatografii: 80-90%.

4.2.2. Otrzymywanie mesylanów (przepis B)

Podane ilości odczynników przewidziane są na 1 mmol substratu zawierającego jedną grupę hydroksylową. Do roztworu alkoholu w bezwodnym chlorku metylenu (30 mL) dodano trietyloaminę (0,560 mL; 4,0 mmole) oraz DMAP (10 mg; 0,08 mmola). Układ reakcyjny ochłodzono do 0°C. Powoli dodano chlorek mesylu (0,155 mL; 2,0 mmole) i całość mieszano w temperaturze pokojowej przez 1 godzinę. Dodano wodę (50 mL) i produkt reakcji ekstrahowano octanem etylu (100 mL). Warstwę organiczną przemyto wodą (50 mL), solanką (50 mL), osuszono i zateżono. Właściwy związek izolowano chromatograficznie.

4.2.3. Reakcja allilowania (przepis C)

Podane ilości odczynników przewidziane są na 1 mmol substratu zawierającego jedną grupę hydroksylową. Do zawiesiny wodoru sodu (0,10 g; 2,0 mmole) w DMF (10 mL) z dodatkiem katalitycznej ilości imidazolu (~0,01 g) wkroplono powoli roztwór substratu w DMF (10 mL). Całość mieszano w atmosferze argonu przez 30 min. Po upływie tego czasu wkroplono bromek allilu (0,22 mL; 2,4 mmola) i kontynuowano mieszanie przez dalsze 45 minut. Nadmiar wodoru sodu rozłożono ostrożnie wodą a następnie mieszaninę poreakcyjną podzielono między wodę (80 mL) i eter (80 mL). Warstwę organiczną oddzielono, przemyto wodą (60 mL), osuszono i zateżono. Właściwy produkt reakcji wyizolowano metodą chromatografii kolumnowej.

4.2.4. Utlenianie alkoholi do aldehydów metodą Swerna¹⁵⁵ (przepis D)

Podane ilości odczynników przewidziane są na 1 mmol substratu zawierającego jedną grupę hydroksylową. Reakcję prowadzono w atmosferze argonu. W kolbie chłodzonej acetonem z suchym lodem, zaopatrzonej w rurkę z bezwodnym chlorkiem wapnia, podczas energicznego mieszania umieszczono bezwodny chlorek metylenu (15 mL) i chlorek oksalilu (0,3 mL; 3,5 mmola) a po 5 minutach powoli wkroplono DMSO (1,0 mL; 14,0 mmoli). Po upływie 5 minut dodano substrat rozpuszczony w bezwodnym chlorku metylenu (5 mL). Po 30 minutach dodano trietyloaminę (1,0 mL; 7,2 mmola) i po upływie następnych 15 minut odstawiono łaźnię chłodzącą, aby układ powoli osiągnął temperaturę pokojową. Dodano wodę (20 mL) i produkt reakcji ekstrahowano eterem dietylowym (150 mL). Fazę organiczną przemyto wodą (2×50 mL), solanką (50 mL) i osuszono. Po odparowaniu rozpuszczalników otrzymywano surowy aldehyd, którego czystość była wystarczająca, aby mógł służyć jako substrat do następnej reakcji.

4.2.5. Reakcja aldehydów ze stabilizowanym ylidem: $Ph_3P=CH-CO_2Me$ (przepis E)

Odpowiedni aldehyd otrzymany według przepisu D (1 mmol) oraz ylid: $Ph_3P=CH-CO_2Me$ (0,384 g; 1,2 mmola) rozpuszczono w bezwodnym benzenie (30 cm³) i mieszano w temp. pokojowej przez 24 godziny. Produkt, dobrze widoczny w świetle UV podczas TLC, po odparowaniu rozpuszczalnika izolowano chromatograficznie.

4.2.6. Łączenie pozycji 6 i 6' w związku 3.3 (przepis F)

Do 1',2,3,3',4,4'-heksa-O-benzylosacharozy (3.3; 0,88g; 1,0 mmol) rozpuszczonej w suchym DMF (60 mL) dodano wodorek sodu (0,2g; 4,0 mmole), katalityczną ilość imidazolu (~20 mg) i całość mieszano przez 20 minut w temperaturze pokojowej. Następnie w ciągu 30 minut dodawano odpowiedni ditosylan (1,2 mmola) jako roztwór w DMF (ok. 6 mL) i całość mieszano przez następne 5 godzin w temperaturze pokojowej. Dodano wodę (100 mL), początkowo ostrożnie, w celu rozłożenia nadmiaru wodoru sodu. Produkty reakcji ekstrahowano octanem etylu (2×50 mL). Warstwę organiczną zatężono i osuszono przez dwukrotne odparowanie z bezwodnym toluenem a następnie:

Wariant 1. Produkt reakcji izolowano chromatograficznie.

Wariant 2. Oleistą pozostałość poddawano reakcji acetylowania według przepisu ogólnego *A*, w celu usunięcia ewentualnych, ubocznych produktów reakcji. Właściwy produkt reakcji (produkt, który nie ulegał reakcji acetylowania - obserwacja przy pomocy TLC) izolowano chromatograficznie.

4.2.7. Usuwanie grup benzytowych (przepis G)

Roztwór odbezpieczanego związku (0,25 mmola) w octanie etylu (10 mL) do którego dodano etanol (10 mL), wodę (0,2 mL), 10% Pd/C (20 mg) mieszano w temperaturze pokojowej w atmosferze wodoru przez 24 godziny. Rozpuszczalnik usunięto pod zmniejszonym ciśnieniem a pozostałość zawieszono w pirydynie (8 mL). Dodano bezwodnik octowy (2 mL), DMAP (20 mg) i całość mieszano przez 2 godziny w temperaturze pokojowej. Mieszaninę poreakcyjną zatężono i odparowano z bezwodnym toluenem (2×25 mL). Produkt reakcji izolowano metodą chromatografii kolumnowej.

4.2.8. Zamykanie pierścieni za pomocą metatezy olefin (przepis H)

Reakcję prowadzono w atmosferze argonu. W osuszonej kolbie umieszczono roztwór substratu (1,0 mmol) w bezwodnym chlorku metylenu (50 mL). Dodano katalizator Grubbs'a I (88 mg; 0,1 mmola) i całość mieszano w temperaturze pokojowej przez 2 doby. Przebieg reakcji kontrolowano przy użyciu TLC, obserwując powstawanie mniej polarnego produktu. Po tym czasie dodano wodę (100 mL) i produkty reakcji ekstrahowano eterem dietylowym (100 mL). Warstwę organiczną przemyto solanką (50 mL), osuszono, zatężono, a właściwy produkt reakcji, będący mieszaniną olefin *cis* i *trans* izolowano chromatograficznie.

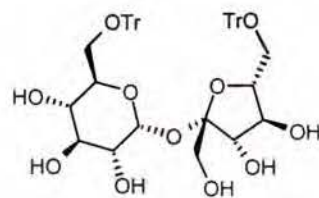
4.2.9. Enancjoselektywna reakcja Michaela (przepis I)

W osuszonej kolbie kulistej o pojemności 10 mL, zaopatrzonej w rurkę z bezwodnym CaCl₂, umieszczono kolejno: cukrowy analog eteru koronowego (0,067 mmola), bezwodny toluen (5 mL) a następnie dodano chalkon (0,2g; 0,96 mmola), 2-nitropropan (0,2 mL) oraz *t*-butanolan potasu (40 mg; 0,36 mmola). Całość mieszano w atmosferze argonu przez 48 godzin w temperaturze 21-23°C. Po upływie tego czasu mieszaninę poreakcyjną podzielono między wodę (30 mL) i octan etylu (30 mL). Warstwę organiczną oddzielono, osuszono i zatężono. Właściwy produkt reakcji izolowano metodą chromatografii kolumnowej w układzie heksan-octan etylu od 9:1 do 7:1.

4.3. Przepisy szczegółowe.

4.3.1. 6,6'-Di-*O*-trytylosacharoza (3.1)

Sacharozę (36,0 g; 0,11 mola) rozpuszczono w pirydynie (600 mL) zawierającej DMAP (0,13 g; 0,0011 mola) w temperaturze wrzenia. Po ochłodzeniu roztworu do temperatury pokojowej dodano chlorek trytylu (66,0 g; 0,24 mola) po czym kontynuowano mieszanie przez 48 godzin, kontrolując przebieg reakcji za pomocą TLC (MeOH-aceton-H₂O-CHCl₃ 20:20:3:57). Dodano wodę (500 mL) po czym produkty reakcji ekstrahowano octanem etylu (2×500 mL). Fazę organiczną przemyto wodą (2×500 mL), solanką (500 mL), osuszono i zatężono. Oleistą pozostałość oczyszczono przy użyciu kolumny chromatograficznej w układzie heksan-octan etylu 1:2, a następnie octan etylu-metanol-woda 100:5:2. Otrzymano 6,6'-di-*O*-trytylosachrozę (3.1, 45,6 g; 0,055 mola; 51%) jako białe, bezpostaciowe ciało stałe. Związek był zanieczyszczony niewielką ilością pozostałych regioizomerów di-*O*-trytylosachrozy. Taką mieszaninę używano do dalszych reakcji bez dokładnego oczyszczania.



m/z : 849 [M(C₅₀H₅₀O₁₁) + Na⁺].

Analiza dla C₅₀H₅₀O₁₁: obl.: C 72,62; H 6,09; ozn.: 72,7; H 6,02.

Do celów analitycznych niewielką ilość otrzymanego materiału zacetylowano, a otrzymaną 1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-acetylo-6,6'-di-*O*-trytylosachrozę wyizolowano chromatograficznie w układzie heksan-octan etylu 3:1 jako białe, krystaliczne ciało stałe.

1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-acetylo-6,6'-di-*O*-trytylosacharoza:

$[\alpha]_D = +69,5^\circ$. Tt. = 103-105°C.

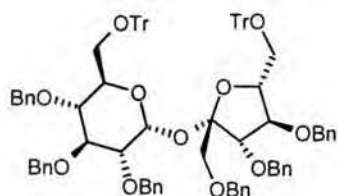
m/z : 1101 [M(C₆₂H₆₂O₁₇) + Na⁺].

¹H NMR (500 MHz) δ : 7.50 - 7.00 (m, 30H, Ar-H), 5.70 (d, 1H, $J_{1,2} = 3.8$ Hz, H-1), 5.35 (t, 1H, $J_{3',4'} = J_{4',5'} = 4.0$ Hz, H-4'), 5.26 (d, 1H, H-3') 5.29-5.17 (m, 2H, H-3 oraz H-4), 4.82 (dd, 1H, $J_{2,3} = 10.0$ Hz, H-2), 4.40 oraz 4.27 (2H, $J_{1'A,1'B} = 12.6$ Hz), 4.21-4.14 (m, 1H, H-5'), 4.07-4.01 (m, 1H, H-5), 3.41 oraz 3.27 (2H, $J_{5',6'} = 6.1$ oraz 6.7 Hz, $J_{6'A,6'B} = 9.7$ Hz), 3.15 oraz 2.92 (2H, $J_{5,6} = 1.7$ oraz 4.1 Hz, $J_{6A,6B} = 10.5$ Hz), 2.09, 2.08, 2.07, 2.00, 1.95, 1.64 (6×s, 6×3H, 6×OAc).

¹³C NMR (50 MHz) δ : 170.1 (podwójna intensywność), 169.8, 169.5, 169.3, 168.8 (6×CO), 143.6, 143.4 (2×C od Tr), 104.9 (C-2'), 90.4 (C-1), 86.9, 86.3, 81.0, 70.7, 70.0, 69.6, 68.4 (C-2,3,3',4,4',5,5'), 63.5, 61.9, 61.1 (C-1',6,6'), 20.8, 20.7, 20.6, 20.5, 20.4, 20.3 (6×COCH₃).

Analiza dla C₆₂H₆₂O₁₇: obl.: C 69,00; H 5,79; ozn.: 68,8; H 5,6.

4.3.2. 6,6'-Di-*O*-trytylo-1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylosacharoza (3.2)



W kolbie zaopatrzonej w termometr i rurkę z bezwodnym chlorkiem wapnia umieszczono DMF (350 mL), 6,6'-di-*O*-trytylosacharozę (3.1; 45,6 g; 0,055 mola) i imidazol (0,1 g; 0,0015 mola). Podczas energicznego mieszania dodano porcjami wodorek sodu (24,8 g; 0,5 mola) a następnie całość mieszano przez 30 minut w temperaturze pokojowej. Po tym czasie, podczas chłodzenia zawiesiny za pomocą łaźni zawierającej wodę z lodem, wkroplono powoli bromek benzylu (53,5 mL; 0,43 mola) tak, aby temperatura nie przekroczyła 40°C i mieszanie kontynuowano w temperaturze pokojowej przez 4 godziny. Dodano metanol (4,4 mL, 0,12 mola) a po dalszych 15 minutach nadmiar wodorku sodu rozłożono ostrożnie wodą. Mieszaninę poreakcyjną podzielono między wodę (500 mL) i octan etylu (500 mL). Fazę organiczną oddzielono, przemyto wodą (250 mL), osuszono i zateżono a właściwy produkt reakcji wyizolowano chromatograficznie. Jako eluent stosowano początkowo heksan a następnie układ heksan-octan etylu od 12:1 do 17:3. Na tym etapie możliwe było usunięcie zanieczyszczeń 6,6'-di-*O*-trytylosachrozy. Otrzymano 6,6'-di-*O*-trytylo-1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylo-sacharozę (3.2; 62,4 g; 0,046 mola; 83%) jako białe, bezpostaciowe ciało stałe.

$[\alpha]_D = +20,6^\circ$.

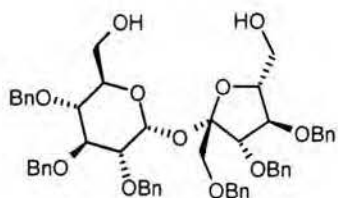
m/z : 1389 $[M(C_{92}H_{86}O_{11}) + Na^+]$.

1H NMR (500 MHz, C_6D_6 , wybrane sygnały) δ : 6.69 (d, 1 H, $J_{1,2} = 3.6$ Hz, H-1).

^{13}C NMR (50 MHz) δ : 144.5 (potrójna intensywność), 144.1 (potrójna intensywność, 6×C od Tr), 140.0, 138.4, 139.3, 139.1, 138.4, 138.1 (6×C od Bn), 104.8 (C-2'), 89.4 (C-1), 87.5, 86.6 (2× C_{Ph_3}), 84.7, 82.7, 81.2, 81.0, 79.4, 78.4 oraz 72.2 (C-2,3,3',4,4',5,5'), 76.4, 75.6, 74.3, 74.2, 74.1, 73.4, 72.8 (C-1', 6× CH_2Bn), 63.8, 63.3 (C-6, C-6').

Analiza dla $C_{92}H_{86}O_{11}$: obl.: C 80,79; H 6,34; ozn.: C 80,8; H 6,4.

4.3.3. 1',2,3,3',4,4'-Heksa-*O*-benzylosacharoza (3.3)



W kolbie zaopatrzonej w czaszę grzejącą i chłodnicę zwrotną umieszczono roztwór 6,6'-di-*O*-trytylo-1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylo-sacharozы (3.1; 62,4 g; 0,046 mola) w toluenie (180 mL). Podczas intensywnego mieszania dodano

wodę (40,5 mL) i przedestylowany, lodowaty kwas octowy (510 mL) a uzyskaną w ten sposób zawiesinę ogrzano do temperatury wrzenia (substrat rozpuszcza się na ciepło w kwasie octowym, tworząc klarowny roztwór). Od tego momentu kontynuowano mieszanie przez ok. 2 godziny, kontrolując przebieg reakcji za pomocą TLC (heksan-AcOEt 4:1 - kontrola obecności substratu, heksan-AcOEt 1:1 - kontrola powstawania produktu). Po tym czasie zawartość kolby wylano do ochłodzonej do temperatury ok. 5°C wody (600 mL) i mieszano stosując chłodzenie za pomocą łaźni woda-suchy lód. Dodano octan etylu (250 mL) i całość mieszano intensywnie przez 30 minut. Fazy rozdzielono. Wodną przemyto eterem dietylowym (250 mL) i odrzucono a połączone fazy organiczne umieszczono w kolbie zawierającej wodę (400 mL). Za pomocą stężonego roztworu NaOH doprowadzono pH warstwy wodnej do ok. 14 i całość mieszano przez noc. Fazę organiczną oddzielono, przemyto wodą (400 mL), solanką (400 mL), osuszono i zateżono a właściwy produkt reakcji wyizolowano za pomocą chromatografii kolumnowej, stosując układ heksan-octan etylu od 4:1 do 1:1, uzyskując 1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylosacharozę (**3.3**; 17,2 g; 0,02 mola, 43%) jako bezbarwny olej.

$[\alpha]_D = +40,8^\circ$.

m/z : 905 $[M(C_{54}H_{58}O_{11}) + Na^+]$.

Analiza dla $C_{54}H_{58}O_{11}$: obl.: C 73,45; H 6,62; ozn.: C 73,2; H 6,8.

Do celów analitycznych niewielką ilość otrzymanego materiału zacetylowano, a otrzymaną 1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-acetylo-6,6'-di-*O*-trytylosacharozę (**3.8**) wyizolowano chromatograficznie w układzie heksan-octan etylu od 5:1 do 3:1 jako białe, krystaliczne ciało stałe.

6,6'-Di-*O*-acetylo-1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylosacharozę (**3.8**):

$[\alpha]_D = +50,6^\circ$.

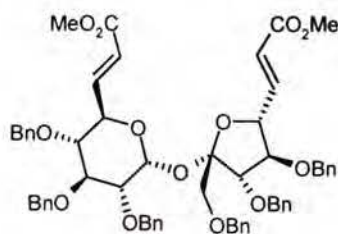
m/z : 989 $[M(C_{58}H_{62}O_{13}) + Na^+]$.

1H NMR (200 MHz, wybrane sygnały) δ : 5.66 (d, 1 H, $J_{1,2} = 3.1$ Hz, H-1), 1.97 (s, 6H, 2 \times CH₃).

^{13}C NMR (50 MHz) δ : 170.5, 170.5 (2 \times CO), 104.6 (C-2'), 89.7 (C-1), 83.6, 81.8, 81.7, 79.6, 78.2, 77.2 oraz 69.7 (C-2,3,3',4,4',5,5'), 75.5, 74.8, 73.4, 72.9, 72.6, 72.3, 71.0 (6 \times OCH₂Ph oraz C-1'), 65.4, 63.6 (C-6,6'), 20.8, 20.7 (2 \times COCH₃).

Analiza dla $C_{58}H_{62}O_{13}$: obl.: C 72,03; H 6,46; ozn.: C 72,2; H 6,6.

4.3.4. Metylo [metylo (*E*)-2,3,4-tri-*O*-benzylo-6,7-dideoksy- α -*D*-gluko-okt-2-eno-1,5-piranozydouronian-1-yl]-(1 \leftrightarrow 7)-(*E*)-5,6,8-tri-*O*-benzylo-2,3-dideoksy- β -*D*-likso-okt-2-en-7-ulo-4,7-fruktofuranzydouronian (3.4)



Wykonano z 1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylosacharozy (3.3) w dwóch etapach, zgodnie z przepisami ogólnymi *D* i *E* w skali 1,1 mmola. Po chromatografii w układzie heksan-octan etylu 4:1 związek 3.4 wyizolowano jako lekko żółty olej z wydajnością 80%.

$[\alpha]_D = +65.3^\circ$.

m/z : 1013 $[M(C_{60}H_{62}O_{13}) + Na^+]$.

1H NMR (500 MHz) δ 6.96 (dd, 1H, $J_{5',6'} = 6.1$, $J_{6',7'} = 15.7$ Hz, H-6'), 6.95 (dd, 1H, $J_{5,6} = 7.8$, $J_{6,7} = 15.8$ Hz, H-6), 6.05 (dd, 1H, $J_{5',7'} = 1.3$ Hz, H-7'), 6.01 (dd, 1H, $J_{5,7} = 1.7$ Hz, H-7), 5.56 (s, 1H, $J_{1,2} = 3.6$ Hz, H-1), 4.65-4.30 (m, 8H, położenie H-5 przy δ 4.65 i H-5' przy δ 4.40 przypisano na podstawie widma korelacyjnego 1H - 1H), 4.07 (dd, 1H, $J_{3,4'} = 8.1$, $J_{4,5'} = 8.1$ Hz, H-4'), 4.00 (dd, 1H, $J_{3,4} = 9.2$, $J_{2,3} = 9.5$ Hz, H-3), 3.51 (dd, 1H, H-2), 3.21 (dd, 1H, $J_{4,5} = 9.9$ Hz, H-4).

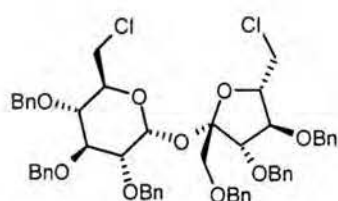
^{13}C NMR (50 MHz) δ 168.6, 168.1 (2 \times CO), 144.7, 144.4, 122.4, 121.2 (2 \times CH=CH-CO₂Me), 138.5, 138.0, 137.82, 137.77, 137.6 (podwójna intensywność; 6 \times C od Bn), 104.1 (C-2'), 89.9 (C-1), 84.5, 83.1, 81.8, 81.7, 79.5, 79.1 oraz 69.9 (C-2,3,3',4,4',5,5'), 75.7, 75.2, 73.4, 73.2, 72.8 (podwójna intensywność), 70.9 (6 \times CH₂Ph oraz C-1'), 51.6, 51.5 (2 \times CH₃).

Analiza dla C₆₀H₆₂O₁₃: obl.: C 72, 71; H 6, 31; ozn.: C 72, 5; H 6,4.

4.3.5. 6,6'-Dichloro-6,6'-dideoksysacharoza (3.5)

Związek wykonywano zgodnie z przepisem literaturowym^{50,51} z wydajnością 73-80%.

4.3.6. 6,6'-Dichloro-6,6'-dideoksy-1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylosacharoza (3.6)



Do roztworu 6,6'-dichloro-6,6'-dideoksysacharozy (3.5; 0,34 g, 0,9 mmola) w DMF (20 mL) dodano sproszkowany wodorotlenek potasu (0,45 g; 8,0 mmola), bromek tetrabutylamoniowy (0,03 g) oraz bromek benzylu

(0,94 mL; 7,9 mmola) i całość mieszano intensywnie przez noc w temperaturze pokojowej. Po tym czasie dodano wodę (80 mL) i eter (80 mL). Fazy rozdzielono. Wodną odrzucono, organiczną przemyto wodą (50 ml), osuszono i zatężono. Pozostałość rozdzielono chromatograficznie w układzie heksan-octan etylu od 8:1 do 7:1 otrzymując 6,6'-dichloro-6,6'-dideoksy-1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylosacharozę (**3.7**; 0,72 g, 0,78 mmola; 87%) jako lekko żółty olej.

