



Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně
Fakulta technologická

Disertační práce

**Syntéza a supramolekulární chování
multitopických ligandů na bázi kubanu**

**Synthesis and supramolecular behaviour
of multitopic cubane-based ligands**

Autor: **Ing. Kristýna Jelínková**

Studijní program: Chemie a technologie materiálů P2808

Studijní obor: Technologie makromolekulárních látek 2808V006

Školitel: doc. Mgr. Robert Vícha, Ph.D.

Zlín, září 2020

© Kristýna Jelínková

Klíčová slova: kuban, supramolekulární chemie, hostitel–host chemie, multitopické ligandy

Keywords: cubane, supramolecular chemistry, host-guest chemistry, multitopic guests

Práce je dostupná v Knihovně UTB ve Zlíně.

ABSTRAKT

Multitopické ligandy mohou vázat na svá vazebná místa různé makrocykly a díky interakcím mezi různými druhy hostitelských molekul mohou vykazovat velmi zajímavé vazebné chování. Proto se předložená disertační práce zabývá přípravou a především studiem supramolekulárních vlastností zejména tritopických kubanových ligandů obsahující jako centrální vazebný motiv kubanovou klec, která je vysoce atraktivní pro cucurbit[7]uril (CB7) a cucurbit[8]uril (CB8).

Dále jsme hledali vhodnou klecovou strukturu pro tvorbu inkluzního komplexu s cucurbit[6]urilem (CB6), který tvoří inkluzní komplexy zejména s alifatickými řetězci. Nejprve byl pro tyto účely připraven jednoduchý 1,4-diaminokuban dihydrochlorid a následně i 2,6-disubstituovaný derivát spiro[3.3]heptanu, který má menší efektivní poloměr v rovině kolmé na osu ligandu než kubanová klec.

V průběhu výzkumu supramolekulárních interakcí 1,4-diaminokubanu dihydrochloridu bylo experimentálně ověřeno, že kubanová klec je pro CB6 příliš objemná. Tuto skutečnost potvrdily i výsledky RTG analýzy komplexů kubanového ligandu s CB7 a acyklickým glykolurilovým hexamerem (GLY6). Naproti tomu bisimidazoliový ligand odvozený od spiro[3.3]heptanu komplex s CB6 tvoří a pomocí ITC titrace byla stanovena hodnota asociační konstanty $\log K_{CB6}=4,68$.

Dále jsme se věnovali přípravě šesti modelových (benz)imidazoliových ligandů s adamantanovým vazebným místem, které se lišily vzdáleností mezi adamantanovou klecí a kladně nabitým imidazoliem, a také v substituentech v pozicích 3 a 5 na adamantanové kleci. Výsledky zkoumání supramolekulárního chování ukázaly, že malá změna vzdálenosti vazebného místa od kationtu, realizovaná nahrazením methylenového můstku ethylenovým

nebo propylenovým, stabilitu komplexu výrazně neovlivní. Byla také potvrzena selektivita CB7/CB8 vůči ligandu s 3,5-dimethyladamantanovým substituentem. Všech šest jednovazebných ligandů tvoří komplexy s α -, β -, γ -CD, i s CB7 a CB8 se stechiometrií 1:1.

Jako reference pro kubanové vazebné místo byl použit bisimidazoliový kubanový ligand, který tvoří stabilní 1:1 komplexy s CB7 a CB8 ($\log K_{\text{CB7}}=11,95$ a $\log K_{\text{CB8}}=9,18$ ve vodě při 30 °C), slabý komplex s β -CD ($\log K_{\beta\text{-CD}}<2$) a relativně stabilní komplex s GLY6. Komplex s γ -CD nebyl detekován pomocí ITC ani NMR.

Následovala příprava tří tritopických bisimidazoliových kubanových ligandů obsahujících jedno centrální kubanové a dvě terminální adamantanová vazebná místa. Tritopické ligandy se strukturně lišily, stejně jako v případě modelových (benz)imidazoliových ligandů, ve vzdálenosti terminálního vazebného místa od kationtu, a dále také v substituentech v pozicích 3 a 5 na adamantanové kleci. Studium jejich supramolekulárních vlastností ukázalo, že všechny tři tritopické ligandy shodně vážou dva β -CD, jeden γ -CD s největší pravděpodobností na centrálním kubanovém místě, a dva CB8 na terminálních adamantanových místech. Nejvýznamnější rozdíly v chování ligandů byly pozorovány v systémech obsahujících CB7, kdy se ukázalo, že malá změna ve vzdálenosti vazebných míst výrazně ovlivnila vazebné chování připravených ligandů. Ligand s kratší ethylenovou spojkou váže CB7, v důsledku repulsivních interakcí mezi portály CB7, nejprve na terminálních adamantanových pozicích. Teprve v přebytku CB7 obsazuje pomalu třetí jednotka CB7 centrální kubanové vazebné místo. Naopak ligand s propylenovým linkerem váže CB7 ihned na všechna tři vazebná místa. Třetí ligand nesoucí 3,5-dimethyl-substituovanou adamantanovou klec obsahuje pro CB7 prakticky jen jedno atraktivní vazebné místo, a tím je centrální kubanová klec. Proto také tento ligand tvoří s CB7 komplex se stechiometrií 1:1. Kromě repulzivních interakcí mezi portály CB_n

byly pozorovány i případy, kdy uspořádání komplexu bylo podmíněno atraktivními interakcemi mezi CB7 a β -CD.

Výsledky této práce mohou být využity při návrhu vazebného motivu pro CB6, nových multitopických ligandů nebo vazebných motivů vhodných pro γ -CD.

ABSTRACT

Multitopic ligands can bind different macrocycles to their binding sites. Due to interactions between different types of host molecules, they can display interesting binding behaviour. Therefore, we decided to prepare and study the supramolecular properties of tritopic cubane-based ligands containing a cubane cage as a central binding motif that is highly attractive for CB7 and CB8.

We also looked for a suitable structure, which would be able to form an inclusion complex with CB6. For this purpose, a simple 1,4-diaminocubane dihydrochloride was prepared. During the study of supramolecular interactions of 1,4-diaminocubane dihydrochloride, it was experimentally verified that the cubane cage is too bulky for CB6. This fact was also confirmed by the X-ray analysis of single crystals of CB7 and GLY6 complexes with cubane-based ligand.

Therefore, we decided to synthesize 2,6-disubstituted spiro[3.3]heptane derivative, which has smaller effective radius of molecule than the cubane cage. Bisimidazolium derivative of spiro[3.3]heptane formed an inclusion complex with CB6. The value of the association constant $\log K_{CB6}=4.68$ was determined by ITC titration.

Continuing our work, we prepared six model (benz)imidazolium salts with one adamantane binding site, which differed in the distance between adamantane cage and the positively charged imidazolium ring and also in the substituents at positions 3 and 5 of the adamantane cage. The results showed that a small change in the distance between the binding site and the cation (realised by replacing of methylene with ethylene or propylene linker) does not significantly affect the stability of the complex while selectivity of CB7/CB8 towards the 3,5-dimethyladamantane substituent was retained. All six

adamantane-based ligands formed complexes with α -, β -, γ -CD, CB7 and CB8 with 1:1 stoichiometry.

A bisimidazolium cubane-based ligand was used as a reference for the cubane binding site. This guest forms stable 1:1 complexes with CB7 and CB8 ($\log K=11.95$ and 9.18 in water at $30\text{ }^{\circ}\text{C}$), a weak complex with β -CD ($\log K<2$). A complex with γ -CD was not detected at all.

The preparation of three tritopic bisimidazolium cubane-based ligands containing one central cubane and two terminal adamantane binding sites followed. Similarly to the model (benz)imidazolium ligands, tritopic ligands differed in the distance between the terminal binding site and the cation (different distance between binding sites) and also in the substituents at positions 3 and 5 of adamantane cage. The results showed that all three tritopic ligands are able to bind two β -CD and two CB8 to the terminal adamantane sites. One γ -CD unit is most likely bound to the central cubane site. Tritopic ligands provided the most interesting differences in the presence of CB7. It was shown that only a small change in the distance between binding sites significantly affects the binding behaviour of the prepared ligands. The shorter ligand with the ethylene linker bound CB7 only to the terminal adamantane binding sites due to repulsive interactions between the portals, when two equivalents of CB7 are in the mixture. When more than two equivalents of CB7 are present, cubane-based ligand slowly occupies the central cubane binding site to form a 1:3 complex. In contrast, the ligand with a propylene linker immediately provided all three binding sites after addition of one equivalent of CB7 to yield a complex mixture of supramolecular aggregates. The third ligand, bearing the 3,5-dimethyl-substituted adamantane cage, contains only one binding site for CB7 – a central cubane cage – and therefore formed a supramolecular complex with a 1: 1 stoichiometry.

The results obtained within this work can be used for the design of a binding motif for CB6, new multitopic ligands or attractive ligands suitable for γ -CD.

PODĚKOVÁNÍ

Na tomto místě bych ráda poděkovala zejména doc. Mgr. Robertu Víchovi, PhD. za jeho čas, cenné rady a podnětné připomínky, které významně napomohly vzniku této práce.

Dále děkuji všem z Ústavu chemie za jejich pomoc a vytvoření příjemného pracovního prostředí. Děkuji Ing. Zdeňce Pruckové, PhD. za vstřícný přístup při měření ITC analýz a Ing. Michalu Rouchalovi, PhD. za měření ESI-MS.

Poděkování patří také docentovi Marku Nečasovi z Ústavu chemie PřF MU za RTG strukturní analýzy a Markétě Erendesové z výzkumné skupiny profesora Vladimíra Šindeláře (PřF MU) za poskytnutí glykolurilového hexameru, který se stal důležitou součástí NMR experimentů.

Mé poděkování patří také rodině a blízkým přátelům za podporu za pomoc a podporu během studia.

OBSAH

Abstrakt.....	3
Abstract.....	6
Poděkování.....	9
Úvod.....	13
Teoretická část	15
1 Hostitelské molekuly	15
2 Klecové uhlovodíky.....	21
2.1 Komplexy derivátů klecových uhlovodíků s hostitelskými molekulami	24
2.2 Supramolekulární systémy	28
3 Kuban.....	33
3.1 Vlastnosti kubanu a jeho stabilita.....	33
3.2 Historie kubanu a jeho syntéza.....	33
3.3 Využití kubanu.....	34
Cíle disertační práce.....	37
Výsledky a diskuze	39
4 Úvod.....	39
5 Jednoduchý kubanový ligand	41
5.1 Příprava.....	41
5.2 Supramolekulární vlastnosti	43
5.3 RTG analýza komplexů látky 9 s CB7, CB8 a GLY6.....	45
5.4 Shrnutí.....	46

6	2,6-disubstituované deriváty spiro[3.3]heptanu.....	47
6.1	Příprava derivátů spiro[3.3]heptanu substituovaných v poloze 2 a 6	47
6.2	Supramolekulární vlastnosti derivátů spiro[3.3]heptanu substituovaných v poloze 2 a 6	50
6.3	Shrnutí	57
7	Adamantylové modelové (benz)imidazoliové ligandy	59
7.1	Příprava adamantylových (benz)imidazoliových ligandů	59
7.2	Supramolekulární vlastnosti adamantylových modelových ligandů	63
7.3	Shrnutí	74
8	Tritopické kubanové ligandy	75
8.1	Příprava tritopických kubanových ligandů	75
8.2	Supramolekulární vlastnosti tritopických kubanových ligandů	77
8.2.1	Binární systémy.....	78
8.2.2	Ternární systémy.....	96
8.3	Kinetické experimenty ligandu 23a	109
8.4	Shrnutí	113
	Experimentální část	117
9	Přístrojové vybavení a chemikálie	117
10	Syntézy	121
	Závěr.....	139
	Curriculum vitae a publikační činnost	143
	Seznam zkratk.....	145
	Přílohy na CD	147

ÚVOD

Kuban je vysoce symetrický klecový uhlovodík, který je pozoruhodně stabilní, ačkoli je jeho struktura velmi napjatá. Známé syntetické postupy popisují cesty vedoucí nejčastěji k 1,4-disubstituovaným derivátům kubanové klece. Tyto látky jsou vhodnými prekurzory pro přípravu supramolekulárních ligandů, protože případné objemnější substituenty jsou umístěny v protilehlých vrcholech kubanové krychle a nebrání vzniku inkluzního komplexu s hostitelskými makrocycly.

V naší výzkumné skupině se dlouhodobě zabýváme přípravou a studiem vícevazebných ligandů. Zajímalo nás, zda lze centrální kubanové místo použít pro přípravu vícevazebných ligandů a jaké nové vlastnosti ligandů budou s tímto strukturním motivem spojeny. Multitopické ligandy představují velmi zajímavé supramolekulární komponenty, které mohou vázat několik různých makrocyclů současně. Jejich význam spočívá především v popisu supramolekulárního chování jak jednotlivých vazebných míst, tak i ligandu jako celku. Multitopický ligand totiž může obsazením jednoho vazebného místa makrocyclem, zejména působením laterálních interakcí mezi jednotlivými makrocycly, ovlivnit afinitu zbylých vazebných míst. Znalosti vazebných možností multitopických ligandů jsou významným faktorem při návrhu a syntéze funkčních supramolekulárních systémů, jako jsou například molekulární senzory, spínače nebo umělé enzymy.

Výzkumná část předložené disertační práce je rozdělena do několika tematických okruhů. První zahrnuje syntézu jednoduchého kubanového ligandu, který by mohl tvořit inkluzní komplex s CB6. Dalším zajímavým strukturním motivem byl 2,6-disubstituovaný derivát spiro[3.3]heptan. Tato rigidní struktura, složená ze dvou cyklobutanových kruhů, má v porovnání s kubanovou klecí menší efektivní průměr v rovině kolmé na osu ligandu. Proto byl v rámci této práce připraven dikationtový modelový ligand odvozený od výše

zmíněného disubstituovaného spiroheptanu a byly prostudovány jeho vazebné schopnosti.

Třetím projektem byla příprava šesti modelových jednovazebných (benz)imidazoliových ligandů, které po plné spektrální charakterizaci a popisu supramolekulárních vlastností sloužily jako referenční látky adamantanového vazebného místa při studiu vazebného chování tritopických kubanových ligandů.

Závěrečná kapitola se zabývá tritopickými kubanovými ligandy, které svojí strukturou vycházejí z modelových ligandů. Celkem byly připraveny tři ligandy obsahující jedno centrální kubanové a dvě terminální adamantanová vazebná místa. Zajímalo nás, nakolik mohou rozdíly ve struktuře ligandů ovlivnit jejich výsledné supramolekulární chování.

TEORETICKÁ ČÁST

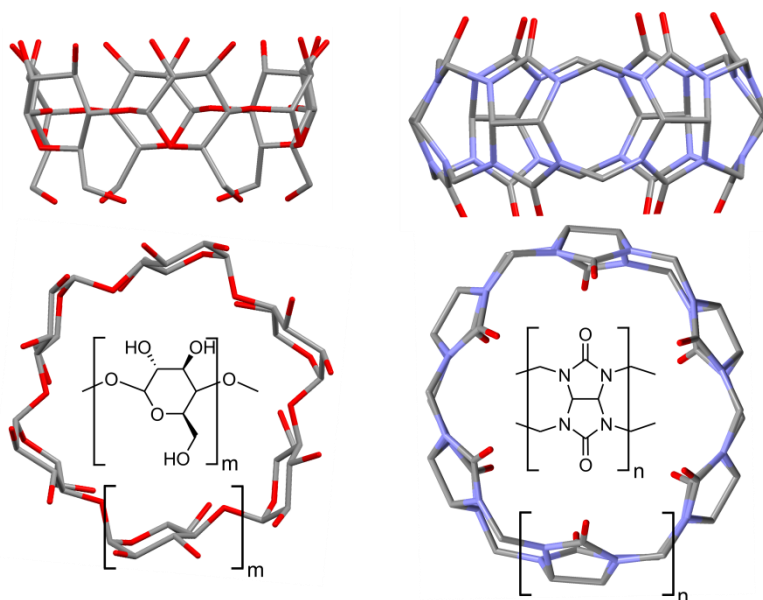
Během posledních několika desítek let se supramolekulární chemie stala významnou mezioborovou disciplínou, která rozvíjí a propojuje oblast biologie, chemie, fyziky, nanotechnologie a materiálové vědy. Supramolekulární chemie se zabývá interakcí mezi molekulami prostřednictvím nekovalentních vazeb. Tyto slabé interakce – jako jsou van der Waalsovy síly, ion–dipólové interakce nebo hydrofobní efekt – hrají zásadní roli v biologických strukturách a procesech. Znalosti principů platných u jednoduchých syntetických systémů můžeme aplikovat při syntéze a následném zkoumání chování složitějších systémů, které nám pomáhají pochopit biologické procesy na molekulární úrovni, a které mohou mít zajímavé funkční vlastnosti napodobující roli biologicky aktivních látek, například enzymů.^{1,2}

Klecové uhlovodíky přitahují pozornost zejména kvůli své vysoce symetrické rigidní struktuře, díky které slouží jako výborný základ pro přípravu zajímavých ligandů pro supramolekulární hostitel–host systémy. Ukázalo se, že deriváty klecových uhlovodíků, například adamantanu, diamantanu či bicyklo[2.2.2]oktanu, jsou schopny tvořit velmi stabilní komplexy s cyklodextriny a zejména pak s cucurbit[*n*]urily. Po celou dobu, kdy byly zkoumány supramolekulární interakce klecových uhlovodíků, zůstávala jedna synteticky dostupná a stabilní struktura opomíjena: uhlovodíková klec ve tvaru krychle – kuban.

1 Hostitelské molekuly

Pro studium supramolekulárního chování neutrálních či kladně nabitých ligandů (hostů) jsou nejčastěji využívány jako hostitelské molekuly cyklodextriny (CD) a cucurbit[*n*]urily (CB*n*). Tyto dva typy makrocyclických sloučenin jsou si podobné některými geometrickými parametry. Při stejném počtu základních jednotek mají srovnatelnou velikost vnitřních kavit a podobné vazebné schopnosti. Přesto mezi nimi existuje několik významných rozdílů.

Molekuly cyklodextrinů mají tvar komolého kužele a jsou chirální. Jsou připravovány enzymatickou degradací škrobu, odkud je dále izolován α -, β - a γ -CD obsahující 6,7, respektive 8 základních glukózových jednotek. Širší portál CD je lemován sekundárními hydroxyly, užší pak primárními hydroxylovými skupinami. Cyklodextriny jsou hydrofilní látky s vnitřní hydrofobní kavitou, která umožňuje vznik inkluzních komplexů ve vodě s lipofilními částmi molekul zejména díky hydrofobnímu efektu. Na rozdíl od CB, kde jsou základní jednotky spojené párem methylenových můstků, jsou monomery u CD spojeny pouze jedním můstkem v podobě glykosidické vazby a molekuly cyklodextrinů se tak mohou lépe přizpůsobit ligandu. Na druhou stranu flexibilita CD snižuje jejich selektivitu a stabilitu supramolekulárních komplexů.^{3,4}



Obrázek 1 Struktura a základní jednotka cyklodextrinů (vlevo) a cucurbit[n]urilů (vpravo).

Cucurbit[n]urily svým tvarem připomínají vydlabané dýně. Jsou to syntetické, vysoce symetrické látky s rigidní strukturou, které jsou tvořeny n glykolurilovými jednotkami spojenými $2n$ methylenovými můstky. Oba zrcadlově symetrické portály jsou lemovány karbonylovými kyslíky. Pro studium supramolekulárních komplexů je nejčastěji využíván CB6, CB7 a CB8, nicméně byly popsány i další homology obsahující 5, 10, 13, 14 či 15 základních jednotek.^{5,6,7,8} Cucurbit[n]urily jsou známy jako hostitelské molekuly

pro hydrofobní části ligandů, které vyplňují prostor vnitřní kavity mezi polárními portály. Kromě hydrofobního efektu se na stabilizaci komplexu významně podílejí ion–dipólové interakce zprostředkované pozitivně nabitými částmi ligandů a karbonylovými kyslíkovými atomy CB n .⁴⁹

	α -CD	β -CD	γ -CD	CB6	CB7	CB8
Počet základních jednotek	6	7	8	6	7	8
Výška [Å]	7,9	7,9	7,9	9,1	9,1	9,1
Vnitřní průměr kavity [Å]	-	-	-	5,8	7,3	8,8
Průměr portálů [Å]	4,7 ^a	6,0 ^a	7,5 ^a	3,9	5,4	6,9
	5,3 ^b	6,5 ^b	8,3 ^b			
Objem kavity [Å ³]	174	262	427	164	279	479
Rozpustnost [mg·ml ⁻¹]	145	18,5	232	0,0179	34,9	0,0132

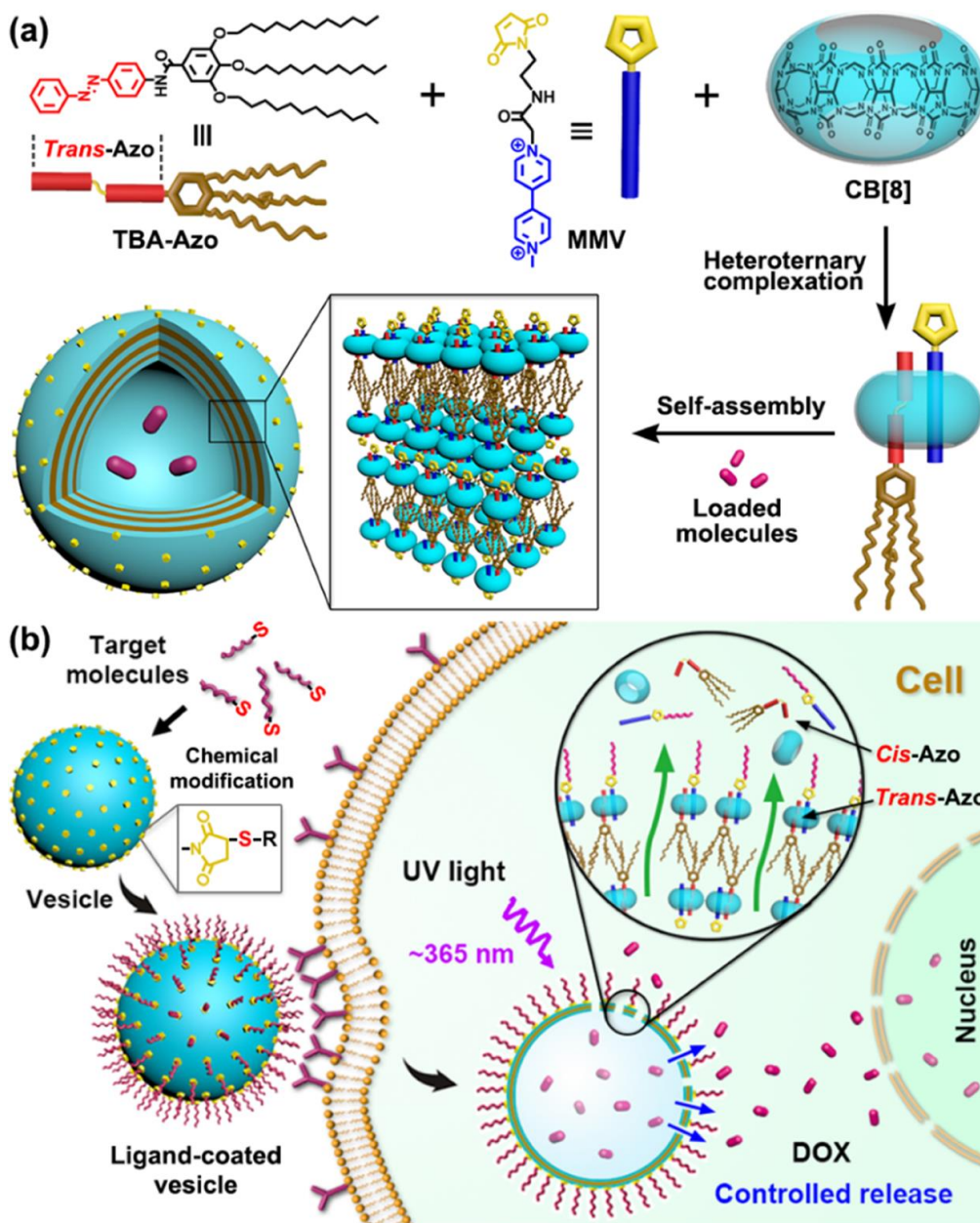
Tabulka 1 Vybrané fyzikální vlastnosti cyklodextrinů a cucurbit[n]urilů; ^aprůměr užšího portálu, ^bprůměr širšího portálu CD.^{3,5}

Cyklodextriny jsou netoxické látky a jejich schopnosti tvořit komplexy s různými látkami lze využít v praxi. Komplexací lze stabilizovat těkavé látky⁹ či barviva,¹⁰ ovlivňovat rozpustnost látek, například léčiv,¹¹ nebo maskovat zápach¹² a hořkou chuť.¹³ β -Cyclodextrin tvoří stabilní komplex s cholesterolem, proto jej lze využít k odstranění až 80 % cholesterolu ze živočišných produktů.¹⁴ Obdobným způsobem lze zabránit hnědnutí ovoce, které je způsobeno oxidací polyfenolů enzymem polyfenoloxidázou, kdy β -CD vytvoří ve vodě rozpustné komplexy s polyfenoly, které nemohou být enzymy oxidovány.¹⁵

Nižší rozpustnost a především obtížnější dostupnost spolu s vysokou cenou cucurbit[n]urilů jsou důvody, proč se prozatím CB neuplatňují v průmyslovém měřítku. I přesto mají nezastupitelnou roli v supramolekulární chemii, neboť jsou schopny tvořit vysoce stabilní komplexy a díky své rigidní struktuře vykazují vysokou selektivitu.

Jedním ze zajímavých příkladů s možným reálným využitím CD i CB je vytvoření supramolekulární modifikované vezikuly obsahující léčivo, které je řízeně uvolněno v místě cílové buňky. Při samoskladbě supramolekulární vezikuly se uplatňuje vz nik supramolekulárního hostitel–host komplexu.

Z vezikuly lze po proniknutí do cílové buňky řízeně „vypustit“ její obsah disociací komplexu.^{16,17}



Obrázek 2 Schematické znázornění (a) fotoresponsivní supramolekulární vezikuly vzniklé prostřednictvím hostitel–host ternárního komplexu (b) cílené doručení léčiva do vnitřního prostředí buňky a jeho následné fotochemicky řízené uvolnění pomocí UV záření.¹⁸

Při vzniku vezikuly zobrazené na Obrázku 2 hraje významnou roli CB8, který má dostatečně velkou kavitu na to, aby mohl současně vázat dva ligandy obsahující aromatické jádro. Tyto ligandy jsou vzájemně stabilizovány pomocí $\pi \cdots \pi$ interakcí. První ligand je substituovaný *trans*-azobenzen s navázanou

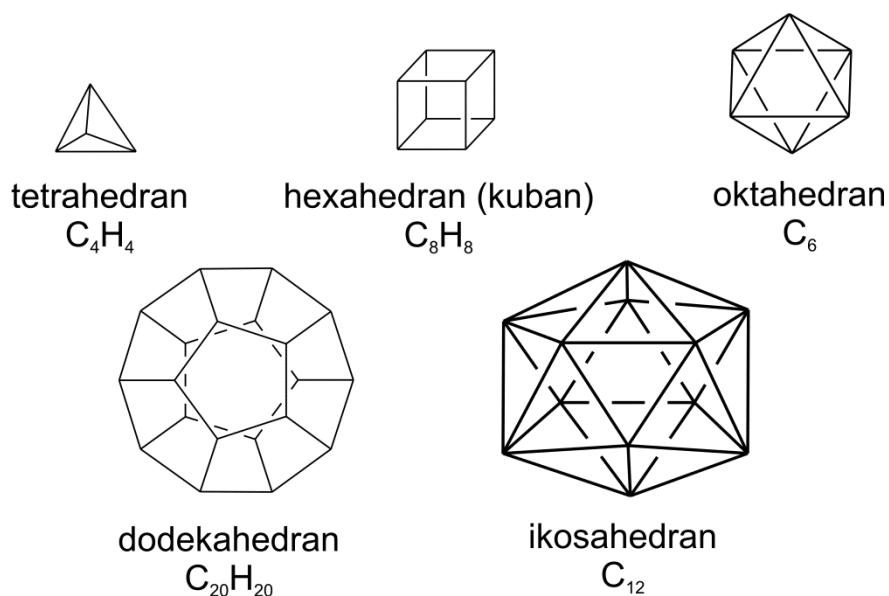
alifatickou hydrofobní částí, která umožňuje propojení jednotlivých vrstev vezikuly. Druhou komponentou je methylviologenový derivát substituovaný maleinimidem. Ze směsi ligandů, CB8 a barviva (nebo léčiva) vznikají velké supramolekulární vezikuly o vnějším průměru 860 nm a tloušťce stěny 40 nm složené ze tří dvojvrstev. Vnější povrch vezikuly obsahující maleinimidové uskupení lze snadno modifikovat pomocí proteinů obsahujících thiolovou skupinu (např. hovězí sérový albumin (BSA)). Díky této modifikaci vykazují vezikuly vysokou specifitu vůči nádorovým buňkám. Po proniknutí do nádorových buněk pomocí endocytózy jsou supramolekulární vezikuly ozářeny UV světlem ($\lambda=365$ nm), konfigurace (*E*)-azo skupiny se přemění na (*Z*), čímž dojde k vyvázání ligandu z kavity CB8, komplexy i vezikula se rozpadá, a dochází k uvolnění nákladu.¹⁸

Dalším praktickým příkladem, kde lze využít supramolekulární chemii, je technologie nanovláken. Obdobným způsobem, kterým vzniká výše popsaná vezikula, kdy CB8 slouží k propojení dvou různých komponent, mohou vznikat také supramolekulární vlákna.¹⁹ První složku tvoří silikonové nanočástice, na kterých jsou navázány polymerní řetězce obsahující methylviologen. Druhou složkou je semikrystalický polymer složený z hydroxyethyl celulósových jednotek nesoucích naftylovou skupinu. Supramolekulární komplex s CB8 je stabilizován pomocí $\pi\cdots\pi$ interakcí mezi naftalenovým jádrem a methylviogeení. Ternární komplex vzniká ve vodném prostředí ve formě hydrogelu. Z 5 mg hydrogelu je možné tažením vytvořit vlákno o délce až 25 cm. Za pokojové teploty dojde během 30 s k odpaření vody z hydrogelového vlákna a vzniká pružné vlákno se stejným průměrem. Syntetické supramolekulární biokompatibilní vlákno vykazuje jedinečnou kombinaci pevnosti a pružnosti. Svými vlastnostmi je podobné vláknu viskózy. Jsou-li k dispozici základní složky supramolekulárního vlákna, je jeho příprava snadná a energeticky nenáročná v porovnání s průmyslově připravovanými vlákny.

2 Klecové uhlovodíky

Klecové uhlovodíky jsou látky složené výhradně z atomů uhlíku a vodíku, které jsou uskupeny do tří a více cyklů tak, že obklopují prostor středu molekuly.²⁰ Atraktivita těchto uhlovodíků je dána vysokou symetrií a rigiditou. Díky tomu vykazují jedinečné fyzikální a chemické vlastnosti. Podle geometrie je lze rozdělit do několika skupin: platónské uhlovodíky, prismaticy, diamantoidní uhlovodíky či bicyklo[*n.n.n*]alkany.

Platónské uhlovodíky (Obrázek 3) jsou analogy platónských těles, jejichž stěny jsou tvořeny shodnými rovnostrannými mnohoúhelníky a z každého vrcholu vychází stejný počet hran. Takových pravidelných mnohostěnů (polyedrů) je celkem pět (čtyřstěn neboli tetraedr, šestistěn neboli krychle, osmistěn neboli oktaedr, dvanáctistěn neboli dodekaedr a dvacetistěn neboli ikosaedr). Doposud byly připraveny tři platónské uhlovodíky nebo jejich příslušné deriváty: tetrahedran, kuban a dodekahedran. Oktahedran a ikosaedran obsahující pouze atomy uhlíku dosud připraveny nebyly. Molekula oktahedranu není stabilní, a molekula ikosaedranu je nereálná, neboť by vyžadovala pěti-vazné uhlíky.



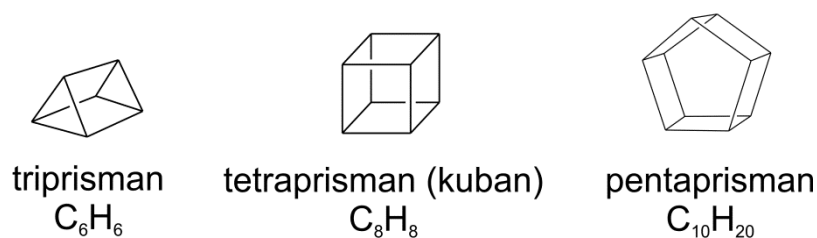
Obrázek 3 Platónské uhlovodíky.

Dvě nejmenší uhlovodíkové klece, tedy čtyřstěn (tetraedr) a šestistěn (kuban) jsou velmi napjaté, neboť vazebné úhly v molekule mezi atomy uhlíku jsou velmi malé (jen 60° , respektive 90°) ve srovnání se $109^\circ 29'$ pro uhlík v SP^3 hybridizovaném stavu. Ve skutečnosti jsou hodnoty valenčních úhlů větší, než úhly svírané spojnicemi vrcholů těles. Maximální elektronová hustota totiž neleží na spojnici vrcholů, jak doložil v případě kubanu Doedens na základě detailní analýzy krystalografických dat.²¹ Molekuly tetraedranu a kubanu jsou ovšem i tak dost napnuté, a proto byl zastáván názor, že není možné tyto látky se sumárním vzorcem $(CH)_n$ připravit.

Zmínky o prvních derivátech kubanu lze nalézt v roce 1964.⁶⁰ V témže roce byl Eatonem a Colem připraven v devíti krocích i samotný kuban s celkovým výtěžkem 5,8 %.⁶¹ Samotný tetraedran doposud syntetizován nebyl, avšak příslušný tetra-*tert*-butyl derivát byl připraven sedmikrokovou syntézou Maierem *et al.* v roce 1978.²²

Přípravou dodekahedranu (dvanáctistěnu) se intenzivně zabýval Pacquette od roku 1974, kdy připravil cyklopentadienové prekurzory pro následné cykloadice.²³ Dodekahedran byl připraven v roce 1982 ve dvaceti třech krocích s výtěžkem 35%. Tato molekula má téměř nulové pnutí.²⁴

Prismany (Obrázek 4) svým tvarem odpovídají pravidelným vícebokým hranolům. Této geometrii odpovídá například triprisman, tetraprisman (již zmíněný kuban), pentaprisman, hexaprisman a další vyšší analogy. Prozatím byly připraveny tři látky zobrazené na Obrázku 4.



Obrázek 4 Příklady prismanů.

Struktura triprismanu byla navržena jako analog benzenu již v roce 1869 Ladenburgem.²⁵ Připraven byl až o více než sto let později Katzem a Actonem, kteří navrhli tříkrokovou syntézu triprismanu, kdy výtěžek prvních dvou kroků je 36 % a třetího pouhých 1,8 %.²⁶

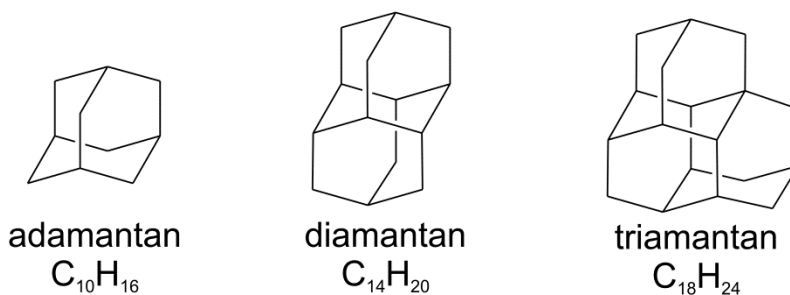
Pentaprisman byl připraven, stejně jako kuban, Eatonem v třináctikrokové syntéze s celkovým výtěžkem 4 %.²⁷

Diamantoidní uhlovodíky (Obrázek 5) obsahují jednotky adamantanu tvořené rigidními cyklohexanovými kruhy v židličkové konformaci. V malých množstvích se vyskytují v ropě, odkud byl v roce 1933 profesorem Landou poprvé získán adamantan.²⁸ Následně byly publikovány syntézy diamantoidů adamantanu, diamantanu, triamantanu a tetramantanu.

Prelog jako první představil v roce 1941 syntézu nesubstituovaného adamantanu s celkovým výtěžkem 0,3 %.²⁹ Adamantan lze také připravit využitím molekulových přesmyků vhodných prekurzorů s Lewisovými kyselinami, zejména AlCl_3 , jako katalyzátorem.³⁰ I když se výtěžky pohybují jen kolem 30–40 %, je tato metoda využívána i v průmyslovém měřítku pro svoji jednoduchost.³¹

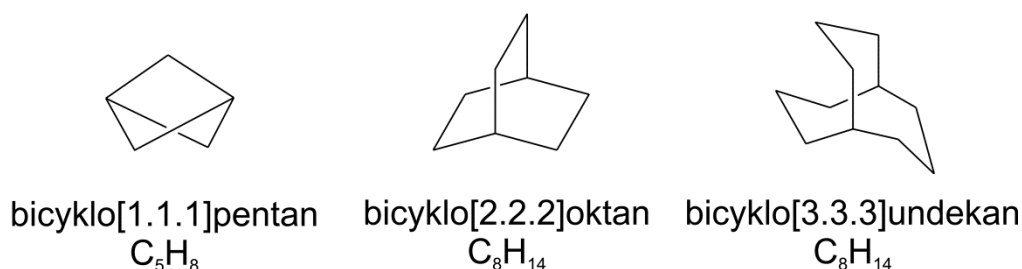
Diamantan byl poprvé připraven v roce 1965 ve dvou krocích v pouhém 1% výtěžku.³² Přípravou diamantanu se dále zabýval Gund a Schleyer, kteří jej připravili z komerčně dostupného prekurzoru ve tříkrokové syntéze s využitím Lewisovské kyseliny a výtěžkem přes 50 %.³³ Schleyer dále představil přípravu triamantanu³⁴ a tetramantanu³⁵.

Vyšší analogy prozatím připraveny nebyly, vyskytují se však ve velmi malém množství (jednotky ppm) v ropě, odkud je lze izolovat. Například hexamantan byl izolován pomocí metody HPLC a následně charakterizován.³⁶



Obrázek 5 Příklady diamantoidních struktur.

Bicyklo[*n.n.n*]alkany jsou další významné klecové uhlovodíky z hlediska supramolekulární chemie. První tři homology jsou bicyklo[1.1.1]pentan, bicyklo[2.2.2]oktan, a bicyklo[3.3.3]undekan (Obrázek 6).



Obrázek 6 Další významné klecové uhlovodíky.

První syntéza bicyklo[1.1.1]pentanu byla publikována v roce 1965, kdy byla připravena tato malá bicyklická molekula pomocí intramolekulární Wurtzovy reakce avšak v nízkém výtěžku.³⁷ Bicyklo[2.2.2]oktan je známý od roku 1935.³⁸ Dnes rozšířená příprava klece bicyklo[2.2.2]oktanu vedoucí k 1,4-disubstituovaným derivátům vycházející z diethyl-sukcinátu byla představena Frazerem v roce 1953.³⁹ Bicyklo[3.3.3]undekan byl připraven v roce 1970 rozšířením bicyklo[3.3.1]nonanu v pěti krocích.⁴⁰

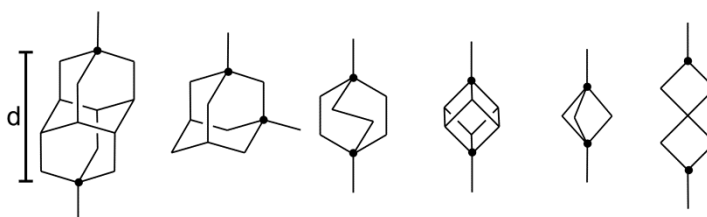
2.1 Komplexy derivátů klecových uhlovodíků s hostitelskými molekulami

Z klecových uhlovodíků lze vhodnou substitucí připravit deriváty, které lze využít jako ligandy pro hostitel–host komplexy. Při vhodném zvolení klecového uhlovodíku, a k němu velikostně odpovídajícího cucurbit[*n*]urilu, lze dosáhnout velmi vysoké stability komplexu.

Dosud byly zkoumány deriváty bicyklo[2.2.2]oktanu, adamantanu a diamantanu. Další klecové uhlovodíky, jejichž deriváty by mohly být

zajímavými ligandy pro hostitel–host komplexy, jsou například kuban, bicyklo[1.1.1]pentan nebo bicyklo[3.3.3]undekan.

Důležité parametry ovlivňující supramolekulární chování ligandů jsou geometrické rozměry samotné uhlovodíkové klece a dále strukturní možnosti umístění substituentů. Jednotlivé klece můžeme mezi sebou porovnat na základě vzdálenosti mezi atomy uhlíků (d), které nesou substituenty, nebo dle objemů klecových struktur⁴¹ (Obrázek 7). Pokud je vzdálenost d natolik malá, že by objemnější substituenty bránily vzniku inkluzního komplexu, lze substituenty od klece „oddálit“ prodloužením hydrofobního vazebného místa pomocí vhodných spojek, tedy například methylenových, ethylenových či ethynylenových skupin.⁵⁵ Žádoucí substituenty jsou takové, které nesou kladný náboj, jenž může interagovat s karbonylovými portály CB, nebo ty, které se mohou podílet na vzniku vodíkových vazeb s portály CD.



$d[\text{Å}]$	4,64	2,52	2,63	2,71	1,87	4,19
$V[\text{Å}^3]$	189	143	120	83	68	102
$PC_{CB6}[\%]$	133	101	84	58	48	72
$PC_{CB7}[\%]$	78	59	49	34	28	42
$PC_{CB8}[\%]$	51	39	33	22	18	28

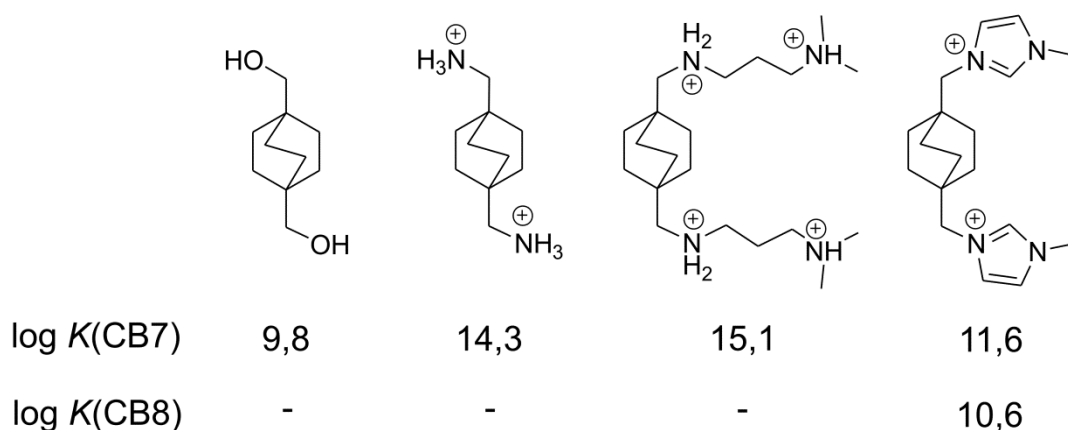
Obrázek 7 Vybrané rozměry pro některé klecové uhlovodíky, kde d je vzdálenost mezi vyznačenými atomy uhlíku, V je van der Waalsův objem, PC (packing coefficient).

Jednou z možností odhadu vzájemné kompatibility uhlovodíkové klece a vnitřního prostoru kavity z hlediska vzniku inkluzního komplexu je tzv. *packing coefficient*, česky balící koeficient (PC). Balící koeficient je dán podílem van der Waalsova objemu uhlovodíkové klece k objemu vnitřní kavity příslušného makrocycly. Pro vznik stabilních inkluzních komplexů v roztoku je jako

optimální uváděna hodnota PC 55 %. Pro pevnou fázi (monokrystaly) je tato hodnota obvykle vyšší než 68 %. Pokud nabývá PC jiných, než optimálních hodnot, je stabilita komplexu obvykle nižší. Aby byl inkluzní komplex v roztoku relativně stabilní, měla by se hodnota PC nalézat v rozmezí 45–65 %.^{42,49}

Komplexy derivátů bicyklo[2.2.2]oktanu

Bicyklo[2.2.2]oktan se dvěma substituenty v pozici 1 a 4 je substituován ve virtuálně vertikální ose molekuly, snadno tedy vzniká komplex s cyklickou symetrickou hostitelskou molekulou. Na Obrázku 8 jsou znázorněny vybrané ligandy bicyklo[2.2.2]oktanu a uvedeny příslušné asociační konstanty s CB7 a CB8.^{43,44} Lze si povšimnout, že v případě objemnějších imidazoliových substituentů dojde ke snížení hodnoty asociační konstanty s CB7.

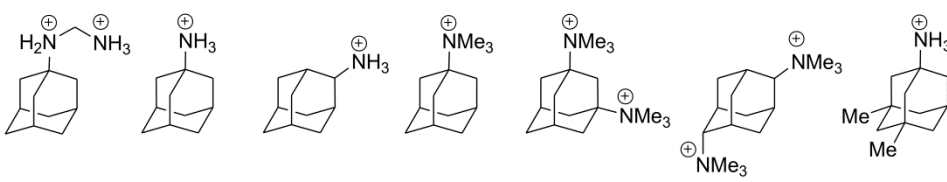


Obrázek 8 Hodnoty asociačních konstant K vybraných derivátů bicyklo[2.2.2]oktanu s CB7 a CB8 (voda, 25 °C).^{43,44}

Komplexy derivátů adamantanu

Na rozdíl od ostatních, zde uvedených, příkladů klecových uhlovodíků nelze připravit disubstituovaný adamantan tak, aby substituenty ležely v ose procházející středem molekuly. Jak lze vidět na Obrázku 9, monosubstituovaný derivát vytváří pevnější komplex s CB7 v porovnání s disubstituovaným adamantanem v poloze 1 a 3, neboť druhý substituent brání lepšímu usazení v relativně těsné kavitě CB7.⁴³ Adamantan substituovaný v poloze 2 a 6 tvoří

s CB7 stabilnější komplex, než adamantan disubstituovaný v poloze 1 a 3.⁴⁷ Zvýšení hodnoty asociační konstanty je dáno vhodnějším umístěním substituentů, neboť jsou-li substituenty v poloze 2 a 6, nedochází k významnému sterickému bránění, jako je tomu v případě substituentů v poloze 1 a 3. Obdobně jako u bicyklo[2.2.2]oktanu, druhá trimethylamoniová skupina nepřekáží při vzniku komplexu s CB8, který má větší průměr kavity, a proto je například komplex 1,3-bis(trimethylamonio)adamantanu s CB8 milionkrát stabilnější než s CB7. Vysokou selektivitu vykazuje CB7 a CB8 v případě memantinu (3,5-dimethyladamantan-1-amin). Komplex s CB8 je o více než sedm řádů stabilnější než komplex s CB7. Vysoká afinita a selektivita je klíčová pro pokročilé supramolekulární systémy.⁴⁵

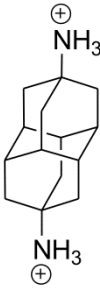

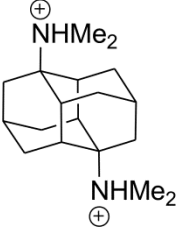


log $K(\text{CB7})^a$	15,7	14,2	14,0	-	-	-	-
log $K(\text{CB7})^b$	-	12,6	12,1	12,2	4,8	13,5	4,4
log $K(\text{CB8})^b$	-	8,9	9,8	11,0	11,0	10,7	11,6

Obrázek 9 Hodnoty asociačních konstant K vybraných derivátů adamantanu s CB7 a CB8 při 25 °C; ^a voda; ^b 50 mM NaOAc, pH 4,74.^{39,45}

Komplexy derivátů diamantanu

Diamantan substituovaný v pozicích 4 a 9 umožňuje snadnou tvorbu inkluzních komplexů s CB7 i CB8, neboť hydrofobní diamantanová klec ideálně vyplňuje kavitu makrocyclu a kladně nabitě substituenty jsou umístěny v oblasti karbonylů portálů. Látka, jejíž struktura je zobrazena na Obrázku 10 uprostřed, vykazuje nejvyšší známou asociační konstantu komplexu s CB7.⁴⁶ Diamantan disubstituovaný v polohách 1 a 6 tvoří sice velmi slabé komplexy s CB7, nicméně s CB8 vytváří vysoce stabilní hostitel–host komplexy.⁴⁷

			
$\log K(\text{CB7})^a$	-	17,9	-
$\log K(\text{CB7})^b$	11,1	15,3	2,8
$\log K(\text{CB8})^b$	11,9	12,3	14,8

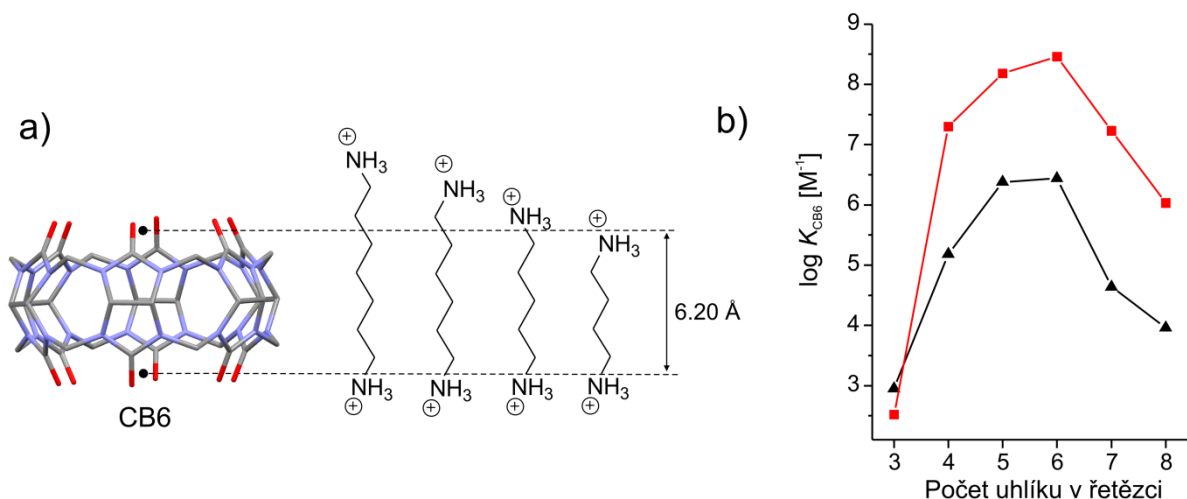
Obrázek 10 Hodnoty asociačních konstant K vybraných derivátů diamantanu s CB7 a CB8. Měření probíhala ^a ve vodě nebo ^b v 50 mM NaOAc při pH 4,74 při 25 °C.^{46,47}

2.2 Supramolekulární systémy

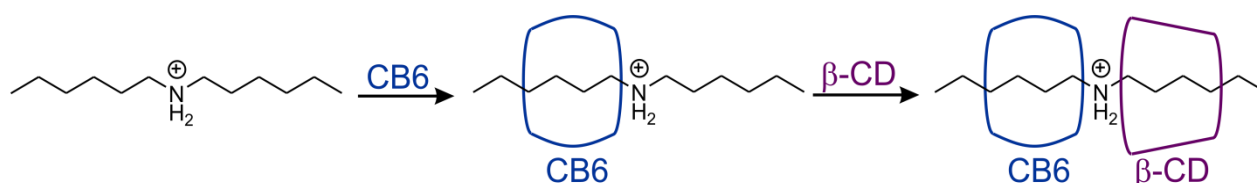
Výslednou podobu a stabilitu supramolekulárních komplexů lze ovlivnit samotnou strukturou ligandu, jsou-li zvaženy určité faktory. Jeden z nejvýznamnějších příspěvků k celkové stabilizaci komplexu CB_n kladně nabitými atomy ligandů představují ion–dipólové interakce portálových karbonylů CB_n a kladně nabitě skupiny ligandu. Proto je třeba vhodně umístit centrum kladného náboje ve struktuře ligandu tak, aby bylo na úrovni CB_n portálů a lipofilní část ligandu mohla efektivně vyplnit kavitu CB. Jako nejběžnější kladně nabitě skupiny v ligandech pro CB_n jsou využívány protonované aminy nebo kvarterní tetraalkylamoniové soli, případně kationty odvozené od imidazolu či pyridinu.

