UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

Přírodovědecká fakulta

Katedra organické chemie a jaderné chemie

DIPLOMOVÁ PRÁCE

Syntéza rigidních cyklodextrinových duplexů spojených třemi disulfidickými můstky

Lucie Krejčí

Praha 2007

Prohlašuji, že jsem tuto diplomovou práci vypracovala samostatně pod odborným vedením Mgr. Tomáše Krause, Ph.D., a že řádně cituji všechna převzatá data a skutečnosti.

V Praze dne 1.5.2007

Lucie Krejčí

Děkuji svému školiteli Mgr. Tomášovi Krausovi, PhD. za jeho odborné vedení, rady a pomoc při vykonávání mé diplomové práce. Poděkování patří i RNDr. Miloši Buděšínskému, CSc. za jeho obětavou spolupráci, měření a pečlivou interpretaci NMR spekter.

Obsah

Seznam zkratek 5
1. Úvod 6
2. Cíl práce 8
3. Přehled současného stavu problematiky 9
3.1 Cyklodextrinové dimery 9
3.2 Selektivní trisubstituce α-cyklodextrinu..... 11
3.3 Využití disulfidické vazby při syntéze makrocyklických sloučenin..... 16
4. Strategie řešení problému 18
5. Experimentální část 20
5.1 Syntéza..... 22
5.2 Kalorimetrická měření 31
6. Výsledky a diskuze 32
6.1 Syntetická část..... 32
6.1.1 Selektivní trisubstituce α-cyklodextrinu..... 32
6.1.2 Příprava 6^{I}, 6^{III}, 6^{V}–tri–thioacetyl–6^{I}, 6^{III}, 6^{V}–tri–deoxy-α–cyklodextrinu.....35
6.1.3 Příprava C_3 – symetrického dimeru 39
6.1.4 Příprava C_1 - symetrických trithioacetylovaných prekurzorů 40
6.1.5. Dimerace C_1 - symetrických trithioacetylovaných prekurzorů 44
6.2. Kalorimetrická měření 47
6.3. Analýza NMR spekter 50
7. Závěr 52
8. Literatura 54
9. Abstrakt 55
10. Abstract 56
11. Příloha (NMR analýzy) 57

Seznam zkratek

Bn.....benzyl

CD.....cyklodextrin

DCL .....dynamické kombinatoriální knihovny

DMAP .....dimethylaminopyridin

DMF.....dimethylformamid

DMSO.....dimethylsulfoxid

PG ..... chránící skupina

PPh_3.....trifenylfosfin

Py.....pyridin

TFA..... trifluoroctová kyselina

TIPS .....triisopropylsilyl

Tr.....trityl

1. Úvod

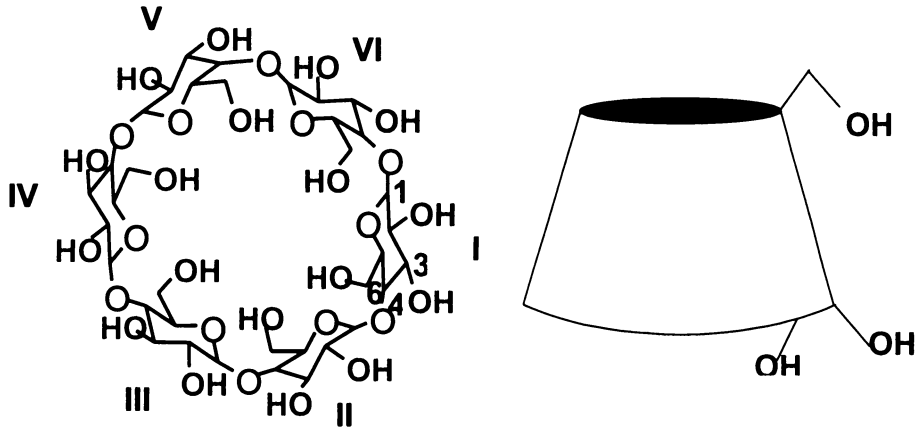
Syntéza makrocyklických sloučenin, jejichž geometrické uspořádání umožňuje inkludovat molekulu hosta (strukturně komplementární molekula) do prostoru jejich vnitřní kavity, poutá v současnosti značnou pozornost. Host inkludovaný do vnitřního prostoru hostitele je izolován v jakémsi ´sterilním´ prostředí. Nabývá tak zcela nových fyzikálně – chemických vlastností, které se odvozují od vlastností komplexu hostitel – host jako celku, z toho vyplývají i jeho nové funkce a možnosti využití.

Cyklodextriny[1,2] (CD) (Obr. 1) jsou mimořádně zajímavé molekuly z hlediska takového využití díky jejich jedinečným geometrickým vlastnostem. Jsou to cyklické oligosacharidy složené ze šesti (α-CD), sedmi (ß-CD) nebo osmi (γ-CD) glukózových jednotek spojených vazbou α-1,4. Jejich tvar připomíná dutý kornout, jehož vnější povrch je díky přítomnosti hydroxylových skupin hydrofilní, zatímco vnitřní kavita je hydrofobní v důsledku přítomnosti C-H vazeb a etherových vazeb. Rozměry jejich vnitřní kavity umožňují tvorbu inkluzních komplexů s širokým spektrem organických molekul, zejména ve vodném prostředí (Obr. 2). Díky jejich rozpustnosti ve vodě, nízké toxicitě, snadné dostupnosti a širokému spektru chemických modifikací našly využití především ve farmacii[3,4] a v potravinářském průmyslu – transport málo rozpustných léčiv do organismu, anebo jejich postupné či cílené uvolňování; stabilizace těkavých chuťových přísad a další.

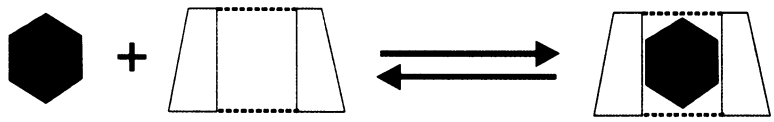
Další možné aplikace cyklodextrinů vyžadují zlepšení jejich komplexačních schopností (vyšší konstanty stability při tvorbě inkluzních komplexů). Z literatury je známo, že vhodným spojením cyklodextrinových jednotek za vzniku dimeru lze zvýšit hodnotu konstanty stability oproti původnímu cyklodextrinu až o několik řádů[5,6].

Doposud byly syntetizovány převážně dimery spojené pomocí jediného můstku. Toto spojení však umožňovalo velkou konformační flexibilitu dimeru, což vedlo v mnoha případech k tvorbě inkluzních komplexů s poměrem hostitel : host 1 : 2, kdy se obě jednotky chovaly na sobě nezávisle, namísto kooperativního chování při inkluzi, které vede ke vzniku stabilnějšího komplexu[7] (Obr. 3).

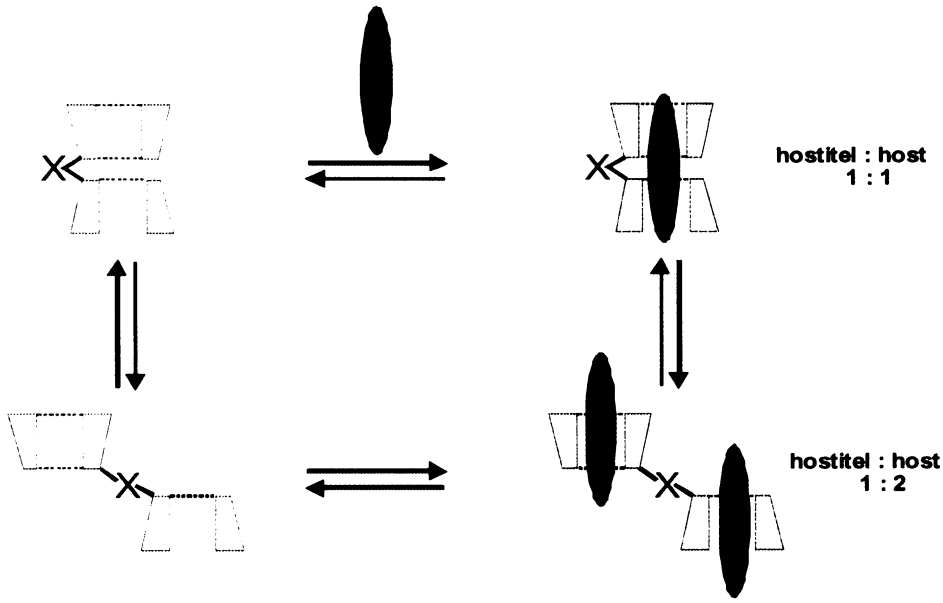
Omezení konformační flexibility dimeru lze dosáhnout spojením pomocí více můstků. Proto je zajímavé syntetizovat dimery, které jsou spojeny více můstky definovaným způsobem a zkoumat jejich komplexační schopnosti.



Obr. 1 Struktura molekuly cyklodextrinu připomínající svým tvarem dutý kornout.



Obr. 2 Schématické znázornění tvorby inkluzního komplexu.

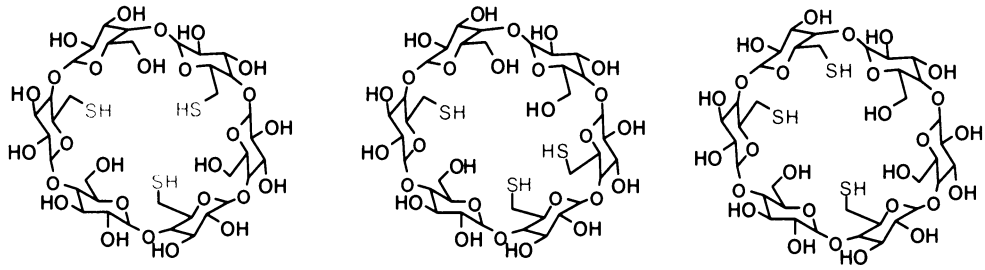


Obr. 3 Schématické znázornění tvorby inkluzních komplexů s poměrem hostitel : host 1 : 2, k níž dochází v důsledku flexibilního spojení cyklodextrinových jednotek.

2. Cíl práce

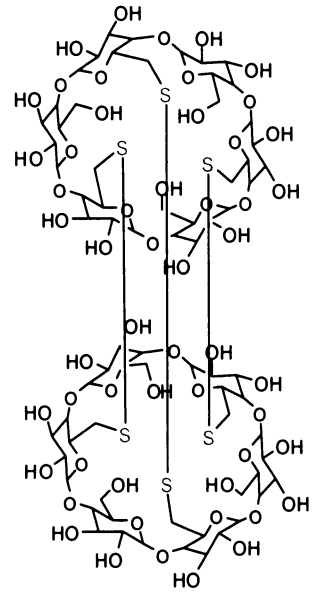
Cílem této diplomové práce je:

1) Vypracování metodiky umožňující přípravu C_3 - symetrického derivátu α-cyklodextrinu selektivně trisubstituovaného v polohách $C6^{I}$, $C6^{III}$, $C6^{V}$ thiolovými skupinami (Obr. 4a), který bude sloužit jako prekurzor pro přípravu dimeru spojeného třemi disulfidickými můstky (Obr. 5).
2) Příprava dimeru z $C6^{I}$, $C6^{III}$, $C6^{V}$-trisulfanylderivátu oxidací thiolových skupin na disulfidické vazby.
3) Zjištění komplexačních schopností připraveného C_3 – symetrického dimeru pomocí kalorimetrických měření.
4) Příprava C_1 – symetrických prekurzorů nesoucích thiolové skupiny v polohách $C6^{I}$, $C6^{II}$, $C6^{IV}$ (Obr. 4b) a $C6^{I}$, $C6^{II}$, $C6^{V}$ (Obr. 4c) a ověření jejich schopnosti dimerace prostřednictvím disulfidických vazeb.



a) b) c)

Obr. 4



Obr. 5

3. Přehled současného stavu problematiky

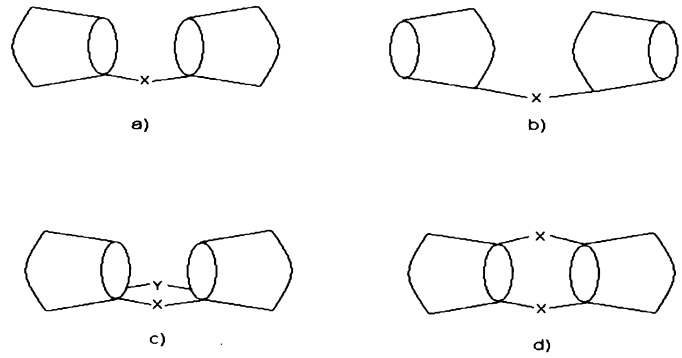
3.1. Cyklodextrinové dimery

Obecně mohou být dvě cyklodextrinové jednotky spojeny jedním anebo více můstky umístěnými na širším či na užším okraji kavity (Obr. 6). Jak už bylo napsáno v úvodu, spojení jedním můstkem může vést ke vzniku komplexů s poměrem hostitel : host (1 : 2) v důsledku velké konformační flexibility. Simultánní inkluze jednoho hosta oběma kavitami je zatížena významnou entropickou ztrátou způsobenou omezením konformační flexibility, která není vyrovnána enthalpickým ziskem. Lze předpokládat, že omezení konformační volnosti dimeru přidáním další spojky sníží entropické ztráty při inkluzi hosta.

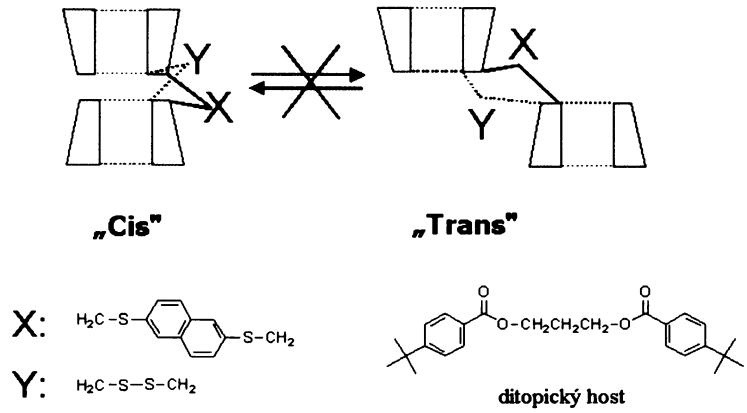
První definovaný dvojitě spojený dimer byl připraven Breslowem[8]. Umístění můstků v polohách $C6^{I}$ a $C6^{II}$ umožňovalo vznik dvou konformací – „*cis*" a „*trans*" (Obr. 7). Konformace „*trans*" neumožňovala simultánní inkluzi hosta oběma jednotkami, jelikož byly orientovány nezákrytově bez možnosti volné rotace. Dimer s konformací „*cis*" tvořil s ditopickým hostem velmi silný komplex ($K_{as}=1.10^{10}\ M^{-1}$), avšak jeho zastoupení oproti *trans* – dimeru bylo minoritní.

Vzniku „*trans*" - dimeru se dá zabránit umístěním můstků do poloh $C6^{I}$ a $C6^{IV}$ (Obr. 6d). Samotné umístění spojek v transanulárních polohách však není dostačující pro zajištění minimální konformační flexibility dimeru. Důležitá je také jejich délka – pouze dostatečně krátké spojky umožní tvorbu konformačně rigidního dimeru.

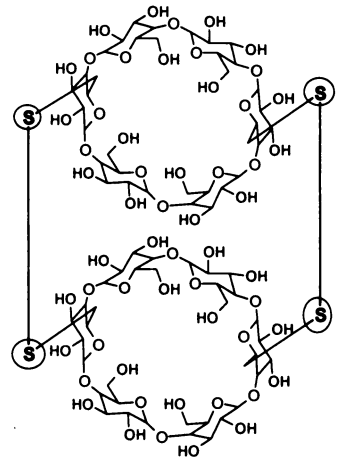
Syntéza prvního rigidního dimeru složeného ze dvou α-cyklodextrinových jednotek spojených dvěma disulfidickými můstky v polohách $C6^{I}$ a $C6^{IV}$ je popsána v diplomové práci Lukáše Kumprechta[9] (Obr. 8). Tento dimer má schopnost vázat tvarově komplementární ligandy s konstantou stability až o pět řádů vyšší nežli samostatná jednotka α-cyklodextrinu[10]. Výhody použití disulfidické vazby jsou následující: 1. umožňuje krátké rigidní spojení, 2. její tvorba je reverzibilní, čímž je umožněno uvolnění molekuly hosta z inkluzního komplexu působením externího stimulu (např. $NaBH_4$, glutathion), 3. umožňuje termodynamickou kontrolu makrocyklizační reakce.



Obr. 6 Schématické znázornění cyklodextrinových dimerů spojených pomocí jednoho či dvou můstků; X, Y mohou představovat stejné anebo různé typy můstků.



Obr. 7 Znázornění *cis* a *trans* produktů dimerace, které vznikají, jsou-li můstky umístěny v sousedních polohách.

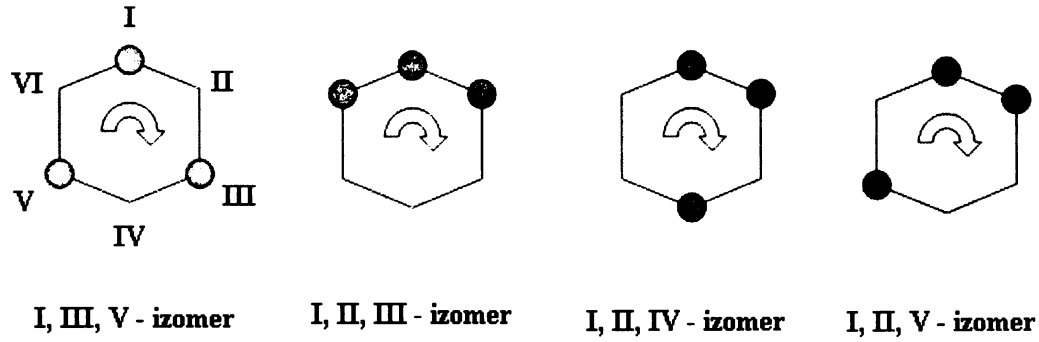


Obr. 8 Struktura prvního rigidního dimeru složeného ze dvou jednotek α-cyklodextrinu spojených dvěma disulfidickými můstky v polohách $C6^{I}$, $C6^{IV}$.

3.2. Selektivní trisubstituce α-cyklodextrinu

Selektivní substituce konkrétních hydroxylových skupin α-cyklodextrinu představuje velmi obtížný problém. I při použití pouze jednoho ekvivalentu reakčního činidla na molekulu cylodextrinu vzniká mnohdy obtížně separovatelná směs produktů vzhledem k přítomnosti hydroxylových skupin trojího typu – šest primárních hydroxylů na užším okraji skeletu v poloze C6; dvanáct sekundárních hydroxylů na širším okraji skeletu, z nichž šest je v pozici C3 a šest v poloze C2. Počet možných vzniklých izomerů se výrazně sníží v případě, kdy dochází k substituci pouze jednoho typu hydroxylů. Avšak i tak může docházet ke vzniku více či méně substituovaných produktů.

Doposud nebyla nalezena žádná efektivní metoda selektivní trisubstituce α-cyklodextrinu vedoucí ke vzniku pouze trisubstituovaných produktů. Vždy kromě trisubstituovaných izomerů vznikají i více či méně substituované izomery. V případě trisubstituce primárních hydroxylů α-cyklodextrinu dochází ke vzniku čtyř různých izomerů (Obr. 9).



Obr. 9 Římské číslice označují glukózové jednotky.

V následujících odstavcích budou stručně shrnuty nejefektivnější způsoby přípravy selektivně trisubstituovaných α-cyklodextrinů, které jsou doposud známy z literatury.

Boger a kol. popsali přípravu $C6^{I}$, $C6^{III}$, $C6^{V}$-tri-*O*-tritylovaného α-cyklodextrinu[11]. Reakce α-cyklodextrinu se 3,3 ekvivalenty tritylchloridu v pyridinu byla prováděna při 55 °C po dobu 24 hodin. Na TLC byla pozorována směs šesti hlavních a dvanácti minoritních produktů. Byly to produkty di-, tri- a tetra –

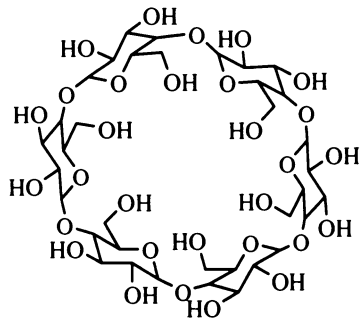
substituce. $C6^{I}$, $C6^{III}$, $C6^{V}$ - izomer byl izolován chromatograficky a jeho celkový výtěžek činil 23% (Schéma 1).

Modifikovaný způsob přípravy $C6^{I}$, $C6^{III}$, $C6^{V}$-tri-*O*-tritylovaného α-cyklodextrinu byl popsaný Colemanem[12]. Byly použity 3,3 ekvivalenty tritylchloridu na molekulu α-cyklodextrinu, reakce byla opět prováděna v pyridinu, došlo však ke změně reakčních podmínek oproti Bogerovu postupu: teplota byla zvýšena na 70 °C a reakční doba byla prodloužena na 36 hodin. Surová směs byla poté metylována použitím metyljodidu a NaH v DMF. Po chromatografii byly izolovány následující izomery: $C6^{I}$, $C6^{III}$, $C6^{V}$ (23%), $C6^{I}$, $C6^{II}$, $C6^{III}$ (21%), směs izomerů $C6^{I}$, $C6^{II}$, $C6^{IV}$ a $C6^{I}$, $C6^{II}$, $C6^{V}$ (Schéma 2). Byl-li zvýšen počet ekvivalentů výchozího tritylchloridu ze 3,3 na 4,5 ekvivalenty a zároveň došlo k prodloužení reakční doby na 72 hodin, pak byly po následné metylaci a chromatografii izolovány tři tetrasubstituované produkty: $C6^{I}$, $C6^{II}$, $C6^{IV}$, $C6^{V}$ – izomer (25%), $C6^{I}$, $C6^{II}$, $C6^{III}$, $C6^{IV}$ – izomer (15%), $C6^{I}$, $C6^{II}$, $C6^{III}$, $C6^{V}$ – izomer (32%).

Nevýhodou obou výše zmíněných způsobů přípravy C_3 - symetrického tri-*O*-tritylovaného α-cyklodextrinu je jejich nízká selektivita vedoucí ke vzniku velkého množství produktů, a také jejich obtížná reprodukovatelnost.

V literatuře je popsána také trisubstituce α-cyklodextrinu metodou přímé bromace[13] za použití 8 ekvivalentů N-bromsukcinimidu, 5,65 ekvivalentů trifenylfosfinu v DMF. Reakce byla prováděna při teplotě 85 °C po dobu tří hodin. Po jednou provedené krystalizaci byla získána směs $C6^{I}$, $C6^{III}$, $C6^{V}$ – tribromidu a $C6^{I}$, $C6^{II}$, $C6^{IV}$, $C6^{V}$ - tetrabromidu. $C6^{I}$, $C6^{III}$, $C6^{V}$ - izomer však nebyl v tomto případě izolován, jelikož byla vzniklá směs rovnou použita do další reakce – v tzv. *'one pot'* provedení byly nejprve bromidy substituovány na azid použitím azidu sodného, v DMF, při 60 °C po dobu 24 hodin. Poté byla provedena metylace pomocí metyljodidu a nadbytku hydridu sodného. Finální produkt trisubstituce – $C6^{I}$, $C6^{III}$, $C6^{V}$ – triazid s ostatními hydroxyly metyloványmi byl získán v celkovém výtěžku 52% (Schéma 3).