$[\alpha]_D = +31,7^\circ$.

m/z : 941 $[M(C_{54}H_{56}O_9Cl_2 + Na^+)]$.

1H NMR (200 MHz, wybrane sygnały) δ : 5.69 (s, 1H, $J_{1,2} = 3.5$ Hz, H-1).

^{13}C NMR (50 MHz) δ : 138.5, 138.1, 137.9, 137.8, 137.6, 137.5 (6 \times C od Bn) 105.1 (C-2'), 90.3 (C-1), 83.9, 83.3, 81.4, 80.5, 79.7, 78.1 oraz 70.1 (C-2,3,3',4,4',5,5'), 75.5, 75.1, 73.4, 73.0, 72.5, 72.4, oraz 70.7 (6 \times CH₂Ph oraz C-1'), 45.0 oraz 44.9 (C-6,6').

Analiza dla C₅₄H₅₆O₉Cl₂: obl.: C 70,50; H 6,14; Cl 7,71; ozn.: C 70,4; H 6,3; Cl 7,6.

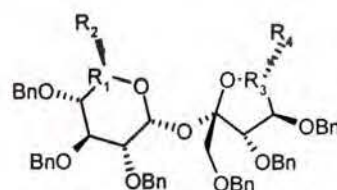
4.3.7. Benzylowanie 6,6'-Dichloro-6,6'-dideoksysacharozy z użyciem NaH.

Do roztworu 6,6'-dichloro-6,6'-dideoksysacharozy (**3.5**; 0,43 g, 1,1 mmola) w DMF (25 mL) dodano wodorek sodu (0,5 g; 9,9 mmola) a po 15 minutach mieszania bromek benzyłu (0,94 mL; 7,9 mmola). Całość mieszano przez 4 godziny w temperaturze pokojowej. Po tym czasie

dodano wodę (80 mL) i eter (80 mL). Fazy rozdzielono. Wodną odrzucono, organiczną przemyto wodą (50 ml), osuszono i zatężono. Pozostałość rozdzielono chromatograficznie w układzie heksan-octan etylu od 8:1 do 7:1, otrzymując opisaną w Rozdziale 4.3.6 6,6'-dichloro-6,6'-dideoksy-1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylosacharozę (**3.6**; 0,23 g, 0,25 mmola; 23%) oraz związek **3.7a** lub **3.7b**, będący produktem eliminacji jednej cząsteczki chlorowodoru ze związku **3.6**. Ponieważ był on produktem niepożądanym przestałem na udowodnieniu wspomnianego wyżej faktu eliminacji na podstawie widma ^{13}C NMR nie podejmując próby ustalenia jego rzeczywistej konfiguracji.

1H NMR (200 MHz, wybrane sygnały) δ : 5.43 (s, 1H, $J_{1,2} = 3.5$ Hz, H-1).

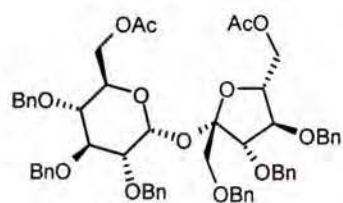
^{13}C NMR (50 MHz) δ : 157.8 (C=CH₂), 138.6, 138.1, 137.9, 137,71, 137.66, 137.4 (6 \times C od Bn) 104.9 (C-2'), 90.5 (C-1), 85.9 (CH₂ (C-5 lub C-5')), 82.6, 82.2, 80.7, 80.2, 78.4, oraz



3.7a: R₁ = C, R₂ = CH₂, R₃ = CH, R₄ = CH₂OH
3.7b: R₁ = CH, R₂ = CH₂OH, R₃ = C, R₄ = CH₂

70.7 (C-2,3,3',4,4',5 lub 5'), 76.2, 75.8, 74.2, 73.7, 73.1, 72.7, oraz 71.4 ($6 \times \text{CH}_2\text{Ph}$ oraz C-1'), 44.7 (C-6 lub 6').

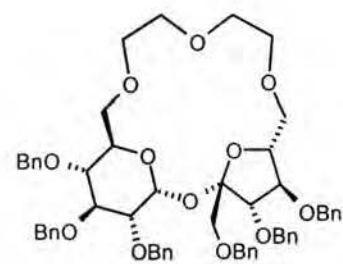
4.3.8. 6,6'-Di-*O*-acetylo-1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylosachroza (3.8)



Do roztworu 6,6'-dichloro-6,6'-dideoksy-1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylosacharozy (3.7; 0,12 g; 0,12 mmola) w toluenie (15 mL) dodano octan tetrabutylamoniowy (0,8 g; 2,65 mmola). Całość mieszano w temperaturze wrzenia przez 24 godziny a następnie przez 8 godzin w temperaturze pokojowej. Po tym czasie dodano wodę (50 mL) i eter (50 mL). Fazy rozdzielono. Wodną odrzucono, organiczną przemyto wodą (30 mL), osuszono i zateżono. Produkt wyizolowano chromatograficznie w układzie heksan-octan etylu od 5:1 do 3:1 otrzymując 6,6'-di-*O*-acetylo-1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylosachrozę (3.4; 0,09 g; 0,09 mmola; 75%) jako bezbarwny olej.

Dane analityczne identyczne jak w rozdziale 4.3.3.

4.3.9. 1',2,3,3',4,4'-Heksa-*O*-benzylo-6,6'-*O*-(3-oksapentan-1,5-diylo)-sacharoza (3.9)



Związek wykonano według przepisu ogólnego *F* wariant 2, przy użyciu ditosylanu glikolu dietylenowego¹⁶⁵ (chromatografia w układzie heksan-octan etylu 1:1, następnie HPLC w tym samym układzie) w skali 0,57 mmola, stosując jednak jako rozpuszczalnik bezwodny THF. Właściwy produkt wyizolowano z wydajnością 40% jako bezbarwny olej.

$[\alpha]_D = +41,2^\circ$.

m/z : 975 $[M(C_{58}H_{64}O_{12}) + Na^+]$.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, wybrane sygnały) δ : 5.41 (d, 1H, $J_{1,2} = 3.4$ Hz, H-1).

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz) δ : 138.8, 138.7, 138.5, 138.4, 138.2, 138.1 ($6 \times \text{C}$ od Bn), 103.7 (C-2'), 89.9 (C-1), 83.9, 83.2, 82.0, 79.89, 79.87, 78.6 oraz 70.6 79 (C-2,3,3',4,4',5,5'), 75.4, 74.7, 73.45, 73.40, 73.2, 72.8, 72.4, 72.2, 71.3, 71.0, 70.4, 70.3, 69.8 (C-1',6,6', $6 \times \text{OCH}_2\text{Ph}$ oraz $4 \times \text{-OCH}_2\text{-}$ od pierścienia).

Analiza dla $C_{58}H_{64}O_{12}$: obl.: C 71.33; H 6.87; ozn.: C 71.3; H 7.0.

4.3.10. 1',2,3,3',4,4'-Heksa-O-acetylo-6,6'-O-(3-oksapentan-1,5-diylo)-sacharoza (3.9a)

Związek wykonano z 1',2,3,3',4,4'-heksa-O-benzylo-6,6'-O-(3-oksapentan-1,5-diylo)-sacharozy (3.9; 150 mg; 0,16 mmola) według przepisu ogólnego **G** (chromatografia z użyciem octanu etylu jako fazy ruchomej). Właściwy produkt reakcji (3.9a; 62 mg; 0,1 mmola) wyizolowano jako białe, bezpostaciowe ciało stałe.

$[\alpha]_D = +26,8^\circ$.

m/z : 687.2132 [$M(C_{28}H_{40}O_{18}) + Na^+$ obliczona 687.2107].

1H NMR (500 MHz) δ : 5.55 (dd, 1H, $J_{3',4'} = 7.1$, $J_{4',5'} = 7.1$ Hz, H-4'), 5.54 (d, 1H, $J_{1,2} = 3.6$ Hz, H-1), 5.48 (d, 1H, H-3'), 5.43 (dd, 1H, $J_{3,4} = 9.6$, $J_{2,3} = 10.2$ Hz, H-3), 4.93 (dd, 1H, $J_{4,5} = 10.3$ Hz, H-4), 4.92 (dd, 1H, H-2), 4.40-4.20 (m, 1H, H-5), 4.17-4.13 (m, 1H, H-5'), 4.09 (d, 1H, $J_{2,3} = 11.7$ Hz, H-1'A) 4.04-4.01 (m, 2H, H-6'A i H-6'B), 4.00 (d, 1H, H-1'B), 3.73-3.52 (m, 10H, H-6A, H-6B i $4 \times CH_2O$), 2.24, 2.125, 2.124, 2.11, 2.09, 2.02 ($6 \times s$, $6 \times 3H$, $6 \times COCH_3$).

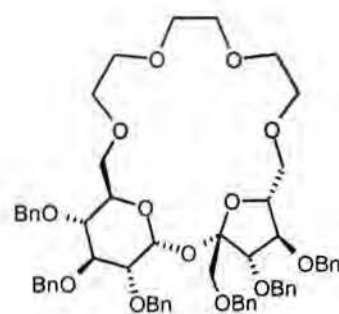
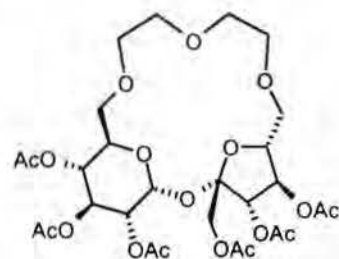
^{13}C NMR (125 MHz) δ : 170.3, 170.2, 170.10, 170.06, 169.86, 169.82 ($6 \times CO$), 102.5 (C-2'), 89.5 (C-1), 79.8 (C-5'), 76.1, (C-4'), 76.0 (C-3'), 72.7 (C-6'), 72.5 (C-6), 70.44, 70.41, 70.25 (podwójna intensywność, $4 \times CH_2O$), 70.22 (C-2), 69.8 (C-3), 69.7 (C-5), 69.5 (C-4), 63.8 (C-1'), 20.9, 20.7, 20.65, 20.64, 20.60, 20.56 ($6 \times COCH_3$).

Analiza dla $C_{28}H_{40}O_{18}$: obl.: C 50.60; H 6.07; ozn.: C 50.8; H 5.9.

4.3.11. 1',2,3,3',4,4'-Heksa-O-benzylo-6,6'-O-(3,6-dioksa-ktan-1,8-diylo)-sacharoza (3.10)

Związek wykonano według przepisu ogólnego **F**, wariant 2 przy użyciu ditylosylanu glikolu trietylenowego¹⁶⁵ (chromatografia w układzie heksan-octan etylu 3:2 następnie HPLC w układzie heksan-octan etylu 1:1) w skali 0,76 mmola. Właściwy produkt wyizolowano z wydajnością 52% jako bezbarwny olej.

$[\alpha]_D = +46,1^\circ$.



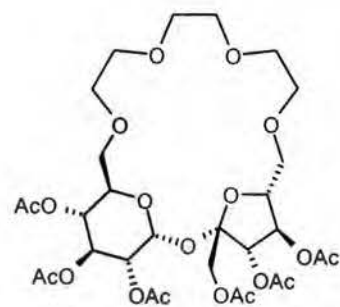
m/z : 1014 [$M(C_{60}H_{68}O_{13}) + NH_4^+$].

1H NMR (500 MHz, wybrane sygnały) δ : 5.68 (d, 1H, $J_{1,2} = 3.6$ Hz, H-1).

^{13}C NMR (125 MHz) δ : 139.06, 138.8, 138.5, 138.35, 138.31, 137.9 (6 \times C od Bn), 104.3 (C-2'), 89.6 (C-1), 83.7, 82.1, 82.0, 79.8, 77.7, 77.3 oraz 70.80 (C-2,3,3',4,4',5,5'), 75.4, 74.8, 73.4, 72.6, 72.5, 72.4, 72.2, 71.6, 71.2, 71.1, 70.89, 70.86, 70.6, 70.5, 69.5 (C-1',6,6', 6 \times OCH₂Ph oraz 8 \times -OCH₂- od pierścienia).

Analiza dla C₆₀H₆₈O₁₃: obl.: C 72,27; H 6,87; ozn.: C 72,2; H 7,0.

4.3.12. 1',2,3,3',4,4'-Heksa-O-acetylo-6,6'-O-(3,6-dioksaoktan-1,8-diylo)-sacharoza (3.10a)



Związek wykonano z 1',2,3,3',4,4'-heksa-O-benzylo-6,6'-O-(3,6-dioksaoktan-1,8-diylo)-sacharozy (3.10; 1,7g; 1,7 mmola) według przepisu ogólnego G (chromatografia z użyciem octanu etylu jako fazy ruchomej) otrzymując właściwy produkt (3.10a; 1,03 g; 1,5 mmola; 86%) jako białe, krystaliczne ciało stałe.

$[\alpha]_D = +61,0^\circ$. Tt. = 142-144°C.

m/z : 731.2315 [$M(C_{30}H_{44}O_{19}) + Na^+$ obliczona 731.2369].

1H NMR (500 MHz) δ : 5.71 (d, 1H, $J_{1,2} = 3.7$ Hz, H-1), 5.44 (dd, 1H, $J_{3,4} = 9.9$, $J_{2,3} = 10.1$ Hz, H-3), 5.40 (d, 1H, $J_{3',4'} = 5.3$ Hz, H-3'), 5.36 (dd, 1H, $J_{4',5'} = 5.3$ Hz, H-4'), 5,19 (dd, 1H, $J_{4,5} = 9.9$ Hz, H-4), 4.85 (dd, 1 H, $J_{2,3} = 10.1$ Hz, H-2), 4,24 - 4.11 (m, 4H, $J_{1'A,1'B} = 12.3$ Hz, H-5, H-5', H-1'A oraz H-1'B), 3.90 (d, 1H, $J_{5',6'} = 7.6$, $J_{6'A,6'B} = 11.0$ Hz, H-6'A), 3.80 (d, 1H, $J_{5,6} = 3.9$, $J_{6A,6B} = 11.1$ Hz, H-6A), 3.74 - 3.53 (m, 14H, 6 \times CH₂O, H-6B oraz H-6'B), 2.19, 2.10, 2.09, 2.07, 2.04, 2.01 (6 \times s, 6 \times 3H, 6 \times COCH₃).

^{13}C NMR (125 MHz) δ : 170.1 (podwójna intensywność), 169.9, 169.8, 169.6, 169.4 (6 \times CO), 103.9 (C-2'), 89.7 (C-1), 81.3 (C-5'), 76.0 (C-3'), 75.6 (C-4'), 71.6 (C-6'), 71.4, 71.1, 70.9 (3 \times -CH₂O-), 70.5 (potrójna intensywność: C-2, 2 \times -CH₂O-), 70.4 (-CH₂O-), 70.1 (C-3), 69.5 (C-5), 69.3 (C-6), 68.8 (C-4), 62.7 (C-1'), 20.84, 20.79, 20.74, 20.64, 20.57 (podwójna intensywność) (6 \times COCH₃).

Analiza dla C₃₀H₄₄O₁₉: obl.: C 50,85; H 6,26; ozn.: C 51,0; H 6,1.

4.3.13. 6,6'-O-(3,6-dioksaoktan-1,8-diylo)-sacharoza (3.10b)

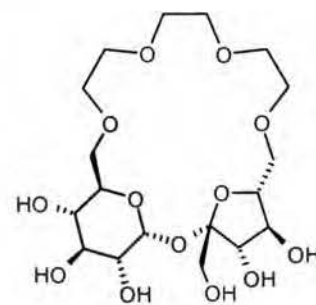
Roztwór 1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylo-6,6'-*O*-(3,6-dioksaoktan-1,8-diylo)-sacharozy (3.10; 0,36 g; 0,36 mmola) w octanie etylu (10 mL) do którego dodano etanol (10 mL), wodę (0,2 mL) i 10% Pd/C (20 mg) mieszano w temperaturze pokojowej w atmosferze wodoru przez 24 godziny. Produkty reakcji podzielono między wodę (40 mL) i octan etylu (40 mL).

Fazę wodną usunięto pod zmniejszonym ciśnieniem a pozostałość rozpuszczono w metanolu i krystalizowano przez swobodną dyfuzję THF, otrzymując 6,6'-*O*-(3,6-dioksa-oktan-1,8-diylo)-sacharozę (3.10b; 0,14g; 0,31 mmola; 85%) jako białe, krystaliczne ciało stałe Tt. = 142-144°C.

m/z : 480 $[M(C_{18}H_{32}O_{13}) + Na^+]$.

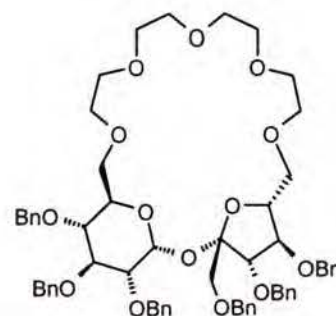
1H NMR (500 MHz, D_2O) δ : 5.32 (d, 1H, $J_{1,2} = 3.8$ Hz, H-1);

^{13}C NMR (125 MHz) δ : 103.8 (C-2'), 92.2 (C-1), 80.2, 76.3, 74.7, 72.6 oraz 71.4, 71.1, 69.52 (C-2,3,3',4,4',5,5'), 72.3, 70.2, 69.95, 69.88, 69.84, 69.7, 69.51, 69.4, 61.1 (C-1', C-6, C-6', 6- \times CH₂O-).

4.3.14. 1',2,3,3',4,4'-Heksa-*O*-benzylo-6,6'-*O*-(3,6,9-trioksaundekan-1,11-diylo)-sacharoza (3.11)

Związek wykonano w sposób następujący:

1. Według przepisu ogólnego *F* wariant 2, przy użyciu ditosylanu glikolu tetraetylenowego¹⁶⁵ (chromatografia w układzie heksan-octan etylu od 2:1 do 1:1) w skali 1,2 mmola.
2. Otrzymaną w ten sposób mieszaninę potraktowano w sposób, opisany w przepisie ogólnym *G* (chromatografia z użyciem octanu etylu jako fazy ruchomej) otrzymując lekko zanieczyszczony związek 3.11a.
3. Produkt poprzedniej reakcji rozpuszczono w DMF (30mL), dodano wodorek sodu (0,48 g; 9,6 mmola) a po 20 minutach mieszania w temperaturze pokojowej dodano bromek benzyłu (1,2 mL; 9,6 mmola) i mieszanie kontynuowano przez 2 godziny. Dodano ostrożnie wodę (70 mL) i produkty reakcji ekstrahowano za pomocą octanu etylu



(70 mL). Fazę organiczną przemyto wodą (50 mL), osuszono i zateżono. Właściwy produkt wyizolowano chromatograficznie, stosując jako fazę ruchomą układ heksan-octan etylu od 2:1 do 1:1. Otrzymano 1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylo-6,6'-*O*-(3,6,9-trioksaundekan-1,11-diylo)-sacharozę (**3.11**; 0,43 g; 0,41 mmola; 35%) jako lekko żółty olej.

$[\alpha]_D = +53,9^\circ$.

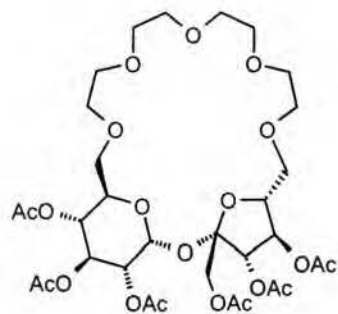
m/z : 1063 $[M(C_{62}H_{72}O_{14})+Na^+]$.

1H NMR (500 MHz, wybrane sygnały) δ : 5.72 (s, 1H, $J_{1,2} = 3.5$ Hz, H-1).

^{13}C NMR (125 MHz) δ : 139.0, 138.8, 138.5, 138.4, 138.3, 138.0 (6 \times C od Bn), 104.4 (C-2'), 89.4 (C-1), 83.4, 82.0, 81.7, 80.0, 79.5, 77.7, oraz 70.79 (C-2,3,3',4,4',5,5'), 75.4, 74.8, 73.4, 72.8, 72.5, 72.2, 71.7, 71.6, 71.3, 71.0 (podwójna intensywność), 70.93, 70.89 (podwójna intensywność), 70.6 (podwójna intensywność), 69.8 (C-1',6,6', 6 \times OCH₂Ph oraz 8 \times -OCH₂- od pierścienia).

Analiza dla C₆₂H₇₂O₁₄: obl.: C 71,52; H 6,70; ozn.: C 71,4 H 6,8.

4.3.15. 1',2,3,3',4,4'-Heksa-*O*-acetylo-6,6'-*O*-(3,6,9-trioksaundekan-1,11-diylo)-sacharoza (**3.11a**)



Związek wykonano z 1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylo-6,6'-*O*-(3,6,9-trioksaundekan-1,11-diylo)-sacharozy (**3.11**; 0,24 g; 0,24 mmola) według przepisu ogólnego **G** (chromatografia z użyciem octanu etylu jako fazy ruchomej) otrzymując właściwy produkt (**3.11a**; 0,09 g; 0,12 mmola; 50%) jako lekko żółty olej.

$[\alpha]_D = +18,3^\circ$.

m/z : 775.2639 $[M(C_{32}H_{48}O_{20}) + Na^+ \text{ obliczona } 775.2631]$.

1H NMR (500 MHz) δ : 5.65 (d, 1H, $J_{1,2} = 3.6$ Hz, H-1), 5.38 (dd, 1H, $J_{3,4} = 9.9$, $J_{2,3} = 10.1$ Hz, H-3), 5.34 (d, 1H, $J_{3',4'} = 5.4$ Hz, H-3'), 5.28 (dd, 1H, $J_{4',5'} = 5.4$ Hz, H-4'), 5.12 (dd, 1H, $J_{4,5} = 9.9$ Hz, H-4), 4.78 (dd, 1H, H-2), 4.19-4.12 (m, 2H, H-5 oraz H-5'), 4.18 (d, 1H, $J_{1'A,1'B} = 12.2$ Hz, H-1'A), 4.07 (d, 1H, H-1'B), 4.00-3.53 (m, 20H, 8 \times -CH₂O-, H-6A, H-6B, H-6'A, H-6'B), 2.12, 2.033, 2.026, 2.01, 1.99, 1.95 (6 \times s, 6 \times 3H, 6 \times COCH₃).

^{13}C NMR (125 MHz) δ : 170.13, 170.10, 169.9, 169.8, 169.6, 169.5 (6 \times CO), 104.0 (C-2'), 89.8 (C-1), 81.0 (C-5'), 75.9 (C-3'), 75.4 (C-4'), 70.5 (C-2), 69.9 (C-3), 69.6 (C-5), 68.7 (C-4), oraz 62.7 (C-1'), 71.4 (podwójna intensywność), 71.12, 71.08, 70.96, 70.81, 70.70,

70.67, 70.61, 69.4 (C-6, C-6', 8×-OCH₂- od pierścienia), 20.7, 20.64, 20.62, 20.53, 20.48 (podwójna intensywność) (6×COCH₃).