Pro CB_n je charakteristická strukturní selektivita, jak již v roce 1986 demonstrovala skupina prof. Mocka pomocí analýz NMR experimentů, které proběhly v 50% kyselině mravenčí.⁴⁸ Stanovení asociačních konstant bylo zopakováno o 20 let později pomocí metody ITC, v tomto případě měření proběhla za mírnějších podmínek v 50 mM roztoku NaCl.⁷⁹ Na Obrázku 11 je srovnání afinity CB_6 vůči diamoniovým iontům s různě dlouhým uhlovodíkovým můstkem mezi atomy dusíku. Diamoniové ionty s C_5 a C_6 spojkami mají mnohem vyšší asociační konstantu vůči CB_6 než jejich kratší či

delší homology. Pro delší řetězce je obtížné přiblížit kladně nabitě atomy dusíku na úroveň karbonylových portálů, zatímco u kratších homologů je minimálně jedna kladně nabitá skupina nucena vnořit se do lipofilní kavity makrocyklu.⁴⁹



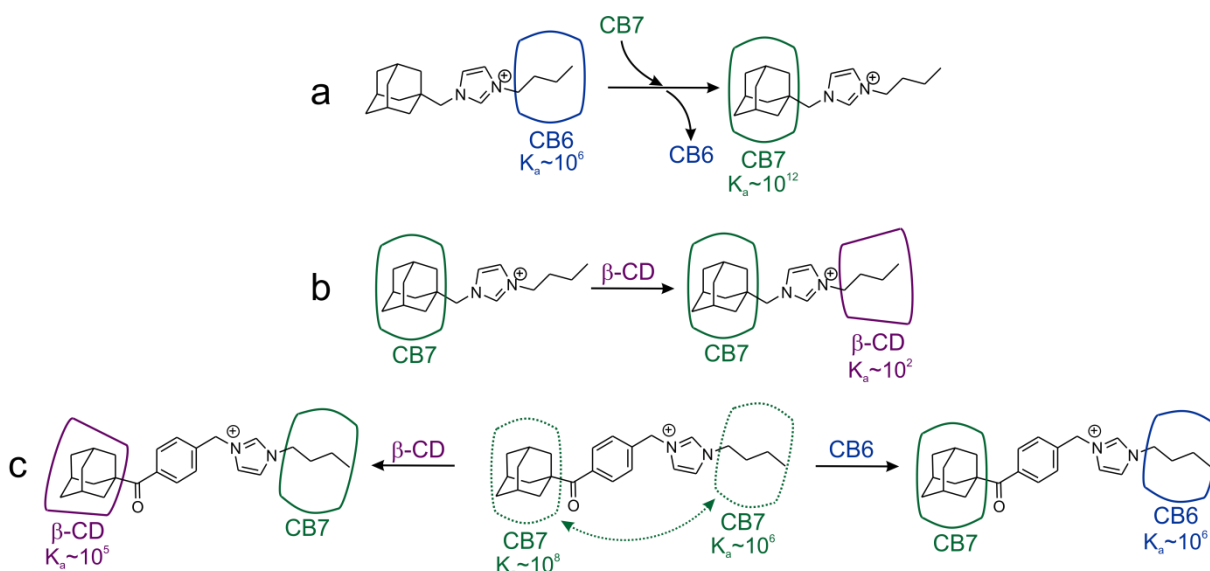
Obrázek 11 (a) Porovnání rozměrů CB6 a různě dlouhých α,ω -alkan diamoniových kationtů; (b) Závislost asociační konstanty ($\log K_{\text{CB6}}$) na délce uhlovodíkového řetězce. Měřeno a stanoveno: \blacktriangle v 50% HCOOH, K stanovena pomocí NMR; \blacksquare v 50 mM NaCl, K stanovena pomocí ITC.



Obrázek 12 Schéma vzniku ternárního komplexu dihexylamonia s CB6 a β -CD.

Hlavní význam vícevazebných ligandů spočívá v možnosti připravit komplexy s více makrocycly navázanými na jeden ligand. Velmi často se využívá kombinace CD a CB_n jako hostitelských molekul pro jejich rozdílné vazebné vlastnosti, a s tím související i výrazně odlišné afinity vůči vazebnému místu, které, spolu s dalšími faktory - jako je například pH či izomerace pomocí UV záření, umožňují řízený vznik heteroternárního komplexu.^{50,51,52} Historicky první příklad řízeného vzniku ternárního komplexu je znázorněn na Obrázku 12.⁵³ Hexylamonium, použitý jako modelová molekula, tvoří stabilní inkluzní komplex s CB6 s hodnotou $\log K_{\text{CB6}}=5,18$ a o něco méně stabilní komplexy s α -CD a β -CD s hodnotami $\log K_{\alpha\text{-CD}}=2,59$ a $\log K_{\beta\text{-CD}}=1,81$. Po přidání CB6

k dihexylamoniu (DHA) dojde k navázání CB6 na jeden alifatický konec. V dalším kroku pak autoři přidali k tomuto komplexu DHA@CB6 cyklodextrin a zjistili překvapivé hodnoty asociačních konstant. Zatímco pro α -CD je to pouze $\log K_{\alpha\text{-CD}}=2,90$ (zvýšení o 0,31 oproti modelu), v případě β -CD dojde k nárůstu až na $\log K_{\beta\text{-CD}}=3,33$ (zvýšení o 1,52 oproti modelu). Pozorovaný nárůst hodnoty asociační konstanty vůči druhému vázanému makrocyklu je možné vysvětlit tím, že komplex DHA@CB6; β -CD je dodatečně stabilizován pomocí interakcí mezi hydroxylovými skupinami CD a karbonyly z CB. Pozitivní interakce mezi makrocykly hrají významnou roli i v dalších složitějších supramolekulárních systémech.

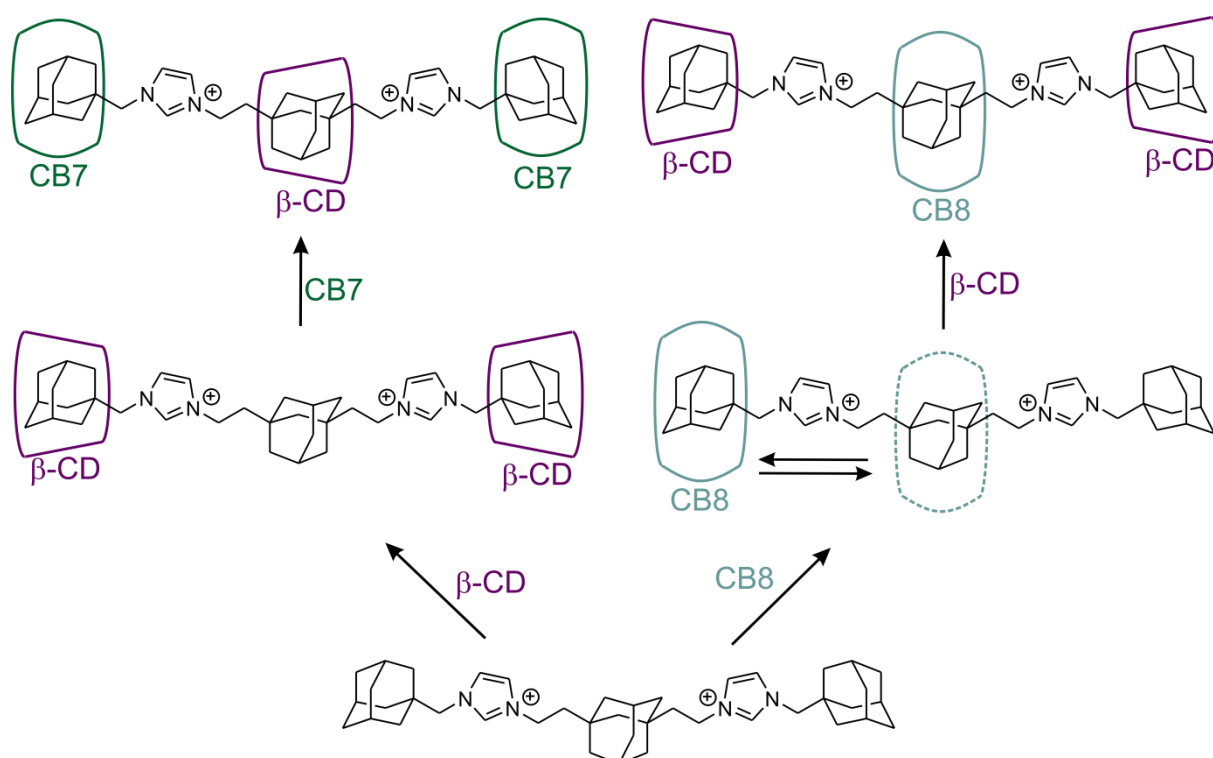


Obrázek 13 Schematické znázornění komplexů adamantylimidazoliových ligandů v přítomnosti (a) CB6 a CB7, (b) CB7 a β -CD, (c) CB6, CB7 a β -CD.

Kromě interakcí mezi makrocykly může výslednou podobu komplexu ovlivnit také vhodně nastavená afinita jednotlivých vazebných míst ligandů vůči použitým makrocyklům. Na Obrázku 13 je znázorněn adamantylimidazoliový ligand, na jehož butylovou část se navléká CB6. Po přidání CB7, který se váže na adamantanový konec ligandu vyšší asociační konstantou než CB6 na butylovou část, dojde k vytěsnění CB6 kvůli repulzi mezi karbonylovými portály dvou CB jednotek. Na stejné molekule ligandu lze pozorovat důsledek

pozitivních interakcí mezi CB7 a β -CD, kdy se CB7 váže na adamantylovou část a β -CD na alifatický konec molekuly.⁵⁴

Imidazoliový ligand obsahující *para*-substituované benzenové jádro (na Obrázku 13c) váže molekulu CB7 přednostně na adamantylovou část. Po přidavku CB6 dojde k vytvoření heteroternárního komplexu, kdy se CB7 váže na adamantyl a CB6 na butyl. Molekula CB7 se váže pevněji na adamantanové místo než na butylové. Překvapivě, po přidavku β -CD se CB7 váže na méně afinitní butylové místo, zatímco β -CD je vázán na adamantyl. Tento ternární komplex je z energetického hlediska nejvýhodnějším uspořádáním.⁵⁴



Obrázek 14 Schematické znázornění vzniku supramolekulárních komplexů s tritopickým adamantanovým ligandem.

Další příklad interakce multitopického ligandu s rozdílnými makrocycly je uveden na Obrázku 14. Tritopický ligand složený ze tří vazebných míst na bázi adamantanu propojených pomocí methylenových a ethylenových můstků s imidazoliovými kruhy je vhodným vazebným partnerem pro makrocycly jako je CB7, CB8 a β -CD. Na obrázku 14 si lze povšimnout rozdílné podoby

výsledných komplexů. V prvním případě je β -CD pomocí dvou molekul CB7 fixován na centrálním adamantanovém vazebném místě, ve druhém případě naopak dvě jednotky β -CD vázané na koncových adamantanových skupinách „zamknou“ CB8 na centrálním adamantanovém místě.⁵⁵

Klecové uhlovodíky představují vhodná vazebná místa zejména pro β -CD, CB7 a CB8, přičemž s CB tvoří vysoce stabilní hostitel–host komplexy. Při navrhování multitopických ligandů lze využít znalostí jednotlivých vazebných míst a připravit tak ligand, který selektivně váže jednotlivé makrocycly. Podobně jako adamantanové ligandy, mohly by vykazovat i deriváty kubanu zajímavé vazebné chování.

3 Kuban

3.1 Vlastnosti kubanu a jeho stabilita

Kuban, či systematicky pentacyklo[4.2.0.0^{2,5}.0^{3,8}.0^{4,7}]oktan, je syntetický vysoce symetrický uhlovodík, který vyniká svojí stabilitou i přesto, že jeho struktura je velmi napjatá.⁵⁶ Vazebné úhly mezi uhlíky v SP^3 hybridním stavu svírají úhel přibližně 90° ,⁵⁷ který je menší než obvyklých $109^\circ 28'$. Kuban je nicméně stabilní, protože rozkladné procesy jsou spojeny s vysokou aktivační energií a výsledné produkty dekompozice jsou stále velmi napjaté.⁵⁸ Kuban se začíná rozkládat při teplotách vyšších než 220°C . V kapalném stavu (b.t.= $133,5^\circ\text{C}$) dosahuje pro uhlovodík nezvykle vysoké hustoty $1,29\text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$.⁵⁹

3.2 Historie kubanu a jeho syntéza

První syntéza kubanové klece byla zveřejněna Eatonem a Colem v roce 1964. V pětikrokové syntéze uvedené na Schématu 1 představili přípravu dimethyl-kuban-1,4-dikarboxylátu (celkový výtěžek 12 %)⁶⁰ a v desetikrokové syntéze představili přípravu samotného kubanu (celkový výtěžek 5,8 %).⁶¹

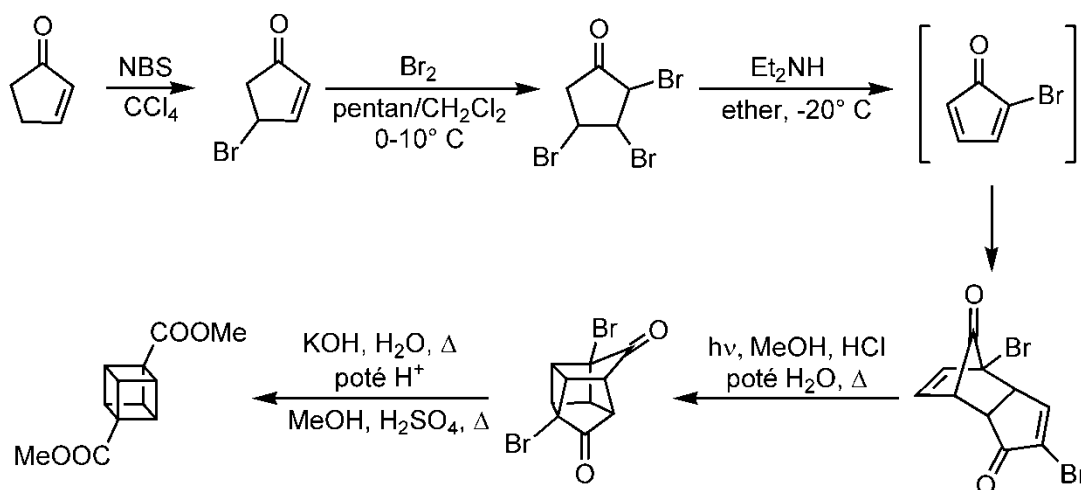


Schéma 1 Syntéza dimethyl-kuban-1,4-dikarboxylátu.

Petit popsal tříkrokovou alternativní syntézu uvedenou na Schématu 2 vedoucí ke kuban-1,3-dikarboxylové kyselině (51,2 %).⁶²

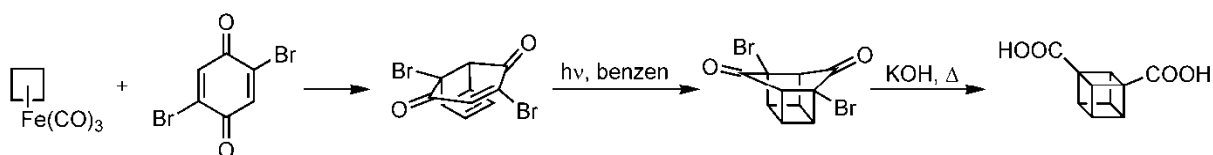


Schéma 2 Syntéza kuban-1,3-dikarboxylové kyseliny.

Později přípravu dimethyl-kuban-1,4-dikarboxylátu modifikoval Chapman s celkovým výtěžkem pouhých 2,3 % (Schéma 3).⁶³ Klíčové kroky Eatona a Chapmana využil Tsanaksidis, který připravil kýžený diester v pěti krocích ve 23,5% výtěžku.⁶⁴

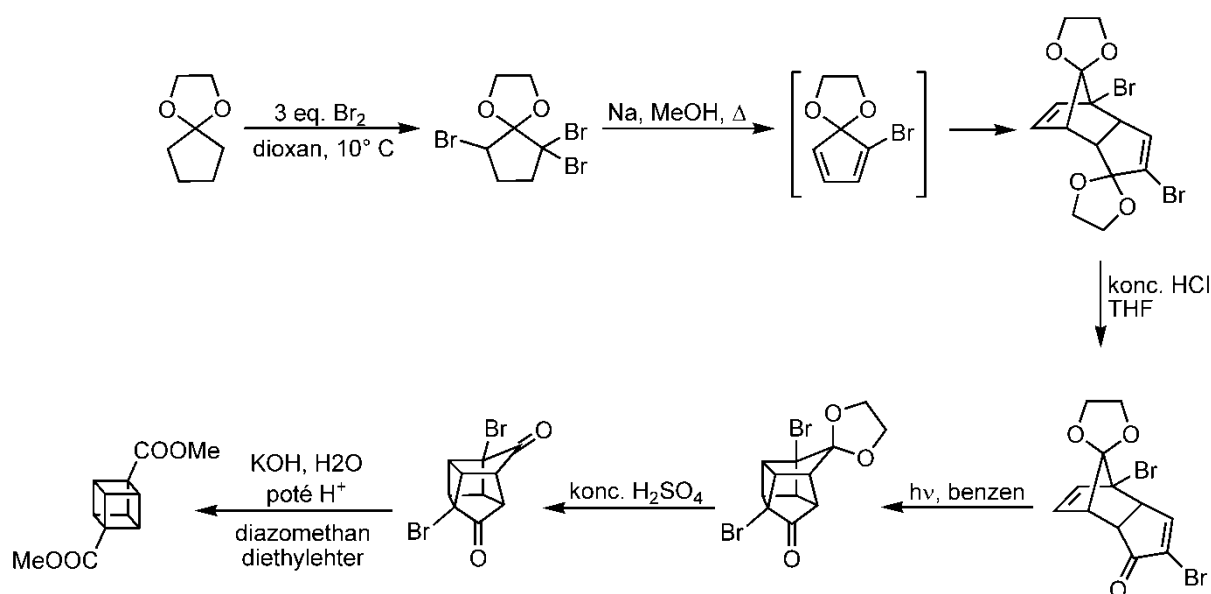


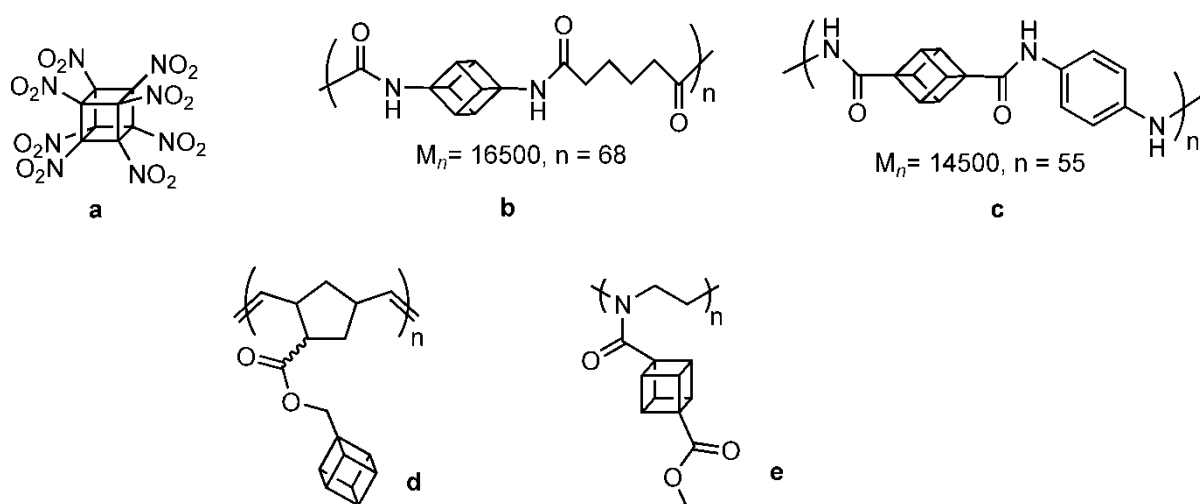
Schéma 3 Syntéza 1,4-disubstituovaného kubanu podle Chapmana.

3.3 Využití kubanu

I přes relativně nesnadnou syntézu elegantní struktury kubanu je v dnešní době známo mnoho různých derivátů kubanu, které vykazují zajímavé vlastnosti.

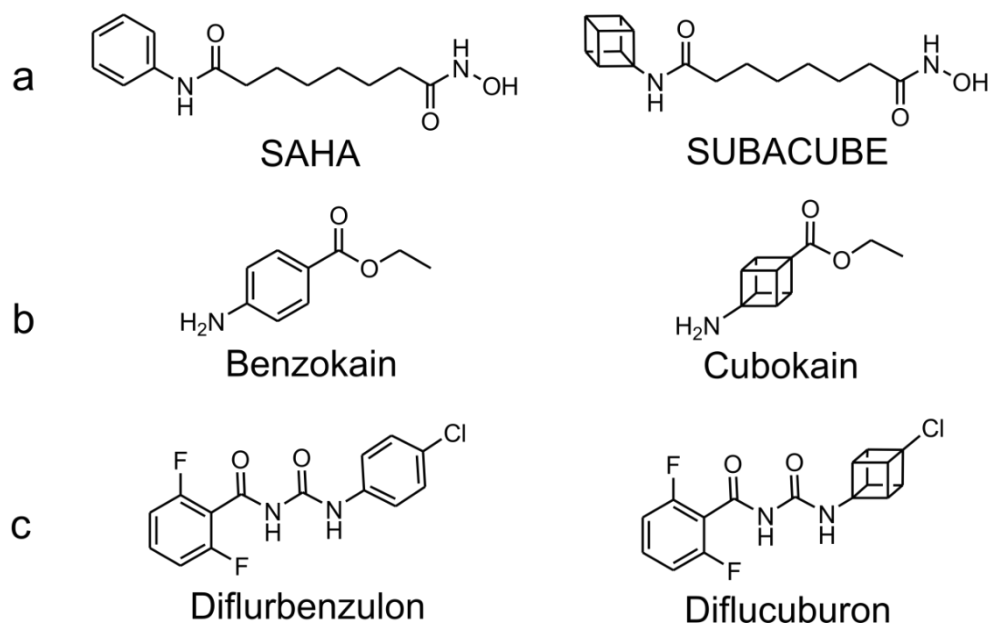
U nitrokubanů byly zkoumány jejich explozivní vlastnosti. Spolu se silou těchto látek je důležitá také jejich stabilita. Ukázalo se, že oktanitrokuban (Obrázek 15a) má detonační tlak 500 kbar, tedy vyšší než nejrozšířenější trinitrotoluen (190 kbar) i než hexanitrohexaazaisowurtzitan (490 kbar).⁶⁵

Pro jedinečné tepelné a fyzikální vlastnosti kubanu byly připraveny polymery obsahující deriváty kubanu, které byly součástí hlavního nebo postranního řetězce. Nicméně polymery b a c na Obrázku 15 byly nerozpustné v běžných rozpouštědlech, což může být důsledek nedostatku volné otáčivosti systému. Během přípravy dokonce došlo v některých případech k vysrážení polymeru z roztoku, a tím byla polymerace předčasně ukončena.⁶⁶ Naopak polymer se strukturou d je rozpustný v nízkomolekulárních rozpouštědlech a vykazuje vysokou teplotní stabilitu až do 400 °C. Dobře rozpustný je i polymer e.⁶⁷



Obrázek 15 Příklady zajímavých sloučenin obsahujících kubanový skelet: oktanitrokuban (a), kopolymer kuban-1,4-diaminu (b), kopolymer kuban-1,4-dikarboxylové kyseliny (c), dva příklady polymerů s kubanem v postranním řetězci (d) a (e).

Eatonova teorie z roku 1992, že benzenové jádro může být díky podobným rozměrům nahrazeno netoxickým kubanem, byla ověřena teprve nedávno. Pro tuto studii byly připraveny kubanové analogy látek obsahujících benzenové jádro používaných ve farmacii nebo zemědělství. Následně byla zkoumána jejich biologická aktivita. Ukázalo se, že ve většině případů mají kubanové analogy podobné biologické účinky. V případě pesticidu difluorbenzulonu (dvojice struktur c na Obrázku 16) vykazoval kubanový analog dokonce vyšší účinky než původní látka s benzenovým jádrem.⁶⁸



Obrázek 16 Látky využívající kuban jako benzenový isoster ve struktuře a) chemoterapeutika, b) anestetika a c) pesticidu.

CÍLE DISERTAČNÍ PRÁCE

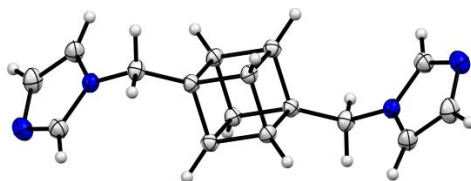
Cíle disertační práce jsou shrnuty v následujících bodech:

1. Na základě literární rešerše navrhnout syntézu supramolekulárních ligandů na bázi kubanu, u kterých lze očekávat supramolekulární interakce s hostitelskými molekulami (cyklodextriny a cucurbit[*n*]urily).
2. Provést a optimalizovat jednotlivé reakční kroky vedoucí k cílovým strukturám.
3. Identifikovat a charakterizovat všechny nově připravené látky pomocí vhodných instrumentálních metod (IČ, ESI-MS, EI-MS, NMR, EA).
4. Prozkoumat vazebné chování připravených kubanových ligandů pomocí NMR a ESI-MS, a určit jejich stabilitu pomocí ITC.
5. Výsledky získané po dobu vědecko-výzkumné činnosti publikovat v mezinárodních odborných časopisech a prezentovat na mezinárodních vědeckých konferencích.

VÝSLEDKY A DISKUZE

4 Úvod

Disertační práce navazuje na mou diplomovou práci,⁶⁹ v rámci které byla optimalizována příprava 1,4-disubstitovaného kubanu a byl připraven první dikationtový kubanový host. Nejprve byl během čtyř reakčních kroků uvedených na Schématu 4 připraven kubanový skelet v podobě kyseliny kuban-1,4-dikarboxylové (**4**).^{70,71} Následnou modifikací a substitucí funkčních skupin⁷² byl připraven dříve nepopsaný bisimidazolový derivát **8**⁸⁹ v celkovém výtěžku 1,2 %. Struktura látky **8** byla potvrzena pomocí RTG difrakční analýzy (Obrázek 17). V průběhu výzkumu se ukázalo, že kubanový bisimidazolový derivát **8** je vhodným prekurzorem pro přípravu multitopických kubanových ligandů.



Obrázek 17 ORTEP zobrazení 1,4-bis(imidazol-1-ylmethyl)kubanu (**8**).

Modelový kubanový ligand (**9**) obsahující jedno vazebné místo byl připraven kvarternizací bisimidazolu **8** pomocí methyl jodidu. ¹H NMR a ITC titrace ukázaly, že ligand **9** tvoří komplex s CB7 a CB8 s hodnotami asociačních konstant $\log K_{\text{CB7}}=11,95$ a $\log K_{\text{CB8}}=9,18$ ve vodě při 30 °C. Ligand **9** tvoří s β -CD velmi slabý komplex $\log K_{\beta\text{-CD}}<2$ a komplex s γ -CD nebyl detekován vůbec.

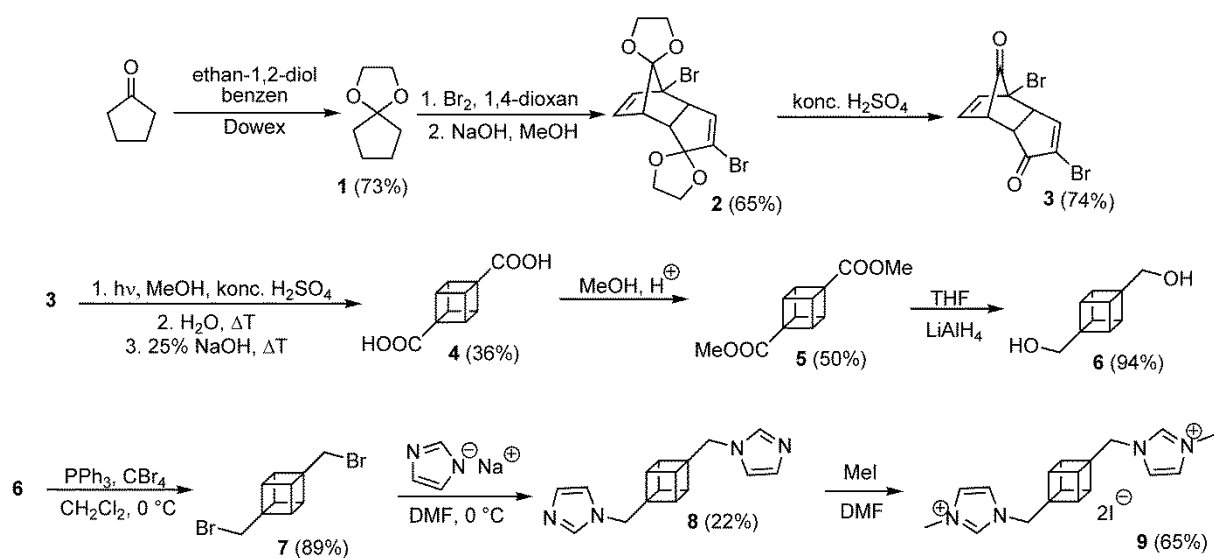


Schéma 4 Syntéza derivátů 1,4-disubstituovaného kubanu.

5 Jednoduchý kubanový ligand

5.1 Příprava

Přestože hodnota $PC=58\%$ pro kubanovou klec a CB6 naznačuje, že komplex kubanového derivátu s tímto cucurbiturilem by mohl být stabilní, první připravený dikationtový ligand **9** komplex s CB6 netvoří. Proto naše myšlenky směřovaly k přípravě jednoduchého kubanového ligandu, který by namísto objemných rigidně orientovaných imidazoliových skupin v pozicích 1 a 4, jež by mohly bránit vzniku inkluzního komplexu s CB6, nesl méně objemné substituenty, například trimethylamoniové skupiny.

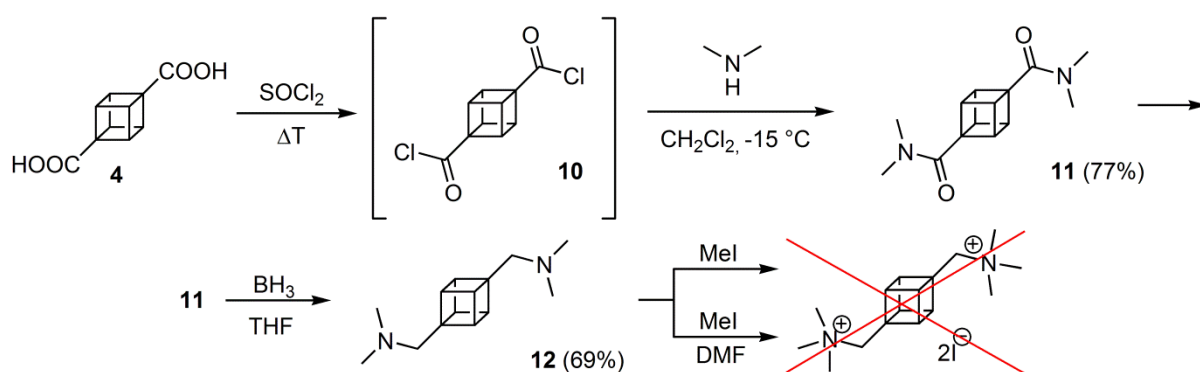
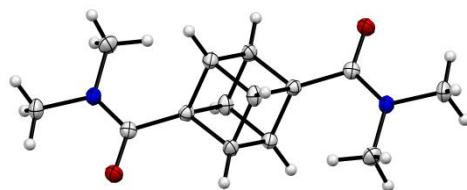


Schéma 5 Příprava 1,4-bis(methyl(trimethylamonio))kuban diiodidu.

Výchozí látkou byla kuban-1,4-dikarboxylová kyselina (**4**), ze které byl připraven odpovídající dichlorid **10**, jenž nebyl v čistém stavu izolován. Látka **10** byla přímo použita pro další krok. Substituce chloridu proběhla za snížené teploty -15 °C , při které je dimethylamin kapalný. Ohřátím reakční směsi dojde k samovolnému odpaření nadbytku dimethylaminu a vzniklý dimethylamin hydrochlorid byl ze směsi odstraněn vytřepáním do vody. Pozvolnou krystalizací látky **11** z dichlormethanu byly získány monokrystaly vhodné pro RTG difrakční analýzu (Obrázek 18), která jednoznačně potvrdila identitu diamidu **11**, který krystalizuje v trojklonné krystalové soustavě.



Obrázek 18 ORTEP zobrazení *N,N,N',N'*-tetramethylkuban-1,4-dikarboxamid **11**.

Redukce amidu **11** na amin **12** proběhla známým postupem za použití boranu v THF.⁷³ Avšak následná kvarternizace atomů dusíku pomocí jodmethanu na trimethylamoniové skupiny nebyla úspěšná. V případě použití mírnějších podmínek ($T < 50\text{ }^{\circ}\text{C}$) zůstala reakční směs beze změny. Byla-li reakce zahřívána ($T > 50\text{ }^{\circ}\text{C}$), musel být do reakční směsi opakovaně přidáván MeI. Bohužel za vyšší teploty došlo k rozkladu kubanové klece. Jak se ukázalo, dimethylamin **12** je rozpustný pouze v několika málo rozpouštědlech jako je například DMF, dichlormethan nebo chloroform. Naopak v jiných rozpouštědlech jako je například THF, toluen či DEE, ale i DMSO a voda je zcela nerozpustný. Dimethylamin **12** není rozpustný ani ve vodě při nízkém pH. Vzhledem k tomu, že všechna měření supramolekulárních interakcí probíhají ve vodném prostředí, přestal být tento kubanový derivát zajímavý.

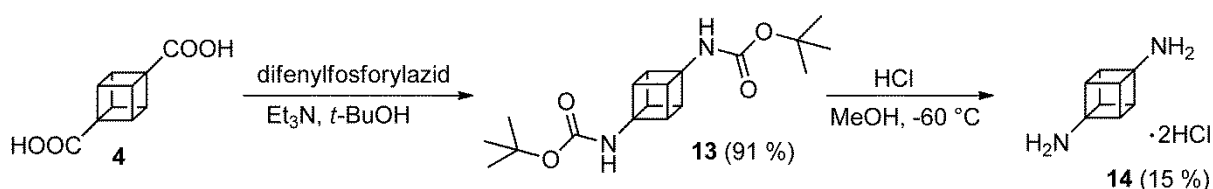


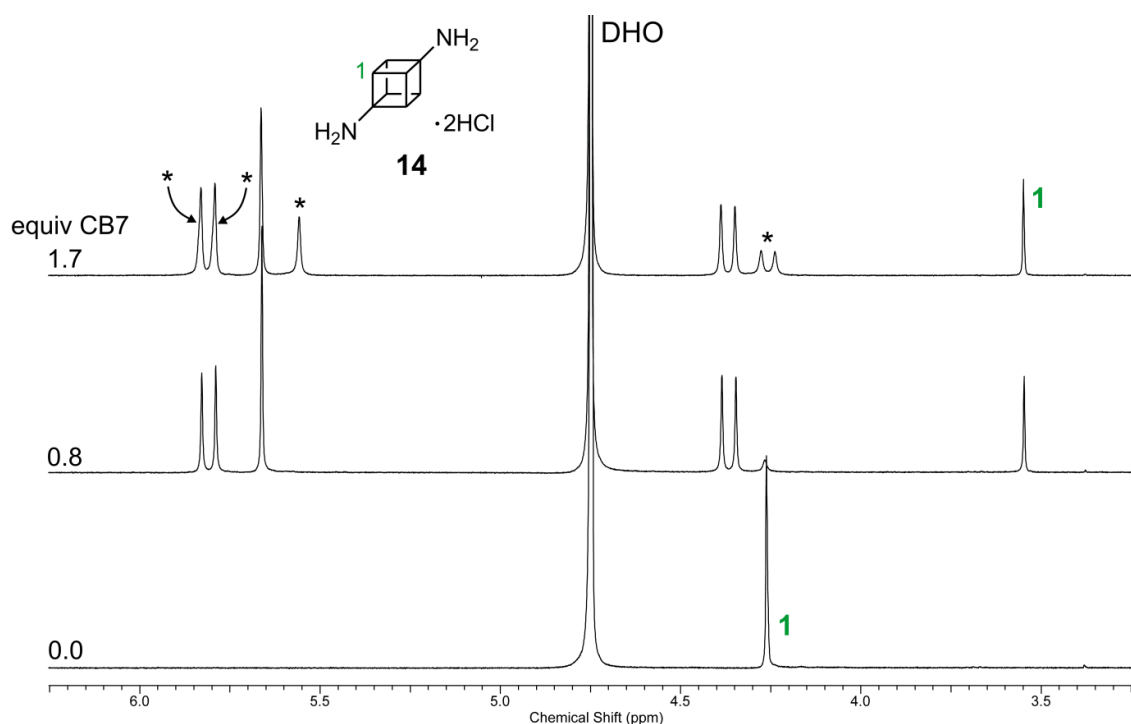
Schéma 6 Příprava 1,4-diaminokubanu dihydrochloridu.

Při hledání alternativního kubanového ligandu vhodného pro CB6, byl brán ohled zejména na jeho dobrou rozpustnost ve vodě. Po výše popsané nezdařené přípravě diamoniové soli byla pozornost zaměřena na přípravu 1,4-diaminokubanu (**14**). Tato látka byla sice již dříve popsána,⁷⁴ ale její supramolekulární vlastnosti publikovány dosud nebyly. Byl tedy zopakován již známý syntetický postup vedoucí k 1,4-diaminokubanu dihydrochloridu.⁷⁴ Kyselina **4** byla zahřívána k varu v přítomnosti difenylfosforazidu a

triethylaminu v *tert*-butanolu. Nalítím na NaHCO₃ došlo k vysrážení pevné látky, která byla zfiltrována a byl získán 1,4-bis(*tert*-butoxykarbonylamino)kuban (**13**). Hydrolyzou a dekarboxylací byl získán dihydrochlorid **14** v 15% výtěžku. Nízký výtěžek je možné přisoudit neoptimalizovanému postupu izolace převzatému z literatury, kdy může dojít ke značným ztrátám při promývání chladným methanolem, ve kterém je produkt rozpustný.

5.2 Supramolekulární vlastnosti

Supramolekulární chování látky **14** spolu s β -CD, CB6, CB7 a CB8 bylo zkoumáno pomocí ¹H NMR a ITC titrace. Během ¹H NMR titrace látky **14** s CB7 (viz Obrázek 19) se po přidavku 0,5 ekvivalentu CB7 objevil nový signál vodíkových atomů kubanové klece kolem hodnoty 3,5 ppm, který odpovídá signálu vodíkových atomů kubanové klece uvnitř CB_n kavity a původní signál kubanové klece okolo hodnoty 4,25 ppm téměř vymizel. Pomocí integrace signálů kubanové klece a CB7 byl zjištěn skutečný poměr mezi **14** a CB7, protože po prvním přidavku 0,5 ekvivalentu nebyly ve spektru pozorovány dva přibližně stejně intenzivní signály kubanové klece, z nichž jeden by odpovídal volnému ligandu a druhý kubanové kleci vázané uvnitř CB7. Skutečný poměr látek odhalil, že ligand **14** obsahuje více než 50 % neidentifikovaných nečistot, které jsou v ¹H NMR spektru nepozorovatelné. Tyto nečistoty ovšem neovlivňují výsledky ITC titrací. ITC titrace při 30 °C ve fosfátovém pufru potvrdila dosažené výsledky a hodnota asociační konstanty byla stanovena $\log K_{CB7}=6,81$. V průběhu ¹H NMR titrace **14** s CB6 nedocházelo k žádnému posunu signálů, navíc při zahřátí na 50 °C dochází ke snižování intenzity kubanového signálu ligandu, který se zřejmě vlivem tepla v daném prostředí rozkládá.



Obrázek 19 ^1H NMR titrace kubanového ligandu **14** s CB7 při 30 °C, *signály protonů volného CB7.

ligand	makrocyklu	K [$\text{dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$]	n	$-\Delta H$ [$\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$]	ΔS [$\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$]
14	β -CD			a	
	CB7	$6,48 \times 10^6$	1,32	17,52	72,85
	CB8			a	

Tabulka 2 ITC výsledky ligandu **14**; měřeno při 30 °C ve fosfátovém pufru (pH = 7,19); a = žádná interakce.

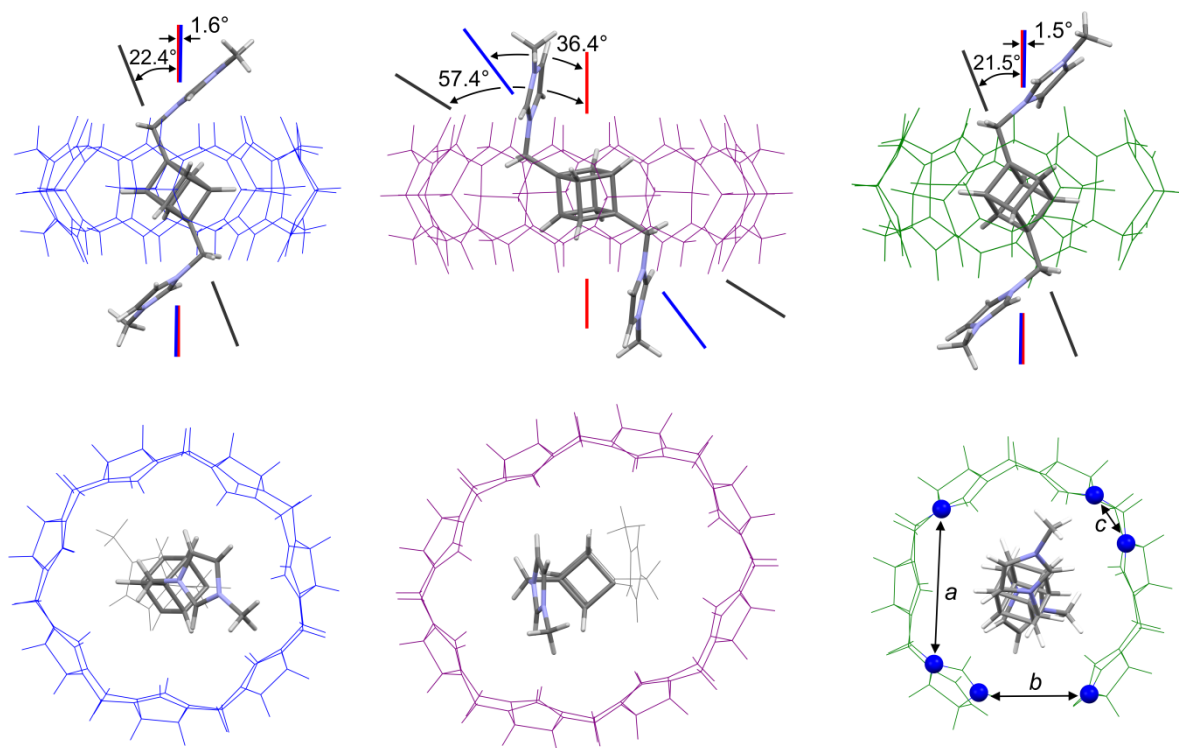
ITC výsledky v Tabulce 2 potvrdily interakci s CB7, kde hodnota asociační konstanty dosahuje pouze 10^6 M^{-1} . Obdobnou hodnotu asociační konstanty vůči CB7 má 1,4-diaminobenzen dihydrochlorid, konkrétně $\log K_{\text{CB7}} = 6,32$.⁷⁵ Jak dokazuje asociační konstanta *para*-xylylendiaminu dihydrochloridu, který má aminoskupiny vzdáleny o jednu methylenovou skupinu na každé straně, vůči CB7 ($\log K_{\text{CB7}} = 9,25$),⁷⁵ je vzdálenost mezi aminoskupinami ligandu **14** příliš krátká na to, aby mohlo dojít k ideální interakci s portály CB7. Překvapivě nebyla zjištěna žádná interakce ligandu **14** s β -CD a CB8.

5.3 RTG analýza komplexů látky 9 s CB7, CB8 a GLY6

Brzy po přípravě ligandu **9** se nám podařilo vypěstovat monokrystaly komplexů CB7 a CB8, a teprve později i s acyklickým glykolurilovým hexamerem (GLY6), které mohly být zkoumány pomocí RTG difrakční analýzy (Obrázek 20).

V komplexu ligandu **9** s CB7 leží atomy dusíku vázané na dimethylkubanový skelet v podstatě ve středech protilehlých portálů CB7 a jeho kladné náboje jsou umístěny téměř přesně ve středech portálů (odklon osy ligandu, respektive spojnice bližších N-atomů a pomyslné sedmičetné osy CB7 je pouhých $1,6^\circ$). Naproti tomu v centrosymetrickém komplexu **9**@CB8 je ligand více nakloněný a methylenové skupiny jsou zanořeny do kavity CB8. Důvodem této orientace je zřejmě efektivnější vyplnění dutiny CB8. Kationty se pak nacházejí mimo střed portálů (odklon $N\cdots N$ osy ligandu od pomyslné osmičetné osy CB8 je $36,4^\circ$) a způsobují tak deformaci makrocyklu, který je při pohledu shora zřetelně eliptický.

Acyklický glykolurilový hexamer (GLY6), který tvoří komplex ovinutím okolo vazebného místa, může díky své flexibilitě optimálně přizpůsobit velikost svojí kavity. Geometrie umístění ligandu uvnitř glykolurilového hexameru se podobá komplexu s CB7. Vzdálenost b mezi dusíkovými atomy na koncích GLY6 je $5,10 \text{ \AA}$. Ideální velikost kavity pro kubanovou klec je tedy evidentně větší než poskytuje CB6 (v takovém případě by se vzdálenost mezi konci GLY6 blížila číslu $c=2,45 \text{ \AA}$), avšak je o něco málo menší než velikost kavity CB7 (kde vzdálenost $b=a=6,51 \text{ \AA}$ odpovídá vložení sedmé glykolurilové jednotky se dvěma methylenovými můstky). To podporuje hypotézu, že menší kubanové kleci vyhovuje těsnější obklopení stěnami makrocyklu, než poskytuje CB7.



Obrázek 20 Komplexy **9@CB7** (vlevo), **9@CB8** (uprostřed) a **9@GLY6** (vpravo) dle RTG difrakční analýzy. Červená osa je osa makrocyklu, modrá je spojnice N-atomů blíže kubanové kleci a šedá je spojnice substituovaných vrcholů (C-atomů) kubanové klece. Vzdálenost $a=6,51\pm 0,10$ Å, $b=5,10\pm 0,08$ Å, $c=2,45\pm 0,05$ Å.

5.4 Shrnutí

Po prvotním neúspěšném pokusu o syntézu 1,4-bis(*N,N,N*-trimethylamoniomethyl)kuban diiodidu byl připraven ve vodě dobře rozpustný kuban-1,4-diamin dihydrochlorid (**14**). Experimentálně bylo ověřeno, že kubanová klec je pro kavitu CB6 příliš objemná, i přesto, že hodnota *PC* naznačuje, že vznik inkluzního komplexu je možný. Ligand **14** tvoří komplex s CB7 ($\log K_{CB7}=6,81$), který svojí stabilitou odpovídá komplexu 1,4-diaminobenzen dihydrochloridu s CB7 ($\log K_{CB7}=6,32$). Pokud bychom uvážili ligand s benzenovým jádrem jako modelový, pak by mohlo vzdálení obou aminoskupin o jeden methylenový můstek zvýšit hodnotu asociační konstanty o tři řády i v případě kubanového ligandu.

Jak ukázaly RTG difrakční analýzy komplexů ligandu **9** s CB7, CB8 a GLY6, ideální velikost kavity pro kubanovou klec je výrazně větší než velikost kavity CB6 a jen o málo menší než kavita CB7. I když hodnota *PC* kubanové

klece s CB6 naznačuje možnosti inkluzního komplexu, experimentálně bylo ověřeno, že deriváty kubanu s CB6 inkluzní komplex netvoří.

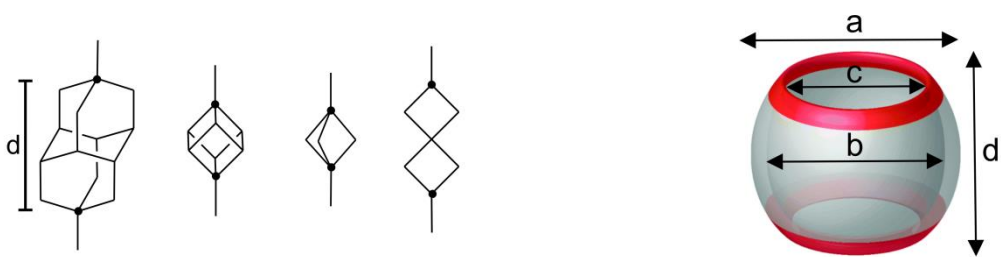
6 2,6-disubstituované deriváty spiro[3.3]heptanu

6.1 Příprava derivátů spiro[3.3]heptanu substituovaných v poloze 2 a 6

Dalším projektem, kterým jsem se zabývala, byla příprava a popis supramolekulárních vlastností Fechtovy kyseliny (spiro[3.3]heptan-2,6-dikarboxylové kyseliny) a od ní odvozených derivátů. Hlavním cílem bylo zjistit, zda mohou deriváty spiro[3.3]heptanu tvořit inkluzní komplexy s CB6. Jak bylo výše popsáno, kubanová klec, s efektivním průměrem $\sigma=4,56 \text{ \AA}$,ⁱ je příliš objemná pro CB6. Rovněž deriváty dalšího klecového uhlovodíku, bicyklo[1.1.1]pentanu, studované v naší skupině s CB6 komplex netvoří, přestože bicyklo[1.1.1]pentanová klec je velmi kompaktní.⁷⁶ Vybraný spiro-derivát, skládající se ze dvou cyklobutanových kruhů, pak představuje rigidní klec s efektivním průměrem $\sigma=3,80 \text{ \AA}$ o málo menším než bicyklo[1.1.1]pentan ($\sigma=4,20 \text{ \AA}$) a dobře definovanou vzdáleností mezi polohami 2 a 6.

