

PRACA
DOKTORSKA



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

Synteza mocznikowych i tiomocznikowych pochodnych sacharozy oraz badanie ich zdolności do kompleksowania anionów

Katarzyna Łęczycka-Wilk

Praca wykonana w Zespole IV Instytutu Chemii Organicznej PAN w latach 2013-2017
pod kierownictwem Profesora Sławomira Jarosza

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.411/19



50000000202577

Warszawa 2018



B.org. 411/19

Praca doktorska została wykonana w ramach projektów UMO-2012/05/B/ST5/00377 oraz UMO-2015/19/N/ST5/00819 współfinansowanych przez Narodowe Centrum Nauki



NARODOWE CENTRUM NAUKI



Streszczenie Rozprawy Doktorskiej

Celem pracy była synteza makrocyklicznych pochodnych sacharozy zawierających ugrupowanie mocznikowe bądź tiomocznikowe oraz zbadanie ich zdolności kompleksujących względem anionów.

Przegląd literaturowy podzieliłam na dwie części. Pierwsza dostarczała podstawowych informacji na temat sacharozy a także selektywnych przekształceń poszczególnych grup hydroksylowych. W drugiej części opisałam metody otrzymywania makrocyklicznych pochodnych zawierających co najmniej dwie cząsteczki dwucukru w swej strukturze (sacharozy, laktozy i trehalozy).

W części badania własne opisałam wyniki uzyskane w trakcie wykonywania prac laboratoryjnych. Na początku rozdziału omówiłam sposób otrzymywania 6,6'-diamino-6,6'-dideoksy-1'2,3,3'4,4'-hexa-*O*-benzylosacharozy. Następnie opisałam syntezę makrocyklicznych pochodnych sacharozy zawierających ugrupowanie mocznikowe bądź tiomocznikowe. Oprócz syntezy omówiłam również analizę konformacyjną otrzymanych pochodnych wraz z potwierdzeniem struktur metodami NMR. Dodatkowo, na podstawie danych eksperymentalnych, obliczyłam stałe asocjacji poszczególnych związków makrocyklicznych.

W części eksperymentalnej opisałam szczegółowe procedury otrzymywania nowych makrocyklicznych pochodnych sacharozy wraz z ich danymi analitycznymi. Omówiłam eksperymenty miareczkowań NMR/UV-Vis oraz podałam dane krystalograficzne dla jednego ze związków. Na koniec przedstawiłam struktury pochodnych mocznikowych uzyskane za pomocą metod obliczeniowych.

Summary of Ph.D. Thesis

The main purpose of this Ph.D. dissertation was the synthesis of macrocyclic sucrose derivatives containing a urea or thiourea moiety and testing the complexing properties towards anions.

The literature review is divided into two parts. First one provided basic information about sucrose, as well as selective transformations of the individual hydroxyl groups. The second part describes the methods of the preparation of macrocyclic derivatives containing at least two molecules of a disaccharide (sucrose, lactose and trehalose).

The results obtained during laboratory work are presented in the separate part. The method of the preparation of 6,6'-diamino-6,6'-dideoxy-1'2,3,3,4'-hexa-*O*-benzylosucrose is discussed at the beginning of this chapter. Next, the synthesis of macrocyclic sucrose derivatives with urea and thiourea moiety are presented. Conformational analysis of the obtained derivatives were discussed with confirmation of structures by NMR spectroscopy. In addition, associative constants of individual macrocyclic compounds were calculated based on experimental data.

The experimental part describes detailed procedures of the preparation of new macrocyclic sucrose derivatives with full sets of analytical data. NMR / UV-Vis titration experiments were discussed and crystallographic data for one of the compounds was reported. Finally, structures of the urea derivatives obtained by calculation methods are presented.

*Nauka jest jak niezmierne morze.
Im więcej jej pijesz, tym bardziej jesteś spragniony."*

Stefan Żeromski

Dziękuję mojemu Promotorowi, Panu Profesorowi Sławomirowi Jaroszowi, za przekazaną wiedzę oraz wszechstronną pomoc podczas realizacji niniejszej rozprawy doktorskiej.

Dziękuję również moim Kolegom i Koleżankom z Zespołu IV za dobrą atmosferę pracy oraz liczne dyskusje, nie tylko naukowe.

Niektóre pomiary NMR nie byłyby możliwe gdyby nie współpraca z dr. Piotrem Cmochem

Pracę pragnę zadedykować

Mojemu wspaniałemu Mężowi, za nieustanne wsparcie oraz mobilizację podczas powstawania kolejnych stron dysertacji

Rodzicom Annie i Stefanowi, dzięki którym miałam możliwość zdobywania cennej wiedzy oraz ciągłego rozwoju

Rodzicom Tadeuszy i Zygmuntovi, za pierwsze recenzje niniejszej pracy oraz ogromną wiarę w moje możliwości



Spis treści

Wykaz skrótów i symboli	17
Sposób numeracji związków	18
1. Wstęp	19
2. Część literaturowa.....	21
2.1. Podstawowe informacje o sacharozie	21
2.2 Funkcjonalizacja pierścienia sacharozy	24
2.2.1 Otrzymywanie pochodnych eterowych	24
2.2.2 Otrzymywanie pochodnych estrowych	27
2.2.3 Otrzymywanie pochodnych siarkowych	28
2.2.4 Otrzymywanie acetalu	30
2.2.5 Inne selektywne przekształcenia sacharozy	31
2.3 Otrzymywanie makrocyklicznych pochodnych cukrów	33
2.3.1 Makrocykliczne pochodne zawierające pierścień sacharozy	33
2.3.2 Makrocykliczne pochodne zawierające pierścień laktozy	42
2.3.3 Makrocykliczne pochodne zawierające pierścień trehalozy	43
3. Badania własne	56
3.1. Synteza 6,6'-diamino-6,6'-dideoksy-1'2,3,3'4,4'-hexa- <i>O</i> -benzylosacharozy	56
3.2. Pierwsze próby otrzymania makrocyklicznych pochodnych zawierających ugrupowanie mocznikowe bądź tiomocznikowe	59
3.3 Synteza makrocyklicznych dimerów sacharozy zawierających ugrupowanie mocznikowe	63
3.3.1. Optymalizacja.....	64
3.3.2. Potwierdzenie efektu templatowego.....	66
3.3.3. Potwierdzenie struktury NMR.....	67
3.3.3.1. Analiza konformacyjna	69
3.3.3.2. Synteza tetrametylowanych pochodnych mocznikowych.....	71
3.3.4. Badanie właściwości kompleksujących	71

3.3.5. Modelowanie molekularne	77
3.4. Synteza makrocyklicznych dimerów sacharozy zawierających ugrupowanie tiomocznikowe	79
3.4.1. Optymalizacja.....	80
3.4.2. Proponowany mechanizm	83
3.4.3. Potwierdzenie struktury pochodnych tiomocznikowych metodą NMR.....	84
3.4.3.1. Analiza konformacyjna	87
3.4.3.2. Rozróżnienie tiomocznikowych regioizomerów HH i HT.....	88
3.4.4. Struktura krystalograficzna	89
3.4.5. Badanie właściwości kompleksujących	90
3.4. Synteza monomerycznego produktu zawierającego ugrupowanie mocznikowe.....	92
3.5. Podsumowanie prac badawczych.....	95
4. Część eksperymentalna.....	98
4.1. Uwagi ogólne	98
4.2. Przepisy szczegółowe	98
4.3. Badanie oddziaływań gość-gospodarz	111
4.3.1. Dane dla makrocyklicznych pochodnych mocznikowych 3.22 i 3.23	111
4.3.2. Dane dla makrocyklicznych pochodnych tiomocznikowych 3.26, 3.27, 3.28	123
4.4 Analiza rentgenostrukturalna tiomocznikowej pochodnej 3.28.....	128
4.5 Modelowanie molekularne związków	130
5. Suplement	140
6. Literatura.....	141

Wykaz skrótów i symboli

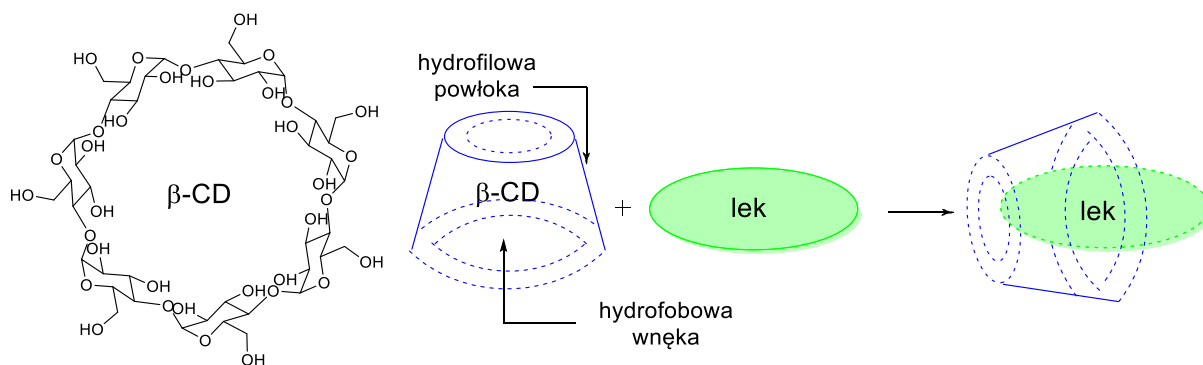
AC	adamantylo-1-karboksylan
ANS	8-anilinonaftaleno-1-sulfonian
aq.	roztwór wodny
Bn (BnBr)	benzyl (bromek benzylu)
BTC	bis(trichlorometylo) węglan (trifosgen)
CD	cyklodekstryny lub dichroizm kołowy
CDI	1,1'-karbonylodiimidazol
CT	cyklotrehlozy
DIAD	azodikarboksylan diizopropylu
DIPEA	di- <i>i</i> -propyloetyloamina
DMAP	4- <i>N,N</i> -dimetyloaminopirydyna
DMP	2,2-dimetoksypropan
ekw.	ekwiwalent- równowartość molowa
Et ₃ N	trietyloamina
Heksan	mieszanka węglowodorów o temp. wrzenia w zakresie 65-90°C
HH	regioizomer Head to Head- głowa do głowy
HT	regioizomer Head to Tail- głowa do ogona
LiAlH ₄	wodorek litowoglinowy
Mes	mezytylenosulfonyl
Ms	metanosulfonyl (mesyl)
MS	spektrometria mas
NMR	magnetyczny rezonans jądrowy
NS	9,2-naftalenosulfonianem
RCM	ring-closing metathesis
rt	temperatura pokojowa
TBACl	chlerek tetrabutylamoniowy
TBAH ₂ PO ₄	diwodorofosforan tetrabutylamoniowy
TBAMeCO ₂	octan tetrabutylamoniowy
TBAPhCO ₂	benzoesan tetrabutylamoniowy
TCDI	1,1'-tiokarbonylodiimidazol
TNS	6-p-toluidino-2-naftalenosulfonian

Sposób numeracji związków

Podczas pisania niniejszej pracy przyjąłem następujący system numerowania. Związki opisane w rozdziale drugim (część literaturowa) numerowane są od cyfry 2, z czego pierwszy związek ma numer 2.1, drugi 2.2 itd. Analogicznie w rozdziale trzecim (badania własne) numeracja opisanych pochodnych zaczyna się od cyfry 3. Ten sposób numeracji wydaje się bardziej przejrzysty dla czytelnika i umożliwi mi na bieżąco śledzenie kolejnych etapów syntezy.

1. Wstęp

Węglowodany są związkami o ogromnym znaczeniu biologicznym, bowiem występują we wszystkich żywych organizmach. Przykładowo oligosacharydy obecne na powierzchni czerwonych krwinek określają grupę krwi.¹ Występują one także na zewnętrznej stronie błon komórkowych, odgrywając istotną rolę w oddziaływaniach pomiędzy komórkami a ich środowiskiem.² Oprócz dostarczania i magazynowania energii, biorą udział w procesach komórkowych i wykazują szerokie spektrum aktywności biologicznej.³ Cukry są wreszcie cennymi substratami do syntezy różnych materiałów funkcjonalnych, a to za sprawą ich łatwej dostępności ze źródeł naturalnych.^{4,5,6} Są ponadto chironami, które wykorzystuje się w syntezie optycznie czystych produktów, w tym asymetrycznych katalizatorów i receptorów dla chiralnych gości. Obecność wielu grup hydroksylowych umożliwia modyfikacje właściwości fizykochemicznych, takich jak rozpuszczalność i hydrofilowość/lipofilowość docelowego związku.⁴ Co więcej, dzięki właśnie tym grupom, możliwe jest tworzenie licznych wiązań wodorowych czyniąc węglowodany ważnymi składowymi chemii supramolekularnej. Przykładowo cyklodekstryny,^{4,5,6} cykliczne pochodne glukozy otrzymywane w wyniku kontrolowanej hydrolizy enzymatycznej skrobi, są stosowane od ponad 40 lat w systemach dostarczania leków⁷ oraz powolnego uwalniania substancji zapachowych.⁶ Sztywny szkielet makrocykliczny, zbudowane z powtarzających się jednostek α -D-glukopiranozy, zapewnia hydrofobowe wnęki, które są w stanie oddziaływać z cząsteczkami gości o różnych rozmiarach i kształtach (Schemat 1). Zainteresowanie innymi klasami makrocyklicznych pochodnych węglowodanów jest znacznie mniejsze, być może za sprawą trudnych do przeprowadzenia oraz mało wydajnych etapów makrocyklizacji. Mimo opracowania wielu strategii syntetycznych, preferujących powstawanie cyklicznych produktów w stosunku do liniowych oligomerów, ich wykorzystanie w chemii węglowodanów jest ciągle niewielkie.^{8,9,10,11}

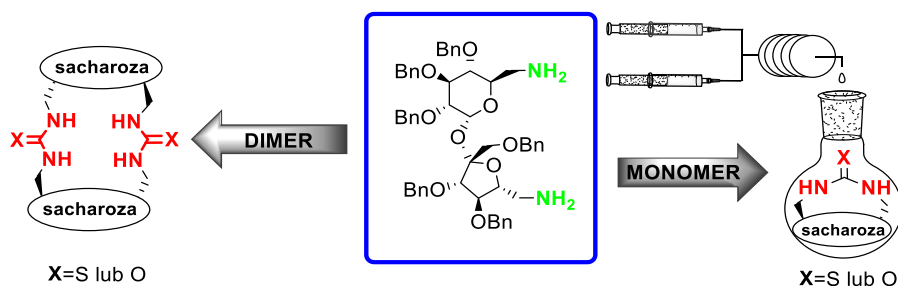


Schemat 1.1 Budowa β -cyklodekstryny i sposób dostarczania leków trudno rozpuszczalnych w wodzie

Podczas wieloletnich badań w Zespole prof. Sławomira Jarosza opracowywano szereg nowych metod syntetycznych w dziedzinie chemii węglowodanów. Jedną z tematów dotyczy związków makrocyklicznych zawierających pierścienie sacharozy.^{12,13,14,15}

Do niewątpliwie istotnych osiągnięć naszego Zespołu należy synteza 2,3,3',4,4'-penta-*O*-benzylo- oraz 1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylo-sacharozy, które są znakomitymi materiałami wyjściowymi do otrzymywania bardziej złożonych struktur. To na ich podstawie moi poprzednicy otrzymali szereg pochodnych makrocyklicznych udowadniając, że nawet proste pochodne cykliczne zawierające benzylowaną sacharozę wykazują wysoką enancjoselektywność względem chiralnych kationów amoniowych, takich jak α -fenyloetyloamina.¹³

Wpisując się w nurt badawczy Zespołu postanowiłam otrzymać makrocykliczne pochodne sacharozy zawierające ugrupowania mocznikowe bądź tiomocznikowe (Rysunek 1.1). Wybór właśnie tych grup funkcyjnych jest uzasadniony możliwością tworzenia przez nie silnych wiązań wodorowych, co w konsekwencji można wykorzystać w rozpoznaniu molekularnym.

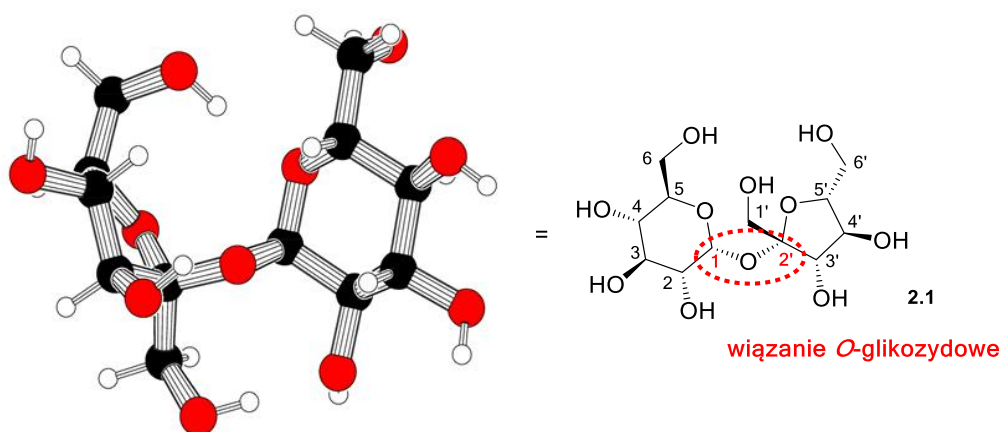


Rysunek 1.1 Planowane syntezy z udziałem 6,6'-dideokso-6,6'-diamino-1',2,3,3',4,4'-hexa-*O*-benzylosacharozy

2. Część literaturowa

2.1. Podstawowe informacje o sacharozie

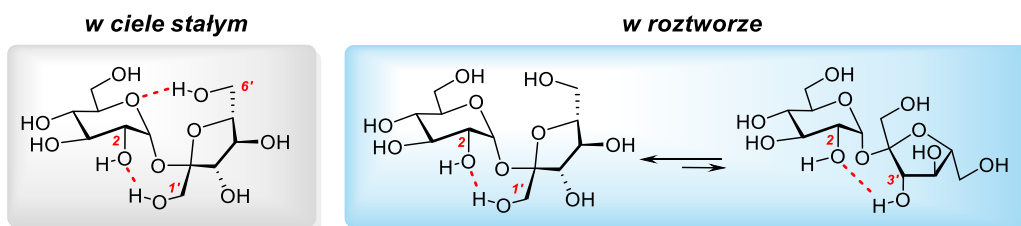
Sacharoza, a właściwie β -D-fruktofuranozyl- α -D-glukopiranozyd jest disacharydem złożonym z cząsteczek glukozy i fruktozy (Rysunek 2.1). Obie te struktury połączone są wiązaniem *O*-glikozydowym pomiędzy atomami węgla C-1 i C-2'. Jest to cukier występujący naturalnie w wielu owocach i warzywach, jednak do celów spożywczych pozyskiwana jest głównie z trzciny lub buraków cukrowych. Chociaż sacharoza jest izolowana ze źródeł naturalnych, po raz pierwszy jej chemiczna synteza została przeprowadzona w 1953 r. przez Raymonda Lemieux.¹⁶



Rysunek 2.1 Budowa cząsteczki sacharozы 2.1

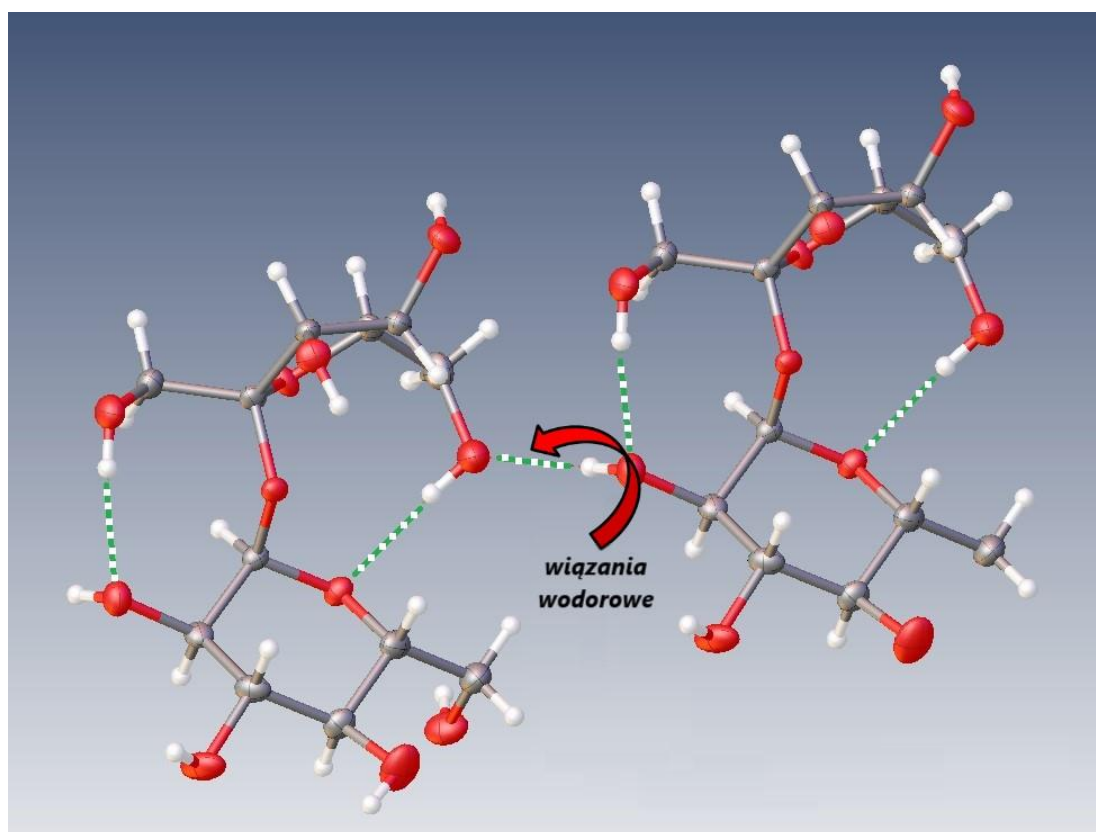
W przeciwieństwie do większości disacharydów, sacharoza posiada wiązanie glikozydowe pomiędzy redukującymi końcami glukozy (2.2) i fruktozy (2.3). To połączenie sprawia, że nie zawiera ona żadnych anomerycznych grup hydroksylowych i jest klasyfikowana jako cukier nieredukujący. Sacharoza jest bezbarwnym ciałem stałym¹⁷ należącym do grupy przestrzennej $P2_1$ o parametrach sieciowych: $a=1,08631$ nm, $b=0,87044$ nm, $c=0,77624$ nm, $\beta=102,938^\circ$.¹⁸ Sacharoza poddana działaniu wysokich temperatur nie topi się a rozkłada w temperaturze 186°C , tworząc karmel.¹⁹

Struktura konformacyjna sacharozы opiera się zasadniczo na wewnątrzcząsteczkowych wiązaniach wodorowych, które łączą poszczególne grupy hydroksylowe z części glukozowej i fruktozowej. W stanie stałym występują dwa wiązania wodorowe: pierwsze pomiędzy piranowym atomem tlenu a grupą hydroksylową przy atomie węgla C6'-OH oraz drugie pomiędzy grupami C2-O i C1'-OH (Rysunek 2.2). W roztworze to pierwsze wiązanie ulega rozerwaniu w rezultacie czego struktura stabilizowana jest tylko przez jedno oddziaływanie.



Rysunek 2.2 Równowaga konformacyjna sacharozy w roztworze i ciele stałym

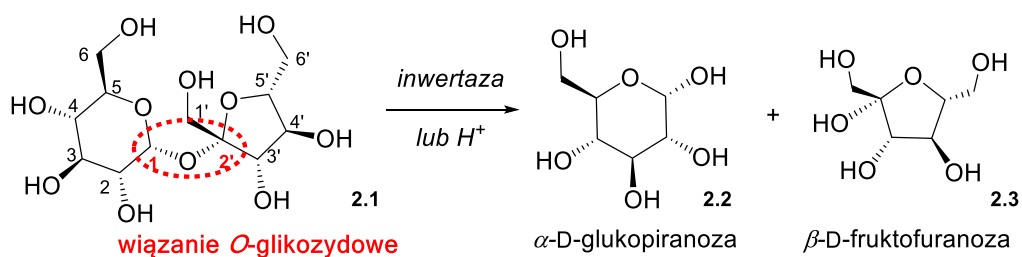
Dodatkowo obliczenia teoretycznie oraz badania spektroskopowe potwierdziły, że w roztworze wiązanie wodorowe pomiędzy atomami C2-O i C1'-OH jest w równowadze konformacyjnej z wiązaniem C2-O i C3'-OH.^{20,21,22,23} Występowanie tego typu oddziaływań wskazuje na bliskość końcowych pozycji obu podjednostek: glukozy (C6) i fruktozy (C6'). Co więcej, w roztworze występuje międzycząsteczkowe wiązanie wodorowe pomiędzy grupami C6'-O i C2-OH (Rysunek 2.3).



Rysunek 2.3 Wszystkie wiązania wewnątrz- i międzycząsteczkowe występujące w sacharozie

Sacharoza, która posiada aż dziewięć centrów stereogenicznych, jest najtańszym materiałem optycznie czystym. Wykorzystanie tego dwucukru jako materiału wyjściowego w syntezie chemicznej przysparza jednak wiele trudności. Po pierwsze, dzięki obecności aż ośmiu grup hydroksylowych, sacharoza znakomicie rozpuszcza się w wodzie (ok. 2000 g/l w temperaturze 25°C),²⁴ a słabo w większości rozpuszczalników organicznych. Wyjątek

stanowią pirydyna, DMF i DMSO, dzięki którym możliwe jest przeprowadzenie pierwszych etapów syntezy. Po drugie, sacharoza w środowisku kwaśnym ulega hydrolizie, co prowadzi do rozerwania wiązania glikozydowego i uwolnienia cząsteczek glukozy (**2.2**) i fruktozy (**2.3**).²⁵ Podobne procesy zachodzą podczas trawienia, kiedy kwas solny rozkłada cukry złożone na mniejsze podjednostki. Taki sam rezultat jest osiągany pod wpływem działania enzymu inwertazy (Schemat 2.1).²⁶ W roztworach wodnych, proces hydrolizy sacharozy przebiega na tyle powoli, że możliwe jest przechowywanie jej przez lata w praktycznie niezmięnionej formie.



Schemat 2.1 Hydroliza wiązania *O*-glikozydowego w cząsteczce sacharozy

Grupy hydroksylowe występujące w sacharozie mogą reagować w różny sposób, co daje możliwość powstawania aż 255 różnych związków. Na szczęście, względne szybkości reakcji poszczególnych grup zależą od rodzaju transformacji a także warunków prowadzenia procesu. Dzięki temu mamy możliwość kontroli stopnia i regiochemii podstawienia. Ma to ogromny wpływ na wydajność reakcji jak również na samo oczyszczanie produktów końcowych, gdyż znacznie ogranicza ich liczbę.

Wykazano, że spośród wszystkich grup hydroksylowych to właśnie pozycja OH-2 posiada najsilniejsze właściwości kwasowe, co zostało potwierdzone za pomocą obliczeń półempirycznych;²⁷ potwierdzono to eksperymentalnie przeprowadzając reakcję selektywnego podstawienia. W zależności od metody pomiaru lub obliczeń, wartość pK_a dla wspomnianej grupy hydroksylowej waha się od 12,4 do 12,8. W związku z powyższym warto podkreślić, że sacharoza jest znacznie bardziej kwaśna niż woda lub proste alkohole.

Reaktywność pierwszorzędowych grup hydroksylowych została określona na podstawie reakcji Mitsunobu.²⁸ Niezabezpieczona sacharoza poddana wspomnianemu przekształceniu prowadziła do mieszaniny 6,1',6'-triestrów oraz 6,6'-diestrów, co jednoznacznie wskazuje, że reaktywność grup hydroksylowych jest następująca: 6-OH~6'-OH > 1'-OH (Patrz rozdział 2.2.2). Wprowadzenie grup estrowych niesie za sobą jednak pewne ograniczenia. Otóż mają one tendencję do migracji pomiędzy poszczególnymi grupami hydroksylowymi. Na przykład, podczas usuwania tymczasowych zabezpieczeń, takich

jak trytyl (Trt) lub *tert*-butylodimetylosilil (TBDMS) w podstawionej pentaacetylosacharozie odnotowano migrację grupy acetylowej z pozycji C4 do C6, co znacznie obniżyło wydajność pożądanego produktu.

Wymienione powyżej trudności w funkcjonalizacji sacharozy nie przekreślają jej jako substratu do dalszych przekształceń. Istnieje bowiem w literaturze wiele przypadków wydajnych syntez prowadzących do określonego produktu. Dlatego w pierwszej części niniejszej pracy zostaną przytoczone przykłady selektywnych przekształceń sacharozy, prowadzące do odpowiednio sfunkcjonalizowanych produktów pośrednich. To właśnie dzięki nim możliwe jest otrzymywanie bardziej złożonych struktur.

W kolejnych rozdziałach podam przykłady makrocyklicznych pochodnych zawierających w swojej strukturze co najmniej dwie jednostki disacharydu (sacharozy, laktozy lub trehalozy). Wybór właśnie tego zagadnienia jest podyktowany bliskim podobieństwem do struktur otrzymywanych w trakcie realizacji niniejszej pracy doktorskiej.

2.2 Funkcjonalizacja pierścienia sacharozy

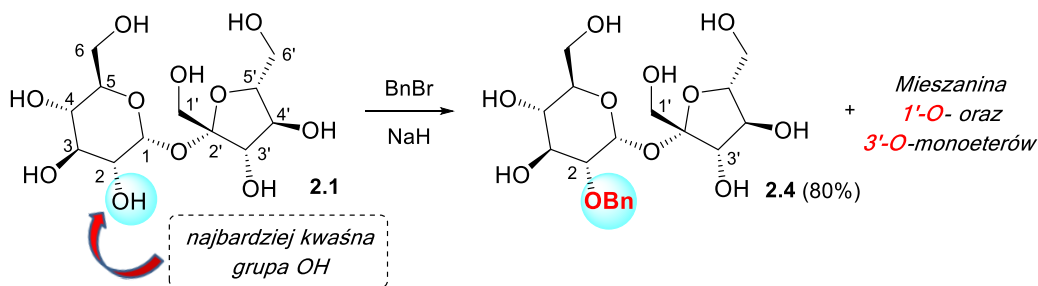
W przeciwieństwie do węglowodorów, sacharoza jest złożoną, wielofunkcyjną cząsteczką, wysoce utlenioną i chemicznie wrażliwą. Z tego powodu chemię sacharozy można rozpatrywać w dwojaki sposób. Pierwszy dotyczy podstawowej reaktywności sacharozy drugi natomiast kontroli selektywności w przemianach chemicznych.

Spore utrudnienie w pracy z sacharozą stanowi podobna reaktywność grup hydroksylowych. Przeprowadzenie reakcji ze ściśle określoną selektywnością nie jest zadaniem prostym. W literaturze znane są jednak przykłady wykorzystujące różnice w reaktywności pomiędzy grupami pierwszo- i drugorzędowymi. Otóż pozycje C6 i C6' są bardziej reaktywne w porównaniu z pozycją *neo*-pentyłowa C1'. W zależności od warunków reakcji i natury elektrofila możliwe jest selektywne otrzymywanie poszczególnych regioizomerów sacharozy. Tego typu przekształcenia zostaną omówione w poniższych podrozdziałach.

2.2.1 Otrzymywanie pochodnych eterowych

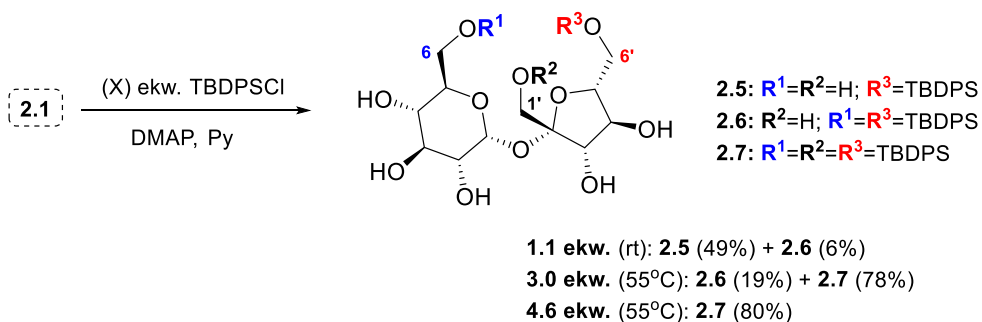
Pierwszym przykładem selektywnych przekształceń sacharozy jest reakcja sacharozy z bromkiem benzylu w obecności zasady (tlenek srebra lub wodorek sodu) (Schemat 2.2). W wyniku tego przekształcenia powstaje 2-*O*-benzylosacharoza **2.4** z wydajnością 80%.^{29,30}

Dodatkowo, obserwowano niewielkie ilości mono podstawionych produktów w pozycjach 1'-O i 3'-O. Otrzymany wynik jednoznacznie potwierdza, że grupa 2-OH jest najbardziej kwaśną w całej cząsteczce.



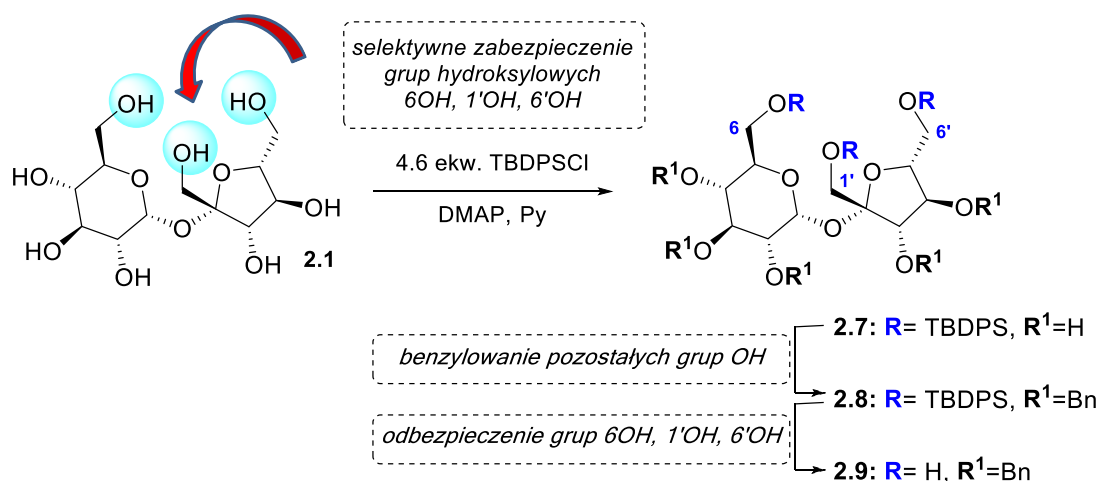
Schemat 2.2 Selektowne benzylowanie sacharozy

Inną selektywność obserwuje się natomiast w przypadku stosowania elektrofili o dużej zawadzie przestrzennej, takich jak wysoce podstawione chlorki siliu. W tym przypadku otrzymuje się pochodne podstawione na pierwszorzędowych grupach hydroksylowych w pozycjach C6 i C6' (Schemat 2.3). Bardziej zatłoczona pozycja OH-1' jest mniej reaktywna ze względu na bliskość czwartorzędowego atomu węgla C2.³¹ W obecności 1,1 ekw. TBDPSCI można w sposób selektywny otrzymać regioizomer 6'-mono (**2.5**) z wydajnością 49%. Natomiast, eter podstawiony we wszystkich trzech pierwszorzędowych grupach OH (**2.7**) powstaje, gdy chlorek *tert*-butylodifenylosililu (TBDPSCI) jest stosowany w nadmiarze.



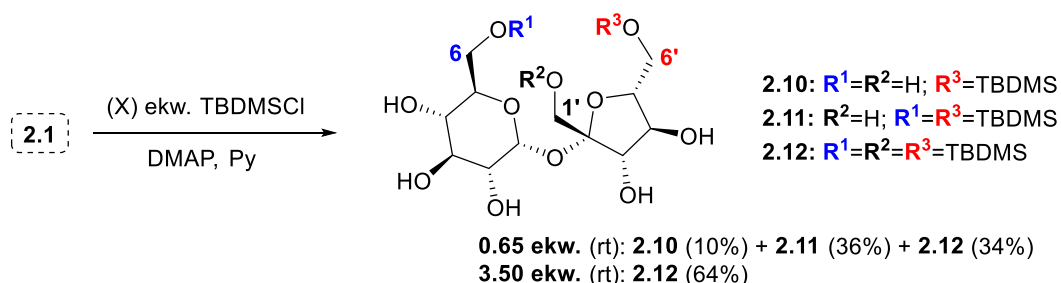
Schemat 2.3 Selektowne silylowanie sacharozy z wykorzystaniem TBDPSCI

Reakcję silylowania można wykorzystać jako pierwszy krok w kierunku częściowego zabezpieczenia sacharozy. Kolejne obejmują modyfikacje na pozostałych grupach hydroksylowych, aż wreszcie desilylowanie. Dzięki tej procedurze mamy dostęp do pochodnej sacharozy z odbezpieczonymi pierwszorzędowymi grupami OH (Schemat 2.4).



Schemat 2.4 Funkcjonalizacja sacharozy z wykorzystaniem reakcji selektywnego silylowania

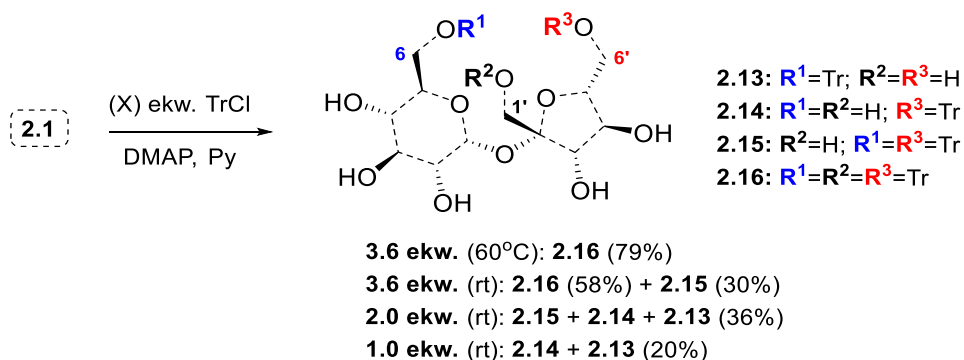
Innym odczynnikiem silylującym jest chlorek *tert*-butyldimetylosililowy (TBDMS).³² Niewątpliwą zaletą stosowania tego typu grup zabezpieczających jest ich duża odporność na silnie zasadowe warunki. W celu zbadania reaktywności pierwszorzędowych grup hydroksylowych sacharozę poddano reakcji z 0,65 ekw. TBDMSCl (Schemat 2.5). Prowadziło to do mieszaniny trzech produktów: **2.10**, **2.11**, **2.12** z wydajnościami odpowiednio: 10%, 36%, 34%. Zwiększenie ilości dodanego odczynnika silylującego do 3.5 ekw. dało prawie wyłącznie 6,1',6'-tri-*O*-*tert*-butyldimetylosililo sacharozę **2.12** z dobrą wydajnością 64%.



Schemat 2.5 Selektywne silylowanie sacharozy z wykorzystaniem TBDMSCl

Trytylowanie jest mniej kosztowną alternatywą dla reakcji silylowania. Ogrzewanie sacharozy do 60°C z nadmiarem chlorku tryfenylometanu prowadzi do 1',6,6'-tri-*O*-trytylosacharozy (**2.16**) jako jedynego produktu z wydajnością 79% (Schemat 2.6).³³ Obniżenie temperatury przy niezmienionej ilości dodanego odczynnika powoduje tworzenie mieszaniny produktów 1',6,6'-tri- (**2.16**) i 6,6'-di-*O*-trytylosacharozy (**2.15**) z wydajnościami odpowiednio 58% i 30%.³⁴ Dodatkowo obniżenie ilości dodanego reagenta do 2 ekw. nie wpływa znacząco na selektywność procesu. Procedura ta prowadziła do produktów 6,6'-di- (**2.15**) i mono (C-6: **2.13** i C-6': **2.14**)-*O*-trytylowanych ze spadkiem

wydajności do 36%. Produkty mono podstawione były otrzymywane w reakcji z 1 ekw. TrCl z wydajnością 20%.³⁵



Schemat 2.6 Selekttywne trytylowanie sacharozy

Pomimo, iż reaktywność pierwszorzędowych grup hydroksylowych w pozycji C-6 i C-6' jest znacznie wyższa niż grupy 1'-OH, w praktyce ciężko jest uzyskać produkt z dobrą selektywnością. W tej kwestii prace w zespole Jarosza przyczyniły się do znacznego rozwiązania tego problemu.³⁶ Niska rozpuszczalność sacharozy w pirydynie i tworzenie mieszaniny heterogenicznej mogły być przyczyną niezadawalającej wydajności produktu **2.15**. Podwyższenie temperatury, a co za tym idzie całkowite rozpuszczenie materiału wyjściowego, prowadziło do wzrostu wydajności oczekiwanego produktu. Reakcja nasyconego jednorodnego roztworu sacharozy w pirydynie z 2,3 ekw. chlorku trifenylometylu dawała oczekiwaną 6,6'-di-*O*-trytylosacharozę **2.15** jako produkt główny z 50% wydajnością (wraz z niewielkimi ilościami pochodnych tri- i mono-trytylowanych).

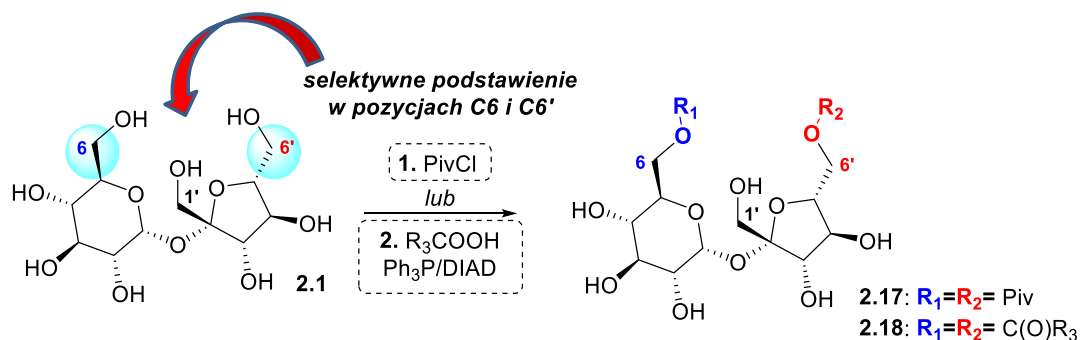
2.2.2 Otrzymywanie pochodnych estrowych

Estry karboksylowe sacharozy są interesującymi związkami ze względu na zastosowanie jakie znalazły w przemyśle, np. jako substytuty tłuszczu,³⁷ środki wybielające,³⁸ a także emulgatory spożywcze^{39,40} i kosmetyczne.⁴¹ Ich właściwości silnie zależą od stopnia podstawienia i regiochemii. Wykorzystanie estrów pociąga za sobą pewne niedogodności syntetyczne. Otóż są one niestabilne w pewnych warunkach, co może skutkować migracją tych ugrupowań pomiędzy poszczególnymi grupami hydroksylowymi. Przykładowo migracja grup acylowych zachodzi w obecności nawet śladowych ilości zasady.⁴²

Odczynniki estryfikujące o rozbudowanej strukturze pozwalają w sposób selektywny otrzymywać estry pierwszorzędowych grupach hydroksylowych. Przykładem może tu być

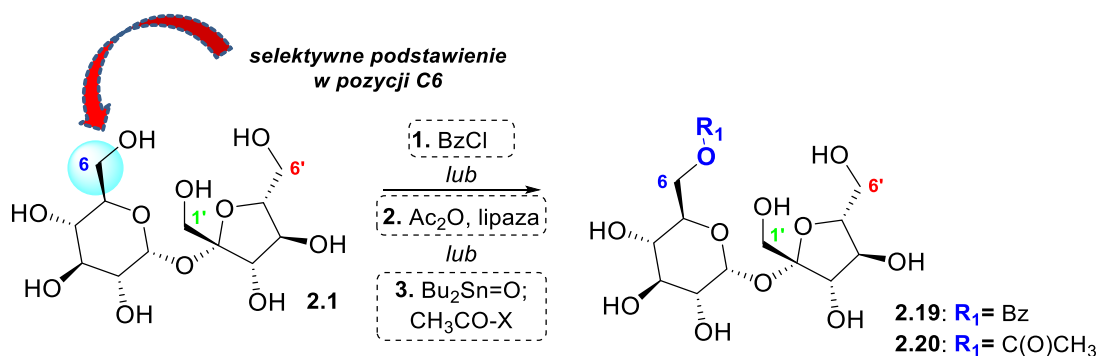
estryfikacja wolnej sacharozy za pomocą 2 ekw. chlorku piwaloilu, prowadząca do 6,6'-dipiwaloilosacharozy **2.17** (Schemat 2.7). Zastosowanie nadmiaru tego reagenta, powoduje sukcesywne zabezpieczanie grup hydroksylowych w następującej kolejności: 1'-OH > 3'-OH > 2-OH > 3-OH > 4-OH.

Tą samą selektywnością charakteryzuje się reakcja Mitsunobu,²⁸ w której wyłącznie pierwszorzędowe grupy 6-OH i 6'-OH są przekształcane w estry (**2.18**, Schemat 2.7).



Schemat 2.7 Selektowna estryfikacja pozycji C6 i C6' sacharozy

W literaturze opisane są ponadto przykłady selektywnego otrzymywania pochodnych podstawionych tylko w pozycji 6-OH (Schemat 2.8). Należą do nich: reakcja z użyciem chlorku benzoilu,⁴³ acylowanie w obecności enzymu lipazy (wyd. 33%),⁴⁴ a także poprzez niektóre pochodne cyny^{45,46} (takie jak tlenek dibutylocyny).

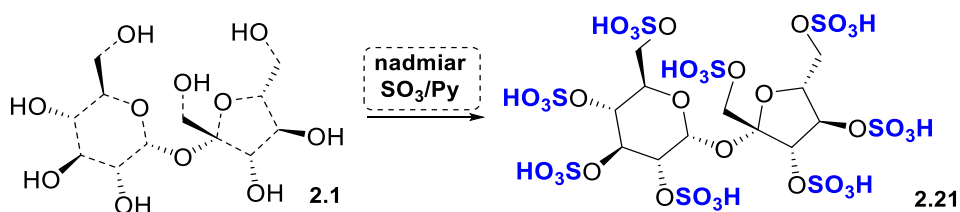


Schemat 2.8 Selektowna estryfikacja pozycji C6 sacharozy

2.2.3 Otrzymywanie pochodnych siarkowych

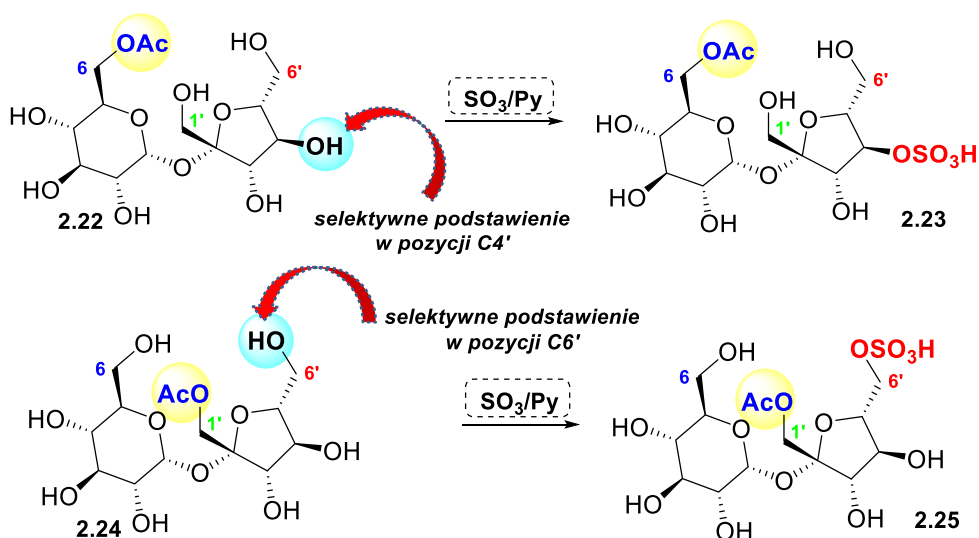
Niebagatelne znaczenie w medycynie posiadają pochodne zawierające w swej strukturze atomy siarki. Szczególną uwagę przyciągają siarkowe estry sacharozy, które

odznaczają się dobrymi właściwościami fizjologicznymi (Schemat 2.9). Znakomitym przykładem może być tutaj oktasiarczanowa sól glinu (sukralfat), stosowana jako lek przeciwwrzodowy.⁴⁷



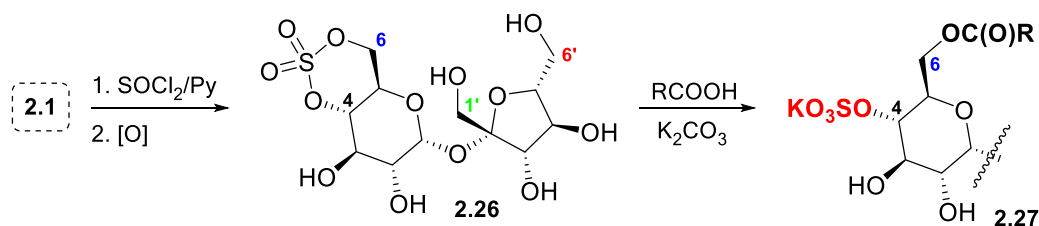
Schemat 2.9 Otrzymywanie oktasiarczanowych pochodnych sacharozy

Znane są również selektywnie przekształcenia sacharozy prowadzące do podstawienia grupy OH w pozycjach C4' lub C6'. Regiochemia wspomnianego przekształcenia zależy od zastosowanego substratu. W przypadku kiedy 6-*O*-acetylosacharoza **2.22** była poddana reakcji z 1 ekw. kompleksu SO₃/pirydyna otrzymywano pochodną podstawioną w pozycji C4' (**2.23**) z wydajnością 70% (Schemat 2.10). Natomiast 1'-*O*-acetylosacharoza **2.24** w tych samych warunkach ulega podstawieniu w pozycji 6' z wysoką wydajnością i selektywnością.⁴⁸



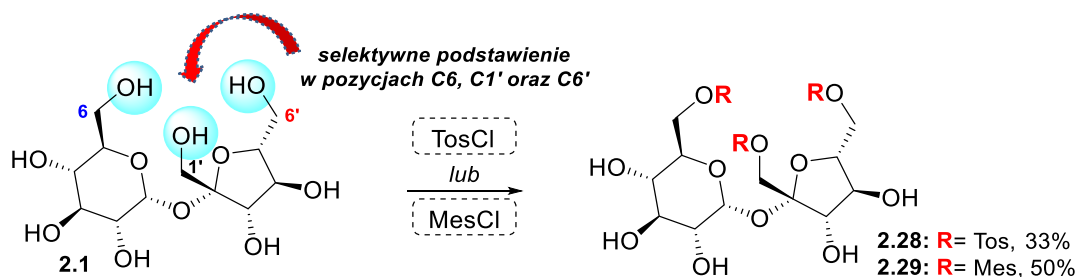
Schemat 2.10 Selektywne otrzymywanie pochodnych siarczanowych w pozycjach C4' i C6'

Ciekawym przykładem jest reakcja niezabezpieczonej sacharozy z SOCl₂. W tym przypadku możliwe jest otrzymanie cyklicznego 4,6-*O*-siarczynu, który następnie podczas bezpośredniego utleniania może zostać przekształcony do siarczanu **2.26** (Schemat 2.11). Związek **2.26** poddany działaniu odpowiedniego kwasu karboksylowego prowadzi do pochodnej **2.27**, podstawionej w pozycji 4 grupowaniem siarczanowym.



Schemat 2.11 Selektywne otrzymywanie pochodnych siarczanowych w pozycji C4.

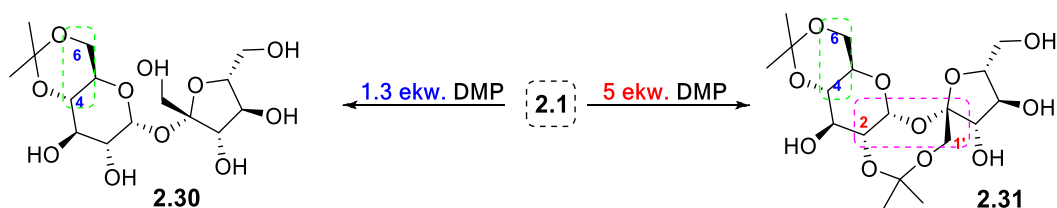
Przy użyciu chlorku *p*-toluenosulfonowego w pirydynie, możliwe było selektywne zabezpieczenie pierwszorzędowych grup hydroksylowych w pozycjach C6, C1' oraz C6', jednak wydajność tej reakcji wynosiła jedynie 33% (**2.28**, Schemat 2.12).⁴⁹ Trzy lata później inna grupa badawcza zauważyła, że przy użyciu bardziej rozbudowanego odczynnika (chlorku mezytylenosulfonylowego, MesCl) możliwe jest uzyskanie lepszej selektywności (**2.29**, wyd. powyżej 50%).⁵⁰



Schemat 2.12 Selektywne podstawienie pozycji C6, C1', C6' sacharozy grupami siarkowymi

2.2.4 Otrzymywanie acetalu

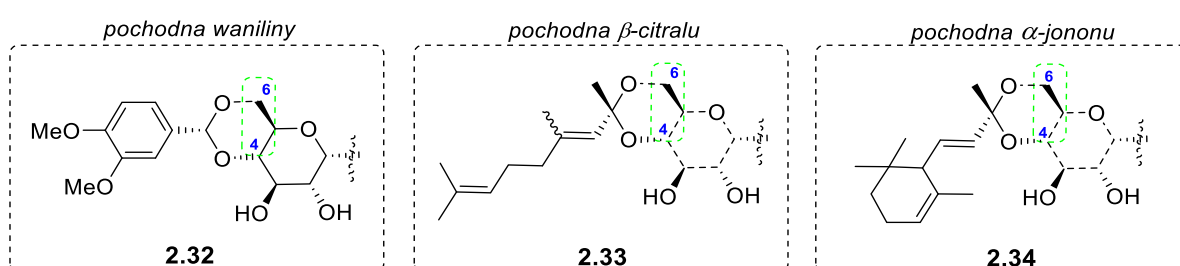
Tworzenie acetalu i ketali jest niezwykle istotnym przekształceniem stosowanym w chemii cukrów. Reakcja ta jest regioselektywna, ale wymaga stosowania katalitycznych ilości kwasu. W przypadku sacharozy, która jest wrażliwa na takie warunki, ważne jest aby stosować bardzo reaktywne związki karbonylowe, takie jak: aceton, 2-metoksypropan czy 2,2-dimetoksypropan. Sześciocząłowy pierścień acetalu w cząsteczce sacharozy, może być utworzony pomiędzy grupami 4-OH i 6-OH (Schemat 2.13).⁵¹ Jest to jedyna możliwość, w której dochodzi do tworzenia układu typu *trans*-dekalinu.



Schemat 2.13 Reakcja sacharozy z 2,2-dimetoksypropanem (DMP)

Interesujący jest fakt, że wraz z wydłużaniem czasu reakcji i nadmiarem związku karboksylowego, wysoce reaktywne i korzystnie zorientowane grupy OH-2 i OH-1' tworzą drugi, 8-członowy pierścień izopropylidenowy (**2.31**, Schemat 2.13).⁵² Możliwe jest selektywne odbezpieczenie pozycji C4 i C6, co prowadzi do 1',2-monoacetalu, jednak z umiarkowaną wydajnością⁵³

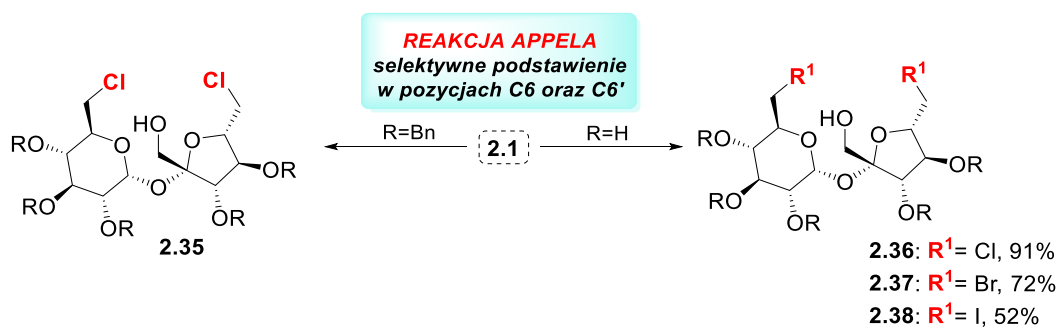
Na szczególną uwagę zasługują acetale sacharozy, będące aromatycznymi lub nienasyconymi pochodnymi aldehydów. W ten sposób otrzymywano zamaskowane związki zapachowe, wywodzące się z waniliny **2.32**, β -citralu **2.33** lub α -jononu **2.34** (Rysunek 2.4).⁵⁴



Rysunek 2.4 Acetale sacharozy- zamaskowane związki zapachowe

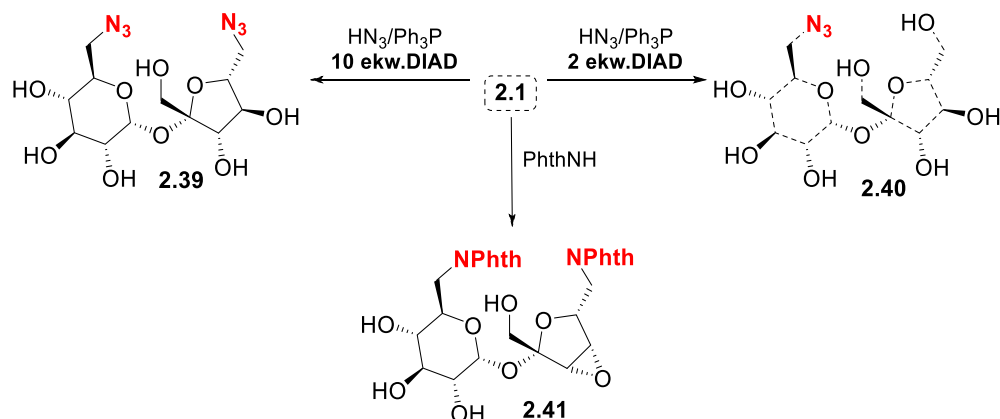
2.2.5 Inne selektywne przekształcenia sacharozy

Jedną z najbardziej użytecznych metod służących do przekształcenia alkoholi w halogenki jest reakcja Appela.⁵⁵ Sacharoza, w obecności Ph_3P , CCl_4 i pirydyny, ulega konwersji do 6,6'-dichloro-6,6'-dideoksysacharozy **2.36** z 91% wydajnością (Schemat 2.14).⁵⁶ Nieoczekiwanie, podobna procedura zastosowana dla penta-*O*-benzylosacharozy była znacznie mniej selektywna (**2.35**).⁵⁷ Dzięki reakcji Appela możliwe jest również otrzymanie innych halogenków: dibromku **2.37** oraz diiodku **2.28**, jednak wydajność tego procesu spada odpowiednio do 72%⁵⁸ i 52%⁵⁹.



Schemat 2.14 Wykorzystanie reakcji Appela w selektywnych przekształceniach sacharozy

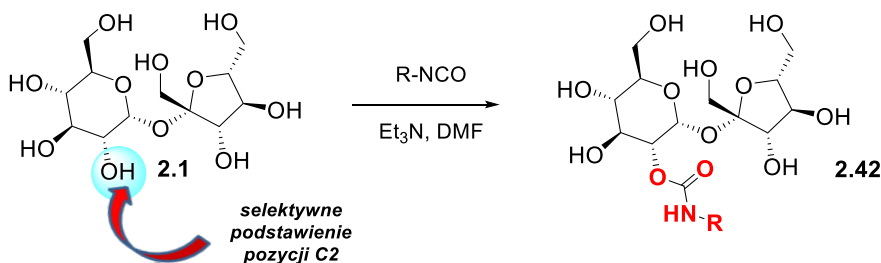
Kolejną metodą selektywnego funkcjonalizowania pozycji C6 i C6' sacharozy jest użycie ftalimidu w warunkach reakcji Mitsunobu (Schemat 2.15). Oprócz wprowadzenia grup ftalimidowych jednocześnie obserwowano tworzenie epoksydu w pozycji C3' i C4' (**2.41**).⁶⁰



Schemat 2.15 Wykorzystanie reakcji Mitsunobu w selektywnych przekształceniach sacharozy

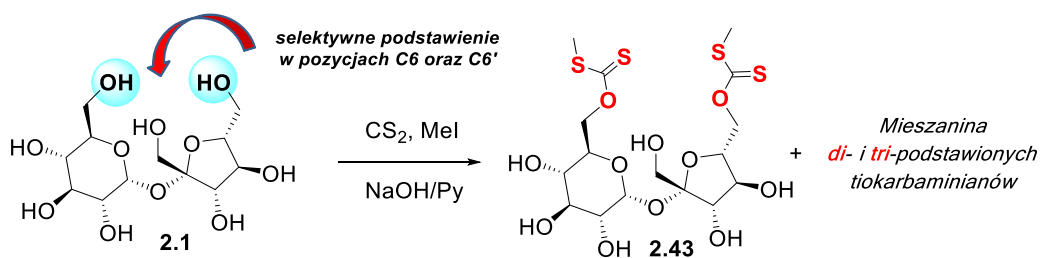
Wprowadzenie innych funkcji azotowych jest możliwe przy zastosowaniu kwasu azydowodorowego w obecności trifenylofosfiny i DIAD (Schemat 2.15). Niewielka ilość tego ostatniego odczynnika (2 ekw.) daje możliwość selektywnego otrzymania pochodnej podstawionej w pozycji C6 (**2.40**). Tymczasem duży nadmiar DIAD (10 ekw.) prowadzi selektywnie do 6,6'-diazido-6,6'-dideoksysacharozy (**2.39**) z wydajnością 65%.

Warte uwagi są również przekształcenia grup hydroksylowych w karbaminiany i tiowęglany (Schemat 2.16). Reakcja sacharozy z odpowiednim izocyjanianem przebiega na najbardziej kwaśnej grupie hydroksylowej OH-2 (**2.42**).⁶¹ Dużą zaletą stosowania właśnie tego typu zabezpieczenia jest zwiększona stabilność, a w konsekwencji ograniczona możliwość migracji omawianego ugrupowania pomiędzy grupami hydroksylowymi.⁶²



Schemat 2.16 Otrzymywanie kabaminianowych pochodnych sacharozy

Reakcja dwusiarczku węgla i halogenku alkilowego w warunkach zasadowych prowadzi do pochodnej sfunkcjonalizowanej w pozycjach C6 i C6' (związek **2.43**, Schemat 2.17)



Schemat 2.17 Otrzymywanie tiokabaminianowych pochodnych sacharozy

2.3 Otrzymywanie makrocyklicznych pochodnych cukrów

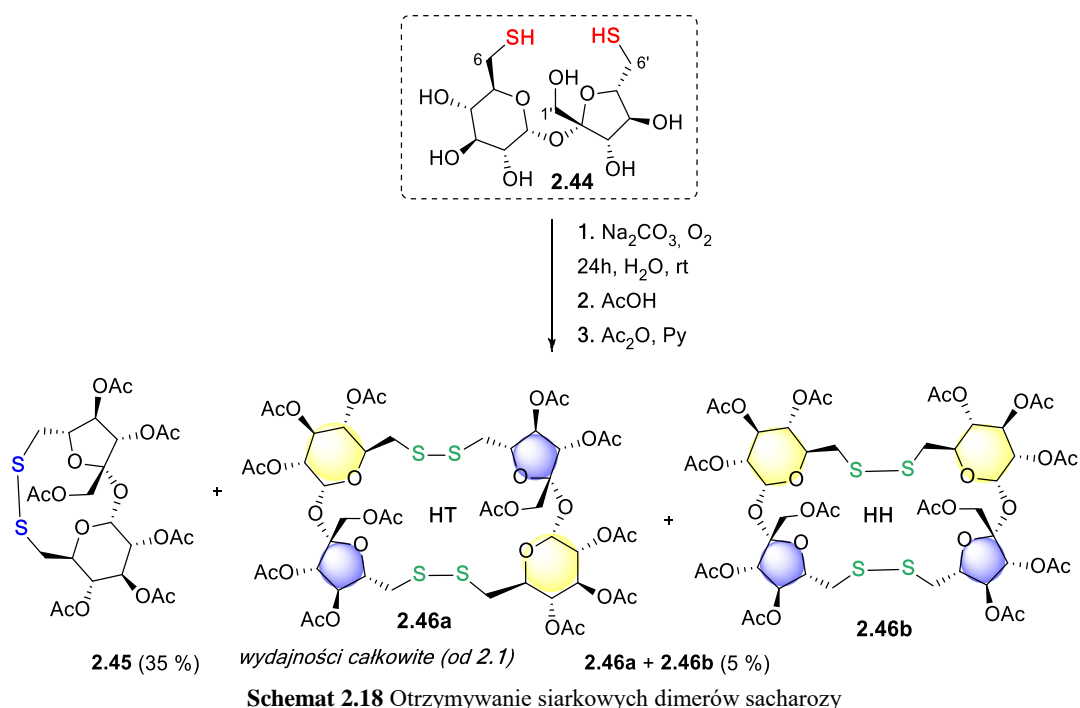
Węglowodany są szczególnie atrakcyjnymi cząsteczkami w syntezie związków makrocyklicznych. Niekwestionowaną zaletą jest ich chiralna budowa. Co więcej wiele miejsc, które mogą oddziaływać w sposób niekowalencyjny z innymi cząsteczkami, a także elastyczność wnętrza sacharydu sprawiają, że znalazły one zastosowanie jako chiralne receptory w chemii supramolekularnej.

