

**Studium vlivu struktury
na stabilitu a uspořádání
supramolekulárních komplexů
1-adamantylových ligandů
a kavitandů na bázi cyklodextrinů
a cucurbiturilů**

Ing. Petra Janovská, Ph.D.

Teze disertační práce



Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně
Fakulta technologická

Teze disertační práce

**Studium vlivu struktury na stabilitu a uspořádání
supramolekulárních komplexů 1-adamantylových
ligandů a kavitandů na bázi cyklodextrinů a
cucurbiturilů**

**Study on a relationship between structure and binding properties
of supramolecular complexes of 1-adamantylated ligands and
cavitands based on cyclodextrins and cucurbiturils**

Autor: **Ing. Petra Janovská, Ph.D.**

Studijní program: Chemie a technologie potravin P2901

Studijní obor: Technologie potravin 2901V013

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

Oponenti: prof. Ing. Pavel Lhoták, CSc.
doc. RNDr. Miroslav Sural, Ph.D.

Zlín, říjen 2018

© Petra Janovská

Vydala **Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně** v edici **Doctoral Thesis Summary**.
Publikace byla vydána v roce 2018

Klíčová slova: *inkluzní komplex, cyklodextrin, cucurbituril, adamantan, hostitel-host chemie*

Key words: *inclusion complex, cyclodextrin, cucurbituril, adamantane, host-guest chemistry*

Plná verze disertační práce je dostupná v Knihovně UTB ve Zlíně.

ISBN 978-80-7454-780-5

OBSAH

ABSTRAKT	4
ABSTRACT	5
1. ÚVOD.....	6
2. VYSOCE AFINITNÍ LIGANDY	6
3. PŘÍKLADY ZAJÍMAVÝCH SUPRAMOLEKULÁRNÍCH SYSTÉMŮ	8
4. CÍLE DISERTAČNÍ PRÁCE	13
5. KOMENTÁŘE A SOUHRN VÝSLEDKŮ	14
5.1 Novel Adamantane-Bearing Anilines and Properties of Their Supramolecular Complexes with β -Cyclodextrin.....	14
5.2 Cooperative Binding of Cucurbit[n]urils and β -Cyclodextrin to Heteroditopic Imidazolium-Based Guests	15
5.3 Rotaxanes Capped with Host Molecules: Supramolecular Behavior of Adamantylated Bisimidazolium Salts Containing a Biphenyl Centerpiece.....	17
5.4 An Adamantane-Based Disubstituted Binding Motif with Picomolar Dissociation Constants for Cucurbit[n]urils in Water and Related Quaternary Assemblies.....	21
5.5 Syntéza ligandů s centrálním vazebným místem na bázi 1,4- bicyklo[2.2.2]oktanu a studium jejich supramolekulárního chování s makrocikly na bázi CDs a CB[n].....	22
6. ZÁVĚR – přínos pro vědeckou komunitu	28
7. CURRICULUM VITAE.....	29
8. SEZNAM LITERATURY	31

ABSTRAKT

Předložená disertační práce je zaměřena na přípravu heteroditopických a heterotritopických supramolekulárních ligandů obsahující ve své struktuře adamantanový skelet. Kladně nabitou část ligandu pak tvoří (benz)imidazoliový kation. U připravených ligandů byla studována schopnost tvorby supramolekulárních komplexů s makrocycly na bázi cyklodextrinů (CD) a cucurbit[*n*]urilů (CB*n*). Supramolekulární chování bylo studováno pomocí ¹H NMR, ESI-MS a ITC. Geometrie vznikajících komplexů byla navržena na základě 2D NMR experimentů a v některých případech podpořena molekulovým modelováním. U heterotritopických ligandů s centrálním vazebným místem na bázi 4,4'-disubstituovaného bifenyly byl pozorován vznik komplexu v rotaxanovém uspořádání s jedním makrocyclem β-CD uzamčeným na ose ligandu pomocí dvou supramolekulárních uzávěrů představovaných dvěma jednotkami CB7. V případě heterotritopického ligandu s centrálním vazebným místem na bázi 1,3-disubstituovaného adamantanu, byl pozorován vznik odlišného uspořádání ternárních komplexů v důsledku individuální afinity CB7 a CB8. Zatímco CB7 upřednostňoval vazbu na terminální adamantanová místa s jednou jednotkou β-CD uzavřenou na centrálním místě, CB8 upřednostňoval pozici na centrálním místě tritopického ligandu se dvěma jednotkami β-CD na terminálních pozicích. Mezi nejdůležitější výsledky práce patří popis chování heteroditopických ligandů s vazebnými místy na bázi adamantanu a butylu. V tomto případě se podařilo kvantifikovat atraktivní interakce mezi CB*n* a β-CD a repulzivní interakce mezi dvěma jednotkami CB*n* v ternárních komplexech. Dále byl pozorován vznik ternárního komplexu, ve kterém jednotlivé makrocycly obsadily individuálně nepreferované pozice. Tím byl demonstrován význam interakcí mezi makrocycly a kompetitivně-kompenzační princip při návrhu a přípravě složitějších supramolekulárních systémů.

ABSTRACT

This doctoral thesis is focused on preparation of heteroditopic and heterotritopic supramolecular ligands consisting of adamantane skeleton. (Benz)imidazolium core was used as a positively charged part of ligands. Subsequently, ability of new ligands to form supramolecular complexes with macrocycles based on cyclodextrins (CD) and cucurbit[*n*]urils (CB*n*) was studied by means of ¹H NMR, ESI-MS and ITC. Geometry of formed complexes was suggested according to 2D NMR experiments and supported by molecular modelling. In the case of heterotritopic ligands with central binding site based on 4,4'-disubstituted biphenyl, formation of quaternary complex in rotaxane manner with one β-CD macrocycle at central site confined by two supramolecular CB7 stoppers at terminal sites was observed. In the case of heterotritopic ligand with central binding site based on 1,3-disubstituted adamantane, distinct arrangements of quaternary complexes were observed as CB7 and CB8 displayed different individual binding affinities towards binding sites. Whereas CB7 preferred the terminal adamantane sites to lock one β-CD unit at central adamantane site, CB8 was confined at the central site by two β-CD units sitting at the terminal sites. One of the most important achievement of this work is description of supramolecular behaviour of heteroditopic ligands with binding sites based on 1-adamantyl and butyl, respectively. Employing these ligands, we were able to determine quantitatively the attractive interactions between β-CD and CB*n*s and even repulsive interactions between two CB*n* units within a ternary complex. In addition, ternary complexes, whose arrangements did not match individual preferences of macrocycles, were observed. Thus, we demonstrated the importance of lateral interactions between macrocycles and competitive-compensation phenomenon for design of complex supramolecular assemblies.

1. ÚVOD

Objev crown-etherů v 60. letech minulého století vzbudil zájem o studium slabých a nekovalentních mezimolekulárních interakcí, které jsou charakteristické pro supramolekulární chemii. Supramolekulární chemie představuje dynamicky se rozvíjející interdisciplinární vědní obor, zabývající se nadmolekulárními strukturami a mezimolekulárními vztahy, jež je doprovázen vývojem nových metod, které umožňují sledovat někdy poměrně rychlou dynamiku supramolekulárních systémů. Obecně platí, že supramolekulární chemie je principiálně založena na procesu vzniku komplexu například typu host-hostitel s unikátním strukturním vztahem mezi menší molekulou hosta (ligandem), který je nekovalentně vázán na větší makromolekulu hostitele.

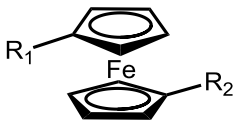

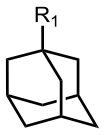
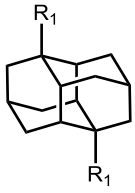
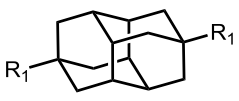
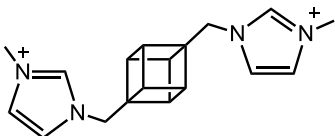
Předložená práce se zabývá studiem supramolekulárního chování ligandů, které ve své struktuře obsahují více identických nebo odlišných vazebných míst, vůči hostitelským molekulám zejména na bázi cyklodextrinů (CDs) a cucurbit[*n*]urilů (CB*n*). První supramolekulární systém tohoto typu (hostitel-host), zahrnující 1,4-disubstituovaný benzen a α -CD, byl popsán Connorssem a Perdergastem v roce 1984.¹ Kromě možnosti porozumět detailněji obecným mechanismům a principům mezimolekulárních interakcí, mohou být takovéto systémy využity k přípravě komplexnějších molekulárních strojků fungujících například jako přepínače, senzory nebo katalytické jednotky podobné enzymům.

2. VYSOCE AFINITNÍ LIGANDY

Ligandy, které vykazují velmi silné interakce s makrocykly typu cyklodextrin (CD) nebo cucurbit[*n*]uril (CB*n*), mají struktury zpravidla odvozené od nepolárních klecových uhlovodíků, popřípadě metalocenů. Vzhledem k optimální velikosti kavity tvoří především CB7 s deriváty ferrocenu, kobaltocenu, bicyklo[2.2.2]oktanu, adamantanu či diamantanu extrémně stabilní komplexy s asociačními konstantami v řádu $10^{12-17} \text{ M}^{-1}$. Tyto hodnoty jsou již srovnatelné s nejstabilnějšími přírodními biochemickými 1:1 systémy. V ojedinělých případech vykazují komplexy výše zmíněných syntetických partnerů vyšší stabilitu než dosud známý nejpevnější přírodní komplex avidin–biotin. V **Tabulce 1** jsou uvedeny asociační konstanty komplexů vysoce afinitních derivátů uhlovodíků s CB7. Dosud nesilnější interakce mezi synteticky připraveným ligandem a hostitelem byla popsána pro systém diamantan-4,9-bis(trimethylammonium) a CB7 s asociační konstantou v řádu 10^{17} M^{-1} v čisté vodě.² Tato hodnota asociační konstanty K_a převyšuje 100× hodnotu K_a výše zmíněného páru avidin–biotin.

Nedávno byla rodina klecových uhlovodíků poskytujících ultraafinitní ligandy doplněna o dalšího pozoruhodného člena, o deriváty kubanu. Autoři publikovali přípravu dikationtového ligandu odvozeného od tohoto uhlovodíku, který tvoří s CB7 i s CB8 velmi stabilní komplexy.³

Tabulka 1: Vybrané ultraafinitní ligandy a jejich asociační konstanty.

ligand	R ₁	R ₂	K _{CB7} [M ⁻¹]	K _{CB8} [M ⁻¹]	
	F1^a	CH ₂ OH	H	(3,2±0,5)×10 ⁹	-
	F2^a	CH ₂ N ⁺ (CH ₃) ₃	H	(4,1±1,0)×10 ¹²	-
	F3^a	CH ₂ N ⁺ (CH ₃) ₃	=R ₁	(3,3±1,0)×10 ¹⁵	-
	B1^b	CH ₂ OH		(6,1±0,5)×10 ⁹	-
	B2^b	CH ₂ NH ₃ ⁺		(2,0±0,5)×10 ¹⁴	-
	B3^b	CH ₂ NH ₂ ⁺ (CH ₂) ₃ NH ⁺ Me ₂		(1,2±0,5)×10 ¹⁵	-
	A1^c	OH		(2,3±0,8)×10 ¹⁰	-
	A2^c	NH ₃ ⁺		(4,2±1,0)×10 ¹²	(8,2±1,8)×10 ⁸
	A3^c	NH ₂ ⁺ (CH ₂) ₂ NH ₃ ⁺		(2,4±0,6)×10 ¹³	(2,2±0,6)×10 ¹⁰
	iso-D1^c	NH ₃ ⁺		2030	(3,3±0,8)×10 ¹³
	iso-D2^c	NH ⁺ Me ₂		686	(5,7±1,5)×10 ¹⁴
	iso-D3^c	NH ⁺ Me(CH ₂) ₄ OH		194	(9,2±2,4)×10 ¹⁴
	D1^c	NH ₃ ⁺		(1,3±0,3)×10 ¹¹	(8,3±2,3)×10 ¹¹
	D2^c	N ⁺ Me ₃		(1,9±0,4)×10 ¹⁵	(2,0±0,6)×10 ¹²
	K1^d			(6,4±0,6)×10 ¹⁰	(1,2±0,5)×10 ⁸

^apodle reference⁴ v čisté vodě při 298,15 K; ^bpodle reference⁵ v čisté vodě při 298,15 K; ^c podle reference⁶ v 50 mM AcONa pufru (pH 4,74) při teplotě 298,15 K; ^dpodle reference³ v 50mM AcONa pufru (pH 4,74) při teplotě 303,15 K

3. PŘÍKLADY ZAJÍMAVÝCH SUPRAMOLEKULÁRNÍCH SYSTÉMŮ

V posledních letech jsou v supramolekulární chemii hledány systémy vykazující kineticky nebo termodynamicky řízené reorganizační chování podmíněné vnějšími vlivy např. změnou koncentrace signálních molekul, pH, teploty, případně na základě fotochemického impulsu. Obdobné principy jsou podstatou funkce složitých biomolekul, jako je například všeobecně známý systém avidin–biotin, který vykazuje nejsilnější nekovalentní interakci v přírodě, vazebná konstanta dosahuje 10^{15} M^{-1} .⁷

Vytváření nových syntetických dvojic ligand-receptor (host-hostitel), které mohou nahradit systém avidin-biotin je důležité pro správné pochopení nekovalentních interakcí, ale také pro praktické aplikace.

