

Syntéza sedmivazebných ligandů pro supramolekulární systémy

Ing. Petr Janovský, Ph.D.

Teze disertační práce

Teze disertační práce

Syntéza sedmivazebných ligandů pro supramolekulární systémy

Synthesis of Heptatopic Ligands for Supramolecular Systems

Autor: **Ing. Petr Janovský, Ph.D.**

Studijní program: Technologie makromolekulárních látek

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

Konzultant: doc. Ing. Michal Rouchal, Ph.D.

Oponenti: prof. Ing. et Ing. Ivo Kuřitka, Ph.D. et Ph.D.
prof. Ing. Vladimír Šindelář, Ph.D.
RNDr. Petr Kulhánek, Ph.D.

Zlín, červen 2024

© Petr Janovský

Vydala **Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně** v edici **Doctoral Thesis Summary**.
Publikace byla vydána v roce 2024

Klíčová slova: hostitel–host systémy; vícevazebné ligandy; cucurbit[n]urily; cyklodextriny; molekulové stroje; redoxní systémy.

Key words: host–guest systems; multitopic guests, cucurbit[n]urils, cyclodextrins, molecular devices; redox-active systems.

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

ISBN 978-80-7678-273-0

ABSTRAKT

Vědecký pokrok posledních desetiletí ukázal nezbytnost nekovalentních interakcí pro fungování složitých systémů. Biologické systémy představují příklady úžasných molekulárních strojů, jejichž funkce využívá právě nekovalentních interakcí. Enzymy jako ATP syntáza, DNA polymeráza, proteiny jako kinesiny nebo dyneiny a receptory s vysokou rozpoznávací schopností nám ukazují, že evolucí vyvinuté důmyslné molekuly jsou schopné provádět specifickou práci v reakci na podněty nebo konat mechanický pohyb. Supramolekulární chemie se snaží tyto systémy napodobit a využít nekovalentní interakce k výstavbě a fungování molekulových strojů. Postavit funkční umělý enzym se specifitou a regulačními mechanismy jako mají přírodní systémy je velmi složitý cíl, kterého se supramolekulární chemici snaží postupně dosáhnout.

Jedním z logických směrů je využití makrocyclických sloučenin, které dokážou inkudovat do své kavity menší molekuly a tvořit s nimi stabilní komplexy typu hostitel–host. Více vazebné ligandy jsou logickým pokračováním výzkumu hostitel–host systémů, jelikož čerpají z dosud nasbíraných poznatků o afinitě a selektivitě jednotlivých makrocyclů k vazebným místům. Skládání vazebných motivů do více vazebných ligandů umožňuje tvořit velmi specifické systémy, které lze potenciálně využít jako spínače, katalyzátory a další funkční molekulární stroje.

V této práci jsou prezentovány výsledky studia redoxně aktivního tritopického *p*-fenyldiaminového ligandu a jeho komplexů s CB_n a CD. Experimentálně bylo potvrzeno, že *p*-fenyldiamin je vhodný motiv pro konstrukci redoxně aktivních více vazebných ligandů, ve kterých může figurovat jako vazebné místo pro CB_7 a CB_8 . Studovaný ligand tvořil binární komplexy s CB_n , které selektivně okupovaly *p*-fenyldiaminová místa. Ligand také tvořil stabilní komplexy s přírodními cyklodextriny (α , β , γ), které obsazovaly pouze bifenylový linker. Vzhledem k této selektivitě bylo možné vytvořit ternární komplexy, ve kterých byl cyklodextrin na ose ligandu zablokovan navázanými cucurbit[*n*]urily. V oxidovaném stavu dikation diradikálu docházelo k ovlivnění stability systémů. Především komplexy cyklodextrinů měly po oxidaci vyšší vazebné konstanty. Studium vlivu komplexace na redoxní pochody ukázalo, že reaktivní kation radikály jsou stabilizovány kavitou cucurbit[7]urilu.

Další část práce se věnuje sedmivazebným ligandům, které byly navrženy a zkonstruovány tak, aby bylo možné přeorganizovat makrocycly na ose ligandu a přecházet mezi dvěma stavy. V těchto stavech je uzamykán/odemykán cyklodextrin navázaný na ose ligandu pomocí dvou až čtyř jednotek cucurbit[*n*]urilů. K prozkoumání tohoto procesu bylo postupně připraveno 5 heptatopických ligandů lišících se strukturou vazebných motivů. Ligand první generace nebyl schopen vytvořit komplex s více jak dvěma navázanými makrocycly, především z důvodu nedostatečné protonace. Naproti tomu na ligandu druhé generace bylo možné provést

plánovanou reorganizací. CB7 vázající se na adamantanové vazebné místo dokázal „přetlačit“ sousední CB8 na další vazebné místo v důsledku repulzivních sil mezi portály CB n . Tímto došlo k uzamčení cyklodextrinu na ose ligandu. Další studované ligandy, které obsahovaly Me₂Ad motiv, měly umožnit provedení reorganizace pomocí CB8. Na systémech s tímto objemným motivem byl pozorován vliv drobných strukturních změn na průběh a výsledek komplexace s CB n . Přítomnost methylových skupin na terminálním motivu značně zpomalila průběh navázání a převlečení makrocyklu. Kvůli této kinetické bariéře nebylo možné vytvořit systém, který by analogickou reorganizací provedl s pomocí CB8.

Výsledky této práce jsou důležité pro konstrukci dalších multikomponentních systémů vícevazbených ligandů s CD a CB n . Studovaný mechanismus reorganizace a ovlivňování obsazení určitých vazebných motivů má potenciální využití pro konstrukci funkčních supramolekulárních strojů jako jsou například katalyzátory, sondy nebo spínače.

ABSTRACT

Within past decades, the scientific progress has demonstrated the necessity of non-covalent interactions for the functioning of complex systems. Biological systems represent amazing molecular machines, whose functions rely on non-covalent interactions. Enzymes like ATP synthase, DNA polymerase, proteins such as kinesins or dyneins, and receptors with high recognition capability demonstrate that these evolution-designed molecules can perform specific tasks in response to stimuli or carry out mechanical motion. Supramolecular chemistry aims to mimic these systems and utilize non-covalent interactions to construct molecular machines. The construction of functional artificial enzymes with the capabilities of natural ones is quite challenging, but chemists gradually strive to work towards such systems.

One logical direction in this endeavour is the utilization of macrocyclic compounds, which can encapsulate smaller molecules into their cavities to form stable complexes. Multivalent ligands are a natural extension of research towards host–guest systems, drawing from the accumulated knowledge of affinities and the selectivities of individual macrocycles towards binding sites. Assembling binding motifs into multivalent ligands allows the formation of highly specific systems, which could potentially be utilized as switches, catalysts, and other functional molecular devices.

This work presents the results of a study on the redox-active tritopic *p*-phenylenediamine based ligand and its complexes with CB n and CD. It was confirmed that *p*-phenylenediamine is a suitable motif for constructing redox-active multivalent ligands where it can serve as a binding site for CB7 and CB8. The studied ligand formed binary complexes with CB n units selectively occupying *p*-phenylenediamine sites. Additionally, the ligand formed stable complexes with natural cyclodextrins (α , β , γ), occupying only the biphenyl linker. Due to this selectivity, it was possible to create ternary complexes where the cyclodextrin on the ligand axis was blocked by bound cucurbit[n]urils. In the oxidized state of the dication diradical, the stability of the systems was affected by complexation. Particularly, the complexes with cyclodextrins exhibited higher binding constants after oxidation. Studying the influence of complexation on redox processes revealed that reactive cation radicals are stabilized inside the cavity of cucurbit[7]uril.

The next part of the work focuses on heptatopic ligands designed and constructed to enable the reorganization of macrocycles on the ligand axis, flipping between two states. In these states, a cyclodextrin is locked/unlocked at the ligand axis with the help of two to four cucurbit[n]uril units. To explore this process, five heptatopic ligands with varying structures of binding motifs were prepared. The ligand of the first generation was unable to form a complex with more than two bound macrocycles, likely due to insufficient protonation. Fortunately, the ligand of the second generation allowed for the planned reorganization. CB7 coming to the adamantane binding site

was able to "push" the adjacent CB8 to neighbouring binding site due to repulsive forces between the portals of CB n . This process led to the locking of the cyclodextrin unit on the ligand axis. Further studied ligands containing the Me₂Ad motif were intended to facilitate reorganization via CB8. Systems with this bulky motif showed the influence of minor structural changes on the course and outcome of complexation with CB n . The presence of methyl groups on the terminal motif significantly slowed down the process of binding and slipping-on of the macrocycle. Due to this kinetic barrier, it was not possible to create a system that would perform analogous reorganization via addition of CB8.

The results of this work are important for the construction of further multicomponent systems of multivalent ligands with CD and CB n . The studied mechanism of reorganization and manipulation of the occupancy of specific binding motifs has potential applications in the construction of functional supramolecular machines such as catalysts, probes, or switches.

OBSAH

ABSTRAKT.....	3
ÚVOD.....	8
SOUČASNÝ STAV POZNÁNÍ.....	9
1 Multitopické ligandy pro hostitel–host systémy.....	9
2 Redoxně aktivní supramolekulární systémy.....	14
VÝSLEDKY A DISKUZE.....	19
3 Tritopický ligand s <i>p</i> -fenylendiaminovými motivy.....	20
4 Heptatopické ligandy.....	27
5 ZÁVĚR.....	40
POUŽITÁ LITERATURA.....	43

ÚVOD

Supramolekulární chemie je stále ještě relativně mladým multidisciplinárním vědním oborem zabývajícím se nekovalentními komplexy dvou a více molekul nebo iontů. Nekovalentní interakce jsou běžné a nepostradatelné v biologických systémech. Díky nim je umožněno například fungování enzymů, sestavování DNA do dvoušroubovice, či genová exprese. Od roku 1967 kdy byl syntetizován první crown-ether byla udělena Nobelova cena za supramolekulární chemii již dvakrát a výzkum v této oblasti se stále více rozmáhá. Především hostitel–host chemie využívající makrocyclické sloučeniny jako jsou například cucurbit[*n*]urily a cyklodextriny představuje vysoce perspektivní oblast. Výzkum komplexů tohoto typu může být základem pro konstrukci sofistikovaných supramolekulárních struktur jako jsou třeba (pseudo)rotaxany, katenany, které mohou být využity jako molekulové stroje, umělé enzymy nebo sondy. Komplexace molekul pomocí hostitelských sloučenin dokáže často měnit fyzikálně–chemické vlastnosti hosta, čehož se využívá při aplikacích těchto supramolekulárních systémů. Právě práce autorů oceněných Nobelovou cenou za chemii v roce 2016 ukázala, jaký potenciál mají molekulové stroje. Systémy jako umělé svaly, molekulové motory či výtahy by mohly představovat jen pomyslným začátkem možných aplikací vzešlých z této vědní disciplíny.

SOUČASNÝ STAV POZNÁNÍ

1 Multitopické ligandy pro hostitel–host systémy

Hostitel–host systémy

Revoluční objevy Crama,¹ Pedersona² a Lehna³ za které dostali Nobelovu cenu v roce 1987 daly základ supramolekulární chemii a pomohly ji významnou měrou posunout do dnešní podoby. Laureáti Nobelovy ceny z roku 2016 Jean-Pierre Sauvage,⁴ Fraser Stoddart⁵ a Ben Feringa⁶ ukázali možný potenciál této vědní disciplíny, tedy využití nekovalentních interakcí ke konstrukci molekulárních strojů. Typické je používání makrocyclických sloučenin, které mají definovanou kavitu, do které mohou být inkludovány jiné sloučeniny nebo jejich části, případně ionty. Dle objemu kavity a elektronové hustoty nebo přítomnosti náboje v různých částech makrocyclu lze dosáhnout značné selektivity vůči různým substrátům a rovněž různé stability komplexu. Hostitel–host chemie umožňuje konstrukci složitých systémů, které mohou například reagovat na vnější podnět (Obrázek 1) nebo měnit fyzikálně-chemické vlastnosti substrátu (rozpuštnost, stabilita, spektrální odezva).⁷ Tyto komplexy jsou většinou zkoumány v roztoku, přičemž studie realizované v roztoku jsou často doplňovány experimenty popisující hostitel–host komplexy v plynné⁸ nebo pevné fázi.^{9,10}



Obrázek 1 Příklad hostitel–host komplexů β -cyklodextrinu.¹¹

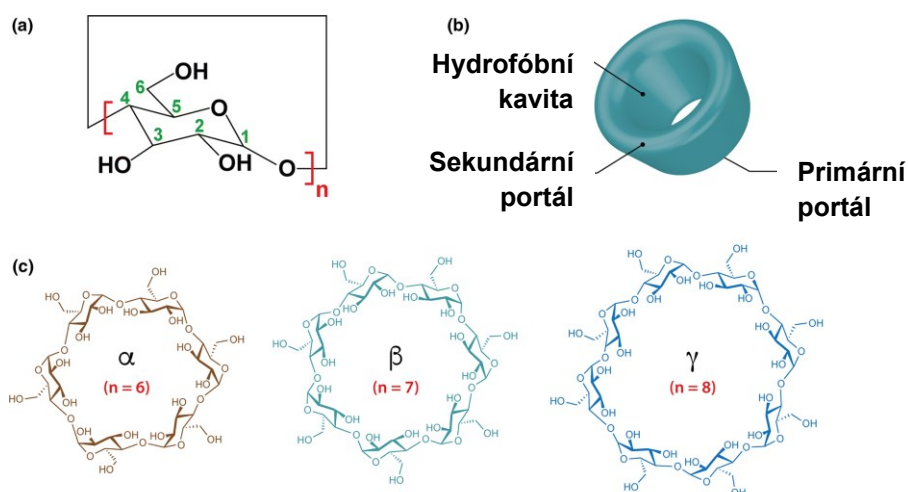
Studium hostitel–host systémů dává možnost pochopit molekulární podstatu biologických pochodů, jelikož v živých systémech je tvorba komplexů pomocí nekovalentních interakcí běžná, především v chemii enzymů.¹² Hostitel–host systémy mohou být využity jako senzory,¹³ systémy na dopravu léčiv,¹⁴ prepínače,¹⁵ katalyzátory¹⁶ a další molekulární nástroje.

Na základě struktury molekul účastnících se tvorby komplexu a prostředí, ve kterém se tyto děje odehrávají, jsou pochopitelně využívány různé typy nekovalentních interakcí. V případě komplexů, v nichž jako hostitelské sloučeniny vystupují cyklodextriny, které disponují nepolární kavitou, přispívá ke stabilitě komplexu velkou měrou hydrofobní efekt (za předpokladu, že se děj odehrává v polárním prostředí). V komplexech s crown-ethery hrají prim převážně vodíkové vazby a elektrostatické interakce a jsou tedy stabilnější v nepolárním prostředí či plynné fázi.

Makrocyclické sloučeniny

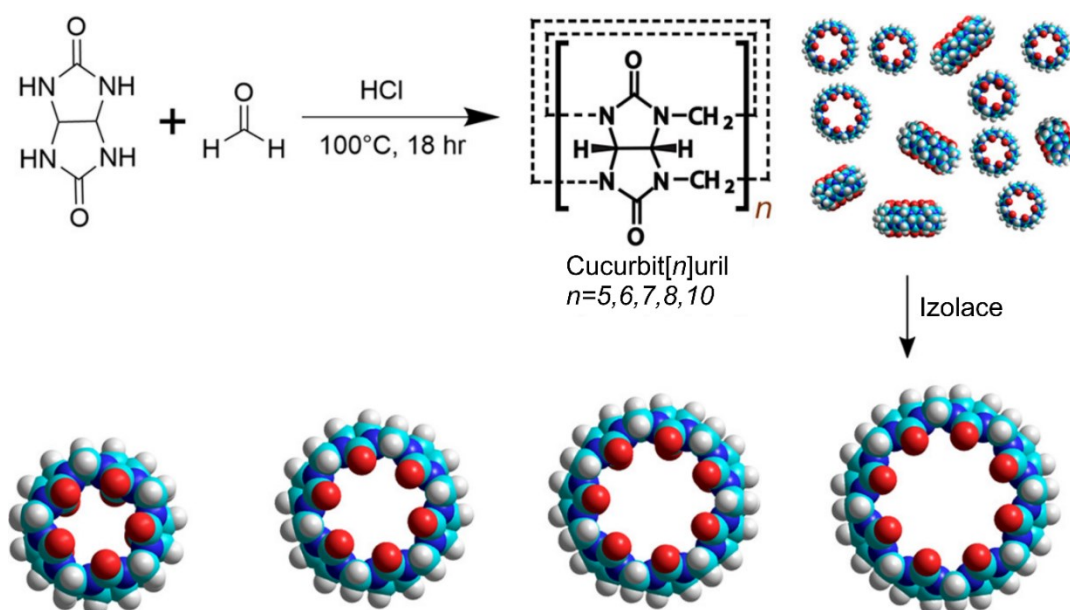
Jedná se o cyklické sloučeniny obsahující definovanou kavitu, do které dokážou inkludovat molekuly a/nebo ionty pomocí nekovalentních interakcí jako je hydrofobní efekt, vodíkové vazby a ion–dipólové interakce, čímž je možné dosáhnout značné selektivity vůči substrátům.¹⁷

Mezi nejpoužívanější makrocyclické sloučeniny spadají cyklodextriny (CD). Jejich objevení se datuje do roku 1891, ačkoliv jejich struktura byla potvrzena až v roce 1970. Cyklodextriny se vyrábí biosynteticky, degradací škrobu za použití bakterií *Bacillus macerans*. Jedná se o ve vodě rozpustné cyklické oligosacharidy složené z α -(1,4) spojených glukózových jednotek (Obrázek 2). Nejběžnější přírodní cyklodextriny (α -, β - a γ -) jsou složené ze šesti, sedmi a osmi glukózových jednotek. CD s vyšším¹⁸ či nižším¹⁹ počtem glukózových jednotek jsou známé, z pohledu supramolekulární chemie ale ne tolik zajímavé. Nejběžnější přírodní CD mají tvar komolého kužele s nesymetrickými portály.^{20,21} Kavita je hydrofobní a vnější plášť makrocyclicku hydrofilní, což jsou vhodné vlastnosti pro tvorbu hostitel–host komplexů ve vodném prostředí. Ve vodném prostředí je hnací silou vzniku komplexu převážně hydrofobní efekt. Vodíkové vazby hydroxylových skupin na portálech cyklodextrinu se účastní stabilizace komplexu již méně, neboť jsou saturovány molekulami vody. CD tvoří komplexy s neutrálními i iontovými sloučeninami, ovšem kvůli slabému parciálně kladnému náboji v kavitě interagují s kationty převážně na portálech. Vazebnými motivy jsou často klecové uhlovodíky či aromatické sloučeniny s vhodně umístěnými substituenty. Mezi motivy se silnou vazbou k cyklodextrinům se například řadí adamantan-1-karboxylová kyselina ($\log K_{\beta\text{-CD}}=4,3$), 4-aminodiamantan ($\log K_{\beta\text{-CD}}=4,9$), triamantan-9-karboxylová kyselina ($\log K_{\gamma\text{-CD}}=5,4$)²¹ a také motiv 1-(4-(1-adamantyl)benzyl)-1*H*-imidazolium-jodid ($\log K_{\beta\text{-CD}}=6,4$).²² Přírodní CD našly své využití nejen v supramolekulární chemii,^{23,24} ale také jako součást katalyzátorů,^{25–27} senzorů^{28–30} či přepínačů.³¹ Cyklodextriny je také možné aplikovat v separačních technikách, kde se využívá jejich schopnosti tvořit diastereomerní komplexy s chirálními látkami. Dále také ve farmacii, kde se využívá schopnosti cyklodextrinů zvyšovat rozpustnost látek ve vodném prostředí³² nebo vystupovat jako nosiče léčiv.⁴³ Cyklodextriny je možné relativně snadno substituovat, díky čemuž se jejich aplikační potenciál ještě rozšiřuje^{34,35} a to například v separačních technikách^{36,37} nebo jako součást katalyzátorů.^{38,39} Permethylované a hydroxypropyl cyklodextriny mají vyšší rozpustnost ve vodě a tvoří stabilnější komplexy s neutrálními látkami. Aniontové sulfobutylether CD mají zase vyšší afinitu vůči kationtům.⁴⁰ Substituce se provádí na hydroxylových skupinách atomů C-3, C-5 a C-6, přičemž je možné provádět i selektivní monosubstituci.⁴¹