Opisane we wcześniejszym rozdziale proste przekształcenia chemiczne miały na celu przedstawienie selektywnych metod funkcjonalizacji sacharozy. Otrzymane w ten sposób produkty przejściowe stanowią substraty, znakomite do dalszych przekształceń. Dzięki nim możliwe jest otrzymanie bardziej złożonych struktur, takich jak związki makrocykliczne. Szczególny nacisk w tym krótkim przeglądzie zostanie położony na makrocykliczne pochodne, które w swojej strukturze posiadają co najmniej dwie cząsteczki dwucukru.

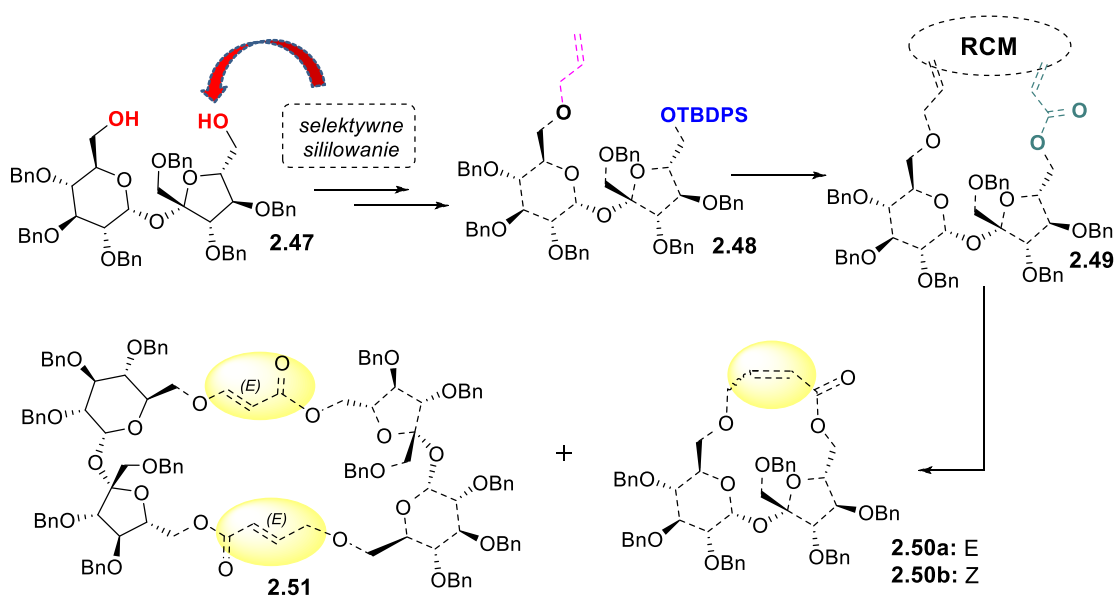
2.3.1 Makrocykliczne pochodne zawierające pierścień sacharozy

Niezwykle interesujące z punktu widzenia moich badań były prace, gdzie opisywano syntezę związków składających się z dwóch cząsteczek cukrowych. Tego typu przekształcenia są niezwykle wymagające i trudne do przeprowadzenia, co mam nadzieję udowodnić w tym rozdziale.

W 1993 Whitesides opisał syntezę siarkowych analogów sacharozy.⁶³ Di-tiol **2.44**, z niezabezpieczonymi grupami hydroksylowymi, poddano makrocyklizacji z wykorzystaniem tlenu atmosferycznego. W tej reakcji otrzymano di-sulfid **2.45**, a także dimery **2.46** (Schemat 2.18). Wnikliwa analiza wyników doprowadziła do wniosku, że dimer występuje w mieszaninie jako dwa regioizomery HT (**2.46a**, head-to-tail) oraz HH (**2.46b**, head-to-head).



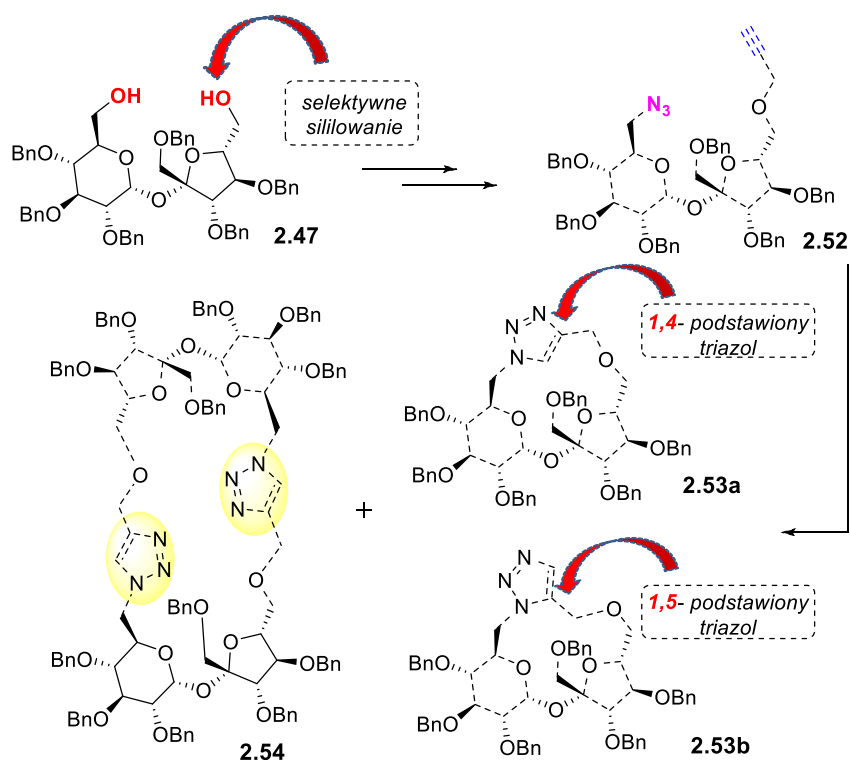
Synteza związków zawierających dwie jednostki sacharozy jest niezwykle wymagająca. Przytoczony powyżej przykład wskazywał, że mieszanina dimerycznych związków **2.46** powstawała z niewielką 5% wydajnością.



W grupie Jarosza syntezę C₂-symetrycznych receptorów, zawierających dwie jednostki sacharozy rozpoczął Listkowski (Schemat 2.19).⁶⁴ W tym celu przekształcił on heksa-O-benzylsacharozę (**2.47**) w pochodną zawierającą podstawnik allilowy w pozycji C6 i akroilowy w pozycji C6' (**2.49**). W następnym etapie dwa terminalne wiązania podwójne poddano reakcji metatetycznego zamknięcia pierścienia (ring-closing metathesis, RCM)

stosując katalizator Grubbsa II. Rezultatem tego przekształcenia była mieszanina produktów. Pożądany związek makrocykliczny **2.51** powstał z niską wydajnością. Oprócz tego w mieszaninie poreakcyjnej stwierdzono obecność dwóch izomerów: *E*- **2.50a** i *Z*- **2.50b** (produktów reakcji wewnątrzcząsteczkowej) oraz pochodnej liniowej.

Próby zwiększenia wydajności, poprzez dobór odpowiednich warunków prowadzenia reakcji, nie przyniosły pozytywnych rezultatów. Dlatego na tym etapie badania nad wykorzystaniem reakcji metatezy w syntezie związków makrocyklicznych zostały zawieszono.



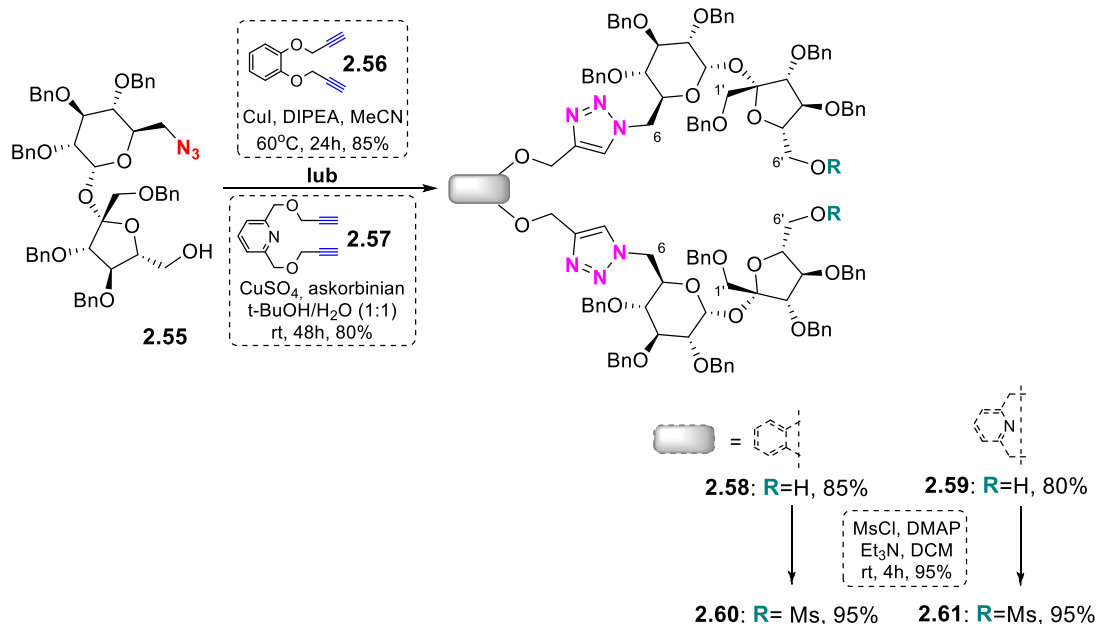
Schemat 2.20 Wykorzystanie 1,3-dipolarnej cykloaddycji w syntezie dimerycznych pochodnych sacharozy

Powyżej opisane rezultaty skłoniły Lewandowskiego do zmiany koncepcji otrzymywania związków makrocyklicznych. Postanowił on wykorzystać cykloaddycję alkin-azydek do połączenia dwóch jednostek sacharozy (Schemat 2.20).⁶⁵ W tym celu zmodyfikował strukturę sacharozy, w taki sposób aby pozycja C6 zawierała ugrupowanie azydkowe, natomiast pozycja C6' zawierała terminalny alkin. 6-Azydo-6-deoksy-6'-*O*-propargilo-1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylo-sacharoza (**2.52**) poddana reakcji z jodkiem miedzi (I) i diizopropylloetyloaminą prowadziła do trzech produktów. Pierwszym z nich był *C*₂-symetryczny makrocykl **2.54** oraz produkty wewnątrzcząsteczkowej cykloaddycji **2.53a** i **2.53b**. Reakcja przedstawiona na Schemacie 2.20 wymagała zatem optymalizacji. Przeprowadzono serię eksperymentów, z których wynikało, że produkt monomeryczny

powstawał w temperaturze pokojowej i przy w niskim stężeniu. W wyniku tego przekształcenia otrzymano mieszaninę regioizomerycznych 1,4- i 1,5-adduktów (w stosunku ok. 1:1) z wydajnością 48%. Warty podkreślenia jest fakt, iż obecność 1,5-adduktu jest dość nieoczekiwana i niezgodna z powszechnie przyjętym mechanizmem.⁶⁶

W przypadku braku katalizatora, zmianie rozpuszczalnika na toluen oraz podwyższeniu temperatury do 80°C, obserwowano tworzenie się wyłącznie dimeru (45%, **2.54**). Otrzymany produkt nie wykazywał jednak wystarczającej stabilności, a zatem nie mógł być stosowany jako receptor.

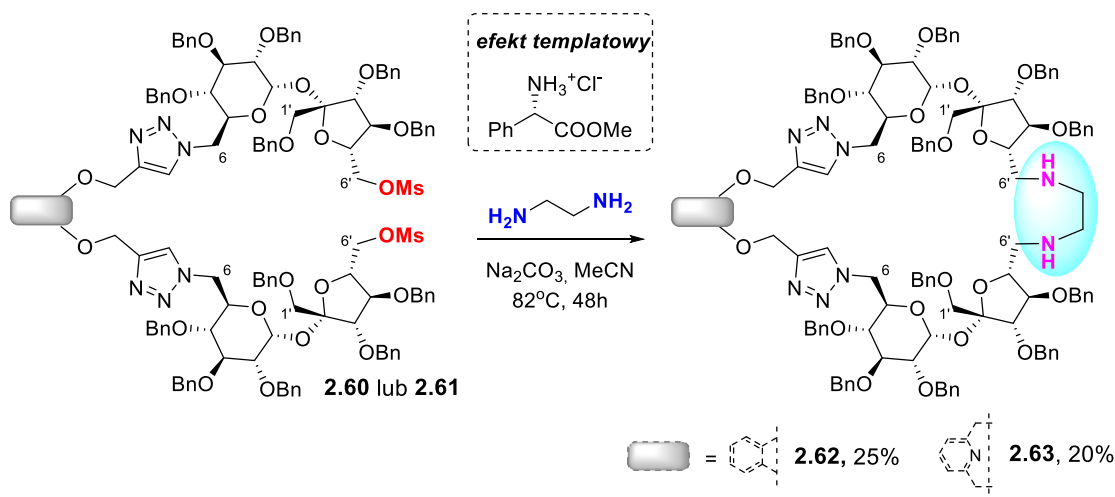
Nie do końca zadawalające rezultaty skłoniły Lewandowskiego do opracowania innej metodologii otrzymywania makrocyklicznych związków z dwiema jednostkami sacharozy. Otóż, di-alkinowe linkery o symetrii C_2 (**2.56** i **2.57**), uzyskane z katecholu lub lutydyny, w wyniku podstawowych przekształceń chemicznych zostały poddane reakcji z odpowiednio sfunkcjonalizowaną sacharozą w pozycji C6 (**2.55**) (Schemat 2.21).⁶⁷ Tak przygotowany substrat warunkował przebieg reakcji tylko na jednym z terminalnych końców dwucukru. Przeprowadzona cykloaddycja alkin-azydek (AAC), przebiegła z bardzo dobrymi wydajnościami zarówno dla pochodnej katecholu i lutydyny (odpowiednio 85% i 80%; Schemat 2.21). Przedostatnim etapem było aktywowanie grup hydroksylowych poprzez mesylowanie, co prowadziło do makrocyklicznych prekursorów **2.60** i **2.61**.



Schemat 2.21 Wykorzystanie pochodnych katecholu **2.56** i lutydyny **2.57** w syntezie dimerycznych pochodnych sacharozy

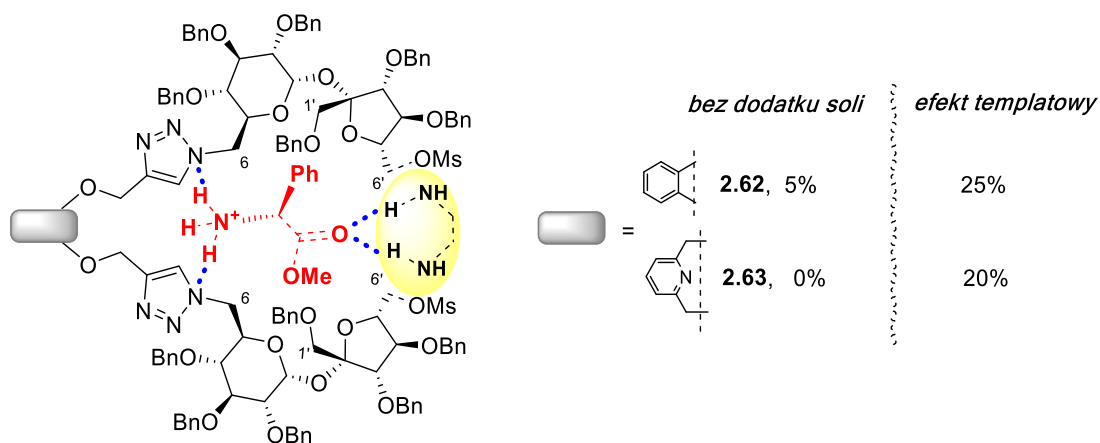
Pierwsze próby otrzymania związku makrocyklicznego nie zakończyły się powodzeniem. Produkt **2.62** otrzymano z bardzo niską wydajnością (5%). Dodatkową niedogodnością był fakt,

iz związek okazał się dość niestabilny i rozkładał się w ciągu kilku godzin. Ta sama reakcja z użyciem di-mesyłanu **2.61** nie dawała żadnych produktów makrocyklicznych. Dlatego autorzy pokusili się o wykorzystanie efektu templatowego. Zastosowanie odpowiedniej soli bądź kationów metali miało na celu wstępne zorganizowanie cząsteczki. Dzięki temu było możliwe zbliżenie reagujących końców i ułatwienie procesu zamykania pierścienia. Niestety, ani kationy metali, ani proste cząsteczki organiczne, nie były skuteczne jako templaty. Dopiero, zastosowanie chlorowodoru estru metylowego fenyloglicyny umożliwiło uzyskanie pożądanego makrocyklu **2.63** z 20% wydajnością (Schemat 2.22). Interesującym był fakt, iż tylko enancjomer L pochodnej aminokwasu okazał się skuteczny w procesie makrocyklizacji. Chlorowodorek o konfiguracji D praktycznie nie wpływał na tworzenie produktu. Reakcję powtórzono dla pochodnej **2.60** otrzymując produkt makrocykliczny **2.62** z wydajnością 25% (było 5%). Po raz kolejny udowodniono znaczący wpływ obecności L-aminokwasu na proces makrocyklizacji.



Schemat 2.22 Synteza makrocyklicznych pochodnych sacharozy o symetrii C_2

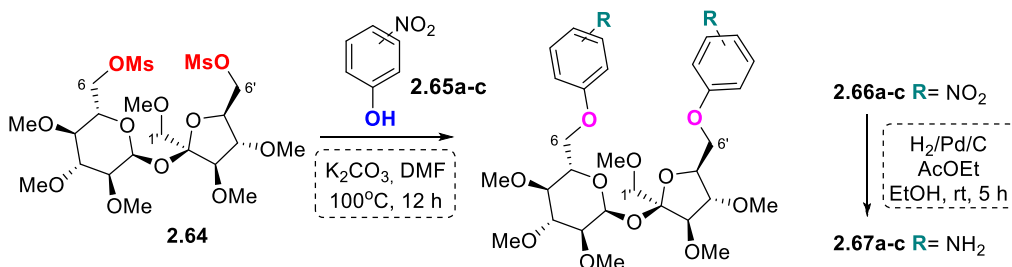
Proponowany mechanizm makrocyklizacji został przedstawiony na Schemacie 2.23. Triazolowe atomy azotu są dobrymi akceptorami wiązania wodorowego i oddziałują z kationem amoniowym. Inne, co prawda znacznie słabsze, oddziaływanie występuje pomiędzy pierwszorzędową aminą (etylenodiamina), a estrowym atomem tlenu. Wszystkie te trzy oddziaływania są jednak na tyle efektywne, że umożliwiają przeniesienie tych ugrupowań w bliskie sąsiedztwo, co w konsekwencji prowadzi do zamknięcia układu. Brak efektu templatowania w przypadku enancjomeru D aminokwasu wynika najprawdopodobniej z efektów sterycznych (odpychanie pomiędzy grupą fenyłową i podstawnikami OBn w pozycji C1' disacharydu).



Schemat 2.23 Wykorzystanie efektu templatowego w syntezie makrocyklicznych związków **2.62** i **2.63**

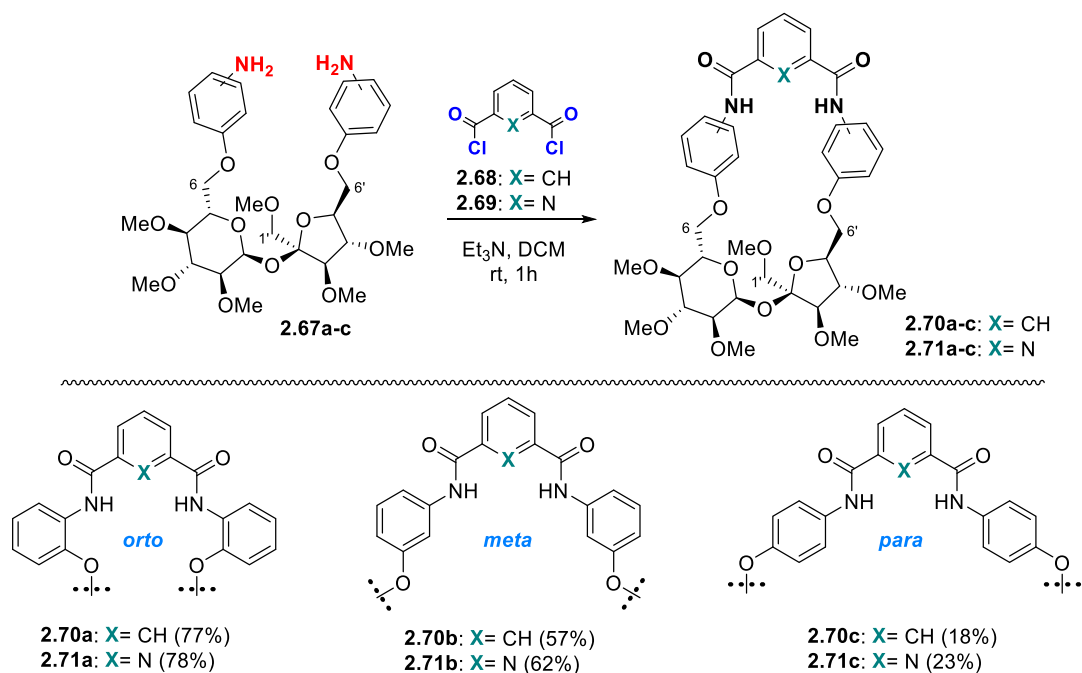
Potopnyk zaproponował inne podejście do syntezy makrocyklicznych pochodnych na bazie sacharozy.⁶⁸ W tym celu wykorzystał 1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-metylosacharozę **2.64**. Wybór metylowych grup zabezpieczających był podyktowany ich dużą stabilnością w różnych warunkach (np. katalityczne uwodornienie). Ponadto widma NMR otrzymanych związków były znacznie prostsze niż dla per-*O*-benzylowanych analogów.

Kondensacja mesylanu **2.64** z dwoma równoważnikami nitro-fenoli **2.65a-c** (odpowiednio *o*-, *m*-, *p*-) prowadziła do oczekiwanej 6,6'-di-*O*-nitrofenylo-1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-metylo-sacharozy **2.66a-c** z dobrymi wydajnościami od 85% do 90% (Schemat 2.24). Uwodornienie tych półproduktów dało odpowiednie di-aminy **2.67a-c**, z jeszcze lepszymi wynikami (91%-96%).



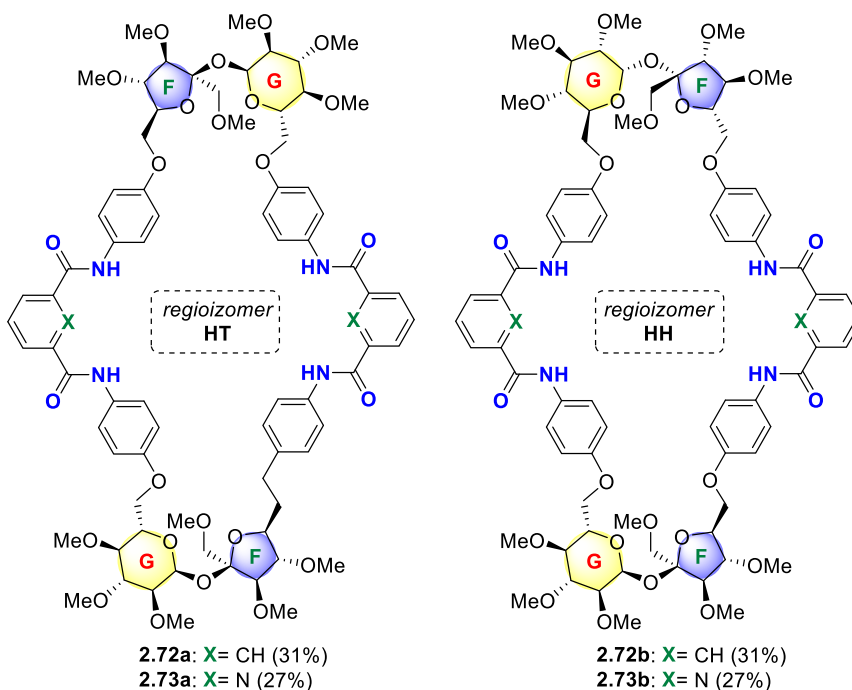
Schemat 2.24 Kondensacja mesylanu **2.64** z *o*-, *m*-, *p*-nitro-fenolami **2.65a-c**

Di-aminy **2.67a-c** zostały użyte do przygotowania makrocyklicznych bis-amidów w warunkach wysokiego rozcieńczenia. Kondensacja *orto*-di-aminy **2.67a** z izoftaloilem lub chlorkiem 2,6-pirydynodikarbonylowym (odpowiednio **2.68** i **2.69**) dostarczyła oczekiwane makrocykliczne pochodne **2.70a** lub **2.71a** z wydajnościami odpowiednio 77% i 78% (Schemat 2.25). Te doskonałe rezultaty tłumaczono dobrą preorganizacją cząsteczki substratu.



Schemat 2.25 Kondensacja di-amin **2.67a-c** z izoftaloilem lub chlorkiem 2,6-pirydynodikarbonylowym

Reakcja *meta*-di-aminy **2.67b** z odczynnikiem **2.68** lub **2.69** zachodziła analogicznie, chociaż odpowiednie di-amidy **2.70b** i **2.71b** powstały z niższą wydajnością (odpowiednio 57% i 62%).



Rysunek 2.5 Dimery HH i HT otrzymywane w przypadku kondensacji *para*-di-aminy **2.67c** z dichlorkiem kwasowym **2.68** i **2.69**

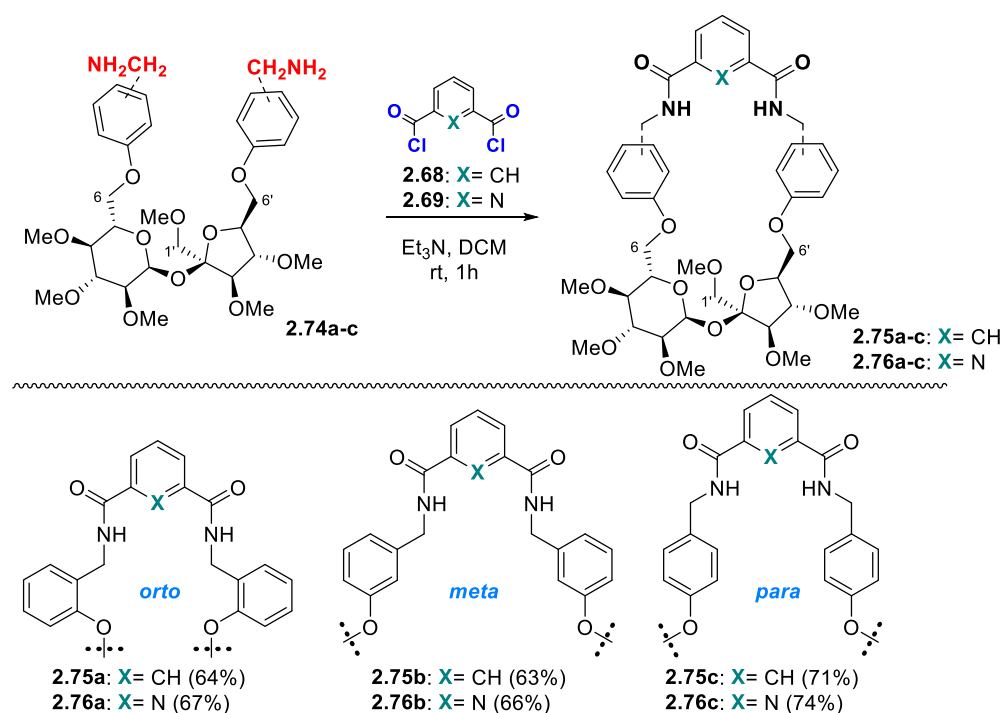
Kondensacja *para*-di-aminy **2.67c** z dichlorkiem kwasowym **2.68** w tych samych warunkach nie przebiegała już tak dobrze. Oczekiwany monomeryczny produkt **2.70c**

powstawał z niewielką wydajnością (18%). Głównym składnikiem mieszaniny poreakcyjnej były dimery HT (**2.72a**) i HH (**2.72b**) o symetrii C_2 , uzyskane z wydajnością 62% (Rysunek 2.5).

Reakcja *para*-di-aminy **2.67c** z dichlorkiem **2.69** przebiegała analogicznie z wytworzeniem produktu monomerycznego **2.71c** (23%) oraz mieszaniny dimerów **2.73** (54%; Rysunek 2.5). Autorzy tłumaczą ten fakt znacznym oddaleniem grup aminowych w izomerze „*para*”, przez co reakcja międzycząsteczkowa była bardziej korzystana niż tworzenie monomeru.

W obu przypadkach produkty dimeryczne HH:HT otrzymywano z stosunku 1:1. Ich proporcje zostały oszacowane w oparciu o integrację sygnałów aromatycznych na widmach ^1H NMR, gdyż nie było możliwe rozdzielenie ich za pomocą metod chromatograficznych.⁶⁸

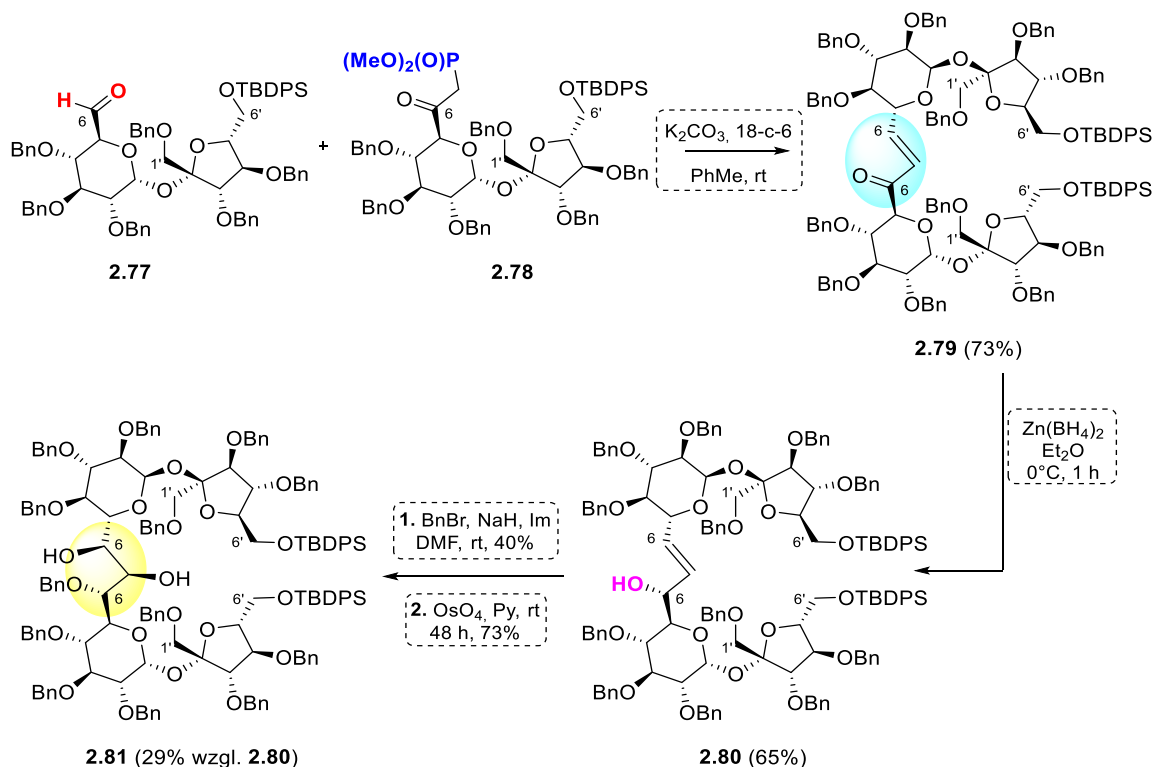
Idą krok dalej, Potopnyk otrzymał szereg pochodnych, które miały część aminową wydłużoną o jeden atom węgla w porównaniu z opisanymi powyżej związkami (Schemat 2.26).⁶⁹ Substratem do tych przekształceń były bis-aminy **2.74a-c** otrzymane z odpowiednio podstawionych pochodnych 6,6-di-*O*-(cyjanofenylo)-1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-metylosacharozy. Następnym krokiem była kondensacja z izoftaloilem **2.68** lub chlorkiem 2,6-pirydynodikarbonylowym **2.69** (Schemat 2.26), które prowadziły do makrocyklicznych związków **2.75a-c** i **2.76a-c** z dobrymi wydajnościami.



Schemat 2.26 Kondensacja di-amin **2.74a-c** z chlorkami kwasowymi **2.68** i **2.69** prowadząca wyłącznie do produktów monomerycznych

Aby uniknąć tworzenia się dimerycznych produktów ubocznych, reakcje prowadzono w wysokim rozcieńczeniu. We wszystkich przypadkach monomeryczne produkty były wydzielane z mieszaniny poreakcyjnej z dobrymi wydajnościami (63%-74%). Większa swoboda konformacyjna di-aminy **2.74c** (w porównaniu z di-aminą **2.67c**, Rysunek 2.5) przyczyniła się do zwiększenia wydajności monomeru **2.75c**.

Połączenie dwóch jednostek cukrowych może być również dokonane poprzez reakcję Hornera-Wadswortha-Emmonsa (Schemat 2.27).⁷⁰ Odpowiednio aktywowany cukier był przekształcany w fosfonian, który po reakcji z aldehydem dawał α,β -nienasycony keton **2.79**. Następnie selektywna redukcja enonu **2.79** borowodorkiem cynku, dawała jeden diastereoizomeryczny alkohol **2.80** o konfiguracji R. Stereochemia nowopowstałego centrum stereogenicznego została niezależnie potwierdzona poprzez dichroizm kołowy (CD- z ang. Circular Dichroism) z wykorzystaniem metodologii dimolibdenowej.

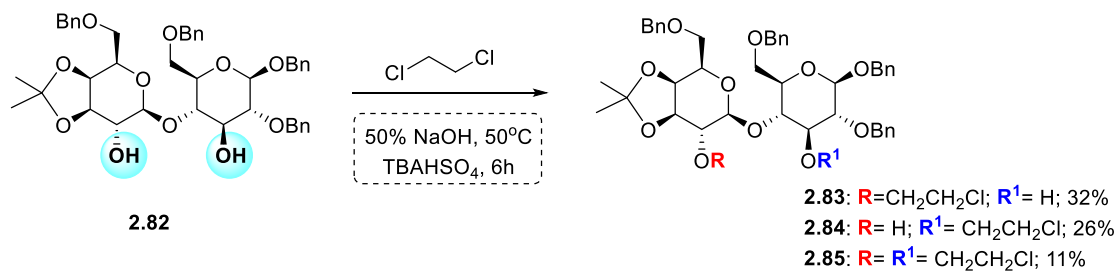


Schemat 2.27 Wykorzystanie reakcji Hornera-Wadswortha-Emmonsa w syntezie dimerycznych pochodnych sacharozы

Wolna grupa hydroksylowa została zabezpieczona w postaci eteru benzyłowego, natomiast wiązanie podwójne zostało utlenione czterotlenkiem osmu. W wyniku tego przekształcenia powstał diol **2.81** (Schemat 2.27), który poddany *Cis*-dihydroksylacji prowadził do pojedynczego stereoizomeru zgodnie z regułą Kishiego.⁷¹ Ostatecznie związek otrzymany w wyniku opisanych przekształceń nie został poddany reakcji makrocyklizacji.

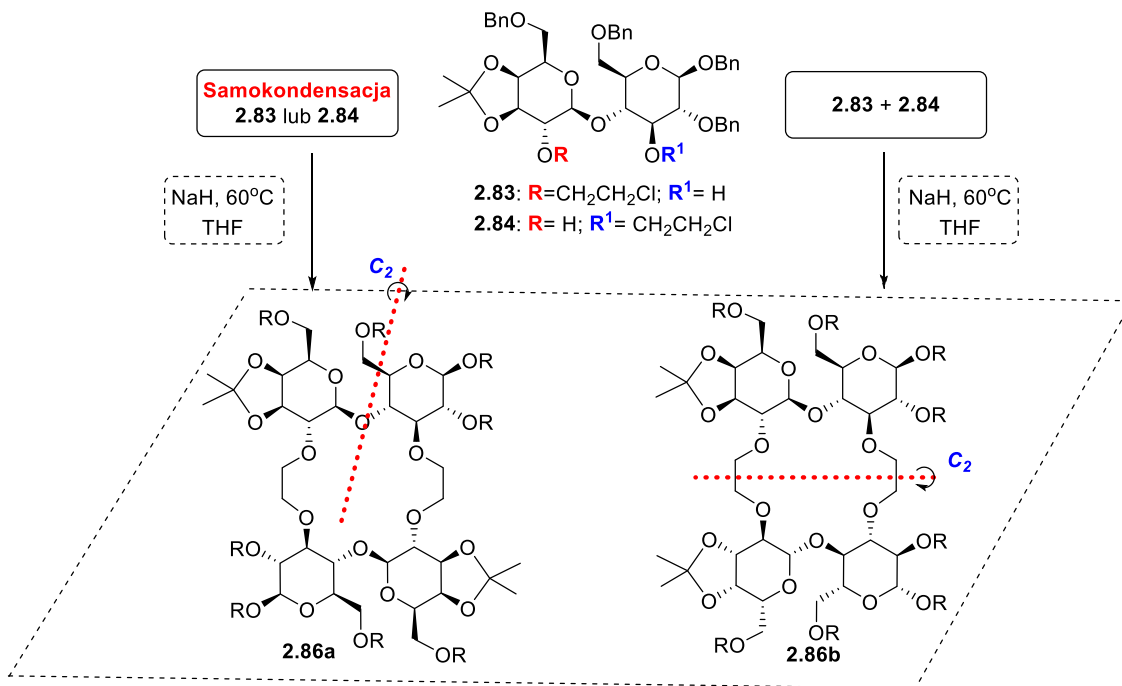
2.3.2 Makrocykliczne pochodne zawierające pierścień laktozy

Laktoza jest dwucukrem zbudowanym z D-galaktozy i D-glukozy, połączonych wiązaniem β -1,4-glikozydowym.⁷² W literaturze niewiele jest przykładów opisujących syntezę bardziej złożonych cząsteczek opartych na tym sacharydzie. Do nielicznych prac należą wyniki uzyskane przez Penades, która otrzymała szereg chiralnych makrocykli z polarnymi wgłębieniami (typu eterów koronowych) zawierających jedną cząsteczkę laktozy.⁷³ Kolejna praca tej autorki została rozszerzona o pochodne dimeryczne⁷⁴, co znakomicie wpisuje się w zakres mojej rozprawy doktorskiej.



Schemat 2.28 Reakcja diolu **2.82** z 1,2-dichloroetanem

Reakcja odpowiednio sfunkcjonalizowanego diolu **2.82** z 1,2-dichloroetanem (stosowanym jako rozpuszczalnik) w warunkach katalizy przeniesienia międzyfazowego doprowadziła do mieszaniny regioizomerycznych produktów **2.83**, **2.84**, **2.85** (Schemat 2.28)



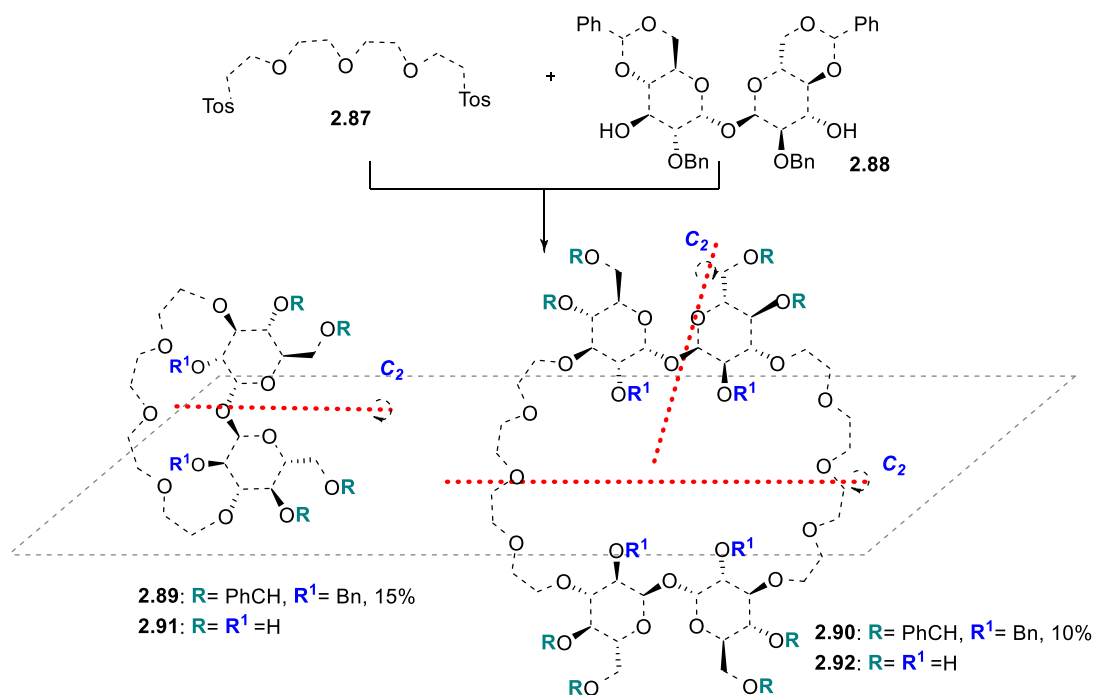
Schemat 2.29 Otrzymywanie makrocyklicznych pochodnych laktozy

Samokondensacja związków **2.83** lub **2.84** w obecności NaH i w ściśle bezwodnych warunkach doprowadziła do tego samego makrocyklu **2.86a** z wydajnościami odpowiednio 33% lub 18% (Schemat 2.29). Natomiast, reakcja regioizomeru **2.83** z **2.84** w tych samych warunkach dawała makrocykliczny produkt **2.86b** z 35% wydajnością.

Otrzymane C_2 -symetryczne układy przetestowano pod kątem właściwości kompleksujących. Ze względu na zmniejszoną swobodę konformacyjną receptorów, wyniki nie były zadawalające. Eksperymenty z kationami fenyletyloamoniowymi wskazywały na brak oddziaływań z makrocyklicznymi pochodnymi **2.86a** i **2.86b**.

2.3.3 Makrocykliczne pochodne zawierające pierścień trehalozy

α, α -Trehaloza jest disacharydem, którego cechy konformacyjne (symetria C_2) są odpowiednie do przygotowania wysoce symetrycznych, a zarazem chiralnych receptorów. Tego typu struktury zostały zaprojektowane i zsyntetyzowane przez grupę Penades.⁷⁵ Receptor **2.90** został otrzymany przez kondensację ditosylanu glikolu tetraetylenowego (1,5 ekw.) z odpowiednim diolem **2.88**. Reakcja była prowadzona we wrzącym THF z użyciem wodorotlenku potasu jako zasady (Schemat 2.30). W takich warunkach otrzymywano mieszaninę produktów: monomeru **2.89** oraz dimeru **2.90** z wydajnościami odpowiednio 15% i 10%. Przeprowadzone próby optymalizacji nie przyniosły jednak poprawy wyników.

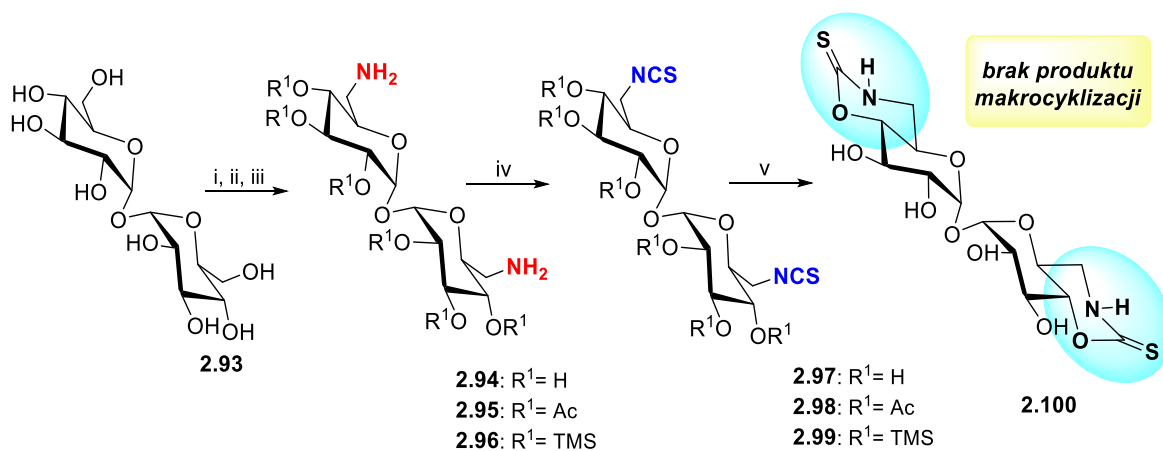


Schemat 2.30 Synteza makrocyklicznych pochodnych trehalozy typu eterów koronowych

Pochodne **2.89** i **2.90** poddano reakcji odbezpieczania, dzięki czemu otrzymano rozpuszczalne w wodzie receptory **2.91** i **2.92**, które użyto jako proste modele do badania oddziaływań w wodzie i polarnych rozpuszczalnikach organicznych.

Inny zespół badawczy pod kierownictwem Garcia Fernandez opisał krótką i wydajną syntezę nowych cyklicznych pseudooligosacharydów **2.101-2.105**.⁷⁶ Wspomniane związki zawierały dwie cząsteczki α, α' -trehalozy, połączone poprzez mostki tiomocznikowe. Zastąpienie klasycznego wiązania *O*-glikozydowego achiralnym ugrupowaniem tiomocznikowym, ujawniało bliskie podobieństwo strukturalne do cyklodekstryn (CD).

Cyklotrehalozy (CT), o których mowa, stanowią wyjątkową rodzinę cyklodekstryn, w których podstawową jednostką budującą jest α, α' -trehaloza.⁷⁷ Pod pewnym względem są one jednak wyjątkowe, gdyż zachowują się jak "odwrócone CD", dostarczając uzupełniających informacji na temat zdolności cukru do interakcji z innymi ugrupowaniami chemicznymi. Właśnie tego typu związki będą opisane w niniejszym rozdziale ze względu na bliskie podobieństwo strukturalne ze związkami otrzymanymi w trakcie realizowania doktoratu.



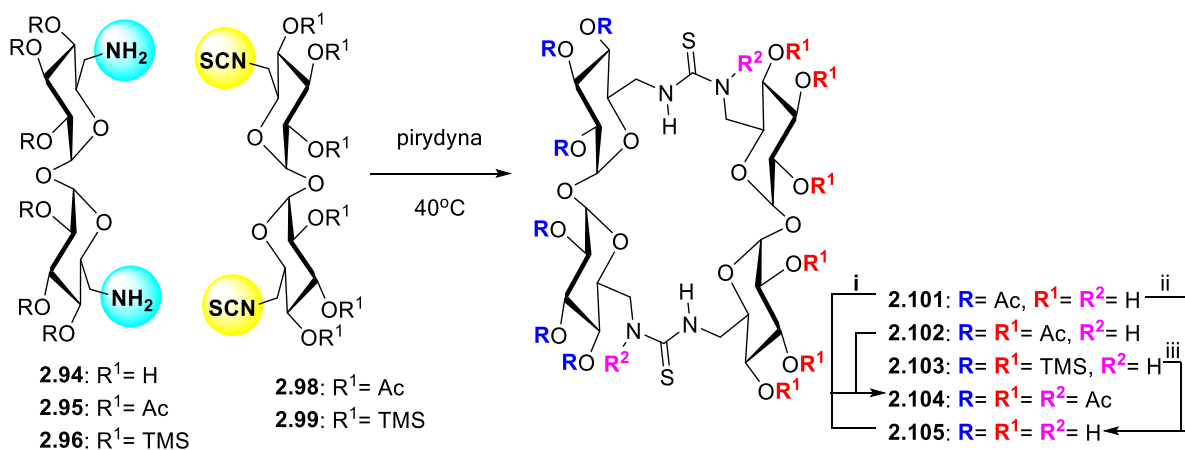
i: Ph₃P, I₂, DMF, 80°C; ii: NaN₃, DMF, 80°C; iii: Ph₃P, dioksan-MeOH (5:1), następnie aq. NH₃, rt.; iv: CSCI₂, CaCO₃, aceton-H₂O, rt.; v: pirydyna, 40°C

Schemat 2.31 Otrzymywanie substratów do reakcji makrocyclizacji

Trehaloza **2.93** w 3 etapach została przekształcona w pochodną 6,6'-diamino **2.94** z całkowitą wydajnością 70% (Schemat 2.31). Następnie związek ten poddano reakcji z tiosfogenem w celu przekształcenia grup aminowych w odpowiedni diizotiocyanian **2.97** (wyd. 90%). Tak przygotowany substrat poddano reakcji makrocyclizacji, jednak pierwsze próby nie przyniosły zadowalających efektów. Zamiast spodziewanego produktu, w warunkach

zasadowych powstawał cykliczny tiokarbaminian **2.100**. Zatem przed wykonaniem omawianych przekształceń konieczne było zabezpieczenie grup hydroksylowych.

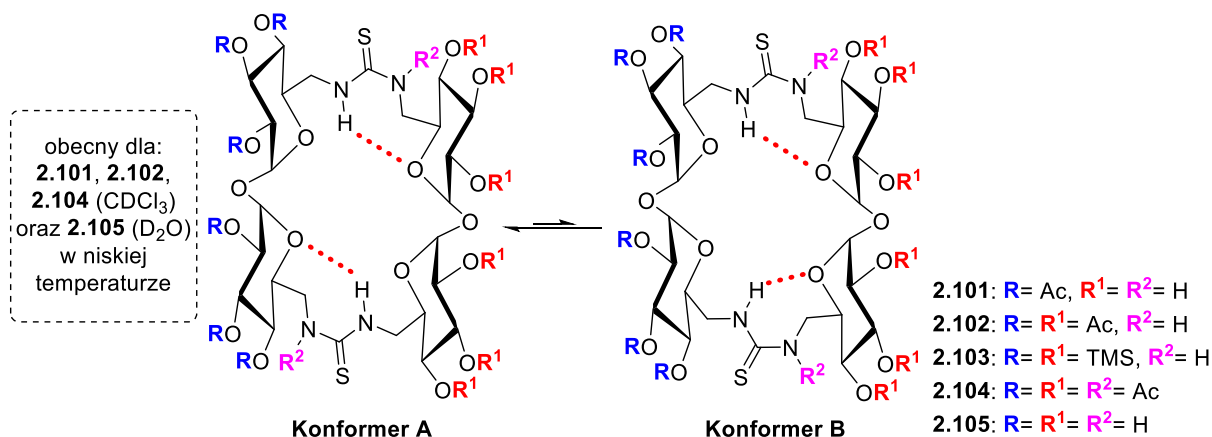
W związku z powyższym grupy hydroksylowe w diamianie **2.94** zabezpieczono w postaci octanów (**2.95**, **2.98**) lub trimetylosililów (**2.96**, **2.99**). Dzięki temu otrzymano cykliczne bis (tiomocznikowe) pseudotetrasacharydowe pochodne **2.101-2.103** z wydajnościami 40-65% (Schemat 3.32). Autorzy te niezwykle wysokie wydajności przypisują korzystnym cechom geometrycznym cząsteczki α, α' -trehalozy.



i: Ac_2O -pirydyna (1:1); ii: NaMeO, MeOH; iii: 60% $AcOH-H_2O$, $40^\circ C$

Schemat 2.32 Otrzymywanie makrocyklicznych pochodnych trehalozy zawierających ugrupowania tiomocznikowe

Standardowa procedura acylowania związków **2.101**, **2.102** lub **2.105** prowadziła do tego samego produktu **2.104** z praktycznie ilościową wydajnością. Natomiast usunięcie grup ochronnych ze związków **2.101** lub **2.103**, dawało całkowicie odbezpieczoną, rozpuszczalną w wodzie pochodną **2.105** z wydajnościami odpowiednio 40% lub 98% (Schemat 3.32).

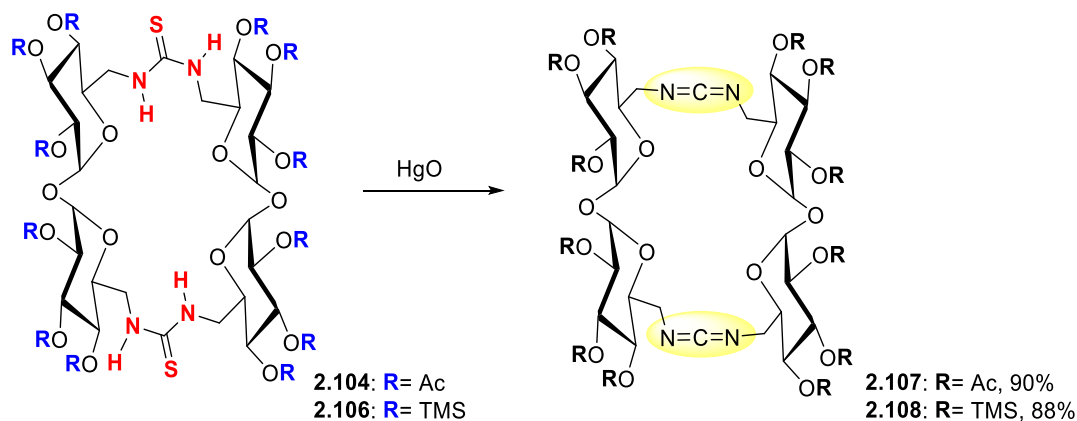


Schemat 2.33 Równowaga konformacyjna dla związków makrocyklicznych **2.101-2.105**

Ugrupowania tiomocznikowe NH-C(=S) w otrzymanych związkach makrocyklicznych przyjmowały konformacje Z/E (Schemat 2.33). Było to widoczne na widmach ^1H i ^{13}C NMR, gdzie związki **2.102** i **2.103** (rejestrowane w temperaturze pokojowej w CDCl_3) dawały znacznie poszerzone sygnały. Obserwacja ta wskazywała na stosunkowo wolne procesy wymiany chemicznej. Zmiany temperatury w zakresie od -50 do $+50^\circ\text{C}$ potwierdziły obecność konformeru A wyłącznie dla związku **2.102** lub równowagi konformacyjnej między konformerami A i B dla związku **2.103**. W obu przypadkach dowiedziono, że dwa protony NH skierowanych są do wnętrza luki tworząc wiązanie wodorowe.

Całkowicie odbezpieczona pochodna **2.105** wykazywała zadowalająco wąskie sygnały na widmach ^1H i ^{13}C NMR dopiero po podgrzaniu do temperatury 90°C (D_2O , Schemat 2.33). Wskazuje to na znacznie wyższą energię interkonwersji w porównaniu ze związkami **2.102** lub **2.103**. Wpływ polarności rozpuszczalnika na szybkość rotacji Z/E sugeruje, że wymiana powinna nastąpić szybciej jeśli wewnątrzcząsteczkowe wiązania wodorowe ulegną rozerwaniu poprzez solwatację. Otrzymany wynik oznacza, że w związku **2.105** te wiązania pozostają nienaruszone w wodzie, a jedynie protony NH skierowane na zewnątrz pierścienia ulegają solwatacji.

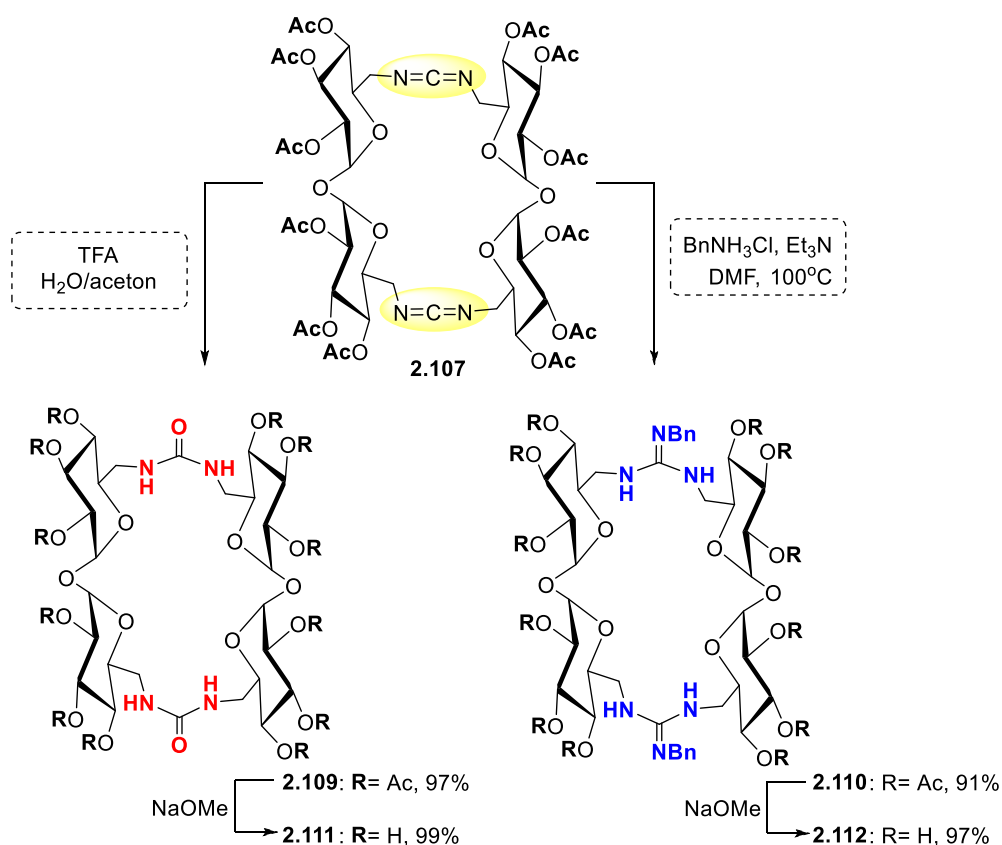
Autorzy przeprowadzili również wstępne badania kompleksowania kationów w wodzie przy użyciu cienkowarstwowej chromatografii. Okazało się, że pochodna **2.105** wiąże kationy Cs^+ preferencyjnie wśród jednowartościowych kationów ($\text{Cs}^+ > \text{K}^+ > \text{Na}^+$) oraz kationy Cu^{2+} wśród dwuwartościowych ($\text{Cu}^{2+} \gg \text{Zn}^{2+}, \text{Ba}^{2+}$ i Ca^{2+}).



Schemat 2.34 Otrzymywanie pochodnych karbodiimidowych przy użyciu tlenku rtęci (II)

Zarówno pochodne dodeka-*O*-acylo **2.104** jak i dodeka-*O*-trimetylosililo **2.106** łatwo ulegały odsiarczaniu poprzez traktowanie tlenkiem rtęci (II) (HgO) (Schemat 2.34).⁷⁸ Dzięki temu było możliwe otrzymanie odpowiednich makrocyklicznych bis(karbodiimidowych) pochodnych **2.107** i **2.108** z wydajnościami odpowiednio 90 i 88%. Dodanie wody do

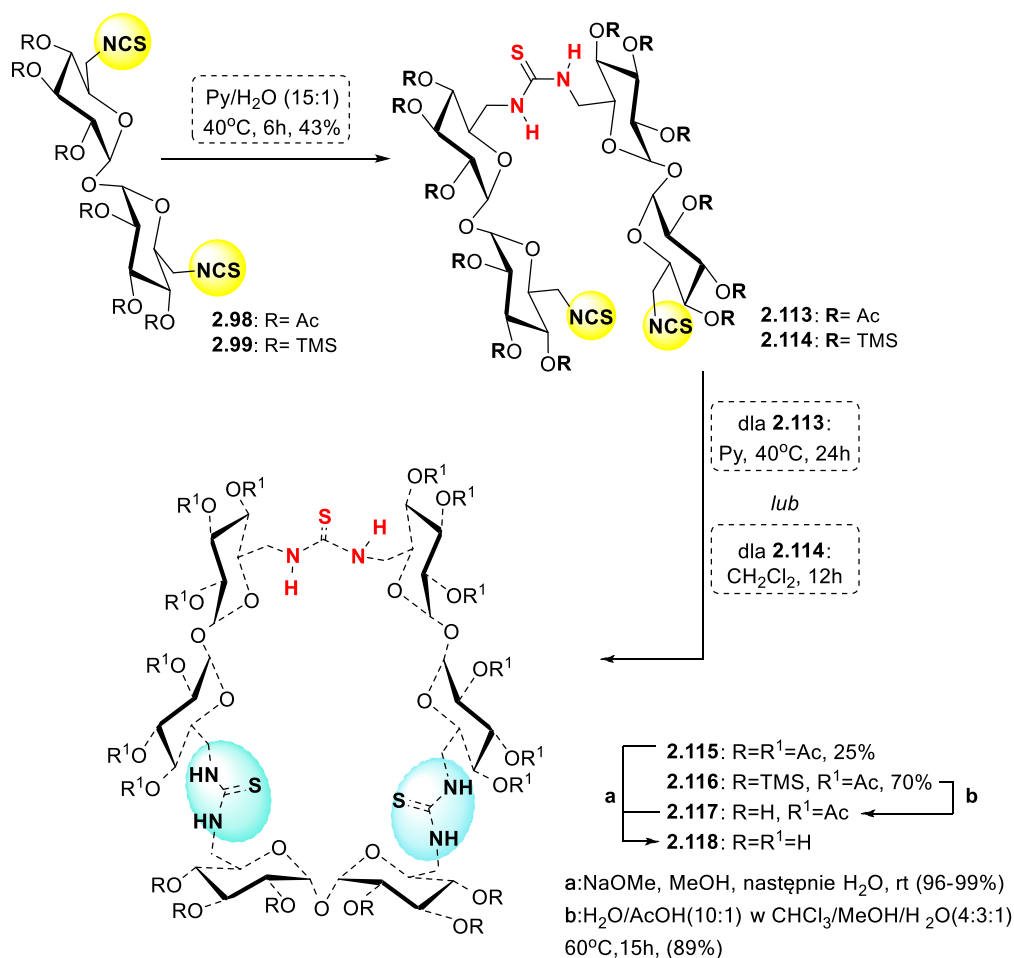
acylowanej pochodnej **2.107**, w obecności katalitycznych ilości kwasu trifluorooctowego, prowadziło do odpowiedniej bis(mocznikowej) pochodnej **2.109** z wydajnością 97% (Schemat 2.35). Autorzy opisali również przygotowanie pochodnych bis(N-benzylguanidynowych) **2.110** poprzez reakcję pochodnej **2.107** z chlorowodorkiem benzylaminy. Finalnym etapem była deacylacja otrzymanych związków **2.109** i **2.110**, prowadząca do całkowicie niezabezpieczonych pochodnych **2.111** i **2.112**, z praktycznie ilościowymi wydajnościami.



Schemat 2.35 Otrzymywanie pochodnych mocznikowych i guanidynowych CT2

Widma ¹H NMR mocznikowej pochodnej **2.109** i benzylguanidynowej **2.110** wykonane w temperaturze pokojowej wykazały znaczne poszerzenie linii, co wskazuje na istnienie procesów wymiany chemicznej związanej z powolnymi obrotami wokół wiązań pseudoamidowych. Podwyższenie temperatury w zakresie 40-60°C (CDCl₃ lub CD₃OD) nie skutkowało polepszeniem jakości widm. Poszerzenie linii było nadal widoczne, chociaż widma były zgodne z symetrią D_{2h}, gdzie wszystkie podjednostki glukopiranozowe stały się magnetycznie równocenne.

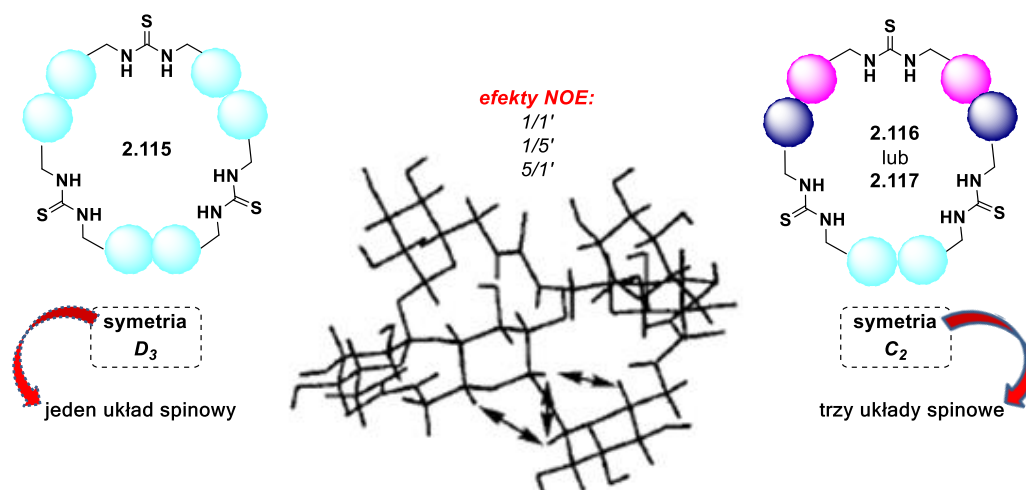
Prace badawcze w grupie Garcia Fernandez zostały rozbudowane o symetryczne związki zawierające trzy jednostki trehalozy (CT3).⁷⁹ Powiększenie hydrofobowej wnęki miało wpływać korzystnie na dopasowanie się cząsteczek gościa do otrzymanego receptora.



Schemat 2.36 Otrzymywanie pochodnych zawierających trzy jednostki trehalozy (CT3)

Synteza homologów trimerowych wymagała wcześniejszej desymetryzacji cząsteczki trehalozy. Rozwiązanie tego problemu polegało na samokondensacji diizotiocyanianu **2.98** w obecności wody, co prowadziło do liniowego pseudotetrasacharydu **2.113** (Schemat 2.36). Ten prekursor poddano in situ reakcji z O-acetylowaną diaminą **2.95**, w wyniku której otrzymano cykliczny pseudoheksasacharyd **2.115** w wydajności 25%. Zmiana grup zabezpieczających na pochodne eteru silylowego (**2.99**, R=TMS) skutkowałą wzrostem wydajności CT3 (**2.116**) do 70%.