Při termodynamicky řízeném vzniku komplexu odpovídá pozorovaný stav vždy termodynamické rovnováze. Naopak při kineticky řízené interakci lze tvorbu komplexu, případně komplexnější reorganizaci systému, sledovat v reálném čase. Kineticky řízené systémy, tedy takové, kde ustanovování rovnováhy trvá dlouhou dobu, například srovnatelnou s fyziologickými procesy, jsou zajímavé zejména pro možné medicínské aplikace, jako je řízené skladování, transport a uvolňování léčiv.

V odborné literatuře posledních let bylo popsáno několik zajímavých termodynamicky i kineticky řízených supramolekulárních systémů založených na cucurbit[*n*]urilech a mnohdy současně na ultraafinitních ligandech popsaných výše.

Dynamické chování systému zahrnující CB6, CB7, monotopický ligand 1,4-diaminocyklohexan (**1**) a heteroditopický ligand (**2**) s adamantylovým (Ad) a butylovým místem (Bu) popsala skupina profesora Isaaca.⁸ Po přidání směsi CB6/7 k roztoku ligandů **1** a **2** dochází bezprostředně k vytvoření komplexů **2**@CB6 a **1**@CB7. Systém se v čase vyvíjí, za 56 dní dospěje do termodynamické rovnováhy, kde ligand **1** upřednostňuje CB6 a ligand **2** vytváří pevný komplex s CB7. Důvodem pro opožděnou interakci **2** s CB7 je pravděpodobně pomalé opouštění kavity CB7 hostem **1**.

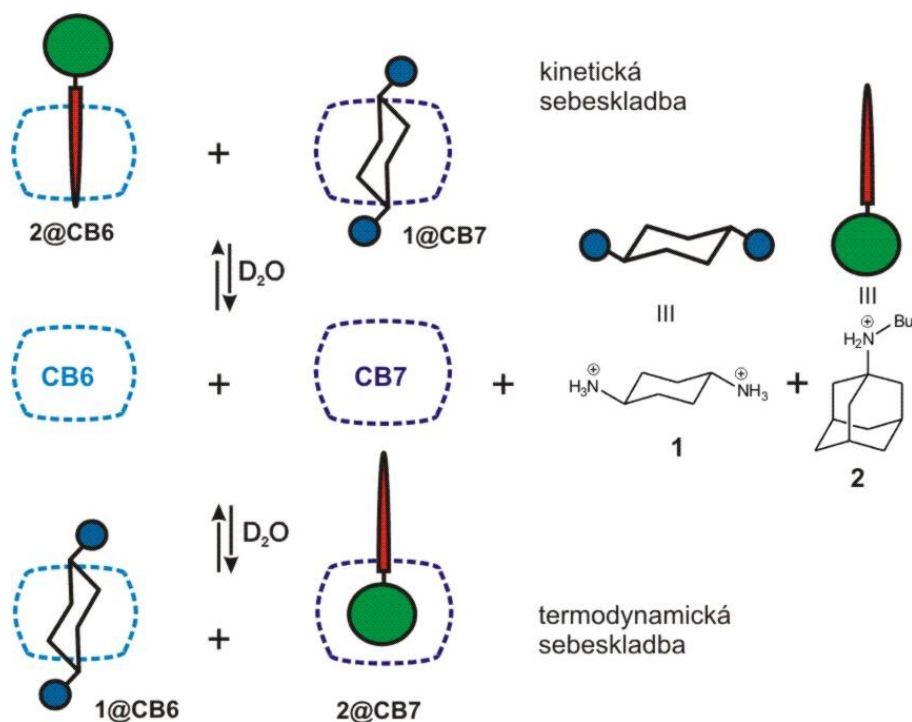
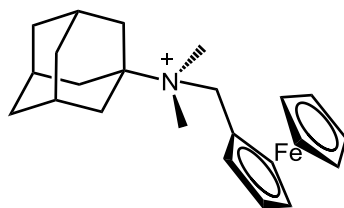


Schéma 1: Kinetická × termodynamická sebeskladba

Následně Kaifer a jeho skupina⁹ popsali jiný systém obsahující pouze jeden heteroditopický ligand (**3**) s ferrocenylmethylovým (FM) a adamantylovým (Ad) vazebným místem, který bezprostředně po smíchání s CB7 tvoří ekvimolární směs dvou supramolekulárních komplexů $3@CB7^{FM}$ a $3@CB7^{Ad}$. Tato směs se v čase vyvíjí směrem k termodynamicky stabilnějšímu komplexu, až po přibližně 10 h zcela převládne komplex s CB7 vázaným na adamantlyl, tedy $3@CB7^{Ad}$.



Obrázek 1: Heteroditopický ligand **3** vykazující pomalou reorganizaci komplexu s CB7

Kromě výše popsaných reorganizací supramolekulárních komplexů, má rovněž význam studovat systémy reagující na vnější podněty, například agregační procesy řízené změnou pH. Příkladem takového systému může být čtyřkomponentní směs obsahující β -CD, CB6 a dva ditopické ligandy **4** a **5** na bázi adamantlyl(alkyl)amonia, které vytváří při $\text{pH} < 7$ komplexy $4\text{H}^+@CB6$ a $5@CB7$. V alkalickém prostředí ($\text{pH} > 13$) dochází k deprotonaci ligandu **4**, který

poté interaguje s β -CD za vzniku komplexů $5@CB6$ a $4@\beta$ -CD.¹⁰ Tvorba komplexů v závislosti na pH je znázorněna na **Schématu 2**.

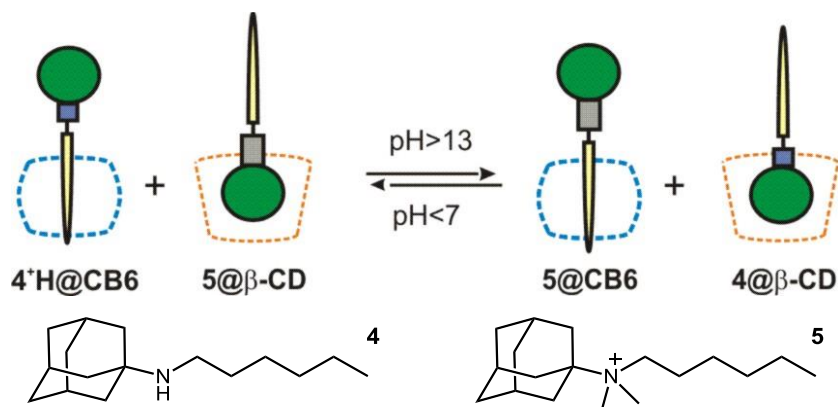
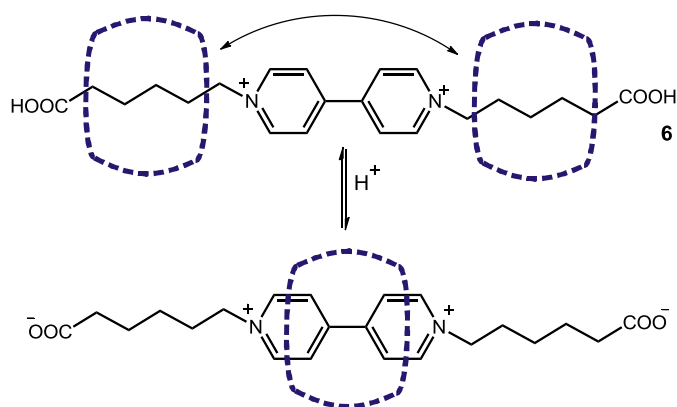


Schéma 2: Reorganizace supramolekulárního systému řízená změnou pH

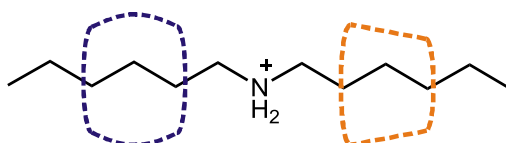
Kaifer a jeho spolupracovníci¹¹ ve své práci popsali jiný zajímavý supramolekulární komplex s CB7 a viologenovým derivátem **6**, který v závislosti na pH roztoku vykazuje dvě možná uspořádání. Při nízkém pH se CB7 váže převážně hydrofobními interakcemi na hexylový řetězec, přičemž dochází k rychlému přesunu CB7 mezi oběma identickými terminálními vazebnými místy. Zvýšením pH roztoku dojde k deprotonaci COOH skupin, což vede k silné elektrostatické repulzi mezi záporně nabitými karboxyláty a karbonylovými kyslíky lemující portály CB7. V důsledku této repulze je zabráněno volnému pohybu CB7 po ose ligandu **6** a CB7 se váže na bipyridiniovou část. Tento typ supramolekulárního ligandu lze využít jako molekulární přepínač.



Obrázek 2: Dva rozdílné vazebné módy závislé na pH prostředí.

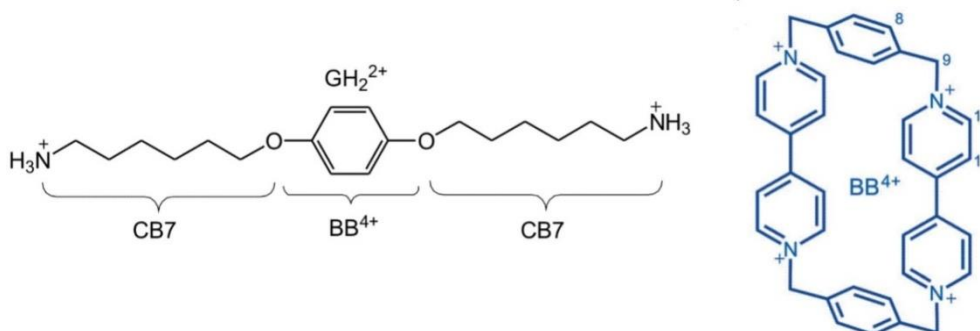
Z literatury jsou známy i systémy využívající principu pozitivní kooperace, zpravidla mezi makrocycly vázanými na jeden multitopický ligand. Tento efekt byl například popsán při tvorbě ternárního komplexu 1:1:1 zahrnujícího ditopickou molekulu dihexylamonia (DHA) s CB6 a β -

CD.¹² V první fázi CB6 interaguje s jedním hexylamoniovým řetězcem molekuly **DHA**, po přidání β -CD k binární směsi **DHA**@CB6^{HA} (1:1) dojde k vytvoření velmi stabilního ternárního komplexu **DHA**@(CB6^{HA}, β -CD^{HA}) s asociační konstantou $K_a = 2150 \text{ M}^{-1}$. Z rozboru titrací binárních systémů bylo zjištěno, že přítomnost CB6 zvyšuje výrazně vazebnou afinitu β -CD k druhému hexylamoniovému řetězci **DHA**, která je 33× vyšší než při interakci se samotným hexylamoniem. Komplex je stabilizován přispěním atraktivních interakcí mezi OH skupinami β -CD a karbonyly portálu CB6 prostřednictvím vodíkových vazeb O—H \cdots O.



