

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

Přírodovědecká fakulta
Katedra organické a jaderné chemie

DIPLOMOVÁ PRÁCE

Syntéza 6^I, 6^{IV}-dimerkapto-derivátů α -cyklodextrinu

Lukáš Kumprecht

Praha 2006

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

V Praze dne

11. 5. 2006

Lukáš Kumprecht

Lukáš Kumprecht

Především bych chtěl poděkovat svému školiteli Mgr. Tomáši Krausovi, Ph.D. za odborné vedení, pomoc a pochopení při vykonávání práce. Poděkování patří i RNDr. Miloši Buděšínskému, CSc. za obětavou spolupráci, měření a pečlivou interpretaci NMR spekter, Dr. Josefu Cvačkovi za ochotu měřit a analyzovat hmotnostní spektra a rodičům.

Obsah

Seznam zkratk.....	5
1. Úvod.....	6
2. Cíl práce.....	8
3. Přehled současného stavu problematiky.....	9
3.1. Cyklodextrinové dimery.....	9
3.2. Selektivní disubstituce.....	15
4. Strategie řešení problému.....	21
5. Experimentální část.....	23
6. Výsledky a diskuze.....	35
6.1 Syntéza 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 ^I , 6 ^{IV} -di-deoxy- 6 ^I , 6 ^{IV} -di-merkaptó-6 ^{II} , 6 ^{III} , 6 ^V , 6 ^{VI} -hexadekakis- <i>O</i> -methyl- α -cyklodextrinu..	35
6.2. Syntéza 2 ^I , 2 ^{II} , 2 ^{III} , 2 ^{IV} , 2 ^V , 2 ^{VI} , 3 ^I , 3 ^{II} , 3 ^{III} , 3 ^{IV} , 3 ^V , 3 ^{VI} -dodekakis- <i>O</i> -benzyl- 6 ^I , 6 ^{IV} -di-deoxy-6 ^I , 6 ^{IV} -di-merkaptó- α -cyklodextrinu.....	42
6.3. Syntéza 6 ^I , 6 ^{IV} -di-deoxy-6 ^I , 6 ^{IV} -dimerkaptó- α -cyklodextrinu.....	45
6.4. Dimerace 6 ^I , 6 ^{IV} -di-deoxy-6 ^I , 6 ^{IV} -dimerkaptó- α -cyklodextrinu.....	46
6.5. Analýza NMR spekter.....	50
7. Závěr.....	52
8. Literatura.....	54
9. Abstrakt.....	56
10. Abstract.....	57
11. Příloha (NMR analýzy).....	58

Seznam zkratek

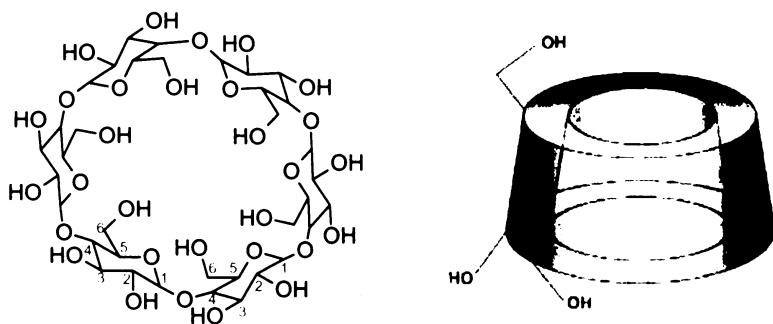
Ac.....	acetyl
Ac ₂ O.....	acetanhydrid
Bn.....	benzyl
<i>t</i> -Bu.....	<i>tert</i> -butyl
CD.....	cyklodextrin
Cy.....	cyklohexyl
DIBAL-H.....	diisobutylaluminiumhydrid
DMF.....	dimethylformamid
DMAP.....	dimethylaminopyridin
DMSO.....	dimethylsulfoxid
Et.....	ethyl
LiAlH ₄	lithiumaluminiumhydrid
LG.....	odstupující skupina
Me.....	methyl
MsCl.....	methansulfonylchlorid
PG.....	chránící skupina
Ph.....	fenyl
PPh ₃	trifenylfosfin
Py.....	pyridin
RPTLC.....	TLC s reverzní fází
TBDMS.....	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl
THF.....	tetrahydrofuran
TIPS.....	triisopropylsilyl
TMSOTf.....	trimethylsilylester kyseliny trifluormethansulfonové
TrCl.....	tris(4- <i>tert</i> -butylfenyl)methylchlorid

1. Úvod

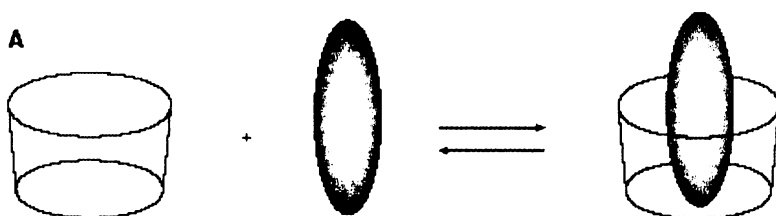
Nativní cyklodextriny^{1,2} jsou cyklické oligosacharidy skládající se z α -1,4 spojených D-glukopyranosových jednotek. Vznikají enzymatickou degradací škrobu pomocí bakterií (*Bacillus macerans*). Makrocykly se šesti, sedmi a osmi jednotkami jsou označovány jako α -, β -, resp. γ -cyklodextriny a tvarem molekuly připomínají dutý kornout (kavitu) na jehož vnějším širším okraji se nacházejí sekundární hydroxylové skupiny a užší okraj je obklopen hydroxyly primárními. To je důvod hydrofilního charakteru vnějšku kavity, zatímco vnitřku udělují vodíky zejména H3 a H5 charakter lipofilní. Na Obr. 1 je znázorněna struktura molekuly α -cyklodextrinu a její analogie s dutým kornoutem s lokací primárních a sekundárních hydroxylových skupin. Makrocyklus α -, β - a γ -cyklodextrinů je stabilizován pásem vodíkových vazeb mezi kyslíky O2_(n) a O3_(n-1) hydroxylových skupin sousedních glukózových jednotek.

Zajímavou vlastností molekul cyklodextrinů je schopnost inkludovat organické molekuly (hosta) v různé stechiometrii (Obr. 2A a 2B) do hydrofobního vnitřku kavity. Komplexační schopnost molekuly cyklodextrinu závisí jak na charakteru hosta, tak i na velikosti kavity (Obr. 3). Molekula hosta je v makrocyklu stabilizována van der Waalsovými, případně vodíkovými vazbami.

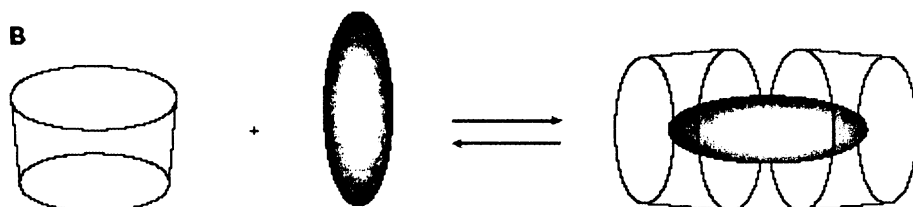
Stabilita a stechiometrie inkluzních komplexů je studována fyzikálně - chemickými metodami (titrační kalorimetrií, NMR, popř. spektrofotometrickými metodami). Stabilita je vyjádřena pomocí rovnovážných konstant K_{as} ,³ které vyjadřují poměr koncentrací inkludovaných a volných molekul hosta v daném rozpouštědle (převážně ve vodě) a za dané teploty. Průměrná hodnota konstanty K_{as} pro nativní cyklodextriny ve vodním prostředí se pohybuje v intervalu od $10^{1,5}$ do $10^{3,5} \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$. Kavita cyklodextrinu může mít na molekulu hosta chránící nebo stabilizační efekt, což našlo uplatnění v mnoha průmyslových odvětvích.⁴ Výhodou cyklodextrinů je rozpustnost ve vodě a nízká toxicita, proto našly využití zejména ve farmacii^{5,6} při dopravě málo rozpustných léčiv do organismu, popř. k jejich postupnému nebo k cílenému uvolňování, dále v potravinářství ke stabilizaci těkavých chuťových přísad atd.. Proto je oblastí zájmu cyklodextrinové chemie tyto komplexační schopnosti molekul modifikovat.



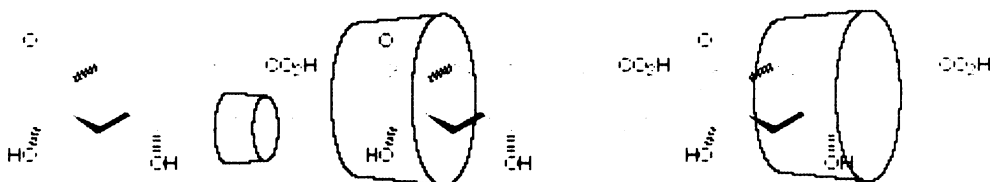
Obr. 1 Analogie struktury α -cyklodextrinu s dutým kornoutem



Obr. 2A Inkluzní komplex se stechiometrií 1 : 1



Obr. 2B Inkluzní komplex se stechiometrií 1 : 2



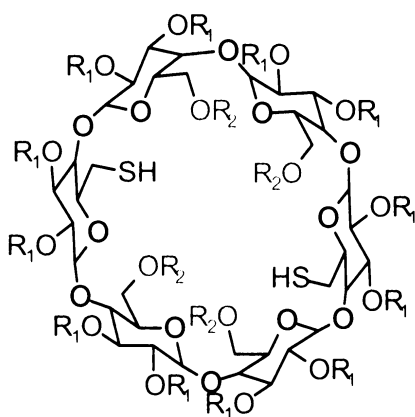
Obr. 3 Komplexace molekuly prostaglandinu v závislosti na velikosti kavity α -, β - a γ -cyklodextrinu.

Inkludovaná molekula hormonu prostaglandinu v β -cyklodextrinu je ve srovnání s nekomplexovanou stabilní, a proto lze prostaglandin v této formě použít v lékařství.

2. Cíl práce

Cílem diplomové práce bylo vypracování metodiky umožňující přípravu derivátů α -cyklodextrinu selektivně disubstituovaných v polohách C(6^I), C(6^{IV}) thiolovými skupinami. Tyto deriváty jsou základními stavebními bloky pro konstrukci rigidních cyklodextrinových duplexů spojených disulfidickými vazbami. Proto bylo rovněž jedním z cílů předběžně ověřit reaktivitu těchto derivátů při tvorbě disulfidické vazby oxidativním kaplingem. Z důvodu rozdílné reaktivity byl připraven C(6^I), C(6^{IV})-dimerkaptoderivát (Obr. 4) *i*) metylovaného α -cyklodextrinu **I**, *ii*) parciálně debenzylovaného α -cyklodextrinu **II** a *iii*) α -cyklodextrinu s ostatními volnými hydroxylovými skupinami **III**.

Obr. 4



I $R_1, R_2 = \text{Me}$

II $R_1 = \text{Bn}, R_2 = \text{H}$

III $R_1, R_2 = \text{H}$

3. Přehled současného stavu problematiky

3. 1. Cyklodextrinové dimery

Komplexační vlastnosti cyklodextrinů mohou být modifikovány jednak volbou substituentů, tak i zvětšením vnitřního povrchu kavity docíleným vhodným spojením cyklodextrinových molekul v dimery.

V principu je možné spojení molekul cyklodextrinů prostřednictvím jednoho můstku nebo můstků, a to spojující jen širší okraje kavit, nebo užší.

Historicky první dimery byly připraveny spojením dvou kavit v polohách C(6) jedním můstkem. Jako spojka byl využita sulfidová,⁷ disulfidová,⁸ dithioetherová,⁹ dietherová,¹⁰ diesterová,¹¹ diamidová,¹² imidazolová,¹³ močovinová¹⁴ (Obr.5) a další.

Jeden z prvních strukturně charakterizovaných dimerů β -cyklodextrinu **I** připravil Fujita⁸ oxidativní dimerací thiolových skupin (Obr. 6) v polohách C(6). Bylo ukázáno, že tento dimer je schopen komplexovat ethyloranž s asociační konstantou K_{as} 220-krát větší, než odpovídá nativnímu β -cyklodextrinu.

Breslow¹⁵ později připravil kromě dimeru **I** analogický disulfid **II** (Obr. 7) spojující cyklodextrinové skelety v polohách C(3). Studium komplexací řady neutrálních molekul (vesměs symetrických ditopických hostů) bylo prokázáno, že dimer **II** váže tyto molekuly slabě. Naopak dimer **I** vykazoval vysoké hodnoty vazebné konstanty K_{as} až 10^8 M^{-1} (Obr. 8), a to i pro molekuly hostů s velmi rozdílnou geometrií; tento jev ukazuje na velkou flexibilitu spojení obou kavit.

Spojení dvou kavit β -cyklodextrinu sulfidovou vazbou^{16a} bylo docíleno alkylací thiolu v poloze C(6) komplementárním jodidem. Dimer **III** (Obr. 9) byl podroben studiu komplexačních vlastností. Bylo prokázáno, že je schopen inkudovat látky se steroidním skeletem, např. cholesterol ($K_{as} \sim 10^5 \text{ M}^{-1}$) a vhodné ditopické hosty s (K_{as} až 10^7 M^{-1}) (Obr. 10).

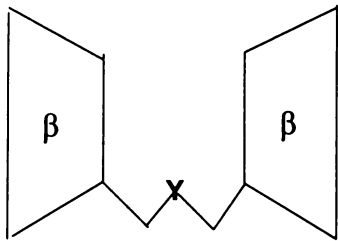
Kromě výše zmíněných příkladů, kdy spojení dvou cyklodextrinů jedním můstkem vedlo k výrazně vyšším hodnotám asociačních konstant při komplexaci organických molekul, byly však popsány případy, kdy se obě kavity při inkluzi hosta chovají zcela nezávisle a tvoří komplexy hostitel - host 1:2. Tento trend je přirozeně nejvýraznější v dimerech spojených dlouhým flexibilní můstkem. Simultánní inkluze jednoho hosta oběma kavitami je zatížena velkou ztrátou entropie, která není vyrovnána enthalpickým ziskem. Lze předpokládat, že omezení konformační volnosti dimeru přidáním další spojky by tuto ztrátu entropie při inkluzi hosta snížilo.

V literatuře je první pokus o přípravu popsán již na konci 70. let; Tabushi popsal spojení dvou β -cyklodextrinů v polohách C(6) dvěma ethylendiaminovými můstky nukleofilní substitucí bis-sulfonátu ethylendiaminem.^{16b} Zásadním nedostatkem této práce je, že již výchozí bis-sulfonát nebyl strukturně charakterizován tak, aby bylo možné určit, které glukózové jednotky jsou substituovány. Autoři předpokládají směs šesti izomerů.

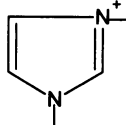
První definovaný dvojitě spojený dimer připravil Breslow¹⁷ zavedením dvou různých spojek (Obr. 11) do poloh C(6^I) a C(6^{II}). Toto spojení umožňuje vznik dvou izomerů označovaných jako "cis" (Obr. 12) a "trans" (Obr. 13), v angličtině označovaných rovněž "occlusive" resp. "aversive". Trans izomer nemůže pochopitelně simultánně vázat substrát oběma kavitami, protože ty jsou orientovány nezákrýtové a nemohou rotovat. Reakce výchozího 6^I,6^{II} diodidu β -cyklodextrinu s 2,6-di-merkpto-naftalenem poskytla směs tří regioisomerů, která byla bez izolace podrobena reakci s thioacetátem draselným. Následná hydrolyza a vzdušná oxidace poskytly směs produktů, v níž převažoval "trans" izomer. Ze směsi byl izolován i minoritní "cis" izomer, který poskytl inkluzní komplex s ditopickým hostem IV (Obr. 14) s $K_{as}=1 \times 10^{10} \text{ M}^{-1}$, což je dodnes nejvyšší publikovaná hodnota pro inkluzní komplexy cyklodextrinů. Ani v tomto případě není přiřazení jednotlivých spojek do pozic C(6^I) a C(6^{II}) zcela jednoznačné. Jedním z posledních pokusů o přípravu C(6^I)-C'(6^I) a C(6^{II})-C'(6^{II}) je alkylace 6^I,6^{II} dithiolu β -cyklodextrinu komplemetárním 6^I,6^{II} diiodidem β -cyklodextrinu. Produkt, izolovaný v celkovém výtěžku 16%, byl opět nežádoucím "trans" izomerem. Autorům se však povedlo provést rentgenostrukturní analýzu krystalu produktu, kterou jednoznačně prokázali strukturu tohoto stereoizomeru.

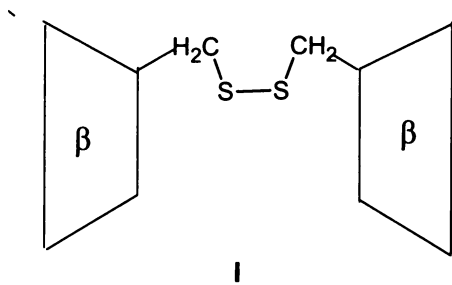
Problém stereoizomerů dvojitě spojky v polohách C(6^I) a C(6^{II}) lze v případě α -cyklodextrinu řešit přemostěním poloh C(6^I)-C'(6^I) a C(6^{IV})-C'(6^{IV}), nebyla však k dispozici efektivní metodika selektivní disubstituce poloh C(6^I) a C(6^{IV}). Teprve v nedávné době publikoval Sinäy^{18,19} selektivní štěpení benzylových skupin v polohách C(6^I) a C(6^{IV}) perbenzylovaného α - a β -cyklodextrinu (viz kapitola Selektivní disubstituce) s vysokým výtěžkem. Stejní autoři poté připravili dimer spojený v polohách C(6^I)-C'(6^I) a C(6^{IV})-C'(6^{IV}) oktylovými řetězci²⁰. Nejprve byl připraven monopentenyl ether V (Schéma 1), který metathesí za pomoci Grubbsova katalyzátoru a následnou redukcí dvojně vazby poskytl dimer VI spojený jedním oktylovým řetězcem. Opakováním tohoto postupu byl získán dimer VIII v celkovém

výtěžku 49%. Tento postup odstranil mnoho principálních problémů, kterými byly zatíženy výše popsané pokusy o přípravu dvojitě spojeného dimeru, samotný produkt však nebyl z hlediska potenciální komplexace organických molekul zajímavý, protože spojky byly příliš dlouhé a problém ztráty entropie spojený se simultánní inkluzí hosta oběma kavitami tak vyřešen nebyl. Ostaně dodnes nebyla publikována žádná práce, ve které by byly fyzikálně-chemické vlastnosti této látky studovány.