Zgodnie z oczekiwaniami, na widmach NMR per-*O*-octanu **2.115** obecny był pojedynczy zestaw sygnałów pochodzący od podjednostki D-glukopiranozy (struktura D₃-symetryczna; Rysunek 2.6). W przypadku związku **2.116** i jej desilylowanej pochodnej **2.117**, symetrię zredukowano do C₂, przez co na widmach NMR występowały trzy odrębne układy spinowe. Dodatkowo wykonano eksperymenty NOE, które potwierdziły bliski kontakt pomiędzy protonami H-1/H-1', H-1/H-5' i H-5/H-1' (Rysunek 2.6).



Rysunek 2.6 Efekty występujące na widmach NMR dla związków **2.115**, **2.116** i **2.117**

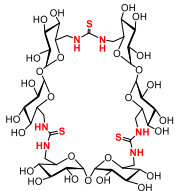
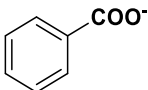
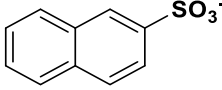
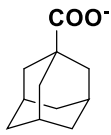
W przeciwieństwie do dimerycznej pochodnej **2.105**, trimer **2.118** wykazywał pewną równowagę konformacyjną (rotamery Z,E/Z,Z) na tiomocznikowym ugrupowaniu NH-C(=S), co świadczy o labilności tego wiązania. Jednak ta elastyczność nie wpływa znacząco ani na topologię, ani na wielkość wewnętrznej wnęki (7.1 Å) (mierzona pośrednio względem α - (5,7 Å) i β -CD (7,8 Å)).

Następnie zbadano zdolności kompleksujące receptora **2.118**. Okazało się że stała asocjacji dla anionu benzoesanowego (sól tetrabutylamoniowa) określona na podstawie miareczkowań ^1H NMR wynosiła $K_{\text{ass}}=8\pm 2 \text{ M}^{-1}$ (D_2O , stechiometria 1:1). Największe przesunięcia chemiczne obserwowano dla protonów H-1, H-2 i H-4, co sugeruje, że pierścień aromatyczny był wiązany we wnętrzu makrocyklu poprzez oddziaływania hydrofobowe, podczas gdy grupa karboksylowa była nadal solwatowana.

Więcej informacji na temat wymiarów wnęki makrocyklicznej oraz możliwości inkluzyjnych związku dostarczyły eksperymenty z 9,2-naftalenosulfonianem (NS) i 1-adamantanokarboksylianem (AC) (Tabela 1). W obu przypadkach stechiometria kompleksu gość:gospodarz wynosiła 1:1. Oznacza to, że rozmiar cząsteczek gościa był odpowiedni w stosunku do wielkości luki. Wartości K_{ass} wynosiły odpowiednio 235 ± 15 i $4,6\pm 0,4 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$.

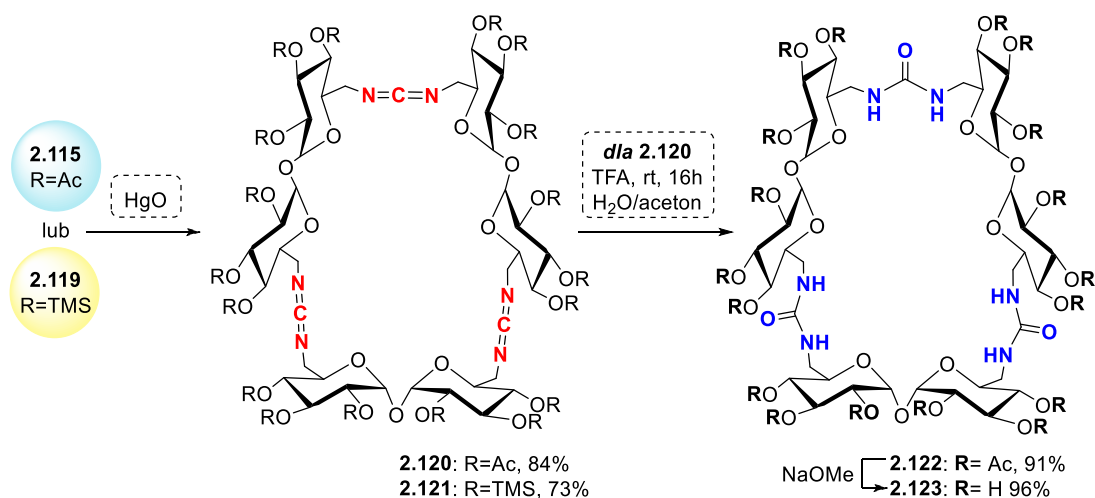
W dimerycznych pochodnych trehalozy (CT2), wnęki zaangażowana była w tworzenie wewnątrzcząsteczkowego wiązania wodorowego, natomiast odpowiednie trimery (CT3) posiadały trwałe wgłębienia o charakterze hydrofobowym, których wymiary znajdują się pomiędzy α i β CD. Umiarkowana labilność konformacyjna CT3 daje możliwość lepszego dopasowania cząsteczki gościa w porównaniu z cyklodekstrynami (CD).⁸⁰

Tabela 1 Stała trwałości K_{ass} (M^{-1}) dla związku **2.118** z anionami w D_2O w temperaturze 303 K

Receptor	PhCO_2^-	NS	AC
			
K_{ass}	8 ± 2	235 ± 15	$4,6 \pm 0,4 * 10^4$

Wykazano, że tiomocznikowa pochodna **2.118** tworzy silny kompleks inkluzyjny z 1-adamantylokarboksylanem (AC) o stałej asocjacji (K_{ass}) $4,6 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$. Do tej pory za wzór idealnego dopasowania wielkości i symetrii receptora do gościa, uważano kompleks β -CD-AC ($3,9 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$).⁸¹ Otrzymany wynik wskazuje na jeszcze silniejsze oddziaływanie co jest niebywałym osiągnięciem tej grupy badawczej.

Kompleks receptora **2.118** z 9,2-naftalenosulfonianem (NS) był bardziej stabilny niż z benzoanem. Wynik ten był zbieżny z danymi literaturowymi dla kompleksów α -CD, gdzie K_{ass} dla α -CD-NS wynosiła $363 \pm 8 \text{ M}^{-1}$.⁸² Autorzy tłumaczyli ten fakt głębokim osadzeniem naftalenu w części hydrofobowej receptora.

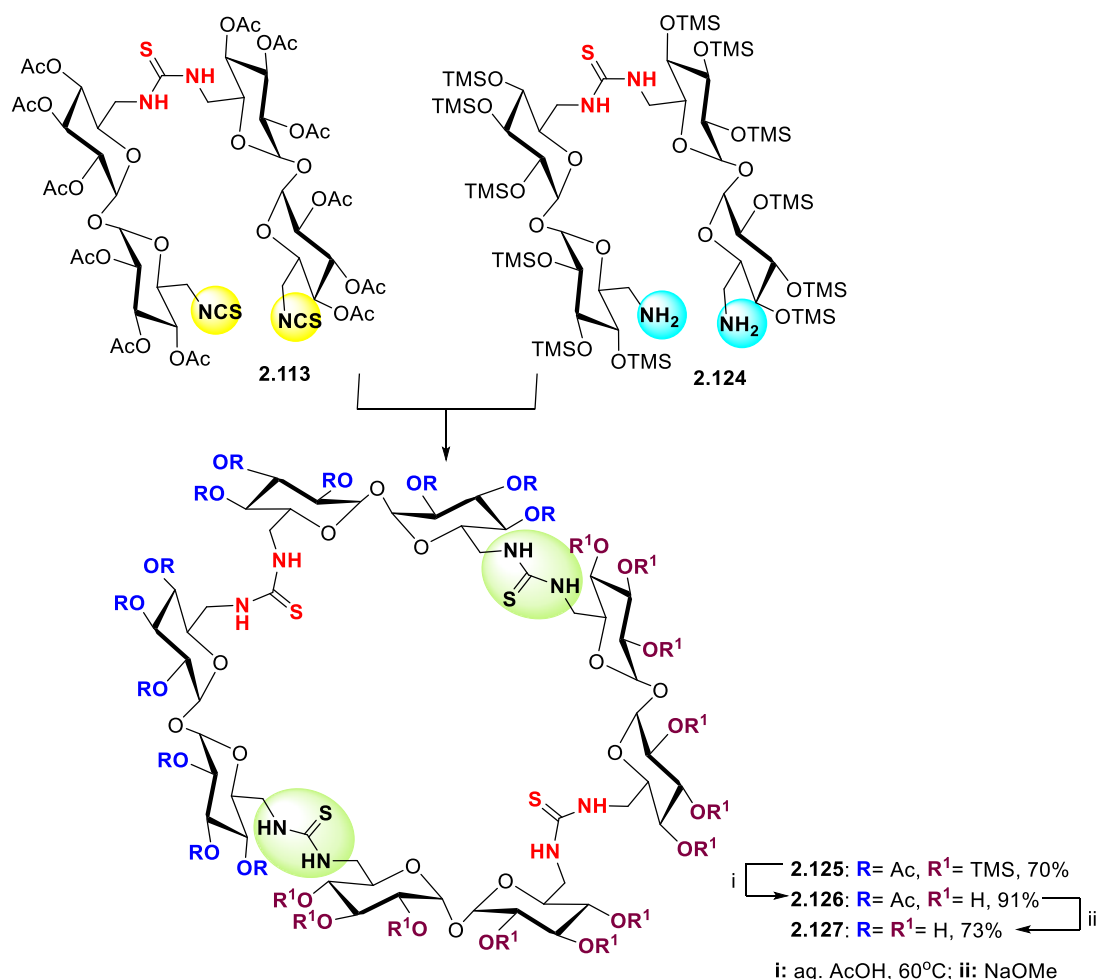


Schemat 2.37 Otrzymywanie pochodnych mocznikowych CT3

Również i w przypadku tiomocznikowych trimerów **2.115** i **2.119** przeprowadzono reakcję z tlenkiem rtęci (II) (HgO). Produktami przejściowym były tri(karbodiimidy) **2.120** i **2.121** otrzymywane z bardzo dobrymi wydajnościami odpowiednio 84% i 73% (Schemat 2.37).⁷⁸ Następnie acylowaną pochodną **2.120** przekształcono w tris(mocznik) **2.122** poprzez dodanie wody i użycie kwasu trifluorooctowego jako katalizatora. Końcowe deacylowanie dało niezabezpieczony mocznik **2.123** z wydajnością 96%.

Widma NMR związków **2.115-2.118** oraz **2.122** i **2.123** w temperaturze 298 K były znacznie poszerzone. Natomiast w wyższych temperaturach linie spektralne wyostrzały się i były zgodne z symetrią C_2 (**2.116**, **2.117** trzy różne układy spinowe) lub symetrią D_{3h} (**2.115**, **2.118**, **2.122** i **2.123**; pojedynczy układ spinowy).

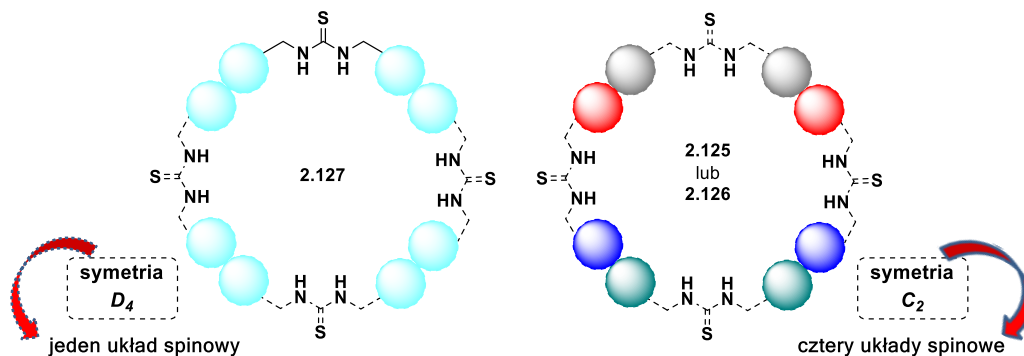
Otrzymywanie bardziej złożonych cząsteczek wymagało opracowania nowej metodologii- bardziej ogólnej- niż jak miało to miejsce przy syntezie dimerów trehalozy. W tym celu zastosowano syntezę rozbieżną polegającą na opracowaniu niesymetrycznych bloków budulcowych trehalozy, a następnie łączenie ich w sposób kontrolowany prowadząc do molekuly o pożądanej liczbie powtarzających się jednostek cukru. Synteza wyższych homologów trehalozy zawierających cztery lub pięć cząsteczek tego dwucukru została opisana w 2005 roku.⁸³



Schemat 2.38 Otrzymywanie pochodnych zawierających cztery jednostki trehalozy (CT4)

Również i w tym przypadku grupy hydroksylowe odpowiednio sfunkcjonalizowanych substratów zostały zabezpieczone. Acetylowany diizotiocyanian **2.113** skutecznie połączono

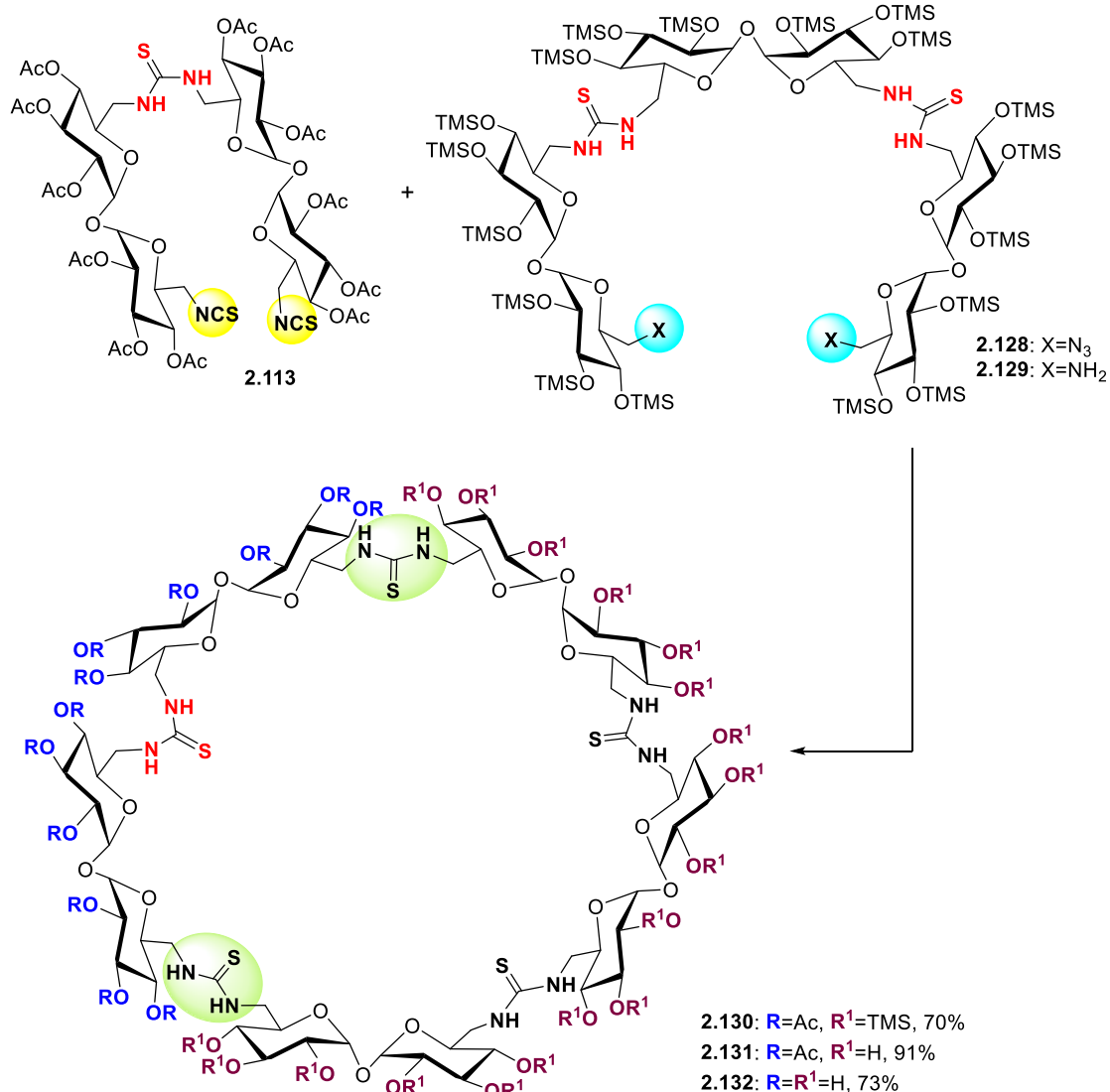
z sililowaną diamina **2.124** stosując CH_2Cl_2 jako rozpuszczalnik. Otrzymano tetrimer (CT4) **2.125** z zadziwiająco dobrą wydajnością 70%, co wskazywało na korzystną orientację reagujących grup (Schemat 2.38). Nie obserwowano tworzenia liniowych oligomerów lub wyższych cyklicznych homologów nawet podczas przeprowadzania reakcji w stosunkowo wysokim stężeniu (7,5 mM).



Rysunek 2.7 Efekty występujące na widmach NMR dla związków **2.125**, **2.126** i **2.127**

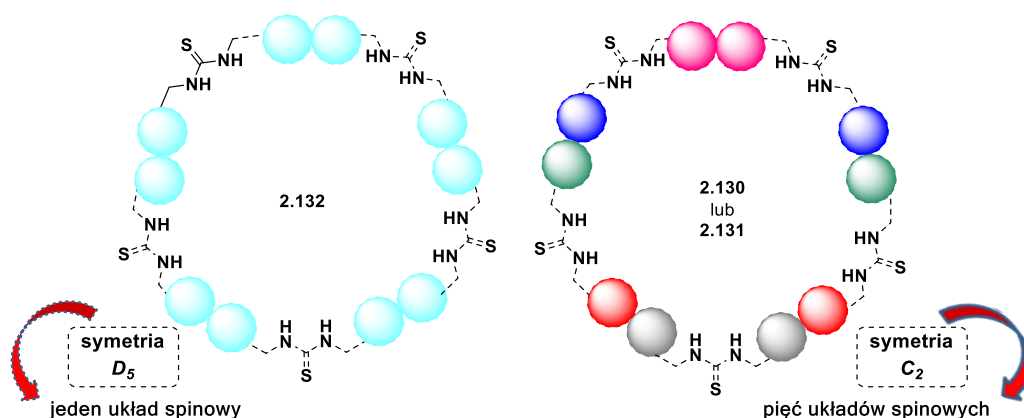
Widma ^1H NMR dla cyklicznych pseudooktasacharydów **2.125**, **2.126** wskazywały cztery różne układy spinowe, co jest zgodne z symetrią C_2 . Całkowite odbezpieczenie związku spowodowało uproszczenie widm ^1H i ^{13}C NMR (**2.127**), co potwierdziło oczekiwaną symetrię D_4 , gdzie osiem jednostek glukopiranozydowych jest magnetycznie równocenne (Rysunek 2.7).

Synteza pochodnych CT5 została przeprowadzona w analogiczny sposób dając zaskakująco dobre wydajności, biorąc pod uwagę rozmiar cząsteczek (Schemat 2.39).



Schemat 2.39 Otrzymywanie pochodnych zawierających pięć jednostek trehalozy (CT5)

Również dla pochodnych CT5 na widmach NMR w temperaturze 298K obserwowano znaczne poszerzenie linii. Świadczy to o powolnej wymianie na wiązaniach pseudoamidowych. Poszerzenie linii było znacznie złagodzone w temperaturze 313K (CDCl₃) oraz 323K (CD₃OD lub D₂O). W takich warunkach, wszystkie widma były zgodne z symetrią C₂ [obserwowano pięć (CT5: 2.130 i 2.131) układów spinowych] (Rysunek 2.8). W pełni symetryczna makrocykliczna pochodna 2.132, której wszystkie podjednostki glukopiranozyłowe były równocenne magnetycznie, dawała pojedynczy zestaw sygnałów (symetria D₅). Stałe sprzężenia (*J*) sąsiadujących ze sobą protonów w pierścieniu piranozowym potwierdziły konformację krzesłową ¹C₄. Zmiany temperatury prowadzenia eksperymentów NMR na *O*-zabezpieczonych pochodnych wykluczyły istnienie preferowanych form rotamerycznych.



Rysunek 2.8 Efekty występujące na widmach NMR dla związków 2.130, 2.131 i 2.132

Następnym krokiem było zbadanie właściwości kompleksujących cyklotrehanów 2.127 i 2.132 z adamantylo-1-karboksylenem (AC), 6-p-toluidino-2-naftalenosulfonianem (TNS) i 8-anilinonaftaleno-1-sulfonianem (ANS).

Tabela 2 Stała trwałości K_{ass} (M^{-1}) dla związków 2.127 i 2.132

Receptor	ANS ^a	TNS ^a	AC ^b
2.127	315±20	49±2	$1,8 \times 10^4$
2.132	75±5	7±1	-

a) wyznaczone poprzez miareczkowanie fluorescencyjne

b) wyznaczone poprzez miareczkowanie NMR

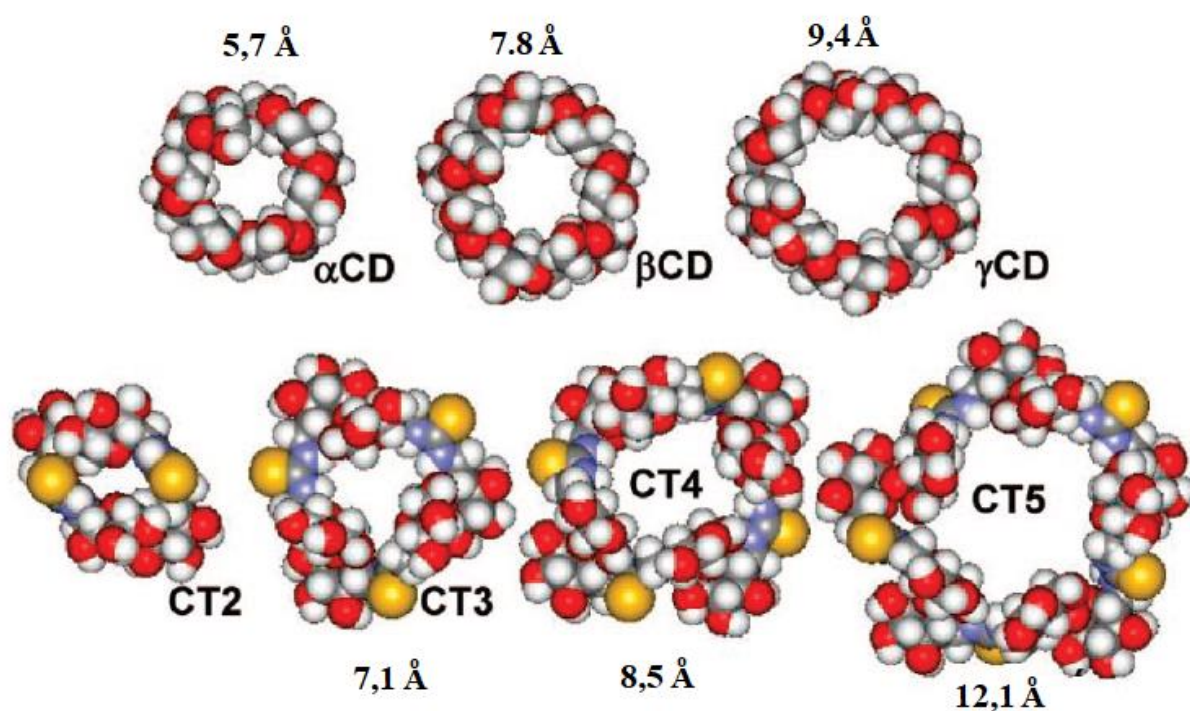
Dla pentamerycznego związku 2.132 zmiany przesunięć chemicznych 1H NMR indukowane przez dodatek AC w D_2O były niezauważalne i nie pozwalały na dokładną analizę wyników. W przypadku związku 2.127 zmiany wywoływane kompleksowaniem były nadal nieznaczne. Jednak wykorzystując metodę dopasowania najmniejszych kwadratów udało się wyznaczyć wartość stałej asocjacji ($K_{ass} = 8 \times 10^4 M^{-1}$, D_2O , model 1:1, Tabela 2)

Ze względu na niewielkie zmiany przesunięć chemicznych (w zakresie 0,01 ppm), które utrudniały wyciąganie rzetelnych wniosków, autorzy zmienili metodę pomiaru na spektroskopię fluorescencyjną. Intensywność fluorescencji TNS i ANS jest ściśle związana z otoczeniem w którym się znajdują, wzrastając wraz z hydrofobowością środowiska.⁸⁴

Wszystkie cztery kompleksy wykazywały stechiometrię 1: 1 (2.127/ANS; 2.132/ANS; 2.127/TNS; 2.132/TNS) co zostało potwierdzone na widmach masowych ESI w trybie jonów

ujemnych dla każdej pary gospodarz-gość.⁸⁵ Obecność kompleksów o wyższej stechiometrii nie została wykryta dla żadnego z nich. Wyniki te zostały również potwierdzone metodą Job'a.

Wartości K_{ass} (Tabela 2) są konsekwentnie niższe od wcześniej otrzymanych analogów CT3. Ponadto, względne powinowactwa wiązania są odwrócone, kompleksy z ANS są bardziej stabilne niż te z TNS. Stopniowe zmniejszanie wydajności wiązania po przejściu z pochodnych CT3 (2.118) do CT4 (2.127) i CT5 (2.132) wskazuje, że im większa struktura makrocykliczna, tym wyższy koszt energii dopasowania wnęki do gościa.



Rysunek 2.9 Porównanie cyklodekstryn (CD) z cyklotrehalanami (CT)- modele wypełniające przestrzeń (CPK models) ze wskazaniem średniej średnicy nanokapsułów

Aby uzyskać więcej informacji na temat wymiarów luki, kształtu i właściwości tej rodziny receptorów opartych na trehalozie zastosowano mechanikę (MM) i dynamikę molekularną (MD). Przeprowadzone symulacje wykazały, że całkowicie niezabezpieczone pochodne 2.127 i 2.132 posiadają wyższą elastyczność struktury makrocyklicznej w porównaniu z mniejszymi analogami CT. Znakomitym podsumowaniem właściwości cyklotrehaloz są obliczenia przedstawiające ich rozmiar i porównanie otrzymanych wyników do dobrze znanych i scharakteryzowanych cyklodekstryn (Rysunek 2.9). Na tej podstawie można stwierdzić, że cząsteczki cyklotrehalozy o takiej samej liczbie merów glukozy posiadają większą lukę makrocykliczną w porównaniu z analogicznymi cyklodekstrynami. Stąd też wynikają różnice we właściwościach kompleksujących poszczególnych związków i ich możliwości dopasowania się do cząsteczki gościa.

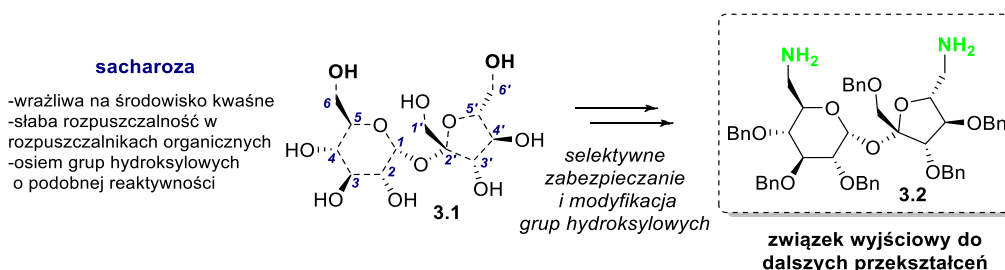
3. Badania własne

Aby wykorzystać ogromny potencjał węglowodanów, w ciągu ostatnich kilku dziesięcioleci podjęto szeroko zakrojone prace mające na celu syntezę ich strukturalnych analogów. Wykorzystując te atrakcyjne bloki budulcowe zaprojektowałam zupełnie nową klasę związków zawierających jednostkę sacharozy oraz ugrupowania mocznikowe bądź tiomocznikowe (patrz Rysunek 1.1) spodziewając się, że tego typu usztywnione struktury będą się znakomicie sprawdzały jako receptory anionów.

3.1. Synteza 6,6'-diamino-6,6'-dideoksy-1'2,3,3'4,4'-hexa-*O*-benzylosacharozy

W poprzednich częściach pracy pragnęłam przekonać czytelnika do tego, że sacharoza jest wartościowym surowcem w syntezie organicznej. Nie sposób jednak pominąć faktu, iż wiązanie glikozydowe, które posiada w swojej strukturze jest niezwykle wrażliwe na środowisko kwaśne. Jest to przypadek dość szczególny, ponieważ inne wiązania glikozydowe np. w trehalozie czy glukozydzie metylowym są już znacznie bardziej trwałe. Sacharoza znakomicie rozpuszcza się w wodzie, aczkolwiek jej rozpuszczalność w typowych rozpuszczalnikach organicznych jest znacznie ograniczona. Dodatkowy problem stwarza obecność aż ośmiu grup hydroksylowych o podobnej reaktywności, przez co ich selektywna funkcjonalizacja nie jest zadaniem trywialnym. Przedstawione przeze mnie fakty muszą być uwzględnione podczas planowania syntezy, a sama praca podczas realizacji projektu wymaga szczególnej uwagi oraz doświadczenia.

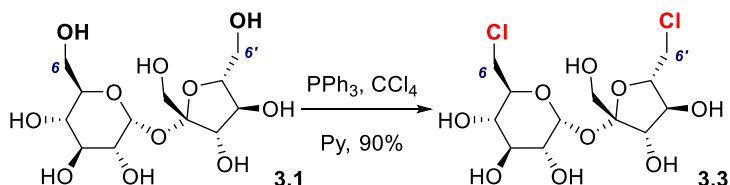
Synteza makrocyklicznych pochodnych sacharozy wymagała opracowania dogodnej metody pozyskiwania substratu wyjściowego: 6,6'-diamino-6,6'-dideoksy-1'2,3,3'4,4'-hexa-*O*-benzylo-sacharozy (**3.2**). Bazując na doniesieniach literaturowych, a także praktyce kolegów z Zespołu, dokonałam szeregu przemian chemicznych prowadzących do związku wyjściowego.



Schemat 3.1 Plan syntezy 6,6'-diamino-6,6'-dideoxy-1'2,3,3'4,4'-hexa-*O*-benzylosacharozy (**3.2**).

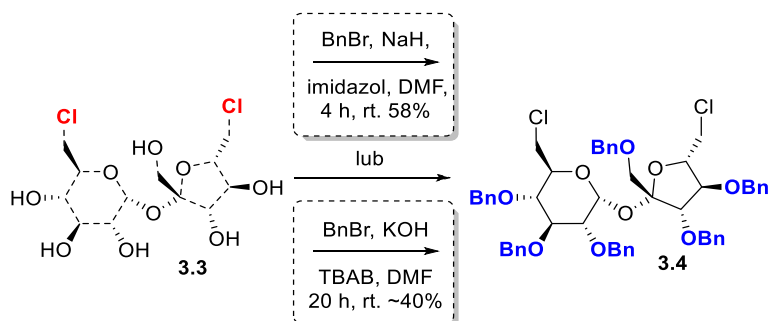
Pierwszym etapem moich badań było selektywne zabezpieczenie terminalnych pozycji sacharozy (C6 i C6'). Zabieg ten miał na celu zróżnicowanie grup hydroksylowych, przez co

w kolejnych etapach była możliwa ich dalsza funkcjonalizacja. Przydatną metodą pozwalającą na wykonanie tego założenia jest opisana w literaturze reakcja Appela (Schemat 3.2).⁸⁶ Stosując tę procedurę, otrzymałam 6,6'-dichloro-6,6'-dideoksysacharozę (**3.3**) z bardzo dobrą wydajnością (90%). Tlenek trifenylfosfiny, a także nieprzereagowana trifenylfosfina stanowiły produkty uboczne, które w procesie żmudnego oczyszczania na kolumnie chromatograficznej były oddzielane od pożądanego produktu.



Schemat 3.2 Selektywne zabezpieczenie terminalnych pozycji C6 i C6'sacharozy- reakcja Appela

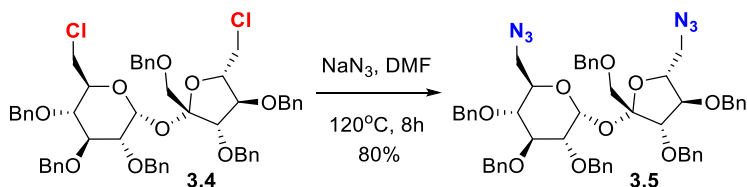
Drugim etapem było zabezpieczenie pozostałych grup hydroksylowych w formie eterów benzylowych. Etap ten okazał się być newralgicznym w całej syntezie (Schemat 3.3). Silnie zasadowe warunki, będące wynikiem zastosowania NaH, prowadziły do eliminacji HCl z docelowej cząsteczki. Wiązało się to z otrzymaniem skomplikowanej mieszaniny poreakcyjnej, a co za tym idzie spadkiem wydajności właściwego produktu do 58%. Przeprowadziłam zatem opisaną reakcję w układzie dwufazowym,⁸⁷ stosując wodorotlenek potasu jako zasadę oraz katalityczną ilość bromku tetrabutylamoniowego. Znacznie łagodniejsze warunki nie spowodowały jednak wzrostu wydajności opisywanego procesu; wręcz przeciwnie, otrzymałam jeszcze większą ilość produktów ubocznych i odnotowałam spadek wydajności pożądanego produktu do 40%. Rozczarowana uzyskanymi rezultatami wróciłam do pierwszej procedury z zastosowaniem NaH, wybierając ją jako bardziej wydajną i powtarzalną.



Schemat 3.3 Benzylowanie 6,6'-dichloro-6,6'-dideoxysacharozy z zastosowaniem różnych zasad.

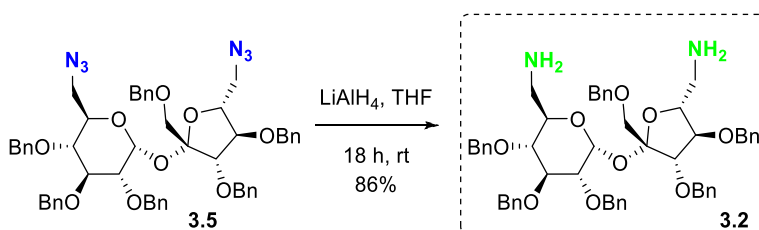
Kolejnym etapem była substytucja atomu chloru grupą azydkową (Schemat 3.4). Procedura ta wymagała zastosowania wysokiej temperatury (120°C), jednak już po

8 godzinach obserwowałam pełną konwersję związku wyjściowego. Odróżnienie substratu od produktu było możliwe wyłącznie dzięki spektrometrii mas, gdyż oba związki nie różniły się polarnością w TLC.



Schemat 3.4 Synteza azydkowej pochodnej sacharozy **3.5**

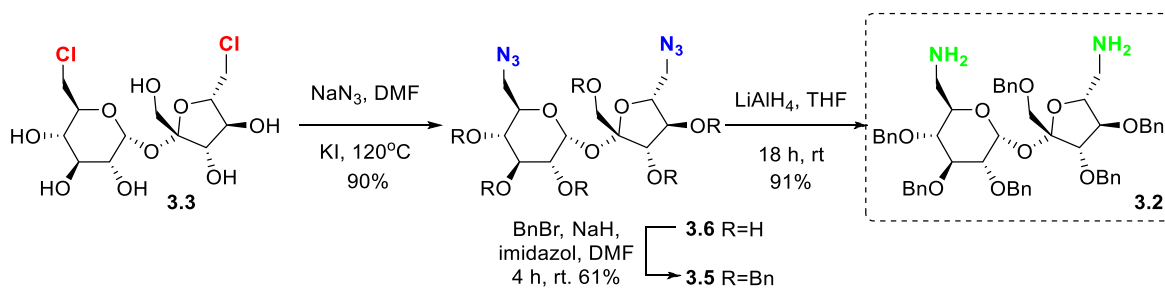
Surowy azydek zredukowałam przy użyciu LiAlH_4 stosując THF jako rozpuszczalnik (Schemat 3.5). Otrzymana diamina **3.2** okazała się dość niestabilnym związkiem. Przy dłuższym przechowywaniu, nawet w obniżonej temperaturze, ulegała częściowemu rozkładowi (co było widoczne na TLC); musiała być zatem oczyszczana chromatograficznie przed każdym użyciem.



Schemat 3.5 Synteza 6,6'-diamino-6,6'-dideoksy-1',2,3,3',4,4'-hexa-*O*-benzylosacharozy **3.2**

W celu zniwelowania niekorzystnego wpływu zasadowego środowiska na przebieg reakcji benzylowania, zmieniałam kolejność poszczególnych etapów (Schemat 3.6). Mianowicie, bezpośrednio po reakcji Appela przeprowadziłam wymianę atomu chloru na grupę azydkową, a dopiero w następnym kroku zabezpieczyłam pozostałe grupy hydroksylowe. Ta zmiana miała wykluczyć możliwość eliminacji HCl , co też miało miejsce, gdyż nie obserwowałam powstawania produktów z wiązaniem podwójnym; jednak wydajność w dalszym ciągu nie był zadowalająca. Zależność ta wynika z obecności aż sześciu grup hydroksylowych i możliwości tworzenia wielu izomerów o różnej liczbie częściowo zabezpieczonych funkcji tlenowych. Mimo stosowania nadmiaru bromku benzylu reakcja zatrzymywała się na pewnym etapie i dodatek kolejnej porcji reagenta nie powodował zmniejszenia ilości produktów ubocznych.

Porównując ze sobą te dwie metodologie, a dokładnie ich sumaryczne wydajności (36% dla pierwszej oraz 45% dla drugiej), byłam w stanie wybrać bardziej efektywny sposób otrzymywania diaminy **3.2** i zastosować go w dużej skali.

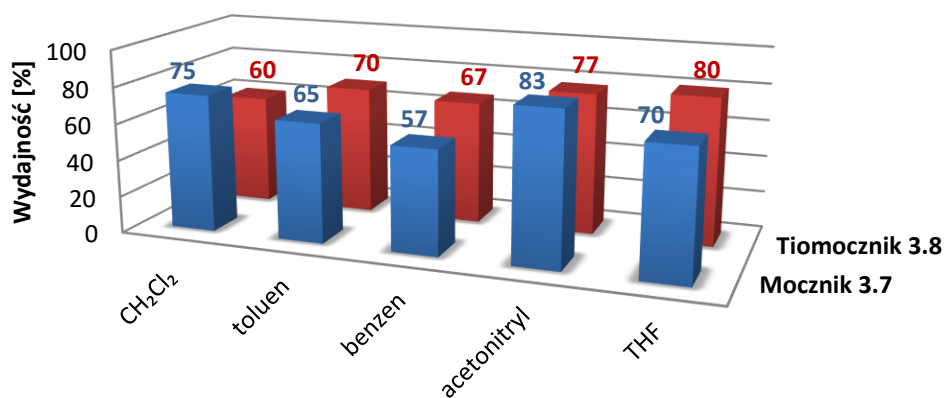
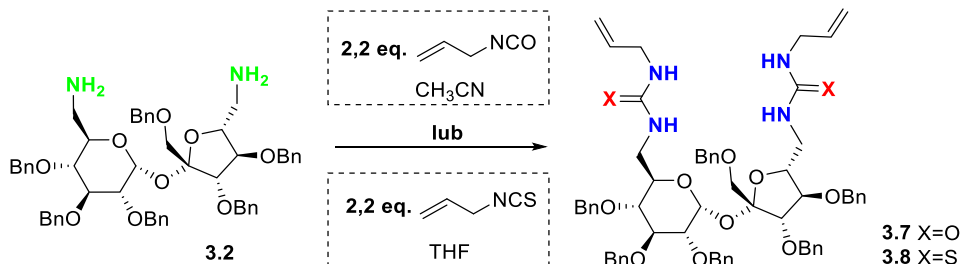


Schemat 3.6 Bardziej efektywna metodologia otrzymywania 6,6'-diamino-6,6'-dideoxy-1',2,3,3',4,4'-hexa-O-benzylsacharozy (3.2)

3.2. Pierwsze próby otrzymania makrocyklicznych pochodnych zawierających ugrupowanie mocznikowe bądź tiomocznikowe

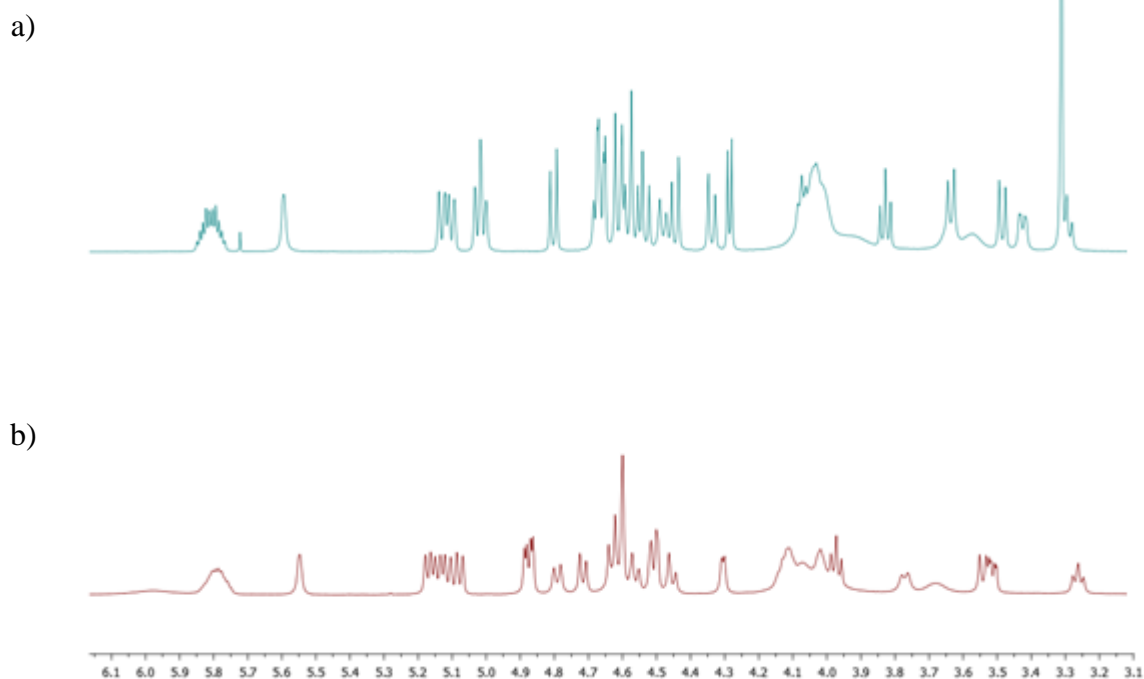
Po opracowaniu dogodnej metody otrzymywania związku wyjściowego zaplanowałam pierwsze syntez. Koncepcja wydawała się niezwykle prosta i miała prowadzić w dwóch etapach do związku makrocyklicznego.

Dostępny handlowo izocyjanian lub izotiocyanian allilu poddałam reakcji z diaminą 3.2 i już przy pierwszym podejściu wyizolowałam oczekiwane produkty.



Wykres 3.1 Porównanie wydajności otrzymywania związku 3.7 i 3.8 w różnych rozpuszczalnikach

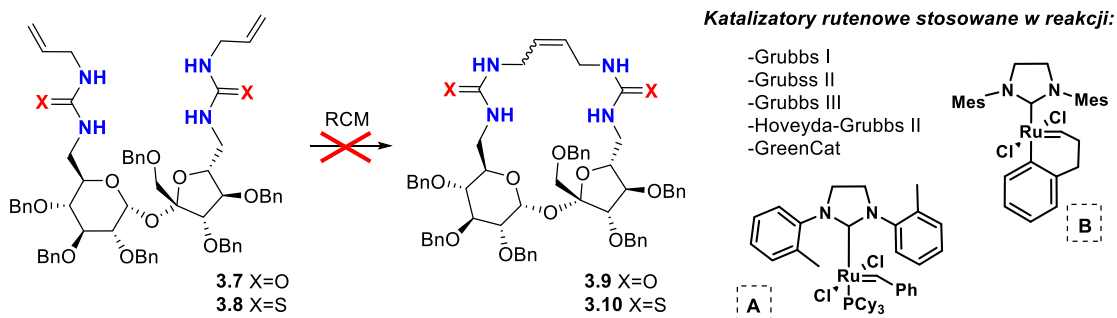
Przeprowadzona optymalizacja pozwoliła znacznie podwyższyć wydajność obu procesów co przedstawiłam na Wykresie 3.1. Najlepsze rezultaty dla pochodnej mocznikowej **3.7** uzyskałam stosując acetonitryl jako rozpuszczalnik. W tym przypadku zaobserwowałam tendencję, iż wraz ze wzrostem lepkości rozpuszczalnika spada wydajność procesu. Ten trend nie został zachowany dla pochodnej tiomocznikowej **3.8** i uzyskane wyniki wskazywały THF jako najlepsze medium do prowadzenia tej reakcji. Widmo NMR pochodnej tiomocznikowej **3.8** w CDCl_3 było znacznie poszerzone (Rysunek 3.1), co sugerowało, że układ ten jest bardzo dynamiczny. W celu zahamowania rotacji zastosowałam bardziej lepki rozpuszczalnik: $\text{d}_6\text{-DMSO}$.



Rysunek 3.1 Widmo ^1H NMR pochodnej tiomocznikowej **3.8** w różnych rozpuszczalnikach: a) $\text{d}_6\text{-DMSO}$ b) CDCl_3

Kolejnym, a zarazem oczywistym krokiem, miał być etap zamknięcia pierścienia przy użyciu reakcji metatezy (RCM). Przetestowałam szereg dostępnych komercyjnie katalizatorów rutenowych (Schemat 3.7), jednak próby prowadzone w temperaturze pokojowej nie przebiegły pomyślnie. Zastosowałam zatem katalizatory drugiej generacji, dające możliwość prowadzenie reakcji w podwyższonej temperaturze. W przypadku katalizatorów: Grubbs II, Hoveyda-Grubbs II, oraz katalizatora o strukturze A (CAS 927429-60-5; Schemat 3.7), stopniowe

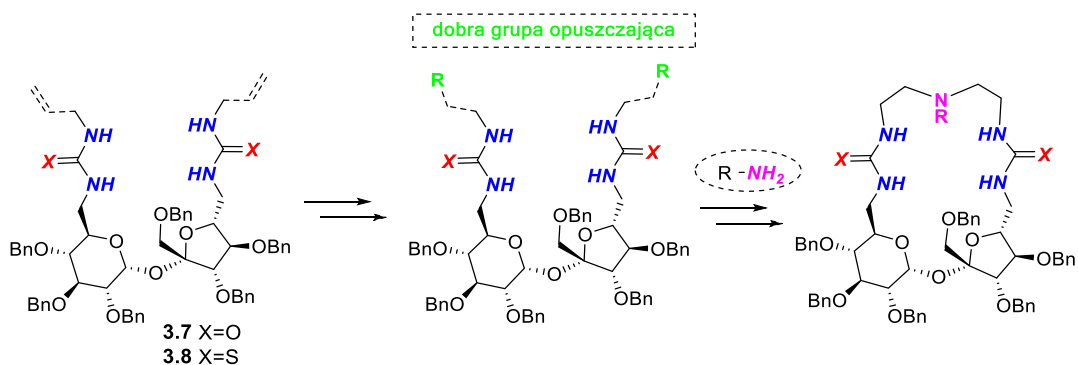
zwiększanie temperatury prowadziło co prawda do zaniku substratu, ale tworzący się produkt nie był wynikiem reakcji wewnątrzcząsteczkowej, tylko polimeryzacji.



Schemat 3.7 Próby otrzymania związków makrocyklicznych przy zastosowaniu reakcji metatezy.

Bazując na swoim doświadczeniu w zakresie metatezy¹⁵ podjęłam ostatnie próby rozwiązania tego problemu. Dane literaturowe donoszą, że rozpuszczalniki fluorowane znacznie poprawiają przebieg trudnych przypadków reakcji RCM.⁸⁸ Rozszerzyłam zatem spektrum prowadzonych badań o serię eksperymentów z zastosowaniem odgazowanych rozpuszczalników: heksafluorobenzenu (tw.= 80°C) oktafluorotoluenu (tw.= 104°C) i trifluorotoluenu (tw.= 102°C), sporządzając roztwory o stężeniu 0,001 M (początkowo 0,002M). Podjęte próby ponownie prowadziły do otrzymywania produktów polimerycznych, dlatego zrezygnowałam z dalszych badań nad tym zagadnieniem.

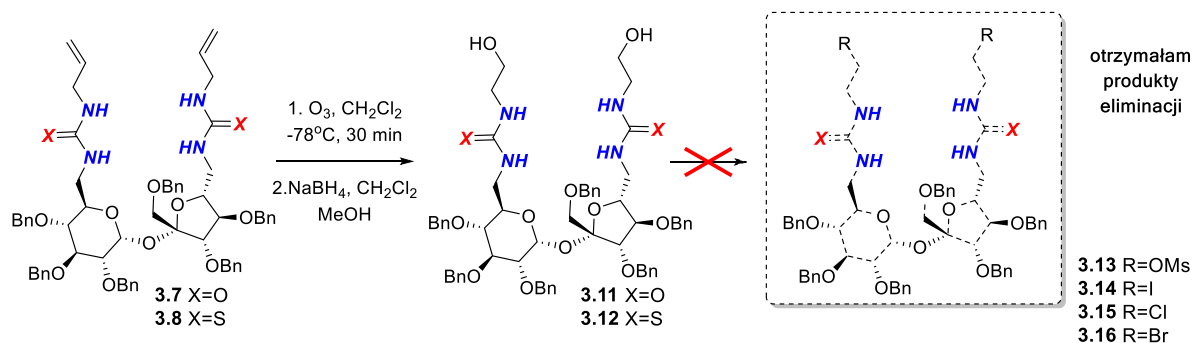
Dysponując opracowaną metodologią otrzymywania związków **3.7** i **3.8** postanowiłam wykorzystać je w kolejnych eksperymentach. Założyłam, że obecne w cząsteczce wiązania podwójne przekształcę w dobre grupy opuszczające, a następnie przy użyciu odpowiedniej aminy przeprowadzę reakcję makrocyklizacji (Rysunek 3.2).



Rysunek 3.2 Koncepcja otrzymywania nowego typu związków makrocyklicznych

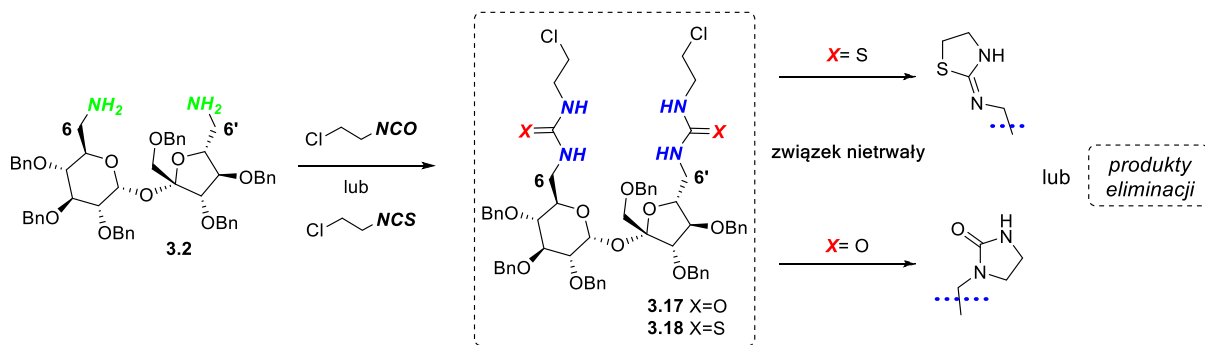
Obecność dwóch grup allilowych dawała możliwość przeprowadzenia reakcji ozonolizy (Schemat 3.8). Ta specyficzna metoda utleniania alkenów, prowadząca do rozerwania wiązań C=C, przebiegała z niemalże ilościową wydajnością. Otrzymane w ten sposób di-aldehydy

został bezpośrednio po reakcji zredukowane do pochodnych **3.11** i **3.12** z dwiema terminalnymi grupami hydroksylowymi. Podejrzałam, iż otrzymane di-alkohole będą znakomitymi substratami do dalszych przekształceń; jednak wszelkie próby wprowadzenia w te pozycje dobrych grup opuszczających (Ms-mesyłu **3.13**, I-jodku **3.14**, Cl-chlorku **3.15**, Br-bromku **3.16**) zakończyły się niepowodzeniem. We wszystkich przypadkach otrzymywałam mieszaninę regioizomerycznych produktów eliminacji, co uniemożliwiało kontynuację wcześniej założonych celów.



Schemat 3.8 Wykorzystanie reakcji ozonolizy w procesie otrzymywania związków makrocyklicznych.

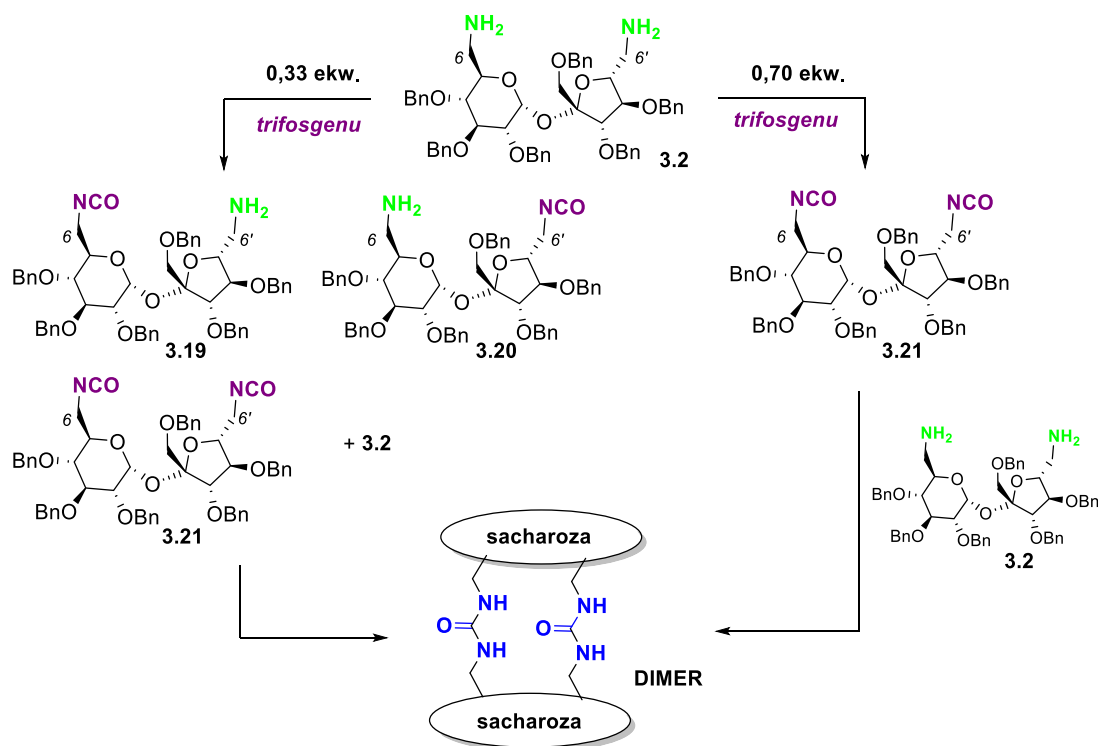
Próbując rozwiązać problem wprowadzenia pożądaných grup w pozycje terminalne, zastosowałam dostępny handlowo izocyjanian i izotiocyanian 2-chloroetylu (Schemat 3.9). Również i w tym przypadku nie obyło się bez trudności. Analiza MS wskazywała na obecność właściwego produktu, jednak związek ten okazał się na tyle nietrwały, że już po godzinie obserwowałam zanikanie sygnału pochodzącego od produktu. Powstawały natomiast nowe pochodne: 2-amino(imino)-1,3-tiazolidyny i 2-imidazolidonu lub produkty eliminacji (potwierdzone również analizą MS). W związku z przebiegiem niepożądanych reakcji, postanowiłam wykorzystać procedurę ‘one pot’ i bezpośrednio po etapie wytwarzania pochodnych **3.17** i **3.18** dodać odpowiednią aminę. To podejście prowadziło do skomplikowanej mieszaniny produktów eliminacji i/lub podwójnego podstawienia aminą w pozycjach terminalnych (potwierdzone analizą MS).



Schemat 3.9 Próba otrzymania związków makrocyklicznych przy zastosowaniu izo- i izotiocyanian 2-chloroetylu

3.3 Synteza makrocyklicznych dimerów sacharozy zawierających ugrupowanie mocznikowe

Obserwując duże trudności w otrzymywaniu 20-członowych związków makrocyklicznych, zdecydowałam się zakończyć wątek badawczy na tym etapie. Nie rezygnując po pierwszych nieudanych próbach otrzymywania struktur makrocyklicznych, postanowiłam podejść do tematu w odmienny sposób. Zważając na nieliczne przykłady literaturowe, opisujące układy makrocykliczne składające się z co najmniej dwóch jednostek sacharozy, stwierdziłam, iż może to być niezwykle interesujące zagadnienie.

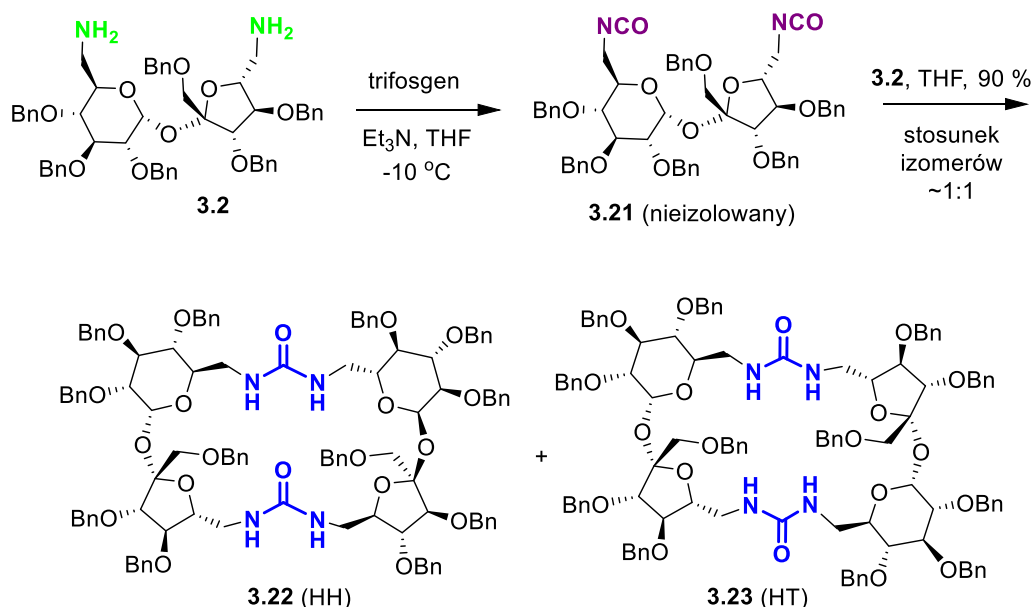


Schemat 3.10 Możliwe metodologie otrzymywania makrocykli zawierających dwie jednostki sacharozy.

Początkowym stadium realizacji projektu był wybór odpowiedniej metodologii otrzymywania struktur makrocyklicznych. Można było tego dokonać w dwojaki sposób. Po pierwsze poprzez dodanie 0,33 ekw. trifosgeny (BTC) w celu przekształcenia tylko jednej grupy aminowej w izocyjanian, bądź zastosować niewielki nadmiar tego odczynnika i przeprowadzić obie funkcje aminowe w pożądaną pochodną (Schemat 10). W pierwszej metodologii możliwe było powstawanie dwóch regioizomerów sacharozy: 3.19 (pozycja C6) i 3.20 (pozycja C6'). Dodatkowo w mieszaninie reakcyjnej może znajdować się diizocyjanian 3.21, a także nieprzereagowany substrat 3.2. Wszystkie te produkty przejściowe mogły tworzyć szereg niepożądanych związków liniowych. Dlatego zastosowałam metodologię z użyciem nadmiaru trifosgeny w celu wyeliminowania reakcji ubocznych.

Wykorzystując założenia drugiej metodologii otrzymałam diizocyjania **3.21**, którego obecność w mieszaninie poreakcyjnej potwierdziłam analizą MS. Niestety, próby wydzielenia tego związku na kolumnie chromatograficznej zakończyły się niepowodzeniem, ze względu na jego rozkład. Skłoniło mnie to wykorzystania procedury typu 'one pot', jako znakomitego narzędzia do wykonania kilku transformacji syntetycznych w jednym naczyniu reakcyjnym, omijając dzięki temu procedury czasochłonnego oczyszczania. W tym przypadku zastosowanie właśnie tej metody okazało się trafnym wyborem. Otrzymałam równomolową mieszaninę dwóch regioizomerów: głowa do głowy (Head to Head- HH) oraz głowa do ogona (Heat to Tail- HT), które w łatwy sposób mogłam rozdzielić za pomocą chromatografii na SiO₂ [$R_f = 0,69$ (HH) w porównaniu do $R_f = 0,60$ (HT); AcOEt/ heksan 1:1 v/v].

3.3.1. Optymalizacja



Schemat. 3.11 Synteza typu 'one pot' makrocyklicznych pochodnych sacharozy **3.22** (HH) i **3.23** (HT).

Makrocykliczne pochodne sacharozy zawierające ugrupowanie mocznikowe otrzymałam w wyniku prostego przekształcenia diaminy **3.2** w diizocyjania **3.21** przy użyciu niewielkiego nadmiaru trifosgeny (0,35 ekw. na grupę aminową) w procedurze typu 'one pot'. Następnie do tak przygotowanej mieszaniny reakcyjnej dodawałam drugą porcję rozcieńzonego roztworu diaminy **3.2** (Schemat 3.11).

Optymalizacja warunków reakcji, tj. wybór odpowiedniego rozpuszczalnika, temperatury i stężenia reagentów, była konieczna aby uzyskać satysfakcjonujące wydajności produktów makrocyklicznych. Spośród przetestowanych rozpuszczalników, THF został

wybrany jako najlepszy (Tabela 1, przykłady 1-8). Eksperymenty temperaturowe (Tabela 1, przykłady 9-11) sugerują, że ten parametr nie ma wpływu na selektywność otrzymywania poszczególnych regioizomerów. We wszystkich przypadkach uzyskałam równomolową mieszaninę produktów. Obniżenie temperatury do 0°C podczas dodawania drugiej porcji diaminy spowodowało jedynie znaczne obniżenie całkowitej wydajności cyklicznych produktów (Tabela 1, przykład 10).

Tabela 3.1 Optymalizacja warunków reakcji

Lp.	Rozpuszczalnik	Zasada	Stężenie [mol/dm ³]	Temp[°C] ^[a]	Wydajność[%] ^[b]
1	toluen	Et ₃ N (4.1 eq.)	0.03 M	0	13
2	THF	Et ₃ N (4.1 eq.)	0.03 M	0	32
3	Et ₂ O	Et ₃ N (4.1 eq.)	0.03 M	0	16
4	AcOEt	Et ₃ N (4.1 eq.)	0.03 M	0	28
5	CH ₃ CN	Et ₃ N (4.1 eq.)	0.03 M	0	27
6	aceton	Et ₃ N (4.1 eq.)	0.03 M	0	2
7	dioksan	Et ₃ N (4.1 eq.)	0.03 M	rt	32
8	CHCl ₃	Et ₃ N (4.1 eq.)	0.03 M	0	32
9	THF	Et ₃ N (4.1 eq.)	0.03 M	-50	26
10	THF	Et ₃ N (4.1 eq.)	0.03 M	0 ^[c]	15
11	THF	Et ₃ N (4.1 eq.)	0.03 M	40 ^[c]	35
12	pirydyna	pirydyna	0.03 M	0	2
13	THF	Et ₃ N (6 eq.)	0.009 M	-10	63
14	THF	Et ₃ N (6 eq.)	0.004 M	-10	90

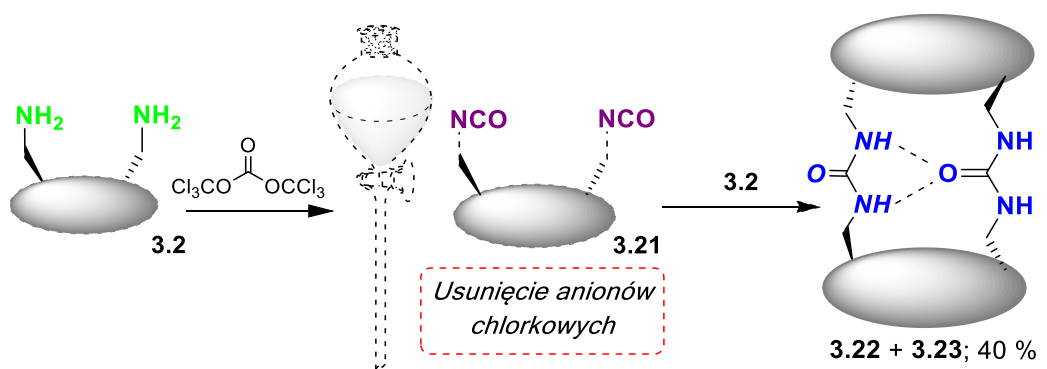
[a] temperatura dodawania trifosgeny (BTC), następnie rt; [b] sumaryczna wydajność obu produktów **3.22** i **3.23** (stosunek ~1:1) po kolumnie chromatograficznej; [c] temperatura dodawania drugiej porcji diaminy

Dodatek Et₃N okazał się kluczowy, ponieważ zmiana zasady na pirydynę spowodowała powstawanie tylko śladowych ilości związków **3.22** i **3.23** (Tabela 1, pozycja 12). Eksperymenty stężeniowe (Tabela 1, pozycje 2, 13 i 14), zgodnie z oczekiwaniami, wskazują, że wraz z rozcieńczaniem zwiększa się wydajność produktów makrocyklicznych (Tabela 1, pozycja 14 > pozycja 13 > pozycja 2).