Obrázek 3: Ternární komplex **DHA**@(CB6^{HA}, β -CD^{HA})

Jiný zajímavý příklad tvorby ternárního komplexu výrazně stabilizovaného tzv. laterálními interakcemi, tedy interakcemi mezi makrocycly vázanými na jeden ligand, uveřejnili v roce 2016 Kaifer a spol.¹³ V tomto systému interaguje diaminový ligand (GH₂²⁺) současně s molekulou tetrakationtu cyklobis(paraquat-*p*-fenylenu) (BB₄⁺) a dvěma molekulami CB7. Přítomnost BB₄⁺ na centrální *p*-dioxybenzenovém místě ligandu GH₂²⁺ podstatně zvyšuje vazebnou afinitu CB7 k jednomu z hexylových řetězců symetricky umístěných na obou koncích ligandu. Ke stabilizaci komplexu významnou měrou přispívají laterální interakce mezi karbonylovými portály CB7 a kladnými náboji BB₄⁺. Atraktivní interakce, jejichž velikost autoři studie spočítali na $8 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$, jsou výsledkem kooperativních vazebných efektů, které pomáhají překonat entropickou bariéru při sestavě více komponentních systémů.

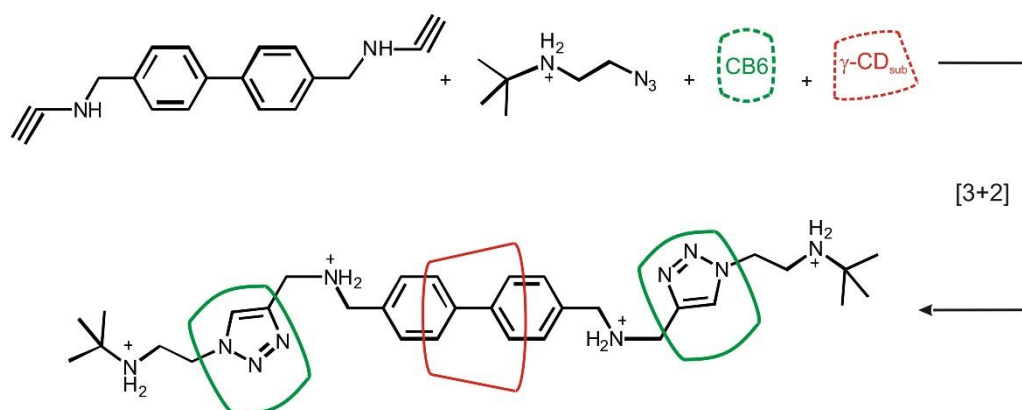


Obrázek 4: Komponenty systému silně stabilizovaného laterálními interakcemi.

Vliv kooperace cyklodextrinu a cucurbiturilu na stabilizaci komplexů a související ovlivňování povrchového napětí studovala Schmitzer a její spolupracovníci,¹⁴ kteří použili methylen-diimidazoliové soli *N,N'*-disubstituované dvěma aromatickými skupinami. Při tvorbě

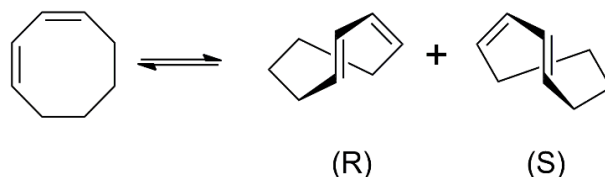
binárních komplexů se makrocyklus, tedy CD nebo CB7, vždy váže na vnější aromatické substituenty. Přidáním β -CD k binární směsi ligand@CB7 dochází k navázání β -CD opět na terminální aromatické vazebné místo, ale CB7 je „přitažen“ na imidazoliový kation, tedy primárně nepreferovanou pozici ligandu. Autoři však v této publikaci velikost interakce mezi makrocykly nekvantifikovali.

Přestože C_Bn doposud nenalezly uplatnění v komerčních produktech, jsou intenzivně studovány a nabízí široké spektrum aplikací. Na závěr této kapitoly uvádím příklad výstavby zajímavého bifenylového rotaxanu s navázaným derivátem γ -CD uprostřed, který je z obou stran uzavřený pomocí CB6.¹⁵



Obrázek 5: Příprava a struktura chirálního fotosenzitátoru

Rotaxan představuje chirální fotosenzitátor, který je schopen isomerovat *Z,Z*-cyklookta-1,3-dien na chirální *E,Z*-cyklookta-1,3-dien s enantiomerním přebytkem až 15,3 %. Fotochemická reakce probíhá v dutině bifenylového rotaxanu. Při syntéze tohoto katalyzátoru byla využita [3+2] dipolární cykloadice dialkynu s dvěma molekulami azidu. Enantioselektivní katalytické systémy jsou velmi hledané zejména pro účely totálních syntéz léčivých látek přírodního původu či jejich analogů. Tento příklad supramolekulárního reaktoru vykazujícího nezanedbatelný enantiomerní přebytek naznačuje jeden z velmi významných směrů, kterým se může ubírat supramolekulární chemie.



Obrázek 6: Reakce katalyzovaná rotaxanem

4. CÍLE DISERTAČNÍ PRÁCE

Cíle disertační práce jsou shrnuty v následujících bodech

- Na základě dostupné literatury navrhnout přípravu látek (supramolekulárních ligandů) s odlišnými vazebnými místy ve struktuře molekul vhodnými pro interakce s hostitelskými molekulami na bázi cyklodextrinů a cucurbit[*n*]urilů.
- Připravit heteroditopické ligandy s 1-adamantylovým motivem a popsat jejich supramolekulární chování s makrocykly typu cyklodextrinů a cucurbit[*n*]urilů.
- Připravit heterotritopické ligandy s centrálním vazebným místem na bázi 1,4-disubstituovaného bicyklo[2.2.2]oktanu, nebo 4,4'-bifenylu a prozkoumat jejich vazebné chování s makrocykly typu cyklodextrinů a cucurbit[*n*]urilů.
- Připravené intermediáty a produkty izolovat pomocí preparativních separačních technik (chromatografie, krystalizace) a poté charakterizovat a identifikovat pomocí vhodných instrumentálních metod (ESI-MS, NMR, GC-MS, IR, EA).
- Stabilitu připravených komplexů stanovit pomocí isotermické kalorimetrické titrace (ITC), strukturní vlastnosti těchto komplexů studovat metodou NMR a pomocí molekulového modelování.
- Výsledky získané po dobu vědecko-výzkumné činnosti publikovat v mezinárodních odborných časopisech a prezentovat na mezinárodních vědeckých konferencích.

5. KOMENTÁŘE A SOUHRN VÝSLEDKŮ

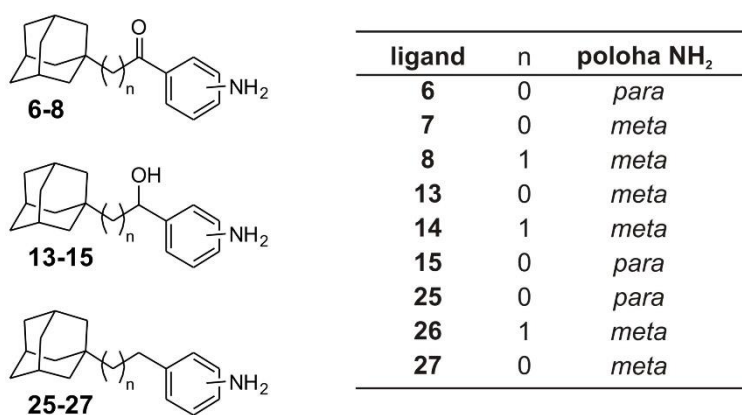
5.1 Novel Adamantane-Bearing Anilines and Properties of Their Supramolecular Complexes with β -Cyclodextrin

Robert Vícha, Michal Rouchal, Zuzana Kozubková, Ivo Kuřitka, Radek Marek, **Petra Branná**, Richard Čmelík

Supramolecular Chemistry, **2011**, 23, 663–677. DOI: 10.1080/10610278.2011.593628

KOMENTÁŘ K PUBLIKACI I

V této doktorské práci jsem navázala na svou diplomovou práci, kde jsem se zabývala stanovováním termodynamických parametrů supramolekulárních komplexů prostřednictvím isotermické titrační kalorimetrie (ITC). Zatímco v rámci diplomové práce jsem se zaměřovala na metodickou a technickou stránku titračních kalorimetrických experimentů, během disertační práce jsem se podílela na systematických studiích ucelených skupin supramolekulárních ligandů. Jedním z úkolů v té době bylo popsat supramolekulární chování látek na bázi 1-adamantylem substituovaných anilinů s β -CD. Pomocí ITC bylo zjištěno, že připravené aminy (**Obrázek 7**) vytváří s β -CD komplexy s asociačními konstantami v řádech 10^2 M^{-1} .



Obrázek 7: Struktura 1-adamantylanilinů studovaných pomocí ITC v publikaci I

Je ovšem nutné poznamenat, že titrační experimenty byly z důvodu malé rozpustnosti ligandů v čisté vodě prováděny ve směsi DMSO/H₂O (3/1, v/v). Zjištěné hodnoty konstant jsou tedy výrazně nižší, než by se očekávalo ve vodném prostředí. V případě aminoalkoholů **13–15** se nám nepodařilo stanovit hodnoty termodynamických parametrů z důvodu uvolňování dodatečného tepla v průběhu experimentů. Tento jev lze přisoudit dodatečné rovnováze související s disociací dimerů a/nebo vyšších asociátů. Aminy **25** a **27** vykazovaly v průběhu experimentů velmi pomalu ekvilibrující exotermní proces, který neumožňoval interpretaci

naměřených dat. Z hodnot asociačních konstant vyplývá, že z hlediska stability studovaných komplexů jsou výhodnější ligandy s delším nepolárním řetězcem mezi adamantanovým skeletem a zbytkem molekuly.

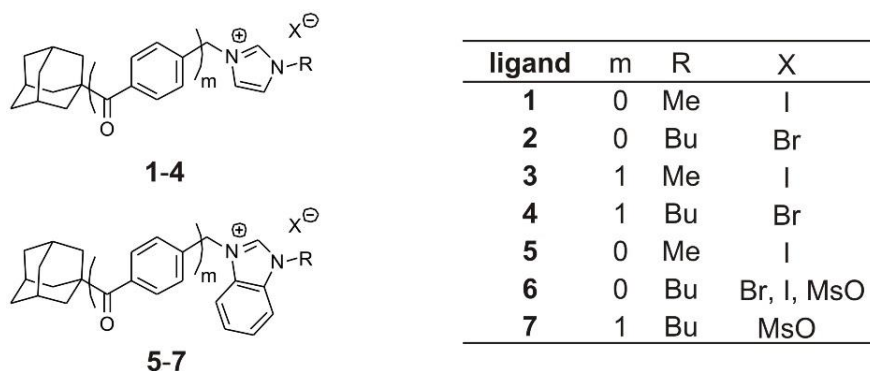
5.2 Cooperative Binding of Cucurbit[n]urils and β -Cyclodextrin to Heteroditopic Imidazolium-Based Guests

Petra Branná, Jarmila Černochová, Michal Rouchal, Petr Kulhánek, Martin Babinský, Radek Marek, Marek Nečas, Ivo Kuřitka, Robert Vícha

The Journal of Organic Chemistry, **2016**, *81*, 9595–9604. DOI: 10.1021/acs.joc.6b01564

KOMENTÁŘ K PUBLIKACI II

Na této publikaci jsem se jako spoluautorka podílela přípravou meziproductů a finálních produktů, konkrétně ligandu **3** a **4** (**Obrázek 8**). Dále jsem provedla veškerá kalorimetrická měření a podílela se na interpretaci termodynamického chování ligandů popsanych v této publikaci. Rovněž jsem se podílela na interpretaci dalších supramolekulárních studií prováděných pomocí NMR. Studována byla schopnost připravených (benz)imidazoliových ligandů **1–7** (**Obrázek 8**) tvořit supramolekulární komplexy s α -CD, β -CD, CB6 a CB7. Tyto ligandy obsahují ve své struktuře adamantanové vazebné místo, kde se díky geometrické i elektronové komplementaritě váží hostitelské molekuly s větším průměrem interní kavity jako například β -CD nebo CB7. Butylový řetězec pak představuje druhé vazebné místo, které je preferované hostitelskými molekulami s menším průměrem kavity jako je CB6 nebo α -CD.



