

STŘEDOŠKOLSKÁ ODBORNÁ ČINNOST

OBOR: 3. Chemie

Nový derivát bambus[6]urilu

AUTOR: Karolína Salvadori

ŠKOLA: Gymnázium Kroměříž, Masarykovo náměstí 496, Kroměříž

KRAJ: Zlínský

VEDOUCÍ: doc. Ing. Vladimír Šindelář, Ph.D.

KONZULTANT: Bc. Tomáš Fiala

Kroměříž 2014

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem svou práci SOČ vypracovala samostatně a použila jsem pouze podklady (literaturu, projekty, materiály, atd.) uvedené v seznamu vloženém v práci SOČ.

Prohlašuji, že tištěná verze a elektronická verze soutěžní práce SOČ jsou shodné.

Nemám závažný důvod proti zpřístupňování této práce v souladu se zákonem č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon) v platném znění.

V Kroměříži dne podpis.....

Poděkování

V první řadě bych chtěla poděkovat Bc. Tomáši Fialovi za zprostředkování stáže, trpělivost, pomoc se směřováním práce a za cenné připomínky. Dále mnohokrát děkuji doc. Ing. Vladimíru Šindelářovi, Ph.D. za umožnění návštěvy pracoviště.

Anotace

Předmětem mého výzkumu byla příprava a charakterizace supramolekulárních interakcí nového derivátu bambus[6]urilu. Připravená makrocyclická sloučenina vykazuje výbornou rozpustnost ve vodných roztocích a je schopná vázat široké spektrum aniontů. Navíc, toxikologicky významné anionty NO_3^- a MnO_4^- váže velmi silně a s vysokou selektivitou.

Klíčová slova: supramolekulární chemie, receptory aniontů, glykoluril, bambusurily

Abstract

The subject of my work was the preparation and characterization of supramolecular interactions of a new bambus[6]uril derivative. The prepared macrocyclic compound exhibits excellent solubility in aqueous solutions and is able to bind a wide range of anions. Furthermore, the toxicologically relevant anions NO_3^- and MnO_4^- are bound very strongly and with high selectivity.

Keywords: supramolecular chemistry, anion receptors, glycoluril, bambusuril

1. Úvod
2. Teoretická část
 - 2.1 Supramolekulární chemie
 - 2.2 Nevazebné interakce
 - 2.2.1 Vodíkové můstky
 - 2.2.2 Disperzní síly
 - 2.2.3 Interakce dipól – dipól
 - 2.2.4 Interakce dipól – ion
 - 2.2.5 Interakce ion – indukovaný dipól a dipól – indukovaný dipól
 - 2.2.6 Solvofobní efekt
 - 2.2.7 π - π interakce
 - 2.3 Vázání aniontů
 - 2.4 Receptory
 - 2.5 Hofmeisterova řada
 - 2.6 Glykoluril
 - 2.7 Cucurbiturily
 - 2.8 Hemicucurbiturily
 - 2.9 Bambusurily
 - 2.9.1 Historie bambusurilu
 - 2.9.2 Vlastnosti Me₁₂BU[6]
 - 2.9.3 Syntéza Me₁₂BU[6]
 - 2.9.4 Deriváty bambusurilu
 - 2.9.4.1 Propylový derivát bambusurilu
 - 2.9.4.2 Benzylový derivát bambusurilu
 - 2.9.4.3 Dodekakis(karboxybenzyl)bambus[6]uril
3. Metodika
4. Experimentální část
 - 4.1 Diskuze výsledků
 - 4.1.1 Příprava nového derivátu bambusurilu
 - 4.1.2 NMR titrační experimenty
 - 4.1.3 Interakce s anionty v roztoku
 - 4.2 Experimentální postupy
- Závěr
- Seznam zkratk

Seznam použité literatury

Přílohy

1. Úvod

Supramolekulární chemie představuje interdisciplinární oblast na pomezí organické chemie, fyzikální chemie, biochemie a analytické chemie. Zabývá se studiem ne vazebných interakcí mezi molekulami. Tyto interakce jsou v porovnání s kovalentními vazbami mnohem slabší. Jsou však neméně významné, neboť bez jejich existence by nemohly existovat funkční biomolekuly (DNA, proteiny aj.) ani mnohé moderní syntetické materiály.^[1] Není tedy divu, že tento obor se v posledních letech těší velké pozornosti vědců po celém světě.

Jednou ze skupin molekul s významnými supramolekulárními vlastnostmi jsou makrocyclické sloučeniny. The International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC) definuje makrocycklus jako „cyclickou makromolekulu, nebo makromolekulární cyclickou část makromolekuly.“^[2] Termín makrocycklus se však zažil také pro molekuly s nízkou relativní molekulovou hmotností. S makrocyclickými sloučeninami se často setkáváme v celé řadě biologických systémů. K těmto sloučeninám řadíme například chlorofyl, či vitamín B12.^[3] Mezi významné synteticky připravované sloučeniny patří calixareny, cyklodextriny, crownethery, cucurbiturily a jiné.^[4]

Cílem této práce byla příprava a zkoumání vlastností derivátu bambus[6]urilu. Ten patří mezi makrocyclické sloučeniny, které jsou schopny selektivně vázat anionty pomocí soustavy vodíkových vazeb C-H...aniont.

V rámci svého projektu středoškolské odborné činnosti jsem úspěšně připravila derivát bambus[6]urilu vykazující vysokou rozpustnost ve vodném prostředí a velkou afinitu k aniontům, jen minimálně závislou na pH. Zároveň jsem stanovila asociační konstanty tohoto makrocyckladu s vybranými anionty s důrazem na toxikologicky významné dusičnany a manganistany.

2 Teoretická část

2.1 Supramolekulární chemie

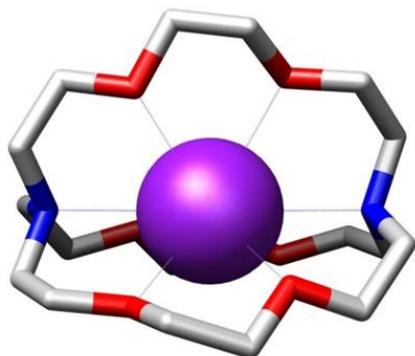
Supramolekulární chemie je obor chemie zabývající se studiem molekulárního uspořádání a ne vazebných interakcí mezi molekulami. Mezi tyto interakce řadíme například elektrostatické interakce (mezi které patří interakce ion-dipól, dipól-dipól aj.), vodíkové můstky, solvofobní síly, π - π interakce, či disperzní síly.

Za zakladatele supramolekulární chemie se považují Charles J. Pedersen, Jean-Marie Lehn a Donald J. Cram.^[4] Ti byli v roce 1987 oceněni Nobelovou cenou za práci v této oblasti, především za výzkum komplexů hostitel-host (host-guest complex). Jsou považováni za průkopníky v přípravě syntetických makrocyclických sloučenin. Charles Pedersen v roce 1967 objevil poměrně jednoduchý způsob přípravy crownetherů. Jean Marie Lehn definoval supramolekulární chemii jako nový obor a soustředil se na přípravu cryptandů. Donald Cram se zasloužil o průmyslovou syntézu crownetherů, a jako první představil trojrozměrné makrocycly carcerandy.

Rozvoj molekulárního rozpoznávání začal v šedesátých letech minulého století, ale jeho základní koncept navrhl již v roce 1894 Emil Fischer. Ten formuloval model „klíče a zámku“ v rámci studia vazby mezi enzymy a substráty.^[3] Tato představa je však zastaralá a v dnešní době je rozšířenější model preorganizace a indukovaného přizpůsobení.^[5]

Zavedený pojem komplex hostitele a hosta u supramolekulárních struktur využívá metaforického přirovnání, že jedna molekula komplexu – host (anglicky „guest“) – přišla na návštěvu k druhé molekule komplexu – hostiteli (anglicky „host“). Hostitelem se obvykle rozumí větší molekula nebo agregát, který obsahuje dutinu (kavitu). Příkladem jsou enzymy, či různé (makro)cyclické molekuly. Hostem může být buďto monoatomární kation resp. anion, anebo větší neutrální nebo i nabitě molekuly. O něco formálněji můžeme hostitelskou molekulu charakterizovat jako molekulu mající konvergentní vazebná místa. Vystupuje obvykle jako Lewisova báze nebo donor elektronových párů, ale není to pravidlem. Molekula hosta je v takovém případě částicí s divergentními vazebnými místy vykazující vlastnosti Lewisovy kyseliny.

Jako příklad komplexu mezi hostitelem a hostem si můžeme uvést [2.2.2]kryptand vázající draselný kation (obr. 1a)^[6]. Tento typ vazby můžeme jinou metaforou přirovnat k ruce držící míček (obr. 1b)^[7], kde ruka („hostitel“) obaluje míček („host“) – vytváří s ním supramolekulární interakce – a tím zabraňuje jeho disociaci.



a)



b)

obr. 1: a) Kryptand komplexující draselný kationt.^[6] b) Míček v ruce zobrazující podobnost se supramolekulárním komplexem.

2.2 Nevazebné interakce

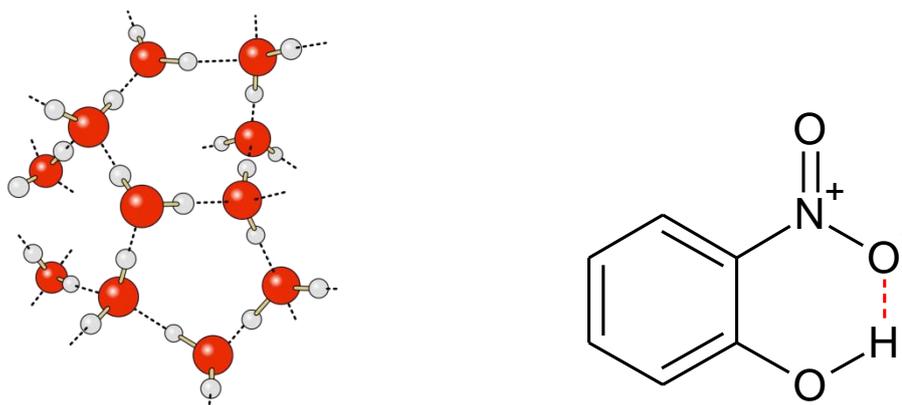
Částice hmoty se mohou vzájemně přitahovat nebo odpuzovat, jinými slovy spolu interagují. V chemii rozdělujeme interakce na vazebné (těmi se dále v této práci zabývat nebudu) a nevazebné. Přestože se oba typy interakcí od sebe z fyzikálního pohledu příliš neliší, toto členění je velmi praktické. Vazebné interakce jsou totiž řádově silnější a jejich přerušení a znovuvytvoření má zcela odlišné energetické nároky, než v případě nevazebných interakcí.^[8]

Nevazebné interakce jsou více patrné v kondenzovaných fázích, nejméně se naopak uplatňují v plynné fázi. I přesto si právě u plynů Johannes Diderik van der Waals uvědomil jejich význam. Dokázal, že model ideálního plynu nevystihuje zcela věrně jejich skutečné chování, a že odchylky od ideálního chování jsou dány nevazebnými mezimolekulovými interakcemi, které do té doby nebyly známy. V roce 1910 byl oceněn

Nobelovou cenou, a navíc jsou na jeho počest slabé mezimolekulové interakce označovány jako van der Waalsovy síly.

2.2.1 Vodíkové můstky

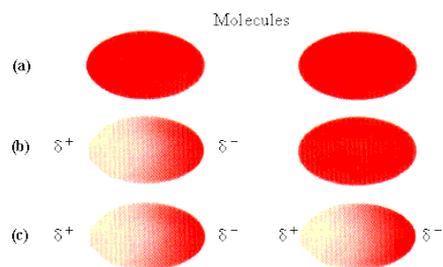
Energie vodíkové vazby se pohybuje u těch nejslabších okolo 1-2 kJ mol⁻¹, nejsilnější dosahují energie až 40 kJ mol⁻¹, proto vodíkové vazby patří k nejsilnějším ne vazebným interakcím. Pro vznik vodíkové vazby potřebujeme jednak tzv. donor vodíkového můstku a zadruhé akceptor vodíkového můstku. Donorem je vodík, který je vázaný polární vazbou k některému silně elektronegativnímu prvku (příkladem může být kyslík, dusík, fluor aj.). Akceptorem je atom s volným elektronovým párem. Opět může jít o dusík, kyslík, aj. (obr. 2a).^[9] Tento druh interakce se může uplatnit i v rámci jedné molekuly, tzv. intramolekulární vodíková vazba (obr. 2b).



obr. 2: a) Vodíková vazba v molekule vody.^[9] b) Intramolekulární vodíková vazba v molekule *o*-nitrofenolu.

2.2.2 Disperzní síly

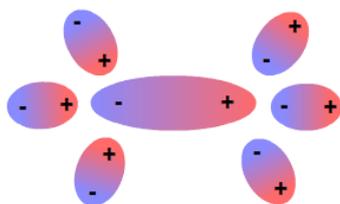
Jsou též známé jako Londonovy interakce. Jde o druh síly, která působí mezi nepolárními molekulami nebo atomy, které vzájemně jinak neinteragují. Disperzní síly jsou u neutrálních molekul způsobeny okamžitým nerovnoměrným rozložením elektronů v orbitalech. Jinými slovy, tyto síly jsou způsobeny náhodnými výkyvy elektronové hustoty v atomových orbitalech, kdy dochází k jejich synchronizaci při tvorbě dipólů (obr. 3).^[7]



obr. 3: Vznik disperzních sil synchronizací výkyvu elektronové hustoty u dvou molekul: **a)** obě molekuly mají rovnoměrně rozložený náboj; **b)** okamžitý výkyv elektronové hustoty v jedné z molekul **c)** synchronizace výkyvu elektronové hustoty u druhé molekuly.^[10]

2.2.3 Interakce dipól – dipól

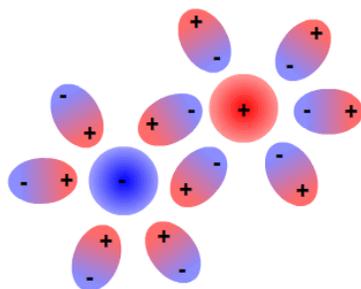
Jedná se o elektrostatické interakce mezi permanentními dipóly v molekulách, což má za následek snížení potenciální energie soustavy. Vhodným příkladem takovéto interakce jsou interakce mezi dipóly molekul halogenovodíku, nebo interakce polární látky rozpuštěné v polárním rozpouštědle. Parciálně kladně nabitý konec molekuly bude přitahovat parciálně záporně nabitý konec druhé molekuly, jak jde vidět na obr. 4.^[11]



obr. 4: Interakce polární látky rozpuštěné polárním rozpouštědlem.^[11]

2.2.4 Interakce dipól – ion

Podstatou této interakce je vzájemné přitahování mezi iontem a opačně nabitým dipólem molekuly. S tímto typem interakce se často setkáváme ve vodných roztocích, kdy se solvovaný ion obklopuje několika vrstvami polárních molekul rozpouštědla (uspořádanost molekul ve vrstvách, které nejsou přímo v kontaktu s iontem je nižší). (obr. 5).^[11]



obr. 5: Interakce iontu s dipólem molekuly.^[11]

2.2.5 Interakce ion – indukovaný dipól a dipól – indukovaný dipól

Tyto interakce se uplatňují mezi iontem (nebo polární molekulou) a nepolární molekulou. Přítomnost nabitě nebo polární molekuly způsobí indukci dipólu v molekule nepolární. V důsledku této interakce dochází k narušení elektronového rozložení v nepolární molekule tak, aby se celková potenciální energie systému snížila.

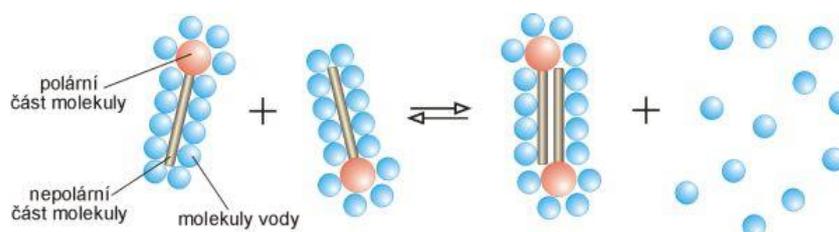
Energie vybraných typů interakcí jsou uvedeny v tabulce 1.^[12]

tabulka 1: Hodnoty energií některých interakcí ^[12]

Interakce	Energie / kJ mol ⁻¹
Kovalentní vazba	
N-N	- 160
N=N	- 415
N≡N	- 946
Ion – ion	- 700
Ion – dipól	- 70
Ion - indukovaný dipól	- 70
Dipól – dipól	- 15
Dipól - indukovaný dipól	- 1

2.2.6 Solvofobní efekt

Ve vodném prostředí mají nepolární látky tendenci se seskupovat a co nejvíce zmenšit svůj kontakt s polárními molekulami (obr. 6)^[13], podobně v nepolárním prostředí se takto seskupují polární molekuly. V případě, že uvažovaným rozpouštědlem je voda, označujeme tento efekt (interakci) jako hydrofobní. Příčinou hydrofobního efektu je například tvorba polévkových ok nebo skládání proteinů po translaci. Hydrofobní interakce je ale také základem pro fungování biologických membrán.