Podsumowując, optymalizacja pozwoliła na otrzymanie równomolowej mieszaniny dwóch regioizomerów **3.22** (HH) i **3.23** (HT) z wydajnością 90%.

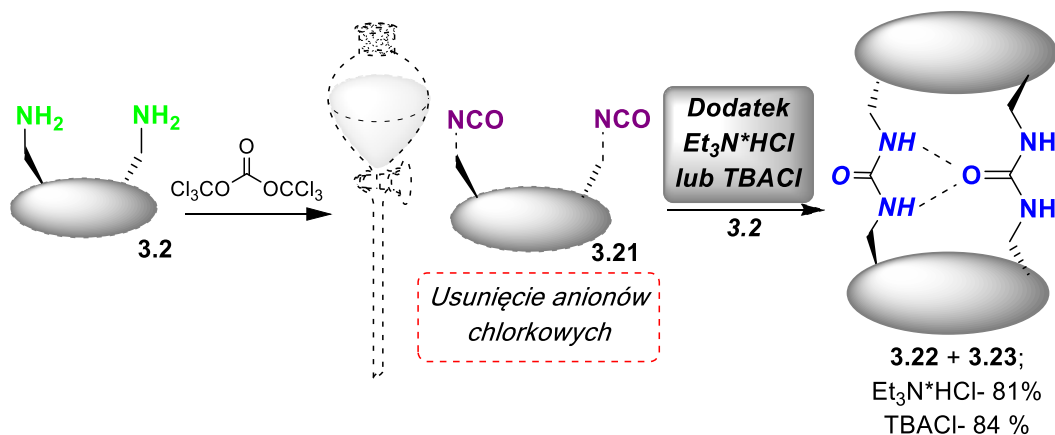
3.3.2. Potwierdzenie efektu templatowego

Znakomita wydajność otrzymywania makrocyklicznych pochodnych sacharozy, a także izolowanie za każdym razem prawie równomolowych mieszanin poszczególnych regioizomerów, sugerują, że tworzenie pierwszego ugrupowania mocznikowego nie jest wrażliwe na czynniki steryczne, a etap makrocyklizacji jest uprzywilejowany bardziej niż oligomeryzacja. Doprowadziło mnie to do założenia, że anion chlorkowy (wytworzony z trifosgenu podczas tworzenia diizocyjanianu **3.21**) może brać udział w preorganizacji konformacji liniowych związków pośrednich **3.22** (HH) i **3.23** (HT). Podobne procesy templatowania zostały już opisane w literaturze podczas syntezy makrocyklicznych amidów oraz związków zawierających ugrupowania mocznikowe.⁸⁹ W celu potwierdzenia tego założenia wykonałam dodatkowe eksperymenty. W pierwszym przeprowadziłam makrocyklizację w zoptymalizowanych warunkach, z tą różnicą, że otrzymany diizocyjanian **3.21** był wydzielany przed kolejnym etapem przy użyciu ekstrakcji (związek **3.21** był trwały w warunkach ekstrakcji; Rysunek 3.3). W tym eksperymencie aniony chlorkowe zostały usunięte ze środowiska reakcji, a otrzymana wydajność makrocyklicznych produktów **3.22** i **3.23** była blisko dwa razy niższa od wydajności w zoptymalizowanych warunkach (40% vs 90%).



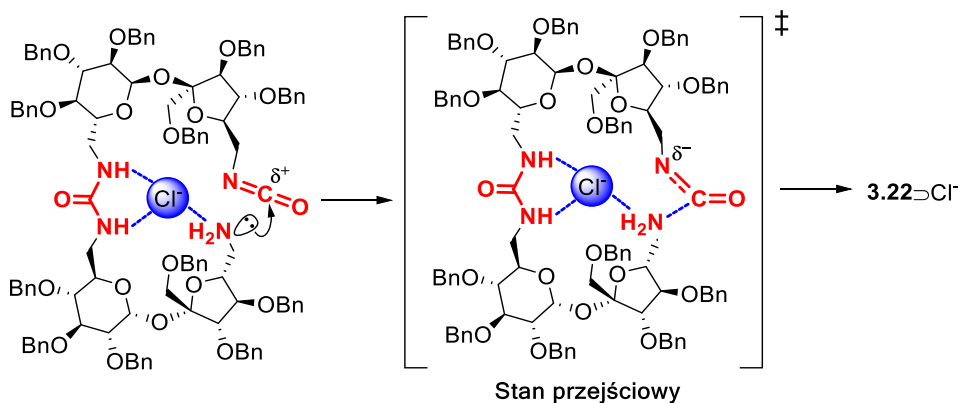
Rysunek 3.3 Eksperyment potwierdzający efekt templatowy- brak anionów chlorkowych

Następnie przeprowadziłam analogiczny eksperyment, w którym w drugim etapie oprócz diaminy dodałam również 6 równoważników soli chlorkowych: $\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{HCl}$ lub TBACl (Rysunek 3.4). W tym przypadku wydajność produktów makrocyklicznych była znowu wysoka, odpowiednio 81% i 84%.



Rysunek 3.4 Eksperyment potwierdzający efekt templatowy- dodatek 6 eq. soli chlorkowych

Te eksperymenty wyraźnie wskazują, że anion chlorkowy aktywnie uczestniczy w zamknięciu liniowego związku pośredniego. Proces ten jest najprawdopodobniej spowodowany przez jednoczesne wiązanie anionu chlorkowego przez trzy donory wiązania wodorowego, co powoduje zbliżenie drugiego pierścienia sacharozy i umożliwia reakcję z drugą grupą izocyjanianową (Rysunek 3.5). Wśród innych efektów, interakcja gość-gospodarz jest szczególnie silna w niekonkurencyjnych niepolarnych rozpuszczalnikach takich jak THF ($\epsilon = 7,6$).⁹⁰

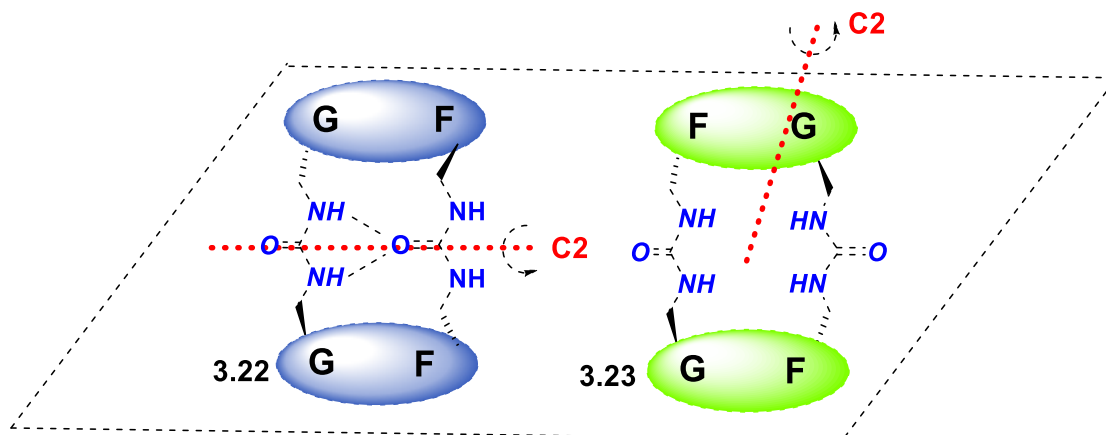


Rysunek 3.5 Proponowany mechanizm reakcji makrocyclizacji przy udziale anionu chlorkowego

3.3.3. Potwierdzenie struktury NMR

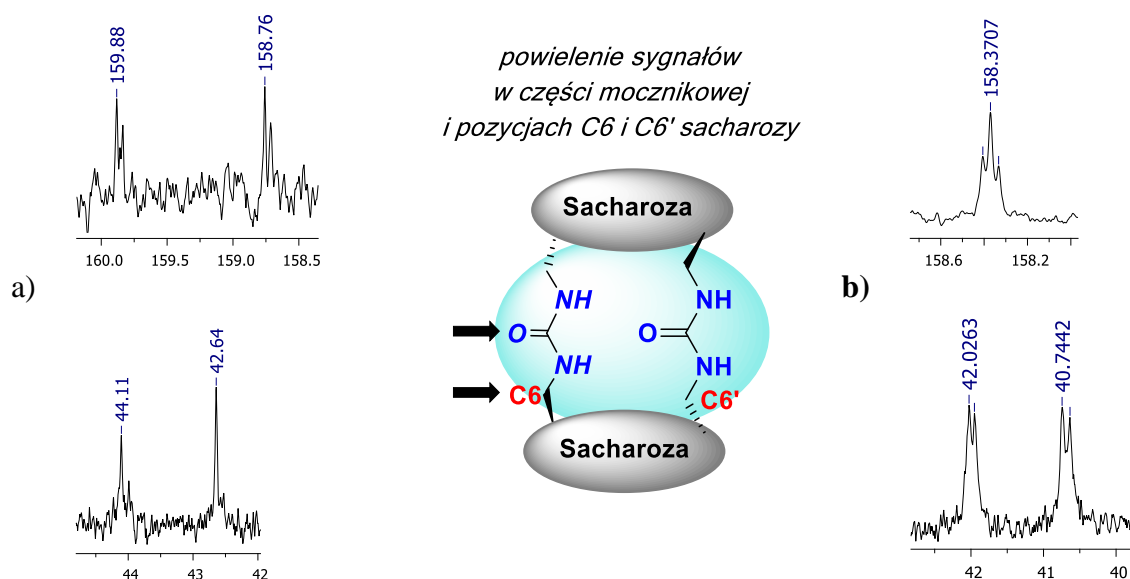
Po wyizolowaniu makrocyclicznych pochodnych **3.22** (HH) i **3.23** (HT), niezbędne było, przypisanie oraz potwierdzenie struktury otrzymanych regioizomerów. Ponieważ wszystkie próby uzyskania monokryształów zawiodły, zdecydowałam się wykonać zaawansowane analizy spektroskopowe 2D NMR, w tym COSY, ¹H-¹³C HSQC i HMBC. Przeprowadzone eksperymenty pozwoliły co prawda na przypisanie wszystkich sygnałów ¹H

i ^{13}C NMR, ale jednoznaczne rozróżnienie regioizomerów HH i HT nie było możliwe na podstawie widm NMR.



Rysunek 3.6 Typy symetrii molekularnej dla regioizomerów 3.22 (HH) i 3.23 (HT)

Związki makrocykliczne 3.22 (HH) i 3.23 (HT) różniły się typem symetrii. Regioizomer HH posiadał oś symetrii C_2 ułożoną wzdłuż wiązania $\text{C}=\text{O}$ grup mocznikowych, natomiast oś C_2 regioizomeru HT była prostopadła do płaszczyzny cząsteczki (Rysunek 3.6). Ułożenie grup mocznikowych względem siebie nie jest zatem przypadkowe. W układzie zaprezentowanym na Rysunku 3.6, grupy $\text{C}=\text{O}$ we wzorze 3.23 są homotopowe, stąd też na widmach ^{13}C NMR należy spodziewać się jednego sygnału pochodzącego od atomów węgla grup mocznikowych. Analogicznie dla związku 3.22 te same ugrupowania, ze względu na ich diastereotopowość, powinno dawać dwa sygnały.

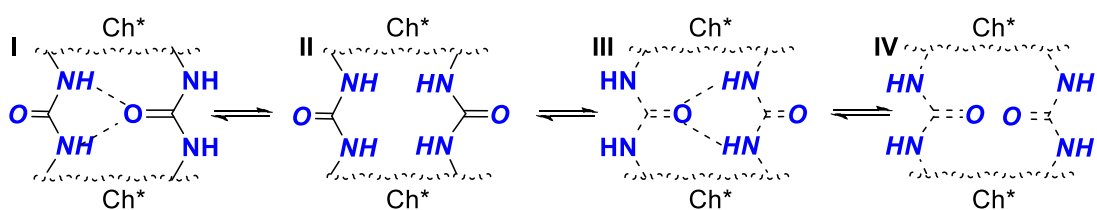


Rysunek 3.7 Powielenie sygnałów na widmach ^{13}C NMR w acetonie- d_6 dla pochodnych mocznikowych 3.22 (a) i 3.23 (b)

Opisane powyżej założenia, nie zostały zachowane dla obu izolowanych związków i obserwowalam powielenie sygnałów pochodzących od atomów węgla grup mocznikowych (Rysunek 3.7). Należy podkreślić, iż dla obu związków **3.22** (HH) i **3.23** (HT) istnieje pewna konformacyjna mobilność (równoległe vs antyrównoległe), która nie pozwala zarejestrować wyraźnych, zdefiniowanych sygnałów. Szczegółowy opis analizy konformacyjnej znajduje się w Rozdziale 3.3.3.1.

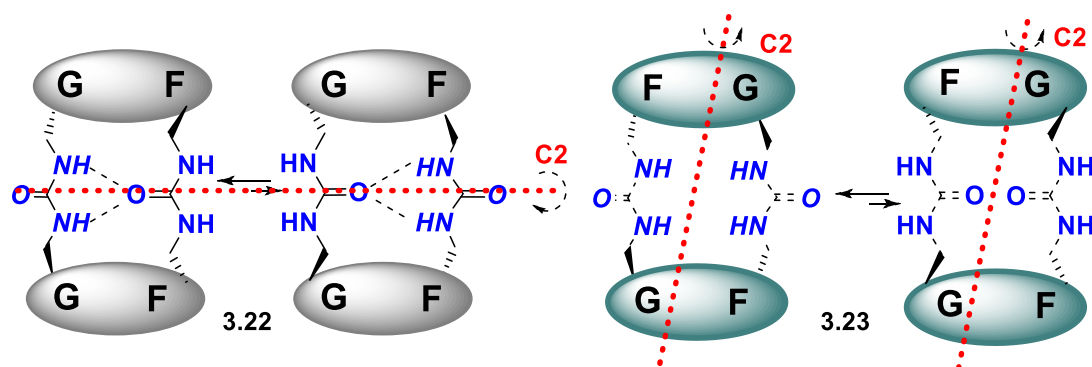
3.3.3.1. Analiza konformacyjna

Zakładając, że grupy mocznikowe są potencjalnie podatne na między- lub wewnątrzcząsteczkowe zjawiska samoasocjacji, wywnioskowałam, że co najmniej cztery układy konformacyjne mogą być odpowiedzialne za efekt desymetryzacji (Rysunek 3.8).



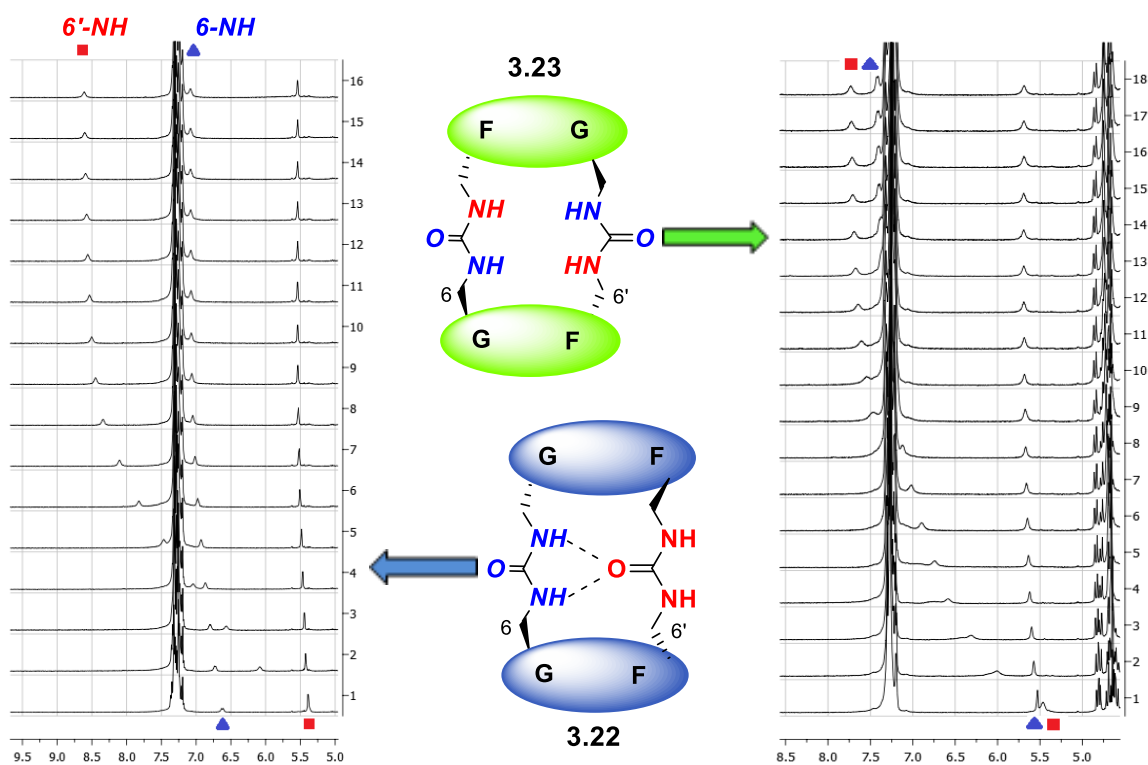
Rysunek 3.8 Możliwe ułożenie grup mocznikowych dla obu regioizomerycznych pochodnych **3.22** i **3.23** (Ch* - chiralne ugrupowanie).

Konformery I i III (Rysunek 3.8), w których grupy mocznikowe przyjmują orientację równoległą, są zdolne do tworzenia ustabilizowanego wewnątrzcząsteczkowego wiązania wodorowego. Natomiast konformery II i IV, posiadające grupę mocznikową w orientacji przeciwrównoległej, są mniej prawdopodobne z powodu elektrostatycznego odpychania pomiędzy mocznikowymi protonami NH lub wolnymi parami elektronowymi znajdującymi się na atomach tlenu. Rzeczywiście, metody obliczeniowe [DFT/M06-2X/6-31G(d)] wykonane dla analogów metylowych, w pełni poparły to założenie (Rozdział 3.3.5).⁹¹ Otóż konformery posiadające wewnątrzcząsteczkowe wiązanie wodorowe pomiędzy grupami mocznikowymi wykazują niższą energię niż odpowiednie struktury bez takiej interakcji. Niemniej jednak, obserwacja powielenia sygnałów rezonansowych w widmach ¹³C NMR dla obu związków **3.22** i **3.23** w acetonie-d₆ sugeruje, że przechodzenie poszczególnych konformerów z jednej formy w drugą jest procesem wolnym w skali czasu NMR (Rysunek 3.9).



Rysunek 3.9 Najbardziej prawdopodobne konformacje regioizomerów 3.22 i 3.23

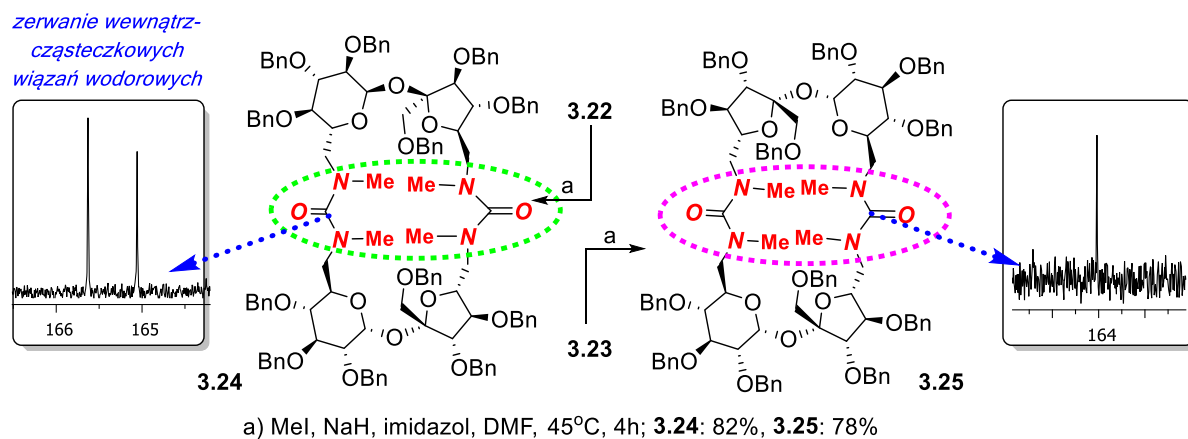
Dla lepszego zobrazowania różnic pomiędzy regioizomerami HH i HT przyjęłam, że grupy mocznikowe w związku 3.22 będą rysowane z zachowaniem wiązania wodorowego. Dodatkowo na podstawie widm NMR dla tej pochodnej wywnioskowałam, że konformer z wolnymi grupami NH od strony fruktozy jest bardziej prawdopodobny (obserwowałam większe przesunięcie protonów NH6' podczas miareczkowań, co świadczy o aktywnym oddziaływaniu z anionem, Rysunek 3.10). Związek 3.23 jest przedstawiany w niniejszej pracy z ugrupowaniami skierowanymi na zewnątrz cząsteczki. W ten sposób chciałam przedstawić symetrię układu (oś C₂ leży prostopadłe do płaszczyzny cząsteczki), a także kooperatywny sposób wiązania anionów (Rozdział 3.3.4.)



Rysunek 3.10 Porównanie widm ¹H NMR związków 3.22 i 3.23 z miareczkowań anionem CH₃CO₂⁻

3.3.3.2. Synteza tetrametylowanych pochodnych mocznikowych

Opisane we wcześniejszych rozdziałach analizy nie dawały odpowiedzi na pytanie dotyczące sposobu połączenia pierścieni sacharozy. Dlatego, aby ostatecznie rozwiązać ten problem, otrzymałam tetrametylowe pochodne **3.24** i **3.25**, które nie mają zdolności do tworzenia wewnątrzcząsteczkowych wiązań wodorowych (Schemat 3.12).

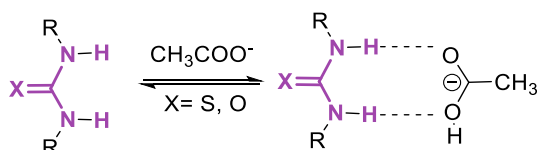


Schemat 3.12 Synteza tetrametylowanych pochodnych sacharozy

Analiza widm ^{13}C NMR (aceton- d_6) w regionie przesunięć mocznikowych atomów węgla (około 165 ppm) ujawniła, zgodnie z oczekiwaniami, obecność jednego lub dwóch sygnałów pochodzących od tych ugrupowań. Obecność dwóch sygnałów wskazuje, że oś C_2 leży wzdłuż wiązania $\text{C}=\text{O}$, natomiast tylko jeden sygnał pochodzi od związku z osią symetrii prostopadłą do płaszczyzny cząsteczki. To pozwoliło mi ostatecznie dojść do wniosku, że pary **3.22/3.24** i **3.23/3.25** to odpowiednio regioizomery HH i HT.

3.3.4. Badanie właściwości kompleksujących

Pochodne makrocykliczne, będące pierwszymi nienaturalnymi gospodarzami nieorganicznych kationów i anionów, nadal pozostają najszerzej stosowaną klasą receptorów dla różnych gości.⁹² Związki makrocykliczne, wykazują zmniejszoną mobilność konformacyjną, co znacząco wpływa na ich zdolność do tworzenia zespołów supramolekularnych. Preorganizacja ich geometrii zwykle skutkuje wyższą entropią wiązania, a zatem wyższą stabilnością kompleksów gospodarz:gość.



Rysunek 3.11 Oddziaływanie ugrupowań mocznikowych/tiomocznikowych z karboksylanami

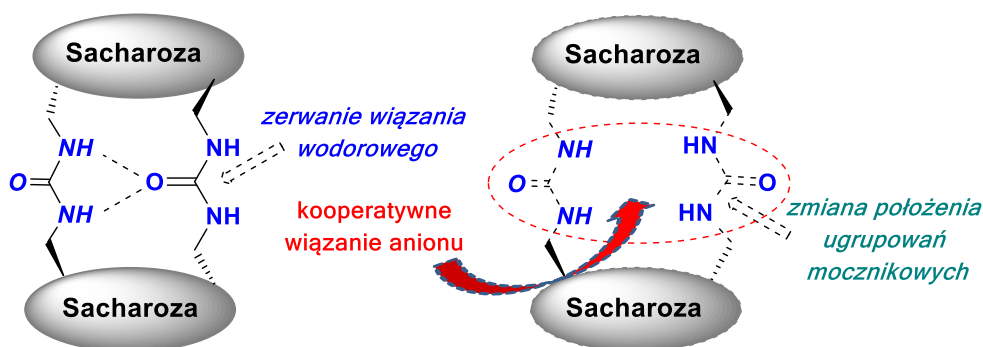
Synteza makrocyklicznych pochodnych sacharozy zawierających jednostki mocznikowe miała dodatkowy, uzasadniony cel. Związki zawierające ugrupowania mocznikowe (bądź tiomocznikowe) są uznanymi donorami wiązania wodorowego w rozpoznawanie anionów⁹³, w szczególności karboksylanów w kształcie litery Y (Rysunek 3.11). Wprowadzenie do receptora dwóch ugrupowań mocznikowych powinno wywierać pozytywny wpływ na trwałość kompleksów z anionami.

Ze względu na różnorodne kształty anionów oraz ich silną solwatację, badanie właściwości kompleksujących obojętnych receptorów z tymi cząstkami jest znacznie trudniejsze w porównaniu do kationów. Aby wiązanie anionów było możliwe, musi najpierw nastąpić zerwanie istniejących wiązań wodorowych, a także rozpad kompleksów z rozpuszczalnikami. W związku z powyższym, wybierając odpowiedni rozpuszczalnik do przeprowadzenia eksperymentów, należy pamiętać o wpływie konkurencyjności rozpuszczalnika w stosunku do anionu. Wzrost siły oddziaływania z badanymi anionami ma miejsce wraz ze wzrostem kwasowości grup wiążących w receptorze.

Zazwyczaj obserwuje się spadek stałej trwałości K_a w miarę wzrostu polarności rozpuszczalnika:



Anion, aby związać dwie grupy mocznikowe, musi najpierw zerwać wewnątrzcząsteczkowe wiązania wodorowe występujące w cząsteczce, natomiast druga grupa mocznikowa powinna zmienić swoje położenie (efekt steryczny) (Rysunek 3.12). Jest to potencjalnie duży koszt energetyczny, który wpływa niekorzystnie na całkowitą energię układu. Aby sprawdzić zdolność regioizomerów **3.22** (HH) i **3.23** (HT) do kooperatywnego wiązania anionów wykorzystałam technikę miareczkowania pod kontrolą ¹H NMR.



Rysunek 3.12 Warunki jakie muszą spełnić związki **3.22** i **3.23** w celu kooperatywnego wiązania anionu

Do niewątpliwych zalet miareczkowania ^1H NMR należy uzyskanie bardziej szczegółowych informacji o procesie kompleksowania niż w przypadku metod spektrofotometrycznych (UV-Vis) czy mikrokalorymetrii. Polega ona na dodawaniu niewielkich porcji anionu (w postaci soli) do roztworu receptora, a następnie rejestracji widm ^1H NMR otrzymanych mieszanin. W trakcie tego procesu, następuje zmiana przesunięć chemicznych poszczególnych protonów zaangażowanych w wiązanie anionu. Największe różnice obserwuje się oczywiście dla protonów, które bezpośrednio uczestniczą w oddziaływaniach z cząstką naładowaną ujemnie. Natomiast oddziaływania dalekiego zasięgu czy też zmiany konformacyjne receptora powodują zmniejszenie tych efektów.

Do przeprowadzenia eksperymentu wykorzystałam następujące aniony: sferyczny chlorek (Cl^-), tetraedryczny diwodorofosforan (H_2PO_4^-), trygonalny octan (CH_3CO_2^-) oraz *pseudo*-trygonalny benzoesan ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}_2^-$) w postaci wysoce rozbudowanych i lipofilowych soli tetra-*n*-butyloamoniowych (TBA). Wiadomym jest, że czwartorzędowe sole amoniowe mają ładunek dodatni rozmyty na wszystkie atomy węgla, co ma korzystny wpływ na oddziaływanie z receptorem. Jako rozpuszczalnik wybrałam średnio polarny acetonitryl, a ewentualną autoasocjację receptora wykluczyłam stosując jego stałe stężenie w trakcie eksperymentu miareczkowania. Wyniki miareczkowania pod kontrolą ^1H NMR zostały zawarte w Tabeli 1.

Tabela 1 Stała trwałości K_a (M^{-1}) dla związków **3.23** i **3.24** z anionami w $\text{MeCN-}d_3$ w temperaturze 298 K ^[a]

Anion	K_a	
	3.22 (HH)	3.23 (HT)
Cl^-	259	535
MeCO_2^-	2628	1390
PhCO_2^-	3772	2958
H_2PO_4^-	126 (122) ^[b]	189 ^[b]

[a] określono przy użyciu miareczkowania ^1H przy założeniu modelu wiążącego 1: 1 (gospodarz: gość) (szczegółowe informacje można znaleźć w części eksperymentalnej); aniony dodane jako sole TBA; oszacowane błędy $\pm 10\%$ dla oznaczenia K_a ; [b] dane dopasowano do symulacyjnego modelu wiązania $\text{HG} + \text{G}_2$.

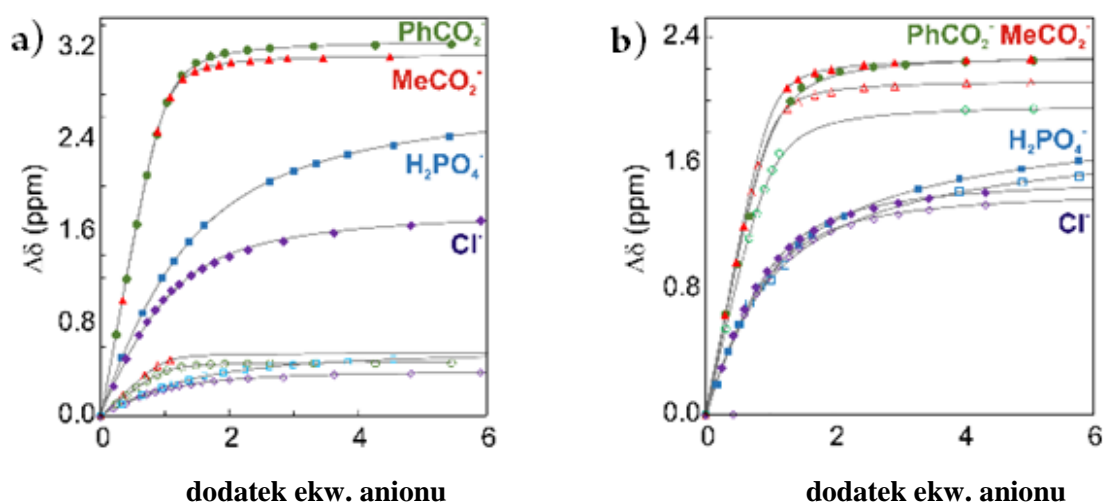
Zgodnie z danymi przedstawionymi w Tabeli 2, najbardziej zasadowy anion octanowy powinien być najsilniej wiązany przez receptor.⁹⁴ Analiza krzywych miareczkowania i uzyskane stałe asocjacji wyraźnie pokazały, że receptory **3.22** i **3.23** wykazują selektywność niezgodną z szeregiem Hofmeistera ($\text{PhCO}_2^- > \text{MeCO}_2^- > \text{Cl}^- > \text{H}_2\text{PO}_4^-$, Tabela 2). Mianowicie, benzoesan był wiązany silniej niż octan, mimo że octan jest bardziej zasadowy. Podobnie obserwacje miały miejsce w przypadku najmniej zasadowego anionu chlorkowego, gdzie stała asocjacji też była wyższa niż w przypadku diwodorofosforanu.

Tabela 2 Porównanie stałych kwasowości (pK_a) wybranych anionów w wodzie i w DMSO

Lp.	Anion	$CH_3CO_2^-$	$PhCO_2^-$	$H_2PO_4^-$	Cl^-
1	pK_a woda	4,76	4,2	2,12	-6,1
2	pK_a DMSO	12,7	11,1	>4	1,8

Karboksylany są silniej wiązane przez regioizomer **3.22**, co może być tłumaczone zwiększoną kwasowością protonów NH wynikającą z obecności trwałego wewnątrzcząsteczkowego wiązania wodorowego.⁹⁵ Z drugiej strony, receptor **3.23** tworzy nieco bardziej stabilne kompleksy z anionami chlorkowymi i diwodorofosforanowymi. W ostatnim przypadku może to być racjonalnie wyjaśnione przez zmniejszoną zawadę steryczną kompleksu **3.23**· $H_2PO_4^-$.

Tą niespodziewaną selektywność względem szeregu Hofmeistera można przypisać niekowalencyjnym oddziaływaniom pomiędzy pierścieniami aromatycznymi znajdującymi się w pobliżu wiązania z mocznikiem a anionami w szczególności benzoesanowymi (π - π stacking). Oczywiście jest, że wysoce hydrofobowe pierścienie aromatyczne umożliwiają słabe niekowalencyjne interakcje z chaotropowym chlorkiem i pierścieniem fenylowy benzoesanu. Jednocześnie utrudniają wiązanie z dużymi i wysoce hydrofilowymi kosmotropowymi anionami takimi jak $H_2PO_4^-$ (objętość cząsteczkowa: $V_{H_2PO_4^-} > V_{MeCO_2^-} \gg V_{Cl^-}$ ⁹⁾.

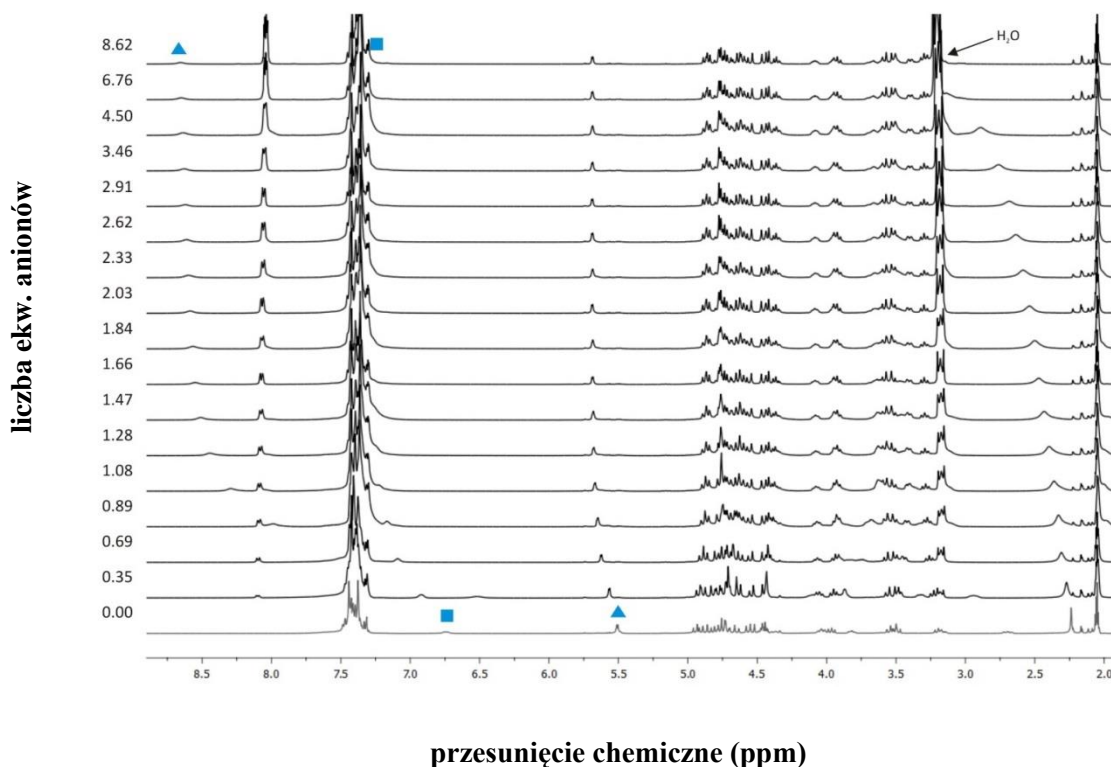


Wykres 3.2 Porównanie zmian przesunięć chemicznych dla protonów mocznikowych związku **3.22** (a) i **3.23** (b)

Wyniki przedstawione na Wykresie 3.2 wskazują ponadto, że w receptorze **3.22** tylko jeden proton NH ulega znacznemu przesunięciu ($\Delta\delta_{max} \approx 3,2$ wobec 0,5 ppm). Oznacza to, że

wewnątrzcząsteczkowe wiązanie wodorowe zostaje zachowane w trakcie miareczkowania, a anion oddziałuje tylko z jednym ugrupowaniem mocznikowym.

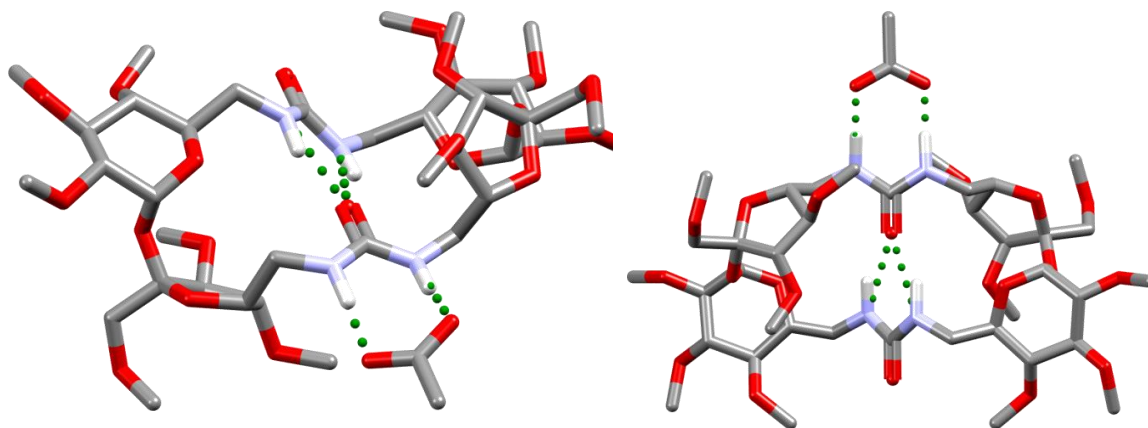
Niezależnie od ilości dodanego anionu, maksymalna zmiana przesunięć chemicznych protonów ($\Delta\delta_{\max}$) uczestniczących w wiązaniu wewnątrzcząsteczkowym była ograniczona do 0,5 ppm (Rysunek 3.13). Wynikało to z faktu, iż protony NH bezpośrednio zaangażowane w wiązanie anionów silniej oddziałują z sąsiadującym ugrupowaniem mocznikowym, co prowadzi do skrócenia wewnątrzcząsteczkowego wiązania wodorowego.



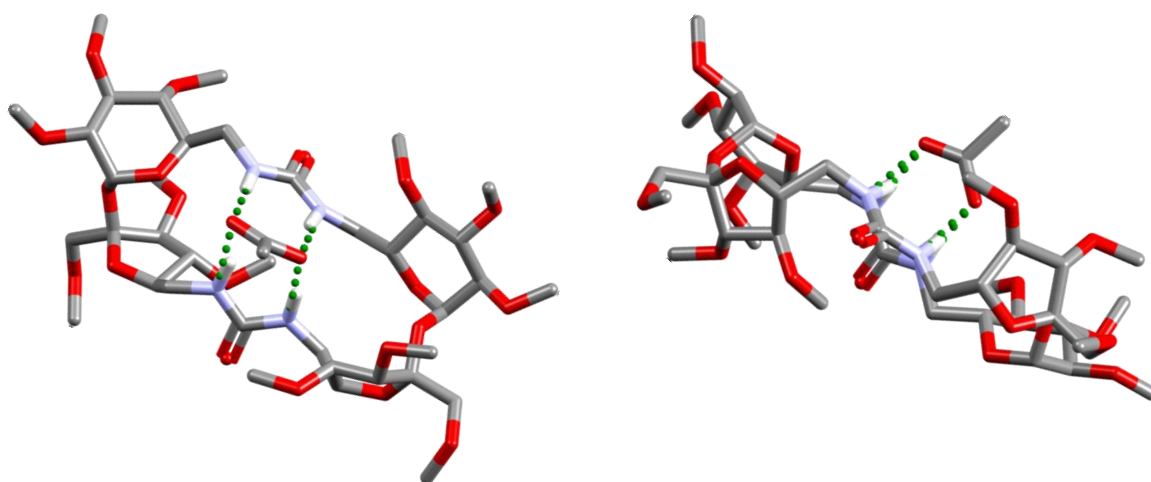
Rysunek 3.13 Przykładowe zestawienie widm miareczkowania ¹H NMR receptora **3.22** (HH) (w zakresie 8.9-1,7 ppm) z TBAPhCO₂

Wnioski wyciągnięte z eksperymentów miareczkowania w zupełności pokrywają się z metodami obliczeniowymi. Na Rysunku 3.14 przedstawiłam różne typy wiązania anionu octanowego przez receptor **3.22** (HH). Konformacja o najniższej energii wskazuje na obecność wewnątrzcząsteczkowego wiązania wodorowego i wiązanie tylko jednego anionu. Kooperatywne wiązanie anionu nie jest uprzywilejowane, gdyż jest to stan o podwyższonej energii.

3.22+MeCO₂⁻ (conf#1 – wiązanie wodorowe) $\Delta E = 0$ kJ/mol



3.22+MeCO₂⁻ (conf#2 – wiązanie kooperatywne) $\Delta E = +0.45$ kJ/mol



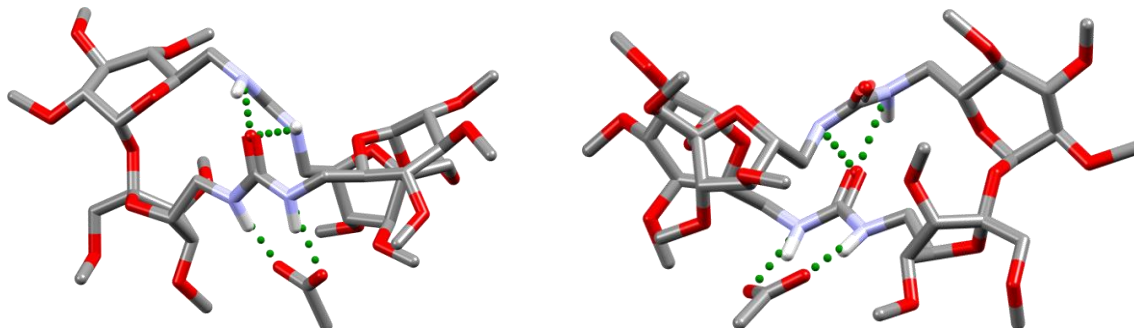
Rysunek 3.14 Konformacje o najniższej energii, ilustrujące różne typy wiązania receptora **3.22** z octanem (DFT / M06-2X / 6-31G (d)); wiązania wodorowe są przedstawione zielonymi, przerywanymi liniami

Dla regioizomeru **3.23** (HT), zmiana przesunięć chemicznych obu protonów NH ma podobne wartości ($\Delta\delta_{\max} = 2,0$ - $2,3$ ppm, Wykres 3.2). Sugeruje to kooperatywne wiązanie anionu przez dwa ugrupowania mocznikowe. Maksymalne przesunięcia chemiczne protonów NH związku **3.23** (HT) były mniejsze niż te obserwowane w przypadku regioizomeru **3.22** (HH). Potwierdza to założenie, że wewnątrzcząsteczkowe wiązanie wodorowe zostało zerwane przed wiązaniem anionu.

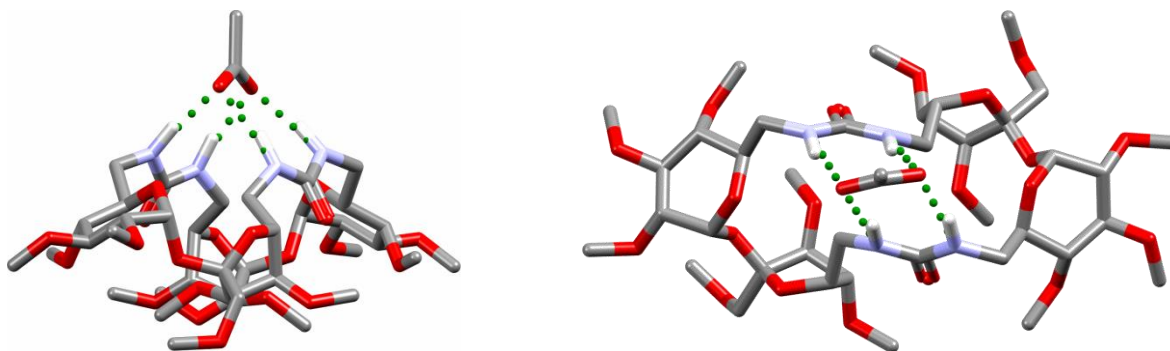
Również i w tym przypadku wykorzystałam modelowanie molekularne do obliczenia energii układu podczas wiązania anionu (Rysunek 3.15). Rezultat tych obliczeń wskazuje, że wyższą energię posiada konformer, w którym wiązanie wodorowe zostaje zachowane. Dlatego dla receptora **3.23** (HT) najbardziej prawdopodobna jest konformacja z kooperatywnym wiązaniem anionu. Warto podkreślić, że te - na pozór identyczne - regioizomery **3.22** i **3.23**

wykazują zupełnie inne właściwości kompleksujące, dobrze odwzorowane w obliczeniach teoretycznych.

3.23+MeCO₂⁻ (conf#1 – wiązanie wodorowe) $\Delta E = 0$ kJ/mol



3.23+MeCO₂⁻ (conf#2 – wiązanie kooperatywne) $\Delta E = -0.13$ kJ/mol



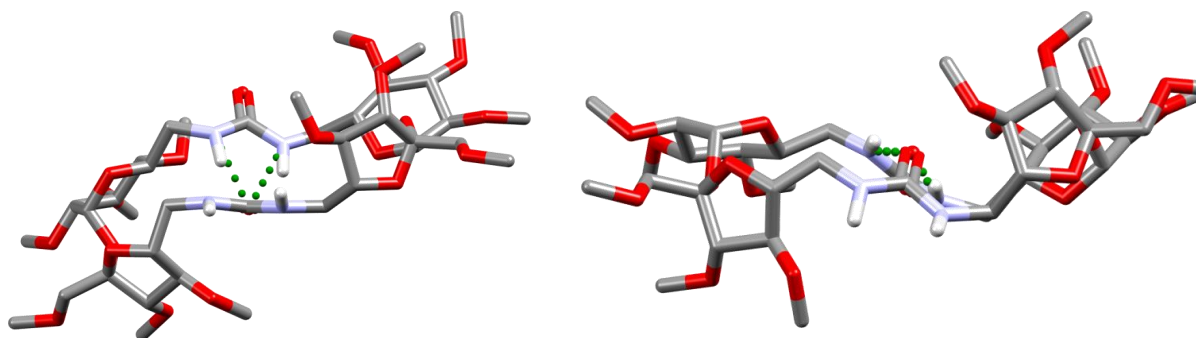
Rysunek 3.15 Konformacje o najniższej energii, ilustrujące różne typy wiązania receptora **3.23** z octanem (DFT / M06-2X / 6-31G (d)); wiązania wodorowe są przedstawione zielonymi, przerywanymi liniami

3.3.5. Modelowanie molekularne

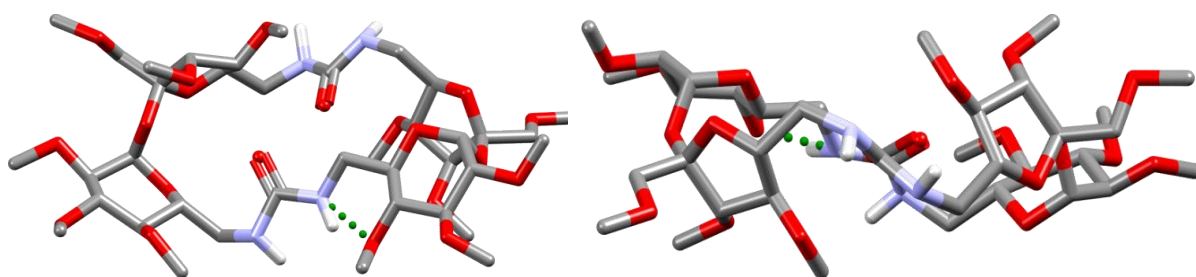
Wszystkie obliczenia przeprowadziłam w fazie gazowej przy użyciu pakietu oprogramowania Spartan 14 Parallel kompatybilnego z systemem Windows. W celu prawidłowego opisu wiązań wodorowych i sił dyspersyjnych Londona (związanych z wiązaniem anionów) wykorzystałam metodę teorii gęstości (DFT). Okazała się ona wiarygodna i dokładna w opisie niekowalencyjnych kompleksów supramolekularnych.

Posługując się opisanym powyżej programem znalazłam konformacje o najniższej energii dla analogów metyloowych makrocyklicznych pochodnych **3.22** (HH) i **3.23** (HT) oraz ich kompleksów z anionem octanowym (opisanych w Rozdziale 3.3.4).

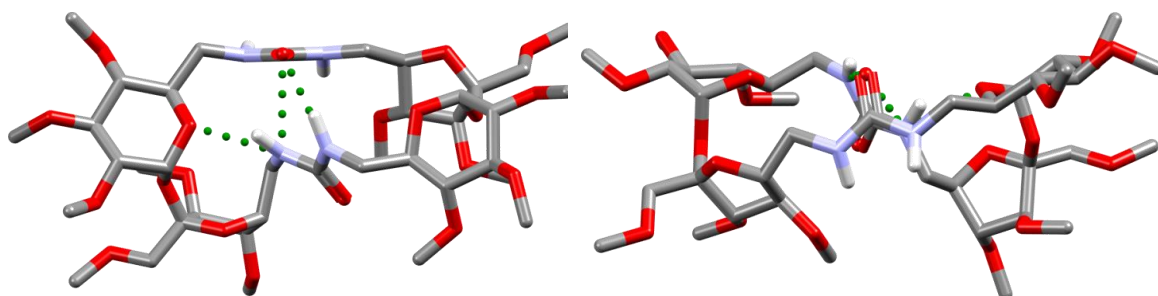
3.22 (conf#1 – wiązanie wodorowe) $\Delta E = 0$ kJ/mol



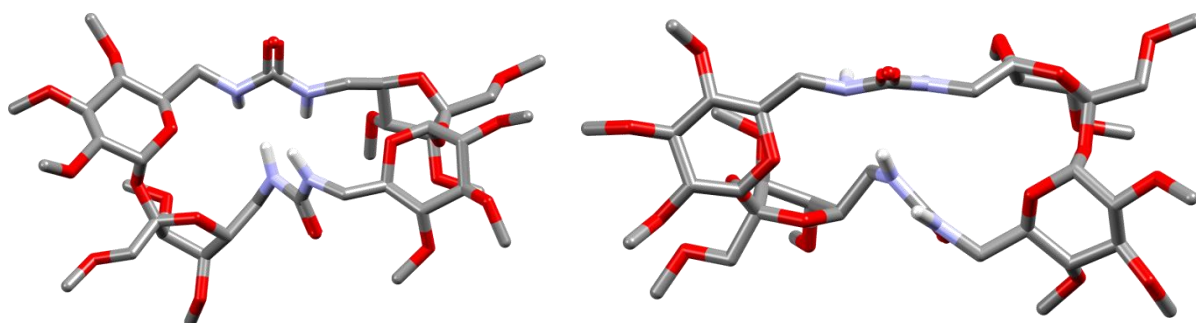
3.22 (conf#2 – brak wiązania wodorowego) $\Delta E = +49.8$ kJ/mol



3.23 (conf#1 – wiązanie wodorowe) $\Delta E = 0$ kJ/mol



3.23 (conf#2 – brak wiązania wodorowego) $\Delta E = +70.1$ kJ/mol



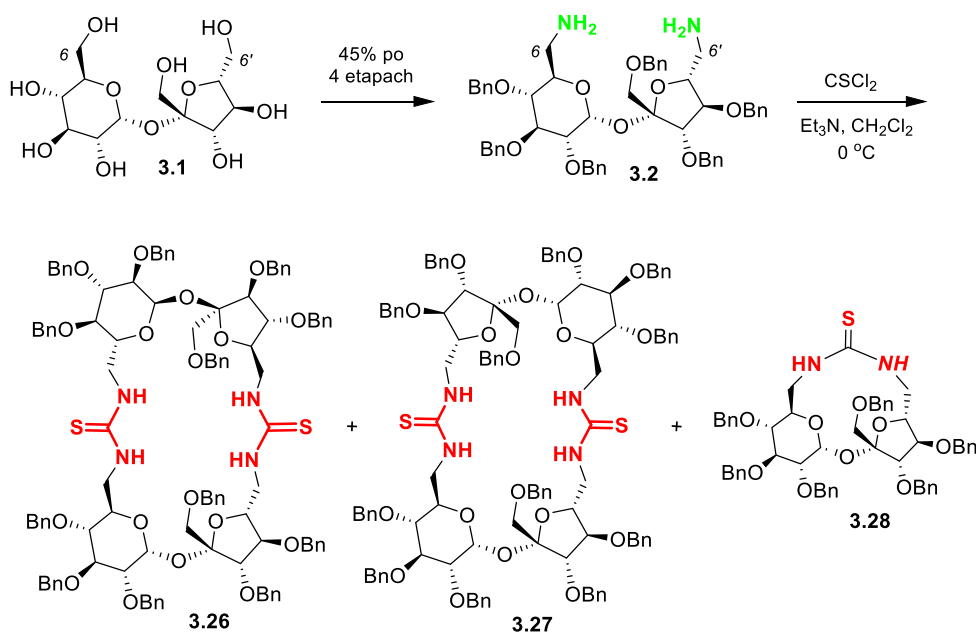
Rysunek 3.16 Konformacje o najniższej energii dla receptorów 3.22 i 3.23, (DFT / M06-2X / 6-31G (d)); wiązania wodorowe są przedstawione zielonymi liniami przerywanymi

Zgodnie z przewidywaniami, przerwanie wewnątrzcząsteczkowego wiązania wodorowego jest znacznie łatwiejsze dla związku 3.23 (HT) niż dla 3.22 (HH). Może to być

związane z mniej płaską geometrią tego wiązania, jak również większą odległością między dwoma ugrupowaniami mocznikowymi (Rysunek 3.16).

3.4. Synteza makrocyklicznych dimerów sacharozy zawierających ugrupowanie tiomocznikowe

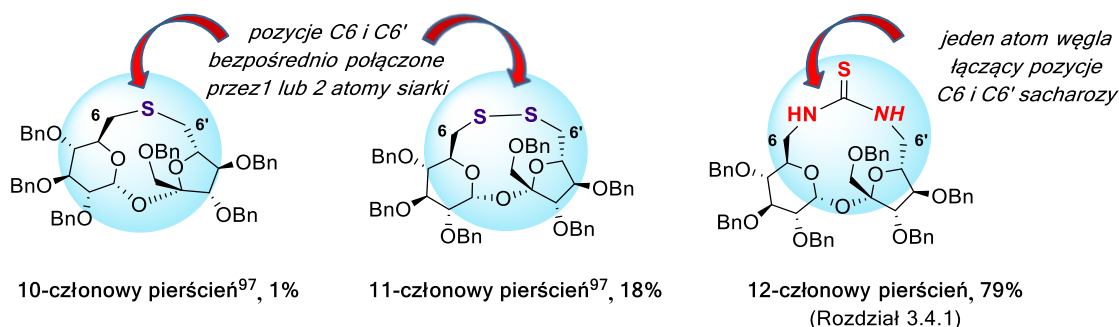
Opisane w Rozdziale 3.3 makrocykliczne dimery mocznikowe wykazywały niezwykle ciekawe właściwości. Dlatego postanowiłam rozszerzyć badania o syntezę ich tiomocznikowych analogów. W tym celu diaminę **3.2** poddałam reakcji z tiofosgenem i już przy pierwszej próbie otrzymałam zaskakujący rezultat. Oprócz spodziewanych dimerycznych produktów: **3.26** (HH- Head to Head- głowa do głowy) oraz **3.27** (HT- Head to Tail- głowa do ogona) wyizolowałam dodatkowo makrocykliczną pochodną, w której atomy węgla w pozycji C6 i C6' sacharozy połączone były jednym ugrupowaniem tiomocznikowym **3.28** (Schemat 3.13). Należy podkreślić, że w przypadku analogów mocznikowych nie obserwowałam tworzenia się monomeru.



Schemat 3.13 Synteza tiomocznikowych pochodnych sacharozy **3.26** (HH), **3.27** (HT) i **3.28**.

W literaturze opisane są tylko dwie pochodne sacharozy, w której pozycje C6 i C6' połączone są tak krótkim łącznikiem.^{96,97} Wspomniane publikacje stanowią swoisty wyjątek,

gdyż większość opisanych w literaturze makrocyklicznych pochodnych sacharozy, zawiera co najmniej 4 atomy węgla (Rysunek 3.17).



Rysunek 3.17 Porównanie struktur i wydajności najmniejszych makrocyklicznych pochodnych sacharozy

3.4.1. Optymalizacja

Pierwsza próba otrzymania makrocyklicznych pochodnych tiomocznikowych przebiegała ze słabą wydajnością. Dlatego opracowanie wydajnej metody syntezy poszczególnych pochodnych było niezbędne. W tym przypadku skupiałam się na doborze warunków w taki sposób, aby oprócz poprawienia wydajności procesu, było możliwe sterowanie wielkością pierścienia związku makrocyklicznego (dimer vs. monomer). Rezultaty przeprowadzonej optymalizacji przedstawiłam w Tabelach 3 i 4.

Tabela 3 Optymalizacja reakcji otrzymywania tiomocznikowych pochodnych sacharozy **3.26** (HH) i **3.27** (HT)

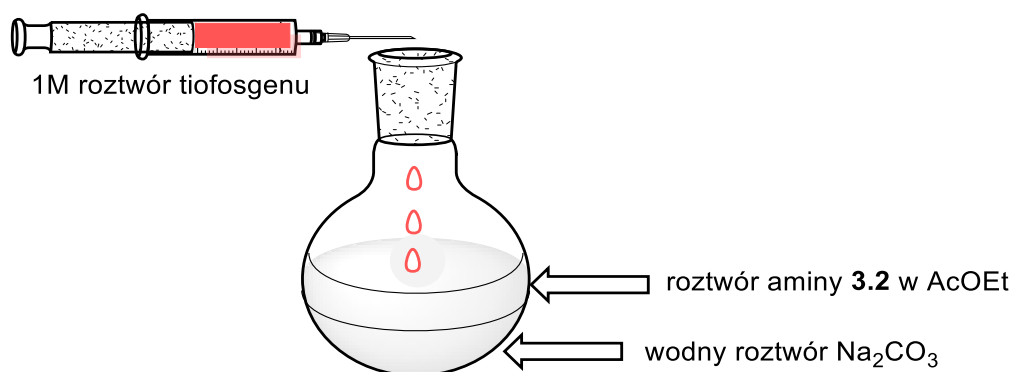
Lp.	Rozpuszczalnik	Reagent ^[a]	Zasada	Temp[°C]	Wydajność[%] ^[b]	
					3.26+3.27	3.28
1	CH ₂ Cl ₂	CSCl ₂	Et ₃ N	0	53	31
2	CH ₃ CN	CSCl ₂	Et ₃ N	0	45	48
3	AcOEt	CSCl ₂	Et ₃ N	0	55	36
4	CH ₂ Cl ₂ /H ₂ O	CSCl ₂	Na ₂ CO ₃	0	41	ślady
5	CH ₂ Cl ₂ /H ₂ O	CSCl ₂	Na ₂ CO ₃	rt	77	15
6	CH ₂ Cl ₂ /H ₂ O	CSCl ₂	Na ₂ CO ₃	40	67	ślady
7	toluen/H ₂ O	CSCl ₂	Na ₂ CO ₃	rt	80	10
8	AcOEt/H₂O	CSCl₂	Na₂CO₃	rt	84	15

[a] Skala 0,06 mmola, C= 0,002 M, Et₃N (6 ekw.) lub Na₂CO₃ (10 ekw.); [b] wydajność izolowany produktów

We wszystkich przeprowadzonych reakcjach otrzymywałam dimery **3.26** (HH) i **3.27** (HT) w tych samych proporcjach, co świadczy o jednakowej reaktywności grup

w pozycjach C6 i C6'. Zjawisko to zaobserwowałam również w syntezie mocznikowych pochodnych sacharozy (Rozdział 3.3).

Optymalizację rozpoczęłam od doboru właściwej zasady. Eksperymenty z użyciem trietyloaminy prowadziły do mieszaniny produktów dimerycznych i monomeru, co uniemożliwiało kontrolę kierunku reakcji. (Tabela 3, przykłady 1-3). Zastosowanie układu dwufazowego, z wodnym roztworem Na_2CO_3 jako zasadą, wpłynęło na zwiększenie wydajności dimerów w stosunku do monomeru (Tabela 3, przykłady 4-8). Oczekując, że temperatura będzie miała znaczący wpływ na przebieg reakcji, poddałam ten parametr sprawdzeniu. Otrzymane wyniki były dość niezrozumiałe. Zarówno obniżenie, jak i podwyższenie temperatury prowadziło do zwiększenia selektywności tworzenia dimerów, ale z jednoczesnym spadkiem wydajności całkowitej (Tabela 3, przykłady 4-6). Ostatecznie prowadząc reakcję w octanie etylu w temperaturze pokojowej otrzymywałam mieszaninę regioizomerów **3.26** (HH) i **3.27** (HT) z wydajnością 84% (Rysunek 3.18; Tabela 3, przykład 8). W tych warunkach substrat **3.2** przekształcany był ilościowo w pochodne makrocykliczne, przy niewielkich ilościach produktów ubocznych. Zjawisko to jest dość wyjątkowe w przypadku reakcji makrocyklizacji.



Rysunek 3.18 Metodologia otrzymywania makrocyklicznych pochodnych sacharozy **3.26** (HH) i **3.27** (HT)

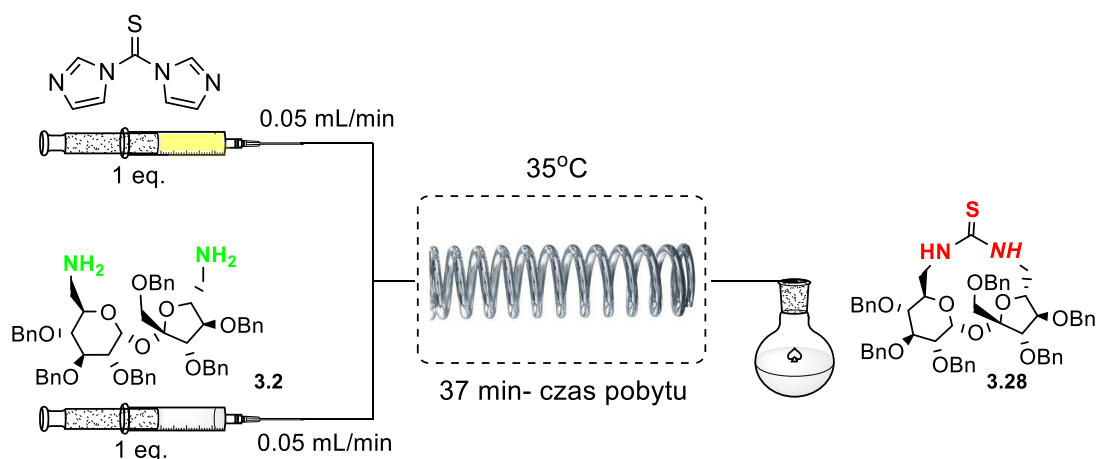
W celu otrzymania monomeru **3.28** postanowiłam wykorzystać znacznie łagodniejszy reagent: tiokarbonylodiimidazol (TCDI). Wybór ten okazał się słuszny, gdyż podczas powolnego dodawania TCDI za pomocą pompy strzykawkowej, otrzymałam jedynie śladowe ilości dimerycznych produktów (Tabela 4, przykłady 1-2). Wynik ten wskazuje, że generowany izotiocyanian łatwo ulega wewnątrzcząsteczkowej reakcji makrocyklizacji.