Z literatury je známa také tzv. *de novo* příprava trisubstituovaných α–cyklodextrinů z disacharidů.[14,15] Např. z C6-*O*-methylmaltozylfluoridu a C6-*O*-acetylmaltozylfluoridu ve fosfátovém pufru byl pomocí enzymu produkovaného bakterií *Bacillus macerans* připraven C6-tri-metylovaný C6-tri-acetylovaný α-cyklodextrin ve výtěžku až 42%.



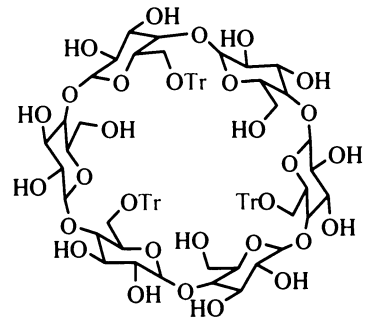
α-cyklodextrin

TrCl, py

55°C, 24 hod.

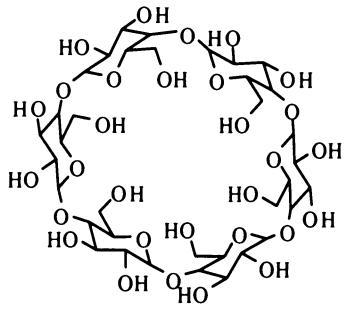
směs di-, tri- a tetra-substituovaných derivátů

chromatografie



$C6^{I}$, $C6^{II}$, $C6^{III}$ - izomer (23%)

Schéma 1



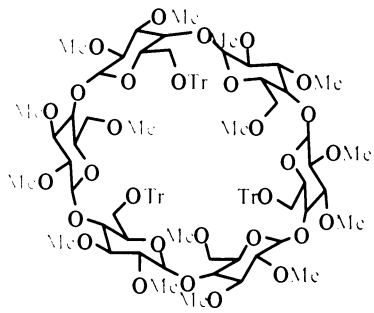
α-cyklodextrin

TrCl, py

70°C, 36 hod.

směs di-, tri- a tetra-substituovaných derivátů

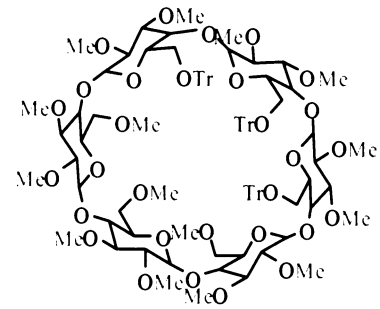
1. CH_3I, NaH/DMF
2. chromatografie



$C6^{I}$, $C6^{III}$, $C6^{V}$ - izomer

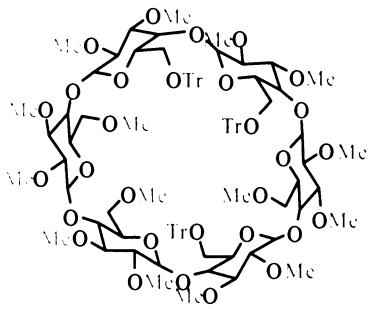
(23 %)

+

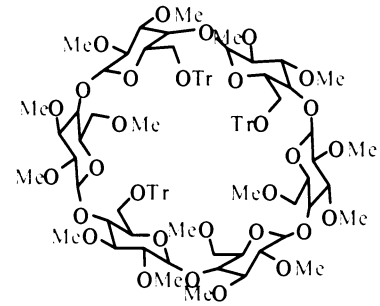


$C6^{I}$, $C6^{II}$, $C6^{III}$ - izomer

(21 %)



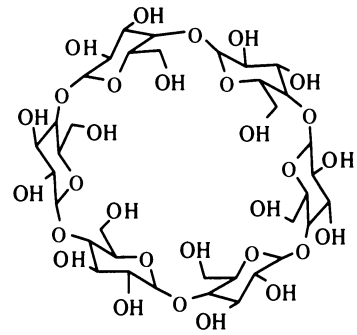
+



směs $C6^{I}$, $C6^{II}$, $C6^{IV}$ a $C6^{I}$, $C6^{II}$, $C6^{V}$ - izomeru

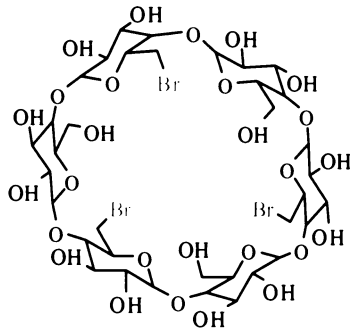
(22 %)

Schéma 2

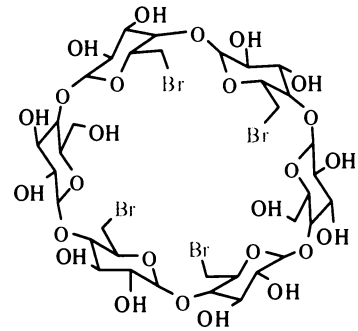


α-cyklodextrin

NBS, PPh_3/DMF
85°C, 3 hod.



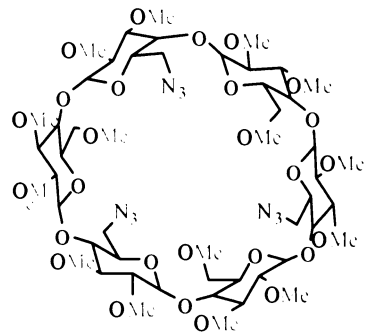
+



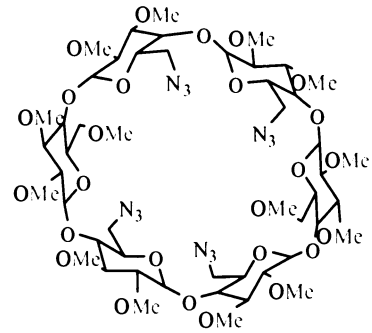
$C6^{I}$, $C6^{III}$, $C6^{V}$ - tribromid

$C6^{I}$, $C6^{II}$, $C6^{IV}$, $C6^{V}$ - tetrabromid

1. NaN_3/DMF, 60°C, 24 hod.
2. CH_3I, NaH



+



$C6^{I}$, $C6^{III}$, $C6^{V}$- triazid

(52 %)

$C6^{I}$, $C6^{II}$, $C6^{IV}$, $C6^{V}$- tetraazid

(13 %)

Schéma 3

3.3. Využití disulfidické vazby při syntéze makrocyklických sloučenin

Při syntéze makrocyklických sloučenin tvořících komplexy hostitel – host až donedávna převládaly dva různé přístupy: a) příprava pomocí kovalentních vazeb za kinetického řízení reakce a b) termodynamicky řízené reakce využívající slabé nekovalentní interakce či vazby kov – ligand.

Využití *dynamické kovaletní vazby*[16] při syntéze makrocyklů přináší ideální spojení stability kovalentní vazby a výhod termodynamického řízení reakce spočívající v její reverzibilitě. Mezi nejčastěji využívané dynamické kovalentní vazby se řadí iminy, hydrazony, disulfidy a thioestery.

Je-li k roztoku disulfidu přidán thiolát, začne docházet k reakci - tzv. *thiol - disulfidické výměně*, při níž se v reakční směsi ustanoví termodynamická rovnováha. Průběh této reakce se dá řídit změnou pH: thiol - disulfidická výměna probíhá velmi rychle při pH 7 - 9, při pH < 7 se reakce zastaví.

Schéma 4 Schématické znázornění průběhu thiol - disulfidické výměny.

V devadesátých letech se studiem thiol - disulfidické výměny - měření rovnovážných konstant, stanovení redoxních potenciálů - intenzivně zabýval Whitesides.[17, 18, 19, 20]

Reverzibilní charakter disulfidické vazby umožňuje její využití při tvorbě tzv. *dynamických kombinatoriálních knihoven* (DCL).[21,22] Dynamické kombinatoriální knihovny jsou složeny ze sloučenin vystavěných z menších stavebních bloků. Jejich základním rysem je jejich rovnovážný charakter. Při vzájemné termodynamicky řízené reakci vybraných stavebních bloků vzniká rovnovážná směs řady produktů. Změnou reakčních podmínek se díky rovnovážnému charakteru vazby mezi komponentami změní termodynamická rovnováha a tím i zastoupení jednotlivých produktů ve směsi. Přidá-li se do reakční směsi molekula substrátu, může tato molekula fungovat jako templát a vytvoří se termodynamicky stálý komplex s tím produktem z generované rovnovážné směsi, který je pro komplexaci daného substrátu nejvýhodnější (Obr. 10). Díky rovnovážnému charakteru knihovny

generovaných struktur dojde ke změně v zastoupení jednotlivých produktů ve směsi a rovnováha bude posunuta ve prospěch produktu, který nejlépe vyhovuje pro komplexaci studovaného substrátu (Obr. 11).

Význam disulfidické vazby z hlediska syntézy cyklodextrinových dimerů je zřejmý - oxidativní kapling thiolových skupin za vzniku disulfidu probíhá ve vodném roztoku a také tvorba cyklodextrinových inkluzních komplexů probíhá ve vodném roztoku (Schéma 5).

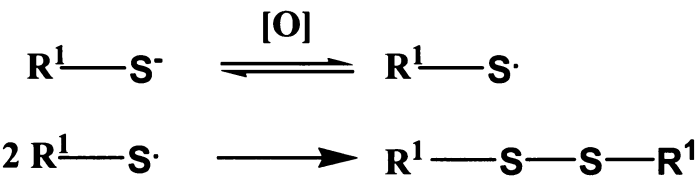
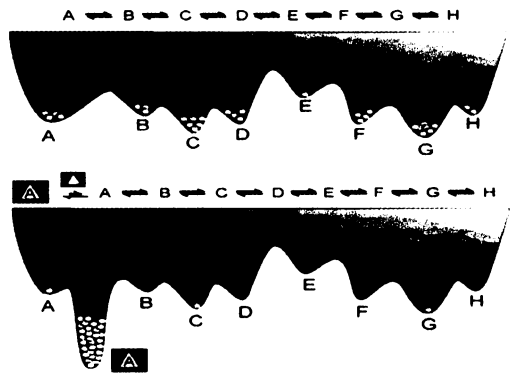


Schéma 5 Oxidativní kapling thiolových skupin za vzniku disulfidu



Obr. 10 Přídavek templátu do reakční směsi zapříčiní vznik termodynamicky nejstabilnějšího produktu (obrázek převzat z literatury[23]).

Obr. 11 Schématické znázornění principu funkce DCL (obrázek převzat z literatury [24]).

4. Strategie řešení problému

Jako prekurzor pro přípravu C_3 – symetrického dimeru spojeného třemi disulfidickými můstky byl navržen derivát α-cyklodextrinu nesoucí tři thiolové skupiny v polohách $C6^{I}$, $C6^{III}$, $C6^{V}$. Klíčovým meziproduktem pro syntézu tohoto prekurzoru je $C6^{I}$, $C6^{III}$, $C6^{V}$ – tribromderivát α-cyklodextrinu.*

Pro přípravu klíčového tribromderivátu bude nejprve vyzkoušena metoda přímé bromace za použití N-bromsukcinimidu a trifenylfosfinu v DMF podle popsaného postupu.[8] Takto získaný tribromderivát bude následně substituován na $C6^{I}$, $C6^{III}$, $C6^{V}$- trithioacetylovaný derivát. Ten bude poté hydrolyzován v bazickém prostředí na trisulfanylderivát.

Nepodaří-li se připravit klíčový tribromderivát metodou přímé bromace, bude použita delší syntetická cesta – nejprve budou můstkové pozice chráněny zavedením vhodné chránící skupiny (trityl, TIPS,..), následně budou ostatní volné hydroxylové skupiny benzylovány. Po odstranění chránících skupin z můstkových pozic budou volné hydroxyly substituovány na bromidy. Následná debenzylace poskytne klíčový $C6^{I}$, $C6^{III}$, $C6^{V}$– tribromderivát (Schéma 6).

C_1 – symetrické deriváty budou připraveny stejným postupem jako C_3 – symetrický derivát.

---

* Z důvodu značně rozsáhlých semisystematických názvů, které jsou uvedeny v další části, jsou v textu pro lepší přehlednost používány názvy nesystematické.

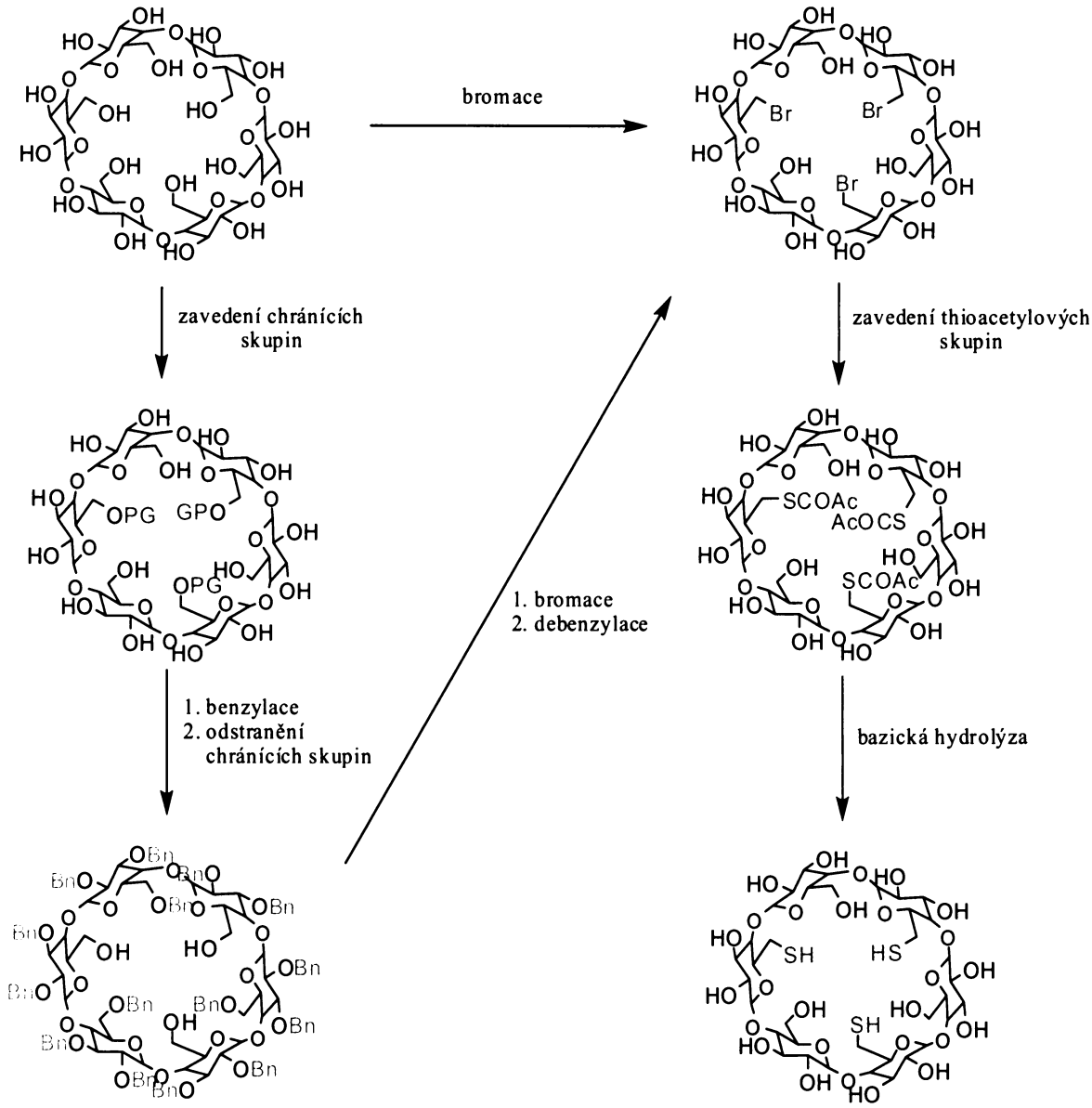


Schéma 6 Schématické znázornění syntetické cesty navržené pro přípravu C_3 – symetrického derivátu.

5. Experimentální část

V diplomové práci byla používána standardní metodika preparativní organické syntézy. Nebude-li uvedeno jinak, byly roztoky odpařovány při teplotě 60 °C na rotační vakuové odparce. Čistota produktů byla ověřována spektrálními metodami (NMR, MS), elementární analýzou a pomocí TLC, kterou byl také ve všech popisovaných experimentech sledován průběh reakcí. Byly používány TLC hliníkové fólie od firmy Merck se silikagelem (silikagel 60 F_{254}), anebo se silikagelem s reverzní fází (RP – 18 F_{254s}). K detekcím byl používán roztok síranu ceričitého s kyselinou fosfomolybdenovou a sírovou s následným zahřátím TLC destičky horkovzdušnou pistolí. Silikagel 60 se zrnitostí 0,04 – 0,06 a silikagel 100 C_{18} s reverzní fází se zrnitostí 0,015 – 0,035 používaný pro sloupcovou chromatografii byl od firmy Fluka.

Do reakcí a k chromatografiím byla používána rozpouštědla čistoty p.a. anebo HPLC. DMF a DMSO byl zakoupen od firmy Fluka s maximálním obsahem vody 0,01 % a uchováván nad aktivovanými molekulovými síty (4 Å).

Hmotnostní spektra byla měřena technikou FAB v pozitivním módu (přístroj ZAB-EQ, ionizace Xe, urychlovací napětí 8 kV, matrice glycerol-thioglycerol), technikou ES v pozitivním módu (Waters micromass ZQ) anebo MALDI-TOF (Reflex IV, Bruker Daltonics, dusíkový UV laser (337 nm)).

NMR spektra byla měřena na spektrometrech Bruker AVANCE 500 anebo AVANCE-600 (^{1}H na 500 MHz anebo 600 MHz; ^{13}C na 125,7 anebo 150,9 MHz frekvenci) v $CDCl_3$ anebo CD_3SOCD_3 při teplotě 300 K (s výjimkou spekter dimerů **18**, **19**, **24** a **25**, které byly pro zúžení signálů měřeny při vyšší teplotě 313 K). U derivátů s hydroxylovými skupinami v polohách C2 a C3 bylo k roztoku v CD_3SOCD_3 přidáno několik kapek CF_3COOD pro výměnu hydroxylových vodíků za deuterium. Pro strukturní přiřazení signálů vodíků a uhlíků byla měřena homonukleární 2D-NMR spektra (H,H-PFG-COSY, případně H,H-PFG-TOCSY a H,H-PFG-ROESY) a heteronukleární 2D-NMR spektra (H,C-PFG-HSQC a H,C-PFG-HMBC).

Elementární analýza byla prováděna analyzátorem Perkin Elmer 2400 II. Specifická otáčivost byla měřena na polarimetru AUTOPOL IV. Kalorimetrická měření byla prováděna na přístroji MicroCal VP-ITC.

Seznam použitých chemikálií

Benzylchlorid

3,5-dimetoxytritylchlorid

Hydrid sodný

Hydroxid sodný

Kyselina trifluoroctová

Kyselina orthofosforečná

Kyselina chlorovodíková

Methanol

Pd/C 10% (w/w)

Pyridin

Tetrabrommethan

Thioacetát draselný

Triisopropylsilylchlorid

Trifenylfosfin

Tritylbromid

Tritylchlorid

5.1. Syntéza

6^{I}, 6^{III}, 6^{V}–tri–*O*–trityl–α–cyklodextrin (2), směs 6^{I}, 6^{II}, 6^{IV}–tri–*O*–trityl–α–cyklodextrinu (3) a 6^{I}, 6^{II}, 6^{V}–tri–*O*–trityl–α–cyklodextrinu (4). α-Cyklodextrin byl sušen pod vakuem při teplotě 80 °C po dobu 24 hodin. α-Cyklodextrin (7,45 g, 7,66 mmol) byl rozpuštěn v pyridinu (190 ml), k míchajícímu se roztoku byl přidán tritylchlorid (7,05 g, 25,28 mmol). Reakční směs byla dána do olejové lázně předem vyhřáté na 75 °C a míchána pod argonem po dobu 18 hodin. Poté byla horká reakční směs nalita na led. Vytvořil se žlutý precipitát, který byl extrahován do 600 ml chloroformu. Chloroformový roztok byl promyt vodou (3 x 500 ml) a roztokem solanky. Poté byl sušen bezvodým síranem sodným, zfiltrován a zakoncentrován na vakuové odparce. Surový produkt byl čištěn sloupcovou chromatografií (reverzní fáze, gradientová eluce ze směsi methanol/voda 8 : 2 do methanol/voda 9 : 1). Odpařením rozpouštědel a sušením za sníženého tlaku bylo získáno 2,6 g symetrického izomeru **2** (20 %) a 5,2 g směsi nesymetrických izomerů **3** a **4** (40 %), ve formě bílého prášku.

(2): ^{1}H a ^{13}C NMR δ viz. Příloha, tabulka I, II. MS (ES); *m/z*: pro $[M + Na]^{+}$ vypočteno 1722,6; nalezeno 1722,7. Elementární analýza: pro $C_{93}H_{102}O_{30}$ (1699,79) vypočteno 65.71% C; 6.05% H; nalezeno 65,34% C; 6,21% H. Specifická otáčivost: $[\alpha]^{D}_{20} = +124{,}8$ (c = 0,081, DMSO).

(3) a **(4)**: MS (ES); *m/z*: pro $[M + Na]^{+}$ vypočteno 1722,6; nalezeno 1722,7.

2^{I}, 2^{II}, 2^{III}, 2^{IV}, 2^{V}, 2^{VI}, 3^{I}, 3^{II}, 3^{III}, 3^{IV}, 3^{V}, 3^{VI}, 6^{II}, 6^{IV}, 6^{VI}–pentadeka–*O*– benzyl–6^{I}, 6^{III}, 6^{V}–tri–*O*–trityl–α–cyklodextrin (5). Ve Schlenkově zkumavce byl pod argonem za míchání k hydridu sodnému (60 % w/w, 1,31 g , 32,6 mmol, promyt 3x bezvodým hexanem) přikapán roztok látky **2** (1,16g, 0,68 mmol) v bezvodém DMSO (17,5 ml). Ke vzniklé směsi byl za míchání pomalu přikapán benzylchlorid (2,83 ml, 24,5 mmol). Po 4 hodinách byla reakce ukončena přidáním 100 ml vody. Směs byla extrahována do etheru (3 x 100 ml). Spojené etherické roztoky byly promyty vodou (3 x 100 ml), sušeny bezvodým síranem sodným, zfiltrovány a zakoncentrovány na vakuové odparce. Surový produkt byl čištěn sloupcovou chromatografií (100 g silikagelu, gradientová eluce ze směsi hexan/aceton 9 : 1 do hexan/aceton 6 : 4). Odpařením rozpouštědel a sušením za sníženého tlaku byl získán produkt ve formě

bílé pěny (1,97 g, 95%). ^{1}H a ^{13}C NMR δ viz. Příloha, tabulka I, II. MS (FAB); *m/z*: pro $[M + Na]^{+}$ vypočteno 3072,3; nalezeno 3072,5. Elementární analýza: pro $C_{198}H_{192}O_{30}$ (3051,63) vypočteno 77,93% C, 6,34% H; nalezeno 78,06% C, 6,44% H. Specifická otáčivost: $[\alpha]^{D}_{20} = +56,5$ (c = 0,193, chloroform).