Obrázek 8: Struktura (benz)imidazoliových solí popsanych v publikaci **II**

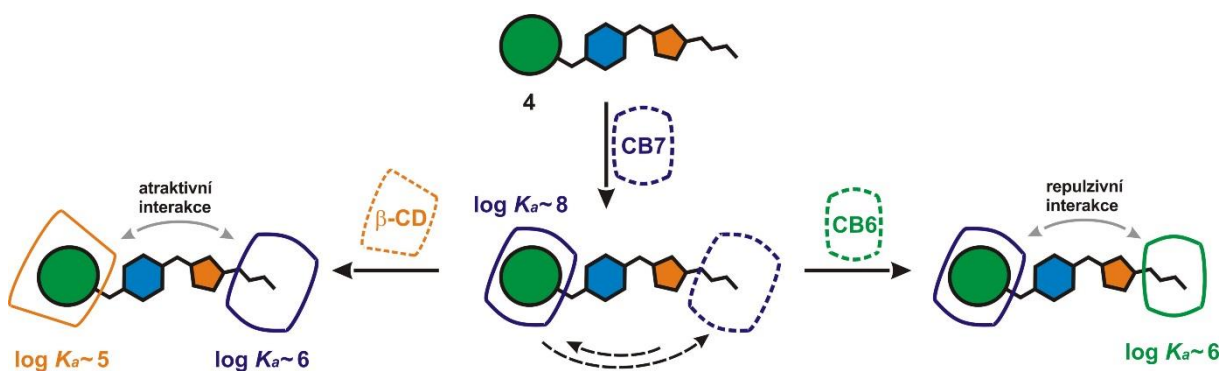
V naší výzkumné skupině jsme se začali zabývat těmito ligandy, jelikož jsme hledali vhodné silně polární spojky pro přípravu ditopických ligandů. Jako nejvhodnější se pro tento účel ukázalo využití imidazoliových kationtů. Vzhledem k jejich polárnímu charakteru jsou zpravidla alespoň částečně rozpustné ve vodném prostředí. Kromě toho mohou imidazoliové soli vykazovat katalytickou aktivitu.

V následujících bodech jsou stručně shrnuty nejdůležitější výsledky získané při práci s touto skupinou heteroditopických ligandů:

1) Podařilo se nám nalézt metodiku měření velmi vysokých asociačních konstant (K_a) – kompetitivním přístupem. Stanovit K_a s vysokou přesností přímou titrací lze pomocí ITC pouze do hodnot $K_a \sim 10^6 \text{ M}^{-1}$. Hlavním problémem bylo nalezení vhodného kompetitoru, neboť rovnováha v systému během titrace se musí ustanovovat relativně rychle, například ve srovnání s NMR titrací, kde může být doba ekvilibrace řádově delší.

2) U studovaných ligandů se nám podařilo pomocí měření asociačních konstant u modelových sloučenin a porovnáním s chováním ditopických ligandů (obsahujících na jednom konci molekuly adamantanové vazebné místo a na druhém butylové vazebné místo) kvantifikovat atraktivní interakce mezi $\text{CB}_n \cdots \beta\text{-CD}$ ($1,7\text{--}7,2 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$) a zejména repulzivní interakci mezi $\text{CB}_6 \cdots \text{CB}_7$ ($2,8 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$). Repulzivní interakce mezi makrocykly vázanými na jeden ligand byla experimentálně stanovena vůbec poprvé.

3) Podařilo se nám popsat zajímavé chování ligandů **4** a **7** s aromatickou spojkou mezi adamantanovou klecí a imidazoliovým jádrem nereflktující individuální preferenci vazebných míst. Takovéto chování jsme pozorovali u komplexu **4**@ CB_7^{Ad} , kde po přidání $\beta\text{-CD}$ dochází k vytlačení CB_7 z adamantanového vazebného místa $\beta\text{-CD}$, přestože individuální afinita adamantanového místa je o dva řády vyšší ve prospěch CB_7 (**Obrázek 9**). Tato energetická ztráta je však kompenzována vazbou CB_7 na butylové vazebné místo a celkově je tento proces termodynamicky výhodný.



Obrázek 9: Demonstrace potlačení individuální preference vazebných míst a interakce mezi makrocykly vázanými na ligand **4**

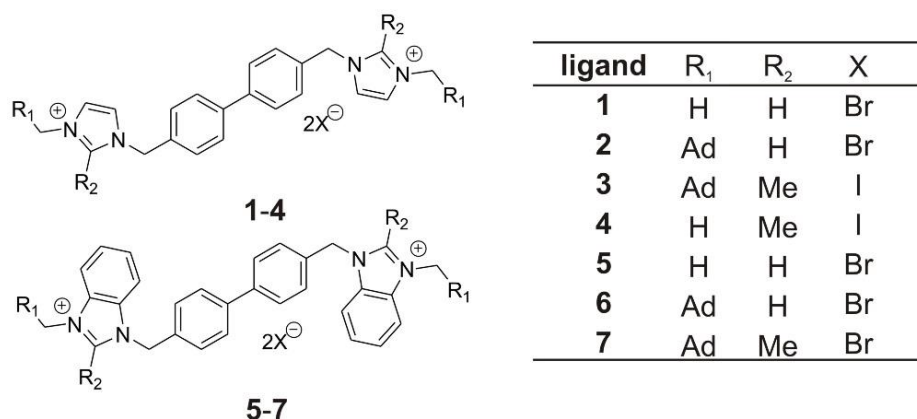
5.3 Rotaxanes Capped with Host Molecules: Supramolecular Behavior of Adamantylated Bisimidazolium Salts Containing a Biphenyl Centerpiece

Petra Branná, Michal Rouchal, Zdeňka Prucková, Lenka Dastychová, René Lenobel, Tomáš Pospíšil, Kamil Maláč and Robert Vícha

Chemistry – A European Journal, 2015, 21, 11712–11718. DOI: 10.1002/chem.201501353

KOMENTÁŘ K PUBLIKACI III

Na této publikaci jsem se jako spoluautorka podílela kompletní přípravou všech produktů, jejich izolací a identifikací. Kromě toho jsem se podílela také na interpretaci výsledků studií supramolekulárního chování připravených ligandů. Na měření termodynamických parametrů jsem se podílela jen částečně. V průběhu řešení tohoto projektu jsem naučila metodiku měření pomocí isothermického titračního kalorimetru Ing. Zdeňku Pruckovou, Ph.D., abych se mohla naplno věnovat syntetické části své práce.



Obrázek 10: Struktura bis(benz)imidazoliových ligandů popsanych v publikaci III

Tato studie navazuje na publikaci vydanou v roce 2012 popisující chování ligandů na bázi bis(benz)imidazolia s variabilní délkou a sterickými nároky spojovacího řetězce v plynné fázi.¹⁶ Tato bis(benz)imidazolia se dvěma adamantanovými terminálními místy umožňují vznik komplexů se stechiometrií 2:1. Struktura ligandů zde sehrála významnou roli, jelikož v závislosti na objemnosti sterické zábrany jsme mohli pozorovat vznik několika typů komplexů s CB7, kdy se molekula CB7 pohybuje volně po podélné ose ligandu nebo se pohybuje omezeně anebo je molekula CB7 navázána na konec ligandu a nemůže se posunout přes osu ligandu k protilehlému konci. Rozborem hmotnostních spekter bylo zjištěno, že volný nebo bráněný pohyb makrocyclu CB7 po ose ligandu měl za následek různý mechanismus rozpadu ligandu. V navazující studii jsem se pokusila do struktury symetricky substituovaných ligandů,

konkrétně do centrální části molekuly, zavést další vazebné místo na bázi bifenyly. Struktura připravených látek je uvedena na **Obrázku 10**.

Bifenylový skelet byl vybrán pro svoji rigiditu a tím jasně definovanou délku. Navíc je známo, že geometrické parametry bifenyly umožňují komplexaci makrocyklů na bázi cyklodextrinů i cucurbit[*n*]urilů.^{17,18} Od takto modifikovaných ligandů jsem očekávala, že budou tvořit komplexy až se třemi molekulami makrocyklů. Obměnou struktury imidazoliových kationtů jsem rovněž měnila sterickou náročnost těchto částí molekul, jež může vést k odlišnému vazebnému chování, jak je známo z předchozí publikace.¹⁶ Postup přípravy tritopických ligandů **1–3**, **6–7** a dvou ligandů reprezentujících modely centrálního vazebného motivu je zobrazen na **Schématu 3**. Výchozí látka, komerčně dostupný 4,4'-bis(brommethyl)bifenylyl byl kvarternizován již dříve připravenými alkylačními činidly v toluenu. Alternativní dvoukrokový přístup spočíval v nukleofilní disubstituci 4,4'-bis(brommethyl)bifenyly (benz)imidazolidem sodným, čímž jsme nejprve získali příslušné intermediáty **S1** a **S2**, a ty následně podrobili dvojnásobné kvarternizaci v čistém methyljodidu. Výtěžky látek **1–7** z uvedených reakcí byly uspokojivé a pohybovaly se v rozmezí 51–99 %. U připravených ligandů byly zkoumány supramolekulární interakce s hostitelskými molekulami na bázi cyklodextrinů a cucurbit[*n*]urilů. Modelové ligandy **4** a **5** vytváří s 4,4'-bifenylyl bisimidazolovým centrálním vazebným místem (BiPh) inkluzní komplexy s β -CD a s CB7 s asociačními konstantami řádově 10^3 – 10^4 a 10^6 M⁻¹.