4.3.16. 1',2,3,3',4,4'-Hexa-*O*-benzylo-6,6'-*O*-(1,2-difenoksyetylideno)-sacharoza (3.13)

Związek wykonano według przepisu ogólnego *F* wariant 1 przy użyciu ditylosylanu 1,2-bis-(2-hydroksyetoksy)-benzenu¹⁶⁶ (chromatografia w układzie heksan-octan etylu od 3:1 do 3:2, następnie HPLC w układzie heksan-octan etylu 3:2) w skali 3.0 mmole. Właściwy produkt wyizolowano z wydajnością 48% jako bezbarwny olej.

$[\alpha]_D = +25,1^\circ$.

m/z : 1067 $[M(C_{64}H_{68}O_{13})+Na^+]$.

¹H NMR (500 MHz, wybrane sygnały) δ : 6.9-6.7 (m, 4H, -C₆H₄-), 5.58 (d, 1H, $J_{1,2} = 3.5$ Hz, H-1).

¹³C NMR (125 MHz) δ : 149.0, 148.7 (2×C od -C₆H₄-), 139.0, 138.8, 138.6, 138.3, 138.1, 137.8 (6×C od Bn), 104.6 (C-2'), 90.3 (C-1), 84.1, 83.2, 82.0, 79.9, 79.8, 77.8 oraz 71.0 (C-2,3,3',4,4',5,5'), 75.4, 74.9, 73.4 (podwójna intensywność), 72.55, 72.51, 72.3, 70.8, 70.7, 70.2, 70.1, 69.6, 69.1 (C-1',6,6', 6×OCH₂Ph oraz 4×-OCH₂- od pierścienia).

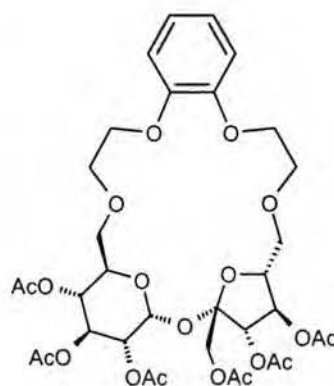
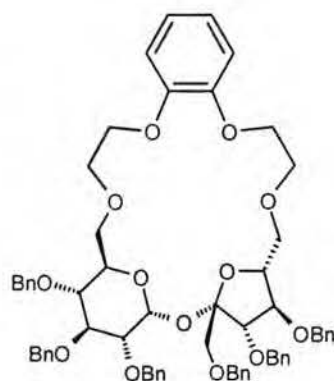
Analiza dla C₆₄H₆₈O₁₃: obl.: C 73,54; H 6,56; ozn.: C 73,4; H 6,4.

4.3.17. 1',2,3,3',4,4'-Hexa-*O*-acetylo-6,6'-*O*-(1,2-difenoksyetylideno)-sacharoza (3.13a)

Związek wykonano z 1',2,3,3',4,4'-hexa-*O*-benzylo-6,6'-*O*-(1,2-difenoksyetylideno)-sacharozy (3.13a; 0,14 g; 0,13 mmola) według przepisu ogólnego *G* (chromatografia w układzie heksan-octan etylu 1:1) otrzymując właściwy produkt (3.13a; 0,077 g, 0,1 mmola, 78%) jako białe, krystaliczne ciało stałe.

$[\alpha]_D = +39,2^\circ$. Tt. = 152-153°C.

m/z : 779 $[M(C_{34}H_{44}O_{19})+Na^+]$.

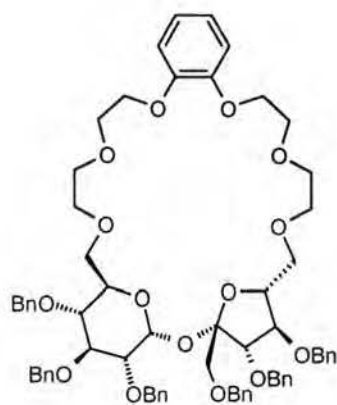


^1H NMR (500 MHz) δ : 6.9-6.8 (m, 4H, $-\text{C}_6\text{H}_4-$), 5.65 (d, 1H, $J_{1,2} = 3.7$ Hz, H-1), 5.45 (dd, 1H, $J_{3,4} = 9.9$, $J_{2,3} = 10.1$ Hz, H-3), 5.37 (d, 1H, $J_{3',4'} = 5.0$ Hz, H-3'), 5.36 (dd, 1H, $J_{4',5'} = 5.2$ Hz, H-4'), 5.12 (dd, 1H, $J_{4,5} = 9.9$ Hz, H-4), 4.83 (dd, 1H, H-2), 4.3-3.7 (m, 16H, H-1', H-5, H-5', H-6A, H-6'A, H-6B, H-6'B, $4 \times \text{CH}_2\text{O}$), 2.20, 2.08, 2.07, 2.06, 2.01, 2.00 ($6 \times \text{s}$, $6 \times 3\text{H}$, $6 \times \text{COCH}_3$).

^{13}C NMR (125 MHz) δ : 170.3, 170.2, 170.0, 169.9, 169.8, 169.7 ($6 \times \text{CO}$), 148.8, 148.6, 121.3, 121.2, 113.33, 113.25 (aromatyczne), 104.0 (C-2'), 89.9 (C-1), 81.3 (C-5'), 76.3 (C-3'), 75.6 (C-4'), 72.3 (C-6'), 70.6 (C-2), 70.1 (C-3), 70.0 (C-6), 69.8 (C-5), 68.9 (C-4), 70.4, 69.9, 69.5, 69.3, 62.4 (C-1' oraz $4 \times -\text{OCH}_2-$) 20.8, 20.7, 20.66, 20.60, 20.56, 20.52 ($6 \times \text{COCH}_3$).

Analiza dla $\text{C}_{34}\text{H}_{44}\text{O}_{19}$: obl.: C 53,97; H 5,86; ozn.: C 53,8; H 6,1.

4.3.18. 1',2,3,3',4,4'-Hexa-O-benzyl-6,6'-O-(1,2-difenoksy-3-oksa-pentylideno)-sacharoza (3.14)



Związek wykonano według przepisu ogólnego *F* wariant 1 przy użyciu ditosylanu 1,2-bis-(5-hydroksy-3-oksa-pentoksy)-benzenu¹⁶⁶ (chromatografia w układzie heksan-octan etylu 1:1, następnie HPLC w tym samym układzie) w skali 0,78 mmola. Właściwy produkt wyizolowano z wydajnością 33% jako bezbarwny olej.

$[\alpha]_{\text{D}} = +40,2^\circ$.

m/z : 1155 [$\text{M}(\text{C}_{68}\text{H}_{76}\text{O}_{15}) + \text{Na}^+$].

^1H NMR (500 MHz, wybrane sygnały) δ : 5.65 (d, 1H, $J_{1,2} = 3.6$ Hz, H-1).

^{13}C NMR (125 MHz) δ : 149.18, 149.13 ($2 \times \text{C}$ od $-\text{C}_6\text{H}_4-$), 139.0, 138.7, 138.4, 138.34, 138.26, 138.0 ($6 \times \text{C}$ od Bn), 121.6 (podwójna intensywność), 115.0, 114.7 ($4 \times \text{C}$ od $-\text{C}_6\text{H}_4-$), 104.2 (C-2'), 89.4 (C-1), 83.4, 81.9, 81.8, 79.9, 79.5, 77.9 oraz 71.08 (C-2,3,3',4,4',5,5'), 75.4, 74.7, 73.3, 72.59, 72.58, 72.49, 71.8, 71.7, 71.1, 70.95, 70.92, 70.5, 69.84, 69.80, 69.7, 69.5, 69.4 (C-1',6,6', $6 \times \text{OCH}_2\text{Ph}$ oraz $8 \times -\text{OCH}_2-$ od pierścienia).

Analiza dla $\text{C}_{68}\text{H}_{76}\text{O}_{15}$: obl.: C 72,07; H 6,76; ozn.: C 72,3; H 6,6.

4.3.19. 1',2,3,3',4,4'-hexa-*O*-acetylo-6,6'-*O*-(1,2-difenoksy-3-oksa-pentyliдено)-sacharoza (3.14a)

Związek wykonano z 1',2,3,3',4,4'-hexa-*O*-benzylo-6,6'-*O*-(1,2-fenoksy-3-oksapentyliдено)-sacharozy (3.14; 100 mg; 0,088 mmola) według przepisu ogólnego *G* (chromatografia w układzie heksan-octan etylu 1:1) otrzymując właściwy produkt (3.14a; 24 mg; 0,028 mmola; 32%) jako bezbarwny olej.

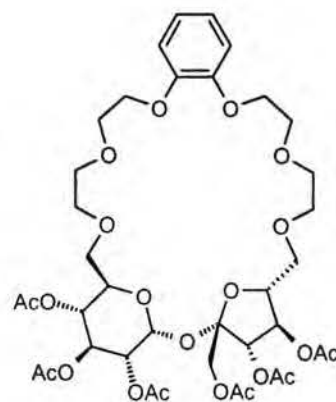
$[\alpha]_D = +46,6^\circ$.

m/z : 867,2926 [$M(C_{38}H_{52}O_{21})+Na^+$ obliczona 867,2893].

1H NMR (500 MHz wybrane sygnały) δ : 6.92-6.86 (m, 4H, -C₆H₄-), 5.66 (d, 1H, $J_{1,2} = 3.8$ Hz, H-1), 2.2, 2.09, 2.08, 2.05, 2.00, 1.99 (6×s, 6×3H, 6×COCH₃).

^{13}C NMR (125 MHz) δ : 170.16, 170.15, 170.0 (podwójna intensywność), 169.9, 169.7 (6×CO), 149.1, 149.0, 121.5 (podwójna intensywność), 114.5, 114.4 (aromatyczne), 103.6 (C-2'), 89.7 (C-1), 80.6, 75.9, 75.2, 70.4, 69.94, 69.7 oraz 69.1 (C-2,3,3',4,4',5,5'), 71.5, 71.4, 71.0, 70.9, 70.6, 69.86 (podwójna intensywność), 69.81, 69.3, 69.2, 63.1 (C-1',6,6' oraz 8×-OCH₂- od pierścienia), 20.72, 20.67, 20.63 (podwójna intensywność), 20.57, 20.54 (6×COCH₃).

Analiza dla C₃₈H₅₂O₂₁: obl.: C 50,02; H 6,20; ozn.: C 49,8; H 6,2.

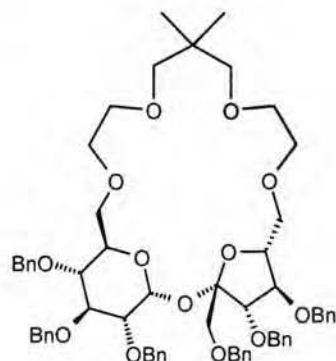


4.3.20. 1',2,3,3',4,4'-Heksa-*O*-benzylo-6,6'-*O*-(5,5-dimetylo-3,7-dioksanonan-1,9-diylo)-sacharoza (3.15)

Związek wykonano według przepisu ogólnego *F* wariant 1 przy użyciu ditosylanu 5,5-dimetylo-3,7-dioksanonan-1,9-diolu (chromatografia w układzie heksan-octan etylu 4:1, następnie HPLC w tym samym układzie) w skali 0,65 mmola. Właściwy produkt wyizolowano z wydajnością 37% jako bezbarwny olej.

$[\alpha]_D = +37,4^\circ$.

m/z : 1061 [$M(C_{63}H_{74}O_{13})+Na^+$].

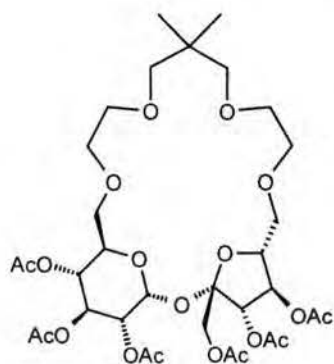


^1H NMR (500 MHz wybrane sygnały) δ : 5.66 (d, 1H, $J_{1,2} = 3.5$ Hz, H-1), 0.86, 0.83 (2×s, 2×3H, 2×CH₃).

^{13}C NMR (125 MHz) δ : 138.9, 138.72, 138.67, 138.47, 138.40, 138.3, (6×C od Bn), 104.1 (C-2'), 89.4 (C-1), 83.4, 82.02, 81.99, 79.9, 79.7, 77.8 oraz 70.82 (C-2,3,3',4,4',5,5'), 76.6, 76.4, 75.4, 74.7, 73.3, 72.65, 72.57, 72.55, 71.7 (podwójna intensywność), 71.0, 70.78, 70.75, 70.73, 69.6 (C-1',6,6', 6×OCH₂Ph oraz 6×-OCH₂- od pierścienia) 36.1 (CMe₂), 22.3, 22.1 (2×CH₃).

Analiza dla C₆₃H₇₄O₁₃: obl.: C 72,81; H 7,18; ozn.: C 72,8; H 7,2.

4.3.21. 1',2,3,3',4,4'-Heksa-O-acetylo-6,6'-O-(5,5-dimetylo-3,7-dioksanonan-1,9-diylo)-sacharoza (3.15a).



Związek wykonano z 1',2,3,3',4,4'-heksa-O-benzylo-6,6'-O-(5,5-dimetylo-3,7-dioksanonan-1,9-diylo)-sacharozy (3.15; 161 mg; 0,15 mmola) według przepisu ogólnego G (chromatografia w układzie heksan-octan etylu 1:1) otrzymując właściwy produkt (3.15a; 70 mg; 0,093 mmola, 60%) jako bezbarwny olej.

$[\alpha]_{\text{D}} = +43,3^{\circ}$.

m/z : 773,2822 [M(C₃₃H₅₀O₁₉)+Na⁺ obliczona 773.2839].

^1H NMR (400 MHz) δ : 5.66 (d, 1H, $J_{1,2} = 3.6$ Hz, H-1), 5.47-5.38 (m, 3H, H-3, H-3' oraz H-4'), 5.11 (dd, 1H, $J_{3,4} = 9.8$, $J_{4,5} = 9.8$ Hz, H-4), 4.88 (dd, 1H, $J_{2,3} = 10.4$ Hz, H-2), 2.19, 2.10, 2.08, 2.06, 2.05, 2.01 (6×s, 6×3H, 6×COCH₃), 0.88, 0.86 (2×s, 2×3H, 2×CH₃).

^{13}C NMR (100 MHz) δ : 170.22, 170.18, 170.02, 169.98, 169.93, 169.62 (6×CO), 103.3 (C-2'), 89.5 (C-1), 80.8, 75.7, 74.9, 70.3, 69.9, 69.5 oraz 69.1 (C-2,3,3',4,4',5,5'), 76.1, 75.9, 71.2 (podwójna intensywność), 71.0, 70.8, 70.6, 69.6, 63.1 (C-1',6,6' oraz 6×-OCH₂- od pierścienia), 35.9 (CMe₂), 22.3, 22.2 (2×CH₃), 20.76, 20.72, 20.65, 20.61, 20.52 (podwójna intensywność, 6×COCH₃).

Analiza dla C₃₃H₅₀O₁₉: obl.: C 52,80; H 6,71; ozn.: C 53,0; H 6,5.

4.3.22. **1',2,3,3',4,4'-Heksa-O-benzylo-6,6'-O – [[4,5-bis-(2,2-dimetylo-5(R)-dioksolan-5-yl)-3,6-dioksa-oktan-1,8-diylo]-sacharoza (3.17)**

Związek wykonano według przepisu ogólnego **F** wariant 1 przy użyciu ditosylanu 1,2:5,6-di-*O*-izopropylideno-3,4-bis-*O*-(2-hydroksyetylo)-*D*-mannitolu¹⁶⁷ (chromatografia w układzie heksan-octan etylu od 2:1 do 1:1) w skali 1,2 mmola. Właściwy produkt wyizolowano z wydajnością 22% jako bezbarwny olej.

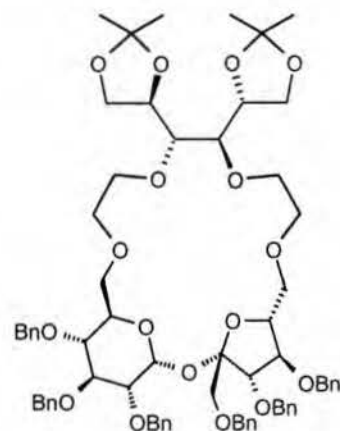
$[\alpha]_D = +40,1^\circ$.

m/z : 1219 $[M(C_{70}H_{84}O_{17})+Na^+]$.

¹H NMR (500 MHz, wybrane sygnały) δ : 5.54 (s, 1H, $J_{1,2} = 3.4$ Hz, H-1), 1.40, 1.39, 1.34, oraz 1.33 (4×s, 4×3H, 4×CH₃).

¹³C NMR (125 MHz) δ : 138.1, 138.8, 138.5, 138.3, 138.2, 138.1 (6×C od Bn), 108.9, 108.5 (2×CMe₂) 104.0 (C2'), 89.9 (C1), 83.4, 82.1, 81.9, 80.2, 80.0, 79.99, 79.8, 77.4, 75.2, 74.23, 70.9, (C-2,3,3',4,4',5,5' oraz 4×CH od mannitolu), 75.2, 74.8, 74.18, 73.6, 73.3, 73.0, 72.9, 72.4, 72.2, 71.8, 71.3, 70.8, 70.5, 67.7, 67.0 (C-1',6,6', 6×OCH₂Ph, 4×-OCH₂- od pierścienia oraz 2×CH₂O- od mannitolu), 26.9, 26.8, 25.9, 25.5 (4×CH₃).

Analiza dla C₇₀H₈₄O₁₇: obl.: C 70,21; H 7,07; ozn.: C 70,2; H 7,1.



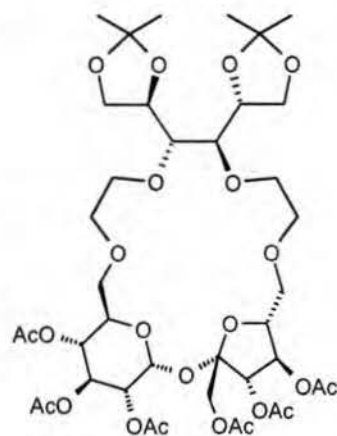
4.3.23. **1',2,3,3',4,4'-Heksa-O-acetylo-6,6'-O – [[4,5-bis-(2,2-dimetylo-5(R)-dioksolan-5-yl)-3,6-dioksa-oktan-1,8-diylo]-sacharoza (3.17a)**

Wykonano ze związku 3.17 (51 mg; 0,042 mmola) według przepisu ogólnego **G** (chromatografia w układzie heksan-octan etylu 1:1) otrzymując właściwy produkt (**3.15a**; 18 mg; 0,02 mmola; 47%) jako białe, krystaliczne ciało stałe.

$[\alpha]_D = +40,5^\circ$. Tt. = 78-82°C.

m/z : 931 $[M(C_{40}H_{60}O_{23})+Na^+]$.

¹H NMR (500 MHz) δ : 5.62 (d, 1H, $J_{1,2} = 3.5$ Hz, H-1), 5.51 (dd, 1H, $J_{3,4} = 9.9$, $J_{2,3} = 10.1$ Hz, H-3), 5.40 (d, 1H, $J_{3',4'} = 6.5$ Hz, H-3'), 5.35 (dd, 1H, $J_{4',5'} = 6.7$ Hz, H-4'), 5.27 (dd, 1H, $J_{4,5} = 9.8$ Hz, H-4), 4.92 (dd, 1H, H-2), 4.46-4.40 (m, 1H,



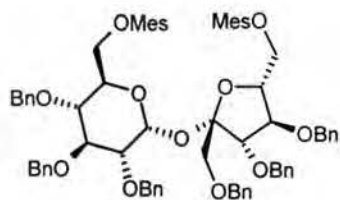
H-2 lub H-5 od mannitolu), 2.19, 2.11, 2.10, 2.07, 2.05, oraz 2.00 (6×s, 6×3H, 6×COCH₃), 1.401, 1.395, 1.33 (3H, 6H, 3H, 2×CMe₂).

¹³C NMR (125 MHz) δ: 170.22, 170.17, 170.04, 169.99, 169.93, 169.4 (6×C=OCH₃) 109.0, 108.9 (2×CMe₂) 103.0 (C-2'), 89.8 (C-1), 80.7 (C-5'), 75.9 (C-3'), 75.03 (C-4'), 74.2 (C-2 lub C-5 od mannitolu), 70.2 (C-2), 70.0 (C-3), 69.68 (C-5), 68.4 (C-4), 80.0, 79.8, 74.98 (C-2 lub C-5 od mannitolu oraz C-3, C-4 od mannitolu), 73.3, 73.1, 72.9, 71.4, 71.2, 69.70, 67.5, 67.0, 63.7 (C-1', 6,6', 4× -OCH₂- od pierścienia oraz C-1, C-6 od mannitolu) 26.9, 26.8, 25.7, 25.5 (4×CH₃), 20.8, 20.72, 20.68, 20.65, 20.56, 20.50 (6×COCH₃).

Analiza dla C₄₀H₆₀O₂₃·H₂O: obl.: C 52,85; H 6,65. ozn: C 52,7; H 6,8.

4.3.24. 6,6'-Di-O-metylenosulfonylo-1',2,3,3',4,4'-heksa-O-benzylosacharoza (3.20)

Związek wykonano z 1',2,3,3',4,4'-heksa-O-benzylosacharozy (3.3; 0,75 g; 0,85 mmola) według przepisu ogólnego **B** (chromatografia w układzie heksan-octan etylu od 4:1 do 3:2) otrzymując właściwy produkt (3.20; 0,74 g; 0,71 mmola; 84%) jako lekko żółty olej.



$[\alpha]_D = +39,3^\circ$.

m/z : 1061 $[M(C_{56}H_{62}O_{15}S_2)+Na^+]$.

¹H NMR (200 MHz, wybrane sygnały) δ: 5.62 (s, 1H, $J_{1,2} = 3.7$ Hz, H-1), 2.89 (s, 6H, 2×-SO₂CH₃).

¹³C NMR (50 MHz) δ: 139.1, 138.5 (podwójna intensywność), 138.32, 138.26, 138.18 (6×C od Bn) 105.4 (C-2'), 90.4 (C-1), 84.1, 82.2, 81.8, 80.1, 78.6, 77.4, 69.98 (C-2,3,3',4,4',5,5'), 76.1, 75.6, 74.0, 73.6, 73.4, 73.3, 71.7 (C-1' oraz 6×OCH₂Ph), 69.94, 69.3 (C-6,6'), 37.9 (podwójna intensywność; 2×-SO₂CH₃).