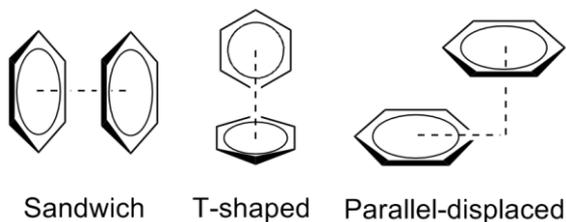


obr. 6: Hydrofobní interakce.^[13]

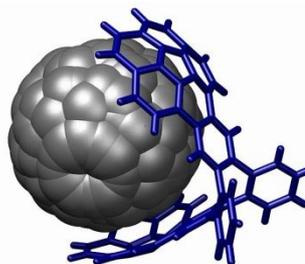
2.2.7 π - π interakce

π - π interakce jsou též známé jako patrové interakce, nebo π - π stacking. Jde o nekovalentní mezimolekulové interakce působící mezi aromatickými molekulami. Podle vzájemné orientace mezi benzenovými jádry (obr. 7)^[14] můžeme tyto interakce rozdělit na: sandwich (tato interakce je nejméně výhodná, neboť na sebe vzájemně působí parciální záporné náboje, které se nacházejí nad a pod rovinou benzenového jádra), T-shaped a parallel-displaced jsou podstatně výhodnější – parciální kladný náboj jednoho aromatického jádra interaguje s parciálním záporným nábojem toho druhého. Tento typ interakcí významně ovlivňuje stabilitu řady biomolekul, především nukleových kyselin (RNA, DNA).^[4]

Patrových interakcí se v praxi využívá u tzv. „molekulárních pinzet“, ty jsou schopny na základě těchto interakcí zachycovat některé molekuly jako například fullereny (obr. 8).^[15]



obr. 7: Geometrií π - π interakcí.^[14]



obr. 8: Molekulární pinzeta.^[15]

2.3. Vázání aniontů

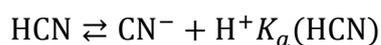
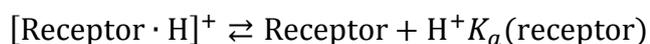
Rozvoj chemie receptorů aniontů byl oproti vývoji v oblasti receptorů kationtů, či neutrálních molekul poněkud opožděn. Supramolekulární vázání aniontů je totiž ovlivněno celou řadou faktorů:^[4]

- Anionty mají oproti svým izoelektrickým kationtům větší iontové poloměry, což vyžaduje receptory s většími kavitami. Jako příklad si můžeme uvést fluoridový anion (1,33 Å), který je podstatně větší, než sodný kation (0,95 Å) se kterým má shodně 10 elektronů. Naopak, je velikostně srovnatelný s draselným kationtem (1,23 Å).^[4]
- Velikost aniontu nepředstavuje jediný problém. Musíme se vypořádat také s geometrií kavity. Anionty se totiž vyznačují tvarovou rozmanitostí (tabulka 2).^[5] Mohou mít následující tvary: sférické (halogenidy), lineární (SCN^- , N_3^-), lomené (RCO_2^- , NO_2^-), trigonálně planární (NO_3^- , CO_3^{2-}), tetraedrické (PO_4^{3-} , SO_4^{2-}) a oktaedrické (PF_6^- , $\text{Fe}(\text{CN})_6^{4-}$).^[4,16]

tabulka 2: tvary některých aniontů^[14]

Anionty	Tvar aniontu	
F ⁻ , Cl ⁻ , Br ⁻ , I ⁻ ,	Sférický	
N ₃ ⁻ , CN ⁻ , SCN ⁻ , HF ₂ ⁻ , I ₃ ⁻ , OH ⁻ ,	Lineární	
NO ₂ ⁻ , RCO ₂ ⁻ ,	Tvar V	
CO ₃ ²⁻ , NO ₃ ⁻ ,	Rovnostranný trojúhelník (trigonálně planární)	
SO ₄ ²⁻ , PO ₄ ³⁻ , MnO ₄ ⁻ , BF ₄ ⁻ ,	Tetrahedrální	
Fe(CN) ₆ ⁴⁻ , Co(CN) ₆ ³⁻ , PF ₆ ⁻ ,	Oktahedrální	

- Řada aniontů (jako jsou například kyanidy) je v rovnováze se svou protonovanou formou. To představuje problém především pro receptory na bázi polyamoniových solí, které také podléhají protolytické rovnováze (viz rovnice níže). Anionty zůstávají záporně nabitě při pH větším než je jejich honota pK_a . Naopak, uvedené receptory jsou účinné pouze při pH nižším, než je jejich pK_a . Použití některých receptorů je tedy pro anionty omezeno jen na úzké rozmezí pH ($\text{pH} = pK_a(\text{receptor})$ až $pK_a(\text{aniont})$).^[5]



- Anionty mají zároveň vyšší hustotu povrchového náboje. Tyto vlastnosti snižují efektivitu elektrostatických i orbitalových interakcí mezi aniontem a receptorem. Receptor musí vykazovat dostatečnou afinitu k danému aniontu, aby mohl konkurovat solvataci protickým rozpouštědlem. Jinými slovy, anionty mají poměrně vysoké hodnoty solvatačních energií, např.:

$$\Delta G_{\text{hydratační}}(\text{F}^-) = -465 \text{ kJ mol}^{-1}, \text{ oproti tomu } \Delta G_{\text{hydratační}}(\text{K}^+) = -295 \text{ kJ mol}^{-1}$$

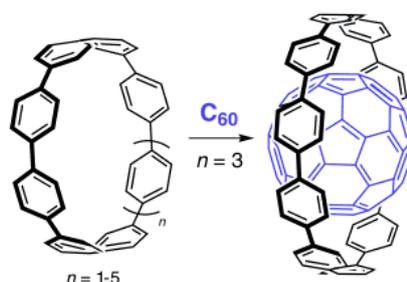
Jak již bylo nastíněno v úvodu, tak v přírodě je počet i význam aniontových receptorů obrovský. Celá řada záporně nabitých částic interaguje s enzymy, metaloenzymy a signálními proteiny, účastní se metabolických či signálních kaskád. Také mnoho biologicky významných látek je záporně nabitých. Mezi aniontové

biomolekuly patří mimo jiné nukleové kyseliny, fosfolipidy a mnohé proteiny (kasein, kalmodulin a jiné).^[3]

2.4 Přehled receptorů

Pojem receptor označuje skupinu cyklických, či acyklických struktur, které jsou schopny vázat molekuly i ionty pomocí ne vazebných interakcí. Tyto interakce mohou být poměrně silné díky chelátovému efektu a efektu preorganizace. Obecně je syntéza makrocyclických receptorů složitější, jejich výhodou je však tvorba stabilnějších komplexů. Opačně je tomu v případě acyklických hostitelů.^[16]

V případě, že host přesně „pasuje“ do hostitele a hostitel nemusí při tvorbě komplexu měnit svoji konformaci, tak hovoříme o preorganizaci hostitele (obr. 9).^[17] Tento efekt výrazně zvyšuje sílu vazby s molekulou hosta díky entropickým vlivům.

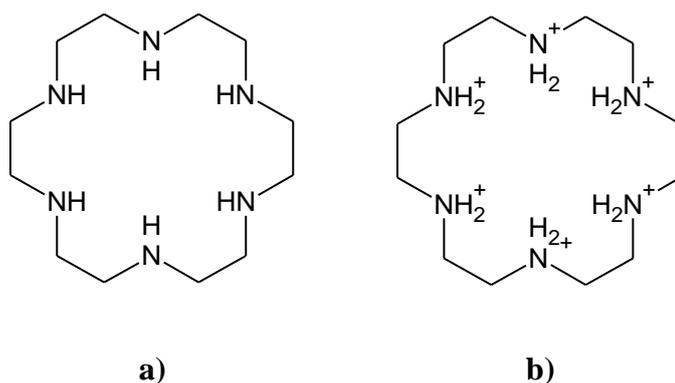


obr. 9: Preorganizovaný receptor.^[17]

Receptory aniontů:

- Receptory na bázi polyamoniových solí

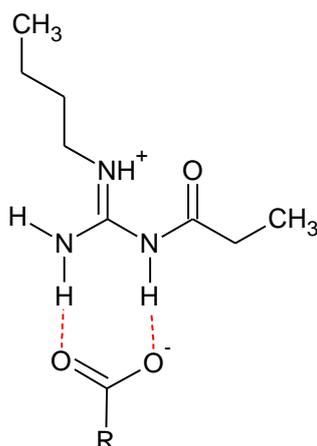
Tento makrocyclus se v neprotonované formě chová jako receptor kationtů, při nízké hodnotě pH dochází k protonaci aminoskupiny (obr. 10). Makrocyclus se tak stává receptorem aniontů. Interakci ion-ion navíc napomáhá vodíková vazba N-H...X⁻. Zavedením dvou dalších alkylových skupin na sekundární aminoskupiny (vytvořením kvartérní amoniové soli) je možné využít těchto receptorů v celé šíři pH.^[4]



obr. 10: a) Neutrální forma receptoru (váže kationty). **b)** Protonovaná forma receptoru (váže anionty).

- Receptory na bázi guanidinu

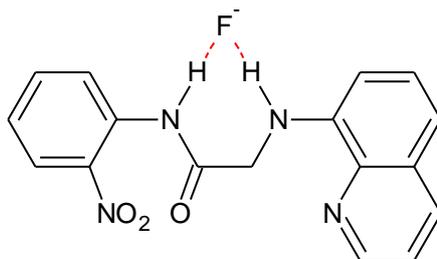
Guanidin je ideální pro tvorbu aniontových receptorů, jelikož jde o snadno protonovatelnou látku, která navíc může tvořit vodíkové můstky. Jeho vlastností se využívá především při vázání karboxylátů (obr. 11) a fosfátů.^[4]



obr. 11: Guanidinový receptor vázající karboxylát.

- Receptory na bázi amidu

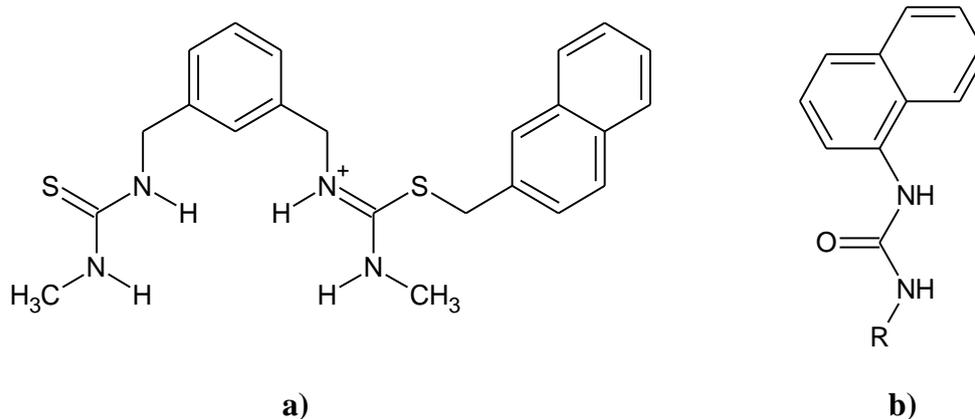
Tyto receptory se skládají minimálně z jedné amidické skupiny, která ve své molekule dále obsahuje alespoň jednu další skupinu (obr. 12). Tato skupina je nezbytná pro vytvoření paralelního vodíkového můstku s aniontem.^[18]



obr. 12: Amidický receptor aniontů, který dobře váže fluoridové anionty.

- Receptory na bázi močoviny a thiomčoviny

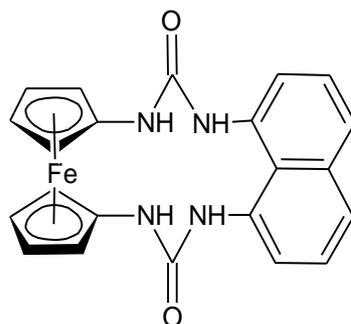
Jejich struktura je předurčuje ke koordinaci karboxylátů. V závislosti na vzájemné vzdálenosti mezi močovinovými jednotkami můžeme získat receptor s afinitou k dikarboxylátům, nebo k aniontům s tetraedrickými strukturami, či jiným aniontům (obr. 13).^[18]



obr. 13: a) Receptor obsahující thiomčovinovou skupinu schopný selektivně vázat H_2PO_4^- . b) Receptor na bázi močoviny.

- Receptory na bázi metallocenu

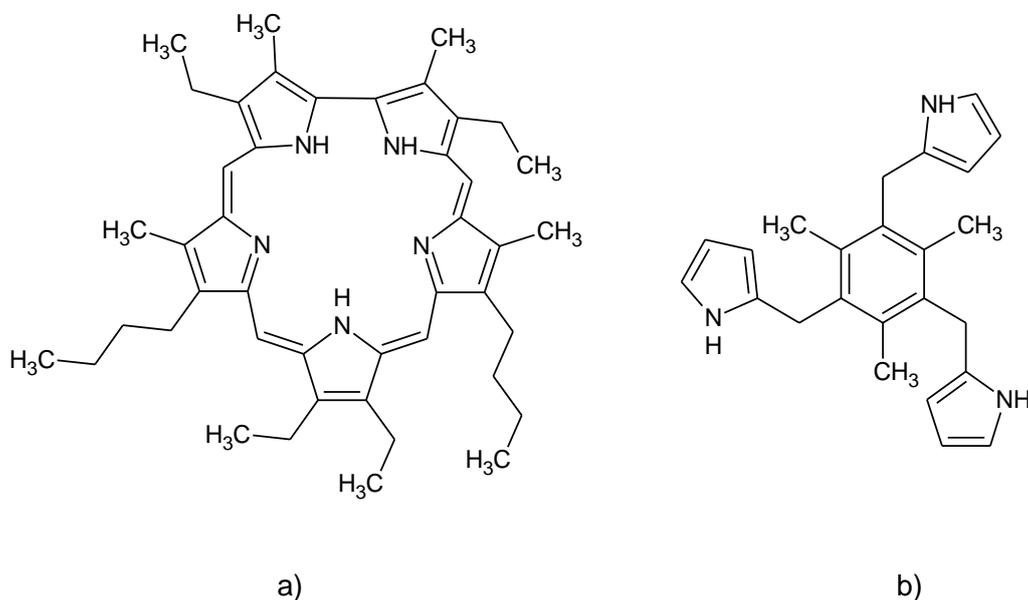
V metallocenových receptorech napomáhá k vázání aniontu kov koordinovaný cyklopentadienylovými ligandy (obr. 14). Avšak musí na něm být vždy připojena skupina napomáhající vazbě vodíkovými můstky. Vhodnou skupinou je například amidová skupina. Metallocenové deriváty nemusí být vždy nabitě, k těm neutrálním řadíme například ferrocenové deriváty.^[18]



obr. 14: Receptor obsahující ve své molekule ferrocen.

- Receptory na bázi pyrrolových a porfyrinových derivátů

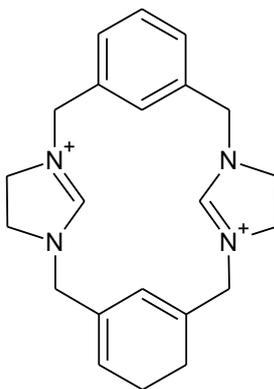
Porfyriny a ftalocyaniny jsou součástí biologických systémů. Porfyriny samy o sobě komplexují kationty. Přidáním dalších pyrrolových jednotek do porfyriu vzniká tzv. expandovaný porfyrin (obr. 15a), který může být protonován. Po protonaci pyrrolových jednotek se porfyrin stává receptorem aniontů. Pro vázání sférických aniontů byly připraveny necyklické pyrrolové receptory (obr. 15b), které jsou substituovány různými skupinami.^[16]



obr. 15: a) Expandovaný porfyrin. b) Necyklický receptor.

- Receptory na bázi imidazolia

Interagují pomocí kyselého methinového vodíku H-vazbou $(\text{C-H})^+ \dots \text{X}^-$. Vícečlenné imidazolinové kruhy (obr. 16) jsou vhodné pro komplexaci fosforečnanů.^[18]



obr. 16: Imidazoliový receptor aniontů.

2.5 Hofmeisterova řada

Síla interakcí receptor–aniont je výrazně závislá na solvataci aniontu v příslušném roztoku. Většina polárních rozpouštědel tvoří s anionty vodíkové můstky nebo ion–dipólové interakce. Síla této interakce je však značně závislá na povaze aniontu. Slaběji solvatované anionty pak silněji interagují s receptory.^[4]

Franz Hofmeister se zabýval vlivem solí na bílkoviny. Provedl sérii převratných pokusů zaměřených na vysolování proteinů. Princip jeho pokusů byl koncepčně jednoduchý. Spočíval v přidávání definovaného množství určité soli do vyčištěného roztoku vaječného bílku, dokud nedošlo k jeho zakalení. Vyzkoušel celou řadu solí, přičemž zjistil, že jejich vysolovací schopnosti se drasticky liší. Např. sírany mají výbornou vysolovací schopnost, oproti tomu dusičnany jsou v tomto ohledu poměrně neefektivní. Výsledkem jeho práce je tzv. Hofmeisterova neboli lyotropní řada iontů, která nachází i v dnešní době uplatnění v řadě biologických, fyzikálních i chemických procesech ve vodných roztocích. Aniž by si to uvědomil, Franz Hofmeister seřadil anionty sestupně podle klesající síly interakce voda–aniont. Anionty, které jsou na levé

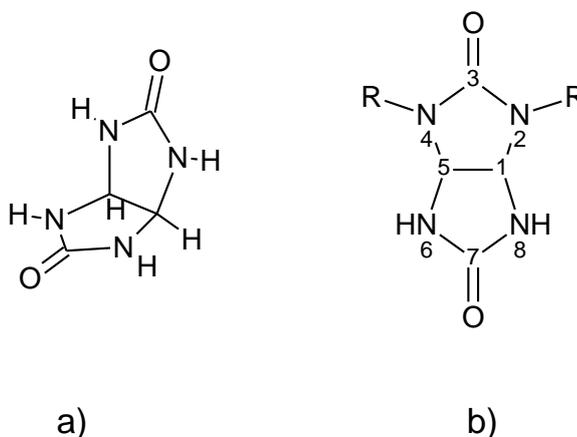
straně Hofmeisterovy řady jsou silně solvatovány vodou. Jejich interakce s receptory aniontů tak budou výrazně slabší než v případě aniontů z pravé strany řady.^[4]

Hofmeisterova řada:



2.6. Glykoluril

Jde o bicyckickou symetrickou vysoce rigidní molekulu. Glykoluril je bílá, pevná krystalická látka, která má vysoký bod tání 337 °C. Je rozpustný především v polárních rozpouštědlech jako je dimethylsulfoxid (DMSO), či voda.^[19] Glykoluril se skládá ze dvou planárních cyklů, které společně svírají úhel 124,1° (obr. 17a), což odůvodňuje jeho uplatnění v supramolekulární chemii, jakožto základ molekulárních klips a košů.^[20,21] Glykolurily substituované v polohách 2 a 4 jsou základními stavebními jednotkami pro bambusurily (obr. 17b).



obr. 17: a) Prostorové znázornění planárních cyklů svírajících úhel 124,1°.
b) Substituovaný glykoluril (číslovaný jako bicyckická sloučenina).

Příprava 2,4-dialkyl glykolurilu:

Glykoluril substituovaný v polohách 2 a 4 se připravuje ve dvou krocích z nesubstituované močoviny, substituované močoviny a glyoxalu. V první reakci dochází k bazicky katalyzované adici močoviny na glyoxal, při které vzniká *trans*-4,5-

dihydroxyimidazolidin-2-on. Tento heterocyklus následně podléhá kyselé katalyzované kondenzaci s vhodně substituovanou močovinou za vzniku 2,4-dialkylglykolurilu (schéma 1).

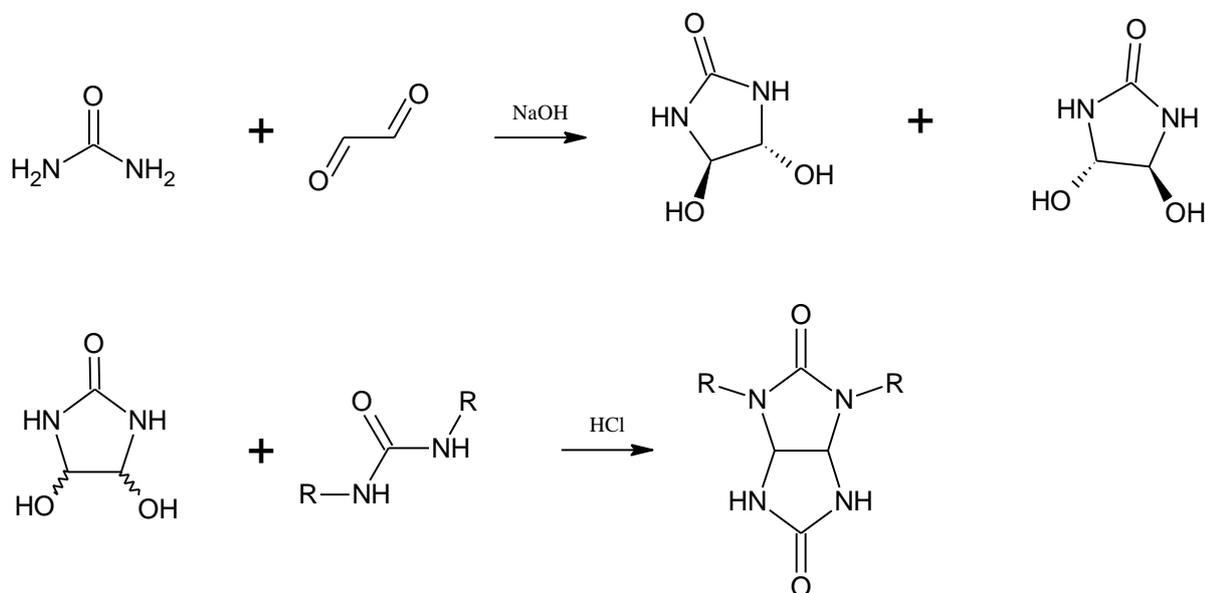


Schéma 1: Příprava 2,4-dialkylglykolurilu.^[19]

V následujících kapitolách budou představeny nejznámější makrocykly odvozené od glykolurilu.