Obrázek 2 Struktura a rozměry CD.⁴²

Cucurbit[n]urily (CB_n) jsou rigidní makrocyclické sloučeniny vznikající kyselé katalyzovanou kondenzací formaldehydu a glykolurilu. První publikace popisující syntézu cucurbit[n]urilů vyšla již v roce 1905,⁴³ ovšem jejich struktura byla potvrzena až v roce 1981 (Obrázek 3). Prvním objeveným homologem byl CB_6 , později se ukázalo, že reakcí za mírnějších podmínek je možné zvýšit zastoupení také ostatních homologů, konkrétně CB_5 , CB_7 , CB_8 a dokonce CB_{10} . I přesto je CB_6 ve směsích nejvíce zastoupený, což je dáno jeho vyšší stabilitou, ve srovnání s ostatními homology. Glykolurilové jednotky spojené dvojicemi methylenových můstků tvoří rigidní symetrický makrocyklus s nepolární kavitou a dvěma portály lemovanými karbonylovými atomy kyslíku, díky kterým nesou portály CB_n silný parciální záporný náboj. Vzhledem k jejich struktuře jsou CB_n perfektními receptory nejen pro kationty, ale především pro organické látky obsahující 1 až 2 kladné náboje a nepolární motiv. Výsledný komplex je stabilizován pomocí hydrofobního efektu kavity a dále ion–dipólovými interakcemi portálů. Alkyl amoniové soli, klecové uhlovodíky a jim podobné struktury dosahují ve vodném prostředí řádově vyšších vazebných konstant ve srovnání s jinými makrocycly jako CD, crown-ethery nebo calixareny. Motivy s vysokými vazebnými konstantami jsou například hexamethylen diamonium dichlorid ($\log K_{CB_6}=8,9$), *p*-xylylen diamonium dichlorid ($\log K_{CB_7}=9,3$), bis(4,9-trimethylamonium)diamantan dichlorid ($\log K_{CB_7}=17,9$) a 3,5-dimethyladamantyl amonium chlorid ($\log K_{CB_8}=11,6$).⁴⁴ CB_n jsou omezeně rozpustné ve vodném prostředí. Zatímco CB_5 a CB_7 jsou jen slabě rozpustné ($20\text{--}30\text{ mmol}\cdot\text{l}^{-1}$), CB_6 a CB_8 jsou ve vodě prakticky nerozpustné. Rozpustnost CB_n se ovšem zvyšuje v roztocích solí, kyselin či hostujících molekul.⁴⁵



Obrázek 3 Struktura a schéma syntézy CB_n .⁴⁶

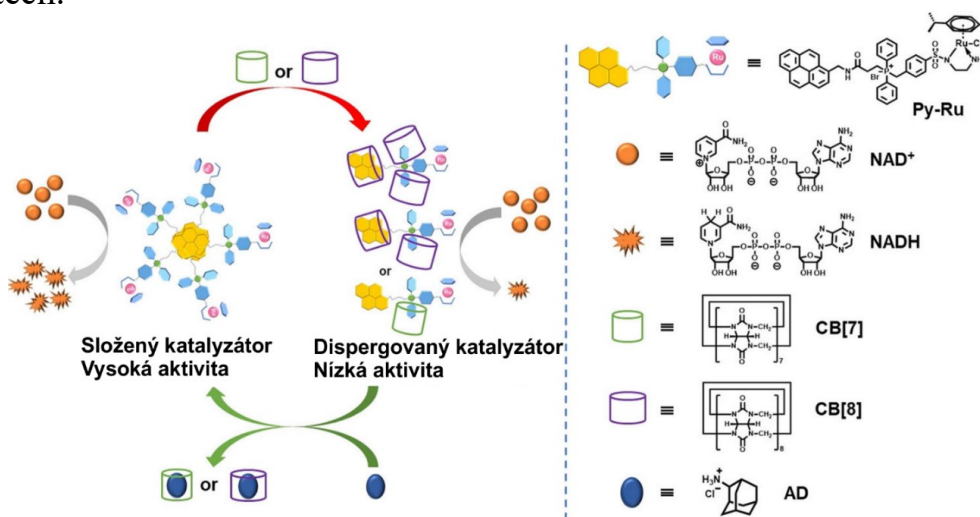
Hostitel–host systémy vícevazebných ligandů

Od dob objevení supramolekulárních vlastností CB_n a CD bylo publikováno značné množství odborných prací zaměřujících se na hostitel–host systémy, ve kterých tyto makrocykly vystupují. Nemalá část těchto prací se zabývá vícevazebnými ligandy, respektive jejich komplexy s makrocyclickými sloučeninami. V následujícím textu jsou představeny hostitel–host systémy na bázi vícevazebných ligandů, a to od těch jednodušších, vývojově důležitých až po aktuální stav problematiky a možné aplikace.

Jednou z oblastí, na kterou se zaměřuje využití vícevazebných ligandů pro hostitel–host systémy jsou katalyzátory. V posledních letech se do rotaxanových struktur implementují katalytická centra s cílem využít chemické prostředí makrocyklů pro konstrukci ovladatelných katalyzátorů a/nebo katalyzátorů pro stereoselektivní syntézu.^{47,48} Oblíbené jsou například rotaxanové katalyzátory, které využívají sekundární aminy jako aktivní místo pro iminiovou nebo enamínovou katalýzu reakcí jako je třeba Michaelova adice. Především ve spojení s crown-ethery, které mohou v závislosti na pH, a z toho plynoucí protonace sekundárního aminu (aktivního místa), měnit pozici na rotaxanu a tedy (de)aktivovat katalyzátor.⁴⁹

Shu Wang a spoluautoři publikovali studii,⁵⁰ ve které využívají hostitel–host komplexy pro řízení katalytické aktivity. Katalyzátor pro transferovou hydrogenaci NAD^+ obsahoval komplexované ruthenium a jako vazebné motivy pyren a difenylbenzylfosfonium-bromid (dále jen „fosfonium“). Takto strukturovaný ligand vytváří, díky hydrofobnímu efektu a $\pi \cdots \pi$ interakcím pyrenových jednotek, ve vodných roztocích nanočástice, které zvětšují povrch pro přístup substrátu, a tedy i katalytickou aktivitu (Obrázek 4). V minulosti bylo dokázáno, že komplexací s makrocyclickými sloučeninami (například s CB_7 a CB_8) lze tyto agregáty

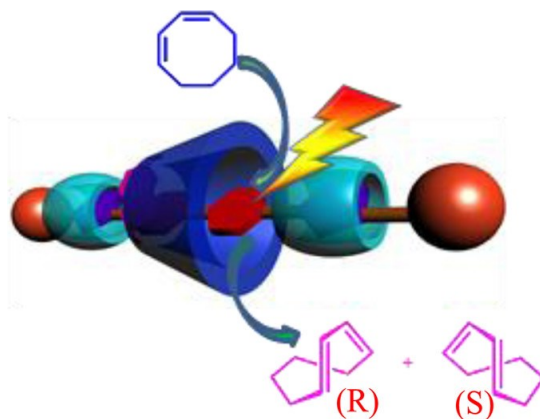
porušit.^{51,52} V případě pyren-rutheniového katalyzátoru došlo po komplexaci s CB7 i CB8 ke značnému poklesu katalytické aktivity v důsledku disociace agregátů a tím způsobeného zmenšení aktivního povrchu. Hostitel–host komplexy byly zkoumány pomocí UV-vis, ITC, fluorescenční emisní spektroskopie a NMR. Cucurbit[7]uril tvořil s ligandem komplex v poměru 1:1, přičemž makrocyklus obsazoval jen jeden z fenylů fosfoniového kationtu. Vazebné chování s CB8 bylo odlišné oproti menšímu homologu, po přidání CB8 se v roztoku objevily dva komplexy se stechiometrií 1:2 a 1:3 (ligand:CB8), přičemž obsazen byl pyren a jedna či obě fenylové jednotky fosfoniové skupiny. Tento pyren-rutheniový katalyzátor (ve formě nanočástic) byl použit pro redukci NAD^+ na NADH . Reakční rychlost po komplexaci s CB7 nebo CB8 klesla na zhruba 40 % a 13 % původní aktivity. Pro obnovení původní funkce katalyzátoru byl použit kompetitor pro příslušný CB_n , což vedlo ke zvýšení aktivity na 85 % (CB7) a 77 % (CB8) původních hodnot pro nekomplexovaný katalyzátor. Jedná se tedy o zajímavý princip kontroly katalytické aktivity pomocí hostitel–host chemie, kdy samotným cílem není katalytické centrum, na které se supramolekulární katalyzátory povětšinou zaměřují,⁵⁰ ale vedlejší procesy ovlivňující katalytickou aktivitu, jako je v tomto případě velikost aktivního povrchu a dostupnost katalyzátoru v agregátech.



Obrázek 4 Mechanismus ovlivňování aktivity supramolekulárního katalyzátoru.⁵⁰

Profesor Yang a spoluautoři využili ve své práci modifikovaný γ -cyklodextrin jako funkční/aktivní makrocyklus ukotvený na vhodném místě osy ligandu pomocí dvou pevně vázaných a zároveň mechanicky uzamčených CB6, které tvoří rotaxanovou strukturu (Obrázek 5).⁵³ Rotaxan byl syntetizován pomocí cykloadiční reakce uvnitř kavity CB6. Centrální, propargyl aminem disubstituovaný, bifenylový motiv s navázaným CD byl podroben 1,3-dipolární cykloadici s 2-(*tert*-butylamino)ethyl azidem v přítomnosti CB6, což umožnilo vznik rotaxanové struktury s centrálně vázaným CD a dvěma molekulami CB6 vázanými na vzniklých triazolových kruzích, přičemž *tert*-butylové motivy sloužily jako „zátky“ zabráňující vyvlečení CB6. Vzniklý rotaxan byl využit jako katalyzátor pro fotoizomeraci (*Z*)-1,3-cyclooktadienu uvnitř kavity γ -CD vázaného na osu rotaxanu. Bifenylová část molekuly sloužila nejen

jako vazebné místo pro CD, ale zároveň také jako fotosenzitizátor pro fotochemickou izomeraci. Pro přípravu rotaxanu a samotnou fotoizomeraci byly mimo přírodního γ -CD použity také vybrané deriváty modifikovaných derivátů γ -CD. Fotochemická reakce probíhala ve vodném roztoku rotaxanu a (*Z*)-cyklooktenu za ozařování UV světlem o vlnové délce 280 nm. Produkt reakce katalyzované rotaxanem obsahujícím přírodní γ -CD vykazoval enantiomerní přebytek $ee=4,7\%$. V případě rotaxanového katalyzátoru s modifikovaným γ -CD činil enantiomerní přebytek až $15,3\%$.⁵³



Obrázek 5 Model rotaxanového katalyzátoru.⁵³

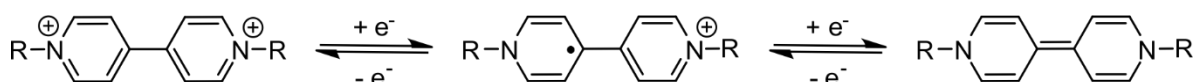
2 Redoxně aktivní supramolekulární systémy

Pro konstrukci složitých supramolekulárních systémů, jako jsou třeba molekulové stroje, je nezbytné mít kontrolu nad uspořádáním komplexů. Tyto procesy mohou být kontrolovány určitými podněty, jako jsou třeba elektromagnetické záření, změna pH, přidání kompetitoru, nebo změna redoxního stavu některé z komponent systému. Redoxní reakce jsou velmi populární pro jejich roli v biologických systémech. Z toho důvodu jsou častým předmětem zájmu také v hostitel–host komplexech, a především v těch, využívajících CB_n . Redoxní reakce často způsobují změnu elektronové hustoty nebo rovnou náboje v molekule. To může velmi snadno způsobit reorganizaci daného komplexu, jelikož se na stabilizaci komplexů s CB_n podílí ion–dipólové interakce mezi kationty a portály makrocyklu.

Redoxně aktivní motivy v hostitel–host systémech

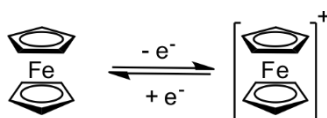
Pro konstrukci redoxně aktivních supramolekulárních systémů je nezbytné použít vhodné strukturní motivy, které mohou sloužit jako vazebná místa a zároveň je možné je oxidovat či redukovat (chemicky nebo elektrochemicky). Tyto procesy by měly být v ideálním případě vratné. Redoxní reakce často ovlivňují náboj sloučeniny, což může mít za následek reorganizaci či změnu stability komplexu, díky čemuž je možné konstruovat molekulární přepínače a jiné složité supramolekulární systémy.^{54,55}

Častým vazebným motivem v supramolekulárních systémech, strojích či spínačích je dikation 4,4'-bipyridinia (viologen). A to především v uskupeních využívajících cucurbit[*n*]urily jako hostitelské molekuly, jelikož vzdálenost mezi náboji z něj dělá vhodný vazebný motiv pro CB6 a CB7^{56,57} s vazebnými konstantami $K_{Me_6CB6}=10^5 M^{-1}$ a $K_{CB7}=10^6 M^{-1}$.⁵⁸ Uplatňuje se ovšem i v komplexech s CB8, a to v případě donorně–akceptorních komplexů s elektronově bohatými aromáty a nebo dimeru kation radikálu viologenu, jak bylo zmíněno výše.⁵⁹ Bipyridinium podléhá vratné dvouelektronové redukci ($E_{1/2} = -0,45 V$ oproti SHE (vodíková elektroda) pro methyl viologen)⁶⁰, přičemž meziproduktem je kation radikál a produktem je neutrální chinonová struktura (Obrázek 6).⁶¹ Redukce značně ovlivňuje rozložení náboje v bipyridiniovému motivu,⁶² kdy, mimo jiné, dochází k dimeraci vzniklého kation radikálu.⁶³ Uvedené procesy je možné využít ke konstrukci složitých supramolekulárních systémů a redoxně aktivních supramolekulárních prepínačů,^{64,65} jelikož vazebné konstanty CB*n* nebo CD se pro různé oxidační stavy viologenu značně liší.⁶⁶



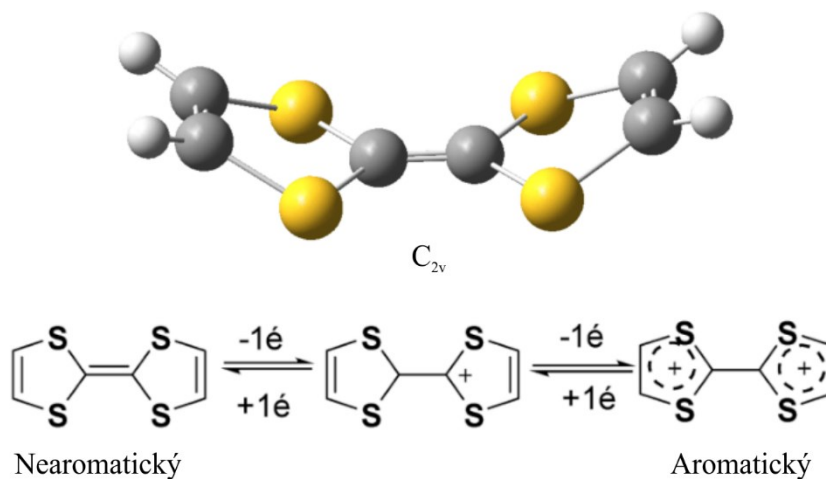
Obrázek 6 Schéma redoxní aktivity viologenu.

Dalším relativně často používaným redoxně aktivním vazebným motivem pro CD a CB*n* je ferrocen. Jedná se pravděpodobně nejznámějšího zástupce metalocenů, což jsou sloučeniny, jejichž struktura je tvořena dvěma cyklopentadienidovými anionty vázanými k iontu kovu v tzv. sendvičové struktuře. V případě ferrocenu je tímto iontem Fe^{2+} . Vzhledem k tomuto uspořádání je ferrocen relativně objemnou sloučeninou a vhodně substituovaný tak může představovat zajímavý vazebný motiv pro makrocyclické sloučeniny. Substituované a disubstituované ferroceny tvoří velmi stabilní komplexy například s β -CD ($K=10^3-10^4 M^{-1}$)^{67,68} nebo CB7 ($K=10^9-10^{15} M^{-1}$).^{69,70} Ferrocen je překvapivě stabilní sloučenina (až do 400 °C) a i přesto reaktivní jako superaromatický vůči elektrofilům, díky čemuž lze snadno připravit řadu jeho derivátů.⁷¹ Vzhledem k přítomnosti dvojmocného železa ve struktuře ferrocenu, podléhá tato sloučenina reverzibilní jednoelektronové oxidaci ($E_{1/2}=0,4 V$ oproti SCE (kalomelová elektroda)) (Obrázek 7). Oxidace ferrocenu pochopitelně ovlivňuje jeho supramolekulární chování, jak bylo zjištěno z měření cyklické voltametrie. Zatímco β -CD tvoří s ferrocenem stabilní komplex ($K=2 \times 10^3 M^{-1}$), k oxidovanému metalocenu se cyklodextrin neváže. Po komplexaci (trimethylamonium-methyl)ferrocenu s β -CD dochází ke snížení rychlosti oxidace 20–50× oproti nekomplexovanému ligandu. Po oxidaci také došlo poklesu vazebné konstanty komplexu oxidovaného (trimethylamoniummethyl)ferrocena z $K_{red}=5 \times 10^3 M^{-1}$ na $K_{ox}=20 M^{-1}$.⁷² Pokles hodnoty K byl zaznamenán i v případě komplexu s CB7, a to vzhledem k přítomnosti vzniklého kationtu po oxidaci uvnitř kavity makrocyccklu.^{73,74}



Obrázek 7 Oxidace ferrocenu.

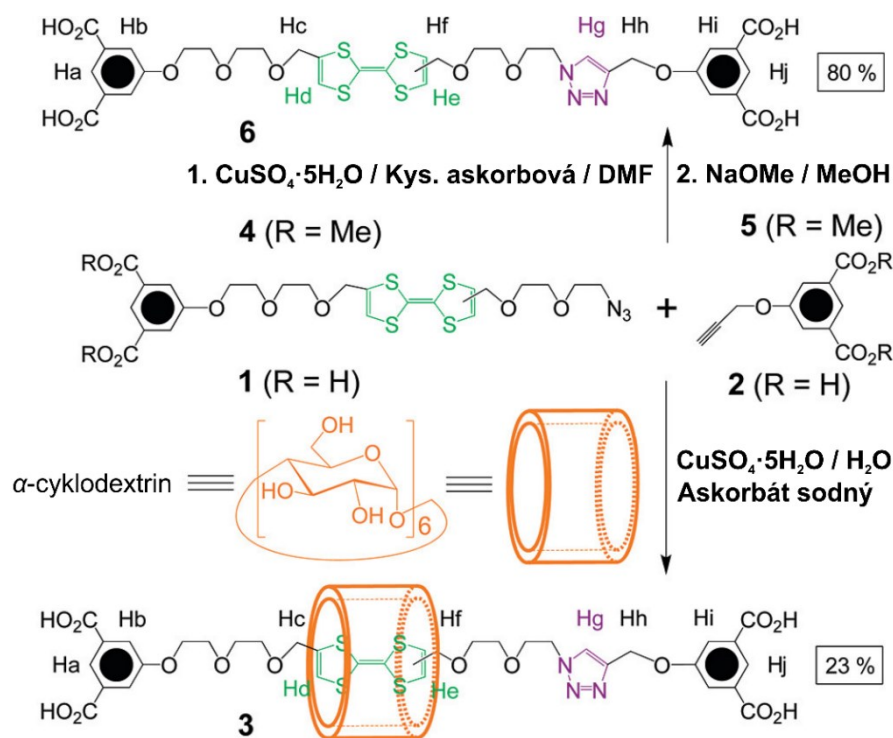
Především v posledních letech se objevuje v supramolekulárních systémech jakožto vazebný motiv tetrathiafulvalen (TTF). TTF a jeho deriváty jsou sírné sloučeniny složené ze dvou 1,3-dithiolylydenových kruhů spojených dvojnou vazbou, které se proslavily především v materiálové chemii jako součást organických vodičů⁷⁵ nebo jako první organický kov (tzv. Bechgaardova sůl).⁷⁶ TTF je elektronově bohatá sloučenina, i proto vystupuje často v donorně–akceptorních komplexech jako donor elektronů. Jeho charakteristickou vlastností je možnost oxidace, přes stadium kation radikálu po ztrátě prvního elektronu, až po dikation po ztrátě druhého elektronu. Každý z kruhů tetrathiafulvalenu má 7 π elektronů, z toho důvodu se oxidací (odebrání $2 \times 1e^-$) stává TTF^{2+} aromatickým, a tedy i planárním (Obrázek 8). Oxidace probíhá při nízkých potenciálech ($E^{1/2} = 0,37$ V a $E^{2/2} = 0,67$ V oproti SCE), které mohou být modifikovány přidáním substituentů.⁷⁷ Přidáním konjugovaných linkerů ke kruhům TTF je možné syntetizovat velké množství různě objemných motivů s lišícím se potenciálem, což umožňuje inkorporovat TTF do celé řady systémů.^{78,79} Mimo ligandů pro supramolekulární systémy se TTF často vyskytuje v makrocyclických sloučeninách⁸⁰ jako redoxně aktivní element v samotném makrocyklu⁸¹ a/nebo na postranních řetězcích.⁸² Mimo jiné je používán v polymerech,⁸³ katalyzátorech⁸⁴ či organických vodičích.^{85,86}



Obrázek 8 Struktura a oxidace TTF.⁸⁶

Redoxní aktivita v hostitel–host systémech

Komplexy neutrálního TTF s CD byly využity pro syntézu redoxně přepínatelného rotaxanu s α -cyklodextrinem.⁸⁷ Cyklodextrin byl zafixován na ose ligandu obsahující dvě objemné skupiny zabraňující jeho vyvlékání. Jedna z těchto skupin byla navázána na ligand pomocí klik reakce. Vzniklý triazolový kruh byl dále využit jako sekundární vazebné místo. Pomocí NMR (ROESY experimentů) bylo potvrzeno, že v rotaxanové struktuře okupuje α -CD tetrathiafulvalenové vazebné místo (Obrázek 9). Po oxidaci pomocí $\text{Fe}(\text{ClO}_4)_3$ nebo D_2O_2 v D_2O na kation radikál či na dikation došlo k posunu CD na původně nepreferovaný triazolový motiv. Z voltamogramů bylo patrné, že ve srovnání s volným ligandem docházelo v případě rotaxanu k posunu k vyšším potenciálům. Jednalo se tedy o jednoduchý, ve vodě rozpustný, redoxní přepínač operující při nízkých potenciálech.