Tabela 4 Optymalizacja reakcji otrzymywania tiomocznikowej pochodnej sacharozy **3.28**

Lp.	Rozpuszczalnik	Reagent	Zasada	Warunki ^[a]	Temp[°C]	Wydajność[%] ^[b]	
						3.26+3.27	3.28
1	CH ₂ Cl ₂	TCDI	-	A	rt	ślady	58
2	CH ₂ Cl ₂	TCDI	-	A	35	ślady	63
3	CH ₂ Cl ₂	TCDI	-	B	rt	ślady	60
4	CH₂Cl₂	TCDI	-	B	35	ślady	79
5	CH ₂ Cl ₂	TCDI	-	B	40	ślady	72

[a] A Skala 0,06 mmola, C= 0,0011 M (eksperyment przy użyciu pompy strzykawkowej); B: Chemia przepływowa, skala 0,06 mmola, C= 0,002 M, 0,5 ml/min; [b] wydajność izolowany produktów; TCDI = 1,1'tiomocznikodiimidazol

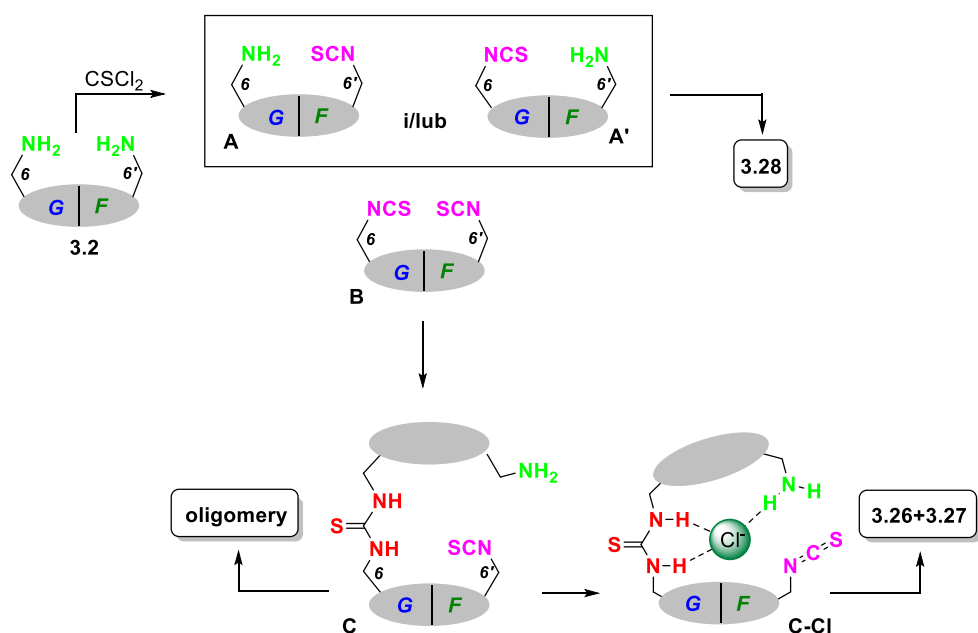
Ze względu na liczne zalety jakie niesie wykorzystanie reaktora mikroprzepływowego w syntezie organicznej,⁹⁸ postanowiłam zaadaptować to podejście w swoich badaniach. Eksperyment prowadzony w przepływie (ang. flow-chemistry), w temperaturze pokojowej dawał porównywalne wyniki do tych otrzymanych w standardowej syntezie (Tabela 4, przykład 1 vs. 3). Jednak już niewielki wzrost temperatury do 35°C, wyraźnie zwiększał wydajność prowadzonego procesu (Tabela 4, przykład 4; Schemat 3.14). Kolejny wzrost temperatury o 5°C, powodowała natomiast spadek wydajności. Wynik te wskazują, że otrzymywanie monomeru **3.28** jest bardzo uzależnione od zmian temperatury, a modyfikowanie tego parametru nawet w wąskim zakresie, powoduje duże zmiany w wydajności reakcji.

Schemat 3.14 Metodologia otrzymywania makrocyklicznej pochodnej **3.28**

Przeprowadzona optymalizacja jednoznacznie wskazuje, że poprzez zmianę warunków prowadzenia reakcji mamy możliwość selektywnego otrzymywania monomeru lub dimerów.

3.4.2. Proponowany mechanizm

Najbardziej prawdopodobny mechanizm tworzenia makrocyklicznych produktów, zawierających ugrupowania tiomocznikowe przedstawiłam na Rysunku 3.19. Reakcja diaminy **3.2** z 1 ekw. tiofosgeny generuje dwa regioizomery A i A'. Następnie, w wyniku wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji, oba produkty pośrednie są przekształcane w ten sam monomer **3.28**. Stosując analogiczne warunki prowadzenia reakcji dla pochodnych mocznikowych, nie obserwowałam tworzenia się monomerów. Stąd też wnioskuję, że izotiocyjaniany A i/lub A' łatwiej ulegają reakcji wewnątrzcząsteczkowej w porównaniu z wcześniej opisanymi analogami izocyjanianowymi.



Rysunek 3.19 Mechanizm tworzenia tiomocznikowych makrocyklicznych pochodnych sacharozy

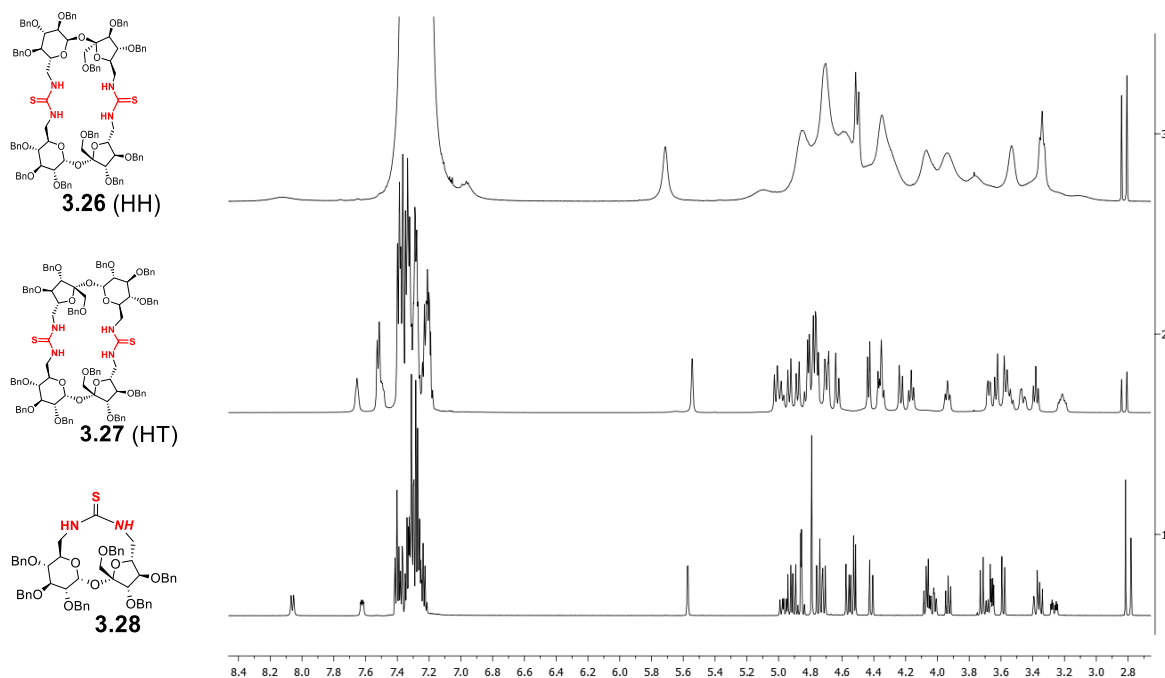
W mieszaninie reakcyjnej, oprócz wspomnianych wcześniej regioizomerów A i A', znajduje się również diizotiocyjanian B oraz nieprzereagowana amina **3.2**, które - w wyniku reakcji międzycząsteczkowej - tworzą produkt pośredni C (Rysunek 3.19). Również i w przypadku pochodnych tiomocznikowych udowodniłam, że wysoka wydajność otrzymywania związków **3.26/3.27** spowodowana jest efektem templatowania. Szczegóły eksperymentu opisane są w Rozdziale 3.3.2. Silne oddziaływanie związku pośredniego C z anionem chlorkowym (uwolnionym z tiofosgeny) organizuje cząsteczkę (C-Cl) w taki sposób, że grupa aminowa przybliży się do reszty izotiocyjanianowej, co ułatwia makrocyklizację.

W mieszaninie reakcyjnej znajduje się wiele produktów pośrednich, co zwiększa ryzyko przebiegu reakcji konkurencyjnych. Produkt pośredni B, może reagować z inną cząsteczką diaminy **3.2** lub A/A', prowadząc do wyższych makrocyklicznych lub liniowych pochodnych.

Jednak po zakończeniu reakcji, nie zaobserwowałam żadnych z wyżej opisanych produktów ubocznych.

3.4.3. Potwierdzenie struktury pochodnych tiomocznikowych metodą NMR

Wyizolowane makrocycliczne pochodne **3.26**, **3.27** oraz **3.28** poddałam szczegółowej analizie spektroskopowej w celu potwierdzenia otrzymanych struktur. Odróżnienie dimerów od monomeru było sprawą trywialną; wystarczyła jedynie analiza MS. W przypadku rozróżnienia regioizomerów HH i HT musiałam przeprowadzić szereg dodatkowych eksperymentów.



przesunięcie chemiczne (ppm)

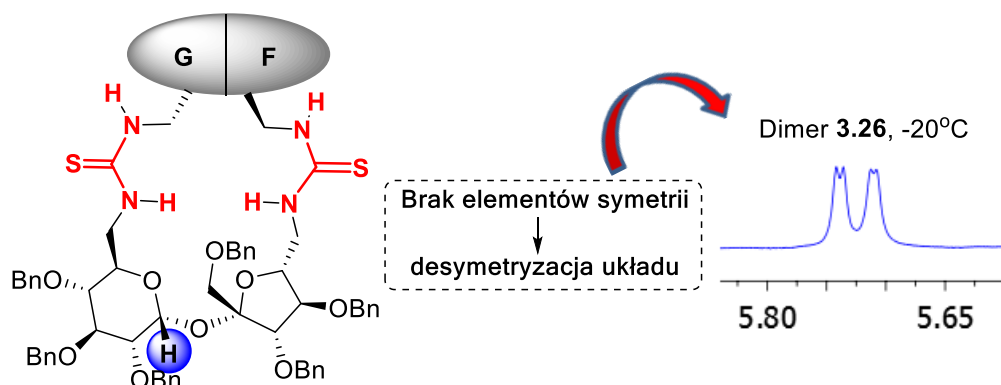
Rysunek 3.20 Porównanie widm ^1H NMR związków **3.26**; **3.27**; **3.28** w acetonie- d_6 w temperaturze 25°C

Widma ^1H NMR dimerów **3.26** (HH) i **3.27** (HT) zarejestrowane w temperaturze pokojowej były poszerzone. Przy czym należy podkreślić, że dla pochodnej **3.27** (HT) było ono na tyle ‘rozmyte’, że analiza stała się niemożliwa (Rysunek 3.20). Jest to potwierdzenie, że dimery przechodzą powolne zmiany konformacyjne widoczne w skali czasu NMR. Jedynie na widmie monomeru **3.28** w temperaturze pokojowej, zarejestrowano ostre sygnały. Jest to wyraźne wskazanie, że monomer **3.28** posiada dobrze określoną konformację o ograniczonej

elastyczności. Ponadto na widmach ^1H NMR (aceton- d_6 , rt) tego związku, sygnały dwóch protonów tiomocznika są rozdzielone o ok. 0.5 ppm (8.06 vs. 7.62 ppm), co świadczy o różnym otoczeniu chemicznym. Sygnał 6'-NH jest przesunięty w dół pola, co sugeruje obecność wewnątrzcząsteczkowego wiązania wodorowego.

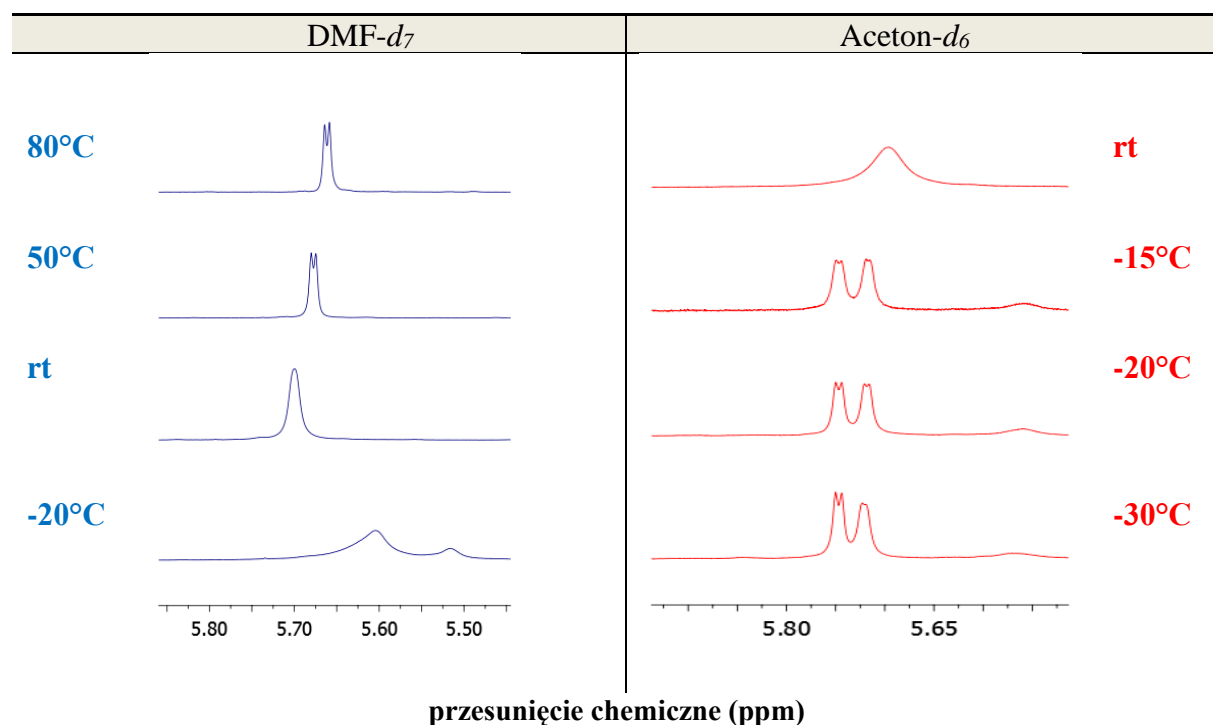
Widmo ^1H NMR dimeru **3.27** (HT) zarejestrowane w temperaturze -40°C , zawierało pojedynczy zestaw ostrych sygnałów, dzięki czemu była możliwa jego pełna charakterystyka. Wskazuje to, że w obniżonej temperaturze, cząsteczka istnieje w najbardziej stabilnej konformacji.

Obniżenie temperatury pomiaru do -20°C dla dimeru **3.26** (HH) spowodowało wyostrenie sygnałów na widmach ^1H NMR (ustalenie struktury patrz rozdział 3.4.3.2). Co interesujące, zaobserwowałam dwa dublety o względnej intensywności 1:1 pochodzące od protonów anomerycznych- H1 (Rysunek 3.21).



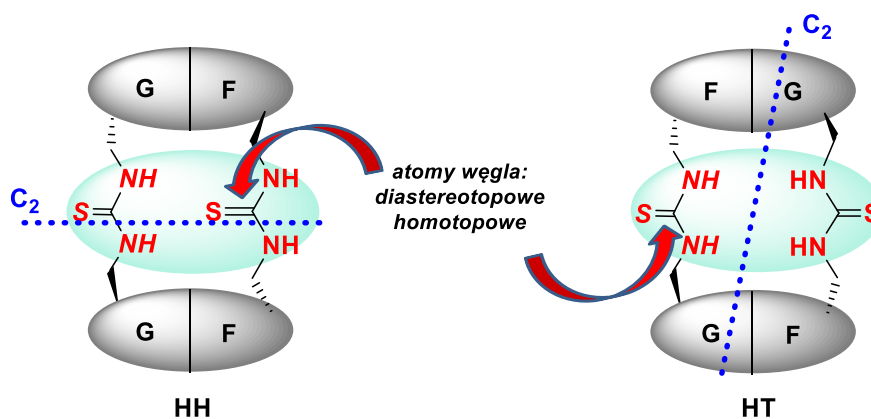
Rysunek 3.21 Widmo ^1H NMR związku **3.26** (HH) i jego przykładowa konformacja niezawierająca żadnych elementów symetrii (proton H1 oznaczony niebieskim kółkiem)

Występowanie dwóch dubletów pochodzących od protonów anomerycznych może wskazywać na obecność dwóch konformerów o powolnej kinetyce wymiany. Chociaż bardziej wiarygodne jest istnienie dimeru **3.26** (HH) jako pojedynczego, niesymetrycznego konformera, w którym każdej z jednostek sacharozy przypisany jest inny zestaw sygnałów. Ta desymetryzacja może być związana ze specyficznym przestrzennym uporządkowaniem makrocyklu i/lub izomeryzacją w jednostce tiomocznika, o którym wiadomo, że przyjmuje konformacje cis-trans. W podwyższonej temperaturze (80°C w DMF- d_7) wymiana staje się na tyle szybka w skali czasu NMR, że obserwowałam pojedynczy zestaw ostrych sygnałów (Rysunek 3.22).



Rysunek 3.22 Fragmenty widm ¹H NMR związku 3.26 (HH) w różnych temperaturach i rozpuszczalnikach (proton anomeryczny)

Oprócz wyżej opisanych widm ¹H NMR wykonałam szereg innych eksperymentów spektroskopowych (w tym COSY, ¹H-¹³C HSQC i HMBC NMR) licząc, że pewne różnice na widmach pozwolą mi jednoznacznie rozróżnić regioizomery HH i HT.



Rysunek 3.23 Elementy symetrii występujące w regioizomerach HH i HT

Opierając się na wiedzy zdobytej podczas analizy widm pochodnych mocznikowych założyłam, że tiokarbonyłowe atomy węgla w związku 3.26 są diastereotopowe oraz dla związku 3.27 homotopowe (Rysunek 3.23). Eksperyment szybko zweryfikował przyjętą

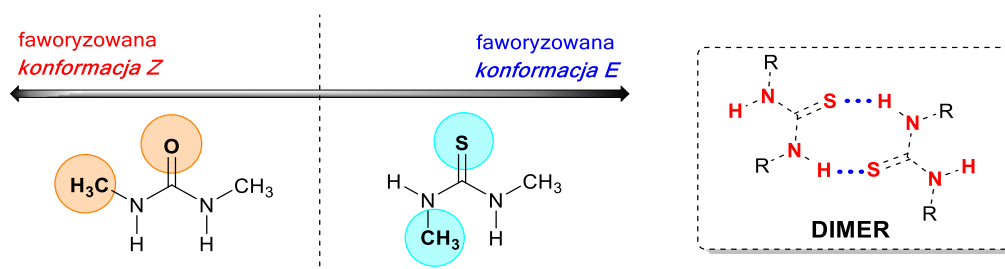
hipotezę i niestety na tej podstawie nie było możliwe rozróżnienie obu regioizomerów. Otóż na widmach ^{13}C NMR regioizomeru HH, sygnały tiokarbonylowych atomów węgla miały jednakowe przesunięcie chemiczne.

Przeprowadzone eksperymenty pozwoliły na przypisanie wszystkich sygnałów na widmach ^1H i ^{13}C NMR. Ale jednoznaczne rozróżnienie regioizomerów HH i HT wymagało przeprowadzenia dodatkowych modyfikacji, co będzie opisane w Rozdziale 3.4.3.2.

3.4.3.1. Analiza konformacyjna

W celu dokładnego zobrazowania i wytłumaczenia widm ^1H NMR opisanych w Rozdziale 3.4.3, przeprowadziłam pełną analizę konformacyjną tiomocznikowych pochodnych.

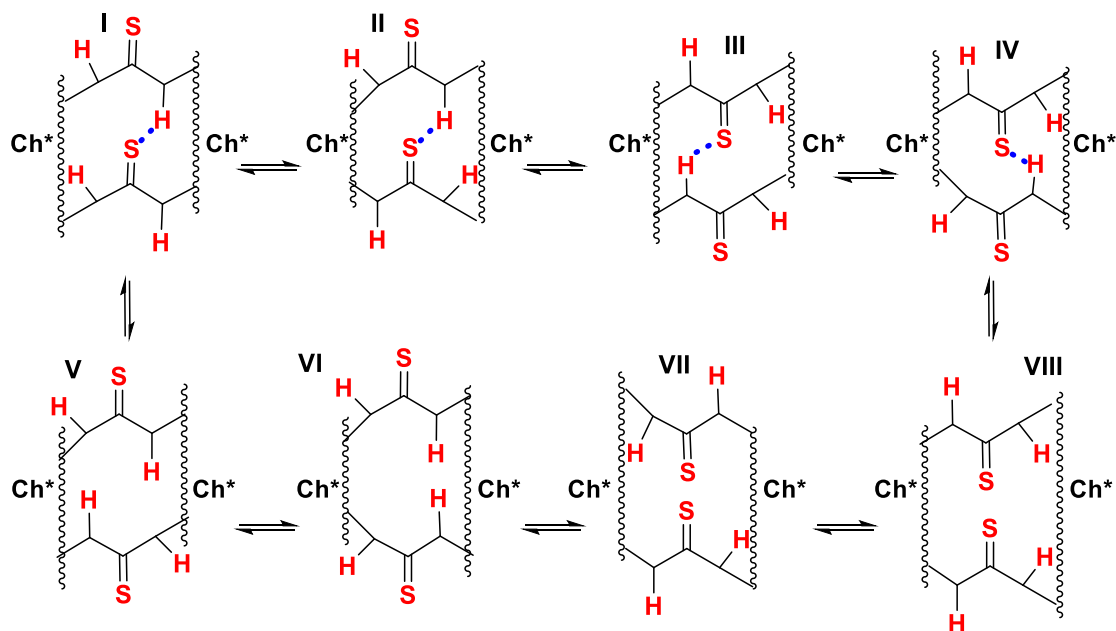
Liczne publikacje naukowe dowodzą, że mimo pozornie podobnej budowy pochodne mocznikowe i tiomocznikowe, charakteryzują się inną izomerią geometryczną. Moczniki występują głównie w konformacji Z/Z, podczas gdy tiomoczniki bardziej preferują alternatywną konformację E/Z (Rysunek 3.24).⁹⁹



Rysunek 3.24 Porównanie faworyzowanych konformacji pochodnych mocznikowych i tiomocznikowych

Możliwość przyjmowania przez tiomoczniki konformacji E/Z sprawia, że w stanie stałym mogą one łączyć się samoczynnie w dimery, poprzez dwa komplementarne wiązania wodorowe $\text{NH}\cdots\text{S}$ utworzone pomiędzy dwoma tiomocznikami (Rysunek 3.24).

Ze względu na preferencję układów tiomocznikowych do przyjmowania konformacji E/Z, wywnioskowałam, że pochodne tiomocznikowe mogą przyjmować co najmniej osiem konformacji (Rysunek 3.25).



Rysunek 3.25 Możliwe ułożenie grup tiomocznikowych dla obu regioizomerów HH i HT (Ch* - chiralne ugrupowanie).

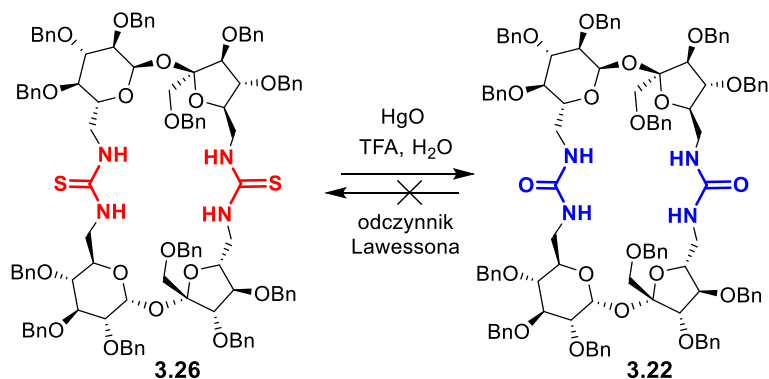
Pierwszym wnioskiem jaki nasuwa się po analizie Rysunku 3.25 jest fakt, że w przypadku układów tiomocznikowych swoboda konformacyjna jest znacznie większa w porównaniu z pochodnymi mocznikami. Konformery I-IV przyjmują orientację równoległą, stąd też są zdolne do tworzenia słabego, wewnątrzcząsteczkowego wiązania wodorowego. Mniej prawdopodobnie z powodu elektrostatycznego odpychania są konformery V-VIII o orientacji przeciwrównoległej.

Większą symetrią odznacza się regioizomer HT, którego konformery V i VII posiadają oś symetrii C_2 prostopadłą do płaszczyzny cząsteczki. Tymczasem konformacje regioizomeru HH nie posiadają żadnego elementu symetrii, co może tłumaczyć dużą dynamikę widm 1H NMR, a także desymetryzacja cząsteczki w obniżonej temperaturze.

3.4.3.2. Rozróżnienie tiomocznikowych regioizomerów HH i HT

Na podstawie przeprowadzonych analiz NMR związków **3.26** i **3.27**, nie udało się jednoznacznie rozróżnić obu regioizomerów. Niezbędne było zatem zastosowanie pewnych przemian chemicznych, które pozwolą tego dokonać. Otrzymanie metylowanych pochodnych, tak jak miało to miejsce przy pochodnych mocznikowych, nie było możliwe za względu na możliwość alkilowania atomu siarki. Toteż postanowiłam podejść do tematu w odmienny sposób i porównać dobrze scharakteryzowane pochodne mocznikowe **3.22/3.23** z tiomocznikowym **3.26/3.27**. Reakcja odczynnika Lawesson'a z pochodnymi mocznikowymi

zakończyła się niepowodzeniem. Pozytywny rezultat przyniosło natomiast zastosowanie tlenku rtęci, dzięki czemu było możliwe przekształcenie pochodnej tiomocznikowej w mocznikową (Schemat 3.15). Porównując widmo NMR otrzymanego związku z widmami wzorców, mogłam jednoznacznie przypisać, że związek **3.26** odpowiada regioizomerowi HH.



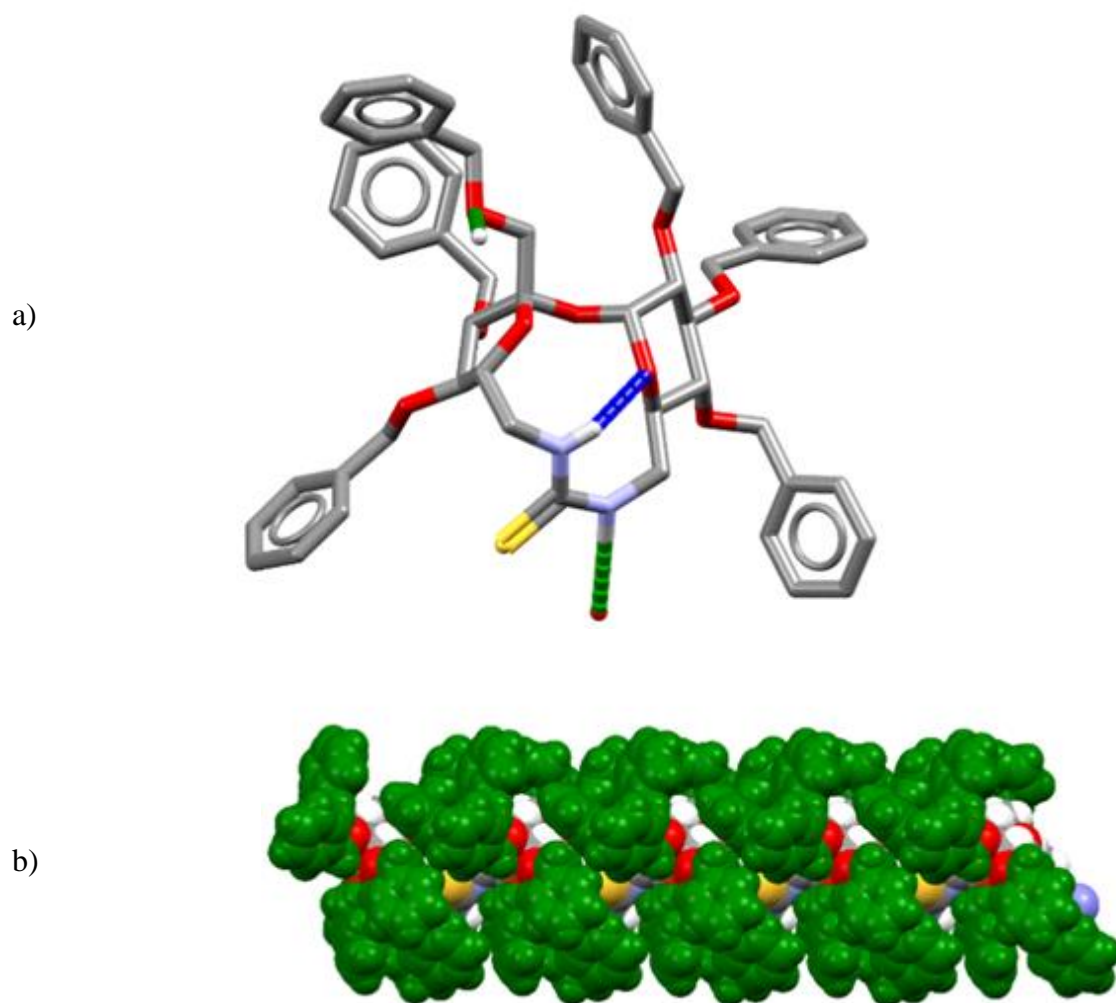
Schemat 3.15 Chemiczne przekształcenie pochodnej tiomocznikowej **3.26** w pochodną mocznikową **3.22**

3.4.4. Struktura krystalograficzna

Pomimo licznych prób i obiecujących wyników, nie udało mi się otrzymać odpowiedniego kryształu do wykonania rentgenowskiej analizy strukturalnej, zarówno dla dimerów mocznikowych, jak i tiomocznikowych. Zatem dużym osiągnięciem niniejszej pracy było rozwiązanie struktury krystalograficznej dla monomeru **3.28**, dzięki czemu uzyskałam wiele informacji na temat budowy cząsteczki. Należy podkreślić, iż do tej pory tylko dwie struktury krystalograficzne zostały opisane dla per-*O*-benzylowanych analogów sacharozy.^{100,101}

Ugrupowanie tiomocznikowe monomeru **3.28** występuje w konformacji *cis-trans*, gdzie proton 6'-NH skierowany jest do wnętrza makrocyklu, tworząc wewnątrzcząsteczkowe wiązanie wodorowe z atomem tlenu pierścienia piranozowego (Rysunek 3.26a). Wspomniane wiązanie zostaje zachowane nawet w roztworze o czym świadczą widma ¹H NMR, opisane w Rozdziale 3.4.3.

Protony 6-NH skierowane są na zewnątrz i tworzą międzycząsteczkowe wiązanie wodorowe z atomami tlenu w pozycji C1' sąsiedniej cząsteczki. Te ostatnie wiązania są odpowiedzialne za samoorganizację cząsteczek w sieci krystalicznej do supramolekularnego polimeru wzdłuż osi *Z* układem od ogona do ogona. Powierzchnia takiego polimeru jest hydrofobowa, ponieważ składa się z grup benzylovych, które pokrywają wszystkie polarne grupy (Rysunek 3.26b).



Rysunek 3.26 Struktura rentgenograficzna związku **3.28**: a) pojedyncza cząsteczka ze wskazanym wewnątrz- i międzycząsteczkowym wiązaniem wodorowym (odpowiednio niebieski i zielony), atomy wodoru nie biorące udziału w oddziaływaniach, zostały pominięte dla uproszczenia rysunku; b) supramolekularny polimer równoległy do osi a, grupy benzytowe zaznaczone na zielono tworzą hydrofobową powierzchnię.

3.4.5. Badanie właściwości kompleksujących

Tiomocznik jest znacznie silniejszym NH-kwasem w porównaniu z mocznikiem ($pK_a = 21,1$ i $26,9$, odpowiednio w DMSO).¹⁰² Dlatego oczekuje się, że receptory zawierające ugrupowania tiomocznikowe będą tworzyły silniejsze wiązania wodorowe oraz bardziej stabilne kompleksy z anionami niż analogiczne pochodne mocznikowe. Dlatego kolejnym etapem było wyznaczenie stałych kompleksowania związków **3.26** (HH), **3.27** (HT) i **3.28** z modelowymi anionami. Ze względu na opisane w Rozdziale 3.4.3 poszerzenie sygnałów na widmach ^1H NMR, miareczkowania prowadziłam pod kontrolą UV-Vis w acetonitrylu

z użyciem soli tetrabutylamoniumowych (TBA): chlorku, diwodorofosforanu, octanu i benzoesu.

Jak można było się spodziewać, w przypadku makrocyklu **3.28** (monomer) żaden z anionów nie był wiązany (Tabela 5). Powodem był niewielki rozmiar luki makrocyklicznej, a także sztywność struktury wynikająca z zaangażowania protonów NH w tworzenie wewnątrzcząsteczkowych wiązań wodorowych.

W przeciwieństwie do monomeru, oba dimery **3.26** i **3.27** działały skutecznie jako receptory anionowe. Jednak nie dla wszystkich anionów wybranych do eksperymentów udało się wyznaczyć stałe asocjacji. Po pierwsze, dla benzoesu pasma absorpcji gospodarza i gościa pokrywały się. Po drugie, dopasowanie izoterm wiązania diwodorofosforanu do proponowanych modeli nie było możliwe ze względu na złożoną stechiometrię kompleksu. Wreszcie, stałe asocjacji z bromkiem i jodkiem były zbyt niskie, aby można je było wyznaczyć. Dobre rezultaty otrzymałam natomiast dla chlorku i octanu, których kształt izoterm wiązania wskazywał tworzenie kompleksów gospodarz:gość o stechiometrii 1:1 i 1:2. Wyznaczone stałe asocjacji (K_a) przedstawiłam w Tabeli 5.

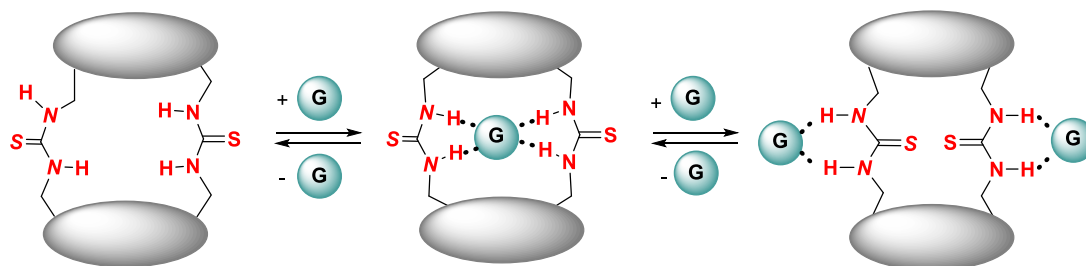
Tabela 5 Porównanie stałych asocjacji ($K_{a,1}$; $K_{a,2}$ [M^{-1}]) i współczynnik kooperatywności (α) dla związków **3.26**, **3.27**, **3.22** i **3.23** z chlorkiem i octanem^[a]

Gość	Cl ⁻			AcO ⁻		
	$K_{a,1}$	$K_{a,2}$	α	$K_{a,1}$	$K_{a,2}$	α
3.26 (HH)	2.51×10^3	95	0.15	1.58×10^7	1.58×10^5	0.04
3.27 (HT)	7.80×10^2	38	0.21	1.06×10^6	1.62×10^4	0.06
3.22 (HH)^b	2.59×10^2	-	-	2.63×10^3	-	-
3.23 (HT)^b	3.86×10^2	-	-	1.39×10^3	-	-

[a] Określono przy użyciu miareczkowania UV-Vis w MeCN w 298 K, aniony stosowane jako sole TBA, szacowana niepewność $\pm 15\%$; $\alpha = 4K_{a,2} / K_{a,1}$; [b] dane z Rozdziału 3.3.4

Jeśli współczynnik kooperatywności α jest większy od 1 ($\alpha > 1$), system wykazuje pozytywną kooperatywność; analogicznie, jeżeli ta wartość jest mniejsza ($\alpha < 1$) mamy do czynienia z ujemną kooperatywnością.¹⁰³ W przypadku obu receptorów opisany parametr jest wysoce ujemny ($\alpha = 0,04-0,21$), co wskazuje, że dwie grupy tiomocznikowe działają jako jedno miejsce wiązania. Pierwszy anion oddziałuje z dwoma ugrupowaniami tiomocznikowymi skierowanymi w tą samą stronę, aby wspólnie wiązać pierwszego gościa. Następnie wiązanie drugiego gościa powoduje, że grupy te zwracają się na zewnątrz makrocyklu i działają niezależnie, co przedstawiłam na Rysunku 3.27. W przypadku zarówno chlorku, jak i octanu,

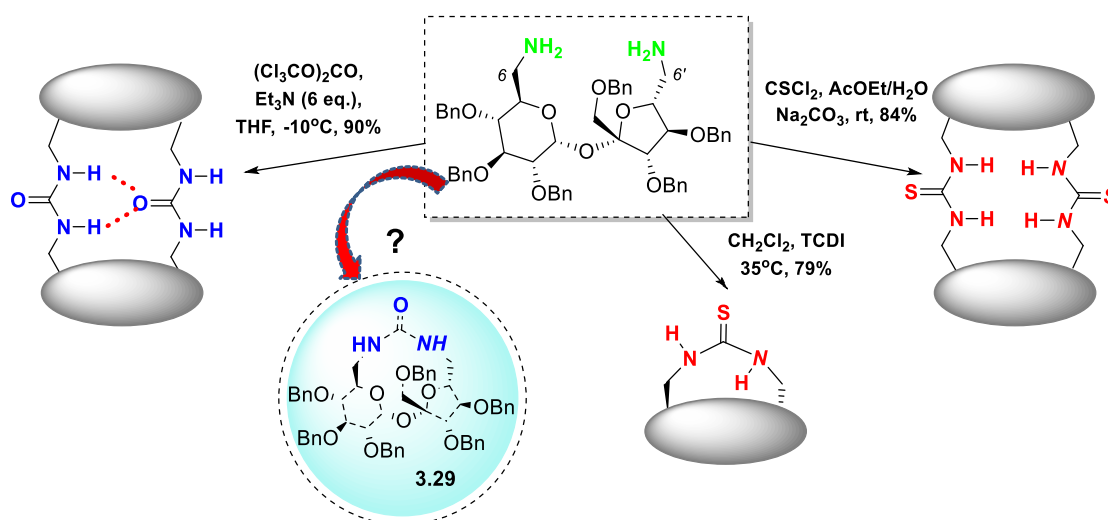
receptor **3.26** wiąże gości znacznie mocniej, co dowodzi, że regioizomer HH jest lepszym donorem wiązania wodorowego. W przypadku obu receptorów względne powinowactwo wiązania dwóch anionów jest zgodne z szeregiem Hofmeistera.



Rysunek 3.27 Model tworzenia kompleksów o stechiometrii gospodarz: gość (G) 1:1 i 1:2

Tiomocznikowe pochodne sacharozy **3.26** i **3.27** wykazują znacznie wyższe powinowactwo do anionów w porównaniu z ich mocznikowymi analogami **3.22**, **3.23**. W przypadku anionu chlorkowego, odpowiednie wartości $K_{a,1}$ są dwa i dziesięć razy wyższe (odpowiednio dla **3.27** wobec **3.23** i **3.26** vs **3.22**). Dla octanu, efekt ten jest znacznie silniejszy i odpowiednie stałe asocjacji różnią się o 3-4 rzędy wielkości. Różnice w otrzymanych wynikach można wyjaśnić wyższą kwasowością grup tiomocznikowych, a co za tym idzie silniejszymi wiązaniami wodorowymi. Ponadto, receptory **3.26** i **3.27** nie zawierają wewnątrzcząsteczkowych wiązań wodorowych pomiędzy dwoma grupami tiomocznikowymi. Podczas gdy takie oddziaływania występują w analogicznych pochodnych mocznikowych **3.22** i **3.23**, ograniczając dostęp do miejsca wiązania anionów.

3.4. Synteza monomerycznego produktu zawierającego ugrupowanie mocznikowe



Schemat 3.16 Porównanie metod otrzymywania makrocyklicznych pochodnych mocznikowych i tiomocznikowych

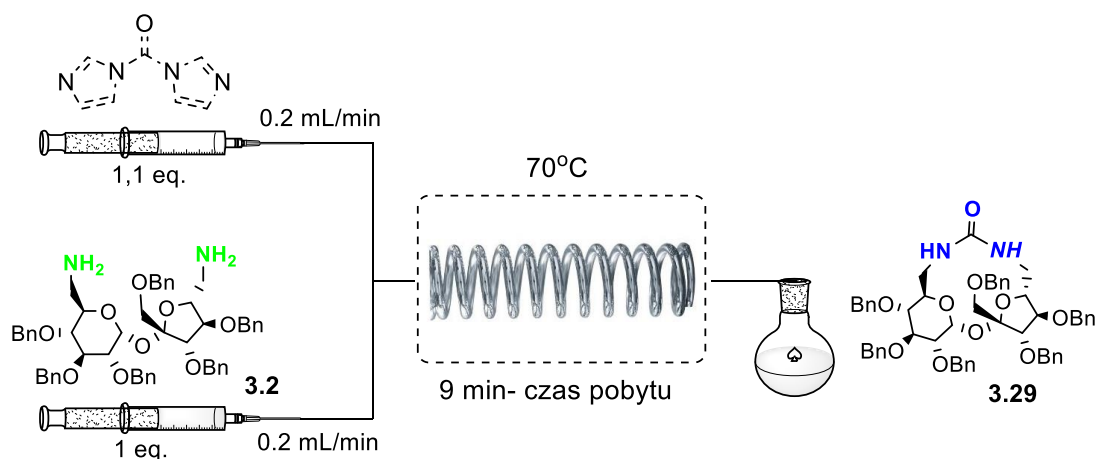
Otrzymanie monomeru **3.28**, opisanego w Rozdziale 3.4 było niespodziewanym wynikiem, ponieważ w syntezie pochodnych mocznikowych, nie obserwowałam tego typu analogów. Dalszym krokiem było zatem powtórzenie eksperymentów z pochodnymi mocznikowymi i sprawdzenie czy zmiana warunków wpłynie na kierunek reakcji (Schemat 3.16).

W celu otrzymania makrocyklicznej pochodnej **3.29** obniżyłam ilość dodawanego trifosgeny (BTC) z 0,7 ekw. do 0,3 ekw. (1 eq. trifosgeny może aktywować aż 3 grupy aminowe) i przeprowadziłam reakcję w różnych rozpuszczalnikach (Tabela 6, przykłady 1-4). Okazało się, że zarówno acetonitryl jak i dioksan wpływa niekorzystnie na proces tworzenia monomeru; obserwowałam jedynie śladowe ilości tego związku. Do najlepszych rezultatów prowadziła reakcja w chloroformie, gdzie otrzymywałam niewielką przewagę monomeru w stosunku do produktów dimerycznych (odpowiednio 39% vs. 30%). Otrzymane rezultaty wskazywały, że trifosgen nie jest dobrym odczynnikiem do prowadzenia opisanej reakcji. Dlatego też zastosowałam 1,1'-karbonylodiimidazol (CDI) i już przy pierwszych próbach obserwowałam wysoką selektywność w kierunku tworzenia monomeru. We wszystkich przetestowanych rozpuszczalnikach powstawały jedynie śladowe ilości dimerów **3.22** i **3.23** (Tabela 6, przykłady 5-7).

Tabela 6 Optymalizacja warunków reakcji otrzymywania mocznikowej pochodnej sacharozy **3.29**

Lp.	Rozpuszczalnik	Reagent	Zasada	Warunki ^[a]	Temp[°C]	Wydajność [%] ^[b]	
						3.22+3.23	3.29
1	CH ₃ CN	BTC	Et ₃ N	A	rt	17	ślady
2	dioksan	BTC	Et ₃ N	A	rt	18	ślady
3	aceton	BTC	Et ₃ N	A	rt	ślady	10
4	CH ₃ Cl	BTC	Et ₃ N	A	rt	30	39
5	toluen	CDI	-	B	0	-	17
6	THF	CDI	-	B	40	-	25
7	CH ₃ Cl	CDI	-	B	rt	-	25
8	CH ₃ CN	CDI	-	C	rt	-	33
9	CH ₃ CN	CDI	-	C	45	-	43
10	CH₃CN	CDI	-	C	70	-	70

[a] A: Skala 0,06 mmola, C= 0,003 M, BTC (0,3 eq.), Et₃N (2 eq.); B: Skala 0,06 mmola, CDI (1,1 eq.), C= 0,001 M, C: Skala 0,06 mmola, CDI (1,1 eq.), C= 0,001 M, chemia przepływowa, 0,2 ml/min; [b] wydajność izolowany produktów; CDI = karbonylodiimidazol; BTC= trifosgen= bis(trichlorometylo) węglan

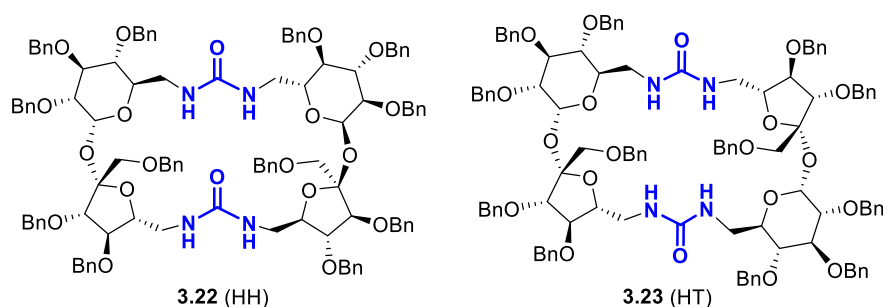
Schemat 3.17 Metodologia otrzymywania monomeru **3.29**

Wykorzystanie techniki przepływowej w przypadku tiomocznikowego monomeru **3.28** okazało się bardzo skuteczne. Dlatego zdecydowałam się zastosować tę metodę do syntezy analogicznego monomeru mocznikowego (Tabela 6, przykłady 8-10). Zwiększając temperaturę prowadzenia reakcji do 70°C obserwowałam sukcesywny wzrost wydajności reakcji. Ostatecznie eksperyment z 1,1'-karbonyldiimidazolem (CDI) prowadzony w przepływie (Schemat 3.17) dawał związek **3.29** z wydajnością 70%. Wynik ten wskazuje, że zarówno makrocykliczne pochodne mocznikowe i tiomocznikowe można zsyntetyzować z wysoką selektywnością, po prostu wybierając warunki reakcji.

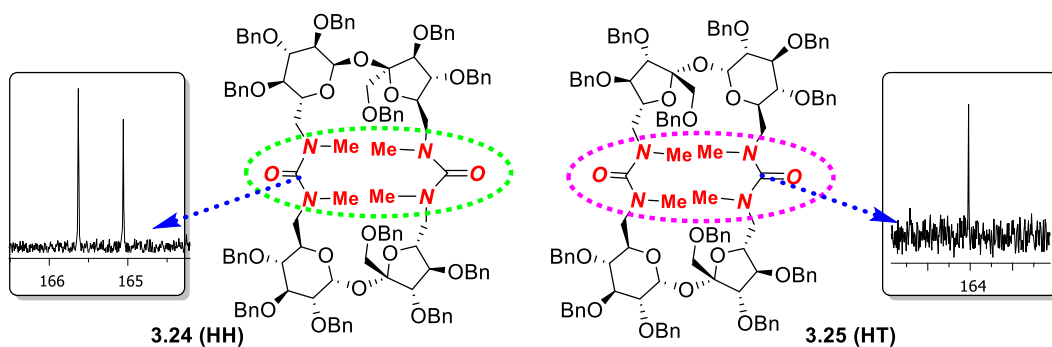
3.5. Podsumowanie prac badawczych

W ramach pracy doktorskiej zrealizowałam następujące cele:

- ✓ Wykorzystując procedurę typu 'one pot' opracowałam dogodną metodę syntezy makrocyklicznych pochodnych mocznikowych, zawierających dwie cząsteczki sacharozy. Optymalizacja pozwoliła na otrzymanie równomolewej mieszaniny dwóch regioizomerów: HH (**3.22**) oraz HT (**3.23**) z bardzo dobrą, 90% wydajnością.



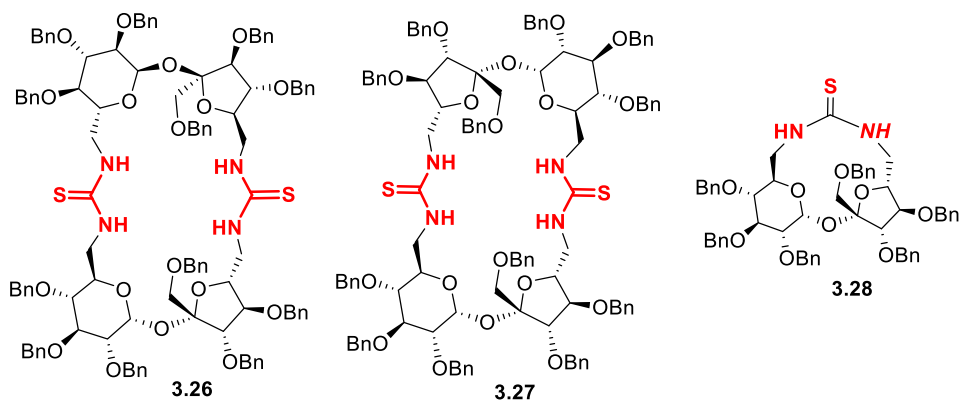
- ✓ Potwierdziłam, iż wysoka wydajność powyższej reakcji jest wynikiem udziału anionu chlorkowego w zamknięciu liniowego związku pośredniego- efekt templatowy
- ✓ Potwierdziłam struktury obu otrzymanych związków makrocyklicznych poprzez szczegółową analizę spektroskopową 2D NMR, w tym COSY, ^1H - ^{13}C HSQC i HMBC.
- ✓ W sposób jednoznaczny rozróżniałam regioizomery HH (**3.22**) oraz HT (**3.23**) poprzez syntezę tetrametylowanych pochodnych **3.24** i **3.25**. Ze względu na zerwanie wewnątrzcząsteczkowych wiązań wodorowych na widmach ^{13}C NMR obserwowałam odpowiednio dwa lub jeden sygnał pochodzący od grupowań C=O.



- ✓ Za pomocą miareczkowań ^1H NMR zbadałam właściwości kompleksujące otrzymanych receptorów **3.22** oraz **3.23** z następującymi anionami: chlorkowym (Cl^-), diwodorofosforanowym (H_2PO_4^-), octanowym (CH_3CO_2^-) i benzoesanowym ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}_2^-$) w postaci wysoce rozbudowanych i lipofilowych soli

tetra-*n*-butyloamoniowych (TBA). Otrzymane wyniki wyraźnie wskazują, że receptory **3.22** i **3.23** posiadają selektywność niezgodną z szeregiem Hofmeistera.

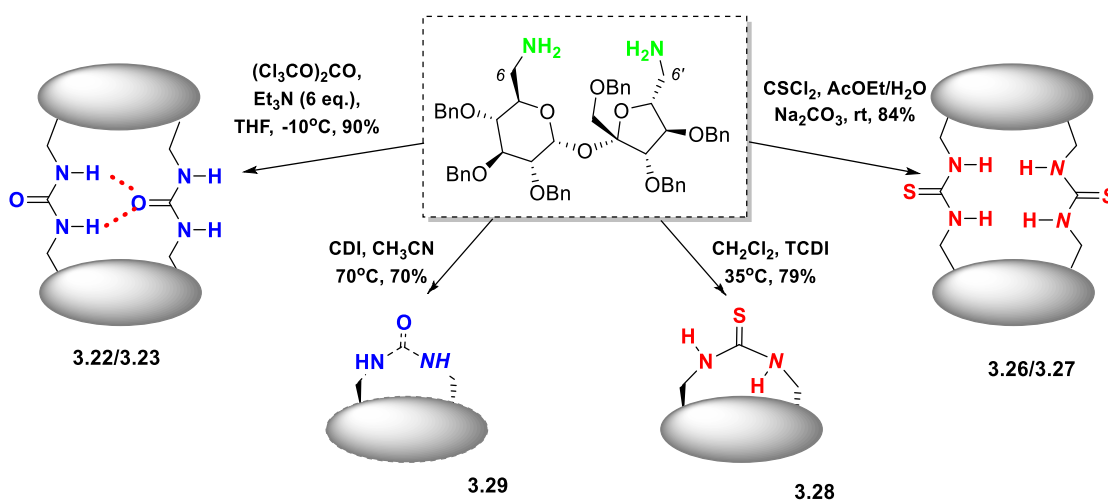
- ✓ Wykorzystując modelowanie molekularne obliczyłam energię układu podczas wiązania anionu. Rezultat tych obliczeń wskazuje, że tylko jedna grupa mocznikowa w receptorze **3.22** (HH) oddziałuje z anionem (druga tworzy wewnątrzcząsteczkowe wiązanie wodorowe). Natomiast dla receptora **3.23** (HT) najbardziej prawdopodobna jest konformacja z kooperatywnym wiązaniem anionu.
- ✓ Opracowałam dogodną metodę syntezy makrocyklicznych pochodnych tiomocznikowych **3.26**, **3.27**, **3.28**. Stosując tiofosgen w układzie dwufazowym, otrzymywałam równomolową mieszaninę regioizomerów **3.26** (HH) i **3.27** (HT) z wydajnością 84%. Natomiast eksperyment z tiokarbonyldiimidazolem (TCDI), prowadzony w przepływie (ang. flow-chemistry) wyraźnie zwiększał wydajność otrzymywania monomeru **3.28** (79%). Przeprowadzona optymalizacja jednoznacznie wskazuje, że poprzez zmianę warunków prowadzenia reakcji jest możliwość selektywnego otrzymywania monomeru lub dimerów.



- ✓ Jednoznaczne rozróżnienie regioizomerów HH (**3.26**) oraz HT (**3.27**) było możliwe dzięki przekształceniu pochodnej tiomocznikowej w mocznikową. Porównanie ze sobą widma NMR otrzymanego związku z widmami wzorca pozwoliło jednoznacznie stwierdzić, że związek **3.26** odpowiada regioizomerowi HH.
- ✓ Dużym osiągnięciem niniejszej pracy było rozwiązanie struktury krystalograficznej dla monomeru **3.28**. Ugrupowanie tiomocznikowe monomeru **3.28** występuje w konformacji *cis-trans*, gdzie proton 6'-NH skierowany jest do wnętrza makrocyklu, tworząc wewnątrzcząsteczkowe wiązanie wodorowe z atomem tlenu pierścienia piranozowego.
- ✓ Wyznaczyłam stałe kompleksowania związków **3.26** (HH), **3.27** (HT) z modelowymi anionami pod kontrolą UV-Vis w acetonitrylu z użyciem soli

tetrabutylamoniowych (TBA): chlorku i octanu. W przypadku zarówno chlorku, jak i octanu, receptor **3.26** wiąże gości znacznie mocniej, co dowodzi, że regioizomer HH jest lepszym donorem wiązania wodorowego. W przypadku obu receptorów względne powinowactwo wiązania dwóch anionów jest zgodne z szeregiem Hofmeistera. Co więcej, tiomocznikowe pochodne sacharozy **3.26** i **3.27** wykazywały znacznie wyższe powinowactwo do anionów w porównaniu z ich mocznikowymi analogami **3.22**, **3.23**.

- ✓ Opracowałam wydajną metodę syntezy mocznikowego monomeru **3.29** prowadząc eksperyment z 1,1'-karbonyldiimidazolem (CDI) w warunkach przepływu (wydajność 70%).



4. Część eksperymentalna

4.1. Uwagi ogólne

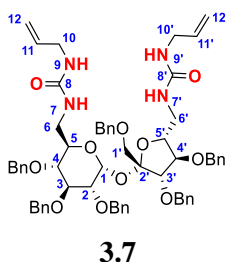
- Wszystkie widma NMR zostały rejestrowane przy użyciu spektrometru Varian AM-600 (600 MHz ^1H , 150 MHz ^{13}C). Przesunięcia chemiczne (δ) podano w ppm względem CDCl_3 (δ 0 względem tetrametylosilanu (TMS, Me_4Si), stosowanego jako wzorzec wewnętrzny), acetonu- d_6 (δ 2,05) dla ^1H i (29,84) dla ^{13}C lub $\text{DMF-}d_7$ (δ 8,03) dla ^1H i (163,15) dla ^{13}C .
- Wszystkie znaczące sygnały atomów wodoru i węgla zostały przypisane na podstawie widm korelacyjnych COSY (^1H - ^1H), HSQC (^1H - ^{13}C) i HMBC (^1H - ^{13}C).
- Widma IR były rejestrowane za pomocą JASCO FT/IR 6200, stosując film z CH_2Cl_2 jako metodę pomiaru.
- Widma masowe rejestrowano za pomocą spektrometru mas ESI/MS Mariner (PetSeptive Biosystem) w technice ESI wysokiej rozdzielczości (HRMS).
- Wartości skręcalności właściwych zmierzono w temperaturze pokojowej na aparacie Jasco P 2000 w CHCl_3 dla linii D lampy sodowej.
- Analizy elementarne wykonano w Laboratorium Mikroanalizy Instytutu Chemii Organicznej PAN za pomocą analizatora Perkin-Elmer 2400 CHN.
- Związki oczyszczono stosując automatyczną chromatografię flash, system Grace Reveleris X2 z detekcją UV i ELSD oraz wkładami Grace Resolv lub Reveleris. Analityczne i preparatywne TLC przeprowadzono na żelu krzemionkowym 60 F₂₅₄ (Merck).

4.2. Przepisy szczegółowe

Pochodna 3.7

Do roztworu 6,6'-diamino-6,6'-dideoksy-1',2,3,3',4,4'-heksa-O-benzylsacharozy **1** (385 mg, 0,44 mmol) w acetonitrylu (5 ml), dodałam izocyjanian allilu (80 mg, 0,96 mmol). Pozostawiłam reakcję na 2 godziny w temperaturze pokojowej. Po tym czasie mieszaninę poreakcyjną zateżyłam i oczyściłam za pomocą chromatografii kolumnowej, stosując układu AcOEt: heksan (1:1; v/v) jako eluent. Otrzymałam związek **3.7** (380 mg, 83%) w postaci białej amorficznej piany.

Dane dla 3.7



¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.42 – 7.07 (m, 30H, H-Ar), 5.82 – 5.73 (m, 2H, H11), 5.54 (s, 1H, NH), 5.52 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H, H1), 5.41 (s, 1H, NH), 5.28 (s, 1H, NH), 5.11 (dd, *J* = 17.2, 1.2 Hz, 2H, H12), 5.01 (ddd, *J* = 10.2, 5.1, 1.2 Hz, 2H, H12), 4.85 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.85 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.74 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.72 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.66 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.61 (d, *J* = 12.3 Hz, 3H, CH₂Ph), 4.56 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.47 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.47 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.36 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.33 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H, H5'), 4.10 – 4.03 (m, 2H, H5, H4'), 3.99 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H, H3), 3.97 – 3.94 (m, 1H, H3'), 3.75-3.66 (m, 6H, 4x H10, H1', H6'), 3.62 (s, 1H, H6), 3.50-3.46 (m, 2H, H2, H1'), 3.34 – 3.29 (m, 1H, H6'), 3.26 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H, H4), 3.03 (s, 1H, H6).

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 158.65 (C8), 158.51 (C8), 138.63, 138.34, 138.23, 137.97, 137.94, 137.61 (C_{quat} 6x OCH₂Ph), 135.63 (2xC11), 115.29 (C12), 115.27 (C12), 104.87 (C2'), 90.32 (C1), 83.93 (C5'), 83.73 (C4'), 81.39 (C3), 79.96 (C3'), 79.77 (C2), 79.31 (C4), 75.41, 74.75, 73.43, 72.74, 72.49 (6x OCH₂Ph), 71.07 (C5), 70.73 (C1'), 43.17 (C6'), 42.73 (C10), 41.66 (C6).

HRMS Obliczono dla C₆₂H₇₀N₄O₁₁Na [M+Na]⁺, 1069.4939;

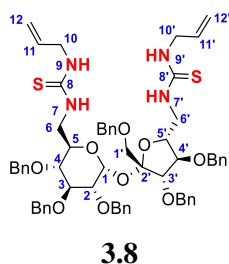
ESI znaleziono: 1069.4930.

Analelem. Obliczono dla C₆₂H₇₀N₄O₁₁: C 71.11, H 6.74, N 5.35;
(%) znaleziono: C 70.62, H 6.67, N 5.37.

[α]_D +38 (c = 0.25).

Pochodna **3.8**

Do roztworu 6,6'-diamino-6,6'-dideoksy-1',2,3,3',4,4'-heksa-O-benzylsacharozy **1** (395 mg, 0,45 mmol) w THF (5 ml), dodałam izotiocyjanian allilu (98 mg, 0,99 mmol). Pozostawiłam reakcję na 2 godziny w temperaturze pokojowej. Po tym czasie mieszaninę poreakcyjną zatężyłam i oczyściłam za pomocą chromatografii kolumnowej, stosując układu AcOEt: heksan (1:4; v/v) jako eluent. Otrzymałam związek **3.8** (388 mg, 80%) w postaci biało-żółtej amorficznej piany.

Dane dla **3.8**

¹H NMR (600 MHz, DMSO) δ 7.60 (s, 4H, NH), 7.31 – 7.20 (m, 30H, H-Ar), 5.85 – 5.76 (m, 2H, H11), 5.59 (s, 1H, H1), 5.12 (ddd, $J = 17.2, 9.8, 1.5$ Hz, 2H, H12), 5.02 (dd, $J = 14.5, 5.6$ Hz, 2H, H12), 4.80 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, CH₂Ph), 4.69 – 4.64 (m, 3H, CH₂Ph), 4.61 (d, $J = 11.9$ Hz, 2H, CH₂Ph), 4.58 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H, CH₂Ph), 4.56 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H, CH₂Ph), 4.53 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H, CH₂Ph), 4.48 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, CH₂Ph), 4.45 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, CH₂Ph), 4.34 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, CH₂Ph), 4.29 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, H5'), 4.10 – 3.98 (m, 7H, H5, H3', H4', 4xH10), 3.96 – 3.86 (m, 2H, H6, H6'), 3.83 (t, $J = 9.3$ Hz, 1H, H3), 3.67 – 3.61 (m, 2H, H6, H1'), 3.57 (s, 1H, H6'), 3.48 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, H1'), 3.43 (dd, $J = 9.5, 2.4$ Hz, 1H, H2), 3.29 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, H4).

¹³C NMR (151 MHz, DMSO) δ 183.33 (C8), 139.08, 138.74, 138.62, 138.57, 138.47, 138.29 (C_{quat} 6x OCH₂Ph), 135.49 (C11), 135.48 (C11), 116.00 (C12), 115.94 (C12), 104.71 (C2'), 90.13 (C1), 83.73 (C4'), 83.55 (C5'), 81.15 (C3), 79.58 (C2), 79.45 (C3'), 78.48 (C4), 74.95, 74.33, 72.92, 72.23, 72.16, 72.13 (6x OCH₂Ph), 70.67 (C1'), 69.80 (C5), 48.15 (C6'), 46.54 (C10), 44.80 (C6).

HRMS Obliczono dla C₆₂H₇₀N₄O₉S₂Na [M+Na]⁺,
ESI 1101.4482; znaleziono: 1101.4481.

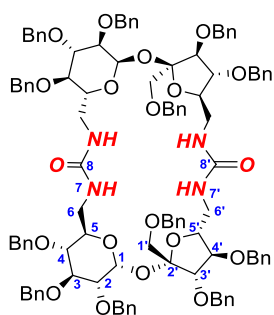
Anal.elem. Obliczono dla C₆₂H₇₀N₄O₉S₂: C 68.99, H 6.54, N (%) 5.19, S 5.94; znaleziono: C 68.52, H 6.44, N 5.13, S 5.78.

[α]_D +21 (c = 0.28).

Makrocycliczne pochodne mocznikowe **3.22** i **3.23**

Do roztworu 6,6'-diamino-6,6'-dideoksy-1',2,3,3', 4,4'-heksa-*O*-benzylosachary **3.2** (100 mg, 0,113 mmola) i Et₃N (90 μl, 0,678 mmola) w THF (30 ml) dodałam trifosgen (23 mg, 0,08 mmol). Reakcję prowadziłam w temperaturze -10°C w atmosferze argonu. Następnie mieszaninę pozostawiłam do ogrzania do temperatury pokojowej przez godzinę. Do otrzymanego roztworu diizocyjanianu **3.21** dodałam (za pomocą strzykawki) drugą porcję roztworu diaminy **3.2** (100 mg, 0,113 mmol) w THF (30 ml) i kontynuowałam reakcję przez noc. Po tym czasie mieszaninę zatężyłam pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość oczyściłam za pomocą chromatografii kolumnowej stosując układ AcOEt: heksan (3:7 v/v) jako eluent. Otrzymałam dwa regioizomery **3.22** (95 mg, 46%) i **3.23** (90 mg, 44%) w postaci białej amorficznej piany.

Dane dla **3.22**

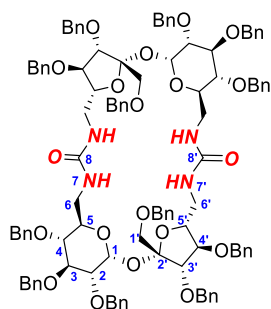


3.22

¹H NMR
(600 MHz,
acetone-*d*₆)

δ 7.54 – 7.15 (m, 30H, H-Ar), 6.81 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H, NH-7), 6.06 (dd, *J* = 7.3, 4.5 Hz, 1H, NH-7'), 5.49 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H, H1), 4.91 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.90 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.81 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.79 – 4.72 (m, 4H, CH₂Ph), 4.69 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.64 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.62 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.52 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H4'), 4.50 – 4.47 (m, 1H, H6), 4.47 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.45 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H3'), 4.40 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.22 – 4.14 (m, 1H, H5), 4.12 – 4.02 (m, 1H, H6'), 3.99 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H, H3), 3.86 – 3.79 (m, 1H, H5'), 3.55 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, H1'), 3.50 – 3.46 (m, 1H, H2), 3.47 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H, H1'),

	3.21 – 3.17 (m, 1H, H4), 3.18 – 3.13 (m, 1H, H6'), 2.77 – 2.68 (m, 1H, H6).
¹³C NMR (151 MHz, acetone- <i>d</i> ₆)	δ 159.88 (C8'), 159.84 (C8'), 158.76 (C8), 158.71 (C8), 140.21 140.12, 139.80, 139.77, 139.54, 139.43 (C _{quat} , 6x OCH ₂ Ph), 104.50 (C2'), 89.32 (C1), 86.60 (C4'), 85.31 (C3'), 82.36 (C3), 81.10 (C4), 80.76 (C2), 80.63 (C5'), 75.67 (OCH ₂ -Ph), 75.24 (OCH ₂ -Ph), 74.50 (C5), 73.70 (podwójna intensywność), OCH ₂ -Ph, 73.58 (OCH ₂ -Ph), 73.21 (C1'), 72.80 (OCH ₂ -Ph), 44.11 (C6'), 43.99 (C6'), 42.64 (C6), 42.53 (C6).
HRMS ESI	Obliczono dla C ₁₁₀ H ₁₁₆ N ₄ O ₂₀ [M+Na] ⁺ : 1835.8081, znaleziono: 1835.8092.
Anal.elem. (%)	Obliczono dla C ₁₁₀ H ₁₁₈ N ₄ O ₂₁ (3.22+H ₂ O): C 72.11, H 6.49, N 3.06, znaleziono: C 71.59, H 6.47, N 3.15.
IR (film)	ν _{max} 3363, 3062, 3030, 2916, 2867, 1638, 1567, 1091, 1028, 994, 735, 697 cm ⁻¹
[α]_D	+48 (c = 0.25).