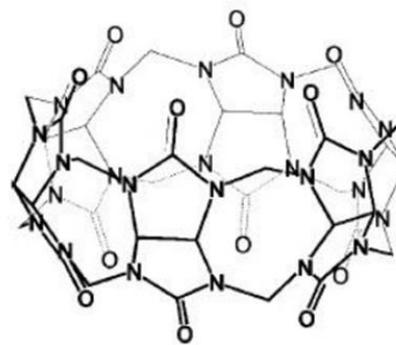
2.7 Cucurbiturily

Glykolurilové jednotky mohou být vzájemně spojeny pomocí dvou řad methylenových můstků, místo jedné řady, jako je tomu v případě bambusurilů. Tak vznikají makrocyclické sloučeniny cucurbit[n]urily (CB[n]).^[22]

Název těchto makrocyclů je odvozen z latinského *cucurbita*, což v češtině označuje slovo dýně (obr. 18a).^[23] Poprvé byly připraveny v roce 1905 Behrendem a kolektivem.^[19] Jejich struktura (obr. 18b)^[21] byla identifikována až v 80. letech zásluhou Williama Mocka z Chicagské univerzity^[4].



a)

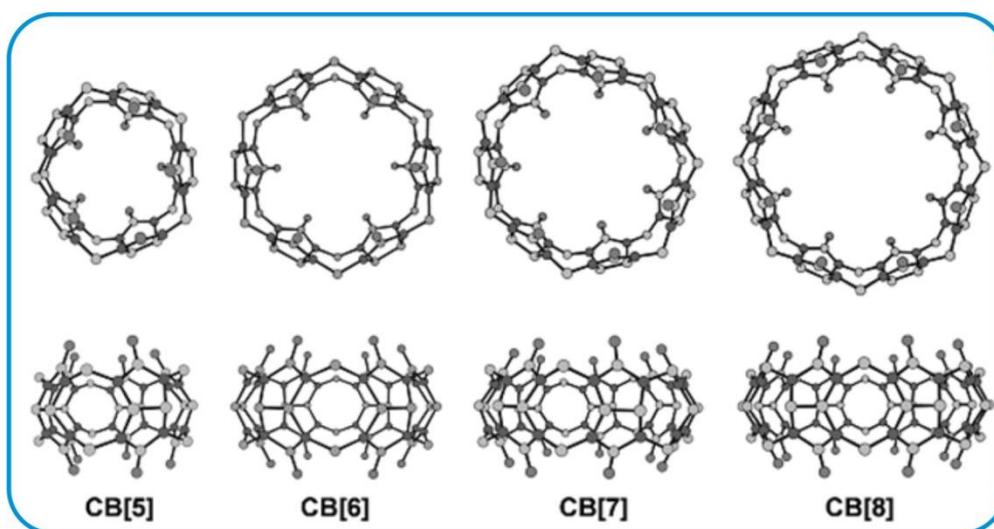


b)

obr. 18: a) Dýně, plodina, podle které byly pojmenovány cucurbiturily.^[23]

b) Struktura cucurbit[6]urilu.^[21]

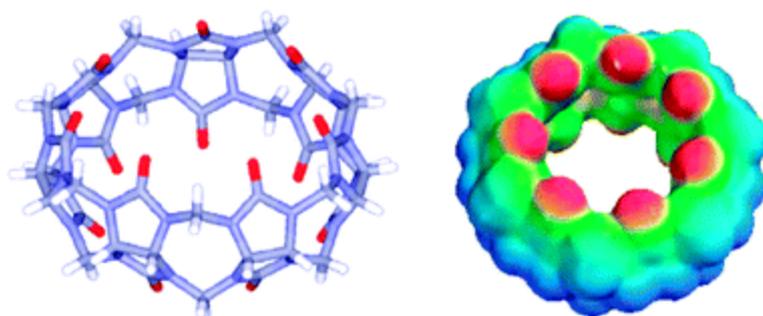
Doposud byly připraveny homology CB[5], CB[7], CB[8], CB[10], CB[14] a nejběžnější CB[6] (obr. 19).^[22,24] Zásahu na objevu těchto homologů mají především výzkumné skupiny Kima a Daye.



obr. 19: Některé homology cucurbiturilů.^[25]

Fyzikální a chemické vlastnosti CB[n]

Tyto makrocykly mají poměrně rigidní strukturu. Cucurbiturily obsahují neutrální hydrofobní kavitu, která je přístupná přes dva polární portály obklopené karbonylovými skupinami (obr. 20).^[26] Proto jsou cucurbiturily schopny vytvářet stabilní komplexy s kladně nabitými i neutrálními molekulami, stejně tak dobře i s plyny.^[19] Nevýhodou cucurbiturilů je však jejich nízká rozpustnost. Pouze CB[5] a CB[7] jsou uspokojivě rozpustné ve vodném prostředí.

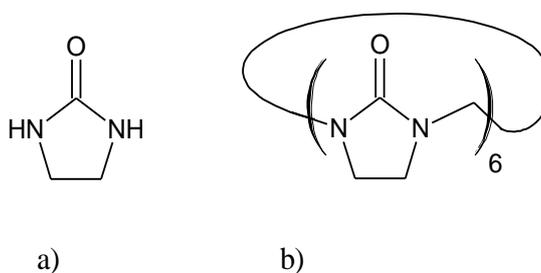


obr. 20: Strukturní vzorec (vlevo) a mapa elektrostatických potenciálů (vpravo) cucurbit[7]urilu.^[26]

2.8 Hemicucurbiturily

K dalším významným makrocyklům patří hemicucurbit[n]urily (hemiCB[n]). Poprvé je připravil v roce 2004 Yuji Miyahara. HemiCB[n] jsou tvořeny jednotkami ethylenmočoviny, které jsou vzájemně spojeny methylenovými můstky (obr. 21).^[27]

HemiCB[n] bychom jednoduše mohli charakterizovat jako cucurbit[n]urily přestřižené v polovině ekvatoriální roviny. Konformace jednotek je však střídavá. Doposud byly připraveny dva homology této skupiny a to hemiCB[6] a hemiCB[12].^[27]



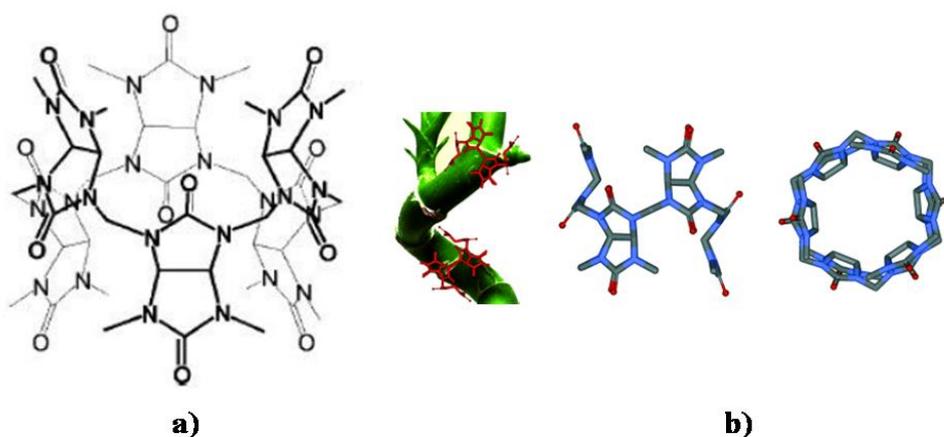
obr. 21: a) ethylenmočovina; b) hemicucurbit[6]uril.^[27]

Na rozdíl od cucurbit[n]urilů, hemiCB[n] jsou rozpustné v nepolárních rozpouštědlech jako je chloroform. HemiCB[6] je schopen vázat anionty, některé kationty přechodných kovů a také některé malé molekuly, jako jsou formamid, či propargylalkohol. Tyto molekuly přednostně vstupují do kavity i ve vodném prostředí.^[28]

2.9 Bambusurily

2.9.1 Historie bambusurilu

Bambusurily (BU) (obr. 22a) byly poprvé připraveny na Masarykově univerzitě v Brně roku 2010. První část jejich názvu byla odvozena od bambusového stonku (obr. 22b)^[29], kterému se tyto makrocyclické receptory podobají. Zkončení –uril označuje základní strukturní motiv tohoto cyklu, tedy močovinu (urea).^[16] První připravený bambusuril nesl dvanáct methylových skupin a v textu je dále označen jako Me₁₂BU[6].



obr. 22: a) Me₁₂BU[6]^[21] b) Podoba bambusurilu s bambusovým stonkem.^[16]

2.9.2 Vlastnosti Me₁₂BU[6]

Na rozdíl od cucurbit[n]urilů (obr. 18b)^[21] zaujímají glykolurilové jednotky v bambus[n]urilech (obr. 22a)^[21] odlišnou konformaci. Methinové vodíky směřují dovnitř kavity, což umožňuje šestičlennému makrocyklu interagovat s anionty díky soustavě dvanácti vodíkových můstků C-H... aniont. BU také vykazují větší konformační flexibilitu a lépe se rozpouštějí v organických rozpouštědlech.

Co se týče využití, mají bambusurily velký potenciál. Důvodem jsou především jejich unikátní supramolekulární vlastnosti. Tvoří velmi stabilní komplexy s anionty a vůči některým z nich vykazují selektivní odezvu. Navíc jsou náklady na jejich výrobu nízké.

2.9.3 Syntéza Me₁₂BU[6]

Příprava BU[6] byla inspirována postupem syntézy hemiCB[6]. Při přípravě Me₁₂BU[6] vycházíme z 2,4-dimethylglykolurilu, který reaguje s paraformaldehydem v poměru 1:1 (Schéma 2). Reakce probíhá ve vodném roztoku 5,4M HCl, přičemž ideální koncentrace 2,4-dimethylglykolurilu je 1,77 M. Při vyšší koncentraci dochází ke srážení většího podílu vedlejších produktů, produkt se dále obtížně izoluje, což se v důsledku promítne ve výtěžku. Naopak při nižších koncentracích, dochází ke srážení menšího podílu produktů. Reakce probíhá po dobu 24 hodin, kdy je směs nejprve zahřívána na teplotu 45 °C (po dobu rozpouštění reaktantů), následně je udržována při teplotě 25 °C.^[20]

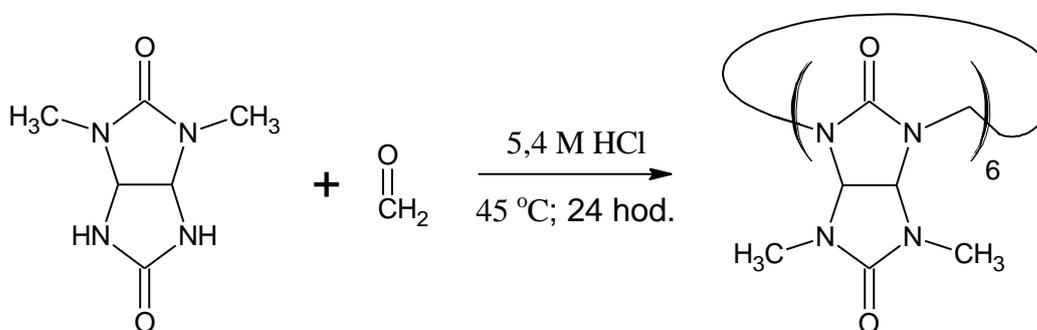


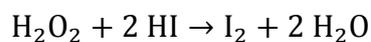
Schéma 2: Syntéza Me₁₂BU[6].^[21]

Me₁₂BU[6] bez vázaného aniontu

Použití kyseliny chlorovodíkové pro syntézu BU[6] má své opodstatnění. Kyselina zde slouží nejen jako katalyzátor reakce, ale Cl⁻ zároveň plní funkci tzv. templátu. Dá se říci, že vznikající bambusuril se poskládá kolem chloridového aniontu jako předlohy. Vzniklý bambusuril se nachází v podobě komplexu Me₁₂BU[6]·HCl. Pro efektivní vázání všech aniontů je však nutné mít k dispozici prázdný receptor. Chloridy přítomné v Me₁₂BU[6]·HCl totiž konkurují jiným aniontům při komplexaci bambusurilem a snižují tak jejich efektivní asociační konstanty.^[21]

Zpočátku nebylo možné připravit BU[6], který by měl prázdnou kavitu. BU[6] bez vázaného aniontu se nakonec podařilo připravit přes komplex s HI. Jelikož aniont I⁻ je bambusurilem komplexován silněji než Cl⁻, lze působením roztoku HI na Me₁₂BU[6]·HCl

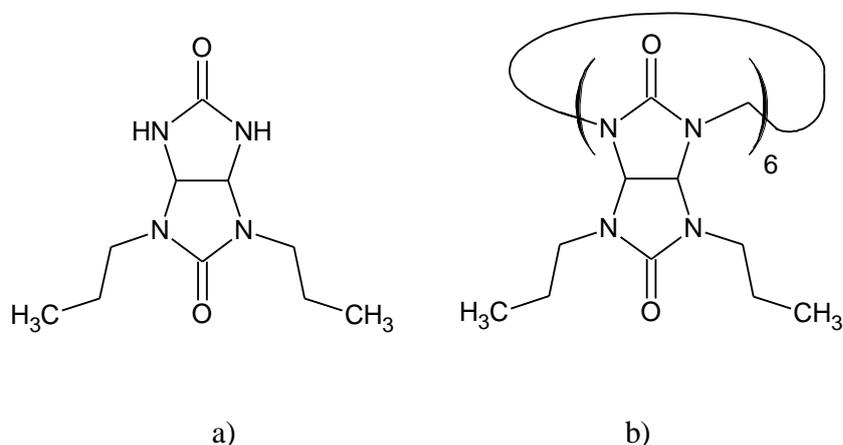
připravit komplex s HI. Nakonec se využije redoxních vlastností jodidů v kyselém prostředí. Peroxid vodíku oxiduje HI na I₂ podle níže uvedené rovnice, čímž dojde k odstranění aniontu z kavity Me₁₂BU[6]. Prázdný bambusuril je prakticky nerozpustný ve všech rozpouštědlech a vylučuje se v podobě sraženiny.^[30]



2.9.4 Deriváty bambusurilu

2.9.4.1 Dodekapylylbambus[6]uril (Pr₁₂BU[6]):

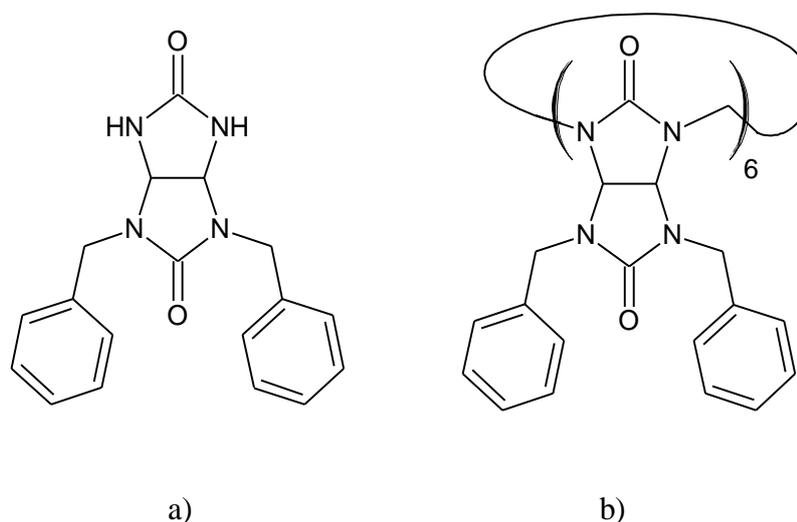
Pr₁₂BU[6] (obr. 23) byl připraven J. Švecem a kolektivem krátce po Me₁₂BU[6]. Sloužil k potvrzení, že methylovaný analog není jediným připravitelným bambusurilem. Propyl měl současně jakožto alifatický řetězec zvýšit rozpustnost makrocyklu v organických rozpouštědlech a zároveň měla být zachována podobnost s přípravou Me₁₂BU[6]. Supramolekulární vlastnosti obou makrocyklů jsou si velmi podobné.^[31]



obr. 23: a) Základní strukturní jednotka. b) Pr₁₂BU[6].

2.9.4.2 Dodekabenzylbambus[6]uril ($\text{Bn}_{12}\text{BU}[6]$):

Tento receptor (obr. 24) je dobře rozpustný i v jednosložkových nepolárních rozpouštědlech. Je schopen tvořit stabilní komplexy s mnoha tvarově různorodými anionty. V pevné fázi je tento receptor schopný vázat dokonce dva anionty současně pomocí van der Waalových sil v oblasti portálových vstupů.^[31]

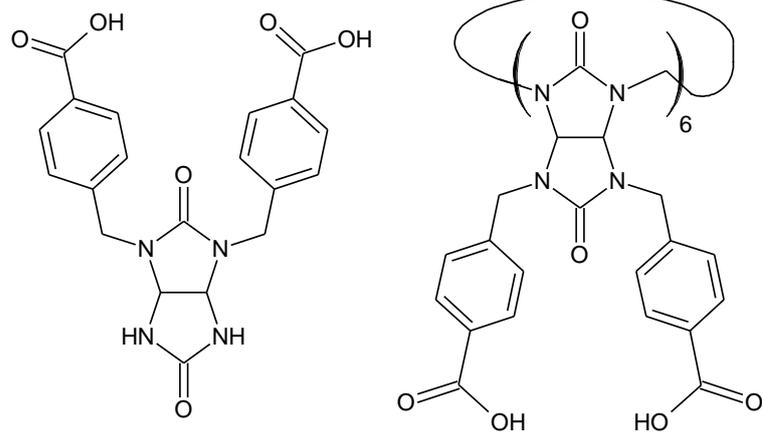


obr. 24: a) Základní strukturní jednotka. b) $\text{Bn}_{12}\text{BU}[6]$.

2.9.4.3 Dodekakis(karboxybenzyl)bambus[6]uril ($(\text{BnCOOH})_{12}\text{BU}[6]$):

První a s výjimkou této práce zatím jediný ve vodě rozpustný receptor na bázi bambusurilu je bambusuril substituovaný karboxybenzylem (obr. 25). Vykazuje vysokou afinitu vůči anorganickým aniontům ve vodném prostředí.^[32]

Voda představuje nejvíce kompetitivní solvent. Silně stabilizuje anionty pomocí ne vazebných interakcí, což znesnadňuje možnost komplexce těchto aniontů pomocí receptorů. Převážná část synteticky připravených receptorů, které vykazují vysokou afinitu k aniontům v nepolárním prostředí, je ve vodném prostředí zcela nepoužitelná.^[4]



a)

b)

obr. 25: a) Základní strukturální jednotka. b) $(\text{BnCOOH})_{12}\text{BU}[6]$.