$2^{I}, 2^{II}, 2^{III}, 2^{IV}, 2^{V}, 2^{VI}, 3^{I}, 3^{II}, 3^{III}, 3^{IV}, 3^{V}, 3^{VI}, 6^{II}, 6^{IV}, 6^{VI}$–pentadeka–*O*–benzyl–α–cyklodextrin (6). Ve Schlenkově baňce pod argonem byla rozpuštěna látka **5** (1,3 g, 0,43 mmol) ve směsi dichlormethanu (18 ml) a methanolu (12 ml). K tomuto roztoku byla za míchání přikapána trifluoroctová kyselina (7,8 ml, 0,1 mol). Po 4 hodinách byla reakce ukončena přidáním nasyceného roztoku $NaHCO_3$ až do mírně bazického pH. Směs byla extrahována do dichlormethanu (3 x 100 ml). Spojené dichlormethanové extrakty byly sušeny bezvodým síranem sodným, zfiltrovány a zakoncentrovány na vakuové odparce. Surový produkt byl čištěn sloupcovou chromatografií (50 g silikagelu, gradientová eluce ze směsi toluen/aceton 95 : 5 do toluen/aceton 85 : 15). Odpařením rozpouštědel a sušením za sníženého tlaku byl získán produkt ve formě bílé pěny (0,9 g, 90%). ^{1}H a ^{13}C NMR δ viz. Příloha, tabulka I, II. MS (FAB); *m/z*: pro $[M + Na]^{+}$ vypočteno 2346,0; nalezeno 2346,0. Elementární analýza: pro $C_{141}H_{150}O_{30}$ (2324,68) vypočteno 72,85% C, 6,50% H; nalezeno 72,66% C, 6,62% H. Specifická otáčivost: $[\alpha]^{D}_{20} = +41,9$ (c = 0,212, chloroform).

$2^{I}, 2^{II}, 2^{III}, 2^{IV}, 2^{V}, 2^{VI}, 3^{I}, 3^{II}, 3^{III}, 3^{IV}, 3^{V}, 3^{VI}, 6^{II}, 6^{IV}, 6^{VI}$–pentadeka–*O*–benzyl–$6^{I}, 6^{III}, 6^{V}$–tri–bromo–$6^{I}, 6^{III}, 6^{V}$–tri–deoxy-α–cyklodextrin (7). Ve Schlenkově baňce byla pod argonem ve 2,5 ml bezvodého DMF rozpuštěna látka **6** (500 mg, 0,22 mmol), trifenylfosfin (508 mg, 1.94 mmol) a tetrabrommethan (642 mg, 1.94 mmol). Reakční směs byla míchána pod argonem při teplotě 60 °C po dobu 18 hodin. Poté byla provedena extrakce do toluenu (100 ml), který byl následně promyt vodou (5 x 100 ml) a roztokem solanky. Toluenový roztok byl sušen bezvodým síranem sodným, zfiltrován a zakoncentrován na vakuové odparce. Surový produkt byl čištěn sloupcovou chromatografií (30 g silikagelu, toluen/aceton 99 : 1). Po odpaření rozpouštědel byl získán produkt ve formě bílé pěny (500 mg, 92 %). ^{1}H a ^{13}C NMR δ viz. Příloha, tabulka I, II. MS (FAB); *m/z*: pro $[M + Na]^{+}$ vypočteno 2531,8; nalezeno 2531,7. Elementární analýza: pro $C_{141}H_{147}Br_3O_{27}$ (2513,37) vypočteno

67,38% C, 5,90% H, 9,54% Br; nalezeno 67,45% C, 5,81% H, 9,51% Br. Specifická otáčivost: $[\alpha]^{D}_{20}$ = +19,4 (c = 0,160, chloroform).

6^{I}, 6^{III}, 6^{V}–tri–bromo–6^{I}, 6^{III}, 6^{V}–tri–deoxy-α–cyklodextrin (8). Látka **7** (440 mg, 0,18 mmol) byla rozpuštěna ve směsi ethanol/DMF (20 ml, 1 : 1). K roztoku byl přidán katalyzátor Pd/C (10% w/w, 110 mg). Vzniklá suspenze byla míchána v autoklávu po dobu 4 hodin při tlaku 40 atm. vodíku. Poté byl katalyzátor separován centrifugací, odsátý roztok byl zahuštěn na vakuové odparce a zfiltrován přes sloupeček s reverzní fází. Filtrát byl zakoncentrován na vakuové odparce při teplotě 70 °C. K odparku bylo přidáno 20 ml směsi MeOH/H_2O (1 : 9), vzniklá suspenze byla sonifikována a poté lyofilizována. Bylo získáno 190 mg produktu ve formě bílého lyofilizátu (91%). ^{1}H a ^{13}C NMR δ viz. Příloha, tabulka I, II. MS (ES); *m/z*: pro $[M + Na]^{+}$ vypočteno 1181,7; nalezeno 1181,7. Elementární analýza: pro $C_{36}H_{57}Br_3O_{27}$ (1161,53) vypočteno 37,23% C; 4,95% H; 20,64% Br; nalezeno 37,43% C, 5,23% H, 21,01% Br. Specifická otáčivost: $[\alpha]^{D}_{20}$ = +114,9 (c = 0,138, DMSO).

6^{I}, 6^{III}, 6^{V}–tri–thioacetyl–6^{I}, 6^{III}, 6^{V}–tri–deoxy-α–cyklodextrin (9). Ve Schlenkově baňce pod argonem byla v bezvodém DMF rozpuštěna látka **8** (200mg, 0,17 mmol) a thioacetát draselný (65 mg, 0,561 mmol). Reakční směs byla míchána 18 hodin při pokojové teplotě. Poté byla reakční směs za míchání nakapána do 50 ml acetonu, čímž došlo k precipitaci produktu. Roztok s precipitátem byl sonifikován a odstředěn na centrifuze. Aceton byl odsát. Precipitát byl rozpuštěn ve 20 ml roztoku voda/ethanol (9 : 1) a produkt byl z tohoto roztoku následně opět vysrážen acetonem, precipitát byl separován centrifugací, rozpuštěn v roztoku voda/ethanol (9 : 1) a tento roztok byl lyofilizován. Produkt **9** byl získán ve formě bílého lyofilizátu (180 mg, 92%). ^{1}H a ^{13}C NMR δ viz. Příloha, tabulka I, II. MS (ES); *m/z*: pro $[M + K]^{+}$ vypočteno 1185,2; nalezeno 1185,5. Elementární analýza pro $C_{42}H_{66}O_{30}S_3$ (1147,15) vypočteno 43,97% C, 5,80% H, 8,39% S, nalezeno 43,54% C, 5,36% H. Specifická otáčivost: $[\alpha]^{D}_{20}$ = +141,9 (c = 0,154, DMSO).

6^{I}, 6^{III}, 6^{V}–tri–sulfanyl–6^{I}, 6^{III}, 6^{V}–tri–deoxy-α–cyklodextrin (10). Ve Schlenkově baňce byl připraven roztok 1 ml $MeOH/H_2O$ (1 : 4) a 392 μl 1M NaOH, který byl zbaven kyslíku třikrát provedeným cyklem ochlazení pod argonem a roztání pod vakuem. Tento roztok byl poté skrze septum pod argonem přidán do Schlenkovy baňky s látkou **9** (50 mg, 0,044 mmol). Po 4 hodinách míchání při pokojové teplotě byla reakce ukončena přidáním 590 μl 1M HCl (výsledné pH reakční směsi bylo 2). Surový produkt byl čištěn na koloně s reverzní fází (gradientová eluce ze směsi $MeOH/H_2O$ 1 : 4 do $MeOH/H_2O$ 3 : 2), eluční soustavy byly okyseleny přídavkem TFA: 0,1 ml TFA/100 ml). Spojené frakce byly zakoncentrovány na vakuové odparce a lyofilizovány. Produkt **10** byl získán ve formě bílého lyofilizátu (41 mg, 93%). ^{1}H a ^{13}C NMR δ viz. Příloha, tabulka I, II. MS (ES); *m/z*: pro $[M + K]^+$ vypočteno 1059,2; nalezeno 1059,7. Elementární analýza pro $C_{36}H_{60}O_{27}S_3$ (2372,88) vypočteno 42,35% C, 5,92% H, 9,42% S, nalezeno 41,98% C, 5,55% H. Specifická otáčivost: $[\alpha]^{D}_{20} = +137,0$ (c = 0,146, DMSO).

Dimer (11). Roztok látky **9** (50 mg, 0,044 mmol) a 1M NH_4OH (5,1 ml) byl míchán po dobu 24 hodin pod kyslíkovou atmosférou. Reakční směs byla poté lyofilizována. Získaný lyofilizát byl za varu rozpuštěn ve 20 ml roztoku voda/ethanol (9 : 1), nerozpustný zákal byl odstraněn centrifugací. Produkt byl následně z roztoku vysrážen acetonem a precipitát byl separován centrifugací. Proces rozpuštění produktu, jeho vysrážení acetonem a následná separace centrifugací byl zopakován ještě jednou. Nakonec byl precipitát rozpuštěn v roztoku voda/ethanol (9 : 1) a tento roztok byl lyofilizován. Lyofilizát byl sušen při 70 °C na vakuu nad karborafinem a nad oxidem fosforečným. Bylo získáno 40 mg produktu **11** v celkovém výtěžku 90%. ^{1}H a ^{13}C NMR δ viz. Příloha, tabulka I, II. MS (MALDI); *m/z*: pro $[M + Na]^+$ vypočteno 2057,4; nalezeno 2057,1. Elementární analýza pro $C_{72}H_{114}O_{54}S_6.7H_2O$ (2162,14) vypočteno 40% C, 5,97% H, 9,45% S, nalezeno 39,73% C, 5,71% H. Specifická otáčivost: $[\alpha]^{D}_{20} = +283,8$ (c = 0,093, DMSO).

$2^{I}, 2^{II}, 2^{III}, 2^{IV}, 2^{V}, 2^{VI}, 3^{I}, 3^{II}, 3^{III}, 3^{IV}, 3^{V}, 3^{VI}, 6^{III}, 6^{V}, 6^{VI}$–pentadeka–*O*–benzyl–$6^{I}, 6^{II}, 6^{IV}$–tri–*O*–trityl–α–cyklodextrin (12); $2^{I}, 2^{II}, 2^{III}, 2^{IV}, 2^{V}, 2^{VI}, 3^{I}, 3^{II}, 3^{III}, 3^{IV}, 3^{V}, 3^{VI}, 6^{III}, 6^{IV}, 6^{VI}$–pentadeka–*O*–benzyl–$6^{I}, 6^{II}, 6^{V}$–tri–*O*–trityl–α–cyklodextrin (13). Ve Schlenkově baňce pod argonem byla k hydridu sodnému (60% w/w, 2,97 g, 73.9 mmol, 3x promyt bezvodým hexanem) přidána směs látek **3** a **4** (2,7g, 1,59 mmol) rozpuštěná v bezvodém DMSO (40,4 ml). Poté byl k míchající se suspenzi pomalu přikapán roztok benzylchloridu (6,6 ml, 57 mmol). Po 4 hodinách míchání při pokojové teplotě byla reakce ukončena přidáním vody (200 ml). Směs byla extrahována do 600 ml etheru, který byl promyt vodou (5 x 200 ml). Etherický roztok byl sušen bezvodým síranem sodným, zfiltrován a odpařen na vakuové odparce. Surová směs byla dělena na sloupci silikagelu (250 g, gradientová eluce z toluenu do toluen/ether 99 : 1). Po odpaření frakcí a sušení na vakuu byly získány dva produkty ve formě bílé pěny – **12** (1,97 g, 41%), **13** (1,94 g, 40%). ^{1}H a ^{13}C NMR δ viz. Příloha, tabulka III, IV, V, VI.

(**12**): MS (FAB); *m/z*: pro $[M + Na]^{+}$ vypočteno 3072,3; nalezeno 3072,5. Elementární analýza: pro $C_{198}H_{192}O_{30}$ (3051,63) vypočteno 77,93% C, 6,34% H; nalezeno 77,11% C, 6,44% H. Specifická otáčivost: $[\alpha]^{D}_{20}$ = +44,7 (c = 0,101, chloroform).

(**13**): MS (FAB); *m/z*: pro $[M + Na]^{+}$ vypočteno 3072,3; nalezeno 3072,5. Elementární analýza: pro $C_{198}H_{192}O_{30}$ (3051,63) vypočteno 77,93% C, 6,34% H; nalezeno 77,51% C, 6,39% H. Specifická otáčivost: $[\alpha]^{D}_{20}$ = +59,0 (c = 0,102, chloroform).

$2^{I}, 2^{II}, 2^{III}, 2^{IV}, 2^{V}, 2^{VI}, 3^{I}, 3^{II}, 3^{III}, 3^{IV}, 3^{V}, 3^{VI}, 6^{III}, 6^{V}, 6^{VI}$–pentadeka–*O*–benzyl–α–cyklodextrin (14). Ve Schlenkově baňce pod argonem byla rozpuštěna látka **12** (1,03 g, 0,34 mmol) ve směsi dichlormethanu (14 ml) a methanolu (8,5 ml). K tomuto roztoku byla za míchání přikapána trifluoroctová kyselina (6,1 ml, 0,08 mol). Po 4 hodinách byla reakce ukončena přidáním nasyceného roztoku $NaHCO_3$ až do mírně bazického pH. Směs byla extrahována do dichlormethanu (3 x 30 ml). Spojené dichlormethanové extrakty byly sušeny bezvodým síranem sodným, zfiltrovány a zakoncentrovány na vakuové odparce. Surový produkt byl čištěn sloupcovou chromatografií (50 g silikagelu, gradientová eluce ze směsi toluen/aceton 9 : 1 do toluen/aceton 8 : 2). Odpařením rozpouštědel a sušením za sníženého tlaku byl získán produkt ve formě bílé pěny (0,74 g, 94 %). ^{1}H a ^{13}C NMR δ viz. Příloha,

tabulka V, VI. MS (FAB); *m/z*: pro $[M + Na]^+$ vypočteno 2346,0; nalezeno 2346,0. Elementární analýza: pro $C_{141}H_{150}O_{30}$ (2324,68) vypočteno 72,85% C, 6,50 % H; nalezeno 72,56% C, 6,45% H. Specifická otáčivost: $[\alpha]^D_{20}$ = +40,5 (c = 0,111, chloroform).

$2^I, 2^{II}, 2^{III}, 2^{IV}, 2^V, 2^{VI}, 3^I, 3^{II}, 3^{III}, 3^{IV}, 3^V, 3^{VI}, 6^{III}, 6^V, 6^{VI}$–pentadeka–*O*–benzyl–$6^I, 6^{II}, 6^{IV}$–tri–bromo–$6^I, 6^{II}, 6^{IV}$–tri–deoxy-α–cyklodextrin (15). Ve Schlenkově baňce byla pod argonem ve 3 ml bezvodého DMF rozpuštěna látka **14** (0,62 mg, 0,27 mmol), trifenylfosfin (0,65 g, 2,47 mmol) a tetrabrommethan (0,82 g, 2,47 mmol). Reakční směs byla míchána pod argonem při teplotě 60 °C po dobu 18 hodin. Poté byla provedena extrakce do toluenu (150 ml), který byl následně promyt vodou (4 x 90 ml) a roztokem solanky. Toluenový roztok byl sušen bezvodým síranem sodným, zfiltrován a zakoncentrován na vakuové odparce. Surový produkt byl čištěn sloupcovou chromatografií (30 g silikagelu, toluen/aceton 99 : 1). Po odpaření rozpouštědel byl získán produkt ve formě bílé pěny (0,62 g, 93 %). ^1H a ^{13}C NMR δ viz. Příloha, tabulka V, VI. MS (FAB); *m/z*: pro $[M + Na]^+$ vypočteno 2531,8; nalezeno 2531,7. Elementární analýza: pro $C_{141}H_{147}Br_3O_{27}$ (2513,37) vypočteno 67,38% C, 5,90 % H, 9,54% Br; nalezeno 66,85% C, 5,77% H, 9,32% Br. Specifická otáčivost: $[\alpha]^D_{20}$ = +66,2 (c = 0,146, chloroform).

$6^I, 6^{II}, 6^{IV}$–tri–bromo– $6^I, 6^{II}, 6^{IV}$–tri–deoxy-α–cyklodextrin (16). Látka **15** (0,64 g, 0,25 mmol) byla rozpuštěna ve směsi ethanol/DMF (26 ml, 1 : 1). K roztoku byl přidán katalyzátor Pd/C (10% w/w, 162 mg). Vzniklá suspenze byla míchána v autoklávu po dobu 4 hodin při tlaku 40 atm. vodíku. Poté byl katalyzátor separován centrifugací, odsátý roztok byl zahuštěn na vakuové odparce a zfiltrován přes sloupeček s reverzní fází (kvůli dokonalému zbavení se zbytků katalyzátoru). Filtrát byl zakoncentrován na vakuové odparce. K odparku bylo přidáno 20 ml směsi MeOH (1 : 9), vzniklá suspenze byla sonifikována a lyofilizována. Bylo získáno 280 mg produktu ve formě bílého lyofilizátu (95 %). ^1H a ^{13}C NMR δ viz. Příloha, tabulka V, VI. MS (ES); *m/z*: pro $[M + Na]^+$ vypočteno 1181,7; nalezeno 1181,7. Elementární analýza: pro $C_{36}H_{57}Br_3O_{27}$ (1161,53) vypočteno 37.23% C; 4.95% H; 20.64% Br; nalezeno 36,83% C, 5,04% H, 20,32% Br. Specifická otáčivost: $[\alpha]^D_{20}$ = +127,2 (c = 0,116, DMSO).

6^{I}, 6^{II}, 6^{IV}–tri–thioacetyl–6^{I}, 6^{II}, 6^{IV}–tri–deoxy-α–cyklodextrin (17). Ve Schlenkově baňce pod argonem byla v 1 ml bezvodého DMF rozpuštěna látka **16** (100 mg, 0,085 mmol) a thioacetát draselný (32,5 mg, 0,28 mmol). Reakční směs byla míchána 18 hodin při pokojové teplotě. Poté byla reakční směs za míchání nakapána do 30 ml acetonu, čímž došlo k precipitaci produktu. Suspenze s precipitátem byl sonifikována a odstředěna na centrifuze. Aceton byl odsát. Precipitát byl rozpuštěn v roztoku voda/ethanol (9 : 1) a produkt byl z tohoto roztoku následně opět vysrážen acetonem, precipitát byl separován centrifugací, rozpuštěn v roztoku voda/ethanol (9 : 1) a tento roztok byl lyofilizován. Produkt byl získán ve formě bílého lyofilizátu (91 mg, 93%). ^{1}H a ^{13}C NMR δ viz. Příloha, tabulka V, VI. MS (ES); *m/z*: pro $[M + K]^{+}$ vypočteno 1185,2; nalezeno 1185,9. Elementární analýza pro $C_{42}H_{66}O_{30}S_3$ (1147,15) vypočteno 43,97% C, 5,80% H, 8,39% S; nalezeno 43,58% C, 5,31% H. Specifická otáčivost: $[\alpha]^{D}_{20}$ = +135,4 (c = 0,129, DMSO).

Dimer (18) a dimer (19). Látka **17** (167 mg, 0,146 mmol) byla smíchána s roztokem 1M NH_4OH (17 ml). Reakční směs byla míchána po dobu 24 hodin pod kyslíkovou atmosférou a poté byla lyofilizována. Následně byl lyofilizát dělen na koloně s reverzní fází (gradientová eluce ze směsi acetonitril/voda 5 : 95 do směsi acetonitril/voda 10 : 90). Po zahuštění frakcí a jejich následné lyofilizaci byly získány dva produkty ve formě bílého lyofilizátu - **18** (31 mg, 20%), **19** (5 mg, 3%). ^{1}H a ^{13}C NMR δ viz. Příloha, tabulka V, VI.

(18): MS (MALDI); *m/z*: pro $[M]^{+}$ vypočteno 2034,4; nalezeno 2035.1. Elementární analýza pro $C_{72}H_{114}O_{54}S_6.5H_2O$ (2126,11) vypočteno 40,67% C, 5,88% H; nalezeno 40,79% C, 5,77% H. Specifická otáčivost: $[\alpha]^{D}_{20}$ = +183,5 (c =0,15, DMSO).

(19): MS (MALDI); *m/z*: pro $[M]^{+}$ vypočteno 2034,4; nalezeno 2035.1. Elementární analýza a specifická otáčivost nebyly z důvodu malého množství látky změřeny.

2^{I}, 2^{II}, 2^{III}, 2^{IV}, 2^{V}, 2^{VI}, 3^{I}, 3^{II}, 3^{III}, 3^{IV}, 3^{V}, 3^{VI}, 6^{III}, 6^{IV}, 6^{VI}–pentadeka–*O*–benzyl–α–cyklodextrin (20). Ve Schlenkově baňce pod argonem byla rozpuštěna látka **13** (1,9 g, 0,62 mmol) ve směsi dichlormethanu (26 ml) a methanolu (15,3 ml). K tomuto roztoku byla za míchání přikapána trifluoroctová kyselina (11,2 ml, 0,14 mol). Po 4 hodinách byla reakce ukončena přidáním nasyceného roztoku $NaHCO_3$ až do mírně bazického pH. Směs byla extrahována do dichlormethanu (3 x 70 ml).

Spojené dichlormetanové extrakty byly sušeny bezvodým síranem sodným, zfiltrovány a zakoncentrovány na vakuové odparce. Surový produkt byl čištěn sloupcovou chromatografií (50 g silikagelu, gradientová eluce ze směsi toluen/aceton 9 : 1 do toluen/aceton 8 : 2). Odpařením rozpouštědel a sušením za sníženého tlaku byl získán produkt ve formě bílé pěny (1,35 g, 93%). ^{1}H a ^{13}C NMR δ viz. Příloha, tabulka III, IV. MS (FAB); *m/z*: pro $[M + Na]^+$ vypočteno 2346,0; nalezeno 2346,0. Elementární analýza: pro $C_{141}H_{150}O_{30}$ (2324,68) vypočteno 72,85% C, 6,50 % H; nalezeno 72,75% C, 6,44% H. Specifická otáčivost: $[\alpha]^D_{20}$ = +65,9 (c = 0,097, chloroform).