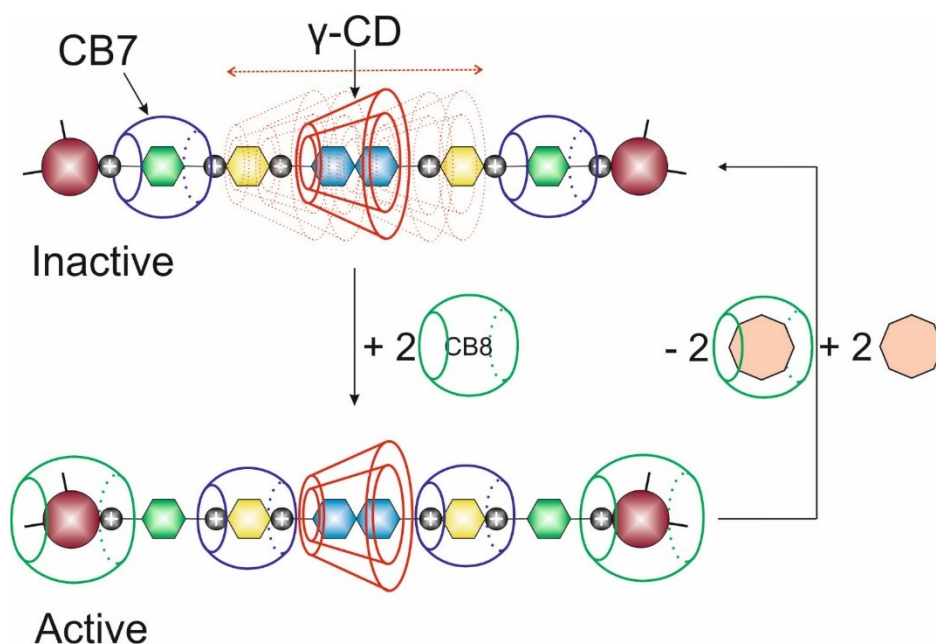
Obrázek 9 Příprava a struktura TTF rotaxanu.⁸⁷

CÍLE DIZERTANČÍ PRÁCE

- Primárním krokem bude návrh struktur cílových heptatopických ligandů, vycházející z detailní literární rešerše vzhledem ke známým vícevazebným ligandům a vazebným motivům. Dále také návrh syntetických strategií pro cílové ligandy.
- Prvním cílem práce bude příprava navržených struktur včetně optimalizací jednotlivých kroků syntéz. Finální struktury a meziprodukty budou charakterizovány pomocí instrumentálních metod jako je ^1H a ^{13}C NMR včetně 2D NMR experimentů, hmotnostní spektrometrie (MS) a elementární analýzy (EA).
- Dále budou prozkoumány supramolekulární komplexy modelových ligandů, reprezentující určité části cílových struktur z důvodu ověření navrženého mechanismu výměny vazebných míst. V případě ligandů obsahující redoxně aktivní motivy, bude prozkoumán vliv těchto redoxních pochodů na supramolekulární komplexy, mimo jiné i s pomocí cyklické voltametrie.
- Druhým cílem práce bude studium komplexů samotných heptatopických ligandů s cyklodextriny (CD) a cucurbit[*n*]urily (CB*n*). Možnosti tvorby ternárních a kvarterních komplexů, jejich chování v přítomnosti kompetitoru a reorganizace v reakci na přítomnost určitého makrocyklu. Tyto komplexy budou zkoumány pomocí NMR, ITC a také v plynné fázi pomocí MS s použitím iontové mobility.
- Získané výsledky budou následně publikovány v mezinárodním impaktovaném odborném periodiku.

VÝSLEDKY A DISKUZE

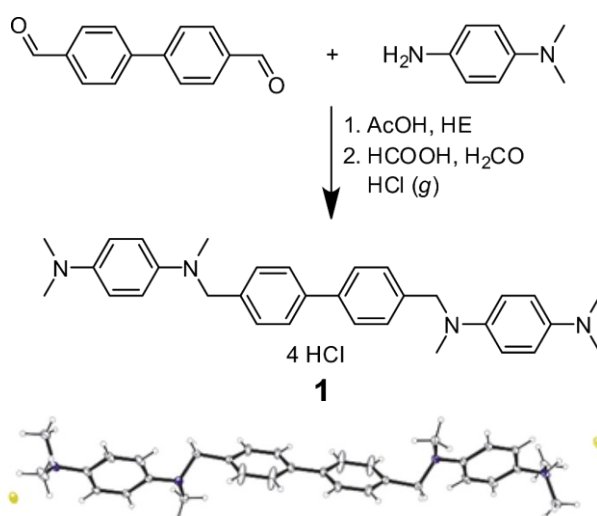
V rámci disertační práce byly připraveny vícevazebné ligandy a byly studovány jejich supramolekulárních vlastnosti. První část se zaměřuje na popis modelového tritopického ligandu obsahujícího redoxně aktivní *N,N,N',N'*-*p*-fenylendiaminové jednotky, které již figurovali jako ligand pro CB7, ale nikdy nebyly využity jako vazebný motiv nebo redoxní centrum ve vícevazebných ligandech. Další část disertační práce je věnována přípravě a popisu supramolekulárního chování sedmivazebných ligandů, sloužících jako modelové struktury pro říditelné molekulové stroje, například katalyzátory či molekulární přepínače. Struktura těchto ligandů umožňuje studium řízení pohybu makrocyclů po ose ligandu v závislosti na použitých makrocyclických sloučeninách a kompetitorech (Obrázek 10).



Obrázek 10 Předpokládaná reorganizace komplexu na základě složení směsi.

3 Tritopický ligand s *p*-fenylendiaminovým motivy

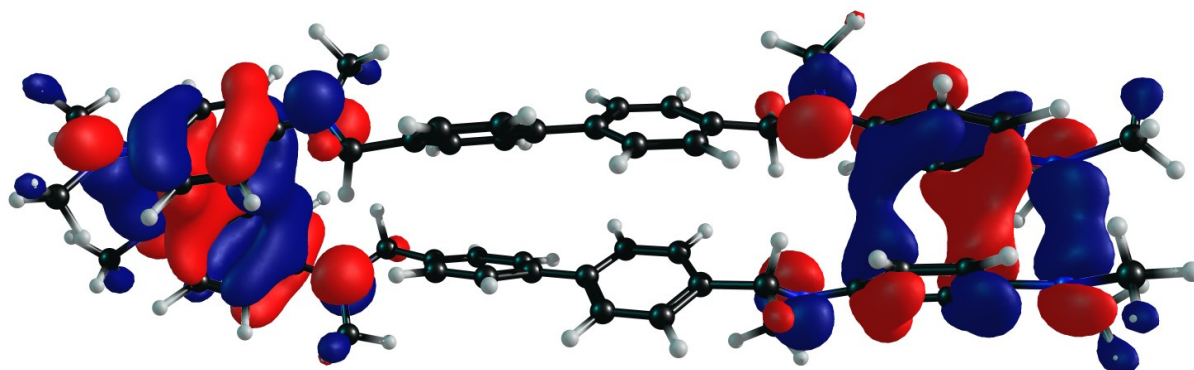
Při konstrukci složitějších supramolekulárních systémů je nezbytné vhodně vybrat vazebná místa, a to jak z pohledu vazebných konstant k daným hostitelským molekulám, tak z pohledu syntézy, geometrických parametrů, flexibility či možnostem další modifikace. Jako vazebná místa pro CB7 byly uvažovány struktury, mezi nimiž byl i *p*-fenylendiamin, jenž má známou vazebnou konstantu pro CB7 $K_{CB7} \sim 10^6 \text{ M}^{-1}$. Přestože se jedná o jednoduchý motiv aromatického diaminu, v literatuře se vyskytuje jen zlomek případů, kdy byl využit pro konstrukci složitějších supramolekulárních struktur, jak bylo popsáno výše. A to i přes pozitiva, která jsou s ním spjata, jako je jeho jednoduchá příprava, vhodné rozložení amoniových skupin a také planarita a rigidita díky přítomnosti benzenového jádra mezi amoniovými skupinami. Další vlastnost, kterou tento motiv přináší, je redoxní aktivita, podobně jako hydrochinon podléhá i fenylendiamin dvou krokové jednoelektronové oxidaci za vzniku kation radikálu a benzochinonové struktury. V supramolekulární chemii se objevuje hned několik redoxních motivů, jak bylo zmíněno v teoretické části, a i přes dříve uvedené výhody, jsou pro konstrukci supramolekulárních systémů upřednostňovány motivy jako viologen a tetrathiafulavelene.



Obrázek 11 Příprava a krystalová struktura ligandu 1.

Z tohoto důvodu byl syntetizován jednoduchý tritopický ligand se dvěma *N,N,N',N'*-*p*-fenylendiaminovými (TMPDA) jednotkami a bifenylovým centrálním motivem, pro studium binárních a ternárních komplexů s CD a CB n . Ligand 1 byl připraven reduktivní aminací *N',N'*-dimethyl-*p*-fenylendiaminu na bifenyl-4,4'-dikarbaldehyd (Obrázek 11). Přestože příprava iminu jako meziproductu byla velmi rychlá, redukce na sekundární amin se ukázala být podstatně složitější. Řada redukčních činidel (NaBH₄, BH₃, LiAlH₄) se v tomto případě ukázala jako neúčinná. Překvapivě jednoduše a efektivně bylo možné použít diethyl 1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylát (tzv. Hantzschův ester/HE), který funguje jako

biomimetické redukční činidlo (podobně jako NADH) a lze jej jednoduše připravit v relativně velkém (gramovém) množství z ethyl-acetoacetátu, paraformaldehydu a octanu amonného. Sekundární amino skupiny byly methylovány použitím Eschweilerovy–Clarkovy methylace (HCOOH, H₂CO) v mikrovlnném reaktoru. Výsledný methylovaný tetraamin byl převeden na hydrochlorid **1** plynným chlorovodíkem v methanolu.



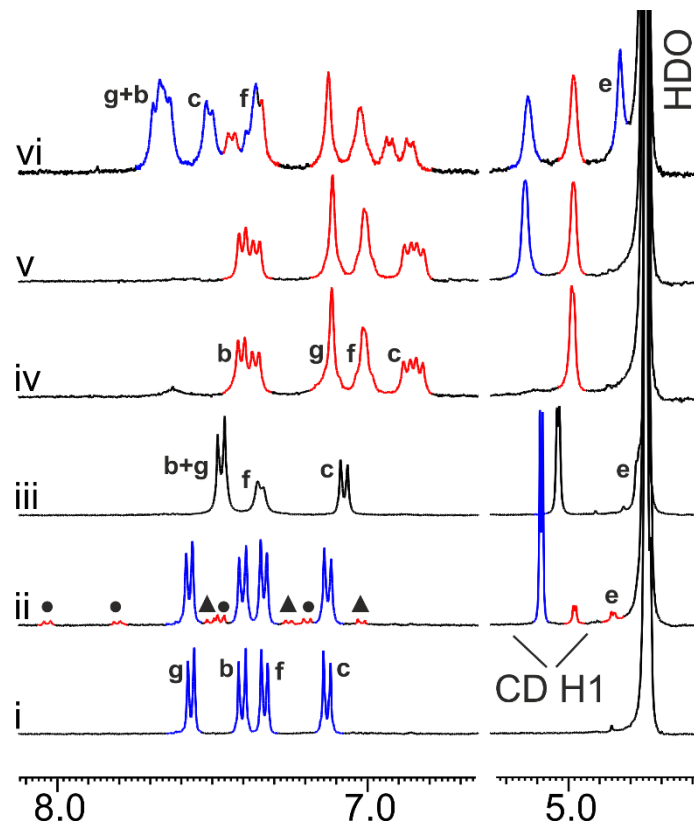
Obrázek 12 HOMO orbital dimeru oxidovaného ligandu **1** v singletovém stavu (M062X-D3ZERO def2-TZVP).

Vzhledem k přítomnosti jednotek TMPDA vykazuje ligand **1** redoxní aktivitu, respektive podléhá dvěma dvouelektronovým oxidacím při nízkých redoxních potenciálech (proces A: $E=0,28$ V, proces B: $E=0,59$ V vs. AgCl). Zatímco redukovaný ligand v základním stavu absorbuje pouze v UV oblasti (190 a 210 nm), po oxidaci na dikation diradikál se ve spektru objevuje pět nových píků (329, 380, 518, 563 a 612 nm). Dvě paramagnetické molekuly oxidovaného ligandu ve stavu dikation diradikálu se dvěma nepárovými elektrony (triplet) mohou tvořit diamagnetický dimer v singletovém stavu (Obrázek 12). Vazebná konstanta tohoto dimeru byla stanovena spektrofotometricky, ředěním ligandu v pufru (pH = 2) aby bylo možné oddělit posuny ve spektru vlivem změn pH od dimerizace. Vazebná (dimerizační) konstanta byla určena jako $K=(4,1\pm 0,8)\times 10^3$ M⁻¹

Na ligandu **1** byly ověřeny možnosti přípravy supramolekulárních komplexů, ale také vliv redoxního chování na vznikající komplexy s cílem ověřit vhodnost tohoto motivu pro konstrukci redoxně responsivních systémů. Supramolekulární vlastnosti byly zkoumány pro redukovaný ligand **1** (v přítomnosti SnCl₂), pro ligand v oxidovaném stavu (po oxidaci 1 ekviv. NBS) a také ve vodném prostředí bez redoxní kontroly.

Komplexy ligandu **1** s CD byly studovány v roztoku pomocí NMR, UV vis, CV a také v plynné fázi pomocí IMS-MS. Studium binárních komplexů s CD ukázalo, že ligand **1** tvoří komplexy se třemi přírodními cyklodextriny (α , β , γ) v obou redoxních stavech. Všechny studované cyklodextriny okupovaly centrální bifenylové místo, ale v jiných vazebných módech a s jinou silou vazby (Obrázek 13). α -CD a β -CD tvořili s ligandem **1** komplex v poměru 1:1, ovšem α -CD v režimu pomalé výměny a s nižší

vazebnou konstantou než β -CD. Po oxidaci na dikation diradikál došlo ke zvýšení vazebné konstanty v obou případech, ale pro β -CD nebyl nárůst tak vysoký jako pro komplex s menším homologem. Největší studovaný cyklodextrin (γ -CD) inkludoval do své kavity dvě molekuly ligandu **1** za vzniku komplexu $1_2@ \gamma$ -CD v oxidovaném i redukovaném stavu. I zde byl pozorován nárůst vazebné konstanty po oxidaci, a to o tři řády v důsledku dimerizace dikation diradikálů v kavitě γ -CD (Tabulka 1).



Obrázek 13 ^1H NMR spektra komplexů s CD **1** (1 mM) (i); 1 ekvív. α -CD (ii); 1 ekvív. β -CD (iii); 0,5 ekvív. γ -CD (iv); 1 ekvív. γ -CD (v); 0,5 ekvív. γ -CD + DCl (5 mM) + SnCl_2 (1 mM) (vi). Červená = komplex; modrá = volný host/hostitel.

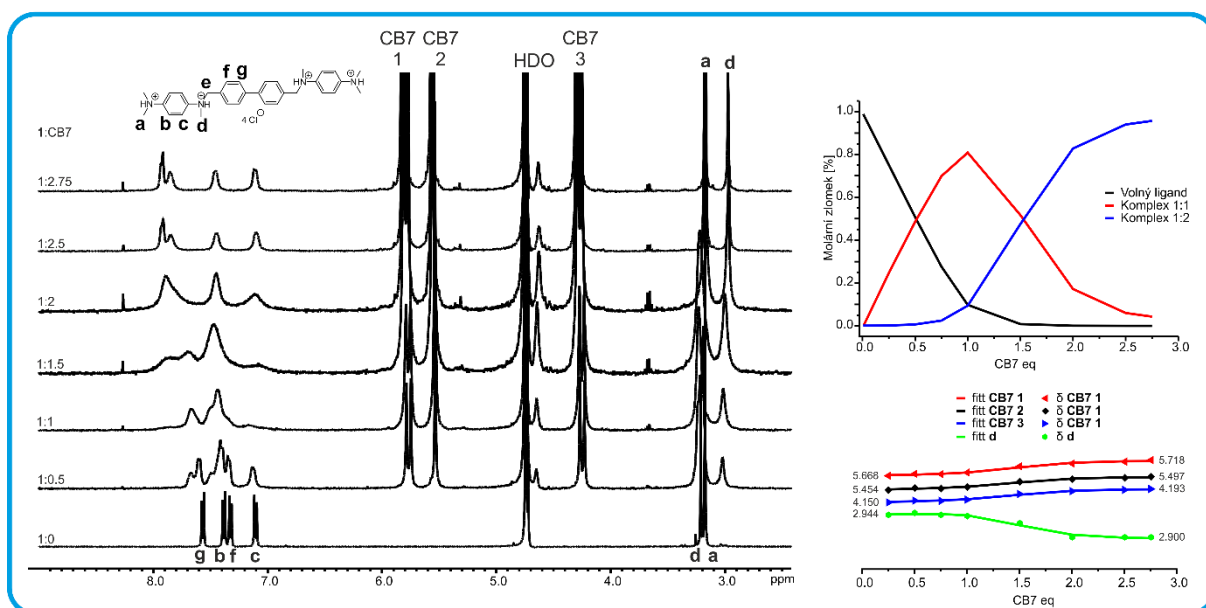
Tabulka 1 Vazebné konstanty ligandu **1** s CD.