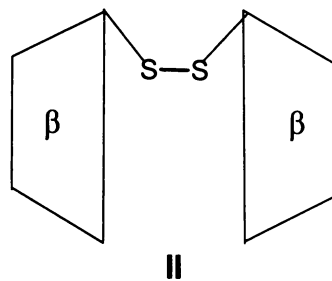


Obr. 5

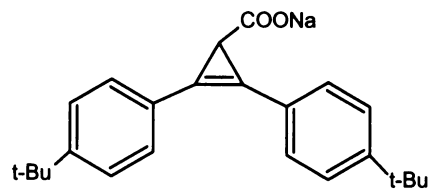
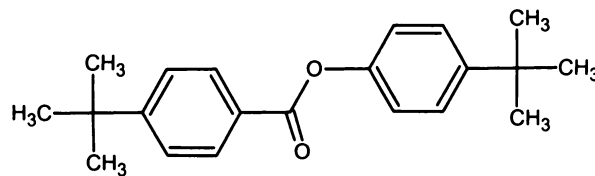
Y	spojka
S	sulfidová
S-S	disulfidová
-SCH ₂ S-	dithioetherová
-OCH ₂ O-	dietherová
-CO-O-CO-O-	diesterová
-NH-CO-CO-NH-	diamidová
	imidazolová
-NH-CO-NH-	močovinová



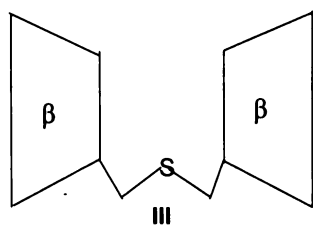
Obr. 6



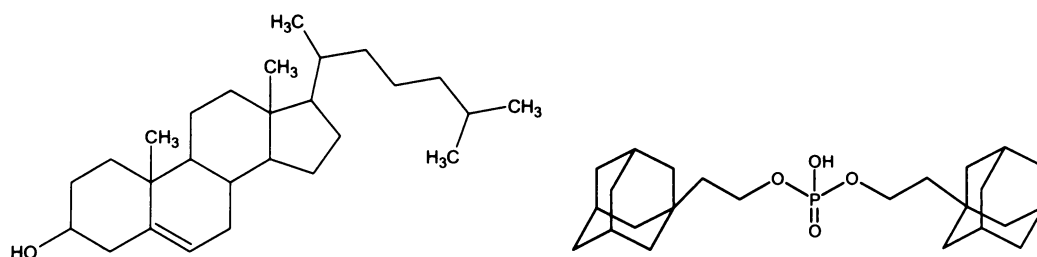
Obr. 7



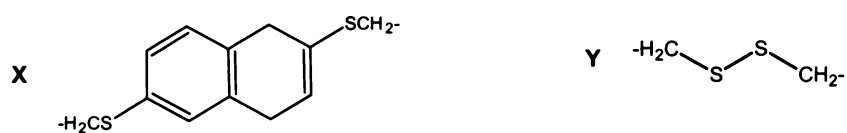
Obr. 8



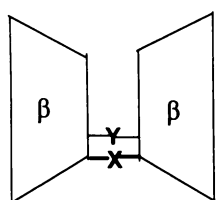
Obr. 9



Obr. 10 Cholesterol a ditopický host

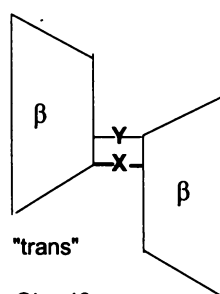


Obr. 11 Molekulární spojky



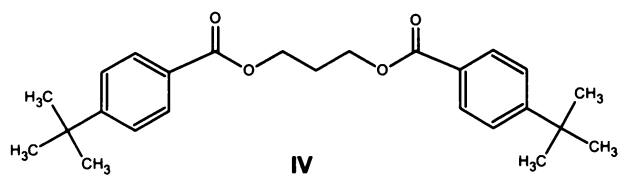
"cis"

Obr. 12



"trans"

Obr. 13



Obr. 14 Ditopický host

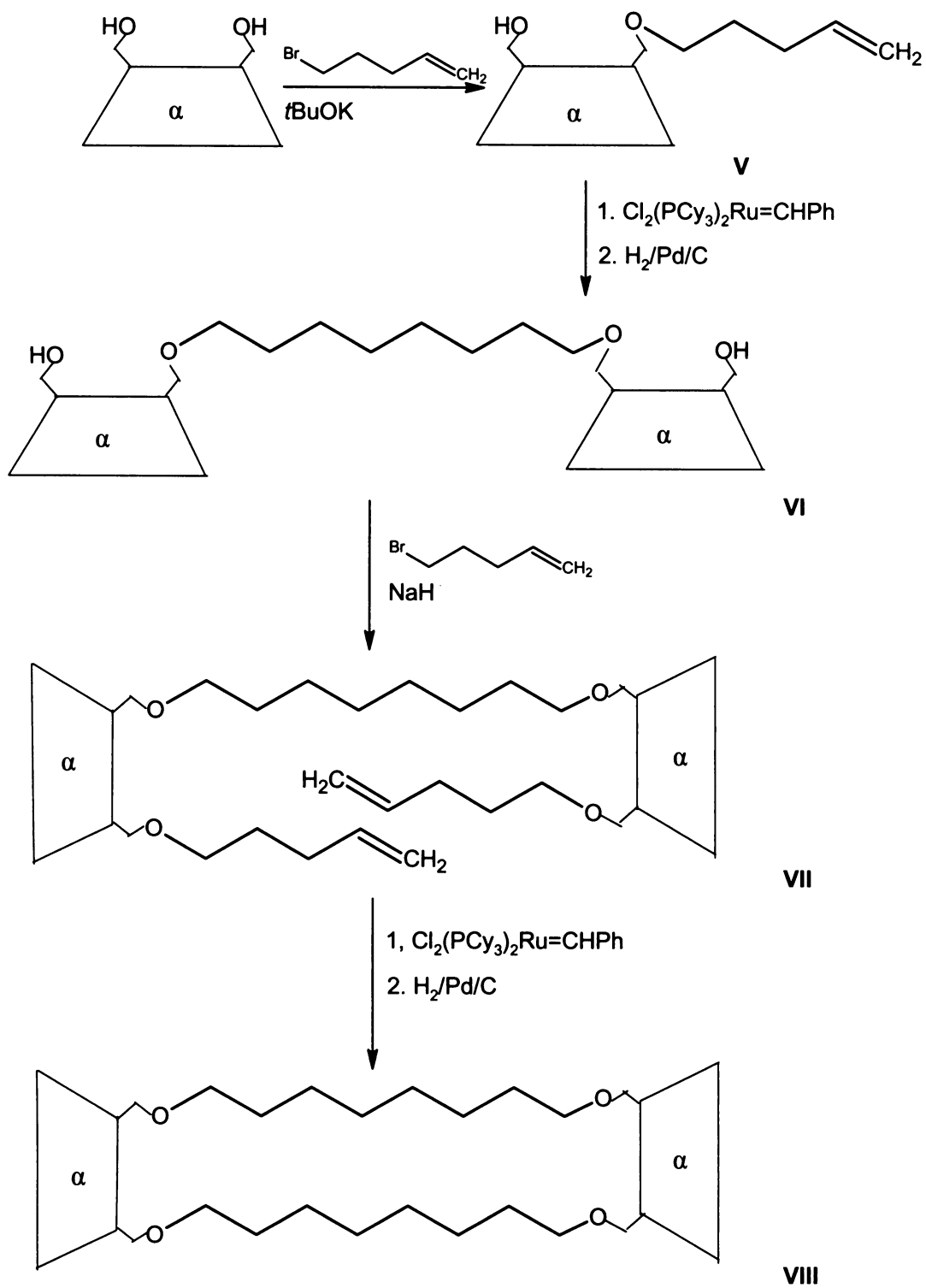


Schéma 1

3.2. Selektivní disubstituce

Přesné umístění požadovaných funkčních skupin na skelet cyklodextrinu patří mezi nejobtížnější typ substituce. I použití jednoho ekvivalentu reakčního činidla na molekulu cyklodextrinu vede ke směsi mnohdy obtížně od sebe rozdělitelných produktů s nízkým výtěžkem.

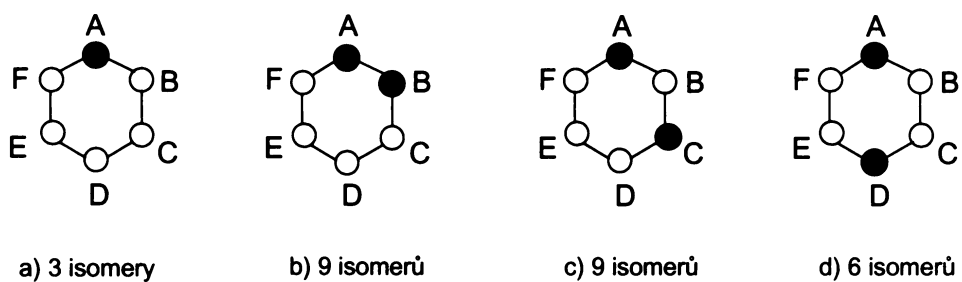
V případě disubstituce α -cyklodextrinu nesoucího dva stejné substituenty v různých polohách a na různých glukózových jednotkách lze odvodit 27 pozičních izomerů (Obr. 15). Ovlivněním selektivity reakce k preferenci jednoho typu hydroxylových skupin volbou reakčních podmínek lze snížit teoretický počet izomerů, ale tím nebývá možnost vzniku méně či více substituovaného derivátu potlačena.

Proto jsou tyto deriváty připravovány zpravidla reakcí s difunkčními činidly (nejčastěji s arendisulfonylchloridy), u kterých vzdálenost reaktivních skupin určuje polohu na cyklodextrinovém skeletu. Následnou nukleofilní substitucí sulfonových skupin lze získat disubstituovaný produkt. Elegantní metodou zavedení disulfonátu do pozic C(6^I) a C(6^{IV}) přemostěním molekuly β -cyklodextrinu je použití *trans*-stilbendisulfonylchloridu,²¹ zatímco při reakci benzofenondisulfonylchloridu²² s β -cyklodextrinem je preferováno přemostění do pozic C(6^I) a C(6^{III}). Na (Obr. 16) je kromě výše uvedených příkladů zobrazeno selektivní přemostění γ -cyklodextrinu pomocí 4,4'-azobenzendisulfonylové skupiny a α -cyklodextrinu skupinou 3,7-dibenzofurandisulfonylovou. Disulfonát v určité poloze na molekule cyklodextrinu lze reakcí s jodidem draselným převést na dideoxy-dijodid, z kterého lze získat další deriváty, tak např. reakcí dideoxy-dijodidu s histaminem byl získán dideoxy-dihistaminový derivát β -cyklodextrinu.²³

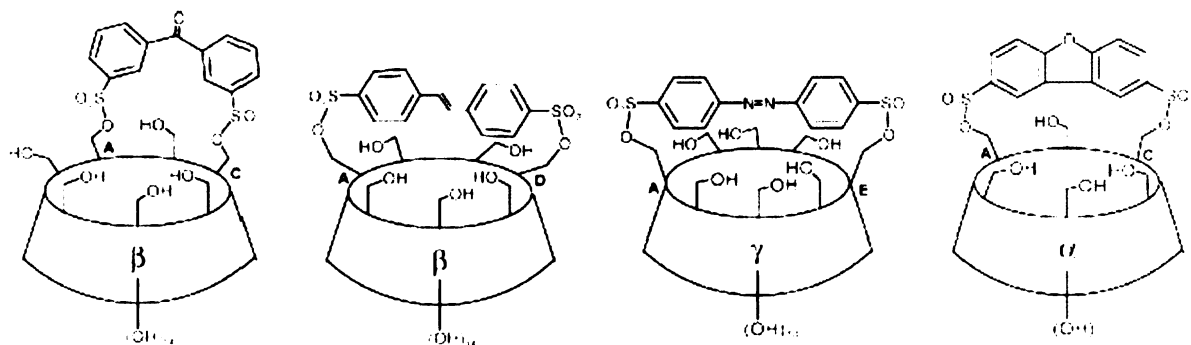
Nedávno Armspachem et al. popsaná strategie selektivní disubstituce u α -cyklodextrinu využívá stericky náročné molekuly činidla tris(4-*tert*-butylfenyl)methylchloridu (supertritylchlorid, TrCl) a jeho přednostní reakce s hydroxylovými skupinami v polohách C(6^{II}), C(6^{III}), C(6^V) a C(6^{VI}) na glukózových jednotkách²⁴ (Schema 2). Reakcí s TrCl byl takto získán tetrasupertritylovaný α -cyklodextrin **II** s výtěžkem 70 %. Zbývající primární hydroxylové skupiny v polohách C(6^I) a C(6^{IV}) látky **II** včetně hydroxylových skupin sekundárních byly podrobeny methylaci použitím methyljodidu v rozpouštědle DMF, a po kyselé deprotekcii supertritylových skupin byl získán tetrol **IV** v polohách C(6^{II}), C(6^{III}), C(6^V) C(6^{VI}) s dvojčetnou osou symetrie. Při použití méně stericky objemného

čínidla trifenylchlormethanu byla získána směs tří tetraalkylovaných regioisomerů. Zajímavou reakcí a z hlediska disubstitučních reakcí v polohách C(6^I), C(6^{IV}) klíčovou, se ukázala methylace tetrasupertritylovaného α -cyklodextrinu v polohách C(6^{II}), C(6^{III}), C(6^V) C(6^{VI}) použitím stejného počtu ekvivalentů methyljodidu jako v předchozím případě, avšak v rozpouštědle THF, při které došlo k methylaci pouze sekundárních hydroxylových funkcí se zachováním volných hydroxylů v polohách C(6^I), C(6^{IV}) za vzniku diolu V (Schéma 2). Látka byla získána s výtěžkem 33 %. Volné hydroxylové skupiny v polohách C(6^I), C(6^{IV}) byly dále substituovány (Schéma 3).

Nejnovější publikovanou reakcí je selektivní debenzylace perbenzylovaného α -cyklodextrinu v polohách C(6^I), C(6^{IV}) použitím činidla DIBAL-H.^{18,19} Sinaÿ et al. pozorovali, že při reduktivních přesmycích 6-deoxyhex-5-enopyranosidů pomocí triisobutylaluminia, vzniká při vedlejší vysoce regioselektivní reakci mono-debenzylovaný produkt. Avšak použití diisobutylaluminiumhydridu vedlo k bis-debenzylovanému produktu. Reakce činidla s perbenzylovaným α -cyklodextrinem poskytla selektivně debenzylovaný produkt v polohách C(6^I), C(6^{IV}). Ve starší publikaci¹⁸ autoři použili 120 ekvivalentů činidla na molekulu α -cyklodextrinu o jeho koncentraci v reakční směsi 0,5 M s výtěžkem produktu 82 %, v novější¹⁹ jen 15 ekvivalentů, ale o koncentraci 1,5 M s výtěžkem 87 %. Bylo však zjištěno, že provedla-li se druhá debenzylace, byla poloha vzniklých hydroxylových na skeletu α -CDu závislá na velikosti chránících skupin hydroxylových skupin vzniklých při první selektivní debenzylaci.²⁵ S klesající velikostí těchto skupin byla predikována další selektivní debenzylace ve směru hodinových ručiček, jinak probíhající i ve směru opačném. Jednalo-li se o methyletherovou skupinu v molekule látky III, použitím DIBALu došlo k selektivní demethylaci na výchozí C(6^I), C(6^{IV}) diol benzylovaného α -CDu II (Schéma 4). Pokud však byly C(6^I), C(6^{IV}) polohy redukovány na deoxymethylové skupiny za vzniku látky IV, druhou debenzylací byly získány hydroxylové skupiny v polohách C(6^{III}), C(6^{VI}) diolu V (Schéma 5).



Obr. 15 Schematické znázornění počtu izomerů při disubstituci α -cyklodextrinu. Kroužky představují glukóзовé jednotky, plné kroužky pak substituované glukóзовé jednotky.



Obr. 16 Selektivní přemostění molekul cyklodextrinů disulfonátovými činidly

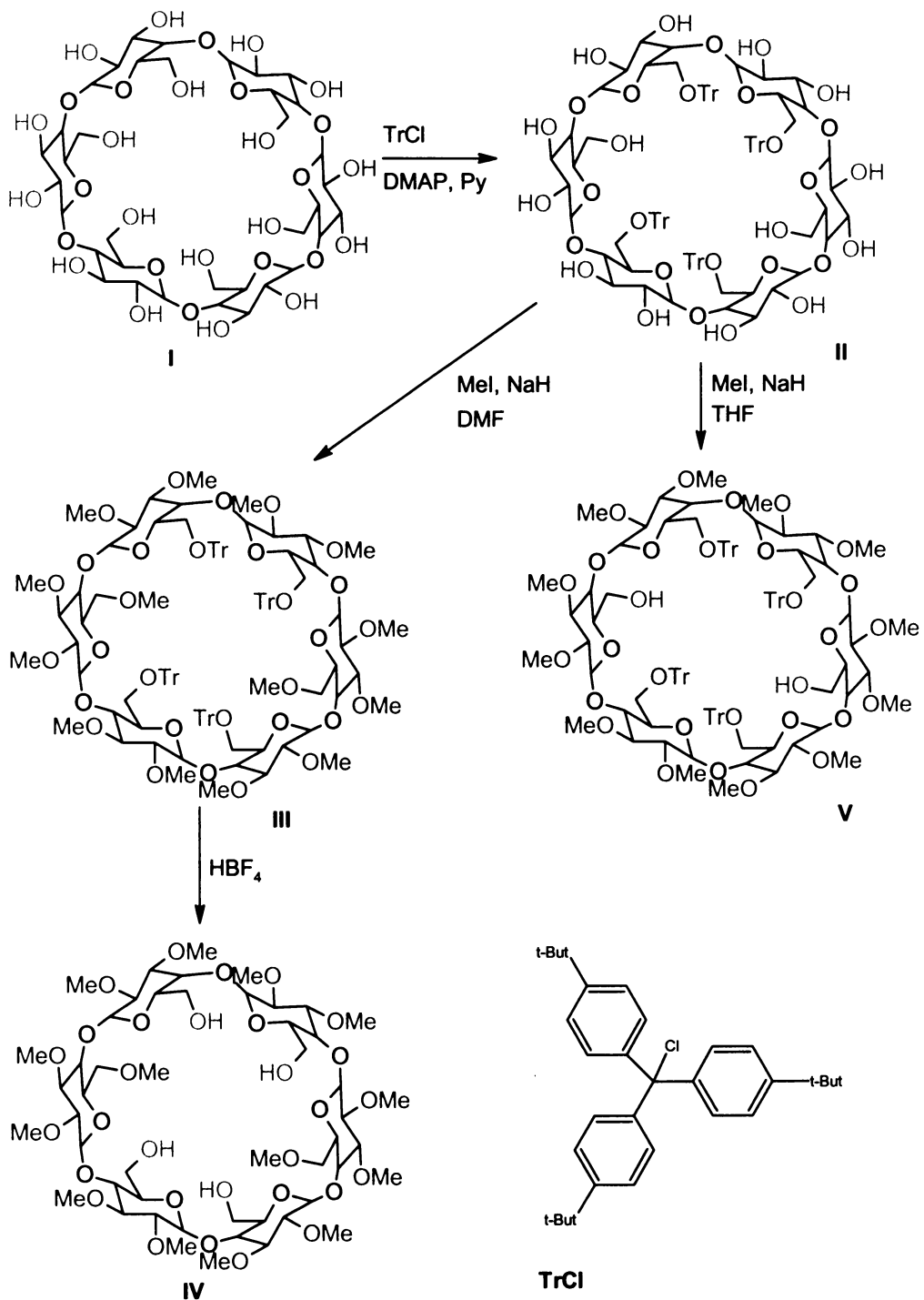


Schéma 2

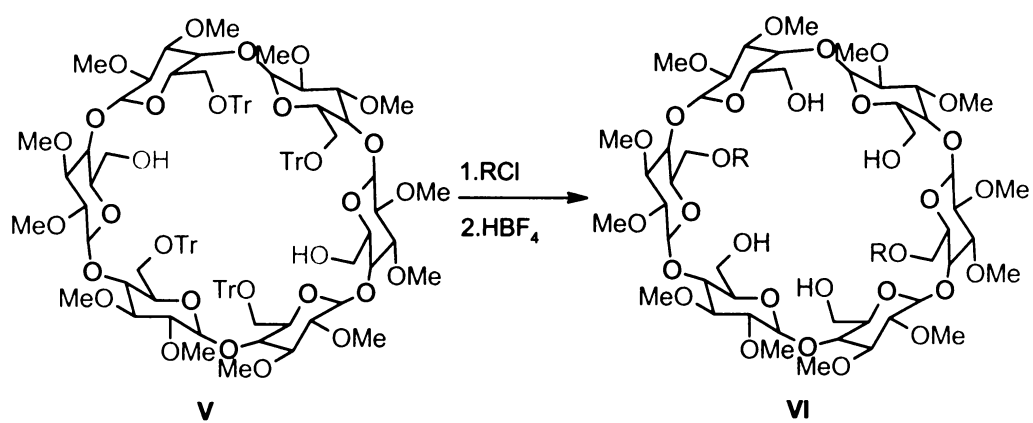


Schéma 3

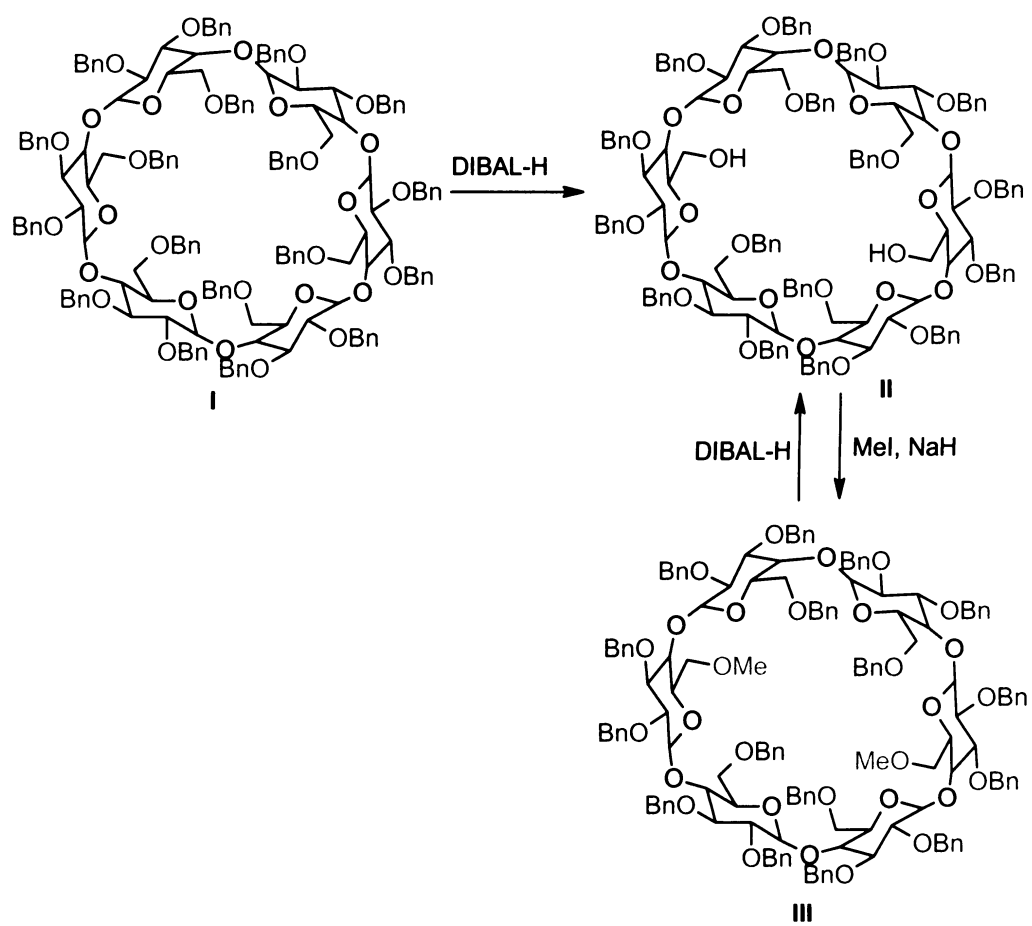


Schéma 4

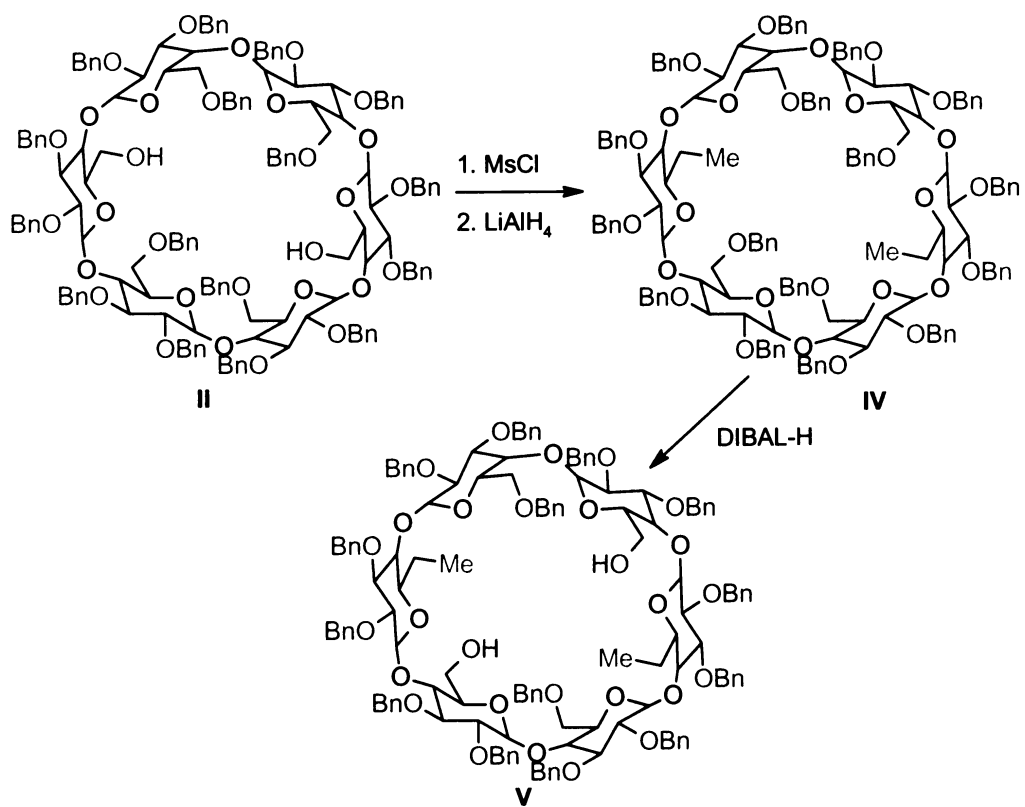


Schéma 5

4. Strategie řešení problému

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

V práci jsou popsány tři syntetické cesty (Schéma 6), které vedou k přípravě cílových C(6^I), C(6^{IV}) - dimerkapto derivátů α -cyklodextrinu I, II, III. Jejich společným meziproduktem je diol benzylovaného α -cyklodextrinu, umožňující další selektivní disubstituce.