Analiza dla C₅₆H₆₂O₁₅S₂: obl.: C 64,73; H 6,01; S 6.16. ozn: C 64,7; H 6,2.; S 5,9.

4.3.25. 1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylo-6'-*O*-*t*-butyldimetylosililosacharoza (3.23)

Do mieszanego roztworu 1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylosacharozy (3.3; 1,25 g; 1,4 mmola), DIPEA (0,8 mL; 4,8 mmola) i DMAP (0,12 g; 0,01 mmola) w bezwodnym chlorku metylenu (25 mL) dodano porcjami, w ciągu 4 godzin, chlorek *t*-butyldimetylosililu (0,27g; 1,4 mmola), jako roztwór w bezwodnym chlorku metylenu (5 mL). Mieszanie kontynuowano w temperaturze pokojowej przez 24 godziny, po czym dodano wodę (70 mL) i produkty reakcji ekstrahowano eterem dietylowym (70 mL). Fazę organiczną przemyto wodą (50 mL), solanką (50 mL), osuszono i zatężono. Właściwy produkt wyizolowano chromatograficznie w układzie heksan-octan etylu od 7:1 do 1:1. Otrzymano 1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylo-6'-*O*-*t*-butyldimetylosililosacharozę (3.23; 0,48g; 0,48 mmola) jako bezbarwny olej. Wydajność reakcji - 48%, obliczono w przeliczeniu na odzyskany substrat (3.3; 0,36 g; 0,41 mmola).

$[\alpha]_D = +33,5^\circ$.

m/z : 1019 $[M(C_{60}H_{72}O_{11}Si)+Na^+]$.

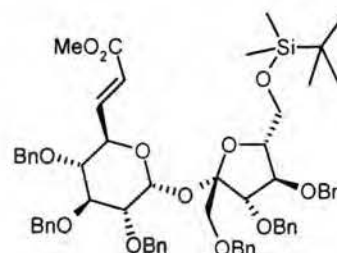
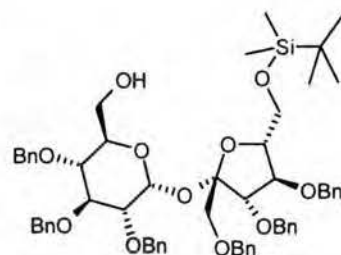
¹H NMR (200 MHz, wybrane sygnały) δ : 5.97 (s, 1H, $J_{1,2} = 3.8$ Hz, H-1), 0.88 (s, 9H, CMe_3), 0.06, 0.05 (2×s, 2×3H, 2×SiCH₃).

¹³C NMR (50 MHz) δ : 138.8, 138.4 (podwójna intensywność), 138.2, 137.9, 137.7 (6×C od Bn), 104.3 (C-2'), 88.6 (C-1), 83.6, 81.9, 80.7, 80.6, 80.1, 77.8 oraz 71.2 (C-2,3,3',4,4',5,5'), 75.6, 74.9, 73.5, 73.1, 72.6, 72.0, 71.8, oraz 62.9, 62.0 (C-1',6,6', 6×OCH₂Ph), 25.9 (CMe_3), 18.3 (CMe_3), -5.0 (podwójna intensywność, 2×SiCH₃).

Analiza dla C₆₀H₇₂O₁₁Si: obl.: C 72,26; H 7,28; ozn.: C 72,0; H 7,4.

4.3.26. 6-*O*-*t*-butyldifenylsililo-1,3,4-tri-*O*-benzylo- β -D-fruktofuranozyl- $(2 \leftrightarrow 1)$ -(*E*)-2,3,4-tri-*O*-benzylo-6,7-dideoksy- α -D-gluko-okt-6-eno-1,5-piranozydouronian metylu (3.24)

Wykonano z 1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylo-6'-*O*-*t*-butyldimetylosililosacharozy (3.23) w dwóch etapach, zgodnie z przepisami ogólnymi *D* i *E* w skali 0,08 mmola. Po chromatografii w układzie heksan-octan etylu 9:1



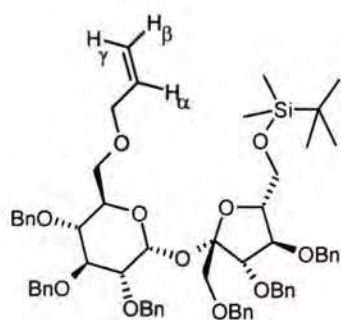
związek **3.24** wyizolowano z wydajnością ok. 80% jako lekko żółty olej. Widmo NMR sugerowało, że związek jest lekko zanieczyszczony. Ponieważ jednak udało mi się osiągnąć zasadniczy cel jego wykonania, jakim było nim udowodnienie faktu zabezpieczenia grupy hydroksylowej związanej z atomem węgla C-6' sacharozy grupą *t*-butyldimetylosililową, doczyszczanie związku wyłącznie w celu wykonania analizy elementarnej i pomiaru skręcalności właściwej uznałem za zbędne.

m/z : 1073 [$M(C_{63}H_{74}O_{12}Si)+Na^+$].

1H NMR (500 MHz, wybrane sygnały) δ : 6.93 (dd, 1H, $J_{5,6} = 4.4$, $J_{6,7} = 15.8$ Hz, H-6), 6.04 (dd, 1H, $J_{5,7} = 1.8$ Hz, H-7), 5.95 (d, 1H, $J_{1,2} = 3.7$ Hz, H-1), 4.46 (d, 1H, $J_{3,4'} = 7.5$ Hz, H-3'), 4.33 (dd, 1H, $J_{4',5'} = 7.5$ Hz, H-4'), 3.96 (dd, 1H, $J_{2,3} = 7.4$, $J_{3,4} = 8.9$ Hz), 3.75 (s, 3H, OCH₃), 3.69 (d, 1H, $J_{1'A,1'B} = 10.9$ Hz, H-1'A), 3.22 (dd, 1H, $J_{1,2} = 10.1$ Hz, H-4), 0.93 (s, 9H, CMe₃), 0.10, 0.08 (2×s, 2×6H, 2×SiCH₃).

^{13}C NMR (125 MHz) δ : 166.7 (CO), 162.9 (CMe₃), 145.1, (C-6), 138.7, 138.34, 138.28, 138.0, 137.99, 137.89 (6×C od Bn), 120.8 (C-7), 104.2 (C-2'), 88.8 (C-1), 83.8 (C-3'), 81.8 (C-4'), 81.7 (C-5'), 81.6 (C-4'), 81.0 (C-3), 79.9 (C-2), 75.6, 75.1, 73.4, 73.0, 72.7, 72.1 (6×CH₂Ph), 71.7 (C-1'), 69.7 (C-5), 63.4 (C-6'), 51.4 (OCH₃), 25.9 (potrójna intensywność, CMe₃), -5.42, -5.44 (2×SiCH₃).

4.3.27. 1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylo-6-*O*-allilo-6'-*O*-*t*-butyldimetylosililosacharoza (**3.25**)



Związek wykonano z 1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylo-6'-*O*-*t*-butyldimetylosililosacharozy (**3.23**; 0,48 g; 0,48 mmola) według przepisu ogólnego **C** (chromatografia w układzie heksan-octan etylu od 9:1 do 4:1) otrzymując właściwy produkt (**3.25**; 0,25 g; 0,24 mmola, 50%) jako bezbarwny olej.

$[\alpha]_D = +27,9^\circ$.

m/z : 1059 [$M(C_{63}H_{76}O_{11}Si)+Na^+$].

1H NMR (500 MHz, wybrane sygnały) δ : 5.95-5.80 (m, 1H, H- α), 5.33-5.20 (m, 1H, H- β), 5.21-5.10 (m, 1H, H- γ), 5.84 (d, 1H, $J_{1,2} = 3.6$ Hz, H-1), 0.95, (s, 9H, SiCMe₃) 0.13, 0.12 (2×s, 2×3H, 2×SiMe).

^{13}C NMR (125 MHz) δ : 139.0, 138.8, 138.5, 138.4, 138.2, 138.0 (6 \times C od Bn), 134.7 (OCH₂CH=CH₂), 116.9 (OCH₂CH=CH₂), 104.5 (C-2'), 90.0 (C-1), 84.3, 83.1, 82.0, 81.6, 79.9, 77.6 oraz 70.5 (C-2,3,3',4,4',5,5'), 75.5, 74.8, 73.4, 73.1, 72.4, 72.3, 72.1, 71.0, 68.4, 64.5 (C-1',6,6', 6 \times CH₂Ph oraz OCH₂CH=CH₂), 26.0 (potrójna intensywność, CMe₃), 18.4 (SiCMe₃), -5.27, -5.32 (2 \times -SiMe).

4.3.28. 1',2,3,3',4,4'-Heksa-O-benzylo-6-O-allilosacharoza (3.26)

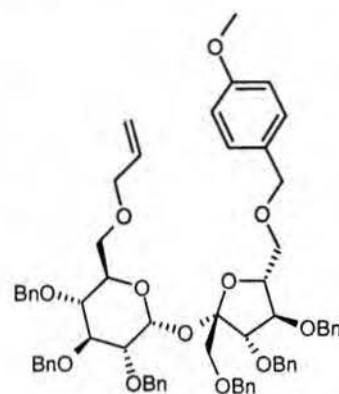
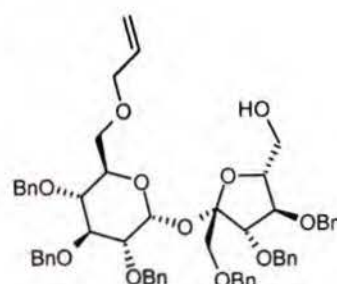
Roztwór 1',2,3,3',4,4'-heksa-O-benzylo-6-O-allilo-6'-O-*t*-butyldimetylosilosacharozy (3.25; 0,22 g; 0,21 mmola) i fluorku tetrabutylamoniowego (0,11 g; 0,42 mmola) w THF (5mL) mieszano w temperaturze pokojowej przez 3 godziny. Mieszaninę poreakcyjną podzielono między wodę (25 mL) i octan etylu (30 mL). Fazę organiczną osuszono i zatężono a właściwy produkt reakcji izolowano chromatograficznie w układzie heksan-octan etylu od 3:1 do 2:1. Otrzymano 1',2,3,3',4,4'-heksa-O-benzylo-6-O-allilosacharozę (3.26; 0,17 g; 0,19 mmola; 89%) jako lekko żółty olej. Związek ten można również otrzymać bez etapu oczyszczania chromatograficznego 1',2,3,3',4,4'-heksa-O-benzylo-6-O-allilo-6'-O-*t*-butyldimetylosilosacharozy (3.25). Wydajność wynosi wówczas 46%, licząc od związku 3.23. Produkt scharakteryzowałem jedynie przy pomocy widma masowego, uznając go za związek przejściowy w kilkietapowej syntezie.

$[\alpha]_{\text{D}} = +35,2^{\circ}$.

m/z : 945 $[M(\text{C}_{57}\text{H}_{62}\text{O}_{11})+\text{Na}^{\dagger}]$.

4.3.29. 1',2,3,3',4,4'-Heksa-O-benzylo-6-O-allilo-6'-O-*p*-metoksybenzylosacharoza (3.27)

Do roztworu 1',2,3,3',4,4'-heksa-O-benzylo-6-O-allilosacharozy (3.26; 170 mg; 0,19 mmola) w DMF (10 mL) dodano wodorek sodu (40 mg; 0,8 mmola) a po 20 minutach mieszania w temperaturze pokojowej chlorek *p*-metoksybenzylu (0,16 mL, 1,2 mmola) i mieszanie kontynuowano przez 4 godziny. Dodano metanol (3 mL).



Mieszaninę poreakcyjną podzielono między wodę (30 mL) i eter (30 mL). Fazę organiczną przemyto wodą (30 mL), osuszono i zateżono a właściwy produkt reakcji wyizolowano chromatograficznie, stosując układ heksan-octan etylu 5:1 jako eluent. Otrzymano 1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylo-6-*O*-allilo-6'-*O*-*p*-metoksybenzylosacharozę (**3.27**; 113 mg; 0,11 mmola; 63%) jako lekko żółty olej.

$[\alpha]_D = +33,3^\circ$.

m/z : 1065 $[M(C_{65}H_{70}O_{12})+Na^+]$.

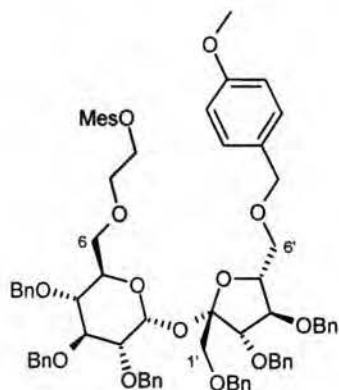
1H NMR (200 MHz, wybrane sygnały) δ : 5.95-5.80 (m, 1H, $CH_2=CH-CH_2-$), 5,70 (d, 1H, $J_{1,2} = 3.7$ Hz, H-1), 3.73 (s, 3H, CH_3).

^{13}C NMR (50 MHz) δ : 159.1 (C od $CH_3OC_6H_4$), 138.9, 138.7, 138.3, 138.2 (podwójna intensywność) 137.9 ($6 \times C$ od Bn), 134.7 ($CH_2=CH-CH_2-$), 130.2 (C od $CH_3OC_6H_4$), 129.1 (podwójna intensywność, CH od $CH_3OC_6H_4$), 117.1 ($CH_2=CH-CH_2-$), 113.7 (podwójna intensywność, CH od $CH_3OC_6H_4$), 104.6 (C-2'), 89.9 (C-1), 83.9, 82.5, 81.9, 79.8, 79.6, 77.5 oraz 70.5 (C-2,3,3',4,4',5,5'), 75.4, 74.8, 73.4, 72.94, 72.85, 72.5, 72.3, 72.1, 71.1 (podwójna intensywność) oraz 68.3 (C-1',6,6', $OCH_2CH=CH_2$, $CH_2C_6H_4OCH_3$ oraz $6 \times CH_2Ph$), 55.2 (CH_3).

4.3.30. 1',2,3,3',4,4'-Heksa-*O*-benzylo-6'-*O*-*p*-metoksybenzylo-6-*O*-(2-metylo sulfonyloksyetylo)-sacharoza (**3.30**)

Związek wykonano w trzech etapach:

- 1',2,3,3',4,4'-Heksa-*O*-benzylo-6-*O*-allilo-6'-*O*-*p*-metoksybenzylosacharozę (**3.27**; 105 mg; 0,1 mmola) i nadjodan sodu (0,2 g; 1,0 mmol) rozpuszczono w mieszaninie THF (6 mL), H_2O (4 mL) i *t*-butanolu (1 mL) Dodano czterotlenek osmu (ok. 5 mg)



i całość mieszano w temperaturze pokojowej przez 16 godzin. Dodano metanol (3 mL) nasycony, wodny roztwór kwaśnego siarczynu sodu (3 mL) i kontynuowano mieszanie przez godzinę. Dodano wodę (30 mL) i produkty reakcji ekstrahowano

octanem etylu (30 mL). Fazę wodną odrzucono a organiczną przemyto wodą (2×15 mL) i solanką (2×15 mL). Po usunięciu rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem

otrzymano 1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylo-6'-*O*-(*p*-metoksybenzylo)-6-*O*-(2-oksyetylo)-sacharozę (**3.28**; 105 mg; 0,1mmola; 100%) jako szary olej, który bez dodatkowego oczyszczania i analiz użyto do następnej reakcji.

- Związek **3.28** (105 mg; 0,1 mmola) rozpuszczono w mieszaninie chlorku metylenu (2,5 mL) i metanolu (2,5 mL) i ochłodzono do ok. -78°C za pomocą łaźni aceton-suchy lód. Dodano borowodorek sodu (20 mg; 0,5 mmola) i całość mieszano przez 0,5 godziny. Rozpuszczalnik usunięto pod zmniejszonym ciśnieniem a pozostałość podzielono między wodę (20 mL) i octan etylu (20 mL). Fazę organiczną przemyto solanką (20 mL), osuszono i zateżono a otrzymaną 1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylo-6-*O*-(2-hydroksyetylo)-6'-*O*-(*p*-metoksybenzylo)-sacharozę (**3.29**) bez dodatkowego oczyszczania i analiz użyto do następnej reakcji.
- Związek **3.29** potraktowano zgodnie z przepisem literaturowym **B** (chromatografia w układzie heksan-octan etylu 3:1, następnie HPLC w tym samym układzie) otrzymując 1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylo-6'-*O*-*p*-metoksybenzylo-6-*O*-(2-metylosulfonyloksyetylo)-sacharozę (**3.30**; 18 mg; 0,016 mmola) jako bezbarwny olej z wydajnością 16%, licząc od związku **3.27**.

$[\alpha]_D = +39,3^\circ$.

m/z : 1147 $[M(C_{65}H_{72}O_{15}S)+Na^+]$.

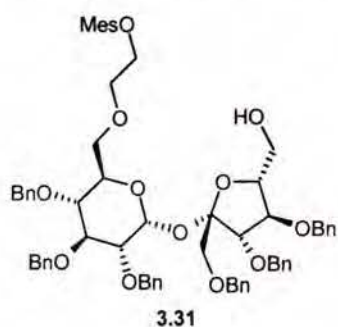
1H NMR (500 MHz, wybrane sygnały) δ : 5,68 (d, 1H, $J_{1,2} = 3.6$ Hz, H-1), 3.75 (s, 3H, OCH₃), 2.86 (s, 3H, SO₂CH₃).

^{13}C NMR (125 MHz) δ : 159.2 (C od CH₃O \underline{C}_6H_4), 138.9, 138.7, 138.3, 138.25, 138.23, 137.9 (6×C od Bn), 130.2 (C od CH₃O \underline{C}_6H_4), 129.1 (podwójna intensywność, CH od CH₃O \underline{C}_6H_4), 113.8 (podwójna intensywność, CH od CH₃O \underline{C}_6H_4), 104.7, (C-2'), 89.8 (C-1), 83.9, 82.1, 81.9, 79.9, 79.6, 77.4 oraz 70.8 (C-2,3,3',4,4',5,5'), 75.5, 74.6, 73.5, 73.07, 72.9, 72.4, 72.2, 71.4, 70.9, 69.8, 69.2, 68.7 (C-1',6,6', O $\underline{C}H_2$ $\underline{C}H$ -SO₂, $\underline{C}H_2C_6H_4OCH_3$ oraz 6× $\underline{C}H_2Ph$), 55.3 (OCH₃), 37.5 (SO₂CH₃).

4.3.31. Próba otrzymywania receptora 3.32..

1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylo-6'-*O*-*p*-metoksybenzylo-6-*O*-(2-metylosulfonyloksyetylo)-sacharozę (**3.30**; 15 mg; 0,014 mmola) rozpuszczono w mieszaninie chlorku metylenu (1.5 mL) i wody (0,3 mL). Dodano DDQ (4,4 mg; 0,019 mmola) i całość mieszano w temperaturze pokojowej przez 1 godzinę i 45 minut. Mieszaninę poreakcyjną podzielono

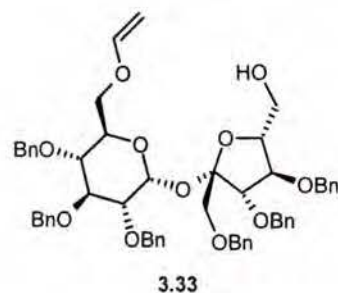
między wodę (10 mL) i eter (10 mL). Fazę organiczną przemyto wodą (5 mL), osuszono i



zależono. Właściwy produkt reakcji wyizolowano metodą chromatografii kolumnowej w układzie heksan-octan etylu 1:1. Otrzymano 1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylo-6-*O*-(2-metylosulfonyloksyetylo)-sacharozę (**3.31**; 8 mg; 0,0082 mmola, 60%) jako bezbarwny olej.

Strukturę związku potwierdzono wyłącznie na podstawie widma MS:

m/z : 1027 [$M(C_{57}H_{64}O_{14}S)+Na^+$].



Następnie **3.31** rozpuszczono w DMF (2 mL), dodano wodorek sodu (2 mg; 0,04 mmola) i całość mieszano w temperaturze pokojowej przez 24 godziny. Mieszaninę poreakcyjną podzielono między wodę (5 mL) i eter (5 mL). Fazę organiczną przemyto wodą (5 mL), osuszono i zależono. Dla otrzymanej w ten sposób mieszaniny

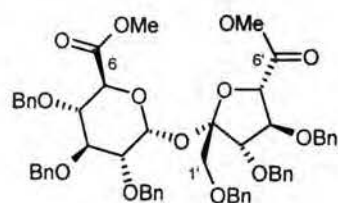
poreakcyjnej wykonano widmo MS, na podstawie którego uznano, że w reakcji powstała 1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylo-6-*O*-winylosacharoza (**3.33**).

m/z : 931 [$M(C_{56}H_{60}O_{11})+Na^+$].

Ponieważ był to tylko niepożądany produkt eliminacji cząsteczki kwasu metylosulfonowego nie przeprowadzono jego bardziej szczegółowych analiz.

4.3.32. (5*S*)-2,3,4-tri-*O*-benzylo-5-*C*-metoksykarbonylo- α -*D*-ksylopiranozylo-(1 \leftrightarrow 5)-3,4,6-tri-*O*-benzylo- β -*D*-likso-heks-5-ulofuranozydonian metylu (**3.36**)

Reakcję prowadzono trój etapowo:



- Reakcję prowadzono w atmosferze argonu. W kolbie chłodzonej acetonem z suchym lodem, zaopatrzonej w rurkę z bezwodnym chlorkiem wapnia, podczas energicznego mieszania umieszczono bezwodny chlorek metylenu (15 mL) i chlorek oksalilu (0,3 mL; 3,5 mmola)

a po 5 minutach powoli wkroplono DMSO (1,0 mL; 14,0 mmoli). Po upływie 5 minut dodano substrat (**3.3**; 0,52 g; 0,59 mmola) rozpuszczony w bezwodnym chlorku metylenu

(5 mL). Po 30 minutach dodano trietyloaminę (1,0 mL; 7,2 mmola) i po upływie następnych 15 minut odstawiono łaźnię chłodzącą, aby układ powoli osiągnął temperaturę pokojową. Dodano wodę (20 mL) i produkt reakcji ekstrahowano eterem dietylowym (150 mL). Fazę organiczną przemyto wodą (2×50 mL), solanką (50 mL) i osuszono. Po odparowaniu rozpuszczalników otrzymywano surowy dialdehyd **3.34**, którego czystość była wystarczająca, aby mógł służyć jako substrat do następnej reakcji.