Dane dla 3.23**3.23**

¹H NMR (600 MHz, acetone- <i>d</i> ₆)	δ 7.45 – 7.14 (m, 30H, H-Ar), 5.97 – 5.87 (m, 2H, NH-7, NH-7'), 5.63 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H, H1), 4.91 (d, <i>J</i> = 11.3 Hz, 1H, CH ₂ Ph), 4.89 (d, <i>J</i> = 10.9 Hz, 1H, CH ₂ Ph), 4.83 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 1H, CH ₂ Ph), 4.76 (d, <i>J</i> = 11.9 Hz, 1H, CH ₂ Ph), 4.75 – 4.69 (m, 4H, CH ₂ Ph), 4.65 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 1H, CH ₂ Ph), 4.56 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 1H, CH ₂ Ph), 4.51 (d, <i>J</i> = 11.9 Hz, 1H, CH ₂ Ph), 4.46 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 1H, CH ₂ Ph), 4.44 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H, H3'), 4.23 – 4.17 (m, 2H, H4', H5), 4.03 (t, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H, H3), 3.97 (dd, <i>J</i> = 11.8, 6.0 Hz, 1H, H5'), 3.82 – 3.76 (m, 1H, H6'), 3.73 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 1H, H1'), 3.64 (dd, <i>J</i> = 9.5, 3.8 Hz, 1H, H6), 3.59 (d, <i>J</i> = 10.9 Hz, 1H, H1'), 3.53 (dd, <i>J</i> =
---	---

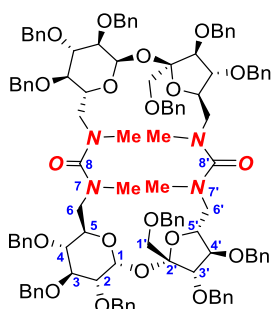
9.7, 3.3 Hz, 1H, H2), 3.35 (t, $J = 9.4$ Hz, 1H, H6'),
3.33 – 3.26 (m, 2H, H6, H4).

^{13}C NMR (151 MHz, acetone- d_6)	158.41 (C8'), 158.37 (podwójna intensywność, C8', C8), 158.33 (C8), 139.23, 138.95, 138.79, 138.77, 138.58, 138.47 (C _{quat} , 6x OCH ₂ Ph), 104.51 (C2'), 89.69 (1), 83.93 (C3'), 83.63 (C4'), 81.52 (C3), 80.22 (C5'), 80.06 (C2), 79.39 (C4), 74.88 (OCH ₂ -Ph), 74.26 (OCH ₂ -Ph), 72.95 (OCH ₂ -Ph), 72.45 (OCH ₂ -Ph), 72.09 (OCH ₂ -Ph), 72.01 (OCH ₂ - Ph), 71.21 (C5) 42.03 (C6), 41.95 (C6), 40.74 (C6'), 40.63 (C6').
HRMS ESI	Obliczono dla C ₁₁₀ H ₁₁₆ N ₄ O ₂₀ [M+Na] ⁺ : 1835.8081, znaleziono: 1835.8097.
Anal.elem. (%)	Obliczono dla C ₁₁₀ H ₁₁₈ N ₄ O ₂₁ (3.23 +H ₂ O): C 72.11, H 6.49, N 3.06, found: C 71.70, H 6.50, N 3.11.
IR (film)	ν_{max} 3355, 3317, 3030, 2918, 2869, 1627, 1575, 1092, 1028, 1001, 735, 697 cm ⁻¹
$[\alpha]_D$	+42 (c = 0.30).

Tetrametylowane pochodne sacharozy **3.24** i **3.25**

Do roztworu **3.22** lub **3.23** (50 mg, 0,028 mmol każdy) i imidazolu (2 mg) w DMF (0,5 ml) dodałam w jednej porcji 60% NaH (22 mg, 0,57 mmol). Następnie po 10 minutach dodałam w temperaturze pokojowej jodometan (20 μ l, 0,32 mmol). Reakcję kontynuowałam w temperaturze 45°C przez godzinę. Reakcję przerwałam za pomocą MeOH (1 ml), rozpuszczalnik usunęłam pod zmniejszonym ciśnieniem, a oleistą pozostałość oczyściłam za pomocą chromatografii kolumnowej, stosując układ AcOEt: heksan (**3.24**: 65:50 v/v; **3.25**: 50:50 v/v) jako eluent. Otrzymałam związek **3.24** (42 mg, 82%) lub **3.25** (40 mg, 78%) jako biała bezpostaciową pianę.

Dane dla 3.24



3.24

¹H NMR(600 MHz, aceton-*d*₆)

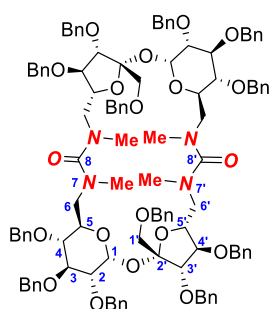
δ 7.42 – 7.19 (m, 30H, H-Ar), 5.58 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H, H1), 4.93 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, $\underline{\text{CH}}_2\text{Ph}$), 4.91 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H, $\underline{\text{CH}}_2\text{Ph}$), 4.82 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H, $\underline{\text{CH}}_2\text{Ph}$), 4.77 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H, $\underline{\text{CH}}_2\text{Ph}$), 4.76 – 4.67 (m, 4H, $\underline{\text{CH}}_2\text{Ph}$), 4.64 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, $\underline{\text{CH}}_2\text{Ph}$), 4.60 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H, $\underline{\text{CH}}_2\text{Ph}$), 4.49 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, $\underline{\text{CH}}_2\text{Ph}$), 4.46 – 4.42 (m, 2H, H5, H3'), 4.43 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, $\underline{\text{CH}}_2\text{Ph}$), 4.18 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H, H4'), 4.13 (td, $J = 7.5, 3.8$ Hz, 1H, H5'), 4.08 (t, $J = 9.3$ Hz, 1H, H3), 3.71 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H, H1'), 3.60 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H, H1'), 3.60 – 3.57 (m, 1H, H6'), 3.53 (dd, $J = 9.7, 3.2$ Hz, 1H, H2), 3.49 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H, H6), 3.45 (dd, $J = 14.7, 3.7$ Hz, 1H, H6'), 3.25 – 3.20 (m, 1H, H4), 3.08 (dd, $J = 14.3, 8.9$ Hz, 1H, H6), 2.78 (s, 3H, OMe), 2.72 (s, 3H, OMe).

¹³C NMR(151 MHz, aceton-*d*₆)

δ 165.63 (C8), 165.06 (C8'), 139.18, 138.97, 138.89, 138.82, 138.51, 138.42 (C_{quat}, 6x OCH_2Ph), 104.69 (C2'), 89.95 (C1), 84.45 (C4'), 83.51 (C3'), 81.41 (C3), 80.86 (C4), 80.21 (C2), 78.77 (C5'), 74.79 (O $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-Ph}$), 74.23 (O $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-Ph}$), 72.83 (O $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-Ph}$), 72.78 (O $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-Ph}$), 71.99 (O $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-Ph}$), 71.92 (O $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-Ph}$), 71.30 (C1'), 70.53 (C5), 54.81 (C6'), 53.62 (C6), 37.77 (Me), 35.68 (Me).

HRMS ESI

Obliczono dla C₁₁₄H₁₂₄N₄O₂₀ [M+Na]⁺: 1891.8707, znaleziono: 1891.8730.

Dane dla 3.25

3.25

¹H NMR(600 MHz, aceton-*d*₆)

δ 7.45 – 7.10 (m, 30H, H-Ar), 5.62 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H, H1), 4.96 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, $\underline{\text{CH}}_2\text{Ph}$), 4.87 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, $\underline{\text{CH}}_2\text{Ph}$), 4.84 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, $\underline{\text{CH}}_2\text{Ph}$), 4.76 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, $\underline{\text{CH}}_2\text{Ph}$), 4.69 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, $\underline{\text{CH}}_2\text{Ph}$), 4.67 (d, $J = 12.1$ Hz, 3H, $\underline{\text{CH}}_2\text{Ph}$), 4.61 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H, $\underline{\text{CH}}_2\text{Ph}$), 4.54 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H, $\underline{\text{CH}}_2\text{Ph}$), 4.44 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, $\underline{\text{CH}}_2\text{Ph}$), 4.42 – 4.37 (m, 2H, H5, H3'), 4.38 (d, $J =$

12.2 Hz, 1H, $\underline{\text{CH}_2\text{Ph}}$), 4.26 – 4.23 (m, 1H, H5'), 4.23 – 4.20 (m, 1H, H4'), 4.10 (t, $J = 9.3$ Hz, 1H, H3), 3.81 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H, H1'), 3.75 (dd, $J = 14.3, 2.6$ Hz, 1H, H6'), 3.67 (d, $J = 11.1$ Hz, 2H, H6, H1'), 3.56 (dd, $J = 9.7, 3.1$ Hz, 1H, H2), 3.49 – 3.42 (m, 1H, H6), 3.40 (dd, $J = 14.4, 7.4$ Hz, 1H, H6'), 3.30 (t, $J = 9.4$ Hz, 1H, H4), 2.92 (s, 3H, OMe), 2.91 (s, 3H, OMe).

^{13}C NMR δ 164.07 (C=O), 139.27, 139.05, 138.95, 138.82, 138.60, 138.43 (C_{quat} , 6x OCH_2Ph), 105.60 (C2'), 90.58 (C1), 84.93 (C4'), 82.93 (C3'), 81.45 (C5'), 81.03 (C3), 80.64 (C4), 80.39 (C2), 74.80 ($\text{OCH}_2\text{-Ph}$), 73.71 ($\text{OCH}_2\text{-Ph}$), 72.80 ($\text{OCH}_2\text{-Ph}$), 72.70 ($\text{OCH}_2\text{-Ph}$), 71.92 ($\text{OCH}_2\text{-Ph}$), 71.61 ($\text{OCH}_2\text{-Ph}$), 70.64 (C1'), 70.61 (C5), 53.85 (C6'), 52.77 (C6), 38.80 (Me), 37.17 (Me).

HRMS ESI Obliczono dla $\text{C}_{114}\text{H}_{124}\text{N}_4\text{O}_{20}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 1891.8707, znaleziono: 1891.8722.

Potwierdzenie efektu templatowego

Przypadek 1– Roztwór diizocyjanianu sacharozy **3.21** pozbawiony anionów chlorkowych

Do schłodzonego roztworu diaminy **3.2** (100 mg, 0,113 mmola) i Et_3N (90 μl , 0,678 mmola) w CH_2Cl_2 (30 ml) dodałam trifosgen (23 mg, 0,08 mmola). Reakcję kontynuowałam w temperaturze pokojowej przez godzinę. Następnie dodałam wodę (10 ml). Warstwę organiczną oddzieliłam i przemyłam wodą (4x10 ml), osuszyłam siarczanem magnezu i zatężyłam. Otrzymany surowy diizocyjanian **3.21** (wolny od anionów chlorkowych) ponownie rozpuściłam w THF (30 ml) i dodałam drugą porcję roztworu diaminy **3.2** (100 mg, 0,113 mmola) w THF (30 ml). Procedura była prowadzona w temperaturze pokojowej, za pomocą pompy strzykawkowej. Mieszaninę pozostawiłam na noc. Po tym czasie, roztwór zatężyłam i oleistą pozostałość oczyściłam za pomocą chromatografii kolumnowej, stosując układ AcOEt: heksan (3:7; v/v) jako eluent. Otrzymałam dwa regioizomery **3.22** (43 mg, 21%) i **3.23** (40 mg, 19%) w postaci białej amorficznej piany.

Przypadek 2 i 3– Dodanie soli TBACl lub Et₃N·HCl do roztworu diizocyjanianu sacharozy **3.21** pozbawionego anionów chlorkowych

Roztwór diizocyjanianu **3.21** w THF (15 ml) przygotowałam według procedury opisanej

w przypadku 1, stosując trifosgen (12,6 mg, 0,04 mmol), diaminę **3.2** (53 mg, 0,06 mmol) i Et₃N (50 µl, 0,36 mmol). Do tego roztworu dodałam kolejno TBACl (100 mg, 0,36 mmol, 6,0 ekw.) lub Et₃N·HCl (50 mg, 0,36 mmol, 6,0 ekw.) oraz za pomocą pompy strzykawkowej (w ciągu 30 min) drugą porcję diaminy **3.2** (53 mg, 0,06 mmol) w THF (10 ml). Mieszaninę pozostawiłam na noc. Po tym czasie, roztwór zatężyłam i oleistą pozostałość oczyściłam za pomocą preparatywnej chromatografii TLC (EA: heksany 1: 1 v / v), otrzymując dwa regioizomery **3.22** (TBACl: 47 mg, 43%, Et₃N HCl: 45 mg 41%) i **3.23** (TBACl: 45 mg, 41%, Et₃N·HCl: 43 mg, 39%) w postaci białej amorficznej piany.

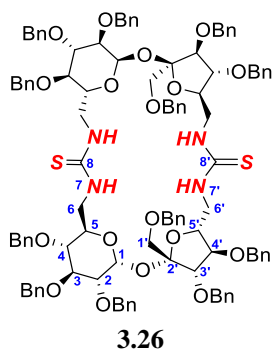
Makrocycliczne pochodne tiomocznikowe **3.26** i **3.27**

Do energicznie mieszanego roztworu 6,6'-diamino-6,6'-dideoksy-1',2,3,3',4,4'-heksa-O-benzylsacharozy **3.2** (50 mg, 0,057 mmol) w CH₂Cl₂ (5 ml), dodałam roztwór Na₂CO₃ (60 mg, 0,57 mmol) w H₂O (5 ml) oraz 1M roztwór tiofosgeny w CH₂Cl₂ (0,14 ml, 0,14 mmol). Pozostawiłam reakcję na 20 minut w temperaturze pokojowej. Następnie, dodałam drugą porcję diaminy **3.2** (60 mg, 0,068 mmol) w CH₂Cl₂ (30 ml) w ciągu 30 minut za pomocą pompy strzykawkowej i mieszaninę kontynuowałam przez noc. Rozdzieliłam warstwy i wodną ekstrahowałam CH₂Cl₂ (1 x 5 ml). Fazy organiczne połączyłam, wysuszyłam oraz zatężyłam. Pozostałość oczyściłam za pomocą chromatografii kolumnowej, stosując układ AcOEt: heksan (1:9; v/v) jako eluent. Otrzymałam dwa regioizomery **3.26** (45 mg, 43%) i **3.27** (43 mg, 41%) w postaci bezbarwnej amorficznej piany.

Dane dla **3.26**

¹H NMR δ 7.43 – 7.09 (m, 30H, H-Ar), 7.28 (s, 1H, NH-7), 7.18 (s, 1H, NH-7'), 5.66 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H, H1), 4.84 (d, *J* = 11.5 Hz, 2H, CH₂Ph), 4.82 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.76 – 4.66 (m, 5H, CH₂Ph), 4.61 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.58 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.54 – 4.48 (m, 2H, CH₂Ph),

(600 MHz, DMF-*d*₇, 80°C)

**¹³C NMR**

(600 MHz,
DMF-*d*₇,
80°C)

4.37 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H, H3'), 4.33 – 4.28 (m, 1H, H5), 4.25 (dd, *J* = 11.2, 6.1 Hz, 1H, H5'), 4.19 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H, H4'), 4.08 – 4.00 (m, 1H, H6), 3.98 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H, H3), 3.95 – 3.86 (m, 2H, H6, H6'), 3.86 – 3.81 (m, 1H, H6'), 3.79 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, H1'), 3.60 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, H1').

δ 185.23 (C8, C8'), 139.84, 139.51, 139.45, 139.38, 139.25, 139.05 (C_{quat}, 6x OCH₂Ph), 105.56 (C2'), 90.73 (C1), 84.79 (C3'), 84.53 (C4'), 81.94 (C3), 80.77 (C2), 80.23 (C4), 79.64 (C5'), 75.28, 74.58, 73.80, 72.94 (podwójna intensywność), 72.50 (6x OCH₂-Ph), 72.38 (C1'), 70.66 (C5), 47.56 (C6), 46.42 (C6').

HRMS ESI

Obliczono dla C₁₁₀H₁₁₆N₄O₁₈S₂Na [M+Na]⁺: 1867.7624, znaleziono: 1867.7635.

Anal.elem.

(%)

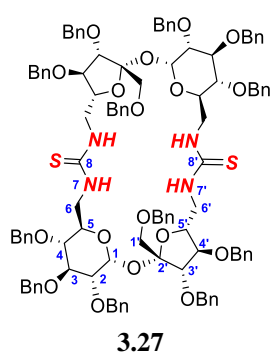
Obliczono dla C₁₁₀H₁₁₆N₄O₁₈S₂: C 71.56, H 6.33, N 3.03, S 3.47, znaleziono: C 71.74, H 6.50, N 3.24, S 3.29.

IR (film)

ν_{\max} 3338, 3061, 3031, 2924, 2866, 1555, 1454, 1360, 1091, 1029, 735, 697 cm⁻¹

[α]_D

+24 (c = 0.25).

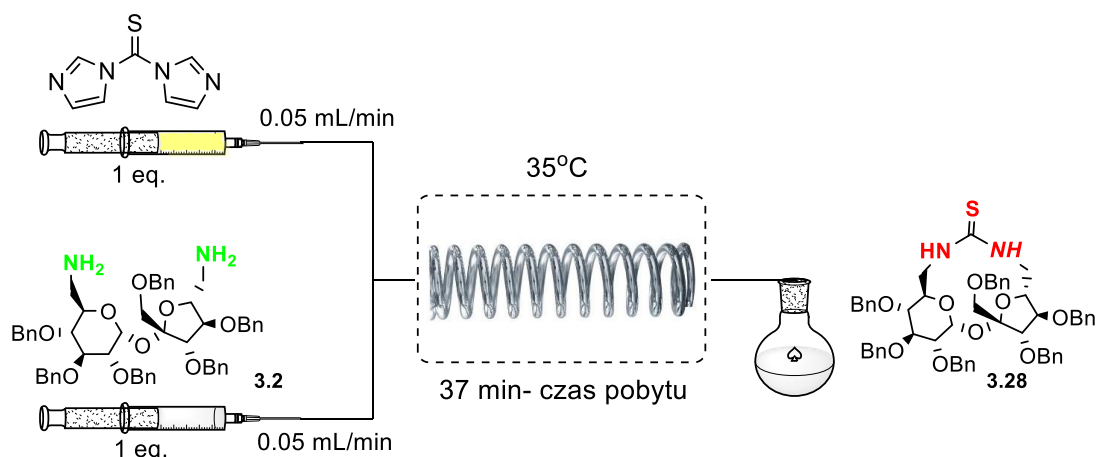
Dane dla 3.27**¹H NMR**

(600 MHz,
DMF-*d*₇,
80°C)

¹H NMR δ 7.81 (dd, *J* = 8.3, 6.0 Hz, 1H, NH-7'), 7.76 – 7.70 (m, 1H, NH-7), 7.61 – 7.06 (m, 30H, H-Ar), 5.69 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H, H1), 5.03 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H, CH₂Ph), 5.02 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.95 (td, *J* = 10.3, 1.6 Hz, 1H, H5), 4.89 – 4.83 (m, 3H, CH₂Ph), 4.81 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.71 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.69 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.68 – 4.65 (m, 1H, H6), 4.63 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.59 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.39 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, H3'), 4.31 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H, H4'), 4.27 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.13 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H, H3), 4.08 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, CH₂Ph), 3.88 – 3.83 (m, 1H, H5'), 3.72 (dd, *J* = 9.8, 2.8 Hz, 1H, H2), 3.65 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H, H1'), 3.53 – 3.47 (m, 1H, H6'), 3.46 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H, H1'), 3.44 – 3.35 (m, 2H, H4, H6'), 3.33 – 3.26 (m, 1H, H6).

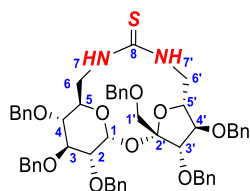
^{13}C NMR	δ 182.28 (C8, C8'), 139.67, 139.34, 139.24, 139.06 (600 MHz, (podwójna intensywność), 138.47 (C_{quat} , 6x OCH_2Ph), DMF- d_7 , 104.04 (C2'), 90.92 (C1), 83.85 (C4'), 81.85 (C4), 81.76 (C3'), 81.02 (C3), 80.28 (C5'), 80.11 (C2), 75.64, 74.60, 73.88, 73.49, 72.92, 72.15 (6x $\text{OCH}_2\text{-Ph}$), 70.69 (C1'), 70.28 (C5), 47.74 (C6), 46.98 (C6').
HRMS ESI	Obliczono dla $\text{C}_{110}\text{H}_{116}\text{N}_4\text{O}_{18}\text{S}_2\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$, 1867.7624, znaleziono: 1867.7646.
Anal.elem.	Obliczono dla $\text{C}_{110}\text{H}_{116}\text{N}_4\text{O}_{18}\text{S}_2$: C 71.56, H 6.33, N 3.03, S 3.47, znaleziono: C 71.53, H 6.49, N 3.11, S 3.45. IR
IR (film)	ν_{max} 3347, 3062, 3030, 2924, 2864, 1560, 1497, 1454, 1362, 1089, 1026, 736, 698 cm^{-1} .
$[\alpha]_{\text{D}}$	+22 (c = 0.30).

Makrocykliczna pochodna tiomocznikowa **3.28**



Roztwór 6,6'-diamino-6,6'-dideoxy-1', 2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylo-sacharozy **3.2** (50 mg, 0,057 mmol) w 15 ml CH_2Cl_2 i roztwór 1,1'-tiokarbonyldiimidazolu (o czystości 90%, 12 mg, 0,060 mmol) w 15 ml CH_2Cl_2 , połączyłam w trójniku (każdy strumień przepuszczałam z szybkością 0,05 ml min^{-1}) i poddałam reakcji w 0,94 ml cewce reakcyjnej PFA w 35°C. Mieszaninę poreakcyjną zostawiłam przez noc w temperaturze pokojowej. Po tym czasie, roztwór zatężyłam, a oleistą pozostałość oczyściłam za pomocą chromatografii kolumnowej,

stosując układ AcOEt: heksan (1:3; v/v) jako eluent. Otrzymałam związek **3.28** (41 mg, 79%) w postaci bezbarwnej amorficznej piany.

Dane dla **3.28****3.28**

¹H NMR δ 8.06 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H, NH-7'), 7.62 (dd, $J = 7.7, 3.3$ Hz, 1H, NH-7), 7.44 – 7.18 (m, 30H, H-Ar), 5.57 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H, H1), 4.97 (dd, $J = 13.9, 9.8$ Hz, 1H, H6'), 4.93 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H, CH₂Ph), 4.90 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H, CH₂Ph), 4.88 – 4.83 (m, 2H, CH₂Ph), 4.75 (d, $J = 11.8$ Hz, 2H, CH₂Ph), 4.73 (d, $J = 11.4$ Hz, 2H, CH₂Ph), 4.72 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, CH₂Ph), 4.57 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, CH₂Ph), 4.54 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, CH₂Ph), 4.52 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H3'), 4.42 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, CH₂Ph), 4.09 – 4.03 (m, 2H, H4', H5), 4.01 (dd, $J = 8.7, 1.8$ Hz, 1H, H5'), 3.96 – 3.91 (m, 1H, H3), 3.72 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H, H1'), 3.69 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H6), 3.66 (dd, $J = 9.7, 3.7$ Hz, 1H, H2), 3.59 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H, H1'), 3.40 – 3.36 (m, 1H, H6'), 3.36 (dd, $J = 10.3, 8.8$ Hz, 1H, H4), 3.29 – 3.24 (m, 1H, H6).

¹³C NMR δ 183.84 (C8), 140.02, 139.71, 139.64, 139.39, 139.22, 139.12 (C_{quat}, 6x OCH₂Ph), 105.33 (C2'), 91.78 (C1), 84.38 (C3), 83.33 (C3'), 81.85 (C4'), 81.06 (C5'), 80.34 (C2), 79.31 (C4), 76.05 (OCH₂-Ph), 75.46 (OCH₂-Ph), 74.65 (C5), 74.46 (OCH₂-Ph), 74.12 (OCH₂-Ph), 73.91 (OCH₂-Ph), 72.59 (OCH₂-Ph), 72.19 (C1'), 46.09 (C6), 45.61 (C6').

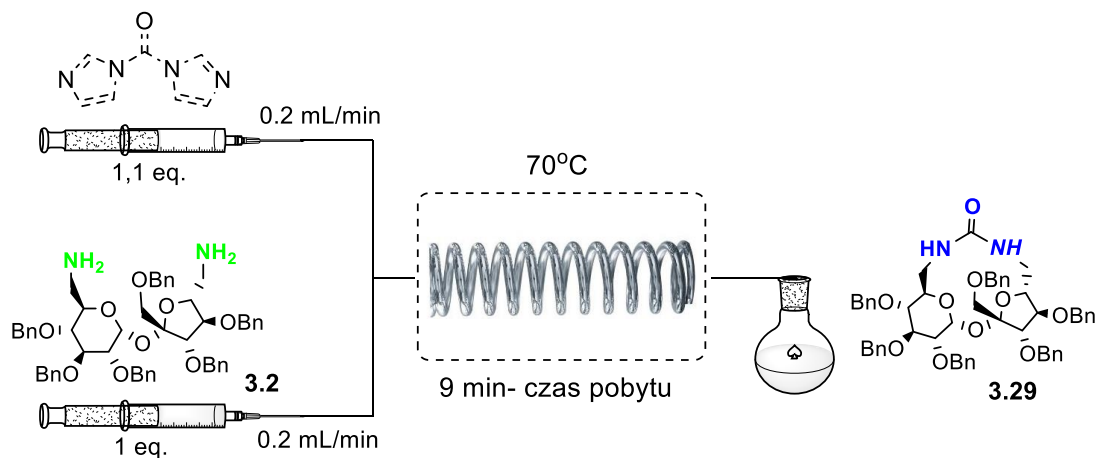
HRMS ESI Obliczono dla C₅₅H₅₉N₂O₉S [M + H]⁺, 923.3941, znaleziono: 923.3910.

Anal.elem. Obliczono dla C₅₅H₅₈N₂O₉S: C 71.56, H 6.33, N 3.03, S 3.47, (%) znaleziono: C 71.76, H 6.52, N 3.12, S 3.62.

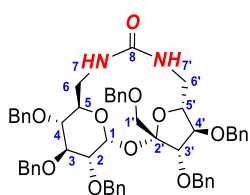
IR (film) ν_{\max} 3284, 3122, 3087, 3062, 3030, 2920, 2869, 1583, 1496, 1455, 1361, 1311, 1211, 1140, 1072, 1028, 698 cm⁻¹

[α]_D -29.0 (c = 0.25).

Mp. 171°C

Makrocykliczna pochodna mocznikowa **3.29**

Roztwór 6,6'-diamino-6,6'-dideoxy-1', 2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylo-sacharozy **3.2** (50 mg, 0,057 mmol) w 30 ml CH₃CN i roztwór 1,1'-tiokarbonyldiimidazolu (o czystości 90%, 10 mg, 0,062 mmol) w 30 ml CH₃CN połączyłam w trójniku (każdy strumień przepuszczałam z szybkością 0,2 ml min⁻¹) i poddałam reakcji w 0,94 ml cewce reakcyjnej PFA w 70°C. Mieszaninę poreakcyjną zostawiłam przez noc w temperaturze pokojowej. Po tym czasie, roztwór zatężyłam, a oleistą pozostałość oczyściłam za pomocą chromatografii kolumnowej, stosując układ AcOEt: heksan (1:1; v/v) jako eluent. Otrzymałam związek **3.29** (36 mg, 70%) w postaci bezbarwnej amorficznej piany.

Dane dla **3.29****3.29**

¹H NMR
(600 MHz,
aceton-*d*₆)

δ 7.42 – 7.20 (m, 30H, H-Ar), 7.00 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, NH-7'), 5.94 (dd, *J* = 7.5, 3.9 Hz, 1H, H1), 5.53 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, NH-7), 4.92 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.90 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.82 – 4.77 (m, 3H, CH₂Ph), 4.75 – 4.68 (m, 4H, CH₂Ph), 4.58 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.52 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.48 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H3'), 4.40 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.14 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H, H6'), 4.13 – 4.03 (m, 2H, H5, H4'), 3.96 – 3.91 (m, 2H, H5', H3), 3.68 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, H1'), 3.63 (dd, *J* = 9.7, 3.7 Hz, 1H, H2), 3.58 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, H1'), 3.44 (dd, *J* = 15.7, 7.5 Hz, 1H, H6), 3.30 (dd, *J* = 10.3, 8.9 Hz, 1H, H4), 3.16 – 3.10 (m, 1H, H6), 3.06 (dd, *J* = 14.7, 1.9 Hz, 1H, H6').

¹³C NMR (600 MHz, aceton- <i>d</i> ₆)	δ 158.63 (C8), 139.19, 138.92, 138.87, 138.57, 138.50, 138.29 (C _{quat} , 6x OCH ₂ Ph), 104.14 (C2'), 90.67 (C1), 82.91 (C3'), 82.60 (C3), 81.03 (C4'), 80.65 (C5'), 79.65 (C2), 78.75 (C4), 75.57 (C5), 75.14, 74.47, 73.39, 73.19, 72.99, 71.74 (6x OCH ₂ -Ph), 71.14 (C1'), 42.95 (C6), 38.99 (C6').
HRMS ESI	Obliczono dla C ₅₅ H ₅₈ N ₂ O ₁₀ Na [M + Na] ⁺ , 929.3989, znaleziono: 929.3975.
Anal.elem. (%)	Obliczono dla C ₅₅ H ₅₈ N ₂ O ₁₀ : C 72.83, H 6.45, N 3.09, znaleziono: C 72.75, H 6.49, N 3.07.
IR (film)	ν_{\max} 3333, 3087, 3062, 3030, 2922, 2869, 1669, 1567, 1496, 1454, 1362, 1140, 1073, 1027, 997, 736, 697 cm ⁻¹ .
[α]_D	+6.0 (c = 0.25).

Transformacja związku **3.26** w pochodną **3.22**

Do roztworu **3.26** (10 mg, 5,42 μmol) w CH₂Cl₂ (2 ml), dodałam TFA (0,1 ml) i H₂O (1 ml). Dwufazową mieszaninę ochłodziłam do 0°C, a następnie dodałam HgO (10 mg, 46 μmoli). Mieszaninę pozostawiłam w 0°C przez 1 godzinę. Po tym czasie przesączyłam ją przez Celit®. Stałą pozostałość przemyłam CH₂Cl₂ (2 ml) i roztwór mieszałam przez noc w temperaturze pokojowej. Warstwy rozdzieliłam, fazę organiczną wysuszyłam i zatężyłam. Widmo ¹H NMR tak przygotowanej pochodnej było identyczne z wcześniej przygotowanym mocznikiem **3.22**.⁹¹

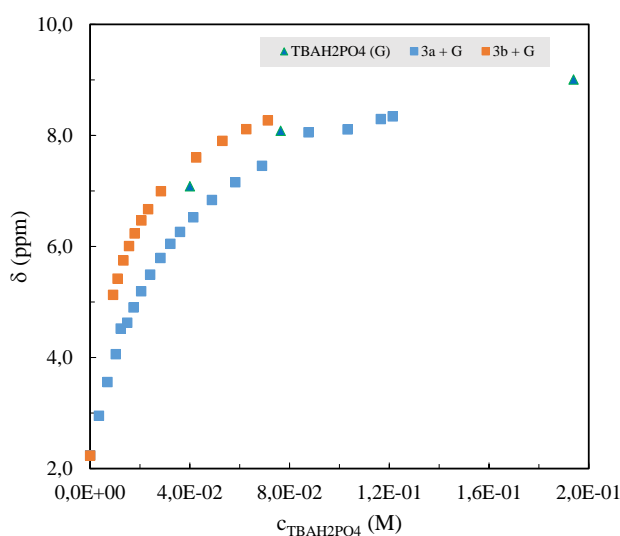
4.3. Badanie oddziaływań gość-gospodarz

4.3.1. Dane dla makrocyclicznych pochodnych mocznikowych **3.22** i **3.23**

- Za pomocą programu HypNMR możliwe było obliczenie tzw. krzywych teoretycznych (dopasowania). Stosując model globalny, polegający na uwzględnieniu przesunięć chemicznych wszystkich protonów uczestniczących w procesie kompleksowania, znacznie zmniejszyłam margines błędu wyznaczania stałej trwałości (w modelu

lokalnym stała trwałości wyznaczana jest na podstawie zmian przesunięcia tylko jednego protonu). W trakcie wykonywania eksperymentu uwzględniałam przesunięcia chemiczne protonów pochodzących zarówno od receptora, jak i od gościa- kationu tetraalkiloamoniowego oraz w przypadku octanu i benzoesanu, dodatkowo od grupy metylowej i fenylowej. Takie podejście miało jeszcze jeden atut. Śledzenie protonów, nie biorących formalnie udziału w wiązaniu, pozwoliło na uchwycenie ewentualnych zmian konformacyjnych, którym ulegał receptor podczas kompleksowania. W typowym miareczkowaniu zbierałam 16-18 punktów pomiarowych oraz śledziłam sygnały pochodzące od 10 do 20 różnych protonów.

- Do pomiarów wykorzystywałam komercyjnie dostępne sole tetrabutylamoniowe: chlorek (TBACl), diwodorofosforan (TBAH_2PO_4), octan (TBAMeCO_2) i benzoesan (TBAPhCO_2). Jako rozpuszczalnik wybrałam $\text{MeCN-}d_3$ o 99,80% czystości izotopowej.
- W celu określenia trybu wiązania receptorów **3.22** i **3.23**, rozpatrywałam dwa możliwe scenariusze, tj. prosty model 1:1 HG lub złożony 1:1 + 1:2 H:G (H- gospodarz, G- gość).
- Możliwe zjawiska samoasocjacji zostały wykluczone przez dodatkowe eksperymenty rozcieńczeniowe (dane nieuwzględnione).



Rysunek 4.1 Eksperymentalne zmiany przesunięć chemicznych dla wymiennych protonów wody i fosforanu w $\text{MeCN-}d_3$ w temperaturze 298K: czystego TBAH_2PO_4 (G) (zielone trójkąty), **3.22** + G (niebieskie kwadraty), **3.23** + G (pomarańczowe kwadraty).

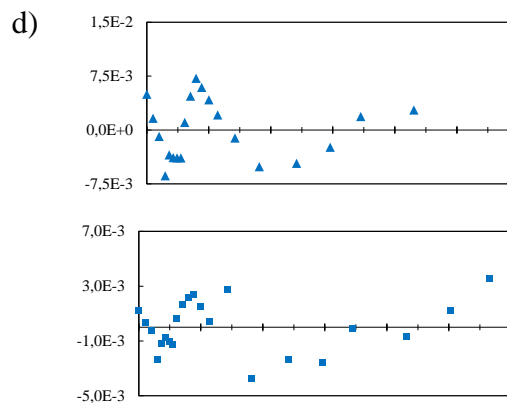
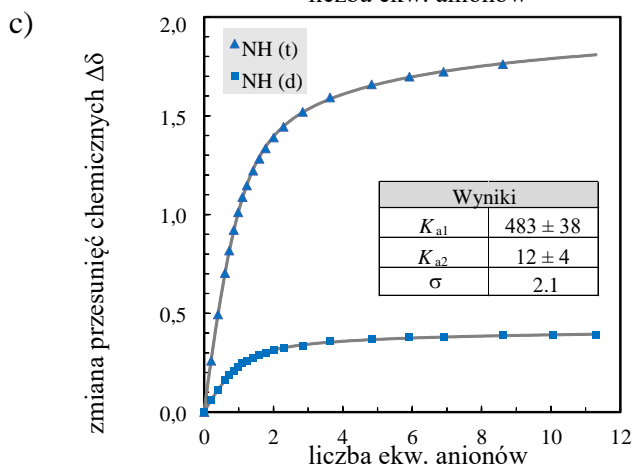
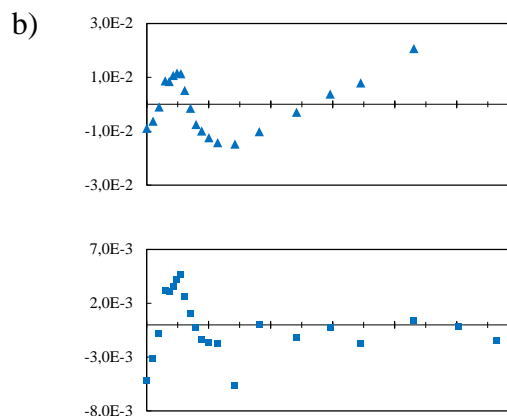
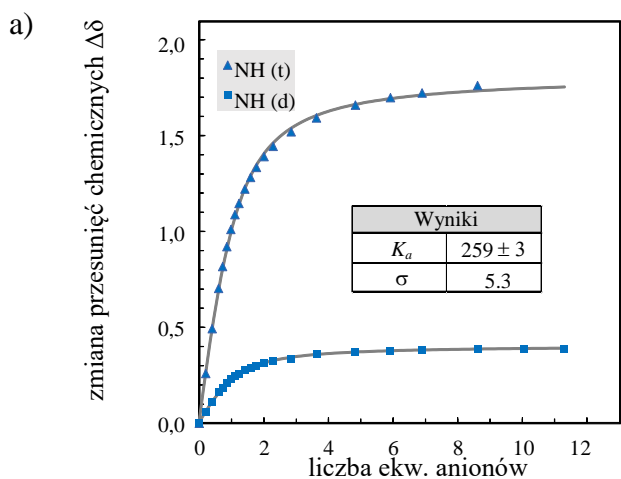
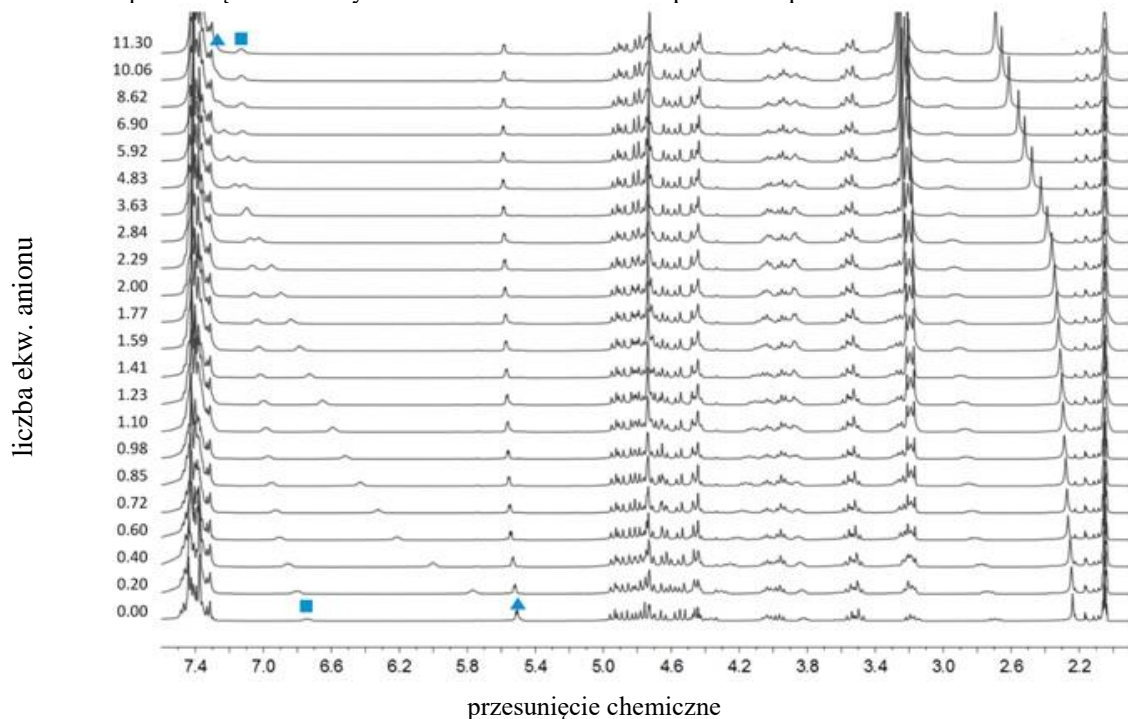
- W dwóch przypadkach, tz. **3.22** + TBA.H₂PO₄ i **3.23** + TBA.H₂PO₄, dopasowanie danych eksperymentalnych do równoczesnego modelu wiązania 1: 1 HG + G2 było znacznie lepsze niż dopasowanie do modelu 1:1 lub 1:1 + 1:2 (H:G). Model przyjmujący dimeryzację H₂PO₄⁻ jest potwierdzony danymi literaturowym^{104,105} i obserwacją, że przesunięcie chemiczne dla wymiennych protonów wody i fosforanu, wykazuje zależne od stężenia zachowanie, tj. przesunięcie sygnałów rezonansowych w dół, gdy stężenie soli fosforanowej wzrasta (Rysunek 4.1).
- Eksperymentalna izoterma wiązania dla kompleksu **3.23**/H₂PO₄⁻ jest bardziej stroma niż odpowiednie izotermy wiązania zarejestrowane odpowiednio dla czystego kompleksu TBA·H₂PO₄ lub **3.23**/H₂PO₄⁻. Sugeruje to, że dimeryzacja anionu H₂PO₄⁻ jest bardziej wyraźna w pierwszym przypadku. Innymi słowy, K_{dim} powinna być wyższa dla **3.23** niż dla **3.22** i czystego TBA·H₂PO₄ i takie założenie jest faktycznie zgodne z dopasowanymi stałymi wiązania ($K_{dim} = 78$ vs 3 M⁻¹ dla odpowiednio **3.23** i **3.22**, Tabela 4.1 pozycje 15 i 18). Podsumowując, dodanie obu badanych makrocyclicznych receptorów sacharozy **3.22** i **3.23** ma znaczący wpływ na równowagę dimeryzacji anionu diwodorofosforanowego.
- Z rozważań sterycznych można wywnioskować, że dwanaście podstawników benzylowych obecnych w każdym z receptorów (**3.22** i **3.23**) generuje dużą zawadę przestrzenną, co zasadniczo nie pozwala na wiązanie drugiego anionowego gościa. Ponadto, sztywność makrocyclicznego pierścienia i bliskość wewnątrzcząsteczkowych wiązań wodorowych w receptorach **3.22** i **3.23**, pozwala na założenie, że jednoczesne wiązanie drugiego anionu (tz. model 1: 1 + 1: 2 H: G) jest mocno ograniczone w tych układach, tj. receptory **3.22** i **3.23** są zdolne do wiązania tylko jednego anionu, w sposób kooperatywny lub niekooperatywny. To założenie, w szczególności dla miareczkowania obu receptorów karboksylanami, jest poparte porównywalnymi wartościami zmian przesunięcia chemicznego ($\Delta\delta_{max}$) dla mocznika i anomerycznych protonów cukrowych dla obu wiarygodnych modeli wiązania 1: 1 i 1: 1 + 1: 2 HG (porównaj Tabela 4.1, pozycje 5 vs. 6, 7 vs. 8, 9 vs.10, 11 vs. 12).

Tabela 4.1 Szczegóły miareczkowania, globalne stałe stabilności K_a (M^{-1}) i wybrane maksymalne przesunięcia sygnału ($\Delta\delta_{\max}$) mocznika i anomerycznych protonów CH dla receptorów **3.22** i **3.23** z różnymi anionami w MeCN- d_3 w temperaturze 298 K ^[a]

Lp.	Receptor	Anion ^[b]	C_H (M)	C_G (M)	Model wiązań (H:G)	K_a (M^{-1})	$\Delta\delta_{\max}$ (ppm)		
							NH _■	NH _▲	CH _■
1	3.22	Cl ⁻	0.0107	0.2900	1:1	259±3	1.81	0.40	0.09
2					1:1 + 1:2	483±38 (12±4)	2.02 ^[c]	0.43 ^[c]	0.08 ^[c]
3	3.23	Cl ⁻	0.0100	0.2479	1:1	386±5	1.52	1.44	0.30
4					1:1 + 1:2	617±2 (12±1)	1.64 ^[c]	1.56 ^[c]	0.31 ^[c]
5	3.22	MeCO ₂ ⁻	0.0097	0.3188	1:1	2628±51	3.27	0.46	0.16
6					1:1 + 1:2	>10000	3.05 ^[c]	0.46 ^[c]	0.16 ^[c]
7	3.23	MeCO ₂ ⁻	0.0105	0.2647	1:1	1390±26	2.26	1.96	0.16
8					1:1 + 1:2	>10000	2.26 ^[c]	1.95 ^[c]	0.16 ^[c]
9	3.22	PhCO ₂ ⁻	0.0100	0.2813	1:1	3772±59	3.15	0.55	0.18
10					1:1 + 1:2	>10000	3.14 ^[c]	0.46 ^[c]	0.18 ^[c]
11	3.23	PhCO ₂ ⁻	0.0106	0.2544	1:1	2958±96	2.27	2.13	0.10
12					1:1 + 1:2	>10000	2.30 ^[c]	2.12 ^[c]	0.21 ^[c]
13					1:1	126±1	2.83	0.59	0.14
14	3.22	H ₂ PO ₄ ⁻	0.0107	0.2843	1:1 + 1:2	150±9 (5.4±2.5)	2.93 ^[c]	0.63 ^[c]	0.11 ^[c]
15					1:1 HG + G ₂	122±1 (2.9±0.3)	2.93	0.61	0.15
16					1:1	184±5	1.74	1.65	0.16
17	3.23	H ₂ PO ₄ ⁻	0.0108	0.2551	1:1 + 1:2	– ^[d]	N/A	N/A	N/A
18					1:1 HG + G ₂	189±4 (78±8)	2.16	2.03	0.19

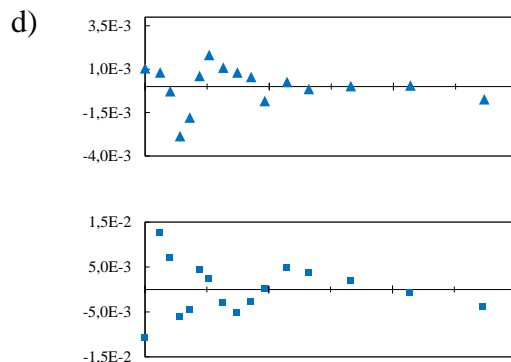
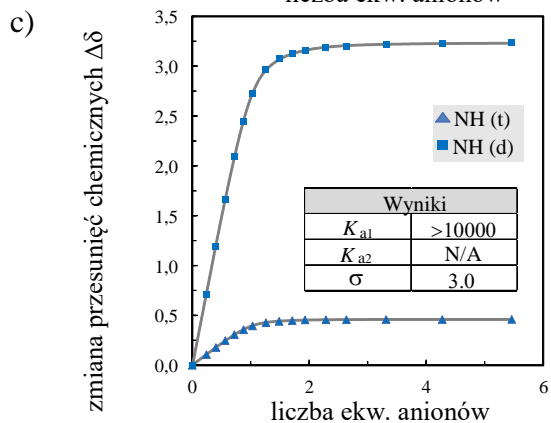
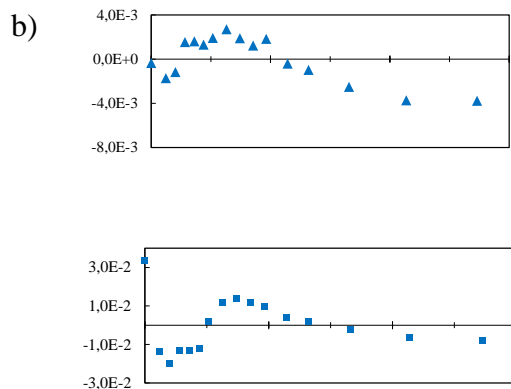
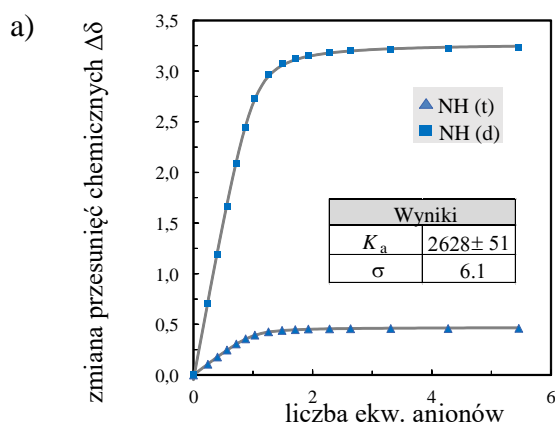
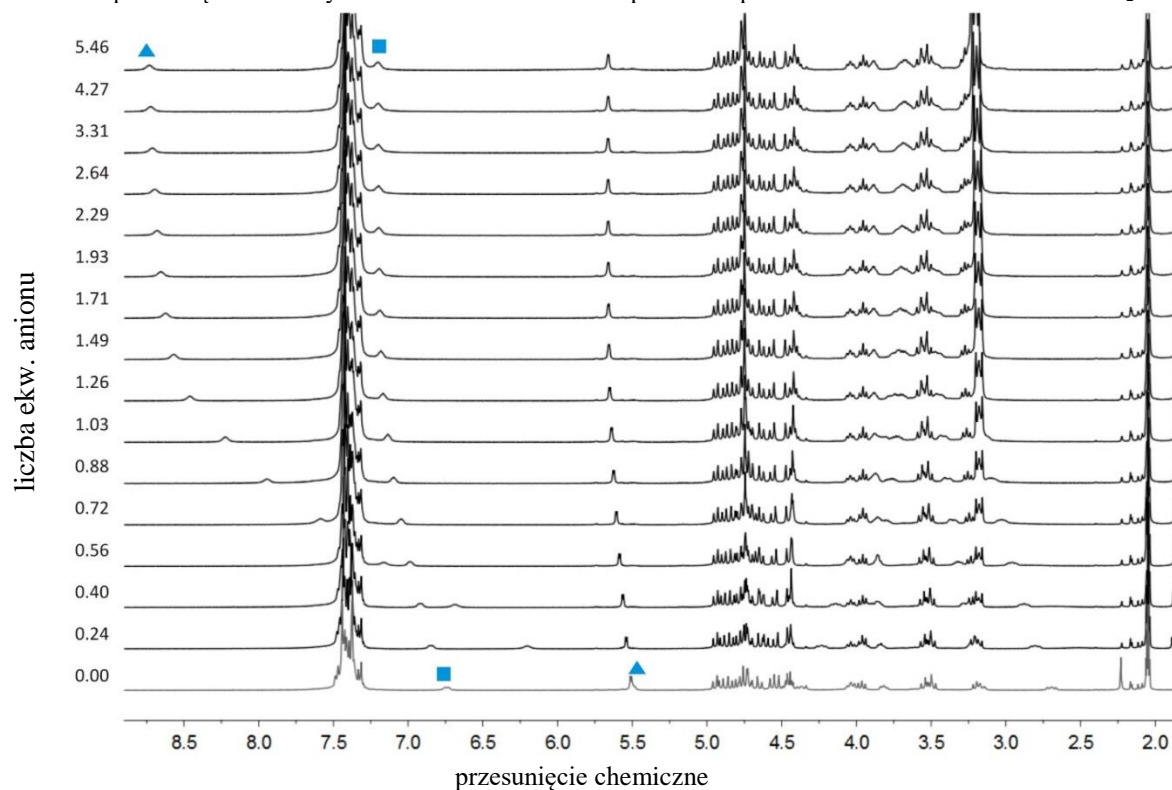
[a] Określone na podstawie eksperymentów miareczkowania ¹H NMR i dopasowania krzywej nieliniowej za pomocą oprogramowania HypNMR 2008¹⁰⁶; [b] aniony dodane jako sole tetrabutylamoniumowe (TBA); [c] maksymalne przesunięcie chemiczne ($\Delta\delta_{\max}$) dla kompleksu HG₂; [d] dopasowanie nie powiodło się.

Zmiana przesunięć chemicznych na widmach ^1H NMR receptora **3.22** podczas miareczkowania TBACl.



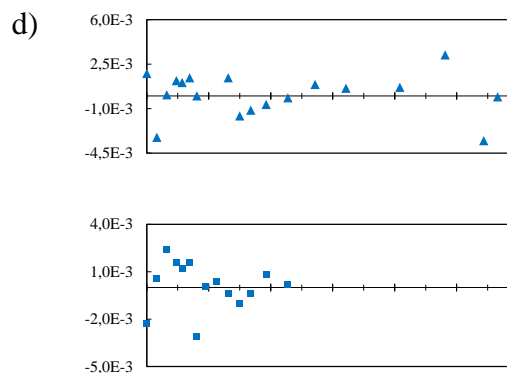
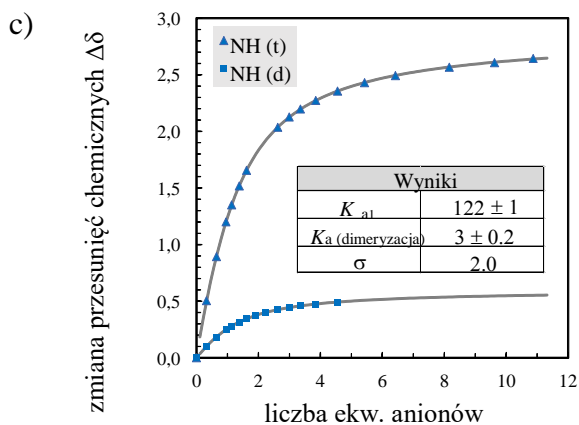
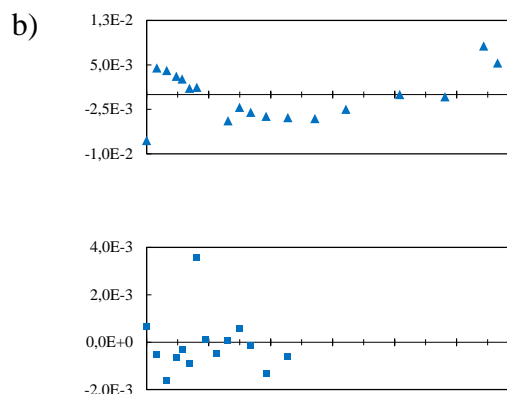
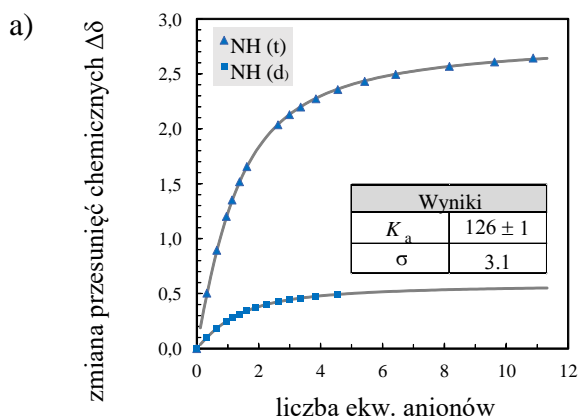
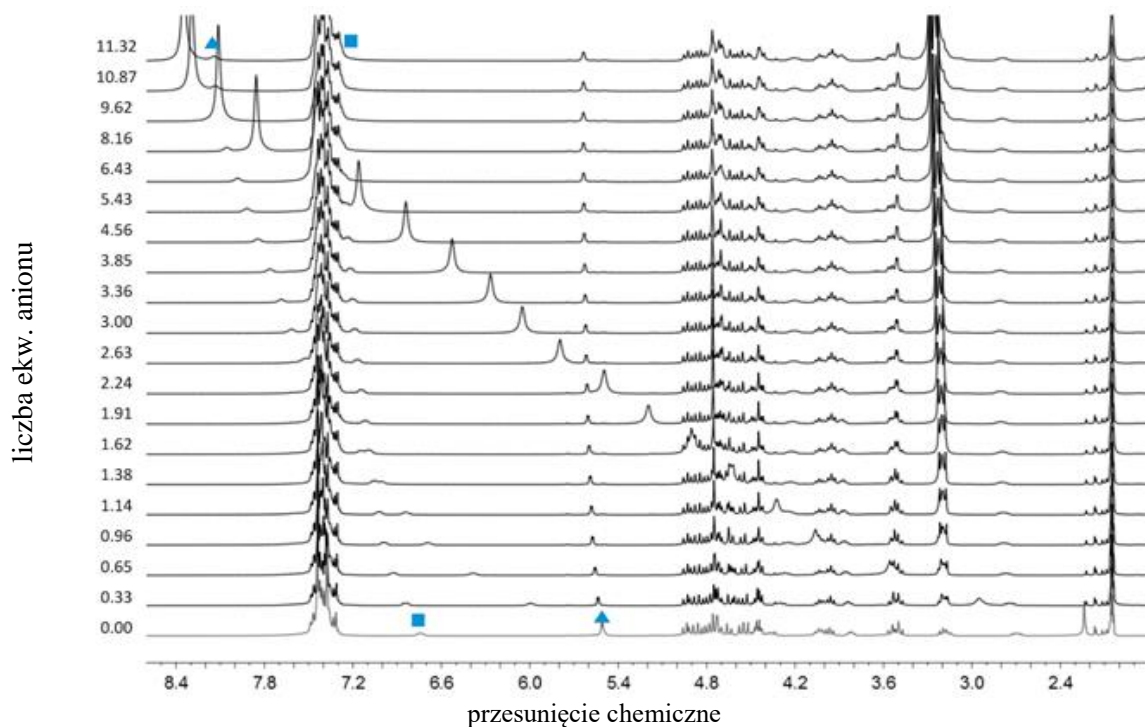
Eksperymentalne zmiany przesunięcia chemicznego (symbole) i obliczone izotermy wiązania (szare linie) do miareczkowania receptora **3.22** za pomocą TBACl zakładając prosty model wiązania 1:1 HG (a) lub całkowicie zrelaksowany 1:1 + 1:2 HG (c); (b, d) rozkład rezidualny dla odpowiedniego przesunięcia chemicznego dla przyjętego modelu wiązania; H - host; G - gość.

Zmiana przesunięć chemicznych na widmach ^1H NMR receptora **3.22** podczas miareczkowania TBAMeCO_2



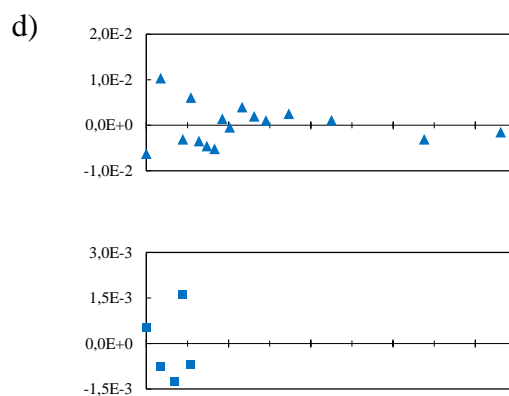
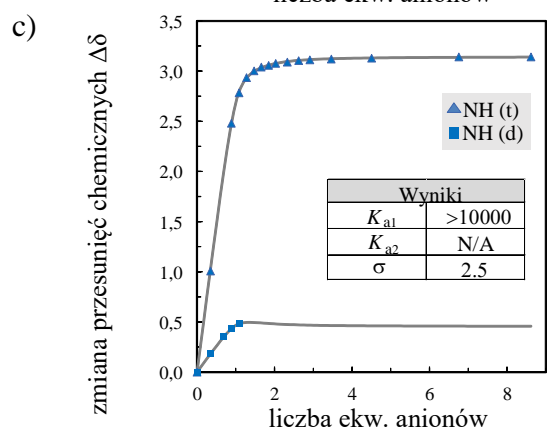
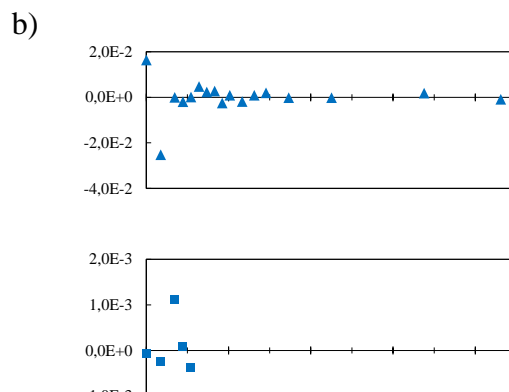
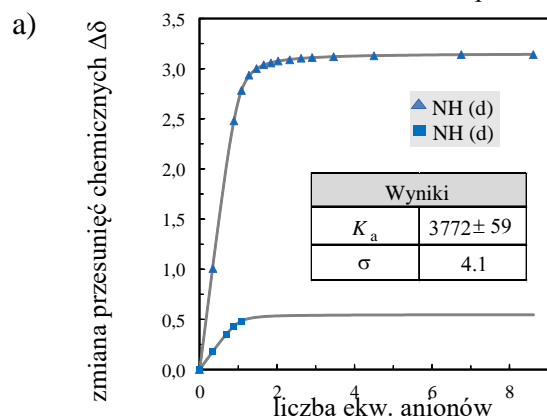
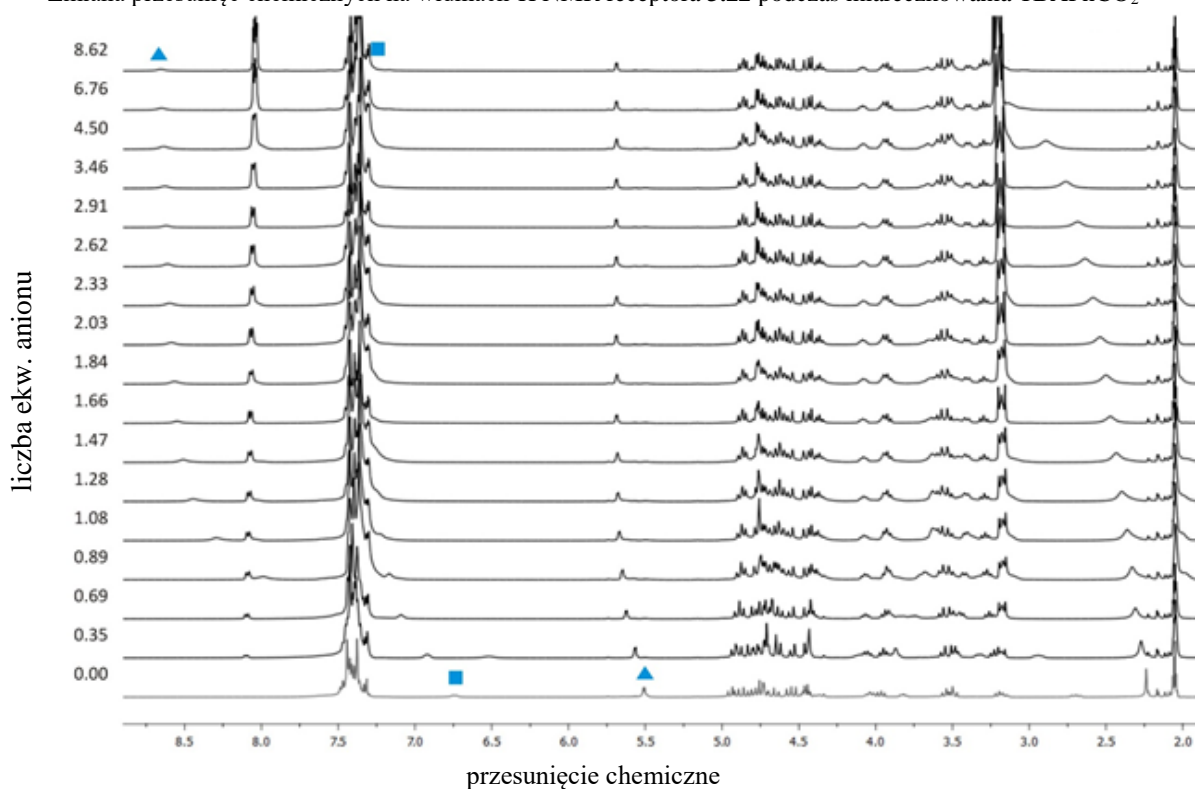
Eksperymentalne zmiany przesunięcia chemicznego (symbole) i obliczone izotermy wiązania (szare linie) do miareczkowania receptora **3.22** za pomocą TBAMeCO_2 zakładając prosty model wiązania 1:1 HG (a) lub całkowicie zrelaksowany 1:1 + 1:2 HG (c); (b, d) rozkład rezydualny dla odpowiedniego przesunięcia chemicznego dla przyjętego modelu wiązania; H - host; G - gość.