Hostitel (H)	Prostředí	Metoda	1:H	$K (\beta)$
α -CD	A	NMR ^a	1:1	90 ± 30
α -CD	B	NMR ^a	1:1	28 ± 3
α -CD	C	ITC ^d	1:1	56
α -CD	D	UV vis ^f	1:1	$(1.8 \pm 0.2) \times 10^3$
β -CD	A	NMR ^b	1:1	$(1.3 \pm 0.2) \times 10^4$
β -CD	B	NMR ^b	1:1	$(3.7 \pm 0.2) \times 10^3$
β -CD	C	ITC ^e	1:1	$(4.37 \pm 0.18) \times 10^4$
β -CD	D	UV vis ^f	1:1	$(8,2 \pm 0.9) \times 10^3$

γ -CD	A	NMR ^c	2:1	$(1.3\pm 0.7)\times 10^9$
γ -CD	B	NMR ^a	2:1	$(1.9\pm 0.3)\times 10^6$
γ -CD	D	UV vis ^f	2:1	$(3.4\pm 0.4)\times 10^9$

Prostředí: (A) D₂O; (B) 1 mM SnCl₂, 5 mM DCl v D₂O; (C) H₂O; (D) KCl/HCl pufr pH = 2. Koncentrace: ^a 1, 2 a 3 mM; ^b 1 mM; ^c 70, 105, 140 a 210 μ M; ^d 0.5 mM; ^e 0.2 mM; ^f 30 μ M.

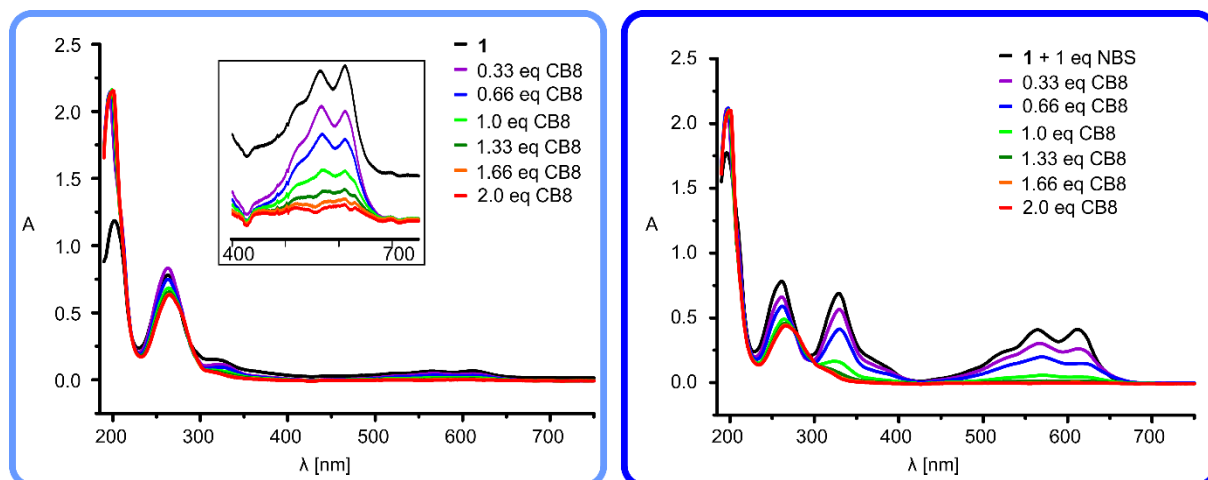
Při NMR titracích ligandu **1** s CB n byly detekovány pouze komplexy s CB7. S CB6 nebyl detekován žádný komplex a po přidavku CB8 docházelo ke vzniku nerozpustné sraženiny. Cucurbit[7]uril tvořil komplex **1**@CB7₂ za obsazení obou TMPDA jednotek (Obrázek 14). Komplex vznikl v obou redoxních stavech ligandu **1**. Vazebná konstanta oxidovaného ligandu **1** s CB7 stanovena pomocí UV vis titrace ($\beta_{(2+\bullet\bullet),\text{pH}=2} = K_1 \times K_2 = (1,7\pm 0,3)\times 10^9 \text{ M}^{-2}$) byla o tři řády nižší než ta stanovená pro redukovaný ligand pomocí ITC. Komplex **1**@CB7₂ byl potvrzen i v plynné fázi.



Obrázek 14 ¹H NMR titrace **1** s CB7 v D₂O (vlevo), chemické posuny signálu **d** a signálů CB7 (vpravo dole) a distribuce komplexů **1**@CB7 a **1**@CB7₂ (vpravo nahoře).

Binární komplex s CB8 nemohl být studován pomocí NMR, jelikož docházelo ke vzniku nerozpustné sraženiny při použitých 1 mM koncentracích. Analýza pomocí ESI-IMS-MS vyžaduje nižší koncentrace (30 μ M), ve kterých k tomuto srážení nedocházelo. V plynné fázi byl pozorován dominantní signál odpovídající iontu komplexu **1**@CB8₂. Směs ligandu **1** s CB8 byla analyzována i pomocí UV vis titrace (30 μ M) pro ligand v oxidovaném stavu (Obrázek 15 vpravo) a také ve vodném roztoku bez redoxní kontroly (Obrázek 15 vlevo). Na základě posunů absorpčních pásů oxidovaného ligandu dochází k obsazení TMPDA jednotek. Vzhledem k absenci absorpčních pásů náležících kation radikálu (500 až 650 nm) v přítomnosti >1 ekv.

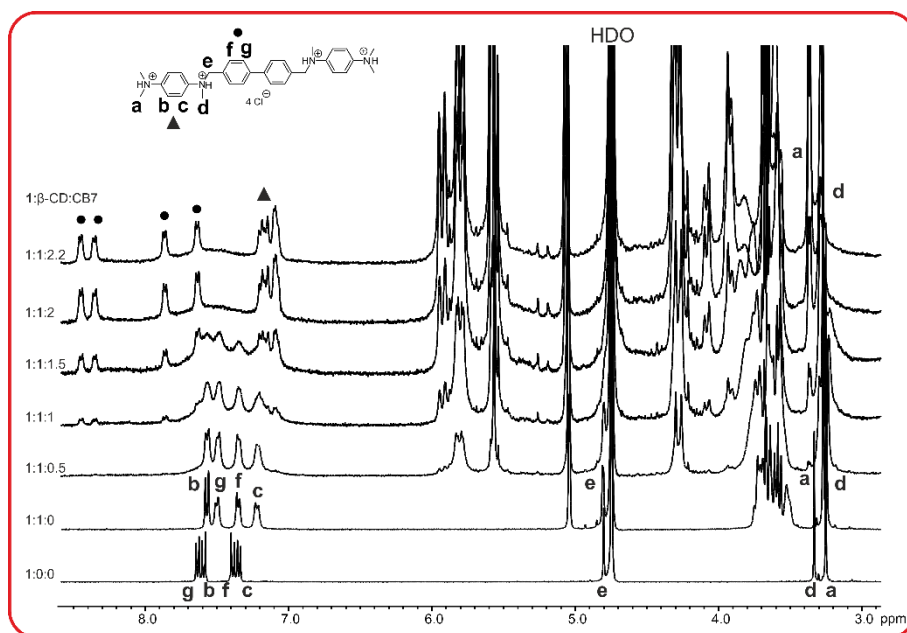
CB8, dochází velmi pravděpodobně k dimerizaci kation radikálů v kavitě CB8 za vzniku komplexu $1_n@CB8_n$.



Obrázek 15 UV vis titrace **1** s CB8 neoxidované (vlevo), oxidovaného (vpravo).

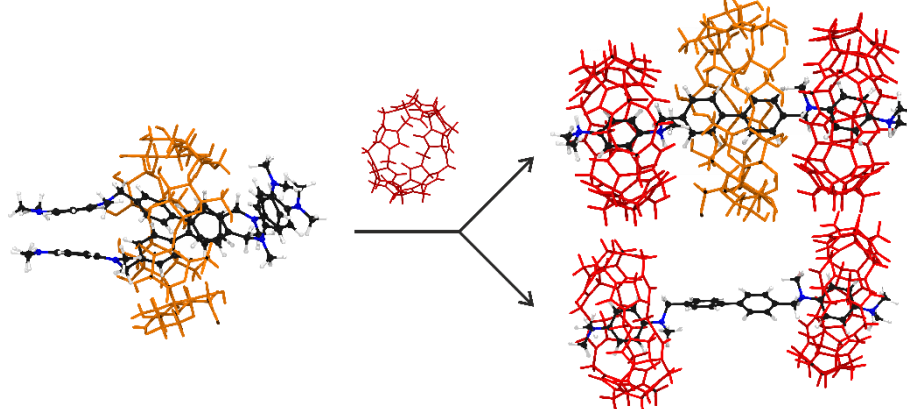
Jedním z dílčích cílů předložené práce bylo studium ternárních komplexů ligandu **1** s CD a CB_n . Tyto komplexy jsou důležitým prvkem pro konstrukci složitějších supramolekulárních systémů. Cílem bylo prostudovat systémy, ve kterých je cyclodextrin navázaný na bifenylovém vazebném místě zafixován dvěma cucurbit[n]urily, které se vážou na TMPDA jednotky. Ternární komplexy byly studovány v roztoku v obou redoxních stavech a také v plynné fázi. Ternární komplexy byly vytvořeny tak, že ke směsi ligandu **1** s 1 ekviv. CD byl postupně přidáván daný CB_n .

Nejmenší z cyclodextrinů (α -CD) ternární komplex netvořil. Po přidání CB7 ke komplexu $1@-\alpha$ -CD docházelo k disociaci cyclodextrinu a ve směsi byl detekován pouze binární komplex $1@CB7_2$. Jiná situace byla v případě použití β -CD, v průběhu 1H NMR titrace (Obrázek 16) lze pozorovat, že s přidávkou CB7 odpovídají posuny signálů typickému chování změny prostředí v kavitě makrocyclů. Vodíkové atomy z TMPDA jádra v kavitě CB7 jsou více stíněné a jejich signály se tak posouvají k nižším hodnotám chemického posunu, naopak vodíkové atomy z bifenylových jader jsou odstíněné a jejich signály proto posunuté k vyšším hodnotám chemického posunu. Sada signálů BiPhe je navíc zdvojená z důvodu narušení symetrie ligandu kavitou β -CD. β -cyclodextrin, který tvoří s ligandem **1** pevnější vazbu zůstal tedy navázaný na bifenylovém vazebném místě i v přítomnosti CB7 za vzniku komplexu $1@-\beta$ -CD, $CB7_2$ v obou redoxních stavech.



Obrázek 16 ^1H NMR titrace **1** s β -CD a CB7 v SnCl_2 .

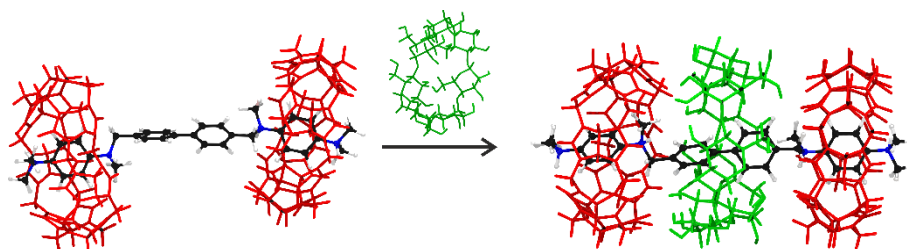
Zkoumány byly také ternární komplexy γ -CD s CB7. Nutno podotknout, že výchozí situace, tedy podoba komplexu ligandu **1** s γ -CD je rozdílná od komplexu s β -CD. To je dáno tím, že větší homolog dokáže do své kavity pojmout dimer **1**₂ a vazebná konstanta je ovlivnitelná redoxním stavem ligandu, jak bylo ukázáno výše. V těchto titracích byl přidáván CB7 do 1:1 směsi ligandu **1** s γ -CD za vzniku ternárního komplexu **1**@ γ -CD,CB7₂ a také binárního komplexu **1**@CB7₂ (Obrázek 17). Dle integrálních intenzit sady, která odpovídá ternárnímu komplexu je za ve vodném prostředí bez redoxní kontroly pouze 16 % γ -CD součástí ternárního komplexu. Naproti tomu v přítomnosti SnCl_2 je zastoupení ternárního komplexu 30 %.



Obrázek 17 Schéma vzniku ternárního komplexu **1**@ γ -CD,CB7₂.

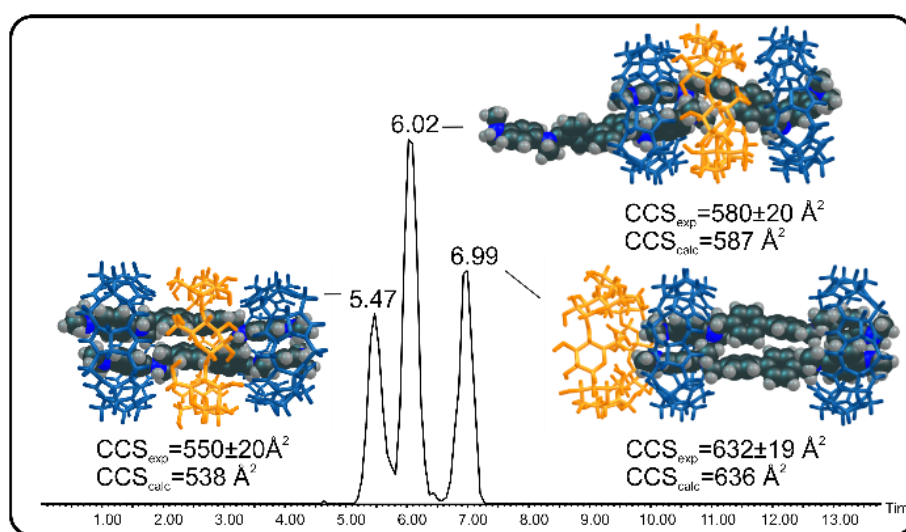
Vzhledem k rovnováhám, které se ustanovují v těchto ternárních systémech, byla provedena i reverzní titrace. Tedy namísto přidavku CB7 ke komplexu s **1**@CD byl přidáván CD ke komplexu **1**@CB7₂. Během této titrace v D_2O (v/bez přítomnosti SnCl_2) vznikaly stejné ternární komplexy jako ve shora uvedených případech.

Ternární komplexy byly připraveny reverzním způsobem pro β -CD (Obrázek 18) i γ -CD s CB7 v roztoku i plynné fázi.



Obrázek 18 Schéma reverzního vzniku ternárního komplexu $1@β\text{-CD, CB7}_2$.

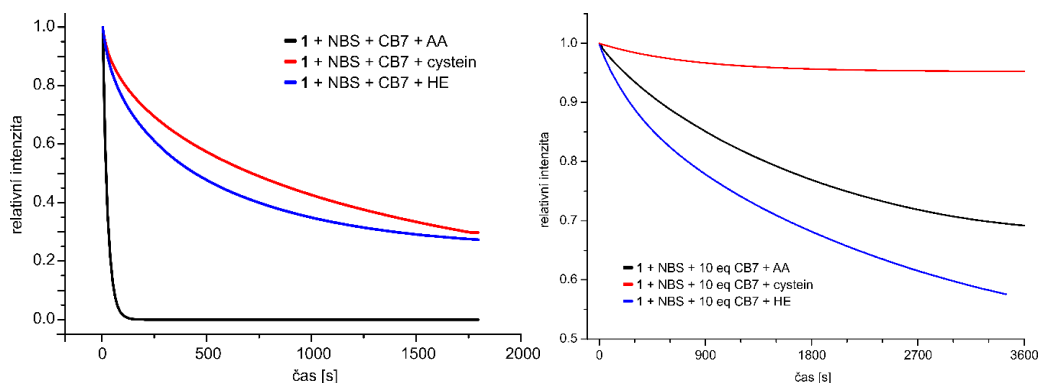
Systémy s CD a CB8 mohli být studovány pouze pomocí UV vis a ESI-IMS-MS. Ternární komplexy s β -CD nebo γ -CD s CB8 byly pozorovány v plynné fázi. V hmotnostním spektru směsi $1+\text{CD}+\text{CB8}$ dominovali signály binárních komplexů $1@CB8_2$ a $1@CB8$ a v případě použití β -CD byl pozorován signál odpovídající komplexu $1@β\text{-CD, CB8}_2$. Ve směsi s γ -CD byl také pozorován ternární komplex ($1@γ\text{-CD, CB8}_2$), ale i dominantnější signál odpovídající komplexu $1_2@γ\text{-CD, CB8}_2$. Ternární komplex dimeru v kavitě γ -CD a dvou molekul CB8 se v plynné fázi objevoval ve třech formách dle IMS (Obrázek 19).



Obrázek 19 IMS spektrum s příslušnými GFN2 modely komplexu $1_2@γ\text{-CD, CB8}_2$.

Dále byl studován vliv komplexace CD a/nebo CB_n na redoxní pochody ligandu **1** pomocí cyklické voltametrie a UV vis spektroskopie. Cyklodextriny, které neobsazují redoxní centra, ale bifenylový linker ovlivňovali redoxní pochody jen minimálně. Naproti tomu, redoxní chování binárních komplexů s CB7 a ternárních komplexů s CD a CB7 bylo odlišné. Po navázání CB7 na TMPDA jednotky bylo ve voltamogramu pozorováno razantní snížení přenesených proudů v obou redoxních krocích a také k posunu redoxních potenciálů. Dle CV došlo navázáním CB7 ke zpomalení redoxních procesů, což bylo prozkoumáno i pomocí UV vis. Redukce dikation diradikálu ligandu **1** (vzniklého po oxidaci NBS) byla velmi rychlá,

v závislosti na povaze redoxního činidla. Použitá činidla byla kyselina askorbová ($t_{1/2,AA} = 4,6$ s), cystein ($t_{1/2,cystein} = 9,5$ s) a Hantzschův ester ($t_{1/2,HE} = 44,4$ s). V přítomnosti 2 ekviv. CB7 a 30 μM koncentraci ligandu byly tyto redukce značně zpomaleny (Obrázek 20 vlevo) a první poločasy rozpadu odpovídaly $t'_{1/2,AA} = 15,9$ s; $t'_{1/2,cystein} = 710,6$ s a $t'_{1/2,HE} = 439,2$ s. Ve větším přebytku CB7 (10 ekviv.) byla redukce komplexovaného dikation diradikálu ještě více zpomalena a v případě redukce pomocí cysteinu prakticky zastavena (Obrázek 20 vpravo).

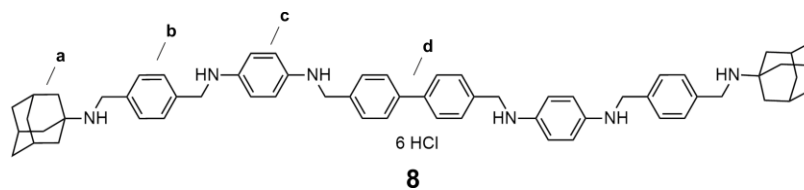


Obrázek 20 Kinetika redukce oxidovaného ligandu **1** (30 μM) v přítomnosti 2 ekviv. CB7 (vlevo) a 10 ekviv. CB7 (vpravo).

Pomocí těchto experimentů bylo ukázáno, jak lze komplexací narušit redoxní aktivitu redoxních TMPDA motivů a stabilizovat reaktivní kation radikály i ve velmi nepříznivém prostředí (H_2O , $\text{pH} < 4$, přítomnost redukčních činidel). Použitím různých makrocyclů, jejich kombinací či koncentrací a také výběrem redukčních činidel je možné dosáhnout variabilní reakční rychlosti redukce a dosáhnout i stavu, ve kterém je v systému reaktivní iontový radikál a zároveň redukční činidlo, aniž by okamžitě reagovaly, což může být důležitý prvek pro případnou konstrukci supramolekulárních systémů sloužících jako sondy nebo katalyzátory.