- Otrzymany dialdehyd **3.34** rozpuszczono w acetonie (30 mL) i podczas intensywnego mieszania dodawano kroplami odczynnik Jonesa [14,0 g CrO₃ rozpuszczonego w roztworze kwasu siarkowego (12,2 mL stężonego H₂SO₄ w 100 mL wody)] aż na podstawie TLC (heksan-AcOEt 1:1) potwierdzono zanik substratu i powstanie nowego, bardziej polarnego produktu (około 20 minut). Nadmiar odczynnika utleniającego rozłożono *iso*-propanolem. Dodano toluen (25 mL), wodę (25 mL) i odparowano aceton pod zmniejszonym ciśnieniem. Warstwę organiczną oddzielono, a wodną ekstrahowano octanem etylu (100 mL). Połączone fazy organiczne przemyto wodą (2×50 mL), solanką (25 mL), osuszono i zateżono.
- Surowy kwas karboksylowy rozpuszczony w eterze dietylowym (20 mL) estryfikowano za pomocą diazometanu i oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej układzie heksan-octan etylu 3:1.

Otrzymano (5*S*)-2,3,4-tri-*O*-benzylo-5-*C*-metoksykarbonylo- α -*D*-ksylopiranozylo-(1-5)-3,4,6-tri-*O*-benzylo- β -*D*-likso-heks-5-ulofuranozydonian metylu (**3.36**; 0,33g; 0,35 mmola) jako bezbarwny olej, z wydajnością 60% licząc od związku **3.3**.

$[\alpha]_D = +26,7^\circ$.

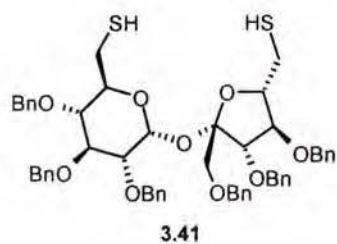
m/z : 961 [M(C₅₆H₅₈O₁₃)+Na⁺].

¹H NMR (500 MHz wybrane sygnały) δ : 5.74 (d, 1H, $J_{1,2} = 3.5$ Hz, H-1), 3.71, 3.65 (2×s, 2×3H, 2×OCH₃).

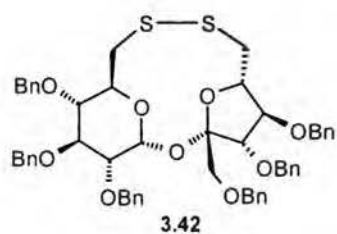
¹³C NMR (125 MHz) δ : 170.64, 160.57 (2×CO), 138.7, 138.2 (podwójna intensywność), 138.1, 137.9, 137.7 (czwartorzędowe od grup benzylowych), 105.8 (C-2'), 90.6 (C-1), 83.8, 82.5, 81.1, 79.7, 79.1, 79.0 oraz 70.6 (C-2,3,3',4,4',5,5'), 75.6, 74.9, 73.4, 73.1, 72.8, 72.5, 70.0 (C-1' oraz 6×OCH₂Ph), 52.3, 52.1 (2×OCH₃).

Analiza dla C₅₆H₅₈O₁₃: obl.: C 71,63; H 6,18. ozn.: C 71,6; H 6,3.

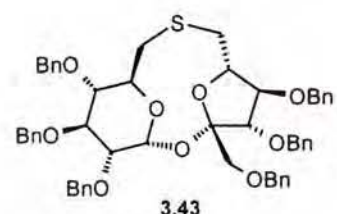
4.3.33. Otrzymywanie siarkowych analogów sacharozy.



3.41



3.42



3.43

Do roztworu 6,6'-di-*O*-metylenosulfonylo-1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylosacharozy (**3.20**; 300 mg; 0,30 mmola) w DMF (10 mL) dodano NaSH×*n*H₂O (140 mg). Całość mieszano przez 1 godzinę w temperaturze pokojowej a następnie podzielono między wodę (60 mL) i octan etylu (60 mL). Fazę organiczną przemyto wodą (40 mL), osuszono i zateżono. Produkty reakcji wyizolowano chromatograficznie w układzie heksan-octan etylu od 4:1 do 3:1, otrzymując 6,6'-dideoksy-6,6'-ditio-1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylosacharozę (**3.41**; 0,13 g; 0,15 mmola; 43%) jako mniej polarny produkt, oraz bardziej polarną 6,6'-dideoksy-6,6'-disulfido-1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylosacharozę (**3.42**; 47 mg; 0,051 mmola; 18%). Ten ostatni związek zawierał niewielką ilość zanieczyszczenia, został więc dodatkowo oczyszczony za

pomocą HPLC (heksan-octan etylu 5:1), w wyniku czego oprócz czystej 6,6'-dideoksy-6,6'-disulfido-1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylosacharozy (**3.42**) otrzymano również związek, który na podstawie danych ze spektroskopii mas uznano jako cykliczny monosiarceczek: 6,6'-dideoxy-1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylo-6,6'-sulfidosacharozę (**3.43**; 2 mg; 0,0023 mmola; 0,8%).

Wszystkie związki otrzymano jako bezbarwne oleje.

- 6,6'-Dideooksy-6,6'-ditio-1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylosacharoza (**3.41**).

$[\alpha]_D = +93,5^\circ$.

m/z : 937 $[M(C_{54}H_{58}O_9S_2)+Na^+]$.

¹H NMR (500 MHz) δ : 5.57 (s, 1H, $J_{1,2} = 3.3$ Hz, H-1).

¹³C NMR (125 MHz) δ : 138.6, 138.4, 138.3, 138.17, 138.16, 137.9 (6× czwartorzędowe od benzyli), 104.8 (C-2'), 90.2 (C-1), 85.6, 83.9, 81.0, 80.8, 80.7, 80.1 oraz 69.0 (C-2,3,3',4,4',5,5'), 75.4, 74.1, 73.1, 72.9, 72.84, 72,78, 70.9 (C-1' oraz 6×OCH₂Ph), 45.0, 41.2 (C-6,6').

Analiza dla C₅₄H₅₈O₉S₂: obl.: C 70,88; H 6,39; S 7,01; ozn.: C 70,9; H 6,2; S 7,0.

Dla celów analitycznych niewielką ilość związku zacetylowano zgodnie z przepisem ogólnym *A* i oczyszczono chromatograficznie w układzie heksan-octan etylu od 4:1 do 3:1.

6,6'-Di-*S*-acetylo-6,6'-dideoksy-6,6'-ditio-1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylosacharoza.

^1H NMR (500 MHz) δ : 5.57 (s, 1H, $J_{1,2} = 3.5$ Hz, H-1), 2.30, 2.29 (2×s, 2×3H, 2×COCH₃).

^{13}C NMR (125 MHz) δ : 195.0, 194.7 (–SCOCH₃), 138.7, 138.23, 138.18, 138.12, 138.07, 137.8 (6×C od Bn), 104.8 (C-2'), 90.0 (C-1), 84.9, 83.9, 81.4, 80.1, 79.9, 79.3, oraz 69.6 (C-2,3,3',4,4',5,5'), 75.5, 74.9, 73.3, 72.9, 72.6, 72.5, 70.9 (C-1', oraz 6×OCH₂Ph), 33.0, 30.8 (C-6,6'), 30.54, 30.47 (SCOCH₃).

• **6,6'-Dideoksy-6,6'-disulfido-1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylosacharoza (3.42)**

$[\alpha]_{\text{D}} = +11,8^\circ$.

m/z : 935.3282 [$\text{M}(\text{C}_{54}\text{H}_{56}\text{O}_9\text{S}_2) + \text{Na}^+$ obliczona 935.3258].

^1H NMR (500MHz, wybrane sygnały) δ : 5.50 (d, 1H, $J_{1,2} = 3.6$ Hz, H-1), 4.03 (dd, 1H, $J_{2,3} = 9.3$, $J_{3,4} = 9.3$ Hz, H-3), 3.56 (dd, 1H, H-2), 3.24 (dd, 1H, $J_{4,5} = 9.4$ Hz, H-4).

^{13}C NMR (125 MHz, toluen d_8 , 90 °C, DEPT 135°) δ : 139.9, 139.6, 139.31, 139.29, 139.2, 139.1 (6×C od Bn), 106.0 (C-2'), 91.1 (C-1), 86.7, 85.3, 82.1, 81.8, 81.7, 81.3, oraz 73.6 (C-2,3,4,5,3',4',5') 75.7, 74.8, 74.1, 73.5, 73.2, oraz 72.7, (6×CH₂Ph), 70.4 (C-1'), 45.6, 43.3 (C-6,6').

Analiza dla C₅₄H₅₆O₉S₂: obl.: C 71,04; H 6,18; S 7,01; ozn.: C 70,8; H 6,3; S 6,9.

• **6,6'-Dideoxy-1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylo-6,6'-sulfidosacharoza (3.43)**

m/z : 903 [$\text{M}(\text{C}_{54}\text{H}_{56}\text{O}_9\text{S}) + \text{Na}^+$].

4.3.34. 6,6'-Di-*O*-allilo-1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylosacharoza (3.44)

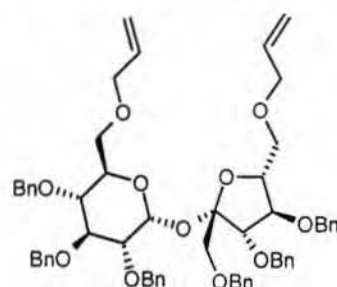
Związek wykonano z 1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylosacharozy (3.3; 0,91 g; 1,0 mmol) według przepisu ogólnego *C* (chromatografia w układzie heksan-octan etylu 4:1) otrzymując właściwy produkt (3.44; 0,72 g; 0,75 mmola, 75%) jako lekko żółty olej.

$[\alpha]_{\text{D}} = +29,9^\circ$.

m/z : 985 [$\text{M}(\text{C}_{60}\text{H}_{66}\text{O}_{11}) + \text{Na}^+$].

^{13}C NMR (50 MHz) δ : 138.8, 138.6, 138.2, 138.13, 138.09,

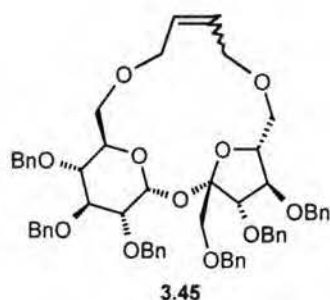
137.8 (6×C od Bn), 134.6 (podwójna intensywność: 2×OCH₂CH=CH₂), 117.1, 116.8



($2 \times \text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 104.5 (C-2'), 90.0 (C-1), 83.9, 82.5, 81.8, 79.69, 79.59, 77.5 oraz 70.4 (C-2,3,3',4,4',5,5'), 75.4, 74.8, 73.4, 72.9, 72.4, 72.3, 72,1 (podwójna intensywność), 71.4, 71.0, 68.3 (C-1',6,6', $6 \times \text{CH}_2\text{Ph}$ oraz $2 \times \text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$).

4.3.35. Reakcja metatezy diolefiny 3.44.

6,6'-Di-*O*-allilo-1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylosacharoza (3.44; 0,5 g; 0,52 mmola) reagowała w warunkach reakcji metatezy zgodnie z przepisem ogólnym *H*. Produkty reakcji



wyzolowano chromatograficznie w układzie heksan-octan etylu od 5:1 do 3:1 uzyskując mieszaninę olefin jako olej (3.45; 0,39 g; 0,41 mmola; 78%). Izomery rozdzielono za pomocą HPLC w układzie heksan-octan etylu 4:1. Stosunek mniej polarnego izomeru *trans* do bardziej polarnego izomeru *cis* wynosi wg HPLC 2:3.

- 1',2,3,3',4,4'-Heksa-*O*-benzylo-6,6'-*O*-[but-2(*E*)-en-1,4-diylo]-sacharoza (3.45a)

m/z : 957 [$M(\text{C}_{58}\text{H}_{62}\text{O}_{11}) + \text{Na}^+$].

^1H NMR (500 MHz, wybrane sygnały) δ : 5.70 – 5.58 (m, 2H, $J_{\text{olef.}} = 16.1$ Hz, $2 \times -\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}-$), 5.37 (d, 1H, $J_{1,2} = 3.9$ Hz, H-1).

^{13}C NMR (125 MHz) δ : 138.6, 138.4, 138.2, 138.1, 138.0, 137.9 ($6 \times \text{C}$ od Bn), 133.4, 131.9 ($2 \times -\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}-$), 104.2 (C-2'), 89.4 (C-1), 83.8, 83.5, 82.4, 79.6, 78.8, 78.1, oraz 70.6 (C-2,3,3',4,4',5,5'), 75.4, 74.8, 73.6, 73.2, 72.35, 72.32, 71.6, 70.3, 70.2, 68.9, 63.9 (C-1',6,6', $6 \times \text{OCH}_2\text{Ph}$ oraz $2 \times -\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}-$).

- 1',2,3,3',4,4'-Hexa-*O*-benzylo-6,6'-*O*-[but-2(*Z*)-en-1,4-diylo]-sacharoza (3.45b)

m/z : 957 [$M(\text{C}_{58}\text{H}_{62}\text{O}_{11}) + \text{Na}^+$].

^1H NMR (500 MHz, wybrane sygnały) δ : 5.90 – 5.77 (m, 2H, $J_{\text{olef.}} = 12.1$ Hz, $2 \times -\text{CH}=\text{CH}-$), 5.50 (d, 1H, $J_{1,2} = 3.4$ Hz, H-1).

^{13}C NMR (125 MHz) δ : 138.5 (podwójna intensywność), 138.2, 138.1, 138.0, 137.9 ($6 \times \text{C}$ od Bn), 134.2 oraz 131.8 ($2 \times -\text{CH}=\text{CH}-$), 104.6 (C-2'), 90.6 (C-1), 83.6, 83.4, 81.8, 80.3, 80.0, 79.3

oraz 71.8 (C-2,3,3',4,4',5,5'), 75.5, 74.9, 73.6, 73.2, 72.6, 72.1, 70.9 (podwójna intensywność), 68.9, 66.8, 66.0 (C-1',6,6', 6×OCH₂Ph oraz 2×-OCH₂CH=).

4.3.36. 1',2,3,3',4,4'-Heksa-O-acetylo-6,6'-O-(1,4-butan-diylo)-sacharoza (3.46)

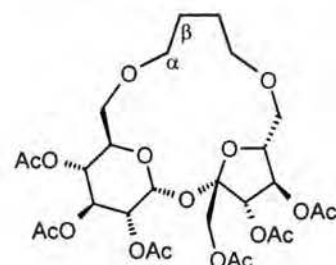
Związek wykonano z mieszaniny olefin *cis-trans* 1',2,3,3',4,4'-heksa-O-benzyl-6,6'-O-(but-2-en-1,4-diylo)sacharozy (3.45; 0,38 g; 0,40 mmola) według przepisu ogólnego G (chromatografia w układzie heksan-octan etylu od 1:1 do 1:2) otrzymując właściwy produkt (3.46; 0,098 g; 0,15 mmola; 37%) jako białe, amorficzne ciało stałe.

$[\alpha]_D = +42,1$

m/z : 671.2172 [M(C₂₈H₄₀O₁₇)+Na⁺ obliczona 671.2158].

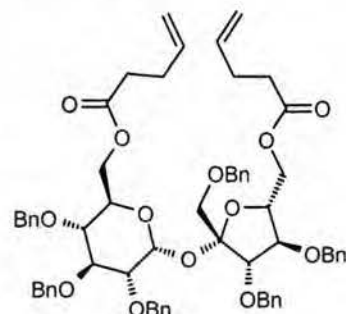
¹H NMR (500 MHz) δ : 5.57 (dd, 1H, $J_{2,3'} = J_{3',4'} = 6.4$ Hz, H-4'), 5.53 (d, 1H, $J_{1,2} = 3.6$ Hz, H-1), 5.43 (dd, 1H, $J_{3,4} = 9.7$, $J_{2,3} = 10.3$ Hz, H-3), 4.86 (dd, 1H, $J_{4,5} = 10.2$ Hz, H-4), 4.85 (dd, 1H, H-2), 4.34 (m, 1H, H-5), 4.16 (m, 1H, H-5'), 4.15-4.03 (m, 2H, $J_{1'A,1'B} = 12.0$ Hz, H-1'A, H-1'B, H1'A i H1'B), 3.89 (dd, 1H, $J_{5',6'A} = 6.2$, $J_{6'A,6'B} = 10.0$ Hz, H-6'A), 3.64 (dd, 1H, $J_{5',6'B} = 6.7$ Hz, H-6'B), 3.56 (m, 3H, 3×H- α), 3.46 (m, 3H, 1×H- α oraz H-6A, H-6B), 2.22, 2.103, 2.099, 2.093, 2.08, 2.06, 2.00 (6×s, 6×3H, 6×COCH₃), 1.7 (m, 4H, 4×H- β).

¹³C NMR (125 MHz) δ : 170.18, 170.14, 170.06, 169.95, 169.88 oraz 169.70 (6×COCH₃), 103.1 (C-2'), 89.5 (C-1), 79.5 (C-5'), 76.5 (C-3'), 75.7 (C-4'), 71.3 oraz 70.7 (2×C- α), 70.5 (C-2), 70.3 (C-6), 69.95 (C-4), 69.91 (C-6'), 69.7 (C-3), 69.4 (C-5), 63.1 (C-1'), 26.4 oraz 25.1 (2×C- β), 20.83, 20.66, 20.60, 20.58, 20.54, 20.53 (6×COCH₃).



4.3.37. 6,6'-Di-O-pent-4-en-oilo-1',2,3,3',4,4'-heksa-O-benzylsacharoza (3.47)

Do roztworu kwasu 4-pentenowego (0,4 mL; 4,0 mmole) w bezwodnym CH₂Cl₂ (20 mL), dodano trifenylofosfinę (1,08 g; 4,0 mmole) i CCl₄ (0,48 mL; 4,2 mmola). Całość mieszano w temperaturze pokojowej w atmosferze argonu przez 1 godzinę. Po tym czasie dodano trietyloaminę (1,1 mL; 8,0 mmoli), DMAP (0,02 g) oraz 1',2,3,3',4,4'-heksa-O-



benzylosacharozę (3.3; 0,56 g; 0,67 mmola) w CH_2Cl_2 (20 mL) i kontynuowano mieszanie przez noc w temperaturze pokojowej. Dodano wodę (60 mL) i produkty reakcji ekstrahowano CH_2Cl_2 (20 mL). Fazę organiczną przemyto wodą (40 mL), osuszono i zateżono, a pozostałość rozdzielono chromatograficznie w układzie heksan-octan etylu od 6:1 do 4:1 otrzymując 6,6'-di-*O*-pent-4-en-oilo-1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylosacharozę (3.47; 0,45 g; 0,43 mmola; 68%) jako bezbarwny olej.

$[\alpha]_{\text{D}} = +33,7^\circ$.

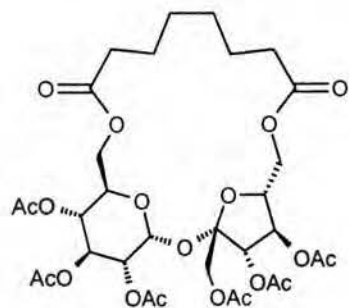
m/z : 1069 $[\text{M}(\text{C}_{64}\text{H}_{70}\text{O}_{13})+\text{Na}^+]$.

^1H NMR (200 MHz) δ : 5.59 (s, 1H, $J_{1,2} = 3.7$ Hz, H-1), 2.35-2.15 (m, 8H, $4 \times \text{CH}_2$).

^{13}C NMR (50 MHz) δ : 172.5 (podwójna intensywność, $2 \times \text{CO}$), 136.51, 136.46 ($2 \times \text{-CH=CH}_2$), 115.49, 115.44 ($2 \times \text{-CH=CH}_2$), 104.6 (C-2'), 89.6 (C-1), 83.7, 81.8, 81.6, 79.7, 78.2, 77.3 oraz 69.1 (C-2,3,3',4,4',5,5'), 75.6, 74.9, 73.4, 73.0, 72.6, 72.3, 71.2 (C-1' oraz $6 \times \text{OCH}_2\text{Ph}$), 64.6, 62.9 (C-6,6'), 33.3, 33.2, 28.74, 28.66 ($4 \times \text{CH}_2$).

4.3.38. 6,6'-(1,8-Di-oksaoktan-1,8-diylo)-1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-acetylosacharoza (3.49)

Związek wykonano z 6,6'-di-*O*-pent-(4-eno)-oilo-1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylosacharozy (3.47; 0,45 g; 0,43 mmola). W pierwszym etapie, według przepisu ogólnego **H** (chromatografia w układzie heksan-octan etylu od 5:1 do 4:1) otrzymano 1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylo-6,6'-*O*-(okt-4-en-1,8-diylo)-sacharozę (3.48; 0,26 g; 0,26 mmola; 60%) jako oleistą mieszaninę izomerów *trans* i *cis*.



Proporcje izomerów ustalono na 3:1 na podstawie wartości integracji sygnałów w widmie ^1H NMR mieszaniny dla δ 5.89 (d, 1H, $J_{1,2} = 4.0$ Hz, izomer dominujący) oraz 5.76 (d, 1H, $J_{1,2} = 3.9$ Hz, izomer mniejszościowy).

m/z : 1041 $[\text{M}(\text{C}_{62}\text{H}_{66}\text{O}_{13})+\text{Na}^+]$.

W drugim etapie wspomnianą mieszaninę izomerów (3.48; 0,26 g; 0,26 mmola) potraktowano zgodnie z przepisem ogólnym **G** (chromatografia w układzie heksan-octan etylu od 3:1 do 5:95). Otrzymano 6,6'-(1,8-di-oksaoktan-1,8-diylo)-1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-acetylosacharozę (3.49; 0,14 g; 0,20 mmola; 73%) jako białe, amorficzne ciało stałe. Wydajność całego procesu: 44%, licząc od związku 3.47.

$[\alpha]_D = +78,1^\circ$.

m/z : 755 $[M(C_{32}H_{44}O_{19})+Na^+]$.

1H NMR (500 MHz) δ : 6.07 (d, 1H, $J_{1,2} = 3.9$ Hz, H-1), 5.62 (dd, 1H, $J_{3',4'} = J_{4',5'} = 7.7$ Hz, H-4'), 5.52 (d, 1H, H-3'), 5.48 (dd, 1H, $J_{3,4} = 9.9$, $J_{2,3} = 10.2$ Hz, H-3), 5.20 (dd, 1H, $J_{4,5} = 10.1$ Hz, H-4), 4.85 (dd, 1H, H-2), 4.42 (dd, 1H, $J_{5,6A} = 2.3$, $J_{6A,6B} = 12.3$ Hz, H-6A), 4.36 (dd, 1H, $J_{5,6'A} = 2.6$, $J_{6A,6B} = 12.8$ Hz, H-6'A), 4.30 (ddd, 1H, $J_{5,6B} = 2.3$ Hz, H-5), 4.19 (dd, 1H, $J_{5',6B} = 2.6$, $J_{6'A,6'B} = 12.8$ Hz, H-6'B), 4.15-4.04 (m, 4H, H-1', H-5', H-6B) 2.14, 2.13, 2.07, 2.052, 2.046, 2.03 (6×s, 6×3H, 6×OCOCH₃).