$2^I, 2^{II}, 2^{III}, 2^{IV}, 2^V, 2^{VI}, 3^I, 3^{II}, 3^{III}, 3^{IV}, 3^V, 3^{VI}, 6^{III}, 6^{IV}, 6^{VI}$–pentadeka–*O*–benzyl–$6^I, 6^{II}, 6^V$–tri–bromo–$6^I, 6^{II}, 6^V$–tri–deoxy-α–cyklodextrin (21). Ve Schlenkově baňce byla pod argonem ve 4,8 ml bezvodého DMF rozpuštěna látka **20** (1 g, 0,43 mmol), trifenylfosfin (1,04 mg, 3,97 mmol) a tetrabrommethan (1,31 g, 3,97 mmol). Reakční směs byla míchána pod argonem při teplotě 60 °C po dobu 18 hodin. Poté byla provedena extrakce do toluenu (300 ml), který byl následně promyt vodou (5 x 100 ml) a roztokem solanky. Toluenový roztok byl sušen bezvodým síranem sodným, zfiltrován a zakoncentrován na vakuové odparce. Surový produkt byl čištěn sloupcovou chromatografií (50 g silikagelu, toluen/aceton 99 : 1). Po odpaření rozpouštědel byl získán produkt ve formě bílé pěny (0,98 g, 91 %). ^{1}H a ^{13}C NMR δ viz. Příloha, tabulka III, IV. MS (FAB); *m/z*: pro $[M + Na]^+$ vypočteno 2531,8; nalezeno 2531,7. Elementární analýza: pro $C_{141}H_{147}Br_3O_{27}$ (2513,37) vypočteno 67,38% C, 5,90 % H, 9,54% Br; nalezeno 66,94% C, 5,58% H, 9,24% Br. Specifická otáčivost: $[\alpha]^D_{20}$ = +34,1 (c = 0,104, chloroform).

$6^I, 6^{II}, 6^V$–tri–bromo–$6^I, 6^{II}, 6^V$–tri–deoxy-α–cyklodextrin (22). Látka **21** (0,98 g, 0,39 mmol) byla rozpuštěna ve směsi ethanol/DMF (40 ml, 1 : 1). K roztoku byl přidán katalyzátor Pd/C (10% w/w, 250 mg). Vzniklá suspenze byla míchána v autoklávu po dobu 4 hodin při tlaku 40 atm. vodíku. Poté byl katalyzátor separován centrifugací, odsátý roztok byl zahuštěn na vakuové odparce a zfiltrován přes sloupeček s reverzní fází (kvůli dokonalému zbavení se zbytků katalyzátoru). Filtrát byl zakoncentrován na vakuové odparce. K odparku bylo přidáno 20 ml 10% MeOH, vzniklá suspenze byla sonifikována a lyofilizována. Bylo získáno 440 mg produktu ve formě bílého lyofilizátu (97%). ^{1}H a ^{13}C NMR δ viz. Příloha, tabulka III, IV. MS

(ES); *m/z*: pro $[M + Na]^+$ vypočteno 1181,7; nalezeno 1181,7. Elementární analýza: pro $C_{36}H_{57}Br_3O_{27}$ (1161,53) vypočteno 37.23% C; 4.95% H; 20.64% Br; nalezeno 36,75% C, 5,15% H, 20,23% Br. Specifická otáčivost: $[\alpha]^D_{20}$ = +111,6 (c = 0,109, DMSO).

6^I, 6^{II}, 6^V–tri–thioacetyl–6^I, 6^{II}, 6^V–tri–deoxy-α–cyklodextrin (23). Ve Schlenkově baňce pod argonem byla ve 2 ml bezvodého DMF rozpuštěna látka **22** (200mg, 0,17 mmol) a thioacetát draselný (65 mg, 0,561 mmol). Reakční směs byla míchána 18 hodin při pokojové teplotě. Poté byla reakční směs za míchání nakapána do 50 ml acetonu, čímž došlo k precipitaci produktu. Roztok s precipitátem byl sonifikován a odstředěn na centrifuze. Aceton byl odsát. Precipitát byl rozpuštěn v roztoku voda/ethanol (9 : 1) a produkt byl z tohoto roztoku následně opět vysrážen acetonem, precipitát byl separován centrifugací, rozpuštěn v roztoku voda/ethanol (9 : 1) a tento roztok byl lyofilizován. Produkt byl získán ve formě bílého lyofilizátu (175 mg, 89%). ^1H a ^{13}C NMR δ viz. Příloha, tabulka III, IV. MS (ES); *m/z*: pro $[M + K]^+$ vypočteno 1185,2; nalezeno 1185,8. Elementární analýza pro $C_{42}H_{66}O_{30}S_3$ (1147,15) vypočteno 43,97% C, 5,80% H, 8,39% S, nalezeno 43,54% C, 5,38% H. Specifická otáčivost: $[\alpha]^D_{20}$ = +141,5 (c = 0,111, DMSO).

Dimer (24), dimer (25). Roztok látky **23** (100 mg, 0,088 mmol) a 10 ml 1M NH_4OH byl míchán pod kyslíkovou atmosférou po dobu 24 hodin. Reakční směs byla chromatografována na koloně s reverzní fází (gradientová eluce ze směsi acetonitril/voda 5 : 95 do směsi acetonitril/voda 25 : 75). Po zahuštění frakcí a jejich následné lyofilizaci byly získány dva produkty ve formě bílého lyofilizátu - **24** (38 mg, 42%) a **25** (21 mg, 23%). ^1H a ^{13}C NMR δ viz. Příloha, tabulka III, IV.

(24): MS (MALDI); *m/z*: pro $[M + Na]^+$ vypočteno 2057,4; nalezeno 2057,5. Elementární analýza pro $C_{72}H_{114}O_{54}S_6.10H_2O$ (2216,19) vypočteno 39,02% C, 6,09% H, nalezeno 38,91% C, 5,74% H. Specifická otáčivost: $[\alpha]^D_{20}$ = +259,1 (c =0,117, DMSO).

(25): MS (MALDI); *m/z*: pro $[M + Na]^+$ vypočteno 2057,4; nalezeno 2057,5. Elementární analýza pro $C_{72}H_{114}O_{54}S_6.9H_2O$ (2198,17) vypočteno 39,34% C, 6,05% H, nalezeno 38,95% C, 5,81% H. Specifická otáčivost: $[\alpha]^D_{20}$ = +199,6 (c =0,132, DMSO).

5.2. Kalorimetrická měření

Roztoky pro kalorimetrická měření o různých koncentracích (viz. Tabulka 1) byly připravovány rozpuštěním vypočítaného množství látky (dimer **11**, 1, 10-dekandiol, 1, 12-dodekandiol, 1,14-tetradekandiol) ve fosfátovém pufru o koncentraci 0,01 M (vzhledem ke koncentraci aniontu) a pH 7,0.

Měření byla prováděna při teplotě 25 °C. Roztok diolu, který byl v měřící cele o objemu 1,43 ml byl vždy titrován přikapáváním roztoku dimeru – celkem bylo vždy přikapáno 28 krát 10 µl roztoku dimeru. Pro každý z experimentů byl naměřen také tzv. slepý experiment, kdy byl roztok pufru titrován roztokem dimeru o stejné koncentraci, která byla použita pro daný experiment.

Celkem byly provedeny tři experimenty: experiment s 1, 10-dekandiolem, experiment s 1, 12-dodekandiolem, experiment s 1, 14-tetradekandiolem.

diol	**koncentrace roztoku dimeru (mM)**	**koncentrace roztoku diolu (mM)**
C_{10}	2,56	0,617
C_{12}	0,492	0,0495
C_{14}	0,0499	0,0049

Tabulka 1

6. Výsledky a diskuze

6.1. Syntetická část

6.1.1. Selektivní trisubstituce α-cyklodextrinu

Zásadním syntetickým problémem, který bylo nutno vyřešit na cestě k cílovému C_3 - symetrickému dimeru spojeném třemi disulfidickými můstky, byla selektivní trisubstituce výchozího α-cyklodextrinu, za účelem získat C_3 - symetrický derivát s odstupujícími skupinami v polohách $C6^{I}$, $C6^{III}$ a $C6^{V}$. Jako odstupující skupina byl zvolen bromid. První reakce proto směřovaly k selektivní bromaci α-cyklodextrinu. Nejdříve byla provedena bromace podle popsaného postupu[8] za použití 8 ekvivalentů N-bromosukcinimidu, 5,65 ekvivalentů trifenylfosfinu, v bezvodém DMF, při teplotě 85 °C po dobu 3 hodin. Reakce byla ukončena nalitím reakční směsi na led, čímž došlo k vytvoření bíložlutého precipitátu. Vzniklá heterogenní směs byla míchána přes víkend. Poté byla tato směs sonifikována a precipitát byl oddělen filtrací. Podle TLC (silikagel, EtOAc/aceton/voda/EtOH 15 : 3 : 3 : 4) bylo patrné, že filtrát byl obohacen o níže substituované izomery (di-, tribromidy) a pevný podíl o výše substituované izomery (tetrabromidy). Dělení této směsi bylo komplikované a neefektivní. Od přímé bromace α-cyklodextrinu tedy bylo upuštěno a další úsilí bylo věnováno trisubstituci chránícími skupinami, jež diskriminují primární hydroxyly, které po benzylaci ostatních volných hydroxylů a následném odchránění, mohou být substituovány na žádaný bromid.

Jako chránící skupiny byly vyzkoušeny následující skupiny: trityl, 3,5-dimetoxytrityl a triisopropysilyl (TIPS).

Nejprve byla provedena tritylace α-cyklodextrinu modifikací popsaných postupů[11, 12] - v pyridinu pomocí tritylchloridu (3,3 ekvivalentů na molekulu cyklodextrinu) za míchání při 75 °C po dobu 18 hodin. Reakční směs na TLC s reverzní fází (MeOH/voda 9 : 1) poskytovala pět viditelně rozlišených skvrn, které podle změřených hmotnostních spekter, po separaci jednotlivých zón pomocí preparativního TLC, představovaly di-, tri- a tetrasubstituované izomery. Reakční směs byla zahorka nalita na led, poté byla provedena extrakce do chloroformu. Po dělení surové směsi na sloupci s reverzní fází byl získán C_3 - symetrický trisubstituovaný izomer **2** ve výtěžku 20% a směs C_1 - symetrických tri-

substituovaných izomerů **3** a **4** ve výtěžku 40% (Schéma 7). Struktura izomeru **2** byla prokázána hmotnostní spektrometrií a analýzou NMR spekter, které potvrdily C_3 symetrii produktu.

Reakce s tritylchloridem (3,3 ekvivalentů) v pyridinu byla také provedena při pokojové teplotě, avšak i po 7-denní reakční době takto vznikaly pouze mono- a di-substituované izomery. Při výměně tritylchloridu za tritylbromid (3,3 ekvivalentů, v pyridinu, při pokojové teplotě) nedocházelo ke konverzi vůbec. V dalším experimentu byl použit tritylchlorid (3,3 ekvivalentů), trietylamin (5,4 ekvivalentů) jako báze, katalytické množství dimethylaminopyridinu a DMF jako rozpouštědlo, reakce byla provedena při pokojové teplotě. Po týdnu byl pozorován vznik zejména mono- a disubstituovaných izomerů, zastoupení trisubstituovaných izomerů bylo velmi malé.

Od experimentu s 3,5-dimetoxytritylchloridem se kvůli jeho větší objemnosti předpokládalo snížení zastoupení tetrasubstituovaných izomerů ve prospěch vzniku trisubstituovaných izomerů. Reakce byla provedena použitím 3,3 ekvivalentů 3,5-dimetoxytritylchloridu, v pyridinu, za míchání při 75 °C po dobu 18 hodin. Z TLC bylo patrné, že vznik tetrasubstituovaných izomerů potlačen nebyl, a také celková reaktivita této chránící skupiny byla nižší nežli u tritylové skupiny.

Experiment s triisopropylsilylchloridem (TIPS), kterého bylo použito 3,5 ekvivalentů na molekulu cyklodextrinu, byl proveden v pyridinu za míchání při pokojové teplotě po dobu tří dnů. Reakční směs byla heterogenní, nedošlo k rozpuštění výchozích látek. Na TLC se ukázalo, že α-cyklodextrin za těchto podmínek vůbec nereaguje. Reakce s triisopropylsilylchloridem byla provedena ještě jednou; jako rozpouštědlo byl kvůli lepší rozpustnosti použit DMF a jako báze byl použit imidazol (6.6 ekvivalentů na molekulu cyklodextrinu). Podle TLC však nedošlo k výhodnější distribuci produktů nežli při použití tritylové skupiny.

Pro přípravu trisubstituovaných izomerů ve větším množství byla tedy nakonec jako nejvýhodnější zvolena tritylová skupina.

Za účelem zvýšit výtěžek C_3 - symetrického trisubstituovaného izomeru byla vyzkoušena kysele katalyzovaná migrace tritylových skupin, za použití C_1 - symetrického trisubstituovaného izomeru (resp. směsi izomerů **3** a **4**), kdy se očekával vznik termodynamicky stabilnějšího C_3 - symetrického trisubstituovaného produktu. Při tomto experimentu byla směs izomerů **3** a **4** rozpuštěna v dichlormethanu a k roztoku bylo přidáno 0,05 molárních ekvivalentů kyseliny

tetrafluorborité. Migrace tritylových skupin však nebyla pozorována, docházelo pouze k detritylaci.

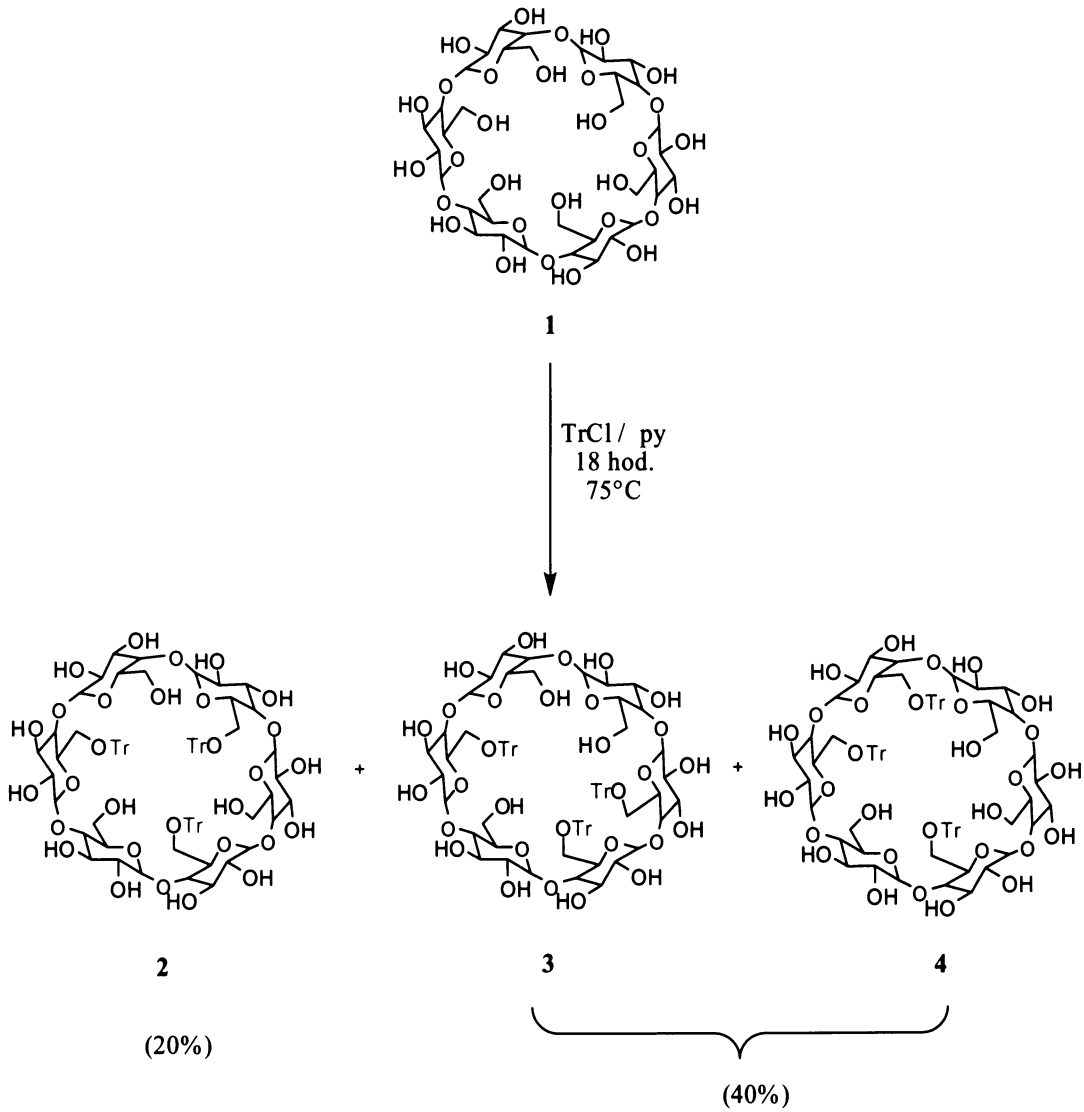


Schéma 7

6.1.2. Příprava 6^{I}, 6^{III}, 6^{V}–tri–thioacetyl–6^{I}, 6^{III}, 6^{V}–tri–deoxy-α–cyklodextrinu (9)

$C6^{I}$, $C6^{III}$, $C6^{V}$-tri-*O*-tritylovaný α-cyklodextrin **2** byl benzylován benzylchloridem (36 ekvivalentů) v bezvodém DMSO za použití hydridu sodného (60 ekvivalentů) jako báze a míchání při pokojové teplotě po dobu 4 hodin. Reakce byla ukončena přidáním vody, poté byla provedena extrakce do etheru. Po přečištění na sloupci silikagelu byl získán produkt **5** ve výtěžku 95 % (Schéma 8).

Následujícím krokem byla příprava detritylovaného derivátu **6**. První experiment byl proveden tak, že látka **5** (0,66 mmol) byla rozpuštěna ve 100 µl směsi TFA (0,013 mmol) a roztoku dichlormethan/ethanol (1 : 1). Průběh reakce byl monitorován na TLC (silikagel, hexan/aceton 6 : 4). Ani po 24 hodinách nedošlo ke konverzi. Dále byly paralelně provedeny dva experimenty: V prvním byla výchozí látka **5** (1,63 mmol) rozpuštěna ve směsi 50 µl ethanolu + 50 µl dichlormethanu + 10 µl koncentrované kyseliny chlorovodíkové (0,12 mmol). V další reakci byla výchozí látka **5** (1,63 mmol) rozpuštěna ve směsi 100 µl dichlormethanu + 30 µl TFA (0,4 mmol). Porovnáním TLC destiček po 1 hodině reakce bylo pozorováno, že při použití kyseliny chlorovodíkové dochází k detritylaci oproti reakci s TFA výrazně pomaleji, většina výchozí látky byla nezreagovaná, zatímco v reakci s TFA po 1 hodině již výchozí látka téměř nebyla pozorována. V dalším experimentu byla reakce provedena tak, že výchozí látka **5** (0,43 mmol) byla rozpuštěna v dichlormethanu, do reakční směsi byl přidán MeOH (9 ml MeOH / 1 gram výchozí látky), a nakonec byla přidána kyselina trifluoroctová (0,1 mol). Reakce byla prováděna při pokojové teplotě po dobu 4 hodin. MeOH zde plnil funkci ´lapače´ volné tritylové skupiny, čímž docházelo k posunování rovnováhy reakce ve prospěch vzniku detritylovaného produktu. Reakce byla ukončena přidáním nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu draselného, následně byla provedena extrakce do dichlormethanu. Po přečištění na sloupci silikagelu byla získána látka **6** ve výtěžku 90% (Schéma 8).

Následujícím krokem byla bromace odchráněných primárních hydroxylů. Nejprve byla tato reakce prováděna tak, že v DMF (1,2 ml na 100 mg výchozí látky) byla rozpuštěna výchozí látka **6**, trifenylfosfin (9 ekvivalentů) a tetrabrommethan (9 ekvivalentů) a směs byla míchána při 80 °C po dobu 16 hodin. Reakce podle TLC proběhla téměř kvantitativně. Reakce byla ukončena přidáním methanolu, solventy byly odpařeny za sníženého tlaku a poté byl pevný podíl extrahován do chloroformu. Po chromatografii na sloupci silikagelu (izokratická eluce, toluen/aceton 99 : 1) byl

získán produkt ve výtěžku pouhých 27 %. Nízký výtěžek byl připisován pravděpodobně málo účinné extrakci z pevné fáze. V dalším experimentu byla bromace provedena tak, že použitý DMF byl předem zbaven případného dimethylaminu třikrát provedeným cyklem ztuhnutí pod argonovou atmosférou a následným roztáním pod vakuem; bylo ho také použito 2,4 krát méně než v předchozím experimentu. Reakční směs po jejím ukončení nebyla odpařena, ale byla rovnou extrahována do toluenu. Takto byl po chromatografii získán produkt **7** ve výtěžku 92% (Schéma 8).