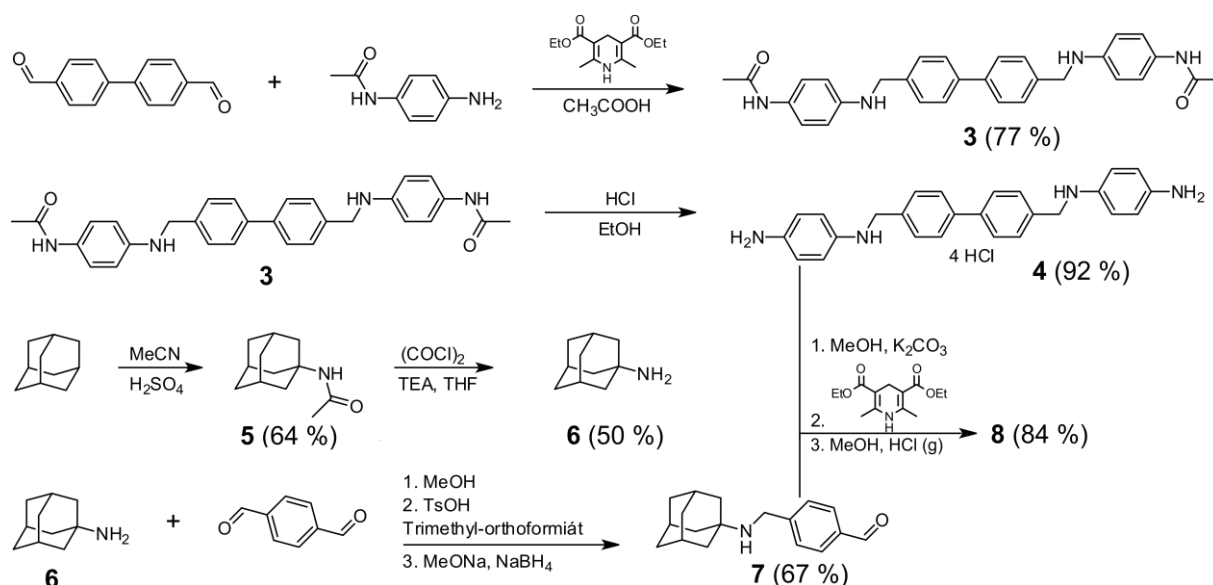
4 Heptatopické ligandy

V rámci tohoto projektu byly studovány sedmivazebné ligandy a jejich komplexy s CD a CB_n . Tyto ligandy byly navrženy tak, aby jejich komplexy mohly podléhat reorganizaci následkem repulze mezi portály cucurbit[n]urilů. Ligandy obsahovaly ve své struktuře čtyři rozdílné vazebné motivy (Obrázek 21).



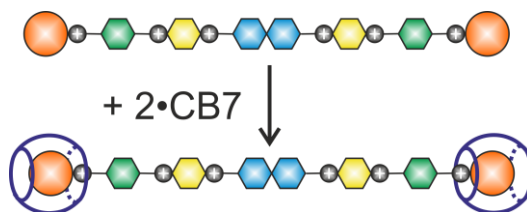
Obrázek 21 Struktura sedmivazebného ligandu **8**.

Terminální adamantylový motiv (**a**) jako vysoce afinitní motiv pro CB7 (10^{12} M^{-1}) nebo 3,5-dimethyl-1-adamantantyl s vysokou afinitou k CB8 (10^{14} M^{-1}), dále *p*-xylylendiamin (**b**) primárně jako vazebné místo pro CB7 (10^9 M^{-1}), třetím vazebným místem (*p*-fenylendiamin nebo tetramethyldiamin) bylo sekundární vazebné místo (**c**) pro CB7 (10^{4-6} M^{-1}) a centrálním bifenylový motiv (**d**) reprezentoval vazebné místo pro CD. Cílem bylo reverzibilně zafixovat cyklodextrin na centrálním vazebném motivu (**d**). Ligand první generace, byl navrhnut na základě známých vazebných konstant použitých motivů ((Me₂)AdNH₂, pXDA, PDA, bif) s CB_{*n*} a CD. Terminální adamantanový motiv byl syntetizován několika krokovou „one-pot“ reakcí 1-adamantylaminu (**6**) s tereftaldehydem. Centrální motiv byl syntetizován ve dvou krocích z *p*-aminoacetanilidu a bifeny-4,4'-karbaldehydu (Obrázek 22).



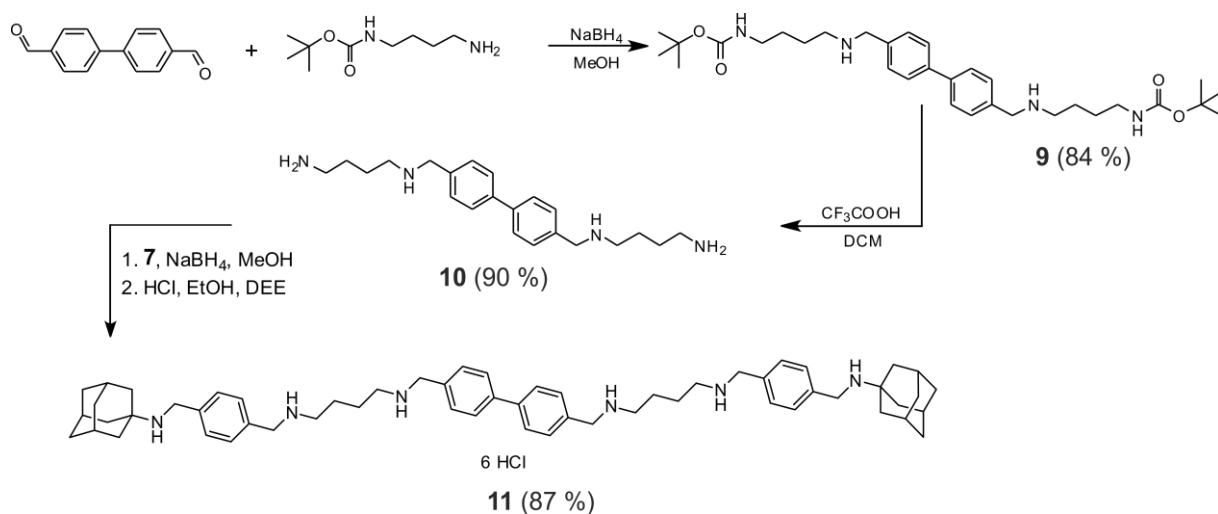
Obrázek 22 Schéma syntézy ligandu **8**.

Redoxně aktivní *p*-fenylendiaminový motiv v ligandu první generace **8** komplikoval samotnou přípravu této látky a také následné supramolekulární studie. Studium komplexů ligandu **8** v roztoku i plynné fázi ukázalo, že ligand nedokáže pojmout více než dvě jednotky téže makrocyclické látky (Obrázek 23). Redoxní chování a jeho vliv na komplexy nebyl studován, přestože má potenciál jako kontrolní prvek. Primárně musí být důkladně studována plánovaná reorganizace makrocyclů oprostěná od dalších procesů jako jsou redoxní pochody a následně by mohly být využity redoxní vlastnosti ligandu **8**.



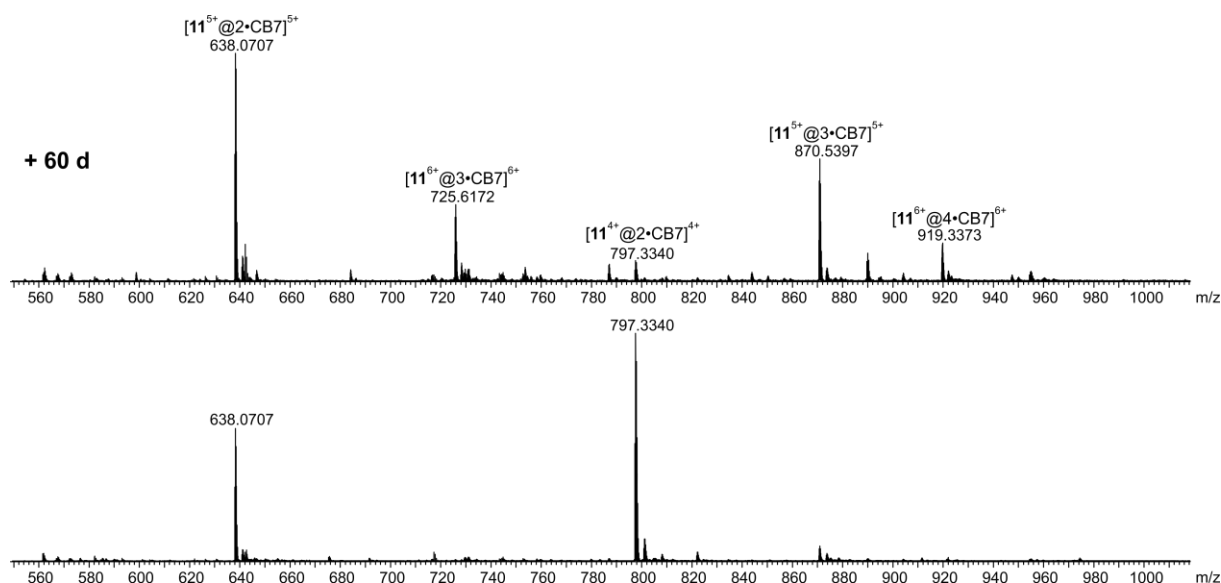
Obrázek 23 Schématické znázornění vzniku komplexu **8@CB7**₂.

Dále byla připravena druhá generace těchto sedmivazebných ligandů, ve které byl *p*-fenylendiaminový motiv nahrazen butan-1,4-diaminem (Obrázek 24). Připravené ligandy obsahovaly adamantanový (**11**) a 3,5-dimethyladamantanový (**15**) terminální motiv kvůli selektivitě těchto motivů vůči CB7 (Ad) nebo CB8 (Me₂Ad).



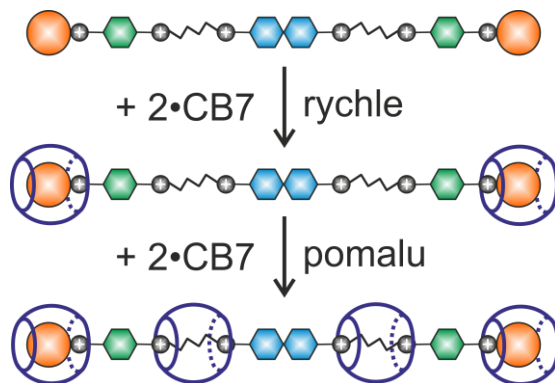
Obrázek 24 Schéma syntézy ligandu **11**.

Druhá generace ligandů dokázala naplnit předpokládaný potenciál, a to především v případě adamantanového ligandu **11**. Studium komplexů s cyklodextriny ukázalo, že β -CD obsazuje adamantanové jednotky a v přebytku β -CD (10 ekviv) se dokáže navázat na centrální bifenylové místo. Ligand **11** tvořil v přítomnosti CB7 předpokládaný komplex **11**@CB7₂, ve kterém jsou obsazena obě adamantanová místa a ani v přebytku makrocyklu nedošlo k navázání dalšího CB7 v řádu dní.



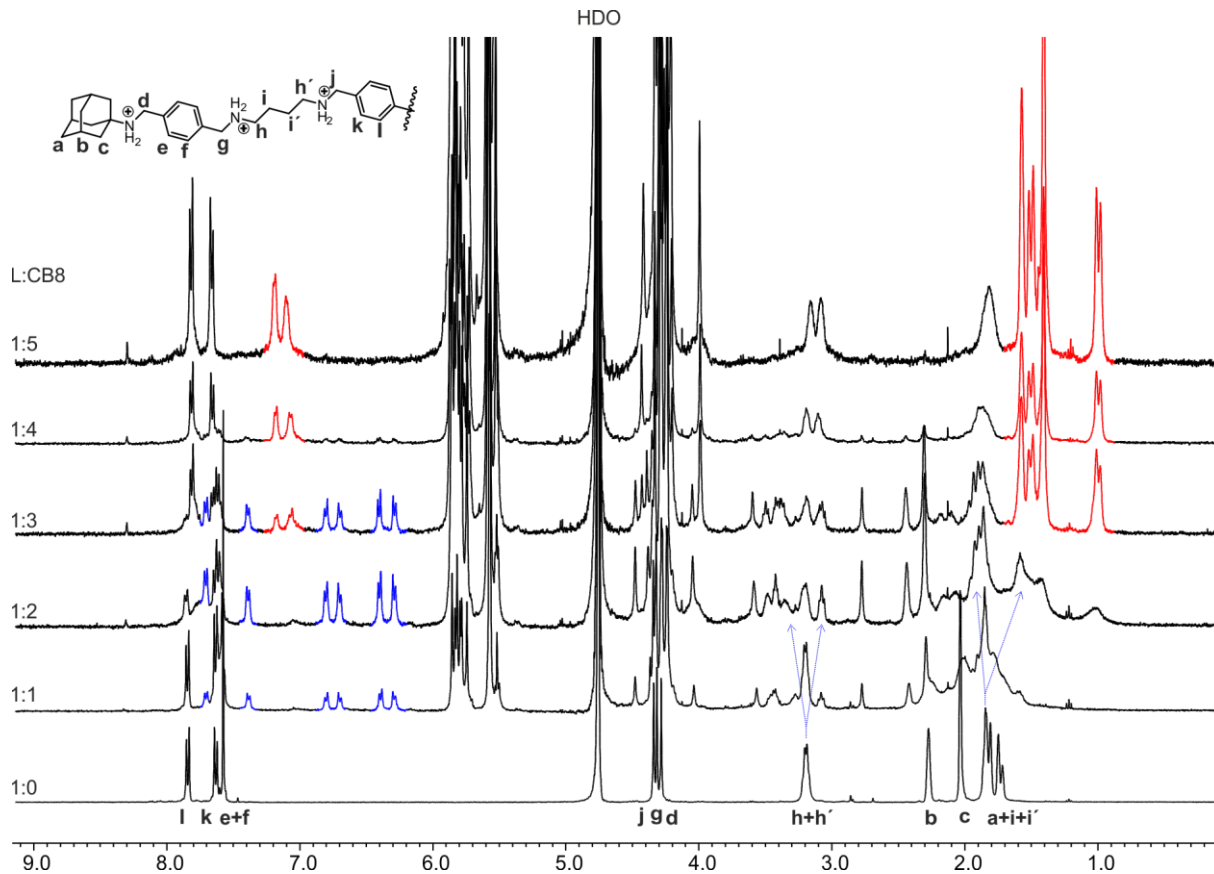
Obrázek 25 MS spektrum směsi **11** (30 μ M) s CB7 (120 μ M) ihned po smíchání (dole), po 60 dnech (nahore).

Během experimentů v plynné fázi ovšem byly pozorovány komplexy $11@CB7_3$ a $11@CB7_4$ po 60 dnech za pokojové teploty (Obrázek 25). Pro navázání třetího a čtvrtého CB7 existuje značná kinetická bariéra. Podmínky, za kterých je možné tuto bariéru překonat nebyly podrobně prozkoumány a v rámci dalších experimentů bude vznik komplexů $11@CB7_3$ a $11@CB7_4$ studován (Obrázek 26).



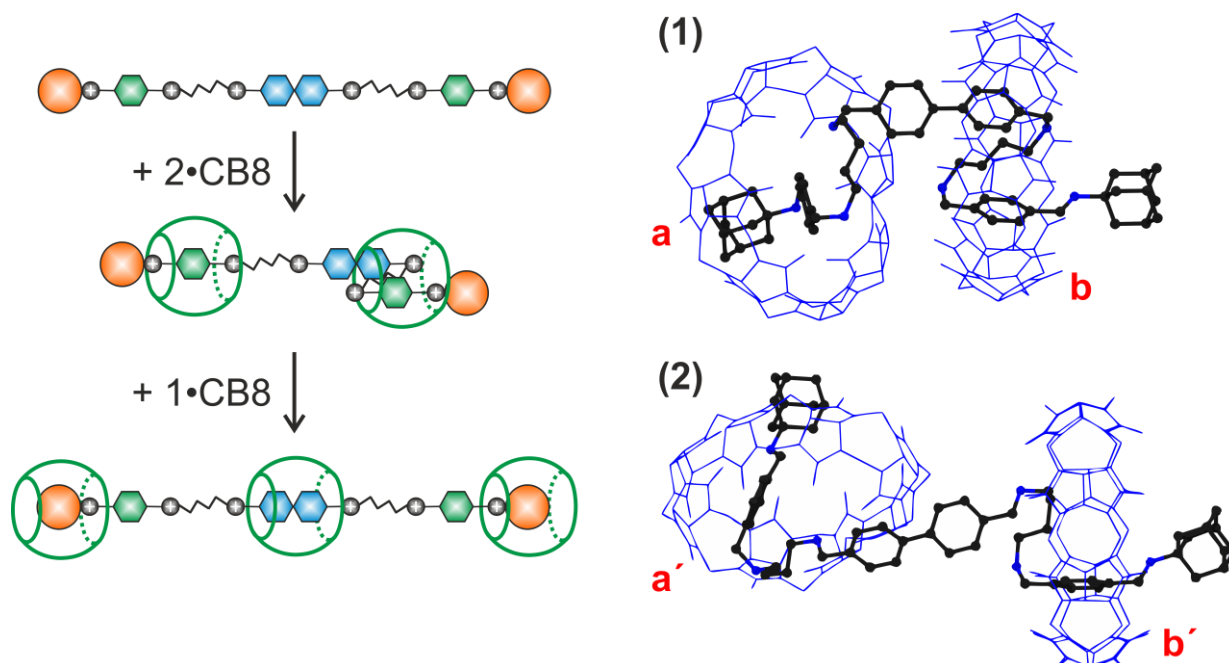
Obrázek 26 Schématické znázornění vzniku komplexu $11@CB7_2$ a $11@CB7_4$.

V přítomnosti 2 ekvív. CB8 vznikal komplex $11@CB8_2$. Makrocyklus obsazoval pXDA, ale nejednalo se o běžný inkluzní komplex. Z 1H NMR titrace lze pozorovat, že mimo aromatického motivu (Obrázek 27 modrá) se v kavitě jednoho z CB8 nachází i část tetramethyldiamoniového řetězce spolu se sousedním pXDA, naproti tomu druhý CB8 okupuje pouze pXDA (Obrázek 28).



Obrázek 27 1H NMR titrace ligandu **11** s CB8.

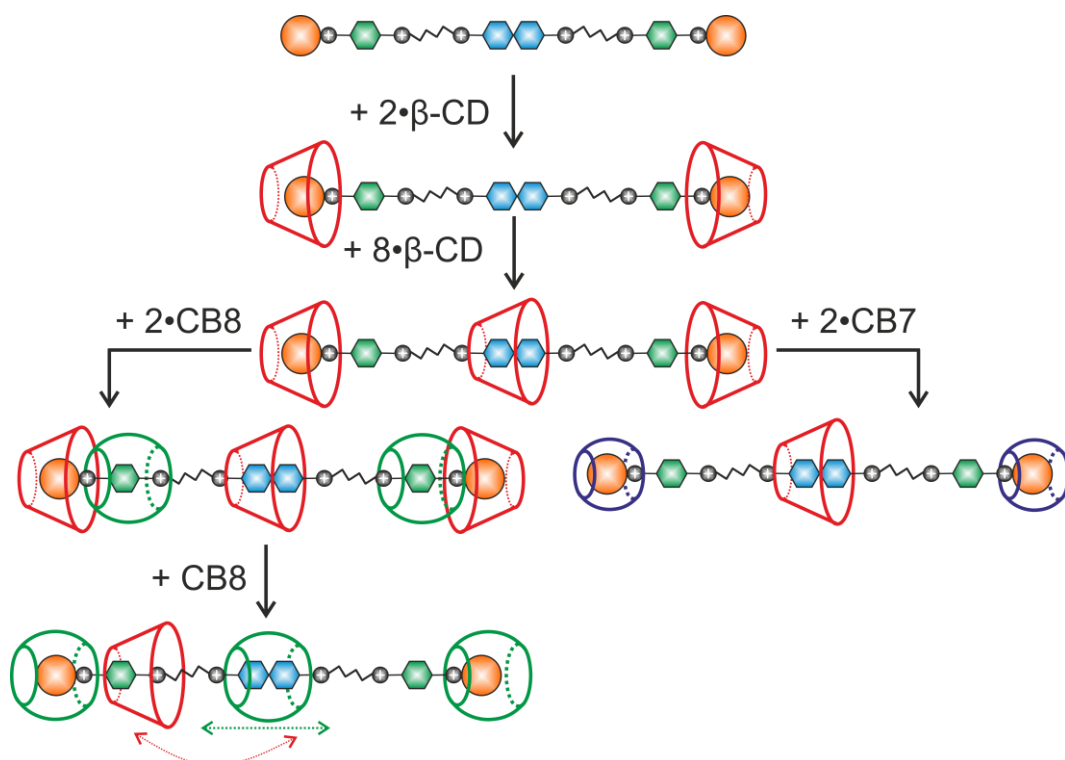
V přítomnosti dalšího cucurbit[8]urilu (> 3 ekviv.) se třetí CB8 vázal na centrální bifenylový motiv ligandu (Obrázek 27 červená). Navázání třetího makrocyklu vyvolalo reorganizaci a byl pozorován přesun dvou CB8 z pXDA na adamantanové motivy. Jedná se o neobvyklou situaci, ukazující, jak se na organizaci systému projevuje flexibilita hostující vícevazebné molekuly spolu s objemnějšími makrocyclickými látkami.