Na Obrázku 21 jsou uvedeny rozměry vybraných vazebných motivů. Pokud bychom aplikovali koncept *PC* na molekulu spiro[3.3]heptanu zjistíme, že by komplex s CB6 tvořit neměl (optimální *PC* hodnota je 55%).⁴⁹ Naopak bicyklo[1.1.1]pentan by komplex tvořit měl, přestože nebyl pomocí NMR nebo ITC detekován. Je ovšem možné, že v případě našeho bicyklo[1.1.1]pentanového derivátu stericky brání vzniku komplexu objemná kladně nabitá imidazolia, která jsou kvůli malé vzdálenosti *d* u bicyklopentanové klece příliš blízko u sebe.

ⁱ Vzdálenost nejvzdálenějších atomů vodíku od osy proložené uhlíky nesoucími substituenty.



$d[\text{Å}]$	4,64	2,71	1,87	4,19					
$V[\text{Å}^3]$	189	83	68	102					
$PC_{\text{CB6}}[\%]$	133	58	48	72					
$PC_{\text{CB7}}[\%]$	78	34	28	42					
$PC_{\text{CB8}}[\%]$	51	22	18	28					
$\sigma^a [\text{Å}]$	4,36	4,56	4,20	3,80					
					$a[\text{Å}]$	$b[\text{Å}]$	$c[\text{Å}]$	$d[\text{Å}]$	
					CB6	14,4	5,8	3,9	9,1
					CB6 ^a	14,4	6,7	4,7	9,1
					CB7	16,0	7,3	5,4	9,1
					CB8	17,5	8,8	6,9	9,1

Obrázek 21 Vybrané rozměry pro kuban, bicyclo[1.1.1]pentan a spiro[3.3]heptan, kde d je vzdálenost mezi vyznačenými atomy uhlíku, V je van der Waalsův objem, PC (packing coefficient) a σ efektivní průměr molekuly (vlevo). Rozměry jednotlivých CBn^{49} (vpravo). ^a hodnoty získané z optimalizované struktury v programu Avogadro.

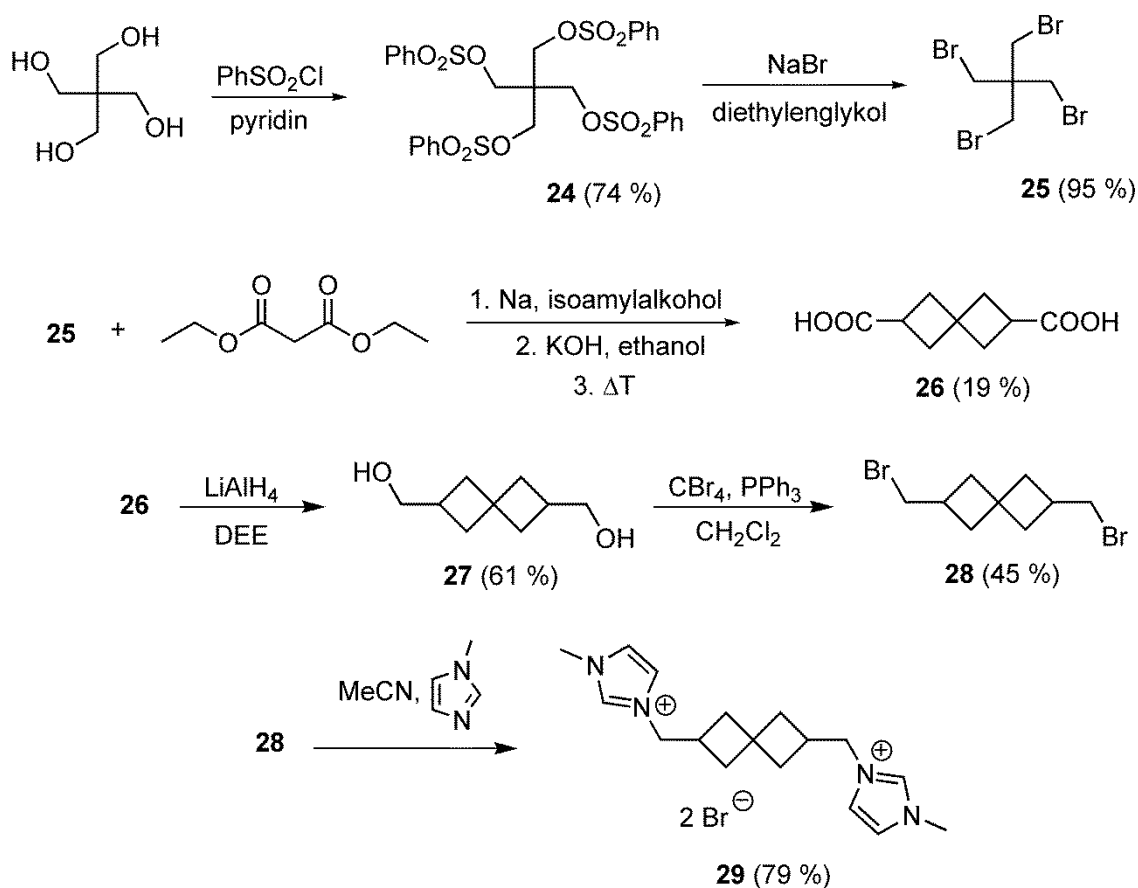


Schéma 7 Příprava derivátů spiro[3.3]heptanu substituovaných v pozicích 2 a 6.

Pro syntézu Fechtovy kyseliny byla zvolena tříkroková cesta uvedená na Schématu 7. Syntéza Fechtovy kyseliny vychází z 1,3-dibrom-2,2-dibrommethylpropan, který bylo potřeba připravit kvůli jeho vyšší ceně. Pro jeho přípravu byla zvolena již známá dvoukroková cesta.⁷⁷ Nejprve byly hydroxylové skupiny 2,2-dihydroxymethylpropan-1,3-diolu (pentaerythritolu) přeměněny na snadněji odstupující benzensulfonátové skupiny reakcí pentaerythritolu s PhSO₂Cl. Odpovídající tetraester **24** byl poté převeden nukleofilní substitucí pomocí bromidu sodného na 1,3-dibrom-2,2-dibrommethylpropan (**25**) v celkovém 70 % výtěžku.

Příprava spiro[3.3]heptan-2,6-dikarboxylové kyseliny⁷⁸ byla zahájena poněkud zdlouhavým rozpuštěním sodíku v isoamylalkoholu (pro použitou navážku 5 g Na v 250 cm³ alkoholu trval tento krok 12 h). Po přidání diethyl-malonátu vzniklo zakalení, které vymizelo během čtyřhodinového refluxování reakční směsi. V reakční směsi došlo nejprve účinkem 3-methylbutanolátu sodného na diethyl-malonát k reesterifikaci za vzniku diamyl-malonátu a ethanolu, který byl po přidavku tetrabromderivátu **25** z reakční směsi oddestilován. Následným vařením směsi po dobu více než 55 hodin došlo ke vzniku odpovídajících esterů spiro[3.3]heptan-2,6-dikarboxylové kyseliny a spiro[3.3]heptan-2,2,6,6-tetrakarboxylové kyseliny. Získané NMR spektrum směsi obou kyselin neumožnilo z důvodu dalších nečistot identifikaci jednotlivých látek. Tato surová směs esterů byla podrobena hydrolyze v alkalickém prostředí za vzniku příslušných karboxylových kyselin. Tetrakarboxylová kyselina ve směsi byla následně dekarboxylována pomocí vysoké teploty (220 °C) za vzniku požadované spiro[3.3]heptan-2,6-dikarboxylové kyseliny (**26**).

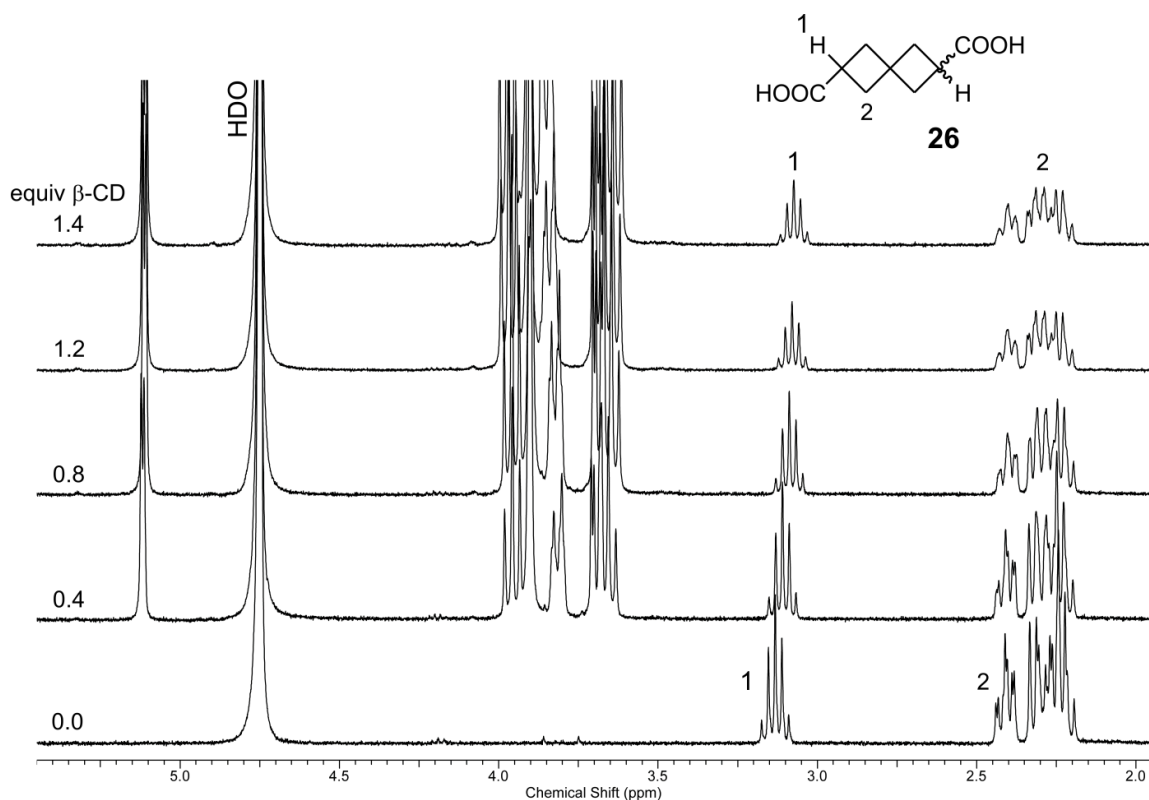
Následovala přímá redukce karboxylových skupin pomocí LiAlH₄ za vzniku diolu **27**, ze kterého byl Appeleho bromací připraven dibromid **28**. Kvarternizační reakcí s 1-methylimidazolem v acetonitrilu byl získán ligand **29**,

jehož supramolekulární vlastnosti byly dále zkoumány pomocí ^1H NMR a ITC titrací.

6.2 Supramolekulární vlastnosti derivátů spiro[3.3]heptanu substituovaných v poloze 2 a 6

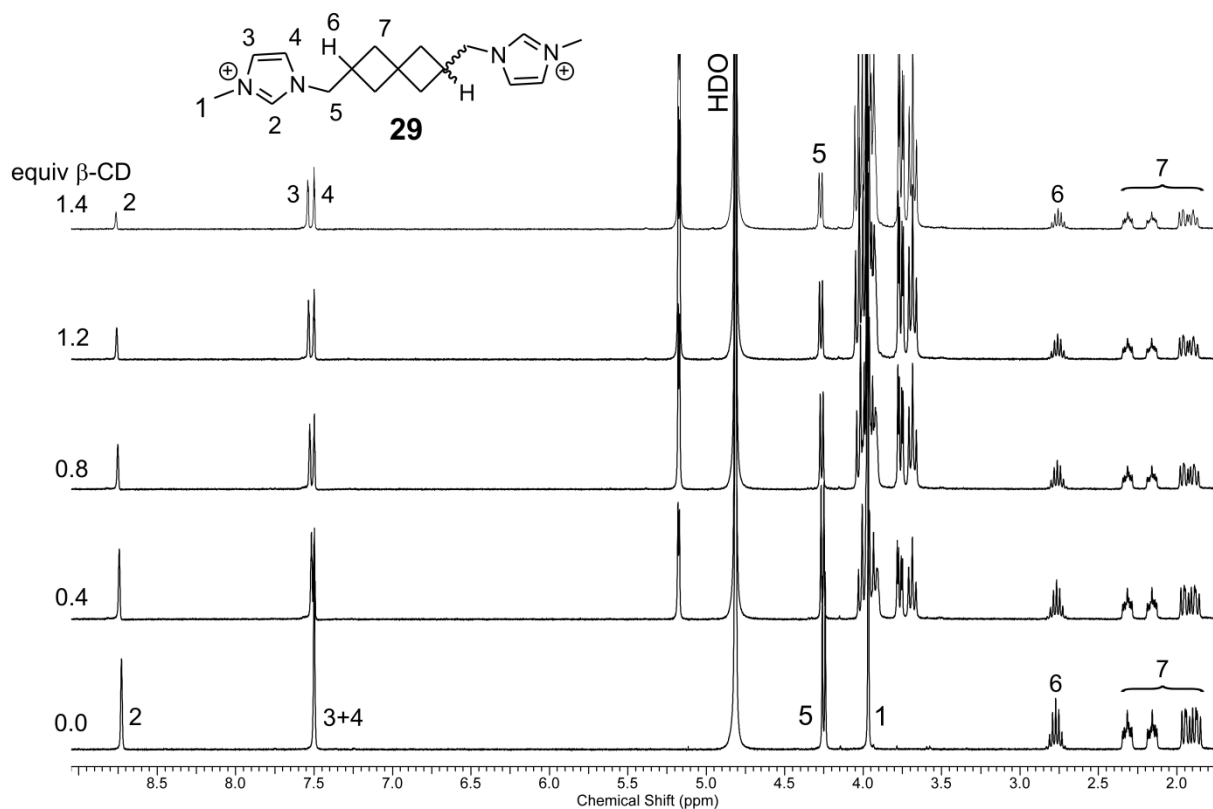
^1H NMR titrace

Jelikož byla nejprve připravena Fechtova kyselina **26**, která je navíc velmi dobře rozpustná ve vodě, zajímalo nás, jak se bude tato struktura jednodušší o methylenové skupiny a imidazolia chovat v přítomnosti β -CD. Mezi portály β -CD a karboxylovými skupinami kyseliny nedochází k repulzi, zatímco karboxylové portály CBn repulzi způsobují a případně vzniklé komplexy jsou zpravidla velmi slabé. Je-li karboxylová skupina deprotonována, supramolekulární komplex s CBn netvoří. Proto jsme se ani nezabývali studiem interakcí dikarboxylové kyseliny **26** s CB6 , respektive s CBn .



Obrázek 22 ^1H NMR titrace dikarboxylové kyseliny **26** s β -CD v D_2O při $30\text{ }^\circ\text{C}$.

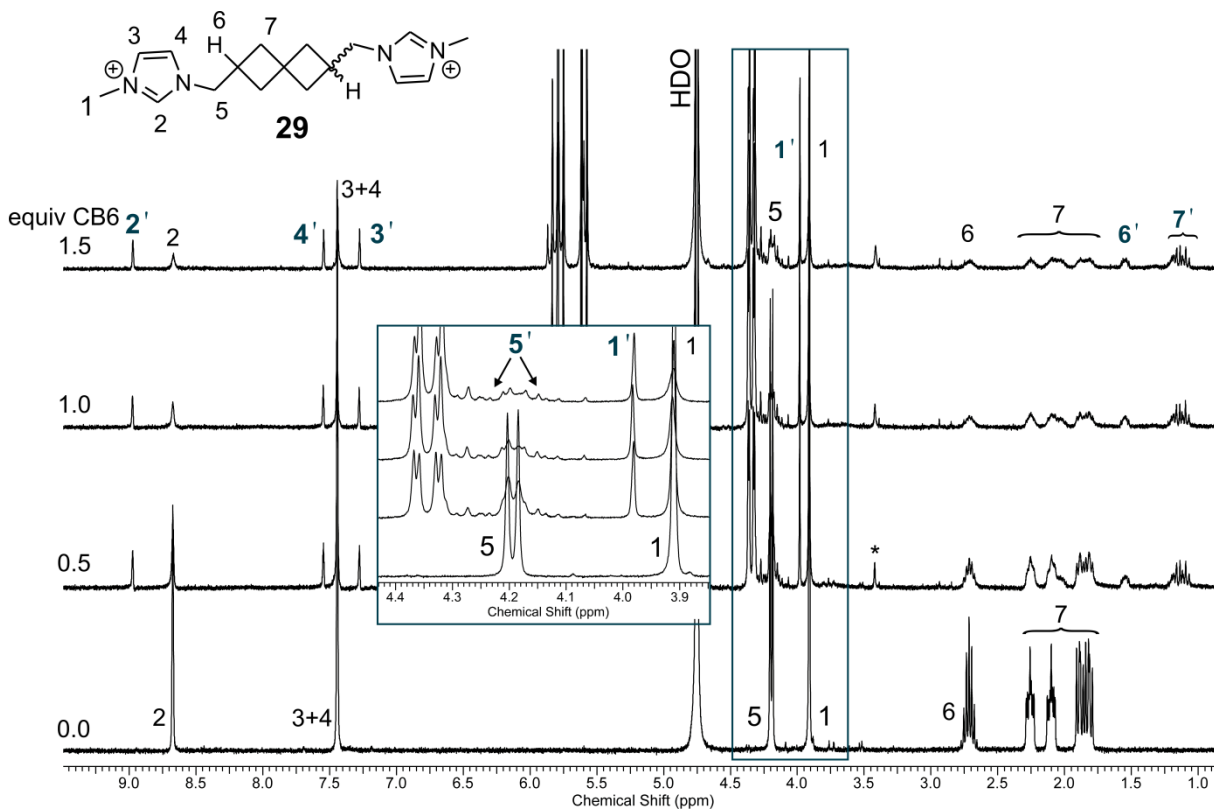
Spektra získaná během ^1H NMR titrace látky **26** a β -CD v nepufrovaném prostředí jsou na Obrázku 22. Jak je patrné, docházelo vlivem přidavku β -CD netypicky k zastínění signálů vodíkových atomů spiroheptanového skeletu, zejména H(1), jehož signál se posunul o 0,06 ppm, což je největší námi pozorovaný komplexací indukovaný posun u studovaných derivátů spiro[3.3]heptanu s β -CD. Posun signálů se zastavil v okamžiku, kdy směs obsahovala více než jeden ekvivalent β -CD. Proto lze usoudit, že kyselina **26** tvoří s β -CD komplex v poměru 1:1. Komplex se stechiometrií 1:1 s β -CD tvoří také diol **27** (Obrázek S67), avšak chemické posuny signálů byly méně výrazné. Komplexy s γ -CD ani s CB_n nebyly studovány.



Obrázek 23 ^1H NMR titrace ligandu **29** s β -CD v D_2O při 30 °C.

Pomocí ^1H NMR titrací bylo následně studováno supramolekulární chování bisimidazoliového ligandu **29**. Nejprve byla opět provedena titrace s β -CD, během které došlo k posunu signálu vodíkového atomu vázaného na terciární uhlík C(6) pouze o 0,02 ppm. Změny chemických posunů ostatních

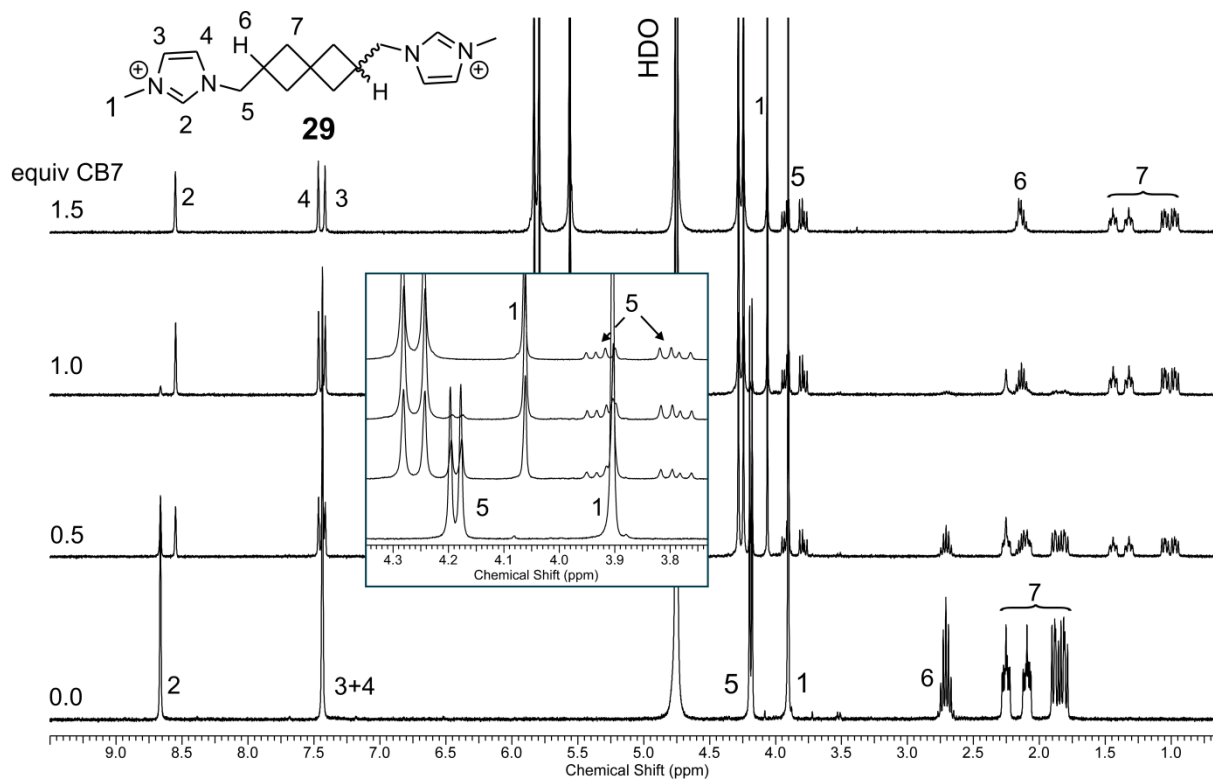
signálů byly obdobně nepatrné (viz Obrázek 23). Malé chemické posuny naznačují nízkou asociační konstantu, což bylo následně potvrzeno pomocí ITC (jak je popsáno dále). Pomocí ^1H NMR titrací nebyla zjištěna žádná interakce s α -CD, ani s γ -CD. V těchto případech nebyly během titrací pozorovány žádné měřitelné změny v chemických posunech.



Obrázek 24 ^1H NMR titrace ligandu **29** s CB6 v 50 mM NaCl v D_2O při 30 °C, * nečistoty z komerčního CB6.

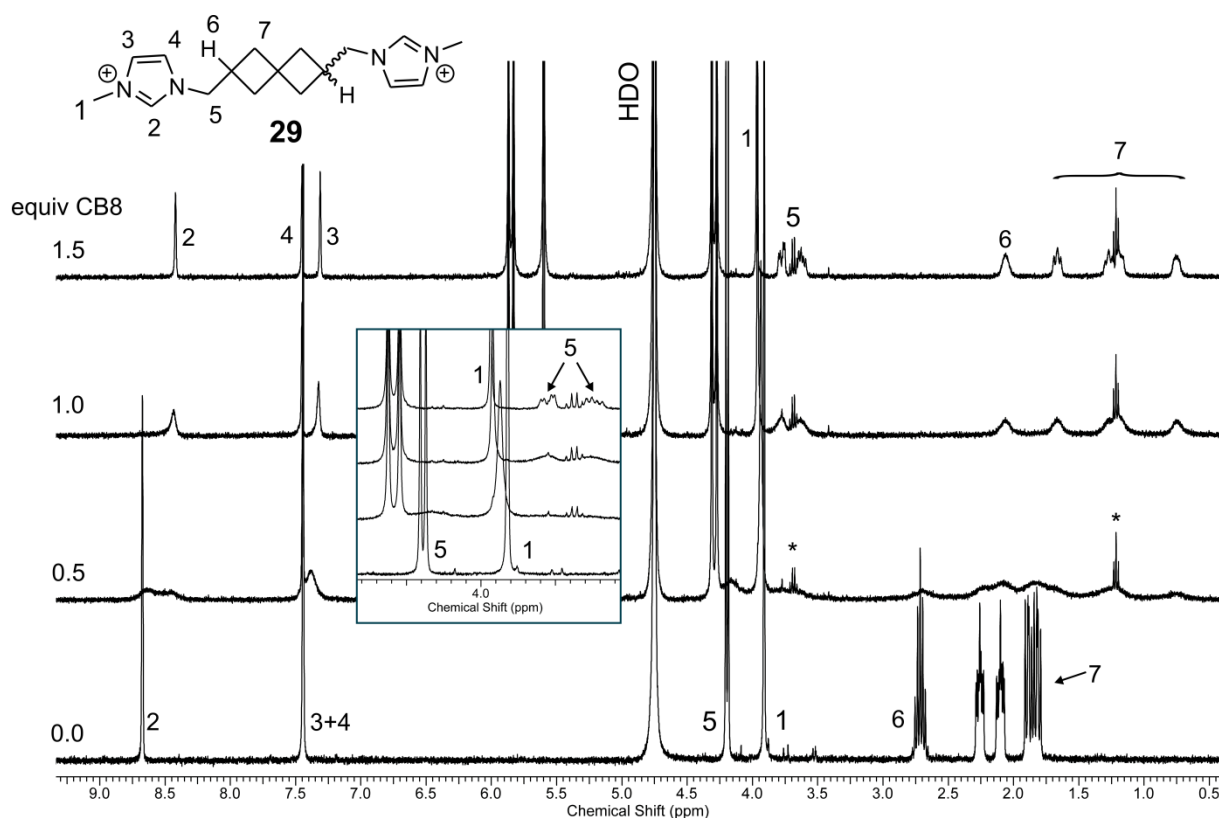
Z výše popsaných důvodů nás nejvíce zajímaly výsledky titrace s CB6 (Obrázek 24). Již po prvním přidavku CB6 (0,5 ekvivalentu) se objevila nová sada signálů vodíkových atomů ligandu odpovídajících komplexu **29**@CB6. Signály vodíkových atomů cyklobutanových kruhů se posouvaly k nižším hodnotám chemického posunu, střední část molekuly se tedy s velkou pravděpodobností nachází uvnitř kavity CB6. Naproti tomu signály vodíkových atomů koncových methylů jsou posunuty k nižšímu poli, což značí jejich polohu v úrovni portálů makrocyklu. Ve směsi, která obsahovala 1,5 ekvivalentu CB6, jsou stále patrné signály volného ligandu **29**. Vznikla rovnovážná směs

komplexu **29**@CB6 a jeho volných komponent, což by mělo při dané koncentraci 6,8 μM , odpovídat systému s nižší afinitou vyjádřitelnou hodnotami K okolo 10^5 M^{-1} .



Obrázek 25 ^1H NMR titrace ligandu **29** pomocí CB7 v D_2O při 30 $^\circ\text{C}$.

V průběhu titrace s CB7 dochází k obdobnému posunu signálů jako u titrace s CB6, jak lze vidět na Obrázku 25. H-atomy methylenové skupiny H(5) se zřejmě v důsledku těsné blízkosti makrocyclu stávají diastereotopními, což se projeví změnou původního dubletu (důsledek J_{HH} kaplingu mezi H(5) a H(6)) na sadu dvou dubletů dubletů. Nejlépe je tato přeměna podoby signálů pozorovatelná právě během titrace ligandu **29** makrocyklem CB7, nicméně ke změně multiplicity signálu H(5) dochází i v průběhu titrace makrocykly CB6 i CB8. V okamžiku, kdy je ve směsi více než jeden ekvivalent CB7, pozorujeme již pouze jednu sadu signálů spiroheptanové struktury. Ligand **29** tedy s velkou pravděpodobností tvoří s CB7 komplex se stechiometrií 1:1.



Obrázek 26 ^1H NMR titrace ligandu **29** s CB8 v 50 mM NaCl v D_2O při 30 °C; * nečistoty z komerčního CB8.

Během titrace ligandu **29** makrocylem CB8 došlo po prvním přidavku 0,5 ekvivalentu makrocylu k rozšíření signálů ligandů a vytvoření nové sady signálů (Obrázek 26). Mezi jednotlivými přidavky byla NMR kyveta zahřívána ve vodní lázni o teplotě 55 °C po dobu 15 min, aby bylo podpořeno rozpouštění CB8. Po přidání jednoho ekvivalentu CB8 je ve spektru patrná již jen jedna sada signálů ligandu. Atomy vodíků cyklobutanových kruhů H(6) a H(7) jsou zastíněny, signál koncového methylu H(1) se posunul k vyšším hodnotám chemického posunu a signál H(5) methylenové spojky se opět rozpadá na komplikovanou sadu signálů. Uvedená pozorování lze vysvětlit vznikem komplexu se stechiometrií 1:1 se střední spiroheptanovou částí ligandu nacházející se v kavitě CB8.

Výsledky ITC analýz

Pro zjištění hodnot asociačních konstant komplexů ligandu **29** a makrocyclů s β -CD, CB6, CB7 a CB8 byla použita metoda ITC. Pomocí ITC byla také ověřena stechiometrie komplexů 1:1. Fechtova kyselina **26** byla měřena v kyselém acetátovém pufru s pH = 3,48, aby byla zajištěna protonovaná forma karboxylových skupin.

ligand	makrocyclus	K [$\text{dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$]	n	$-\Delta H$ [$\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$]	ΔS [$\text{J} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$]
26	β -CD ^a	$2,70 \times 10^3$	1,03	24,2	-13,9
	β -CD ^b	$1,26 \times 10^2$	1,00	21,0	-29,0
29	CB6 ^c	$4,77 \times 10^4$	0,93	31,9	-15,5
	CB7 ^b	$6,66 \times 10^{10}$ ^d	1,02	56,4	21,3
	CB8 ^b	$1,04 \times 10^9$ ^e	1,07	30,4	72,4

Tabulka 3 ITC výsledky spiroheptanových ligandů. Byly použity tyto kompetitory: ^d methylviologen dichlorid hydrát, ^e hexyl-methylimidazolium chlorid. Měřeno při 30 °C v ^aacetátovém pufru (pH = 3,48), ^bve vodě nebo ^cv 50 mM NaCl.

Hodnota asociační konstanty komplexu Fechtovy kyseliny **26** s β -CD je 10^3 M^{-1} . O řád nižší, tedy přibližně 10^2 M^{-1} , je asociační konstanta komplexu bisimidazoliového ligandu **29** s β -CD. Této nižší hodnotě konstanty odpovídají i malé změny chemických posunů pozorované během ¹H NMR titrací. Získané hodnoty asociačních konstant jsou srovnatelné s hodnotami získanými s odpovídajícími kabanovými deriváty.⁸⁹ Pro kavitu β -CD jsou zjevně výhodnější ligandy nesoucí menší substituenty, i když nejsou kladně nabitě. S CB7 tvoří látka **29** vysoce stabilní komplex $K \approx 10^{10} \text{ M}^{-1}$ a hodnota asociační konstanty s CB8, v porovnání s CB7, je o řád nižší. Hodnoty asociačních konstant jsou u CB7 i CB8 přibližně o dva řády nižší než u kabanového ligandu **9**. Tuto skutečnost lze vysvětlit tím, že kabanová klec je více symetrická, a tím pádem i lépe umístěná uvnitř kavity.

Na základě geometrických parametrů se nám potvrdil předpoklad, že se ligand **29** váže do kavity CB6 s hodnotou asociační konstanty $\log K_{\text{CB6}} = 4,8$.

Pro srovnání hodnoty asociační konstanty **29** s CB6 byl vybrán jako modelový ligand jednoduché hexan-1,6-diamonium, které má ideální vzdálenost mezi kladnými náboji, které se tak mohou efektivně podílet na stabilizaci komplexu prostřednictvím ion–dipólové interakce s portály CB6. Pomocí molekulové mechaniky v programu Avogadro byly optimalizovány komplexy CB6 s 1,6-hexandiamoniem a se spiroheptanovým derivátem **29**. Změřením vzdáleností mezi atomy dusíků (v případě ligandu **29** byly použity dusíkové atomy blíže ke středu molekuly) bylo zjištěno, že vzdálenost kationtů hexan-1,6-diamonia (8,56 Å) je srovnatelná se vzdáleností mezi bližšími dusíky imidazolií **29** (8,64 Å). Přesto je námi naměřená hodnota asociační konstanty o čtyři řády nižší, než je hodnota pro hexan-1,6-diamonium ($\log K_{\text{CB6}}=8,46$).⁷⁹ Nižší stabilitu komplexů pravděpodobně způsobují dvě objemné imidazoliové skupiny v úrovni portálů.

6.3 Shrnutí

Závěrem této kapitoly je možné konstatovat, že modelový bisimidazoliový spiroheptanový ligand **29** byl úspěšně připraven z běžně komerčně dostupných látek v šesti syntetických krocích v celkovém výtěžku 2,9 % (počítáno z pentaerythritolu). Ukázalo se, že během ^1H NMR titrací s β -CD dochází k méně obvyklému posunu signálů – a to k nižším hodnotám ppm. Velmi malé, téměř nepozorovatelné, chemické posuny korespondují s nízkou asociační konstantou 10^2 M^{-1} stanovenou pomocí ITC. Dále bylo zjištěno, že ligand **29** tvoří velmi stabilní komplex s CB7 i CB8 ($\log K_{\text{CB7}}=10,82$ a $\log K_{\text{CB8}}=9,02$). Po dřívějších neúspěšných pokusech o přípravu ligandu vhodného pro CB6 nás nejvíce zajímala právě interakce ligandu **29** s CB6. Pomocí ^1H NMR a ITC titrace byl potvrzen vznik inkluzního komplexu **29** s CB6 s $\log K_{\text{CB6}}=4,68$. Díky těmto zjištěním může být spiro[3.3]heptanová struktura zařazena mezi ligandy tvořící inkluzní komplex s CB6.

V blízké budoucnosti plánujeme připravit spiro[3.3]heptan-1,6-diamin dihydrochlorid, který by mohl být ještě zajímavějším vazebným místem pro CB6, protože jeho substituenty jsou méně objemné. Získané výsledky budou v blízké době sepsány a publikovány.

7 Adamantylové modelové (benz)imidazoliové ligandy

Abychom lépe porozuměli supramolekulárnímu chování tritopických kubanových ligandů, byly nejprve připraveny analogy jejich jednotlivých vazebných míst – modelové ligandy. Příprava a popis vlastností modelového ligandu pro centrální kubanové místo byly předmětem diplomové práce a výsledky jsou stručně představeny v úvodu diskusní části. Tato kapitola je věnována modelovým ligandům pro terminální vazebná místa na bázi adamantylimidazoliových solí, které se liší vzdáleností mezi adamantylovými substituenty a imidazoliovými kationty, případně substituenty na adamantanové kleci v pozicích 3 a 5. Výsledky získané v této oblasti byly publikovány v odborném časopise.⁸⁶

7.1 Příprava adamantylových (benz)imidazoliových ligandů

(Benz)imidazoliové soli byly připraveny kvarternizační reakcí *N*-methyl(benz)imidazolu s bromalkanem nesoucím adamantylový substituent (Schéma 8). Syntéza kratších ligandů, kde je adamantan k (benz)imidazoliu připojen pomocí ethylenového můstku, vychází z komerčně dostupné 1-adamantyloctové kyseliny. Dále byly ověřeny dvě možnosti přípravy ligandů s propylenovými linkery. První syntetická cesta vychází z 1-adamantylkarboxylové kyseliny, druhá vychází z 1-bromadamantanu. Jak je dále popsáno, příprava substituovaného bromopropanu je možná oběma způsoby.

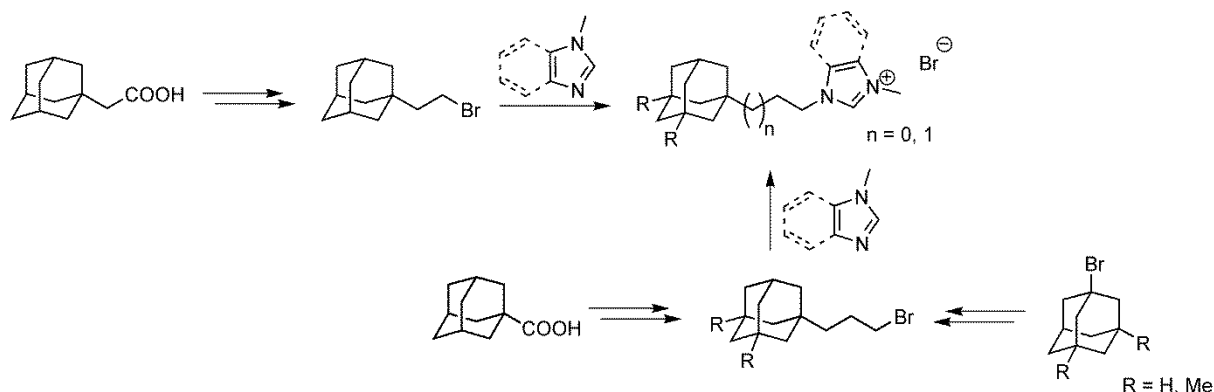


Schéma 8 Obecná příprava (benz)imidazoliových ligandů.

Nejprve byla připravena alkylační činidla pro následnou kvarternizaci. 1-(1-Adamantyl)-2-bromethan (**16**) byl připraven již známým postupem z komerčně dostupné 1-adamantylacetové kyseliny, jež byla zredukována na příslušný alkohol pomocí LiAlH_4 , a následnou Appelleho bromací byl připraven bromid **16** (Schéma 9).

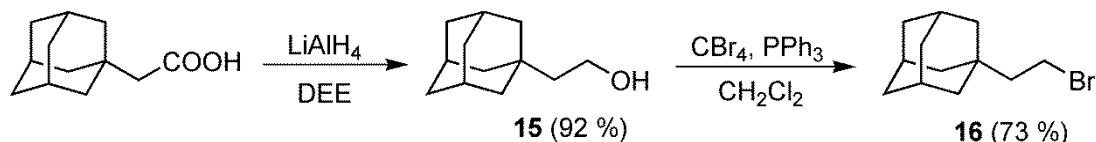


Schéma 9 Příprava adamantylbromethanu.

Příprava delšího adamantylbrompropanu byla ověřena dvěma různými způsoby. První pětikroková syntéza uvedená na Schématu 10 vycházející z adamantan-1-karboxylové kyseliny, byla vyvinuta a optimalizována Jelickou Kovačević a je detailně popsána v její disertační práci.⁸⁰ Tímto postupem, vycházejícím z adamantylacetové kyseliny, bylo dosaženo celkového výtěžku 28 % alkoholu **19a**.

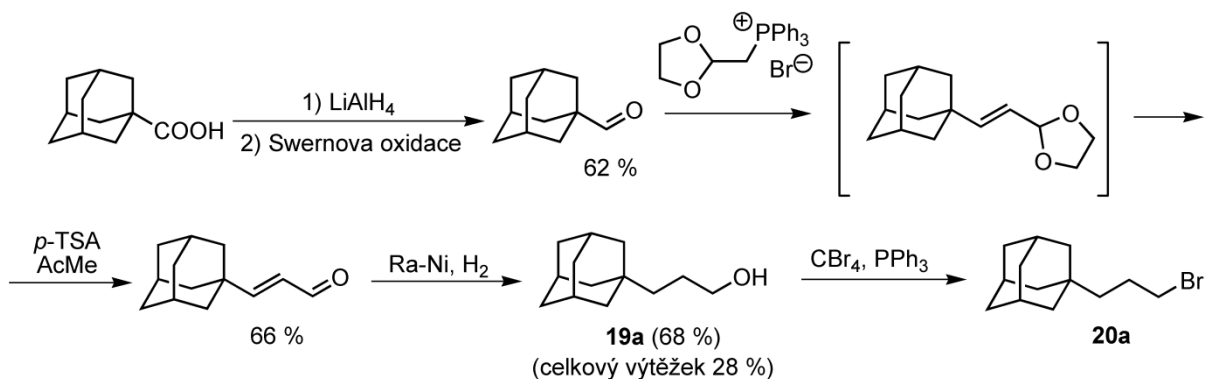


Schéma 10 Pětikroková příprava adamantylbrompropanu.

Druhá syntetická cesta^{81,82} vychází z 1-bromadamantanu a je zahájena radikálovou reakcí s akrylonitrilem za vzniku adamantylpropannitrilu **17** (Schéma 11). Kromě toho, že je druhá syntetická cesta o jeden krok kratší, spočívá její výhoda i v absenci dodatečného čištění surových produktů většiny syntetických stupňů. Pouze v prvním kroku bylo nezbytné připravit čistý adamantylpropannitril. Pomocí sloupcové chromatografie byl od požadovaného

produktu **17** oddělen nezreagovaný adamantylbromid a vedlejší produkty vzniklé z butylcínhydridu. Produkty následujících reakcí byly i v surovém stavu dostatečně čisté a neobsahovaly výchozí látky ani vedlejší produkty. Alkalickou hydrolyzou nitrilu **17** byla připravena 3-(1-adamantyl)propionová kyselina (**18**). Následnou redukcí pomocí LiAlH_4 byl připraven alkohol **19**. Adamantylpropan-1-ol (**19a**) byl získán v celkovém výtěžku 54 % (počítáno z adamantylbromidu). Následnou Appelleho bromací byl připraven bromid **20**.

Srovnáním celkového výtěžku tříkrokové přípravy látky **19a**, který je 54 %, s předchozím čtyřkrokovým postupem, kde celkový výtěžek dosáhl 28 %, je zřejmé, že kratší syntetická cesta dosahuje vyššího výtěžku, je tedy výhodnější, a proto byla zvolena i pro přípravu látky **20b**.

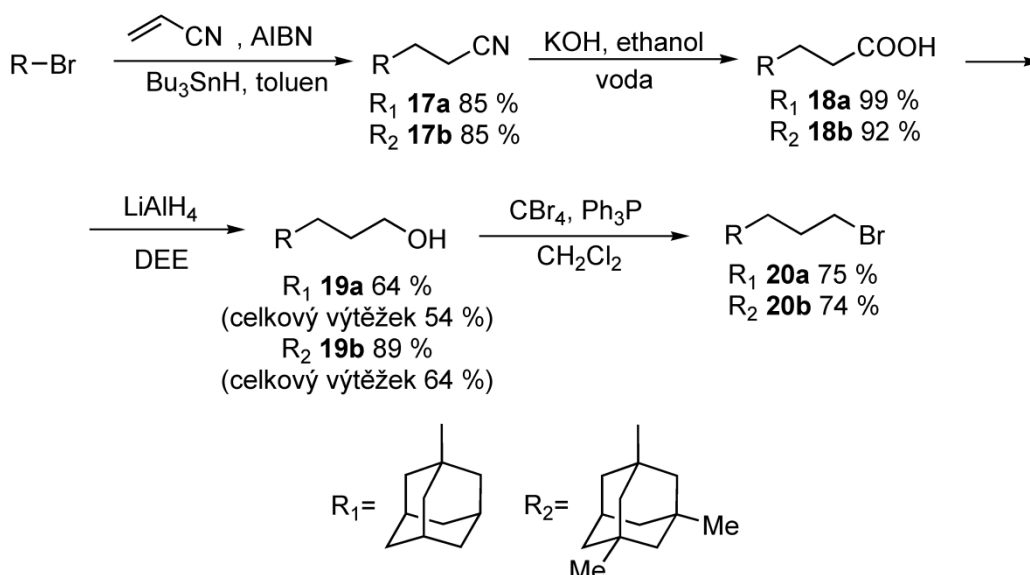


Schéma 11 Čtyřkroková příprava adamantylbromopropanů.

Tato tři připravená alkylační činidla (**16**, **20a** a **20b**) byla použita jak pro přípravu modelových (benz)imidazoliových solí (jak je popsáno dále v této kapitole), tak i pro přípravu tritopických kubanových ligandů (kapitola 8).

Příprava (benz)imidazoliových solí **21b** a **22b** byla provedena paralelně nejprve v rozpouštědle DMF při zahřívání na 80 °C. Podle ^1H NMR spekter byl v surové reakční směsi přítomen požadovaný produkt a došlo k vymizení

výchozích látek. Avšak po zpracování obsahoval vysrážený a promytý pevný podíl významné množství neidentifikovaných nečistot a zbytky DMF. Některé z nečistot se podařilo odstranit během čištění pomocí sloupcové chromatografie (silikagel; CHCl₃:MeOH 3:1, v:v). V případě látky **21b** zůstalo v produktu po pokusu o přečištění stále větší množství neidentifikovatelných nečistot. Látku **22b** se podařilo získat v požadované čistotě, ale v nedostatečném množství (cca 40 mg). Proto byly obě reakce znovu zopakovány v acetonitrilu, který se ukázal být velmi vhodným rozpouštědlem pro kvarternizační reakce, protože nevznikaly žádné vedlejší produkty a rozpouštědlo šlo beze zbytku odpařit.

Finální (benz)imidazoliové ligandy byly připraveny v jednom kroku, reakcí nadbytku bromderivátu s komerčně dostupným 1-methyl(benz)imidazolem v acetonitrilu (Schéma 12). Látky **22a** byla připravena již dříve v rámci jiného projektu z bromidu **19** reakcí s benzimidazolidem sodným (generovaný *in situ* z benzimidazolu a NaH) a následnou kvarternizací jodmethanem v celkovém výtěžku 40 %. Tento dvoustupňový proces je možné aplikovat i na cílové ligandy **21a–21c** a **22a–22c**. Jak bylo orientačně ověřeno, zpravidla nelze dosáhnout lepších výtěžků, celý proces trvá podstatně déle a hrozí vedlejší reakce při posledním methylačním kroku.⁸³

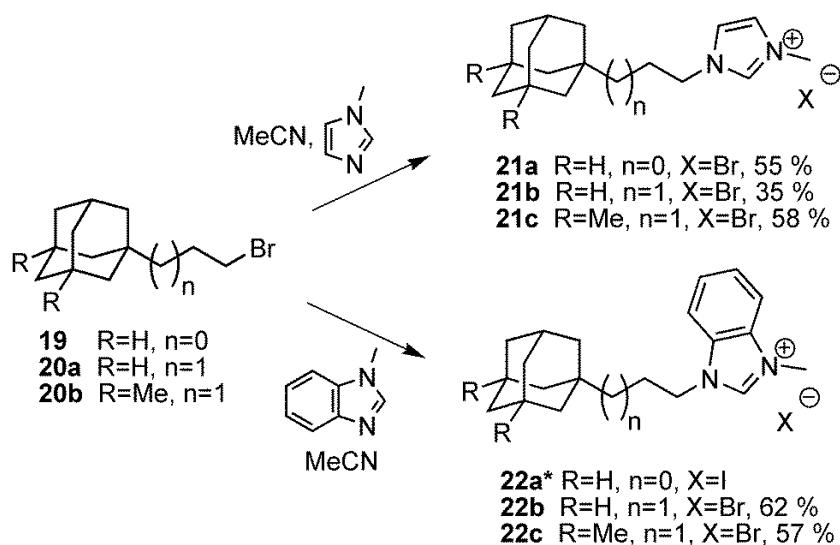


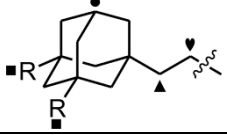
Schéma 12 Příprava (benz)imidazoliových solí, *připraveno dříve.

7.2 Supramolekulární vlastnosti adamantylových modelových ligandů

Supramolekulární komplexy byly popsány a charakterizovány pomocí ^1H NMR a ITC titrací a pomocí ESI-MS. Je možné předeslat, že ligandy **21a–21c** a **22a–22c** tvoří inkluzní komplexy s α -CD, β -CD, γ -CD, CB7 a CB8 se stechiometrií 1:1, avšak ne vždy je makrocyclus vázán na adamantanové vazebné místo. Během ^1H NMR titrací nebyla pozorována žádná interakce s CB6. ^1H NMR spektra měřená během titrací a ESI-MS spektra ligandů s makrocyclu popisující očekávané chování, jsou uvedena v příloze a lze je dohledat pomocí Tabulky 12 a Tabulky 13 na straně 147 a 148.

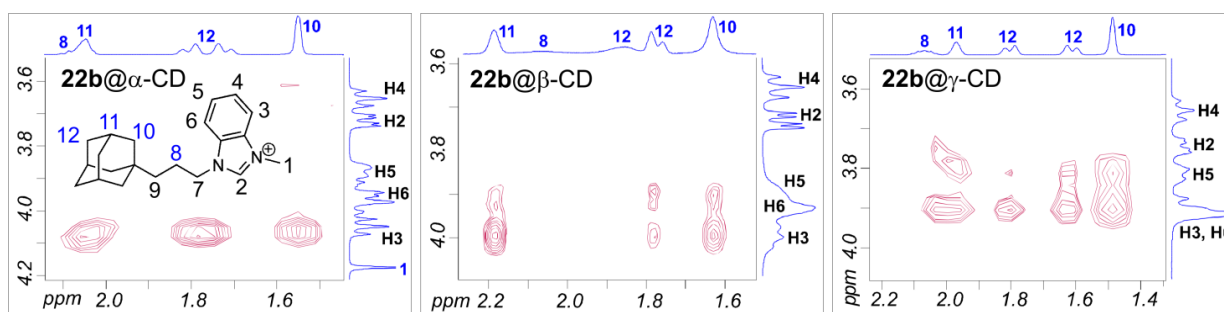
Vzájemné interakce hostitele a hosta v komplexu zpravidla ovlivňují chemické posuny H-atomů obou partnerů. Tato změna se vyjadřuje veličinou *complexation induced shift* ($CIS \equiv \Delta\delta$), který je dán rozdílem chemického posunu daného signálu ligandu v komplexu a chemického posunu signálu nekomplexovaného ligandu. Lze jej vyjádřit jako $\Delta\delta = |\delta_{\text{volný}} - \delta_{\text{vázaný}}|$. V našem případě je změna elektronové hustoty způsobena vznikem inkluzního komplexu. U cyklodextrinových komplexů je již delší dobu známo, že signály H-atomů hosta nacházejících se v kavitě CD se zpravidla posunují k nižšímu poli (vyšším hodnotám chemického posunu).⁸⁴

Hodnoty *CIS* připravených ligandů s α -CD, β -CD a γ -CD jsou uvedeny v Tabulce 4. Je-li adamantanová klec uvnitř kavity, dochází k největšímu posunu signálů H-atomů na terciálních uhlíkových atomech. Výjimkou je jednak ligand **22c**, u kterého byly největší posuny zaznamenány u protonů methylových skupin na adamantanové kleci, a dále pak komplexy s γ -CD, kde byly u ligandu **21a** a **21b**, **22a** a **22b** nejvíce ovlivněny protony na alifatické spojně.