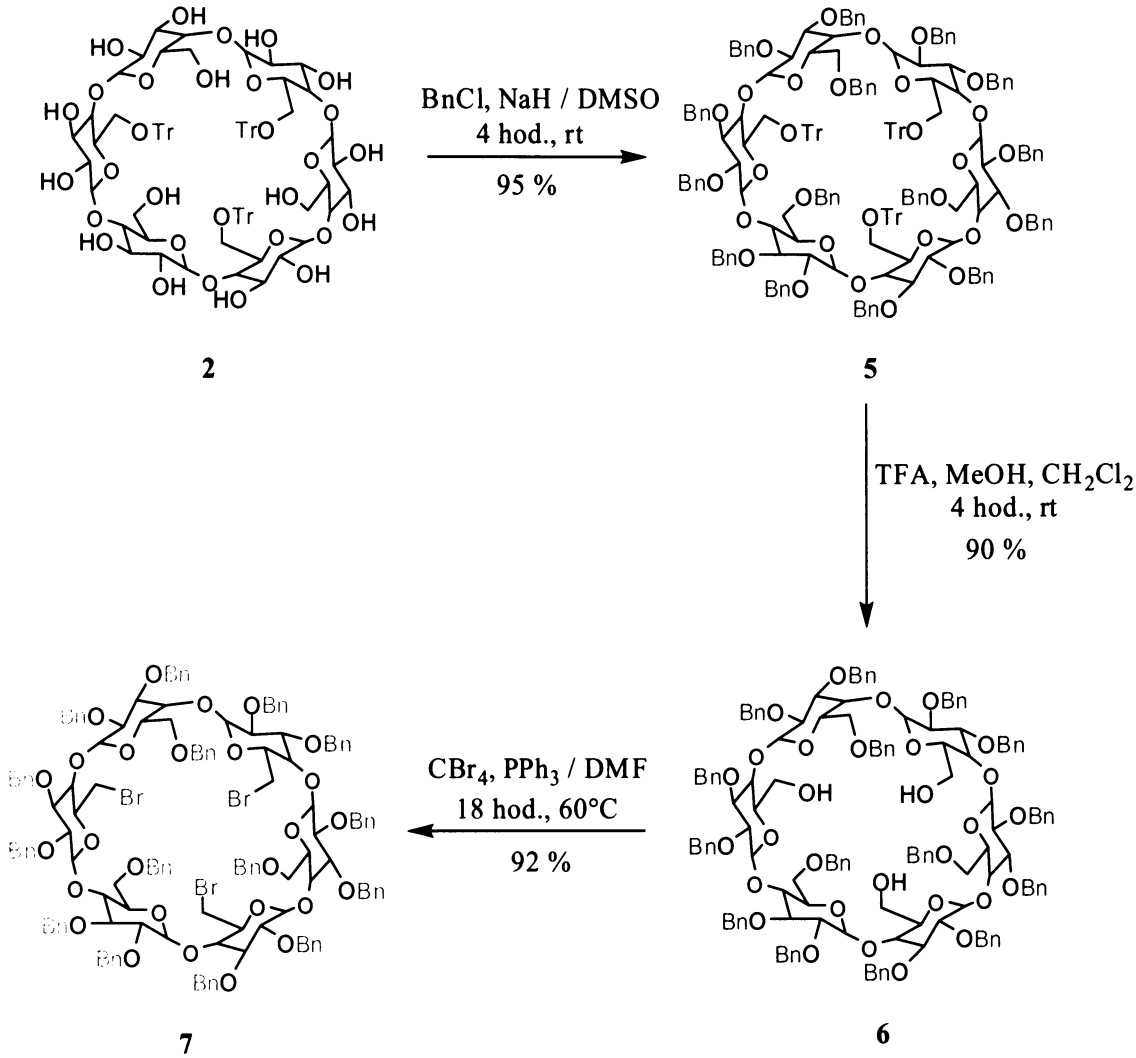


Schéma 8

Další reakcí bylo odstranění benzylových skupin, které bylo provedeno hydrogenací v autoklávu při tlaku vodíku 40 atm. po dobu 4 hodin. Výchozí látka **7** byla rozpuštěna ve směsi ethanol/DMF (1 : 1) a jako katalyzátor bylo použito Pd/C (1/4 navážky výchozí látky). Katalyzátor byl z reakční směsi separován centrifugací. Pro dokonalé zbavení se zbytků katalyzátoru bylo nutné provést filtraci přes sloupeček s reverzní fází. Po odpaření solventů byl získán čistý produkt **8** bez nutnosti další purifikace. Tato metoda poskytla produkt ve výtěžku 91% (Schéma 9).

V dalším kroku byl debenzylovaný tribromid **8** převeden na trithioacetát **9** nukleofilní substitucí thioacetátovým aniontem. Nejprve byla tato reakce prováděna za použití 9 ekvivalentů thioacetátu draselného na molekulu cyklodextrinu, v DMF, 18 hodin při pokojové teplotě. Analýza TLC ukázala, že v reakční směsi byly přítomny dvě látky. Další experiment byl proveden za zahřívání reakční směsi na 60 °C. Již po 1,5 hod byly na TLC vidět tři vzniklé produkty, po 18 hodinách se na TLC objevily další dva produkty. Hmotnostní spektrum ukázalo, že došlo k acetylaci volných hydroxylových skupin. V dalším experimentu byl snížen nadbytek thioacetátu na 3,3 ekvivalenty na molekulu cyklodextrinu, jako solvent byl opět použit DMF a reakce byla provedena za míchání při pokojové teplotě po dobu 18 hodin. Na TLC byla pozorována úplná konverze na jeden produkt. Izolace produktu byla provedena nakapáním reakční směsi do acetonitrilu, čímž došlo k jeho vysrážení. Z hlediska snazšího odstranění srážecího činidla od produktu po jeho dekantaci byl v dalších provedených experimentech použit ke srážení aceton. Takto byl získán čistý produkt **9** bez nutnosti chromatografie v celkovém výtěžku 92% (Schéma 9).

Připravený trithioacetát **9** byl následně převeden na trithiol **10** bazickou hydrolýzou v bezkyslíkatém prostředí. Reakce byla provedena v roztoku MeOH/voda (2 : 8), za použití 9 ekvivalentů hydroxidu sodného. Po 3,5 hodinách byla reakce ukončena přidáním kyselého Dowexu na pH 6. Dowex byl z reakční směsi separován filtrací a filtrát byl lyofilizován. Hmotnostní spektrum ukázalo, že kromě výsledného trithiolu byly přítomny i produkty dimerace, které vznikly oxidací thiolových skupin příslušejících dvěma různým molekulám trithiolu za vzniku disulfidického můstku, čímž došlo ke spojení těchto dvou molekul trithiolu. Při dalším provedením reakce byl zvolen jiný způsob jejího ukončení – do reakční směsi byl pod argonem přidán roztok 1M HCl až do konečného pH 2. Po

chromatografii reakční směsi na sloupci s reverzní fází byl získán produkt **10** ve výtěžku 93% (Schéma 9).

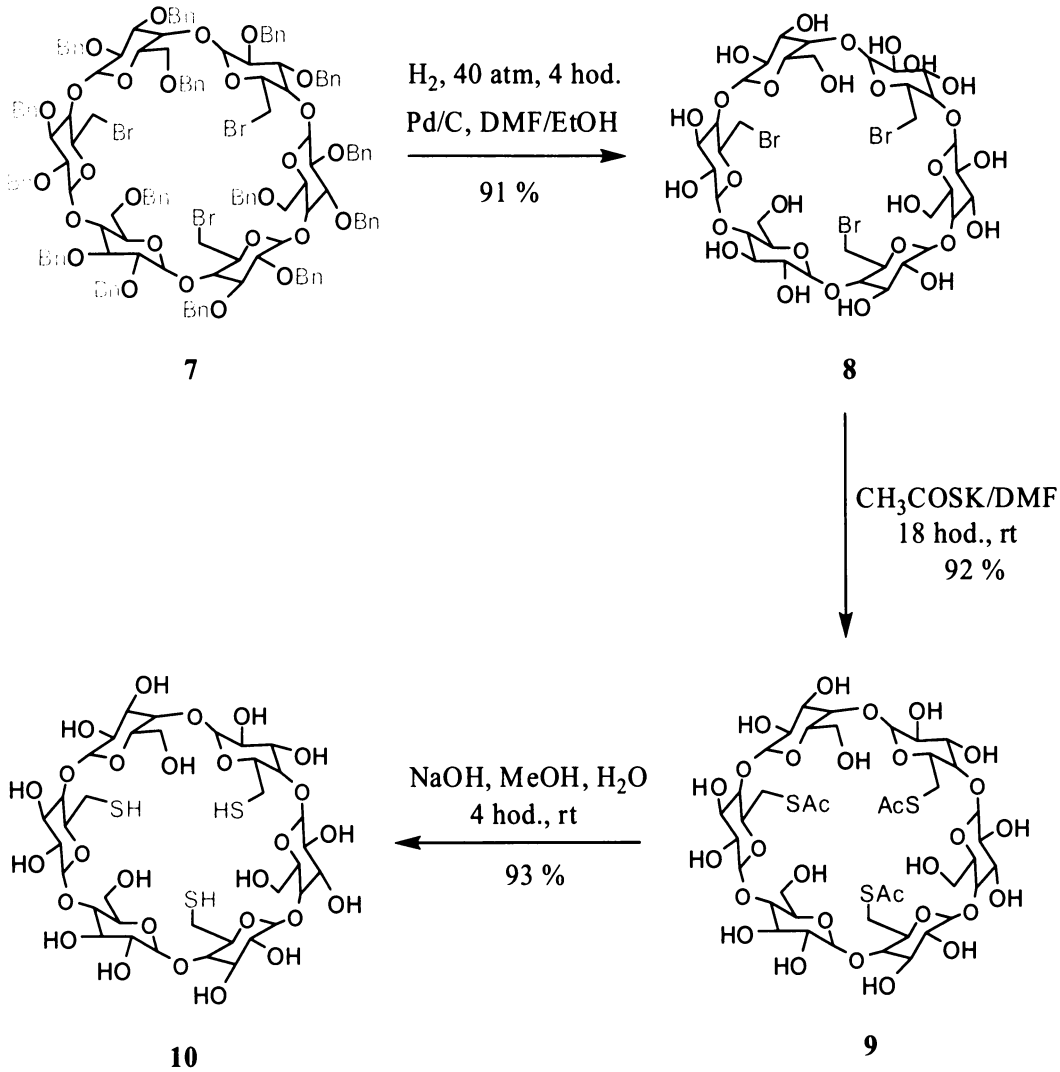


Schéma 9

6.1.3. Příprava C_3 - symetrického dimeru (11)

Posledním syntetickým krokem byla příprava C_3 - symetrického dimeru **11** spojeného třemi disulfidickými můstky v polohách $C6^{I}$, $C6^{III}$, $C6^{V}$. Tento experiment byl nejprve proveden oxidací trithiolu **10** vzdušným kyslíkem v bazickém roztoku. Roztok trithiolu **10** v acetátovém pufru (pH 9) o koncentraci 5.10^{-6} M byl míchán v uzavřené vialce pod kyslíkovou atmosférou po dobu 24 hodin. Reakční směs byla lyofilizována. Hmotnostní spektrum i NMR analýza prokázaly úplnou konverzi na symetrický dimer **11** (Schéma 10).

V dalším experimentu byl jako prekurzor pro přípravu dimeru **11** použit trithioacetát **9**. Využití trithioacetátu jako prekurzoru dimerace bylo nasnadě, vzhledem k tomu, že konverze trithioacetátu na trithiol byla stejně jako dimerace trithiolu prováděna v bazickém roztoku a nebyl-li dokonale zamezen přístup kyslíku, docházelo k oxidaci thiolových skupin za vzniku intramolekulárních disulfidických můstků a tvorbě dimeru. Thiol by byl takto generován *in situ* jako přímý prekurzor dimerace.

Experiment byl proveden tak, že roztok trithioacetátu **9** v 1 M amoniaku o koncentraci 5.10^{-3} M byl míchán při pokojové teplotě v uzavřené baňce pod kyslíkovou atmosférou po dobu 24 hodin. Po 24 hodinách byla reakční směs lyofilizována. Lyofilizát byl rozpuštěn v roztoku ethanol/voda (1 : 9), nerozpustný zákal byl odstraněn centrifugací, produkt byl poté z roztoku vysrážen acetonem. Takto byl získán čistý dimer **11** v celkovém výtěžku 90% (Schéma 10).

Za účelem zjistit, zdali má koncentrace reakční směsi vliv na tvorbu dimeru byly provedeny dva experimenty v preparativním měřítku. První experiment byl proveden při koncentraci roztoku trithioacetátu **9** v 1M amoniaku rovné 5.10^{-5} M, druhý experiment byl proveden při koncentraci rovné 5.10^{-2} M. Ani v jednom z experimentů nebyl na TLC pozorován vznik jiného produktu než dimeru **11**. (Při vyšší koncentraci je možno očekávat vznik oligomerních produktů; zatímco nižší koncentrace může vést ke vzniku intramolekulárních disulfidických vazeb).

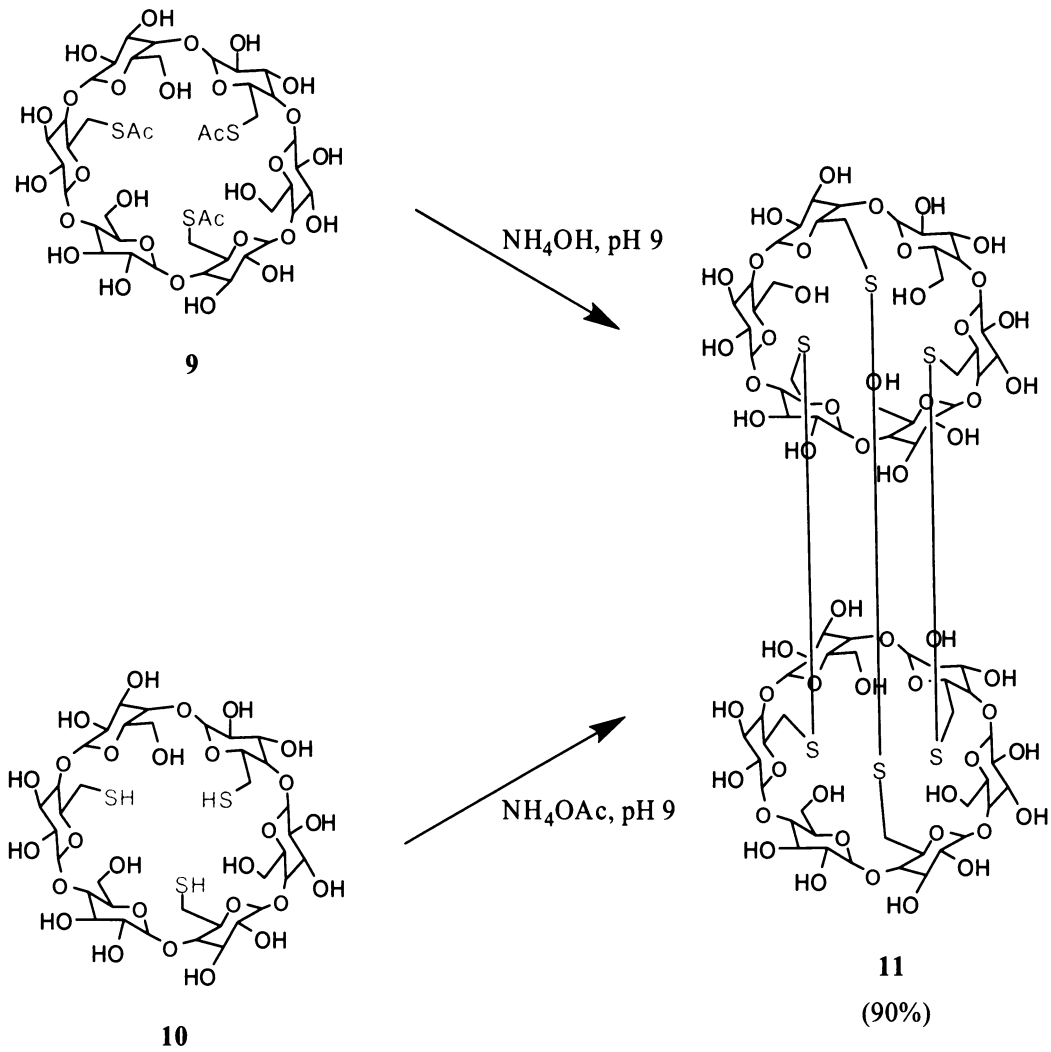


Schéma 10

6.1.4. Příprava C_1 - symetrických tri-thioacetylovaných prekurzorů

V podkapitole o selektivní trisubstituci α-cyklodextrinu bylo uvedeno, že byla kromě C_3 - symetrického tri-*O*-tritylovaného izomeru **2** izolována i směs dvou C_1 - symetrických tri-*O*-tritylovaných izomerů **3** a **4**. Že jde o směs dvou různých izomerů bylo zjevné po jejich benzylaci, jelikož benzylované izomery **12, 13** měly dostatečný rozdíl R_f, tudíž bylo možné je od sebe separovat. Benzylace směsi izomerů **3** a **4** byla provedena stejně jako benzylace C_3 - symetrického tri-*O*-tritylovaného izomeru **2** (Schéma 11). Benzylované izomery **12** a **13** byly separovány chromatograficky na sloupci silikagelu a jejich zastoupení bylo 1 : 1. Následně byly oba izomery převedeny na trithioacetylované prekurzory **17** a **23** použitím totožných syntetických postupů, jaké byly aplikovány na C_3 - symetrický izomer. (Schéma 12 a 13)

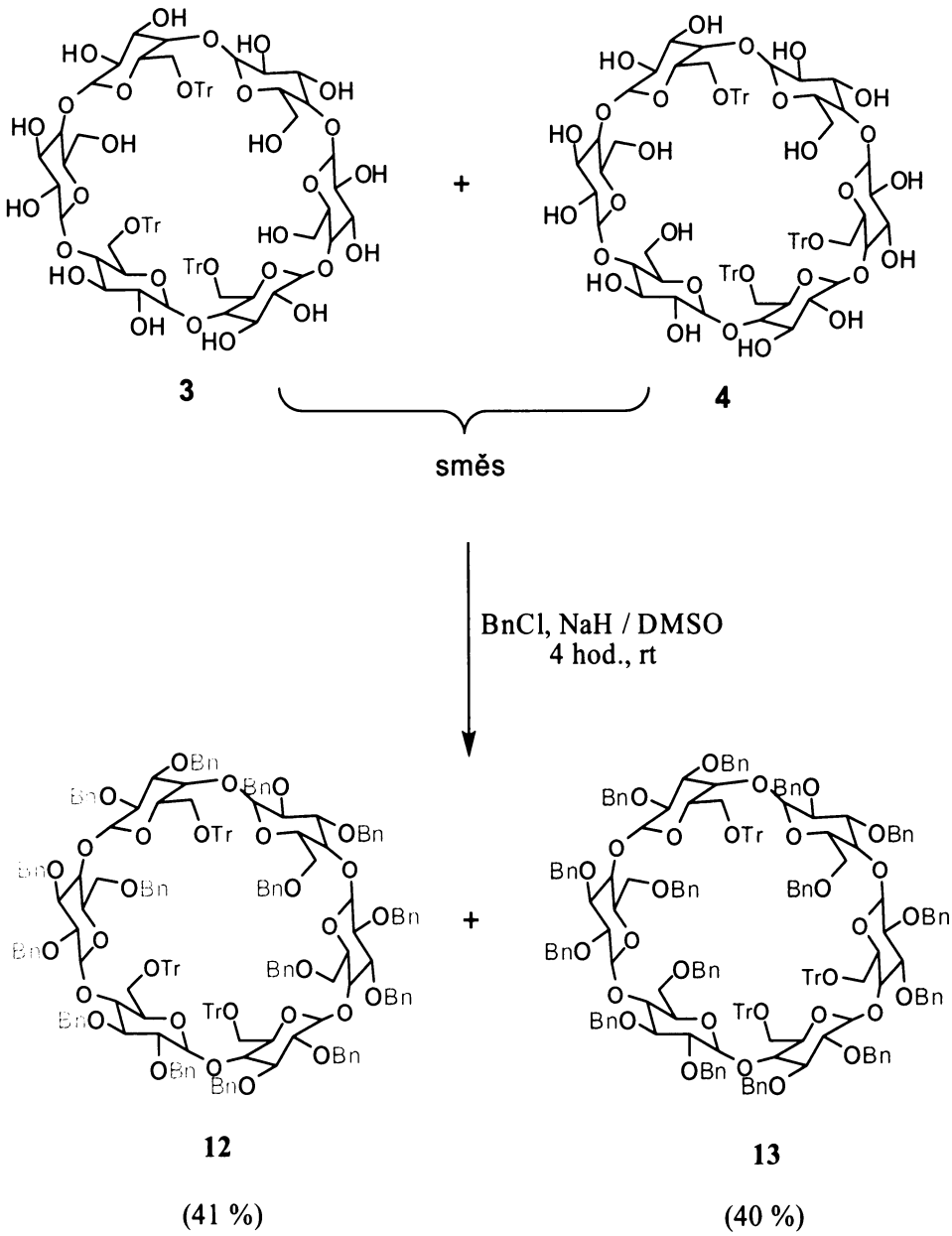


Schéma 11

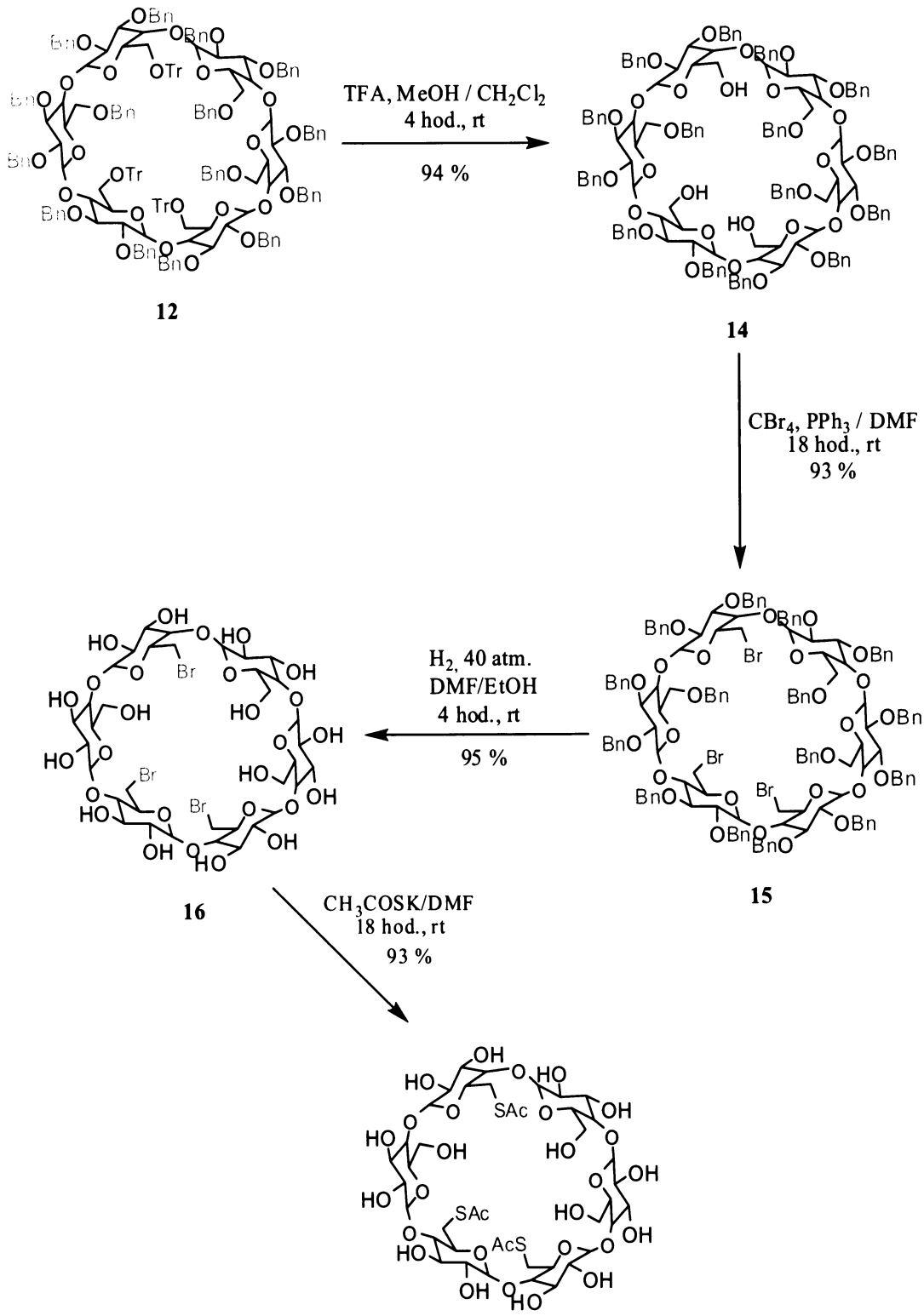

TFA, MeOH / CH2Cl2
4 hod., rt
94 %
12
14
CBr4, PPh3 / DMF
18 hod., rt
93 %
H2, 40 atm.
DMF/EtOH
4 hod., rt
95 %
16
15
CH3COSK/DMF
18 hod., rt
93 %
17