3 Metodika

Přístrojové vybavení a použité chemikálie

Veškeré použité chemikálie byly zakoupeny od komerčních dodavatelů. Byly použity tak, jak byly obdrženy s výjimkou bezvodých rozpouštědel. Komerční rozpouštědla (HPLC) se sušila na aktivovaných molekulárních sítích (3 Å) po dobu tří dnů. Deuterovaný chloroform určený k NMR měření byl stabilizován Ag folií, aby se zamezilo přítomnosti nežádoucích halogenidů v roztoku.

TLC experimenty byly provedeny na hliníkových destičkách potažených silikagelem s fluorescenčním indikátorem od firmy Sigma-Aldrich. Analyt byl detekován pomocí UV lampy ($\lambda = 254 \text{ nm}$), kyselého ninhydrinu, nebo jodové komory. Chromatografické separace byly prováděny za použití silikagelu (s velikostí částic 40 – 60 μm a velikostí pórů 60 Å) dodaného firmou Acros.

NMR spektra byla měřena s využitím spektrometru Bruker Avance 300 s pracovními frekvencemi 300,13 MHz pro ^1H a 75,48 MHz pro ^{13}C , nebo Bruker Avance 500 operujícími frekvencemi 500,13 MHz pro ^1H a 125,77 MHz pro ^{13}C . Oba spektrometry jsou vybaveny sondou BBFO. Všechna spektra byla měřena s použitím rozpouštědel CDCl_3 , nebo D_2O při $t = 30 \text{ }^\circ\text{C}$ a jsou referencována na signál rozpouštědla (CHCl_3 – 7,26 ppm pro ^1H a 77,16 ppm pro ^{13}C ; D_2O – 4,79 ppm pro ^1H). Chemické posuny jsou uvedeny v ppm (1 miliontina = 10^{-6}), interakční konstanty jsou uvedeny v jednotkách Hz (Hertz). Multiplicity signálů jsou uvedeny jako singlet (s), dublet (d), triplet (t), široký (br), nebo jako jejich kombinace.

Hmotnostní spektra byla zaznamenána na MALDI-TOF Axima CFR spektrometru. Vzorky byly ionizovány pomocí dusíkového laseru (s vlnovou délkou $\lambda = 337 \text{ nm}$ a maximálním výkonem 6 MW). Jako matrice byly použity 2,5-dihydroxybenzoová kyselina (DHB), nebo 4-hydroxy-2-kyanskořicová kyselina (HCCA). HRMS spektra byla zaznamenána na Agilent 6224 Accurate-Mass TOF hmotnostním spektrometru. Vzorky byly ionizovány elektrosprejem (ESI).

4. Praktická část

4.1 Diskuze výsledků

Jak již bylo v úvodu zmíněno, cílem práce byla příprava a určení vlastností nového bambusurilu s vysokou rozpustností ve vodných roztocích. Důležitou cílovou vlastností byla také použitelnost v kyselém prostředí, čímž by nový BU překonal vlastnosti stávajících bambusurilů. Asociační konstanty připraveného bambusurilu s vybranými anionty jsem stanovila pomocí ^1H NMR titrací. Pro studium byly vybrány toxikologicky významné anionty – manganistany a dusičnany.

Připravený derivát vykazuje velmi slibné vlastnosti. Výsledky práce jsou v současné době připravovány pro publikaci v zahraničním časopise. Z důvodu možného kopírování mi proto nebylo dovoleno v této práci uvést celou jeho strukturu. Alkylový substituent na atomech dusíku je tak v celé práci označen jako **R**.

4.1.1 Příprava nového derivátu bambusurilu

V této práci jsou uvedeny dvě reakční cesty k přípravě nového derivátu R_{12}BU [6]. První cestu (Schéma 3) jsem použila na začátku projektu. Hlavním důvodem byla rychlost přípravy. Chtěla jsem co nejrychleji otestovat, jestli je vůbec možné připravit zvolený derivát bambusurilu.. Tento postup má méně reakčních kroků a některé z nich vyžadují kratší reakční čas. Je však z ekonomického hlediska nákladnější, a proto jsem nakonec prozkoumala a zoptimalizovala druhý způsob syntézy (Schéma 4). Ten vychází z komerčně dostupnějších látek a zároveň je možné připravit větší množství požadovaného produktu. Tuto druhou cestu by bylo možné snadno adaptovat pro velkokapacitní výrobu.

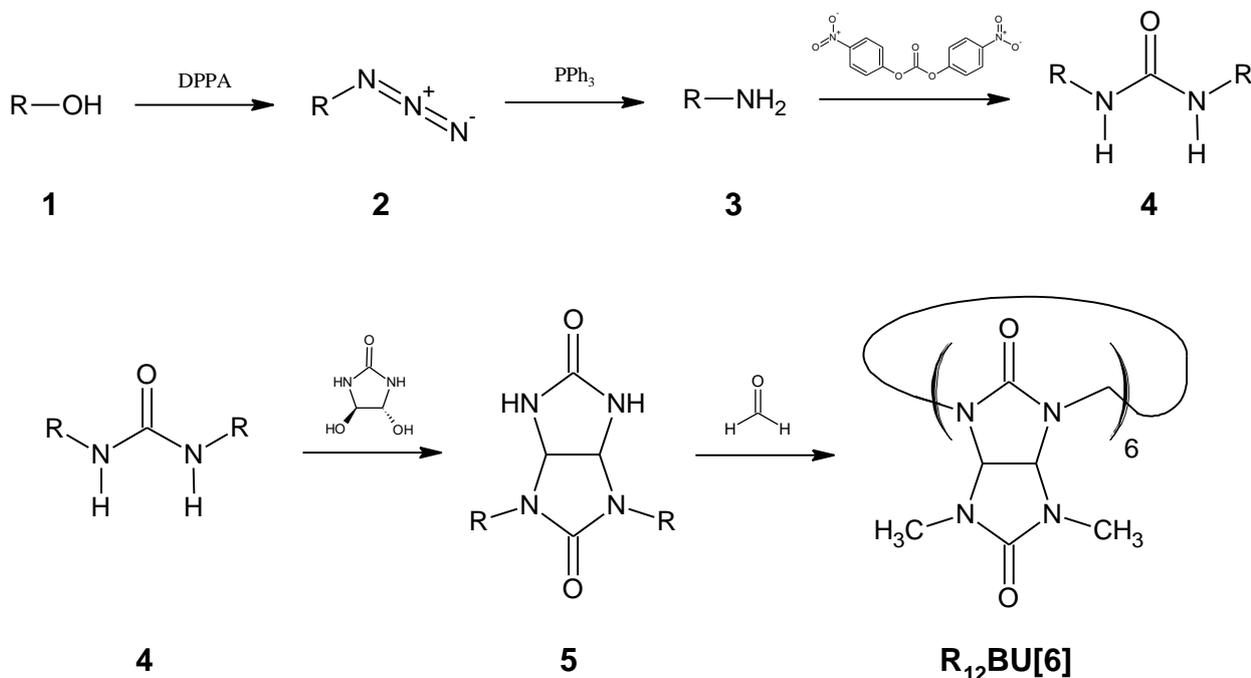


schéma 3: Rychlejší, ale nákladnější postup přípravy R₁₂BU[6]; DPPA = difenylfosforyl azid, PPh₃ = trifenylfosfin.

Azid 2 (postup A): Azid **2** je možné připravit v jediném kroku z alkoholu **1**. Nevýhodou této jednokrokové přeměny však je nižší výtěžek reakce. Další komplikací je nesnadné odstranění zbytků rozpouštědla dimethylformamidu (DMF). Rozpouštědlo se z azidu musí odstranit pomocí sloupcové chromatografie. Další možností je pracovat se znečištěným produktem v dalším reakčním kroku. Tím se však DMF neodstraní a problém čištění se pouze odloží.

Amin 3: Amin **3** jsem získala redukcí azidu **2** trifenylfosfinem. Zpracování reakční směsi bylo obtížné, jelikož v ní vzniká 1 ekvivalent vedlejšího produktu trifenylfosfinoxidu (Ph₃PO), který není snadné odstranit. Přestože je Ph₃PO ve vodě nerozpustný, nemohla jsem jej odstranit ze vzniklé suspenze. Ve vodě vznikají velmi jemné částičky Ph₃PO, které jsou nefiltrovatelné. Proto jsem musela nejdřív směs THF/voda zcela odpařit a pak rozpustit ve studeném etheru. Ph₃PO z vychlazeného etherického roztoku krystalizuje a mohla jsem jej odfiltrovat. Zbylé nečistoty již nebylo obtížné odstranit následnou extrakcí.

Močovina 4 (postup A): Dva ekvivalenty aminu **3** poskytly při reakci s bis(4-nitrofenyl)karbonátem močovinu **4**. Bis(4-nitrofenyl)karbonát je drahý reagent, který však svou funkci plní dokonale. Byl ideální pro rychlou přípravu močoviny, jelikož jsem

mohla použít krátkou reakční dobu, jako katalyzátor mi stačila slabá báze, reakci jsem mohla provést při laboratorní teplotě a pro izolaci produktu jsem nemusela použít chromatografickou separaci.

Glykoluril 5: Močovina **4** reaguje s *trans*-4,5-dihydroxyimidazolidinonem v kyselé katalyzované reakci za vzniku glykolurilu **5**. Při počátečních experimentech vznikala v reakční směsi nečistota, kterou jsem nedokázala odstranit ani použitím sloupcové chromatografie. Čistý produkt v rozumném výtěžku jsem získala náhodou, při snaze vysušit reakční směs azeotropní destilací s acetonitrilem. Pozorovaná neznámá nečistota při delším zahříváním s acetonitrilem zmizela. Tento jev se mi nepodařilo vysvětlit, nicméně vede ke kýženému výsledku.

R₁₂BU[6]·NaBF₄: Standardní postupy pro přípravu jiných bambusurilů v mém případě nefungovaly (ani laboratorní teplota a 5.4M HCl jako je tomu pro Me₁₂BU6; ani toluen, *p*-toluensulfonová kyselina, TBA⁺I⁻ jako pro benzylované bambusurily). R-skupina se při dlouhé reakci v kyselém prostředí se silným nukleofilem (halogenidem) rozkládá. Použila jsem tedy jiné rozpouštědlo a jiný templát. Zvolila jsem protofilní rozpouštědlo dioxan, aby alespoň částečně pufrovalo silnou kyselinu. Jako templát se osvědčil nenukleofilní tetrafluoridoboritan. Dalším problémem při reakci bylo, že vznikal vedle R₁₂BU[6] také nežádoucí R₈BU[4], který není možné dále efektivně využít k vázání aniontů, jelikož má malou kavitu. Překážkou celé syntézy je, že při použití podmínek ideálních pro makrocyclizace (vysoká teplota a zředěná reakční směs), preferenčně vzniká menší makrocyclus – R₈BU[4]. Naopak, pokud by byly použity podmínky jako jsou nízká teplota a vysoká koncentrace reaktantů, tak by byla preferována polymerace. Proto bylo nezbytné optimalizovat podmínky reakce tak, aby R₁₂BU[6] vznikal v maximálním možném výtěžku. Otestovala jsem proto širokou škálu koncentrací reakčních směsí a teplot a podařilo se mi tak optimalizovat podmínky, při kterých vzniká R₁₂BU[6] a R₈BU[4] v poměru 2:1. Nebylo však snadné izolovat tyto dva makrocyclusy od sebe a zbylých nečistot. Směs jsem musela 2× separovat pomocí sloupcové chromatografie. Použitý silikagel zároveň fungoval jako iontoměnič a při použití TBA⁺BF₄⁻ jako templátu, docházelo k výměně TBA⁺ za Na⁺. Produkt jsem tak obdržela jako komplex se sodnou solí.

R₁₂BU[6] bez vázaného aniontu: Standardně používaný postup pro odstranění aniontu z kavity bambusurilu (převedení na komplex BU·HI a následná oxidace pomocí

H₂O₂) nefungoval, jelikož docházelo k rozkladu připraveného bambusurilu. R₁₂BU[6] je olejovitá kapalina, tudíž jej nelze ani promývat (postup použitý pro karboxylovaný bambusuril). Problém odstranění aniontu jsem nakonec vyřešila použitím série extrakcí. Nejprve jsem inkorporovaný anion BF₄⁻ nahradila za Cl⁻ (přestože BF₄⁻ se váže silněji než Cl⁻, tak při použití nadbytku Cl⁻ lze provést jejich výměnu). Solanka, kterou jsem při extrakcích použila, je navíc velmi levná surovina. Poté, co jsem komplex převedla na R₁₂BU[6]·NaCl, mohla jsem slabě vázanou sůl vymýt pomocí opakované extrakce ultračistou vodou.

Druhý, ekonomicky přijatelnější reakční postup (Schéma 4) se lišil ve dvou zásadních přeměnách. Substituce -OH skupiny alkoholu **1** za azidoskupinu byla provedena ve dvou krocích místo jednoho, a u přípravy močoviny **4** byl nahrazen drahý bis(4-nitrofenyl)karbonát.

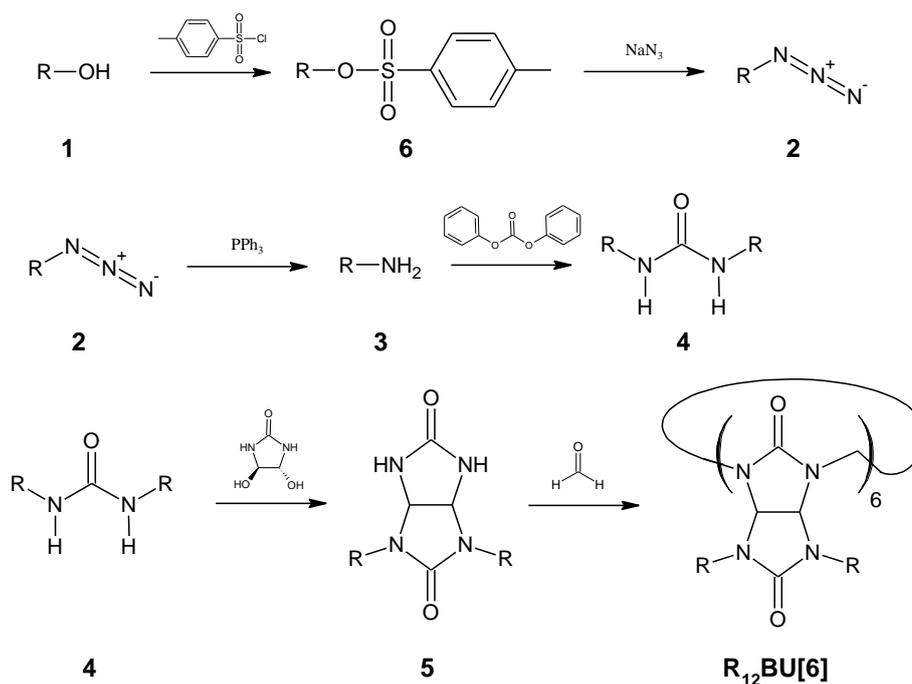


schéma 4: levnější syntéza R₁₂BU[6] vhodná pro přípravu v multigramovém množství; PPh₃ = trifenylofosfin.

Tosylát 6: Tosylát **6** jsem získala esterifikací alkoholu **1** s *p*-toluensulfochloridem. Příslušný tosylát jsem připravila podle postupu v literatuře, která nemůže být citována

z důvodu utajení substituentu **R**. Samotná syntéza však proběhla bez jakýchkoliv komplikací.

Azid 2 (postup B): Původně jsem v tomto kroku opět použila rozpouštědlo DMF. Reakce v DMF byla rychlá (trvala 3 hodiny), měla jsem ovšem opět problém s odstraněním rozpouštědla a výtěžek reakce byl nižší. Proto jsem později nahradila DMF za směs aceton/voda.

Močovina 4 (postup B): Při syntéze v řádu desítek gramů je vhodné použít místo bis(4-nitrofenyl)karbonátu jiný (levnější) reagent. Nejprve jsem jako zdroj C=O zkoušela použít močovinu ($\text{CO}(\text{NH}_2)_2$), která je velmi levná. Tato reakce však vyžadovala zahřívání na teplotu 150 °C, při které jsem pozorovala rozklad výchozího aminu. Tato skutečnost se projevila na čistotě a výtěžku produktu. Proto jsem nakonec jako vhodný reagent úspěšně použila difenyl karbonát, který se cenou a reaktivitou nachází někde mezi močovinou a bis(4-nitrofenyl)karbonátem. Optimalizací reakčních podmínek jsem nakonec dosáhla téměř kvantitativního výtěžku.