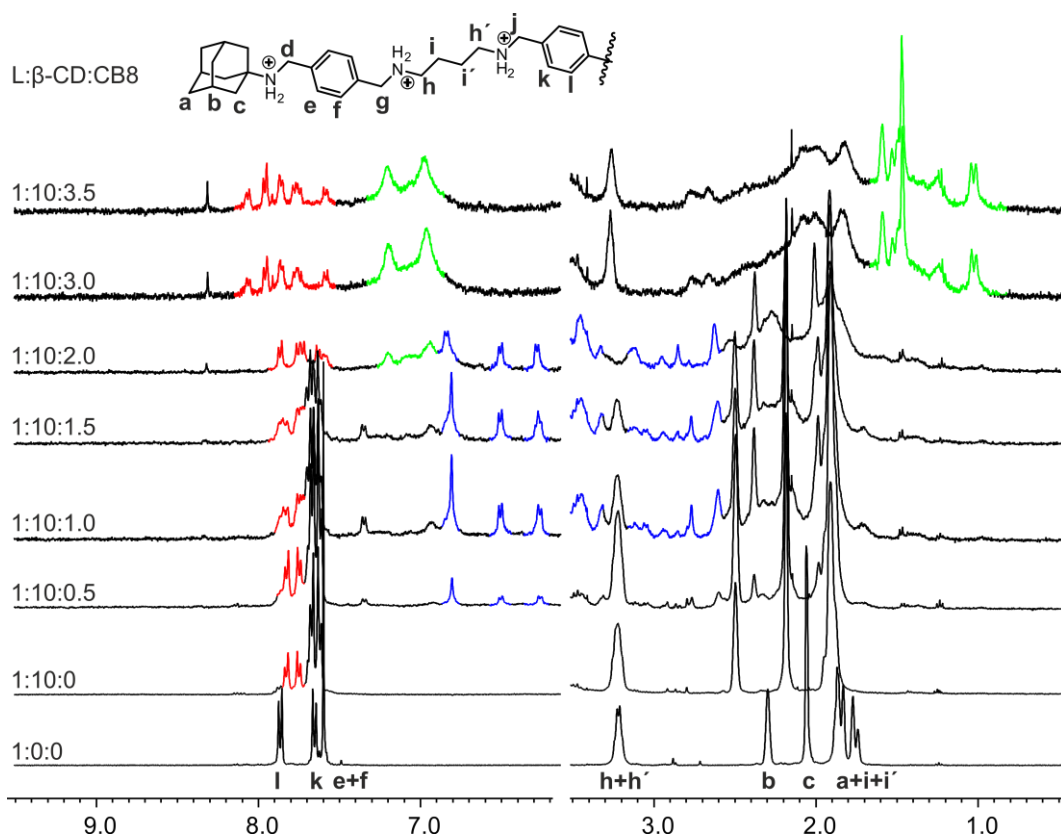
Obrázek 28 Schéma vzniku komplexu $11@CB8_2$ a $11@CB8_3$ (vlevo). Modely komplexu $11@CB8_2$ (GFN2), vodíkové atomy nejsou zobrazeny (vpravo).

Zatímco podobu komplexu $11@CB8^{bif},CB8_2^{Ad}$ (Obrázek 27 červená) je možné určit z 1H NMR titrace, odhadnout geometrii komplexu $11@CB8_2$ (Obrázek 27 modrá) je komplikované. Proto byl systém $11@CB8_2$ namodelován, přičemž dvě z nejstabilnějších geometrií odpovídaly struktuře určené z 1H NMR titrace. Geometrie (1) znázorněná na Obrázku 28 (vpravo nahoře) ukazuje konformer komplexu $11@CB8_2$, ve kterém jeden z CB8 (a) obsazuje pXDA a zbylá část ligandu je zkroucena tak, že v kavitě druhého CB8 (b) je pXDA, tetramethylen a i část bifenyly. Tato geometrie vysvětluje počet signálů zastíněných aromatických vodíků a zastíněných vodíků tetramethyleny pozorovaných v 1H NMR spektru v přítomnosti 2 ekviv. CB8.

Důležité poznatky byly získány studiem ternárních systémů (CD, CBn a CBn, CBn'). Pro zamýšlený proces reorganizace bylo nutné zjistit, zdali je možné navázat CBn na terminální vazebná místa ligandu **11** s navázaným cyklodextrinem. Komplex s β -CD na ose ligandu uzavřeném dvěma CBn bylo možné vytvořit s CB7 i CB8. I přesto, že CB7 (Ad) a CB8 (pXDA) obsazují jiná vazebná místa, v přítomnosti 10 ekviv. β -CD a 2 ekviv. daného CBn vznikal ternární komplex $11@ \beta$ -CD, CBn_2 (Obrázek 29). 1H NMR titrace CB8 do směsi 10 ekviv. β -CD a **11** ukázala, že se na osu ligandu s navázaným β -CD se dokáže navázat i třetí CB8 (Obrázek 30).

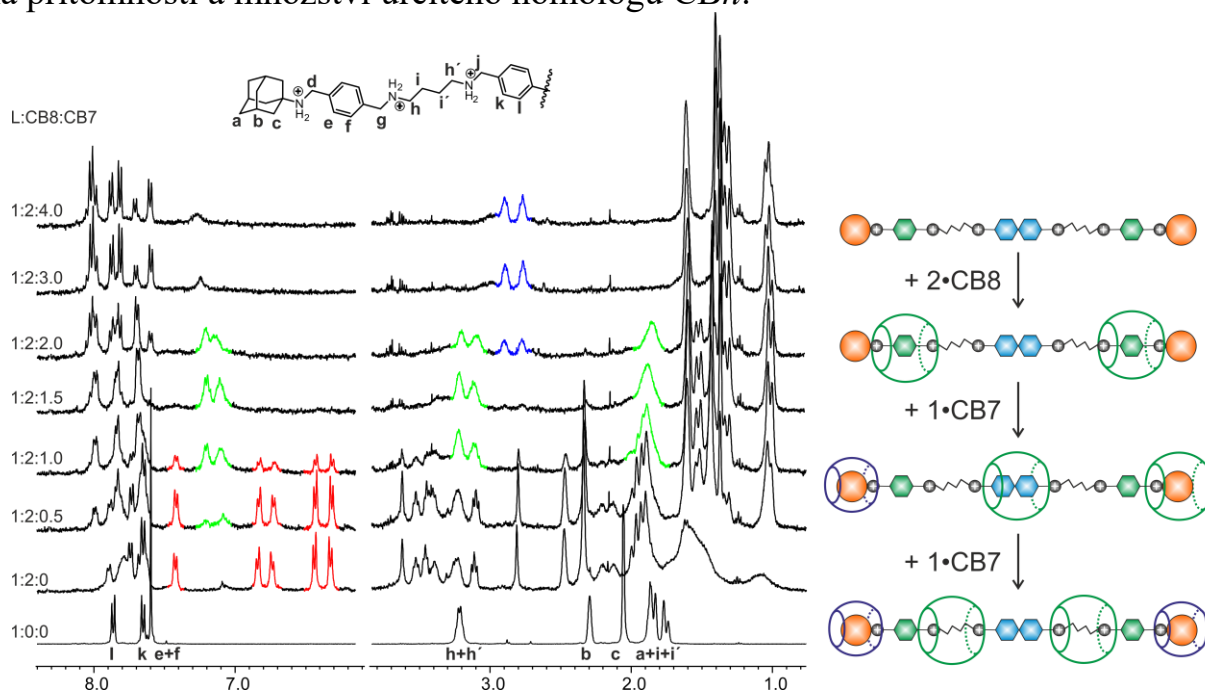


Obrázek 29 Schématické znázornění vzniku ternárních komplexů ligandu **11** s $\beta\text{-CD}$ a CB7 nebo CB8.



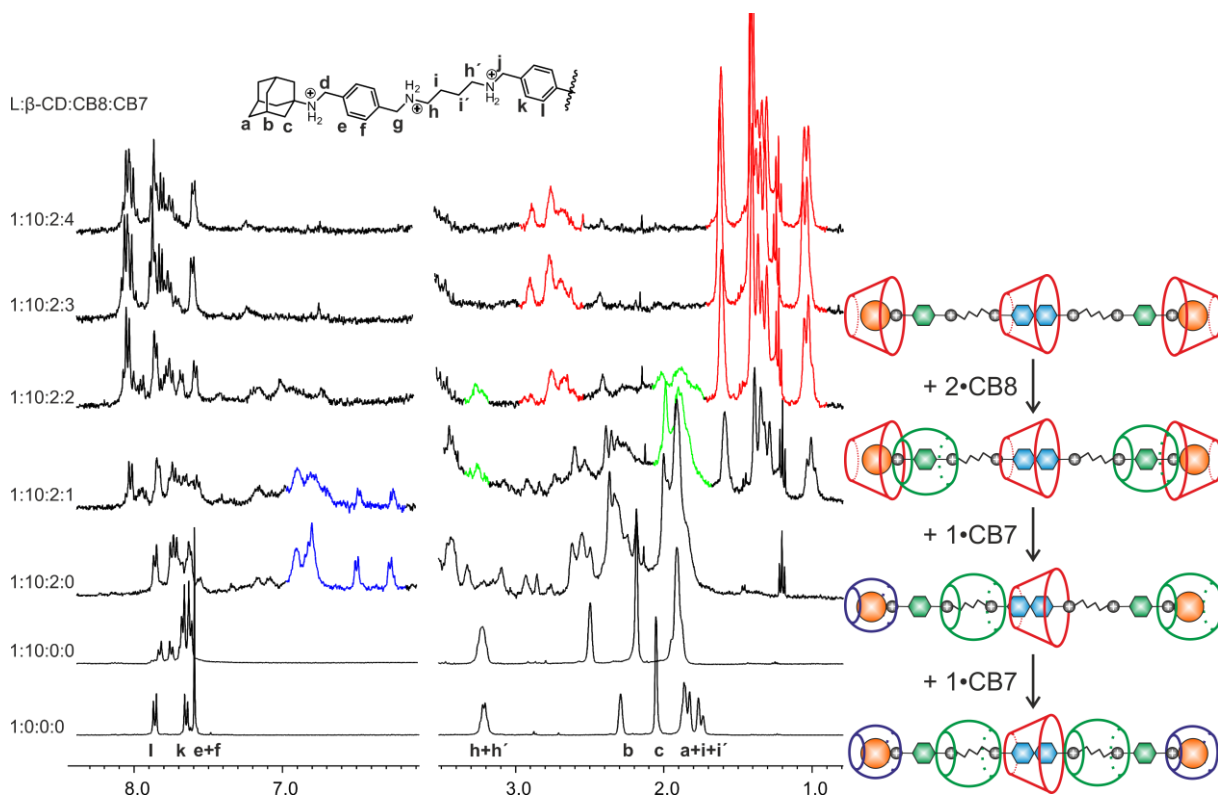
Obrázek 30 ^1H NMR titrace ligandu **11** s $\beta\text{-CD}$ a CB8 (vlevo) a schéma vzniku komplexu **11**@ $\beta\text{-CD}_n$,CB8 $_n$.

Vytvoření ternárního komplexu se dvěma různými CB_n (CB_7 a CB_8) bylo dalším klíčovým krokem. Podmínky vzniku ternárního komplexu byly nalezeny pro ligand **11**. Komplex se dvěma CB_8 ($\mathbf{11}@CB_8_2$) v přítomnosti CB_7 podléhal reorganizaci. CB_7 vázající se na adamantanové jednotky „přetlačil“ CB_8 na sousedících pXDA místech kvůli repulzím portálů makrocyklů. Tato reorganizace probíhala ve dvou krocích. Po navázání prvního CB_7 na adamantanové místo došlo k přesunu jednoho CB_8 z pXDA na bifenylový motiv a druhého CB_8 na druhý adamantan (Obrázek 31 zelená). Navázání dalšího CB_7 na druhý adamantan vyvolalo další reorganizaci a oba CB_8 se přesouvají na tetramethylenový motiv (Obrázek 31 modrá). Jedná se o efektivní způsob cíleného obsazování různých vazebných míst ligandu v závislosti na přítomnosti a množství určitého homologu CB_n .



Obrázek 31 1H NMR titrace směsi $\mathbf{11}@CB_8$ pomocí CB_7 .

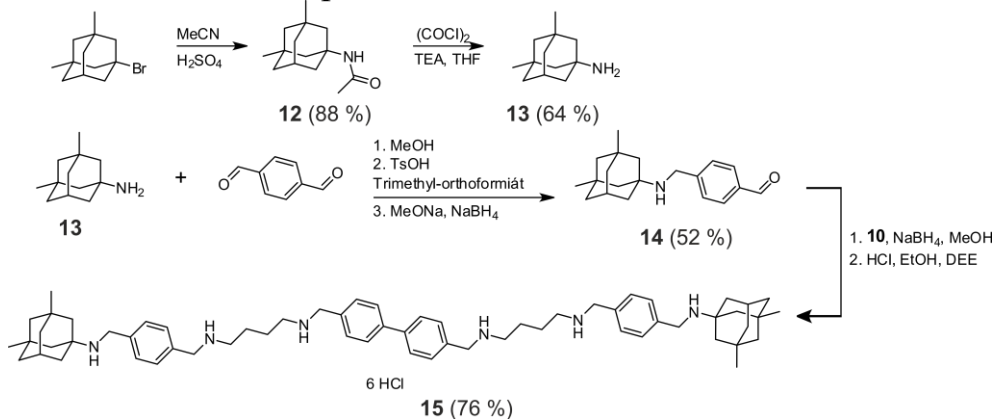
Obdobný pokus byl zopakován i v přítomnosti β -CD za cílem vytvoření kvarterního komplexu. K vytvořenému komplexu s β -CD ($\mathbf{11}@ \beta$ -CD₃) byly přidány 2 ekv. CB_8 za vzniku ternárního komplexu ($\mathbf{11}@ \beta$ -CD^{bif}, β -CD₂^{Ad}, CB_8_2 ^{xy1}). K tomuto komplexu byly přidány 2 ekv. CB_7 , což způsobilo reorganizaci a ve vzniklém komplexu byl β -CD „uzamčen“ na centrálním bifenylovém místě pomocí dvou CB_8 , které brání cyklodextrinu v pohybu, změně vazebného místa či disociaci (Obrázek 32). Úspěšně byl tedy připraven ligand obsahující vazebná místa s velmi specifickou vazbou k použitým makrocyklům (CD, CB_7 , CB_8) a úspěšně byly nalezeny podmínky, za kterých je možné vytvořit kvarterní komplex uzamykající cyklodextrin na základě repulze mezi portály CB_n .



Obrázek 32 ^1H NMR titrace CB7 směsi 11:β-CD:CB8.

Dalšími navazujícími experimenty bude například nalezení vhodného kompetitoru, který dokáže vyvázat CB7 z adamantanových vazebných míst. Toto vyvázání by mělo umožnit zpětnou reorganizaci na původní ternární komplex. Vzhledem k silné vazbě $\text{Ad-NH}_2^+-\text{R}$ k CB7 bude nutné využít jiné vysoce afinitní motivy jako například diamantan-4,9-diamoniou sůl.

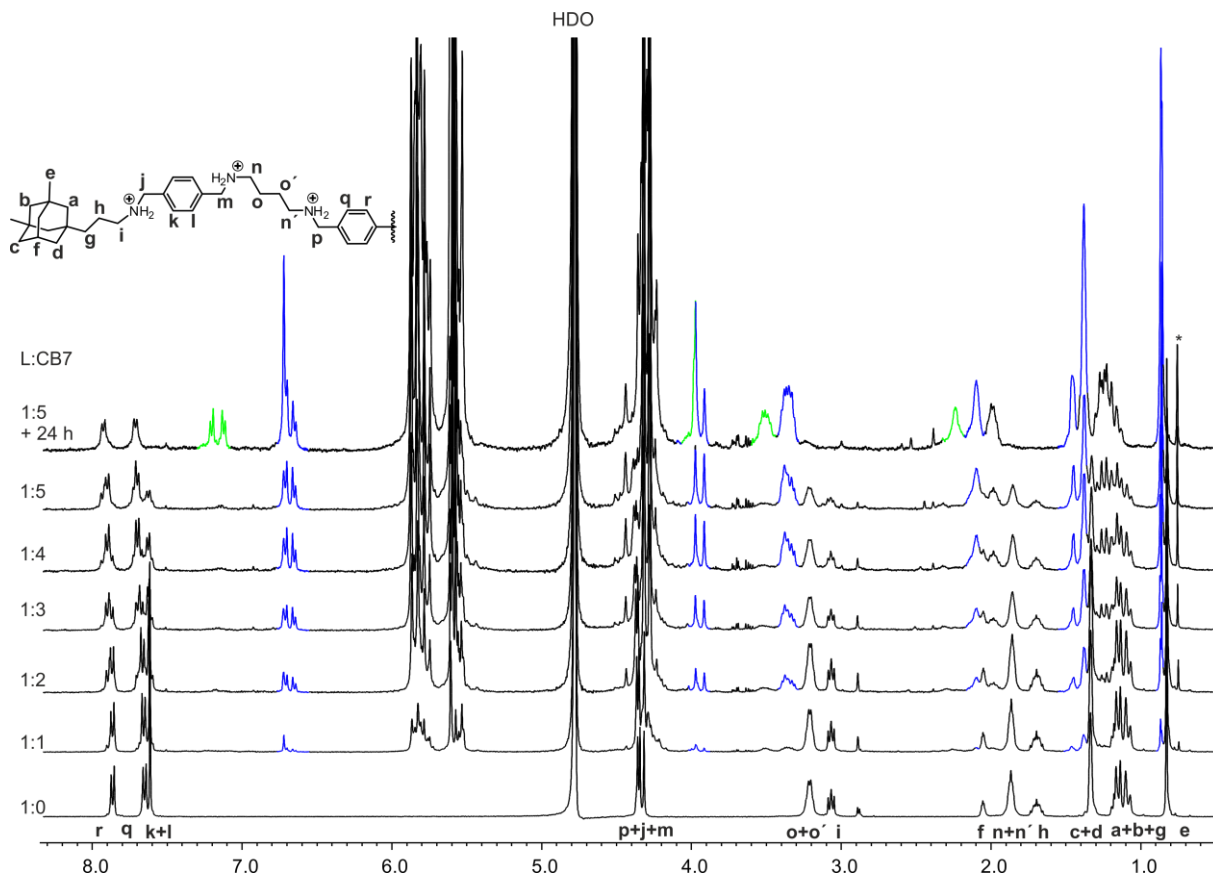
Supramolekulární vlastnosti druhého sedmivazebného ligandu z druhé generace (**15**) s Me_2Ad motivem byly také studovány (Obrázek 33). Logickým předpokladem bylo to, že přítomnost objemného Me_2Ad vazebného motivu umožní provedení cílené reorganizace v obráceném pořadí přidání makrocyklů než v případě ligandu **11**. Vysoká afinita CB8 k terminálnímu Me_2Ad motivu by měla způsobit přetlačení navázaného CB7 na sousedící pXDA motiv.



Obrázek 33 Schéma syntézy ligandu **15**.

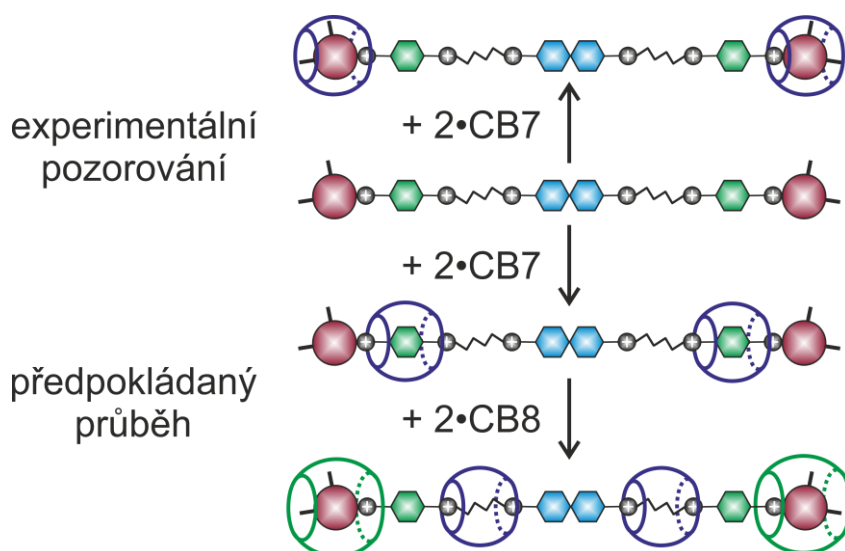
Cyklodextrinové komplexy ligandu **15** vznikaly analogicky s ligandem **11**, tedy β -CD i γ -CD obsazovaly terminální Me₂Ad motivy a v případě přebytku β -CD i centrální bifenylový motiv.