Schéma 12

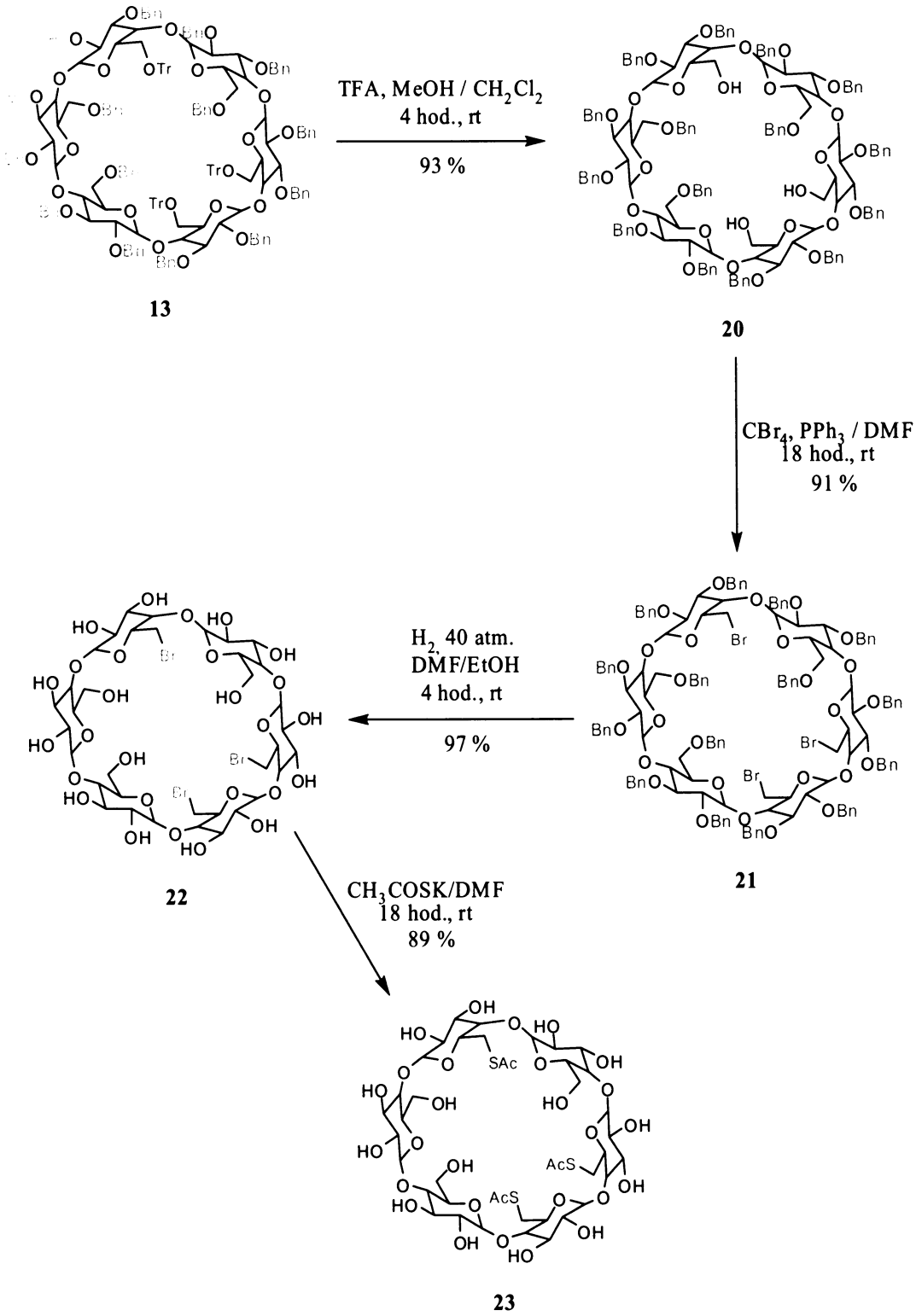

TFA, MeOH / CH2Cl2
4 hod., rt
93 %
13
20
CBr4, PPh3 / DMF
18 hod., rt
91 %
H2, 40 atm.
DMF/EtOH
4 hod., rt
97 %
22
21
CH3COSK/DMF
18 hod., rt
89 %
23

Schéma 13

6.1.5. Dimerace C_1 - symetrických trithioacetylovaných prekurzorů

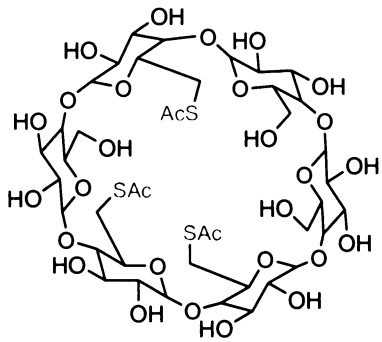
Reakční podmínky dimerace C_1 - symetrických trithioacetylovaných prekurzorů **17** a **23** byly totožné s reakčními podmínkami dimerace C_3 - symetrického trithioacetylovaného prekurzoru **9**.

Při dimeraci izomeru **17** byl na TLC pozorován vznik tří produktů; část materiálu byla zakotvena na startu. Reakční směs byla dělena na sloupci s reverzní fází (gradientová eluce ze směsi acetonitril/voda 5 : 95 do směsi acetonitril/voda 25 : 75). Po zakoncentrování frakcí a jejich následné lyofilizaci byly získány dva produkty **18** (20 %) a **19** (5 %) (Schéma 14).

Při dimeraci izomeru **23** byl na TLC (reverzní fáze, acetonitril/voda 25 : 75) pozorován vznik dvou produktů, které byly separovány chromatograficky na koloně s reverzní fází (gradientová eluce ze směsi acetonitril/voda 5 : 95 do směsi acetonitril/voda 25 : 75). Byly izolovány dva produkty **24** (42%) a **25** (23%) ve formě lyofilizátu (Schéma 15).

Hmotnostní spektra všech produktů dimerace **18, 19, 24** a **25** odpovídaly svou molekulovou hmostností dimerním produktům. Z hmotnostních ani NMR spekter však nebylo možno jednoznačně určit, zdali jsou všechny thiolové skupiny zoxidované na intermolekulární disulfidickou vazbu, anebo zda došlo k vytvoření pouze jediného intermolekulárního disulfidického můstku a zbylé thiolové skupiny vytvořily intramolekulární disulfidickou vazbu. Tato skutečnost by se dala jednoznačně prokázat rentgenostrukturní analýzou, tak však nebyla provedena, jelikož se z časových důvodů nepodařilo získat potřebné monokrystaly. Z NMR spekter je patrné, že produkty vykazují C_2 osu symetrie.

Teoreticky může při dimeraci C_1 - symetrických prekurzorů **17** a **23** vzniknout 10 různých izomerních produktů. Tyto možné produkty se podařilo sestavit v podobě CPK modelů. Schématické znázornění těchto možných izomerů představuje Obr. 12. Znázorněné izomery a) – g) mají C_2 osu symetrie.



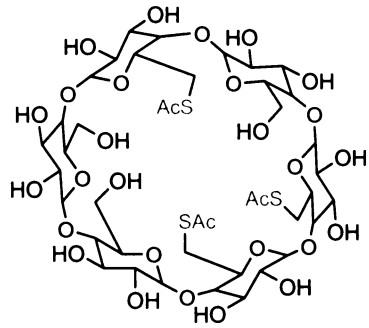
17

1M NH_4OH
24 hod., rt

DIMER (**18**) + DIMER (**19**)

(20 %) (3 %)

Schéma 14



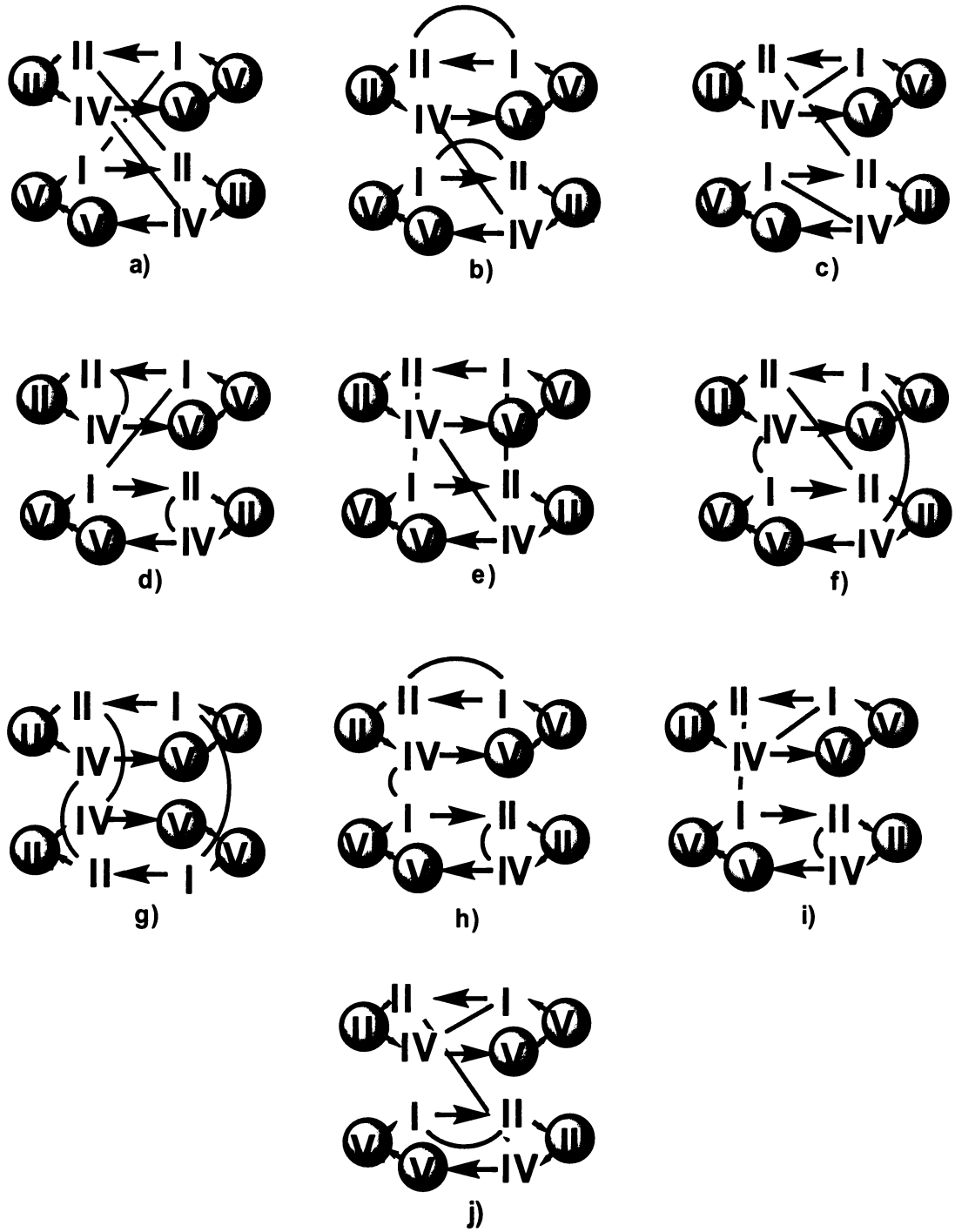
23

1M NH_4OH
24 hod., rt

DIMER (**24**) + DIMER (**25**)

(42 %) (23 %)

Schéma 15



Obr. 12 Teoreticky možné izomerní produkty dimerace C_1 - symetrických prekurzorů. Římské číslice představují glukózové jednotky.

6.2. Kalorimetrická měření

Pro kalorimetrická měření byl použit C_3 – symetrický dimer **11,** který plnil roli hostitele, a tři α, ω - dioly (1, 10-dekandiol, 1, 12-dodekandiol, 1, 14-tetradekandiol), které plnily roli hosta. Měření byla prováděna ve fosfátovém pufru o pH 7,0 a koncentraci aniontu 0,01 M při teplotě 25 °C. Stanovené konstanty stability (K_{as}) pro jednotlivé dioly vyjadřují poměr koncentrací inkludovaných a volných molekul diolu (Rovnice 1).

$$K_{as} = \frac{[\text{dimer} + \text{host}]}{[\text{dimer}].[\text{host}]}$$

Rovnice 1

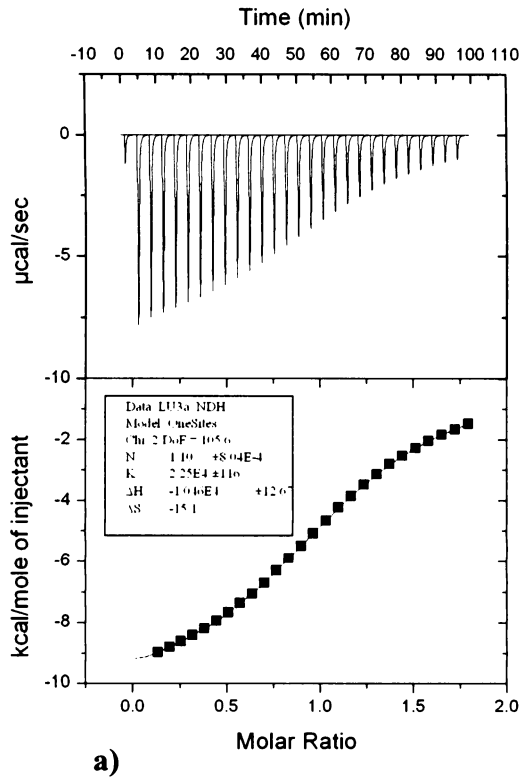
Průměrné hodnoty konstant stability nativních cyklodextrinů ve vodném prostředí se pohybují v rozmezí $10^{1,5}$ – $10^{3,5}$ M^{-1}. Naměřené hodnoty pro jednotlivé substráty jsou shrnuty v následující tabulce.

diol	koncentrace roztoku dimeru (mM)	koncentrace roztoku diolu (mM)	K_{as} (M^{-1})	ΔH ($kCal.mol^{-1}$)	ΔS (e.u.)
C_{10}	2,56	0,617	$2,25.10^4$	$-1,046.10^4$	-15,1
C_{12}	0,492	0,0495	$1,57.10^6$	$-1,147.10^4$	-10,1
C_{14}	0,0499	0,0049	$3,02.10^7$	$-1,649.10^4$	-21,1

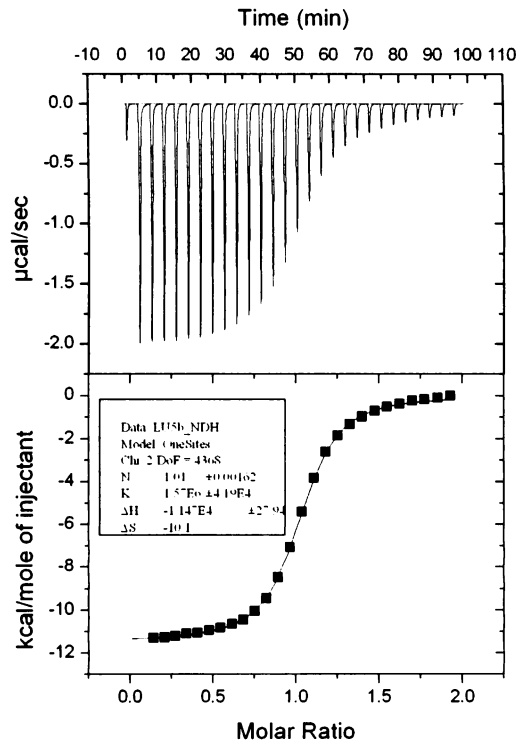
Tabuka 2

Z výsledků kalorimetrických měření vyplývá, že konstanta stability roste s rostoucí délkou řetězce diolu.

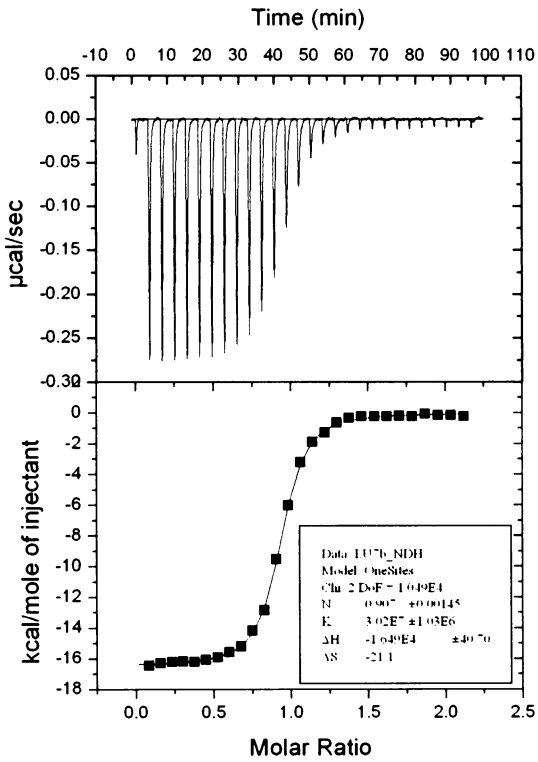
Z porovnání hodnot K_{as} s hodnotami, které byly naměřeny pro dimer spojený dvěma disulfidickými můstky[10] v polohách $C6^I$ a $C6^{IV}$ je zřejmé, že C_3 - symetrický dimer spojený třemi disulfidickými můstky vykazuje oproti dimeru spojenému dvěma disulfidickými můstky nižší konstanty stability komplexů se stejnými substráty. Možnou příčinou může být zúžení vnitřního prostoru hydrofobní kavity způsobené zavedením třetího disulfidického můstku (viz. Obr. 14).



a)

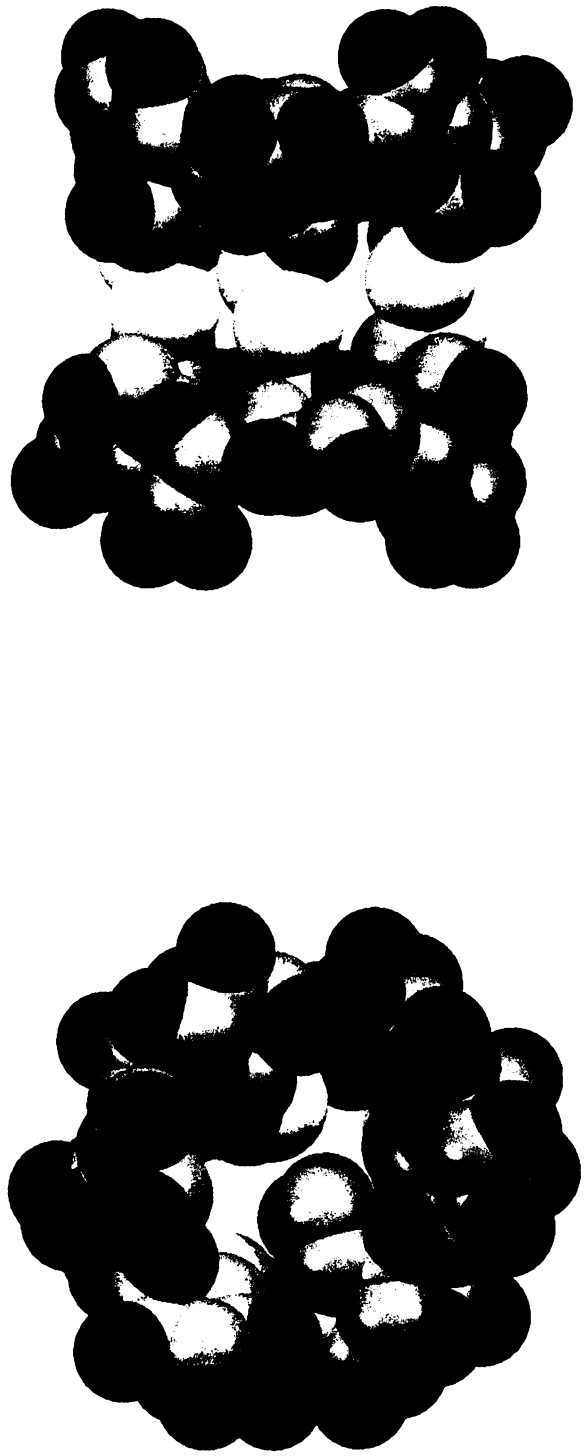


b)



c)

Obr. 13
Titrační křivky komplexace dimeru **11** s
a) 1, 10-dekandiolem
b) 1, 12-dodekandiolem
c) 1, 14-tetradekandiolem

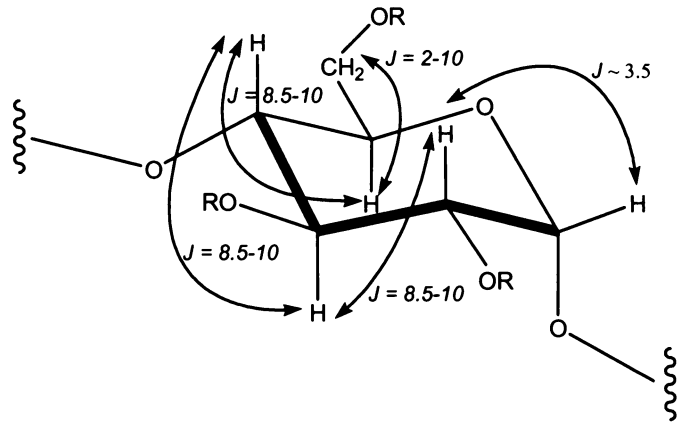


Obr. 14 3D molekulové modely dimeru **11**

6.3. Analýza NMR spekter

Struktura všech připravených látek **2** – **25** (kromě směsi izomerů **3** a **4**) byla potvrzena ^{1}H a ^{13}C NMR spektry. Chemické posuny vodíků a uhlíků jsou shrnuty v tabulkách I - VI.

V NMR spektrech látek **2, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11** je počet signálů redukován na třetinu (vzhledem k přítomnému počtu atomů v molekule) a potvrzuje tak C_3 symetrii těchto látek. Přítomnost a počet substituentů (Bn, Tr, $SCOCH_3$) byly prokázány příslušnými signály v ^{1}H a ^{13}C NMR spektrech, případně charakteristickými chemickým posuny uhlíkových atomů, k nimž je substituent (Br, SH) vázán. Pozorované multiplicity signálů vodíků cyklodextrinových cukerných zbytků a jejich interakční konstanty ($J(1,2) \sim 3.5$ Hz, $J(2,3) \sim J(3,4) \sim J(4,5) = 8.5 - 10$ Hz) odpovídají α-D-glukopyranosovým jednotkám v $^{4}C_{1}$ konformaci (viz Obr. 15). Hodnoty $J(5,6a)$, $J(5,6b)$ a $J(6,6)$ vykazují větší rozdíly v závislosti na typu C6 substituentu a jeho orientaci. Kompletní strukturní přiřazení signálů vodíků a uhlíků je uvedeno v tabulkách I až IV.