4.1.2 NMR titrační experimenty

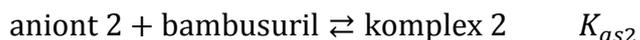
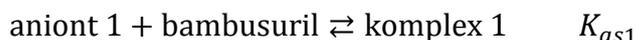
Pro kvantitativní vyjádření míry asociace mezi hostem a hostitelem se používá asociační konstanta (K_{as}). V literatuře je možné pro tuto konstantu nalézt více synonym: asociační konstanta, rovnovážná konstanta asociace, konstanta stability komplexu a další. Jedná se o rovnovážnou konstantu asociace vyjadřující interakci hostitele s molekulou hosta. Interakce dvou nebo více molekul pomocí nekovalentních vazeb je obecně považována za rovnovážný proces.^[4]

Hodnota asociační konstanty jedné molekuly hosta (aniontu) s jednou molekulou hostitele (bambusurilu) je udávána v jednotkách $\text{dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$ (M^{-1}).^[33] Hodnoty asociačních konstant se mohou pohybovat v poměrně širokém rozsahu nezáporných čísel (10^0 až 10^{15} M^{-1}), proto se často užívá logaritmická stupnice.



$$K_{as} = \frac{[\text{komplex}]}{[\text{bambusuril}] \cdot [\text{aniont}]}$$

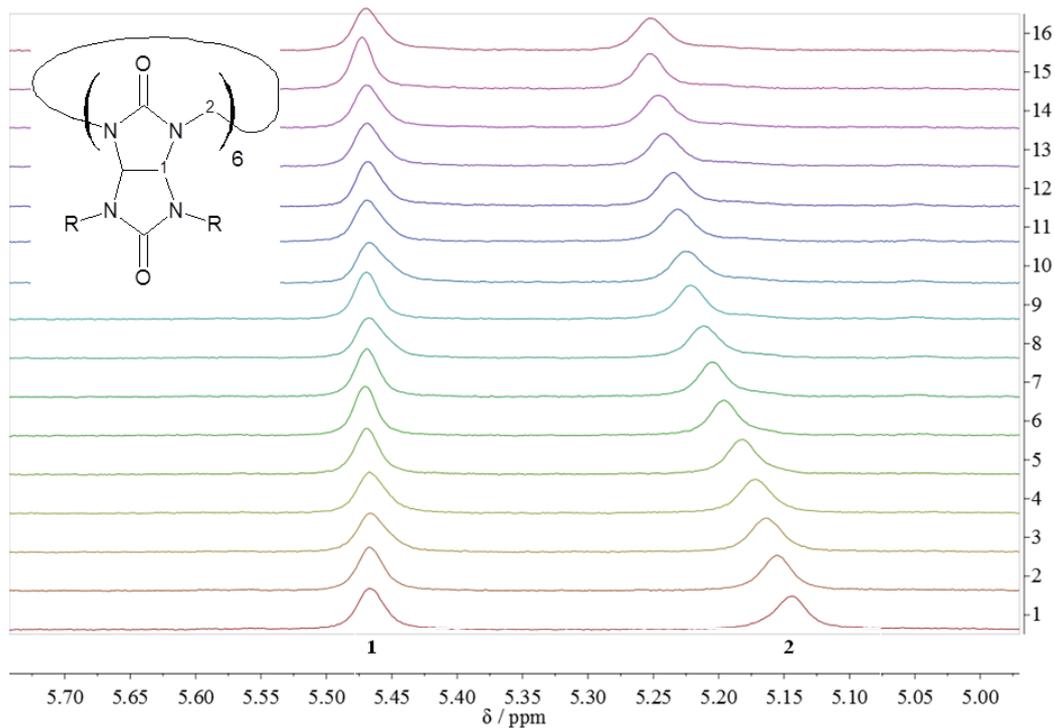
V některých případech nelze přímo stanovit asociační konstantu (K_{as1}) daného komplexu. Pokud známe asociační konstantu (K_{as2}) příslušného hostitele s jiným hostem, může být možné asociační konstantu K_{as1} stanovit nepřímo, přes tzv. selektivitu (S). Selektivita udává poměr asociačních konstant komplexu hostitele s jedním a druhým hostem.^[33]



$$S = \frac{K_{as1}}{K_{as2}}$$

Chemické posuny:

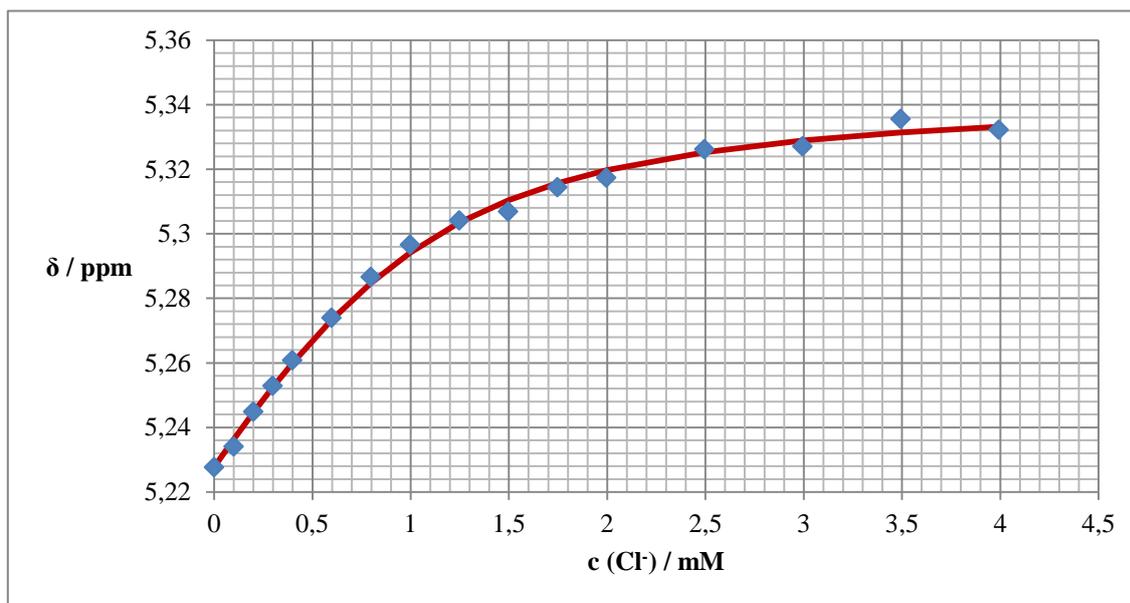
Ze série NMR spekter hostitele (bambusurilu) při různých koncentracích hosta (aniontu) – tzv. NMR titrace – lze snadno získat asociační konstantu daného komplexu. Podstatné je, aby se chemický posun δ některého z vodíkových atomů bambusurilu lišil ve volné a vázané formě. Také musí být splněna podmínka rychlé výměny na časové škále NMR. Pak při přidávání aniontu do roztoku bambusurilu dochází k pozvolnému posunu příslušného signálu od hodnoty δ odpovídající prázdnému makrocyklu, až asymptoticky k hodnotě δ příslušící čistému komplexu (obr. 27). Tato závislost je hyperbolická a z parametrů této funkce lze získat asociační konstantu K_{as} . Vynesená závislost hodnoty δ na koncentraci aniontu získaná z obr. 26 je ukázána v grafu 1.



obr. 26: ^1H NMR titrace $\text{R}_{12}\text{BU}[6]$ (1mM v D_2O) roztokem NaCl (konečná koncentrace 4mM). Chemický posun signálu **2** se při přidavcích NaCl posouvá k vyšším hodnotám ppm.

Takto byla stanovena asociační konstanta $\text{R}_{12}\text{BU}[6]$ s chloridovými anionty. Stanovení asociačních konstant s ostatními anionty nebylo možné provést přímo – hodnoty K_{as} byly příliš vysoké, hyperbolická závislost δ na koncentraci aniontu by byla příliš ostrá, a přesnost měření by byla dramaticky snížena. Proto byla nejdříve stanovena selektivita (S) vůči jinému aniontu (Cl^- nebo NO_3^-), a z těchto selektivit následně vypočítána absolutní asociační konstanta. Experiment stanovení selektivity byl prováděn podobně, jako při stanovení asociační konstanty. Titrace však byla prováděna za konstantní koncentrace konkurujícího aniontu (Cl^- nebo NO_3^-). Z hyperbolické regrese je získána efektivní asociační konstanta (K_{ef}), ze které je selektivita vypočítána jako součin K_{ef} a koncentrace konkurujícího aniontu (c_{kon}):

$$S = K_{ef} \cdot c_{kon}$$



graf 1: Závislost chemického posunu vodíku **2** u **R₁₂BU[6]** na koncentraci Cl⁻. Naměřená data – modrá; regresní křivka – červená.

K výpočtu hodnot asociačních konstant a selektivit byl použit komerční program PSI-Plot, který měl implementovaný vhodný vazebný model (interakce host–hostitel 1:1) pro fitování naměřených dat do příslušné hyperbolické závislosti.

4.1.3 Interakce s anionty v roztoku

Anionty zaujímají důležitou roli v biologických systémech, řada z nich však zároveň patří k nejzávažnějším polutantům životního prostředí např. manganistany, chloristany, či dichromany. Rozpoznávání a odstraňování aniontů by našlo uplatnění v mnoha odvětvích.^[34]

Halogenidy

Těžší halogenidy (chloridy, bromidy a jodidy) byly původními anionty používanými jako templáty pro přípravu bambusurilů. Proto se staly zároveň standardními ionty, u kterých se stanovují asociační konstanty.

Chloridy:

Roztok 1,00mM R₁₂BU[6] v D₂O byl titrován 7,99mM roztokem NaCl v D₂O, který obsahoval rovněž 1,00mM R₁₂BU[6] pro udržení konstantní koncentrace

bambusurilu v průběhu titrace. Bylo provedeno 16 měření s koncentracemi NaCl 0 až 4 mM. Experiment byl proveden 2×, byla vypočítána průměrná hodnota K_{as} a směrodatná odchylka měření (σ). NMR spektra měření a vynesené hodnoty jsou k nalezení v obr. p. 1, obr. p. 2, grafu p. 1 a grafu p. 2 v příloze.

Naměřené hodnoty: $K_{as}(\text{Cl}^-) = (3087; 2948) \text{ M}^{-1}$

$$\overline{K_{as}}(\text{Cl}^-) = 3,017 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1}; \quad \sigma = 0,098 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1}$$

Bromidy:

Asociační konstanta komplexu $\text{R}_{12}\text{BU}[6]\cdot\text{Br}^-$ byla změřena kompeticí s Cl^- . Roztok D_2O obsahující 1,00 mM $\text{R}_{12}\text{BU}[6]$ a 24,05 mM NaCl byl titrován roztokem D_2O obsahujícím 7,99 mM NaBr, 1,00 mM $\text{R}_{12}\text{BU}[6]$ a 24,05 mM NaCl. Bylo provedeno 16 měření s koncentracemi NaBr 0 až 4 mM. Experiment byl proveden 2×, byla vypočítána průměrná hodnota K_{as} a směrodatná odchylka měření (σ). NMR spektra měření a vynesené hodnoty jsou k nalezení v obr. p. 3, obr. p. 4, grafu p. 3 a grafu p. 4 v příloze.

Naměřené hodnoty: $K_{ef}(\text{Br}^-) = (12140; 11544) \text{ M}^{-1}$

$$S(\text{Br}^-/\text{Cl}^-) = 292,00; 277,67$$

$$K_{as}(\text{Br}^-) = (8,81; 8,38) \cdot 10^5 \text{ M}^{-1}$$

$$\overline{K_{as}}(\text{Br}^-) = 8,59 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1}; \quad \sigma = 0,31 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1}$$

Jodidy:

Asociační konstanta komplexu $\text{R}_{12}\text{BU}[6]\cdot\text{I}^-$ byla změřena kompeticí s NO_3^- . Roztok D_2O obsahující 1,00 mM $\text{R}_{12}\text{BU}[6]$ a 97,92 mM NaNO_3 byl titrován roztokem D_2O obsahujícím 8,01 mM NaI, 1,00 mM $\text{R}_{12}\text{BU}[6]$ a 97,92 mM NaNO_3 . Bylo provedeno 16 měření s koncentracemi NaI 0 až 4 mM. Experiment byl proveden 2×, byla vypočítána průměrná hodnota K_{as} a směrodatná odchylka měření (σ). NMR spektra měření a vynesené hodnoty jsou k nalezení v obr. p. 5, obr. p. 6, grafu p. 5 a grafu p. 6 v příloze.

Naměřené hodnoty: $K_{ef}(\text{I}^-) = (2459; 3141) \text{ M}^{-1}$

$$S(I^-/NO_3^-) = 240,8; 307,6$$

$$K_{as}(I^-) = (0,893; 1,14) \cdot 10^9 \text{ M}^{-1}$$

$$\overline{K}_{as}(I^-) = 1,02 \cdot 10^9 \text{ M}^{-1}; \quad \sigma = 0,18 \cdot 10^9 \text{ M}^{-1}$$

Dusičnany

Dusičnany jsou společně s fosforečnany hlavní příčiny nepřímé eutrofizace, která má za následek přemnožení planktonu a sinic, vzniká tak vodní květ.^[1] Dusičnany i fosforečnany se dostávají ve velkém množství do vody převážně proto, že jsou hojně využívány jako hnojiva. Dále jejich nebezpečí spočívá v tom, že u uměle živěných dětí do tří měsíců mohou způsobit tzv. alimentární methemoglobinémii. Ta je způsobena redukcí dusičnanů bakteriemi trávicího traktu na dusitany, které po vstřebání způsobují tvorbu methemoglobinu (Met(Hb)). Met(Hb) vykazuje vyšší afinitu ke kyslíku, takže jej hůře uvolňuje, což může způsobit cyanózu, nebo dokonce smrt dítěte.^[35]

Experiment:

Asociační konstanta komplexu $R_{12}BU[6] \cdot NO_3^-$ byla změřena kompeticí s Cl^- . Roztok D_2O obsahující 0,993 mM $R_{12}BU[6]$ a 29,91 mM NaCl byl titrován roztokem D_2O obsahujícím 7,94 mM $NaNO_3$, 0,993 mM $R_{12}BU[6]$ a 29,91 mM NaCl. Bylo provedeno 16 měření s koncentracemi $NaNO_3$ 0 až 4 mM. Experiment byl proveden 2×, byla vypočítána průměrná hodnota K_{as} a směrodatná odchylka měření (σ). NMR spektra měření a vynesené hodnoty jsou k nalezení v obr. p. 7, obr. p. 8, grafu p. 7 a grafu p. 8 v příloze.

Naměřené hodnoty: $K_{ef}(NO_3^-) = (39435; 42756) \text{ M}^{-1}$

$$S(NO_3^-/Cl^-) = 1179,6; 1278,9$$

$$K_{as}(NO_3^-) = (3,559; 3,859) \times 10^6 \text{ M}^{-1}$$

$$\overline{K}_{as}(NO_3^-) = 3,71 \cdot 10^6 \text{ M}^{-1}; \quad \sigma = 0,33 \cdot 10^6 \text{ M}^{-1}$$

Experiment s dusičnanem byl také proveden v kyselém prostředí (7mM DCl, pD = 2,17 až 2,14)*, a to z důvodu ověření funkčnosti makrocyklu v této oblasti. Dříve připravený karboxybenzylovaný bambusuril byl rozpustný pouze v neutrálním a bazickém prostředí a tím byla jeho použitelnost limitovaná.

$$\bar{S}(pD = 2,2) = (1,49 \pm 0,39) \cdot 10^3$$

$$\bar{S}(pD = 7,5) = (1,229 \pm 0,070) \cdot 10^3$$

Naměřené hodnoty selektivit při pD = 2,2 a pD = 7,5 se statisticky významně neliší. Vazebné schopnosti R₁₂BU[6] nejsou ovlivněny přítomností kyseliny v roztoku. NMR spektra měření a vynesené hodnoty jsou k nalezení v obr. p. 9, obr. p. 10, grafu p. 9 a grafu p. 10 v příloze.

Manganistany

Jsou silnými oxidačními činidly, způsobují korozi některých kovů (např. Fe). S koncentrovanými kyselinami jako je H₂SO₄ poskytují vysoce výbušný Mn₂O₇. Při reakci s glycerolem se bouřlivě vzněcují. Jsou také vysoce toxické pro vodní organismy.^[37]

Experiment:

Asociační konstanta komplexu R₁₂BU[6]·MnO₄⁻ byla změřena kompeticí s NO₃⁻. Roztok D₂O obsahující 0,990 mM R₁₂BU[6] a 48,30 mM NaNO₃ byl titrován roztokem D₂O obsahujícím 8,01 mM KMnO₄, 0,990 mM R₁₂BU[6] a 48,30 mM NaNO₃. Bylo provedeno 16 měření s koncentracemi KMnO₄ 0 až 4 mM. Experiment byl proveden 2×, byla vypočítána průměrná hodnota K_{as} a směrodatná odchylka měření (σ). NMR spektra jednoho z měření a vynesené hodnoty jsou k nalezení v obr. 27 a grafu 2.

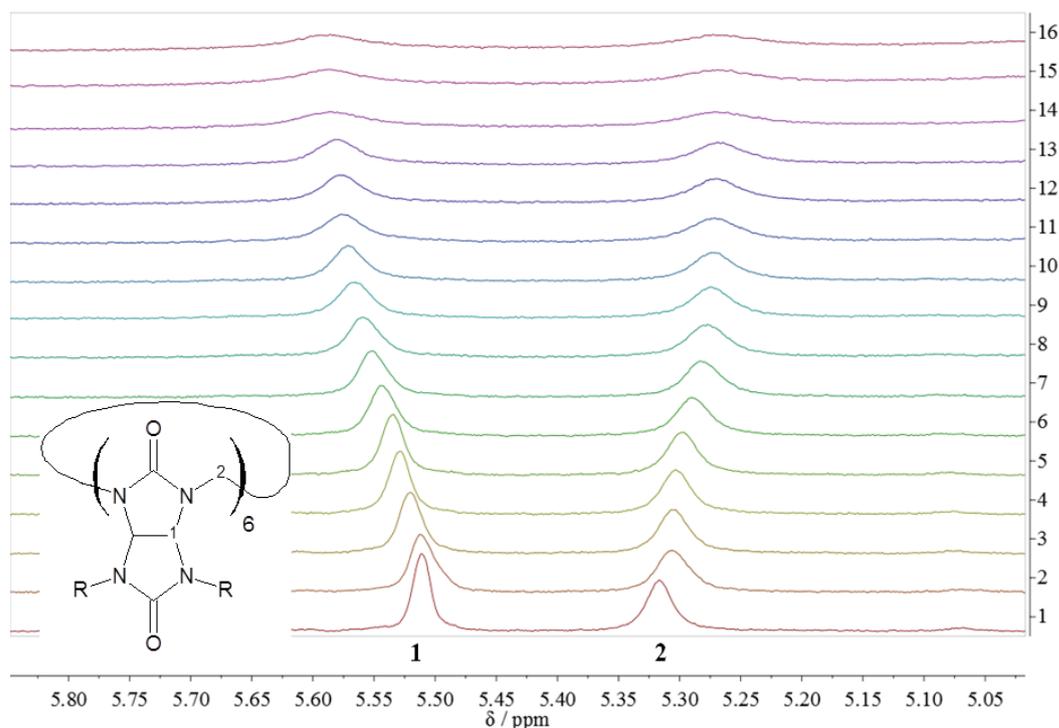
Naměřené hodnoty: $K_{ef}(\text{MnO}_4^-) = (3360; 5010) \text{ M}^{-1}$

$$S(\text{MnO}_4^-/\text{NO}_3^-) = 162,3; 242,0$$

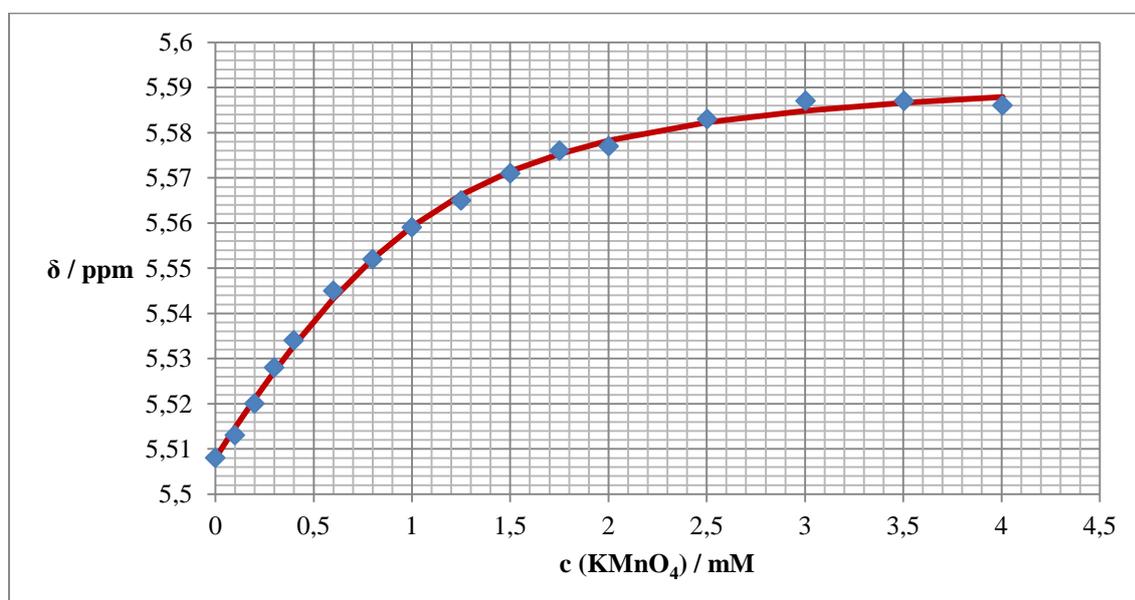
$$K_{as}(\text{MnO}_4^-) = (6,02; 8,97) \cdot 10^8 \text{ M}^{-1}$$

* Jelikož byl experiment prováděn v D₂O (nikoliv H₂O), je třeba uvádět pD místo pH. Vztah mezi těmito dvěma hodnotami je: pD = pH + 0,40.^[36]

$$\overline{K_{as}}(\text{MnO}_4^-) = 7,2 \cdot 10^8 \text{ M}^{-1}; \quad \sigma = 2,9 \cdot 10^8 \text{ M}^{-1}$$

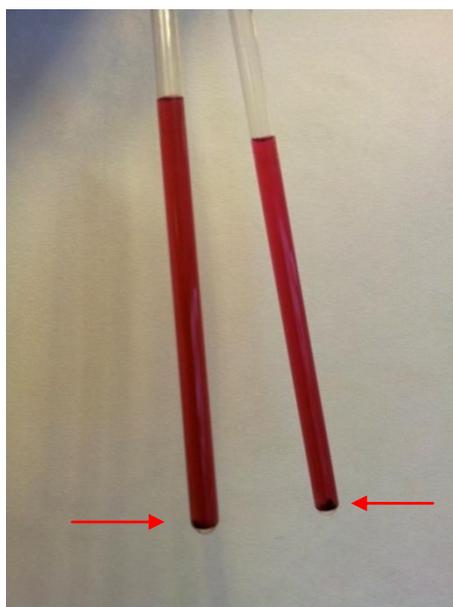


obr. 27: ^1H NMR titrace $\text{R}_{12}\text{BU}[6]$ (1mM v D_2O) roztokem KMnO_4 (konečná koncentrace 4mM). V důsledku vzniku paramagnetického burelu v kvytě měřeného vzorku docházelo k postupnému rozšiřování signálu.



graf 2: Závislost chemického posunu vodíku **1** u $\text{R}_{12}\text{BU}[6]$ na koncentraci MnO_4^- . Naměřená data – modrá; regresní křivka – červená.