Zmiana przesunięć chemicznych na widmach ^1H NMR receptora **3.22** podczas miareczkowania TBAH_2PO_4



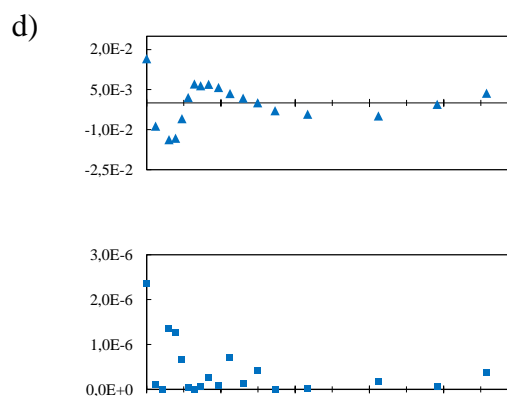
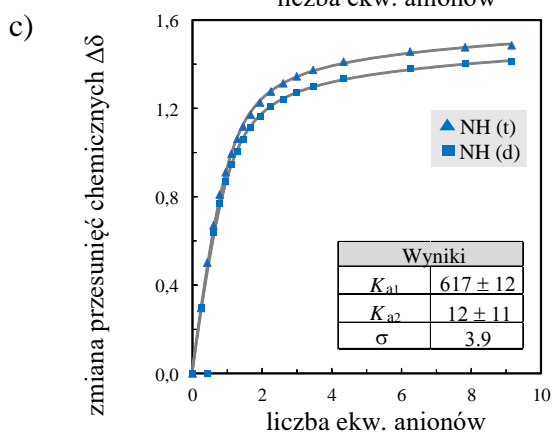
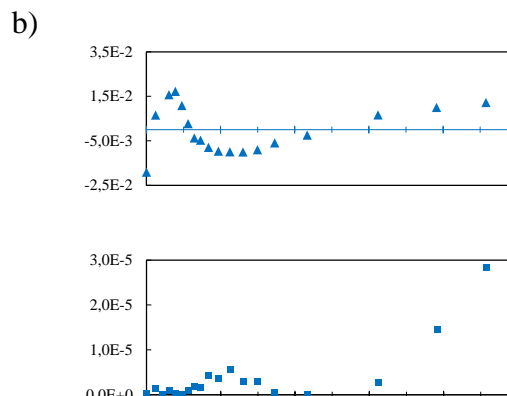
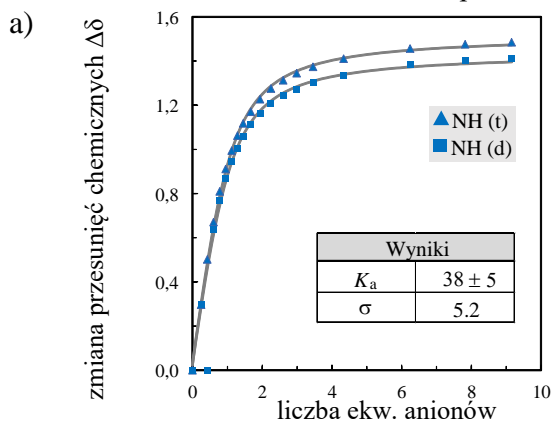
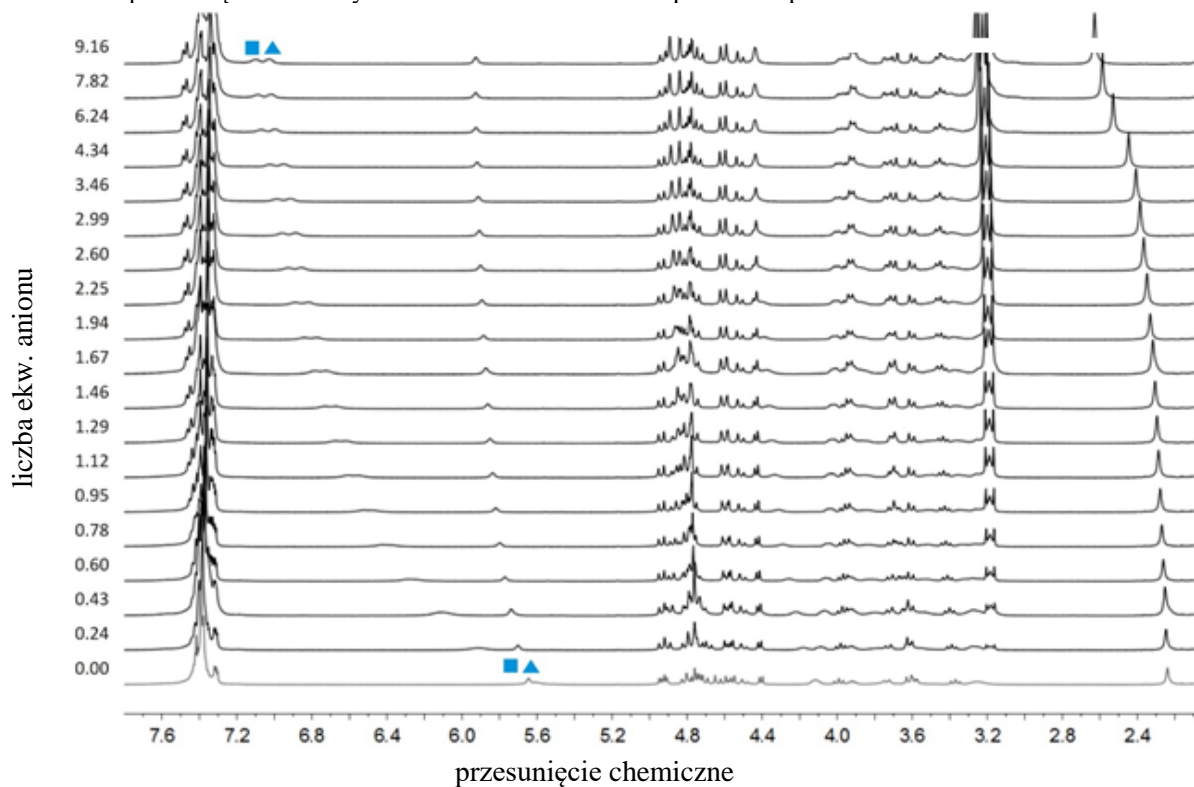
Eksperymentalne zmiany przesunięcia chemicznego (symbole) i obliczone izotermy wiązania (szare linie) do miareczkowania receptora **3.22** za pomocą TBAH_2PO_4 zakładając prosty model wiązania 1:1 HG (a) lub całkowicie zrelaksowany 1:1 + 1:2 HG (c); (b, d) rozkład rezydualny dla odpowiedniego przesunięcia chemicznego dla przyjętego modelu wiązania; H - host; G - gość.

Zmiana przesunięć chemicznych na widmach ^1H NMR receptora **3.22** podczas miareczkowania TBAPhCO_2



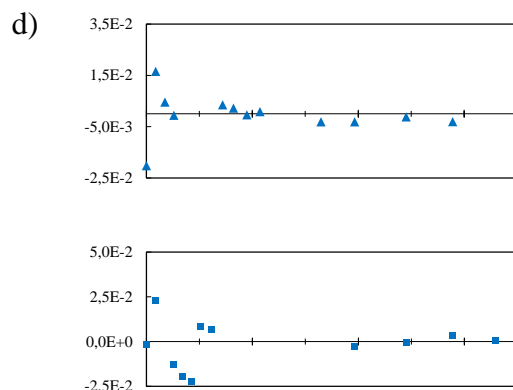
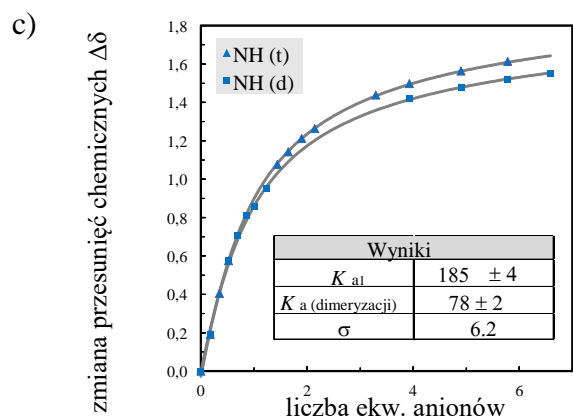
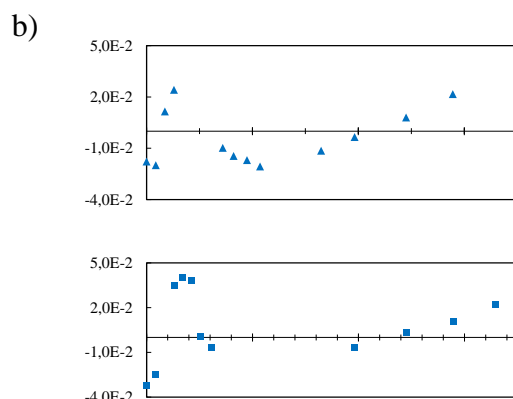
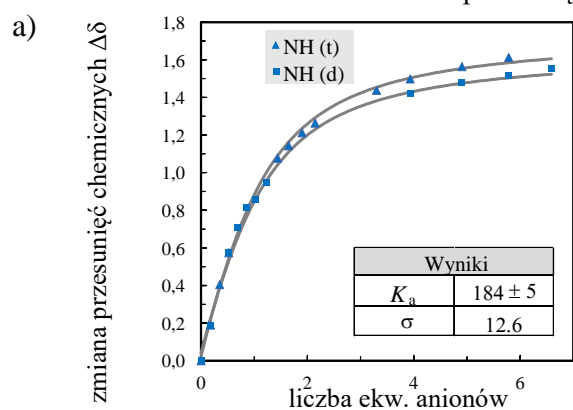
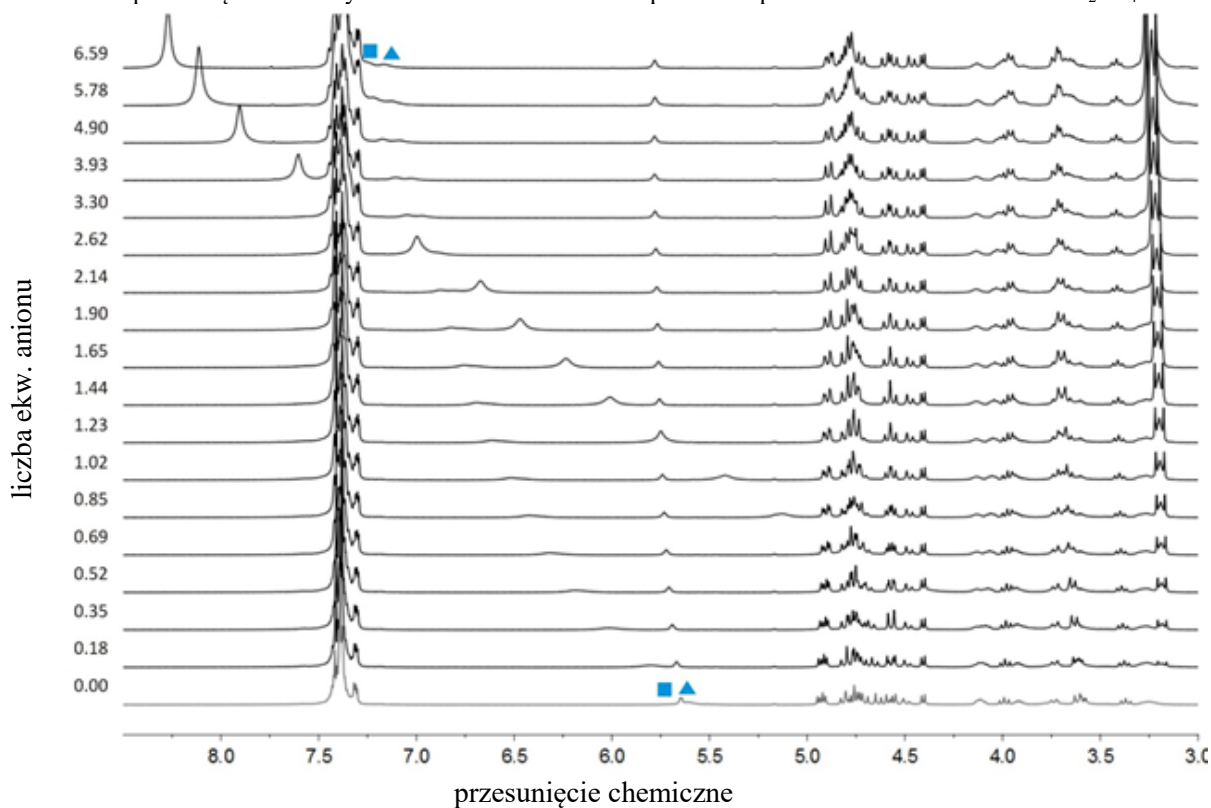
Eksperymentalne zmiany przesunięcia chemicznego (symbole) i obliczone izotermy wiązania (szare linie) do miareczkowania receptora **3.22** za pomocą TBAPhCO_2 zakładając prosty model wiązania 1:1 HG (a) lub całkowicie zrelaksowany 1:1 + 1:2 HG (c); (b, d) rozkład rezydualny dla odpowiedniego przesunięcia chemicznego dla przyjętego modelu wiązania; H - host; G - gość.

Zmiana przesunięć chemicznych na widmach ^1H NMR receptora **3.23** podczas miareczkowania TBACl.



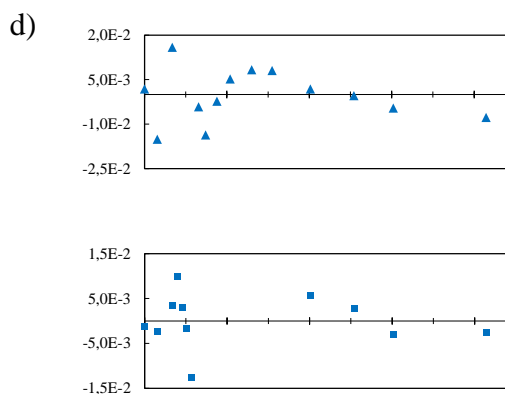
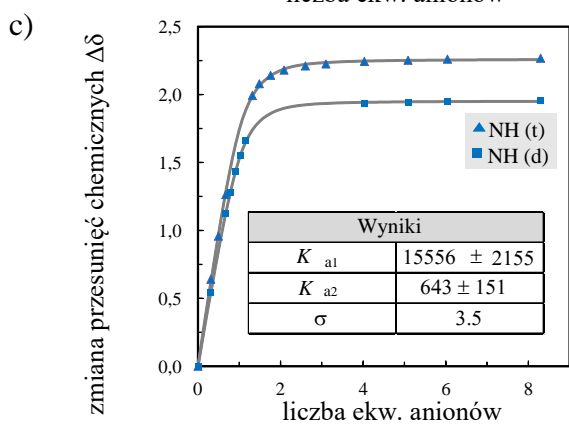
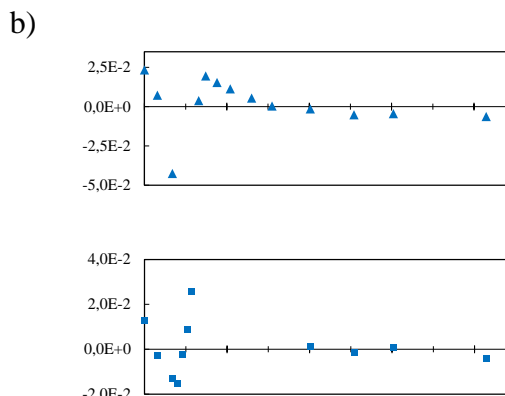
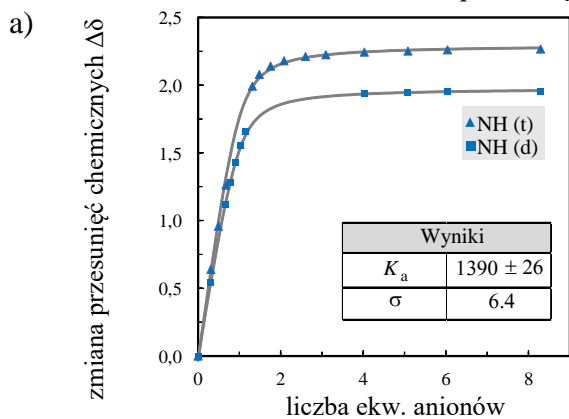
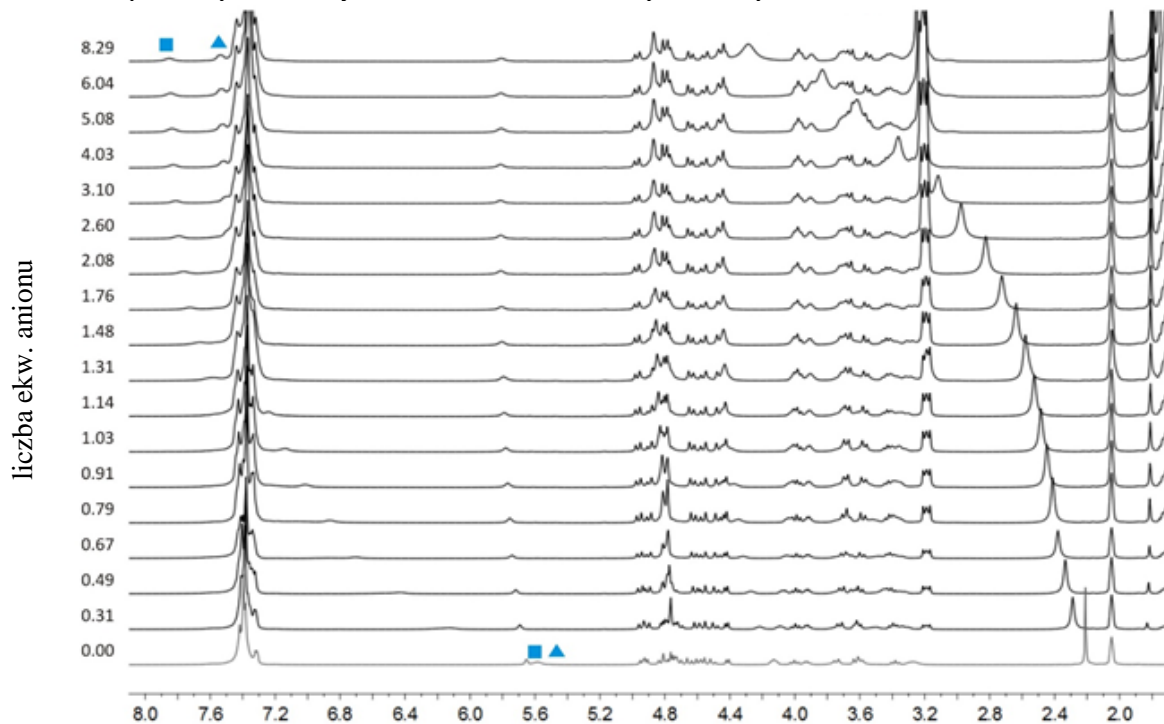
Eksperymentalne zmiany przesunięcia chemicznego (symbole) i obliczone izotermy wiązania (szare linie) do miareczkowania receptora **3.23** za pomocą TBACl zakładając prosty model wiązania 1:1 HG (a) lub całkowicie zrelaksowany 1:1 + 1:2 HG (c); (b, d) rozkład rezydualny dla odpowiedniego przesunięcia chemicznego dla przyjętego modelu wiązania; H - host; G - gość.

Zmiana przesunięć chemicznych na widmach ^1H NMR receptora **3.23** podczas miareczkowania TBAH_2PO_4



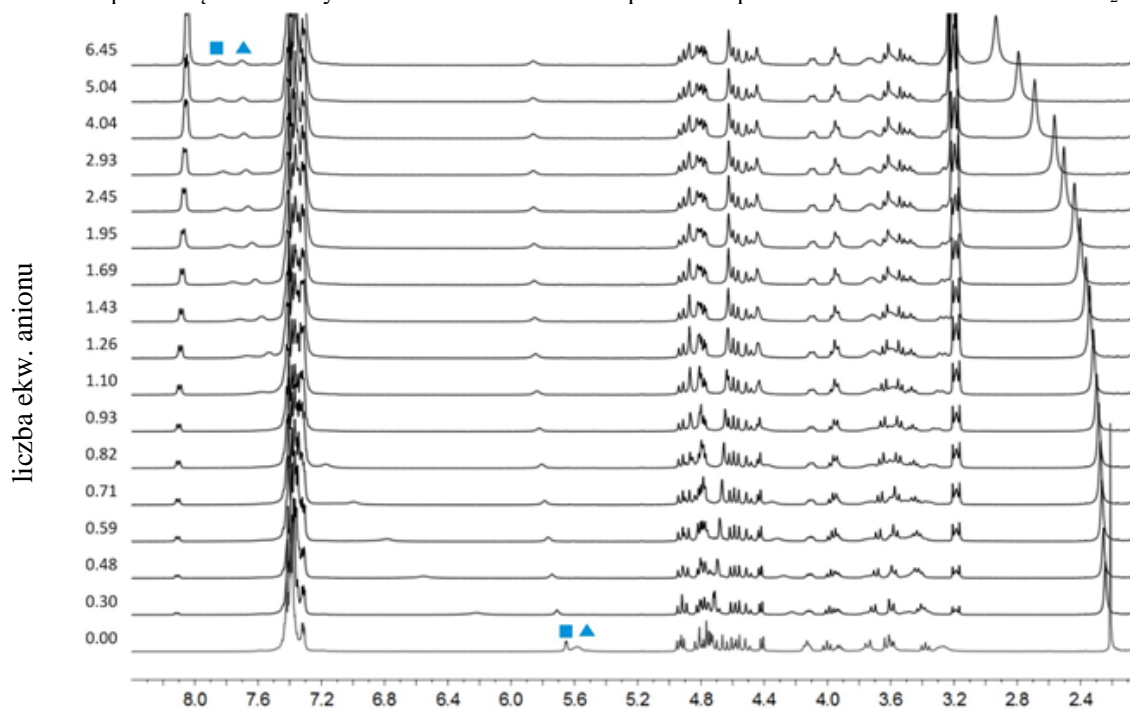
Eksperymentalne zmiany przesunięcia chemicznego (symbole) i obliczone izotermy wiązania (szare linie) do miareczkowania receptora **3.23** za pomocą TBAH_2PO_4 zakładając prosty model wiązania 1:1 HG (a) lub całkowicie zrelaksowany 1:1 + 1:2 HG (c); (b, d) rozkład rezydualny dla odpowiedniego przesunięcia chemicznego dla przyjętego modelu wiązania; H - host; G - gość.

Zmiana przesunięć chemicznych na widmach ^1H NMR receptora **3.23** podczas miareczkowania TBAMeCO_2

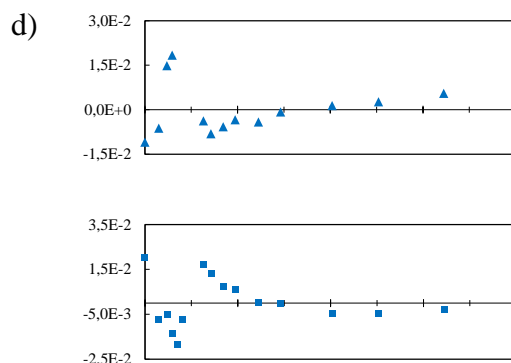
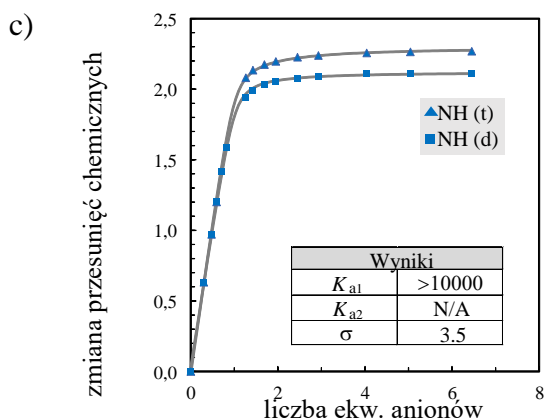
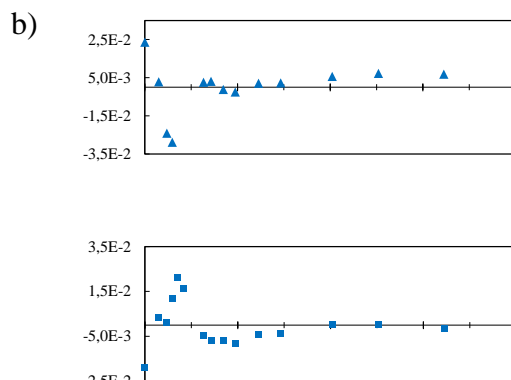
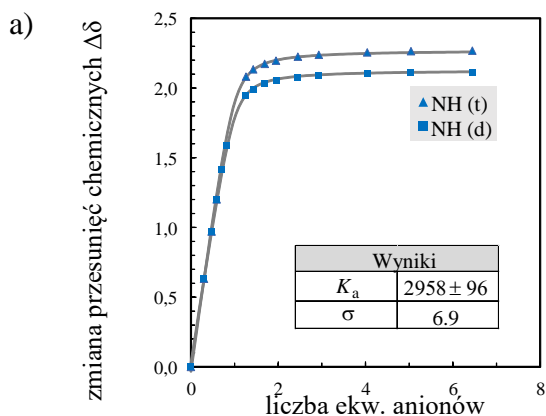


Eksperymentalne zmiany przesunięcia chemicznego (symbole) i obliczone izotermy wiązania (szare linie) do miareczkowania receptora **3.23** za pomocą TBAMeCO_2 zakładając prosty model wiązania 1:1 HG (a) lub całkowicie zrelaksowany 1:1 + 1:2 HG (c); (b, d) rozkład rezydualny dla odpowiedniego przesunięcia chemicznego dla przyjętego modelu wiązania; H - host; G - gość.

Zmiana przesunięć chemicznych na widmach ^1H NMR receptora **3.23** podczas miareczkowania TBAPhCO_2



przesunięcie chemiczne



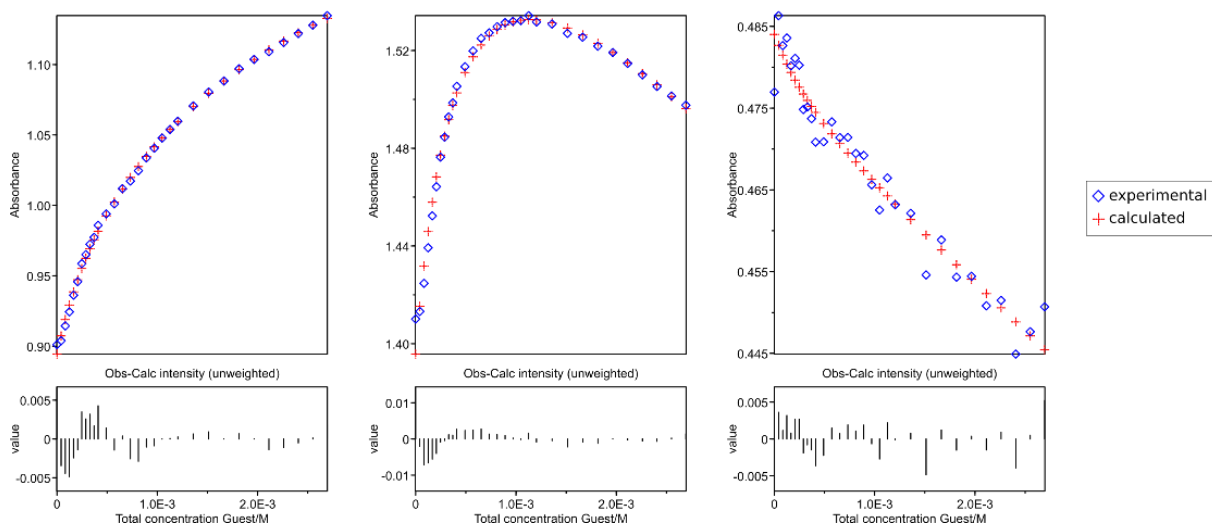
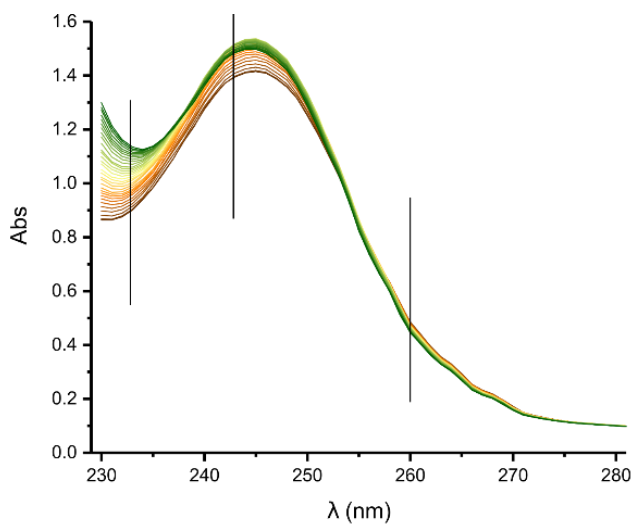
Eksperymentalne zmiany przesunięcia chemicznego (symbole) i obliczone izotermy wiązania (szare linie) do miareczkowania receptora **3.23** za pomocą TBAPhCO_2 zakładając prosty model wiązania 1:1 HG (a) lub całkowicie zrelaksowany 1:1 + 1:2 HG (c); (b, d) rozkład rezydualny dla odpowiedniego przesunięcia chemicznego dla przyjętego modelu wiązania; H - host; G - gość.

4.3.2. Dane dla makrocyclicznych pochodnych tiomocznikowych 3.26, 3.27, 3.28

- Jako rozpuszczalnik do przygotowania roztworów wybrałam acetonitryl (HPLC). Sole TBA (TBACl, TBAH₂PO₄, CH₃COOTBA i PhCOOTBA) suszyłam przez noc w temperaturze pokojowej pod wysoką próżnią (1 mbar) bezpośrednio przed użyciem.
- Widmo UV-Vis było rejestrowane po homogenizacji mieszaniny za pomocą mieszadła magnetycznego (30 s). Zebrane dane zostały następnie przeanalizowane przez HyperSpec.
- W przypadku receptora **3.28** dodatek soli TBA nie powodował zmian na widmach.
- Dla związków **3.26** i **3.27** dane potwierdziły tworzenie się wyłącznie kompleksu 1:1 lub 1:1 i 1:2 (H:G). Zastosowanie złożonego modelu wiązania spowodowało bardziej losowy rozkład reszt i ich niższą amplitudę.

3.26 + Cl⁻

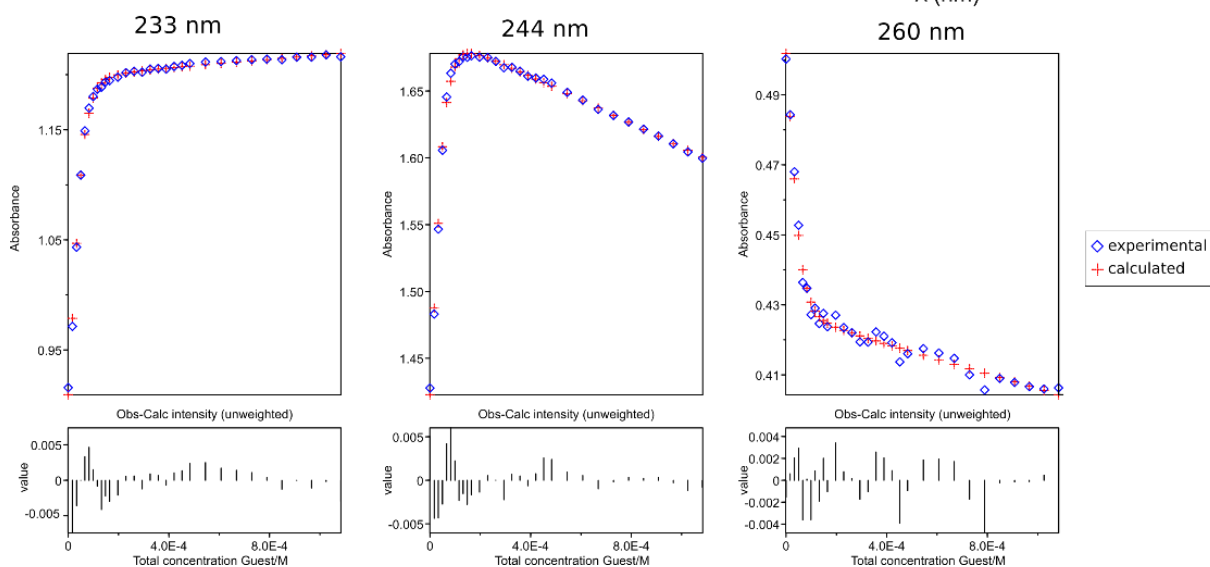
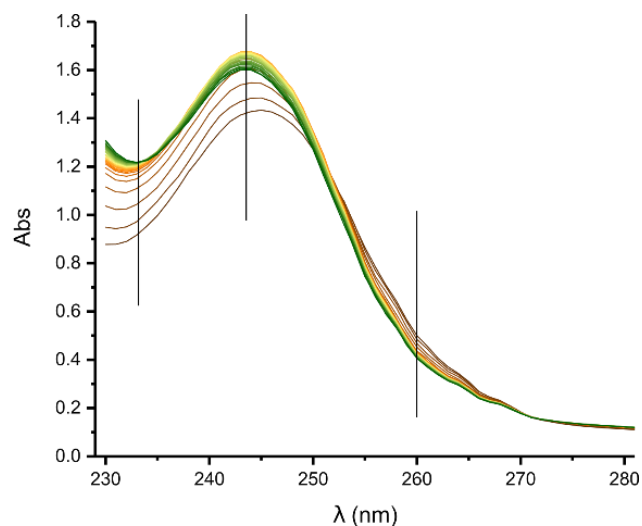
C0(Host)=	5.48E-05 M
C0(Guest)=	0.0372 M
V0=	2.235 mL
titration steps: 10x2.5uL; 10x5uL; 10x10uL	
Ka,1	2512 M ⁻¹
Ka,2	95 M ⁻¹
233 nm	244 nm



Wykresy miareczkowań UV-Vis dla receptora 3.26 za pomocą TBACl

3.26 + AcO⁻

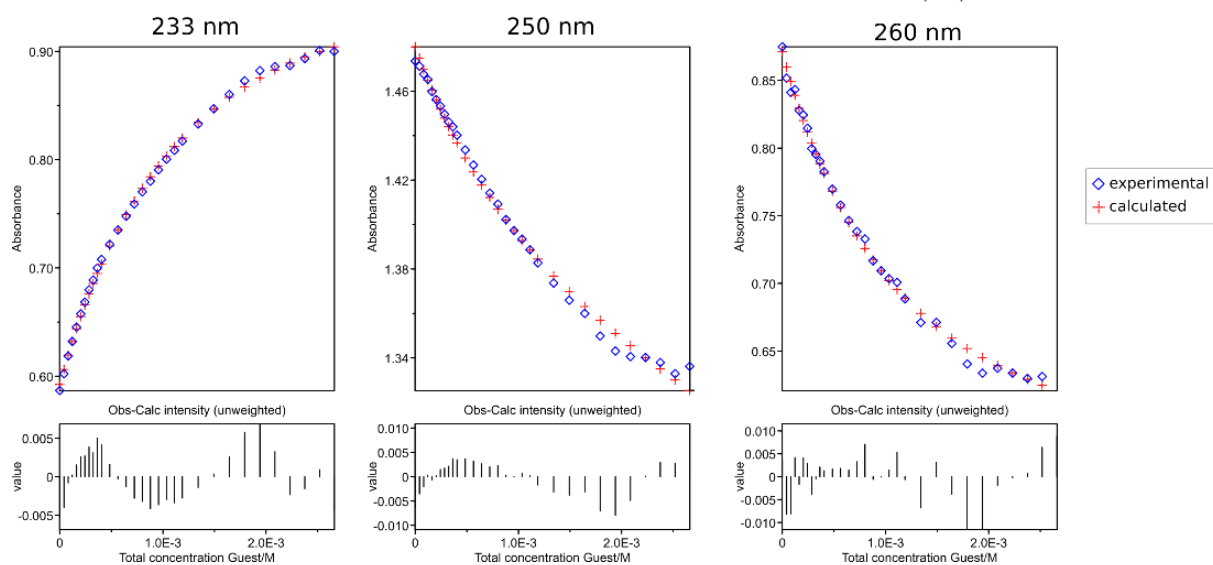
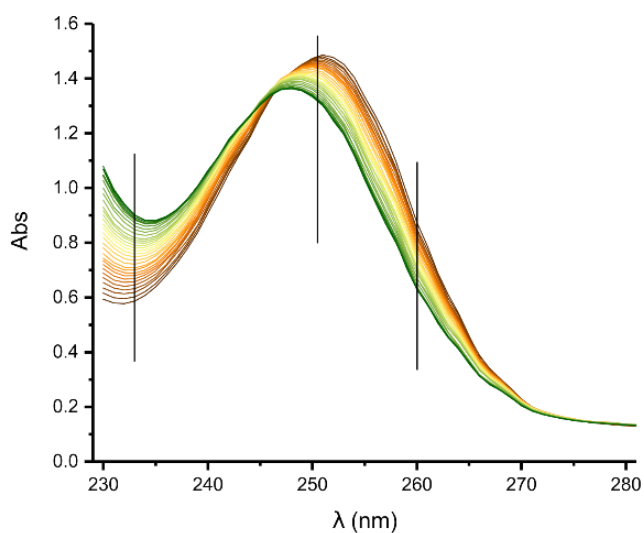
C0(Host)=	5.48E-05 M	
C0(Guest)=	0.0155 M	
V0=	2.226 mL	
titration steps:		
10x2.5uL; 10x5uL; 10x10uL		
Ka,1	15800000 M ⁻¹	
Ka,2	158000 M ⁻¹	



Wykresy miareczkowań UV-Vis dla receptora 3.26 za pomocą AcOTBA

3.27 + Cl⁻

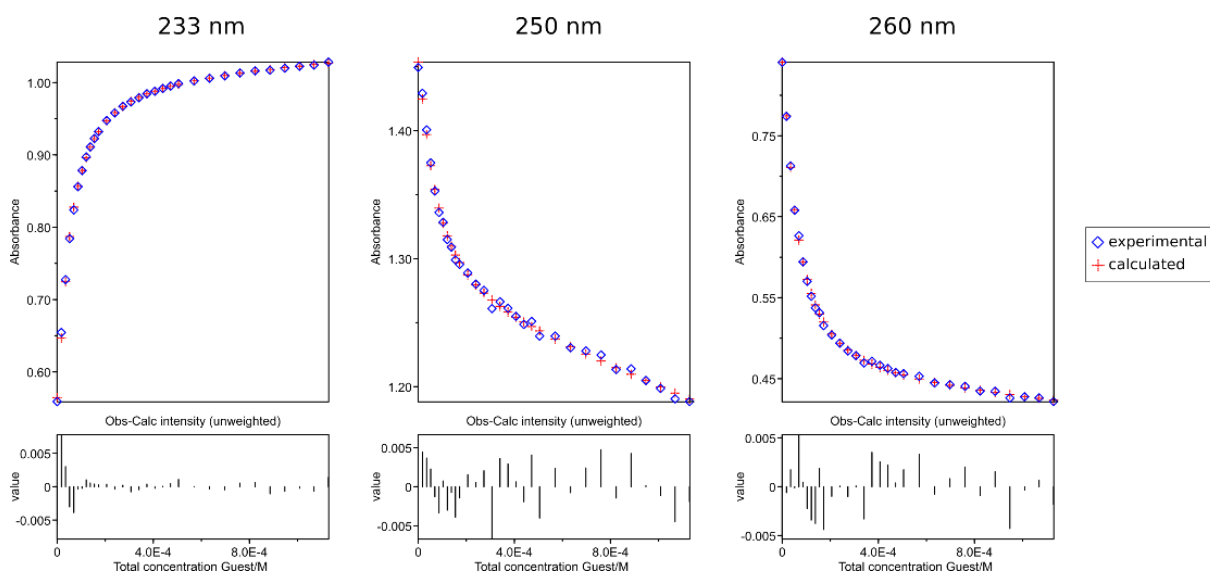
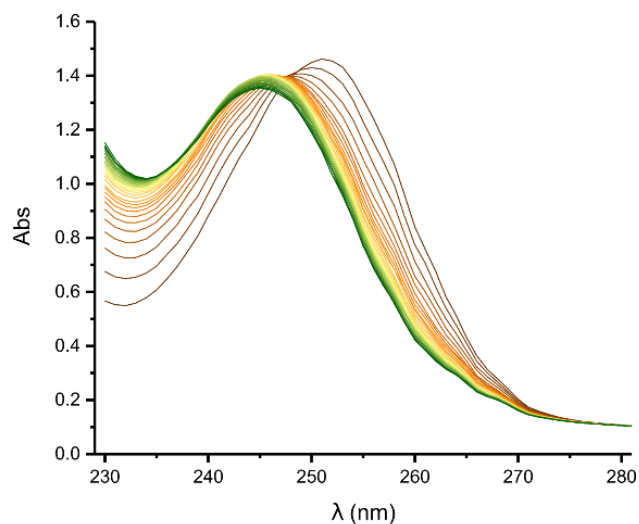
CO(Host)=	4.82E-05 M
CO(Guest)=	0.037150054 M
V0=	2.235 mL
titration steps: 10x2.5uL; 10x5uL; 10x10uL	
Ka,1	708 M ⁻¹
Ka,2	38 M ⁻¹



Wykresy miareczkowań UV-Vis dla receptora 3.27 za pomocą TBACl.

3.27 + AcO⁻

CO(Host)=	4.82E-05 M
CO(Guest)=	0.0155 M
V0=	2.237 mL
titration steps: 10x2.5uL; 10x5uL; 10x10uL	
Ka,1	1060000 M ⁻¹
Ka,2	16200 M ⁻¹



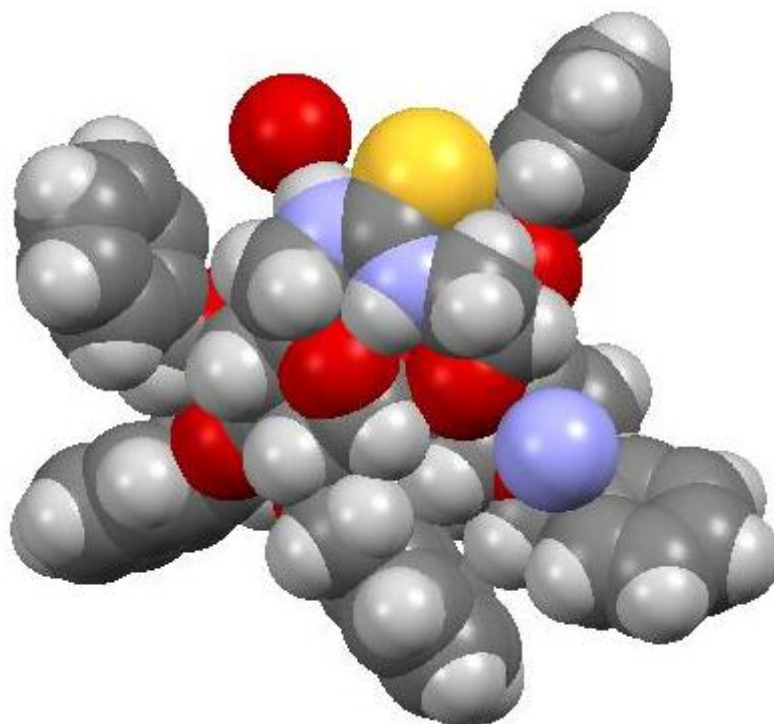
Wykresy miareczkowań UV-Vis dla receptora 3.27 za pomocą AcOTBA

4.4 Analiza rentgenostrukturalna tiomocznikowej pochodnej 3.28

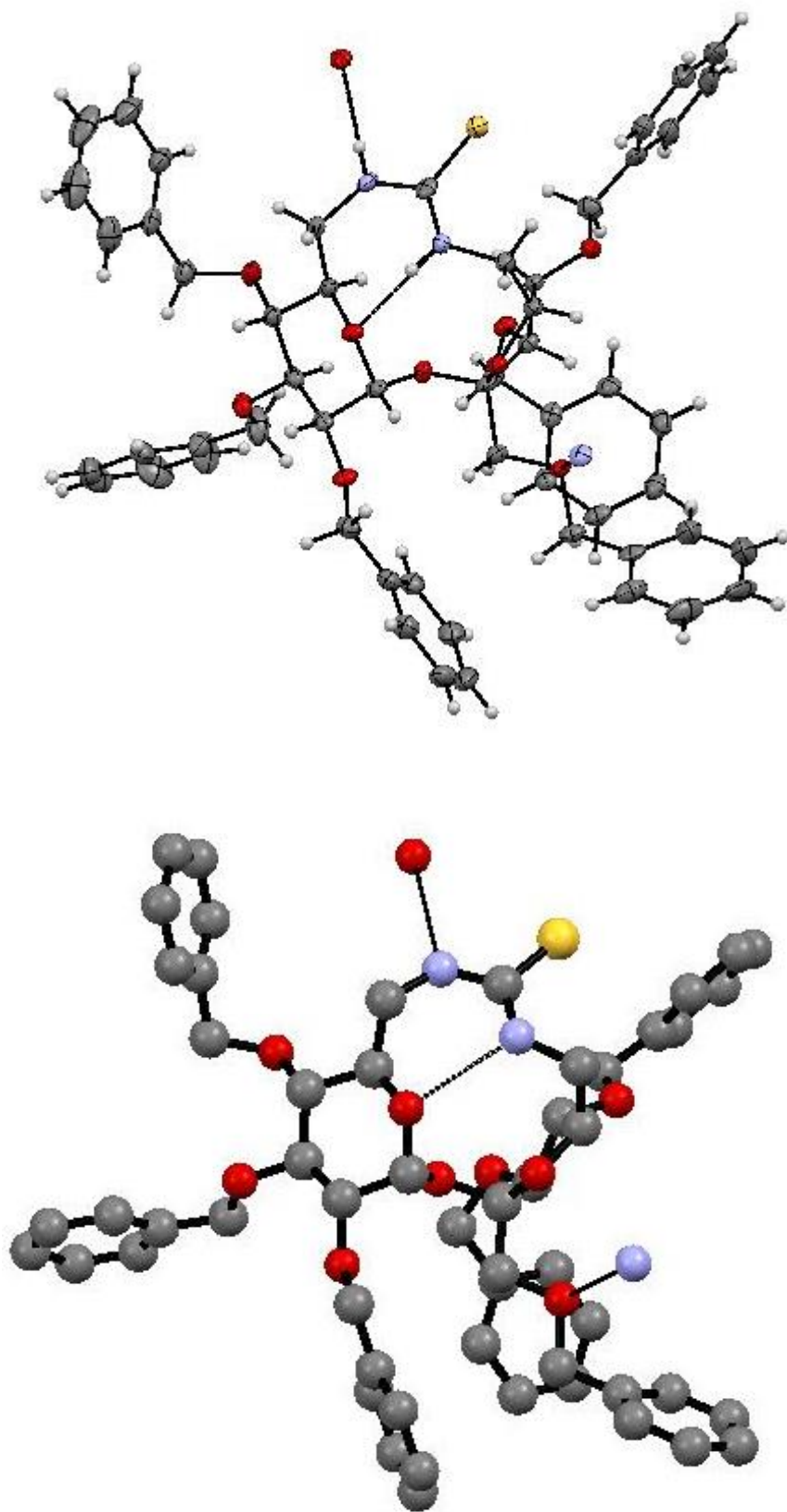
Pomiary dyfrakcji rentgenowskiej wybranego monokryształu przeprowadzono na dyfraktometrze Agilent Supernova, w temperaturze 100 K przy użyciu promieniowania Mo-K α (0,7107 Å). Redukcję danych przeprowadzono za pomocą oprogramowania CrysAlisPRO.¹⁰⁷ Struktura została rozwiązana metodami bezpośrednimi i była udokładniana pełnomacierzową metodą najmniejszych kwadratów SHELXS97 i SHELXL97.¹⁰⁸

Kryształ **3.28** układ krystalograficzny - rombowy, grupa przestrzenna P212121, parametry komórki elementarnej: a=11.1611(7), b=18.4375(11), c=23.2735(12) Å, V= 4789.3(5)Å³, Z=4, Dcalc=1.385g cm⁻³, μ =1.782 mm⁻¹, R1=0.0635 dla 6643 refleksów [Fo > 4 σ (Fo)] oraz 0.1075 dla wszystkich danych, wR2=0.1795, S=0.911

Pełne dane krystalograficzne zostały zdeponowane w bazie danych Cambridge i są dostępne pod numerem CCDC 1584391. Dane te można uzyskać bezpłatnie w The Cambridge Crystallographic Data Center.



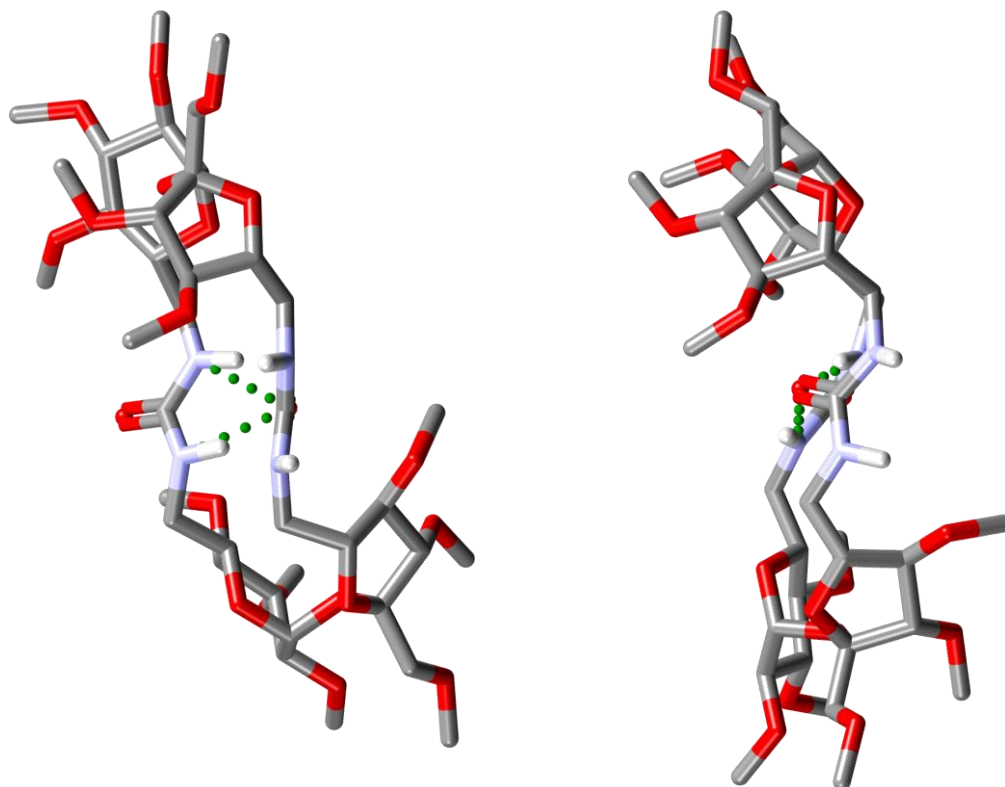
Rysunek 4.2 Struktury rentgenograficzne związku **3.28**



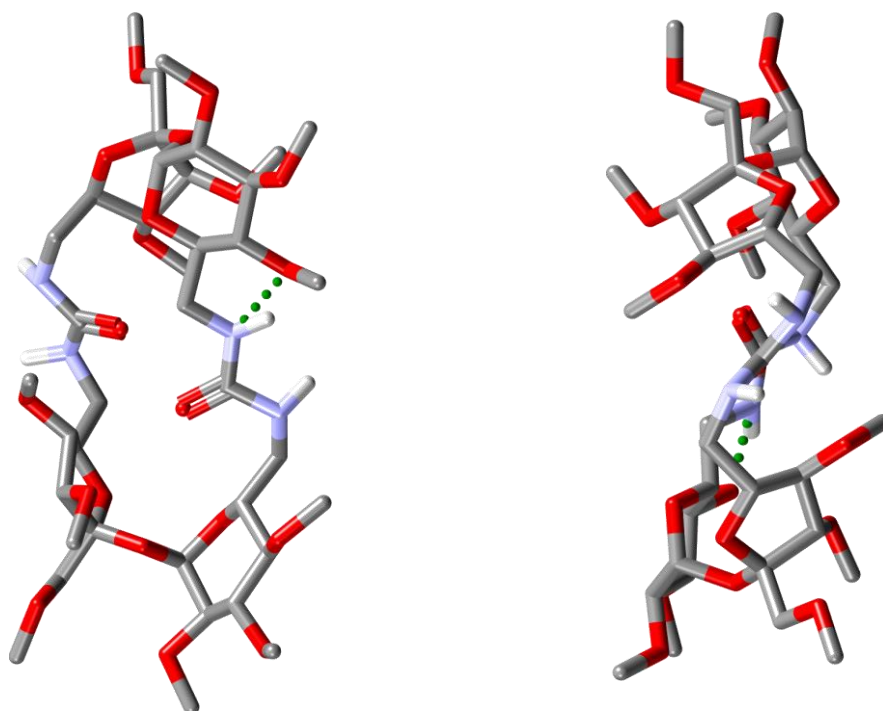
Rysunek 4.3 Struktury rentgenograficzne związku 3.28

4.5 Modelowanie molekularne związków

a) 3.22 (conf#1 – wiązanie wodorowe) $\Delta E = 0$ kJ/mol

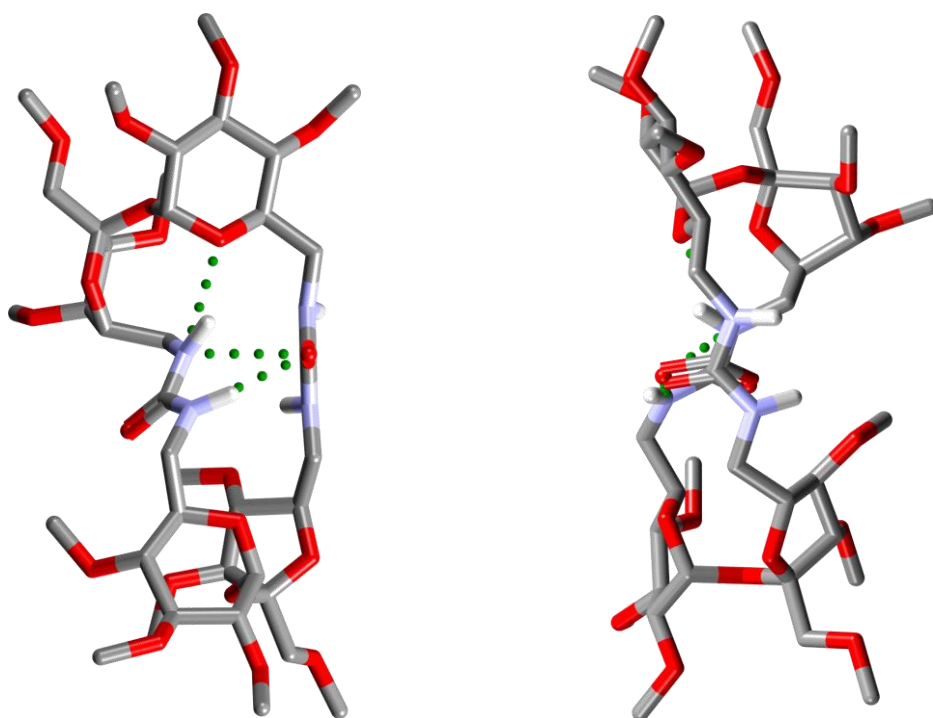


b) 3.22 (conf#2 – brak wiązania wodorowego) $\Delta E = + 49.8$ kJ/mol



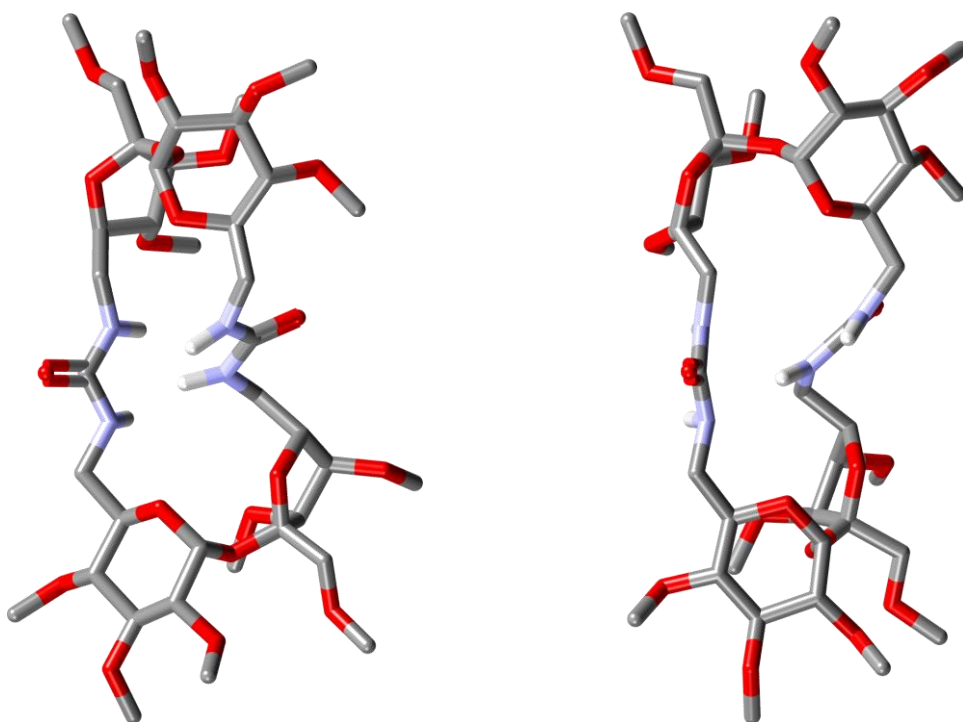
a)

3.23 (conf#1– wiązanie wodorowe) $\Delta E = 0$ kJ/mol

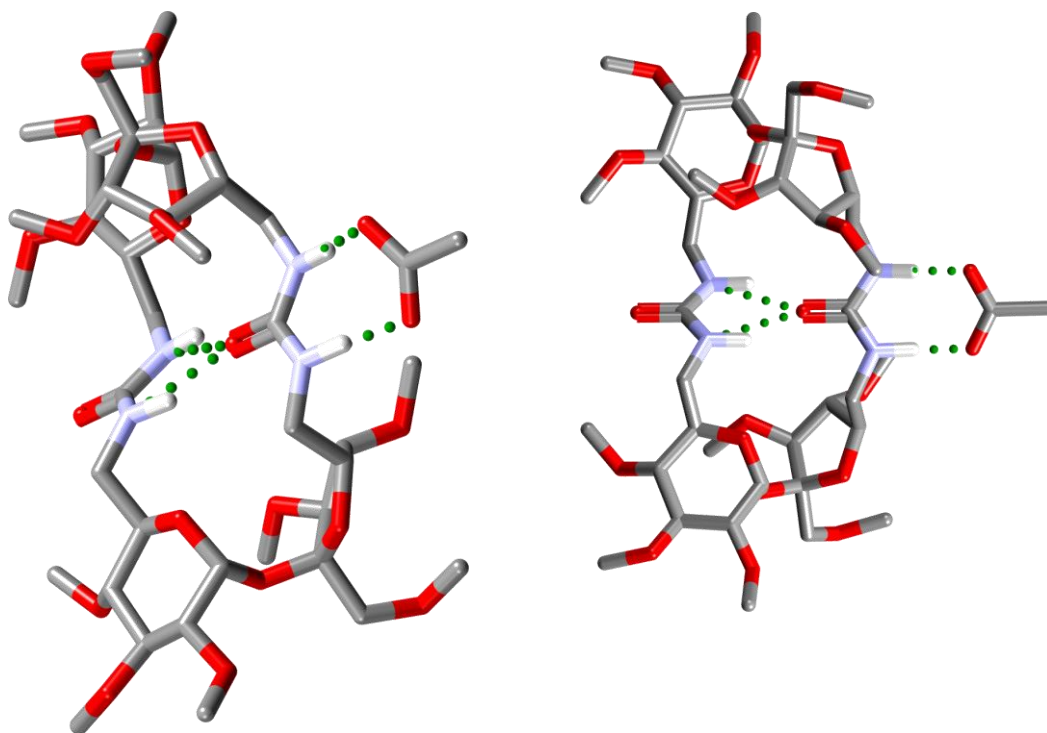


b)

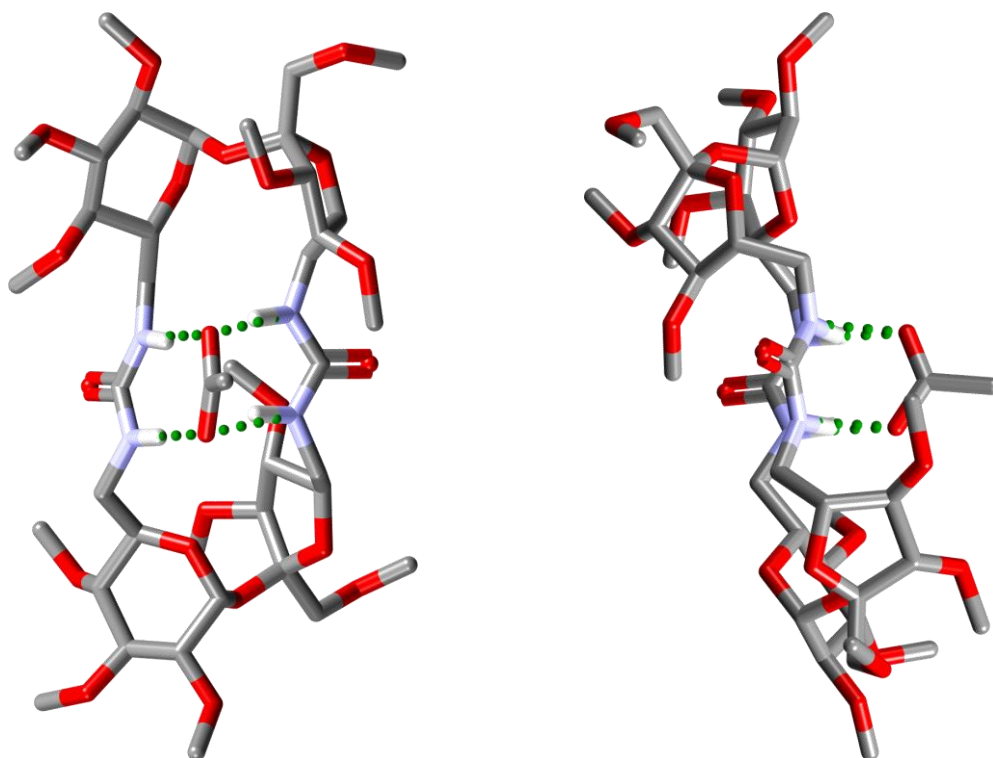
3.23 (conf#2– brak wiązania wodorowego) $\Delta E = +70.1$ kJ/mol



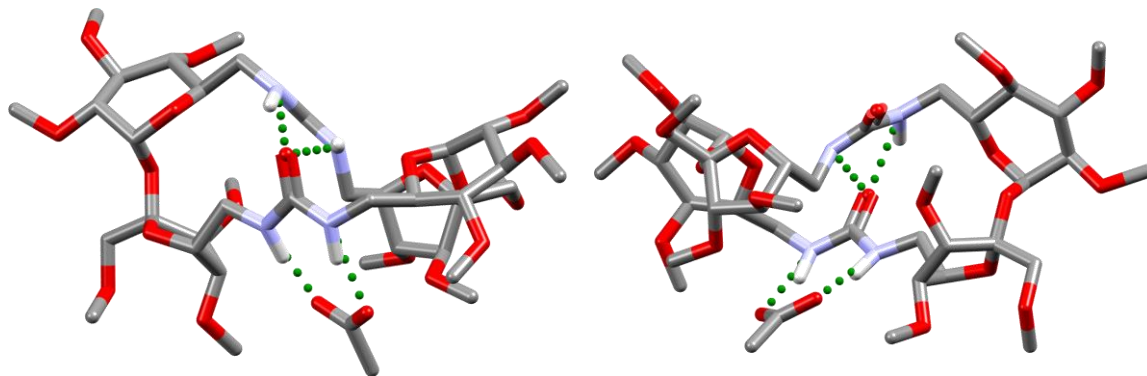
a) **3.22+MeCO₂⁻** (conf#1 – zachowane wiązanie wodorowe) $\Delta E = 0$ kJ/mol



b) **3.22+MeCO₂⁻** (conf#2 – wiązanie kooperatywne) $\Delta E = +0.45$ kJ/mol



a) **3.23+MeCO₂⁻** (conf#1– zachowane wiązanie wodorowe) $\Delta E = 0$ kJ/mol



b) **3.23+MeCO₂⁻** (conf#2– wiązanie kooperatywne) $\Delta E = -0.13$ kJ/mol

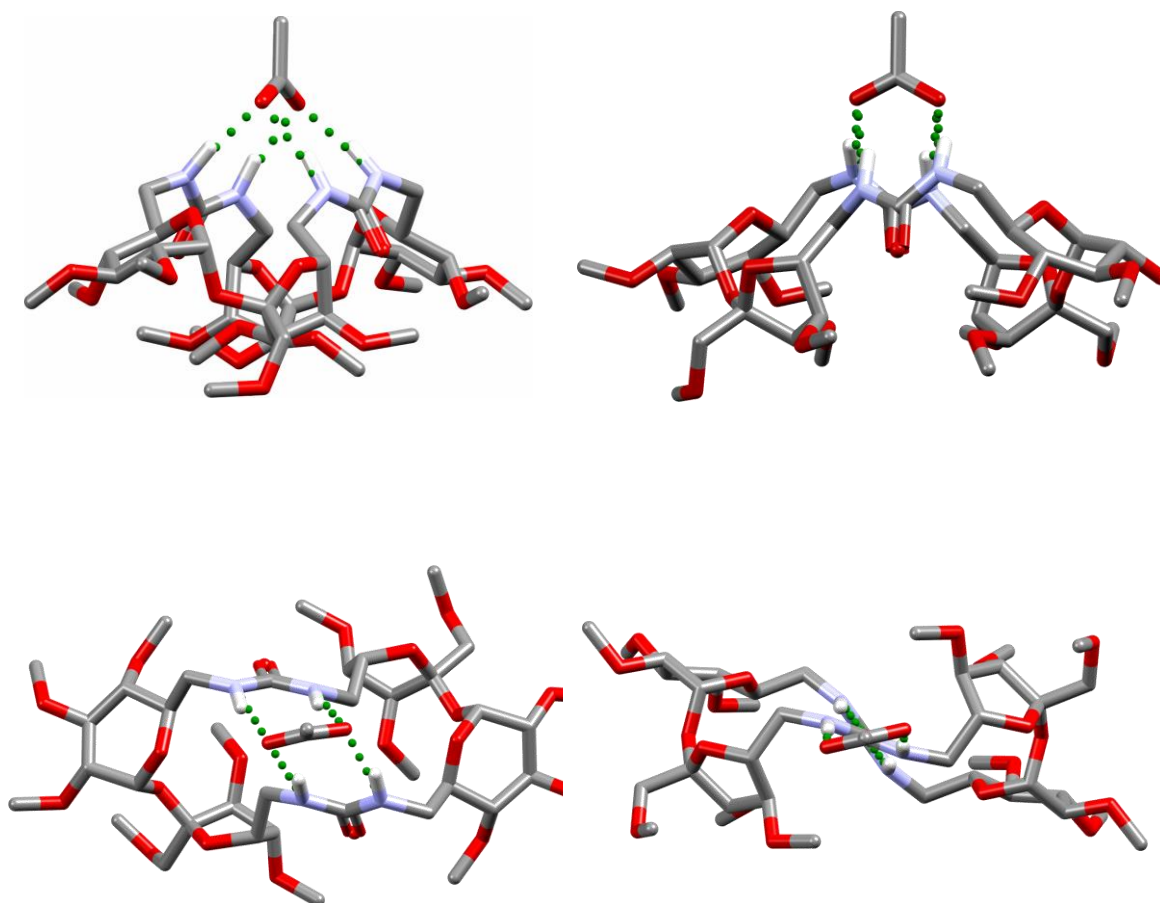


Tabela 4.2. Współrzędne kartezyjskie struktur metylowych receptorów **3.22** i **3.23** i ich kompleksów octanowych (DFT/M06-2X/6-31G(d)).