	21a R=H	21b R=H	21c R=Me	22a R=H	22b R=H	22c R=Me
α -CD	0,11	0,11	0,13	0,13	0,12	0,11 ^a 0,07 [■]
β -CD	0,22	0,22	0,23	0,23	0,23	0,29 ^a 0,10 [■]
γ -CD	0,05 0,08 [▲]	0,03 0,11 [▼]	0,09	0,06 0,12 [▲]	0,01 0,07 [▲]	0,10 ^a 0,13 [■]

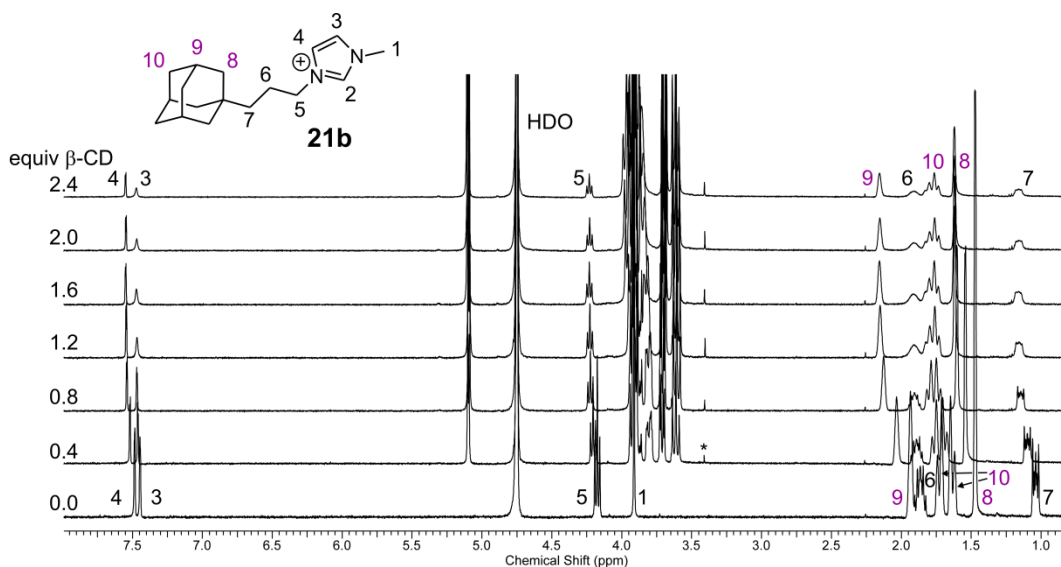
Tabulka 4 Hodnoty CIS_{max} (pro ●, není-li uvedeno jinak) ligandů **21a–21c** a **22a–22c** v přítomnosti α -CD, β -CD, γ -CD; ^a hrubý odhad kvůli překrývajícím se signálům.

U ¹H NMR titrací s cyklodextriny byla stechiometrie 1:1 komplexů potvrzena pomocí experimentu Job's plot.



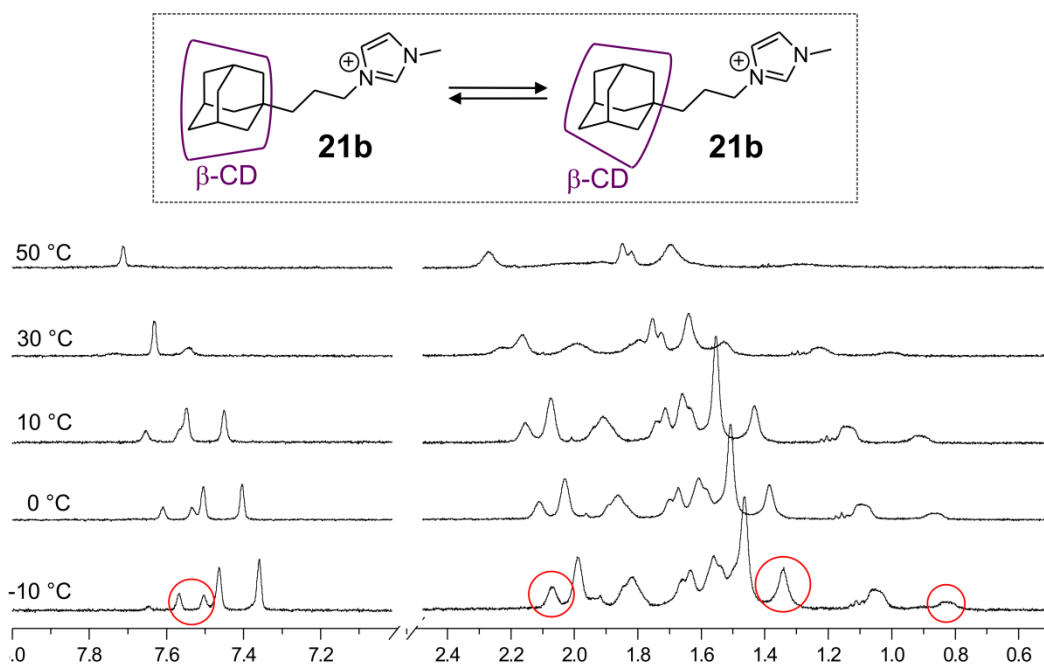
Obrázek 27 Výřez ROESY spekter směsí ligandu **22b** s α -, β -, a γ -CD v poměru 1:1.

Interakce mezi adamantanovou klecí a vnitřními vodíkovými atomy makrocyclů byly ověřeny pomocí 2D ROESY experimentů zobrazených na Obrázku 27, které prokázaly prostorovou blízkost vodíkových atomů adamantanové klece a vodíků H3, H5, případně H6 příslušného cyklodextrinu. CD se mohou díky své flexibilitě přizpůsobit objemnějším substituentům, jako je 3,5-dimethyladamantan, a vytvořit s nimi inkluzní komplexy.



Obrázek 28 ^1H NMR titrace ligandu **21b** pomocí β -CD v D_2O při $30\text{ }^\circ\text{C}$; * nečistota obsažená v komerčním β -CD.

Během titrací propylenových ligandů **21b** a **22b** pomocí β -CD došlo k rozšíření signálů, zejména adamantanové klece, imidazolia a protonu H6, H7, v okamžiku, kdy byl ve směsi více než jeden ekvivalent β -CD (titrace ligandu **21b** je zobrazena na Obrázku 28). Tento jev, pravděpodobně společný všem ligandům s delší spojkou mezi adamantanovou klecí a kladně nabitou skupinou, byl v naší výzkumné skupině pozorován u celé série ligandů s 4-(1-adamantyl)fenylovým vazebným místem a je předmětem aktuálně připravované publikace. Velmi pravděpodobné vysvětlení spočívá v přítomnosti dvou různých typů komplexů ve směsi, jejichž frekvence výměny při $30\text{ }^\circ\text{C}$ je srovnatelná s časovou škálou NMR, což se projeví právě rozšířením signálů. Snížením teploty dojde ke zpomalení výměny a tím i k zúžení a následnému rozdělení signálů obou přítomných komplexů. V případě ligandu **21b** (Obrázek 29) byl pomocí integrace ^1H NMR spektra (signály imidazolia) zjištěn poměr obou forem komplexu 1:2,8 (při teplotě $-15\text{ }^\circ\text{C}$).

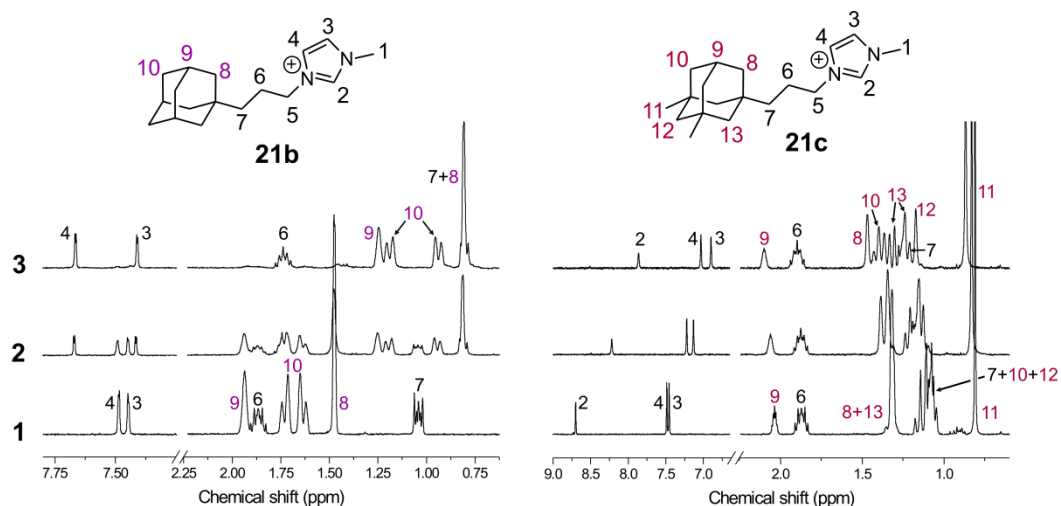


Obrázek 29 NMR spektra směsi **21b** a β -CD v poměru 1:1,5 (**21b**: β -CD) v 30% CaCl_2 měřené za různých teplot. Signály minoritního komplexu jsou v červeném kroužku.

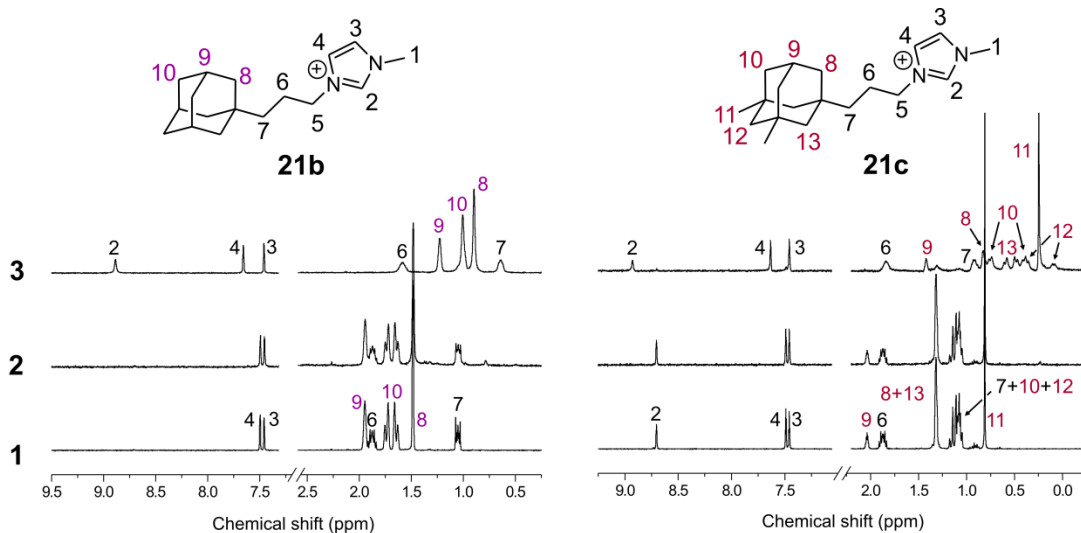
Je známo, že 1-adamantylový substituent tvoří vhodná vazebná místa pro CB7 i pro CB8. Ovšem 3,5-dimethyladamantan-1-yl je, díky větší sterické náročnosti preferován makrocylem CB8, který disponuje objemnější kavitou. Derivát 3,5-dimethyladmantanu, konkrétně memantin, tvoří s CB8 komplex o sedm řádů stabilnější ($\log K_{\text{CB8}}=11,6$) než s CB7 ($\log K_{\text{CB7}}=4,4$).⁴⁵ Tato selektivita se projevila i v naší sérii ligandů během titrací s CB7 (Obrázek 30) a CB8 (Obrázek 31). Kvůli nízké rozpustnosti CB8 bylo nutné NMR kyvety obsahující směs 1:1 (ligand:CB8) před změřením zahřát na 55 °C po dobu 24 h, během které došlo k rozpuštění veškerého pevného podílu v NMR kyvetě.

Průběh titrace ligandu **21b** s CB7, znázorněné na Obrázku 30, během které dochází k zastínění adamantylových a odstínění imidazoliových signálů, naznačuje, že adamantanová klec se nachází uvnitř kavity CB7 a imidazoliový kation je blízko portálových karbonylů. Obdobným způsobem interaguje **21b** i během titrace s CB8 (Obrázek 31 vlevo). Naopak při titraci **21c** makrocylem CB7 dochází v režimu rychlé výměny k posunu signálů vodíkových atomů

adamantanové klece k vyšším hodnotám ppm a signály imidazolia se posouvají k nižším hodnotám ppm. Z těchto chemických posunů lze usoudit, že se CB7 váže na imidazolium a substituovaná adamantanová klec se nachází v blízkosti jeho portálu. Během titrací ligandů **21c** a **22c** makrocylem CB8 dochází k zastínění atomů 3,5-dimethyladamantanového skeletu. Ten může díky větší kavitě tvořit inkluzní komplexy i s objemnějšími ligandy jako je **21c** a **22c**.



Obrázek 30 ^1H NMR titrace látek **21b** (vlevo) a **21c** (vpravo) s CB7 v D_2O . Linie 1: pouze ligand; 2: po přidání 0,5 ekvivalentu CB7; 3: směs 1:1; měřeno při 30 °C.



Obrázek 31 ^1H NMR titrace látek **21b** (vlevo) a **21c** (vpravo) s CB8 v roztoku 50 mM NaCl v D_2O . Linie 1: pouze ligand; 2: po přidání 0,5 ekvivalentu CB8; 3: směs 1:1 po zahřátí na 55 °C po dobu 24 h; měřeno při 30 °C.

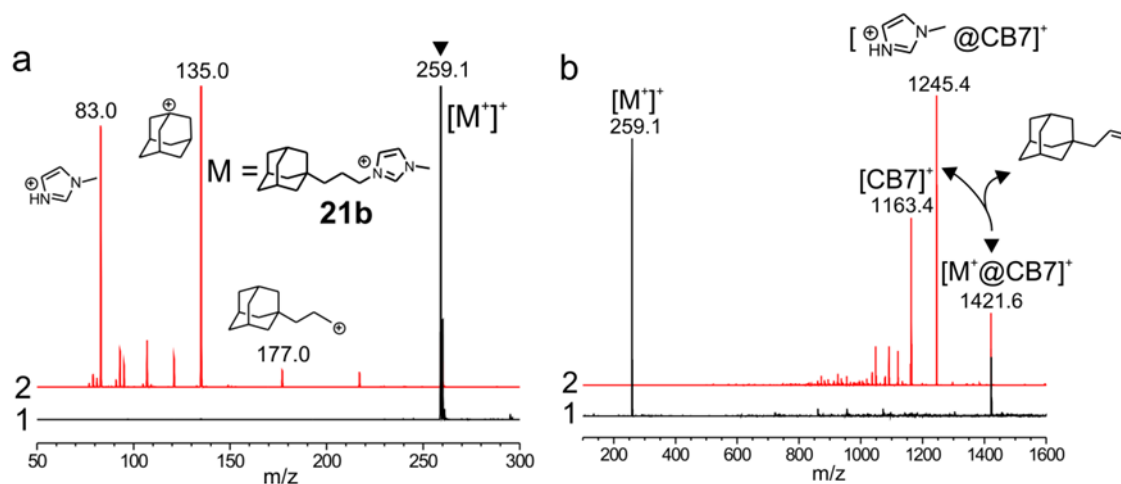
Další metodou, pomocí které byly zkoumány supramolekulární vlastnosti látek **21a–21c** a **22a–22c** s makrocycly, bylo ESI-MS, které umožňuje potvrdit vznik komplexů a jejich stechiometrii. Výsledky ESI-MS potvrdily interakci látek **21a–21c** a **22a–22c** s β -CD, γ -CD, CB7 a CB8 v plynné fázi. Příslušná ESI-MS spektra jednotlivých látek i jejich komplexů jsou součástí přílohy na CD. S α -CD nebyly pozorovány žádné signály komplexů. Pokud komplex s α -CD vůbec vzniká, bude pravděpodobně velmi slabý. MS experimenty potvrdily předpokládanou 1:1 stechiometrii G@H komplexů všech ligandů s β -CD, γ -CD, CB7 i CB8. V následující Tabulce 5 jsou uvedeny hodnoty teoretických a experimentálních hodnot m/z supramolekulárních komplexů [G@H]⁺, které jsou v rámci přesnosti použitého přístroje shodné. Získané výsledky z ESI-MS analýz potvrzují závěry, které byly učiněny na základě NMR experimentů.

G	G@ β -CD		G@ γ -CD		G@CB7		G@CB8	
	m/z teor.	m/z exp.	m/z teor.	m/z exp.	m/z teor.	m/z exp.	m/z teor.	m/z exp.
21a	1379,6	1379,6	1541,6	1541,6	1407,5	1407,5	1573,6	1573,6
21b	1393,6	1393,6	1555,6	1555,7	1421,6	1421,6	1587,6	1587,6
21c	1421,6	1421,6	1583,7	1583,7	1449,6	1449,6	1615,6	1615,7
22a	1429,6	1429,6	1591,6	1591,7	1457,6	1457,4	1623,6	1623,6
22b	1443,6	1443,6	1605,6	1605,6	1471,6	1471,6	1637,6	1637,6
22c	1471,6	1471,6	1633,7	1633,7	1499,6	1499,6	1665,6	1665,7

Tabulka 5 Teoretické a experimentální hodnoty m/z pro G@H komplexy ligandů (G) **21a–22c** a **22a–22c**.

Protože chování modelových (benz)imidazoliových ligandů ve směsi s β -CD, γ -CD, CB7 a CB8 bylo velmi podobné, je možné jej demonstrovat na níže uvedeném příkladu ligandu **21b**. Na Obrázku 32 jsou ESI-MS spektra samotného ligandu **21b**. Ve spektru prvního řádu (Obrázek 32 vlevo, linie 1) lze

vidět molekulový pík $[M^+]^+$ s hodnotou 259,1 m/z . Tento ion byl izolován v iontové pasti a následně fragmentován pomocí kolizně indukované disociace (CID). Ve spektru druhého řádu (Obrázek 32 vlevo, linie 2) jsou pak patrné fragmenty štěpení, které může probíhat dvěma různými způsoby, jak je naznačeno na Schématu 13. Během fragmentace dochází buď k odštěpení neutrálního 3-(1-adamantyl)prop-1-enu (176 m/z) a ve spektru pak můžeme pozorovat protonovaný 1-methylimidazoliový kation, nebo naopak dojde k odštěpení neutrálně nabitého 1-methylimidazolu a ve spektru zůstává pozorovatelný signál 3-(1-adamantyl)prop-1-ylia (177 m/z). Obdobně na Obrázku 32 vpravo je zobrazena analýza směsi ligandu **21b** s CB7. Ve spektru prvního řádu lze vidět molekulový pík komplexu $[M^+@CB7]^+$ s hodnotou 1421,6 m/z . Po izolaci a následné fragmentaci lze ve spektru druhého řádu pozorovat fragmenty štěpení. Během fragmentace dochází k odštěpení neutrálního 3-(1-adamantyl)prop-1-enu a CB7 se přesouvá na méně afinitní methylimidazolium (1245,4 m/z).



Obrázek 32 ESI-MS spektra ligandu **21b** (a) a jeho interakce s CB7 (b). Linie (1) spektra prvního řádu (černá), (2) spektra druhého řádu (červená).

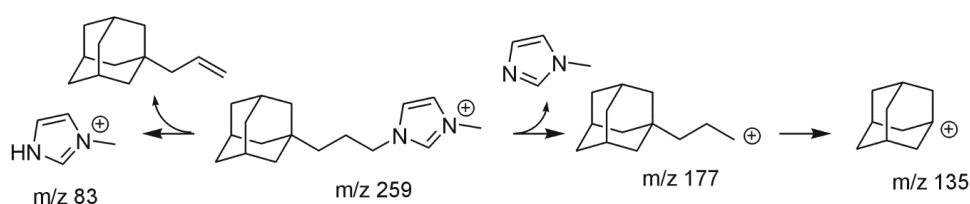
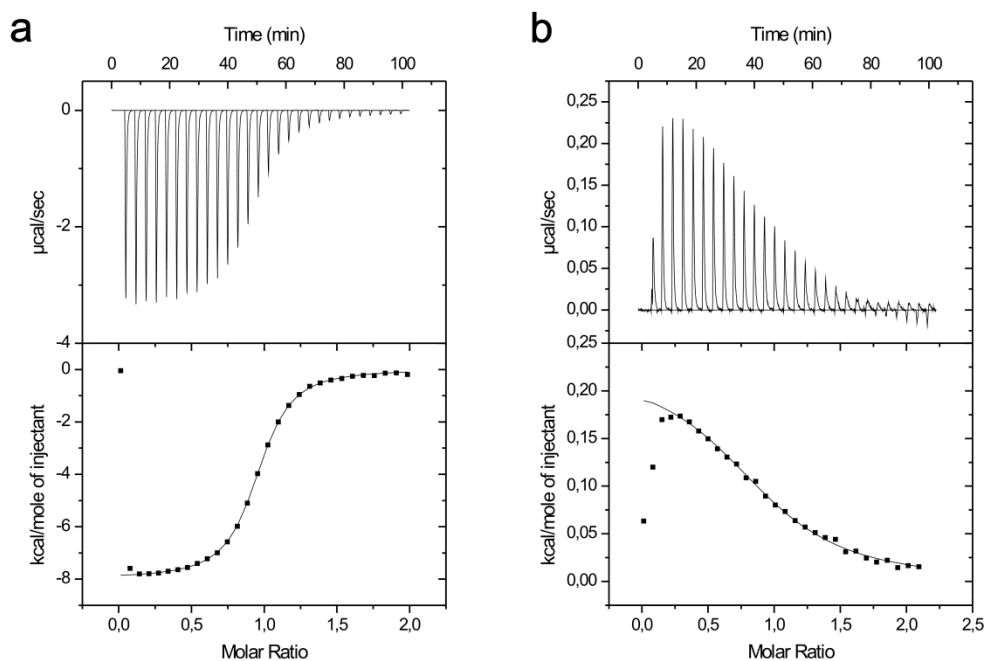


Schéma 13 Fragmentační cesta látky **21b**.

Poslední metodou využitou ke studiu komplexů modelových ligandů s makrocykly byla ITC. Kompletní výsledky ITC měření jsou uvedeny v Tabulce S1 (příloha na CD). V Tabulce 6 jsou uvedeny ITC výsledky měření interakcí ligandů **21a–21c** a **22a–22c** s β -CD, CB7 a CB8. Tyto experimenty byly provedeny vždy třikrát. Experimenty s α -CD a γ -CD byly provedeny pouze jedenkrát z důvodu malého množství studovaných ligandů.

Hodnoty asociačních konstant pro α -CD se řádově pohybují okolo 10^2 M^{-1} , což odpovídá dříve publikovaným konstantám adamantanového vazebného místa.⁸⁵ Komplexy s γ -CD dosahují hodnot asociačních konstant řádově 10^4 M^{-1} , kromě kratších ethylenových ligandů **21a** a **22a**, jejichž komplexy s γ -CD dosahují hodnot K okolo 10^3 M^{-1} . Neobvyklé hodnoty termodynamických parametrů vykazují ligandy **21b** a **22b** s γ -CD. Během vzniku supramolekulárního komplexu zpravidla dochází k uvolnění tepla, jak lze vidět na záznamu ITC měření ligandu **22b** s β -CD (Obrázek 33 vlevo). Naopak během titrace s γ -CD (Obrázek 33 vpravo) je proces vzniku komplexu endotermní, teplo se tedy spotřebovává. Jak lze vidět v Tabulce 6, hodnota entropického příspěvku je pro oba ligandy **21b** a **22b** výrazně pozitivní, naopak hodnota entalpie je kladná, jedná se tedy o proces řízený entropicky, zatímco vznik všech zbylých komplexů je řízen enthalpicky.



Obrázek 33 Záznam ITC měření pro ligand **22b** s (a) β -CD a (b) γ -CD v destilované vodě při 30 °C.

Hodnoty asociačních konstant komplexů β -CD s ligandy nesoucí nesubstituovaný adamantanový skelet rostou s délkou alifatického řetězce spojujícího adamantanovou klec a (benz)imidazoliový kation: methylen⁸⁶<ethylen<propylen. I přes zmíněné rozdíly se hodnoty K u všech ligandů s β -CD, včetně těch nesoucích 3,5-dimethyladamantanový skelet, pohybují v řádu 10^5 M^{-1} . Flexibilní struktura β -CD se evidentně může, na rozdíl od rigidních CB_n , přizpůsobit objemnějšímu vazebnému místu a vytvořit tak stabilní inkluzní komplex i s 3,5-dimethyladamantanovým vazebným místem. V případě komplexů s CB_7 by se dalo předpokládat oslabení stability komplexu s rostoucí délkou alifatického řetězce, který oddaluje kationt potřebný pro stabilizující portál-ion interakci. To však nebylo pozorováno. Flexibilní linker se pravděpodobně ohne, nebo jinak přizpůsobí, a kationt, který není příliš objemný, se dostane do výhodnější pozice vůči portálu, díky čemuž dojde ke zvýšení stability komplexu. Pro imidazoliové ligandy nesoucí nesubstituované adamantany se hodnota asociační konstanty vůči CB_7 s prodlužující se alifatickou spojkou rovněž zvyšuje: methylen⁸⁶<ethylen<propylen. Nejvyšších

hodnot asociačních konstant s CB8 dosahují ligandy s ethylenovým linkerem nesoucí nesubstituovaný adamantanový skelet. Propylenové ligandy **21c** a **22c**, nesoucí 3,5-dimethyladamantanový substituent, tvoří s CB8 vysoce stabilní komplex s asociační konstantou v řádu 10^{12} M^{-1} , tedy o necelé tři řády vyšší než v případě ligandů **21b** a **22b** s nesubstituovanou adamantanovou klecí. Asociační konstanty ligandů **21c** a **22c** s CB7 dosahují hodnot pouze 10^4 M^{-1} , nicméně tyto hodnoty odpovídají stabilitě komplexu s memantinem ($\log K_{\text{CB7}}=4,4$).⁴⁵

ligand	makrocyklus	K [$\text{dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$]	$-\Delta H$ [$\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$]	ΔS [$\text{J} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$]
21a	α -CD	$2,9 \times 10^2$	21	22
	β -CD	$(1,9 \pm 0,5) \times 10^5$	$31,3 \pm 0,2$	-2,4
	γ -CD	$8,9 \times 10^2$	1,2	52,8
	CB7	$(5,6 \pm 0,8) \times 10^{12 a}$	$89,4 \pm 1,3$	-50,9
	CB8	$(1,3 \pm 0,3) \times 10^{11 b}$	$52,3 \pm 0,9$	40,2
21b	α -CD	$3,0 \times 10^2$	26	-39
	β -CD	$(4,9 \pm 0,1) \times 10^5$	$33,21 \pm 0,15$	-0,6
	γ -CD	$1,2 \times 10^4$	-0,9	81,2
	CB7	$(8,6 \pm 0,4) \times 10^{12 a}$	$85,7 \pm 1,4$	-35,3
	CB8	$(4,3 \pm 0,9) \times 10^{10 b}$	$49,5 \pm 1,2$	40,2
21c	α -CD	$7,7 \times 10^2$	35	-59
	β -CD	$(3,4 \pm 0,1) \times 10^5$	$39,6 \pm 0,9$	-24,6
	γ -CD	$8,4 \times 10^4$	12,6	52,8
	CB7	$(8,3 \pm 1,5) \times 10^3$	$18,2 \pm 0,2$	14,9
	CB8	$(1,7 \pm 0,4) \times 10^{12 c}$	$67,3 \pm 1,2$	12,0
22a	α -CD	$5,0 \times 10^2$	14	5
	β -CD	$(1,7 \pm 0,3) \times 10^5$	$30,2 \pm 0,2$	0,5
	γ -CD	$3,4 \times 10^3$	5,3	50,2
	CB7	$(3,4 \pm 0,3) \times 10^{10 d}$	89 ± 3	-68,5
	CB8	$(7,5 \pm 1,4) \times 10^{10 b}$	$50,9 \pm 1,1$	41,1
22b	α -CD	$2,7 \times 10^2$	28	-46
	β -CD	$(5,0 \pm 0,1) \times 10^5$	$32,3 \pm 0,4$	-33,1
	γ -CD	$2,1 \times 10^4$	-1,19	86,7
	CB7	$(4,1 \pm 1,1) \times 10^9 d$	84 ± 4	-92,4
	CB8	$(5,9 \pm 0,8) \times 10^{10 b}$	$50,7 \pm 1,0$	37,5
22c	α -CD	$6,1 \times 10^2$	36	-65
	β -CD	$(3,2 \pm 0,1) \times 10^5$	$39,8 \pm 0,4$	-25,9
	γ -CD	$7,98 \times 10^4$	12,2	53,6
	CB7	$(1,7 \pm 0,1) \times 10^4$	$26,9 \pm 0,6$	-7,6
	CB8	$(2,0 \pm 0,3) \times 10^{12 c}$	$67,7 \pm 1,3$	12,0

Tabulka 6 ITC výsledky (benz)imidazoliových solí. Byly použity tyto kompetitory: ^a1,6-diaminohexan dihydrochlorid, ^bmethylviologen dichlorid hydrát, ^camantadin hydrochlorid, ^dL-fenylalanin. Měřeno při 30 °C ve vodě.

7.3 Shrnutí

Závěrem této kapitoly lze tedy konstatovat, že připravené modelové (benz)imidazoliové ligandy tvoří inkluzní komplexy s α -CD, β -CD, γ -CD, CB7 a CB8 se stechiometrií 1:1. ^1H NMR titrace neprokázala žádnou interakci s CB6. I když jsme se původně domnívali, že oddálením kationtu od adamantanového vazebného místa dojde ke snížení stabilit komplexů s CB7, ukázalo se, že naopak v některých případech dochází k růstu asociačních konstant. Zároveň byla také potvrzena vysoká selektivita CB7/CB8 vůči (3,5-dimethyl)adamantanovému vazebnému motivu. Proto byla tato modelová vazebná místa implementována do multitopických ligandů, jak je popsáno v následující kapitole.

8 Tritopické kubanové ligandy

Jak bylo již v rámci mé diplomové práce zjištěno, kubanové vazebné místo je vysoce afinitní vůči CB7 a CB8. V předchozí kapitole 7.2 o adamantanových (benz)imidazoliových solích bylo popsáno chování modelových jednovazebných ligandů, a jak se ukázalo, tyto adamantanové ligandy v závislosti na substituentech adamantanové klece v poloze 3 a 5 tvoří vysoce stabilní komplexy s CB7 a/nebo CB8. Zajímalo nás, nakolik a jakým způsobem ovlivní tři vazebná místa adamantan–kuban–adamantan (A–K–A) schopnost ligandu vázat na jednotlivá vazebná místa makrocikly, jako je β - a γ -CD, CB7 a CB8. Proto byly připraveny tři tritopické ligandy obsahující jedno centrální kubanové a dvě terminální adamantanová vazebná místa.

8.1 Příprava tritopických kubanových ligandů

Tři nové tritopické kubanové ligandy byly vytvořeny spojením prekurzoru kubanového vazebného místa **8** spolu s alkylačními činidly **16**, **20a** a **20b**, jež byly syntetizovány pro přípravu (benz)imidazoliových solí (kapitola 7.1). Vzniklé tritopické bisimidazoliové ligandy se pak stejně jako modelové ligandy **21a–21c** liší délkou alifatické spojky mezi adamantyly a imidazoliovými kationty a dále v substituentech na adamantanové kleci v pozicích 3 a 5.

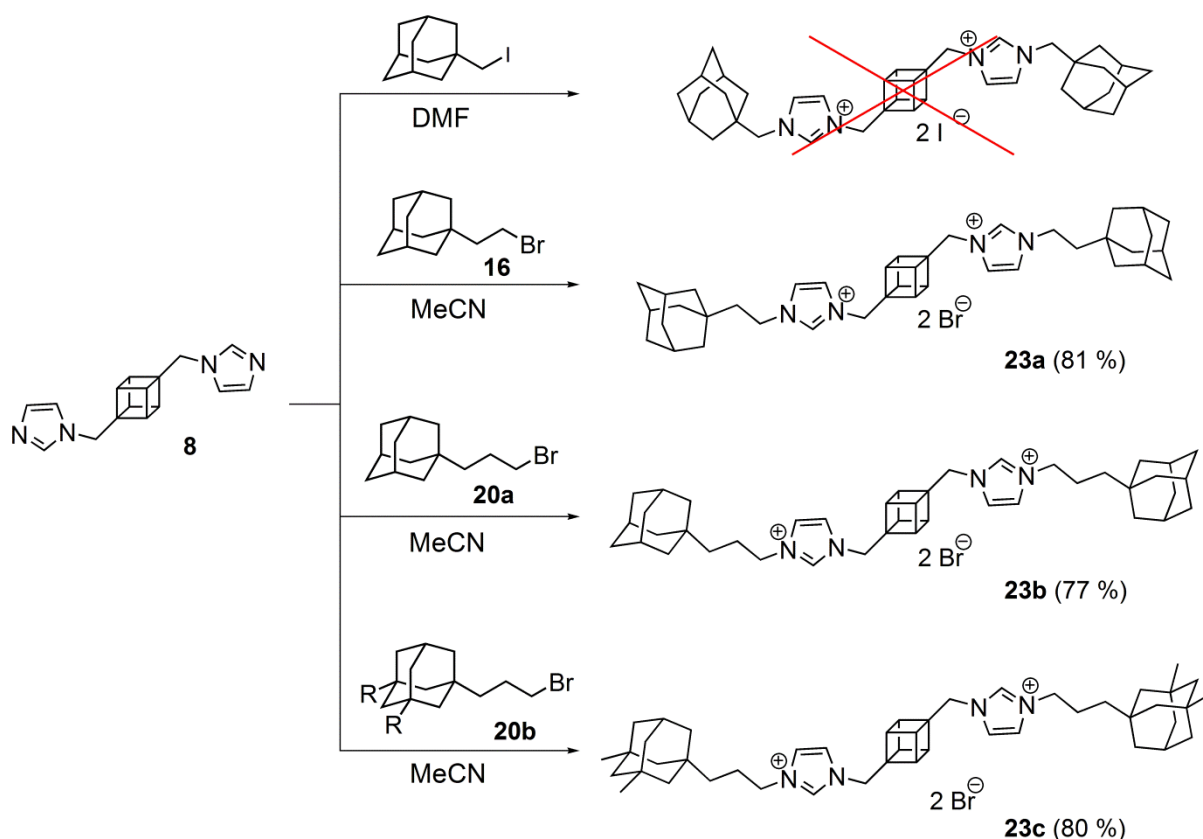


Schéma 14 Příprava tritopických kubanových ligandů.

V minulosti se naše výzkumná skupina zabývala adamantylmethyl-substituovanými imidazoli⁵⁴ a benzimidazoli⁵⁵, proto proběhl nejprve pokus připravit tritopický kubanový ligand kvarternizací látky **8** adamantyljodmethanem v DMF. I přes vysokou reakční teplotu 150 °C, kterou DMF umožňuje, nedošlo po dvou týdnech k jakékoli změně v reakční směsi. Proto byla reakce ukončena a výchozí látky byly izolovány v nezměněné podobě pomocí sloupcové chromatografie. Reakce byla zopakována s adamantylbromethanem nejprve opět v DMF. Vysrážením pomocí čerstvě destilovaného suchého DEE byla získána světle béžová pevná látka, která dle NMR obsahovala kromě požadovaného produktu také zbytky DMF a další neidentifikovatelné látky/nečistoty, které s velkou pravděpodobností souvisely s DMF. Bohužel se nepodařilo ligand těchto nečistot zbavit ani opětovným promýváním v suchém DEE, ani pomocí sloupcové chromatografie. Proto byla reakce provedena znovu v acetonitrilu (Schéma 14). V tomto rozpouštědle nebyl

pozorován vznik nežádoucích nečistot, což vedlo k úspěšné izolaci čistého produktu **23a** v 81% výtěžku. Stejným způsobem byly poté připraveny i látky s propylenovou spojkou mezi adamantanovou klecí a imidazoliem **23b** (77 %) a **23c** (80 %). Poslední uvedený ligand obsahuje ve struktuře adamantanový skelet nesoucí v pozici 3 a 5 methylové substituenty.

8.2 Supramolekulární vlastnosti tritopických kubanových ligandů

Supramolekulární vlastnosti tří výše popsaných kubanových tritopických ligandů a makrocyclů β -CD, γ -CD, CB7 a CB8 byly zkoumány především pomocí ^1H NMR titračních experimentů. Ty byly následně doplněny o ESI-MS a ITC měření.

Vzhledem k tomu, že již známe supramolekulární vlastnosti modelových ligandů představujících jednotlivá vazebná místa, ze kterých jsou tritopické ligandy složeny, můžeme relativně snadno definovat očekávané vlastnosti těchto tritopických ligandů. Důležitou roli bude hrát vzdálenost mezi kubanovým a adamantanovými vazebnými motivy realizovaná alkylovým můstkem různé délky. Pro vazbu cucurbiturilových makrocyclů je významný fakt, že tři vazebná místa studovaných ligandů jsou spojena pouze dvěma kationtovými motivy. Nejprve budou popsány binární systémy,ⁱⁱ tedy interakce ligandu s jedním typem makrocyclu. Tak budou charakterizovány základní vazebné vlastnosti ligandů. Dosažené výsledky umožní vytipovat zajímavé ternární systémy, ve kterých bude výsledná podoba komplexu ovlivněna nejen strukturou ligandu, ale i

ⁱⁱ V práci je používán termín binární a ternární komplex ve smyslu obvyklé klasifikace chemických sloučenin. Jako binární jsou tedy například označovány všechny systémy obsahující pouze dvě odlišné molekulární komponenty: G@H i G@H_2 a v případě potřeby je explicitně specifikována stechiometrie. Jako ternární je pak označován například komplex G@H,M , kde G označuje ligand a H a M dva různé makrocycly.

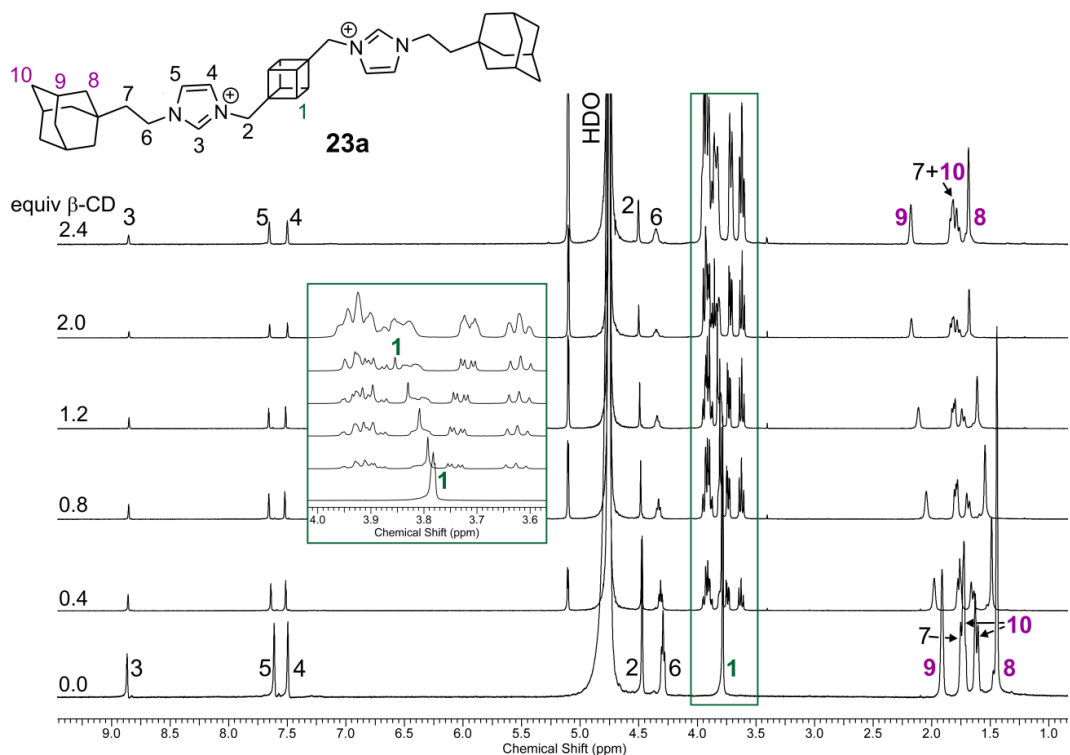
afinitou vazebných míst vůči rozdílným makrocylům, a také vzájemnými interakcemi mezi makrocykly.

8.2.1 Binární systémy

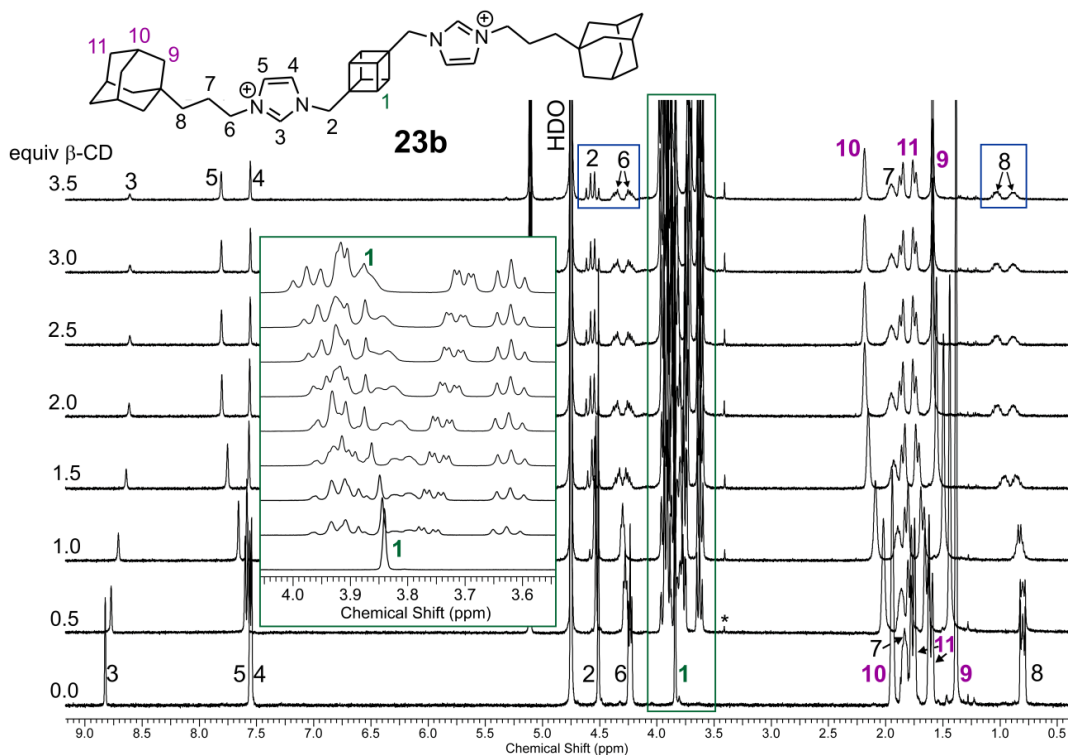
Supramolekulární vlastnosti tritopických kubanových ligandů kopírují do určité míry chování modelových látek. Interakce připravených ligandů byly nejprve zkoumány vždy s jedním typem makrocylu.

¹H NMR titrace

V průběhu ¹H NMR titrací látek **23a–23c** s β-CD se signály vodíkových atomů všech vazebných míst posouvají k vyšším hodnotám chemického posunu, přičemž kubanový signál se ztrácí mezi signály β-CD. Na Obrázku 34 je ¹H NMR titrace látky **23a** s β-CD. Odstínění vodíkových atomů ligandu je v případě β-CD charakteristické pro inkluzi ligandu do kavity makrocylu. Výsledná stechiometrie všech tří supramolekulárních komplexů tritopických kubanových ligandů s β-CD byla určena pomocí metody Job's plot jako 2:1 (β-CD:ligand). Na základě změn chemických posunů vodíkových atomů ligandu nelze ovšem v těchto případech říct, na kterém vazebném místě se β-CD nachází. Vzhledem ke zmíněnému odstínění H-atomů jak kubanové, tak adamantanové klece a vzhledem k předpokládané stechiometrii komplexu nelze přesně identifikovat polohu makrocylů na vazebných místech ligandu a nelze vyloučit, že v NMR spektrech pozorujeme superpozici spekter komplexů (A)–(K)–A a (A)–K–(A), kde () představuje β-CD. Pokud bychom ovšem vzali v úvahu afinitu jednotlivých vazebných míst vůči β-CD, měl by β-CD preferovat vazbu na terminální adamantanová místa, neboť hodnota jejich asociační konstanty se pohybuje okolo $K \sim 10^5 \text{ M}^{-1}$, zatímco u kubanového modelového ligandu je hodnota K nižší než 10^2 M^{-1} .

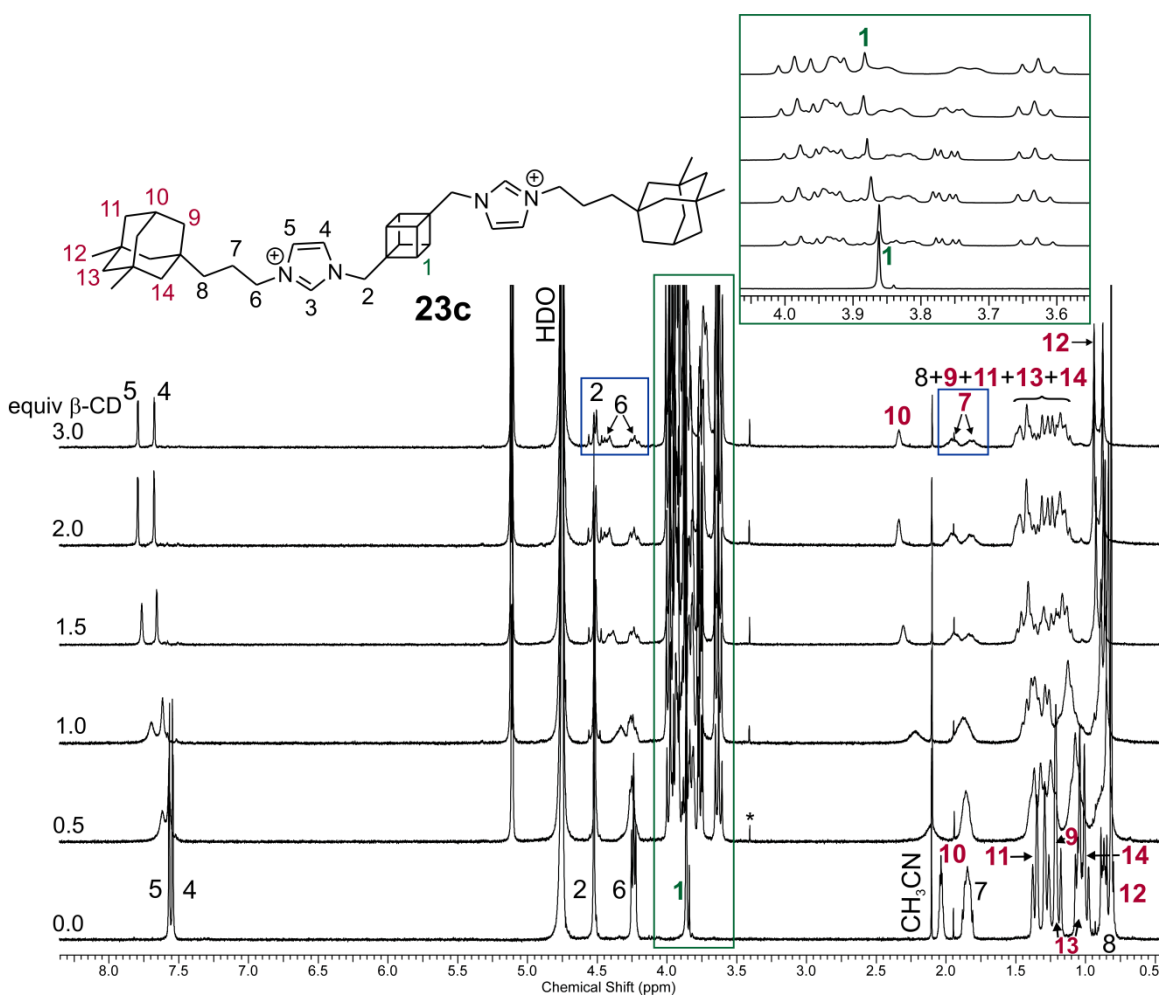


Obrázek 34 ^1H NMR titrace ligandu **23a** s $\beta\text{-CD}$ v D_2O při $30\text{ }^\circ\text{C}$. Posun signálu kubanu je patrný při větším přiblížení (v rámečku).



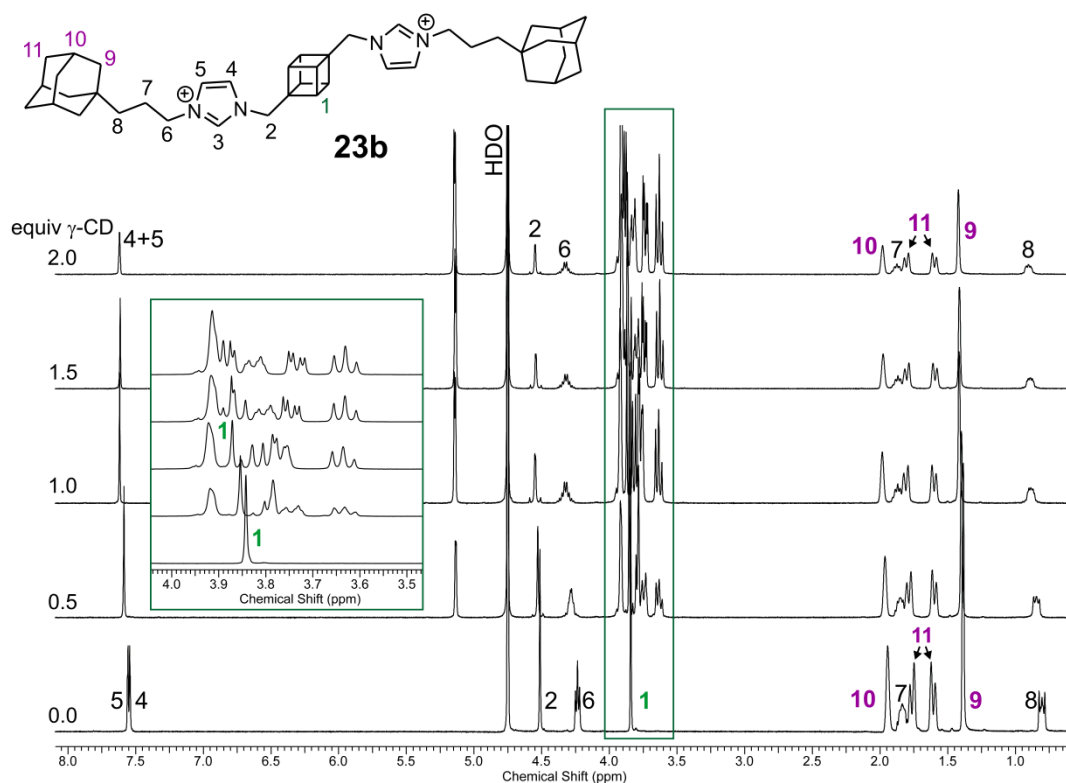
Obrázek 35 ^1H NMR titrace ligandu **23b** s $\beta\text{-CD}$ v D_2O při $30\text{ }^\circ\text{C}$; * nečistota obsažená v komerčním $\beta\text{-CD}$. Posun signálu kubanu je patrný při větším přiblížení (v rámečku).