Při syntéze dimerkaptanu methylovaného α -cyklodextrinu I bylo navrženo chránění hydroxylových skupin diolu benzylovaného α -cyklodextrinu následované debenzylací a methylací. Po odštěpení chránících skupin budou do poloh C(6^I), C(6^{IV}) - diolu zavedeny odstupující skupiny, které budou posléze transformovány na thiolové skupiny.

Druhým typem je dimerkaptan parciálně debenzylovaného α -cyklodextrinu II; volné hydroxylové skupiny v polohách C(6^I), C(6^{IV}) výchozího diolu budou aktivovány zavedením vhodných odstupujících skupin, poté budou selektivně odstraněny benzylové skupiny parciální acetolýzou v polohách C(6^{II}), C(6^{III}), C(6^V), C(6^{VI}) látky a následně zavedeny thiolové skupiny.

Nejkratší, avšak synteticky nejobtížnější cestou k dimerkaptanu α -cyklodextrinu III je totální debenzylace při zachování odstupujících skupin v polohách C(6^I), C(6^{IV}) a následná transformace na thiolové skupiny.

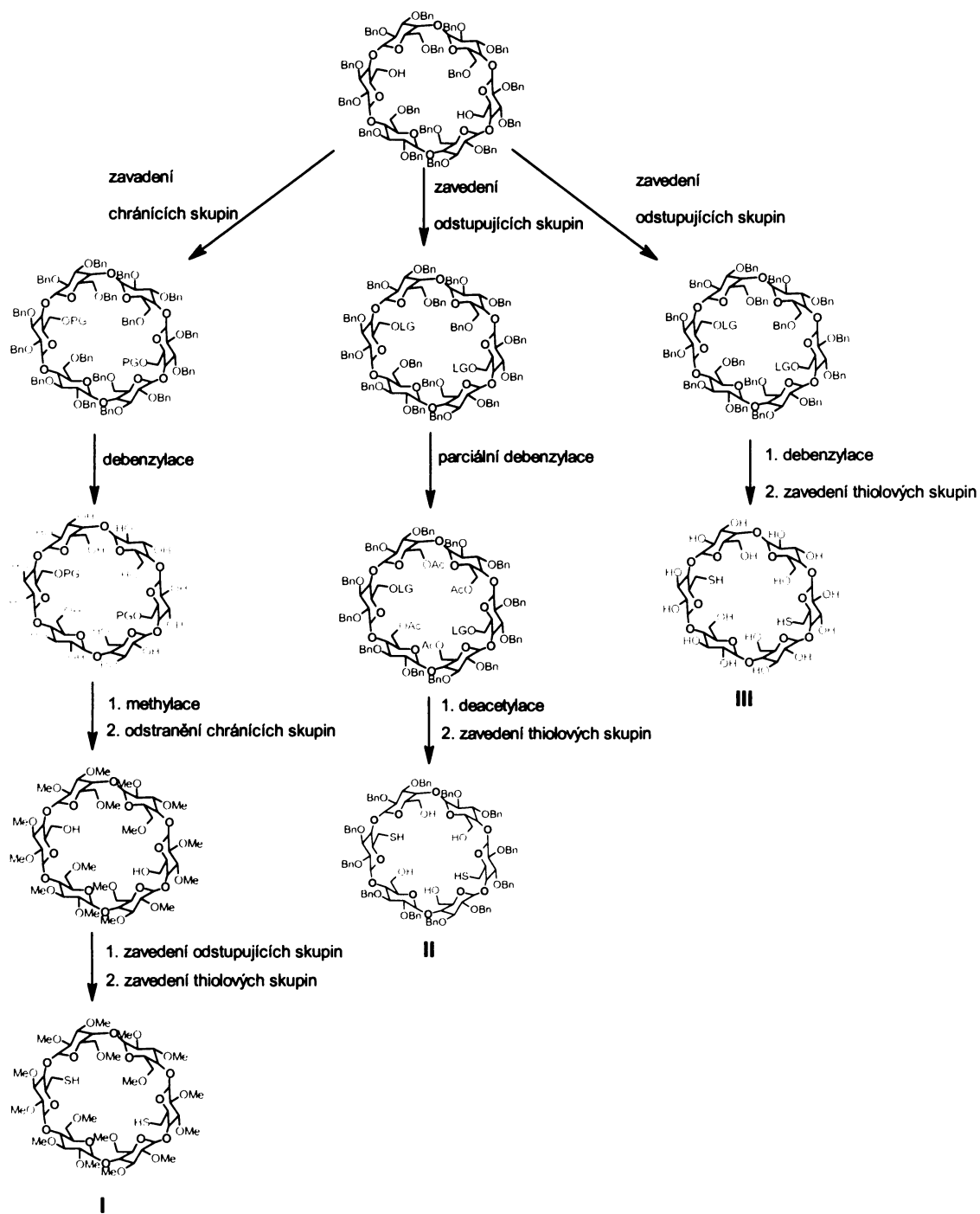


Schéma 6

5. Experimentální část

V diplomové práci byla používána standardní metodika preparativní organické syntézy. Pokud nebude uvedeno jinak, roztoky byly odpařovány při 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 postupech sledován průběh reakcí. TLC hliníkové fólie od firmy Merck byly používány se silikagelem (silikagel 60 F₂₅₄) a se silikagelem s reverzní fází (RP – 18 F₂₅₄ s). K detekcím byl používán vodný 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 C₁₈ s reverzní fází se zrnitostí 0,015 – 0,035 používaný k sloupcové chromatografii byl od firmy Fluka.

Do reakcí a k chromatografii byla používána rozpouštědla čistoty p.a. nebo HPLC. V postupech uváděný bezvodý DMF a DMSO byl zakoupen od firmy Fluka s maximálním obsahem vody 0,01 % a uchováván nad aktivovanými molekulovými síty (4 Å). Tetrahydrofuran použitý v reakcích s hydridem draselným byl vždy vydestilován ze směsi benzofenonu a sodíku pod atmosférou argonu, hexan byl uchováván nad sodíkem. Argon byl sušen přes sloupec oxidu fosforečného. Bezvodý toluen byl získán destilací ze směsi se sodíkem.

Hmotnostní spektra byla měřena technikou FAB v pozitivním modu (přístroj ZAB-EQ, ionizace Xe, urychlovací napětí 8 kV, matrice glycerol-thioglycerol) nebo technikou ES v pozitivním modu (Waters micromass ZQ).

NMR spektra byla měřena na spektrometrech Bruker AVANCE 500 a Varian UNITY 500 (¹H na 500 MHz a ¹³C na 125.7 MHz frekvenci) v CDCl₃, CD₃OD, CD₃SOCD₃ anebo D₂O při teplotě 300 K. 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 analyzátozem Perkin Elmer 2400 II.

Seznam použitých chemikálií

Acetanhydrid

Benzylchlorid

tert-Butyldimethylchlorsilan

Diisobutylaluminiumhydrid

Dimethylformamid

Hydrid sodný

Hydrid draselný

Kyselina tetrafluoroboritá

Methyljodid

Pd/C 10 % (w/w)

Tetrabrommethan

Tetrabutylamoniumfluorid

Thiomočovina

P-toluensulfonylchlorid

Trifenylfosfin

Triisopropylchlorsilan

Trimethylsilyltrifluormethansulfonát

Hexakis (2,3,6-tri-*O*-benzyl)- α -cyclodextrin (2). α -Cyclodextrin **1** byl sušen pod vakuem při teplotě 80 °C po dobu 24 hodin. Roztok α -cyclodextrinu **1** (5 g, 5,13 mmol) v bezvodém DMSO (104 ml) byl za míchání přidán k hydridu sodnému (60% w/w, 7,39 g, 184 mmol, promyt bezvodým hexanem) pod argonem při laboratorní teplotě. Do reakční směsi byl poté přikapáván po dobu 1 hodiny benzylchlorid (21,2 ml, 184,5 mmol) za míchání a chlazení reakční směsi vodní ledovou lázní. Po 18 hodinách byla reakční směs opatrně rozložena methanolem (21 ml), zředěna vodou (220 ml) a surový produkt byl extrahován do diethyletheru (3 × 200 ml). Organické fáze byly spojeny, promyty solankou (200 ml), odděleny a sušeny bezvodým síranem sodným. Poté byla organická fáze zfiltrována a zakoncentrována na vakuové odparce. Získaný surový produkt byl čištěn sloupcovou chromatografií (150 g silikagelu, gradientová eluce z toluenu do toluen/aceton 9 : 1). Produkt **2** byl získán po chromatografii na silikagelu a sušení za sníženého tlaku ve formě bílé pěny (12,6 g, 95 %). Chemické posuny ^1H a ^{13}C NMR ve spektrech a hodnoty MS (FAB) jsou ve shodě s publikovanými hodnotami.¹⁹ Elementární analýza: pro $\text{C}_{162}\text{H}_{168}\text{O}_{30}$ (2595,04) vypočteno 74,98 %C, 6,53 %H; nalezeno 74,71 %C, 6,45 %H.

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^{III}, 6^V, 6^{VI}-hexadekakis-*O*-benzyl- α -cyclodextrin (3). Roztok diisobutylaluminium hydridu (1,5 M, 23 ml, 34,5 mmol) byl v kalibrované Schlenkově zkumavce zakoncentrován za míchání při teplotě 40 °C na polovinu objemu proudem argonu sušeného přes sloupec P_2O_5 . Tento roztok byl poté přikapán k látce **2** (3 g, 1,15 mmol) ve Schlenkově zkumavce pod argonem za míchání a chlazení ve vodní ledové lázni. Reakční směs byla chlazená po dobu 3 hodin, poté byla ponechána ohřát na laboratorní teplotu. Průběh reakce byl monitorován pomocí TLC. Po třech hodinách byla reakční směs naředěna toluenem (200 ml) a zvolna nalita do kádinky s ledem za intenzivního míchání. Po vytvoření husté suspenze byla směs naředěna vodou a přidána 1 M kyselina chlorovodíková (100 ml). Směs byla míchána 30 min.. Poté byla provedena extrakce do toluenu (3 × 150 ml). Toluénové podíly byly spojeny, extrakt byl promyt vodou, poté roztokem hydrogenuhličitanu sodného a následně vodou (3 × 100 ml). Organická fáze byla sušena síranem sodným, zfiltrována a zakoncentrována na vakuové odparce. Poté byl surový produkt čištěn sloupcovou chromatografií (100 g silikagelu, gradientová eluce z toluenu do směsi toluen/aceton 94 : 6). Látka **3** byla po odpaření rozpouštědel a sušení za sníženého tlaku získána ve formě bílé pěny (2,4

g, 87 %). ^1H a ^{13}C NMR δ viz Příloha, tabulka I, II; MS (FAB); m/z : pro $\text{C}_{148}\text{H}_{156}\text{O}_{30}$, $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 2414,80; nalezeno 2414,1. Elementární analýza: pro $\text{C}_{148}\text{H}_{156}\text{O}_{30}$ (2414,80) vypočteno 73,61 %C, 6,51 %H; nalezeno 73,54 %C, 6,42 %H.

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^{III} , 6^{V} , 6^{VI} -hexadekakis-*O*-benzyl- 6^{I} , 6^{IV} -di-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl- α -cyklodextrin (4). Látka 3 (750 mg, 0,31 mmol) byla rozpuštěna v bezvodém THF. Získaný roztok byl za míchání zvolna přikapáván k hydridu draselnému (20% w/w, 600 mg, 3 mmol, promyt bezvodým THF). Po 1 hodině byl do reakční směsi přidán *tert*-butyldimethylchlorsilan (280 mg, 1,86 mmol) a směs byla za míchání ponechána 12 hodin za laboratorní teploty. Poté byla reakční směs rozložena za chlazení v lázni suchého ledu a ethanolu ethanolom (100 μl). Po uplynutí 30 minut byla přidána voda (5 ml) a směs byla extrahována toluenem (3×150 ml). Organické fáze byly spojeny, extrakt byl promyt vodou (3×150 ml), sušen bezvodým síranem sodným, zfiltrován přes fritu a odpařen dosucha na vakuové odparce. Byl získán olej žlutohnědé barvy, který byl čištěn sloupcovou chromatografií (80 g silikagelu, gradientová eluce z toluenu do směsi toluen/acetone 99 : 1). Produkt (649 mg, 80 %) byl získán ve formě bílé pěny po odpaření rozpouštědel a sušení za sníženého tlaku. ^1H a ^{13}C NMR δ viz Příloha, tabulka I, II; MS (FAB); m/z : pro $\text{C}_{160}\text{H}_{184}\text{O}_{30}\text{Si}_2$, $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 2665,31; nalezeno 2665,1. Elementární analýza: pro $\text{C}_{160}\text{H}_{184}\text{O}_{30}\text{Si}_2$ (2643,32) vypočteno 72,70 %C, 7,02 %H; nalezeno 72,81 %C, 6,95 %H.

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^{III} , 6^{V} , 6^{VI} -hexadekakis-*O*-benzyl- 6^{I} , 6^{IV} -di-*O*-triisopropylsilyl- α -cyklodextrin (5). Ve Schlenkově zkumavce byl za míchání přikapán k hydridu draselnému (30 % w/w, 240 mg, 1,8 mmol, promyt bezvodým THF) roztok látky 3 (200 mg, 82,8 μmol) v bezvodém THF (1 ml). Směs byla ponechána reagovat 2 hodiny, a poté byl během 1 hodiny přikapán triisopropylchlorsilan (71 μl , 0,33 mmol). Průběh reakce byl monitorován pomocí TLC. Po třech hodinách byla reakční směs naředěna bezvodým THF (10 ml) a za míchání a chlazení byla opatrně rozložena ethanolom (100 μl). Po 30 minutách byla přidána voda (3 ml) a směs byla extrahována toluenem (3×100 ml). Organické podíly byly spojeny. Toluénová fáze byla promyta vodou (3×100 ml), sušena bezvodým síranem sodným, zfiltrována přes fritu a odpařena na vakuové odparce. Produkt byl čištěn sloupcovou chromatografií (16 g silikagelu, gradientová eluce

z hexanu do směsi hexan/aceton 95 : 5). Produkt (205 mg, 89 %) byl získán ve formě bílé pěny po odpaření rozpouštědel a sušení za sníženého tlaku. ^1H a ^{13}C NMR δ viz Příloha, tabulka I, II; MS (FAB); m/z : pro $\text{C}_{166}\text{H}_{196}\text{O}_{30}\text{Si}_2$, $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 2750,47; nalezeno 2750. Elementární analýza: pro $\text{C}_{166}\text{H}_{196}\text{O}_{30}\text{Si}_2$ (2727,48) vypočteno 73,10 %C, 7,24 %H; nalezeno 73,41 %C, 7,46 %H.

6^I, 6^{IV}-di-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl- α -cyklodextrin (6). Ve směsi DMF a ethanolu (10 ml, 1 : 1) byla rozpuštěna látka **4** (100 mg, 37,8 μmol) a přidán katalyzátor Pd/C (10 % w/w, 25 mg). Suspenze byla míchána v autoklávu po dobu 5 hodin při tlaku 40 atmosfér vodíku. Poté byl katalyzátor separován centrifugací. Na vakuové odparce byla směs odpařena dosucha, následně rozpuštěna ve směsi ethanol/voda (20 ml, 1 : 1) a izolována sloupcovou chromatografií (8 g silikagelu s reverzní fází, izokratická eluce ve směsi ethanol/voda 1 : 1). Spojené frakce byly zahuštěny na vakuové odparce a získaný roztok byl posléze lyofilizován. Byl získán bílý lyofilizát (23 mg, 50 %). ^1H a ^{13}C NMR δ viz Příloha, tabulka I, II; MS (FAB); m/z : pro $\text{C}_{48}\text{H}_{88}\text{O}_{30}\text{Si}_2$, $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 1223,55; nalezeno 1223,6. Elementární analýza: pro $\text{C}_{48}\text{H}_{88}\text{O}_{30}\text{Si}_2$ (1200,56) vypočteno 47,99 %C, 7,38 %H; nalezeno 47,52 %C, 7,67 %H.

6^I, 6^{IV}-di-*O*-triisopropylsilyl- α -cyklodextrin (7). Ve směsi DMF a ethanolu (40 ml, 1 : 1) byla rozpuštěna látka **5** (497 mg, 0,18 mmol) a přidán katalyzátor Pd/C (10 % w/w, 124,3 mg). Suspenze byla míchána v autoklávu po dobu 5 hodin při tlaku 40 atmosfér vodíku. Poté byl katalyzátor separován centrifugací. Na vakuové odparce byla směs odpařena dosucha, následně rozpuštěna ve směsi ethylacetát/aceton/voda/ethanol 15 : 3 : 3 : 4 (40 ml) a zfiltrována sloupcem silikagelu (15 g). Filtrát byl na vakuové odparce zahuštěn a posléze lyofilizován. Produkt (201 mg, 87 %) byl získán ve formě bílého lyofilizátu. ^1H a ^{13}C NMR δ viz Příloha, tabulka I, II; MS (FAB); m/z : pro $\text{C}_{54}\text{H}_{100}\text{O}_{30}\text{Si}_2$, $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 1307,51; nalezeno 1307,3. Elementární analýza: pro $\text{C}_{54}\text{H}_{100}\text{O}_{30}\text{Si}_2$ (1285,52) vypočteno 50,45 %C, 7,84 %H; nalezeno 50,21 %C, 7,95 %H.

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^{III}, 6^V, 6^{VI}-hexadekakis-*O*-methyl-6^I, 6^{IV}-di-*O*-triisopropylsilyl- α -cyklodextrin (8). Ve Schlenkové zkumavce byla pod argonem za míchání k hydridu sodnému (60 % w/w, 931 mg, 23,2 mmol, promyt bezvodým hexanem) přidána látka 7 (629 mg, 0,48 mmol) v bezvodém DMF (26 ml). K suspenzi byl přikapán methyljodid (1,95 ml, 31,3 mmol). Po 12 hodinách byla reakce ukončena přidáním ethanolu (0,5 ml). Posléze byla přidána voda (20 ml) a směs byla extrahována hexanem (300 ml), který byl poté promyt vodou (3 × 100 ml). Extrakt byl sušen bezvodým síranem sodným, zfiltrován přes fritu a hexan byl odpařen na vakuové odparce. Produkt byl zfiltrován přes sloupec silikagelu (15 g, chloroform/methanol 96 : 4). Po odpaření rozpouštědel a sušení za sníženého tlaku byl získán produkt ve formě bílé pěny (640 mg, 86 %). ¹H a ¹³C NMR δ viz Příloha, tabulka I, II; MS (FAB); *m/z*: pro C₇₀H₁₃₂O₃₀Si₂, [M + Na]⁺ 1531,95; nalezeno 1531,7. Elementární analýza: pro C₇₀H₁₃₂O₃₀Si₂ (1508,95) vypočteno 55,68 %C, 8,81 %H; nalezeno 55,10 %C, 8,41 %H.