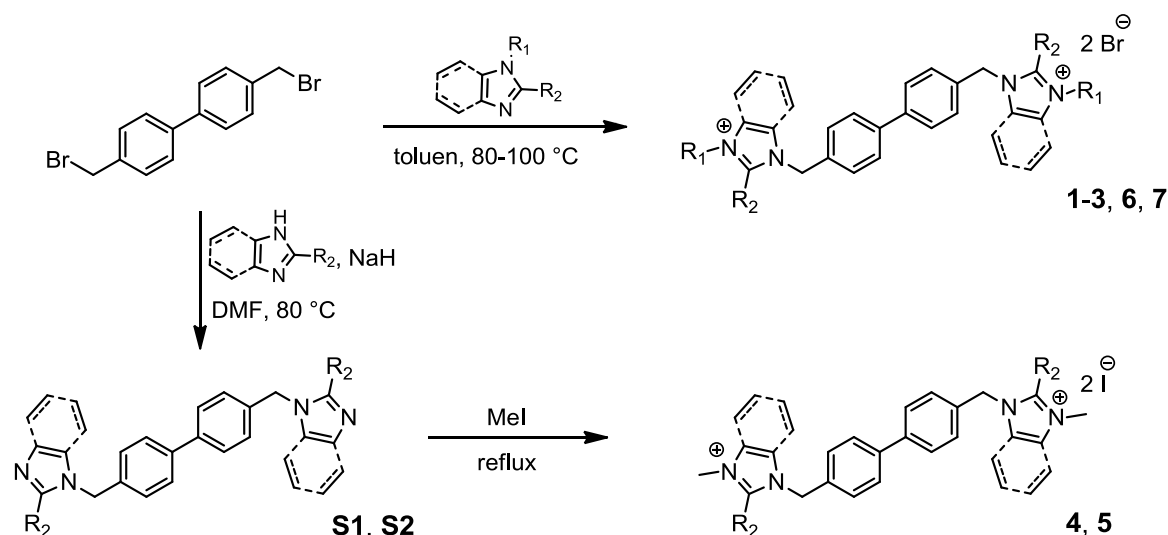
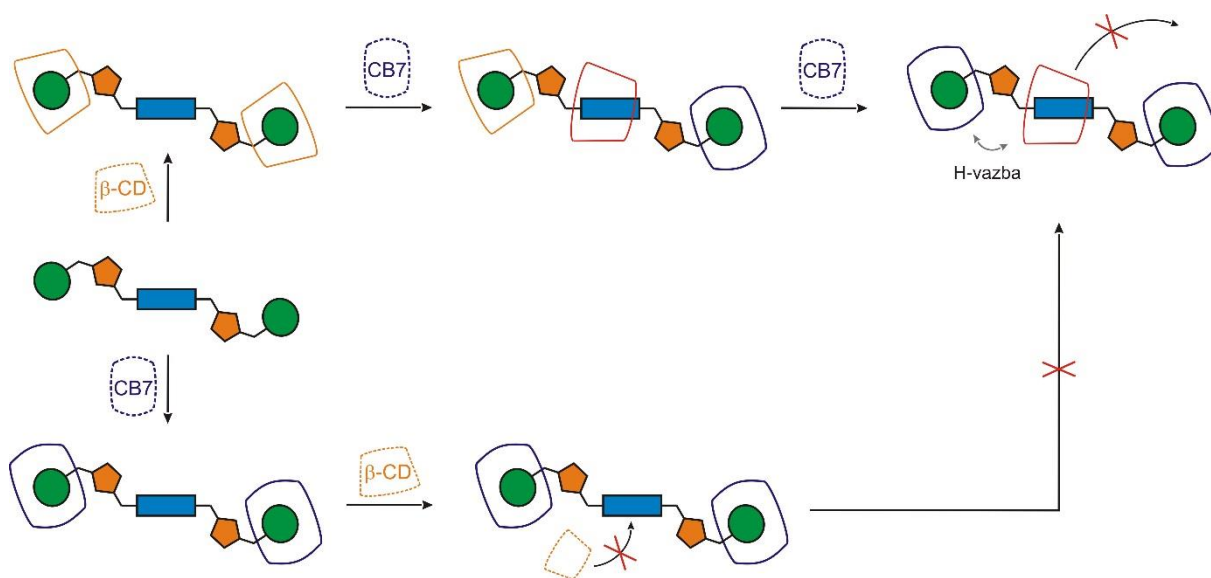


Schéma 3: Příprava bis(benz)imidazoliových ligandů popsanych v publikaci **III**

K nejzajímavějším výsledkům této části mé práce patří prokázání schopnosti ligandu **2** tvořit ternární komplex **2**@(CB7₂^{Ad}, β -CD^{BiPh}) v rotaxanovém uspořádání, i když podle zavedené terminologie se o rotaxan nejedná. Rotaxany jsou definované jako struktury složené z

hostitelského makrocyklu, jenž je navlečen zpravidla na lineární molekulu hosta a na obou koncích molekuly hosta se nachází stericky objemné skupiny, které brání jeho vysmeknutí. Zatímco jako pseudorotaxany jsou označovány struktury, které na koncích molekuly hosta nemají dostatečně stericky objemné skupiny. Po přidání 3,2 ekvivalentů β -CD k roztoku ligandu **2** jsme pozorovali pomocí ^1H NMR spektroskopie vznik komplexu $\mathbf{2} @ (\beta\text{-CD})_2^{\text{Ad}}$, směs jsme následně titrovali roztokem CB7. Během přidávání roztoku CB7 docházelo postupně k náhradě β -CD na terminálních pozicích, ovšem jedna molekula β -CD se posunula na centrální bifenylové vazebné místo, kde byla uzamčena ve struktuře dvěma makrocykly CB7 na terminálních adamantanech. Strukturu v takovém uspořádání bychom mohli označit jako [4]pseudorotaxan. Nicméně pokud jsme připravili komplex $\mathbf{2} @ \text{CB7}_2^{\text{Ad}}$ a přidali ke směsi nadbytek β -CD nepozorovali jsme vznik komplexu $\mathbf{2} @ (\text{CB7}_2^{\text{Ad}}, \beta\text{-CD}^{\text{BiPh}})$ ani po několika měsících. Z toho plyne, že CB7 vázaný na adamantanovou klec na obou koncích ligandu představuje nepřekonatelnou (alespoň v reálném čase) bariéru pro β -CD, který se nemůže navázat na centrální část. Předpokládáme tedy, že ani β -CD se nemůže z jinak vytvořeného komplexu $\mathbf{2} @ (\text{CB7}_2^{\text{Ad}}, \beta\text{-CD}^{\text{BiPh}})$ vysmeknout a strukturu z pohledu β -CD můžeme označit za rotaxan. Nezávisle na naší studii byla potvrzena možnost využití komplexu tvořeného z CB7 a ultraafinitního vazebného motivu, v tomto případě ferrocenu, pro konstrukci supramolekulárně uzavřených rotaxanových uskupení i jinou výzkumnou skupinou.¹⁹

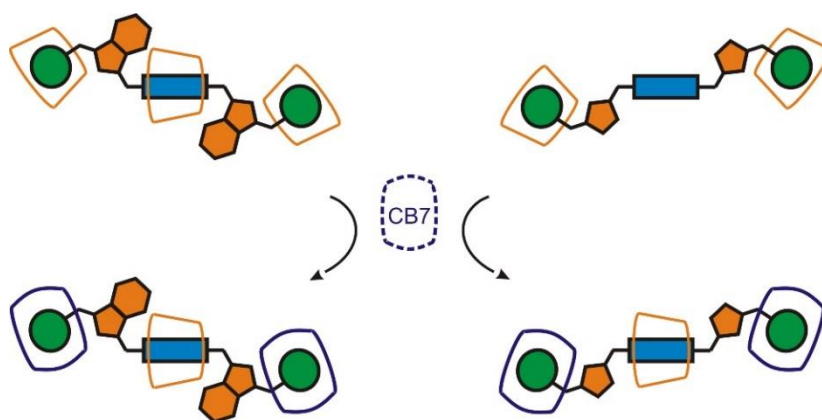


Obrázek 11: Schématické znázornění vzniku komplexu v rotaxanovém uspořádání

V zásadě má tento fenomén velký význam pro reverzibilní manipulaci se strukturami složitějších supramolekulárních systémů. U supramolekulárních rotaxanů lze takovou změnu

vyvolat například chemickými signály, zatímco u klasických rotaxanů s kovalentně vázanými blokujícími skupinami takovýto přístup není možný. Supramolekulárně blokové rotaxany tedy výhodně spojují stabilitu klasických rotaxanů s možností měnit uspořádání přidáním vhodných kompetitorů, což je běžné u pseudorotaxanových uskupení.

Ligand **6** vykazoval rovněž velmi zajímavé supramolekulární chování. Pomocí ^1H NMR spektroskopie bylo pozorováno, že, na rozdíl od ligandu **2**, vytváří komplex v rotaxanovém uspořádání již se samotným β -CD (**Obrázek 12**). V přebytku β -CD tedy vzniká komplex 3:1 ($6@(\beta\text{-CD}_2^{\text{Ad}}, \beta\text{-CD}^{\text{BiPh}})$) s jednou molekulou β -CD vázanou na centrální BiPh místo v režimu pomalé výměny, zatímco cyklohextrinové jednotky vázané na terminální adamantanová místa vykazují rychlou výměnu s β -CD v roztoku. Tento předpoklad podporuje přítomnost dvou sad signálů pro cyklohextrin v ^1H NMR spektru směsi obsahující ligand **6** a přibližně pět ekvivalentů β -CD. Zdá se, že tato schopnost ligandu **6** plyne z rozdílu mezi bisimidazoliovým a bisbenzimidazoliovým centrálním motivem, přičemž druhý jmenovaný, ač stericky náročnější, váže β -CD pevněji. Oba typy komplexů $2/6@(\beta\text{-CD})_n$ však vedou po přidání dvou ekvivalentů CB7 k vytvoření analogických uskupení $2/6@(\text{CB7}_2^{\text{Ad}}, \beta\text{-CD}^{\text{BiPh}})$, jak je naznačeno na **Obrázku 12**.



Obrázek 12: Demontrace rozdílného chování tritopických ligandů

5.4 An Adamantane-Based Disubstituted Binding Motif with Picomolar Dissociation Constants for Cucurbit[n]urils in Water and Related Quaternary Assemblies

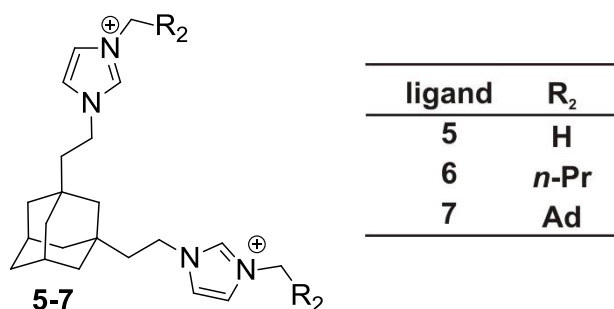
Eva Babjaková, **Petra Branná**, Magdalena Kuczyńska, Michal Rouchal, Zdeňka Prucková, Lenka Dastychová, Jan Vícha, Robert Vícha

RSC Advances, **2016**, *6*, 105146–105153. DOI: 10.1039/c6ra23524g

KOMENTÁŘ K PUBLIKACI IV

Na této publikaci jsem se jako spoluautorka podílela měřeními termodynamických parametrů pomocí ITC a interpretací výsledků supramolekulárních studií bisimidazoliových ligandů, jejichž centrální část je tvořena 1,3-disubstituovaným adamantanem. Studována byla schopnost ligandů tvořit supramolekulární komplexy s β -CD, CB6, CB7 a CB8.

Ideální centrální motiv by měl umožňovat navázání dvou substituentů v ose. Adamantan nelze disubstituovat axiálně, jelikož jakékoli dva substituenty směřují do vrcholů tetraedru a vazby k nim svírají teoreticky úhel $109^\circ 27'$. Substituenty tak mohou překážet či zcela bránit tvorbě inkluzních komplexů. Vzhledem k této skutečnosti jsme předpokládali, že takové vazebné místo bude stericky méně výhodné, než vazebné místo odvozené od monosubstituovaného adamantanu. Za předpokladu možného sterického bránění imidazoliových kruhů v okolí portálů hostitelských molekul byl k navázání imidazoliových jednotek na centrální adamantan zvolen flexibilní ethylový můstek. Struktura připravených látek je uvedena na **Obrázku 13**.

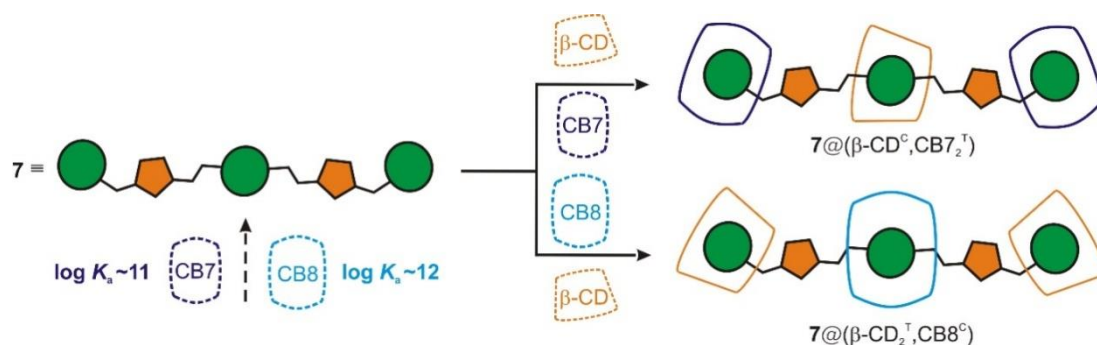


Obrázek 13: Struktura ligandů popsanych v publikaci IV

K nejzajímavějším výsledkům této studie patří zjištění neočekávaně silné afinity centrálního místa k CB7 ($K_a \sim 10^{11} \text{ M}^{-1}$) a zejména k CB8 ($K_a \sim 10^{12} \text{ M}^{-1}$).^a Tento fakt spolu s vhodně

^a V době studia těchto komplexů v naší laboratoři byl ligand 7 nejsilněji vázaným hostem pro CB8.

nastavenou afinitou terminálních (T) míst umožnil v případě ligandu **7** konstrukci ternárního komplexu, ve kterém je β -CD jednotka uzamčena v centrální pozici (C) dvěma makrocycly CB7 ($7@(\beta\text{-CD}^C, \text{CB}7_2^T)$) nebo komplexu s inverzním uspořádáním makrocycly, tedy CB8 na centrálním místě uzavřený dvěma jednotkami β -CD na terminálních pozicích ($7@(\beta\text{-CD}_2^T, \text{CB}8^C)$). Obě možnosti jsou schematicky znázorněny na **Obrázku 14**. V této studii jsme tedy demonstrovali možnost konstrukce odlišných supramolekulárních uspořádání díky volbě vhodných vazebných motivů.