Během titrací lze ovšem vypořádat jeden výrazný kvalitativní rozdíl. U delších propylenových ligandů **23b** (Obrázek 35) a **23c** (Obrázek 36) během vzniku komplexu s β -CD dochází k rozštěpení signálů vodíkových atomů CH_2 skupin v poloze C(2), C(6), C(7) a C(8) a v případě ligandu **23c** lze v závěru titrace pozorovat i dva signály pro methylové skupiny C(12) na adamantanové kleci. Tyto atomy, případně methylové skupiny, se pravděpodobně stávají diastereotopní v důsledku relativně pevného navázání do těsné blízkosti atomů β -CD tvořících chirální kavitu. Tento rozdíl ve spektrech pravděpodobně plyne z rozdílné povahy uspořádání 2:1 komplexů, které je ovšem na základě dostupných dat obtížné blíže specifikovat.



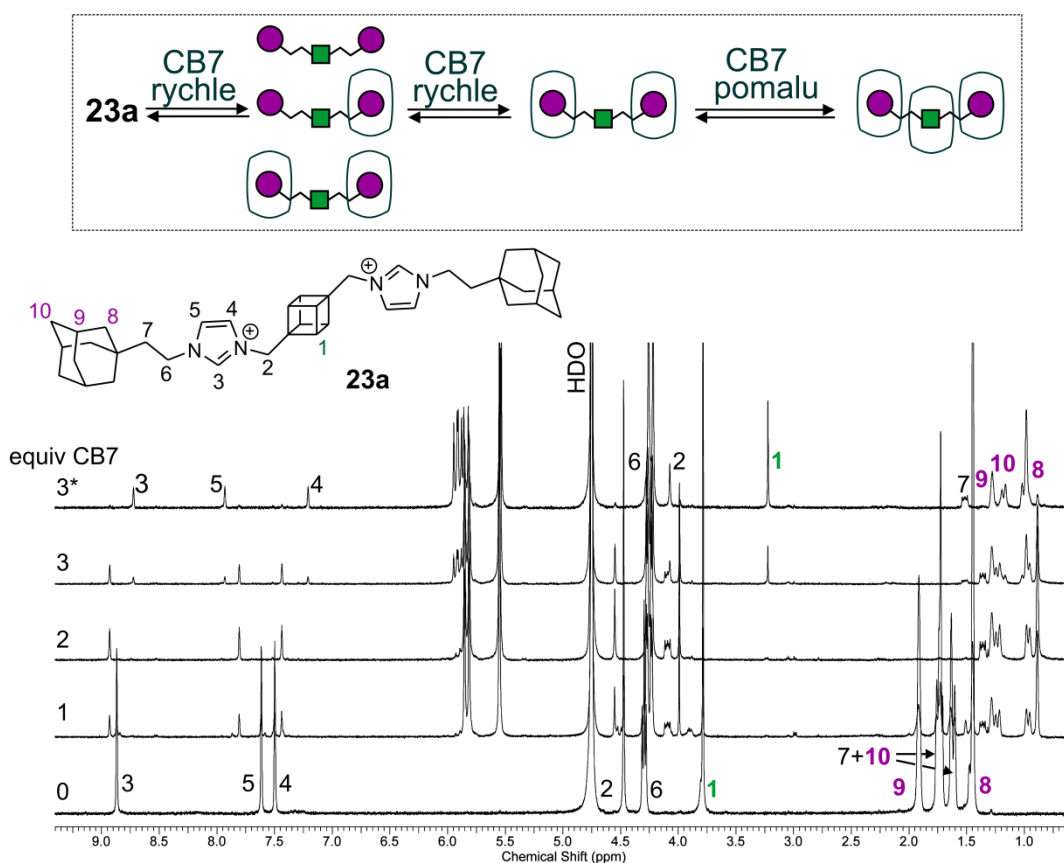
Obrázek 36 ^1H NMR titrace ligandu **23c** s β -CD v D_2O při $30\text{ }^\circ\text{C}$; * nečistota obsažená v komerčním β -CD. Posun signálu kubanu je patrný při větším přiblížení (v rámečku).

Dalším makrocylem, se kterým byly zkoumány supramolekulární interakce, byl γ -CD. Během titrace se ligandy **23a**–**23c** chovaly stejně, proto je zde uveden jen jeden příklad ligandu **23b** (Obrázek 37). NMR spektra z průběhu titrací ligandu **23a** a **23c** s γ -CD lze nalézt v příloze na CD na stranách uvedených v Tabulce 12 na straně 147. Na rozdíl od titrace s β -CD se signály H-atomů adamantanové klece během titrace s γ -CD posunují jen minimálně a větší změna chemického posunu je zaznamenána u signálu H-atomů kubanu a imidazoliových jader. Tyto změny v chemických posunech lze pozorovat až do přítomnosti jednoho ekvivalentu γ -CD ve směsi. Uvedené pozorování lze vysvětlit tak, že γ -CD se váže na centrální kuban a tvoří pravděpodobně komplex se stechiometrií 1:1. Tato stechiometrie komplexu byla potvrzena pomocí NMR experimentu Job's plot. Toto vazebné chování je poněkud překvapivé u ligandu **23c**, kde by bylo možné očekávat vazbu rozměrnějšího makrocycly γ -CD na terminální 3,5-dimethyladamantanová místa a tvorbu komplexu se stechiometrií 2:1.



Obrázek 37 ^1H NMR titrace ligandu **23b** s γ -CD v D_2O při 30 °C. Posun signálu kubanu je patrný při větším přiblížení (v rámečku).

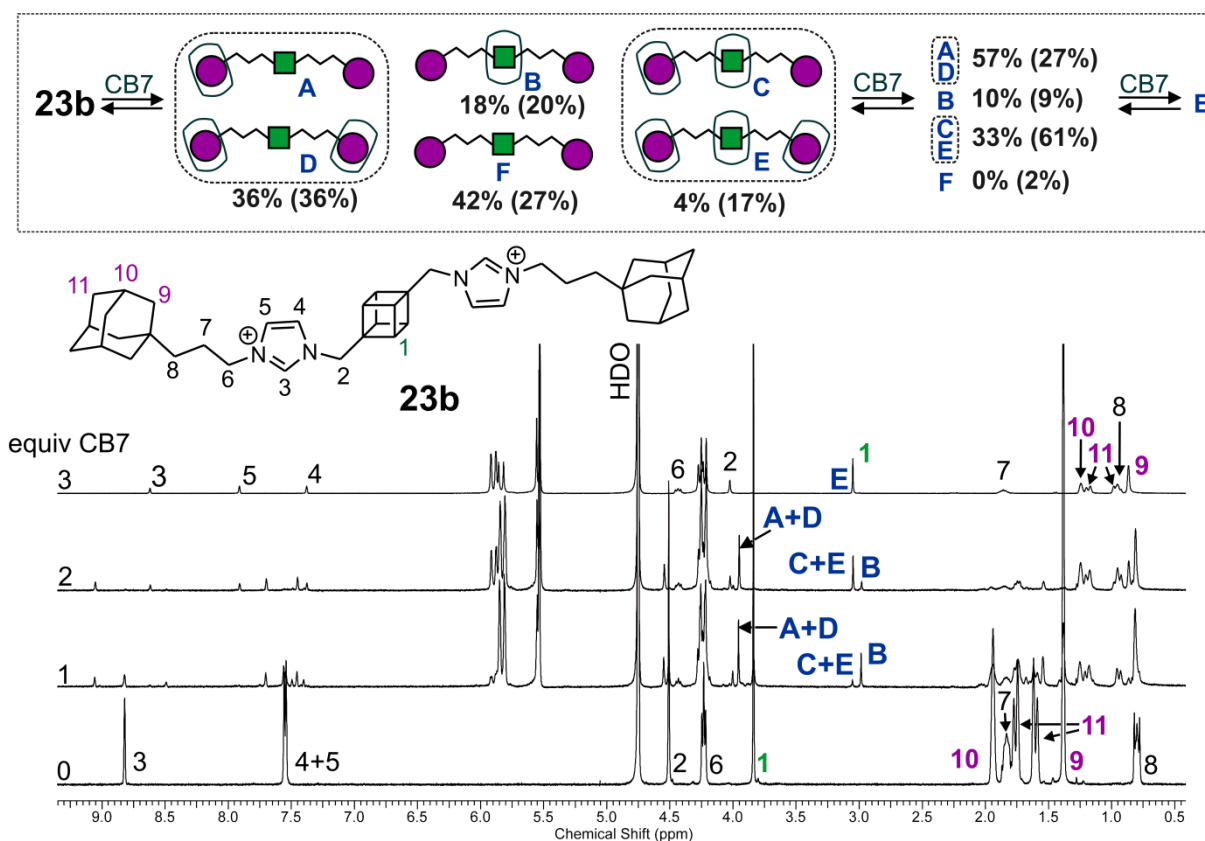
Nejvýznamnější rozdíly vazebného chování ligandů **23a–23c** byly zjištěny během ^1H NMR titrací s CB7. V průběhu titrace ethylenového ligandu **23a** (Obrázek 38) dochází k zastiňování H-atomů adamantanové klece a odstiňování H-atomů kubanové klece až do přítomnosti dvou ekvivalentů CB7 ve směsi. Tyto změny chemických posunů naznačují, že se CB7 za daných podmínek váže pouze na koncové adamantanové substituenty a centrální kubanové místo není obsazeno. Teprve po přidavku třetího ekvivalentu CB7 se začíná objevovat signál kolem hodnoty 3,35 ppm, který odpovídá H-atomům kubanové klece zastíněným inkluzí do kavity CB7 v komplexu se stechiometrií 3:1. Proces navázání třetího CB7 je relativně pomalý. Rychlejší ekvilibrace systému lze dosáhnout zvýšením teploty, jak je popsáno v kapitole 8.3.



Obrázek 38 ^1H NMR titrace ligandu **23a** s CB7 v D_2O při $30\text{ }^\circ\text{C}$ a schematický náčrt vzniku komplexů **23a** s CB7 během titrace; * směs po 12 h při laboratorní teplotě.

Vzhledem k relativně pomalému navlékání třetího makrocyklu CB7 na komplex **23a**@(CB7^{Ad})₂ a vzhledem k tomu, že ligand **23b** tvoří komplex **23b**@CB7₃ velmi snadno a rychle (jak je diskutováno dále) bylo potřeba vyjasnit otázku, zda je pozorovaný komplex **23a**@(CB7^{Ad})₂ ve směsi obsahující dva ekvivalenty CB7 důsledek velmi pomalé transformace na směs obsahující i komplex **23a**@CB7₃ nebo zda se jedná o termodynamicky rovnovážný stav zahrnující pouze komplex se stechiometrií 2:1.ⁱⁱⁱ Tato otázka byla zodpovězena pomocí dalšího NMR experimentu, kdy byla podrobněji studována směs ligandu **23a** a dvou ekvivalentů CB7. Tato směs byla nejprve ponechána při laboratorní teplotě, a po 21 dnech znovu změřena. V NMR spektru nedošlo k žádné změně. Dále byla tato směs zahřívána na teplotu 55 °C po dobu 48 hodin, a poté opět změřena. V NMR spektru nedošlo k žádným změnám, kubanový signál byl opět pozorován okolo hodnoty $\delta=4$ ppm a adamantanové signály zůstaly kolem hodnoty $\delta=1-1,5$ ppm. Tento experiment tedy potvrdil, že uspořádání komplexu **23a** se dvěma makrocykly CB7 vázanými pouze na terminálních adamantanových místech je s největší pravděpodobností důsledek termodynamické rovnováhy ve směsi obsahující dva ekvivalenty CB7. Toto uspořádání je pravděpodobně způsobeno repulsí mezi karbonylovými portály makrocyklů CB7.

ⁱⁱⁱ V textu budou dále komplexy pro zjednodušení jejich popisu uvedeny i v tomto formátu: ligand@(CB7^{Ad})₂β-CD^K což znamená, že ligand váže dva CB7 na adamantanových vazebných místech a jeden β-CD na kubanovém vazebném místě (Ad=adamantanové a K=kubanové vazebné místo).

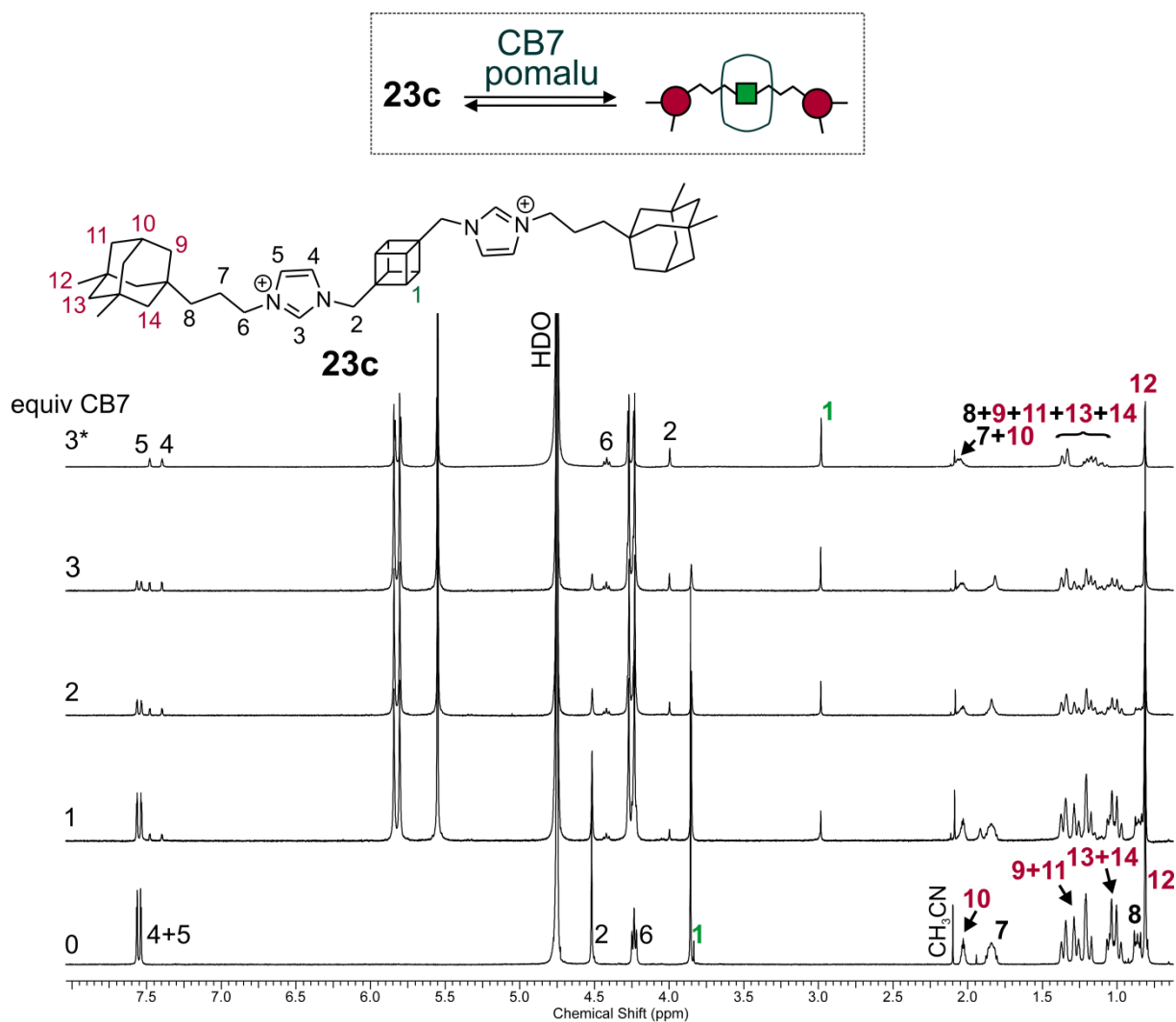


Obrázek 39 ¹H NMR titrace ligandu **23b** s CB7 v D₂O při 30 °C (dole). Schematický vznik komplexu 1:3 **23b** s CB7 je znázorněn nahoře. Písmena A-F odpovídají různým uspořádáním komplexu. Zastoupení jednotlivých komplexů bylo zjištěno integrací signálů, teoretické množství komplexů odpovídající pouze statistické distribuci je uvedeno v závorkách. Komplexy nerozlišitelné na NMR jsou společně v rámečku.

Na rozdíl od předchozí titrace ligandu **23a**, v případě titrace látky **23b** (Obrázek 39) lze ihned po prvním přidavku CB7 pozorovat dva nové signály kubanové klece okolo hodnoty $\delta=3$ ppm a objevují se také signály H-atomů adamantanové klece nacházející se uvnitř kavity CB7. Signál **B** při 2,99 ppm odpovídá s velkou pravděpodobností 1:1 komplexu, kdy je CB7 navázaný na centrálním kubanu. V průběhu titrace intenzita tohoto signálu klesá a naopak roste intenzita signálu při 3,05 ppm, jenž pravděpodobně odpovídá komplexu **C** a/nebo **E**, které mají navázaný CB7 jak na centrálním kubanu, tak i na jednom nebo obou adamantanových místech. Když se podíváme na hodnoty asociačních konstant modelových ligandů **9** ($\log K_{CB7}=11,95$) pro centrální kuban a **22b** ($\log K_{CB7}=12,95$) pro adamantanová vazebná místa, zjistíme, že rozdíl mezi nimi je natolik malý, že v podstatě nedochází k výrazné preferenci žádného

z vazebných míst. Přesto si lze porovnáním experimentálních (integrace signálů v ^1H NMR spektru) a teoretických hodnot (spočítáno pro prostou statistickou distribuci jednoho typu makrocyklu na ligand typu T–C–T, kde T představuje terminální a C centrální vazebné místo) udávajících zastoupení jednotlivých komplexů všimnout, že vznik komplexů **C** a/nebo **E** je ve všech fázích titrace výrazně potlačen. Nižší zastoupení těchto komplexů je velmi pravděpodobně způsobeno vlivem repulsivních interakcí mezi portály makrocyklů. V obou případech, **C** i **E**, se nachází vždy dva makrocykly kolem minimálně jednoho kationtového motivu. Po přidavku třetího ekvivalentu CB7 dojde ovšem k rychlému obsazení všech tří vazebných míst ligandu **23b**, takže repulze portálů CB7 nestačí na zabránění vzniku komplexu **23b**@CB7₃ v situaci, kdy je ve směsi dostatečný počet molekul CB7. I když ligandy **23a** a **23b** vykazují výrazně odlišnou schopnost vázat více jednotek CB7 kolem jednoho kationtového motivu, oba ligandy nakonec tvoří komplex 3:1, pokud jsou v prostředí k dispozici tři ekvivalenty CB7.

Naproti tomu ligand **23c** obsahuje objemnější 3,5-dimethyladamantanová vazebná místa, která jsou preferována spíše CB8.⁴⁵ Titrace modelového ligandu **21c** s CB7 ukázala (kapitola 7.2), že vznik stabilního inkluzního komplexu s ligandem nesoucím 3,5-dimethyladamantanovou klec není pravděpodobný. Přesto, jak dokazuje záznam ^1H NMR titrace **23c** s CB7 na Obrázku 40, se přes objemný 3,5-dimethyladamantylový substituent může CB7 převléct a navázat se na centrální kubanové místo. Vzniku komplexu 1:1 odpovídá i záznam ^1H NMR spekter z průběhu titrace, kdy se po prvním přidavku CB7 objeví signál s hodnotou chemického posunu 2,95 ppm odpovídající H-atomům kubanové klece uvnitř kavity CB7, zatímco signály 3,5-dimethyladamantylového zbytku zůstávají beze změn. I v tomto případě je proces vzniku komplexu pomalý a kompletní vymizení signálů nekomplexovaného ligandu bylo pozorováno ve směsi **23c**:CB7 1:1,5 po 24 h při 55 °C.

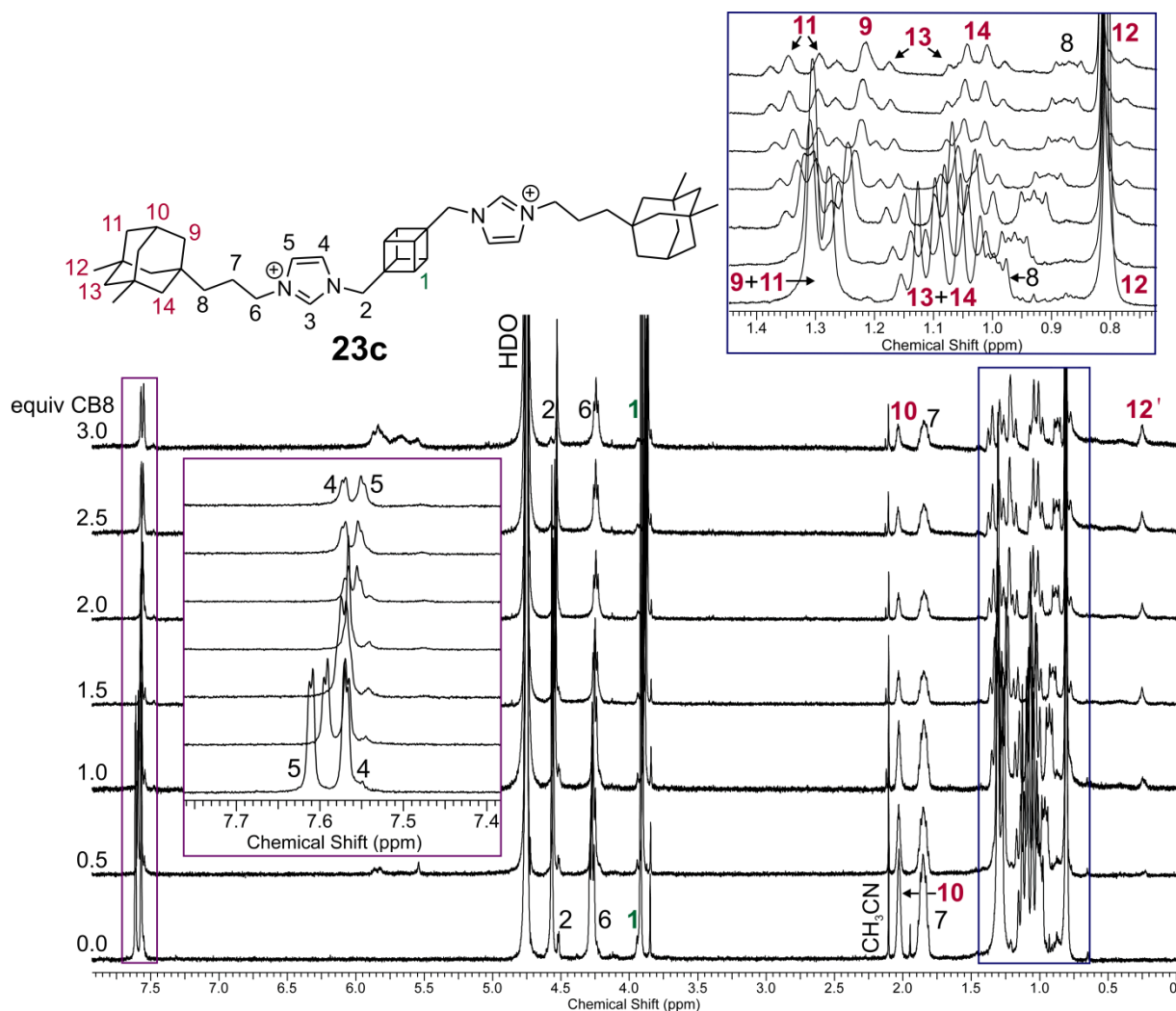


Obrázek 40 ^1H NMR titrace ligandu **23c** s CB7 v D_2O při $30\text{ }^\circ\text{C}$ a schematický náčrt vzniku komplexu **23c**@CB7.* Po dvou týdnech při laboratorní teplotě.

Během titrací s CB8 se negativně projevila nízká rozpustnost CB8. V průběhu titrací s ligandy **23a** a **23b** nebyly pozorovány žádné posuny signálů, nicméně z intenzit signálů CB8 je patrné, že je v roztoku rozpuštěn jen velmi malý podíl z původně naváženého množství tohoto makrocyklu. Záznamy těchto titrací jsou uvedeny v externí příloze, jejíž čísla stránek jsou uvedena v Tabulce 12 na straně 147.

Ligand **23c**, který by měl mít minimálně dvě vhodná vazebná místa pro CB8, v průběhu titrace s CB8 vykazoval malé změny ve spektrech (Obrázek 41). Kolem hodnoty chemického posunu $0,25\text{ ppm}$ se objevil signál s největší pravděpodobností odpovídající signálům protonů methylových skupin C(12)',

které se nacházejí uvnitř kavity CB8. Lze tedy soudit, že ligand **23c** komplex s CB8 tvoří a tato komplexace výrazně nenapomáhá převedení CB8 do roztoku v podobě komplexu.



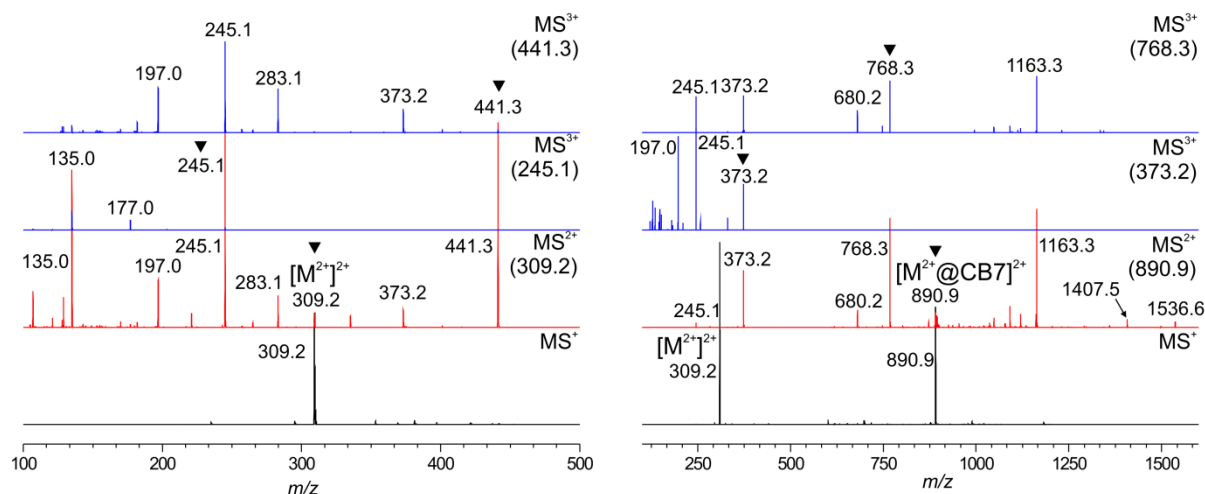
Obrázek 41 ^1H NMR titrace ligandu **23c** s CB8 v 50 mM roztoku NaCl v D_2O při $30\text{ }^\circ\text{C}$.

Kyvety po ^1H NMR titracích byly stejně jako v případě modelových (benz)imidazoliových ligandů ponechány při teplotě $55\text{ }^\circ\text{C}$ tentokrát ale po dobu několika dnů, během které nerozpuštěný bezbarvý pevný podíl (původně CB8) změnil vizuální podobu. Opětovným přeměření ^1H NMR spekter bylo zjištěno, že z roztoku vymizely původně viditelné signály volného i vázaného ligandu. Sraženina byla izolována centrifugací. Pevný bezbarvý podíl se bohužel nepodařilo rozpustit ani v methanolu, ani ve 20% vodném roztoku HCl. Toto zjištění by mohla vysvětlovat hypotéza, že během zahřívání kyvet ze směsí

23c@CB8 1:3 vznikl sice supramolekulární komplex ligandu **23c** a CB8, který však není ve vodném prostředí rozpustný. Pro studium supramolekulárních interakcí **23a–23c** s CB8 byly následně využity metody, které pracují s nižšími koncentracemi jako je ITC nebo ESI-MS.

ESI-MS experimenty s binárními směsmi ligandů **23a–23c** a makrocyclů β -CD, γ -CD, CB7 a CB8

Pomocí ESI-MS experimentů byly nejprve charakterizovány připravené ligandy **23a–23c**, včetně jejich fragmentace. Analýzou jednotlivých spekter prvního i druhého řádu bylo zjištěno, že všechny tři ligandy mají shodnou fragmentační cestu. Jako příklad byl vybrán ligand **23b** s propylenovou spojkou.



Obrázek 42 ESI-MS spektra prvního (černá), druhého (červená) a třetího (modrá) řádu látky **23b** (vlevo) a komplexu **23b** s CB7 1:1 (vpravo). Fragmentované ionty ve spektrech vyššího řádu jsou označeny černou šipkou.

Spektra prvního, druhého a třetího řádu látky **23b** jsou na Obrázku 42 (vlevo). Navržené fragmentační cesty látky **23b** zohledňující pozorované ionty jsou znázorněny na Schématu 15. Nejprve byl změřen samotný ligand **23b**, který poskytl jediný signál ve spektru prvního řádu s odpovídající hodnotou m/z . Poté byl tento ion izolován a dále fragmentován. Z původní molekuly se nejprve odštěpuje fragment **I** (m/z 177), což by mohlo být 3-(1-adamantyl)prop-1-ylum. Je zajímavé, že tento fragment není ve spektru vidět. Pravděpodobně dochází

k rychlému odštěpení neutrálního propenu a ve spektru je pak viditelný až stabilní adamantan-1-ylový kation **II** (m/z 135). Zbýlý jednou kladně nabitý ion **III** se dále štěpí dvěma možnými způsoby. Při prvním dojde k odštěpení neutrálního fragmentu, který odpovídá molekule imidazolu, za vzniku jednou kladně nabitého iontu **IV**, jenž lze vysvětlit vznikem karbenu v sousedství kubanové klece. Z něj dále vzniká fragment **V**, patrně složený z kubanové klece a imidazolia, odštěpením neutrálního 3-(1-adamantyl)prop-1-enu. Druhý možný způsob štěpení fragmentu **III** je zahájen odštěpením neutrálního karbenu o exaktní hmotnosti 196, a zbylý fragment **VI** je nejspíše 3-(1-adamantyl)propyl-1-imidazolium. Fragment **VI** je dále štěpen dvěma způsoby. Ve spektru pozorujeme signál odpovídající fragmentu **I**, který lze vysvětlit odtržením neutrálního imidazolu, a současně je ve spektru viditelný signál **VII**, tedy imidazolium, které s největší pravděpodobností vzniklo odtržením neutrálního 3-(1-adamantyl)prop-1-enu. Fragmentační cesty **VI** jsou obdobné, jako u modelového ligandu **21b** (kapitola 7.2).

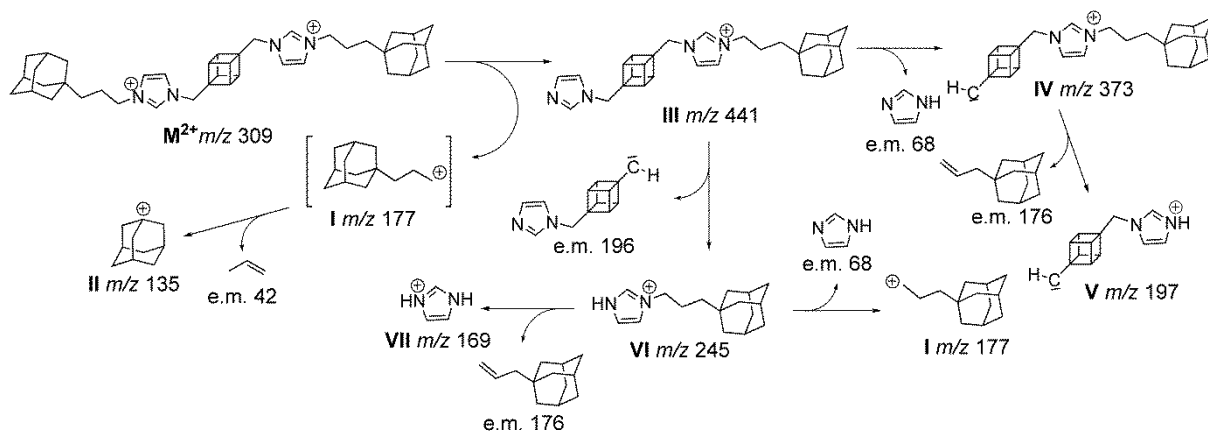


Schéma 15 Návrh fragmentační cesty ligandu **23b**.

Dříve bylo popsáno, že komplexace ligandu v kavitě CB7 může značně ovlivnit fragmentaci ligandu.⁸⁸ Proto je zde podrobně rozebrán popis pozorované fragmentační dráhy komplexu **23b**@CB7. Získaná ESI-MS spektra prvního, druhého i třetího jsou zobrazena na Obrázku 42 vpravo a navržená fragmentační cesta je uvedena na Schématu 16. Srovnáním se samotným

ligandem si lze všimnout několika odlišností. Například fragment m/z 441 pozorovaný v případě samotného ligandu **23b**, se mezi fragmenty komplexu s CB7 vůbec nevyskytuje, a to ani v komplexované podobě (příslušný ion by měl m/z 1603). V případě samotného ligandu nebylo rovněž pozorováno odštěpení neutrálního fragmentu s exaktní hmotou 244 za vzniku karbokationtu na uhlíku sousedícím s kubanovou klecí **IX** (m/z 768). Fragment ligandu v tomto komplexu se dále štěpí za zachování dvou kladných nábojů a struktura **X** (m/z 680) je zřejmě stabilizována komplexací CB7.

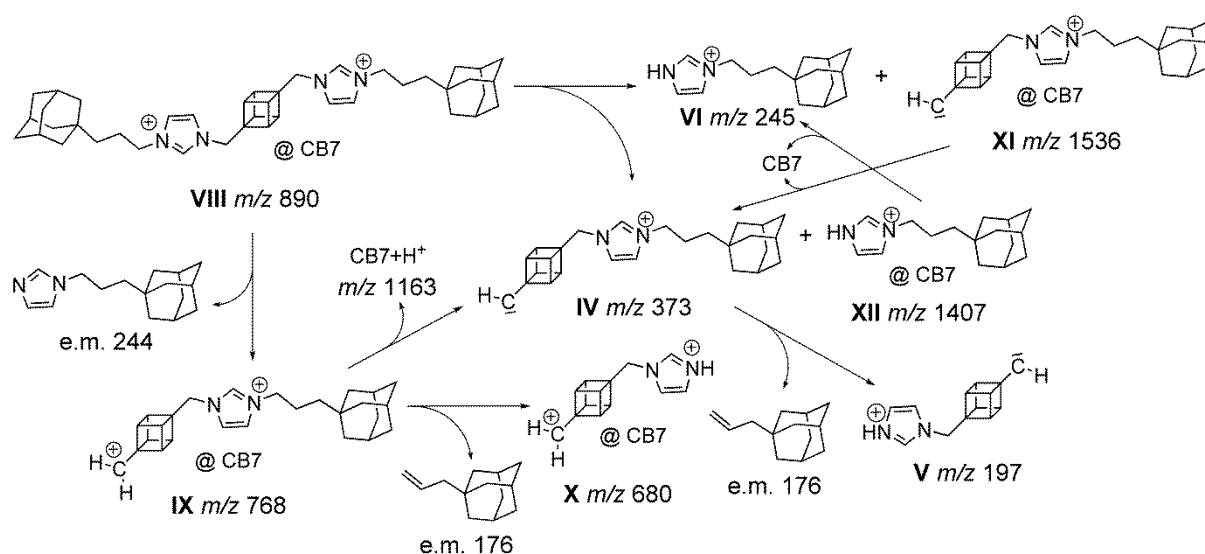


Schéma 16 Návrh fragmentačních cest komplexu **23b@CB7**.

Dále byly v plynné fázi zkoumány supramolekulární interakce ligandů **23a–23c** s β -CD, CB7 a CB8 o poměrech 1:1, 2:1, 3:1 (hostitel:host). V Tabulce 7 jsou uvedeny teoretické a experimentálně získané hodnoty exaktních hmotností supramolekulárních komplexů kubanových ligandů s makrocykly v různém poměru. Nutno podotknout, že ve spektru nebyly přítomny pouze signály hledaných komplexů, ale vždy/mnohdy i samotného ligandu $[M^{2+}]^{2+}$, dále se objevovaly signály komplexů s nižším počtem makrocyklů, než odpovídalo stechiometrickému složení studované směsi, případně byly pozorovány agregáty komplexů s dalšími kationty, zejména s kationtem sodíku. Tyto výsledky lze tedy chápat jako nezávislé potvrzení stechiometrie

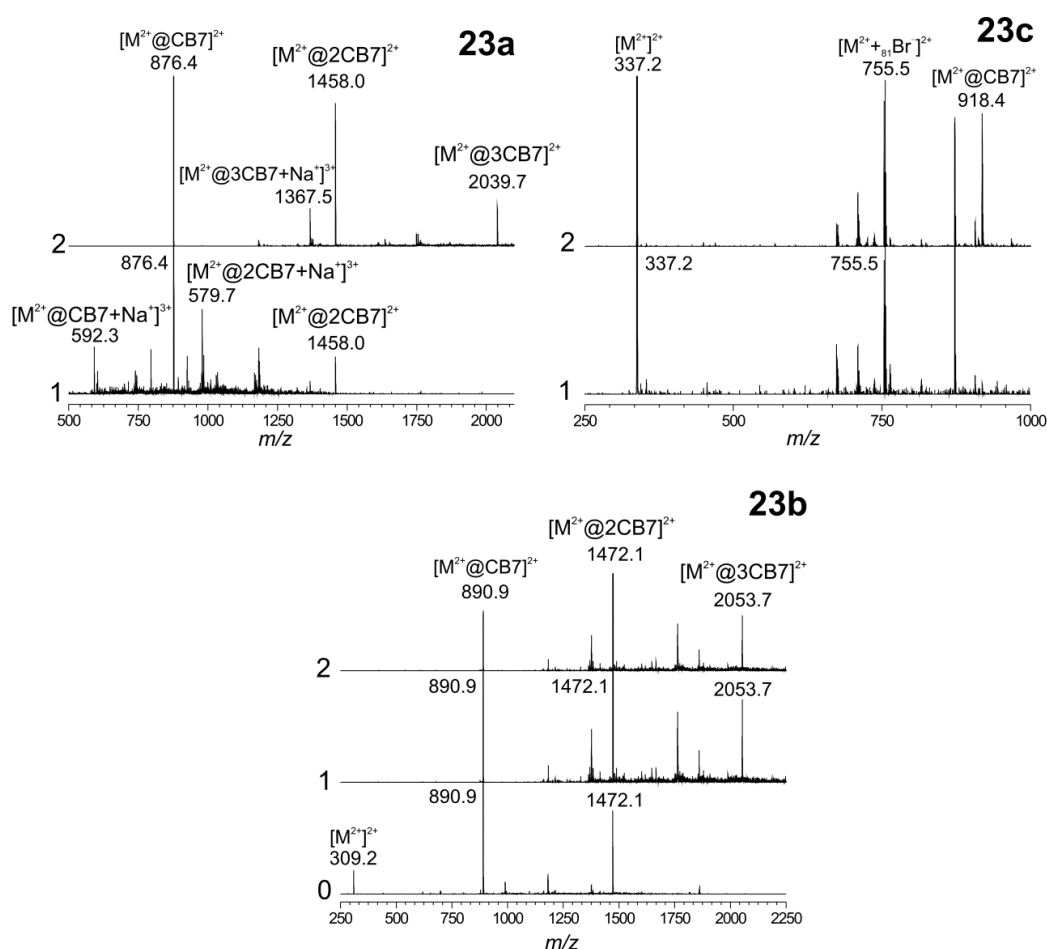
předmětných komplexů navržené na základě NMR experimentů. Všechny tři kúbanové ligandy **23a–23c** tvoří komplexy s β -CD se stechiometrií 2:1 (hostitel:host). Všechny tři ligandy tvoří s CB8 v plynné fázi komplex se stechiometrií 1:1, je-li ve směsi jeden ekvivalent CB8. Komplex 2:1 je možné detekovat ve směsi obsahující tři ekvivalenty CB8.

Komplex	<i>m/z</i>	23a	23b	23c
G@ β -CD (1:2)	teor.	1429,6	1443,6	1471,6
	exp.	1430,1	1444,1	1472,1
G@CB7 (1:1)	teor.	867,4	890,4	918,4
	exp.	876,4	890,4	918,4 ^b
G@CB7 (1:2)	teor.	1457,6	1471,6	—
	exp.	1458,0	1472,1	^a
G@CB7 (1:3)	teor.	2038,7	2053,7	2080,8
	exp.	2039,7 ^b	2053,7	918,9 ^b
G@CB8 (1:1)	teor.	959,4	973,4	1001,5
	exp.	959,9	973,9	1002,0
G@CB8 (1:3)	teor.	2287,8 (1623,9) ^c	2301,8 (1637,6) ^c	2329,9 (1665,7) ^c
	exp.	1624,1	1638,6	1666,2

Tabulka 7 Teoretické a experimentální hodnoty *m/z* pro G@H komplexy ligandů (G) **23a–23c**; ^anebylo měřeno, ^bměřeno 24h po smíchání s makrocyklem, ^cteoretická hodnota *m/z* pro komplex 1:2 (G:H).

Za povšimnutí stojí výsledky experimentů s CB7 (Obrázek 43), kdy se ligand **23a** chová v plynné fázi stejně, jako během ¹H NMR titrací: neobsahuje-li směs více než dva ekvivalenty CB7, ligand **23a** váže pouze dva makrocykly, pokud směs obsahuje více než dva (ideálně tři) ekvivalenty CB7, vzniká pomalu komplex **23a**@CB7₃. Ve směsi obsahující CB7 a **23a** v poměru 2:1 je ihned v ESI-MS spektru viditelný signál odpovídající komplexu se stechiometrií 2:1 (*m/z* 1458,0). Ve směsi obou komponent v poměru 3:1 je ihned po smíchání ligandu s makrocyklem pozorovatelný signál pouze komplexu se stechiometrií 2:1. Nicméně po přeměření stejné směsi po 24 hodinách stání při laboratorní teplotě se ve spektru směsi objeví i signál *m/z* 2039,7, který odpovídá komplexu se stechiometrií 3:1. Pozorované chování ligandu **23a** spolu s CB7 v plynné fázi

tedy odpovídá předchozím pozorováním v průběhu ^1H NMR titrací. Ve směsi ligandu **23b** se dvěma ekvivalenty CB7 není, na rozdíl od ^1H NMR experimentů, viditelný signál komplexu **23b**@CB7₃, ale pouze signál komplexu 2:1 (m/z 1472,1). Signál komplexu se s techiometrií 3:1 (m/z 2053,7) je ve směsi obsahující tři ekvivalenty CB7 viditelný ihned po přípravě vzorku, stejně jako tomu je v průběhu ^1H NMR titrací. Ligand **23c**, který tvoří, dle NMR výsledků, s CB7 pouze pomalu vznikající komplex 1:1, tvoří komplex s touto stechiometrií i v plynné fázi. Tento signál bylo možné pozorovat pouze ve směsi, která byla ponechána 24 hodin při laboratorní teplotě. Výsledky ^1H NMR a ESI-MS experimentů ligandu **23c** v přítomnosti CB7 jsou konzistentní.



Obrázek 43 ESI-MS spektra prvního řádu ligandů **23a–23c** ve směsi s CB7. Linie (0) směs 2:1 (CB7:ligand); (1) směs 3:1 měřeno ihned po smíchání; a linie (2) směs 3:1 měřena po 24h při laboratorní teplotě.

ITC titrace

U ligandů **23a–23c** byly dále zkoumány termodynamické parametry komplexací s β -CD, γ -CD, CB7 a CB8. Na úvod je třeba zmínit, že připravené tritopické ligandy obsahují vždy dva různé vazebné motivy, z nichž jeden se opakuje dvakrát (koncové adamantany) a druhý jedenkrát (centrální kuban). Tyto systémy jsou natolik složité, že nelze získaná ITC data jednoduše a správně vyhodnotit neboť neexistují odpovídající matematické modely. Nadto byl pro měření komplexací s CB_n použit kompetitivní přístup, který do systému vnáší další rovnovážnou reakci navíc. Přesto nám ITC výsledky i v těchto případech mohou poskytnout zajímavé informace nejen o stechiometrii komplexů. Takto lze například potvrdit vznik komplexů s CB8. Výsledky jsou uvedeny v Tabulce 8, přičemž asociační konstanty je třeba vnímat jako zdánlivé.

ligand	makrocyklus	K [$\text{dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$]	n	$-\Delta H$ [$\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$]	ΔS [$\text{J} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$]
23a	β -CD	$1,41 \times 10^5$	0,56	59,12	-96,30
	γ -CD	$3,50 \times 10^3$	1,09	9,91	35,21
	CB7	$1,42 \times 10^8$ ^a	0,50	141,11	-309,31
	CB8	$1,89 \times 10^{11}$ ^b	0,57	80,13	-48,30
23b	β -CD	$1,47 \times 10^5$	0,60	78,80	-160,78
	γ -CD	$7,46 \times 10^4$	0,96	19,88	27,76
	CB7	$1,19 \times 10^8$ ^e	0,30	120,61	-243,16
	CB8	$5,47 \times 10^{10}$ ^c	0,57	71,25	-29,32
23c	β -CD	$4,27 \times 10^5$	0,52	89,89	-188,00
	γ -CD	$2,35 \times 10^5$	1,00	30,9	0,99
	CB7	$9,33 \times 10^7$ ^a	1 ^f	64,40	-59,87
	CB8	$2,59 \times 10^{12}$ ^d	0,63	98,63	-87,55

Tabulka 8 ITC výsledky kubanových tritopických ligandů. Byly použity tyto kompetitory: ^aL-fenylalanin, ^cmethylviologen dichlorid hydrát, ^damantadin hydrochlorid, ^ecyklopentanon, ^ffixní hodnota. Měřeno při 30 °C ve vodě.

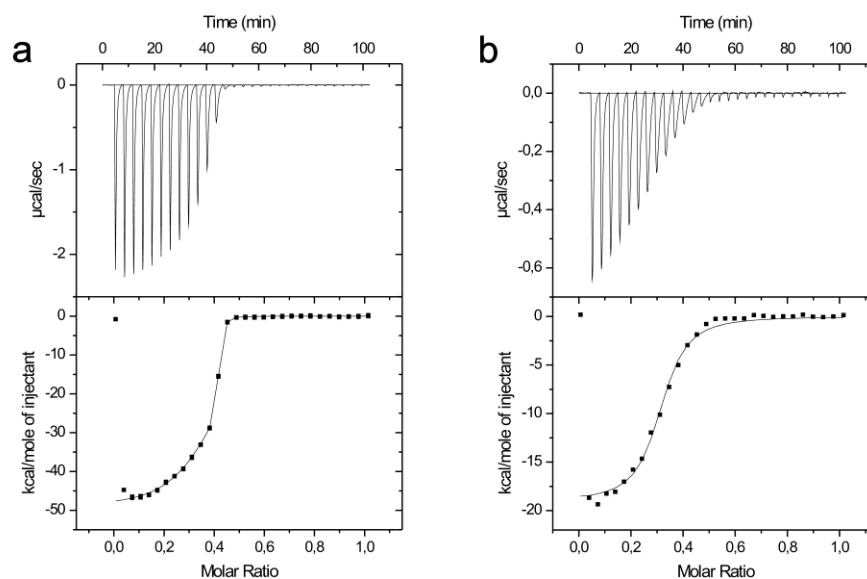
Asociační konstanty pro komplexy s β -CD se pohybují, stejně jako u modelových ligandů **21a–21c**, kolem hodnot 10^5 M^{-1} pro komplex se stechiometrií 2:1. Hodnota asociační konstanty s γ -CD se zvyšuje s rostoucí délkou řetězce. Nezvykle vysoké hodnoty nabývá s ligandem **23c**, $\log K_{\gamma\text{-CD}}=5,4$.

Pro srovnání, nejvyšší známou asociační konstantu s γ -CD vykazuje triamantanová kyselina ($\log K_{\gamma\text{-CD}}=5,7$).⁸⁷ I když jsou komplexy s γ -CD stabilnější, než je tomu u modelových ligandů, je nezbytné brát v úvahu 1:1 stechiometrii komplexů tritopických kubanových ligandů, která v souladu s výsledky ¹H NMR titrací naznačuje, že se makrocyklus váže na centrální kuban, tedy na jiné vazebné místo, než obsahují imidazoliové soli popsané v kapitole 7.2. Za povšimnutí také stojí fakt, že ligand **9**, představující modelový ligand centrálního kubanového vazebného místa, s γ -CD nijak neinteraguje. Zdá se tedy, že tritopické kubanové ligandy vytvářejí jedno specifické vazebné místo pro γ -CD kombinací terminálních a centrálního strukturního motivu. Jak již bylo řečeno, NMR data naznačují, že γ -CD je v tomto komplexu navlečen na středu molekuly ligandu, což je v rozporu s intuitivním očekáváním vazby na objemově komplementární terminální 3,5-dimethyladamantanový skelet.

Vyhodnocení výsledků ITC měření s CB7 a CB8 znesnadňuje skutečnost, že v těchto případech bylo nutno použít kompetitivní přístup a pro komplexy stechiometrie 2:1 (hostitel:host) neexistuje dostupný matematický model. Kromě toho, všechny studované ligandy disponují nikoliv pouze dvěma, ale třemi vazebnými místy, čímž se počet možných podob komplexu opět zvyšuje. Přesto lze z hodnot K získaných modelem „One Set of Sites“ vyvodit některé závěry. Předpokládáme, že vzhledem k dostatečně vysokým afinitám CB_n ke všem vazebným místům ligandu odpovídá parametr titrace n stechiometrii dominantního komplexu. Hodnota K pak představuje jakousi průměrnou hodnotu a lze ji porovnat s hodnotami K pro modelové ligandy. Ligand **23a** dosahuje s CB7 hodnoty K pouze 10^8 M^{-1} a hodnota $n=0,5$ svědčí o vzniku komplexu se stechiometrií 2:1. V souladu s NMR experimenty lze předpokládat, že CB7 se váže na dvě koncová adamantanová vazebná místa. Hodnota K je však o čtyři řády nižší, než bylo zjištěno u modelové imidazoliové soli **21a** (viz kapitolu 7.2). Obdobně nízká je i hodnota asociační konstanty CB7 a **23b** přičemž v tomto případě vzniká komplex se stechiometrií 3:1. Významné

snížení hodnoty průměrné K lze přisoudit silným repulzivním interakcím mezi portály CB7 což vede k negativní kooperativitě vázaných makrocyclů.

Na Obrázku 44 jsou zobrazeny dva záznamy ITC titrací ligandu **23b** s CB7, přičemž záznam vlevo (a) je bez použití kompetitoru a vpravo (b) s použitím cyklopentanonu jako kompetitoru. Obsahuje-li ligand více vazebných míst, které vážou makrocyclus s výrazně odlišnou afinitou, lze na obalové křivce integrálních intenzit pozorovat odpovídající počet bodů inflexe, a tím pádem i vyhodnotit asociační konstanty pro jednotlivá vazebná místa. To se v případě kubanových ligandů neděje. Z modelových ligandů víme, že hodnoty asociačních konstant jsou podobné, proto nepozorujeme více inflexních bodů křivky. Přesto lze vidět, že průběh křivky není ideální jednak z důvodu více vazebných míst, ale také proto, že při titraci byl použit kompetitor.



Obrázek 44 Záznam ITC měření pro ligand **23b** s CB7 (a) bez použití kompetitoru a (b) s cyklopentanonem jako kompetitorem v destilované vodě při 30 °C.