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^{III}, 6^V, 6^{VI}-hexadekakis-*O*-methyl- α -cyklodextrin (9). V THF (5,2 ml) byla za míchání rozpuštěna látka 8 (111 mg, 73,6 μ mol) a přikapán roztok tetrabutylamoniumfluoridu (1,5 ml, 0,191 M, 0,28 mmol). Směs byla ponechána reagovat při 50 °C po dobu 12 hodin. Poté byl THF na vakuové odparce odpařen. Surový produkt byl rozpuštěn v ethanolu a nalit na kolonu Dowex 50 v NH₄⁺ cyklu a posléze čištěn sloupcovou chromatografií (8 g silikagelu, gradientová eluce z chloroformu do směsi chloroform/methanol 94 : 6). Odpařením rozpouštědel a sušením za sníženého tlaku byl získán produkt ve formě pěny (77 mg, 89 %). ¹H a ¹³C NMR δ viz Příloha, tabulka I, II; MS (FAB); *m/z*: pro C₅₂H₉₂O₃₀, [M + Na]⁺ 1220,25; nalezeno 1220,3. Elementární analýza: pro C₅₂H₉₂O₃₀ (1197,26) vypočteno 52,17 %C, 7,75 %H; nalezeno 51,61 %C, 7,64 %H.

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^{III}, 6^V, 6^{VI}-hexadekakis-*O*-methyl-6^I, 6^{IV}-di-bromo-6^I, 6^{IV}-di-deoxy- α -cyklodextrin (10). Ve Schlenkové zkumavce byla za míchání pod argonem postupně rozpuštěna látka 9 (115 mg, 96 μ mol), trifenyfosfin (100,6 mg, 0,40 mmol) a tetrabrommethan (127,4 mg, 0,40 mmol) v bezvodém DMF (1,4 ml). Směs byla za míchání ponechána reagovat 12 hodin při 70 °C, a poté byla reakce ukončena přikapáním methanolu (100 μ l). Reakční směs byla odpařena dosucha na vakuové odparce. Odparek byl rozpuštěn ve

směsi chloroformu (100 ml) a vody (50 ml). Směs byla převedena do dělicí nálevky a poté byl ještě přidán chloroform (200 ml). Organická fáze byla promyta vodou (4 × 200 ml), sušena bezvodým síranem sodným, zfiltrována přes fritu a odpařena dosucha na vakuové odparce. Surový produkt byl čištěn sloupcovou chromatografií (23 g silikagelu, izokratická eluce směsí hexan/aceton 3 : 2). Produkt byl po odpaření rozpouštědel a sušení za sníženého tlaku získán ve formě pěny (107 mg, 85 %). ^1H a ^{13}C NMR δ viz Příloha, tabulka I, II; MS (FAB); m/z : pro $\text{C}_{52}\text{H}_{90}\text{Br}_2\text{O}_{28}$, $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 1346,05; nalezeno 1346. Elementární analýza: pro $\text{C}_{52}\text{H}_{90}\text{Br}_2\text{O}_{28}$ (1323,06) vypočteno 47,21 %C, 6,86 %H, 12,08 %Br; nalezeno 46,89 %C, 6,63 %H, 11,86 %Br.

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^I, 6^{IV}-di-deoxy-6^I, 6^{IV}-di-merkaptó-6^{II}, 6^{III}, 6^V, 6^{VI}-hexadekakis-*O*-methyl- α -cyklodextrin (11). Ve Schlenkově zkumavce byla v ethanolu (417 μl) za míchání rozpuštěna látka **10** (50 mg, 37,8 μmol) a thiomocovina (17,25 mg, 0,23 mmol). Reakční směs byla dána do olejové lázně při teplotě 80 °C a průběh byl monitorován pomocí TLC. Po 12 hodinách byla směs pod argonem ochlazena na teplotu -78 °C v lázni suchý led - ethanol. Třikrát provedeným cyklem ochlazení pod argonem a evakuace, byla reakční směs zbavena kyslíku. Při teplotě -78 °C byl do reakční směsi přikapán roztok hydroxidu sodného (10 % w/w, 136 μl , 0,378 mmol). Následoval 5 × provedený cyklus ochlazení pod argonem a evakuace. Schlenkova zkumavka byla dána do olejové lázně při teplotě 80 °C. Po 6 hodinách byla směs ponechána zchladnout na laboratorní teplotu a zneutralizována Dowexem 50 v H^+ -cyklu (2 ml) v ethanolu (3 ml). Dowex byl odstraněn filtrací přes fritu. Ethanolický roztok s přídavkem kyseliny trifluoroctové (10 $\mu\text{l}/10\text{ ml}$) byl odpařen při teplotě 40 °C na vakuové odparce. Surový produkt byl čištěn sloupcovou chromatografií (7 g silikagelu, izokratická eluce směsí hexan/aceton 7 : 3). Po odpaření rozpouštědel a sušení za sníženého tlaku bylo získáno (37 mg, 80 %) produktu. ^1H a ^{13}C NMR δ viz Příloha, tabulka I, II; MS (ES); m/z : pro $\text{C}_{52}\text{H}_{92}\text{O}_{28}\text{S}_2$, $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 1251,51; nalezeno 1251,64. Elementární analýza: pro $\text{C}_{52}\text{H}_{92}\text{O}_{28}\text{S}_2$ (1229,40) vypočteno 50,80 %C, 7,54 %H, 5,22 %S; nalezeno 50,47 %C, 7,71 %H, 4,81 %S.

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^{III}, 6^V, 6^{VI}-hexadekakis-*O*-benzyl-6^I, 6^{IV}-di-bromo-6^I, 6^{IV}-di-deoxy- α -cyklodextrin (12). Ve Schlenkově zkumavce byla za míchání pod argonem rozpuštěna látka **3** (2 g, 0,78 mmol), trifenylofosfin (1,15 g, 4,68 mmol) a tetrabrommethan (1,44 g, 4,68 mmol) v bezvodém DMF (24,4 ml). Reakce byla po 12 hodinách při 80 °C ukončena přikapáním methanolu (0,5 ml). Z reakční směsi byl odpařen DMF na vakuové odparce. Odparek byl rozpuštěn ve směsi chloroformu (200 ml) a vody (50 ml) a roztok nalit do dělicí nálevky. Po přidání chloroformu (300 ml) byla směs vytřepána. Organická fáze byla promyta vodou (4 × 300 ml), sušena bezvodým síranem sodným, zfiltrována a odpařena na vakuové odparce. Surový produkt byl čištěn sloupcovou chromatografií (150 g silikagelu, izokratická eluce směsí toluen/acetone 99 : 1). Produkt **12** byl po odpaření rozpouštědel a sušení za sníženého tlaku získán ve formě pěny (1,81 g, 86 %). ¹H a ¹³C NMR δ viz Příloha, tabulka I, II; MS (FAB); *m/z*: pro C₁₄₈H₁₅₄Br₂O₂₈, [M + Na]⁺ 2562,58; nalezeno 2562,5. Elementární analýza: pro C₁₄₈H₁₅₄Br₂O₂₈ (2540,59) vypočteno 69,97 %C, 6,11 %H, 6,29 %Br; nalezeno 69,63 %C, 6,13 %H, 5,97 %Br.

2^I, 2^{II}, 2^{III}, 2^{IV}, 2^V, 2^{VI}, 3^I, 3^{II}, 3^{III}, 3^{IV}, 3^V, 3^{VI}-dodekakis-*O*-benzyl-6^{II}, 6^{III}, 6^V, 6^{VI}-tetra-*O*-acetyl-6^I, 6^{IV}-di-bromo-6^I, 6^{IV}-di-deoxy- α -cyklodextrin (13). Ve Schlenkově zkumavce byla v anhydridu kyseliny octové (4,5 ml) za míchání rozpuštěna látka **12** (300 mg, 0,11 mmol) při laboratorní teplotě. Poté byla reakční směs pod argonem ochlazena na teplotu – 40 °C v lázni ethanolu se suchým ledem. Následně byl v průběhu 0,5 hodiny přikapán trimethylsilyltrifluormethansulfonát (87 μ l, 0,47 mmol). Reakční směs byla míchána 2 hodiny při teplotě – 40 °C, a poté byla přidána voda (200 μ l) a nasycený roztok hydrogenuhličitanu sodného ve vodě (300 μ l). Reakční směs byla poté nalita do nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného (100 ml) ve vodní ledové lázni. Do směsi byl za míchání přidáván pevný hydrogenuhličitan sodný do dosažení pH 7 - 8. Následovala extrakce do chloroformu v dělicí nálevce (3 × 200 ml). Chloroformové podíly byly spojeny, protřepány vodou (3 × 200 ml) a sušeny bezvodým síranem sodným. Chloroform byl odpařen na vakuové odparce a surový produkt čištěn sloupcovou chromatografií (20 g silikagelu, izokratická eluce směsí toluen/acetone 95 : 5). Odpařením a sušením za sníženého tlaku byl získán produkt ve formě bílé pěny (230 mg, 83 %). ¹H a ¹³C NMR δ viz Příloha, tabulka I, II; MS (FAB); *m/z*: pro C₁₂₈H₁₃₈Br₂O₃₂, [M + Na]⁺ 2370,24;

nalezeno 2370,6. Elementární analýza: pro $C_{128}H_{138}Br_2O_{32}$ (2348,25) vypočteno 65,47 %C, 5,92 %H, 6,81 %Br; nalezeno 69,24 %C, 5,92 %H, 6,65 %Br.

2^I, 2^{II}, 2^{III}, 2^{IV}, 2^V, 2^{VI}, 3^I, 3^{II}, 3^{III}, 3^{IV}, 3^V, 3^{VI}-dodekakis-*O*-benzyl-6^I, 6^{IV}-di-bromo-6^I, 6^{IV}-di-deoxy- α -cyklodextrin (14). Ve víálce byla za míchání rozpuštěna látka 13 (144 mg, 48,5 μ mol) ve směsi methanolu (1,44 ml) a THF (720 μ l). Za laboratorní teploty byla přikapána kyselina tetrafluoroboritá (54 % w/w v diethyletheru, 144 μ l, 3,57 mmol). Po 10 hodinách byla za monitorování pomocí TLC reakce ukončena přidáváním pevného hydrogenuhličitanu sodného do reakční směsi do alkalické reakce. Do víálky byl přidán chloroform (4 ml) a směs byla posléze zfiltrována přes vatou v Pasteurově pipetě. Rozpouštědla byla odpařena na vakuové odparce. Produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií (15 g silikagelu, isokratická eluce směsí chloroform/methanol 98 : 2). Odpařením rozpouštědel a sušením za sníženého tlaku byl získán produkt ve formě bílé pěny (112 mg, 85 %). ¹H a ¹³C NMR δ viz Příloha, tabulka I, II; MS (FAB); *m/z*: pro $C_{120}H_{130}Br_2O_{28}$, [M + Na]⁺ 2203,09; nalezeno 2203,2. Elementární analýza: pro $C_{120}H_{130}Br_2O_{28}$ (2180,10) vypočteno 66,11 %C, 6,01 %H, 7,33 %Br; nalezeno 65,78 %C, 5,96 %H, 7,10 %Br.

2^I, 2^{II}, 2^{III}, 2^{IV}, 2^V, 2^{VI}, 3^I, 3^{II}, 3^{III}, 3^{IV}, 3^V, 3^{VI}-dodekakis-*O*-benzyl-6^I, 6^{IV}-di-deoxy-6^I, 6^{IV}-dimerkapto- α -cyklodextrin (15). Ve Schlenkově zkumavce byla ve směsi s 1,7 ml ethanolu a 0,4 ml THF za míchání rozpuštěna látka 14 (200 mg, 85,2 μ mol) a thiomočovina (40 mg, 0,51 mmol). Reakční směs byla dána do olejové lázně při teplotě 80 °C a průběh byl monitorován pomocí TLC. Po 12 hodinách byla směs pod argonem ochlazena na teplotu -78 °C v lázni suchý led - ethanol. Třikrát provedeným cyklem ochlazení pod argonem a evakuace, byla reakční směs zbavena kyslíku. Při teplotě -78 °C byl do reakční směsi přikapán roztok hydroxidu sodného (10 % w/w, 312 μ l, 0,86 mmol). Následoval 5 \times provedený cyklus ochlazení pod argonem a evakuace. Schlenkova zkumavka byla dána do olejové lázně při teplotě 80 °C. Po 10 hodinách byla směs ponechána zchladnout na laboratorní teplotu a zneutralizována Dowexem 50 v H⁺- cyklu (4 ml) v ethanolu (5 ml). Dowex byl odstraněn filtrací přes fritu. Ethanolický roztok s přísávkem kyseliny trifluoroctové (10 μ l/10 ml) byl odpařen při teplotě 40 °C na vakuové odparce. Surový produkt byl čištěn sloupcovou chromatografií (18 g silikagelu, izokratická eluce směsí chloroform/methanol 97 : 3). Po odpaření rozpouštědel a sušení za sníženého tlaku

byl získán produkt (158 mg, 83 %) ^1H a ^{13}C NMR δ viz Příloha, tabulka I, II; MS (ES); m/z : pro $\text{C}_{120}\text{H}_{132}\text{O}_{28}\text{S}_2$, $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 2109,43; nalezeno 2107,3.* Elementární analýza: pro $\text{C}_{120}\text{H}_{132}\text{O}_{28}\text{S}_2$ (2086,44) vypočteno 69,08 %C, 6,38 %H, 3,07 %S; nalezeno 68,86 %C, 6,15 %H, 2,89 %S.

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^{III}, 6^V, 6^{VI}-hexadekakis-O-benzyl-6^I, 6^{IV}-di-deoxy-6^I, 6^{IV}-dichloro- α -cyklodextrin (16). Ve Schlenkové zkumavce byla v bezvodém DMF (2 ml) za míchání rozpuštěna látka **3** (200 mg, 82,8 mmol) a poté byl přidán p-toluensulfonylchlorid (94,6 mg, 0,49 mol). Reakce byla ponechána pod argonem při teplotě 50 °C po dobu 12 hodin, a poté ukončena přidáním vody (100 μl). Reakční směs byla odpařena na vakuové odparce. Odparek byl rozpuštěn v toluenu (200 ml). V dělicí nálevce byl toluen protřepán vodou (3 \times 100 ml), sušen bezvodým síranem sodným, zfiltrován přes fritu a odpařen na vakuové odparce. Surový produkt byl čištěn přes sloupec silikagelu (8 g, toluen/aceton 9 : 1). Odpařením rozpouštědel a sušením za sníženého tlaku byl získán produkt ve formě pěny (190 mg, 93 %). ^1H a ^{13}C NMR δ viz Příloha, tabulka I, II; MS (ES); m/z : pro $\text{C}_{148}\text{H}_{154}\text{Cl}_2\text{O}_{28}$, $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 2474,68; nalezeno 2475,2. Elementární analýza: pro $\text{C}_{148}\text{H}_{154}\text{Cl}_2\text{O}_{28}$ (2451,69) vypočteno 72,50 %C, 6,33 %H, 2,89 %Cl; nalezeno 72,08 %C, 6,33 %H, 2,65 %Cl.

6^I, 6^{IV}-di-deoxy-6^I, 6^{IV}-dichloro- α -cyklodextrin (17). Ve směsi DMF a ethanolu (24 ml, 1 : 1) byla rozpuštěna látka **16** (300 mg, 0,29 mmol) a přidán katalyzátor Pd/C (10 % w/w, 75 mg). Suspenze byla míchána v autoklávu po dobu 5 hodin při tlaku 40 atmosfér vodíku. Poté byl katalyzátor separován centrifugací. Na vakuové odparce byla směs odpařena dosucha, následně rozpuštěna ve směsi ethanolu a vody (20 ml, 1 : 1) a zfiltrována přes sloupec silikagelu s reverzní fází (3 g). Směs byla zahuštěna na vakuové odparce a získaný roztok byl posléze lyofilizován. Produkt byl získán ve formě bílého lyofilizátu (114 mg, 93 %). ^1H a ^{13}C NMR δ viz Příloha, tabulka I, II; MS (ES); m/z : pro $\text{C}_{36}\text{H}_{58}\text{Cl}_2\text{O}_{28}$, $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 1031,24; nalezeno 1031,4. Elementární analýza: pro $\text{C}_{36}\text{H}_{58}\text{Cl}_2\text{O}_{28}$ (1009,73) vypočteno 42,82 %C, 5,79 %H, 7,02 %Cl; nalezeno 42,89 %C, 6,10 %H, 6,82 %Cl.

* Látka byla charakterizována NMR analýzou, ale při analýze MS docházelo vždy za podmínek měření v přístroji k její oxidaci na intramolekulární disulfid s hmotností o dva Daltony nižší.

6^I, 6^{IV}-di-bromo-6^I, 6^{IV}-di-deoxy- α -cyklodextrin (18). Ve směsi DMF a ethanolu (40 ml, 1 : 1) byla rozpuštěna látka **12** (500 mg, 0,19 mmol) a přidán katalyzátor Pd/C (10 % w/w, 125 mg). Suspenze byla míchána v autoklávu po dobu 4 hodin při tlaku 40 atmosfér vodíku. Poté byl katalyzátor separován centrifugací. Na vakuové odparce byla směs odpařena dosucha, následně rozpuštěna ve směsi ethanolu a vody (20 ml, 1 : 1) a zfiltrována přes sloupec silikagelu s reverzní fází (3 g). Směs byla na vakuové odparce zahuštěna a získaný roztok byl posléze lyofilizován. Produkt byl získán ve formě bílého lyofilizátu (205 mg, 95 %). ¹H a ¹³C NMR δ viz Příloha, tabulka I, II; MS (ES); *m/z*: pro C₃₆H₅₈Br₂O₂₈, [M + Na]⁺ 1121,14; nalezeno 1121,13. Elementární analýza: pro C₃₆H₅₈Br₂O₂₈ (1098,63) vypočteno 39,36 %C, 5,32 %H, 14,55 %Br; nalezeno 38,89 %C, 5,57 %H, 14,34 %Br.

6^I, 6^{IV}-di-deoxy-6^I, 6^{IV}-merkpto- α -cyklodextrin (19). Ve Schlenkově zkumavce byla ve směsi ethanolu a vody (1,5 ml, 8 : 2) za míchání rozpuštěna látka **18** (110 mg, 0,10 mmol) a thiomocovina (45,6 mg, 0,60 mmol). Reakční směs byla dána do olejové lázně při teplotě 80 °C a průběh byl monitorován pomocí TLC s reverzní fází. Po 6 hodinách byla směs pod argonem ochlazena na teplotu -78 °C v lázni suchý led - ethanol. Tříkrát provedeným cyklem ochlazení pod argonem a evakuace, byla reakční směs zbavena kyslíku. Při teplotě -78 °C byl do reakční směsi přikapán roztok hydroxidu sodného (10 % w/w, 367 μ l, 1,00 mmol). Následoval 5 \times provedený cyklus ochlazení pod argonem a evakuace. Schlenkova zkumavka byla dána do olejové lázně při teplotě 80 °C. Po 4 hodinách byla směs ponechána zchladnout na laboratorní teplotu a zneutralizována Dowexem 50 v H⁺-cyklu (2 ml) v ethanolu (3 ml). Dowex byl odstraněn filtrací přes fritu. Ethanolický roztok s přídavkem kyseliny trifluoroctové (10 μ l/10 ml) byl odpařen při teplotě 40 °C na vakuové odparce. Surový produkt byl čištěn sloupcovou chromatografií (40 g silikagelu s reverzní fází, gradientová eluce ze směsi methanol/voda 2 : 8 do směsi methanol/voda 3 : 7). Spojené frakce byly na vakuové odparce při teplotě 40 °C zahuštěny a získaný roztok byl posléze lyofilizován. Produkt byl získán ve formě bílého lyofilizátu (82 mg, 82 %). ¹H a ¹³C NMR δ viz Příloha, tabulka I, II; MS (ES); *m/z*: pro C₃₆H₆₀O₂₈S₂, [M + Na]⁺ 1027,26; nalezeno 1027,19. Elementární analýza: pro C₃₆H₆₀O₂₈S₂ (1004,97) vypočteno 43,02 %C, 6,02 %H, 6,38 %S; nalezeno 42,85 %C, 5,81 %H, 5,93 %S.

6^I,6^I:6^{IV},6^{IV}-bis(dithio)-bis(6^I,6^{IV}-dideoxy- α -cyklodextrin) (20, 21): Ve viálce byla za míchání suspendována hexadekandiová kyselina (6,36 mg, 19,9 μ mol) ve vodném roztoku octanu amonného (0,05 M, 3 ml) za přikapání 4 μ l amoniaku (24 % w/w, 51,2 μ mol) na hodnotu pH roztoku 9. Po jedné hodině byla přidána látka **19** (20 mg, 19,9 μ mol) a po další hodině byl do roztoku při poklesu pH opět přikapán amoniak 2 μ l (24 % w/w, 25,6 μ mol) na hodnotu pH = 9. Po 24 hodinách byla směs filtrována přes silikagel s reverzní fází (3 g) a byl získán produkt **20** (38 mg, 95 %). Následovala třikrát provedená sloupcová chromatografie (20 g silikagelu s reverzní fází ve směsi acetonitril/voda 2 : 8). Frakce byly spojeny a směs byla zahuštěna na vakuové odparce a posléze lyofilizována. Chromatografiemi byl oděleně získán jak dimer s inkludovanou molekulou kyseliny hexadekandiové **20**, tak dimer bez molekuly templátu **21** o celkové hmotnosti obou dvou 32 mg s výtěžkem 80 %, z toho bylo získáno 15,36 mg dimeru **20** s výtěžkem 48 % a 16,64 mg dimeru **21** s výtěžkem 32%. ¹H a ¹³C NMR δ viz Příloha, tabulka I, II; MS (HR - ES); *m/z*: pro C₇₂H₁₁₆O₅₆S₄, [M + Na]⁺ 1027,5010; nalezeno 1027,4851. Elementární složení: pro C₇₂H₁₁₆O₅₆S₄ (2005,91) vypočteno 43,11 %C, 5,83 %H, 6,39 %S; analýza nebyla z důvodu malého množství látky dělána.