Obrázek 14: Vznik ternárního komplexu $7@(\beta\text{-CD}^C, \text{CB}7_2^T)$ a $7@(\beta\text{-CD}_2^T, \text{CB}8^C)$

5.5 Syntéza ligandů s centrálním vazebným místem na bázi 1,4-bicyklo[2.2.2]oktanu a studium jejich supramolekulárního chování s makrocycly na bázi CDs a CB[n]

Komentář poslední části mé doktorské práce. Tyto výsledky nebyly dosud publikované.

Od samého začátku doktorského studia až do doby, než jsem přešla na kombinovanou formu, jsem se, souběžně s jinými projekty, zabývala přípravou heterotritopických ligandů s nepolární centrální částí na bázi bicyklo[2.2.2]oktanu. Výsledky získané v této oblasti mé práce nyní formulujeme do podoby rukopisu a rovněž probíhají práce na dokončení popisu supramolekulárního chování připravených ligandů s cyklodextriny a cucurbit[n]urily. Z hlediska vyšší variability a možnosti řízení komplexačních modů se zdálo být zajímavé zavést do molekul bisimidazoliových solí, konkrétně tedy do centrální části, strukturně odlišný motiv, který by vázal příslušné makrocycly silou srovnatelnou s terminálním adamantylovým substituentem (na rozdíl od bifenylového motivu, který vykazuje afinitu k uvažovaným makrocyclym významně nižší než vazebná místa na bázi adamantanu). Vybraný bicyklo[2.2.2]oktanový můstek se řadí mezi známé ultraafinitní vazebné motivy a neméně významná je možnost jeho axiální disubstituce.

Na základě průzkumu literatury jsem při přípravě klíčových intermediátů vycházela z již publikovaného postupu (viz **Schéma 4**) vedoucímu k 1,4-dihydroxymethylbicyklo[2.2.2]oktanu (**6**).^{20,21} Diol **6** byl za účelem zvýšení výtěžku, připraven také redukcí esteru **5** roztokem boranu v THF. Tímto způsobem se podařilo dosáhnout výtěžku kolem 70 %, na rozdíl od originálního postupu využívajícího pro redukci LiAlH₄, který poskytoval výtěžek pouze necelých 50 %. Pro poslední krok přípravy bicyklického prekursoru, tedy převedení diolu **6** na příslušný dibromderivát **7** jsem musela vyzkoušet několik alternativních postupů, neboť jediná publikovaná metoda využívající jako bromačního činidla bromid fosforitý²² poskytovala dle autorů pouze 13% výtěžek a separační postupy byly neadekvátně komplikované. K získání intermediátu **7** jsem nakonec zvolila postup vycházející z modifikované Appeleho reakce.²³ Příprava dibromderivátu **7** dle navrženého postupu probíhala relativně bez problému, nicméně menší komplikace jsme museli překonat při odstranění trifenyfosfinoxidu z reakční směsi. Látka **7** byla izolována ve výtěžcích 58–61 %. V posledním kroku jsme plánovali provést dvojnásobnou kvarternizaci dibromderivátu **7** s (benz)imidazoliiovými alkylačními činidly. Reakční směsi byly míchány při teplotě 80–110 °C v toluenu po dobu 2 týdnů bez náznaku vzniku očekávaných produktů **8 a 9** (monitorováno pomocí TLC), přestože obdobné podmínky byly dříve úspěšně použity k přípravě série bisimidazoliiových solí.¹⁶

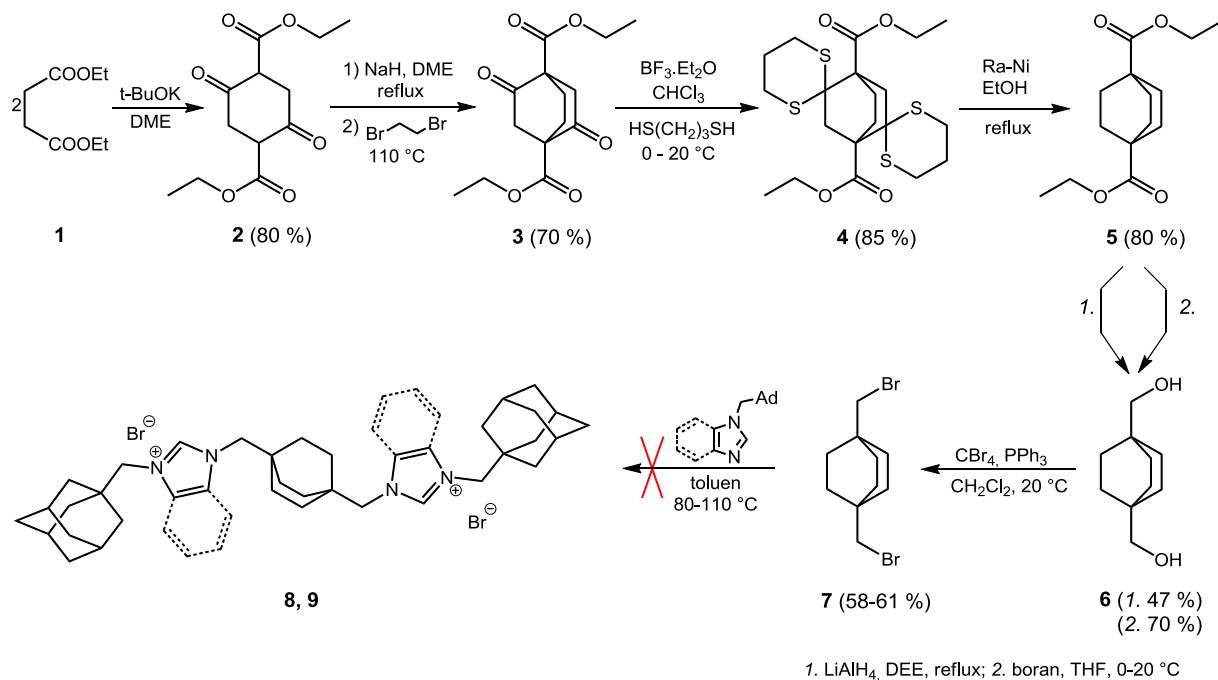


Schéma 4: Příprava bicyklo[2.2.2]oktanových derivátů **8 a 9**

Po tomto neúspěšném pokusu o přípravu látky **8** jsem se rozhodla zvolit alternativní strategii, tedy nukleofilní disubstituci atomů bromu látky **7** imidazolidem sodným a následnou

kvarternizaci (**Schéma 5**). V prvním kroku jsem získala důležitý intermediát bis(1*H*-imidazol-1-yl)methyl)bicyklo[2.2.2]oktan (**10**) ve výtěžku 55 %. Stejným postupem jsem zkoušela připravit i odpovídající benzimidazoliový intermediát. Reakcí vznikla bohatá směs produktů, přičemž požadovanou látku se podařilo izolovat ve výtěžku pouhých 10 %. Látka **10** byla v posledním kroku podrobena dvojnásobné kvarternizaci alkylačními činidly – butyljodidem a methyljodidem, již po několika hodinách jsem pozorovala v reakční směsi vznik sraženiny produktů **11** i **12** (identita produktů byla prokázána pomocí ESI-MS a NMR). Produkty **11** a **12** byly izolovány ve velmi uspokojivých výtěžcích 80–90 %.

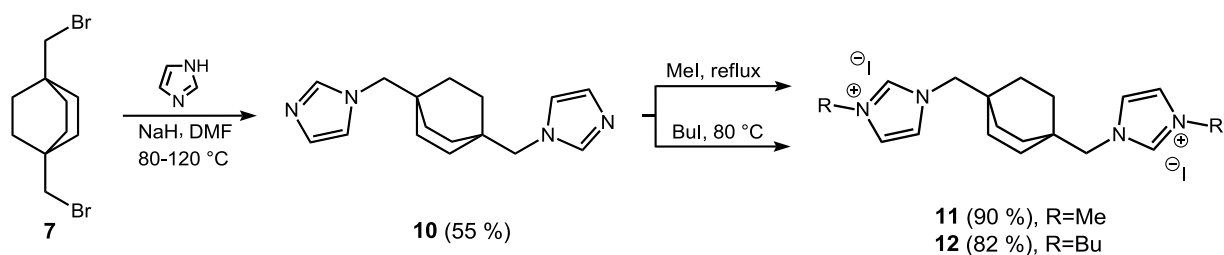


Schéma 5: Příprava bicyklo[2.2.2]oktanových derivátů **11** a **12**

Při přípravě ligandu **8** (**Schéma 6**), tedy ligandu se třemi ultraafinitními vazebnými místy, jsem se potýkala s celou řadou syntetických obtíží. Na základě zkušenosti z dřívějších experimentů prováděných v naší výzkumné skupině jsme jako první možnost pro získání požadovaného ligandu **8** zvolili zahřívání látky **10** v mnohonásobném přebytku 1-adamantylmethylbromidu. Za těchto podmínek ale reakce neprobíhala pravděpodobně z důvodu nízké reaktivity alkylačního činidla. Předpokládanou nízkou reaktivitu 1-adamantylmethylbromidu jsme zkusili obejít *in situ* přípravou reaktivnějšího jodderivátu **13**, kdy jsem ponechala reagovat látku **10** s výchozím 1-adamantylmethylbromidem v přebytku jodidu sodného v DMF. Za těchto podmínek se nám podařilo z reakční směsi izolovat látku v podobě bezbarvého prášku, avšak NMR spektra této látky neodpovídala požadovanému produktu **8** (zjistili, že se jedná pravděpodobně o látku anorganického charakteru). Rozhodli jsme se tedy málo reaktivní bromid nahradit nezávisle připraveným jodderivátem **13**, jenž jsme získali reakcí 1-adamantylmethanolu s jodidem draselným v polyfosforečné kyselině (**Schéma 6**).²⁴ Vzhledem k tomu, že zvolené podmínky (zahřívání na 80 °C v toluenu, 2 molární přebytek jodidu **13**) nezajistily posun reakce k požadovanému produktu, nás vedlo k obměně reakčních podmínek (odstranění rozpouštědla, zahřívání v 12 ekvivalentech látky **13**, zvýšení teploty až na 160 °C) se nám podařilo získat lehce nažloutlou silně polární látku. Tento materiál se nám však nepodařilo identifikovat, přestože spalovací zkouška naznačovala organickou povahu. Dále jsem se rozhodla využít alkylační činidla s lépe odstupujícími skupinami. Jako první jsem

vyzkoušela 1-adamantylmethyl-mesy lát (14), který jsem připravila známým postupem²⁵ uvedeným na Schématu 6. Nicméně, použití tohoto alkylačního činidla 14 v posledním kvarternizačním kroku rovněž neskončilo pozitivním výsledkem. Reakční směs byla zahřívána po dobu 2 týdnů na 80–110 °C v toluenu, přičemž vznikala těžce dělitelná směs látek s velkým podílem nezreagované výchozí látky 14.