Během studia binárních komplexů ligandu **15** s CB7 bylo pozorováno, že dochází k obsazování Me₂Ad motivu namísto předpokládaného pXDA (Obrázek 34).



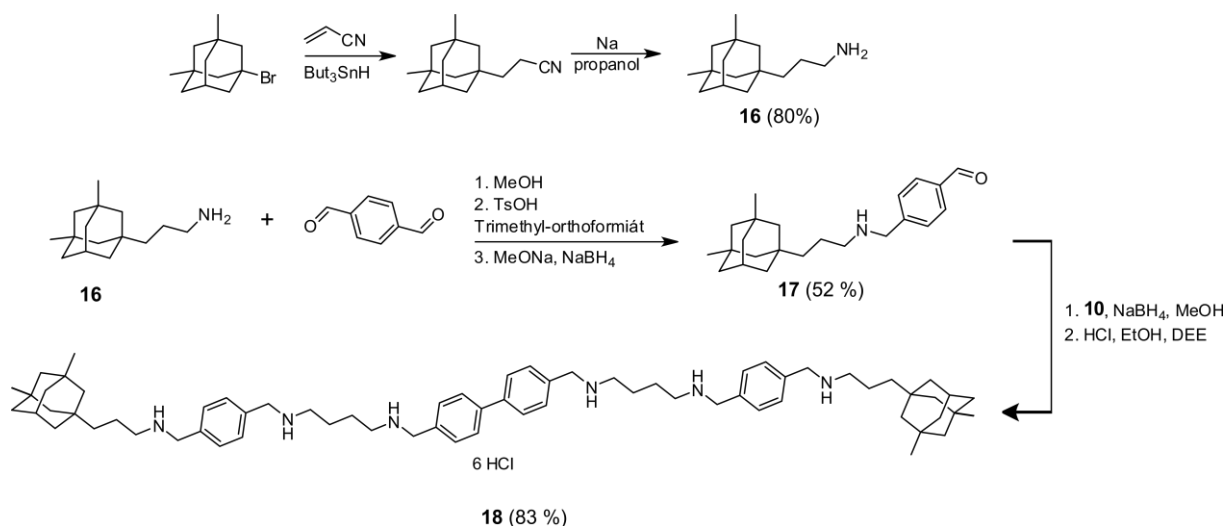
Obrázek 34 ¹H NMR titrace ligandu **18** s CB7.

Jedná se o bezprecedentní situaci, jelikož se jedná o nejméně komplementární vazebné místo pro CB7 a kavita makrocyklu je dostatečně prostorná na to, aby dokázala překonat substituovaný adamantan. I přes tato fakta vznikal zmíněný komplex a nebyly nalezeny podmínky, za kterých by bylo možné tento komplex porušit. Je velmi pravděpodobné, že se jedná o kinetickou bariéru a jelikož se jedná u málo prozkoumaný jev, měly by být provedeny další experimenty na tomto nebo podobných systémech, které by mohly poskytnout vysvětlení. Tyto komplikace neumožnily provedení cílené reorganizace, protože ligand **15** netvořil ternární komplexy (CD, CB_n nebo CB_n, CB_n') v roztoku ani v plynné fázi (Obrázek 35). Komplexy modelového ligand **21** ukázaly, že se CB7 váže na pXDA vazebné místo, nemusí-li překonat objemný klecový uhlovodík.



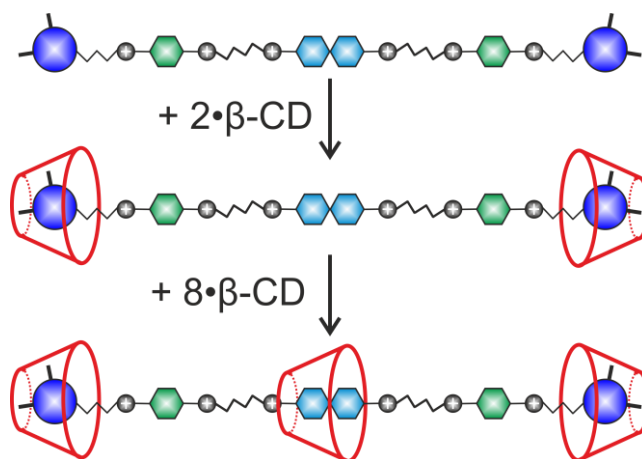
Obrázek 35 Schématické znázornění vzniku předpokládaného a pozorovaného komplexu ligandu **15** s CB7 a CB8.

Jelikož je velmi žádoucí prozkoumat plánovanou reorganizaci komplexu (přetlačení CB_n a „uzamčení“ CD na centrálním bifenylovém místě) i v obráceném pořadí makrocyclů (ve srovnání s **11**), byl syntetizován ligand **18**, zástupce třetí generace (Obrázek 36). Jeho struktura obsahovala také Me_2Ad klecový uhlovodík, ovšem mezi klecí a amoniovou skupinou obsahovala propylenový linker. Flexibilní spojka by měla snížit kinetickou bariéru pro převlečení CB7 a nemělo by docházet k zablokování CB7 na terminálním motivu pozorovanému u ligandu **15**.



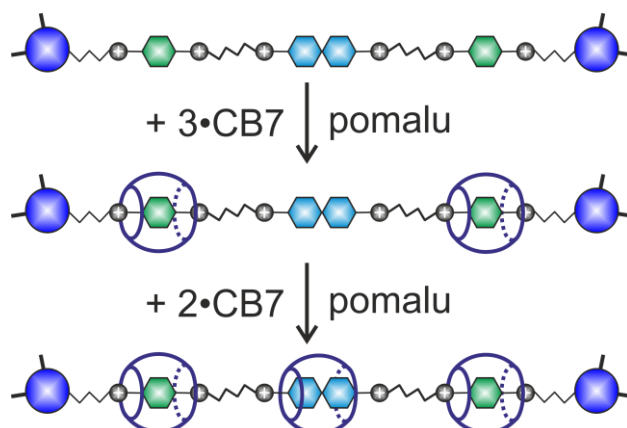
Obrázek 36 Schéma syntézy ligandu **18**.

Cyklodextrinové komplexy (Obrázek 37) vznikaly v poměru 1:2 ($18@β-CD_2^{Me_2Ad}$) za současného obsazení obou Me_2Ad motivů. V přebytku $β-CD$ vznikal komplex v poměru 1:3 ($18@β-CD_2^{Me_2Ad}, β-CD^{bif}$) s centrálně vázaným $β-CD$, analogicky s ligandy druhé generace.



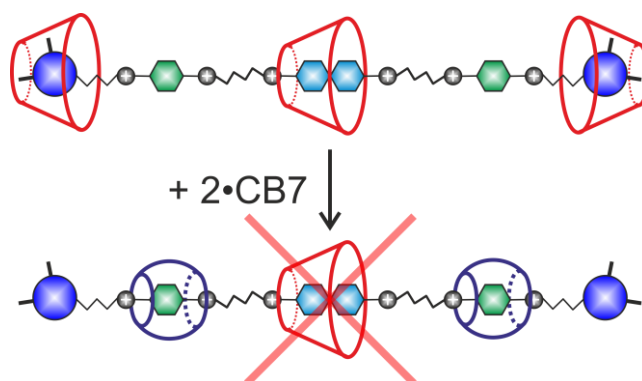
Obrázek 37 Schématické znázornění vzniku komplexu $18@β\text{-CD}_2$ a $18@β\text{-CD}_3$.

Výsledky studia komplexů ligandu **18** s CB7 byly důležité. V přítomnosti cucurbit[7]urilu docházelo k obsazování pXDA jednotek na rozdíl od ligandu **15**. Přestože byla obsazována nejvíce afinitní místa pro CB7 i zde se projevila kinetická bariéra objemného Me_2Ad motivu. Pro komplexaci obou pXDA jednotek byl potřeba malý přebytek CB7 (>2 ekviv.) a 24 hodin ekvilibrace za pokojové teploty. Větší přebytek CB7 (5 ekviv.) vyústil v obsazení i bifenylového motivu ze 42 % (Obrázek 38). Flexibilní propylenová spojka tedy umožňuje, v souladu s očekáváním, mnohem jednodušší převléknutí makrocyklu přes objemný klecový uhlovodík.



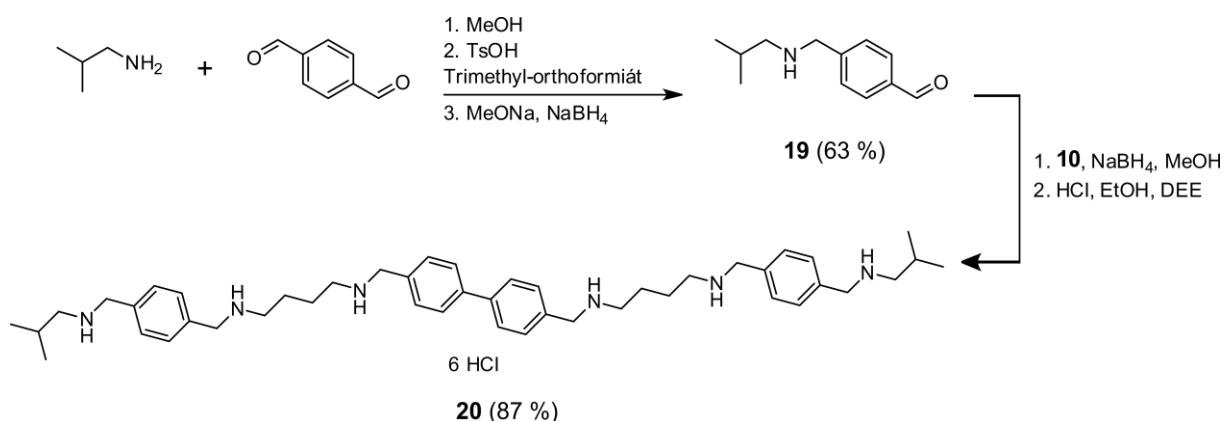
Obrázek 38 Schématické znázornění vzniku komplexu $18@CB7_2$ a $18@CB7_3$.

Studium ternárních komplexů přineslo další důležité informace. Přidávky CB7 ke komplexu **18** s $\beta\text{-CD}$ překvapivě nevyvolaly žádné posuny v ^1H NMR spektrech. Výchozí komplex $18@β\text{-CD}_2^{\text{Me}_2\text{Ad}}, β\text{-CD}^{\text{bif}}$ zůstal stabilní i v přebytku CB7 (6 ekviv.), k navázání cucurbit[7]urilu nedošlo ani po 24 hodinách za pokojové teploty. Vazba $\beta\text{-CD}$ na Me_2Ad motiv je sice o několik řádů slabší než vazba CB7 na pXDA, ale společně s kinetickou bariérou pro převlečení CB7 přes Me_2Ad motiv tvoří dostatečnou překážku pro vznik ternárního komplexu (Obrázek 39).



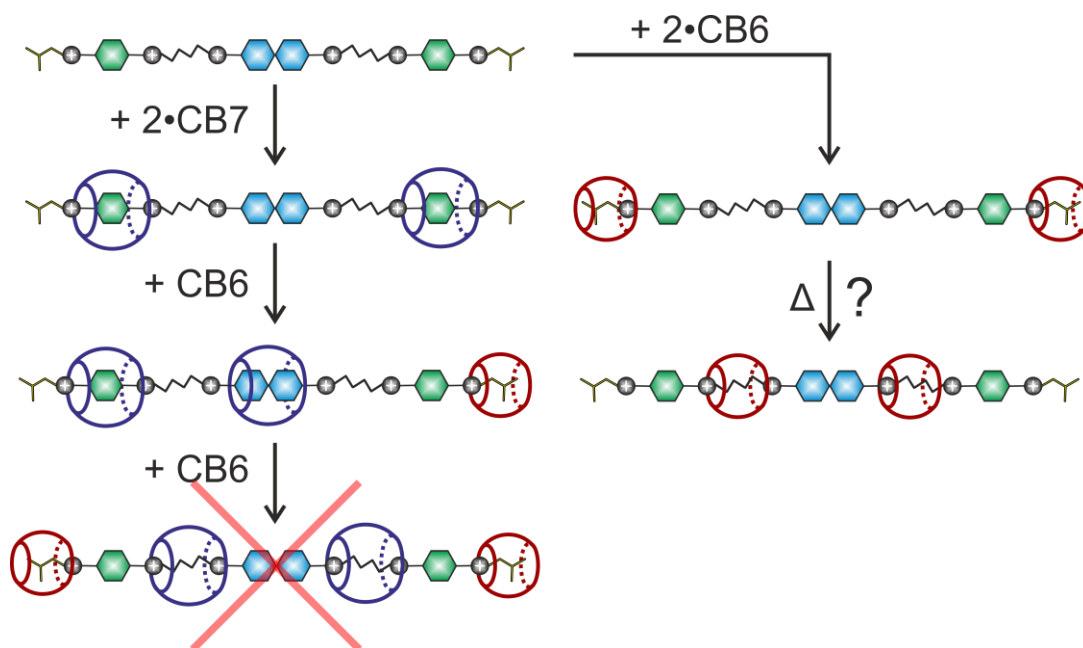
Obrázek 39 Schématické znázornění nevznikajícího komplexu $18@β\text{-CD}, \text{CB}7_2$.

Nebyly nalezeny vhodné podmínky (teplota, čas a koncentrace $\beta\text{-CD}$ a $\text{CB}7$), které by umožnily překonání této bariéry. Kvůli této situaci nebylo možné vytvořit ternární komplex, a tedy nebylo možné provést plánované „přetlačení“ $\text{CB}7$ pomocí vazby $\text{CB}8$ na Me_2Ad motiv. Proto budou provedeny další experimenty, ve kterých bude studována tato neobvyklá situace, kde slaběji se vážající makrocyklus ($\beta\text{-CD}$) blokuje cucurbit[7]uril, jenž má silnější vazbu.



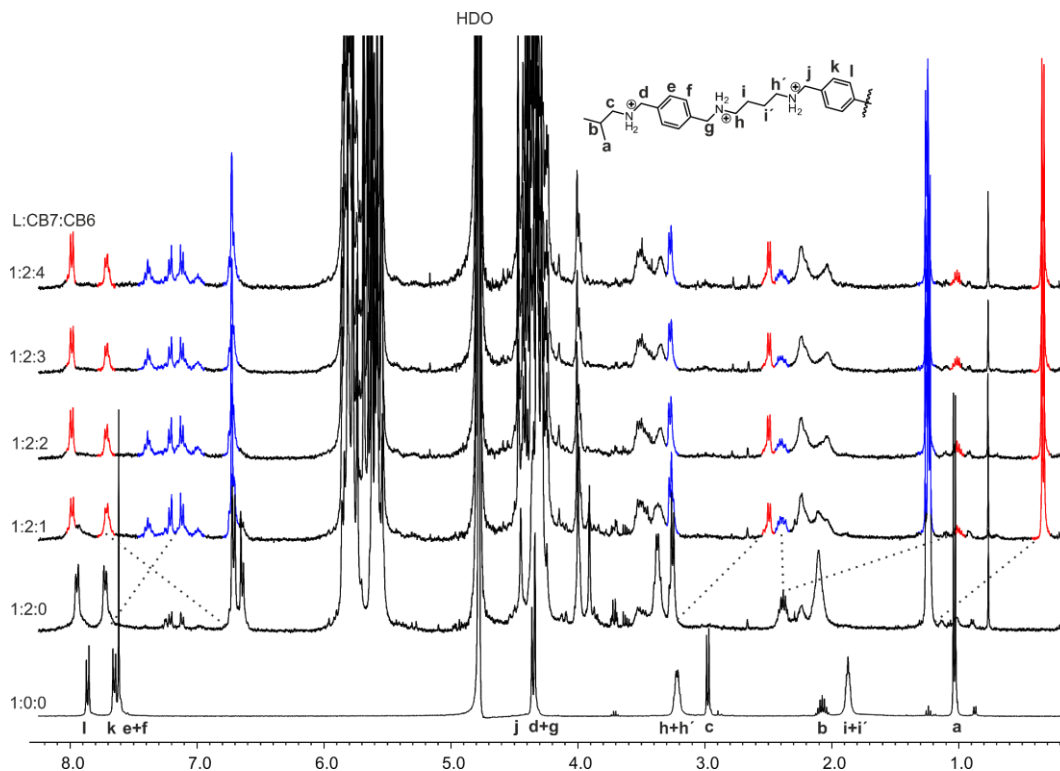
Obrázek 40 Syntéza ligandu **20**.

Studium modelového ligandu **20**, ve kterém je terminální klecový uhlovodík nahrazen isobutylovou skupinou (Obrázek 40) umožnilo pozorovat vazbu $\text{CB}7$ na sedmivazebný ligand oprostěnou od kinetických bariér. Dle očekávání bylo u tohoto ligandu pozorováno okamžité obsazení pXDA motivů v přítomnosti 2 ekv. $\text{CB}7$. V přítomnosti 3 ekv. makrocyklu bylo obsazeno i bifenylové vazebné místo. Jelikož je isobutylové vazebné místo dostatečně malé, bylo možné použít i $\text{CB}6$ jako další homolog cucurbit[n]urilů. Tento makrocyklus obsazoval oba isobutylové motivy a k navázání dalšího $\text{CB}6$ za pokojové teploty nedošlo ani v přebytku makrocyklu.



Obrázek 41 Schématické znázornění vzniku komplexů ligandu **20** s CB7 a CB6.

Byly studovány i ternární komplexy ligandu **20** s CB6 a CB7. Po přidání CB6 ke komplexu $20@CB7_2$ nebyl pozorován vznik komplexu $20@CB7_2^{but},CB6_2^{IBA}$. Překvapivě ale došlo k navázání jednoho CB6 na isobutylový motiv a přetlačení CB7 na centrální bifenylyl. Tím vznikl neobvyklý podélně nesymetrický komplex $20@CB7^{xyl},CB7^{bif},CB6^{IBA}$ (Obrázek 42).



Obrázek 42 1H NMR titrace CB6 komplexu **20** s CB7.

Přestože nebyl pozorován komplex s oběma přetlačenými CB7 má tento ligand potenciál pro studium cílené reorganizace s použitím CB6. Mimo řečené se nabízí studium převlékání CB6 přes isobutylový a *p*-xylylenový motiv (například za zvýšené teploty) a přípravy rotaxanů. V rámci dalších experimentů budou prozkoumány i komplexy s CB8. Ligand **20** by mohl napomoci objasnění výše popsané neobvyklé geometrie komplexu **11**@CB8₂.