^{13}C NMR (125 MHz) δ : 173.3, 172.9 (2×CO), 170.0, 169.91, 169.85, 169.7, 169.6, 169.4 (6×COCH₃), 102.9 (C-2'), 88.4 (C-1), 77.7 (C-5'), 75.0 (C-3'), 72.2 (C-4'), 70.2 (C-2), 69.7 (C-3), 68.4 (C-5), 68.1 (C-4), 64.5 (C-1'), 61.2 (C-6'), 60.8 (C-6), 33.9, 33.3, 27.1, 27.0, 24.3, 23.8 (6×-CH₂-), 20.70, 20.66, 20.61, 20.58 (podwójna intensywność), 20.54 (6×COCH₃).

Analiza dla C₃₂H₄₄O₁₉: obl.: C 52,46; H 6,05; ozn.: C 52,3; H 6,2.

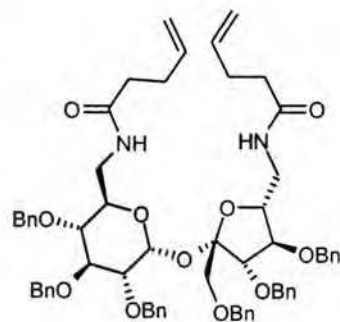
4.3.39. 6,6'-Diazydo-6,6'-dideoksy-1',2,3,3',4,4'-heksa-O-benzylosacharoza.

Związek wykonywano zgodnie z przepisem literaturowym¹⁶² z wydajnością ok. 80%.

4.3.40. 6,6'-Diamino-6,6'-dideoksy-6,6'-di-N-pent-4-en-oilo-1',2,3,3',4,4'-heksa-O-benzylosacharoza (3.47)

Związek wykonano w dwóch etapach:

- Reakcję prowadzono w atmosferze argonu. Do zawiesiny LiAlH₄ (0,17 g; 4.0 mmole) w bezwodnym THF (10 mL) dodano 6,6'-diazydo-6,6'-dideoksy-1',2,3,3',4,4'-heksa-O-benzylosacharozę (3.50; 0,53 g; 0,57 mmola). Całość mieszano przez 30 minut w temperaturze pokojowej, kontrolując przebieg reakcji za pomocą TLC (heksan-octan etylu 3:1). Dodano wodę (50 mL), początkowo ostrożnie, by zneutralizować nadmiar LiAlH₄ i produkty reakcji ekstrahowano za pomocą octanu etylu (50 mL). Fazę organiczną przemyto wodą (2×25 mL), solanką (25 mL), osuszono i zateżono. Otrzymaną w ten sposób 6,6'-diamino-6,6'-dideoksyzacharozę (3.51) użyto do następnej reakcji bez dalszego oczyszczania i analiz.



- Do roztworu kwasu 4-pentenowego (0,6 g; 6,0 mmoli) w bezwodnym CH₂Cl₂ (25 mL), dodano trifenylofosfinę (1,73 g; 6,6 mmola) i CCl₄ (0,77 mL; 8,0 mmoli). Całość mieszano w temperaturze pokojowej w atmosferze argonu przez 2,5 godziny. Po tym czasie dodano związek **3.36**, rozpuszczony w chlorku metylenu (10 mL) oraz trietyloaminę (0,5 mL) i DMAP (ok. 10 mg). Całość mieszano przez 10 godzin w temperaturze pokojowej. Dodano wodę (50 mL) i produkt ekstrahowano chlorkiem metylenu (25 mL). Fazę organiczną przemyto wodą (25 mL), solanką i zateżono a właściwy produkt reakcji izolowano chromatograficznie w układzie heksan-octan etylu od 3:1 do 2:1. Otrzymano 6,6'-diamino-6,6'-dideoksy-6,6'-di-*N*-pent-4-en-oilo-1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylosacharozę (**3.47**; 0,17 g; 0,16 mmola; 29%) jako lekko żółty olej.

$[\alpha]_D = +21,7^\circ$.

m/z : 1067 [M(C₆₄H₇₂O₁₁N₂)+Na⁺].

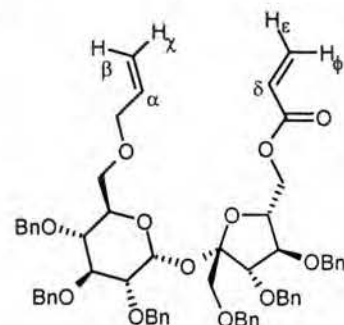
¹H NMR (200 MHz, wybrane sygnały) δ : 6.2-5.9 (m, 2H, 2×NH), 5.8-5.6 (m, 2H, -CH₂=CHCH₂), 5.55 (d, 1H, $J_{1,2} = 3.4$ Hz, H-1), 2.2-2.0 (m, 8H, -CH₂CH₂CO).

¹³C NMR (50 MHz) δ : 172.6, 172.2 (2×CO), 138.4, 137.94, 137.89, 137.7, 137.6, 137.4 (6×C od Bn), 137.0 (podwójna intensywność, CH₂=CH-), 115.3 (podwójna intensywność, CH₂=CH-), 105.3 (C-2'), 90.2 (C-1), 83.4 (podwójna intensywność), 81.6, 79.6, 79.2, 78.9, oraz 69.7 (C-2,3,3',4,4',5,5'), 75.5, 75.0, 73.4, 72.8, 72.5, 72.3, 70.5 (C-1' oraz 6×C od Bn), 42.3, 39.9 (C-6, C-6'), 35.6, 35.4, 29.4, 29.3 (2×CH₂CH₂CO).

Analiza dla C₆₄H₇₂O₁₁N₂: obl.: C 73,54; H 6,94; N 2,68; ozn.: C 73,5; H 6,8; N 2,5.

4.3.41. 6'-*O*-akroilo-6-*O*-allilo-1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylosacharozę (**3.53**)

Do roztworu kwasu akrylowego (0,4 mL; 5,8 mmola) w bezwodnym CH₂Cl₂ (25 mL), dodano trifenylofosfinę (0,15 g; 1,0 mmol) i CCl₄ (0,77 mL; 5,2 mmola). Całość mieszano w temperaturze pokojowej w atmosferze argonu przez 2 godziny. Po tym czasie dodano 1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylo-6-*O*-allilosacharozę (**3.26**; 0,14 g; 0,14 mmola) rozpuszczoną w chlorku metylenu (10 mL), DMAP (ok. 10 mg) i trietyloaminę (0,5 mL) Całość mieszano przez 10 godzin w temperaturze pokojowej. Dodano wodę (30 mL) i produkt ekstrahowano chlorkiem metylenu (25 mL). Fazę organiczną przemyto wodą (20 mL), solanką i zateżono a



właściwy produkt reakcji izolowano chromatograficznie w układzie heksan-octan etylu od 9:1 do 3:1. Otrzymano 6'-*O*-akroilo-6-*O*-allilo-1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylosacharozę (**3.53**; 0,035 g; 0,16 mmola; 29%) jako lekko żółty olej.

$[\alpha]_D = +41,2^\circ$.

m/z : 999 $[M(C_{60}H_{64}O_{12})+Na^+]$.

1H NMR (500 MHz, wybrane sygnały) δ : 6.39 (dd, 1H, $J_{\epsilon,\phi} = 1.3$, $J_{\delta,\phi} = 17.4$ Hz, H- ϕ), 6.11 (dd, 1H, $J_{\delta,\epsilon} = 10.5$ Hz, H- δ), 5.90-5.80 (m, 1H, H- α), 5.75 (dd, 1H, H- ϵ), 5.64 (d, 1H, $J_{1,2} = 3.6$ Hz, H-1), 5.22 (dd, 1H, $J_{\beta,\chi} = 1.6$, $J_{\alpha,\beta} = 17.2$ Hz, H- β), 5.12 (dd, 1H, $J_{\alpha,\chi} = 10.4$ Hz, H- χ).

^{13}C NMR (125 MHz) δ : 165.8 (CO), 138.9, 138.7, 138.3, 138.1, 138.0, 137.8 (6 \times C od Bn), 134.7 ($CH_2=\underline{C}HCO_2-$), 131.0 ($\underline{C}H_2=CHCO_2-$), 128.5-127 ($CH_2=\underline{C}HCH_2-$), 117.1 ($\underline{C}H_2=CH-CH_2-$), 104.7 (C-2'), 90.2 (C-1), 83.8, 82.2, 81.9, 79.7, 78.2, 77.7 oraz 70.7 (C-2,3,3',4,4',5,5'), 75.5, 74.8, 73.4, 72.9, 72.6, 72.5, 72.3, 70.9, 68.5, 65.3 (C-1', C-6, C-6', $CH_2=CH-\underline{C}H_2-$, oraz 6 \times $O\overset{\underline{C}}{C}H_2Ph$).

4.4. Badanie właściwości analogów eterów koronowych z wykorzystaniem spektrometrii mas.

Wszystkie pomiary wykonano w laboratorium spektrometrii mas IChO PAN. Do badań używano przygotowanych bezpośrednio przed pomiarem roztworów, w których stężenie składników wynosiło odpowiednio:

- W przypadku szacowania zdolności do kompleksowania kationów nieorganicznych: receptor: 1×10^{-4} mol/dm³ oraz mieszanina chlorków: litowego, sodowego, potasowego, rubidowego i cesowego: każdy 1×10^{-3} mol/dm³. Jako rozpuszczalnik stosowano mieszaninę MeCN-H₂O (95:5).
- W przypadku badań zdolności do rozpoznania enancjomerów estru izopropylowego fenyloglicyny: receptor: 1×10^{-4} mol/dm³ oraz mieszanina chlorowodorków estru izopropylowego D-fenyloglicyny (**3.58 D**) i estru izopropylowego(*d*₇)-L-fenyloglicyny (**3.58 L**) lub estru izopropylowego(*d*₇)-D-fenyloglicyny (**3.59 D**) i estru izopropylowego L-fenyloglicyny (**3.59 L**): każdy 1×10^{-3} mol/dm³. Jako rozpuszczalnik stosowano MeCN.

Wspomniane chlorowodorki aminoestrów wykonano zgodnie z przepisami literaturowymi^{140, 148}. Uzyskane wyniki zamieszczono w Rozdziałach 3.2.1 i 3.2.4 na stronach

66-69 (kationy nieorganiczne) i 83 (chlorowodorki aminoestrów) w formie otrzymanych widm lub stosunku intensywności odpowiednich sygnałów.

4.5. Wyznaczanie stałej trwałości kompleksów analogów eterów koronowych z kationami nieorganicznymi.

Używane do miareczkowania sole były suszone bezpośrednio przed pomiarem pod zmniejszonym ciśnieniem,* w temperaturze ok. 70°C przez 4 godziny. Badane związki suszono w podobny sposób, jednak w temperaturze ok. 40°C. Aceton-d₆ używany był wprost ze świeżo otworzonej butelki. Sole i badane związki odważano z dokładnością do 0,0001 g.

W próbówce NMR umieszczano 1 mL roztworu analogu eteru koronowego i wykonywano wstępne widmo ¹H NMR badanego związku. Następnie za pomocą strzykawki o pojemności 50 μL dodawano porcjami po 10 μL roztwór odpowiedniej soli, starannie mieszano zawartość próbówki i rejestrowano widmo ¹H NMR (200 MHz) w temperaturze 22-23°C. Czynność tę powtarzano do momentu, gdy nie obserwowano zmian przesunięcia chemicznego sygnału pochodzącego od protonu związanego z anomerycznym atomem węgla, bądź zmiany te były już niewielkie†. Do uzyskanych w ten sposób punktów eksperymentalnych dopasowywano krzywe miareczkowania za pomocą programu Origin. Parametrami dopasowywanymi były: stała asocjacji *K_a* oraz maksymalna zmiana przesunięcia chemicznego Δδ_{max}. Do obliczeń używano równania, opisującego model gospodarz:gość 1:1:

$$\Delta\delta = \frac{\left\{ [H_c] + [G_c] + \frac{1}{K_a} - \sqrt{\left([H_c] + [G_c] + \frac{1}{K_a} \right)^2 - 4[H_c][G_c]} \right\} \Delta\delta_{\max}}{2[H_c]}$$

gdzie: Δδ – zmiana przesunięcia chemicznego w punkcie pomiarowym, [H_c] – stężenie całkowite gospodarza w punkcie pomiarowym, [G_c] – stężenie całkowite gościa w punkcie pomiarowym, *K_a* – stała asocjacji, Δδ_{max} – maksymalna zmiana przesunięcia chemicznego.

Uzyskane wyniki zebrano w umieszczonych poniżej Tabelach 4.5.1- 4.5.21. Dodatkowo stosowane oznaczenia to: V – dodana objętość roztworu soli w punkcie pomiarowym, M – nadmiar molowy gościa wobec gospodarza, ΔΔδ – różnica zmiany przesunięcia chemicznego między punktem pomiarowym a poprzednim punktem pomiarowym.

* Używano pompy olejowej.

† Dla związków o niskiej wartości *K_a*.

Tabela 4.5.1.

Wyznaczanie stałej trwałości kompleksu receptora 3.9 z kationem litowym						
Stężenie początkowe roztworu receptora: 0,01775 [mol/L] Stężenie roztworu LiSCN: 0,7100 [mol/L]						
Nr.	V [μL]	c [mol/L]	M	δ [ppm]	ΔΔδ [ppm]	Δδ [ppm]
1.	0	0,00000	0,0	5,452	0,000	0,000
2.	10	0,00710	0,4	5,467	0,015	0,015
3.	20	0,01420	0,8	5,481	0,014	0,029
4.	30	0,02130	1,2	5,493	0,012	0,041
5.	40	0,02840	1,6	5,504	0,011	0,052
6.	50	0,03550	2,0	5,515	0,011	0,063
7.	60	0,04260	2,4	5,523	0,008	0,071
8.	80	0,05680	3,2	5,544	0,021	0,092
9.	100	0,07100	4,0	5,562	0,018	0,110
10.	120	0,08520	4,8	5,577	0,015	0,125
11.	140	0,09940	5,6	5,593	0,016	0,141
12.	160	0,11360	6,4	5,606	0,013	0,154
13.	200	0,14200	8,0	5,631	0,025	0,179
14.	250	0,17750	10,0	5,654	0,023	0,202
15.	300	0,21300	12,0	5,677	0,023	0,225
$K_a = 4,9 \text{ M}^{-1}$ $\Delta\delta_{\text{max}} = 0,45 \text{ ppm}$						

Tabela 4.5.2.

Wyznaczanie stałej trwałości kompleksu receptora 3.9 z kationem sodowym						
Stężenie początkowe roztworu receptora: 0,03522 [mol/L] Stężenie roztworu NaSCN: 0,7043 [mol/L]						
Nr.	V [μL]	c [mol/L]	M	δ [ppm]	ΔΔδ [ppm]	Δδ [ppm]
1.	0	0,00000	0,0	5,453	0,000	0,000
2.	10	0,00704	0,2	5,543	0,090	0,090
3.	20	0,01409	0,4	5,631	0,088	0,178
4.	30	0,02113	0,6	5,703	0,072	0,250
5.	40	0,02817	0,8	5,758	0,055	0,305
6.	50	0,03522	1,0	5,796	0,038	0,343
7.	60	0,04226	1,2	5,826	0,030	0,373
8.	70	0,04930	1,4	5,849	0,023	0,396
9.	80	0,05635	1,6	5,862	0,013	0,409
10.	90	0,06339	1,8	5,875	0,013	0,422
11.	100	0,07043	2,0	5,885	0,010	0,432

12.	120	0,08452	2,4	5,898	0,013	0,445
13.	140	0,09861	2,8	5,908	0,010	0,455
14.	200	0,14087	4,0	5,924	0,016	0,471

$K_a = 250 \text{ M}^{-1}$
 $\Delta\delta_{\text{max}} = 0,48 \text{ ppm}$

Tabela 4.5.3.

Wyznaczanie stałej trwałości kompleksu receptora 3.9 z kationem potasowym						
Stężenie początkowe roztworu receptora: 0,04218 [mol/L] Stężenie roztworu KSCN: 0,8417 [mol/L]						
Nr.	V [μL]	c [mol/L]	M	δ [ppm]	ΔΔδ [ppm]	Δδ [ppm]
1.	0	0,00000	0,0	5,448	0,000	0,000
2.	10	0,00842	0,2	5,577	0,129	0,129
3.	20	0,01683	0,4	5,696	0,119	0,248
4.	30	0,02525	0,6	5,796	0,100	0,348
5.	40	0,03367	0,8	5,872	0,076	0,424
6.	50	0,04209	1,0	5,928	0,056	0,480
7.	60	0,05050	1,2	5,964	0,036	0,516
8.	70	0,05892	1,4	5,991	0,027	0,543
9.	80	0,06734	1,6	6,012	0,021	0,564
10.	90	0,07575	1,8	6,026	0,014	0,578
11.	100	0,08417	2,0	6,036	0,010	0,588
12.	160	0,13468	3,2	6,075	0,039	0,627
13.	200	0,16834	4,0	6,085	0,010	0,637

$K_a = 259 \text{ M}^{-1}$
 $\Delta\delta_{\text{max}} = 0,65 \text{ ppm}$

Tabela 4.5.4.

Wyznaczanie stałej trwałości kompleksu receptora 3.9 z kationem amoniowym						
Stężenie początkowe roztworu receptora: 0,03399 [mol/L] Stężenie roztworu NH_4SCN : 0,6799 [mol/L]						
Nr.	V [μL]	c [mol/L]	M	δ [ppm]	ΔΔδ [ppm]	Δδ [ppm]
1.	0	0,00000	0,0	5,450	0,000	0,000
2.	10	0,00680	0,2	5,496	0,046	0,046
3.	20	0,01360	0,4	5,513	0,017	0,063
4.	30	0,02040	0,6	5,552	0,039	0,102
5.	40	0,02719	0,8	5,581	0,029	0,131
6.	50	0,03399	1,0	5,613	0,032	0,163
7.	60	0,04079	1,2	5,638	0,025	0,188
8.	70	0,04759	1,4	5,662	0,024	0,212

9.	80	0,05439	1,6	5,681	0,019	0,231
10.	90	0,06119	1,8	5,700	0,019	0,250
11.	100	0,06799	2,0	5,716	0,016	0,266
12.	120	0,08158	2,4	5,746	0,030	0,296
13.	140	0,09518	2,8	5,769	0,023	0,319
14.	160	0,10878	3,2	5,789	0,020	0,339
15.	200	0,13597	4,0	5,821	0,032	0,371
16.	250	0,16996	5,0	5,850	0,029	0,400
17.	300	0,20396	6,0	5,869	0,119	0,419

$K_a = 17,1 \text{ M}^{-1}$
 $\Delta\delta_{\text{max}} = 0,56 \text{ ppm}$

Tabela 4.5.5.

Wyznaczanie stałej trwałości kompleksu receptora 3.10 z kationem litowym						
Stężenie początkowe roztworu receptora: 0,01775 [mol/L]						
Stężenie roztworu LiSCN: 0,7100 [mol/L]						
Nr.	V [μL]	c [mol/L]	M	δ [ppm]	ΔΔδ [ppm]	Δδ [ppm]
1.	0	0,00000	0,0	5,824	0,000	0,000
2.	10	0,00710	0,4	5,850	0,026	0,026
3.	20	0,01420	0,8	5,871	0,021	0,047
4.	30	0,02130	1,2	5,891	0,020	0,067
5.	40	0,02840	1,6	5,909	0,018	0,085
6.	50	0,03550	2,0	5,923	0,014	0,099
7.	60	0,04260	2,4	5,938	0,015	0,114
8.	70	0,04970	2,8	5,955	0,017	0,131
9.	80	0,05680	3,2	5,969	0,014	0,145
10.	90	0,06390	3,6	5,982	0,013	0,158
11.	100	0,07100	4,0	5,994	0,012	0,170
12.	120	0,08520	4,8	6,017	0,023	0,193
13.	140	0,09940	5,6	6,037	0,020	0,213
14.	160	0,11360	6,4	6,056	0,019	0,232
15.	200	0,14200	8,0	6,085	0,029	0,261
16.	280	0,19880	11,2	6,135	0,050	0,311

$K_a = 7,0 \text{ M}^{-1}$
 $\Delta\delta_{\text{max}} = 0,54 \text{ ppm}$

Tabela 4.5.6.

Wyznaczanie stałej trwałości kompleksu receptora 3.10 z kationem sodowym						
Stężenie początkowe roztworu receptora: 0,02748 [mol/L] Stężenie roztworu NaSCN: 0,5495 [mol/L]						
Nr.	V [μ L]	c [mol/L]	M	δ [ppm]	$\Delta\Delta\delta$ [ppm]	$\Delta\delta$ [ppm]
1.	0	0,00000	0,0	5,823	0,000	0,000
2.	10	0,00710	0,2	5,850	0,027	0,027
3.	20	0,01420	0,4	5,885	0,035	0,062
4.	30	0,02130	0,6	5,914	0,029	0,091
5.	40	0,02840	0,8	5,939	0,025	0,116
6.	50	0,03550	1,0	5,958	0,019	0,135
7.	60	0,04260	1,2	5,974	0,016	0,151
8.	70	0,04970	1,4	5,988	0,014	0,165
9.	80	0,05680	1,6	5,998	0,010	0,175
10.	90	0,06390	1,8	6,005	0,007	0,182
11.	100	0,07100	2,0	6,012	0,007	0,189
12.	120	0,08520	2,4	6,023	0,011	0,200
13.	160	0,11360	3,2	6,035	0,012	0,212
14.	200	0,14200	4,0	6,042	0,007	0,219
$K_a = 51 \text{ M}^{-1}$ $\Delta\delta_{\max} = 0,26 \text{ ppm}$						

Tabela 4.5.7.