Ze spekter (obr. 27) lze vyčíst, že v průběhu experimentu docházelo k částečnému rozkladu $R_{12}BU[6]$ oxidací manganistanem. Vznikal paramagnetický burel (MnO_2) (obr. 27), který způsobil rozšiřování píků ve spektru. Naměřená hodnota asociační konstanty je tak zatížena značnou chybou. Přesto, řádová přesnost je dostatečná. Na použitelnost makrocyklu k odstranění těchto polutantů z prostředí by však pozorované chování nemuselo mít prakticky dopad. V přírodě jsou koncentrace manganistanů dostatečně nízké k tomu, aby nedocházelo k významnému oxidativnímu štěpení makrocyklu.



obr. 27: Vznik burelu (hnědé sraženiny) v kyvetě při nadbytku MnO_4^- ve vzorku.

V tabulce 3 jsou shrnuty výsledky naměřených asociačních konstant $R_{12}BU[6]$ s vybranými anionty. Data jsou srovnána s dříve publikovanými hodnotami pro karboxybenzylovaný bambusuril ($(BnCOOH)_{12}BU[6]$).^[32] Z uvedených hodnot je patrné, že $R_{12}BU[6]$ ve vodném prostředí interaguje s anionty silněji než $(BnCOOH)_{12}BU[6]$. Hlavní příčinou je, že receptor $(BnCOOH)_{12}BU[6]$ je při neutrálním pH záporně nabitý kvůli deprotonaci karboxylových skupin. Anionický receptor nemůže vázat anionty tak silně kvůli odpuzování stejných nábojů. Dalším faktem, který by mohl ovlivnit interakci $(BnCOOH)_{12}BU[6]$ s anionty je, že asociační konstanty tohoto makrocyklu musely být měřeny ve fosfátovém pufru, který konkuruje vazbě s jinými anionty.

tabulka 3: srovnání asociačních konstant $R_{12}BU[6]$ a $(BnCOOH)_{12}BU[6]$ s vybranými anionty

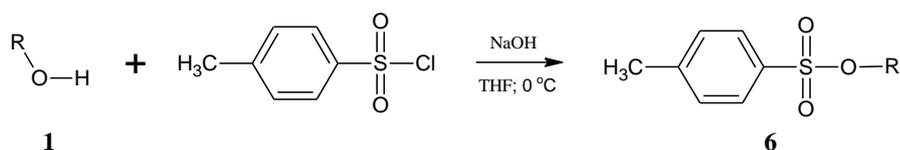
Aniont	K_{as} / M^{-1}	
	$R_{12}BU[6]$	$(BnCOOH)_{12}BU[6]^a$
Cl^-	$(3,017 \pm 0,098) \cdot 10^3$	$9,1 \cdot 10^2$
Br^-	$(8,59 \pm 0,31) \cdot 10^5$	$1,4 \cdot 10^5$
I^-	$(1,02 \pm 0,18) \cdot 10^9$	$1,0 \cdot 10^7$
NO_3^-	$(3,71 \pm 0,33) \cdot 10^6$	$4,8 \cdot 10^5$
MnO_4^-	$(7,5 \pm 2,1) \cdot 10^8$	Hodnoty nebyly naměřeny

^a Převzato z publikace^[32]

4.2 Experimentální postupy

Všechny látky byly charakterizovány pomocí 1H NMR a HRMS, některé také pomocí ^{13}C NMR a MALDI-MS. Avšak z důvodů utajení substituentu R mohla být data o charakterizaci zveřejněna jen v omezené míře.

Tosylát 6



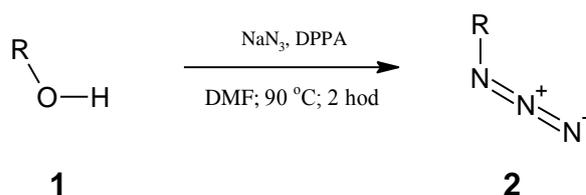
Alkohol **1** (0,214 mol) byl rozpuštěn v 65 ml THF a pomocí ledové lázně byla teplota roztoku udržována při 0 °C. Do roztoku bylo během 10 minut po kapkách přidáno 65 ml 6M vodného roztoku NaOH. Následně bylo do roztoku během 20 minut přikapáno 51 g (0,27 mol) TsCl, rozpuštěného v 70 ml THF. Reakční směs byla dále míchána při teplotě 0 °C po dobu 60 minut. Poté se nechala ohřát na laboratorní teplotu a byla míchána po dobu dalších 80 minut. Následně byl roztok zředěn 500 ml etheru a bylo do něj přidáno 175 ml vodného roztoku 1M NaOH. Organická fáze byla oddělena, vysušena pomocí $MgSO_4$ a zakoncentrována na vakuové odparce. Tosylát **6** byl získán ve formě bezbarvé kapaliny ve výtěžku 97% (0,207 mol.).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 7,78 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H); 7,32 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H); signály R skupiny

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): 144,86; 133,20; 129,90; 128,06; signály R skupiny

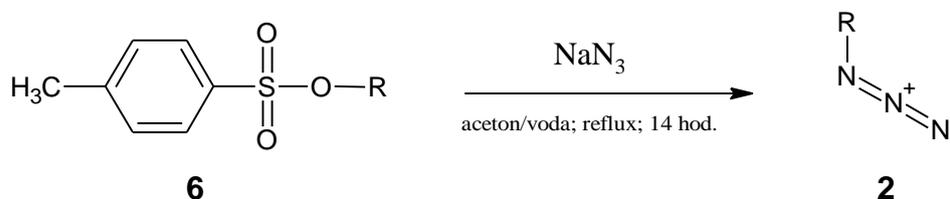
Azid 2

Postup A:



V 35 ml suchého dimethylformamidu (DMF) bylo rozpuštěno 7,14 g (25,6 mmol) difenylfosforyl azidu (DPPA), 21,6 mmol alkoholu **1**, 3,90 ml (26,1 mmol), diazabicykloundecenu (DBU) a 2,97g (45,7 mmol) azidu sodného. Reakční směs byla zahřívána pod argonovou atmosférou při teplotě 90°C po dobu 2 hodin. Po této době byla reakční směs vychlazena na laboratorní teplotu, zředěna 120 ml vody a následně byla provedena extrakce 4×75 ml etheru. Organický extrakt byl promyt 80 ml solanky, vysušen pomocí MgSO_4 a zakoncentrován na vakuové odparce. Produkt byl pročištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu (mobilní fáze = pentan:ether 9:1, poté CH_2Cl_2 :MeOH 49:1). Produkt **2** byl získán ve formě žluté kapaliny ve výtěžku 77% (16,6 mmol).

Postup B :



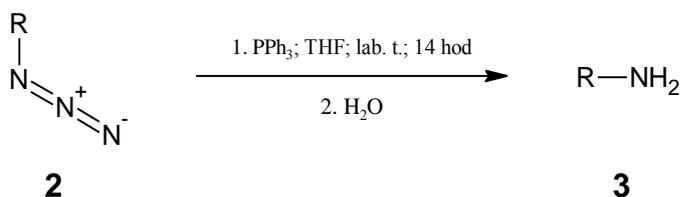
Tosylát **6** (0,20 mol), ke kterému bylo přidáno 26,5 g (0,408 mol) azidu sodného, 250 ml acetonu a 50 ml vody, byl zahříván přes noc pod zpětným chladičem na teplotu varu. Reakční směs byla zakoncentrována na vakuové odparce. Poté byla zředěna 100 ml vody a extrahována 4×150 ml etheru. Organický extrakt byl vysušen bezvodým MgSO_4 a

rozpouštědlo bylo odpařeno na vakuové odparce. Čistý azid **2** byl získán ve formě žluté kapaliny ve výtěžku 96% (0,196 mol).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): signály R skupiny

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): signály R skupiny

Amin **3**

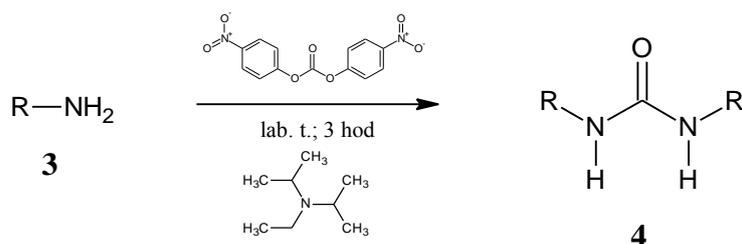


Azid **2** (0,196 mol) a trifenylofosfin 56,6 g (0,216 mol) byly rozpuštěny v 300 ml THF. Tato směs byla přes noc míchána pod dusíkovou atmosférou při laboratorní teplotě. Do reakční směsi bylo přidáno 100 ml vody. Roztok byl opět míchán přes noc. Poté bylo rozpouštědlo odpařeno na vakuové za pomoci azeotropního odpařování s toluenem (2×100 ml). Do reakční směsi bylo přidáno 400 ml etheru, což způsobilo krystalizaci vedlejšího produktu POPh_3 . Ten byl odfiltrován a filtrát byl zakoncentrován na vakuové odparce. Poté byl roztok rozpuštěn ve 300 ml vody a promyt 3×100 ml etheru a 100 ml dichlormethanu. Voda byla odpařena za sníženého tlaku společně s azeotropickým činidlem acetonitrilem (2×50 ml). Amin **3** byl získán jako světle žlutá kapalina ve výtěžku 83% (0,164 mol).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 2,08 (br s, 2H); signály R skupiny

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): signály R skupiny

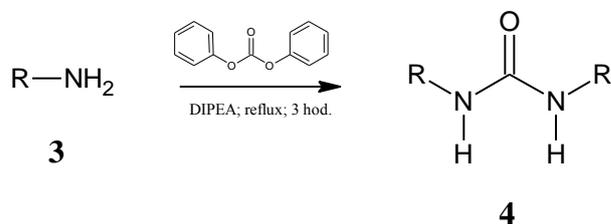
Močovina 4



Postup A:

Do roztoku aminu **3** (10,3 mmol) bylo přidáno 20 ml suchého dichlormethanu, 2,7 ml (16 mmol) diisopropylethylaminu (DIPEA) a 1,47 g (4,83 mmol) bis(4-nitrofenyl)karbonátu. Směs byla míchána pod inertní atmosférou argonu při laboratorní teplotě po dobu 3 hodin. Poté bylo rozpouštědlo odpařeno na vakuové odparce. Tento surový produkt byl rozpuštěn v 50 ml 1M vodného roztoku NaOH. Roztok byl promyt 3×50 ml etheru a extrahován 4×50 ml dichlormethanu. Organický extrakt byl vysušen pomocí bezvodého MgSO₄ a zahuštěn na vakuové odparce. Močovina **4** byla obdržena ve formě žluté kapaliny v kvantitativním výtěžku (4,82 mmol).

Postup B:

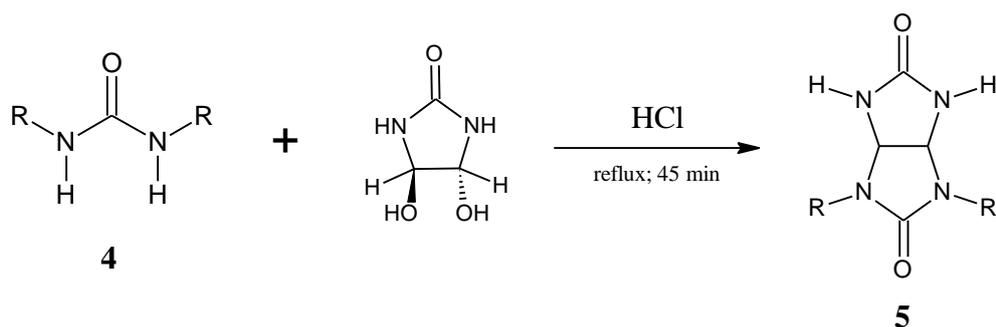


Roztok aminu **3** (0,155 mol) a difenylkarbonátu (16,27g; 0,0759 mol) v DIPEA (67,5 ml; 0,388 mol) byl zahříván na teplotu varu pod zpětným chladičem po dobu 3 hodin. Získaný roztok byl rozpuštěn v 1M vodném roztoku NaOH (400 ml). Dále byl promyt etherem (3×200 ml) a extrahován CH₂Cl₂ (4×200 ml). Po extrakci byl roztok vysušen pomocí bezvodého MgSO₄ a zahuštěn na vakuové odparce. Nažloutlá močovina **4** byla získána ve výtěžku 98% (0,0743 mol).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 5,35 (s, 2H); signály R skupin

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 158,7; signály R skupin

Glykoluril 5

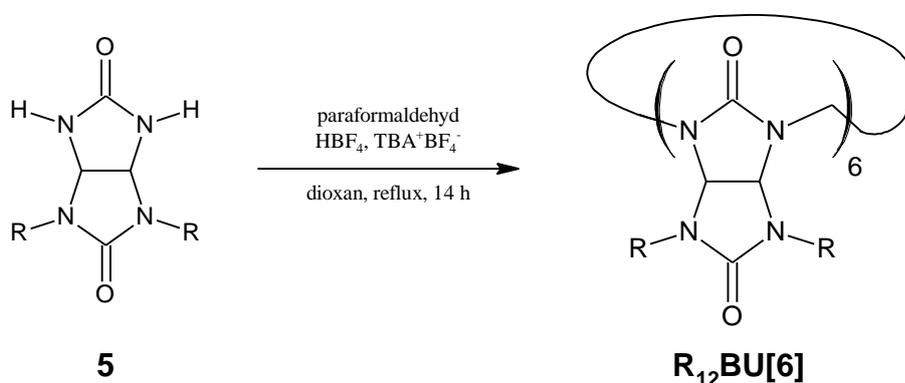


K roztoku 4,54 mmol močoviny **4** v 20 ml MeOH a 10 ml vody bylo přidáno 2,69 g (22,8 mmol) *trans*-4,5-dihydroxyimidazolidin-2-onu. Reakční směs byla zahřívána pod zpětným chladičem k varu, pak do ní bylo přidáno 80,3 μ l vodného roztoku 35 % HCl. Poté byla udržována při teplotě varu po dobu 45 minut. Rozpouštědla byla z reakční směsi odpařena za sníženého tlaku s azeotropickým činidlem acetonitrilem (2 \times 50 ml). Ke zbytku bylo přidáno 60 ml 1M vodného roztoku HCl. Potom byl roztok promyt etherem (2 \times 50 ml), extrahován CH_2Cl_2 (4 \times 40 ml), vysušen pomocí bezvodého MgSO_4 a zakoncentrován na vakuové odparce. Glykolurilu **5** byl obdržen jako bezbarvá olejovitá látka ve výtěžku 79% (3,57 mmol).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 6,41 (s, 2H); 5,24 (s, 2H); signály R skupin

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): 161,0; 158,8; 69,0; signály R skupin

$\text{R}_{12}\text{BU}[6] \cdot \text{NaBF}_4$



Roztok glykolurilu **6** (7,53 mmol), paraformaldehydu (0,34 g, 11 mmol) a $\text{TBA}^+\text{BF}_4^-$ (2,48 g, 7,53 mmol) v dioxanu (15 ml) byl zahříván k varu. Pak byl do reakční směsi přidán 48% vodný roztok HBF_4 (68,8 μ l) a směs byla dále zahřívána k varu pod

zpětným chladičem po dobu 14 hodin. Rozpouštědlo bylo odpařeno na vakuové odparce a ke vzniklému oleji bylo přidáno 70 ml vody, což způsobilo krystalizaci přebytku $\text{TBA}^+\text{BF}_4^-$. Vykrytalizovaná sůl byla odfiltrována (regenerováno bylo 1.36 g, 55 % $\text{TBA}^+\text{BF}_4^-$) a filtrát byl promyt etherem (4×40 ml) a extrahován CH_2Cl_2 (4×40 ml). Organické extrakty byly vysušeny bezvodým MgSO_4 a následně zakoncentrovány na vakuové odparce za zisku 5,17 g surového hnědého oleje, jehož obsah byl tvořen převážně **R₁₂BU[6]**, **R₈BU[4]** (v poměru 2:1) a $\text{TBA}^+\text{BF}_4^-$. Produkt byl izolován pomocí sloupcové chromatografie na silikagelu, jako mobilní fáze byla použita směs CH_2Cl_2 :MeOH (gradient 19:1 až 9:1). Aby došlo k úplnému oddělení produktů, bylo nutné provést dvojnásobnou separaci. **R₁₂BU[6]** byl získán ve formě komplexu s NaBF_4 jako bezbarvý olej ve výtěžku 45% (0,567 mmol).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 5,30 (s, 12H); 5,08 (s, 12H); signály R skupin

R₈BU[4]

Makrocyclus **R₈BU[4]** byl izolován jako vedlejší produkt při přípravě **R₁₂BU[6]**.

¹H NMR (500 MHz, D₂O): 6,05 (s, 8H); 5,08 (s, 8H); signály R skupin

R₁₂BU[6] bez vázaného aniontu

R₁₂BU[6]·NaBF₄ (96,8 μmol) byl rozpuštěn v 90 ml CH_2Cl_2 . Roztok byl poté rozdělen do šesti centrifugačních zkumavek po 15 ml. Každý vzorek byl promyt roztokem solanky (15×15 ml) a ultračistou vodou (20×15 ml). Následně byla organická vrstva zahuštěna na vakuové odparce. **R₁₂BU[6]** bez vázaného aniontu byl získán ve formě bezbarvého oleje ve výtěžku 85% (82,5 μmol).