Překvapivě, vzhledem faktu, že vazebná místa jsou dostatečně vzdálená pro navázání tří makrocyclů CB7, všechny tři ligandy tvoří s CB8 komplex se stechiometrií pouze 2:1. Nižší počet navázaných CB8 lze vysvětlit větší velikostí makrocyclů, které mohou být na terminálních adamantanech

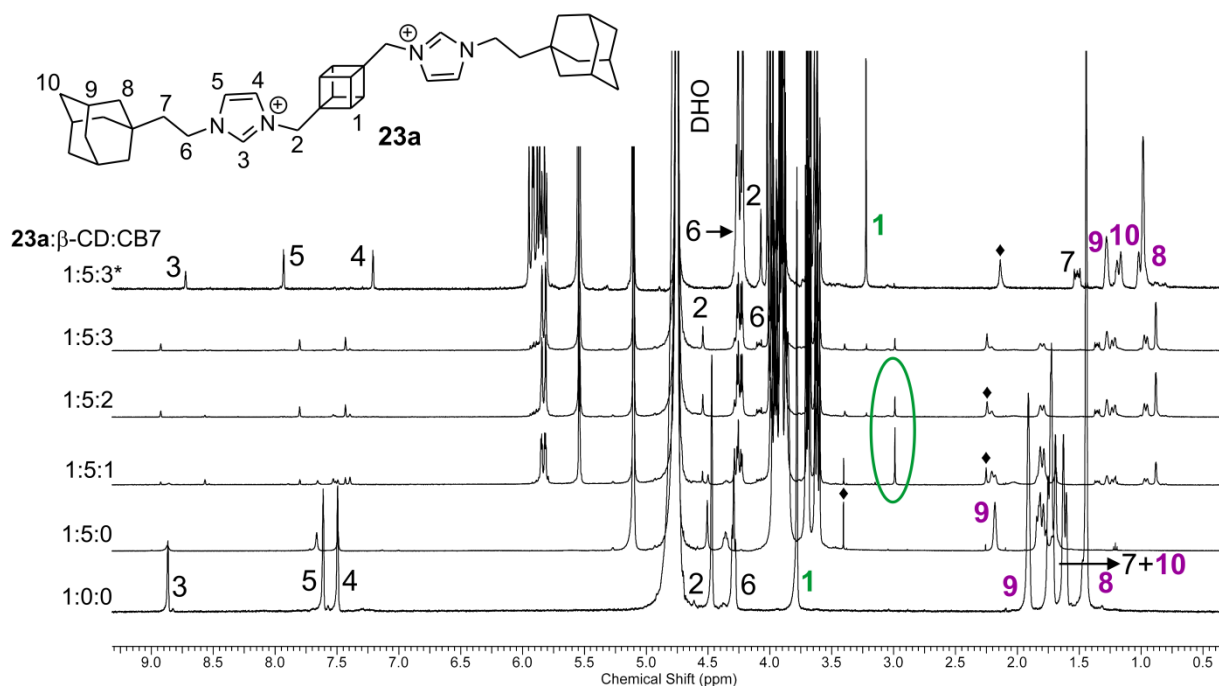
orientované tak, že třetí CB8 již nemá dostatek prostoru pro navlečení na ligand. Naproti tomu jsou ale zjištěné asociační konstanty kubanových ligandů s CB8 řádově srovnatelné s odpovídajícími modelovými ligandy (viz kapitolu 7.2), což by naznačovalo menší repulzivní interakce mezi makrocycly. Nejvyšší asociační konstantu v řádu 10^{12} M^{-1} vůči CB8 vykazuje ligand **23c** nesoucí 3,5-dimethyladamantanové klece na koncích molekuly.

8.2.2 Ternární systémy

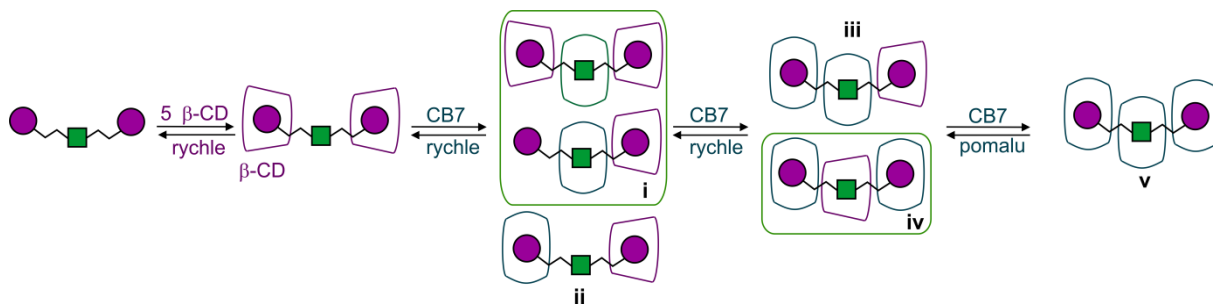
Poté, co byly známy výsledky supramolekulárních interakcí binárních systémů kubanových tritopických systémů, byla navržena možná uspořádání komplexů obsahující dva různé druhy makrocyclů. Zpravidla se jednalo o kombinaci cyklodextrinů a cucurbiturilů. Interakce byly zkoumány zejména pomocí ^1H NMR titrací, jejichž výsledky a přítomnost některých komplexů byly potvrzeny ESI-MS experimenty.

Připravené kubanové tritopické ligandy obsahují vazebná místa pro β -CD, γ -CD, CB7 a CB8. Již dříve se v naší výzkumné skupině pracovalo s ternárními systémy (jeden ligand a dva různé typy makrocyclů), kde byl využíván zejména β -CD spolu s CB7.^{55,54} Proto naše prvotní myšlenky směřovaly k různým kombinacím β -CD a CB7. Komplikací při vyhodnocování experimentů s kubanovými ligandy je skutečnost, že signál vodíkových atomů kubanové klece se překrývá se signály cyklodextrinů. Je-li ve směsi nadbytek CD, kubanový signál se stává nepozorovatelným, jak je diskutováno dále.

Nejprve byly zkoumány ligandy **23a** a **23b** obsahující v terminálních pozicích nesubstituovaný adamantanový skelet.



Obrázek 45 ^1H NMR titrace ligandu směsi **23a** a β -cyklodextrinu pomocí CB7 v D_2O při $30\text{ }^\circ\text{C}$; * po 24h při laboratorní teplotě, \blacklozenge nečistoty z komerčního β -CD a CB7.

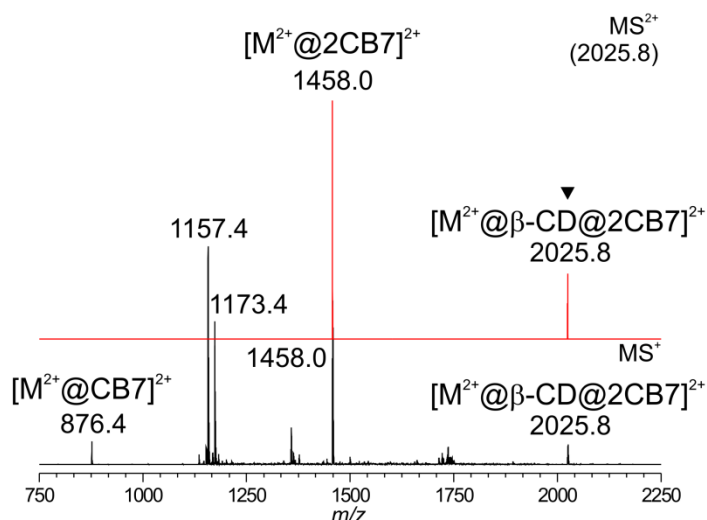


Obrázek 46 Schematické znázornění komplexů ve směsi **23a** spolu s β -CD a následnou titrací pomocí CB7. V rámečku jsou komplexy, které ve směsi dominují.

Na Obrázku 45 jsou zobrazena ^1H NMR spektra směsi ligandu **23a** s přebytkem β -CD a následné titrace makrocylem CB7. Po přidání nadbytku β -CD se signály H-atomů adamantanových klecí posunuly k vyšším hodnotám chemického posunu, což pravděpodobně souvisí s vazbou β -CD na obě terminální adamantanová vazebná místa. Po přidání jednoho ekvivalentu CB7 můžeme pozorovat vznik nové sady signálů zastíněných H-atomů adamantanové klece. V této fázi titrace lze rovněž pozorovat intenzivní signál zastíněných H-atomů kubanové klece (2,99 ppm), který odpovídá kubanu uvnitř kavity CB7

(Obrázek 46, struktury **i**). To je překvapivé v porovnání s výsledky titrace ligandu **23a** makrocylem CB7, kdy tento signál během titrace prakticky nebyl pozorován. Jeho přítomnost lze vysvětlit pomocí atraktivních laterálních interakcí mezi β -CD a CB7, kdy je β -CD schopen „přitáhnout“ CB7 na centrální kyanové místo. Se zvyšující se koncentrací CB7 tento signál mizí, a komplex ligandu **23a**@ β -CD^{Ad}CB7^K se v důsledku vyšších afinit CB7 vůči adamantanovým vazebným motivům reorganizuje a vzniká komplex **23a**@ β -CD^K(CB7^{Ad})₂ (Obrázek 46, struktura **iv**). Již víme, že v důsledku repulsivních interakcí mezi portály CB7 obsazuje tento makrocylus dvě sousedící vazebná místa v jeden okamžik, pouze pokud obsahuje směs více než dva ekvivalenty CB7. Proto je vznik komplexu **23a**@ β -CD^{Ad}CB7^{Ad}CB7^K potlačen (Obrázek 46, struktura **iii**).

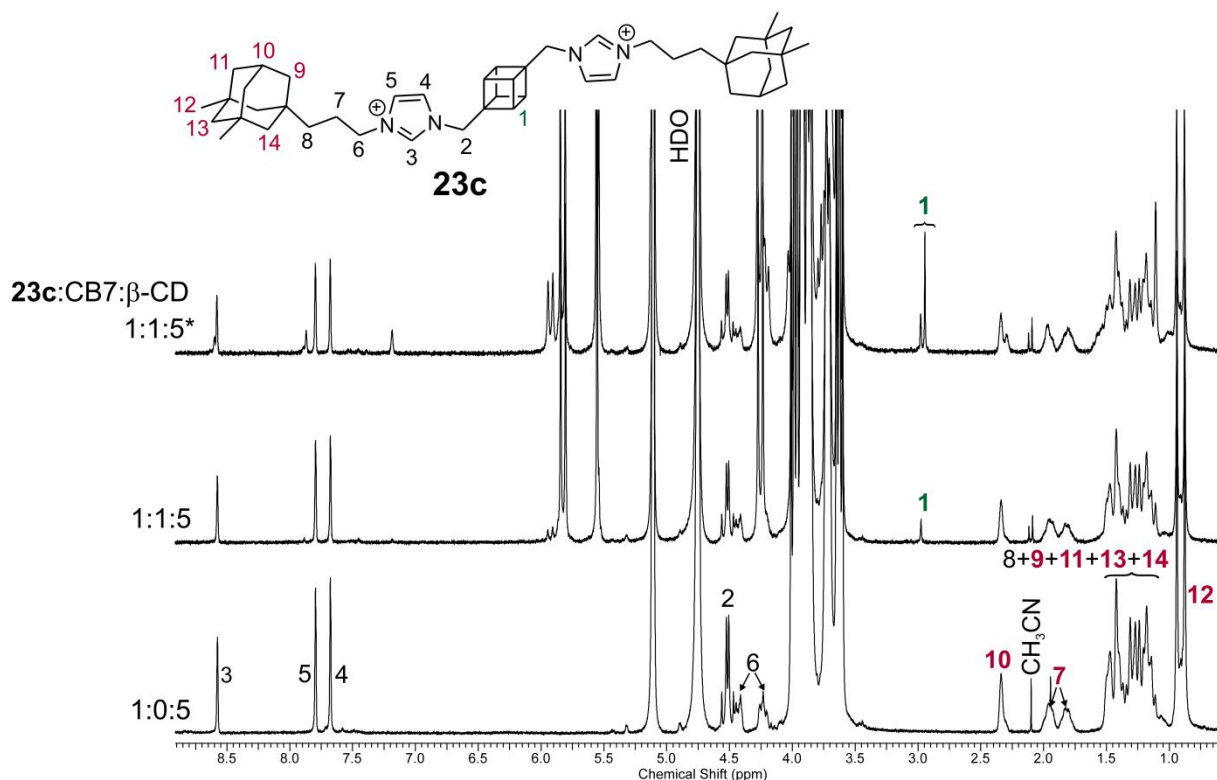
Existenci komplexu s β -CD na centrálním a dvěma CB7 na terminálních vazebných místech lze pomocí NMR dokázat pouze nepřímě. Intenzita signálů protonů kyanových klecí vázaných v CB7 (Obrázek 45, linie 1:5:3 **23a**: β -CD:CB7) v rozmezí 2,9–3,3 ppm je, v porovnání například s intenzitou signálů H-atomů adamantanových substituentů příliš nízká na to, aby pokryla ve směsi všechny se vyskytující protony kyanového klece. Domníváme se, že další signál odstíněných kyanových protonů se překrývá se signály β -CD, který je v přebytku, a proto nelze kyanový signál nalézt. Nelze tedy jednoznačně říct, zda je centrální vazebné místo obsazeno β -CD nebo zůstalo volné. Avšak uspořádání komplexu **23a**@ β -CD^K(CB7^{Ad})₂ (Obrázek 46, struktura **iv**), je velmi pravděpodobné. Existence komplexu **23a** se dvěma CB7 a jedním β -CD byla potvrzena pomocí ESI-MS experimentu, jak je diskutováno dále. Po přidání třetího ekvivalentu CB7 dochází k pomalé reorganizaci komplexu **iii** a **iv** na **vi**, tedy ke vzniku komplexu **23a**@CB7₃. Vytěsnění β -CD a jeho nahrazení CB7 bylo několikrát ověřeno během kinetických experimentů, jak je popsáno v kapitole 8.3.



Obrázek 47 ESI-MS prvního (černá) a druhého (červená) řádu ligandu **23a** spolu s 5 ekvivalenty β -CD a 2 ekvivalenty CB7.

Na Obrázku 47 můžeme vidět spektrum prvního řádu směsi ligandu **23a** s nadbytkem β -CD a CB7. Ion s jedním β -CD a dvěma CB7 byl izolován a podroben CID fragmentaci. Během tohoto experimentu bylo zjištěno, že dochází pravděpodobně k rozpadu β -CD a komplex ligandu **23a** se dvěma CB7 zůstává pozorovatelný ve spektru. Obdobné chování bylo pozorováno v naší výzkumné skupině již dříve.^{54,55,88} Proto se můžeme domnívat, že komplex **iv**, kdy jsou CB7 vázány na terminální adamantanová místa a β -CD na centrálním kubanovém místě, je v daném roztoku nejen přítomný, ale vzhledem k repulzi mezi portály sousedních CB7 dokonce ve směsi dominuje.

Podle analýz ^1H NMR titrací a MS spekter vykazuje obdobné chování, v přítomnosti stejných makrocyclů ve stejném poměru i ligand **23b** s propylenovou spojkou.

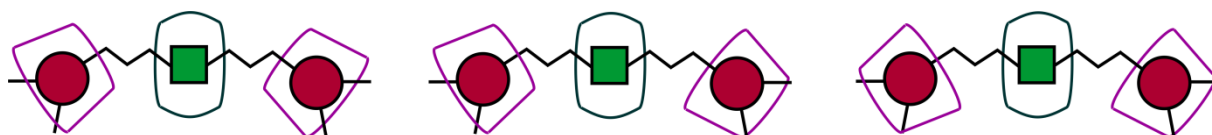


Obrázek 48 ^1H NMR titrace ligandu **23c** v přebytku β -CD pomocí CB7 v D_2O při 30 °C; * po 24 h při 55 °C.

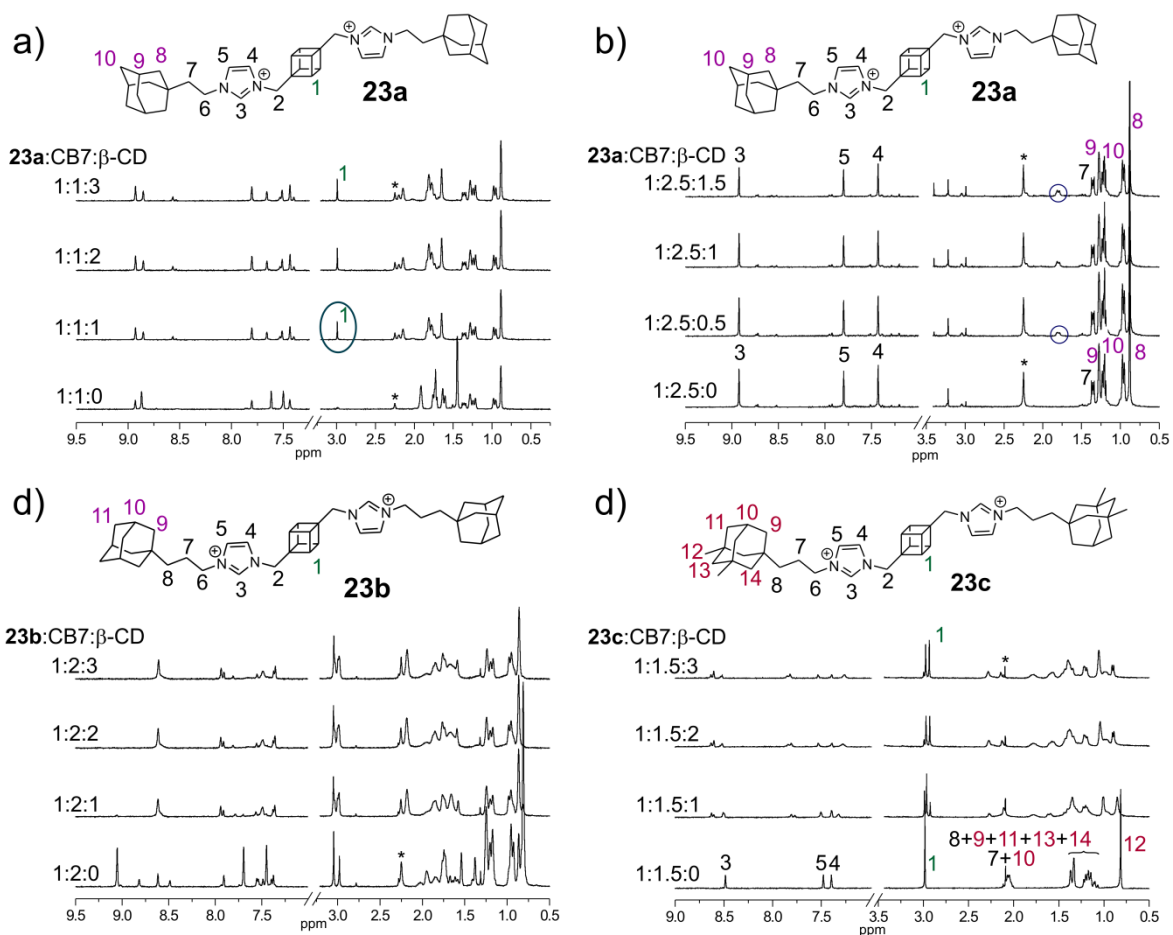
Naopak odlišné chování vykazuje ligand **23c** nesoucí 3,5-dimethyladamantanová terminální vazebná místa. Chování ligandu **23c** v podstatě odpovídá kombinaci dříve popsanych NMR titrací s CB7 a β -CD. Jak lze vidět na Obrázku 48, makrocykly β -CD se váží na terminální adamantanová místa a dochází k mírnému rozšíření signálů adamantanových protonů. Po přidání CB7 se objevuje málo intenzivní signál zastíněných H-atomů kubanové klece (2,94 ppm). Po 24 h při 55° C se ve spektru objevuje druhý signál vodíkových atomů zastíněného kubanu (2,98 ppm). CB7 se i přes objemné substituenty obsazené β -CD váže na centrální kuban.

Ve spektru (Obrázek 49, spodní linii) pozorujeme signály diastereotopních H-atomů adamantanového substituentu (viditelné zejména na signálu H12) a protonů propylenového linkeru H6 a H7. Víme také, že na delší ligandy nesoucí adamantanovou klec se váže β -CD ve dvou orientacích (kapitola 7.2, Obrázek 29). Obě tyto skutečnosti naznačují, že se β -CD na terminální

3,5-dimethyladamantanová vazebná místa váže různě orientovaný, a tím zároveň dochází k různému ovlivnění elektronové hustoty v oblasti H-atomů kubanové klece. Pokud je předpoklad dvou různých orientací β -CD v komplexu správný, pak nejprve vzniká komplex s CB7 navlečený mezi β -CD s určitou orientací (Obrázek 49, prostřední linie, signál protonů kubanu s 2,97 ppm), postupem času ale v rovnováze dominuje jiná orientace β -CD (Obrázek 49, horní linie, signál protonů kubanu s 2,94 ppm). Celkem mohou vznikat tři komplexy s různou orientací β -CD (Obrázek 49). Otázkou zůstává, proč není viditelné třetí uspořádání – zda ve směsi vůbec není nebo se signál H-atomů kubanového skeletu překrývá s analogickým signálem jiného uspořádání.



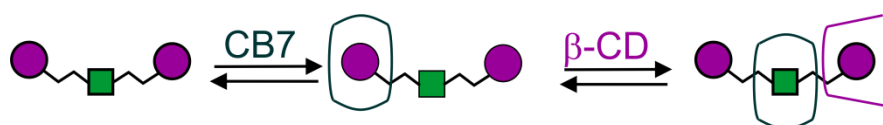
Obrázek 49 Možné orientace β -CD na terminálních adamantanových vazebných místech ligandu **23c** s vázaným CB7 na centrálním kubanovém místě.



Obrázek 50 ^1H NMR titrace ligandů **23a–23c**, kdy byl nejprve přidán CB7, poté β -CD. Měřeno při 30 °C v D_2O . Signály označené hvězdičkou jsou nečistoty pocházející z komerčních makrocyclů, případně zbytkový acetonitril u látky **23c**.

Byly také provedeny experimenty s β -CD a CB7, kdy přidání makrocyclů k ligandu proběhlo v opačném pořadí, než jak je popisováno výše. I když se β -CD váže na vazebná místa s nižší afinitou, a tedy není pravděpodobné, že by vytěsnil již navázaný CB7, lze navrhnout takové směsi, ve kterých nejsou všechna místa obsazena CB7 a po přidání β -CD lze případně pozorovat kooperaci mezi makrocycly. Spektra získaná během experimentů se všemi ligandy **23a–23c** jsou uvedena na Obrázku 50. Výsledky lze shrnout následovně: β -CD, vzhledem k jeho nižší afinitě vůči všem vazebným místům, je schopný se vázat na ta vazebná místa, která nejsou obsazena CB7. Ve všech případech obsadil β -CD volná adamantanová vazebná místa. V systému ligandu **23a** a jednoho ekvivalentu CB7 (Obrázek 50a), který byl vázán na adamantanovém

vazebném místě, se po přidání β -CD opět projevilo působení atraktivních interakcí mezi makrocycly. Po přidání prvního ekvivalentu β -CD se objeví signál zastíněných protonů kubanové klece ($\delta=2,99$ ppm), což odpovídá navázání CB7 na centrální kubanové místo. V důsledku vzájemného působení makrocyklů, β -CD vázaný na terminálním adamantanovém místě přitáhl CB7 původně vázaný na protější adamantanové pozici na centrální kubanové vazebné místo. Tento proces je schematicky znázorněn na Obrázku 51.



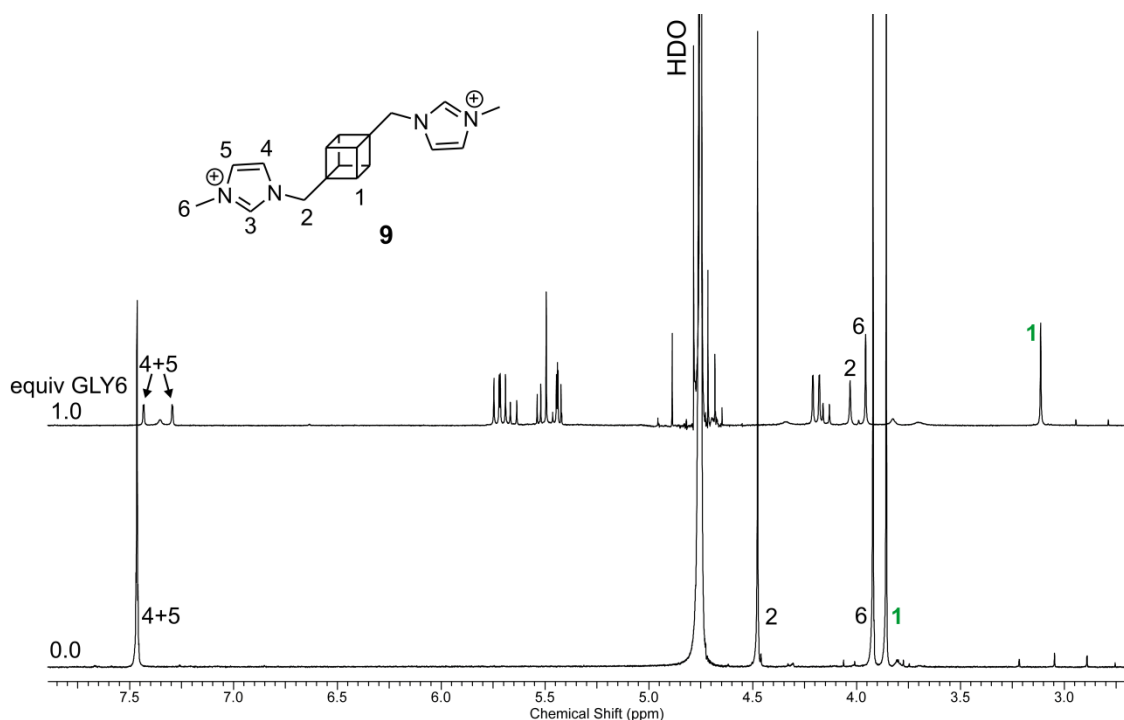
Obrázek 51 Schematicky znázorněný vznik komplexu **23a** s CB7 a jeho reorganizace pomocí β -CD.

Ovšem pokud byl ligand **23a** ve směsi se dvěma ekvivalenty CB7, nedošlo po přidání β -CD k významné změně ve spektru. Pouze malé množství CB7 vázaného na adamantanových pozicích bylo nahrazeno β -CD (takový signál adamantanu je označený na Obrázku 50b kroužkem).

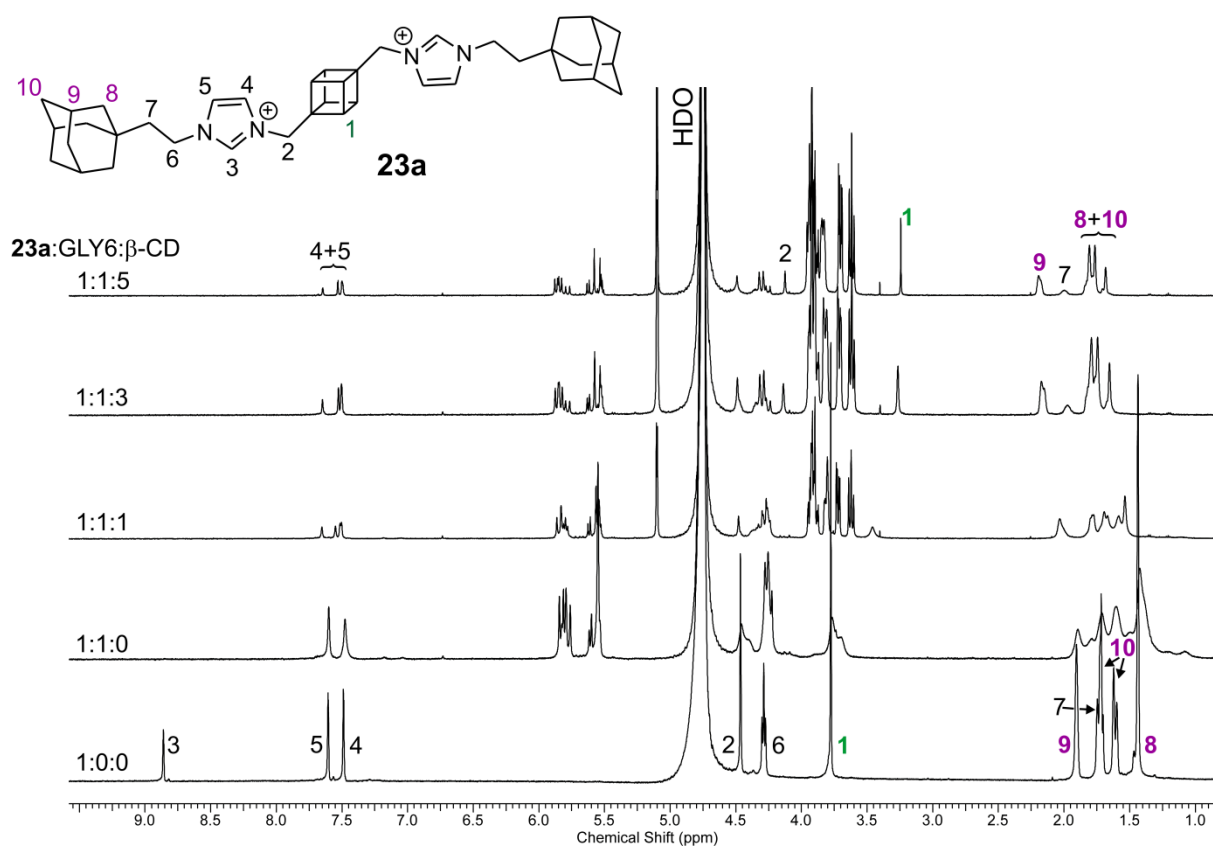
Naproti tomu, ligand **23b** tvoří ve směsích CB7 s β -CD o různém poměru velké množství různě uspořádaných komplexů, které je obtížné identifikovat, protože ani během titrace jen samotným makrocyclem CB7 nejsme schopni v NMR spektrech některé komplexy od sebe odlišit. Navíc může docházet k reorganizaci již vzniklých komplexů, kdy dochází k přesunu makrocylu na jiné vazebné místo působením laterálních interakcí mezi makrocycly, případně je méně afinitní makrocycklus (typicky β -CD) vytěsněn makrocyclem s vyšší afinitou (CB7).

Dále byla zkoumána směs komplexu **23c** s CB7 navázaným na centrální kubanové místo spolu s CB8, avšak vznik komplexu **23c**@CB7^K(CB8^{Ad})₂ nebyl potvrzen ani pomocí ¹H NMR, ani ESI-MS měření.

Méně známý, avšak o to více zajímavý, je acyklický glykolurilový hexamer (GLY6), který se může okolo vazebného místa „ovinout“ do tvaru písmene C, a vytvořit tak prostředí podobající se hydrofobní kavitě CB n . Velkou výhodou GLY6 je fakt, že dokáže do jisté míry přizpůsobit velikost svojí kavity vazebnému místu, a také může být z vazebného místa vyvázán, aniž by bylo nutné jeho převlečení přes jiné části molekuly, například přes objemné terminální skupiny. Nejprve byla potvrzena interakce GLY6 s kubanovým vazebným místem představovaným modelovým ligandem **9** (Obrázek 52). Po přidání jednoho ekvivalentu GLY6 k ligandu **9** došlo k zastínění signálu H-atomů kubanové klece ($\Delta\delta=0,74$ ppm). Změna chemického posunu naznačuje, že se GLY6 váže na centrální kubanovou klec.

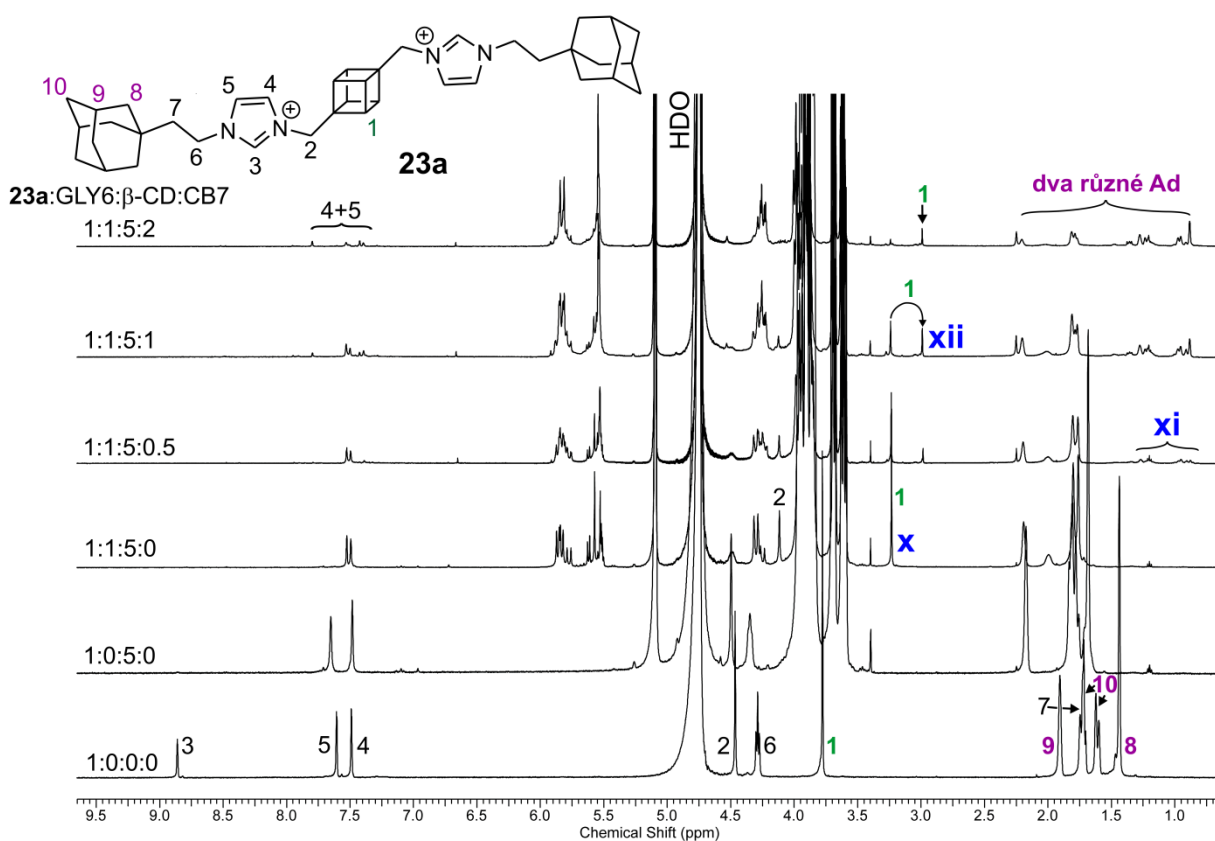


Obrázek 52 ^1H NMR titrace ligandu **9** hexamerem GLY6 v D_2O při $30\text{ }^\circ\text{C}$.



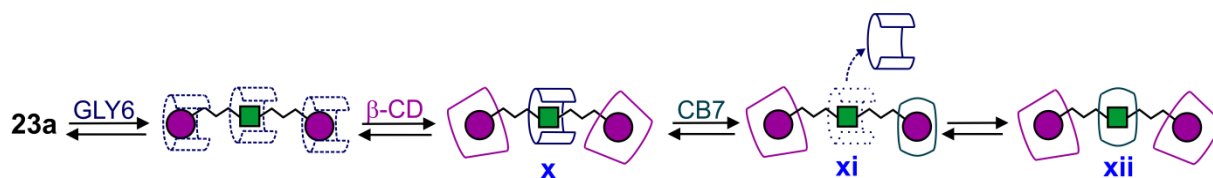
Obrázek 53 ^1H NMR titrace ligand u **23a** pomocí GLY6 a β -CD v D_2O při $30\text{ }^\circ\text{C}$.

Poté byla provedena titrace s tritopickým kubanovým ligandem **23a** s ethylenovým můstkem (Obrázek 53). Po přidavku jednoho ekvivalentu GLY6 došlo k rozšíření signálů vodíkových atomů kubanové i adamantanových klecí, které pravděpodobně způsobuje hexamerová klipsa pohybující se po ose ligandu mezi vazebnými místy. Následovaly přidavky β -CD, který se, jak bylo již dříve potvrzeno, váže na koncové adamantanové skupiny. Právě jeho navázáním na koncové části molekuly ligandu došlo k uzamknutí klipsy na centrálním kubanu, což se projevilo zostřením všech signálů a posunem signálů vodíkových atomů adamantanových skupin k vyšším hodnotám chemického posunu. Signál vodíkových atomů kubanové klece pak lze pozorovat okolo hodnoty chemického posunu 3,12 ppm.

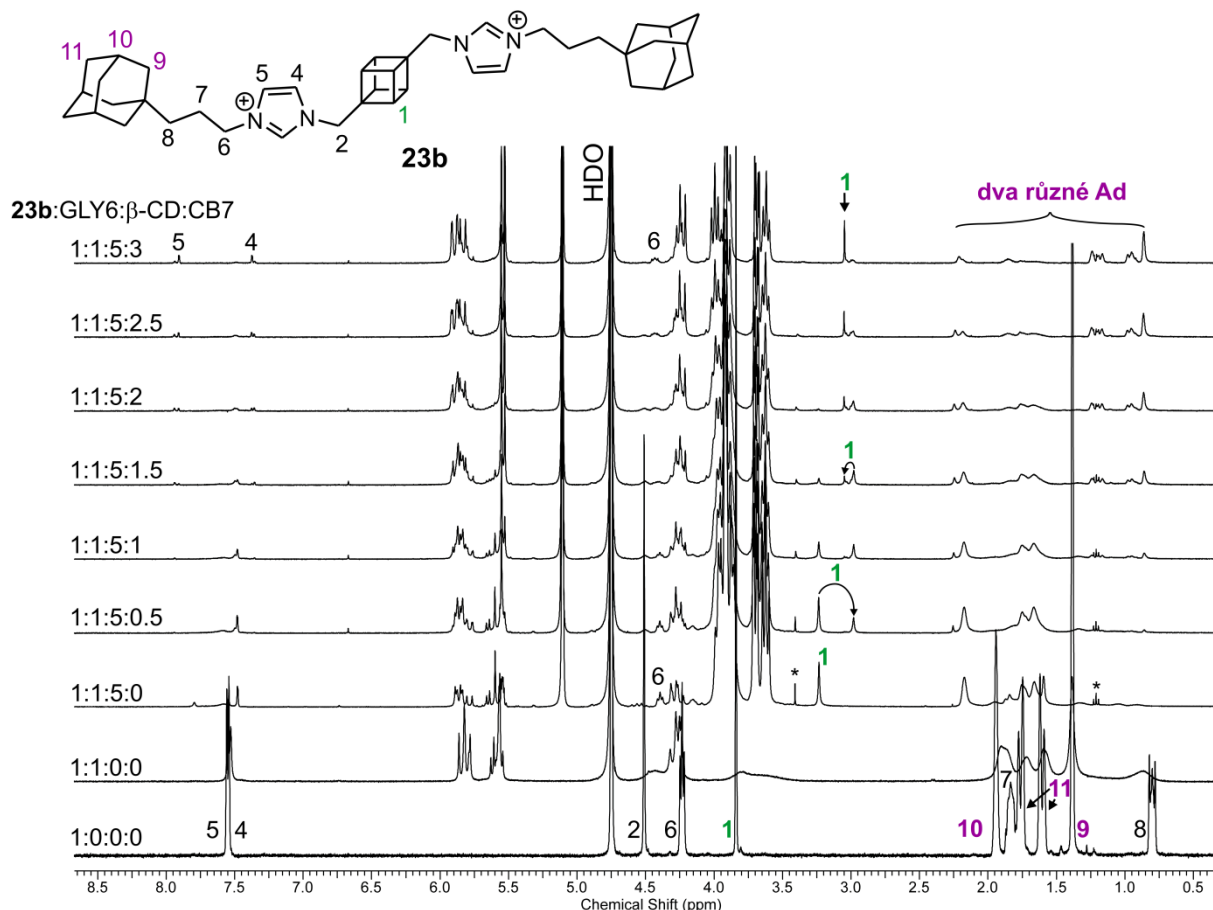


Obrázek 54 ^1H NMR titrace ligandu **23a** pomocí GLY6, β -CD a CB7 v D_2O při $30\text{ }^\circ\text{C}$.

Následovala titrace, zobrazená na Obrázku 54, jejíž začátek byl proveden stejně jako v předchozím experimentu. Vznik komplexů je schematicky znázorněn na Obrázku 55. Nejprve byl v roztoku vytvořen komplex **x** – ligand **23a** se dvěma jednotkami β -CD a jednou jednotkou GLY6, který byl poté titrován makrocylem CB7. Již po prvním přidavku lze pozorovat signál s chemickým posunem 2,99 ppm, který odpovídá signálu H-atomů kubanové klece nacházející se uvnitř kavity CB7 (komplex **xii**). Současně se také objevují signály zastíněných H-atomů adamantanových klecí, které jsou také vázány uvnitř CB7 (komplex **xi**). Z toho lze usuzovat, že se CB7 naváže nejprve na adamantanové vazebné místo, a poté vlivem repulsí mezi karbonyly portálů a/nebo díky vyšší afinitě vytěsni klipsu z kubanového místa. Následně se CB7 sám naváže na centrální kuban. Ve směsi opět vzniká rovnovážný stav několika různých komplexů.



Obrázek 55 Schematicky znázorněný vznik komplexu **23a** s GLY6 a β -CD následovaný přidavkem CB7.



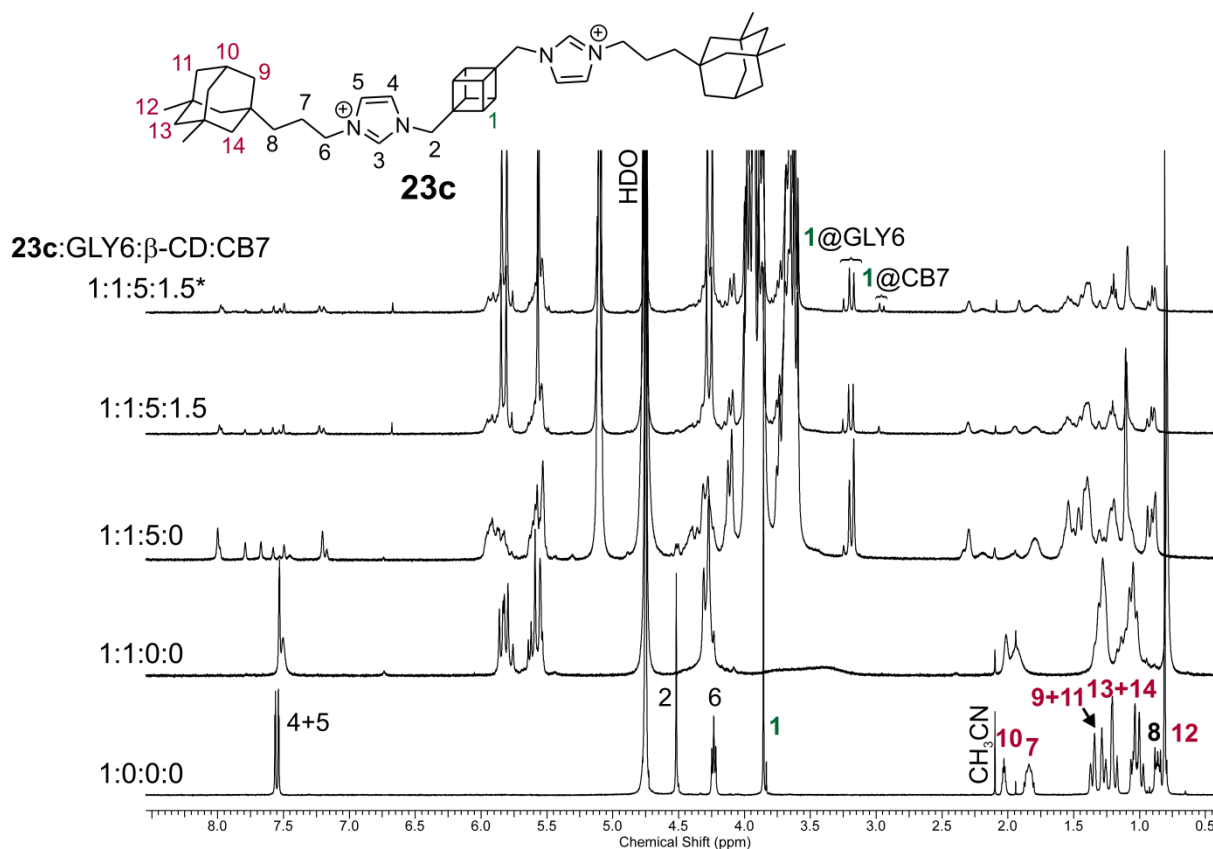
Obrázek 56 ^1H NMR titrace ligandu **23b** pomocí GLY6, β -CD a CB7 v D_2O při $30\text{ }^\circ\text{C}$; * nečistoty z komerčního β -CD.

Obdobná titrace byla provedena i u ligandu **23b** s propylenovými můstky (Obrázek 56). Po přidavku jednoho ekvivalentu GLY6 dochází opět k rozšíření signálů H-atomů ligandu, které je způsobené pohybem klipsy mezi vazebnými místy. Po přidavku pěti ekvivalentů β -CD došlo k zaostření signálů. Již po přidavku prvního ekvivalentu CB7 se objevuje nový singlet ($\delta=2,98$ ppm), který naznačuje, že CB7 kompetitivně vytěsnil klipsu z kubanového vazebného místa. Na základě intenzit signálů se zdá, že se CB7 váže nejprve na centrální kuban, odkud vytěsňuje GLY6, a teprve později na terminální adamantanové pozice.

Obsahuje-li směs více než jeden ekvivalent CB7, je ve spektrech patrný signál ($\delta=3,05$ ppm), který odpovídá signálu vodíků kubanové klece uvnitř kavity CB7, v jejímž sousedství je nejméně jedno adamantanové místo obsazené dalším CB7. V okamžiku, kdy obsahuje směs tři ekvivalenty CB7, jsou téměř všechna vazebná místa obsazena CB7. Přesto ve směsi zůstává komplex, ve kterém je centrální kubanové a jedno adamantanové místo obsazeno CB7 a druhá adamantanová pozice je obsazena β -CD. Tomuto komplexu odpovídají minoritní signály odstíněných vodíkových atomů adamantanové klece a dále také signál protonů kubanové klece s chemickým posunem 2,99 ppm.

Odlišné vazebné chování se stejnými hostitelskými molekulami vykazuje ligand **23c**. Stejně jako předešlé ligandy tvoří i **23c** komplex se dvěma β -CD vázanými na adamantanových místech a GLY6, který je vázán na centrální kubanové místo. Po přidání CB7 lze pozorovat pouze slabé signály ($\delta_1=2,97$ ppm, $\delta_2=2,94$ ppm), jež odpovídají H-atomům kubanové klece uvnitř kavity CB7. Na rozdíl od předchozích experimentů zde dochází k vytěsnění GLY6 z kubanového vazebného místa pouze ve velmi malém rozsahu. Dokonce ani po dvou měsících při pokojové teplotě nedošlo k významné změně ve složení směsi. Objemné adamantanové substituenty samy o sobě významně zpomalují vznik komplexu **23c**@CB7^K, avšak důležitější roli hraje navázaný GLY6 na centrálním kubanovém místě, který buď kompetitivně nebo destabilizací vazby CB7 na terminální místo repulzivními interakcemi mezi portály zabraňuje navázání CB7 na centrální kubanové místo.

Stejně jako na Obrázku 48, který zobrazuje průběh titrace komplexu **23c**@(β -CD^{Ad})₂ pomocí CB7 za vzniku komplexu **23c**@(β -CD^{Ad})₂CB7^K, tak i zde na Obrázku 57 lze vidět po přidavku β -CD několik signálů protonů kubanové klece vázané uvnitř GLY6 ($\delta_1=3,17$ ppm, $\delta_2=3,20$ ppm, $\delta_3=3,35$ ppm), které naznačují, že β -CD je pravděpodobně na adamantanových substituentech vázaný s různou orientací.



Obrázek 57 ^1H NMR titrace ligandu **23c** pomocí GLY6, β -CD a CB7 v D_2O při $30\text{ }^\circ\text{C}$.

8.3 Kinetické experimenty ligandu **23a**

Jak je výše uvedeno, tritopický ligand **23a** s krátkými ethylenovými můstky váže v přebytku CB7 ihned dvě jednotky CB7 a třetí makrocyklus se navléká pomalu. Protože tyto pomalé systémy s dlouhou dobou ustanovování rovnováhy jsou zajímavé například pro dlouhodobé uvolňování aktivních látek, zajímalo nás, jak lze rychlost navlékání třetího CB7 na komplex $\mathbf{23a} @ (\text{CB7}^{\text{Ad}})_2$ ovlivnit. Proto byla provedena série experimentů sledujících rychlost navázání třetího makrocyklu na centrální kubanové vazebné místo. Experimenty byly provedeny za různých teplot. Připravená směs vždy obsahovala ligand a tři ekvivalenty CB7. Dále byly provedeny experimenty, které obsahovaly třetí komponentu ve směsi – nejčastěji to byl β -CD a jeho deriváty, ale také α -CD, γ -CD a pro slepý pokus byla použita glukóza.

K rozpuštěnému ligandu **23a** byl přidán nadbytek (5 ekvivalentů) CD nebo 35 ekvivalentů glukózy (v Tabulce 10 označené jako Glc). Mikropipetou bylo odpovídající množství roztoku přemístěno do roztoku obsahujícího tři ekvivalenty CB7. Pokud byl experiment prováděn bez sacharidu, byl k CB7 přidán pouze rozpuštěný ligand. Část směsi (550 μ l) byla převedena do NMR kyvety a neprodleně po vytemperování kyvety v magnetu bylo měřeno ^1H NMR spektrum. Experiment probíhal 12 h a každých 30 min bylo změřeno ^1H NMR spektrum, přičemž celou dobu byl vzorek v magnetu při požadované teplotě. Na základě získaných prvních spekter každé série lze konstatovat, že hned na počátku byl v roztoku přítomen komplex **23a**@(CB^{Ad})₂, případně, obsahovala-li směs dva různé makrocycly, vznikla směs různých komplexů, včetně ternárních, které se ovšem nakonec vždy přeměnily na komplex **23a**@CB7₃.

Body pro proložení křivkou byly získány integrací signálů protonů imidazolií a přepočtem na koncentraci. Pro vyhodnocení strmosti byl použit exponenciální model, který poskytuje parametr τ udávající poločas přírůstku komplexu **23a**@CB7₃, neboli dobu, za kterou je ve směsi z poloviny vytvořen komplex 3:1. Bohužel jednoduchá modelová exponenciální křivka, kterou program Origin nabízí, neprokládá naměřená data ideálně, zkoumaný systém je pravděpodobně složitější, proto nelze získané hodnoty τ přiřadit nějakému konkrétnímu kroku reorganizačního mechanismu. Nicméně, v rámci předběžného průzkumu pro srovnání rychlosti různých systémů jsou získané hodnoty dostačující.