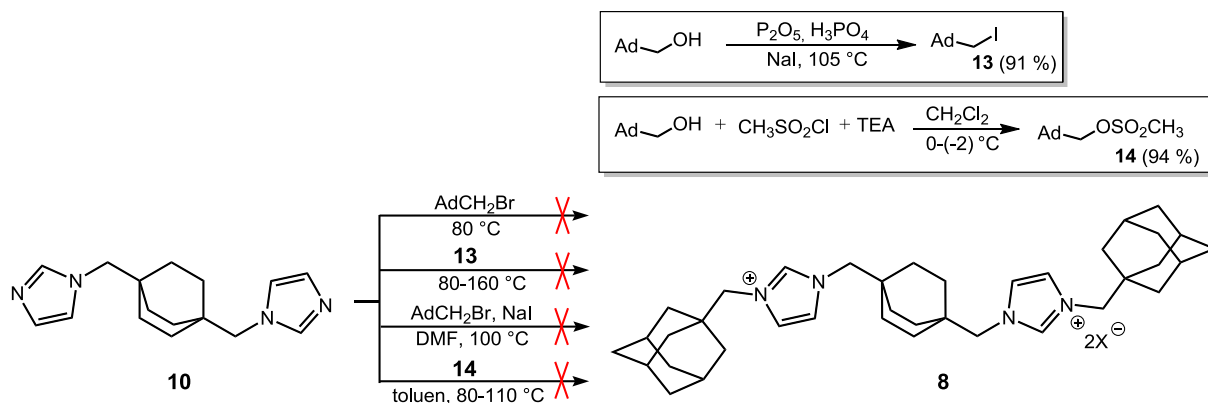


Schéma 6: Kvarternizační reakce s cílem připravit derivát 8

Po předchozích neúspěšných pokusech jsem se rozhodla pro alternativní řešení, a to převedení diolu 6 na příslušný dimesylát bicyklo[2.2.2]oktanu 15 (Schéma 7). Zatímco intermediát 15 se podařilo připravit bez komplikací a ve vysokém výtěžku 97 %, následující krok, tedy pokus o dvojnásobnou kvarternizaci 1-adamantylmethyl-1*H*-imidazolem za podmínek uvedených v reakčním schématu neposkytl požadovaný produkt 8.

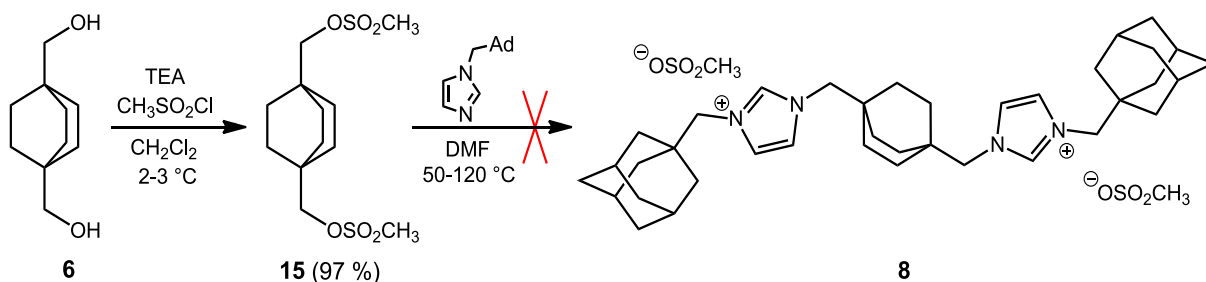


Schéma 7: Modifikace přípravy látky 8

Vzhledem k tomu, že ani potenciálně reaktivnější dimesylát 15 není vhodný pravděpodobně pro svou nedostatečnou reaktivitu, rozhodla jsem se využít jednu z nejlépe odstupujících skupin – konkrétně trifluormethansulfonát. Potřebný výchozí ester 16 jsem získala reakcí 1-adamantylmethanolu s Tf₂O ve výtěžku 93%.²⁶ V následujícím kroku byl triflát 16 použit ke kvarternizaci látky 10 (Schéma 8). Finálním srážením reakční směsi pomocí DEE se nám podařilo izolovat smetanově bílý mikrokrystalický prášek. Pomocí NMR a ESI-MS měření bylo

potvrzeno, že se jedná o požadovanou látku **8**, nicméně bylo nutné látku přečistit sloupcovou chromatografií od nežádoucích vedlejších produktů, což jak se ukázalo později, bylo značně komplikované. Látku **8** jsem tedy izolovala v relativně nízkém výtěžku 37 %.

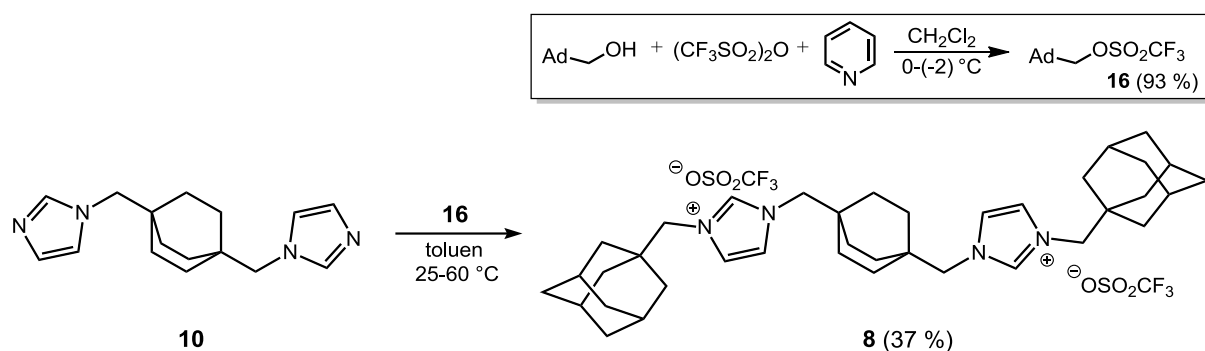


Schéma 8: Úspěšná příprava látky 8

Při snaze o přípravu benzimidazolového intermediátu **17** jsem se pokoušela využít již dříve připravený derivát **15**, ten převést nukleofilní substitucí na benzimidazolový intermediát **17**. (Schéma 9) Touto cestou se podařilo získat požadovanou látku **17** ve výtěžku 54 %, což je překvapivé zejména proto, že v případě pokusu o přípravu analogického imidazolového derivátu **10** nebyla přeměna pozorována. Následně byla látka **17** v posledním kroku podrobena dvojnásobné kvarternizaci alkylačními činidly – methyljodidem a triflátem **16** za podmínek uvedených v reakčním Schématu 9. Látku **18** jsem získala bez obtíží ve velmi vysokém výtěžku 96 % (struktura látky byla potvrzena pomocí NMR). Reakcí látky **17** s triflátem **16** vznikala směs produktů (monitorováno pomocí TLC). Vzhledem k obtížnější separaci požadované látky **9** od vedlejších produktů při čištění surové směsi sloupcovou chromatografií se tuto podařilo izolovat v nízkém výtěžku 10 %. Struktura látky **9** byla potvrzena pomocí NMR.

Tabulka 2: Parametry interakcí ligandu s β -CD a CB6–CB8 stanovené pomocí ITC.

ligand	hostitel	n	$K[\text{M}^{-1}]$	$\Delta G [\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}]$
11	β -CD	1,00	$2,33 \times 10^2$	-13.74
12	β -CD	1,00	$2,07 \times 10^2$	-13.44
12	CB6	0,42	$3,77 \times 10^5$	-32.36
12	CB7 ^a	1,05	$1,31 \times 10^{11}$	-64.53
12	CB8 ^b	0,93	$1,66 \times 10^{10}$	-59.31

T=303K; voda; kompetitor: ^a hexamethylendiamin dihydrochlorid, ^b methylviologen

U úspěšně připravených ligandů byly dále studovány schopnosti tvořit supramolekulární komplexy s cyklodextriny a cucurbit[*n*]urily. Podle výsledků získaných pomocí isotermické

titrační kalorimetrie (ITC) tvoří ligand **12** s CB7 a CB8 stabilní komplexy s asociačními konstantami řádově 10^{11} – 10^{12} M^{-1} a stechiometrií 1:1. Z naměřených hodnot asociačních konstant získaných rovněž pomocí ITC bylo zjištěno, že β -CD vykazuje překvapivě velmi nízkou afinitu k centrálnímu vazebnému místu ($K_a \sim 10^1$ – 10^2 M^{-1}), což je v příkrém rozporu s doposud zjištěnými asociačními konstantami podobných bisimidazoliových ligandů s β -CD ($K_a \sim 10^4$ M^{-1} , viz PUBLIKACE IV). Tyto neočekávaně nízké hodnoty asociačních konstant mohou být způsobeny značným sterickým pnutím mezi hostitelskou molekulou a ligandem se dvěma planárními kationtovými motivy v těsné blízkosti centrálního vazebného místa. Přehled naměřených parametrů získaných měření pomocí ITC je uveden v **Tabulce 2**.

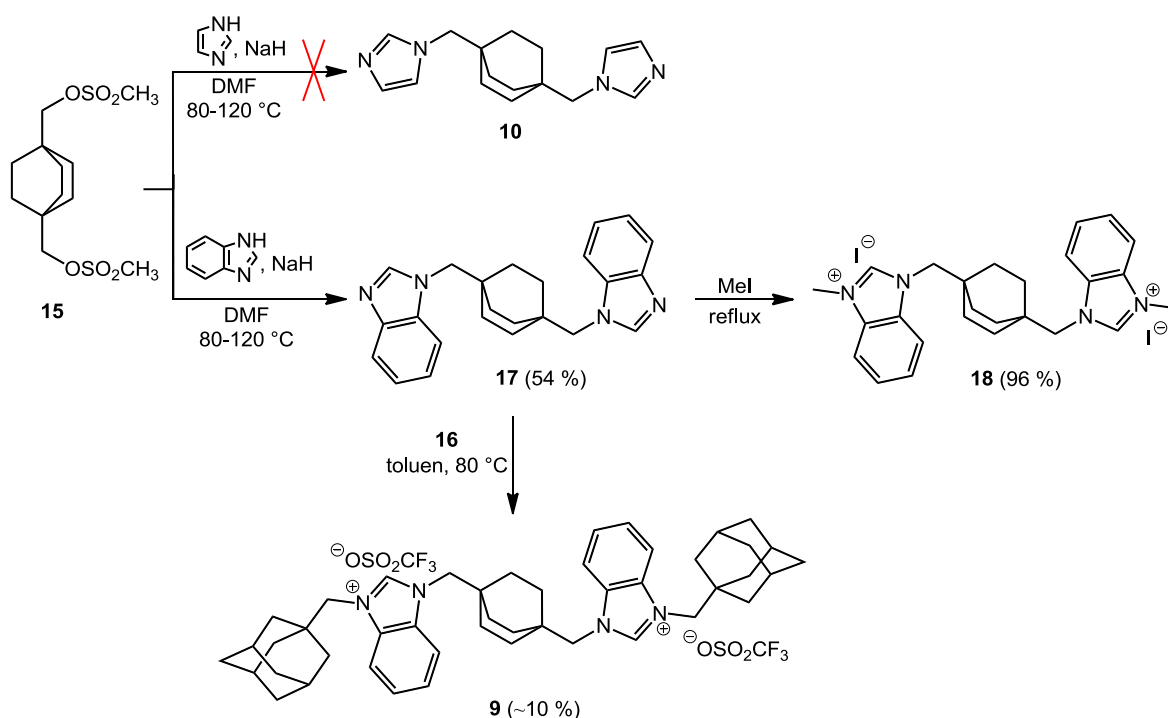
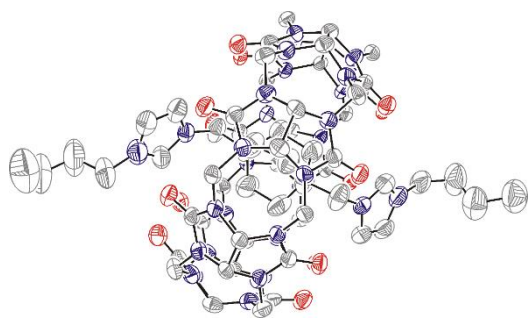


Schéma 9: Příprava bicyklo[2.2.2]oktanových derivátů **9** a **18**

Volným odpařováním rozpouštědla za laboratorní teploty se nám podařilo z roztoku D_2O vypěstovat monokrystal komplexu **12**@CB7^{BicO} a jeho strukturu potvrdit RTG difrakční analýzou (viz **Obrázek 15**). Přestože kvalita získaných difrakčních dat není příliš vysoká, uspořádání molekul v komplexu je zřejmé. Makrocyclus CB7 obsazuje podle očekávání centrální bicyklooktanové vazebné místo (BicO) a oba butyly substituované imidazoliové kationty jsou koordinované každý na protilehlém portálu. Vzdálenost těžiště bicyklooktanové klece od těžiště všech čtrnácti karbonylových kyslíků CB7 je 0,24 Å.