Obr.15 Charakteristické hodnoty interakčních konstant vodíků pozorované v cukerných jednotkách studovaných derivátů cyklodextrinu.

NMR spektra monomerních derivátů s C_1 symetrií odpovídají šesti cukerným jednotkám a počtům jednotlivých substituentů přítomných v molekule. Počet a strukturní podobnost jednotek, které se liší buď pouze substituentem v poloze C6 uvnitř vlastní jednotky anebo u jednotky sousední vede ke složitým spektrům a velmi komplikovanému strukturnímu a sekvenčnímu přiřazení zejména u ^{1}H NMR spekter (překryv signálů vodíků H-2, H-3, H-4 a H-5 u slabě chemicky neekvivalentních

cukerných jednotek) i na frekvenci 600 MHz. V řadě případů není kompletní strukturní přiřazení technicky možné. Protože se vzhledem k přípravě studovaných látek jedná o dvě separátní série sloučenin (dva různé C_1 – symetrické izomery), přičemž uvnitř každé série je pozice proměnných substituentů identická, stačí pro určení struktur obou srií bezpečně určit strukturu jednoho zástupce z každé řady. K tomuto účelu se ukázaly jako nejvhodnější kandidáti deriváty **12** a **13** s nejlepší disperzí chemických posunů a ostrými signály. Kompletní strukturní přiřazení signálů vodíků a uhlíků zde bylo dozaženo kombinací dvoudimenzionálních homonukleárních (H,H-COSY, H,H-ROESY, H,H-TOCSY) a heteronukleárních (H,C-HSQC, H,C-HMBC) NMR spekter.

Z každého z obou C_1 - symetrických prekurzorů **17** a **23** byly připraveny dvě dimerní sloučeniny – **18** a **19**, **24** a **25**. Jejich NMR spektra obsahují vesměs stejný počet signálů jako jejich monomerní prekurzory, což ukazuje na C_2 symetrii vzniklých dimerů. Způsob spojení cyklodextrinových jednotek u jednotivých monomerů nebyl prokázán a bude předmětem dalšího studia.

7. Shrnutí a závěr

Podařilo se vypracovat efektivní metodiku vedoucí k přípravě tří selektivně trisubstituovaných derivátů α-cyklodextrinu nesoucích thioacetylové skupiny v polohách $C6^{I}$, $C6^{III}$, $C6^{V}$ (**9**, C_3 - symetrický derivát), $C6^{I}$, $C6^{II}$, $C6^{IV}$ (**17**) a $C6^{I}$, $C6^{II}$, $C6^{V}$ (**23**) (C_1 – symetrické deriváty). Tyto deriváty byly syntetizovány jako výchozí prekurzory pro přípravu dimerů spojených třemi disulfidickými můstky.

Klíčovým meziproduktem pro přípravu trithioacetylovaných prekurzorů byly odpovídající tribromderiváty. Jejich příprava pomocí popsané metody přímé bromace α-cyklodextrinu, za použití N-bromsukcinimidu a trifenylfosfinu v DMF, nebyla reprodukovatelná. Proto byl pro syntézu cílových prekurzorů dimerace zvolen delší syntetický postup, kdy byly v prvním kroku můstkové pozice chráněny zavedením tritylových skupin za vzniku tří derivátů – **2** (C_3 – symetrický derivát), **3** a **4** (C_1 – symetrické deriváty).

Metodika přípravy trithioacetylovaných prekurzorů byla nejprve vypracována pro C_3 – symetrický derivát. $C6^{I}$, $C6^{III}$, $C6^{V}$-tri-*O*-tritylovaný α-cyklodextrin (**2**) byl benzylován pomocí benzylchloridu, vzniklý perbenzylovaný derivát (**5**) byl následně detritylován použitím kyseliny trifluoroctové za vzniku $C6^{I}$, $C6^{III}$, $C6^{V}$-trihydroxy perbenzylovaného derivátu (**6**). Nechráněné hydroxyly byly poté substituovány na bromid tetrabrommethanem a trifenylfosfinem v DMF. Následující reakcí byla debenzylace, která byla provedena v autoklávu vodíkem na Pd/C, vedoucí ke vzniku klíčového $C6^{I}$, $C6^{III}$, $C6^{V}$- tribromderivátu (**8**). Po jeho substituci na trithioacetát (**9**) byla provedena bazická hydrolýza za vzniku trisulfanylderivátu (**10**), který byl použit pro oxidativní kapling vedoucí k C_3 – symetrickému dimeru (**11**) spojenému třemi disulfidickými můstky. Následně byla vypracována efektivní metodika dimerace, při které byl jako výchozí reaktant použit místo trisulfanylderivátu (**10**) trithioacetát (**9**). Takto byla cesta vedoucí k cílovému dimeru zjednodušena o jeden syntetický krok.

Metodika pro přípravu C_3 – symetrického trithioacetylovaného prekurzoru (**9**) byla použita také pro přípravu C_1 – symetrických prekurzorů (**17**, **23**). Oxidativním kaplingem C_1 – symetrických prekurzorů se podařilo připravit čtyři dimerní produkty (**18**, **19**, **24**, **25**). Určení jejich struktrury z NMR nebylo možné. Úplné strukturní přiřazení by umožnila rentgenostrukturní analýza.

Metodou kalorimetrické titrace byla studována komplexace α, ω –diolů s C_3 – symetrickým dimerem (**11**). Jako substráty pro tato měření byly použity 1, 10-dekandiol, 1, 12-dodekandiol a 1, 14-tetradekandiol. Výsledky provedených měření prokázaly, že dimer (**11**) tvoří s těmito dioly velmi stabilní komplexy; stabilita komplexu roste s délkou řetězce ($K_{as}(C_{14}) = 3{,}02.10^7\ M^{-1}$).

Všechny syntetizované trithioacetylované prekurzory (**9**, **17**, **23**) mohou být v budoucnosti použity jako výchozí stavební bloky při tvorbě dynamických kombinatoriálních knihoven.

8. Literatura

1. Atwood J. L., Lehn J.-M., Eds: Comprehensive Supramolecular Chemistry, Vol. *3*, Pergamon, Oxford, U.K., 1996.
2. Szejtli J., Osa T., Eds: Cyclodextrins, Pergamon, Oxford, U.K., 1996.
3. Uekama K., Hirayama F., Irie T.: Chem. Rev. **1998**, *98*, 2045-2076.
4. Davies J. E. D.: Nat. Rev. Drug Discovery **2004**, *3*, 1023-1035.
5. Engeldinger E., Armspach D., Matt D.: Chem. Rev. **2003**, *103*, 4174.
6. Sliwa W., Girek T., Koziol J. J.: Current Org. Chem. **2004**, *8*, 1445.
7. Liu Y., Chen Y.: Acc. Chem. Res. **2006**, *39*, 681.
8. Breslow R., Chung S.: J. Am. Chem. Soc. **1990**, *112*, 9659-9660.
9. Kumprecht L.: Diplomová práce, Univerzita Karlova, Praha 2006.
10. Kumprecht L., Buděšínský M., Závada J., Kraus T.: Chem. Listy **2006**, *100*, 1021.
11. Boger J., Brenner D. G., Knowles J. R.: J. Am. Chem. Soc. **1979**, *101*, 7630-7631.
12. Chang-Chun L., Coleman A. W., Miocque M.: Carbohydr. Res. **1992**, *223*, 287-291.
13. Heck R., Jicsinszky L., Marsura A.: Tetrahedron Let. **2003**, *44*, 5411-5413.
14. Stuenkel C. A., Dudley R. E., Yen S. S. C.: J. Clin. Endocrinol. Metab. **1991**, *72*, 1054.
15. Arima H., Irie T., Uekama K.: Int. J. Pharm. **1989**, *57*, 107.
16. Otto S.: J. Mater. Chem. **2005**, *15*, 3357-3361.
17. Singh R., Whitesides G. M.: J. Org. Chem. **1991**, *56*, 2332-2337.
18. Lamoreux G. V., Whitesides G. M.: J. Org. Chem. **1993**, *58*, 633-641.
19. Lees W. J., Whitesides G. M.: J. Org. Chem. **1993**, *58*, 642-647.
20. Lees W. J., Whitesides G. M.: J. Am. Chem. Soc. **1993**, *115*, 1860-1869.
21. Lehn J.-M.: Chem. Eur. J. **1999**, *5*, 2455.
22. Corbett P. T., Leclaire J., Vial L., West K. R., Wietor J.-L., Sanders J. K. M., Otto S.: Chem. Rev. **2006**, *106*, 3652.
23. Furlan R. L. E., Otto S., Sanders J. K. M.: Proc. Natl. Acad. Sci. USA **2002**, *99*, 4801-4804.
24. Otto S.: J. Mater. Chem. **2005**, *15*, 3357-3361.

9. Abstrakt

Byl připraven C_3 - symetrický derivát α–cyklodextrinu nesoucí thioacetylové skupiny v polohách $C6^{I}$, $C6^{III}$ a $C6^{V}$ jako prekurzor pro přípravu rigidního dimeru spojeného třemi disulfidickými můstky. Prvním syntetickým krokem bylo chránění $C6^{I}$, $C6^{III}$, $C6^{V}$ - hydroxylů zavedením tritylových skupin. Poté byly ostatní hydroxyly benzylovány, následnou detritylací vznikl $C6^{I}$, $C6^{III}$, $C6^{V}$ - trihydroxy derivát, který byl substituován na tribromid; tribromid byl následně převeden na tri-thioacetylovaný derivát. Tento derivát poskytl oxidativním kaplingem v bazickém prostředí cílový C_3 – symetrický dimer spojený třemi disulfidickými můstky. Metodou titrační kalorimetrie byly studovány komplexační schopnosti tohoto dimeru se třemi α, ω – alifatickými dioly (C_{10}, C_{12}, C_{14}). Stabilita komplexu rostla s délkou řetězce ($K_{as}(C_{14})$ = $3{,}02.10^{7}$ M^{-1}). Byly připraveny také dva C_1 - symetrické tri-thioacetylované prekurzory, z nichž byly připraveny čtyři dimerní produkty – určení jejich přesné struktury z NMR analýzy nebylo možné.

Klíčová slova: rigidní dimer / disulfidický můstek / α–cyklodextrin / tritylace / benzylace / oxidativní kapling / titrační kalorimetrie / stabilita komplexu

10. Abstract

C_3 – symmetrical α-cyclodextrin derivative possessing three thioacetylic groups in positions $C6^{I}$, $C6^{III}$ a $C6^{V}$ was synthesized as precursor for preparation of rigid dimer linked by three disulfidic bridges. In the first synthetic step, $C6^{I}$, $C6^{III}$, $C6^{V}$ hydroxylic groups were protected with trityl groups. The remaining hydroxylic groups were benzylated. Subsequent detritylation gave rise to trihydroxy derivative, which was then converted to tribromide. This derivative was converted to trithioacetate. *C_3* – symmetrical dimer was prepared by oxidative coupling of this precursor in basic solution. Stability constants of complexes of *C_3* – symmetrical dimer with three α, ω – diols (C_{10}, C_{12}, C_{14}) were measured by microcalorimetrical titration. Stability constant increased with growing chain length of the diol ($K_{as}(C_{14})$ = $3{,}02.10^{7}$ M^{-1}). Another two trithioacetylic precursors with *C_1* symmetry were synthesized. They were also used for preparation of dimers. Four dimeric products were obtained after oxidative coupling of these precursors – their exact structure could not be determined by NMR analysis.

Keywords: rigid dimer / disulfidic bridge / α–cyclodextrin / tritylation / benzylation / oxidative coupling / microcalorimetry / stability constant

11. Příloha (NMR analýzy)

Tabulka I Chemické posuny vodíků ve sloučeninách s C_3 symetrií

Slouč.	Rozp.	H-1 (d)	H-2 (dd)	H-3 (dd)	H-4 (dd)	H-5 (ddd)	H-6a (dd)	H-6b (dd)	Cuker. zbytek
2 [a]	DMSO	4.86	3.33	3.745	3.47	3.67	3.27	3.175	6-OTr
		4.64	3.22	3.73	3.485	3.24	3.46	2.77	6-OH
5 [b]	$CDCl_3$	5.65	3.70	4.245	4.56	3.85	3.82	3.53	6-OTr
		4.65	3.21	3.935	3.81	3.895	3.62	3.30	6-OBn
6 [c]	$CDCl_3$	5.12	3.47	4.10	3.90	3.96	3.92	3.66	6-OBn
		4.94	3.40	4.07	3.72	3.89	3.82	3.78	6-OH
7 [d]	$CDCl_3$	4.91	3.38	4.06	3.68	4.01	3.73	3.685	6-Br
		5.12	3.48	4.10	3.96	3.90	4.11	3.68	6-OBn
8	DMSO	4.87	3.30	3.805	3.40	3.83	3.98	3.58	6-Br
		4.82	3.31	3.765	3.37	3.65	3.69	3.58	6-OH
9 [e]	DMSO	4.88	3.29	3.75	3.23	3.69	3.55	2.88	6-$SCOCH_3$
		4.75	3.295	3.81	3.50	3.67	3.85	3.62	6-OH
10	DMSO	4.84	3.30	3.78	3.50	3.78	2.96	2.91	6-SH
		4.83	3.30	3.76	3.35	3.61	3.68	3.62	6-OH
11	DMSO +TFA	4.78	3.30	3.74	3.17	3.65	3.11	3.09	6-S-
		4.89	3.31	3.85	3.635	3.45	4.18	3.79	6-OH

Vodíkové atomy substituentů:

[a] **3xOTRT**: 7.33 m (18H); 7.21 m (18H); 7.10 m (9H).

[b] **15xOCH_2 (Bn)**: 5.315 d (3H) a 4.81 d (3H), *J*=9.9; 4.95 d (3H) a 4.465 d (3H), *J*=12.1; 4.71 d (3H) a 4.68 d (3H), *J*=12.4; 4.515 d (3H) a 4.29 d (3H), *J*=12.0; 3.97 d (3H) a 3.70 d (3H), *J*=12.4; **15xC_6H_5 (Bn) + 9xC_6H_5 (3xTr)**: 7.30 m (18H), 7.23 m (18H), 7.15-6.98 m (63H), 6.90 m (9H), 6.62 m (6H) a 6.77 m (6H).

[c] **15xOCH_2 (Bn)**: 5.13 d (3H) a 4.79 d (3H), *J*=10.8; 5.05 d (3H) a 4.82 d (3H), *J*=11.2, 4.56 d (3H) a 4.425 d (3H), *J*=12.1; 4.57 d (3H) a 4.43 d (3H), *J*=12.4; 4.51 d (3H) a 4.415 d (3H), *J*=12.3; **15xC_6H_5 (Bn)**: 7.10-7.30 m (75H).

[d] **15xOCH_2 (Bn)**: 5.16 d (3H) a 4.82 d (3H), *J*=10.9; 5.05 d (3H) a 4.80 d (3H), *J*=11.1, 4.57 d (3H) a 4.42 d (3H), *J*=12.0; 4.54 d (3H) a 4.40 d (3H), *J*=12.6; 4.42 d (3H) a 4.39 d (3H), *J*=12.5; **15xC_6H_5 (Bn)**: 7.10-7.30 m (75H).

[e] **2x$OCSCH_3$**: 2.28 s (9H).

Tabulka II Chemické posuny uhlíků ve sloučeninách s C_3 symetrií

Sloučenina	Rozp.	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	Cuker. zbytek
2 [a]	DMSO	101.82	72.16	73.45	82.96	70.68	63.10	6-OTr
		102.50	72.33	73.05	81.09	72.39	59.25	6-OH
5 [b]	$CDCl_3$	98.94	78.27	81.79	78.78	70.69	62.75	6-OTr
		93.65	79.84	82.16	75.63	71.52	69.57	6-OBn
6 [c]	$CDCl_3$	98.43	78.47	80.74	79.29	71.70	69.32	6-OBn
		97.61	79.09	80.96	79.02	72.24	62.15	6-OH
7 [d]	$CDCl_3$	98.15	79.11	80.43	82.15	70.75	34.70	6-Br
		99.27	78.35	80.64	79.98	71.56	68.97	6-OBn
8	DMSO	102.08	72.06	72.81	84.39	69.42	36.16	6-Br
		102.34	72.09	73.34	82.76	72.54	60.43	6-OH
9 [e]	DMSO	102.49	72.11	73.24	86.26	69.77	30.84	6-$SCOCH_3$
		101.47	72.14	73.09	81.67	72.30	59.59	6-OH
10	DMSO	102.24	72.25	73.02	84.07	70.73	26.11	6-SH
		102.24	72.19	73.46	82.73	72.19	60.45	6-OH
11	DMSO (+TFA)	101.13	72.01	73.75	86.28	70.84	41.02	6-S-
		102.71	72.13	72.83	80.90	72.40	59.43	6-OH

Uhlíkové atomy substituentů:

[a] **3xOTRT**: 86.15 (3C); 144.25 (9C), 128.55 (18C), 127.91 (18C), 127.02 (9C).

[b] **15xOCH_2 (Bn)**: 76.26 (3C), 74.41 (3C), 74.16 (3C), 73.62 (3C), 71.73 (3C); **15xC_6H_5 (Bn) + 9xC_6H_5 (3xTr)**: 143.92(9), 139.26(3), 138.86(6), 138.67(3) a 137.78(3) (>C=), 128.55, 128.21, 128.12, 128.08, 127.93, 127.78, 127.71, 127.65, 127.41, 126.89, 126.79, 126.72 a 126.35 (120 x –CH=), 85.94 (3C).

[c] **15xOCH_2 (Bn)**: 75.48 (3C), 75.26 (3C), 73.51 (3C), 72.90 (3C), 72.86 (3C); **15xC_6H_5 (Bn)**: 139.22(3), 139.14(3), 138.26(3), 138.17(3) a 137.75(3) (15x C_{ipso}); 128.32 (6), 128.23(6), 128.14(6), 128.03(6), 128.01(6), 127.98(6), 127.84(6), 127.61(6), 127.41(6) a 127.08(6) (30x C_{ortho} + 30x C_{meta}); 127.69(3), 127.55(3), 127.40(3), 127.04(3) a 126.94(3) (15x C_{para}).

[d] **15xOCH_2 (Bn)**: 75.58 (3C), 75.30 (3C), 73.45 (3C), 72.98 (3C), 72.69 (3C); **15xC_6H_5 (Bn)**: 139.14(6), 138.22(3), 138.04(3), 137.79(3) (15x C_{ipso}); 128.37 (6), 128.21(6), 128.14(6), 128.07(6), 127.98(6), 127.97(6), 127.76(6), 127.59(6), 127.31(6) a 126.94(6) (30x C_{ortho} + 30x C_{meta}); 127.72(3), 127.54(3), 127.42(3), 126.98(3) a 126.94(3) (15x C_{para}).

[e] **3x$OCSCH_3$:** 194.93(3) a 30.66(3).

Tabulka III Chemické posuny vodíků ve sloučeninách s C_1 symetrií

Slouč.	Rozp.	H-1 (d)	H-2 (dd)	H-3 (dd)	H-4 (dd)	H-5 (ddd)	H-6a (dd)	H-6b (dd)	Cuker. zbytek
13 [a]	$CDCl_3$	3.90	3.33	3.96	4.17	3.67	3.68	3.58	I (6-OTr)
		5.92	3.67	4.26	4.33	3.805	4.04	4.04	II (6-OTr)
		4.91	3.36	4.035	4.115	3.78	3.51	3.35	III (6-OBn)
		4.02	2.99	3.85	3.77	3.35	3.96	2.60	IV (6-OBn)
		5.97	3.74	4.13	4.36	3.60	3.04	2.94	V (6-OTr)
		3.87	3.12	3.95	3.99	3.83	3.78	2.78	VI (6-OBn)
20 [b]	$CDCl_3$	5.587	3.544	4.170	3.927	3.87 3.95 3.896 3.953 3.934 3.890	3.87	3.722	6-OBn
		5.564	3.505	4.177	3.712		3.96	3.728	6-OBn
		4.875	3.462	4.036	3.633		3.86	3.732	6-OBn
		4.835	3.424	4.022	3.769		3.985	3.757	6-OH
		4.655	3.365	4.067	3.870		3.723	3.673	6-OH
		4.604	3.410	4.079	3.828		3.805	3.647	6-OH
21 [c]	$CDCl_3$	5.120	3.49	~4.11	3.65- -4.10	3.95 3.92 3.96 4.015 3.98 4.03	3.98	3.725	6-OBn
		5.106	3.463	~4.10			4.04	3.58	6-OBn
		5.062	3.487	~4.10			4.09	3.70	6-OBn
		4.99	3.447	~4.09			3.76	3.575	6-Br
		4.97	3.38	4.07			3.75	3.69	6-Br
		4.89	3.37	4.07			3.845	3.74	6-Br
22	DMSO +TFA	4.886	3.336	~3.75 ~3.75 ~3.75 ~3.80 ~3.80 ~3.80	~3.42 ~3.39 ~3.405 ~3.38 ~3.37 ~3.425	3.62 3.66 3.59 3.89 3.86 3.83	3.66	3.58	6-OH
		4.877	3.310				3.66	3.59	6-OH
		4.875	3.307				~3.635 (2H)		6-OH
		4.833	3.307				3.856	3.77	6-Br
		4.825	3.316				3.856	3.76	6-Br
		4.814	3.292				~3.855 (2H)		6-Br
23 [d]	DMSO +TFA	4.887	3.317	3.27- -3.35	3.239 3.243 3.248 3.425 3.483 3.516	3.640	3.543	2.986	6-$SCOCH_3$
		4.872	3.330			3.730	3.570	2.927	6-$SCOCH_3$
		4.872	3.297			3.855	3.570	2.908	6-$SCOCH_3$
		4.816	3.272			3.515	3.809	3.615	6-OH
		4.802	3.300			3.240	3.702	3.608	6-OH
		4.785	3.290			3.250	3.854	3.652	6-OH
24	DMSO +TFA	4.898	3.365	3.800	3.57 3.154 3.675 3.595 3.294	3.57	4.174	3.765	6-OH
		4.886	3.359	3.745		3.48	4.057	3.600	6-OH
		4.860	3.318	3.82		3.50	3.85	3.785	6-OH
		4.853	3.318	3.87		3.81	3.325	2.95	6-S-
		4.827	3.300	3.793		3.62	3.57	3.006	6-S-
		4.787	3.291	3.705	3.164	3.63	3.295	3.275	6-S-
25	DMSO +TFA	4.920	3.311	3.738	3.712 3.61 3.637 3.563 3.194 3.555	3.54	4.01	3.67	6-OH
		4.902	3.317	3.786		3.495	3.925	3.625	6-OH
		4.892	3.313	3.826		3.49	3.82	3.75	6-OH
		4.836	3.282	3.795		3.70	3.575	3.02	6-S-
		4.811	3.305	3.708		3.685	3.38	3.085	6-S-
		4.792	3.293	3.730		3.80	3.31	3.02	6-S-

Vodíkové atomy substituentů:

[a] **15xOCH$_2$ (Bn)**: 5.56 d a 4.82 d, *J*=10.2; 5.42 d a 4.85 d, *J*=10.1; 5.12 d a 4.43 d, *J*=10.4; 5.08 d a 4.65 d, *J*=10.6; 4.975 d a 4.54 d, *J*=12.1; 4.96 d a 4.65 d, *J*=11.5; 4.78 d a 4.705 d, *J*=12.0; 4.765 d a 4.70 d, *J*=10.8; 4.63 d a 4.60 d, *J*=11.8; 4.48 d a 4.42 d, *J*=12.8; 4.36 s (2H); 4.27 d a 4.11 d, *J*=12.4; 4.20 d a 3.82 d, *J*=12.3; 4.10 d a 4.02 d, *J*=11.5; 3.94 d a 3.275 d, *J*=10.8; **15xC$_6$H$_5$ (Bn) + 9xC$_6$H$_5$ (3xTr)**: 6.60-7.55 m (120H).