5 ZÁVĚR

Hlavním cílem této disertační práce byla příprava sedmivazebných ligandů pro studium reorganizace supramolekulárních struktur. Dále byly realizovány menší projekty, z nichž nejdůležitějším bylo zkoumání málo prozkoumaného redoxně aktivního motivu *p*-fenylendiaminu v supramolekulárních systémech. Pro tento účel byl připraven ligand **1** obsahující dva motivy *N,N,N',N'*-tetramethyl-*p*-fenylendiaminu jako vazebná místa pro CB n a bifenylový linker jako vazebné místo pro cyklodextriny. Byly studovány binární i ternární komplexy ligandu **1** s CB n a CD v redukovaném i oxidovaném stavu TMPDA jednotek. Důkladně byl zkoumán vliv redoxních motivů na rovnováhu a stabilitu supramolekulárních komplexů. Zvláštní pozornost byla věnována komplexům dimeru dikationtu-diradikálu ligandu **1** v kavitách větších makrocyclů, jako jsou γ -CD a/nebo CB8. Redoxní aktivita tohoto ligandu, stejně jako vliv komplexace na stabilitu vznikajících kationtových radikálů byla detailně popsána pomocí dostupných instrumentálních metod, jako jsou cyklická voltametrie a UV-VIS spektroskopie. Primárním cílem studia ligandu **1** byly ternární komplexy s cyklodextriny uzavřenými na centrálním bifenylovém místě pomocí dvou molekul CB n . Na základě provedených experimentů bylo zjištěno, že lze vytvořit stabilní ternární komplexy tohoto typu za použití TMPDA jako vazebného místa pro CB n , a to v obou studovaných redoxních stavech. Tento motiv prokázal významný potenciál jako vazebný a redoxní prvek ve vícevazebných ligandech, kde je žádoucí redoxní řízení a/nebo dimerizace kationtových radikálů. Výsledky této práce přinášejí nové poznatky o konstrukci redoxně aktivních vícevazebných ligandů a metodách jejich studia. Dále naznačují možné využití TMPDA motivu ve funkčních supramolekulárních systémech, jako jsou katalyzátory, senzory nebo spínače. Dalším výsledkem tohoto projektu je využití iontové mobility pro studium supramolekulárních komplexů v plynné fázi. Tato poměrně nová instrumentální metoda byla dosud jen minimálně využívána v oblasti supramolekulární chemie k analýze geometrie komplexů v plynné fázi. Kombinace této metody s pokročilými výpočetními technikami kvantové mechaniky pro určení nejpravděpodobnější struktury pozorovaných geometrií se ukázala jako mimořádně efektivní při popisu komplexů v plynné fázi.

Studium sedmivazebných ligandů přineslo několik zajímavých výsledků a otevřelo možnost studovat několik málo prozkoumaných jevů v oblasti supramolekulární chemie vícekomponentních systémů. Cesta k požadovanému systému, ve kterém by bylo možné reverzibilně uzamykat cyklodextrin na centrálním vazebném místě pomocí dvou cucurbit[*n*]urilů, vedla přes několik generací ligandů. První generace (ligand **8**) obsahovala dříve studovaný *p*-fenylendiaminový motiv. Tato cesta se ukázala jako zbytečně složitá, neboť docházelo k interferencím vlivu redoxního a pH závislého chování ligandu a vlivu komplexace s vybranými makrocycly. Analýza experimentálních dat se ukázala jako velmi problematická a o dalšího studia ligandů této generace bylo upuštěno. Implementace redoxních řídicích prvků je zajímavou možností rozšíření aplikačního potenciálu vícevazebných ligandů a v budoucnu budou velmi pravděpodobně studovány i redoxní sedmivazebné ligandy. Nicméně je nejprve nutné prozkoumat podmínky a mechanismy plánovaných reorganizačních procesů nezávisle na dalších vlivech, jako jsou například redoxní reakce.

Další připravená generace sedmivazebných ligandů (**11** a **15**) umožnila sice částečně naplnit cíle práce, ale vyvolala další otázky díky nečekanému a neintuitivnímu chování v některých situacích. V případě adamantanového ligandu **11** byly podrobně prozkoumány binární, ternární i kvarterní komplexy s β -/ γ -CD a CB7/CB8. Zajímavé výsledky byly získány pro systémy s CB8, do jehož kavity se flexibilní ligand inkludoval v částečně složené podobě. Tento binární systém procházel reorganizací v reakci na poměr použitého makrocycly přecházející z $11@CB8_2^{xy1}$ na $11@CB8_2^{Ad}, CB8^{bif}$. Velmi důležitým výsledkem bylo pozorování zamýšlené reorganizace binárního komplexu $11@CB8_2^{xy1}$ po přidání CB7 za vzniku ternárního komplexu $11@CB7_2^{Ad}, CB8_2^{but}$. Nejdůležitějším výsledkem bylo provedení této reorganizace v přítomnosti centrálně navázaného cyklodextrinu. Tento výsledek je klíčový, protože ukazuje, jak lze ovlivňovat obsazení vazebných míst ligandu v reakci na přítomnost určitého makrocycly. Pro funkční systémy, které závisí na obsazení určitého vazebného místa (například supramolekulární katalyzátory, spínače nebo senzory), je tento proces použitelný jako jednoduchý řídicí prvek.

Druhý ligand z druhé generace s terminálními motivy Me_2Ad (**15**), u kterého se očekávalo chování velmi podobné jako u ligandu **11**, avšak s obráceným pořadím obsazování vazebných míst CB_n makrocycly, nebyl schopen vytvořit očekávané komplexy. Přesto výzkum těchto systémů přinesl zajímavé a důležité výsledky. Objemné klecové uhlovodíky jako terminální vazebná místa tvořila kinetickou bariéru, která neumožnila „převlekání“ rigidních cucurbit[7]urilů přes nekomplementární vazebná místa.

Proto byl připraven ligand třetí generace (**18**) obsahující flexibilní linker mezi Me_2Ad klecemi a kationtem. Změna ve struktuře umožnila snížit tuto kinetickou bariéru tak aby CB7 mohl překonat klecový uhlovodík a obsadit pXDA vazebná místa. Zajímavým výsledkem bylo ovlivnění této bariéry navázáním β -CD na terminální motiv. Slaběji vázaný β -cyklodextrin razantně zpomalil „převlékání“ CB7 přes objemný terminální motiv, přestože vazba CB7 na pXDA motiv je mnohem silnější.

Posledním studovaným ligandem byl sedmivazebný ligand **20** s isobutylovými terminálními motivy. Na tomto příkladu bylo potvrzeno, že i CB6 je využitelný jako makrocycklus vyvolávající reorganizaci systému. Přestože ligand **20** nevytvořil požadovaný komplex se čtyřmi jednotkami CB_n ($20@CB7_2, CB6_2$), pozorovaný ternární komplex s CB6 a CB7 ($20@CB7^{xyl}, CB7^{bif}, CB6^{IBA}$) ukázal potenciál použití vazebných motivů pro CB6 v sedmivazebných ligandech.

Sedmivazebné ligandy a další látky studované v této práci umožnily pozorovat důležité procesy ve vícekomponentních supramolekulárních systémech. Byl prokázán významný vliv strukturálních změn ve vazebných místech na chování ligandů. Vzhledem k nedostatku podobných systémů popsanych v literatuře přinesla tato práce významné poznatky, které se mohou ukázat jako klíčové pro konstrukci funkčních supramolekulárních komplexů, směřujících k molekulárním strojům nebo umělým enzymům.

POUŽITÁ LITERATURA

1. CRAM, Donald J. *Angew. Chem.*, **1988**, 100(8), 1041-1052.
2. PEDERSEN, Charles J. *Angew. Chem.*, **1988**, 100(8), 1053-1059.
3. LEHN, Jean-Marie. *Angew. Chem.*, **1988**, 100(1), 91-116.
4. LIVOREIL, Aude, Christiane, Jean-Pierre SAUVAGE. *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, 116(20), 9399-9400.
5. BRUNS, Carson J., J. Fraser STODDART. *Nature Nanotechnology*, **2013**, 8(1), 9-10.
6. BROWNE, Wesley R., Ben L. FERINGA. *Nature Nanotechnology*, **2006**, 1(1), 25-35.
7. KUBIK, Stefan. De Gruyter, **2020**.
8. SCHALLEY, Christoph A. *Int. J. Mass Spectrom.*, **2000**, 194(1), 11-39.
9. YANG, Ying-Wei, Yu-Long SUN, Nan SONG. *Acc. Chem. Res.*, **2014**, 47(7), 1950-1960.
10. OHTANI, Shunsuke, Kenichi KATO, Shixin FA, Tomoki OGOSHI. *Coord. Chem. Rev.*, **2022**, 462.
11. SCHMIDT, Bernhard V. K. J., Christopher BARNER-KOWOLLIK. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2017**, 56(29), 8350-8369.
12. YU, Guocan, Xiaoyuan CHEN. *Theranostics*, **2019**, 9(11), 3041-3074.
13. KIM CUC, Tu Thi, Pham Quoc NHIEU, Trang Manh KHANG, et al. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2021**, 13(17), 20662-20680.
14. UEKAMA, Kaneto, Fumitoshi HIRAYAMA, Tetsumi IRIE. *Chem. Rev.*, **1998**, 98(5), 2045-2076.
15. YANG, Zhiyao, Zejiang LIU, Lihua YUAN. *Asian J. Org. Chem.*, **2021**, 10(1), 74-90.
16. KOVBASYUK, Larisa, Roland KRÄMER. *Chem. Rev.*, **2004**, 104(6), 3161-3188.
17. IKUTA, Daiki, Yasuaki HIRATA, Shinnosuke WAKAMORI, et al. *Science*, **2019**, 364(6441), 674-677.
18. CRINI, Grégorio. *Chem. Rev.*, **2014**, 114(21), 10940-10975.
19. DODZIUK, Helena, ed. Wiley, **2006**.
20. TOMEČEK, Josef, Andrea ČABLOVÁ, Aneta HROMÁDKOVÁ, et al. *J. Org. Chem.*, **2021**, 86(6), 4483-4496.
21. Wenz, Gerhard, Bao-Hang HAN, Axel MÜLLER. *Chem. Rev.*, **2006**, 2006(106), 782-817.
22. HU, Qi-Da, Gu-Ping TANG, Paul K. CHU. *Acc. Chem. Res.*, **2014**, 47(7), 2017-2025.
23. BAI, Chang, Bing TIAN, Tian ZHAO, Qing HUANG, Zhi WANG. *Molecules*, **2017**, 22(9).
24. HAPIOT, F., H. BRICOUT, S. MENUÉL, S. TILLOY, E. MONFLIER. *Catal. Sci. Technol.*, **2014**, 4(7).
25. POSPÍŠIL, L., R. SOKOLOVÁ, M. HROMADOVÁ, S. GIANNARELLI, R. FUOCO, M. P. COLOMBINI. *J. Electroanal. Chem.*, **2001**, 517(1-2), 28-36.
26. HE, Jing-Lin, Yu YANG, Xin YANG, Yan-Li LIU, Zhi-Hang LIU, Guo-Li SHEN, Ru-Qin YU. *Sens. Actuators B Chem.*, **2006**, 114(1), 94-100.
27. ABBASPOUR, Abdolkarim, Abolhassan NOORI. *Biosens. Bioelectron.*, **2011**, 26(12), 4674-4680.
28. LIU, Runqiang, Bo LI, Fang LI, et al. *Food Chem.*, **2022**, 384.
29. STRICKER, Lucas, Eva-Corinna FRITZ, Martin PETERLECHNER, Nikos L. DOLTSINIS, Bart Jan RAVOO. *J. Am. Chem. Soc.*, **2016**, 138(13), 4547-4554.
30. KURKOV, Sergey V., Thorsteinn LOFTSSON. *Int. J. Pharm.*, **2013**, 453(1), 167-180.
31. STRICKER, Lucas, Eva-Corinna FRITZ, Martin PETERLECHNER, Nikos L. DOLTSINIS a Bart Jan RAVOO. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138(13), 4547-4554.
32. KURKOV, Sergey V. a Thorsteinn LOFTSSON. *Int. J. Pharm.* **2013**, 453(1), 167-180.
33. TIAN, Bingren, Yumei LIU a Jiayue LIU. *Carbohydr. Polym.* **2020**, 242.
34. ŘEZANKA, Michal. *Environ. Chem. Lett.* 2019, 17(1), 49-63.
35. PELUSO, Paola a Bezhan. *Electrophoresis*. **2021**, 42(17-18), 1676-1708.
36. ZHANG, Jingjing, Xinghai SHEN a Qingde CHEN. *Curr. Org. Chem.* **2011**, 15(1), 74-85.
37. DE BOER, Theo, Rokus A. DE ZEEUW, Gerhardus J. DE JONG a Kees ENSING. *J. Org. Chem.* **2000**, 21(15), 3220-3239.
38. BRICOUT, Hervé, Frédéric HAPIOT, Anne PONCHEL, Sébastien TILLOY a Eric MONFLIER. *Sustainability*. **2009**, 1(4), 924-945.
39. SHUKLA, Falguni, Twara KIKANI, Anisha KHAN a Sonal THAKORE. *Int. J. Biol. Macromol.* **2022**, 209, 1504-1515.
40. TANG, Jian a Weihua TANG. *Springer Berlin Heidelberg*. **2013**, 2013-04-12, s. 1-25.

41. KASAL, Petr a Jindřich JINDŘICH. *Molecules*. **2021**, 26(16).
42. CRINI, Grégorio, Sophie FOURMENTIN, Éva FENYVESI, Giangiacomo TORRI, Marc FOURMENTIN a Nadia MORIN-CRINI. *Environ. Chem. Lett.* **2018**, 16(4), 1361-1375.
43. BEHREND, Robert, Eberhard MEYER a Franz RUSCHE. *I. Justus Liebig's Annalen der Chemie*. **1905**, 339(1), 1-37.
44. LIU, Simin, Christian RUSPIC, Pritam MUKHOPADHYAY, Sriparna CHAKRABARTI, Peter Y. ZAVALIJ a Lyle ISAACS. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127(45), 15959-15967.
45. JANSEN, K., H.-J. BUSCHMANN, A. WEGO, D. DÖPP, C. MAYER, H.-J. DREXLER, H.-J. HOLDT a E. SCHOLLMEYER. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2001**, 39(3/4), 357-363.
46. BARROW, Steven J., Setu KASERA, Matthew J. ROWLAND, Jesús DEL BARRIO a Oren A. SCHERMAN. *Chem. Rev.* **2015**, 115(22), 12320-12406.
47. HEARD, Andrew W., Jorge Meijide SUÁREZ a Stephen M. GOLDUP. *Nat. Rev. Chem.* **2022**, 6(3), 182-196.
48. KWAMEN, Carel a Jochen NIEMEYER. *Chem. Eur. J.* **2021**, 27(1), 175-186.
49. BLANCO, Victor, David A. LEIGH, Urszula LEWANDOWSKA, Bartosz LEWANDOWSKI a Vanesa MARCOS. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136(44), 15775-15780.
50. DAI, Nan, Ruilian QI, Hao ZHAO, Libing LIU, Fengting LV a Shu WANG. *Chem. Eur. J.* **2021**, 27(45), 11567-11573.
51. GADDE, Suresh, Elizabeth K. BATCHELOR, Joshua P. WEISS, Yonghua LING a Angel E. KAIFER. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130(50), 17114-17119.
52. GADDE, Suresh, Elizabeth K. BATCHELOR a Angel E. KAIFER. *Chem. Eur. J.* **2009**, 15(24), 6025-6031.
53. YAN, Zhiqiang, Qinfei HUANG, Wenting LIANG, Xingke YU, Dayang ZHOU, Wanhua WU, Jason J. CHRUMA a Cheng YANG. *Org. Lett.* **2017**, 19(4), 898-901.
54. SZALÓKI, György, Vincent CROUÉ, Vincent CARRÉ, et al. *Angew. Chem.* **2017**, 129(51), 16490-16494.
55. KAIFER, Angel E. *Acc. Chem. Res.* **1999**, 32(1), 62-71.
56. ONG, Winston, Marielle GÓMEZ-KAIFER a Angel E. KAIFER. *Org. Lett.* **2002**, 4(10), 1791-1794.
57. MOON, Kwangyul a Angel E. KAIFER. *Org. Lett.* **2004**, 6(2), 185-188.
58. KHAN, Muhammad S. A., Dominik HEGER, Marek NECAS a Vladimir SINDELAR. *J. Phys. Chem. B* **2009**, 113(32), 11054-11057.
59. YANG, Xue, Ruibing WANG, Anthony KERMAGORET a David BARDELANG. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59(48), 21280-21292.
60. MICHAELIS, L. a Edgar S. HILL. *J. Gen. Physiol.* **1933**, 16(6), 859-873.
61. BOCKMAN, T. M. a J. K. KOCHI. *J. Org. Chem.* **1990**, 55(13), 4127-4135.
62. ONG, Winston, Marielle GÓMEZ-KAIFER a Angel E. KAIFER. *Org. Lett.* **2002**, 4(10), 1791-1794.
63. JEON, Woo Sung, Hee-Joon KIM, Chongmok LEE a Kimoon KIM. *Chem. Commun.* **2002**, (17), 1828-1829.
64. DALVAND, Parastoo, Katia NCHIMI NONO, Dinesh SHETTY, et al. *RSC Adv.* **2021**, 11(47), 29543-29554.
65. CHEN, Z., R. KHOO, A. GARZÓN-RUIZ, et al. *Mater. Today Chem.* **2022**, 24.
66. MIRZOIAN, Armen a Angel E. KAIFER. *Chem. Eur. J.* **1997**, 3(7), 1052-1058.
67. INOUE, Yoshihisa, Tadao HAKUSHI, Yu LIU, Linhui TONG, Baojian SHEN a Daosen JIN. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115(2), 475-481.
68. ISNIN, Rahimah, Christina SALAM a Angel E. KAIFER. *J. Org. Chem.* **1991**, 56(1), 35-41.
69. WANG, Ruibing, Lina YUAN a Donal H. MACARTNEY. *Organometallics* **2006**, 25(7), 1820-1823.
70. JEON, Woo Sung, Kwangyul MOON, Sang Hyun PARK, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127(37), 12984-12989.
71. WOODWARD, R. B., M. ROSENBLUM a M. C. WHITING. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74(13), 3458-3459.
72. NIELSON, Roger M., L. Andrew LYON a Joseph T. HUPP. *Inorg. Chem.* **1996**, 35(4), 970-973.
73. JEON, Woo Sung, Kwangyul MOON, Sang Hyun PARK, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127(37), 12984-12989.
74. PENG, Liao, Anchao FENG, Meng HUO a Jinying YUAN. *Chem. Commun.* **2014**, 50(86), 13005-13014.
75. BRYCE, Martin R. *J. Mater. Chem.* **1995**, 5(10).
76. FERRARIS, John., D. O. COWAN, V. WALATKA a J. H. PERLSTEIN. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95(3), 948-949.
77. KATAN, C. *J. Phys. Chem. A* **1999**, 103(10), 1407-1413.
78. RONCALI, Jean. *J. Mater. Chem.* **1997**, 7(12), 2307-2321.

79. GONZÁLEZ, Silvia, Nazario MARTÍN, José L. SEGURA a Carlos SEOANE. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39(19), 3051-3054.
80. JEPPESEN, Jan O., Mogens Brøndsted NIELSEN a Jan BECHER. *Chem. Rev.* **2004**, 104(11), 5115-5132.
81. PLOUG-SØRENSEN, Ane, Mogens Brøndsted NIELSEN a Jan BECHER. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44(14), 2979-2982.
82. NIELSEN, Kent A., Won-Seob CHO, Jan O. JEPPESEN, Vincent M. LYNCH, Jan BECHER a Jonathan L. SESSLER. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126(50), 16296-16297.
83. YANG, Zhi-Mei, Yu-Yang LI, Xiao-Cheng ZHOU, Yi-Fan LIU, Jia-Qian LI, Jian SU a Jing-Lin ZUO. *Cryst. Growth Des.* **2022**, 22(8), 4941-4947.
84. QIU, Jin-Li, Jian SU, Nisar MUHAMMAD, Wen-Ting ZHENG, Cai-Liang YUE, Fu-Qiang LIU, Jing-Lin ZUO a Ze-Jun DING. *Chem. Eng. J.* **2022**, 427.
85. VICENT-MORALES, María, María ESTEVE-ROCHINA, Joaquín CALBO, Enrique ORTÍ, Iñigo J. VITÓRICA-YREZÁBAL a Guillermo MÍNGUEZ ESPALLARGAS. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, 144(20), 9074-9082.
86. WENG, Yi-Gang, Zhi-Ruo ZHANG, Zhou-Hong REN, Jie SHAO, Qin-Yu ZHU a Jie DAI. *Electrochim. Acta* **2022**, 426.
87. ZHAO, Yan-Li, William R. DICHTTEL, Ali TRABOLSI, Sourav SAHA, Ivan APRAHAMIAN a J. Fraser STODDART. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130(34), 11294-11296.

Petr Janovský

**Syntéza sedmivazebných ligandů
pro supramolekulární systémy**

Synthesis of Heptatopic Ligands for Supramolecular Systems

Teze disertační práce

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

Náklad: vyšlo elektronicky

Sazba: Ing. Petr Janovský, Ph.D.

Publikace neprošla jazykovou ani redakční úpravou.

Rok vydání 2024

Pořadí vydání: první

ISBN 978-80-7678-273-0