6. Výsledky a diskuze

Dimerkaptany tří derivátů α -cyklodextrinu byly syntetizovány za účelem jejich použití jako stavebních bloků rigidních cyklodextrinových duplexů. První realizovanou variantou dimerkaptanu byla příprava methylovaného derivátu α -cyklodextrinu **11** z důvodu jeho méně polární povahy vzhledem k výchozímu α -cyklodextrinu, což bylo výhodné z hlediska rozpustnosti v organických rozpouštědlech a možnosti čištění meziproductů sloupcovou chromatografií na silikagelu. Dimerkaptan s benzylovými skupinami pouze na sekundárních atomech uhlíku **15** byl syntetizován z důvodu méně stericky bráněných thiolových skupin. Přípravou dimerkaptanu α -cyklodextrinu **19** byl získán hydrofilní derivát s dobrou rozpustností v polárních rozpouštědlech.

6.1. Syntéza **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^I, 6^{IV}-di-deoxy-6^I, 6^{IV}-di-merkpto-6^{II}, 6^{III}, 6^V, 6^{VI}-hexadekakis-*O*-methyl- α -cyklodextrinu (11)**

Výchozí látkou přípravy diolu benzylovaného α -cyklodextrinu **3** byl perbenzylovaný α -cyklodextrin **2**, vzniklý reakcí α -cyklodextrinu **1** s 37 molárními ekvivalenty benzylochloridu na molekulu α -cyklodextrinu za použití hydridu sodného jako báze¹⁹ (Schéma 7). Reakce zpočátku probíhala velmi pomalu, s časovým odstupem bylo pozorováno pění a rychlý vzrůst teploty reakční směsi při přidávání benzylochloridu, proto bylo nutné činidlo přikapávat v delších časových intervalech a reakci provádět za chlazení ve vodní ledové lázni. Reakce poskytla žádaný produkt po chromatografii na silikagelu v kvantitativním výtěžku 95 %.

Nedávno popsanou reakcí, která umožňuje selektivní dvojnásobnou debenzylaci v polohách C(6^I) a C(6^{IV}) na glukózových jednotkách v molekule perbenzylovaného α -cyklodextrinu **2**, byl připraven diol **3** (Schéma 7). Při reprodukci jeho přípravy dle starší publikace¹⁸ bylo použito 120 ekvivalentů 0,5 M roztoku DIBALu vůči molekule výchozí látky **2**. Reakce poskytla směs dvou produktů s významným zastoupením výchozí látky **2** v reakční směsi. Vzniklé produkty byly posléze izolovány a určeny jako mono-debenzylovaný produkt a diol **3**. Následně bylo postupováno dle novějšího¹⁹ postupu s použitím 15 molárních ekvivalentů 1,5 M roztoku DIBALu vůči molekule výchozí látky **2**. Reakce opět poskytla směs dvou

produktů, ale s významnější konverzí výchozí látky. Posléze reakcí ve stejném provedení, avšak při teplotě 50 °C, byla zjištěna úplná konverze výchozí látky s významnějším zastoupením diolu **3** v reakční směsi oproti mono-debenzylovanému produktu. Po třech hodinách nebyl pozorován další průběh reakce. S uvážením vlivu koncentrace činidla v reakční směsi a jeho počtu ekvivalentů vůči molekule výchozí látky na průběh reakce byl proto v dalším experimentu 1,5 M roztok DIBALu o objemu odpovídajícímu 30 molárním ekvivalentům na molekulu výchozí látky odpařen proudem argonu na jednu polovinu. Po třech hodinách při 50 °C reakce proběhla ve prospěch žádaného produktu **3** s malým podílem vedlejších produktů v reakční směsi. V této fázi byly snahy o eliminaci vedlejších produktů směřovány na optimalizaci teploty a v experimentech se vycházelo opět z 3 M roztoku DIBALu o objemu odpovídajícímu 30 molárním ekvivalentům. Při teplotě -20 °C nastaly potíže s rozpustností a nízkou konverzí výchozí látky, produkt **3** nevznikal. Při teplotě 0 °C za dobu 48 hodin výchozí látka sice zreagovala, ale převážně ve prospěch mono-debenzylovaného produktu. Z hlediska rychlosti vzniku diolu **3** a tvorby nežádoucích produktů, se ukázalo jako optimální chladit reakční směs po dobu 3 hodin od přikapání činidla na teplotu 0 °C, a poté nechat reakci probíhat při laboratorní teplotě po dobu 3 hodin. Po chromatografii na silikagelu byl získán produkt **3** s výtěžkem 87 %.

Příprava dimerkaptanu methylovaného α -cyklodextrinu **11** z diolu **3** vyžadovala zachování selektivity v syntetických krocích vzhledem k polohám C(6^I), C(6^{IV}), a proto byly hydroxylové skupiny při debenzylaci a methylaci chráněny. Nejprve byla zavedena do poloh C(6^I), C(6^{IV}) diolu **3** *tert*-butyldimethylsilylová chránicí skupina (Schéma 7). Reakce byla nejdříve provedena v přítomnosti imidazolu jako báze v DMF, ale i při teplotě 50 °C byla v reakční směsi detekována pouze výchozí látka. Částečného průběhu reakce bylo dosaženo při použití šesti ekvivalentů hydridu sodného a čtyř ekvivalentů *tert*-butyldimethylchlorsilanu vůči molekule výchozí látky v THF. Po třech hodinách při laboratorní teplotě byla však dle TLC v reakční směsi přítomna výchozí látka a monosubstituovaný produkt. Složení reakční směsi se neměnilo ani při teplotě 50 °C, ani po přidání dalšího množství činidla. Zásadním obratem bylo použití hydridu draselného jako báze v THF; úplné konverze diolu **3** na žádaný produkt **4** bylo dosaženo použitím deseti ekvivalentů hydridu draselného a šesti ekvivalentů činidla vůči výchozí látce v THF

po dobu 12 hodin při laboratorní teplotě s výtěžkem 80 % po chromatografii na silikagelu.

V následujících krocích se však *tert*-butyldimethylsilylová chránící skupina ukázala jako nedostatečně stabilní, a proto byla nahrazena skupinou triisopropylsilylovou (Schéma 7). Zavedení triisopropylsilylové chránící skupiny bylo dosaženo čtyřmi ekvivalenty triisopropylchlorsilanu a dvaceti ekvivalenty hydridu draselného vzhledem k výchozí látce **3** v THF při laboratorní teplotě po dobu tří hodin za vzniku silylovaného benzyl- α -cyklodextrinu **5**. Po chromatografii na silikagelu byl získán produkt ve výtěžku 89 %.

Debenzylace chráněného meziprojektu byla provedena hydrogenací za katalýzy 10 % (w/w) Pd/C. Vzhledem k velké změně polaritativní látky po debenzylaci bylo nutné zvolit vhodné rozpouštědlo. Pro nalezení optimálních podmínek byla zvolena modelová látka perbenzylovaný α -cyklodextrin **2**. Nejprve byla látka **2** podrobena debenzylaci po dobu 12 hodin s třetinovou hmotností katalyzátoru vůči navážce výchozí látky ve dvou rozpouštědlech, a to v DMF a v kyselině octové. Vodík byl do reakční směsi zaváděn z balónku. V DMF vznikl zpět α -cyklodextrin **1**. V kyselině octové vznikla směs produktů a v reakční směsi byl patrný precipitát.

Debenzylaci v DMF byl za stejných podmínek podroben silylovaný benzyl- α -cyklodextrin **4** (Schéma 8). Došlo však nejen k odštěpení benzylových skupin, ale i k desilylaci na α -cyklodextrin **1**. Při hledání optimálních podmínek bylo nutné hydrogenaci provádět v autoklávu za definovaného tlaku vodíku. Byl zvolen konstantní tlak vodíku 40 atm. a reakční doba 5 hodin. Proměnnou hodnotou byla navážka katalyzátoru a objemový poměr DMF/ethanol v rozpouštěcí směsi. Nejlepšího výsledku bylo dosaženo s pětadvacetiprocentní hmotností navážky katalyzátoru k hmotnosti výchozí látky ve směsi DMF/ethanol 1 : 1, nicméně částečnému vzniku mono-desilylovaného produktu vedle silylovaného α -cyklodextrinu **6** se zabránit nepodařilo. Po chromatografii bylo získán produkt **6** s výtěžností 50%

Podmínky optimalizované pro silylovaný benzyl- α -cyklodextrin **4** byly aplikovány na debenzylaci silylovaného benzyl- α -cyklodextrinu **5** (Schéma 8), po které byl po chromatografii na silikagelu kvantitativně získán produkt **7** ve výtěžku 87 %.

V dalším kroku byla provedena methylace všech volných hydroxylových skupin methyljodidem s použitím hydridu sodného jako báze v DMF. Ukázalo se

však, že v přítomnosti hydridu sodného není silylovaný α -cyklodextrin **6** stabilní. Analogická reakce se silylovaným α -cyklodextrinem **7** (Schéma 8), 65 ekvivalenty methyljodidu a 48 ekvivalenty hydridu sodného vůči výchozí látce poskytla po 12 hodinách silylovaný methyl- α -cyklodextrin **8** s výtěžkem 86 % po chromatografii na silikagelu.

Po zavedení methylových skupin bylo pro derivatizaci v polohách C(6^I), C(6^{IV}) nutno chránící skupiny odstranit. Reakce čtyř ekvivalentů tetrabutylamoniumfluoridu na jednu molekulu silylovaného methyl- α -cyklodextrinu **8** v THF při teplotě 50 °C po dobu 12 hodin poskytla diol methylovaného α -cyklodextrin **9** ve výtěžku 89 % po chromatografii na silikagelu (Schéma 9).

Předpokládaná konverze diolu **9** na dimerkaptan **11** vyžadovala zavedení vhodných odstupujících skupin do poloh C(6^I), C(6^{IV}) diolu **9**. Jodace použitím čtyř ekvivalentů jódu a čtyř ekvivalentů trifenylofosfinu na molekulu výchozí látky **9** v DMF při teplotě 70 °C po dobu 12 hodin, proběhla s nízkou konverzí ve prospěch diiodidu. Proto byla ve stejném provedení vyzkoušena bromace použitím tetrabrommethanu za vzniku dibromidu **10** s výtěžkem 85 % po chromatografii na silikagelu (Schéma 9).

Příprava dimerkaptanu **11** z dibromidu **10** byla provedena ve dvou krocích²⁷ (Schéma 9). Prvním krokem byl vznik isothiuroniové soli reakcí šesti ekvivalentů thiomocoviny na molekulu dibromidu **10** v ethanolu při teplotě 80 °C po dobu 12 hodin. Isothiuroniová sůl nebyla izolována, reakce však byla sledována na TLC s reverzní fází. K dobrému rozlišení meziproduktů bylo nutno zvýšit iontovou sílu mobilní fáze přidávkem chloridu amonného. Jako vhodná se ukázala směs methanolu a nasyceného roztoku chloridu amonného ve vodě v poměru 9 : 1. Druhým krokem byla hydrolyza isothiuroniové soli vodným roztokem hydroxidu sodného (10 % w/w) v nadbytku deseti ekvivalentů vůči výchozí látce **10** při teplotě 80 °C po dobu 6 hodin. Protože jsou merkaptany v alkalickém prostředí velice náchylné k oxidaci, byla reakce provedena pod inertní atmosférou argonu. Výtěžek obou kroků byl 80 %.

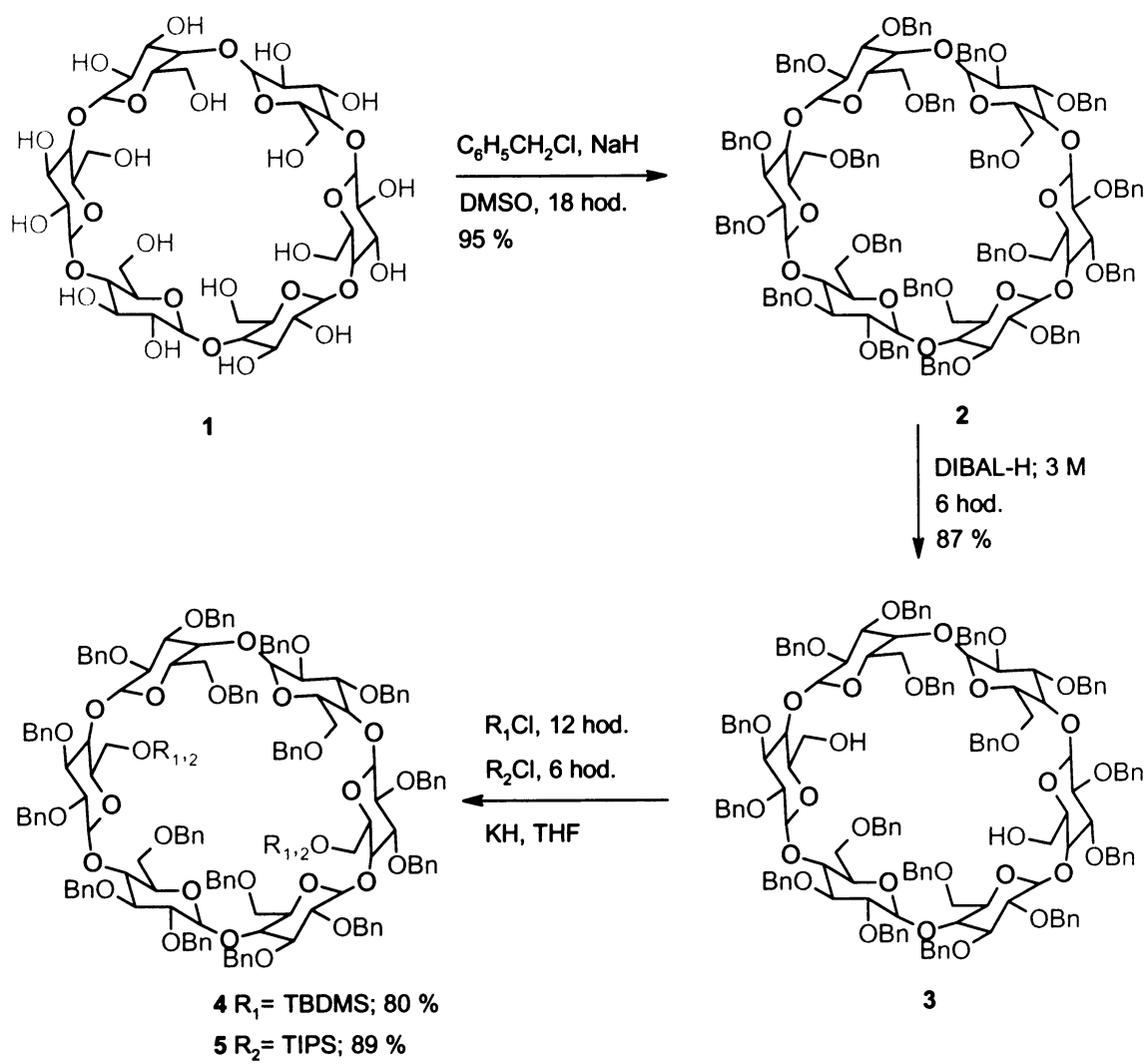


Schéma 7

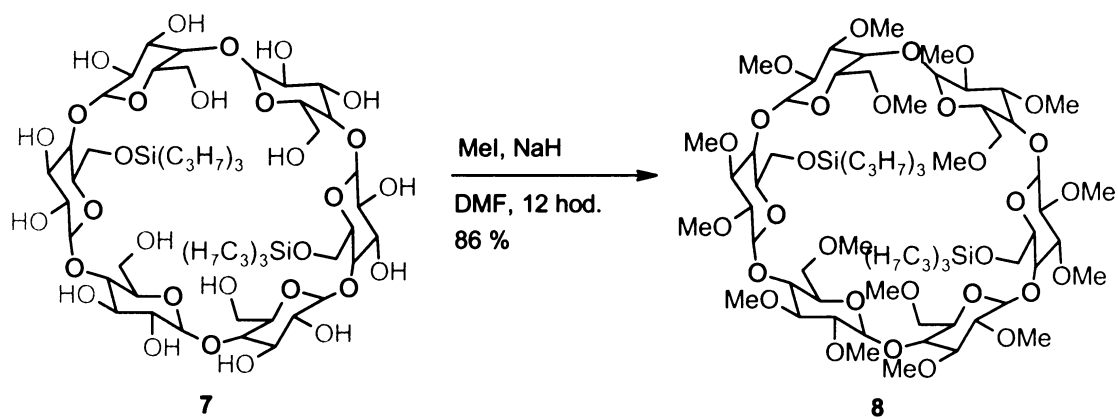
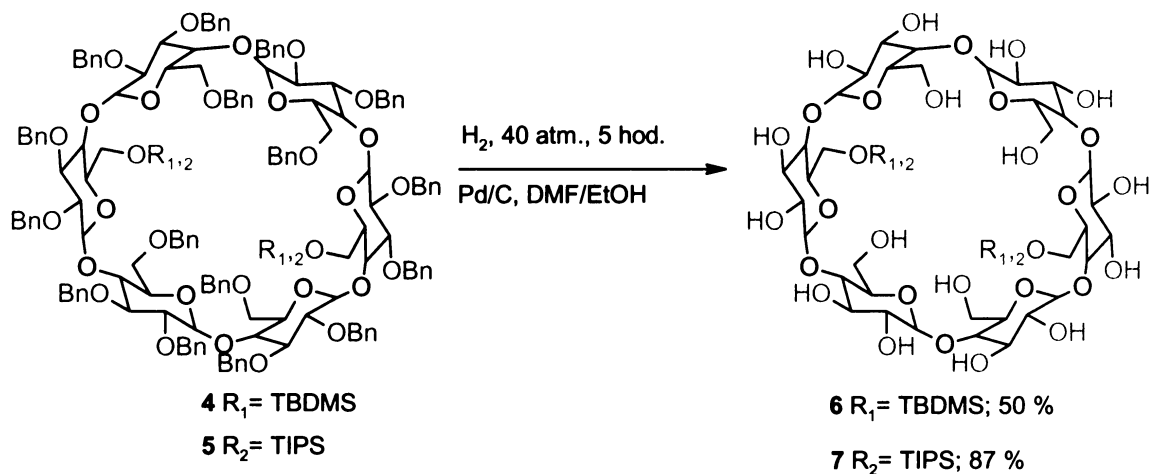


Schéma 8

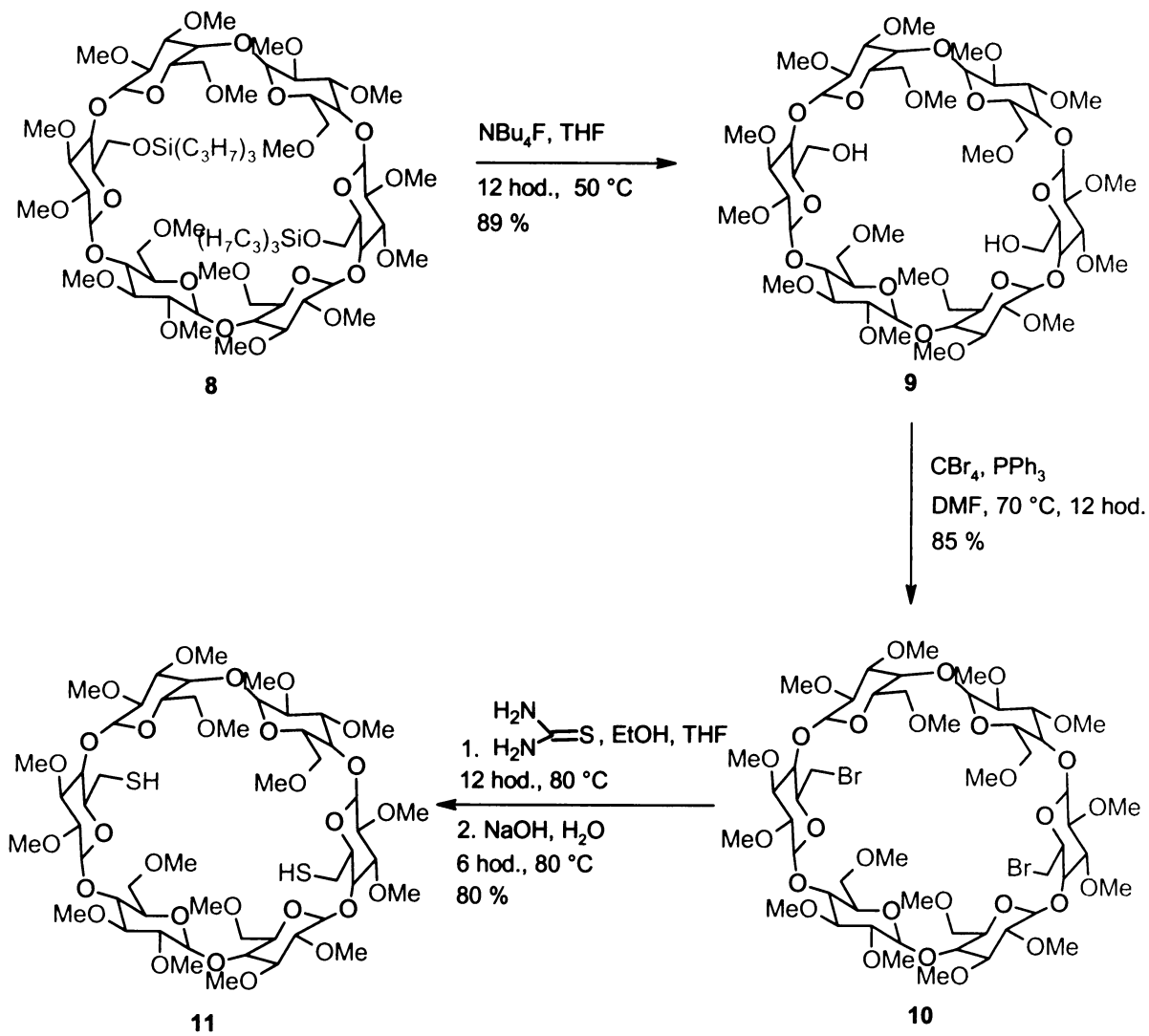


Schéma 9

6.2. Syntéza 2^I, 2^{II}, 2^{III}, 2^{IV}, 2^V, 2^{VI}, 3^I, 3^{II}, 3^{III}, 3^{IV}, 3^V, 3^{VI}-dodekakis-*O*-benzyl-6^I, 6^{IV}-di-deoxy-6^I, 6^{IV}-dimerkaptó- α -cyklodextrinu (15)

Cesta k přípravě dimerkaptanu parciálně debenzylovaného α -cyklodextrinu **15** byla umožněna selektivní debenzylací v polohách C(6^{II}), C(6^{III}), C(6^V), C(6^{VI}) na glukózových jednotkách v molekule dibromidu benzylovaného α -cyklodextrinu **12** v prostředí acetanhydridu za vzniku částečně acetylovaného produktu **13**. Následnou transformací **13** na isothiuroniovou sůl a alkalickou hydrolyzou byl získán žádaný produkt **15**.