[b] **15xOCH$_2$ (Bn)**: 5.337 d a 4.859 d, *J*=10.5; 5.330 d a 4.882 d, *J*=10.6; 5.208 d a 4.766 d, *J*=10.7; 5.198 d a 4.773 d, *J*=10.6; 4.859 d a 4.808 d, *J*=10.9; 4.850 d a 4.800 d, *J*=12.0; 4.720 d a 4.502 d, *J*=11.1; 4.700 d a 4.434 d, *J*=11.2; 4.643 d a 4.445 d, *J*=12.0; 4.631 d a 4.514 d, *J*=12.4; 4.560 d a 4.488 d, *J*=12.4; 4.560 d a 4.406 d, *J*=12.2; 4.437 d a 4.360 d, *J*=12.0; 4.362 d a 4.335 d, *J*=12.5; 4.360 d a 4.324 d, *J*=12.7; **15xC$_6$H$_5$ (Bn)**: 7.05-7.32 m (75H).

[c] **15xOCH$_2$ (Bn)**: 5.185 d a 4.846 d, *J*=11.0; 5.17 d a 4.822 d, *J*=10.8; 5.13 d a 4.830 d, *J*=11.0; 5.13 d a 4.827 d, *J*=11.0; 5.032 d a 4.800 d, *J*=11.1; 5.028 d a 4.795 d, *J*=11.0; 4.509 d a 4.350 d, *J*=11.8; 4.472 d a 4.408 d, *J*=10.7; 4.56-4.38 sedm zbývajících CH$_2$ skupin, jejichž signály nelze spolehlivě rozlišit; **15xC$_6$H$_5$ (Bn)**: 7.10-7.29 m (75H).

[d] **3xSCOCH$_3$**: 2.283 s, 2.279 s, 2.250 s.

Tabulka IV Chemické posuny uhlíků ve sloučeninách s C_1 symetrií

Sloučenina	Rozp.	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	Cuker. zbytek
13 [a]	$CDCl_3$	96.28	80.04	80.20	80.31	72.48	60.16	I (6-OTr)
		98.09	77.70	80.93	80.77	72.51	60.51	II (6-OTr)
		98.17	79.23	81.32	73.12	70.37	68.24	III (6-OBn)
		96.70	78.94	80.70	80.76	71.60	69.43	IV (6-OBn)
		97.02	78.63	81.50	80.32	71.19	61.70	V (6-OTr)
		96.65	80.90	83.10	70.37	70.99	67.68	VI (6-OBn)
20 [b]	$CDCl_3$	97.88	77.92	80.94	80.17	72.96	69.80	6-OBn
		97.65	78.02	80.94	80.51	72.17	69.49	6-OBn
		97.65	78.73	80.33	82.07	71.88	69.39	6-OBn
		97.65	78.88	80.66	81.62	71.54	62.87	6-OH
		98.25	79.47	81.40	74.87	71.52	61.64	6-OH
		98.22	79.74	81.43	75.04	71.37	61.54	6-OH
21 [c]	$CDCl_3$	99.32	78.44	82.28	82.16	71.68	69.31	6-OBn
		98.52	78.54	81.80	80.87	71.66	68.98	6-OBn
		99.09	78.50	80.70	80.63	71.38	68.95	6-OBn
		98.98	78.85	80.37	80.32	70.94	35.04	6-Br
		98.40	78.91	80.29(2)		70.90	34.78	6-Br
		98.44	79.10	80.27	79.99	70.22	34.61	6-Br
22	DMSO -TFA	102.60	72.36	73.56	84.82	72.76	60.53	6-OH
		102.50	72.26	73.54	84.77	72.66	60.41	6-OH
		102.50	72.24	73.50	84.56	72.39	60.33	6-OH
		102.43	72.22	72.98	82.95	70.41	36.25	6-Br
		102.30	72.20	72.92	82.73	69.72	36.20	6-Br
		102.24	72.12	72.82	82.70	69.68	35.78	6-Br
23 [d]	DMSO	102.76	72.55	73.48	86.46	69.88	31.37	6-$SCOCH_3$
		102.53	72.51	73.40	86.38	69.98	31.03	6-$SCOCH_3$
		102.05	72.46	73.34	86.22	70.19	30.88	6-$SCOCH_3$
		102.32	72.43	73.29	82.31	72.27	60.13	6-OH
		101.70	72.36	73.28	82.08	72.17	59.76	6-OH
		101.79	72.29	73.21	81.86	72.05	59.70	6-OH
24	DMSO +TFA	102.79	71.89	73.09	81.66	72.46	59.96	6-OH
		100.23	70.65	73.49	86.70	72.41	59.62	6-OH
		102.71	72.05	72.54	80.51	72.39	59.08	6-OH
		102.63	72.01	73.32	81.74	73.38	45.90	6-S-
		101.78	71.96	73.66	86.09	72.39	40.65	6-S-
		100.31	71.96	73.93	86.34	70.28	39.90	6-S-
25 [e]	DMSO +TFA	102.66	72.33	73.58	86.35	72.77	59.70	6-OH
		102.62	72.26	73.37	86.28	72.39	59.49	6-OH
		102.31	72.20	73.31	84.99	72.33	59.01	6-OH
		102.10	72.10	73.24	81.50	72.33	40.27	6-S-
		101.33	71.97	73.24	81.37	70.28	40.63	6-S-
		101.04	71.86	72.96	80.66	70.17	44.45	6-S-

Uhlíkové atomy substituentů:

[a] **15xOCH_2 (Bn)**: 76.61, 76.46, 76,24, 76,22, 74,75, 74,70, 74,17, 73.49, 73.36, 73.32(2), 72.98, 72.94, 71.96 a 71.12; **15xC_6H_5 (Bn) + 9x C_6H_5 (OTr):** 144,17(3), 143.91(3), 143.84(3), 139.49, 139.38, 139.30, 139.06, 138.93, 138.91, 138.69(2), 138.55, 138.49, 138.47, 138.17, 137,81, 137.77, 137.57, 128,94, 128.65, 128.43, 128.36, 128.32, 128.30, 128.22, 128.19, 128.12, 128.09, 128.04, 127.90, 127.86, 127.82, 127.78, 127.71, 127.66, 127.62, 127.55, 127.53, 127.47, 127.45, 127.44, 127.38, 127.34, 127.27, 127.25, 127.20, 127.15, 127.12, 127,06, 126.90, 126.88, 126.86, 126.71 a 126.36 (počet uhlíků u jednotlivých signálů nelze přesně určit); **3x >C< (OTr)**: 86.09, 85.93 a 85.64.

[b] **15xOCH_2 (Bn)**: 76.37(2), 75.83, 75.77, 74.29, 74,24, 73.48, 73.37, 73.33, 73.24(3), 73.06, 72.46 a 72.34; **15xC_6H_5 (Bn):** 139.28, 139.18(2), 139.16, 139.12(2), 138.50, 138.40, 138.16, 138.13, 138.01, 137.98, 137.86, 137,65, 137.35, 128,40, 128.35, 128.32, 128.31, 128.28, 128.26, 128.18, 128.17, 128.11, 128.06, 128.02, 128.00, 127.96, 127.88, 127.84, 127.83, 127.80, 127.76, 127.71, 127.66, 127.65, 127.63, 127.59, 127.56, 127.20, 127.16, 127.10, 127.05, 127.02, 126.88 a 126.46 (počet uhlíků u jednotlivých signálů nelze přesně určit);

[c] **15xOCH_2 (Bn)**: 75.75, 75.61, 75.46, 75.44, 75.34, 75.28, 73.59, 73.49, 73.44, 73.07, 73.02, 72.91, 72.78, 72.66 a 72.62; **15xC_6H_5 (Bn):** 139.25, 139.22, 139.16, 139.15, 139.05(2), 138.32, 138.23, 138.16, 138.08, 138.05, 138.01, 137,95, 137.87, 137.83, 128,36, 128.35, 128.30, 128.25, 128.22, 128.18, 128.15, 128.14, 128.10, 128.07, 128.03, 128.01, 127.99, 127.98, 127.83, 127.78, 127.74, 127.72, 127.70, 127.66, 127.61, 127.55, 127.53, 127.48, 127.43, 127.42, 127.36, 127.28, 127.16, 127.10, 127.07, 127.03, 127.01, 127.00, 126.96 a 126.92 (počet uhlíků u jednotlivých signálů nelze přesně určit);

[d] **3x$SCOCH_3$**: 195.13, 195.04, 194.90, 30.80(2) a 30.74.

Tabulka V Chemické posuny vodíků ve sloučeninách s C_1 symetrií

Slouč.	Rozp.	H-1 (d)	H-2 (dd)	H-3 (dd)	H-4 (dd)	H-5 (ddd)	H-6a (dd)	H-6b (dd)	Cuker. zbytek
12 [a]	$CDCl_3$	4.07	3.30	3.96	4.02	3.61	3.61	3.51	I (6-OTr)
		5.96	3.68	4.25	4.41	3.73	3.74	3.66	II (6-OTr)
		4.30	3.16	4.01	4.09	3.70	3.57	2.86	III (6-OBn)
		4.82	3.495	4.08	4.31	3.73	3.62	3.53	IV (6-OTr)
		5.80	3.53	4.16	4.20	3.62	3.96	3.17	V (6-OBn)
		3.66	3.04	3.91	3.92	3.74	3.61	2.93	VI (6-OBn)
14 [b]	$CDCl_3$	5.698	3.559	4.167	3.92	3.85	3.793	3.725	6-OBn
		5.664	3.567	4.194	3.870	~3.95	3.99	3.72	6-OBn
		4.714	3.470	4.110	3.796	~3.92	4.05	3.655	6-OBn
		4.706	3.409	4.076	3.768	~3.92	4.04	3.583	6-OH
		4.695	3.364	4.011	3.633	~3.98	3.75	3.70	6-OH
		4.637	3.327	3.994	3.459	~3.98	3.75	3.63	6-OH
15 [c]	$CDCl_3$	5.120	3.487	4.117	3.742	3.915	3.967	3.722	6-OBn
		5.102	3.457	4.104	3.68	3.95	4.02	3.564	6-OBn
		5.055	3.495	4.104	3.68	3.98	4.116	3.676	6-OBn
		4.994	3.437	4.092	3.968	3.92	3.88	3.733	6-Br
		4.993	3.387	4.076	3.920	4.03	3.735	3.67	6-Br
		4.875	3.370	4.056	3.934	4.02	3.72	3.655	6-Br
16	DMSO +TFA	4.884	3.337	3.829	3.433	~3.64	3.675	3.588	6-OH
		4.874	3.312	3.808	3.407	3.64	~3.66	~3.61	6-OH
		4.874	3.309	3.799	3.403	3.60	3.636	3.636	6-OH
		4.833	3.308	3.768	3.37	3.902	3.985	3.762	6-Br
		4.820	3.304	3.764	3.36	3.822	3.868	3.776	6-Br
		4.815	3.292	3.752	3.433	3.888	~3.86	~3.86	6-Br
17 [d]	DMSO +TFA	4.882	3.340	3.772	3.225	3.64	3.575	2.867	6-$SCOCH_3$
		4.882	3.298	3.804	3.234	3.686	3.52	2.952	6-$SCOCH_3$
		4.868	3.298	3.801	3.266	3.926	3.585	2.978	6-$SCOCH_3$
		4.826	3.280	3.726	3.428	3.715	3.78	3.62	6-OH
		4.810	3.313	3.742	3.507	3.653	3.874	3.63	6-OH
		4.786	3.288	3.776	3.507	3.500	3.73	3.63	6-OH
18	DMSO +TFA	4.965	3.366	3.913	3.74	3.427	3.87	3.49	6-OH
		4.898	3.300	3.822	3.55	3.635	3.86	3.77	6-OH
		4.812	3.253	3.82	3.22	3.50	3.79	3.67	6-OH
		4.806	3.387	3.78	3.10	3.795	2.756	2.54	6-S-
		4.787	3.232	3.82	3.55	3.75	3.56	3.48	6-S-
		4.771	3.304	3.736	3.735	3.655	3.174	3.174	6-S-
19	DMSO +TFA	4.927	3.348	3.786	3.22	3.485	4.276	3.69	6-OH
		4.892	3.311	3.816	3.636	3.49	4.056	3.625	6-OH
		4.879	3.302	3.87	3.607	3.48	~3.85	~3.80	6-OH
		4.837	3.279	3.837	3.619	~3.69	3.33	3.23	6-S-
		4.803	3.306	~3.48	3.172	3.68	3.18	3.02	6-S-
		4.792	3.279	~3.69	3.237	3.42	3.602	2.595	6-S-

Vodíkové atomy substituentů:

[a] **15xOCH$_2$ (Bn)**: 5.54 d a 4.89 d, *J*=10.4; 5.43 d a 4.86 d, *J*=10.3; 5.18 d a 4.68 d, *J*=10.5; 5.025 d a 4.52 d, *J*=10.6; 4.96 d a 4.55 d, *J*=11.8; 4.73 d a 4.70 d, *J*=11.3; 4.72 d a 4.38 d, *J*=11.8; 4.69 d a 4.63 d, *J*=11.5; 4.58 s (2H); 4.38 d a 4.30 d, *J*=11.8; 4.56 d a 4.50 d, *J*=12.6; 4.42 d a 4.27 d, *J*=12.6; 4.28 d a 4.22 d, *J*=12.6; 3.98 d a 3.84 d, *J*=11.8; 3.78 d a 3.61 d, *J*=11.6; **15xC$_6$H$_5$ (Bn) + 9xC$_6$H$_5$ (3xTr)**: 6.82-7.43 m (120H).

[b] **15xOCH$_2$ (Bn)**: 5.450 d a 4.884 d, *J*=10.4; 5.440 d a 4.878 d, *J*=10.3; 5.121 d a 4.748 d, *J*=10.8; 5.118 d a 4.744 d, *J*=10.8; 4.878 d a 4.768 d, *J*=12.0; 4.855 d a 4.784 d, *J*=11.6; 4.796 d a 4.422 d, *J*=11.8; 4.757 d a 4.430 d, *J*=11.9;
4.592 d a 4.470 d, *J*=12.1; 4.515 d a 4.475 d, *J*=10.3; 4.515 d a 4.482 d, *J*=12.3; 4.509 d a 4.475 d, *J*=11.9; 4.470 d a 4.380 d, *J*=12.0; 4.394 d a 4.370 d, *J*=12.1; 4.372 d a 4.346 d, *J*=12.0; **15xC$_6$H$_5$ (Bn)**: 7.00-7.30 m (120H).

[c] **15xOCH$_2$ (Bn)**: 5.195 d a 4.839 d, *J*=10.8; 5.166 d a 4.842 d, *J*=11.0; 5.122 d a 4.814 d, *J*=11.0; 5.095 d a 4.814 d, *J*=11.4; 5.052 d a 4.808 d, *J*=11.1; 5.023 d a 4.795 d, *J*=11.0; 4.560 d a 4.406 d, *J*~11; 4.560 d a 4.42 d, *J*~11; 4.54 d a 4.405 d, *J*~11; 4.53 d a 4.405 d, *J*~11; 4.49 d a 4.35 d, *J*~11; 4.46 d a 4.38 d, *J*~11; 4.43-4.36 6x d, *J*~11; **15xC$_6$H$_5$ (Bn)**: 7.10-7.30 m (120H).

[d] **3xSCOCH$_3$**: 2.283 s, 2.264 s, 2.250 s.

Tabulka VI Chemické posuny uhlíků ve sloučeninách s C_1 symetrií

Sloučenina	Rozp.	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	Cuker. zbytek
		97.55	77.97	80.70	80.50	72.66	61.15	I (6-OTr)
		97.07	79.82	81.89	71.94	70.75	68.88	II (6-OBn)
12 [a]	$CDCl_3$	98.16	79.68	80.63	80.24	72.68	61.58	III (6-OTr)
		97.49	78.05	81.22	80.57	71.40	69.22	IV (6-OBn)
		97.11	80.76	82.08	72.10	70.37	68.46	V (6-OBn)
		96.66	79.54	80.32	80.86	72.76	60.27	VI (6-OTr)
		98.00	77.67	80.97	81.26	73.90	70.50	6-OBn
		97.98	77.83	80.88	81.40	72.04	69.68	6-OBn
14 [b]	$CDCl_3$	98.23	79.91	81.42	75.02	71.86	69.25	6-OBn
		97.95	79.85	81.46	74.86	71.55	63.29	6-OH
		97.83	78.86	80.52	81.71	71.55	62.29	6-OH
		97.44	79.00	80.38	82.13	71.38	61.74	6-OH
		99.22	78.30	80.80	82.24	71.65	69.30	6-OBn
		98.75	78.46	80.68	82.14	71.29	69.08	6-OBn
15 [c]	$CDCl_3$	98.96	78.68	80.62	81.94	70.88	68.93	6-OBn
		99.22	78.81	80.47	80.26	71.77	34.82	6-Br
		98.35	79.00	80.36	80.23	70.56	34.82	6-Br
		98.25	79.04	80.36	79.89	70.65	34.82	6-Br
		102.48	72.08	72.94	84.80	72.69	60.56	6-OH
		102.27	72.34	72.80	84.73	72.68	60.42	6-OH
16	DMSO +TFA	102.23	72.21	72.90	84.53	72.35	60.26	6-OH
		102.48	72.21	73.56	82.97	70.41	36.28	6-Br
		102.50	72.21	73.51	82.79	69.72	36.28	6-Br
		102.45	72.21	73.47	82.60	69.52	35.76	6-Br
		102.72	72.09	73.52	86.56	70.20	31.14	6-$SCOCH_3$
		102.24	72.38	73.52	86.49	69.90	31.65	6-$SCOCH_3$
17 [d]	DMSO +TFA	102.52	72.38	73.47	86.25	70.20	30.94	6-$SCOCH_3$
		102.36	72.31	73.41	82.49	72.42	60.26	6-OH
		101.99	72.26	73.25	82.08	72.57	59.75	6-OH
		101.60	72.22	73.14	82.08	72.57	59.73	6-OH
		102.27	71.99	72.25	79.64	72.61	59.44	6-OH
		102.58	71.95	72.47	81.60	72.85	59.44	6-OH
18	DMSO +TFA	101.95	72.25	73.17	86.62	72.40	59.37	6-OH
		101.53	71.58	73.73	85.76	71.86	42.88	6-S-
		101.36	72.47	73.31	81.70	70.70	42.84	6-S-
		101.84	72.19	73.15	82.70	70.86	42.63	6-S-
		102.25	71.74	72.69	86.51	72.52	59.62	6-OH
		102.41	71.79	72.60	80.72	72.54	59.62	6-OH
19	DMSO +TFA	102.53	72.33	73.16	81.38	72.46	59.23	6-OH
		102.41	72.17	72.96	80.72	73.80	43.85	6-S-
		102.31	71.78	73.80	85.85	71.94	42.75	6-S-
		100.51	71.90	73.78	86.26	69.29	40.42	6-S-

Uhlíkové atomy substituentů:

[a] **15xOCH_2 (Bn)**: 76.70, 76.38, 75.96, 75.89, 73.90, 73.81, 73.65, 73.50, 73.30, 73.27, 72.93(2), 72.83, 72.71 a 72.06; **15xC_6H_5 (Bn) + 9x C_6H_5 (OTr):** 143.99(3), 143.84(3), 143.75(3), 139.34, 139.16, 139.11, 139.04, 138.96, 138.89, 138.78, 138.50, 138.48, 138.42, 138.24, 138.03, 137.99, 137.88, 137.79, 129.02, 128.78, 128.59, 128.50, 128.36, 128.25, 128.23, 128.21, 128.19, 128.16, 128.12, 128.06, 128.00, 127.98, 127.96, 127.94, 127.89, 127.87, 127.86, 127.72, 127.67, 127.63, 127.52, 127.49, 127.47, 127.44, 127.39, 127.35, 127.11, 127.02, 126.99, 126.89, 126.78, 126.70, 126.64, 126.37 a 125.28 (počet uhlíků u jednotlivých signálů =CH- v oblasti 129.02 až 125.58 nelze přesně určit); **3x >C< (OTr)**: 86.09, 85.93 a 85.64.

[b] **15xOCH_2 (Bn)**: 76.29, 76.25, 76.18, 76.10, 73.90(2), 73.51(3), 73.44, 73.30, 72.96, 72.84, 72.48, 72.45; **15xC_6H_5 (Bn):** 139.28, 139.24, 139.18(2), 139.12, 139.11, 138.55, 138.54, 138.27, 138.20, 137.89(2), 137.87, 137.74, 137.33, 128.39, 128.37, 128.32, 128.31, 128.27, 128.26, 128.17, 128.11, 128.07, 128.04, 128.03, 127.98, 127.96, 127.91, 127.84, 127.82, 127.80, 127.68, 127.62, 127.16, 127.15, 127.11, 127.09, 127.02, 126.97, 126.81, 126.27, 126.26 (počet uhlíků u jednotlivých signálů =CH- v oblasti 128.39 až 126.26 nelze přesně určit);

[c] **15xOCH_2 (Bn)**: 75.75, 75.52, 75.48, 75.44(2), 75.22, 73.56, 73.48, 73.46, 73.01(3), 72.70, 72.67, 72.64; **15xC_6H_5 (Bn):** 139.25(2), 139.17, 139.12, 139.04(2), 138.31, 138.24, 138.16, 138.07, 138.06, 138.04, 137.97, 137.88, 137.78, 128.36, 128.34, 128.29, 128.24, 128.16, 128.15, 128.13, 128.11, 128.08, 128.02, 127.99, 127.95, 127.81, 127.80, 127.75, 127.71, 127.69, 127.67, 127.59, 127.56, 127.46, 127.41, 127.38, 127.20, 127.16, 127.14, 127.07, 127.02, 126.95 a 126.92 (počet uhlíků u jednotlivých signálů =CH- v oblasti 128.36 až 126.92 nelze přesně určit);

[d] **3x$OCSCH_3$:** 195.24, 195.18, 194.03, 30.82, 30.81 a 30.78.