Wyznaczanie stałej trwałości kompleksu receptora 3.10 z kationem potasowym						
Stężenie początkowe roztworu receptora: 0,03540 [mol/L] Stężenie roztworu KSCN: 0,7080 [mol/L]						
Nr.	V [μ L]	c [mol/L]	M	δ [ppm]	$\Delta\Delta\delta$ [ppm]	$\Delta\delta$ [ppm]
1.	0	0,00000	0,0	5,822	0,000	0,000
2.	5	0,00354	0,1	5,829	0,007	0,007
3.	10	0,00708	0,2	5,841	0,012	0,019
4.	15	0,01062	0,3	5,853	0,012	0,031
5.	20	0,01416	0,4	5,864	0,011	0,042
6.	30	0,02124	0,6	5,889	0,025	0,067
7.	40	0,02832	0,8	5,908	0,019	0,086
8.	50	0,03540	1,0	5,924	0,016	0,102
9.	60	0,04248	1,2	5,937	0,013	0,115
10.	70	0,04956	1,4	5,946	0,009	0,124
11.	80	0,05664	1,6	5,953	0,007	0,131
12.	90	0,06372	1,8	5,958	0,005	0,136
13.	100	0,07080	2,0	5,965	0,007	0,143
14.	120	0,08495	2,4	5,972	0,007	0,150

15.	140	0,09911	2,8	5,977	0,005	0,155
16.	160	0,11327	3,2	5,981	0,004	0,159
17.	200	0,14159	4,0	5,990	0,009	0,168
$K_a = 66 \text{ M}^{-1}$ $\Delta\delta_{\text{max}} = 0,19 \text{ ppm}$						

Tabela 4.5.8.

Wyznaczanie stałej trwałości kompleksu receptora 3.10 z kationem amoniowym						
Stężenie początkowe roztworu receptora: 0,03399 [mol/L] Stężenie roztworu NH_4SCN : 0,6799 [mol/L]						
Nr.	V [μL]	c [mol/L]	M	δ [ppm]	$\Delta\Delta\delta$ [ppm]	$\Delta\delta$ [ppm]
1.	0	0,00000	0,0	5,822	0,000	0,000
2.	10	0,00680	0,2	5,832	0,010	0,010
3.	20	0,01360	0,4	5,843	0,011	0,021
4.	40	0,02719	0,8	5,862	0,019	0,040
5.	60	0,04079	1,2	5,878	0,016	0,056
6.	80	0,05439	1,6	5,889	0,011	0,067
7.	100	0,06799	2,0	5,899	0,010	0,077
8.	120	0,08158	2,4	5,905	0,006	0,083
9.	140	0,09518	2,8	5,912	0,007	0,090
10.	160	0,10878	3,2	5,917	0,005	0,095
11.	200	0,13597	4,0	5,923	0,006	0,101
12.	250	0,16996	5,0	5,929	0,006	0,107
13.	300	0,20396	6,0	5,934	0,005	0,112
$K_a = 25 \text{ M}^{-1}$ $\Delta\delta_{\text{max}} = 0,14 \text{ ppm}$						

Tabela 4.5.9.

Wyznaczanie stałej trwałości kompleksu receptora 3.11 z kationem sodowym						
Stężenie początkowe roztworu receptora: 0,03189 [mol/L] Stężenie roztworu NaSCN : 0,6377 [mol/L]						
Nr.	V [μL]	c [mol/L]	M	δ [ppm]	$\Delta\Delta\delta$ [ppm]	$\Delta\delta$ [ppm]
1.	0	0,00000	0,0	5,828	0,000	0,000
2.	10	0,00638	0,2	5,939	0,111	0,111
3.	15	0,00957	0,3	5,989	0,050	0,161
4.	20	0,01275	0,4	6,040	0,051	0,212
5.	25	0,01594	0,5	6,082	0,042	0,254
6.	30	0,01913	0,6	6,115	0,033	0,287
7.	40	0,02551	0,8	6,169	0,054	0,341
8.	50	0,03188	1,0	6,202	0,033	0,374

9.	60	0,03826	1,2	6,227	0,025	0,399
10.	70	0,04464	1,4	6,244	0,017	0,416
11.	80	0,05102	1,6	6,255	0,011	0,427
12.	100	0,06377	2,0	6,269	0,014	0,441
13.	120	0,07652	2,4	6,277	0,008	0,449
14.	140	0,08928	2,8	6,282	0,005	0,454
15.	190	0,12116	3,8	6,291	0,009	0,463

K_a = nieokreślona
 $\Delta\delta_{\max}$ = 0,46 ppm

Tabela 4.5.10.

Wyznaczanie stałej trwałości kompleksu receptora 3.11 z kationem potasowym						
Stężenie początkowe roztworu receptora: 0,02939 [mol/L] Stężenie roztworu KSCN: 0,5878 [mol/L]						
Nr.	V [μL]	c [mol/L]	M	δ [ppm]	ΔΔδ [ppm]	Δδ [ppm]
1.	0	0,00000	0,0	5,828	0,000	0,000
2.	10	0,00588	0,2	5,932	0,104	0,104
3.	15	0,00882	0,3	5,981	0,049	0,153
4.	20	0,01176	0,4	6,030	0,049	0,202
5.	25	0,01469	0,5	6,075	0,045	0,247
6.	30	0,01763	0,6	6,123	0,048	0,295
7.	40	0,02351	0,8	6,175	0,052	0,347
8.	50	0,02939	1,0	6,192	0,017	0,364
9.	60	0,03527	1,2	6,199	0,007	0,371
10.	70	0,04114	1,4	6,202	0,003	0,374
11.	90	0,05290	1,8	6,204	0,002	0,376
12.	130	0,07641	2,6	6,208	0,004	0,380

K_a = nieokreślona
 $\Delta\delta_{\max}$ = 0,38 ppm

Tabela 4.5.11.

Wyznaczanie stałej trwałości kompleksu receptora 3.11 z kationem amoniowym						
Stężenie początkowe roztworu receptora: 0,02939 [mol/L] Stężenie roztworu NH ₄ SCN: 0,8816 [mol/L]						
Nr.	V [μL]	c [mol/L]	M	δ [ppm]	ΔΔδ [ppm]	Δδ [ppm]
1	0	0,00000	0,0	5,828	0,000	0,000
2	10	0,00882	0,3	5,936	0,108	0,108
3	20	0,01763	0,6	6,035	0,099	0,207
4	30	0,02645	0,9	6,097	0,062	0,269
5	40	0,03527	1,2	6,127	0,030	0,299

6	50	0,04408	1,5	6,138	0,011	0,310
7	60	0,05290	1,8	6,144	0,006	0,316
8	70	0,06171	2,1	6,148	0,004	0,320
9	100	0,08816	3,0	6,152	0,004	0,324
10	150	0,13224	4,5	6,154	0,002	0,326

$K_a = \text{nieokreślona}$
 $\Delta\delta_{\text{max}} = 0,33 \text{ ppm}$

Tabela 4.5.12.

Wyznaczanie stałej trwałości kompleksu receptora 3.13 z kationem sodowym						
Stężenie początkowe roztworu receptora: 0,01971 [mol/L]						
Stężenie roztworu NaSCN: 0,7166 [mol/L]						
Nr.	V [μL]	c [mol/L]	M	δ [ppm]	ΔΔδ [ppm]	Δδ [ppm]
1	0	0,00000	0,0	5,629	0,000	0,000
2	10	0,00717	0,4	5,683	0,054	0,054
3	20	0,01433	0,7	5,731	0,048	0,102
4	30	0,02150	1,1	5,769	0,038	0,140
5	40	0,02866	1,5	5,800	0,031	0,171
6	50	0,03583	1,8	5,818	0,018	0,189
7	60	0,04299	2,2	5,846	0,028	0,217
8	70	0,05016	2,5	5,869	0,023	0,240
9	80	0,05732	2,9	5,884	0,015	0,255
10	90	0,06449	3,3	5,900	0,016	0,271
11	100	0,07166	3,6	5,909	0,009	0,280
12	120	0,08599	4,4	5,929	0,020	0,300
13	140	0,10032	5,1	5,945	0,016	0,316
14	160	0,11465	5,8	5,957	0,012	0,328
15	200	0,14331	7,3	5,975	0,018	0,346
16	250	0,17914	9,1	5,989	0,014	0,360

$K_a = 31 \text{ M}^{-1}$
 $\Delta\delta_{\text{max}} = 0,43 \text{ ppm}$

Tabela 4.5.13

Wyznaczanie stałej trwałości kompleksu receptora 3.13 z kationem potasowym						
Stężenie początkowe roztworu receptora: 0,02870 [mol/L]						
Stężenie roztworu KSCN: 0,5740 [mol/L]						
Nr.	V [μL]	c [mol/L]	M	δ [ppm]	ΔΔδ [ppm]	Δδ [ppm]
1	0	0,00000	0,0	5,629	0,000	0,000
2	20	0,01148	0,2	5,724	0,095	0,095
3	40	0,02296	0,4	5,794	0,070	0,165

4	60	0,03444	0,6	5,842	0,048	0,213
5	80	0,04592	0,8	5,878	0,036	0,249
6	100	0,05740	1,0	5,904	0,026	0,275
7	120	0,06888	1,2	5,924	0,020	0,295
8	140	0,08036	1,4	5,939	0,015	0,310
9	160	0,09184	1,6	5,952	0,013	0,323
10	200	0,11480	2,0	5,968	0,016	0,339
11	250	0,14350	2,5	5,984	0,016	0,355
12	300	0,17220	3,0	5,994	0,010	0,365

$K_a = 57 \text{ M}^{-1}$
 $\Delta\delta_{\text{max}} = 0,41 \text{ ppm}$

Tabela 4.5.14.

Wyznaczanie stałej trwałości kompleksu receptora 3.13 z kationem amoniowym						
Stężenie początkowe roztworu receptora: 0,02870 [mol/L]						
Stężenie roztworu NH_4SCN : 0,5740 [mol/L]						
Nr.	V [μL]	c [mol/L]	M	δ [ppm]	$\Delta\Delta\delta$ [ppm]	$\Delta\delta$ [ppm]
1	0	0,00000	0,0	5,626	0,000	0,000
2	10	0,00574	0,1	5,639	0,013	0,013
3	20	0,01148	0,2	5,650	0,011	0,024
4	30	0,01722	0,3	5,661	0,011	0,035
5	40	0,02296	0,4	5,669	0,008	0,043
6	50	0,02870	0,5	5,678	0,009	0,052
7	60	0,03444	0,6	5,686	0,008	0,060
8	70	0,04018	0,7	5,695	0,009	0,069
9	80	0,04592	0,8	5,702	0,007	0,076
10	90	0,05166	0,9	5,709	0,007	0,083
11	100	0,05740	1,0	5,716	0,007	0,090
12	120	0,06888	1,2	5,727	0,011	0,101
13	140	0,08036	1,4	5,739	0,012	0,113
14	160	0,09184	1,6	5,750	0,011	0,124
15	180	0,10333	1,8	5,758	0,008	0,132
16	250	0,14351	2,5	5,784	0,026	0,158
17	300	0,17221	3,0	5,796	0,012	0,170
18	400	0,22961	4,0	5,819	0,023	0,193

$K_a = 9,2 \text{ M}^{-1}$
 $\Delta\delta_{\text{max}} = 0,29 \text{ ppm}$

Tabela 4.5.15.

Wyznaczanie stałej trwałości kompleksu receptora 3.13a z kationem sodowym						
Stężenie początkowe roztworu receptora: 0,02656 [mol/L] Stężenie roztworu NaSCN: 0,5312 [mol/L]						
Nr.	V [μ L]	c [mol/L]	M	δ [ppm]	$\Delta\Delta\delta$ [ppm]	$\Delta\delta$ [ppm]
1.	0	0,00000	0,0	5,648	0,000	0,000
2.	10	0,00531	0,2	5,654	0,006	0,006
3.	20	0,01062	0,4	5,658	0,004	0,010
4.	40	0,02125	0,8	5,665	0,007	0,017
5.	60	0,03187	1,2	5,675	0,010	0,027
6.	80	0,04250	1,6	5,681	0,006	0,033
7.	100	0,05312	2,0	5,687	0,006	0,039
8.	130	0,06906	2,6	5,696	0,009	0,048
9.	160	0,08500	3,2	5,703	0,007	0,055
10.	200	0,10625	4,0	5,711	0,008	0,063
11.	250	0,13281	5,0	5,718	0,007	0,070
12.	300	0,15937	6,0	5,726	0,008	0,078

$K_a = 8,5 \text{ M}^{-1}$
 $\Delta\delta_{\text{max}} = 0,14 \text{ ppm}$

Tabela 4.5.16.

Wyznaczanie stałej trwałości kompleksu receptora 3.13a z kationem potasowym						
Stężenie początkowe roztworu receptora: 0,02656 [mol/L] Stężenie roztworu KSCN: 0,5312 [mol/L]						
Nr.	V [μ L]	c [mol/L]	M	δ [ppm]	$\Delta\Delta\delta$ [ppm]	$\Delta\delta$ [ppm]
1.	0	0,00000	0,0	5,647	0,000	0,000
2.	10	0,00531	0,2	5,658	0,011	0,011
3.	20	0,01062	0,4	5,665	0,007	0,018
4.	30	0,01594	0,6	5,673	0,008	0,026
5.	40	0,02125	0,8	5,679	0,006	0,032
6.	50	0,02656	1,0	5,685	0,006	0,038
7.	60	0,03187	1,2	5,691	0,006	0,044
8.	70	0,03719	1,4	5,696	0,005	0,049
9.	80	0,04250	1,6	5,702	0,006	0,055
10.	90	0,04781	1,8	5,707	0,005	0,060
11.	100	0,05312	2,0	5,712	0,005	0,065
12.	120	0,06375	2,4	5,719	0,007	0,072
13.	160	0,08500	3,2	5,734	0,015	0,087
14.	200	0,10625	4,0	5,745	0,011	0,098
15.	250	0,13281	5,0	5,756	0,011	0,109

16.	300	0,15937	6,0	5,765	0,009	0,118
$K_a = 12,4 \text{ M}^{-1}$ $\Delta\delta_{\text{max}} = 0,18 \text{ ppm}$						

Tabela 4.5.17.

Wyznaczanie stałej trwałości kompleksu receptora 3.13a z kationem amoniowym						
Stężenie początkowe roztworu receptora: 0,0287 [mol/L] Stężenie roztworu NH_4SCN : 0,5740 [mol/L]						
Nr.	V [μL]	c [mol/L]	M	δ [ppm]	$\Delta\Delta\delta$ [ppm]	$\Delta\delta$ [ppm]
1.	0	0,00000	0,0	5,646	0,000	0,000
2.	10	0,00574	0,2	5,647	0,001	0,001
3.	40	0,02296	0,8	5,650	0,003	0,004
4.	80	0,04592	1,6	5,655	0,005	0,009
5.	120	0,06888	2,4	5,657	0,002	0,011
6.	200	0,11481	4,0	5,663	0,006	0,017
7.	250	0,14351	5,0	5,665	0,002	0,019
8.	300	0,17221	6,0	5,669	0,004	0,023
9.	400	0,22962	8,0	5,673	0,004	0,027
$K_a = < 5 \text{ M}^{-1}$ $\Delta\delta_{\text{max}} = 0,06 \text{ ppm}$						

Tabela 4.5.18.

Wyznaczanie stałej trwałości kompleksu receptora 3.15 z kationem sodowym						
Stężenie początkowe roztworu receptora: 0,01971 [mol/L] Stężenie roztworu NaSCN : 0,7166 [mol/L]						
Nr.	V [μL]	c [mol/L]	M	δ [ppm]	$\Delta\Delta\delta$ [ppm]	$\Delta\delta$ [ppm]
1.	0	0,00000	0,0	5,804	0,000	0,000
2.	10	0,00717	0,5	5,821	0,017	0,017
3.	20	0,01433	1,0	5,838	0,017	0,034
4.	30	0,02150	1,5	5,853	0,015	0,049
5.	40	0,02866	2,0	5,866	0,013	0,062
6.	50	0,03583	2,5	5,880	0,014	0,076
7.	70	0,05016	3,5	5,896	0,016	0,092
8.	90	0,06449	4,5	5,915	0,019	0,111
9.	110	0,07882	5,5	5,927	0,012	0,123
10.	140	0,10032	7,0	5,942	0,015	0,138
11.	180	0,12898	9,0	5,959	0,017	0,155
12.	220	0,15764	11,0	5,969	0,010	0,165

13.	270	0,19347	13,5	5,982	0,013	0,178
14.	350	0,25079	17,5	5,994	0,012	0,190
$K_a = 12,4 \text{ M}^{-1}$ $\Delta\delta_{\max} = 0,14 \text{ ppm}$						

Tabela 4.5.19.

Wyznaczanie stałej trwałości kompleksu receptora 3.15 z kationem potasowym						
Stężenie początkowe roztworu receptora: 0,01828 [mol/L] Stężenie roztworu KSCN: 0,5485 [mol/L]						
Nr.	V [μL]	c [mol/L]	M	δ [ppm]	ΔΔδ [ppm]	Δδ [ppm]
1.	0	0,00000	0,0	5,807	0,000	0,000
2.	10	0,00548	0,3	5,810	0,003	0,003
3.	20	0,01097	0,6	5,812	0,002	0,005
4.	40	0,02194	1,2	5,822	0,010	0,015
5.	60	0,03291	1,8	5,828	0,006	0,021
6.	80	0,04388	2,4	5,838	0,010	0,031
7.	100	0,05485	3,0	5,843	0,005	0,036
8.	140	0,07678	4,2	5,855	0,012	0,048
9.	180	0,09872	5,4	5,865	0,010	0,058
10.	220	0,12066	6,6	5,873	0,008	0,066
11.	270	0,14808	8,1	5,881	0,008	0,074
12.	320	0,17551	9,6	5,888	0,007	0,081
13.	370	0,20293	11,1	5,895	0,007	0,088
$K_a = 4,7 \text{ M}^{-1}$ $\Delta\delta_{\max} = 0,19 \text{ ppm}$						

Tabela 4.5.20.

Wyznaczanie stałej trwałości kompleksu receptora 3.17 z kationem sodowym						
Stężenie początkowe roztworu receptora: 0,01812 [mol/L] Stężenie roztworu NaSCN: 0,5437 [mol/L]						
Nr.	V [μL]	c [mol/L]	M	δ [ppm]	ΔΔδ [ppm]	Δδ [ppm]
1.	0	0,00000	0,0	5,667	0,000	0,000
2.	10	0,00574	0,3	5,703	0,036	0,036
3.	20	0,01148	0,6	5,734	0,031	0,067
4.	30	0,01722	0,9	5,764	0,030	0,097
5.	50	0,02870	1,5	5,815	0,051	0,148
6.	60	0,03444	1,8	5,836	0,021	0,169
7.	70	0,04018	2,1	5,855	0,019	0,188
8.	90	0,05166	2,7	5,885	0,030	0,218
9.	100	0,05740	3,0	5,900	0,015	0,233

10.	120	0,06888	3,6	5,926	0,026	0,259
11.	140	0,08036	4,2	5,945	0,019	0,278
12.	160	0,09184	4,8	5,961	0,016	0,294
13.	180	0,10333	5,4	5,975	0,014	0,308
14.	200	0,11481	6,0	5,989	0,014	0,322
15.	230	0,13203	6,9	6,006	0,017	0,339
16.	260	0,14925	7,8	6,017	0,011	0,350
17.	290	0,16647	8,7	6,028	0,011	0,361
18.	340	0,19517	10,2	6,044	0,016	0,377
19.	400	0,22961	12,0	6,059	0,015	0,392

$K_a = 18,6 \text{ M}^{-1}$
 $\Delta\delta_{\text{max}} = 0,49 \text{ ppm}$

Tabela 4.5.21.

Wyznaczanie stałej trwałości kompleksu receptora 3.17 z kationem potasowym						
Stężenie początkowe roztworu receptora: 0,01378 [mol/L]						
Stężenie roztworu KSCN: 0,5512 [mol/L]						
Nr.	V [μL]	c [mol/L]	M	δ [ppm]	ΔΔδ [ppm]	Δδ [ppm]
1.	0	0,00000	0,0	5,663	0,000	0,000
2.	10	0,00552	0,4	5,680	0,017	0,017
3.	20	0,01104	0,8	5,694	0,014	0,031
4.	30	0,01655	1,2	5,708	0,014	0,045
5.	40	0,02207	1,6	5,722	0,014	0,059
6.	50	0,02759	2,0	5,733	0,011	0,070
7.	60	0,03311	2,4	5,744	0,011	0,081
8.	80	0,04414	3,2	5,761	0,017	0,098
9.	90	0,04966	3,6	5,769	0,008	0,106
10.	100	0,05518	4,0	5,776	0,007	0,113
11.	120	0,06622	4,8	5,788	0,012	0,125
12.	140	0,07725	5,6	5,799	0,011	0,136
13.	160	0,08829	6,4	5,807	0,008	0,144
14.	200	0,11036	8,0	5,822	0,015	0,159
15.	240	0,13243	9,6	5,833	0,011	0,170
16.	280	0,15450	11,2	5,841	0,008	0,178
17.	320	0,17658	12,8	5,847	0,006	0,184
18.	380	0,20968	15,2	5,860	0,013	0,197

$K_a = 15,8 \text{ M}^{-1}$
 $\Delta\delta_{\text{max}} = 0,26 \text{ ppm}$

4.6. Eksperymenty ekstrakcyjne.

We fiolce o pojemności 2 mL umieszczono 0,25 mL roztworu racemicznego chlorowodoru fenyloetyloamoniowego w D₂O o stężeniu 1 mol/L oraz 0,25 mL roztworu LiPF₆ o stężeniu 1 mol/L. Następnie dodano 0,8 mL roztworu badanego związku o stężeniu 0,02 mol/L w CDCl₃ i całość wytrząsano intensywnie przez 2 minuty w temperaturze 21°C. Po rozdzieleniu się warstw fazę organiczną pobierano ostrożnie za pomocą strzykawki i suszono bezwodnym siarczanem sodowym. Następnie rejestrowano jej widmo ¹H NMR (500 MHz), na podstawie którego określano proporcję eteru koronowego do soli amoniowej. Dla każdego badanego związku powyższy eksperyment wykonano dwa razy. Właściwe eksperymenty zostały poprzedzone wykonaniem tzw. „ślepej próby”, podczas której faza organiczna nie zawierała eteru koronowego. Widmo ¹H NMR warstwy chloroformowej nie wykazało w tym przypadku obecności soli amoniowej. Opisaną powyżej procedurę wykonywano również dla poszczególnych enancjomerów badanej soli. Wyniki zostały już przedstawione w Rozdziale 3.2.3, na stronach 80-81.

4.7. Opis struktury krystalograficznej związku 3.13a.

Odpowiednie do analizy kryształy otrzymano poprzez swobodną dyfuzję *n*-pentanu do roztworu związku 3.13a w octanie etylu w temperaturze pokojowej.