Z důvodu zachování selektivity v reakcích vedoucí k přípravě dimerkaptanu **15** bylo nutné před parciální debenzylací diol **3** převést na bis-halogenid. Reakce diolu **3** s šesti ekvivalenty jódu a šesti ekvivalenty trifenyfosfinu na molekulu výchozí látky **3** v DMF při teplotě 80 °C po dobu 12 hodin vedla ke směsi dvou produktů s významným zastoupením výchozí látky v reakční směsi. Proto byla ve stejném provedení vyzkoušena bromace použitím tetrabrommethanu za vzniku dibromidu **12** s výtěžkem 86 % po chromatografii na silikagelu (Schéma 10).

V dalším kroku byl dibromid **12** podroben parciální acetolyze benzylových skupin v polohách O(6^{II}), O(6^{III}), O(6^V), O(6^{VI})²⁶ (Schéma 10) Reakce byla provedena přikapáním činidla trimethylsilylesteru kyseliny trifluormethansulfonové (TMSOTf) do roztoku výchozí látky **12** v acetanhydridu při teplotě -40 °C. Reakce byla ponechána probíhat 2,5 hodiny. Poté byl acetanhydrid rozložen přidáním vody do reakční směsi a hydrolyzou vzniklá kyselina octová byla neutralizována pomocí pevného hydrogenuhličitanu sodného. Po extrakci z reakční směsi a chromatografii byl získán produkt s výtěžkem 83 %. Bylo zjištěno, že pokud je reakce provedena s použitím většího nadbytku činidla než je 1,1 ekvivalent na jednu benzylovou skupinu, vede ke vzniku nežádoucích produktů (patrně dále debenzylovaných v polohách O(2) a O(3)).

Deacetylace parciálně acetylovaného dibromidu **13** byla prováděna použitím 0,4 ekvivalentu methoxidu sodného vzhledem k molekule cyklodextrinu ve směsi methanol/THF v poměru 20 : 1, avšak reakcí vznikla směs neoddělitelných produktů. Proto byla zvolena varianta kyseliny katalyzované deacetylace v methanolu použitím kyseliny tetrafluoroborité v diethyletheru (54 % w/w) o celkové koncentraci roztoku 1,65 M (Schéma 10). Reakce poskytla po 10 hodinách jeden produkt **14** s výtěžkem 85 % po chromatografii na silikagelu.

Příprava dimerkaptanu parciálně debenzylovaného α -cyklodextrinu **15** spočívala ve dvou krocích²⁷ (Schéma 10). Prvním krokem byl vznik isothiuroniové soli reakcí šesti ekvivalentů thiomocoviny na molekulu deacetylovaného dibromidu **14** ve směsi ethanolu a THF při teplotě 80 °C po dobu 12 hodin. Průběh reakce byl monitorován pomocí TLC s použitím směsi ethylacetát/acetón/voda/ethanol v poměru 17 : 3 : 2 : 3 jako mobilní fáze. Na základě dělení isothiuroniové soli od ostatních složek reakční směsi pozorovaném na TLC, byla provedena sloupcová chromatografie na silikagelu, avšak pro velkou zádrž na koloně se jí nepodařilo od ostatních složek oddělit. Proto v dalším provedení téže reakce nebyla z reakční směsi izolována a byla přímo provedena její hydrolyza vodným roztokem hydroxidu sodného (10 % w/w) v nadbytku deseti ekvivalentů vůči výchozí látce **14** teplotě 80 °C po dobu 10 hodin. Výtěžek dimerkaptanu **15** po chromatografii na silikagelu činil 83 %.

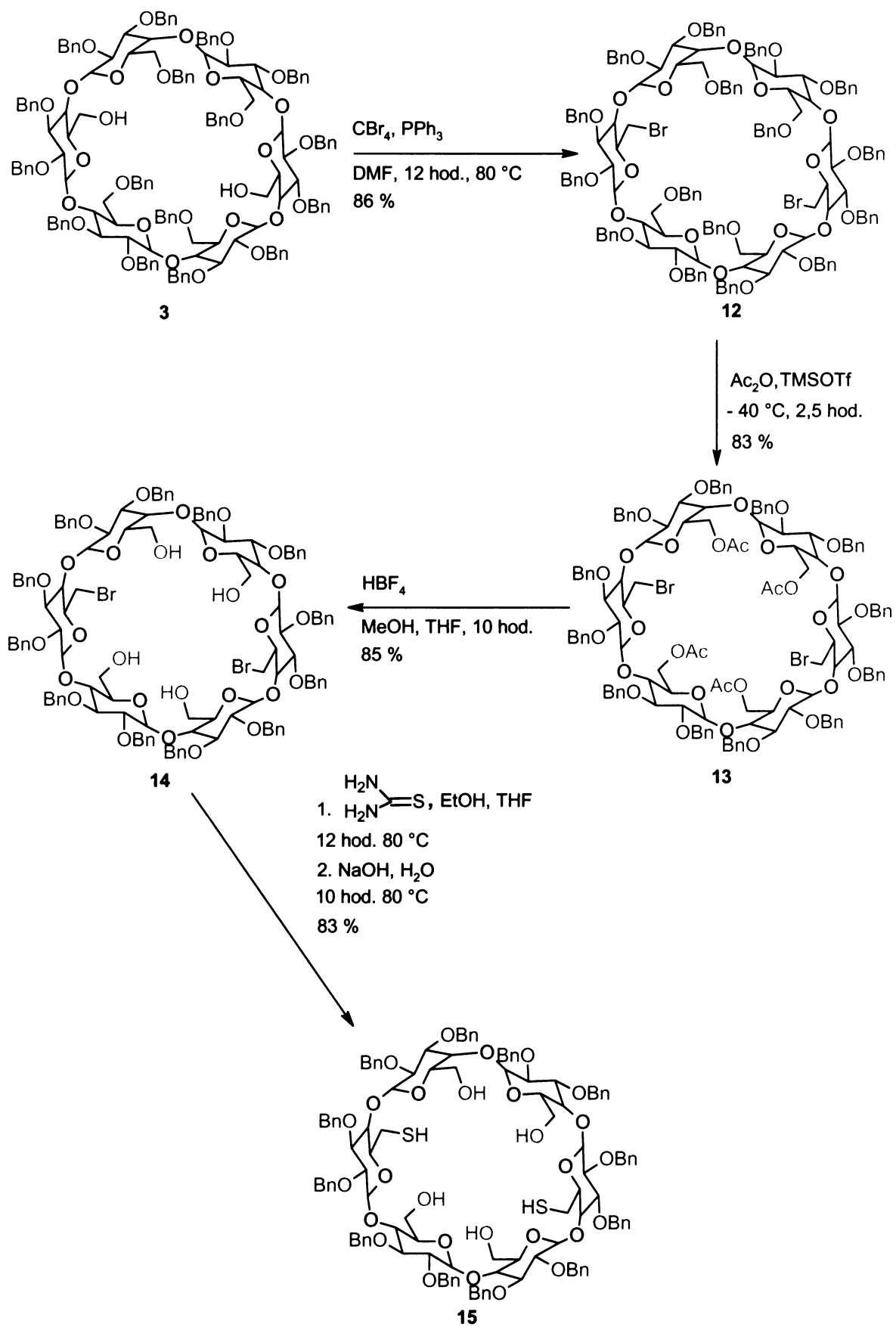


Schéma 10

6.3. Syntéza 6^I, 6^{IV}-di-deoxy-6^I, 6^{IV}-merkpto- α -cyklodextrinu (19)

Syntéza dimerkaptanu α -cyklodextrinu **19** vyžadovala zavedení takových odstupujících skupin do poloh C(6^I), C(6^{IV}), které by byly dostatečně stabilní při debenzylaci hydrogenací za katalýzy Pd/C (10 % w/w). Nejprve byl proto připraven dichlorid benzylovaného α -cyklodextrinu **16** *Vilsmeierovou-Haackovou* reakcí použitím šesti ekvivalentů p-toluensulfonylchloridu vůči výchozí látce **3** v DMF při teplotě 50 °C po dobu 12 hodin (Schéma 11). Dichlorid **16** byl izolován ve výtěžku 93 %.

Tato látka byla dostatečně stabilní za podmínek debenzylace; při tlaku 40 atm. vodíku po dobu 5 hodin s pětadvacetiprocentní hmotností navážky katalyzátoru Pd/C (10 % w/w) vůči výchozí látce **16** ve směsi DMF/ethanol 1 : 1 byl získán dichlorid α -cyklodextrinu **17** ve výtěžku 93 % (Schéma 11).

V následujícím kroku byl dichlorid **17** ponechán reagovat se šesti ekvivalenty thiomocoviny vůči výchozí látce **17** v DMF nebo ve vodě při teplotě 90 °C po dobu 72 hodin. Ukázalo se však, že dichlorid **17** není dostatečně reaktivní, a proto se dimerkaptan α -cyklodextrinu **19** tímto způsobem připravit nepodařilo. V reakční směsi byl dle TLC s reverzní fází vznik meziprojektu isothiuroniové soli pozorován, ale s nízkým zastoupením vzhledem k výchozí látce.

Následně byl proveden experiment s cílem substituce chloridových skupin jodidovými použitím jodidu sodného jak u dichloridu benzylovaného α -cyklodextrinu **16** v acetonu při teplotě 70 °C v uzavřené víalce, tak u dichloridu α -cyklodextrinu **17** v DMF nebo ve vodě při teplotě 90 °C, avšak bez úspěchu. Proto bylo od použití dichloridu α -cyklodextrinu **17** k přípravě dimerkaptanu ustoupeno.

Jelikož se ukázala stabilita odstupujících chloridových skupin benzylovaného α -cyklodextrinu **16** za výše uvedených podmínek debenzylace hydrogenací na palladiu, byl ve stejném provedení totální debenzylaci podroben dibromid benzylovaného α -cyklodextrinu **12**, u kterého se ukázalo, že je taktéž zcela stabilní a debenzylací poskytl dibromid α -cyklodextrinu **18** ve výtěžku 95 % (Schéma 11). Proto byl z důvodu vyšší reaktivity atomů bromu s výhodou použit k přípravě dimerkaptanu α -cyklodextrinu **19**.

Transformace dibromidu α -cyklodextrinu **18** na dimerkaptan **19** byla provedena ve dvou krocích²⁷ (Schéma 11). V prvním kroku byla připravena isothiuroniová sůl použitím šesti ekvivalentů thiomocoviny vzhledem k výchozí látce **18** při teplotě 80 °C po dobu šesti hodin ve směsi ethanol/voda v objemovém

poměru 8 : 2. Isothiouroniová sůl nebyla izolována, reakce byla pouze monitorována pomocí TLC s reverzní fází. Pro dobré rozlišení vznikajících meziproductů bylo nutné zvýšit iontovou sílu mobilní fáze přidavkem chloridu amonného. Jako vhodná se ukázala směs methanol/voda/nasycený roztok chloridu amonného v objemovém poměru 8 : 11 : 1. Druhým krokem byla hydrolyza isothiouroniové soli použitím deseti ekvivalentů hydroxidu sodného vzhledem k výchozí látce **18** ve formě vodného roztoku (10 %, w/w) při teplotě 80 °C po dobu 4 hodin. Výtěžek obou kroků byl 82 %. Reakce byla prováděna v inertní atmosféře argonu.

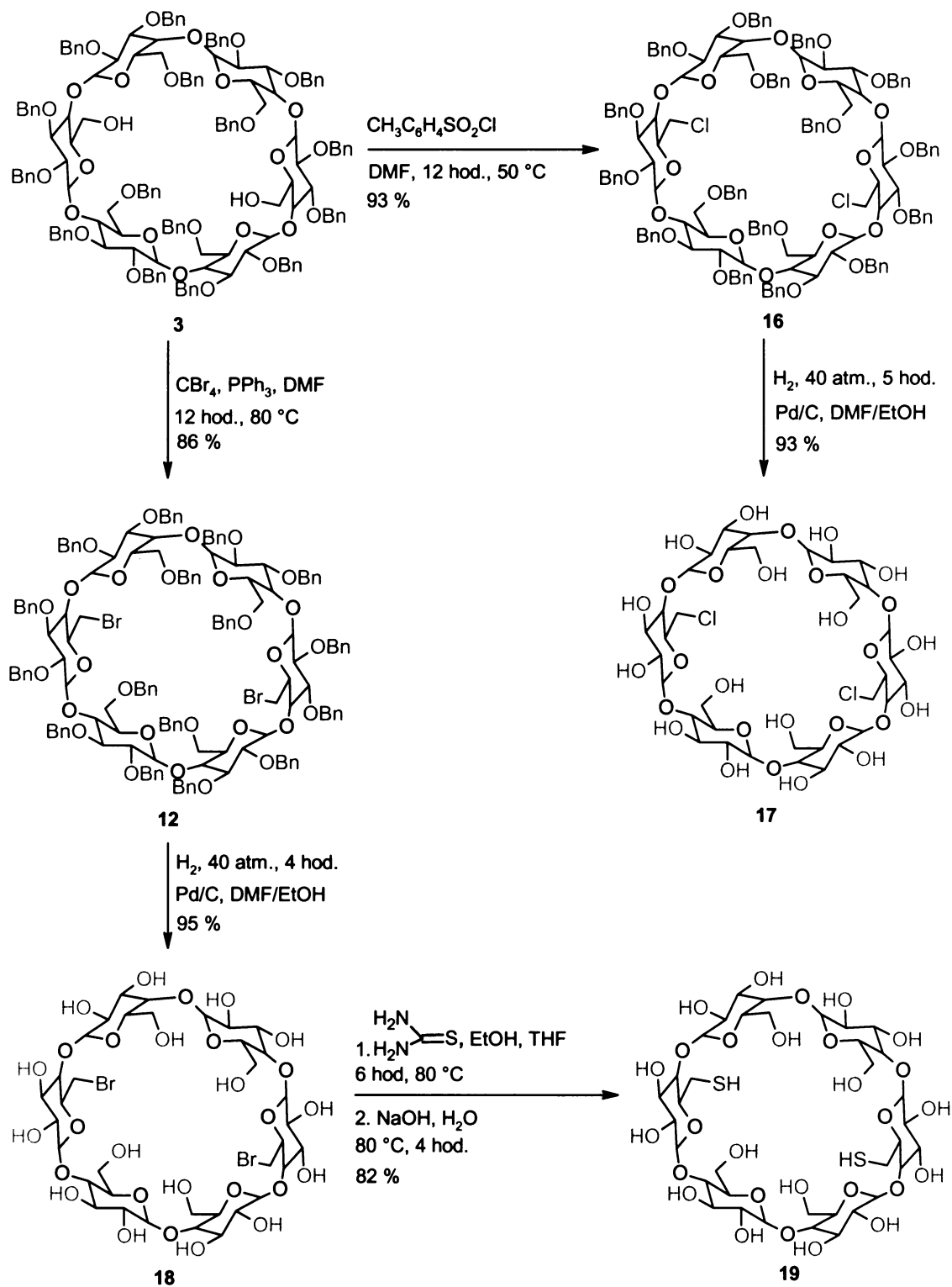
6.4. Dimerace 6^I, 6^{IV}-di-deoxy-6^I, 6^{IV}-merkpto- α -cyklodextrinu (**19**)

Po přípravě dimerkaptanu α -cyklodextrinu **19** byla následně zkoumána možnost jeho oxidativní dimerizace. Paralelně byly s látkou **19** provedeny dva experimenty, a to oxidace jodem a vzdušným kyslíkem v bazickém prostředí (Schéma 12). Oxidace jodem (kinetické řízení reakce) byla provedena za podmínek pseudovysokého zředění, kdy oddělené objemy jak ethanického roztoku jodu, tak vodného roztoku látky **19** o koncentracích 0,002 M byly spolu vzájemně míseny přikapáváním pomocí lineárního přidavače po dobu 24 hodin. Reakcí vznikly oligomery a polymery, které při analýze na RPTLC zůstaly zakotveny na startu.

Oxidace vzdušným kyslíkem v bazickém prostředí (termodynamické řízení reakce) byla provedena rozpuštěním dimerkaptanu **19** v roztoku hydrogenuhličitanu sodného o koncentraci 0,02 M a hodnotě pH 8. Po 24 hodinách byla výchozí látka zcela zreagována za vzniku polymerů. Ve snaze omezit tvorbu lineárních oligomerů a polymerů ve prospěch vzniku dimeru **20** byla v následující reakci jako templát použita kyselina hexadekandiová. Reakce byla provedena ve vodném roztoku pufru octan amonný/amoniak o koncentraci 0,05 M o hodnotě pH 9 (Schéma 12). Nejprve byl v roztoku suspendován templát, a po jedné hodině byl do směsi přidán dimerkaptan **19**. Po další hodině byl dle TLC patrný vznik produktu a pokles hodnoty pH roztoku, který byl na původní hodnotu vyrovnán přidáním amoniaku. Reakce byla ponechána 24 hodin a následně zfiltrována přes sloupec silikagelu s reverzní fází. Octan amonný byl z produktu odstraněn sublimací při teplotě 70 °C za sníženého tlaku. Dle analýzy NMR byl v takto zpracované reakční směsi výlučně produkt **20** s inkludovanou molekulou kyseliny hexadekandiové uvnitř molekuly produktu. Výtěžek tohoto komplexu byl 95 %. Ve snaze rozložit tento komplex byla látka podrobena sloupcové chromatografii na silikagelu s reverzní fází s použitím

směsi acetonitril/voda 2 : 8 jako mobilní fází. Třikrát opakovanou chromatografií byl odděleně získán jak komplex **20**, tak dimer bez molekuly templátu **21** (Obr. 17) o celkovém výtěžku 80 %, z toho výtěžek dimeru **20** byl 48% a dimeru **21** 32 %.