3.22 (conf#1)			3.22 (conf#2)			3.23 (conf#1)					
	E = -3211.04809 au			E = -3211.04165 au			E = -3211.06060 au				
H	6.151377	-0.753927	-1.848405	H	5.422793	-1.323985	-1.701413	H	5.086934	-1.614215	-1.613302
C	5.532180	-0.109508	-1.219330	C	5.114121	-0.364048	-1.279987	C	4.973676	-0.541460	-1.448117
C	5.345296	2.090399	-0.074480	C	5.737900	1.984365	-0.784893	C	5.790740	1.737522	-2.016317
C	3.433832	0.980838	-1.286155	C	3.447859	1.275086	-1.576120	C	3.292965	1.126174	-1.528331
C	4.061018	2.307326	-0.871540	C	4.481510	2.405425	-1.546979	C	4.315752	2.195540	-1.982579
O	4.387476	0.174062	-1.976376	O	4.061082	0.091429	-2.083373	O	3.684940	-0.201985	-1.875202
C	6.283546	1.176857	-0.860131	C	6.260376	0.648195	-1.304902	C	5.989215	0.246317	-2.259585
H	5.101118	1.594612	0.875855	H	5.479298	1.854249	0.274912	H	6.212148	1.967943	-1.026939
H	3.112133	0.462938	-0.370517	H	3.090672	1.093662	-0.557908	H	3.193894	1.217185	-0.441700
H	4.318258	2.875967	-1.779581	H	4.786324	2.650386	-2.578240	H	4.057808	2.529381	-3.005598
H	6.572680	1.683163	-1.795677	H	6.593119	0.769558	-2.347840	H	5.819855	0.028419	-3.325456
O	5.206629	-0.728789	-0.002528	O	4.714309	-0.489621	0.057727	O	5.158413	-0.205870	-0.100369
C	2.219029	1.162664	-2.211928	C	2.242645	1.536824	-2.482962	C	1.934694	1.303028	-2.211046
H	2.342530	0.481479	-3.061176	H	2.518399	2.174308	-3.328717	H	2.051138	1.036975	-3.266270
H	2.159874	2.182183	-2.601664	O	3.961818	3.553707	-0.902838	H	1.627224	2.349656	-2.163517
O	3.108578	3.006575	-0.100464	O	6.737374	2.976453	-0.933683	O	4.326982	3.305217	-1.102550
O	5.978443	3.335517	0.162130	O	7.304477	0.127647	-0.512795	O	6.515646	2.413400	-3.025552
O	7.430095	0.781118	-0.147462	C	4.511757	-1.773068	0.578071	O	7.258925	-0.210157	-1.857210
C	5.294096	-2.125216	0.097175	C	3.650338	-1.613781	1.867808	C	5.093500	-1.219849	0.885763
C	4.524642	-2.488529	1.399186	C	2.262976	-2.071936	1.412809	C	4.259418	-0.659117	2.063410
C	3.097490	-2.641092	0.864323	C	2.562354	-3.040781	0.278255	C	2.841907	-1.034114	1.631510
C	3.282177	-3.143491	-0.562197	O	3.769095	-2.573021	-0.319673	C	3.052455	-2.369520	0.923134
O	4.603418	-2.775536	-0.949539	H	4.031737	-2.300187	2.642190	O	4.398547	-2.356556	0.452160
H	4.905076	-3.449206	1.786443	C	5.839255	-2.490339	0.795958	H	4.534947	-1.209066	2.977435
C	6.726891	-2.640563	-0.027873	H	6.394035	-2.512144	-0.154169	C	6.522764	-1.648687	1.184336
H	7.095366	-2.393339	-1.033794	H	5.630367	-3.531507	1.092032	H	7.152604	-0.760888	1.331906
H	6.698483	-3.737837	0.048046	C	7.925682	-2.183741	1.785651	H	6.900593	-2.180886	0.296600
C	8.882754	-1.943927	0.561714	O	6.570864	-1.821401	1.783809	C	7.796714	-2.983955	2.604541
O	7.542108	-2.081005	0.958782	C	6.886292	3.802278	0.201152	O	6.520317	-2.472499	2.319682
C	5.749156	3.840017	1.461130	H	7.657347	4.537906	-0.039507	C	6.680246	3.796833	-2.801456
H	6.220552	4.824116	1.509144	C	8.593533	0.559196	-0.895528	H	7.405716	4.149040	-3.537968
C	8.461646	1.742828	-0.075892	H	8.708400	1.640793	-0.785289	C	8.318170	0.089949	-2.741267
H	8.248789	2.519384	0.663674	H	8.806740	0.286612	-1.939607	H	8.601343	1.145213	-2.696587
H	8.620708	2.226841	-1.049016	C	3.560643	4.985316	-1.766946	H	8.046604	-0.151049	-3.778027
C	2.876247	4.334631	-0.526594	H	4.387888	4.505539	-2.415072	C	3.125456	4.037857	-0.999345
H	3.800119	4.926511	-0.482530	H	2.708955	4.291539	-2.395563	H	2.764045	4.348045	-1.992339
H	2.462089	4.355991	-1.540743	H	2.722253	-4.044771	0.705350	H	2.341210	3.471280	-0.482678
H	3.204621	-4.240003	-0.559642	C	1.494179	-3.095159	-0.807305	H	2.948743	-3.177691	1.660368
C	2.289390	-2.554601	-1.559656	H	1.905337	-3.602395	-1.685847	C	2.121430	-2.599556	-0.250562
H	2.566356	-2.853852	-2.574397	H	1.716768	-1.199233	1.027590	H	2.443864	-3.488334	-0.803553
H	2.659568	-1.634687	0.865681	O	1.523213	-2.745697	2.399370	H	2.485526	-0.262647	0.931542
O	2.262890	-3.536882	1.548238	O	3.551973	-0.309918	2.362910	O	1.902312	-1.207048	2.667916
O	4.480016	-1.513492	2.397587	C	0.870501	-1.858621	3.285151	O	4.331549	0.724322	2.253865
C	1.746896	-3.002886	2.754223	H	1.592247	-1.262661	3.857134	C	1.678172	-0.010605	3.402048
H	2.542710	-2.820755	3.484175	C	4.725646	0.188525	2.970925	H	2.546891	0.237813	4.020391
C	5.712155	-1.164023	2.998076	H	5.074554	-0.486700	3.764373	C	5.616035	1.209758	2.572745
H	6.274037	-2.056879	3.301131	H	5.532915	0.311594	2.242661	H	6.100852	0.582610	3.335390
H	6.330671	-0.578052	2.312458	N	0.286876	-3.791784	-0.398876	H	6.251595	1.254793	1.681071
N	0.917007	-2.967231	-1.316052	N	1.159779	2.180713	-1.753490	N	0.773673	-2.807728	0.257490
N	0.971285	0.890114	-1.539614	H	8.388076	-1.962463	0.814076	N	0.869869	0.491886	-1.663041
H	8.958464	-1.302990	-0.326605	H	1.229847	-2.071385	-1.086291	H	8.519836	-2.176430	2.791853
H	2.353145	-1.465979	-1.518233	H	0.336536	-4.796805	-0.305170	H	2.178467	-1.741891	-0.928715
H	0.689142	-3.926453	-1.539501	H	0.632476	2.892623	-2.240203	H	0.599880	-2.505766	1.212290
H	0.942813	0.025365	-1.006583	H	0.280521	-2.474060	3.968147	H	0.664802	-0.423808	-2.054652
H	1.048102	-3.743686	3.148370	H	5.950511	4.316454	0.443687	H	0.814518	-0.196610	4.045352
H	4.677881	3.934779	1.670103	H	8.418706	-1.596232	2.562523	H	5.740356	4.346737	-2.925015
H	9.414669	-1.471126	1.389847	N	-0.683830	1.889764	-0.356812	H	7.709037	-3.600891	3.500327
N	-0.581306	1.499245	0.030579	H	-0.888320	2.875141	-0.453567	N	-0.722241	0.070481	-0.058213
H	-0.459095	0.565633	0.407370	C	-0.694595	-3.138465	0.298945	H	-1.277460	-0.400957	-0.763657
C	0.123780	-2.357276	-0.379120	C	0.454739	1.359185	-0.888829	C	-0.267362	-2.745022	-0.632876
C	0.232174	1.913239	-0.994239	O	-0.639783	-1.946473	0.559063	C	0.383356	0.780916	-0.414358
O	0.469445	-1.339238	0.232266	O	0.852365	0.228456	-0.631640	O	-0.114250	-2.490083	-1.824737
O	0.257508	3.068799	-1.410955	N	-1.768989	-3.931566	0.681317	O	0.907247	1.619786	0.326473
N	-1.094810	-2.934541	-0.188044	H	-1.917305	-4.739663	0.086731	N	-1.500142	-3.012208	-0.081316
H	-1.466603	-3.506498	-0.940304	H	-5.144300	-0.595179	1.936000	H	-1.503819	-3.456383	0.826334

Badania własne

H	-4.698393	-0.082428	2.202479	C	-4.882314	0.260238	1.310625	H	-3.496594	1.079277	-1.246243
C	-4.633769	0.639570	1.385138	C	-4.888566	2.776088	1.126446	C	-4.053950	0.193526	-0.932981
C	-5.386026	2.870708	0.548467	C	-2.894583	1.352895	0.574832	C	-6.005409	-1.299924	-1.315232
C	-2.985733	2.028584	0.343465	C	-3.366361	2.695702	1.133018	C	-3.730001	-2.142815	-0.675403
C	-3.915946	3.254328	0.373344	O	-3.480685	0.294062	1.334819	C	-5.038412	-2.477365	-1.400735
O	-3.305464	1.064127	1.353470	C	-5.463105	1.570194	1.866395	O	-3.201159	-0.909222	-1.153630
C	-5.562421	1.825326	1.639368	H	-5.235519	2.756894	0.082201	C	-5.319914	-0.014270	-1.762956
H	-5.737003	2.439967	-0.402227	H	-3.191919	1.264191	-0.477729	H	-6.302785	-1.182697	-0.264208
H	-3.078637	1.570588	-0.649681	H	-3.015350	2.782488	2.174575	H	-3.937491	-2.059680	0.400728
H	-3.634454	3.919957	1.208364	H	-5.155509	1.640386	2.923407	H	-4.817931	-2.681582	-2.462127
H	-5.288148	2.266653	2.609683	O	-5.419760	0.113918	0.024374	H	-5.012791	-0.117416	-2.814129
O	-4.992177	0.034026	0.162211	C	-1.385643	1.174699	0.690920	O	-4.390209	0.258402	0.422134
C	-1.529383	2.402921	0.622005	H	-1.052364	1.498158	1.688919	C	-2.667851	-3.200160	-0.919586
H	-1.408449	2.435539	1.711666	O	-2.788381	3.718302	0.341739	H	-2.332864	-3.142204	-1.958729
H	-1.293822	3.390871	0.230621	O	-5.274469	3.979445	1.755206	H	-3.111423	-4.184941	-0.740567
O	-3.855276	3.947654	-0.855946	O	-6.863990	1.631346	1.768031	O	-5.583103	-3.620970	-0.778048
O	-6.186339	3.975664	0.908561	C	-5.392118	-1.159305	-0.604048	O	-7.143487	-1.556150	-2.118878
O	-6.880345	1.328856	1.676647	C	-4.352503	-1.183959	-1.758897	O	-6.177133	1.097669	-1.611771
C	-5.361133	-1.327029	0.194459	C	-3.148455	-1.849058	-1.104128	C	-4.046266	1.419649	1.152760
C	-5.194037	-1.854300	-1.251206	C	-3.820151	-2.835490	-0.155581	C	-3.917875	1.006354	2.658901
C	-3.711357	-2.211354	-1.267556	O	-5.011688	-2.179881	0.283276	C	-2.498298	1.481393	3.018366
C	-3.458410	-2.682891	0.162784	H	-4.733320	-1.838988	-2.556984	C	-1.791503	1.505055	1.670672
O	-4.467023	-2.092114	0.969106	C	-6.829621	-1.428210	-1.031810	O	-2.810542	1.942951	0.765058
H	-5.797202	-2.768008	-1.356014	H	-7.218384	-0.579767	-1.614287	H	-4.671912	1.547069	3.247617
C	-6.743695	-1.509496	0.813861	H	-7.436372	-1.522429	-0.117057	C	-5.090030	2.499793	0.928516
H	-7.446527	-0.782198	0.389259	C	-8.155897	-2.992990	-2.140127	H	-5.101249	2.773248	-0.136098
H	-6.673646	-1.306076	1.893410	O	-6.852529	-2.614341	-1.778447	H	-4.815328	3.383381	1.525487
C	-8.388191	-3.116121	1.183189	C	-6.428408	4.580360	1.204034	C	-7.406110	2.770176	0.906951
O	-7.155330	-2.830541	0.573736	H	-6.607094	5.495337	1.772758	O	-6.329608	1.973241	1.326694
C	-6.484948	4.884717	-0.130733	C	-7.530511	0.644433	2.517898	C	-8.362432	-1.275368	-1.462532
H	-7.366155	5.446625	0.188607	H	-7.169236	0.619827	3.556044	H	-9.161873	-1.442876	-2.187503
C	-7.734925	1.991340	2.586907	H	-7.409180	-0.354500	2.077917	C	-6.787914	1.503970	-2.819880
H	-7.848984	3.046848	2.328874	C	-2.449651	4.888595	1.063652	H	-7.367008	0.688759	-3.267097
H	-7.352378	1.909215	3.614048	H	-3.328206	5.326270	1.543007	H	-6.038653	1.849141	-3.545138
C	-2.808354	4.880949	-1.043287	H	-1.691653	4.668054	1.828613	C	-6.242202	-4.502434	-1.664518
H	-2.589034	5.419352	-0.110185	H	-4.099345	-3.729490	-0.735356	H	-7.055351	-3.999568	-2.196315
H	-1.891320	4.409083	-1.413480	C	-2.991752	-3.236494	1.059911	H	-5.537609	-4.918650	-2.398674
H	-3.583999	-3.774120	0.192408	H	-2.710904	-2.337125	1.612597	H	-0.992880	2.246178	1.634392
C	-2.081232	-2.294005	0.671773	H	-2.587636	-1.100049	-0.531483	C	-1.253262	0.126264	1.280870
H	-1.987510	-1.203031	0.632226	O	-2.302974	-2.545209	-1.977449	H	-0.473423	-0.162525	1.996404
H	-3.142748	-1.292474	-1.486399	O	-3.999530	0.070265	-2.276111	H	-2.035801	0.787772	3.736207
O	-3.333171	-3.243983	-2.147979	C	-1.342665	-1.706439	-2.598664	O	-2.516568	2.798782	3.520778
O	-5.469127	-0.937432	-2.271472	H	-1.820804	-1.007946	-3.295556	O	-4.018937	-3.372075	2.882669
C	-3.322229	-2.836828	-3.505251	C	-5.044229	0.731520	-2.953357	C	-2.873578	2.866192	4.879703
H	-4.321155	-2.538451	-3.836786	H	-5.537318	0.059112	-3.670039	H	-3.878045	2.461136	5.066369
C	-6.799053	-0.463683	-2.284219	H	-5.790501	1.121963	-2.251105	C	-5.360392	-0.817822	2.951842
H	-7.515557	-1.287435	-2.152191	H	-8.641747	-2.220241	-2.753320	H	-5.845247	-0.426716	3.857547
H	-6.957152	0.283394	-1.497355	H	-0.663039	-2.364380	-3.145177	H	-5.934351	-0.496355	2.077446
H	-9.182553	-2.453322	0.809816	H	-6.264759	4.842557	0.149354	H	-7.432580	2.841902	-0.188572
H	-2.977921	-3.692713	-4.087802	H	-8.078614	-3.913799	-2.720072	H	-2.859899	3.919629	5.163089
H	-5.659096	5.577565	-0.318854	H	-3.586369	-3.882474	1.713029	H	-8.507540	-1.945191	-0.604303
H	-8.640092	-4.149732	0.941080	H	-2.031190	5.593086	0.341446	H	-8.322331	2.291907	1.259053
H	-1.953539	-2.608561	1.712954	H	-4.594683	1.565006	-3.496293	H	-2.056689	-0.615133	1.343354
H	-3.162618	5.600479	-1.785883	H	-7.297677	3.921593	1.281616	H	8.172579	-3.601216	1.776352
H	-6.961126	0.001275	-3.258197	H	-0.777472	-1.142460	-1.844509	H	9.162896	-0.532807	-2.438236
H	-6.709164	4.355532	-1.065282	H	9.303405	0.043631	-0.244681	H	7.057382	3.991229	-1.788809
H	-2.636343	-1.991981	-3.651597	H	8.057991	-3.253466	2.006566	H	-7.346429	3.784018	1.329238
H	9.369533	1.204650	0.208895	H	0.203384	-1.188817	2.729153	H	1.473809	0.827646	2.724084
H	9.344956	-2.918538	0.348679	H	-8.590747	0.902649	2.515613	H	3.360736	4.932149	-0.418636
H	1.215792	-2.063199	2.558346	H	-8.778111	-3.176052	-1.252495	H	5.485087	2.219036	2.966952
H	-8.702013	1.487134	2.529564	H	7.210814	3.216381	1.072988	H	-2.156854	2.314164	5.503947
H	-8.327764	-3.005280	2.275061	H	3.253532	5.425066	-1.139629	H	-8.395323	-0.236033	-1.112877
H	6.202363	3.187366	2.221159	H	4.456672	1.153722	3.406124	H	-6.643261	-5.316656	-1.057958
H	2.130593	4.753220	0.150844	H	1.923912	0.563253	-2.871740	H	-7.453207	2.335585	-2.576822
H	5.459049	-0.575048	3.882416	H	-1.134297	0.116113	0.591740	H	-5.330623	-1.907992	3.000824

Badania własne

3.23 (conf#2)			3.22+MeCO ₂ ⁻ (conf#1)			3.22+MeCO ₂ ⁻ (conf#2)					
E = -3211.03392 au			E = -3439.54750 au			E = -3439.54733 au					
H	4.835150	-1.513776	-1.779433	H	4.776041	-0.824211	-1.282980	H	4.835313	-1.043853	-1.876225
C	4.848191	-0.462814	-1.482038	C	4.729059	0.225397	-0.988293	C	5.061478	-0.245876	-1.165412
C	5.948752	1.743963	-1.754176	C	5.682034	2.500880	-1.318020	C	6.471155	1.712316	-0.640638
C	3.378643	1.400675	-1.399706	C	3.159343	2.023764	-0.952306	C	3.905250	1.542111	-0.047171
C	4.538022	2.378106	-1.696755	C	4.243684	3.041661	-1.362451	C	5.229462	2.346851	0.008881
O	3.616033	0.079205	-1.875925	O	3.461421	0.688210	-1.361398	O	3.872888	0.466186	-0.991183
C	5.951893	0.290633	-2.205109	C	5.786190	1.038686	-1.726773	C	6.126991	0.694356	-1.717540
H	6.352020	1.778632	-0.726355	H	6.033984	2.580916	-0.279024	H	7.022127	1.182241	0.148314
H	3.237414	1.391376	-0.308407	H	3.065412	2.053149	0.139010	H	3.737067	1.132950	0.954150
H	4.359947	2.860184	-2.682193	H	4.054053	3.389453	-2.394849	H	5.070876	3.309959	-0.512820
H	5.720872	0.245724	-3.288107	H	5.586726	0.945881	-2.805061	H	5.695432	1.204042	-2.592219
O	5.000344	-0.326008	-0.097188	O	4.973564	0.373505	0.375683	O	5.588884	-0.767017	0.019210
C	2.087699	1.808301	-2.097869	C	1.798071	2.297088	-1.596085	C	2.751989	2.459564	-0.452830
H	2.195032	1.604464	-3.169878	H	1.842092	1.920370	-2.625183	H	2.935563	2.786180	-1.484182
H	1.898739	2.876258	-1.971012	H	1.571023	3.361627	-1.633576	H	2.748552	3.342337	0.193173
O	4.633163	3.368411	-0.690579	O	4.250194	4.147303	-0.473217	O	5.595395	2.607581	1.355612
O	6.781168	2.454917	-2.642882	O	6.544179	3.226757	-2.175443	O	7.307319	2.693551	-1.229300
O	7.164993	-0.375486	-1.923584	O	7.047672	0.498684	-1.404857	O	7.250724	-0.069879	-2.089900
C	5.160939	-1.481733	0.709651	C	4.821376	-0.717480	1.282167	C	5.054706	-1.949198	0.606505
C	4.565450	-1.121450	2.091210	C	3.647030	-0.463310	2.272480	C	4.145719	-1.604303	1.803415
C	3.089023	-1.535222	1.949426	C	2.604315	-1.542226	1.966809	C	2.749810	-1.589967	1.194945
C	3.101928	-2.595917	0.848682	C	3.202649	-2.377356	0.821783	C	2.851183	-2.634867	0.088513
O	4.408545	-2.562130	0.263969	O	4.553040	-1.925845	0.637822	O	4.249794	-2.689983	-0.272574
H	5.061056	-1.755077	2.850920	H	4.015952	-0.618556	3.297017	H	4.201615	-2.436472	2.523363
C	6.623345	-1.914031	0.686317	C	6.196124	-0.825867	1.951987	C	6.304202	-2.775724	0.929984
H	7.279403	-1.028410	0.737260	H	6.536407	0.183062	2.200149	H	7.052578	-2.120683	1.380716
H	6.818086	-2.411801	-0.279448	H	6.880044	-1.252389	1.201476	H	6.694872	-3.143168	-0.032084
C	8.141311	-3.314151	1.769257	C	5.853279	-2.917218	3.031464	C	5.325124	-4.896967	1.334597
O	6.840332	-2.781374	1.768066	O	6.217970	-1.555054	3.150647	O	6.100554	-3.828946	1.835506
C	7.254619	3.688024	-2.152333	C	6.806983	4.551883	-1.773473	C	7.911739	3.553904	-0.292355
H	7.909391	4.098792	-2.910615	H	7.671125	4.889227	-2.351805	H	8.656420	4.141111	-0.835322
C	8.168928	-0.238939	-2.899858	C	7.993523	0.564694	-2.447184	C	7.966291	0.452794	-3.185041
H	8.429648	0.779008	-3.039798	H	8.223323	1.599146	-2.718723	H	8.389459	1.436219	-2.959769
H	7.833166	-0.644955	-3.836529	H	7.635043	0.033174	-3.341062	H	7.323104	0.537976	-4.073507
C	3.584132	4.318653	-0.654248	C	3.150369	5.029937	-0.557751	C	4.678872	3.420038	2.058220
H	3.392436	4.727596	-1.662279	H	2.948588	5.308186	-1.603570	H	4.548432	4.389551	1.551178
H	2.658731	3.898324	-0.249153	H	2.235457	4.614150	-0.119254	H	3.694112	2.949784	2.175320
H	2.958027	-3.575981	1.315707	H	3.258835	-3.431094	1.122221	H	2.549316	-3.605191	0.498131
C	2.068971	-2.372195	-0.245006	C	2.413677	-2.280879	-0.484812	C	2.024127	-2.321109	-1.163889
H	2.085371	-3.206109	-0.956930	H	2.977191	-2.785956	-1.277280	H	1.916153	-3.233050	-1.763719
H	2.514113	-0.623606	1.648493	H	1.673686	-1.049744	1.655002	H	2.540703	-0.607431	0.751943
O	2.522686	-2.104997	3.114655	O	2.389709	-2.306262	3.135588	O	1.767611	-1.936072	2.133754
O	4.630718	0.235667	2.423026	O	3.050686	0.800565	2.149702	O	4.399464	-0.384687	2.445988
C	2.300085	-1.157148	4.131789	C	1.250240	-3.140612	3.030903	C	0.981521	-0.829494	2.526423
H	3.247102	-0.693134	4.462052	H	0.349814	-2.544185	2.827600	H	1.588019	-0.036804	2.982556
C	5.935846	0.689052	2.729898	C	3.823420	1.851038	2.682124	C	5.670790	-0.283089	3.041152
H	6.425348	0.023305	3.466487	H	4.108081	1.637265	3.722892	H	5.912031	-1.190856	3.614131
H	6.560846	0.742266	1.823322	H	4.727041	2.033367	2.087629	H	6.448836	-0.105934	2.289484
N	0.730365	-2.297283	0.326437	N	1.123340	-2.911071	-0.338219	N	0.742861	-1.741272	-0.848786
N	0.917070	1.093602	-1.613491	N	0.724101	1.661863	-0.880297	N	1.458737	1.841050	-0.387562
H	8.905060	-2.517341	1.832615	H	6.286933	-3.367924	2.129617	H	5.599465	-5.133355	0.298353
H	2.341424	-1.451565	-0.786016	H	2.283185	-1.233495	-0.769449	H	2.561678	-1.573206	-1.752418
H	1.825156	-1.681735	4.973921	H	1.103880	-3.938996	-0.157684	H	0.539555	-0.829638	-1.255484
H	6.449070	4.381988	-1.952018	H	0.751590	0.651704	-0.749944	H	1.090965	1.373380	-1.223736
H	8.227462	-3.967095	2.646579	H	1.142443	-3.642321	3.994825	H	0.250560	-1.201193	3.249196
N	-0.443294	0.528861	0.184631	H	5.958045	5.217337	-1.967192	H	7.184639	4.230976	0.172899
C	-0.301567	-2.824499	-0.419830	H	6.245330	-3.422337	3.917829	H	5.528206	-5.760209	1.973078
C	0.476637	1.427538	-0.355763	N	-0.745618	1.641559	0.890381	N	-0.610228	1.554129	0.539594
O	-0.162097	-3.584482	-1.356901	H	-0.755651	0.632209	0.751308	H	-0.891077	1.188788	-0.378241
O	0.860719	2.422991	0.241928	C	0.020960	-2.192446	-0.009245	C	-0.208625	-2.436615	-0.152617
N	-1.545404	-2.384777	0.009707	C	-0.015938	2.391710	0.009256	C	0.667028	2.000582	0.717490
H	-1.586671	-2.262859	1.020743	O	0.010940	-0.941337	-0.006553	O	-0.046946	-3.595546	0.226452
H	-4.181574	0.892135	-1.848461	O	-0.025172	3.630457	0.015752	O	1.067256	2.520033	1.765976

Badania własne

H	-4.085014	-1.754689	0.569050	O	-3.467615	0.619757	1.370186	O	-3.772648	0.661408	2.012102
H	-4.984449	-3.112020	-2.021690	C	-5.797555	0.932616	1.740886	C	-5.800147	1.827431	1.483081
H	-5.573053	-0.828404	-2.897251	H	-6.070821	2.481778	0.305119	H	-5.080118	2.337817	-0.470944
O	-4.891407	0.467916	0.054474	H	-3.094934	2.001007	-0.121208	H	-2.995156	0.932037	0.103502
C	-2.727125	-3.014278	-0.544368	H	-4.099390	3.304153	2.423426	H	-3.514499	3.302183	1.962634
H	-2.508441	-3.257955	-1.589669	H	-5.595867	0.834785	2.818343	H	-5.817263	2.280359	2.487797
H	-3.001150	-3.942049	-0.025157	O	-4.977459	0.295177	-0.367104	O	-5.125845	-0.101696	0.293703
O	-5.482133	-3.762481	-0.113062	C	-1.828463	2.252435	1.613706	C	-1.535916	1.362877	1.628462
O	-7.445489	-2.275747	-1.700979	H	-1.864513	1.866000	2.639514	H	-1.404869	0.382458	2.109521
O	-6.814793	0.528641	-1.924776	H	-1.618609	3.320190	1.660314	H	-1.364640	2.125402	2.396334
C	-4.320559	1.662016	0.490284	O	-4.309754	4.072486	0.507402	O	-2.868240	3.597372	0.018634
C	-4.283569	1.670557	2.038247	O	-6.586327	3.106557	2.207222	O	-5.601185	4.040287	0.605514
C	-2.975950	2.429170	2.332791	O	-7.050893	0.375892	1.415902	O	-7.117804	1.569409	1.053286
C	-2.100973	2.130499	1.113658	C	-4.808563	-0.785974	-1.282298	C	-5.614091	-1.418402	0.103560
O	-2.980773	1.753348	0.050190	C	-3.641823	-0.503394	-2.273835	C	-5.345060	-1.712960	-1.384102
H	-5.169471	2.207929	2.418863	C	-2.578099	-1.564302	-1.977289	C	-3.864713	-2.071352	-1.364866
C	-5.097120	2.848695	-0.069214	C	-3.159023	-2.419521	-0.838029	C	-3.659496	-2.689814	0.036106
H	-5.136904	2.759079	-1.174883	O	-4.517047	-1.994236	-0.648257	O	-4.857922	-2.380759	0.674769
H	-4.556837	3.774112	0.193984	H	-4.010557	-0.659661	-3.298253	H	-5.933783	-2.597785	-1.671041
C	-7.216086	3.820934	-0.075599	C	-6.182822	-0.913395	-1.949715	C	-7.062734	-1.561126	0.590840
O	-6.392885	2.827564	0.479638	H	-6.540986	0.091199	-2.190218	H	-7.611347	-0.646793	0.366011
C	-8.674941	-1.926427	-1.073488	H	-6.857850	-1.356794	-1.200970	H	-7.042682	-1.698516	1.684069
H	-9.473312	-2.376369	-1.668793	C	-5.808170	-2.991739	-3.043352	C	-7.345900	-3.909576	0.388480
C	-7.526481	0.576737	-3.145132	O	-6.194278	-1.634731	-3.153320	O	-7.762736	-2.622668	-0.013305
H	-8.019366	-0.379508	-3.353788	C	-6.867398	4.431202	1.815951	C	-5.648695	4.692251	-0.644708
H	-6.856991	0.817838	-3.986252	H	-7.733781	4.753234	2.399586	H	-6.066028	5.687085	-0.468375
C	-6.141033	-4.869666	-0.691725	C	-7.998513	0.424820	2.457589	C	-8.042583	2.620051	1.227031
H	-7.088165	-4.576340	-1.159556	H	-8.244507	1.454862	2.731578	H	-7.967993	3.368020	0.432489
H	-5.500383	-5.348899	-1.449586	H	-7.632440	-0.103246	3.350449	H	-7.890908	3.126275	2.189286
H	-1.554084	3.030677	0.818315	C	-3.221784	4.969361	0.594764	C	-1.912986	4.484654	0.559825
C	-1.130256	0.987351	1.382522	H	-3.021036	5.243675	1.641808	H	-1.122730	3.965826	1.112911
H	-0.379632	1.323405	2.113706	H	-2.302371	4.569025	0.151376	H	-1.458850	5.004975	-0.286220
H	-2.536989	2.020505	3.261901	H	-3.196696	-3.471657	-1.146918	H	-3.631962	-3.779517	-0.084685
O	-3.164157	3.815454	2.418191	C	-2.370112	-2.319623	0.468288	C	-2.446543	-2.199663	0.856196
O	-4.181032	0.380095	2.580380	H	-2.254781	-1.272295	0.759427	H	-2.816132	-1.406008	1.513997
C	-3.640358	4.234614	3.675069	H	-1.656376	-1.056725	-1.663095	H	-3.285566	-1.149411	-1.507551
H	-4.626542	3.798382	3.913346	O	-2.350891	-2.315230	-3.152302	O	-3.600511	-2.978987	-2.410259
C	-5.446083	-0.201112	2.854158	O	-3.070171	0.771282	-2.145139	O	-5.560589	-0.661063	-2.278776
H	-5.973765	0.377105	3.629703	C	-1.196615	-3.129803	-3.055108	C	-2.219546	-3.215168	-2.595326
H	-6.067275	-0.236445	1.949678	H	-0.306767	-2.519237	-2.847231	H	-1.667189	-2.273712	-2.717179
H	-7.327692	3.678143	-1.166994	C	-3.867848	1.809625	-2.664796	C	-6.876338	-0.159475	-2.274612
H	-3.731916	5.321072	3.629577	H	-4.153534	1.598447	-3.705815	H	-7.616902	-0.972300	-2.249565
H	-8.723779	-2.328515	-0.039086	H	-4.771846	1.967241	-2.063813	H	-7.042865	0.506033	-1.416713
H	-8.202624	3.740955	0.402466	H	-6.233726	-3.454826	-2.143920	H	-7.227356	-3.962369	1.479208
H	-1.685470	0.133304	1.806098	H	-1.080498	-3.621742	-4.023061	H	-2.123147	-3.814468	-3.503740
H	8.329476	-3.901409	0.855849	H	-6.026121	5.105767	2.011532	H	-4.651203	4.780188	-1.084145
H	9.041759	-0.793886	-2.566991	H	-6.193054	-3.497271	-3.932595	H	-8.128274	-4.603938	0.072589
H	7.817827	3.546650	-1.232879	H	-2.925318	-2.837857	1.258125	H	-2.065858	-3.012433	1.479419
H	-6.801393	4.825332	0.105004	H	-3.519937	5.867941	0.048712	H	-2.398644	5.220604	1.217365
H	1.622263	-0.354928	3.771725	H	-3.260889	2.717370	-2.633737	H	-7.001664	0.411131	-3.198193
H	3.922868	5.128975	-0.010237	H	-7.104476	4.486763	0.745583	H	-6.302501	4.151216	-1.345520
H	5.837989	1.691990	3.154074	H	-1.281749	-3.893992	-2.270326	H	-1.778468	-3.765147	-1.752134
H	-2.931646	3.959234	4.476595	H	8.895955	0.067965	-2.083282	H	8.769999	-0.255007	-3.401244
H	-8.813358	-0.832105	-1.036985	H	4.764185	-3.044100	3.004965	H	4.251956	-4.677177	1.362908
H	-6.325444	-5.580754	0.118333	H	1.348970	-3.896755	2.239789	H	0.455519	-0.420057	1.657045
H	-8.282840	1.367273	-3.049775	H	-8.892766	-0.085077	2.091748	H	-9.037165	2.166356	1.210324
H	-5.262081	-1.215908	3.225858	H	-4.717187	-3.101627	-3.018430	H	-6.394442	-4.201574	-0.070282
H	0.565670	-1.876414	1.231914	H	7.039884	4.602600	-0.701950	H	8.403424	2.984749	0.508389
H	0.452627	0.389147	-2.172221	H	3.434890	5.928975	-0.005227	H	5.111274	3.593172	3.046206
H	-0.620431	-0.378267	-0.227539	H	3.197488	2.745969	2.655424	H	5.638123	0.575017	3.715927
				C	0.052799	-6.150687	-0.031173	C	-0.845751	0.438461	-2.804256
				O	-1.029643	-5.596283	-0.351279	O	-1.641809	0.403660	-1.819423
				O	1.122498	-5.577633	0.306346	O	0.402434	0.520652	-2.721106
				C	0.090304	-7.682334	-0.051252	C	-1.483392	0.391295	-4.189064
				H	0.856969	-8.015644	-0.757225	H	-1.806708	1.402567	-4.457691
				H	-0.878928	-8.096418	-0.332855	H	-2.371404	-0.245894	-4.172250
				H	0.381452	-8.050081	0.937145	H	-0.764981	0.044028	-4.933361

Badania własne

3.23+MeCO₂⁻ (conf#1)			3.23+MeCO₂⁻ (conf#2)				
E = -3439.55401 au			E = -3439.55406 au				
H	4.847082	-0.445608	-2.234119	H	4.895056	-2.075824	-0.920599
C	4.844903	0.338820	-1.476655	C	4.910079	-1.046796	-0.558766
C	6.112274	2.199483	-0.415051	C	6.294116	0.911272	0.045713
C	3.521839	2.146181	-0.752810	C	3.916563	1.047177	-1.060580
C	4.765963	2.947047	-0.304594	C	5.180597	1.793405	-0.555024
O	3.822757	1.235858	-1.810603	O	4.194980	-0.284629	-1.491329
C	6.160600	1.106765	-1.475727	C	6.330739	-0.500443	-0.517190
H	6.283332	1.714488	0.557860	H	6.091644	0.828421	1.123792
H	3.148406	1.590384	0.110005	H	3.183812	1.018043	-0.250193
H	4.850466	3.860240	-0.923967	H	5.632658	2.342303	-1.403436
H	6.289198	1.570405	-2.466235	H	6.704833	-0.477697	-1.551285
O	4.645622	-0.192406	-0.197616	O	4.374641	-0.949265	0.732867
C	2.398108	3.026426	-1.304101	C	3.308800	1.742655	-2.285107
H	2.672458	3.347019	-2.314294	H	3.942891	1.515074	-3.148189
H	2.282802	3.920877	-0.688549	H	3.329474	2.826077	-2.134402
O	4.699115	3.304796	1.066970	O	4.873163	2.705770	0.487372
O	7.174022	3.096473	-0.699832	O	7.577173	1.478635	-0.157011
O	7.181814	0.164059	-1.241279	O	7.121779	-1.365769	0.268768
C	4.353141	-1.572067	-0.020652	C	3.507437	-1.981500	1.193199
C	3.195010	-1.725107	1.024360	C	2.290428	-1.353678	1.930967
C	2.187279	-2.642846	0.306706	C	1.135852	-2.238789	1.452010
C	2.487813	-2.381377	-1.164323	C	1.561149	-2.586968	0.021809
O	3.905204	-2.174853	-1.201391	O	2.992922	-2.729345	0.127379
H	3.578038	-2.207314	1.934957	H	2.418416	-1.418878	3.018819
C	5.663225	-2.228317	0.410445	C	4.303320	-2.947094	2.076733
H	6.087758	-1.616979	1.213305	H	5.185477	-3.273537	1.501518
H	6.356339	-2.201470	-0.444138	H	3.658395	-3.803812	2.284226
C	5.417657	-4.537763	-0.065147	C	5.662497	-1.414935	3.294508
O	5.504534	-3.527661	0.917973	O	4.679086	-2.427035	3.328646
C	7.469050	3.995817	0.343213	C	7.797198	2.682397	0.541612
H	8.409583	4.486359	0.079393	H	8.867640	2.893484	0.475213
C	8.494947	0.617424	-1.473956	C	8.478733	-1.424250	-0.108932
H	8.855213	1.266453	-0.669124	H	8.975939	-0.459083	0.021900
H	8.560723	1.176563	-2.417384	H	8.581053	-1.736923	-1.158331
C	3.664635	4.192976	1.434005	C	4.016962	3.776241	0.147568
H	3.667325	5.087366	0.790493	H	4.420223	4.345639	-0.705351
H	2.681078	3.711917	1.395007	H	3.001438	3.434843	-0.088136
H	2.276520	-3.269181	-1.766455	H	1.176571	-3.556883	-0.300000
C	1.713090	-1.185329	-1.709673	C	1.206898	-1.513121	-1.014641
H	2.131272	-0.875747	-2.672516	H	2.088347	-1.353002	-1.638585
H	1.160987	-2.375047	0.581760	H	0.181712	-1.702142	1.484568
O	2.427406	-4.004674	0.579155	O	1.116710	-3.383515	2.282959
O	2.540918	-0.520256	1.325289	O	2.010372	-0.038800	1.523993
C	1.762937	-4.429290	1.748982	C	-0.067028	-4.135584	2.144244
H	2.153334	-3.918594	2.642719	H	-0.945599	-3.537256	2.423560
C	3.169098	0.265188	2.315866	C	2.681503	0.966635	2.247457
H	3.259349	-0.303363	3.254516	H	2.449303	0.892581	3.320147
H	4.162158	0.604097	1.997736	H	3.765345	0.924631	2.097032
N	0.343324	-1.606022	-1.888329	N	0.125407	-1.882363	-1.908403
N	1.122912	2.348497	-1.369170	N	1.961910	1.338028	-2.599862
H	6.244591	-4.446872	-0.784971	H	5.224926	-0.430285	3.086568
H	1.818509	-0.331936	-1.021732	H	0.994069	-0.565633	-0.500380
H	-0.075109	-2.238660	-1.186208	H	0.204071	-1.477306	-2.843248
H	0.934494	1.740166	-2.167364	H	1.780462	0.620615	-3.306706
H	1.951617	-5.500409	1.852139	H	0.023733	-4.991646	2.817439
H	6.687325	4.754552	0.467756	H	7.235049	3.518176	0.108930
H	5.507654	-5.490872	0.462311	H	6.126061	-1.394407	4.285346
N	-0.607825	1.246122	-0.325455	N	-0.289573	1.256969	-2.097534
H	-0.943566	1.126639	-1.275283	H	-0.423621	0.704737	-2.947843
C	-0.535885	-0.845243	-2.600707	C	-1.103096	-2.191056	-1.414025
C	0.555304	1.945329	-0.180527	C	0.958655	1.650109	-1.728665
O	-0.225231	0.228764	-3.146184	O	-1.264813	-2.618893	-0.258001
O	1.041022	2.223126	0.920272	O	1.171185	2.284864	-0.680122
N	-1.778272	-1.401505	-2.670302	N	-2.146282	-2.048516	-2.284579
H	-1.986556	-2.227738	-2.084339	H	-2.011211	-1.439315	-3.096121
H	-3.137203	2.377733	-0.023094	H	-4.930337	1.675627	-1.216179
C	-3.824524	1.629973	-0.422887	C	-4.952067	0.736204	-0.659912
C	-5.995121	1.151955	-1.533637	C	-6.343540	-1.021238	0.403133

Badania własne

C	-3.791212	-0.214616	-1.913522	C	-4.019512	-1.429652	-0.756063
C	-5.275872	0.007656	-2.280319	C	-5.252264	-2.025134	-0.031112
O	-3.152870	0.977442	-1.464447	O	-4.337834	-0.230969	-1.463322
C	-5.081469	2.257115	-1.013415	C	-6.380395	0.277556	-0.393601
H	-6.485088	0.700319	-0.658244	H	-6.129932	-0.752622	1.448584
H	-3.745186	-0.971044	-1.118055	H	-3.246779	-1.222222	-0.007853
H	-5.344532	0.238961	-3.360076	H	-5.742966	-2.748710	-0.709999
H	-4.784134	2.908884	-1.849264	H	-6.872561	0.097338	-1.361839
O	-4.218333	0.717778	0.561389	O	-4.294918	0.852624	0.570074
C	-2.938094	-0.671320	-3.103425	C	-3.471028	-2.380032	-1.825086
H	-2.610564	0.210693	-3.661528	H	-4.150754	-2.351108	-2.683058
H	-3.533427	-1.298855	-3.775738	H	-3.464252	-3.402848	-1.438094
O	-6.060048	-1.140172	-1.989773	O	-4.893014	-2.678735	1.175847
O	-6.966526	1.771055	-2.362398	O	-7.634194	-1.603758	0.312066
O	-5.681294	3.017754	0.010593	O	-7.025046	1.324592	0.295149
C	-3.683340	0.776409	1.876801	C	-3.601298	2.050427	0.887524
C	-3.389888	-0.686398	2.352801	C	-2.390492	1.679080	1.809747
C	-1.892285	-0.681274	2.692784	C	-1.202929	2.368315	1.126805
C	-1.367176	0.553457	1.956793	C	-1.641593	2.407738	-0.340290
O	-2.472579	1.464732	1.940451	O	-3.058590	2.658403	-0.248484
H	-3.972416	-0.913825	3.256465	H	-2.534490	2.082487	2.821205
C	-4.711004	1.519598	2.728382	C	-4.615678	2.995224	1.530154
H	-5.695335	1.091516	2.515477	H	-5.150898	2.431524	2.300769
H	-4.715753	2.572463	2.407535	H	-5.346289	3.294196	0.762367
C	-3.439716	2.169007	4.628215	C	-3.713653	5.170305	1.283287
O	-4.505744	1.397828	4.112679	O	-4.034561	4.109423	2.155813
C	-8.063894	0.944297	-2.671633	C	-7.855972	-2.649077	1.229546
H	-8.804905	1.575755	-3.168451	H	-8.919151	-2.896351	1.175454
C	-6.686803	3.911543	-0.405517	C	-8.422152	1.199381	0.423051
H	-7.629653	3.398998	-0.621905	H	-8.701569	0.465218	1.185653
H	-6.382139	4.458574	-1.308411	H	-8.882440	0.895099	-0.526851
C	-5.657715	-2.340650	-2.616078	C	-4.064172	-3.813486	1.034580
H	-5.607739	-2.219771	-3.709361	H	-4.517096	-4.545675	0.346394
H	-4.695378	-2.709062	-2.237431	H	-3.060957	-3.549270	0.679479
H	-0.560795	1.071076	2.481561	H	-1.220522	3.258110	-0.879475
C	-0.897660	0.143301	0.569441	C	-1.340476	1.110902	-1.108218
H	-0.005136	-0.481364	0.715218	H	-1.109801	0.303228	-0.395746
H	-1.437155	-1.607069	2.308316	H	-0.282879	1.789760	1.265407
O	-1.736721	-0.591070	4.096413	O	-1.088126	3.662334	1.682385
O	-3.584682	-1.648651	1.354524	O	-2.116166	0.302149	1.835648
C	-0.418850	-0.876629	4.495351	C	0.111248	4.313408	1.335270
H	-0.130234	-1.896073	4.199917	H	0.983970	3.750010	1.693013
C	-4.920310	-2.046756	1.142980	C	-2.889881	-0.439730	2.749275
H	-5.348403	-2.463314	2.067958	H	-2.711383	-0.090816	3.777617
H	-5.542562	-1.218344	0.787423	H	-3.958768	-0.386271	2.520879
H	-3.426524	3.170072	4.175729	H	-4.595198	5.464838	0.693507
H	-0.384666	-0.791605	5.583693	H	0.083725	5.293117	1.819618
H	-7.784217	0.118782	-3.336827	H	-7.263061	-3.540103	0.990553
H	-3.616266	2.262893	5.703582	H	-3.409701	6.009017	1.914761
H	-1.656692	-0.485877	0.090196	H	-2.240667	0.815643	-1.652963
H	-6.834091	4.620820	0.413158	H	-8.798984	2.184658	0.709080
H	-2.472572	1.689160	4.460468	H	-2.895426	4.912737	0.608013
H	-8.501604	0.510144	-1.761817	H	-7.601360	-2.339343	2.252654
H	-6.429510	-3.078179	-2.382062	H	-3.993057	-4.266274	2.027346
H	-4.873844	-2.818262	0.371000	H	-2.565740	-1.478693	2.653628
H	4.465469	-4.513091	-0.597924	H	6.419874	-1.613435	2.527373
H	9.126357	-0.272500	-1.536127	H	8.949758	-2.175356	0.529518
H	7.583991	3.469511	1.300675	H	7.504703	2.588713	1.595886
H	3.877282	4.502618	2.460446	H	3.987811	4.432302	1.021818
H	2.523834	1.133970	2.460385	H	2.311995	1.916831	1.852992
H	0.307324	-0.177186	4.058676	H	0.224474	4.436190	0.252271
H	0.685998	-4.239099	1.659208	H	-0.221382	-4.481336	1.116171
C	-2.059570	-3.599037	0.000664	C	-0.152014	-0.514631	-4.990035
O	-0.911162	-3.105823	0.182288	O	-1.239091	-0.308862	-4.386731
O	-2.805216	-3.401034	-0.989930	O	0.972085	-0.644386	-4.439483
C	-2.563445	-4.538346	1.099355	C	-0.220568	-0.650762	-6.511506
H	-3.520116	-4.989529	0.827637	H	-0.619336	-1.640764	-6.756943
H	-2.679787	-3.965401	2.024067	H	0.769701	-0.548461	-6.957529
H	-1.822802	-5.324056	1.278605	H	-0.908651	0.092016	-6.921313

5. Suplement

Publikacje:

- Łęczycka-Wilk, K.; Ulatowski, F.; Cmoch, P.; Jarosz, S. *Org. Biomol. Chem.*, **2018**, *16*, 6063-6069.
- Łęczycka-Wilk, K.; Dąbrowa, K.; Cmoch, P.; Jarosz, S. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 4596-4599.
- Łęczycka, K.; Jarosz, S. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 9216-9222.
- Kowalski, M.; Łęczycka, K.; Listkowski, A.; Jarosz, S. *Carbohydrate Chemistry: Proven Synthetic Methods* (CRC Press; Ed. Roy, R; Vidal, S.), **2015**, *3*, chapter 23, 179-186.
- Łęczycka, K.; Chaciak, B.; Cieplak, M.; Cmoch, P.; Jarosz, S. *Carbohydr. Res.* **2014**, *403*, 98-103.
- Solecka, J.; Guśpiel, A.; Postek, M.; Ziemska, J.; Kawęcki, R.; Łęczycka, K.; Osior, A.; Pietrzak, B.; Pypowski, K.; Wyrzykowska, A. *Molecules* **2014**, *19*, 15866-15890.

Konferencje:

a) Postery

- 24-27.06.2014; **15th Tetrahedron Symposium**, Londyn
- 14-18.09.2014; **57 Zjazd PTChem i SITPChem**, Częstochowa
- 16-19.03.2015; **Anatolian Conference on Synthetic Organic Chemistry ACSOC**, Antalya (Turcja)
- 16-18.04.2015; **X Ogólnopolskie Sympozjum Chemii Organicznej OSCO**, Łódź
- 12-16.07.2015; **19th European Symposium of Organic Chemistry (ESOC 2015)** Lizbona
- 02-06.07.2017; **19th European Carbohydrate Symposium EUROCARB**, Barcelona
- 17-21.09.2017; **60 Zjazd Polskiego Towarzystwa Chemicznego**, Wrocław

b) Wystąpienia ustne

- 9-14.10.2016; Polish-German Conferences on Organic Chemistry, Warszawa

6. Literatura

- ¹ Dean, L. 'Blood Groups and Red Cell Antigens', National Center for Biotechnology Information (US); 2005.
 - ² Chen, J.; Liu, T.; Gao, J.; Gao, L.; Zhou, L.; Cai, M.; Shi, Y.; Xiong, W.; Jiang, J.; T. Tong.; Wang, H. *Adv. Sci.* **2016**, *3*, 1600270
 - ³ Xie, J.; Bogliotti, N. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 7678–7739.
 - ⁴ Crini, G. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 10940–10975.
 - ⁵ Challa, R.; Ahuja, A.; Ali, J.; Khar, R. K. *AAPS PharmSciTech* **2005**, *6*, 329–357.
 - ⁶ Marques, H. M. C. *Flavour Fragrance J.* **2010**, *25*, 313–326.
 - ⁷ J. Szejtli *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1743–1753
 - ⁸ Martí-Centelles, V.; Pandey, M. D.; Burguete, M. I.; Luis S. V. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 8736–8834.
 - ⁹ Billing, J. F.; Nilsson, U. J. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 991–993.
 - ¹⁰ Dorner, S.; Westermann, B. *Chem. Commun.* **2005**, 2852–2854.
 - ¹¹ Potopnyk, M. A.; Jarosz, S. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **2014**, *71*, 227–295.
 - ¹² Kowalski, M.; Jarosz, S. *Carbohydr. Res.* **2017**, *438*, 44–57.
 - ¹³ Lewandowski, B.; Jarosz, S., *Chem. Commun.*, **2008**, 6399–6401.
 - ¹⁴ Potopnyk, M. A.; Lewandowski, B.; Jarosz, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, *23*, 1474–1479.
 - ¹⁵ Łęczyccka, K.; Jarosz, S. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 9216–9222.
 - ¹⁶ Lemieux, R.; Huber, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 4118–4118.
 - ¹⁷ Hanson, J. C.; Sieker, L. C.; Jansen, L. H. *Acta Cryst. B* **1973**, *29*, 797–808.
 - ¹⁸ Beevers, C. A.; McDonald, T. R. R.; Robertson, J. H.; Stern, F. *Acta Crystallogr.* **1952**, *5*, 689–90.
 - ¹⁹ Simkovic, I.; Surina, I.; Vrican, M. *J. Anal. Appl. Pyrolysis* **2003**, *70*, 493–504.
 - ²⁰ Bock, K.; Lemieux, R. U. *Carbohydr. Res.* **1982**, *100*, 63–74.
 - ²¹ McCain, D. C.; Markley, J. L. *Carbohydr. Res.* **1986**, *152*, 73–80.
 - ²² Christofides, J. C.; Davies, D. B. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 1533–1534.
 - ²³ B. Bernet and A. Vasella, *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83*, 2055–2071.
 - ²⁴ Stephen, H.; Stephen, T. *Solubilities of Organic and Inorganic compounds*, Macmillan, New York **1963**.
 - ²⁵ Purves, C. B.; Hudson, C. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1934**, *56*, 1973–1977.
 - ²⁶ Neumann, N. P.; Lampen, J. O. *Biochemistry* **1967**, *6*, 468–475.
 - ²⁷ Houdier, S.; Perez, S. *J. Carbohydr. Chem.* **1995**, *14*, 1117–1132.
 - ²⁸ Abouhilale, S.; Greiner, J.; Riess, J. G. *Carbohydr. Res.* **1991**, *212*, 55–64.
 - ²⁹ Reinefeld, E.; Heincke, K. D. *Chem. Ber.* **1971**, *104*, 265–269.
 - ³⁰ Lichtenthaler, F. W.; Immel, S.; Pokinskyj, P. *Liebigs Ann. Chem.* **1995**, 1938–1947.
 - ³¹ Franke, F.; Guthrie, R. D. *Aust. J. Chem.* **1978**, *31*, 1285–1290.
 - ³² Franke, F.; Guthrie, R. D. *Aust. J. Chem.* **1977**, *30*, 639–647
 - ³³ Josephson, K. *Liebigs Ann. Chem.* **1929**, *472*, 230–240.
 - ³⁴ Hough, L.; Mufti, K. S. Khan, R. *Carbohydr. Res.* **1972**, *21*, 144–147.
 - ³⁵ Otake, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1970**, *43*, 3199–3205.
 - ³⁶ Mach, M.; Jarosz, S.; Listkowski, A. *J. Carbohydr. Chem.* **2001**, *20*, 485–493.
 - ³⁷ Akoh, C. C. *Food Sci. Technol.* **2002**, *117*, 695–727.
-

- ³⁸ Janicot, I.; Bouchu, A.; Descotes, G.; Wong, E. *Tenside Surfactants Deterg.* **1996**, *33*, 290–296.
- ³⁹ Osipow, L.; Snell, F. D.; York, W. C.; Finchler A. *Ind. Eng. Chem.*, **1956**, *48*, 1459–1462.
- ⁴⁰ Megahed, M. G. *Grasas y Aceite*, **1999**, *50*, 280–282.
- ⁴¹ Rieger, M.; Rhein, L. D. *Surfactants in Cosmetics*, Marcel Dekker, New York, **1997**.
- ⁴² Molinier, V.; Wiśniewski, K.; Bouchu, A.; Fitremann, J.; Queneau Y. *J. Carbohydr. Chem.* **2003**, *22*, 657–669.
- ⁴³ Clode, D. M.; McHale, D.; Sheridan, J. B.; Birch, G. G.; Rathbone, E. B. *Carbohydr. Res.* **1985**, *139*, 141–146.
- ⁴⁴ Dordick J. S.; Hacking, A. J.; Khan, R. A. Patent US5128248A.
- ⁴⁵ Ogawa T.; Matsui, M. *Carbohydr. Res.* **1977**, *56*, C1–C6.
- ⁴⁶ Vlahov, I. R.; Vlahova, P. I.; Lindhardt, R. J. *Carbohydr. Res.* **1997**, *16*, 1–10.
- ⁴⁷ Hunt R. H. *Am. J. Med.* **1991**, *91*, S102–S106.
- ⁴⁸ Bazin, H. G.; Polat, T.; Linhardt, R. J., *Carbohydr. Res.*, **1998**, *309*, 189–205.
- ⁴⁹ Ball, D. H.; Bissett, F. H.; Chalk, R. C. *Carbohydr. Res.* **1977**, *55*, 149–163.
- ⁵⁰ Ballard, J. M.; Hough, L.; Phadnis, S. P.; Richardson, A. C., *Carbohydr. Res.*, **1980**, *83*, 138–141.
- ⁵¹ Carbonel, S.; Fayet, C.; Gelas, J., *Carbohydr. Res.*, **1999**, *319*, 63–73.
- ⁵² Khan, R.; Mufti, K. S., *Carbohydr. Res.*, **1975**, *43*, 247–253.
- ⁵³ Khan, R.; Lindseth, H., *Carbohydr. Res.*, **1979**, *71*, 327–330.
- ⁵⁴ Salanski, P.; Descotes, G.; Bouchu, A.; Queneau, Y. *J. Carbohydr. Chem.* **1998**, *17*, 129–142.
- ⁵⁵ Appel, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1975**, *14*, 801–811.
- ⁵⁶ Whistler, R. L.; Anisuzzaman, A. K. M. *Meth. Carbohydr. Chem.* **1980**, *8*, 227–231.
- ⁵⁷ Ciunik, Z. Jarosz, S. *Pol. J. Chem.* **1997**, *71*, 207–212.
- ⁵⁸ Anisuzzaman, A. K. M.; Whistler, R. L. *Carbohydr. Res.* **1978**, *61*, 511–518.
- ⁵⁹ Garegg, P. J.; Samulsson, B. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, 978–980.
- ⁶⁰ Amariutei, L.; Descotes, G.; Kugel, C.; Maitre, J. P.; Mentech, J., *J. Carbohydr. Chem.* **1998**, *7*, 21–31.
- ⁶¹ Wernicke, A.; Belniak, S.; The´venet, S.; Descotes, G.; Bouchu, A.; Queneau, Y., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1998**, 1179–1181.
- ⁶² Ferreira, L.; Ramos, M. A.; Gil, M. H.; Dordick, J. S., *Biotechnol. Prog.*, **2002**, 986–993.
- ⁶³ Lees, W. J.; Whitesides, G. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1860–1869.
- ⁶⁴ Jarosz, S.; Listkowski, A. *Can. J. Chem.*, **2006**, *84*, 492–496.
- ⁶⁵ Jarosz, S.; Lewandowski, B.; Listkowski, A. *Synthesis* **2008**, 913–916.
- ⁶⁶ Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596–2599.
- ⁶⁷ Lewandowski, B.; Jarosz, S. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2532–2535.
- ⁶⁸ Potopnyk, M. A.; Cmoch, P.; Jarosz, S. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4258–4261.
- ⁶⁹ Potopnyk, M. A.; Jarosz, S. *Monatsh. Chem.* **2013**, *144*, 437–443.
- ⁷⁰ Pakulski, Z.; Gajda, N.; Jawiczuk, M.; Frelek, J.; Cmoch, P., Jarosz, S. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 1246–1254.
- ⁷¹ Cha, J. K.; Christ, W. J.; Kishi, Y. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 2247–2255.
- ⁷² Staroń, J.; Dąbrowski, J. M.; Cichoń, E.; Guzik, M. *Crit. Rev. Biotechnol.* **2018**, *38*, 245–258.
- ⁷³ Alonso-Lopez, M.; Martin-Lomas, M.; Penades, S., *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 3551–3554.
- ⁷⁴ Alonso-Lopez, M.; Martin-Lomas, M.; Penades, S., *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 1535–1543.

- ⁷⁵ Vicent, C.; Bosso, C.; Cano, F. H.; de Paz, J. L. G.; Foces-Foces, C.; Jimenez-Barbero J.; Martin-Lomas, M.; Penades S. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3614-3618.
- ⁷⁶ Garcia Fernandez, J. M.; Jimenez Blanco, J. L.; Ortiz Mellet, C.; Fuentes J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, *1*, 57-58.
- ⁷⁷ Garcia Fernandez, J. M.; Ortiz Mellet, C.; Defaye, J. *J. Inclusion Phenom. Macrocycl. Chem.* **2006**, *56*, 149-159.
- ⁷⁸ Rodriguez-Lucena, D.; Benito, J. M.; Alvarez, E.; Jaime, C.; Perez-Miron, J.; Ortiz Mellet, C.; Garcia Fernandez J. M. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2967-2979
- ⁷⁹ Benito, J. M.; Jimenez Blanco, J. L.; Ortiz Mellet, C.; Garcia Fernandez, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3674-3676.
- ⁸⁰ Rodriguez-Lucena, D.; Benito, J. M.; Alvarez, E.; Jaime, C.; Perez-Miron, J.; Ortiz Mellet, C.; Garcia Fernandez, J. M. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2967-2979.
- ⁸¹ Rekharsky, M. V.; Inoue, Y. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1875-1918.
- ⁸² Rekharsky, M. V.; Inoue, Y. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1875-1917.
- ⁸³ Rodriguez-Lucena, D.; Ortiz Mellet, C.; Jaime, C.; Burusco, K. K.; Garcia Fernandez, J. M.; Benito J. M. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2997-3008.
- ⁸⁴ Turner, D. C.; Brand, L. *Biochemistry* **1968**, *7*, 3381-3390.
- ⁸⁵ Nesatyy, V. J. *Int. J. Mass Spectrom.* **2002**, *221*, 147-161.
- ⁸⁶ Anisuzzaman, A. K. M.; Whistler, R. L. *Carbohydr. Res.*, **1978**, *61*, 511-518.
- ⁸⁷ Małozza, M.; Fedoryński, M. *Catal. Rev.* **2003**, *45*, 321-367,
- ⁸⁸ Samojowicz, C.; Bieniek, M.; Zarecki, A.; Kadyrov, R.; Grela, K. *Chem. Commun.* **2008**, *47*, 6282-6284.
- ⁸⁹ (a) Dąbrowa, K.; Ceborska, M.; Pawlak, M.; Jurczak, J. *Cryst. Growth Des.* **2017**, *17*, 701-710. (b) Satake, A.; Ishizawa, Y.; Katagiri, H.; Kondo, S. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 9848-9857. (c) Martí-Centelles, V.; Burguete, M. I.; Luis, S. V. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 2143-2147. (d) Dąbrowa, K.; Niedbala, P.; Majdecki, M.; Duszewski, P.; Jurczak, J. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4774-4777.
- ⁹⁰ (a) Babu, J. N.; Bhalla, V.; Kumar, M.; Puri, R. K.; Mahajan, R. K. *New J. Chem.* **2009**, *33*, 675-681. (b) Babu, J. N.; Bhalla, V.; Kumar, M.; Mahajan, R. K.; Puri, R. K. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2772-2775.
- ⁹¹ Łęczycka-Wilk, K.; Dąbrowa, K.; Cmoch, P.; Jarosz, S. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 4596-4599.
- ⁹² (a) Steed, J. W.; Atwood, J. L. *Supramolecular Chemistry*, Wiley, **2013**. (b) Liu, Z.; Nalluri, S. K. M.; Stoddart, J. F., *Chem. Soc. Rev.*, **2017**, *46*, 2459-2478.
- ⁹³ Caltagirone, C.; Gale, P. A. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 520-563.
- ⁹⁴ Hofmeister, F. *Archiv Experiment. Pathol. Pharmacol.* **1888**, *24*, 247-260.
- ⁹⁵ (a) Schneider, H.-J.; Yatsimirsky, A. *Principles and Methods in Supramolecular Chemistry*; Wiley & Sons: Chichester, 2000. (b) Guo, H.; Karplus, M. *J. Phys. Chem.* **1994**, *98*, 7104-7105.
- ⁹⁶ Lees, W. J.; Whitesides, G. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1860-1869.
- ⁹⁷ Jarosz, S.; Listkowski, A. *J. Carbohydr. Chem.* **2003**, *22*, 753-763.
- ⁹⁸ Plutschack, M. B.; Pieber, B.; Gilmore, K.; Seeberger, P. H. *Chem. Rev.* **117**, *18*, 11796-11893.
- ⁹⁹ Chambers, C. C.; Archibong, E. F.; Jabalameli, A.; Sullivan, R. H.; Giesen, D. J.; Cramer, C. J.; Truhlar, D. G. *J. Mol. Struct.:THEOCHEM* **1998**, *425*, 61-68.
- ¹⁰⁰ Ciunik, Z.; Jarosz, S. *Pol. J. Chem.* **1997**, *71*, 207.

- ¹⁰¹ Zi-Sheng Wu, Chong-Bo Liu, Zhi-Jie Fang, Yuan-Xing Wang, Hui-Liang Wen *Acta Crystallogr., Sect. E: Struct. Rep. Online*, **2007**, *63*, 1471.
- ¹⁰² Bordwell, F. G. *Acc. Chem. Res.*, **1988**, *21*, 456–463.
- ¹⁰³ Ercolani, G.; Schiaffino, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1762 – 1768.
- ¹⁰⁴ Dydio, P.; Zieliński, T.; Jurczak, J. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1076-1078.
- ¹⁰⁵ Wood, R. H.; Platford, R. F. J. *Solution Chem.* **1975**, *4*, 977-982.
- ¹⁰⁶ D. Rodríguez-Barrientos; A. Rojas-Hernández; A. Gutiérrez; R. Moya-Hernández; R. Gómez-Balderas; M. T. Ramírez-Silva *Talanta*, **2009**, *80*, 754-762.
- ¹⁰⁷ Agilent (2011). *CrysAlis PRO*. Agilent Technologies, Yarnton, England.
- ¹⁰⁸ Sheldrick, G. M. (2008) *Acta Cryst.* A64 112-122.



B. Org. 411/19

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.411/19



50000000202577