¹H NMR (300 MHz, D₂O): 5,55 (s, 12H); 5,23 (s, 12H); signály R skupin

Závěr

V rámci této práce jsem úspěšně syntetizovala nový derivát bambusurilu $R_{12}BU[6]$. Substituent R není v práci záměrně specifikován, aby se zabránilo možnému kopírování našich výsledků, dříve než budou publikovány v zahraničním časopise. Prozkoumala jsem dvě reakční cesty vedoucí k této makrocyclické sloučenině. Předložená práce však není omezena pouze na přípravu tohoto receptoru. V praktické části jsem také popsala, že bambusuril je schopen vázat biologicky významné halogenidy a také toxické anionty, jako jsou dusičnany a manganistany. Naměřené asociační konstanty ukazují, že připravený makrocyklus vykazuje doposud nejsilnější afinitu vůči těmto aniontům ve vodném prostředí ze všech známých hostitelských molekul. Navíc, tyto vazebné vlastnosti jsou prakticky nezávislé na pH roztoku, což dále rozšiřuje aplikační potenciál nového makrocyklu. Připravený bambusuril má proto dobré předpoklady pro použití při detekci a odstraňování významných aniontů.

Seznam zkratek

Bn ... benzyl

BU[n] ... bambus[n]uril

CB[n] ... cucurbit[n]uril

DBU ... 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en

DHB ... dihydroxybenzoová kyselina

DIPEA ... diisopropylethylamin

DMF ... dimethylformamid

DMSO ... dimethylsulfoxid

DPPA ... difenylfosforyl azid

dsDNA ... dvouvláknová DNA

ESI ... ionizace elektrosprejem

HCCA ... 4-hydroxy-2-kyanskořicová kyselina

hemiCB[n] ... hemicucurbit[n]uril

IUPAC ... The International Union of Pure and Applied Chemistry

Me ... methyl

met(Hb) ... methemoglobin

NMR ... nukleární magnetická resonance

Ph ... fenyl

ppm ... part per million (jedna miliontina celku)

Pr ... propyl

THF ... tetrahydrofuran

Ts... tosyl (*p*-toluensulfonyl)

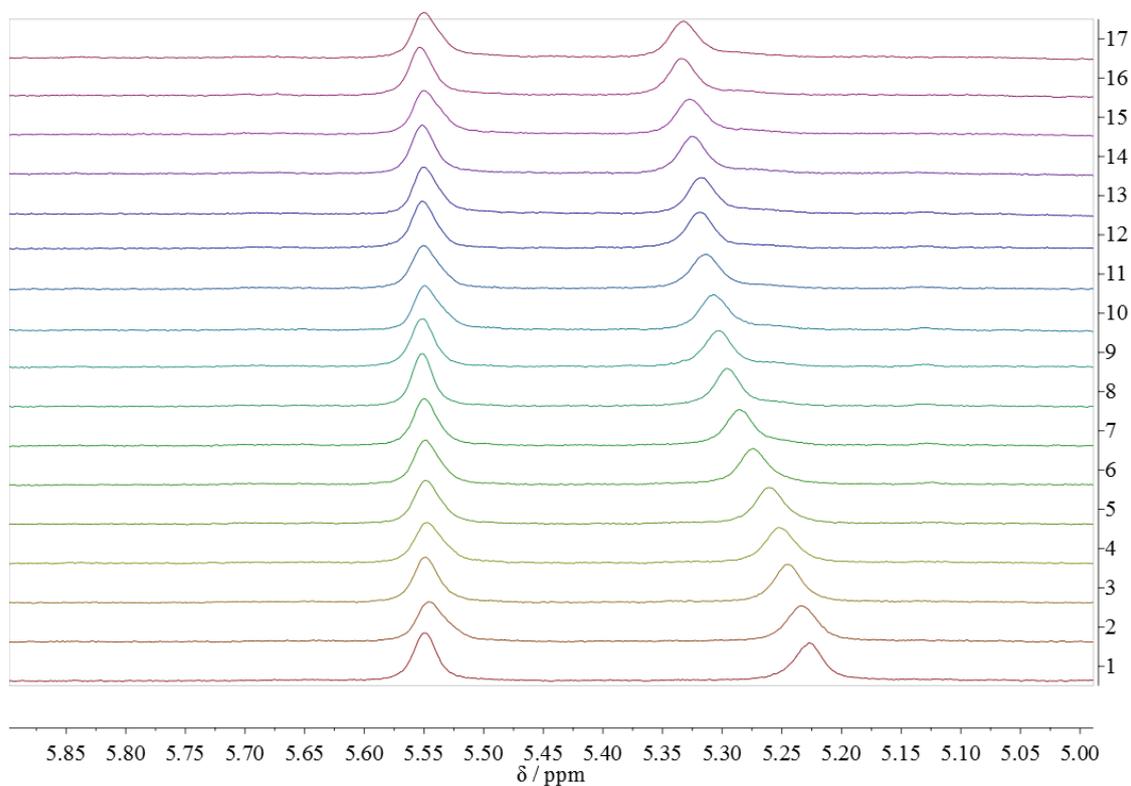
Seznam použité literatury

- [1] *Wikipedie* **2015**.
- [2] “IUPAC Gold Book - macrocycle,” může být nalezeno na <http://goldbook.iupac.org/M03662.html>, **n.d.**
- [3] D. Voet, J. G. Voet, *Biochemistry*, Wiley, Hoboken, NJ, **2010**.
- [4] J. W. Steed, J. L. Atwood, *Supramolecular Chemistry*, Wiley, Chichester, UK, **2009**.
- [5] “Úvod - kral_teze_dsc.pdf,” může být nalezeno na http://www.avcr.cz/miranda2/export/sites/avcr/data.avcr.cz/vzdelavani/vedecky_titul_doktor_ved/files_obhajoby/kral_teze_dsc.pdf?0.9645867913495749, **n.d.**
- [6] “Cryptate of pottasium cation - Cryptand - Wikipedia, the free encyclopedia,” může být nalezeno na http://en.wikipedia.org/wiki/Cryptand#/media/File:Cryptate_of_pottasium_cation.jpg, **n.d.**
- [7] *Church Circ.* **n.d.**
- [8] L. Alice, K. Vladimír, *Základy fyzikální chemie*, Karolinum Press, **2014**.
- [9] “Wasserstoffbrückenbindungen-Wasser - Vodíková väzba - Wikipédia,” může být nalezeno na http://sk.wikipedia.org/wiki/Vod%C3%ADkov%C3%A1_v%C3%A4zba#/media/File:Wasserstoffbr%C3%BCckenbindungen-Wasser.svg, **n.d.**
- [10] “Real gases,” může být nalezeno na <https://www.chem.wisc.edu/deptfiles/genchem/sstutorial/Text9/Tx98/tx98.html>, **n.d.**
- [11] “Slabé vazebné interakce,” can be found under <http://chemvazba.moxo.cz/Lekce/lekce9.html>, **n.d.**
- [12] Prof. Ing. František Jursík, *ANORGANICKÁ CHEMIE NEKOVŮ*, Vysoká Škola Chemicko-technologická V Praze, Praha, **2011**.
- [13] “hydrofobní interakce (vazba),” může být nalezeno na http://vydavatelstvi.vscht.cz/knihy/uid_es-001/hesla/hydrofobni_interakce.html, **n.d.**

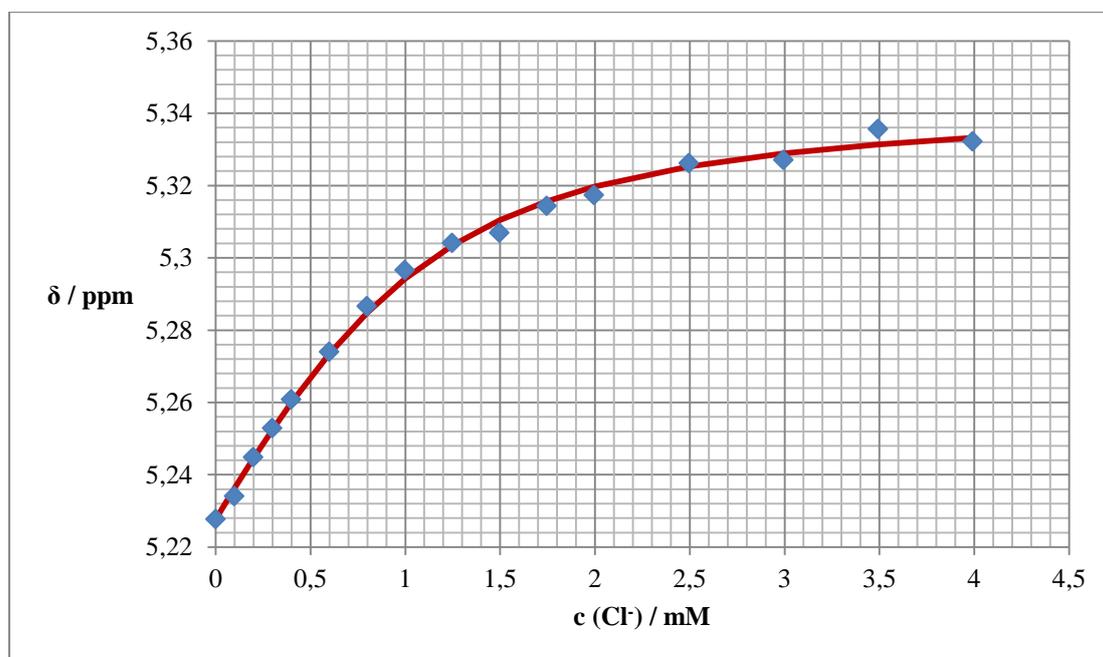
- [14] “BenzeneDimerGeometries - Patrové interakce – Wikipedie,” může být nalezeno na http://cs.wikipedia.org/wiki/Patrov%C3%A9_interakce#/media/File:BenzeneDimerGeometries.png, **n.d.**
- [15] “Buckycatcher JACS 2007 V129 p3843 - Patrové interakce – Wikipedie,” může být nalezeno na http://cs.wikipedia.org/wiki/Patrov%C3%A9_interakce#/media/File:Buckycatcher_JACS_2007_V129_p3843.jpg, **n.d.**
- [16] V. Havel, “Bambus[6]urily: Nová skupina makrocyclických receptorů aniontů,” může být nalezeno na http://is.muni.cz/th/223301/prif_r/, **2011.**
- [17] “supramolecular hand.gif (GIF Image, 336 × 227 pixels),” může být nalezeno na <file:///C:/Users/PC/Downloads/supramolekular%20chemistry/supramolekular%20hand.gif>, **n.d.**
- [18] J. Svec, Bambus[6]uril, Dissertation Thesis, Masaryk University, **2012.**
- [19] V. Havel, “Deriváty glykolurilů pro přípravu makrocyclických sloučenin,” může být nalezeno na http://is.muni.cz/th/223301/prif_m/?id=239142, **2011.**
- [20] J. Švec, “Bambus[6]uril,” can be found under http://is.muni.cz/th/106220/prif_d/, **2012.**
- [21] J. Svec, M. Necas, V. Sindelar, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2378–2381.
- [22] E. Masson, X. Ling, R. Joseph, L. Kyeremeh-Mensah, X. Lu, *RSC Adv.* **2012**, *2*, 1213–1247.
- [23] “30+ Best Cool, Creative & Scary Halloween Pumpkin Carving Ideas 2013,” může být nalezeno na <http://www.designbolts.com/2013/10/02/30-best-cool-creative-scary-halloween-pumpkin-carving-ideas-2013/>, **n.d.**
- [24] X.-J. Cheng, L.-L. Liang, K. Chen, N.-N. Ji, X. Xiao, J.-X. Zhang, Y.-Q. Zhang, S.-F. Xue, Q.-J. Zhu, X.-L. Ni, et al., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7252–7255.
- [25] *Chem10076s Weblog* **n.d.**
- [26] X. Wang, Z. Guo, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *42*, 202–224.

- [27] Y. Miyahara, K. Goto, M. Oka, T. Inazu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5019–5022.
- [28] H.-J. Buschmann, A. Zielesny, E. Schollmeyer, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2006**, *54*, 181–185.
- [29] “Vědci z Brna objevili novou sloučeninu bambusuril,” může být nalezeno na <http://tech.ihned.cz/c1-41228750-vedci-z-brna-objevili-novou-slouceninu-bambusuril>, **n.d.**
- [30] J. Svec, M. Dusek, K. Fejfarova, P. Stacko, P. Klán, A. E. Kaifer, W. Li, E. Hudeckova, V. Sindelar, *Chem. – Eur. J.* **2011**, *17*, 5605–5612.
- [31] V. Havel, J. Svec, M. Wimmerova, M. Dusek, M. Pojarova, V. Sindelar, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4000–4003.
- [32] M. A. Yawer, V. Havel, V. Sindelar, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 276–279.
- [33] M. Chlubnová, “Receptory se silnou afinitou k aniontům,” může být nalezeno na http://is.muni.cz/th/394672/prif_b?info=1;zpet=%2Fvyhledavani%2F%3Fsearch%3Dmarie%20chlubnov%C3%A1%26start%3D1, **2014**.
- [34] “Topic 4c - Anionic Pollutants,” může být nalezeno na http://legacy.chemgym.net/environmental_chemistry/topic_4c/index.html, **n.d.**
- [35] Z. Knotek, P. Schmidt, *Dusičnanová alimentární methemoglobinémie kojenců*, SZdN, **1965**.
- [36] A. Krężel, W. Bal, *J. Inorg. Biochem.* **2004**, *98*, 161–166.
- [37] M. S. Hobbs, R. S. Grippo, J. L. Farris, B. R. Griffin, L. L. Harding, *Environ. Toxicol. Chem. SETAC* **2006**, *25*, 3046–3052.

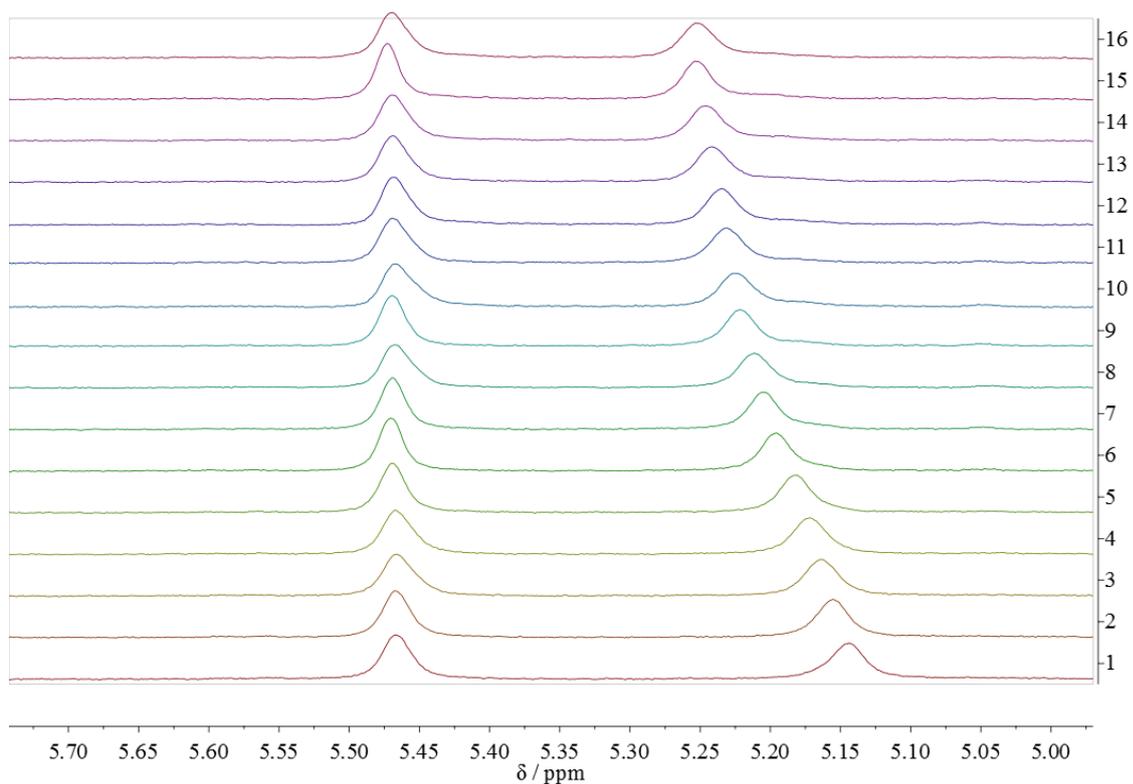
Přílohy



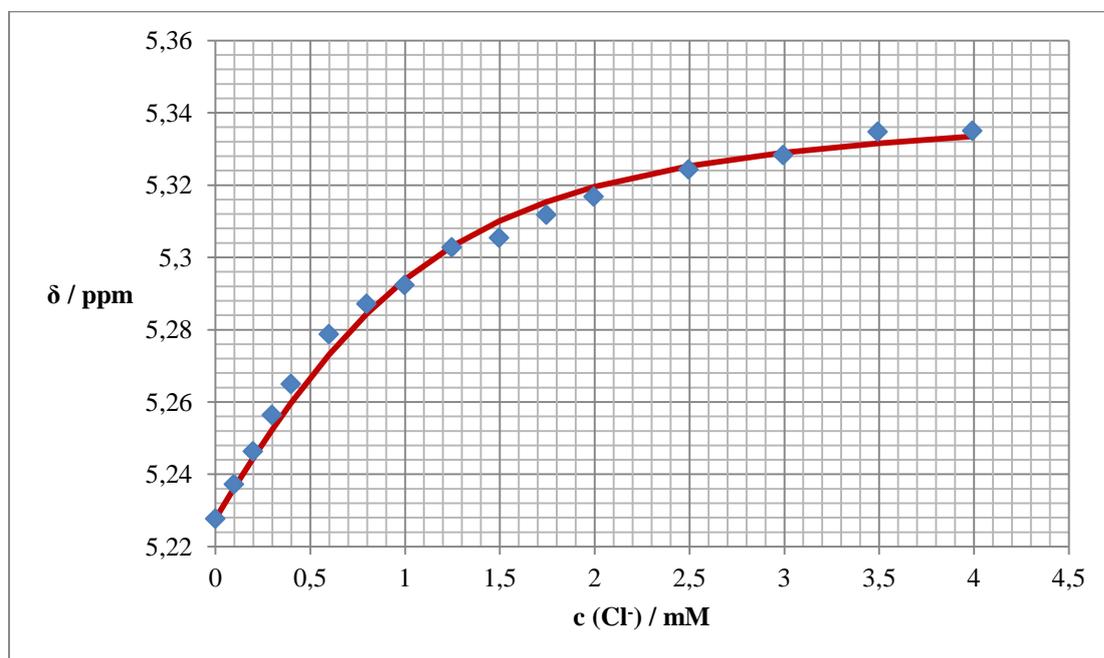
obr. p. 1: ^1H NMR titrace $\text{R}_{12}\text{BU}[6]$ roztokem NaCl , experiment 1