Schéma 11



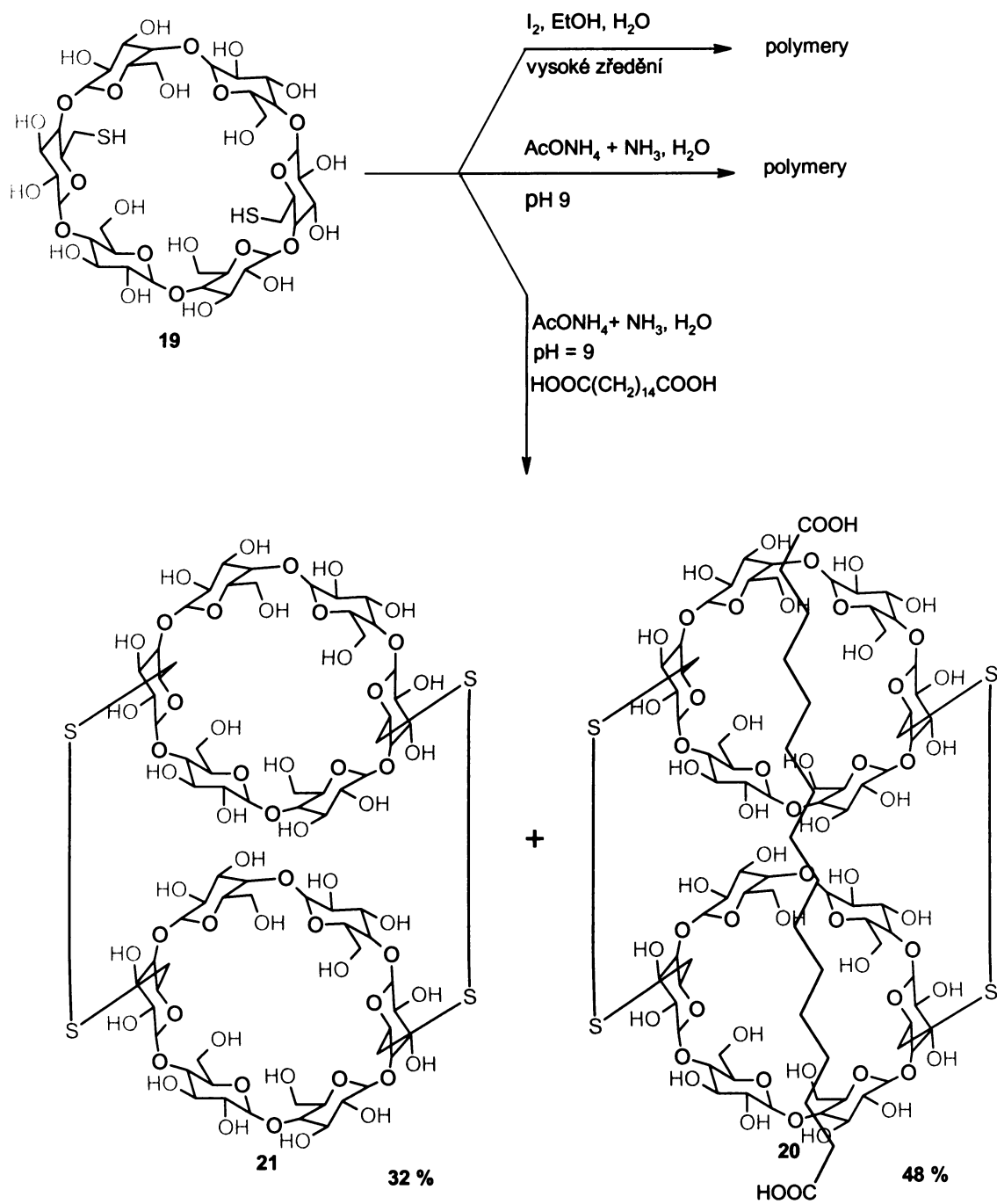
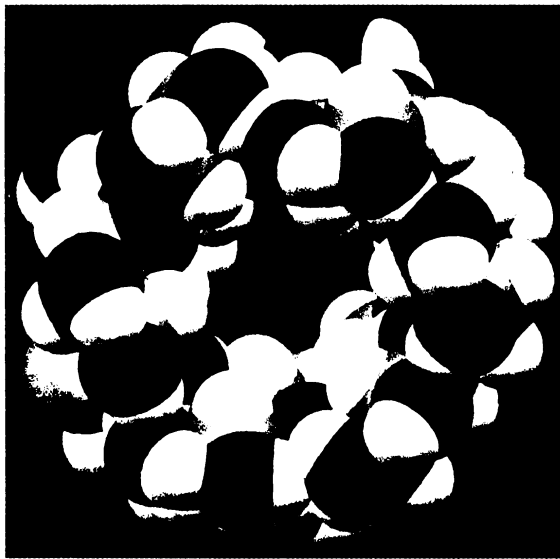
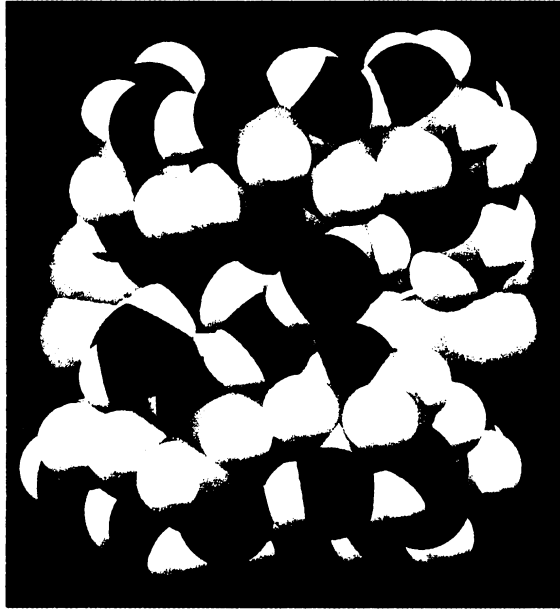


Schéma 12

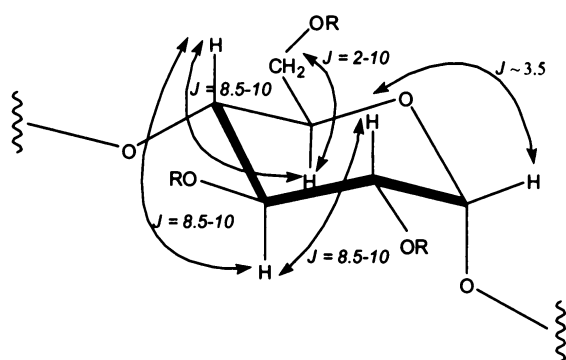


Obr. 17 Molekulové modely dimeru 21

6.5. Analýza NMR spekter

Struktura připravených látek **3 - 21** byla potvrzena ^1H a ^{13}C NMR spektry. Chemické posuny vodíků a uhlíků jsou shrnuty v Tabulkách I a II. NMR spektra obsahují poloviční počet signálů (vzhledem k přítomnému počtu atomů v molekule) a potvrzují tak C_2 symetrii těchto látek. Přítomnost a počet substituentů (Me, Bn, Ac, TIPS a TBDMS) byly prokázány příslušnými signály v ^1H a ^{13}C NMR spektrech.

Strukturní identita dvou cukerných jednotek a malá odlišnost třetí jednotky (substituce na uhlíku C-6) vede ke značně komplikovaným NMR spektrům (zejména překryv signálů vodíků H-2, H-3, H-4 a H-5 u slabě chemicky neekvivalentních cukerných jednotek. Pozorované multiplicity vodíků 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 4C_1 konformaci (Obr. 18). Hodnoty $J(5,6a)$, $J(5,6b)$ a $J(6,6)$ vykazují větší rozdíly v závislosti na typu C-6 substituentu a jeho orientaci.



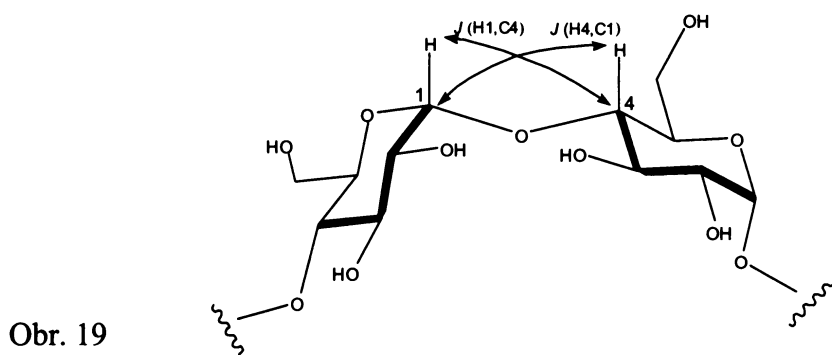
Obr. 18

Prvním krokem k přiřazení signálů vodíků uvnitř jednotlivých cukerných jednotek byla 2D-H,H-COSY spektra s využitím charakteristických signálů vodíků H-1 (dublety s $J \sim 3.5$ Hz s nejvyššími δ -hodnotami z cukerných vodíků). V některých případech byla měřena 2D-H,H-TOCSY spektra, která by teoreticky měla umožnit přiřazení všech vodíků dané cukerné jednotky tvořící izolovaný spinový systém. To však vyžaduje přenos magnetizace uvnitř celého spinového systému (mezi vodíky H-1 až H-6), jehož efektivita však postupně klesá vlivem relaxace takže pozorované krospektry nejsou často kompletní. Ve vhodných případech lze však 2D-TOCSY spektra využít k překonání neurčitosti přiřazení v 2D-COSY spektru při kompletním překryvu signálu některého vodíku u dvou neekvivalentních cukerných jednotek.

Singletový charakter a podstatně větší škála chemických posunů v ^{13}C -NMR spektrech výrazně zvyšuje rozlišení. I když se posuny uhlíků cukerných jednotek liší v jednotlivých polohách často jen velmi málo, k úplnému překryvu dochází u

studovaných látek jen výjimečně. V případě úspěšného kompletního přiřazení vodíků lze pak uhlíkové signály strukturně přiřadit pomocí korelací s přímo vázanými vodíky v 2D-H,C-HSQC spektrech (interakce $^1J(\text{H,C})$). Tato spektra byla využita i zpětně k potvrzení nebo identifikaci některých obtížně určitelných chemických posunů vodíkových signálů.

Po přiřazení signálů patřících třem neekvivalentním cukerným zbytkům zbývá jejich sekvenční přiřazení v cyklodextrinovém cyklu. Ve většině případů je možné rozlišit jednotky podle typu substituentu v poloze 6 na základě chemického posunu uhlíku C-6, který je výrazně ovlivněn elektronegativitou substituentu: v případě 6-OH, 6-OTIPS nebo 6-OAc skupiny se C-6 objevuje v oblasti δ 60 - 63.5, pro 6-OBn je u δ 69 - 70, pro 6-OTBDMS u $\delta \sim 52$, pro 6-OMe u $\delta \sim 71.5$, pro 6-Br u δ 34 - 35.5, pro 6-Cl u δ 45.5 - 47.5. V ^1H NMR spektrech jsou rozdíly v chemických posunech vodíků H-6 podstatně menší a jen v některých případech dostatečně charakteristické pro typ substituentu. Přiřazení sousedních cukerných jednotek pak lze za vhodných podmínek provést na základě interakcí $^3J(\text{C,H})$ mezi C-1 a H-4 nebo C-4 a H-1 sousedních jednotek pozorovatelných v 2D-H,C-HMBC spektrech (obr. 19).



Kompletní strukturní přiřazení bylo provedeno pouze u některých látek - **14**, **15**, **16** a **20**. V ostatních případech může být pořadí cukerných zbytků II, IV a III, V, uvedené v tabulkách I a II, vzájemně zaměněno.

Dimer **21** byl izolován spolu s templátem $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_{14}-\text{COOH}$. Přítomnost dikyseliny byla pozorována v ^1H i ^{13}C NMR spektru jako výrazně rozšířené signály. To je zřejmě způsobeno její omezenou pohyblivostí uvnitř kavity tvořené dvěma cyklodextriny, spojenými disulfidovými můstky. V 2D-H,H-ROESY spektru byly pozorovány kontakty mezi methylenovými vodíky templátu (zejména v γ -polohách vůči COOH) a vodíky H-3 a H-5 cukerných jednotek cyklodextrinu.

7. Závěr

Třemi syntetickými cestami byly připraveny tři typy derivátů α -cyklodextrinu s thiolovými skupinami v transanulárních v polohách C(6^I) a C(6^{IV}) na glukózových jednotkách cyklodextrinové molekuly. Společným klíčovým meziproductem byl C(6^I), C(6^{IV}) diol benzylovaného α -cyklodextrinu **3** získaný selektivní debenzylací perbenzylovaného α -cyklodextrinu pomocí 3M roztoku DIBALu. První cesta k dimerkaptanu methylovaného α -cyklodextrinu **11** z diolu **3** spočívala v chránění C(6^I), C(6^{IV}) hydroxylových skupin pomocí silylových skupin. Nejprve byla zvolena skupina *tert*-butyldimethylsilylová, avšak při totální debenzylaci hydrogenací na Pd/C silylované látky **6** se ani optimalizací podmínek vzniku částečně desilylovaného produktu nepodařilo zabránit. Jako nevhodná se tato skupina ukázala při pokusu o metylaci použitím methyljodidu, protože za přítomnosti hydridu sodného jako báze vedla ke směsi produktů. Proto byla zvolena skupina triisopropylsilylová, která se za podmínek totální debenzylace a methylace ukázala stabilní a umožnila získat C(6^I), C(6^{IV}) silylovaný produkt **8**. Následnou desilylací byl opět získán diol **9**. Po neúspěšném pokusu přípravy C(6^I), C(6^{IV}) diiodidu pomocí jódu a trifenylofosfinu v DMF byl bromací použitím tetrabrommethanu a trifenylofosfinu v DMF získán C(6^I), C(6^{IV}) dibromid **10**, jež reakcí s thiomocovinou a následnou bazickou hydrolyzou poskytl C(6^I), C(6^{IV}) dimerkaptan methylovaného α -cyklodextrinu **11**.

Příprava dimerkaptanu druhého derivátu α -cyklodextrinu nesoucí benzylové skupiny pouze na sekundárních atomech uhlíku glukózových jednotek vycházela z C(6^I), C(6^{IV}) dibromidu benzylovaného α -cyklodextrinu **12**. Selektivní debenzylací v acetanhydridu pomocí trimethylsilylesteru kyseliny trifluormethansulfonové byl získán C(6^I), C(6^{IV}) dibromid benzylovaného α -cyklodextrinu s acetylovými skupinami na primárních atomech uhlíku **13**. Následně byla provedena deacetylace pomocí kyseliny tetrafluoroborité v methanolu, a tak byl získán C(6^I), C(6^{IV}) dibromid s benzylovými skupinami pouze na sekundárních atomech uhlíku v molekule α -cyklodextrinu **14**, který byl posléze transformován na C(6^I), C(6^{IV}) dimerkaptan **15**.

Třetí C(6^I), C(6^{IV}) dimerkaptan nenesl žádné jiné substituenty v molekule α -cyklodextrinu. Výchozí látkou byl nejprve zvolen C(6^I), C(6^{IV}) dichlorid benzylovaného α -cyklodextrinu **16**, který totální debenzylací poskytl C(6^I), C(6^{IV})

dichlorid α -cyklodextrinu **17**. Ten byl však málo reaktivní při reakci s thiomocovinou. Proto byl totální debenzylaci podroben C(6^I), C(6^{IV}) dibromid benzylovaného α -cyklodextrinu **12**, a tím byl získán C(6^I), C(6^{IV}) dibromid α -cyklodextrinu **18**, jež reakcí s thiomocovinou a následnou bazickou hydrolyzou poskytl C(6^I), C(6^{IV}) dimerkaptan α -cyklodextrinu **19**.

Thiolové skupiny dimerkaptanu α -cyklodextrinu **19** byly podrobeny oxidaci za podmínek kinetického a termodynamického řízení reakce za účelem spojení dvou molekul látky **19** prostřednictvím disulfidických můstků v polohách C(6^I) a C(6^{IV}). Kineticky řízená oxidace byla provedena pomocí jódu za podmínek pseudovysokého zředění. Reakcí však vznikla směs oligomerů a polymerů. Oxidace látky **19** vzdušným kyslíkem ve vodném roztoku o alkalické hodnotě pH směřovala taktéž ke směsi oligomerů a polymerů, a proto byla do roztoku přidána kyselina hexadekandiová za účelem termodynamicky řízené reakce pomocí templátového efektu. Za těchto podmínek byl dimer **21** připraven (Obr. 17).

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. Rekharsky M. V., Inoue Y.: *Chem. Rev.* **1998**, 98, 1875-1918.
4. Hedges A. R.: *Chem. Rev.* **1998**, 98, 2035-2044.
5. Uekama K., Hirayama F., Irie T.: *Chem. Rev.* **1998**, 98, 2045-2076.
6. Davies J. E. D.: *Nat. Rev. Drug Discovery* **2004**, 3, 1023-1035
7. a) Fujita K., Ejima S., Imoto T.: *Chem. Lett.* **1985**, 11; b) Fujita K., Ejima S., Imoto T.: *Chem. Commun.* **1984**, 1277.
8. Fujita K., Ejima S., Imoto T.: *Chem. Commun.* **1984**, 1277.
9. Breslow R., Chung S.: *J. Am. Soc.* **1990**, 112, 9659.
10. Deschenaux R., Greppi T., Ruch H.-P.: *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 2165.
11. Breslow R., Greenspoon N., Guo T.: *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 8296.
12. Kuroda Y., Egawa Y., Seshimo H.: *Chem. Lett.* **1994**, 2361.
13. Breslow R.: *Recl. Trav. Chim. Pay-B.* **1994**, 113, 493.
14. Easton C. J., Eyk van S. J., Lincoln S. F.: *Aust. J. Chem.* **1997**, 50, 9.
15. Breslow R., Greenspoon N., Guo T., Zarzycki R.: *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 8296-8297.
16. a) Breslow R., Zhang B.: *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 8495-8496; b) Tabushi I., Kuroda Y., Shimokawa K.: *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 1614.
17. Breslow R., Chung S.: *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 9659-9660.
18. Pearce A. J., Sinaÿ P.: *Angew. Chem. Int. Edit.* **2000**, 39, 3610-3612 .
19. Lecourt T., Herault A., Pearce A. J., *Chem - Eur. J.* **2004**, 10, 2960-2971.
20. Lecourt T., Mallet J. M., Sinaÿ P.: *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4553-4560.
21. Tabushi J., Ymamura K., Nabeshima T.: *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 5267.
22. Tabushi J., Nabeshima T., Fujita K.: *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 2638.

23. Cucinotta V., D'Alessandro F., Impellizeri G., Vecchio G.: *Carbohydr. Res.*, **1992**, 224, 92.
24. Poorters L., Armspach D.: *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1377-1381.
25. Bistri O., Sinaÿ P.: *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 7757-7760.
26. Angibeaud P., Utille J. P.: *Synthesis* **1991**, 737.
27. *Org. Syntheses Coll. Vol. 3*, 1955, 363.

9. Abstrakt

Třemi syntetickými cestami byly připraveny tři typy derivátů α -cyklodextrinu (α -CDu) s thiolovými skupinami v transanulárních v polohách C(6^I) a C(6^{IV}) na glukózových jednotkách cyklodextrinové molekuly. Společným klíčovým meziproductem byl C(6^I), C(6^{IV}) diol benzylovaného α -cyklodextrinu. První cesta k dimerkaptanu methylovaného α -CDu z diolu spočívala v chránění C(6^I), C(6^{IV}) hydroxylových skupin, následnou totální debenzylací, methylací a desilylací byl opět získán diol. Ten byl poté transformován na dimerkaptan. Příprava dimerkaptanu druhého derivátu α -cyklodextrinu nesoucí benzylové skupiny pouze na sekundárních atomech uhlíku glukózových jednotek vycházela z C(6^I), C(6^{IV}) dibromidu benzylovaného α -cyklodextrinu. Selektivní debenzylací v acetanhydridu pomocí trimethylsilylesteru kyseliny trifluormethansulfonové, následnou kyselou deacetylací a reakcí s thiomocovinou byl získán dimerkaptan. Třetí dimerkaptan nenesl žádné jiné substituenty v molekule α -cyklodextrinu. Z nesubstituovaného dimerkaptanu α -cyklodextrinu byl oxidativním kaplingem v alkalickém vodném roztoku s pomocí templátového efektu kyseliny hexadekandiové připraven rigidní dimer spojený disulfidickými můstky v polohách C(6^I) a C(6^{IV}) obou molekul.

Klíčová slova: debenzylace / α -cyklodextrin / bromace / thiolová skupina / oxidativní kapling / templátový efekt / dimerace

10. Abstract

Three types of derivatives α -cyclodextrin with mercapto groups in transannular positions C(6^I) and C(6^{IV}) in glucopyranose units were prepared. The intermediate was C(6^I), C(6^{IV}) diol benzylated α -cyclodextrin obtained by selective debenylation of perbenzylated α -cyclodextrin. The first synthetic pathway to dimercaptan methylated α -cyclodextrin from diol was based on protecting of hydroxyl groups, followed by total debenylation. Subsequent methylation and desilylation was provided diol, which was transformed to dimercaptan. The synthesis of the second dimercaptan derivative α -cyclodextrin bearing benzyl groups on secondary rims of glucopyranose units started from C(6^I), C(6^{IV}) dibromide of benzylated α -cyclodextrin. By selective debenylation in acetic anhydride using trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate, subsequent acid deacetylation and the reaction with thiourea the dimercaptan was obtained. The third type of dimercaptan bears no substituents in other positions of α -cyclodextrin. This derivative was subjected to oxidative coupling in alkaline water solution using template effect of hexadecanoic acid. The reaction yielded dimer connected by disulfidic linkage in positions C(6^I) - C'(6^I) and C(6^{IV}) - C'(6^{IV}).