Nejprve byly provedeny experimenty se směsí obsahující pouze CB7 při teplotě 5, 15, 25 a 37 °C. Za stejných teplot byly změřeny i směsi obsahující β -CD a CB7. Zjištěné hodnoty τ jsou v Tabulce 9. Podle očekávání, rychlost vzniku komplexu **23a**@CB7₃ s rostoucí teplotou roste. S rostoucí teplotou také klesá vliv přidaného β -CD. Rozdíly výsledků s β -CD a bez β -CD při teplotě

25 a 37 °C se nacházejí v rámci experimentální chyby. Hodnoty poločasu přírůstku komplexu se stechiometrií 3:1 při teplotě 5 a 15 °C jsou vyšší, pokud směs obsahuje β -CD, který je ve směsi v nadbytku a soutěží s CB7 o adamantanové vazebné místo. Každé z měření při teplotě 5 a 15 °C bylo provedeno celkem třikrát a z výpočtu τ byla vyloučena nejodlehlejší hodnota.

sacharid	5 °C	15 °C	25 °C	37 °C
\emptyset	26473 \pm 947	9812 \pm 416	5664 \pm 471	1572 \pm 117
β -CD	32457 \pm 983	11931 \pm 547	5502 \pm 384	1676 \pm 208

Tabulka 9 Hodnoty poločasu přírůstku τ [s] získané z kinetických experimentů ligandu **23a** a 3 ekvivalentů CB7 bez a s 5 ekvivalenty β -CD za různých teplot.

Pokud by vliv β -CD na rychlost souvisel s možností vzájemných interakcí zúčastněných makrocyclů, měla by mít na tento vliv substituce portálových OH skupin cyklodextrinu. Pro srovnání rychlosti vzniku komplexu komplexu **23a**@CB7₃ byl vybrán α -CD, γ -CD, glukóza, β -CD-SO₃Na (M=3022 g·mol⁻¹), monoacetyl- β -CD (MAc- β -CD; M=1185 g·mol⁻¹), 2-hydroxypropyl- β -CD (2-HP- β -CD; M=1540 g·mol⁻¹), methyl- β -CD (Me₃- β -CD; M=1310 g·mol⁻¹) a teplota 15 °C, při níž vzniká komplex **23a**@CB7₃ střední rychlostí. Z hodnot uvedených v Tabulce 10 vyplývá, že přítomnost dalšího makrocyclu zpomaluje vznik komplexu **23a**@CB7₃. Pro případ, že by vliv CD na zpomalení výměny byl nespecifický, například zvýšení viskozity prostředí, byla použita v jednom experimentu Glc namísto CD. Rychlost vzniku komplexu **23a**@CB7₃ v přítomnosti Glc je jen o něco málo vyšší než ve směsi obsahující pouze CB7. Pokud bychom tuto rychlost srovnali se směsí obsahující navíc β -CD, byla by rychlost vzniku komplexu **23a**@CB7₃ o třetinu vyšší. Deriváty β -CD, které nesly substituenty s polárními skupinami (β -CD-SO₃Na a 2-HP- β -CD), umožnily rychlejší vznik komplexu **23a**@CB7₃ v porovnání se směsí, která obsahovala nesubstituovaný β -CD, i v porovnání se směsí bez jakéhokoli cukru.

sacharid	τ [s]
\emptyset	9812 \pm 416
α -CD	13306 \pm 642
β -CD	11931 \pm 547
γ -CD	10654 \pm 481
Glc	8458 \pm 284
β -CD-SO ₃ Na	3212 \pm 1377
MAc- β -CD	13846 \pm 651
2-HP- β -CD	7569 \pm 316
Me ₃ - β -CD	10325 \pm 475

Tabulka 10 Hodnoty poločasu přírůstku τ [s] ve směsi ligandu **23a** a 5 ekvivalentů různých cukrů v roztoku CB7 (3 ekvivalenty) při teplotě 15 °C.

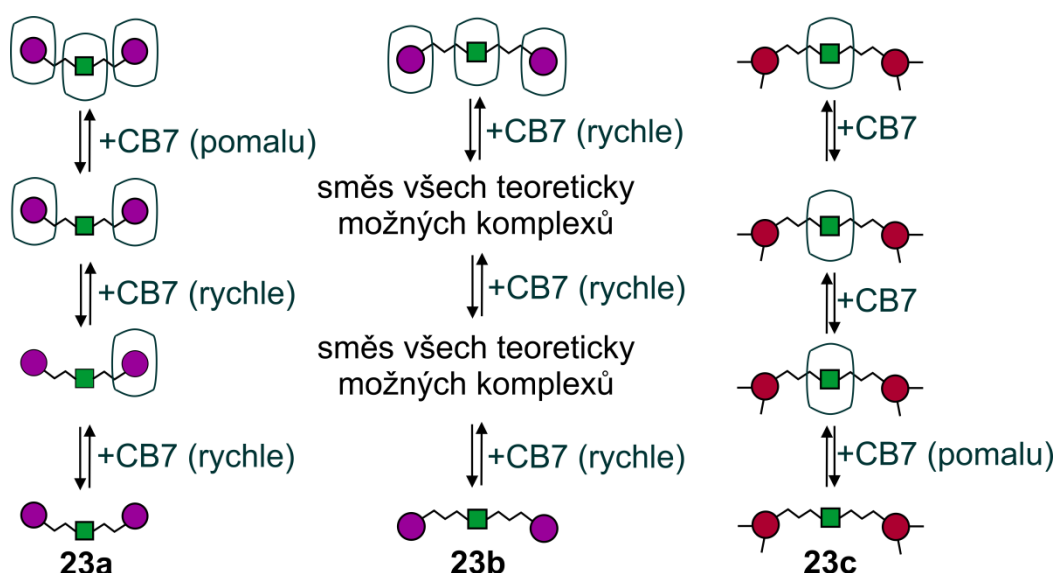
Obdobný experiment byl proveden i s ligandem **23c**, na jehož centrální kubanové místo se pomalu navléká přes objemné adamantanové substituenty makrocyklus CB7. Experiment byl proveden s 1,5 ekvivalentem CB7 při teplotě 40 °C. Poločas přírůstku byl v tomto případě $\tau = 15080 \pm 599$ s.

Experimentálně bylo ověřeno, že proces navlékání třetího CB7 na ligand **23a**, je silně ovlivněn teplotou. Přítomnost dalšího makrocyklu (cyklodextrinu) ve směsi vznik komplexu **23a**@CB7₃ zpomaluje.

8.4 Shrnutí

Úspěšně byly připraveny tři tritopické ligandy **23a–23c** s centrálním kubanovým a dvěma terminálními adamantanovými vazebnými motivy. Struktury těchto látek se liší délkou alifatické spojky mezi adamantanovými klecemi a imidazolii a nebo substituenty na adamantanové kleci v poloze 3 a 5.

Bylo zjištěno, že všechny tři ligandy vykazují velmi podobné vazebné chování vůči β -CD a γ -CD. Dva β -CD se velmi pravděpodobně vážou na terminálních adamantanových místech, naopak γ -CD se váže na centrální kubanovou klec.

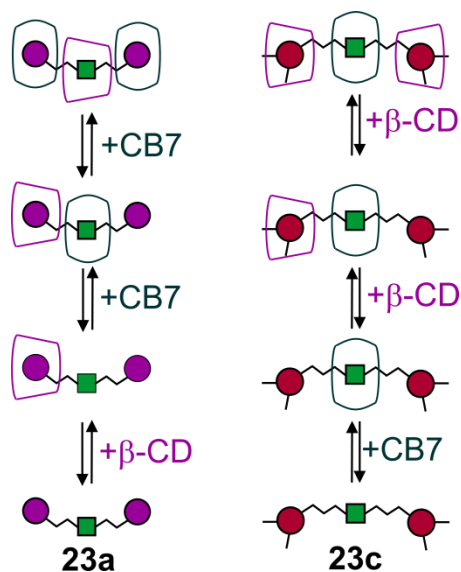


Obrázek 58 Schematicky znázorněný vznik komplexů ligandů **23a–23c** s CB7.

Rozdíly ve struktuře ligandů se nejvíce projeví během titrací makrocylem CB7. Ligand **23a** s ethylenovými můstky ve směsi obsahující dva ekvivalenty CB7 váže v důsledku repulsivních interakcí mezi makrocylem CB7 výhradně na koncová adamantanová místa. Centrální kubanové vazebné místo je obsazováno třetím CB7 pomalu ve směsi obsahující více než dva ekvivalenty CB7. Propylený ligand **23b** váže CB7 na všechna tři vazebná místa již po prvním přidavku CB7 bez výrazné preference. Díky přítomnosti objemných

koncových 3,5-dimethyladamantanových klecí váže ligand **23c** pomalu pouze jeden CB7 a to na centrální kubanové místo.

V důsledku omezené rozpustnosti CB8 a nízké rozpustnosti vznikajících komplexů ve vodě nebylo možné sledovat interakce s kubanovými ligandy pomocí ^1H NMR titrací. Pomocí ITC titrací a ESI-MS experimentů bylo zjištěno, že ligandy **23a–23c** tvoří komplex se dvěma CB8.



Obrázek 59 Schematicky znázorněný vznik komplexů ligandů **23a** a **23c** s β -CD a CB7.

Studium ternárních systémů tvoří významnou část této práce. Nejzajímavější systémy jsou zobrazeny na Obrázku 59. β -CD vázaný na **23a** na terminálním adamantanovém vazebném místě (komplex **23a**@ β -CD^{Ad}) je schopen po přidavku jednoho ekvivalentu CB7 pomocí atraktivních laterárních interakcí mezi makrocikly přitáhnout CB7 k sobě tak, že se CB7 naváže na centrální kubanové místo za vzniku komplexu **23a**@ β -CD^{Ad}CB7^K. To je v rozporu s chováním ligandu **23a** v přítomnosti samotného CB7, který váže CB7 primárně na terminální adamantanová vazebná místa. Jsou-li ve směsi více než dva ekvivalenty CB7, dochází pravděpodobně k reorganizaci komplexu, kdy se adamantanové klece nachází uvnitř kavity CB7 a kubanová klec uvnitř β -CD (**23a**@ β -CD^K(CB7^{Ad})₂). Existence tohoto komplexu byla potvrzena pomocí

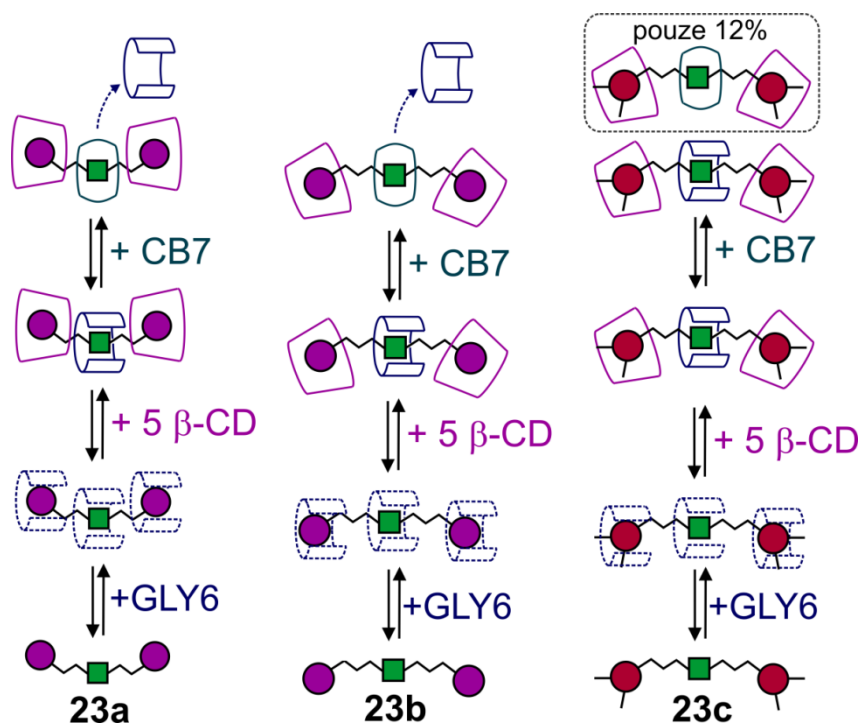
ESI-MS. Komplex **23a**@ β -CD^{Ad}CB7^K vzniká i v případě přidávání makrocyclů v opačném pořadí, je-li ovšem zachován poměr komponent ve směsi.

Ligand **23b** ve směsi s β -CD a CB7 tvoří velké množství různě uspořádaných komplexů, z nichž některé jsou pomocí NMR nerozlišitelné.

Ligand **23c** má přesně definovaná vazebná místa pro jednotlivé makrocyclky, proto jeho chování odpovídalo očekávání. β -CD se váže na terminální adamantanová místa a CB7 na centrální kubanové místo. Vznik komplexu **23c**@(β -CD^{Ad})₂CB7^K není závislý na pořadí, ve kterém jsou makrocyclky přidávány k ligandu. Zde je nutné zmínit, že β -CD se opět na terminální adamantanová vazebná místa velmi pravděpodobně váže s různou orientací.

Acyklický glykolurilový hexamer (GLY6) je relativně málo prozkoumaná hostitelská molekula, jejíž velká výhoda spočívá v přizpůsobení velikosti kavity vazebnému místu. Pomocí RTG analýzy monokrystalu komplexu **9**@GLY6 bylo zjištěno, že ideální průměr kavity pro kubanovou klec je větší než u CB6 a jen o něco málo menší než v případě CB7.

Byla provedena série NMR experimentů (titrací) s využitím GLY6, který je schopen vázat se na všechna vazebná místa našich ligandů. Bylo zjištěno, že pomocí β -CD je možné zabránit oscilaci GLY6 mezi všemi vazebnými místy a stabilizovat jej na centrálním kubanové místě. Po přidání CB7 ke směsi **23a**@(β -CD^{Ad})₂GLY6^K nebo **23b**@(β -CD^{Ad})₂GLY6^K dojde díky vyšší afinitě CB7 vůči adamantanovému vazebnému místu vytěsnění a nahrazení β -CD (Obrázek 60). Následně dochází k vyvázání hexamerové klipsy; a to jednak v důsledku repulsivních interakcí mezi karbonyly (uplatňuje se zejména u **23a**), a také kvůli vyšší afinitě CB7 vůči kubanovému vazebnému místu (v porovnání s GLY6).



Obrázek 60 Schematické znázornění vzniku komplexů ligandů **23a–23c** s GLY6 a β -CD s následným přidavkem CB7.

Ligand **23c** má omezené vazebné možnosti vůči CB7, který se musí na centrální kubanové místo navléci přes objemné 3,5-dimethyladamantanové skupiny. Toto omezení se projevilo právě při experimentech s GLY6, kdy se CB7 nemůže stabilně vázat na objemná 3,5-dimethyladamantanová místa a vytěsnit GLY6 z kubanového místa pomocí repulsivních interakcí. Navíc afinita CB7 vůči centrálnímu kubanu je poměrně nízká pouze 10^4 M^{-1} . Z uvedených příčin dochází k nahrazení GLY6 na centrálním kubanovém místě za CB7 jen přibližně z 12% (dle integrace NMR spektra).

EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

9 Přístrojové vybavení a chemikálie

Všechna rozpouštědla, činidla a další látky byly získány z komerčních zdrojů a byly používány bez další úpravy, není-li uvedeno jinak.

Bis-1,4-(imidazol-1-ylmethyl)kuban (**8**) byl připraven dle dříve publikovaného postupu.⁸⁹

Makrocyclické sloučeniny použité v této práci byly pořízeny z komerčních zdrojů. Látka GLY6 byla poskytnuta skupinou profesora Vladimíra Šindeláře (MU).

Acetonitril byl předsušen nad CaH_2 , dekantován, a poté destilován z P_4O_{10} . Dichlormethan byl před použitím destilován z P_4O_{10} . Diethylether, tetrahydrofuran, pentan a toluen byly vysušeny nad sodíkem a před použitím čerstvě destilovány. Dimethylformamid byl sušen nad aktivovaným molekulovým sítem 4A. Pyridin byl předsušen nad CaH_2 , dekantován, a poté destilován z nově přidaného CaH_2 .

Body tání byly měřeny na Koflerově bloku a nejsou korigovány.

Infračervená spektra byla měřena technikou KBr tablet na přístroji Smart OMNI-Transmission Nicolet iS10. Jednotlivá spektra byla měřena v rozsahu $400\text{--}4000\text{ cm}^{-1}$ na 16 skenů s rozlišením 1 cm^{-1} . Získaná spektra jsou popsána následujícím způsobem: w (slabý), m (střední), s (silný), bs (silný, široký) signál.

Hmotnostní spektra byla získána pomocí přístrojů Shimadzu GCMS-QP2010 s EI ionizací a kolonou EQUITY 1 ($30\text{ m} \times 0.32\text{ mm} \times 1,0\text{ }\mu\text{m}$); nosným plynem bylo helium při konstantní lineární rychlosti 48 m/s ; iontový zdroj $200\text{ }^\circ\text{C}$, 70 eV s využitím metody $100\text{ }^\circ\text{C}/5\text{min}$; $25\text{ }^\circ\text{C}/\text{min}$; $250\text{ }^\circ\text{C}$ (dále uváděno jako EI-MS). Nebo pomocí spektrometru s iontovou pastí amaZon ETD/X (Bruker

Daltonics) s využitím elektrospreje jako iontového zdroje (dále uváděno jako ESI-MS), který poskytl spektra v pozitivním módu s konstantním průtokem $4 \mu\text{l}\cdot\text{min}^{-1}$. Jako sušící i rozprašovací plyn byl použit dusík. Podmínky měření jednotlivých látek byly odlišné od měření jejich směsí s makrocykly. (Benz)imidazoliové soli: Vzorby byly připraveny o koncentraci $0,5 \mu\text{l}\cdot\text{cm}^{-3}$ rozpuštěním ve směsi methanol:voda (1:1, v:v). Zbylé podmínky byly následující: napětí na kapiláře $-4,2 \text{ kV}$, teplota sušícího plynu $220 \text{ }^\circ\text{C}$, průtok sušícího plynu $6,0 \text{ dm}^3\cdot\text{min}^{-1}$ a tlak rozprašovacího plynu $55,16 \text{ kPa}$. Hostitel@host komplexy: Byly připraveny vzorky o koncentraci $6,25 \mu\text{M}$ ve směsi methanol:voda (1:1, v:v), ke kterým bylo následně přidáno odpovídající množství makrocyklu. Podmínky měření byly následující: napětí na kapiláře $-4,0 \text{ kV}$, teplota sušícího plynu $300 \text{ }^\circ\text{C}$, průtok sušícího plynu $6,0 \text{ dm}^3\cdot\text{min}^{-1}$ a tlak rozprašovacího plynu $206,84 \text{ kPa}$.

NMR spektra byla získána při $30 \text{ }^\circ\text{C}$ pomocí spektrometrů Bruker ASCEND III 500 s pracovní frekvencí $500,11 \text{ MHz}$ pro ^1H a $125,75 \text{ MHz}$ pro ^{13}C nebo JEOL ECZ 400 s pracovní frekvencí $399,78 \text{ MHz}$ pro ^1H a $100,53 \text{ MHz}$ pro ^{13}C . Jako vnitřní standardy sloužily pro ^1H NMR spektra reziduální signály (částečně) nedeuterovaných použitých rozpouštědel a pro standardizaci ^{13}C NMR spekter sloužily signály deuterovaných rozpouštědel. Konkrétní chemické posuny použitých rozpouštědel: ^1H HDO ($4,75 \text{ ppm}$), ^1H DMSO- d_5 ($2,49 \text{ ppm}$), ^{13}C DMSO- d_6 ($39,52 \text{ ppm}$), ^1H CHCl_3 ($7,27 \text{ ppm}$), ^{13}C CDCl_3 ($77,16 \text{ ppm}$), ^1H CHD_2OD ($4,78 \text{ ppm}$), ^{13}C CD_3OD ($49,3 \text{ ppm}$). Měření probíhala při $30 \text{ }^\circ\text{C}$, není-li uvedeno jinak. Multiplicita signálů je popsána následovně: s (singlet), d (dublet), t (triplet), m (multiplet).

Asociační konstanty a termodynamické parametry pro komplexaci ligandů s makrocykly CB6, CB7, CB8, α -CD, β -CD a γ -CD byly stanoveny titrační kalorimetrií pomocí přístroje MicroCal VP-ITC. Roztok makrocyklu ve vodě byl umístěn do cely, do které byl přidán roztok ligandů v sérii 29 přidavků

(10 μ l). Vyvíjené teplo bylo zaznamenáváno při 303 K (30 °C). Asociační konstanty vyšší než 10^7 M^{-1} byly stanoveny metodou kompetitivní titrace. Jako kompetitory (hodnoty K stanoveny ve vodě) byly použity tyto látky: L-fenylalanin ($K_{\text{CB7}}=5,16 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$), methylviologen dichlorid hydrát ($K_{\text{CB8}}=7,33 \times 10^6 \text{ M}^{-1}$), amantadin hydrochlorid ($K_{\text{CB8}}=2,98 \times 10^9 \text{ M}^{-1}$), cyklopentanon ($K_{\text{CB7}}=3,91 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$), 1-hexyl-3-methyl imidazolium chlorid ($K_{\text{CB7}}=1,46 \times 10^7 \text{ M}^{-1}$) a 1,6-diaminohexan dihydrochlorid ($K_{\text{CB8}}=2,05 \times 10^8 \text{ M}^{-1}$). Data byla analyzována pomocí softwaru MicroCal Origin. Pro vyhodnocení dat byla použita metoda „One Set of Sites“. Celková enthalpie pro vícečetné titrační experimenty byla vypočtena jako součet enthalpií každého kroku komplexace. Hodnoty K získané z kompetitivních titrací byly ověřeny pomocí titrací s různou koncentrací kompetitorů. Je-li u hodnoty K uvedena také chyba měření, byla titrace provedena třikrát, pokud chyba uvedená není, byla titrace prozatím provedena pouze jednou.

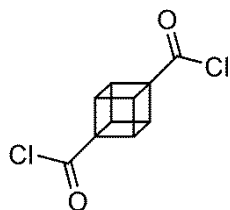
Elementární analýza (C, H a N) byla provedena na přístroji Thermo Fisher Scientific Flash EA 1112.

Molekulové struktury byly stanoveny pomocí rentgenové difrakční analýzy, data byla měřena při teplotě 120 K na difraktometru Rigaku vybaveném zdrojem záření s rotující anodou MicroMax-007 HF DW a CCD detektorem při vlnové délce Mo $K\alpha$. Pro sběr difrakčních dat byl použit program CrystalClear, pro redukci dat programy CrystalClear, CrysAlisPro.

Charakteristiky jednotlivých nově připravených látek a supramolekulárních interakcí, jako jsou NMR a ESI-MS spektra jsou součástí externí přílohy; čísla stránek jednotlivých spekter lze nalézt v Tabulce 11 na straně 147.

10 Syntézy

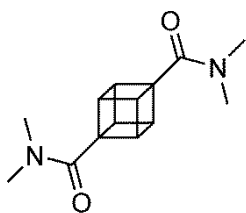
Kuban-1,4-dikarbonylchlorid (10)



Do baňky s míchadlem byla pod argonovou atmosférou převedena kuban-1,4-dikarboxylová kyselina (0,311 g; 1,62 mmol), ke které bylo přidáno 15 cm³ thionylchloridu. Směs byla refluxována pod chlorkalciovým nástavcem po dobu 4 h. Poté byl thionylchlorid oddestilován a jeho zbytky byly odfoukány pomocí proudu suchého argonu. Byly získány žlutohnědé krystaly (0,361 g, 98 %), které byly ihned použity do následující reakce.

EI-MS: 50(23), 51(30), 52(8), 53(12), 59(48), 62(6), 63(16), 65(7), 74(11), 75(21), 76(24), 77(35), 78(5), 89(14), 90(14), 91(21), 92(5), 101(23), 102(67), 103(23), 104(5), 105(42), 115(27), 116(8), 117(13), 118(31), 119(6), 129(27), 130(10), 132(7), 133(100), 134(11), 135(6), 145(11), 146(5), 149(5), 160(24), 161(14), 163(5), 189(7) *m/z* (%).

N,N,N',N'-tetramethylkuban-1,4-dikarboxamid (11)

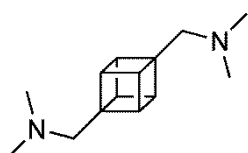


Baňka obsahující chlorid **10** (0,361 g; 1,58 mmol) byla ochlazená na -15 °C a byly přidány 2 cm³ suchého CH₂Cl₂. K roztoku chloridu **10** bylo ze Schlenkovy nádoby chlazené směsí voda/led převedeno pomocí PTFE kanyly 8 cm³ dimethylaminu. Reakční směs po přidání změnila barvu na růžovo-červenou a byla udržována při nízké teplotě po dobu 4 h. Ohřátím na laboratorní teplotu došlo k samovolnému odpaření dimethylaminu. Zbýlý kapalný podíl byl roztřepán mezi vodu a CH₂Cl₂, organické podíly byly vysušeny nad Na₂SO₄ a rozpouštědlo bylo odpařeno. Byla získána růžovo-fialová pevná látka (0,172 g). Z vodné fáze samovolně vykristalovaly bezbarvé jehlicovité krystaly

vhodné pro RTG analýzu (0,103 g). Celkem bylo získáno 0,275 g (71 %) látky **11**.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2,95 (s, 12H); 4,28 (s, 6H) ppm. ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 35,8; 46,2; 57,2; 170,8 ppm. (ref.⁹⁰) EI-MS: 42(9), 44(8), 51(7), 72(100), 73(5), 76(6), 77(15), 101(6), 102(12), 103(15), 105(20), 129(9), 130(12), 131(15), 146(7), 148(6), 150(9), 174(10) m/z (%).

N,N,N',N'-tetramethylkuban-1,4-dimethylenamin (**12**)

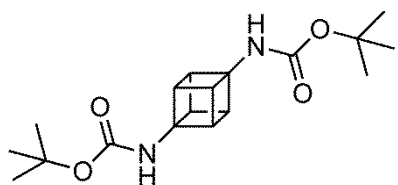


Trojhrdlá 50 cm³ baňka byla pod vakuem vyžihána pomocí horkovzdušné pistole a napuštěna argonem. Do baňky bylo přidáno 2,3 cm³ 1 M roztoku BH_3 v THF (2,33 mmol). Suspenze výchozí látky **11** (0,172 g; 0,70 mmol) v suchém THF (0,5 cm³) byla po kapkách přidávána do baňky, přičemž docházelo k pění a vznikla nažloutlá suspenze. Po 1 h míchání při laboratorní teplotě se suspenze přeměnila na roztok, podle GC-MS došlo zcela k vymizení výchozí látky a ke vzniku nového píku, jehož fragmentace odpovídala kubanovému derivátu. Reakční směs byla vytřepána mezi 10% NaHCO_3 a CH_2Cl_2 . Organická fáze byla vysušena nad Na_2SO_4 a odpařena. Byl získán pevný podíl (0,147 g), který byl dále přečištěn pomocí sloupcové chromatografie na silikagelu, jako mobilní fáze byl použit CHCl_3 . Takto bylo získáno 0,059 g (39 %) látky **12** v podobě bezbarvého krystalického prášku.

B.t. 194–197 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2,66 (s, 12H); 3,19 (s, 4H); 4,00 (s, 6H) ppm. ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 46,4; 52,65; 56,32; 65,69 ppm. ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 26,1; 28,9; 32,1; 37,4; 40,5; 42,6; 64,2 ppm. IČ: 445 (w), 635 (w), 832 (w), 857 (w), 878 (m), 948 (w), 981 (w), 998 (w), 1019 (w), 1055 (w), 1120 (w), 1165 (s), 1195 (w), 1212 (w), 1244 (w), 1327 (w), 1377 (w), 1405 (w), 1459 (m), 1635 (w), 1725 (w), 2064 (w), 2271 (m), 2316 (s), 2369 (s), 2967

(m), 2989 (m), 3013 (m), 3432 (bm) cm^{-1} . EI-MS: 42(10), 44(7), 58(100), 91(7), 115(8), 128(5), 129(10), 130(5) m/z (%).

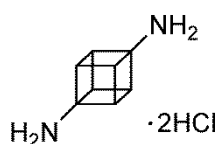
1,4-bis(*tert*-butoxykarbonyl)aminokuban (**13**)⁷⁴



V baňce o objemu 25 cm^3 bylo smícháno 0,217 g (1,13 mmol) kuban-1,4-dikarboxylové kyseliny (**4**), 0,236 g (2,33 mmol) triethylaminu a 0,616 g (2,24 mmol) difenylfosforyl-azidu ve 3,5 cm^3 suchého *tert*-butanolu pod inertní atmosférou. Reakční směs byla zahřívána k varu po dobu 24 h pod chlorkalciovým nástavcem. Poté byla reakční směs nalita do nasyceného roztoku NaHCO_3 (15 cm^3). Filtrací byla získána běžová pevná látka **13** (0,343 g, 91 %).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 1,46 (s, 18H); 3,92 (bs, 6H) ppm. (ref.⁹¹)

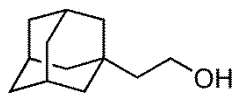
Kuban-1,4-diamin dihydrochlorid (**14**)⁷⁴



Výchozí látka **13** (0,300 g; 0,90 mmol) byla zalita 10 cm^3 MeOH. Vzniklá suspenze byla míchána, ochlazená na -70 $^\circ\text{C}$, a poté probublávána plynným HCl. V okamžiku, kdy byla suspenze homogenní, byla ohřáta na laboratorní teplotu a byla za sníženého tlaku odpařena do sucha. Odparek byl promyt malým množstvím ledového ethanolu a vysušen. Takto bylo získáno 28 mg (15 %) látky **14**. Odpařením filtrátu bylo získáno 0,118 g pevného podílu, který dle NMR obsahuje významné množství produktu **14**, avšak pomocí krystalizace ze směsi methanol/acetone se jej nepodařilo přechistit.

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 4,23 (s, 6H) ppm. (ref.⁹²)

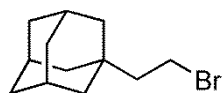
2-(1-adamantyl)-1-ethanol (**15**)⁵⁵



Do suché trojhrdlé baňky o objemu 500 cm³ byl přidán suchý DEE (100 cm³) pod inertní atmosférou Ar. Obsah baňky byl míchán pomocí mechanické míchačky s kovovým míchadlem. Po malých porcích byl přidán do rozpouštědla LiAlH₄ (6,089 g; 160 mmol) za současného chlazení baňky v ledové lázni. Do vzniklé suspenze byla opatrně přidána komerčně dostupná 1-adamantylacetová kyselina (10 g; 51,5 mmol). Reakční směs byla nejprve míchána 3 h při laboratorní teplotě, a poté zahřívána k varu po dobu 8 h. Na základě výsledků z GC-MS, kdy byl v chromatogramu pouze jeden signál, jehož hmotnostní spektrum odpovídalo látce **15**, byla reakce ukončena přidáním 7,5 cm³ vody, 7,5 cm³ 15% roztoku NaOH a 22,5 cm³ vody v uvedeném pořadí. Šedá suspenze byla míchána, dokud nezměnila barvu na bílou, poté byla směs zfiltrována. Filtrát byl promyt 1,16 M K₂CO₃ (80 cm³), organické podíly vysušeny nad Na₂SO₄ a rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku. Byl získán bezbarvý krystalický prášek, který byl krystalizován z hexanu, za vzniku bezbarvých jehlic. Bylo získáno 8,5 g (92 %) látky **15**.

B.t. 73–75 °C (lit.⁹³ 73,5–75 °C). EI-MS: 41(7), 67(8), 77(6), 79(16), 91(7), 93(16), 105(5), 107(9), 135(100), 136(11), 152(13) *m/z* (%).

2-(1-adamantyl)-1-bromethan (**16**)

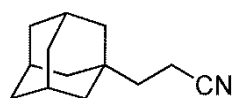


Alkohol **15** (0,500 g; 2,77 mmol) byl rozpuštěn v suchém CH₂Cl₂ (26 cm³) pod Ar inertní atmosférou a roztok byl ochlazen na 0 °C pomocí ledové lázně. Do roztoku byl přidán CBr₄ (1,095 g; 3,30 mmol). Následovalo přidání Ph₃P (1,215 g; 4,63 mmol) po malých porcích. Směs byla míchána podobu 3 h při 0 °C, poté byla reakce dle GC-MS úspěšně u konce. Směs byla za intenzivního míchání nalita do ledového pentanu. Během míchání, které trvalo 20 minut, došlo k vysrážení velkého množství Ph₃PO.

Směs byla přefiltrována a filtrát odpařen. Zbylý pevný podíl byl důkladně 5× proprán ledovým pentanem. Pentanové podíly byly spojeny a odpařeny. Pomocí sloupcové chromatografie se silikagelem (mobilní fáze PE) byla získána bezbarvá krystalická pevná látka **16** (0,493 g, 73 %).

B.t. 64–66 °C (lit.⁹⁴ 66–68 °C). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1,51 (d, 6H, *J*=14,5 Hz); 1,60–1,73 (m, 8H); 1,95 (s, 3H); 3,40 (m, 2H) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃): δ 28,5; 29,0; 34,0; 37,0; 42,1; 48,1 ppm. (ref.⁹⁵) IČ: 2902 (s), 2844 (s), 1452 (m), 560 (b) cm⁻¹. EI-MS 41(5), 67(6), 79(12), 91(5), 93(12), 107(7), 135(100), 136(11), 242(0.8), 244(0.8) *m/z* (%).

3-(1-adamantyl)-1-propannitril (**17a**)⁸¹

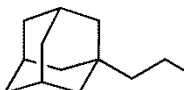


Baňka o objemu 25 cm³ byla pod vakuem vyžihána a následně napuštěna Ar. Bromadamantan (0,250 g; 1,16 mmol) byl převeden do baňky a rozpuštěn ve 4 cm³ suchého toluenu. Následně byl přidán akrylonitril (0,124 g; 2,34 mmol), tributylcínhydrid (0,408 g; 1,40 mmol) a několik kapek (0,58 μl) 0,2 M roztoku azobisisobutyronitrilu (AIBN) v toluenu. Reakce byla zahřívána k varu po dobu 3 h. Poté dle GC-MS už nedocházelo k nárůstu produktu a reakční směs obsahovala stále poměrově stejné zastoupení výchozí látky, tributylcínhydridu a produktu **17a**. Reakční směs byla 3× protřepána s 0,5 M roztokem NH₃, a amoniakový roztok byl 3× promyt ethyl-acetátem. Organické podíly byly spojeny a 2× promyty nasyceným roztokem NaCl, vysušeny nad Na₂SO₄ a odpařeny. Odparek byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie na silikagelu (mobilní fáze PE:EA; 30:1 v:v). Po odpaření bylo získáno 0,165 g (75 %) bezbarvých jehlic látky **17a**.

B.t. 47–49 °C (lit.⁸¹ 49,1–49,6 °C). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1,46 (m, 8H); 1,61–1,74 (dd, 8H, *J*₁ = 12,4 Hz, *J*₂ = 40,8 Hz); 1,99 (s, 3H); 2,27 (m,

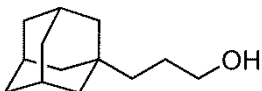
2H) ppm. ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 11,1; 28,6; 32,16; 37,0; 39,6; 41,7; 121,0 ppm. (ref.⁹⁶) EI-MS: 41(9), 67(7), 79(14), 91(9), 93(14), 107(8), 135(100), 136(11), 189(3) m/z (%).

3-(1-adamantyl)propanová kyselina (**18a**)⁸²

 Nitril **17a** (1,100 g; 5,81 mmol) byl navážen do 50 cm³ baňky a byl rozpuštěn ve směsi ethanolu (13 cm³), demineralizované vody (13 cm³) a 1,5 g KOH. Směs byla zahřívána na 90 °C, dokud dle GC-MS nevymizela výchozí látka. Poté byla rozpouštědla odpařena, a odparek byl rozpuštěn v 20 cm³ demineralizované vody. Kyselina **18a** byla vysrážena okyselením pomocí HCl. Následně byl pevný podíl zfiltrován a promyt malým množstvím vody. Uvedeným způsobem bylo získáno 1,202 g (99 %) kyseliny **19a**.

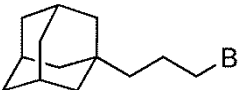
B.t. 140–141 °C (lit.⁹⁷ 134–135 °C). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 1,42–1,47 (m, 8H); 1,60–1,72 (dd, 6H, $J_1 = 12,4$ Hz, $J_2 = 36,0$ Hz); 1,96 (s, 3H); 2,31 (t, 2H, $J_1 = 8,4$ Hz); 11,22 (bs, 1H) ppm. ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 28,0; 28,8; 32,1; 37,2; 38,8; 42,2; 181,0 ppm. (ref.⁹⁷) EI-MS 41(10), 44(8), 53(5), 55(10), 59(14), 67(14), 72(89), 73(6), 77(11), 79(25), 91(18), 92(5), 93(29), 105(8), 107(15), 135(100), 136(11), 149(5), 190(8), 207(19) m/z (%).

3-(1-adamantyl)-1-propanol (**19a**)

 Alkohol **19a** byl připraven analogicky jako látka **15**. Z adamantylpropionové kyseliny **18a** (1,201 g; 5,77 mmol) bylo získáno 0,720 g (64 %) bezbarvých krystalků látky **19a**.

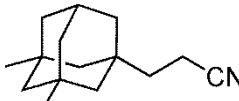
B.t. 54–56 °C (lit.⁹⁸ 59 °C). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1,01 (m, 2H); 1,48–1,56 (m, 8H); 1,61–1,72 (dd, 6H, $J_1 = 12,4$ Hz, $J_2 = 34,0$ Hz); 1,95 (s, 3H); 3,61 (t, 2H, $J_1 = 6,8$ Hz) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃): δ 26,1; 28,9; 32,1; 37,4; 40,5; 42,6; 64,2 ppm. IČ: 455 (w), 508 (w), 668 (w), 740 (w), 806 (w), 914 (w), 935 (w), 984 (w), 1017 (m), 1055 (s), 1099 (w), 1170 (w), 1236 (w), 1314 (w), 1361 (w), 1380 (w), 1460 (m), 2845 (m). 2895 (s), 3300 (bs) cm⁻¹. EI-MS: 41(7), 67(7), 77(5), 79(15), 91(9), 93(15), 107(8), 135(100), 136(11), 194(2) *m/z* (%).

3-(1-adamantyl)-1-propylbromid (20a)

 Bromid **20a** byl připraven analogicky jako látka **16**. Z alkoholu **19a** (1,231 g; 6,34 mmol) bylo získáno 1,222 g (75 %) látky **20a** v podobě bezbarvého oleje.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1,63 (m, 2H); 1,47 (d, 6H, $J=2,8$ Hz); 1,61–1,72 (dd, 6H, $J_1 = 12,0$ Hz, $J_2 = 34,8$ Hz); 1,79–1,86 (m, 2H); 1,95 (s, 3H); 3,38 (t, 2H, $J = 6,8$ Hz) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃): δ 26,5; 28,7; 32,1; 35,0; 37,2; 42,4; 43,1 ppm. IČ: 2902 (s), 2846 (s), 1451 (w), 1271 (w), 1241 (w), 1099 (w), 670 (m) cm⁻¹. EI-MS 41(8), 67(6), 79(12), 91(7), 93(12), 107(7), 135(100), 136(11), 256(1), 258(1) *m/z* (%).

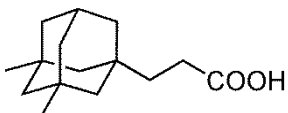
3-(3,5-dimethyladamantan-1-yl)-1-propannitril (17b)

 Nitril **17b** byl připraven analogicky jako látka **17a**. Z 3,5-dimethyladamantan-1-ylbromidu (2,448 g; 10,1 mmol) bylo získáno 1,858 g (85 %) nitrilu **17b** v podobě bezbarvého oleje.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0,82 (s, 6H); 1,04–1,14 (um, 6H); 1,31 (s, 6H); 1,52 (t, 2H, $J = 8,0$ Hz); 2,08 (m, 1H); 2,28 (t, 2H, $J = 8,0$ Hz) ppm. (ref.⁹⁹) ¹³C NMR (CDCl₃): δ 11,1; 29,5; 30,4; 31,1; 33,8; 40,2; 43,9; 48,0;

50,1; 120,7 ppm. EI-MS: 41(15), 53(5), 55(9), 67(6), 77(7), 79(10), 91(14), 93(11), 105(14), 107(50), 108(5), 146(12), 163(100), 164(13), 202(12), 217(4) m/z (%).

3-(3,5-Dimethyladamantan-1-yl)-1-propionová kyselina (18b)

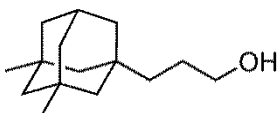


Kyselina **18b** byla připravena analogicky jako látka **18a**.

Z nitrilu **17b** (1,504 g; 6,92 mmol) bylo získáno 1,504 g (92 %) kyseliny **18b** v podobě bezbarvé pevné látky.

B.t. 83–84 °C (lit.¹⁰⁰ 84–87 °C). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 0,81 (s, 6H); 1,04–1,16 (um, 6H); 1,31 (s, 6H); 1,47 (m, 2H); 2,06 (m, 2H); 2,32 (m, 2H) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃): δ 28,02; 29,7; 30,6; 31,2; 33,6; 38,0; 40,6; 43,3; 48,4; 51,2; 180,5 ppm. IČ: 447 (w), 526 (w), 547 (w), 589 (m), 679 (w), 698 (w), 780 (w), 799 (w), 939 (m), 1009 (w), 1073 (w), 1145 (w), 1213 (s), 1244 (m), 1288 (w), 1320 (m), 1341 (w), 1357 (w), 1371 (w), 1412 (m), 1430 (m), 1450 (m), 1460 (w), 1701 (s), 2518 (w), 2616 (w), 2835–2941 (bs) cm⁻¹. EI-MS: 41(14), 55(11), 67(5), 77(7), 79(8), 81(6), 91(13), 93(13), 95(5), 105(12), 107(55), 108(5), 119(10), 121(7), 163(100), 164(13), 236(2) m/z (%).

3-(3,5-dimethyladamantan-1-yl)-1-propanol (19b)



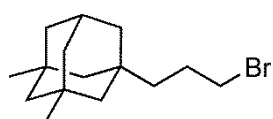
Alkohol **19b** byl připraven analogicky jako látka **15**.

Z příslušné kyseliny **18b** (1,504 g; 6,36 mmol) bylo získáno 1,260 g (89 %) látky **19b** v podobě bezbarvého oleje.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0,81 (m, 6H); 1,05–1,15 (um, 8H); 1,31 (m, 6H); 1,53 (m, 2H); 2,0 (m, 1H); 3,61 (t, 2H, $J = 13,6$ Hz) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃): δ 26,1; 29,8; 30,7; 31,2; 33,7; 39,7; 41,0; 43,4; 48,9; 51,3; 64,0 ppm. IČ: 457 (w), 507 (w), 533 (w), 668 (w), 698(m), 753 (w), 889 (w), 920 (w), 938

(w), 962 (m), 1011 (m), 1059 (s), 1154 (w), 1170 (w), 1256 (w), 1341 (m), 1357 (m), 1373 (m), 1454 (s), 1635 (w), 2839–2942 (bs), 3364 (bs) cm^{-1} . EI-MS: 41(9), 55(9), 91(11), 93(12), 95(5), 105(10), 107(53), 108(5), 121(7), 163(100), 164(13) m/z (%).

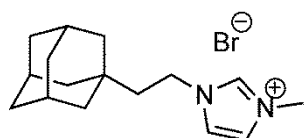
3-(3,5-dimethyladamantan-1-yl)-1-propylbromid (20b)



Bromid **20b** byl připraven analogicky jako látka **16**. Z alkoholu **19b** (0,200 g; 0,90 mmol) bylo získáno 0,201 g (78 %) bromidu **20b** v podobě bezbarvého oleje.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0,81 (m, 6H); 1,01–1,14 (um, 6H); 1,12 (m, 2H); 1,30 (m, 6H); 1,83 (m, 2H); 2,05 (m, 1H); 3,37 (t, 2H, $J = 14,0$ Hz) ppm. ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 26,7; 29,8; 30,6; 31,2; 33,8; 34,9; 41,0; 42,4; 43,4; 48,8; 51,3 ppm. IČ: 409 (w), 465 (w), 561 (m), 645 (w), 657 (m), 721(w), 736 (w), 754 (w), 778 (w), 810 (m), 836 (w), 913 (m), 938 (w), 970 (w), 990 (w), 1037 (w), 1098 (m), 1179 (w), 1207 (m), 1241 (m), 1256 (m), 1272 (m), 1287 (w), 1298 (w), 1316 (w), 1346 (w), 1361 (w), 1346 (w), 1361 (w), 14451 (bm), 2635 (w), 2656 (w), 2672 (w), 2751 (w), 2900 (bs) cm^{-1} . EI-MS: 41(13), 55(9), 79(7), 81(5), 91(11), 93(10), 105(8), 107(45), 163(100), 164(13), 269(1), 271(1) m/z (%).

1-(2-(1-adamantyl)ethyl)-3-methylimidazolium bromid (21a)

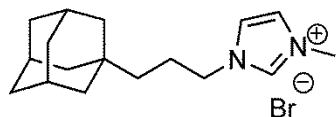


Bromid **16** (0,200 g; 0,82 mmol) a 1-methylimidazol (0,081 g; 0,99 mmol) byly v baňce o objemu 25 cm^3 pod inertní atmosférou rozpuštěny v suchém acetonitrilu (5 cm^3), a směs byla poté refluxována pod zpětným chladičem na $82 \text{ }^\circ\text{C}$ po dobu 168 h. Reakční směs byla ochlazena na pokojovou teplotu a byl přidán čerstvě

destilovaný DEE. Vysrážený pevný podíl byl izolován pomocí centrifugy, promyt DEE ($3 \times 10 \text{ cm}^3$) a následně vysušen ve vakuu. Bromid **21a** byl získán jako bezbarvá pevná látka (0,148 g, 55 %).

B.t. 188–189 °C. $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{BrN}_2 \cdot 2,1 \text{ H}_2\text{O}$ (363,12) C 52,92; H 8,11; N 7,71 (%). Nalezeno C 52,85; H 7,87; N 7,74 (%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 1,52 (m, 6H); 1,66 (um, 8H); 1,94 (m, 3H); 3,85 (s, 3H); 4,19 (m, 2H); 7,71 (s, 1H); 7,82 (s, 1H); 9,25 (s, 1H) ppm. ^{13}C NMR ($\text{DMSO-}d_6$): δ 27,8; 31,6; 35,7; 36,3; 41,4; 43,5; 44,4; 122,3; 123,4; 136,5 ppm. IČ: 619 (m), 666 (w), 767 (w), 813 (w), 965 (w), 972 (w), 1020 (w), 1104 (w), 1169 (m), 1307 (w), 1318 (w), 1344 (w), 1364 (w), 1371 (w), 1428 (w), 1449 (m), 1573 (m), 1620 (w), 1630 (w), 2349 (w), 2657 (w), 2674 (w), 2846 (s), 2899 (s), 3069 (m), 3143 (m), 3450 (bs) cm^{-1} . ESI-MS: m/z 245,0 $[\text{M}]^+$, m/z 569,3 $[2 \cdot \text{M}^+ + {}^{79}\text{Br}^-]^+$.

1-(3-(1-adamantyl)propyl)-3-methylimidazolium bromide (**21b**)

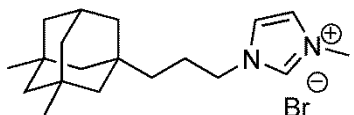


Látka **21b** byla připravena analogicky jako imidazoliová sůl **21a**. Z bromidu **20a** (0,344 g; 1,34 mmol) bylo získáno 0,138 g (35 %) bezbarvé pevné látky **21b**.

B.t. 143–146 °C. $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{BrN}_2 \cdot 0,9 \text{ H}_2\text{O}$ (355,52) C 57,43; H 8,17; N 7,87 (%). Nalezeno C 57,51; H 8,02; N 7,88 (%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 1,00 (m, 2H); 1,43 (m, 6H); 1,62 (m, 6H); 1,75 (m, 2H); 1,91 (m, 1H); 3,85 (s, 3H); 4,11 (t, 2H, $J = 7,2 \text{ Hz}$); 7,69 (d, 1H, $J = 1,6 \text{ Hz}$); 7,77 (d, 1H, $J = 1,6 \text{ Hz}$); 9,12 (s, 1H) ppm. ^{13}C NMR ($\text{DMSO-}d_6$): δ 23,0; 27,9; 31,5; 35,7; 36,52; 39,7; 41,7; 49,5; 122,2; 123,6; 136,5 ppm. IČ: 595 (m), 605 (m), 620 (w), 649 (w), 754 (m), 810 (w), 816 (w), 840 (w), 971 (w), 1001 (w), 1008 (w), 1071 (w), 1100 (w), 1168 (s), 1227 (w), 1256 (w), 1290 (w), 1318 (w), 1343 (w), 1364 (w), 1383 (w), 1436 (m), 1565 (m), 1616 (m), 1622 (w), 2656 (w), 2670

(w), 2845 (s), 2898 (s), 2924 (s), 3074 (m), 3142 (m), 3426 (bm), 3487 (bm) cm^{-1} . ESI-MS: m/z 259,1 $[\text{M}]^+$, m/z 599,3 $[2\cdot\text{M}^+ + {}^{81}\text{Br}^-]^+$.

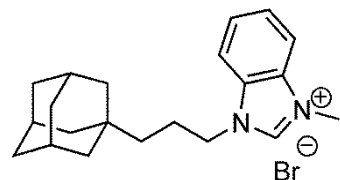
1-(3-(3,5-dimethyladamantan-1-yl)propyl)-3-methylimidazolium bromid (21c)



Látka **21c** byla připravena analogicky jako imidazoliová sůl **21a**. Z bromidu **20b** (0,497 g; 1,74 mmol) bylo získáno 0,372 g (58 %) bezbarvé pevné látky **21c**.

B.t. 179–181 °C. $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{BrN}_2\cdot 0,6 \text{H}_2\text{O}$ (378,18) C 60,34; 8,58; N 7,40 (%). Nalezeno C 60,31; H 8,46; N 7,53 (%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 0,78 (s, 6H); 1,01–1,07 (um, 8H); 1,26 (um, 6H); 1,74 (m, 2H); 2,0 (m, 1H); 3,85 (s, 3H); 4,11 (t, 2H, $J = 7,2$ Hz); 7,70 (d, 1H, $J = 1,6$ Hz); 7,78 (d, 1H, $J = 1,6$ Hz); 9,12 (s, 1H) ppm. ^{13}C NMR ($\text{DMSO-}d_6$): δ 22,7; 28,9; 30,1; 30,9; 33,0; 36,1; 37,0; 40,0; 42,6; 47,9; 49,2; 50,8; 121,6; 123,7; 136,4 ppm. IČ: 620 (m), 632 (m), 655 (w), 740 (w), 770 (m), 844 (bw), 1040 (w), 1163 (s), 1174 (s), 1242 (w), 1269 (w), 1303 (w), 1337 (w), 1359 (w), 1374 (w), 1381 (m), 1455 (s), 1475 (m), 1565 (s), 1636 (bw), 1747 (w), 2842 (s), 2859 (m), 2902 (s), 2938 (m), 3060 (m), 3114 (w), 3123 (w), 3151 (w), 3448 (bm) cm^{-1} . ESI-MS: m/z 287,2 $[\text{M}]^+$, m/z 653,4 $[2\cdot\text{M}^+ + {}^{79}\text{Br}^-]^+$.