Dane krystalograficzne:

Wzór sumaryczny	C68, H88 O38
Masa cząsteczkowa	1513.38
Temperatura [K]	293 (2)
Długość fali [Å]	0,71073
Układ krystaliczny	Jednoskośny
Grupa przestrzenna	P2 (1)
a [Å]	17.645
b [Å]	8.957
c [Å]	22.740
beta [°]	92.38
Objętość komórki elementarnej / Å ³	3590.9

Z	2
Gęstość obliczona [mg/m^3]	1.400
Współczynnik absorpcji [mm^{-1}]	0.115
F(000)	1600
Zakres kąta Θ [$^\circ$]	3.34 – 28.54
Zakres h, k, l	-23 =>22, -8=>11, -30=>29
Liczba refleksów zmierzonych	25113
Liczba refleksów niezależnych (Rist)	11423 (0.0816)
Dane/Parametry	11423 (1220)
GooF (F^2)	1.089
Czynnik rozbieżności R_1/wR_2 ($I>2\delta(I)$)	0.0830/0.2053
Współczynnik ekstynkcji	0.0131 (16)
Maksimum i minimum na mapie elektronowej [$\text{e}\cdot\text{A}^{-3}$]	0.327/-0.340

5. Literatura cytowana:

1. „Rocznik Statystyczny Rzeczypospolitej Polskiej: 2003”, Zakład Wydawnictw Statystycznych, Warszawa.
2. F. W. Lichtenthaler: *Carbohydr. Res.* **1998**, *313*, 69-89.
3. Ed.: F. W. Lichtenthaler: „Carbohydrates as Organic Raw Materials”, VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim, **1991**.
4. G. Descotes, J. Gagnaire, A. Bouchu, S. Thevenet, N. Giry-Panaud, P. Salanski, S. Belniak, A. Werenicke, S. Porwanski, Y. Queneau: *Polish J. Chem.* **1999**, *73*, 1069-1077.
5. M. Mach: Praca Doktorska, IChO PAN, Warszawa 2002.
6. S. Jarosz, M. Mach: *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 768-780.
7. S. Jarosz, M. Mach, J. Frelek: *J. Carbohydr. Chem.* **2000**, *19*, 693-705.
8. R. Khan, R. S. Mufti: *U. K. Patent 2,079,749*; *Chem. Abstr.* **1982**, *96*, 163112j.
9. C. Chauvin, D. Plusquellec: *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3495-3498.
10. S. Riva, J. Chopineau, A. P. G. Kiboom, A. M. Klibanov: *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 584-589.
11. M.S. Chowdhary, L. Hough, A. C. Richardson: *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 1* **1984**, 419-427.
12. D. M. Clode, D. McHale, J. B. Sheridan, C. G. Birch, E. B. Rathbone: *Carbohydr. Res.* **1985**, *139*, 141-146.
13. O. Mitsunobu: *Synthesis* **1991**, 1-28.
14. S. Bottle, I. D. Jenkins: *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 385.
15. S. Abouhilale, J. Greiner, J. G. Riess: *Carbohydr. Res.* **1991**, *212*, 55-64.
16. I. R. Vlahov, P. I. Vlahova, R. J. Linhardt: *J. Carbohydr. Chem.* **1997**, *16*, 1-10.
17. W. M. Macindoe, A. Williams, R. Khan: *Carbohydr. Res.* **1996**, *283*, 17-25.
18. T. Ogawa, M. Matsui: *Carbohydr. Res.* **1977**, *56*, C1-C6.
19. C. H. Bolton, L. Hough, R. Khan: *Carbohydr. Res.* **1972**, *21*, 133-143.
20. R. C. Hockett, M. Zief: *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 1839-1840.
21. P. D. Bragg, J. K. N. Jones: *Can. J. Chem.* **1959**, *37*, 575-578.
22. D. H. Ball, F. H. Bisset, R. C. Chalk: *Carbohydr. Res.* **1977**, *55*, 149-163.
23. M. Ballard, L. Hough, A. C. Richardson: *Carbohydr. Res.* **1980**, *83*, 138-141.
24. R. G. Almquist, E. J. Reist: *Carbohydr. Res.* **1976**, *46*, 33-41.
25. J. M. Ballard, L. Hough, R. Khan: *Carbohydr. Res.* **1972**, *24*, 152-153.

26. J. M. Ballard, L. Hough, R. Khan: *Carbohydr. Res.* **1972**, *34*, 184-188.
27. H. H. Schlubach, K. Reppenning: *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 193-194.
28. K-Y. Chang, S-H. Wu, K-T. Wang: *Carbohydr. Res.* **1991**, *222*, 121-129.
29. G. G. McKeown, R. S. E. Serenius, L. D. Hayward, R. Khan:
Can. J. Chem. **1957**, *35*, 28-36.
30. G-T. Ong, K.-Y. Chang, S-H. Wu, K-T. Wang: *Carbohydr. Res.* **1993**, *241*, 327-333.
31. R. Khan, K. S. Mufti, M. R. Jenner: *Carbohydr. Res.* **1978**, *65*, 109-113.
32. E. Fanton, J. Gelas, D. Horton, H. Karl, R. Khan, C.-K. Lee, G. Patel:
J. Org. Chem. **1981**, *46*, 4057-4060.
33. R. Khan, H. Lindseth: *Carbohydr. Res.* **1979**, *71*, 327-330.
34. R. Khan: *Carbohydr. Res.* **1974**, *32*, 375-379.
35. P. Salanski, G. Descotes, A. Bouchu, Y. Queneau:
J. Carbohydr. Chem. **1998**, *17*, 129-142.
36. E. Fanton, C. Fayet, J. Gelas, D. Jhurry, A. Deffieux, M. Fontanille:
Carbohydr. Res. **1992**, *226*, 337-343.
37. E. Fanton, C. Fayet, J. Gelas, A. Deffieux, M. Fontanille, D. Jhurry:
Carbohydr. Res. **1993**, *240*, 143-152.
38. R. Khan: *Pure Appl. Chem.* **1984**, *56*, 833-844.
39. N. Giry-Panaud, G. Descotes, A. Bouchu, Y. Queneau:
Eur. J. Chem. **1999**, *12*, 3393-3398.
40. M. R. Jenner, R. Khan: *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 50-51.
41. K. Josephson: *Justus Liebigs. Ann. Chem.* **1929**, *472*, 230-240.
42. L. Hough, K. S. Mufti: *Carbohydr. Res.* **1972**, *21*, 144-147.
43. T. Otake: *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1972**, *45*, 2895-2898.
44. T. Otake: *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1970**, *43*, 3199-3205.
45. F. Franke, R. D. Guthrie: *Aust. J. Chem.* **1977**, *30*, 639-647.
46. F. Franke, R. D. Guthrie: *Aust. J. Chem.* **1978**, *31*, 1285-1290.
47. H. Karl, C. K. Lee, R. Khan: *Carbohydr. Res.* **1982**, *101*, 31-38.
48. M. T. Barros, C. D. Maycock, C. Thomassigny: *Carbohydr. Res.* **2000**, *328*, 419-423.
49. R. Appel: *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1975**, *14*, 810-811.
50. A. K. M. Anisuzzaman, R. L. Whistler: *Carbohydr. Res.* **1978**, *61*, 511-518.
51. R. L. Whistler, A. K. M. Anisuzzaman: *Methods Carbohydr. Chem.* **1980**, *8*, 227-231.
52. J. M. Garcia-Fernandez, A. Gadelle, J. Defaye: *Carbohydr. Res.* **1994**, *265*, 249-270.
53. G. Descotes, J. Mentech: *Carbohydr. Res.* **1986**, *149*, 455-457.

54. L. Amariutei, G. Descotes, C. Kugel, J.-P. Maitre, J. Mentech: *J. Carbohydr. Chem.* **1988**, *7*, 21-31.
55. J. M. Ballard, L. Hough, A. C. Richardson, P. H. Fairclough: *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1973**, 1524-1528.
56. L. Hough, S. D. Phadnis, E. Tarelli: *Carbohydr. Res.* **1975**, *44*, 37-44.
57. H. Parolis: *Carbohydr. Res.* **1976**, *48*, 132-135.
58. K. Ch. Lee: *Carbohydr. Res.* **1987**, *162*, 53-64.
59. R. Khan, C. L. Bhardwaj, K.S. Mufti, M. R. Jenner: *Carbohydr. Res.* **1980**, *78*, 173-183.
60. G. W. O'Donnel, G. N. Richards: *Aust. J. Chem.* **1972**, *25*, 407-412.
61. S. Jarosz, I. Kościółowska: *Patent Polski* **1999**, *PL 177,187*;
Chem. Abstr. **2001**, *134*, 281070v.
62. S. Jarosz: *J. Carbohydr. Chem.* **1996**, *15*, 73-79.
63. Z. Ciniuk, S. Jarosz: *Pol. J. Chem.* **1997**, *71*, 207-212.
64. S. Jarosz, M. Mach: *J. Carbohydr. Chem.* **1997**, *16*, 1111-1122.
65. S. Jarosz, M. Mach: *Pol. J. Chem.* **1999**, *73*, 981-988.
66. M. Mach, S. Jarosz: *J. Carbohydr. Chem.* **2001**, *20*, 411-424.
67. W. D. Curtis, D. A. Laider, J. F. Stoddart, G. H. Jones:
J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1975**, 833-835.
68. E. P. Kyba, K. Koga, L. R. Sousa, M. G. Siegel, D. J. Cram: *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 2692-2693.
69. C. J. Pedersen: *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 2495-2496.
70. D. A. Laider, J. F. Stoddart: *Carbohydr. Res.* **1977**, *55*, C1-C4.
71. D. A. Laider, J. F. Stoddart: *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 481-483.
72. R. B. Pettman, J. F. Stoddart: *Tetrahedron Lett.* **1979**, 457-460.
73. R. B. Pettman, J. F. Stoddart: *Tetrahedron Lett.* **1979**, 461-464.
74. W. Hain, R. Lehnert, H. Röttele, G. Schröder: *Tetrahedron Lett.* **1978**, 625-628.
75. D. A. Laider, J. F. Stoddart, J. B. Wolstenholme: *Tetrahedron Lett.* **1979**, 465-468.
76. P. Bako, L. Fenichel, L. Toke, M. Czugler: *Liebigs Ann. Chem.* **1981**, 1163-1171.
77. P. Bako, L. Fenichel, L. Toke: *Carbohydr. Res.* **1986**, *147*, 31-37.
78. L. Toke, P. Bako, G. M. Keseru, M. Albert, L. Fenichel: *Tetrahedron* **1998**, *54*, 213-222.
79. B. Walz, G. Schroder: *Liebigs Ann. Chem.* **1985**, 426-429.
80. H. Gruber, G. Schroder: *Liebigs Ann. Chem.* **1985**, 421-425.
81. P. Di Cesare, B. Gross: *Synthesis* **1979**, 458-461.
82. J-P Joly, M. Nazhaoui, B. Dumont: *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1994**, *131*, 369-380.

83. T. J. Wenzel, J. E. Thurston, D. C. Sek, J-P Joly:
Tetrahedron: Asymmetry **2001**, *12*, 1125-1130.
84. M. Pietraszkiewicz, J. Jurczak: *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 132-133.
85. M. Pietraszkiewicz, J. Jurczak: *Tetrahedron* **1984**, *40*, 2967-2970.
86. M. Pietraszkiewicz, P. Salanski, J. Jurczak: *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 1184.
87. M. Pietraszkiewicz, P. Salanski, J. Jurczak: *Tetrahedron* **1984**, *40*, 2971-2973.
88. P. Bako, L. Fenichel, L. Toke: *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, 1161-1164.
89. P. Bako, K. Vizvardi, S. Toppet, E. Van der Eycken, G. J. Hoornaert, L. Toke:
Tetrahedron **1998**, *54*, 14975-14988.
90. P. Bako, A. Szollosy, P. Bombicz, L. Toke: *Synlett.* **1997**, 291-292.
91. P. Bako, T. Kiss, L. Toke: *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7259-7262.
92. P. Bako, K. Vizvardi, Z. Bajor, L. Toke: *Chem. Commun.* **1998**, 1193-1194.
93. P. Bako, E. Czinege, T. Bako, M. Czugler, L. Toke:
Tetrahedron: Asymmetry **1999**, *10*, 4539-4551.
94. P. Bako, T. Novak, K. Ludanyi, B. Pete, L. Toke, G. Keglevich:
Tetrahedron: Asymmetry **1999**, *10*, 2373-2380.
95. P. Bako, Z. Bajor, L. Toke: *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 1* **1999**, 3651-3655.
96. T. Novak, J. Tatai, P. Bakó, M. Czugler, G. Keglevich, L. Toke: *Synlett.* **2001**, 424-426.
97. T. Bako, P. Bako, A. Szollosy, M. Czugler, G. Keglevich, L. Toke:
Tetrahedron: Asymmetry **2002**, *13*, 203-209.
98. T. Bako, P. Bako, G. Keglevich, N. Bathori, M. Czugler, J. Tatai, T. Novak, G. Parlagh,
L. Toke: *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1917-1923.
99. P. Bako, L. Fenichel, L. Toke: *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 1* **1990**, 1235-1237.
100. N. S. Mani, P. P. Kanakamma: *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3629-3632.
101. P. P. Kanakamma, N. S. Mani, U. Maitra, V. Nair:
J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 1 **1995**, 2339-2344.
102. P. J. Garegg, H. Hultberg: *Carbohydr. Res.* **1981**, *93*, C10-11.
103. P. P. Kanakamma, N. S. Mani, V. Nair: *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 3777-3787.
104. R. Miethchen, V. Fehring: *Synthesis* **1998**, 94-98.
105. F. Faltin, V. Fehring, A. Arrieta, T. Schareina, R. Selke, R. Miethchen:
Synthesis **2001**, 638-646.
106. F. Faltin, V. Fehring, R. Miethchen: *Synthesis* **2002**, 1851-1856.
107. R. Selke, M. Ohff, A. Riepe: *Tetrahedron* **1996**, *52*, 15079-15012.
108. U. Bergens, C. Fischer, R. Selke: *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1105-1108.

109. W. D. Curtis, D. A. Laider, J. F. Stoddart, G. H. Jones:
J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1975**, 835-837.
110. S. Aoki, S. Sasaki, K. Koga: *Heterocycles* **1992**, *33*, 493-495.
111. D. G. Andrews, P. R. Ashton, D. A. Laider, J. F. Stoddart, J. B. Wolstenholme:
Tetrahedron Lett. **1979**, *28*, 2629-2632.
112. J-P Joly, B. Gross: *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4231-4234.
113. J-P Joly, N. Moll: *J. Chromatogr.* **1990**, *521*, 134-140.
114. T. J. Wenzel, J. E. Thurston: *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1243-1248.
115. T. J. Wenzel, J. E. Thurston: *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3769-3772.
116. D. A. Laider, J. F. Stoddart: *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 979-980.
117. C. Vicent, M. Martin-Lomas, S. Penades: *Tetrahedron* **1989**, *45*, 3605-3612.
118. C. Vicent, J. Jimenez-Barbero, M. Martin-Lomas, S. Penades, F. H. Cano, C. Foces-Foces: *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 2* **1991**, 905-912.
119. R. Miethchen, T. Gabriel: *Chem. Ber.* **1993**, *126*, 2309-2316.
120. R. Miethchen, V. Fehring: *Liebigs Ann. Chem.* **1997**, 553-561.
121. M. Kawamura, T. Uchiyama, T. Kuramoto, Y. Tamura, K. Mizutani:
Carbohydr. Res. **1989**, *192*, 83-90.
122. M. Sawada, T. Tanaka, Y. Takai, T. Hanafusa, T. Taniguchi, M. Kawamura, T. Uchiyama: *Carbohydr. Res.* **1991**, *217*, 7-17.
123. T. Uchiyama, M. Kawamura, T. Uragami, H. Okuno:
Carbohydr. Res. **1993**, *241*, 245-248.
124. Y. Takai, Y. Okumura, S. Takahashi, M. Sawada, M. Kawamura, T. Uchiyama:
J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1993**, 53-54.
125. Y. Takai, Y. Okumura, T. Tanaka, M. Sawada, S. Takahashi, M. Shiro, M. Kawamura, T. Uchiyama: *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2967-2975.
126. M. Shizuma, Y. Takai, M. Kawamura, T. Takeda, M. Sawada:
J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 2 **2001**, 1306-1314.
127. M. Shizuma, Y. Kadoya, Y. Takai, H. Imamura, H. Yamada, T. Takeda, R. Arakawa, S. Takahashi, M. Sawada: *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4795-4807.
128. A. Liptak, J. Imre, J. Harangi, P. Nanasi: *Tetrahedron* **1982**, *38*, 3721-3727.
129. M. Alonso-Lopez, M. Martin-Lomas, S. Penades, C. Bosso, J. Ulrich:
J. Carbohydr. Chem. **1986**, *5*, 705-710.
130. G. V. M. Sharma, V. G. Reddy, P. R. Krishna:
Tetrahedron: Asymmetry **1999**, *10*, 3777-3784.

131. D. A. H. van Maarschalkerwaart, N. P. Willard, U. K. Pandit:
Tetrahedron **1992**, *48*, 8825-8840.
132. A. H. Haines, I. Hodgkisson, C. Smith: *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 1* **1983**, 311-318.
133. M. Alonso-Lopez, M. Bernabe, A. Fernandez-Mayoralas, J. Jimenez-Barbero, M. Martin-Lomas, S. Penades: *Carbohydr. Res.* **1986**, *150*, 103-109.
134. M. Alonso-Lopez, M. Martin-Lomas, S. Penades:
Tetrahedron Lett. **1986**, *27*, 3551-3554.
135. M. Alonso-Lopez, J. Barbat, E. Fanton, A. Fernandez-Mayoralas, J. Gelas, D. Horton, M. Martin-Lomas, S. Penades: *Tetrahedron* **1987**, *43*, 1169-1176.
136. M. Alonso-Lopez, M. Martin-Lomas, S. Penades: *Carbohydr. Res.* **1988**, *175*, 133-136.
137. M. Alonso-Lopez, J. Jimenez-Barbero, M. Martin-Lomas, S. Penades:
Tetrahedron **1988**, *44*, 1535-1543.
138. B. Dumont-Hornebeck, J-P. Joly, J. Coulol, Y. Chapleur:
Carbohydr. Res. **1999**, *320*, 147-160.
139. S. S. Moore, T. L. Tarnowski, M. Newcomb, D. J. Cram:
J. Am. Chem. Soc. **1977**, *99*, 6398-6405.
140. E. P. Kyba, J. M. Timko, L. J. Kaplan, F. de Jong, G. W. Goke, D. J. Cram:
J. Am. Chem. Soc. **1978**, *100*, 4555-4568.
141. J-P. Behr, M. Kirch, J-M. Lehn: *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 241-246.
142. L. R. Sousa, G. D. Y. Sogah, D. H. Hoffman, D. J. Cram:
J. Am. Chem. Soc. **1978**, *100*, 4569-4576.
143. K. A. Connors: „Binding Constants”, A Wiley-Interscience Publication, John Wiley & Sons, Madison, 1987.
144. P. Job: *Ann. Chim.* **1928**, *9*, 113-203.
145. L. Fielding: *Tetrahedron* **2000**, *56*, 6151-6170.
146. M. Sawada, Y. Takai, H. Yamada, S. Hirayama, T. Kaneda, T. Tanaka, K. Kamada, T. Mizooku, S. Takeuchi, K. Ueno, K. Hirose, Y. Tobe, K. Naemura:
J. Am. Chem. Soc. **1995**, *117*, 7726-7736.
147. M. Sawada: *Mass. Spectrom. Rev.* **1997**, *16*, 73-90.
148. M. Sawada, Y. Takai, H. Yamada, J. Nishida, T. Kaneda, R. Arakawa, M. Okamoto, K. Hirose, T. Tanaka, K. Naemura: *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1998**, 701-710.
149. M. Shizuma, H. Adachi, Y. Takai, M. Hayashi, J. Tanaka, T. Takeda, M. Sawada:
Carbohydr. Res. **2001**, *335*, 275-281.

- 150.6. M. Shizuma, M. Ohta, H. Yamada, Y. Takai, T. Nakaoki, T. Takeda, M. Sawada: *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4319-4330.
151. C. Garcia, J. Guyot, G. Jeminet, E. Leize-Wagner, H. Nierengarten, A. van Dorsselaer: *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4997-5000.
152. T. Otake: *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1972**, *45*, 2895-2898.
153. M. Małosza, M. Fedoryński: *Polish. J. Chem.* **2001**, *75*, 683-687.
154. T. W. Greene, P. G. M. Wuts „Protective groups in Organic Synthesis”, A Wiley-Interscience Publications, John Wiley & Sons Inc. 1999.
155. A. J. Mancuso, S-L. Huang, D. Swern: *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2480-2482.
156. Ch-Ch. Chen, R. L. Whistler, J. R. Daniel: *Carbohydr. Res.* **1983**, *175*, 318-321.
157. A. de Raadt, A. E. Stutz: *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 189-192.
158. L. Hough, L. V. Sinchareonkful, A. C. Richardson, F. Akhtar, M. G. B. Drew: *Carbohydr. Res.* **1988**, *174*, 145-160.
159. W. J. Lees, G. M. Whitesides: *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1860-1869.
160. D. Bhar, S. Chandrasekaran: *Carbohydr. Res.* **1997**, *301*, 221-224.
161. A. Furstner: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3012-3043.
162. G. Gradnig, G. Legler, A. E. Stuetz: *Carbohydr. Res.* **1996**, *287*, 49-58.
163. S. J. Connon, S. Blechert: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1900-1923.
164. D-S. H. Young, H-Y. Hung, L.K. Liu: *J. Mass. Spectrom.* **1997**, *32*, 432-437.
165. M. Ouchi, Y. Inoue, Y. Liu, S. Nagamune, S. Nakamura, K. Wada, T. Hakushi: *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, *63*, 1260-1262.
166. J. A. Valderrama, H. Leiva, R. Tapia: *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 737-749.
167. W. D. Curtis, D. A. Laider, J. F. Stoddart, G. H. Jones: *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 1* **1977**, 1756-1769.



B. Org. 271/04

Suplement.

Część wyników przedstawionych w niniejszej pracy ukazała się w formie następujących publikacji:

1. M. Mach, S. Jarosz, A Listkowski: „Crown Ether Analogs from Sucrose“, *J. Carbohydr. Chem.* **2001**, *20*, 485-493.
2. S. Jarosz, A. Listkowski, M.Mach: „Coupling of the C6 and C6' Positions of Sucrose by Metathesis Reaction“, *Pol. J. Chem.* **2001**, *75*, 683-687.
3. S. Jarosz, A. Listkowski: „Synthesis of Macrocyclic Derivatives Containing a Sucrose Unit“, *J. Carbohydr. Chem.* **2003**, *22*, 753-763.

Prezentowane były także na następujących konferencjach:

1. 3-rd. German-East-European Carbohydrate Workshop, Güstrow, 2001.
2. Summer Course Glycosciences (7th European Training Course on Carbohydrates) Wageningen, 2002
3. 12th European Carbohydrate Symposium, Grenoble, 2003.
4. First Word Congress on Synthetic Receptors, Lisbon, 2003.
5. 3rd Polish-German workshop on Organic Chemistry, Rydzyna, 2004.

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.271/04



7000000002690