Keywords: debenylation / α -cyclodextrin / bromination / thiol group / oxidative coupling / template effect / dimeration

11. Příloha

(NMR analýzy)

Tabulka I Chemické posuny vodíků ve sloučeninách 3-21

Slouč.	Rozp.	Cuker. zbytek	H-1 (d)	H-2 (dd)	H-3 (dd)	H-4 (dd)	H-5 (ddd)	H-6a (dd)	H-6b (dd)
3 ^a	CDCl ₃	I, IV	5.70	3.55	4.19	3.92	3.95	3.71	3.64
		II, V	4.71	3.40	4.01	3.74	3.93	3.99	3.71
		III, VI	4.69	3.935	4.08	3.84	3.92	3.88	3.76 5
4 ^b	CDCl ₃	I, IV	5.20	3.46	4.13	4.08	3.95	4.25	3.59
		II, V	5.17	3.50	4.14	4.08	3.89	4.07	3.54
		III, VI	5.07	3.35	4.14	4.06	3.74	4.00	3.47
5 ^c	CDCl ₃	I, IV	4.98	3.37	~4.15	~4.17	3.76	4.515	3.72
		II, V	5.49	3.51	4.20	~4.16	3.91	3.98	3.52
		III, VI	5.14	3.48	~4.13	~4.12	4.035	4.13	3.55
6 ^d	DMSO	I, IV	4.78	3.30	3.76	3.355	3.60	3.81	3.71
		II, V	4.81	3.24	3.78	3.46-3.49	3.52	3.77	3.54
		III, VI	4.80	3.27	3.78	3.46-3.49	3.52	3.71	3.55
7 ^e	CD ₃ OD	I, IV	4.92	3.435	3.95	3.65	3.79	4.095	3.93 5
		II, V	4.96	3.48	3.95	3.495	3.77	3.88	3.82
		III, VI	4.945	3.48	3.95	3.62	3.79	3.92	3.77
8 ^f	CDCl ₃	I, IV	4.99	3.08	~3.56	3.84	3.63	4.34	3.81
		II, V	5.10	3.16	~3.55	~3.56	~3.76	~3.75	~3.6 6
		III, VI	5.07	3.16	~3.55	~3.56	~3.76	~3.75	~3.6 6
9 ^g	CDCl ₃	I, IV	5.042	3.165	3.56	3.55	3.80	3.92	3.92
		II, V	5.133	3.174	3.525	3.54	3.805	3.75	3.75
		III, VI	5.024	3.176	~3.54	3.62	3.79	3.87	3.68
10 ^h	CDCl ₃	I, IV	5.07	3.18	~3.54	3.42	3.95	3.89	3.83
		II, V	5.09	3.185	~3.54	3.69	~3.82	4.05	3.62 5
		III, VI	5.06	3.165	~3.54	3.55	~3.82	3.75	3.71
11 ⁱ	CDCl ₃	I, IV	5.02	3.17	3.57	3.68	3.88	3.11	2.96
		II, V	5.045	3.20	3.59	3.665	3.815	3.95	3.68
		III, VI	5.08	3.19	3.58	3.565	3.77	3.76	3.67
12 ^j	CDCl ₃	I, IV	4.955	3.37	4.07	3.67	4.02	3.71	3.63
		II, V	5.15	3.49	4.12	3.94	3.89	4.07	3.55
		III, VI	4.97	3.44	4.09	3.96	3.94	3.985	3.70
13 ^k	CDCl ₃	I, IV	4.93	3.44	4.06	3.645	4.11	3.94	3.82

		II, V	4.99	3.47	4.14	3.76	4.105	4.393	4.34
		III, VI	4.97	3.455	4.14	3.706	4.11	4.396	4.305
14^l	CDCl ₃	I, IV	5.55	3.55	4.19	3.825	4.01	4.10	3.75
		II, V	4.755	3.415	4.01	3.49	3.905	4.085	3.63
		III, VI	4.815	3.47	4.11	3.705	4.02	3.915	3.73
15	CDCl ₃	I, IV	4.65	3.45	4.09	3.54	4.33	3.48	3.11
		II, V	5.79	3.55	4.225	3.69	3.89	4.09	3.97
		III, VI	4.67	3.41	4.08	3.76	4.05	4.05	3.89
16^m	CDCl ₃	I, IV	4.945	3.37	4.07	3.725	4.06	3.82	3.73
		II, V	5.18	3.50	4.125	3.98	3.87	4.015	3.67
		III, VI	4.948	3.44	4.08	3.945	3.92	4.04	3.54
17	D ₂ O	I, IV	5.10	3.64	3.94-4.03	3.66	4.08	4.06	3.96
		II, V	5.07	3.66	3.94-4.03	3.575	3.85	3.96	3.80-3.85
		III, VI	5.05	3.633	3.94-4.03	3.54	3.835	3.96	3.80-3.85
18	CD ₃ OD	I, IV	4.976	3.49-3.51	3.92-3.95	3.49-3.53	3.99	3.86	3.86
		II, V	4.964	3.49-3.51	3.92-3.95	3.49-3.53	3.80-3.85	3.84-3.90	3.84-3.90
		III, VI	4.946	3.49-3.51	3.92-3.95	3.49-3.53	3.80-3.85	3.84-3.90	3.84-3.90
19	CD ₃ OD	I, IV	4.954	3.488	3.915	3.57	3.95	3.114	2.855
		II, V	4.944	3.485	3.932	3.52	3.82	3.954	3.877
		III, VI	4.934	3.482	3.935	3.47	3.82	~3.83	~3.83
20	D ₂ O	I, IV	5.027	3.58	3.855	3.44	3.86	3.54	3.33
		II, V	5.093	3.56	3.983	3.76	3.92	4.135	3.725
		III, VI	5.082	3.58	3.976	3.72	3.855	3.985	3.985
21	D ₂ O	I, IV	5.02	3.64	3.94	3.45	3.90	3.42	3.35
		II, V	5.09	3.64	3.98	3.687	3.81	4.06	3.87
		III, VI	5.11	3.66	3.98	3.694	3.76	~3.98	~3.98

Vodíkové atomy substituentů:

^a **16xOCH₂ (Bn)**: 5.42 d (2H) and 4.87 d (2H), J=10.4; 5.16 d (2H) and 4.74 d (2H), J=10.8; 4.86 d (2H) and 4.75 d (2H), J=11.8; 4.76 d (2H) and 4.44 d (2H), J=11.9; 4.54 d (2H) and 4.39 d (2H), J=12.0; 4.535 d (2H) and 4.40 d (2H), J=12.2; 4.52 d

(2H) and 4.49 d (2H), J=12.6 and 4.35 d and 4.30 d, J=12.6 (2H); **16x**C₆H₅ (**Bn**): 7.02 – 7.40 m (80H).

^b **16xOCH₂** (**Bn**): 5.23 d (2H) and 4.81 d (2H), J=10.7; 5.15 d (2H) and 4.82 d (2H), J=10.9; 5.06 d (2H) and 4.83 d (2H), J=11.1; 4.54 d (2H) and 4.45 d (2H), J=12.2; 4.50 d (2H) and 4.47 d (2H), J=12.4; 4.52 d (2H) and 4.41d (2H), J=12.5; 4.48 d (2H) and 4.37 d (2H), J=12.0 and 4.41d (2H) and 4.28 d (2H), J=12.1; **16x**C₆H₅ (**Bn**): 7.07 – 7.27 m (80H).

^c **16xOCH₂** (**Bn**): 5.285 d (2H) and 4.78 d (2H), J=10.7; 5.235 d (2H) and 4.84 d (2H), J=10.7; 4.885 d (2H) and 4.825 d (2H), J=11.4; 4.645 d (2H) and 4.355 d (2H), J=11.7; 4.61 d (2H) and 4.415 d (2H), J=12.1; 4.58 d (2H) and 4.48 d (2H), J=12.0; 4.52 d (2H) and 4.36 d (2H), J=12.5; 4.43 d (2H) and 4.26 d (2H), J=12.2; **16x**C₆H₅ (**Bn**): 7.02 – 7.28 m (80H); **2xOTIPS**: 0.97 μ m (42H).

^d **12xCH-OH**: 5.71 d (2H), J=6.5; 5.52 d (2H), J=2.8; 5.45 d (2H), J=7.3; 5.43 d (2H), J=2.8; 5.415 d (2H), J=2.8; 5.38 d (2H), J=7.5; **4xCH₂-OH**: 4.49 dd (2H), J=6.5 a 5.5; 4.47 dd (2H), J=6.3 a 4.8; **2xOTBDMS**: 0.84 s (18H), 0.025 s (6H) and 0.01 s (6H).

^e **2xOTIPS**: 1.11m (42H).

^f **16xOCH₃**: 3.656 s (6H), 3.654 s (6H), 3.623 s (6H), 3.503 s (6H), 3.483 s (6H), 3.470 s (6H), 3.379 s (6H) and 3.362 s (6H); **OTIPS**: 1.065 b (36 H), 1.07 μ m (6H).

^g **16xOCH₃**: 3.674 s (6H), 3.647 s (6H), 3.634 s (6H), 3.514 s (6H), 3.492 s (6H), 3.489 s (6H), 3.396 s (6H) and 3.393 s (6H).

^h **16xOCH₃**: 3.654 s (6H), 3.645 s (6H), 3.626 s (6H), 3.504 s (6H), 3.500 s (6H), 3.493 s (6H), 3.414 s (6H) and 3.406 s (6H).

ⁱ **16xOCH₃**: 3.669 s (6H), 3.657 s (6H), 3.643 s (6H), 3.492 s (6H), 3.489 s (6H), 3.486 s (6H), 3.416 s (6H) and 3.410 s (6H); **2xSH**: 1.55 dd (2H), J=9.5 a 7.0.

^j **16xOCH₂** (**Bn**): 5.22 d (2H) and 4.86 d (2H), J=10.9; 5.13 d (2H) and 4.82 d (2H), J=10.2; 5.025 d (2H) and 4.80 d (2H), J=11.2; 4.55 d (2H) and 4.40 d (2H), J=12.5; 4.485 d (2H) and 4.345 d (2H), J=11.9; 4.46 d (2H) and 4.385 d (2H), J=11.9; 4.45 d (2H) and 4.42 d (2H), J=12.6; ~4.40 s (4H); **16x**C₆H₅ (**Bn**): 7.09 – 7.29 m (80H).

^k **4xOAc**: 2.078 s (6H) and 2.075 s (6H); **12xOCH₂** (**Bn**): 5.17 d (2H) and 4.83 d (2H), J=10.8; 5.14 d (2H) and 4.87 d (2H), J=11.0; 5.02 d (2H) and 4.826 d (2H), J=11.2; 4.56 d (2H) and 4.45 d (2H), J=12.5; 4.52 d (2H) and 4.38 d (2H), J=12.5; 4.455 d (2H) and 4.39 d (2H), J=12.6; **12x**C₆H₅ (**Bn**): 7.13 – 7.27 m (60H).

^l **12xOCH₂ (Bn)**: 5.425 d (2H) and 4.875 d (2H), J=10.2; 5.07 d (2H) and 4.78 d (2H), J=11.0; 4.9 d (2H) and 4.86 d (2H), J=11.5; 4.775 d (2H) and 4.464 d (2H), J=11.9; 4.56 d (2H) and 4.48 d (2H), J=12.6; 4.445 d (2H) and 4.37 d (2H), J=12.4; **12xC₆H₅ (Bn)**: 7.09 – 7.31 m (60H);

^m **16xOCH₂ (Bn)**: 5.24 d (2H) and 4.86 d (2H), J=10.8; 5.13 d (2H) and 4.82 d (2H), J=11.0; 5.005 d (2H) and 4.81 d (2H), J=11.2; 4.58 d (2H) and 4.405 d (2H), J=12.3; 4.48 d (2H) and 4.34 d (2H), J=11.8; 4.465 d (2H) and 4.385 d (2H), J=11.8; 4.46 d (2H) and 4.43 d (2H), J=12.5 and 4.38 s (4H); **16xC₆H₅ (Bn)**: 7.10 – 7.28 m (80H).

Tabulka II Chemické posuny uhlíků ve sloučeninách 3-21

Slouč.	Rozp.	Cuker. zbytek	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
3^a	CDCl ₃	I, IV	97.81	77.72	80.92	81.00	71.27	61.76
		II, V	97.66	79.09	80.61	81.73	71.70	69.56
		III, VI	98.27	79.81	81.60	74.31	72.01	69.70
4^b	CDCl ₃	I, IV	98.11	79.02	81.34	79.26	71.61	62.36
		II, V	97.81	79.26	81.17	78.15	71.47	69.08
		III, VI	97.98	79.09	80.77	78.08	72.69	69.14
5^c	DMSO	I, IV	97.52	78.62	80.61	75.87	71.33	62.43
		II, V	98.03	79.78	81.53	80.32	72.95	69.33
		III, VI	97.99	79.34	81.35	78.26	71.86	69.28
6^d	DMSO	I, IV	101.70	72.31	73.19	81.56	71.95	62.24
		II, V	102.42	72.34	73.60	82.19	72.14	51.92
		III, VI	102.02	72.31	73.26	81.56	72.14	51.92
7^e	CD ₃ OD	I, IV	103.67	73.96	75.16	82.84	73.90	62.18
		II, V	103.76	74.06	75.28	83.04	73.90	63.53
		III, VI	103.49	73.95	75.12	82.78	73.73	61.64
8^f	CDCl ₃	I, IV	100.14	82.21	81.29	81.14	72.81	62.32
		II, V	99.39	82.27	82.58	81.27	71.26	71.56
		III, VI	100.33	82.24	82.21	81.16	71.22	71.56
9^g	CDCl ₃	I, IV	99.44	82.29	81.56	81.20	72.38	62.22
		II, V	99.78	81.81	81.41	82.43	71.40	71.58
		III, VI	99.54	81.81	81.35	82.06	71.43	71.58
10^h	CDCl ₃	I, IV	99.43	81.92	81.02	84.71	71.42	34.27
		II, V	99.86	82.03	81.28	82.09	71.12	71.18
		III, VI	100.22	81.96	81.25	82.44	71.26	71.18
11ⁱ	CDCl ₃	I, IV	99.56	81.91	82.17	81.79	71.68	26.55
		II, V	100.00	81.59	81.50	83.67	71.31	71.36
		III, VI	99.80	81.79	81.43	81.36	71.31	71.36
12^j	CDCl ₃	I, IV	98.37	79.08	80.43	81.91	70.64	34.94
		II, V	99.12	78.46	80.86	80.30	71.80	68.98
		III, VI	99.01	78.89	80.72	79.99	71.40	69.29
13^k	CDCl ₃	I, IV	98.77	78.83	80.44	80.44	70.61	34.50
		II, V	99.16	78.72	80.39	83.59	69.49	63.91
		III, VI	99.16	78.79	80.09	80.75	69.49	63.86
14^l	CDCl ₃	I, IV	98.02	77.91	80.44	83.37	70.25	35.30
		II, V	97.74	79.08	80.36	81.36	73.92	63.46
		III, VI	98.16	79.69	81.15	76.54	71.54	62.82
15	CDCl ₃	I, IV	97.52	80.26	80.73	79.10	70.11	49.53
		II, V	98.04	77.50	80.61	82.00	72.94	62.70
		III, VI	98.70	78.52	80.36	81.57	72.51	62.92
16^o	CDCl ₃	I, IV	98.38	79.13	80.62	80.09	71.04	45.73

		II, V	98.95	78.46	80.82	80.21	71.38	69.28
		III, VI	98.74	79.00	80.87	80.08	71.54	68.97
17	D ₂ O	I, IV	104.13	74.35	76.02	84.92	73.97	47.26
		II, V	104.05	74.27	75.99	84.32	75.08	63.35
		III, VI	104.05	74.27	75.64	84.22	74.67	63.32
18	CD ₃ OD	I, IV	103.76	73.88	75.24	85.51	72.05	34.81
		II, V	103.62	73.84	75.10	83.44	73.76	61.88
		III, VI	103.61	73.81	74.68	83.35	73.69	62.02
19^p	CD ₃ OD	I, IV	~103.5	~73.7	74.6- 75.0	85.4	73.1	26.6
		II, V	~103.5	~73.7	74.6- 75.0	83.3	73.6	61.8
		III, VI	~103.5	~73.7	74.6- 75.0	83.3	73.6	61.7
20	D ₂ O	I, IV	105.11	74.89	76.72	87.88	76.10	45.76
		II, V	105.00	75.17	76.38	83.28	74.35	62.67
		III, VI	105.29	74.89	76.23	83.72	74.56	62.17
21^p	D ₂ O	I, IV	103.40	74.30	75.90	87.70	74.11	43.92
		II, V	104.35	74.30	75.84	83.50	74.62	63.14
		III, VI	104.55	74.30	75.84	83.50	74.62	62.72

Uhlíkové atomy substituentů:

^a **16xOCH₂ (Bn)**: 76.42(2), 76.04(2), 73.97(2), 73.38(4), 73.33(2), 73.00(2) and 72.28; **16xC₆H₅ (Bn)**: 139.26(4), 139.20(2), 138.59(2), 138.27(2), 137.96(4), and 137.79(2); 128.34(4), 128.32(8), 128.26(4), 128.13(4), 128.05(8), 127.993(4), 127.984(4), 127.976(4), 127.958(4), 127.84(8), 127.76(4), 127.74(2), 127.64(2), 127.61(2), 127.60(2), 127.12(2), 127.10(2), 127.07(4), 127.00(2), 126.81(2) and 126.33(4).

^b **16xOCH₂ (Bn)**: 75.81(2), 75.39(2), 75.27(2), 73.49(2), 73.41(2), 73.02(2), 72.79(2) and 72.42; **16xC₆H₅ (Bn)**: 139.35(2), 139.34(2), 139.32(2), 138.36(2), 138.34(2), 138.28(2), 138.22(2) and 138.15(2); 128.33(4), 128.30(4), 128.18(2), 128.10(4), 127.98(4), 127.96(6), 127.69(4), 127.68(4), 127.65(4), 127.58(4), 127.56(2), 127.49(4), 127.44(4), 127.40(2), 127.33(2), 127.30(4), 127.14(4), 126.89(2) and 126.86(2).

^c **16xOCH₂ (Bn)**: 76.28(2), 75.42(2), 74.69(2), 74.09(2), 73.28(2), 73.20(2), 72.99(2) and 72.08(2); **16xC₆H₅ (Bn)**: 139.32(2), 139.30(2), 139.27(2), 138.46(2), 138.34(2), 138.29(2), 138.28(2) and 138.16(2); 128.31(4), 128.21(4), 128.19(4), 128.13(4), 128.02(4), 127.99(4), 127.97(4), 127.92(4), 127.87(4), 127.80(4), 127.63(2),

127.48(8), 127.46(4), 127.41(2), 127.34(4), 127.32(2), 127.20(2), 127.14(4), 126.96(2), 126.90(2), 126.83(4) and 126.80(2); **2xOTIPS**: 18.00(6), 17.86(6) and 11.88(6).

^d **2xOTBDMS**: 26.00(6), 18.16(2), -5.06(2) and -5.20(2).

^e **2xOTIPS**: 18.56(6), 18.51(6) and 13.28(6).

^f **16xOCH₃**: 61.85(2), 61.83(2), 61.70(2), 58.96(2), 58.88(2), 57.84(4) and 57.56(2); **OTIPS**: 17.99(6), 17.95(6), 12.04(6).

^g **16xOCH₃**: 61.87(2), 61.85(2), 61.54(2), 59.13(2), 59.07(2), 58.32(2), 57.86(2) and 57.80(2).

^h **16xOCH₃**: 61.89(2), 61.77(2), 61.76(2), 59.19(2), 59.10(2), 58.02(4) and 57.96(2).

ⁱ **16xOCH₃**: 61.72(2), 61.62(4), 59.18(2), 59.15(2), 58.05(2), 58.04(2) and 58.02(2).

^j **16xOCH₂ (Bn)**: 75.72(2), 75.59(2), 75.23(2), 73.48(2), 73.46(2), 72.96(2), 72.78(2) and 72.59(2); **16xC₆H₅ (Bn)**: 139.72(4), 139.19(2), 138.38(2), 138.21(2), 138.08(4), 137.97(2), 128.32(4), 128.30(4), 128.18(4), 128.17(4), 128.15(4), 128.02(4), 127.98(16), 127.78(4), 127.77(4), 127.75(4), 127.67(2), 127.59(4), 127.49(2), 127.44(2), 127.41(2), 127.36(4), 127.25(4), 126.95(6) and 126.91(2).

^k **4xOAc**: 170.61(2), 170.54(2), 20.97(2) and 20.92(2); **12xOCH₂ (Bn)**: 75.86(2), 75.42(2), 75.40(2), 73.24(2), 73.10(2) and 72.83(2); **12xC₆H₅ (Bn)**: 139.10(2), 139.09(2), 139.07(2), 138.20(2), 138.14(2), 137.99(2), 128.34(4), 128.21(4), 128.18(4), 128.09(4), 128.07(10), 128.04(4), 127.84(4), 127.81(4), 127.76(2), 127.58(4), 127.33(4), 127.15(4), 127.11(2), 127.07(2) and 127.04(4).

^l **12xOCH₂ (Bn)**: 76.30(2), 76.03(2), 74.25(2), 73.63(2), 73.18(2) and 72.80(2); **12xC₆H₅ (Bn)**: 139.08(4), 139.04(2), 138.26(2), 138.14(2), 137.81(2), 128.50(4), 128.28(4), 128.22(4), 128.10(14), 128.06(8), 127.90(2), 127.83(4), 127.71(2), 127.61(4), 127.32(2), 127.31(4), 127.17(2), 126.91(2) and 126.41(4).

^o **16xOCH₂ (Bn)**: 75.77(2), 75.64(2), 75.08(2), 73.46(4), 73.08(2), 72.84(2) and 72.58; **16xC₆H₅ (Bn)**: 139.29(4), 139.21(2), 138.39(2), 138.23(2), 138.15(2), 138.06(2) and 138.03(2); 128.31(4), 128.30(4), 128.19(8), 128.13(4), 127.99(10), 127.97(4), 127.96(4), 127.83(4), 127.80(4), 127.70(4), 127.65(2), 127.58(2), 127.54(4), 127.51(2), 127.47(2), 127.39(6), 127.32(4), 126.97(2), 126.96(2) and 126.90(4).

^p Chemické posuny uhlíkových signálů určeny z 2D-H,C-HSQC spektra (přímá detekce nebyla úspěšná vzhledem k velmi malému množství vzorku).