1-(3-(1-adamantyl)propyl)-3-methylbenzimidazolium bromid (22b)

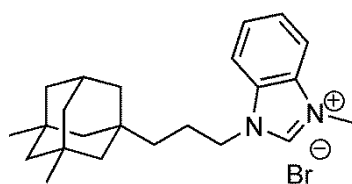


Látka **22b** byla připravena analogicky jako imidazoliová sůl **21a**. Z bromidu **20a** (0,383 g; 1,49 mmol) bylo získáno 0,358 g (62 %) nažloutlé pevné látky **22b**.

B.t. 122–123 °C. $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{BrN}_2\cdot 1,3 \text{H}_2\text{O}$ (412,79) C 61,10; H 7,72; N 6,79 (%). Nalezeno C 61,02; H 7,59; N 6,72 (%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 1,12 (m, 2H); 1,43 (m, 6H); 1,61 (m, 6H); 1,89 (um, 5H); 4,08 (s,

3H); 4,44 (t, 2H, $J = 7,2$ Hz); 7,70 (um, 2H); 8,02 (m, 1H); 8,07 (m, 1H); 9,72 (s, 1H) ppm. ^{13}C NMR (DMSO- d_6): δ 22,1; 27,9; 31,6; 36,5; 39,9; 41,7; 47,2; 113,5; 113,5; 126,4; 126,5; 130,9; 131,8; 142,6 ppm. IČ: 420 (w), 460 (w), 467 (m), 605 (w), 759 (s), 812 (w), 879 (w), 977(w), 1013 (w), 1026 (w), 1059 (w), 1069 (w), 1097 (w), 1102 (w), 1134 (w), 1212 (w), 1224 (w), 1268 (w), 1281 (w), 1313 (w), 1347 (m), 1355 (m), 1381 (w), 1421 (m), 1432 (s), 1450 (m), 1485 (s), 1568 (w), 1619 (m), 1991 (w), 2048 (w), 2345 (w), 2426 (w), 2446 (w), 2636 (w), 2657 (w), 2673 (w), 2843 (s), 2900 (bs), 2989 (m), 3024 (m), 3069 (w), 3137 (w), 3398 (bs), 3466 (bs) cm^{-1} . ESI-MS: m/z 309,2 $[\text{M}]^+$, m/z 699,4 $[2\cdot\text{M}^+ + {}^{81}\text{Br}^-]^+$.

1-(3-(3,5-dimethyladamantan-1-yl)propyl)-3-methylbenzimidazolium bromid (22c)

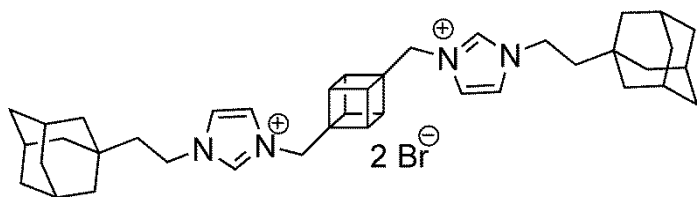


Látka **22c** byla připraven analogicky jako imidazoliová sůl **21a**. Z bromidu **20b** (0,425 g; 1,49 mmol) bylo získáno 0,356 g (57 %) světle béžové pevné látky **22c**.

B.t. 108–110 °C. $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{BrN}_2\cdot 1,5 \text{ H}_2\text{O}$ (444,45) C 62,12; H 8,16; N 6,30 (%). Nalezeno C 62,13; H 7,87; N 6,31 (%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 0,77 (s, 6H); 1,04–1,09 (um, 8H); 1,26 (m, 6H); 1,87 (m, 2H); 1,99 (m, 1H); 4,08 (s, 3H); 4,43 (t, 2H, $J = 7,2$ Hz); 7,70 (um, 2H); 8,02 (m, 1H); 8,07 (m, 1H); 9,72 (s, 1H) ppm. ^{13}C NMR (DMSO- d_6): δ 22,4; 29,0; 30,4; 30,8; 32,9; 33,4; 39,4; 40,3; 42,8; 47,2; 48,1; 50,7; 113,4; 113,5; 126,4; 130,9; 131,8; 142,6 ppm. IČ: 423 (w), 467 (w), 568 (w), 610 (w), 755 (s), 760 (m), 774 (w), 789 (w), 887 (w), 939 (w), 965 (w), 1013 (w), 1030 (w), 1101 (w), 1133 (w), 1140 (w), 1165 (w), 1215 (w), 1280 (w), 1357 (m), 1371 (m), 1421 (m), 1432 (s), 1450 (m), 1487 (w), 1570 (s), 1617 (m), 1799 (w), 2837 (s), 2861 (s),

2896 (s), 2943 (s), 3013 (m), 3072 (w), 3140 (w), 3385 (bs), 3442 (bs), 3481 (bs) cm^{-1} . ESI-MS: m/z 337,2 $[\text{M}]^+$, m/z 753,4 $[2\cdot\text{M}^+ + {}^{79}\text{Br}^-]^+$.

Bis-1,4-[(3-2-(adamantan-1-yl)ethyl)-1-imidazolo)methyl]kuban dibromid (23a)

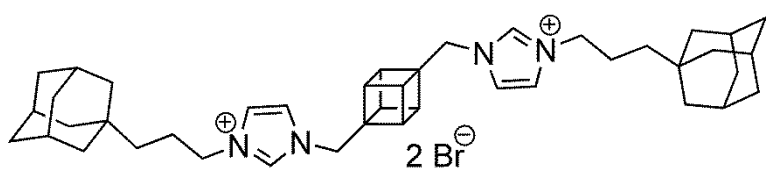


Látka **23a** byla připraven analogicky jako imidazoliová sůl **21a**. Bis-1,4-(imidazol-1-ylmethyl)kuban (**8**, 0,080 g;

0,30 mmol) a bromid **16** (0,368 g; 1,51 mmol) byl zahříván k varu po dobu 60 h. Dibromid **23a** byl získán jako bezbarvý pevný prášek (0,184 g; 81 %).

B.t. 175–177 °C. $\text{C}_{40}\text{H}_{54}\text{N}_4\text{Br}_2$ (750,69) C 64,00; H 7,25; N 7,46 (%). Nalezeno C 52,85; H 7,87; N 7,74 (%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 1,47 (d, 6H); 1,64 (m, 8H); 1,92 (s, 3H); 3,77 (s, 3H); 4,22 (t, 2H, $J = 7,6$ Hz); 4,45 (s, 2H); 7,76 (s, 1H); 7,87 (s, 1H); 9,29 (s, 1H) ppm. ^{13}C NMR ($\text{DMSO-}d_6$): δ 27,80; 31,67; 36,31; 41,38; 42,94; 43,18; 44,56; 50,10; 56,67; 122,53; 122,59; 135,80 ppm. IČ: 543(w), 576(w), 630(w), 673(w), 690(w), 699(w), 724(w), 753(w), 813(w), 842(w), 946(w), 973(w), 989(w), 1027(w), 1052(w), 1098(w), 1105(w), 1160(m), 1236(w), 1317 (w), 1347(w), 1363(w), 1384(w), 1405(w), 1449(m), 1507(w), 1560(m), 1636 (w), 2658(w), 2676(w), 2846(s), 2901(s), 2977(m), 3071(m), 3132(m), 3424 (bs) cm^{-1} . ESI-MS: m/z 295,1 $[\text{M}]^{2+}$; m/z 669,3 $[\text{M}^{2+} + {}^{79}\text{Br}^-]^+$; m/z 671,3 $[\text{M}^{2+} + {}^{81}\text{Br}^-]^+$.

Bis-1,4-[(3-2-(adamantan-1-yl)propyl)-1-imidazolo)methyl]kuban dibromid (23b)

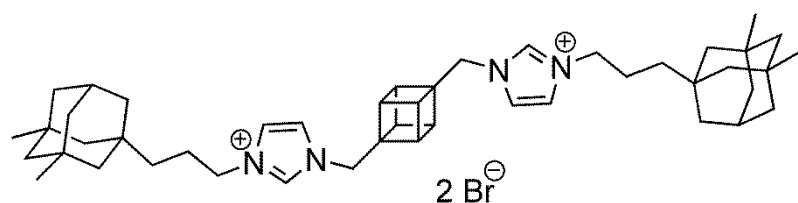


Látka **23b** byla připravena analogicky jako imidazoliová sůl **21a**.

Výchozí látky bis-1,4-(imidazol-1-ylmethyl)kuban (**8**) (0,150 g; 0,57 mmol) a bromid **20a** (0,321 g; 1,25 mmol) poskytly produkt **23b** jako bezbarvý pevný prášek (0,340 g; 77 %).

B.t. 276–278 °C. $C_{42}H_{58}N_4Br_2 \cdot 0,8 H_2O$ (793,15) C 63,60; H 7,57; N 7,06 (%). Nalezeno C 63,58; H 7,44; N 7,07 (%). 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 0,92 (m, 2H); 1,39 (d, 6H, $J = 2,0$ Hz); 1,62 (dd, 6H, $J_1 = 12,0$ Hz, $J_2 = 41,6$ Hz); 1,75 (m, 2H); 1,91 (s, 3H); 3,78 (s, 3H); 4,15 (t, 2H, $J = 6,8$ Hz); 4,47 (s, 2H); 7,77 (s, 1H); 7,85 (s, 1H); 9,22 (s, 1H) ppm. ^{13}C NMR (DMSO- d_6): δ 22,85; 27,89; 31,43; 36,49; 39,86; 41,67; 42,96; 49,53; 50,06; 56,77; 122,43; 122,67; 135,81 ppm. IČ: 627(m), 653(w), 696(w), 729(w), 754(w), 816(w), 840(w), 947(w), 971(w), 1051(w), 1101(w), 1163(m), 1236(w), 1299(w), 1317(w), 1342(w), 1346(w), 1355(w), 1402(w), 1450(m), 1560(m), 1631(w), 2656(w), 2671(w), 2846(s), 2898(bs), 2970(m), 3054(m), 3129(w), 3426(bs) cm^{-1} . ESI-MS: m/z 309,2 $[M]^{2+}$.

Bis-1,4-[(3-2-(3,5-dimethyladamantan-1-yl)propyl)-1-imidazolo)methyl]kuban dibromid (23c)

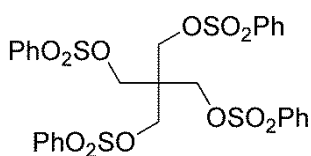


Látka **23c** byla připraven analogicky jako imidazoliová sůl **21a**.

Výchozí látky bis-1,4-(imidazol-1-ylmethyl)kuban (**8**) (0,168 g; 0,64 mmol) a bromid **20b** (0,398 g; 1,39 mmol) poskytly produkt **23c** jako bezbarvý pevný prášek (0,424 g; 80 %).

B.t. 268–269 °C. C₄₆H₆₆N₄Br₂ · 3,2 H₂O (892,50) C 61,90; H 8,18; N 6,28 (%). Nalezeno C 61,63; H 7,79; N 6,39 (%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0,78 (s, 6H); 0,95–1,10 (um, 8H); 1,26 (m, 6H); 1,74 (m, 2H); 1,99 (m, 1H); 3,78 (s, 3H); 4,14 (t, 2H, *J* = 6,8 Hz); 4,47 (s, 2H); 7,76 (s, 1H); 7,84 (s, 1H); 9,22 (s, 1H) ppm. ¹³C NMR (DMSO-*d*₆): δ 23,71; 29,60; 31,02; 31,36; 33,91; 38,92; 40,07; 43,23; 43,73; 48,67; 49,99; 50,51; 51,24; 123,08; 123,20; 136,39 ppm. IČ: 673(w), 770(w), 842(w), 942(w), 1052(w), 1161(m), 1243(w), 1324(w), 1341(w), 1358(w), 1373(w), 1454(m), 1560(m), 1630(bw), 2840(m), 2859(m), 2901(s), 2941(m), 3085(w), 3127(w), 3440(bs) cm⁻¹. ESI-MS: *m/z* 337,2 [M]²⁺.

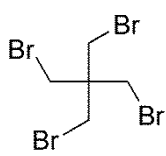
Pentaerythritol-tetrakis(benzensulfonát) (**24**)⁷⁷



Do suché baňky bylo pod argonovou atmosférou převedeno 84 cm³ (115,424 g; 654 mmol) benzensulfonylchloridu. Po té byla přikapávána suspenze pentaerythritolu (20,000 g; 147 mmol) v 100 cm³ pyridinu tak, aby teplota reakční směsi nepřesáhla 30 °C. Po přidání suspenze vznikla v baňce bezbarvá kašovitá hmota, která byla zahřívána na 40 °C po dobu 3 h, během kterých změnila barvu na lososovou, poté byla reakce zpracována. Obsah baňky byl nalit na směs konc. HCl (123 cm³), vody (154 cm³) a methanolu (307 cm³) a následně byl přidán led (770 g). Vzniklá suspenze byla zfiltrována, pevný podíl promyt vodou (770 cm³), methanolem (150 cm³) ve dvou porcích, a poté byl vysušena ve vakuu. Byla získána látka **24** v podobě světle béžového prášku (93,194 g; 91 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3,90 (s, 8H); 7,59 (m, 8H); 7,71 (m, 4H); 7,82 (m, 8H) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃): δ 65,7; 109,9; 128,0; 129,6; 134,4; 134,6 ppm.

1,3-dibrom-2,2-bis(brommethyl)propan (25)⁷⁷



Surový produkt **24** (93,194 g, 133,75 mmol) z předchozí reakce byl zalit diethylenglykolem (154 cm³) a do směsi byl přidán bromid sodný (9,200 g; 89 mmol). Baňka se suspenzí byla propláchnuta argonem, uzavřena chlorkalciovým nástavcem, a byla zahřívána na 140 °C po dobu 12 h. Poté byl obsah baňky ochlazen přidáním ledu na 10 °C. Suspenze byla zfiltrována a pevný podíl byl promyt 130 cm³ vody. Krystalizací surového produktu z acetonu bylo získáno 49,453 g (95 %) bezbarvých krystalů látky **25**.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3,60 (s, 8H) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃): δ 34,25; 43,15 ppm. (ref.¹⁰¹)

Spiro[3.3]heptan-2,5-dikarboxylová kyselina (26)⁷⁸

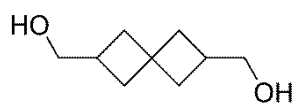


K predestilovanému isoamylalkoholu (250 cm³) byl do baňky uzavřené chlorkalciovým nástavcem a propláchnuté argonem po malých kouscích přidáván sodík (5,903 g; 257 mmol). Po jeho zreagování byl přidán diethyl-malonát (40,000 g; 250 mmol) a obsah baňky byl zahříván k varu, dokud nevymizel zákal. Po ochlazení směsi na laboratorní teplotu byl přidán tetrabromid **25** (40 g, 103,16 mmol). Následně byl oddestilován vzniklý ethanol. Destilace probíhala tak dlouho, dokud nedosáhly páry přibližně 130 °C. Reakční směs byla znovu uzavřena chlorkalciovým nástavcem a vařena po dobu 56 h. Poté byla pomocí vakuové rotační odparky odstraněna většina rozpouštědla. Hnědý kapalný podíl byl mírně naředěn vodou a opakovaně extrahován pomocí diethyletheru. Organické frakce byly spojeny, vysušeny nad Na₂SO₄ a rozpouštědlo bylo odpařeno. Získaný pevný podíl byl rozpuštěn v roztoku KOH (45 g) v ethanolu (375 cm³) a směs byla míchána po dobu 72 h při laboratorní teplotě. Vzniklá sodná sůl byla zfiltrována a rozpuštěna ve vodě. Do roztoku bylo přidáno aktivní uhlí, které

bylo po 30 min odfiltrováno. Směs di- a tertakaboxylové kyseliny byla opakovaně extrahována pomocí diethyletheru. Spojené diethyletherové podíly byl vysušeny nad Na₂SO₄ a rozpouštědlo bylo odpařeno. Získaný pevný podíl byl zahříván na pískové lázni. Dekarboxylace tetrakarboxylové kyseliny probíhala za teploty 200–212 °C. Po ochlazení na laboratorní teplotu byl obsah baňky rozpuštěn v nezbytně nutném množství vody, k roztoku bylo přidáno aktivní uhlí, které bylo po 30 min odfiltrováno. Dikarboxylová kyselina **26** byla získána krystalizací z vody v podobě dlouhých bezbarvých jehlic (3,563 g; 19 %).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2,02–2,27 (um, 8H); 2,88 (m, 2H); 11,95 (s, 2H) ppm. ¹³C NMR (DMSO-*d*₆): δ 31,8; 35,9; 36,6; 37,5; 176,0 ppm. Multiplicita a intenzita signálů ¹H spektra a počet a přibližná poloha signálů ¹³C spektra odpovídají ref.¹⁰²

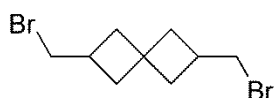
2,5-Dihydroxymethylspiro[3.3]heptan (**27**)



Alkohol **27** byl připraven dle obdobného postupu jako látka **15**. Po proběhnutí reakce byl přebytek LiAlH₄ rozložen přidáním malého množství vody do reakční směsi. Obsah baňky byl odpařen do sucha. Z pevného podílu byl diol **27** izolován pomocí Soxhletova extraktoru za použití dichlormethanu. Po odpaření rozpouštědla byl získán surový produkt v podobě bezbarvého oleje. Z příslušné kyseliny **26** (0,500 g; 2,72 mmol) bylo získáno 0,312 g (61 %) diolu **27**.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,59–1,71 (um, 4H); 1,86 (um, 2H); 1,99 (um, 2H); 2,17 (um, 2H); 3,29 (d, 4H, *J* = 6,4 Hz) ppm. ¹³C NMR (DMSO-*d*₆): δ 31,6; 36,0; 37,5; 37,8; 65,4 ppm. Intenzita a přibližná poloha signálů ¹H NMR spektra odpovídá ref.¹⁰³ IČ: 973 (w), 1010 (w), 1042 (m), 1282(w), 1376 (w), 1428 (w), 1465 (w), 2846 (m), 2920 (s), 2951 (s), 3344 (bs) cm⁻¹.

2,5-Dibrommethylspiro[3.3]heptan (28)

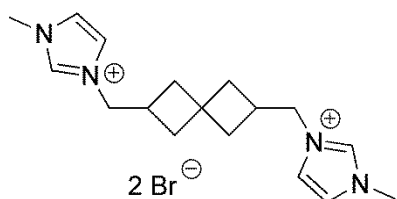


Bromid **28** byl připraven obdobně jako látka **16**.

Z alkoholu **27** (0,312 g; 2,00 mmol) bylo získáno 0,255 g (45 %) bromidu **28** v podobě bezbarvého oleje.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1,70–1,82 (um, 4H); 2,10 (um, 2H); 2,24 (um, 2H); 2,59 (um, 2H); 3,38 (d, 4H, $J = 7,6$ Hz) ppm. ^{13}C NMR (DMSO- d_6): δ 32,3; 33,9; 39,2; 39,9; 40,4 ppm. IČ: 630 (w), 673 (w), 1047 (w), 1162 (w), 1213 (w), 1243 (w), 1281 (w), 2844 (w), 2918 (w), 2954 (w) cm^{-1} . EI-MS: 40(13), 41(58), 51(8), 53(27), 55(10), 65(11), 67(31), 77(20), 78(5), 79(100), 80(80), 81(80), 82(9), 91(15), 92(5), 93(33), 107(11), 121(26), 160(5) m/z (%).

Bis-1,4-(imidazol-1-ylmethyl)spiro[3.3]heptan (29)



Látka **29** byla připravena analogickým způsobem jako **21a**. Výchozí dibromid **28** (0,255 g; 0,91 mmol) a 1-methylimidazol (0,223 g; 2,72 mmol) poskytly produkt **29** jako bezbarvý

pevný prášek (0,320 g; 79 %).

B.t. 151–153 °C. $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{Br}_2 \cdot 0,56 \text{ H}_2\text{O}$ (456,30) C 44,75; H 5,99; N 12,28 (%). Nalezeno C 44,34; H 6,16; N 12,26 (%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1,75–1,85 (um, 4H); 2,00 (um, 2H); 2,11 (um, 2H); 2,59 (pentet, 2H); 3,85 (s, 6H); 4,16 (d, 4H, $J = 7,6$ Hz); 7,71 (um, 4H); 9,12 (s, 2H) ppm. ^{13}C NMR (DMSO- d_6): δ 29,5; 35,3; 35,7; 37,2; 37,7; 53,4; 122,23; 123,5; 136,2 ppm. IČ: 490 (bw), 626 (m), 668 (w), 686 (w), 731 (w), 794 (w), 870 (w), 1174 (m), 1237 (w), 1285 (w), 1329 (w), 1371 (w), 1428 (w), 1456 (w), 1563 (m), 1576 (m), 1626 (w), 2850 (w), 2950 (w), 3065 (m), 3142 (w), 3452 (bs) cm^{-1} . ESI-MS: m/z 143,0 $[\text{M}]^{2+}$; m/z 285,0 $[\text{M}^{2+} - \text{H}^+]^+$; m/z 365,1 $[\text{M}^{2+} + ^{79}\text{Br}^-]^+$; m/z 367,1 $[\text{M}^{2+} + ^{81}\text{Br}^-]^+$.

ZÁVĚR

Hlavním cílem této disertační práce byla příprava tritopických kubanových ligandů. Nicméně výzkumu vedoucímu k těmto látkám přecházely dílčí výzkumné projekty, které přinesly řadu důležitých poznatků.

Nejprve byl hledán vhodně substituovaný dikationtový derivát kubanu, který by tvořil inkluzní komplex s CB6. Byl připraven jednoduchý kubanový ligand **14** (1,4-diaminokuban dihydrochlorid), u kterého však tvorba komplexu s CB6 nebyla potvrzena. Nicméně ligand **14** tvoří s CB7 komplex s hodnotou $\log K_{CB7}=6,81$. Relativně nižší hodnota asociační konstanty je velmi pravděpodobně způsobena krátkou vzdáleností mezi aminoskupinami, které nemohou ideálně stabilizovat komplex pomocí ion–dipólových interakcí s portály makrocyclu. Pozdější RTG analýzy monokrystalů supramolekulárních komplexů kubanového modelového ligandu **9** a CB7, CB8 a GLY6 ovšem ukázaly, že kubanová klec je pro kavitu CB6 příliš objemná, ačkoliv hodnota $PC=58$ pro kubanovou klec a CB6 tvorbu inkluzního komplexu nevylučuje.

Jako alternativní struktura ligandu vhodného pro tvorbu inkluzního komplexu s CB6 byl zvolen 2,6-disubstituovaný spiro[3.3]heptan. Spiroheptanový ligand **29** tvoří stabilní komplex s CB7 ($\log K_{CB7}=10,82$) a s CB6 tvoří komplex s hodnotou asociační konstanty $\log K_{CB6}=4,68$.

Dále byla připravena série šesti (benz)imidazoliových ligandů nesoucích adamantanovou klec a bylo prozkoumáno supramolekulární chování ve vodných roztocích s α -CD, β -CD, γ -CD, CB6, CB7 a CB8. Ukázalo se, že všech šest připravených ligandů tvoří s uvedenými makrocycly různě stabilní komplexy se stechiometrií 1:1. Mezi odpovídajícími imidazoliovými a benzimidazoliovými ligandy nebyly pozorovány významné rozdíly v hodnotách asociačních konstant. Nejodlišněji se projevoval (benz)imidazoliový ligand nesoucí 3,5-dimethyladamantylový substituent. Makrocyclus CB7 má pro objemný

3,5-dimethyladamantan příliš malou kavitu, a jak naznačují změny chemických posunů v ^1H NMR spektrech získaných během titračních experimentů, váže se CB7 na propylenový linker a imidazoliový kation. Tomu odpovídají i hodnoty asociačních konstant (pro látku **21c** je hodnota asociační konstanty $\log K_{\text{CB7}}=4,92$ a $\log K_{\text{CB8}}=12,23$). Toto objemnější vazebné místo je tedy výrazně vhodnější pro větší kavitu CB8.

Po optimalizaci reakčních podmínek byly připraveny celkem tři tritopické bisimidazoliové kubanové ligandy s využitím strukturních motivů popsaných v podobě modelových ligandů. Bylo zjištěno, že všechny tři ligandy se chovají v přítomnosti β -CD, γ -CD a CB8 podobně; vážou dva makrocycly β -CD s vysokou pravděpodobností na terminálních adamantylových místech a poněkud překvapivě pouze jeden γ -CD na centrálním kubanovém místě. I když modelový ligand **9**, představující centrální kubanové vazebné místo tritopických ligandů, netvoří komplex s γ -CD, tritopické kubanové ligandy jsou pro γ -CD vysoce atraktivní – pro ligand **23c** byla zjištěna hodnota $\log K_{\gamma\text{-CD}}=5,37$, což je hodnota srovnatelná s nejstabilnějšími známými komplexy γ -CD.

Všechny tři tritopické ligandy vážou pouze dva makrocycly CB8. Nejvyšší hodnotu asociační konstanty vykazuje, podle očekávání, ligand **23c** nesoucí terminální 3,5-dimethyladamantanová vazebná místa ($\log K_{\text{CB8}}=12,41$). Největší rozdíly ve vazebném chování vykazovaly tritopické ligandy s CB7. Stechiometrie komplexu CB7 s ligandem **23a** striktně závisí na poměru obou složek v roztoku. V případě směsi 1:2 se tvoří výhradně komplex se stechiometrií 1:2. Po přidání třetího ekvivalentu CB7 dochází k pomalé přeměně na komplex se stechiometrií 1:3. Naproti tomu ligand **23b** s propylenovým můstkem váže CB7 na všechna tři vazebná místa bez výrazné preference již po přidání prvního ekvivalentu CB7. Prodloužení vzdálenosti mezi vazebnými místy o jeden methylenový můstek na každé straně tedy způsobí výraznou změnu ve vazebných možnostech ligandu.

Na příkladu modelových (benz)imidazoliových ligandů jsme potvrdili, že 3,5-dimethyladamantanový skelet není vhodným vazebným místem pro CB7. To se projevilo u tritopického kubanového ligandu **23c**, který s CB7 pomalu tvoří komplex se stechiometrií 1:1, kdy se CB7 musí nejprve převléct přes objemnou 3,5-dimethyladamantanovou klec, aby se navázal na centrální kubanové místo.

Tritopické ligandy byly dále studovány ve vodných roztocích obsahujících dva různé makrocykly v různých poměrech. Nejzajímavější výsledek experimentů s ternárními systémy poskytl ligand **23a** s ethylenovým můstkem, který v přítomnosti jednoho ekvivalentu CB7 váže tento makrocyklus na terminální adamantanové vazebné místo. Po přidání β -CD, který se váže na volné adamantanové vazebné místo, dochází ke změně pozice CB7, který se díky působení atraktivních laterálních interakcí přesune blíže k β -CD a obsadí centrální kubanové místo.

Další zajímavé výsledky poskytly experimenty vícekomponentních systémů obsahující acyklický glykolurilový hexamer. Ten je možné pomocí nadbytku β -CD uzamknout na centrálním kubanovém místě, přičemž β -CD je vázaný na terminálních adamantanových místech. Při následné titraci pomocí CB7 došlo v případě ligandů **23a** a **23b** k vytěsnění GLY6 z centrálního kubanového místa působením buď repulsivních laterálních interakcí a/nebo díky vyšší afinitě CB7 vůči kubanovému vazebnému místu. V případě ligandu **23c** se projevila výhoda GLY6, kdy tento hostitel může vytvořit komplex s ligandem, aniž by se musel navlékat přes objemné terminální skupiny. Komplex **23c** s GLY6 je v porovnání s CB7 vytvořen okamžitě, pravděpodobně díky nasednutí GLY6 přímo na kubanové místo, kde je stabilizován pomocí β -CD. Následně přidání CB7 však GLY6 z centrálního kubanového místa nevytlačí, neboť terminální 3,5-dimethyladamantanové klece jsou blokovány komplexací s β -CD.

Podářilo se nám ukázat, jak velmi malé změny ve struktuře ligandů dokážou zcela změnit supramolekulární chování, a to jak z hlediska rychlosti tvorby komplexů, tak z hlediska složení rovnovážných směsí.

CURRICULUM VITAE A PUBLIKAČNÍ ČINNOST

Kristýna Jelínková

Academic curriculum vitae

Vzdělání

Ph.D. Technologie makromolekulárních látek

Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně

Název disertační práce: Syntéza a supramolekulární chování multitopických ligandů na bázi kubanu

Školitel: Robert Vícha

Ing. Chemie a technologie potravin

Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně

Název diplomové práce: Syntéza hostů pro supramolekulární systémy na bázi kubanu

Bc. Chemie a technologie potravin

Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně

Název bakalářské práce: Syntéza a supramolekulární vlastnosti ligandů na bázi apikálně disubstituovaného pentacyklo[4.2.0.0^{2,5}.0^{3,8}.0^{4,7}]oktanu

Zahraniční stáž

University of Miami

jaro 2018

Research related to synthesis and applications of cucurbit[7]uril derivatives

Školitel: Angel E. Kaifer

Publikace

Jelínková, K.; Prucková, Z.; Rouchal, M and Vícha R.: Supramolecular behaviour of new tritopic cubane-based ligands, připravuje se, k odeslání do redakce.

Kulkarni, S. G.; **Jelínková, K.**; Kulhánek, P.; Nečas, M.; Prucková, Z.; Rouchal, M.; Dastychová, L.; Vícha, R. Supramolecular properties of 4,4'-bis(benzoimidazoloniomethyl)stilbene binding motif, *ChemPhysChem* **2020**, přijato.

Jelínková, K.; Kovačević, J.; Wrzecionková, E.; Prucková, Z.; Rouchal, M.; Dastychová, L.; Vícha, R.: Binding study on 1-adamantylalkyl(benz)imidazolium salts towards cyclodextrins and cucurbit[n]urils, *New Journal of Chemistry* **2020**, *44*, 7071–7079.

Vícha, R.; **Jelínková, K.**; Rouchal, M.: Cucurbit[n]urils-related Multitopic Supramolecular Components: Design, Properties, and Perspectives, *Israel Journal of Chemistry* **2018**, *58* (3), 215–224.

Jelínková, K.; Surmová, H.; Matelová, A.; Rouchal, M.; Prucková, Z.; Dastychová, L.; Nečas, M.; Vícha, R.: Cubane Arrives on the Cucurbituril Scene, *Organic Letters* **2017**, *19* (10), 2698–2701.

Konference

K. Jelínková, Z. Prucková, M. Rouchal, R. Vícha: Tritopic cubane-based guest. 70. sjezd českých a slovenských chemických společností 9.–12. září 2018, Zlín, 5L-11; *Czech Chem. Soc. Symp. Ser.* **2018**, *16*, 404.

K. Jelínková, H. Surmová, M. Rouchal, Z. Prucková, M. Nečas, R. Vícha: The 5th International Conference on Cucurbiturils 27–30. June **2017**, Brno, P11.

Účast na grantových projektech

Projekt interní grantové agentury ve Zlíně IGA/FT/2020/001 – Studium intermolekulárních interakcí ve vícekomponentních systémech, *spoluřešitel*.

Projekt interní grantové agentury ve Zlíně IGA/FT/2019/007 – Příprava a studium vazebných motivů pro supramolekulární systémy, *spoluřešitel*.

Projekt interní grantové agentury ve Zlíně IGA/FT/2018/001 – Vysoce afinitní supramolekulární systémy, *spoluřešitel*.

Projekt interní grantové agentury ve Zlíně IGA/FT/2017/001 – Funkční supramolekulární systémy, *hlavní řešitel*.

SEZNAM ZKRATEK

2-HP- β -CD	2-hydroxypropyl- β -CD (CAS No: 128446-35-5)
Ad	adamantanové vazebné místo
BSA	hovězí sérový albumin
CB	cucurbit[<i>n</i>]uril
CD	cyklodextrin
CID	„Collision Induced Dissociation“
CIS	komplexací indukovaná změna chemického posunu signálu (<i>Complexation Induced Shift</i>)
DEE	diethylether
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamid
DMSO	dimethylsulfoxid
EA	ethyl-acetát
EI	ionizace dopadem elektronu
ESI	ionizace elektrosprejem
G	„guest“, česky host, ligand
Glc	glukóza
GLY6	glkolurilový hexamer
H	„host“, česky hostitel, makrocyklus
IČ	infračervená spektroskopie
ITC	izotermální titrační kalorimetrie
K	kubanové vazebné místo
MAc- β -CD	monoacetyl- β -CD (MLD No: MFCD03452810)
MS	hmotnostní spektrometrie

NMR	nukleární magnetická rezonance
ORTEP	„Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot“
PC	„Packing Coefficient“ ⁴⁹
PE	petrol ether
PTFE	polytetrafluorethylen
THF	tetrahydrofuran
UV	ultrafialová (oblast)
V	van der Waalsův poloměr
σ	efektivní průměr

PŘÍLOHY NA CD

ligand	¹ H NMR	¹³ C NMR	ESI-MS
21a	S1	S2	S22
21b	S3	S4	S24
21c	S9	S10	S25
22a	S5	S6	S21
22b	S7	S8	S23
22c	S11	S12	S26
23a	S13	S14	S27
23b	S15	S16	S28
23c	S17	S18	S29
29	S19	S20	S30

Tabulka 11 Čísla stránek (S##) ¹H NMR, ¹³C NMR a ESI-MS spekter nově připravených látek popsaných v této práci.

ligand	α-CD	β-CD	γ-CD	CB6	CB7	CB8
21a	S37 (S104)	S38 (S105)	S39 (S106)	S40	S41	S42
21b	S49 (S127)	S50 (S126)	S51 (S110)	S52	S53	S54
21c	S61 (S114)	S62 (S115)	S63 (S116)	S64	S65	S66
22a	S31 (S107)	S32 (S108)	S33 (S109)	S34	S35	S36
22b	S43 (S111)	S44 (S112)	S45 (S113)	S46	S47	S48
22c	S55 (S117)	S56 (S118)	S57 (S119)	S58	S59	S60
23a		(S120)	S68 (S121)			S70
23b		(S122)	(S123)			S71
23c		(S124)	S69 (S125)			
27		S67				

Tabulka 12: Čísla stránek (S##) ¹H NMR spekter pořízených během titrací. Čísla stránek uvedených v závorkách odpovídají experimentům Job's plot.

ligand	β -CD	γ -CD	CB7	CB8	2CB7+ β -CD
21a	S76	S77	S78	S79	
21b	S84	S85	S86	S87	
21c	S88	S89	S90	S91	
22a	S72	S73	S74	S75	
22b	S80	S81	S82	S83	
22c	S92	S93	S94	S95	
23a	S96			S99	S102
23b	S97			S100	S103
23c	S98			S101	

Tabulka 13 Čísla stránek (S##) ESI-MS spekter směsí ligandů s makrocykly.

POUŽITÁ LITERATURA

- 1) Wang, M.-X. *Supramolecular Chemistry*, **2016**, 28, 1–3.
- 2) J.-M. Lehn, *Supramolecular Chemistry Concepts and Perspectives*; VCH: New York, **1995**.
- 3) Saenger, W. *Agnew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, 19, 344–362.
- 4) DelValle, E. M. M. *Process Biochemistry*, **2004**, 39, 1033–1046.
- 5) Lee, J. W.; Samal, S.; Selvapalam, N.; Kim, H.-J.; Kim, K. *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 621–630.
- 6) Cheng, X.-J.; Liang, L.-L.; Chen, K.; Ji, N.-N.; Xiao, X.; Zhang, J.-X.; Zhang, Y.-Q.; Xue, S.-F.; Zhu, Q.-J.; Ni, X.-L.; Tao, Z. *Agnew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 7252–7255.
- 7) Li, Q.; Qiu, S.-C.; Zhang, J.; Chen, K.; Huang, Y.; Xiao, X.; Zhang, Y.; Li, F.; Zhang, Y.-Q.; Xue, S.-F.; Zhu, Q.-J.; Tao, Z.; Lindoy, L. F.; Wei, G. *Org. Lett.* **2016**, 18, 4020–4023.
- 8) Liu, S.; Zavalij, P. Y.; Isaacs, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 16798–16799.
- 9) Torres-Labandeira, J. J.; Davignon, P.; Pitha, J.; *J. Pharm. Sci.* **1990**, 80, 384–386.
- 10) Oishi, T.; Nakanishi, F.; Yamamoto, T. *U.S. Patent* 1989, 4,808,189.
- 11) Miranda, J. C. D.; Martins, T. E. A.; Veiga, F.; Ferraz, H. G. *Braz. J. Pharm. Sci.* **2011**, 47, 665–681.
- 12) Trinh, J.; Dodd, T.M.; Bartolo, R.; Lucas, J. M.; *US Patent* **1999**, 5,897,855.
- 13) Hicks, K. B.; Haines, R. M.; Tong, C. B. S.; Sapers, G. M.; El-Atawy, Y.; Irwin, P. L.; Seib, P. A. *J. Agric. Food Chem.* **1996**, 44, 2591–2594.
- 14) Alonso, L.; Cuesta, P.; Foncheta, J.; Juarez, M.; Gilliland, S. E. *J. Dairy Sci.* **2009**, 92, 863–869.
- 15) Sojo, M. M.; Nunez-Delicado, E.; Garcia-Carmona, F.; Sanchez-Ferrer A. J. *Agric. Food. Chem.* **1999**, 47, 518–523.
- 16) Hu, Q.-D.; Tang, G.-P.; Chu, P. K. *Acc. Chem. Res.* **2014**, 47, 2017–2025.
- 17) Wang, J.; Wang, T.; Liu, X.; Geng, J. *RSC Advances* **2020**, 10, 18572–18580.
- 18) Hu, C.; Ma, N.; Li, F.; Fang, Y.; Liu, Y.; Zhao, L.; Quiao, S.; Li, X.; Jiang, X.; Li, T.; Shen, F.; Huang, Y.; Luo, Q.; Liu, J. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2018**, 10, 4603–4613.
- 19) Wu, Y.; Shah, D. U.; Liu, C.; Yu, Z.; Liu, J.; Ren, X.; Rowland, M. J.; Abel, C.; Ramage, M. H.; Sherman, O. A. *PNAS* **2017**, 114, 8163–8168.
- 20) Dresselhaus, M. S., Dresselhaus, G., Eklund, P. C. *Science of Fullerenes and Carbon Nanotubes*, Academic Press, **1996**.

- 21) Doedens, R. J.; Eaton, P. E.; Fleischer, E. B. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 2627–2630.
- 22) Eaton, P. E., Cole, T. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 3157–3158.
- 23) Pacquette, L. A., Wyvratt, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 4671–4673.
- 24) Ternansky, R. J.; Balogh, D. W.; Paquette, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 4504–4506.
- 25) Ladenburg, A. *Chem. Ber.* **1869**, 2, 140.
- 26) Katz, T. J.; Acton, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 75, 2738–2739.
- 27) Eaton, P. E.; Or, S. y.; Branca, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 2134–2137.
- 28) Landa S.; Macháček V. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1933**, 5, 1–5.
- 29) Prelog, V.; Seiwert, R. *Ber.* **1941**, 74, 1644–1645.
- 30) Schleyer, P. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 3292.
- 31) Koch, H.; Franken, J. *Brennstoff-Chem.* **1961**, 42, 90.
- 32) Cupas, C.; Schleyer, P. v. R.; Trecker, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 917–918.
- 33) Gund, T. M.; Osawa, E.; Williams, v. Z.; Schleyer, P. v. R. *J. Org. Chem.*, **1974**, 39, 2979–2980.
- 34) Williams, Z.; Schleyer, P. R.; Gleicher, J. G.; Rodewald, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 862–863.
- 35) Schleyer, P. R.; Osawa E. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 5034–5036.
- 36) Dahl, J. E. P.; Moldowan, J. M.; Peakman, T. M.; Clardy, J. C.; Lobkovsky, E.; Olmstead, M. M.; May, P. W.; Davis, T. J.; Steeds, J. W.; Peters, K. E.; Pepper, A.; Ekuan, A.; Carlson, R. M. K. *Angew. Chem. Int.* **2003**, 42, 2040–2044.
- 37) Wiberg, K. B.; Connor, D. S.; Lampman, G. M. *Tetrahedron Lett.* **1964**, 531–534.
- 38) Komppa, G. *Chem. Berg.* **1935**, 68, 1267–1272.
- 39) Roberts, J. D.; Moreland, W. T.; Frazer, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 637–641.
- 40) Leonard, N. J.; Coll, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 6685–6686.
- 41) Zhao, Y. H.; Abraham, M. H.; Zissimos, A. M. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 7368–7373.
- 42) Mecozzi, S.; Rebek, J. *Chem. Eur. J.* **1998**, 4, 1016–1022.
- 43) Moghaddam, S.; Yang, Ch.; Rekharsky, M.; Ko, Y. H.; Kim, K.; Inoue, Y.; Gilson, M. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 3570–3581.

- 44) Janovská, P. *disertační práce*: Studium vlivu struktury na stabilitu a uspořádání supramolekulárních komplexů 1-adamantylových ligandů a kavítandů na bázi cyklodextrinů a cucurbiturilů, **2020**, Univerzita T. Bati ve Zlíně, fakulta technologická.
- 45) Liu, S.; Ruspic, C.; Mukhopadhyay, P.; Chakrabarti, S.; Zavalij, P. Y.; Isaacs, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15959–15967.
- 46) Cao, L.; Šekutor, M.; Zavlij, P. Y.; Mlinaric-Majerski, K.; Glaser, R.; Isaacs, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 988–993.
- 47) Sigwalt, D.; Šekutor, M.; Cao, L.; Zavlij, P. Y.; Hostaš, J.; Ajani, H.; Hobza, P.; Mlinaric-Majerski, K.; Glaser, R.; Isaacs, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 3249–3258.
- 48) Mock, W. L.; Shih, N.-Y. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4440–4446.
- 49) Assaf, K. I.; Nau, W. M. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 394–418.
- 50) Ding, Z.-J.; Zhang, H.-Y.; Wang, L.-H.; Ding, F.; Liu, Y. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 856–859.
- 51) Ooya, T.; Inoue, D.; Choi, H. S.; Kobayashi, Y.; Loethen, S.; Thompson, D. H.; Ko, Y. H.; Kim, K.; Yui, N. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3159–3162.
- 52) del Barrio, J.; Horton, P. N.; Lairez, D.; Lloyd, G. O.; Toprakcioglu, C.; Scherman, O. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 11760–11763.
- 53) Rekharsky, M. V.; Yamamura, H.; Kawai, M.; Osaka, I.; Arakawa, R.; Sato, A.; HoKo, Y.; Selvapalam, S.; Kim, K.; Inoue, Y. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 815–818.
- 54) Branná, P.; Černochová, J.; Rouchal, M.; Kulhánek, P.; Babinský, M.; Marek, R.; Nečas, M.; Kuřitka, I.; Vícha, R. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 9595–9604.
- 55) Babjaková, E.; Branná, P.; Kuczyńska, M.; Rouchal, M.; Prucková, Z.; Dastychová, L.; Vícha, J.; Vícha, R. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 105146–105153.
- 56) Kybett, B. D.; Carrol, S.; Natalis, P.; Bonnell, D. W.; Margave, J. L.; Franklin, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 626.
- 57) Fleischer, E. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 3889–3890.
- 58) Shyamala, R.; Lal, S.; Chowdhury, A.; Namboothiri, I. N. N.; Kumbhakarna, N. *Combustion and Flame* **2018**, *197*, 111–119.
- 59) Eaton, P. E. *Agnew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 1421–1436.
- 60) Eaton, P. E.; Cole, T. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 962–964.
- 61) Eaton, P. E.; Cole, T. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 3157–3158.
- 62) Barborak, J. C., Watts, L., Pettit R. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 1328–1329.
- 63) Chapman, N. B.; Key, J. M.; Toyne, K. J. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 3860–3867.

- 64) Bliese, M.; Tsanaktsidis, J. *Aust. J. Chem.* **1997**, *50*, 189–192.
- 65) Eaton, P. E.; Zhang, M.-X. *Propellants, Explosives, Pyrotechnics* **2002**, *27*, 1–6.
- 66) Mahkam, M.; Sanjani, N. S. *Polym. Int.* **2000**, *49*, 260–264.
- 67) Glassner, M.; Verbraeken, B.; Jerca, V. V.; Hecke, K.; Tsanaktsidis, J.; Hoogenboom, R. *Polym. Chem.* **2018**, *9*, 4840–4847.
- 68) Chalmers, B. A.; Xing, H.; Houston, S.; Clark, Ch.; Ghassabian, S.; Kuo, A.; Cao B.; Reitsma, A.; Murray, C.-E. P.; Stok, J. E.; Boyle, G. M.; Pierce, C. J.; Littler, S. W.; Winkler, D. A.; Bernhardt, P. V.; Passay, C.; De Voss, J. J.; McCarthy, J.; Parsons, P. G.; Walter, G. H.; Smith, M. T.; Cooper, H. M.; Nilsson, S. K.; Tsanaktsidis, J.; Savage, G. P.; Williams, C. M. *Agnew. Chem.* **2016**, *128*, 3644–3649.
- 69) Jelínková K. *diplomová práce: Syntéza hostů pro supramolekulární systémy na bázi kubanu*, **2016**, Univerzita T. Bati ve Zlíně, fakulta technologická.
- 70) Eaton, P. E.; Yip, Y. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7692–7697.
- 71) Ingalsbe, M. L.; St. Denis, J. D.; Gleason, J. L.; Savage, G. P.; Priefer, R. *Synthesis* **2010**, 98–102.
- 72) Bliese, M.; Tsanaktsidis, J. *Aust. J. Chem.* **1997**, *50*, 189–192.
- 73) Brown, H. C.; Heim, P. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 912–916.
- 74) Eaton, P. E.; Shankar, B. K. R.; Price, G. D.; Pluth, J. J.; Gilbert, E. E.; Alster, J.; Sandus, O. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 185–186.
- 75) Ma, D.; Zavalij, P. Y.; Isaacs, L. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4786–4795.
- 76) *Dosud nepublikované výsledky naší výzkumné skupiny.*
- 77) Herzog, H. L.; Cairns, T. L.; Woodward, D. W. *Organic Synthesis* **1951**, *31*, 82–83.
- 78) Rice, L. M.; Grogg, C. H. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 1, 54–58.
- 79) Rekharsky, M. V.; Ho Ko, Y.; Selvapalam, N.; Kim, K.; Inoue, Y. *Supramol. Chem.* **2006**, *19*, 39–46.
- 80) Kovačević, J. *disertační práce: Study of adamantane-based supramolecular cross-linkage agents for cyclodextrin-modified biopolymers*, **2020**, Univerzita T. Bati ve Zlíně, fakulta technologická.
- 81) Ohno, M.; Ishizaki, K.; Eguchi, S. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1285–1288.
- 82) Tanaka, K.; Hiraoka, T.; Ishiguro, F.; Jeon, J.-H.; Chujo, Y. *RSC Adv.*, **2014**, *4*, 28107–28110.
- 83) *Dosud nepublikované výsledky naší výzkumné skupiny.*
- 84) Schneider, H.-J.; Hacket, F.; Rüdiger, V.; Ikeda, H. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1755–1785.
- 85) Rekharsky, M. V.; Inoue, Y. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1875–1917.

- 86) Jelínková, K.; Kovačević, J.; Wrzcionková, E.; Prucková, Z.; Rouchal, M.; Dastychová, L.; Vícha, R. *New J. Chem.* **2020**, *44*, 7071–7079.
- 87) Voskuhl, J.; Waller, M.; Bandaru, S.; Tkachenko, B. A.; Fregonese, C.; Wibbeling, B.; Schreiner, P. R.; Ravoo, B. J. *Organic and Biomolecular Chemistry*, **2012**, *10*, 4473–4628.
- 88) Branná, P.; Rouchal, M.; Prucková, Z.; Dastychová, L.; Lenobel, R.; Pospíšil, T.; Maláč, K.; Vícha, R. *Eur. J. Chem.* **2015**, *21*, 11712–11718.
- 89) Jelínková, K.; Surmová, H.; Matelová, A.; Rouchal, M.; Prucková, Z.; Dastychová, L.; Nečas, M.; Vícha, R. *Org. Letters* **2017**, *19*, 2698–2701.
- 90) Axenrod, T.; Liang, B.; Bashir-Hashemi, A.; Dave, P. R.; Reddy, D. S. *Magnetic Resonance in Chemistry* **1991**, *29*, 88–91.
- 91) Reddy, D. S.; Sollott, G. P.; Eaton, P. E. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3, 722–723.
- 92) Calico Life Sciences; Abbvie, Inc.; Sidrauski, C.; Pliushchev, M.; Frost, J. M.; Black, L. A.; Xu, X.; Sweis, R. F.; Shi, L.; Zhang, Q. I.; Tong, Y.; Hutnchins, C. W.; Chung, S.; Dart, M. J. - WO2017/193034, **2017**, A1.
- 93) Tadashi, S.; Shoji, E.; Takeshi, T. *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **1968**, *41*, 238–240.
- 94) Belser, T.; Stohr, M.; Pfaltz, A. *J. Am. Chem.* **2005**, *127*, 8720–8731.
- 95) Cushman, M.; Golebiewski, W. M.; Pommier, Y.; Mazumder, A.; Reaymen, D.; Clerq, E.; Gragam, L.; Rice, W. G. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 443–452.
- 96) Tanji, Y.; Hamaguchi, R.; Tsuji, Y.; Fujihara, T. *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 3843–3846.
- 97) Postema, M. H. D.; Piper, J. L.; Betts, R. L.; Valeriote, F. A.; Pietraszkwicz, H. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 829–836.
- 98) Yurchenko, A. G.; Dovgan, N. L.; Chizhov, O. S.; Karpenko, N. F.; Podelko, A. Y. *Organic Mass Spectrometry*, **1977**, *12*, 98–99.
- 99) Gillespie, R. J.; Snape, M. F.; Ward, S. E. - US6500866 (B1) — 2002-12-31.
- 100) Novakov, I. A.; Orlinson, B. S.; Savelev, E. N.; Potaenkova, E. A.; Vostrikova, O. V.; Tarakanov, D. P.; Nakhod, M. A. *Russian Journal of General Chemistry* **2017**, *87*, 2762–2765.
- 101) Chen, J.; Li, X.; Sun, Y.; Hu, Y.; Peng, Y.; Li, Y.; Yin, G.; Liu, H.; Xu, J.; Zhong, S. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 68, 17279–17289.
- 102) Jones, B. C. N. M.; Drach, J. C., Corbett, T. H.; Kessel, D. Zemlicka, J. *J. Our. Chem.* **1995**, *60*, 6277–6280.
- 103) Bristol-Myers Squibb Company, Feng, J.; Liu, C.; Huang, Y. WO2019/89665, **2019**, A1.

Kristýna Jelínková

**Syntéza a supramolekulární chování multitopických ligandů na
bázi kubanu**

Synthesis and supramolecular behaviour of multitopic cubane-based ligands

Disertační práce

Vydala Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně,

nám. T. G. Masaryka 5555, 760 01 Zlín.

Náklad: vyšlo elektronicky

Sazba: Kristýna Jelínková

Publikace neprošla jazykovou ani redakční úpravou.

Rok vydání 2020