Obrázek 15: ORTEP diagram komplexu $12@CB7^{BicO}$. H-atomy, jodidové anionty a molekuly vody nejsou pro lepší přehlednost zobrazeny.

6. ZÁVĚR – přínos pro vědeckou komunitu

Předložená disertační práce přispívá k rozšíření poznatků v oboru supramolekulární chemie zejména popisem intermolekulárních interakcí mezi molekulami ligandů s více vazebnými místy a hostitelských molekul. Nejzajímavější poznatky lze shrnout do následujících bodů:

- Demonstrace dynamického reorganizačního chování v důsledku kooperace hostitelských molekul a připravených ligandů. Připravili jsme systém s geometrií neodpovídající individuální preferenci vazebných míst a popsali kvantitativně přitažlivé i odpudivé interakce mezi makrocykly.
- Podařilo se nám sestojit struktury v rotaxanovém uspořádání s jedním makrocyklem β -CD uzavřeným na ose ligandu pomocí dvou supramolekulárních uzávěrů–makrocyclů. Protože takové systémy, na rozdíl od klasických rotaxanů, umožňují manipulaci s uzavíracími makrocykly pomocí kompetitorů, mohou být tyto poznatky využity při návrhu a konstrukci pokročilejších supramolekulárních systémů, například molekulárních přepínačů či senzorů.
- Představili jsme první centrální vazebný motiv na bázi adamantanu vhodný ke konstrukci multitopických ligandů. Demonstrovali jsme využití tohoto motivu ke konstrukci odlišných supramolekulárních uspořádání díky vhodně nastaveným afinitám jednotlivých vazebných míst k použitým makrocyclům.

7. CURRICULUM VITAE

Jméno a příjmení (rodné): Petra Janovská (Branná)

Datum narození: 15. 9. 1986

Místo narození: Ostrava – Zábřeh

Zaměstnání

2016–dosud výzkumný a vývojový pracovník, Colorlak, a. s., Staré Město u UH

Vzdělání

2011–dosud *Doktorské studium:* UTB ve Zlíně, Fakulta technologická,
Studijní obor: Technologie potravin

2009–2011 *Magisterské studium:* UTB ve Zlíně, Fakulta technologická,
Studijní obor: Chemie potravin a bioaktivních látek – ukončeno státní
závěrečnou zkouškou

2006–2009 *Bakalářské studium:* UTB ve Zlíně, Fakulta technologická,
Studijní obor: Chemie a technologie potravin – ukončeno státní
závěrečnou zkouškou

2002–2006 Střední průmyslová škola chemická akademika Heyrovského, o.p.s.
Studijní obor: Ochrana životního prostředí – ukončeno státní maturitní
zkouškou

Stáž

6/2014–7/2014 Ústav analytické chemie Akademie věd ČR, v. v. i., oddělení
bioanalytické instrumentace, Brno

Spolupráce na projektech

- Grant Interní grantové agentury UTB ve Zlíně:
IGA/FT/2016/001 Multitopické ligandy pro pokročilé supramolekulární systémy
IGA/FT/2015/005 Syntéza a charakterizace molekulárních komponent a studium
vlastností souvisejících supramolekulárních systémů
IGA/FT/2014/002 Multikomponentní supramolekulární systémy
IGA/FT/2013/008 Syntéza a fyzikálně-chemické vlastnosti molekulárních komponent pro
supramolekulární systémy na bázi adamantanu (hlavní řešitel projektu)
IGA/FT/2012/016 Supramolekulární stavebnice – syntéza komponent na bázi adamantanu
a studium jejich fyzikálně-chemických vlastností
- Projekt OPVK CZ.1.07/2.3.00/45.0015 Centrum pro podporu přírodovědných a
technických věd: Technická a přírodovědecká laboratoř pro děti a mládež Zlínského kraje

Publikace v SCI časopisech

- E. Babjaková, **P. Branná**, M. Kuczyńska, M. Rouchal, Z. Prucková, L. Dastychová, J. Vícha, R. Vícha: An Adamantane-Based Disubstituted Binding Motif with Picomolar Dissociation Constants for Cucurbit[n]urils in Water and Related Quaternary Assemblies. *RSC Advances*, **2016**, 6, 105146–105153.
- **P. Branná**, J. Černochová, M. Rouchal, P. Kulhánek, M. Babinský, R. Marek, M. Nečas, I. Kuřitka, R. Vícha: Cooperative binding of cucurbit[n]urils and β -cyclodextrine to heteroditopic imidazolium-based guests. *The Journal of Organic Chemistry*, **2016**, 81, 9595–9604.
- **P. Branná**, M. Rouchal, Z. Prucková, L. Dastychová, R. Lenobel, R. Vícha: Rotaxanes capped with hosts: Supramolecular behavior of adamantylated bisimidazolium salts with biphenyl centerpiece *Chemistry - A European Journal*, **2015**, 21, 11712–11718.
- J. Černochová, **P. Branná**, M. Rouchal, P. Kulhánek, I. Kuřitka, R. Vícha: Determination of Intrinsic Binding Modes by Mass Spectrometry: Gas-Phase Behavior of Adamantylated Bisimidazolium Guests Complexed to Cucurbiturils *Chemistry - A European Journal*, **2012**, 18, 13633–13637.
- R. Vícha, M. Rouchal, Z. Kozubková, I. Kuřitka, R. Marek, **P. Branná**, R. Čmelík: Novel Adamantane-Bearing Anilines and Properties of Their Supramolecular Complexes with β -Cyclodextrin *Supramolecular Chemistry*, **2011**, 23, 663–677.

Příspěvky na mezinárodních konferencích

- **P. Branná**, M. Rouchal, R. Vícha: Non-Covalently Stopped Rotaxanes Based on Bisimidazolium Salts and β -Cyclodextrin *17th International Symposium Cyclodextrin*, Saarbruecken, Germany **2014**
- **P. Branná**, M. Rouchal, M. Nečas, R. Vícha: Novel guests for cucurbiturils and cyclodextrins based on bisimidazolium salts with biphenyl centrepiece *15th Österreichische Chemietage GÖCH*, Graz, Austria **2013**, PO-109
- **P. Branná**, M. Rouchal, J. Černochová, R. Vícha: Binding mode influence on gas-phase fragmentation of adamantylated bisimidazolium@cucurbit[7]uril complexes *4. EuCheMS Chemistry Congress*, Prague, Czech Republic **2012**, P-0824 (*Chem. Listy* **2012**, 106, s1275).
- E. Achbergerová, **P. Branná**, M. Rouchal, R. Vícha: Sulphonated Azo-Dyes Bearing Adamantane Moiety: Synthesis and Complexation with Cyclodextrins *13. Belgian Organic Synthesis Symposium*, Leuven, Belgium **2012**, P299.

8. SEZNAM LITERATURY

- ¹ K. A. Connors, D. D. Pendergast: *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 7607–7614.
- ² L. Cao, M. Šekutor, P. Y. Zavalij, K. Mlinarić-Majerski, R. Glaser, L. Isaacs: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 988–993.
- ³ K. Jelínková, H. Surmová, A. Matelová, M. Rouchal, Z. Prucková, L. Dastychová, M. Nečas, R. Vícha: *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2698–2701.
- ⁴ M. V. Rekharsky, T. Mori, C. Yang, Y. H. Ko, N. Selvapalam, H. Kim, D. Sobransingh, A. E. Kaifer, S. Liu, L. Isaacs, W. Chen, S. Moghaddam, M. K. Gilson, K. Kim, Y. Inoue: *PNAS* **2007**, *104*, 20737–20742.
- ⁵ S. Moghaddam, C. Yang, M. Rekharsky, Y. H. Ko, K. Kim, Y. Inoue, M. K. Gilson: *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 3570–3581.
- ⁶ D. Sigwalt, M. Šekutor, L. Cao, P. Y. Zavalij, J. Hostaš, H. Ajani, P. Hobza, K. Minarić-Majerski, R. Glaser, L. Isaacs: *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 3249–3258.
- ⁷ N. M. Green: *Biochem J.* **1963**, *89*, 585–591.
- ⁸ P. Mukhopadhyay, P. Y. Zavalij, L. Isaacs: *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14093–14102.
- ⁹ M. H. Tootoonchi, S. Yi, and A. E. Kaifer: *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 10804–10809.
- ¹⁰ S. Chakrabarti, P. Mukhopadhyay, S. Lin, L. Isaacs: *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2349–2352.
- ¹¹ A. E. Kaifer, W. Li, S. Silvi, V. Sindelar, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 6693–6695.
- ¹² M. V. Rekharsky, H. Yamamura, H. M. Kawai, I. Osaka, R. Arakawa, A. Sato, Y. H. Ko, N. Selvapalam, K. Kim, Y. Inoue: *Org. Lett.* **2006**, *8*, 815–818.
- ¹³ M. H. Tootoonchi, G. Sharma, J. Calles, R. Prabhakar and A. E. Kaifer: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 11507–11511.
- ¹⁴ L. Leclercq, N. Noujeim, S. H. Sanon, A. R Schmitzer: *J. Phys. Chem. B* **2008**, *112*, 14176–14184.
- ¹⁵ Z. Yan, Q. Huang, W. Liang, X. Yu, D. Zhou, W. Wu, J. J. Chruma, and Ch. Yang: *Org. Lett.* **2017**, *19*, 898–901.
- ¹⁶ J. Černochová, P. Branná, M. Rouchal, P. Kulhánek, I. Kuřitka, R. Vícha: *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 13633–13637.
- ¹⁷ D. S. N. Hettiarachchi, D. H. Macartney: *Can. J. Chem.* **2006**, *84*, 905–914.
- ¹⁸ D. Jiao, F. Biedermann, O. A. Scherman: *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 7739–7743.
- ¹⁹ H. L. Sun, H. Y. Zhang, D. Dai, X. Han, Y. Liu: *Chem. Asian J.* **2017**, *12*, 265–270.
- ²⁰ R. H. Golsmith *et al.*: *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7659–7669.
- ²¹ J. von Gersdorff *et al.*: *Mag. Res. Chem.* **1988**, *26*, 416–424.
- ²² J. G. Cannon *et al.*: *J. Pharm. Sci.* **1971**, *60*, 1534–1537.
- ²³ T. W. Baughman *et al.*: *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10943–10948.
- ²⁴ B. A. Reith *et al.*: *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 2728–2736.
- ²⁵ O. Nachtigall, Ch. Koerdel, L. H. Urner, R. Haag: *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 9669–9673.
- ²⁶ T. Kitagawa, Y. Idomoto, H. Matsubara, D. Hobara, T. Kakiuchi, T. Okazaki, K. Komatsu: *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1362–1369.

Ing. Petra Janovská, Ph.D.

**Studium vlivu struktury na stabilitu a uspořádání
supramolekulárních komplexů 1-adamantylových ligandů a
kavitandů na bázi cyklodextrinů a cucurbiturilů**

**Study on a relationship between structure and binding properties of
supramolecular complexes of 1-adamantylated ligands and cavitands based
on cyclodextrins and cucurbiturils**

Teze disertační práce

Vydala Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně
nám. T. G. Masaryka 5555, 760 01 Zlín.

Náklad: vyšlo elektronicky

Sazba: Petra Janovská

Publikace neprošla jazykovou ani redakční úpravou.

Rok vydání 2018

Pořadí vydání: první

ISBN 978-80-7454-780-5