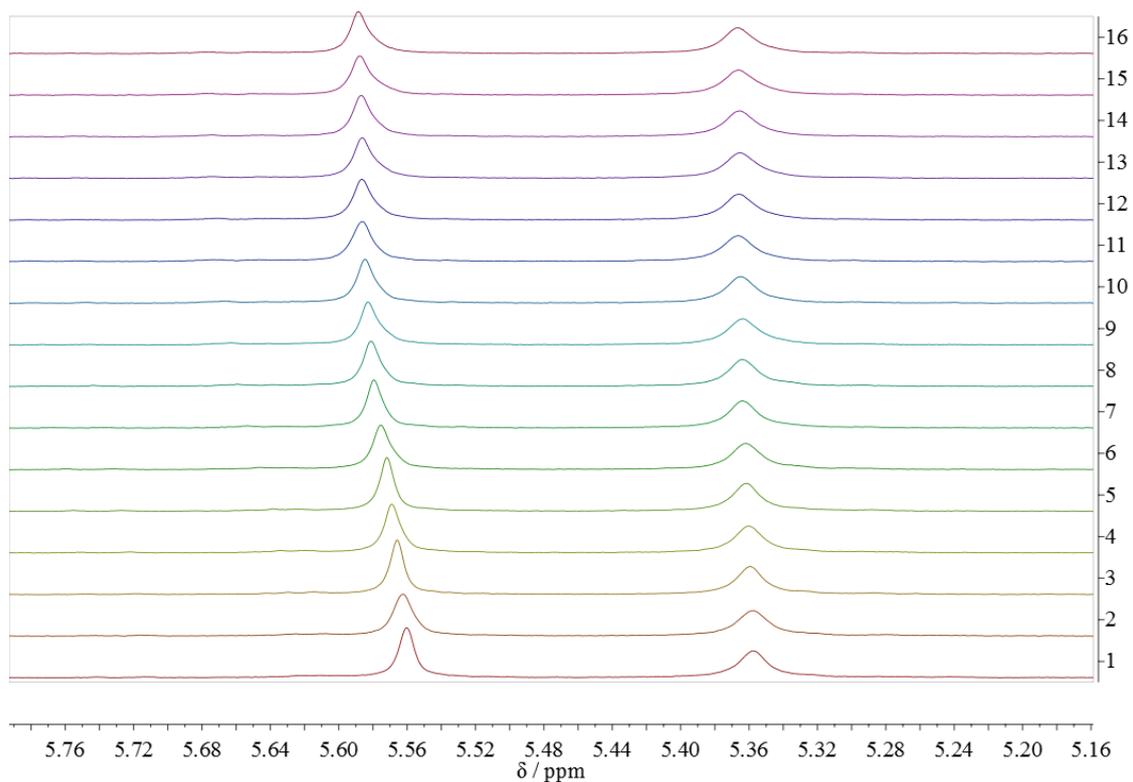
graf p. 1: Závislost chemického posunu vodíku u $\text{R}_{12}\text{BU}[6]$ na koncentraci Cl^- ; experiment 1



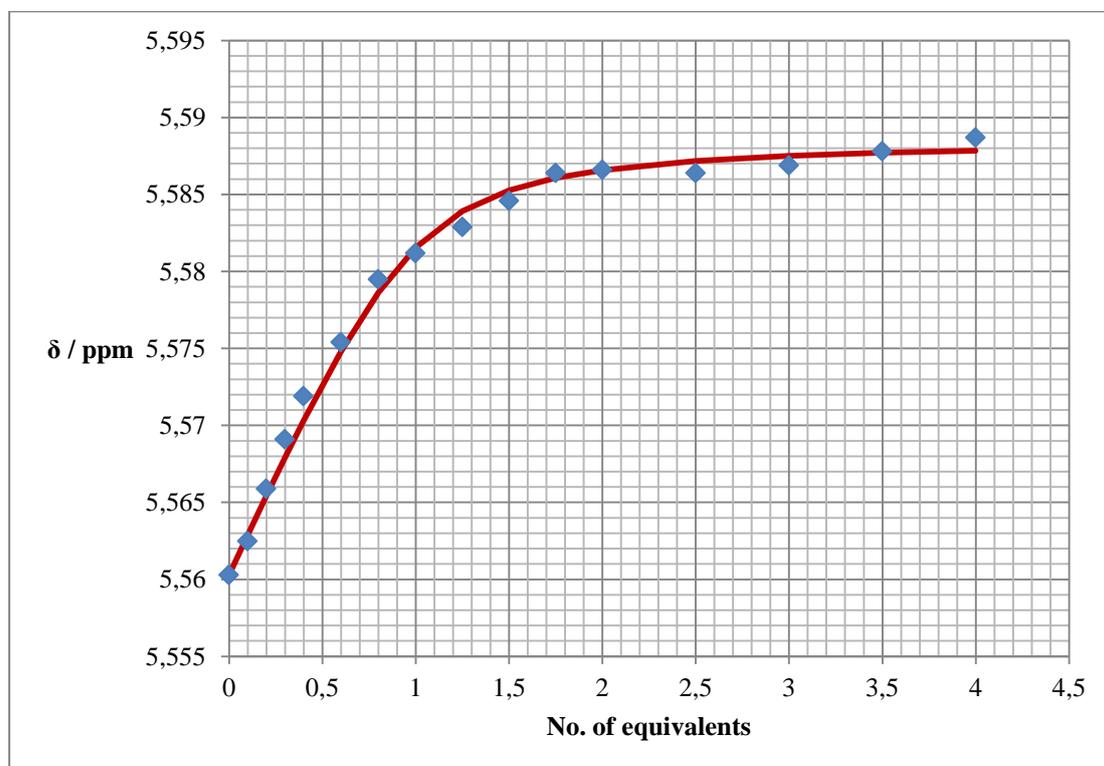
obr. p. 2: ^1H NMR titrace $\text{R}_{12}\text{BU}[6]$ roztokem NaCl , experiment 2



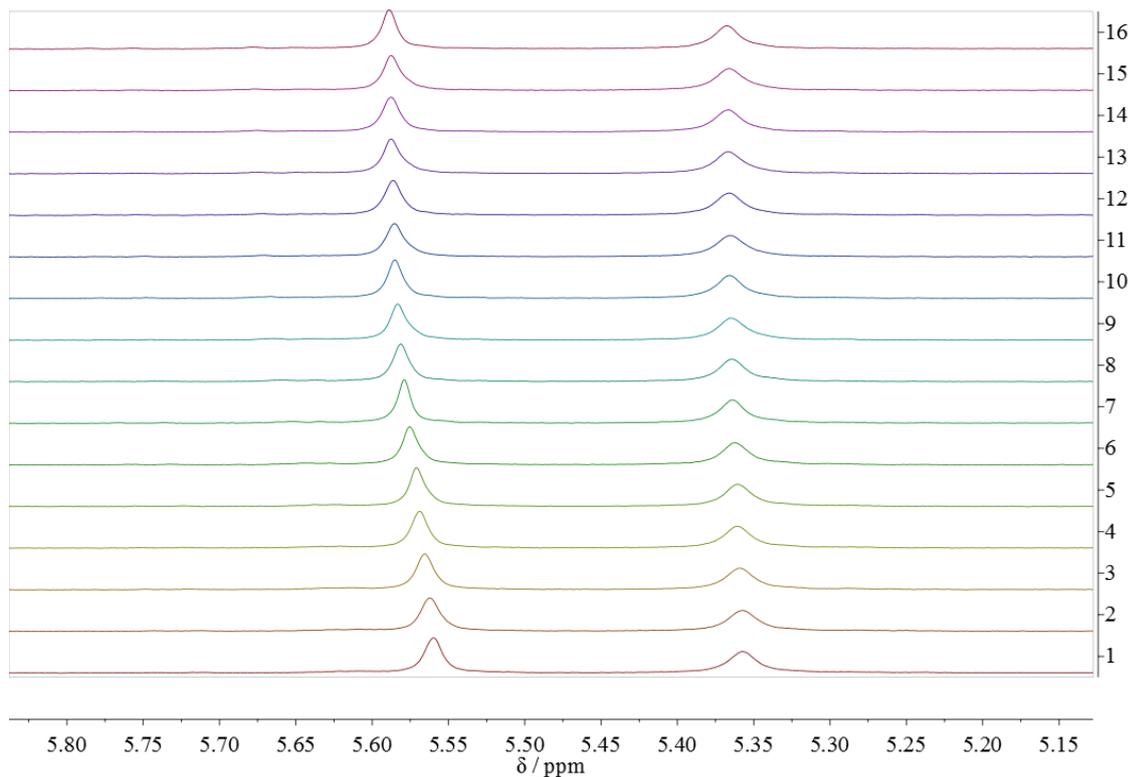
graf p. 2: Závislost chemického posunu vodíku u $\text{R}_{12}\text{BU}[6]$ na koncentraci Cl^- ; experiment 2



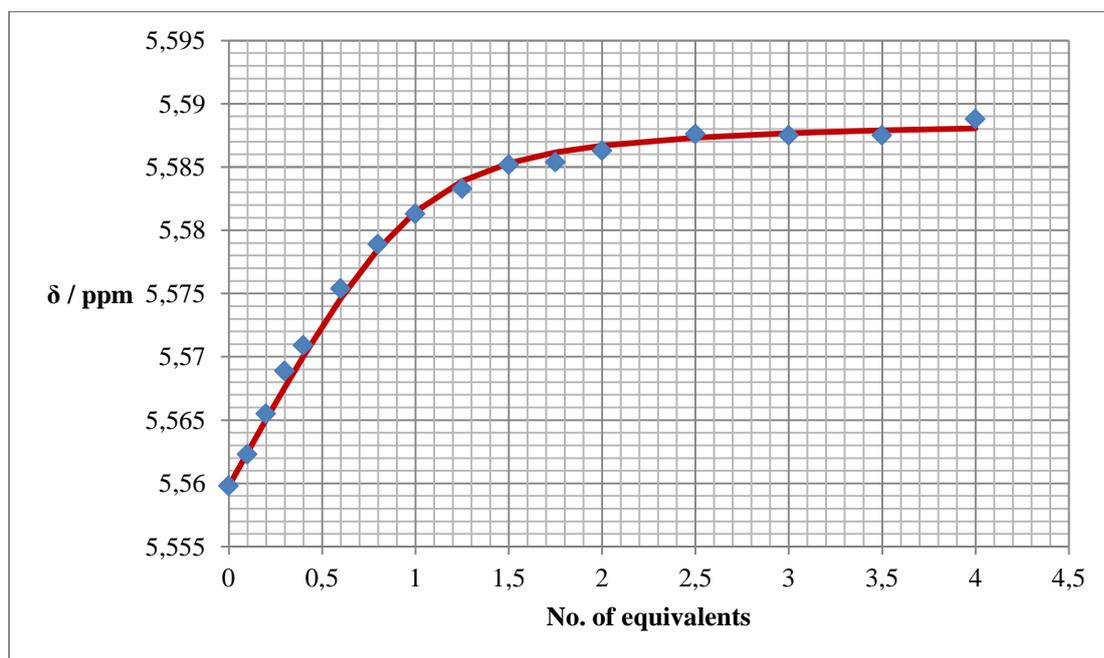
obr. p. 3: ¹H NMR titrace R₁₂BU[6] roztokem NaBr, experiment 1



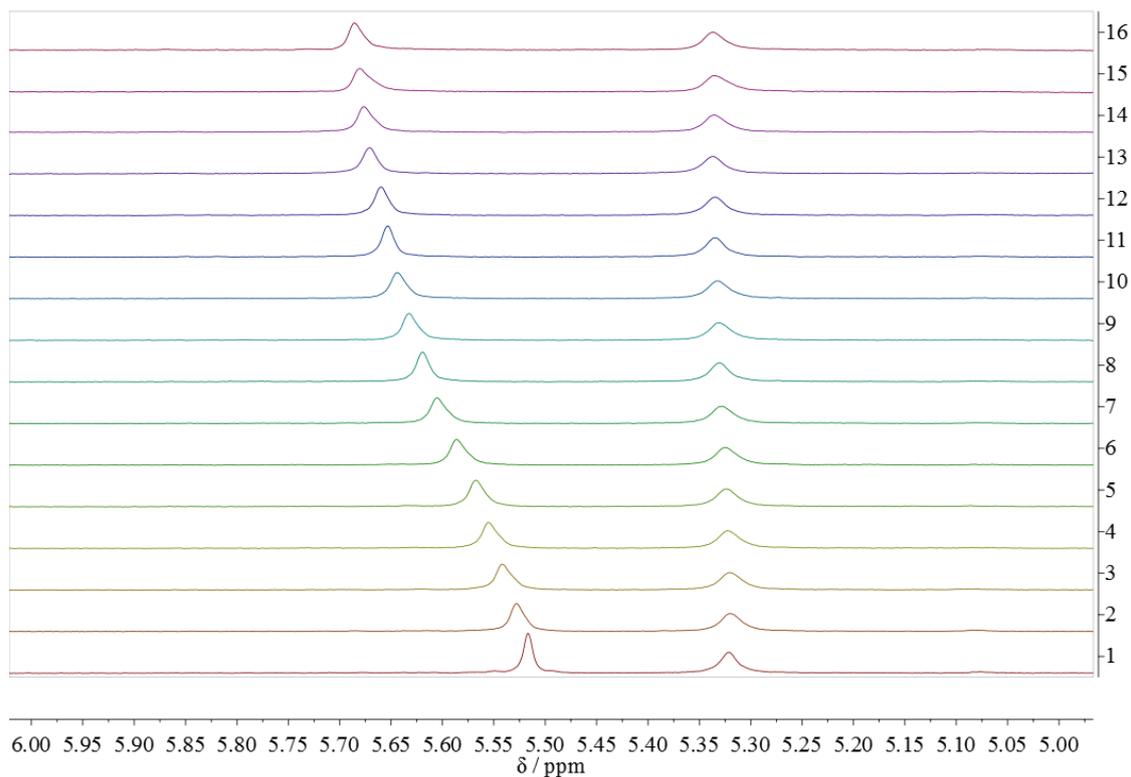
graf p. 3: Závislost chemického posunu vodíku u R₁₂BU[6] na koncentraci Br⁻; experiment 1



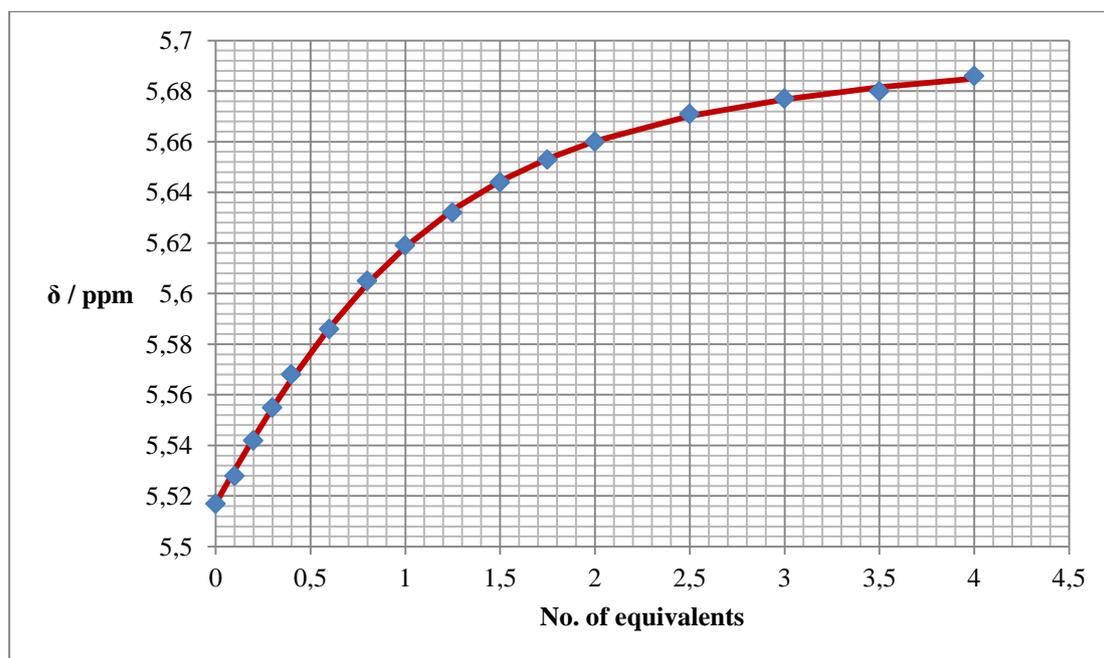
obr. p. 4: ¹H NMR titrace R₁₂BU[6] roztokem NaBr, experiment 2



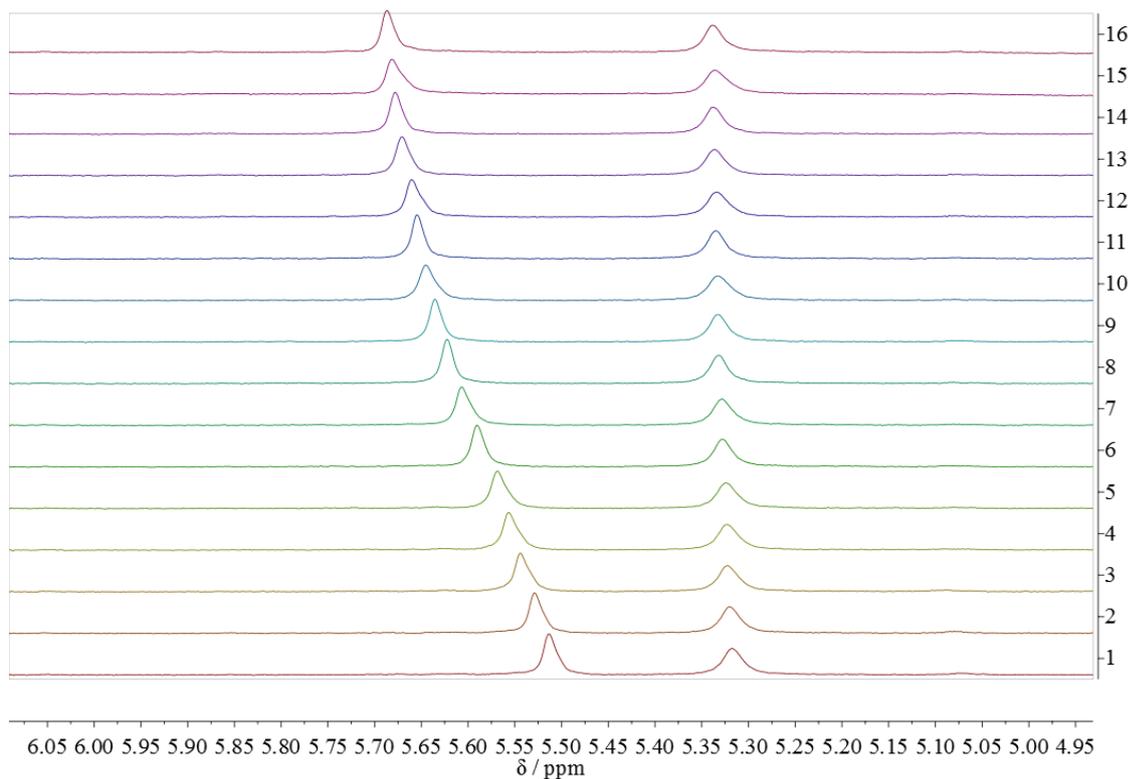
graf p. 4: Závislost chemického posunu vodíku u R₁₂BU[6] na koncentraci Br^- ; experiment 2



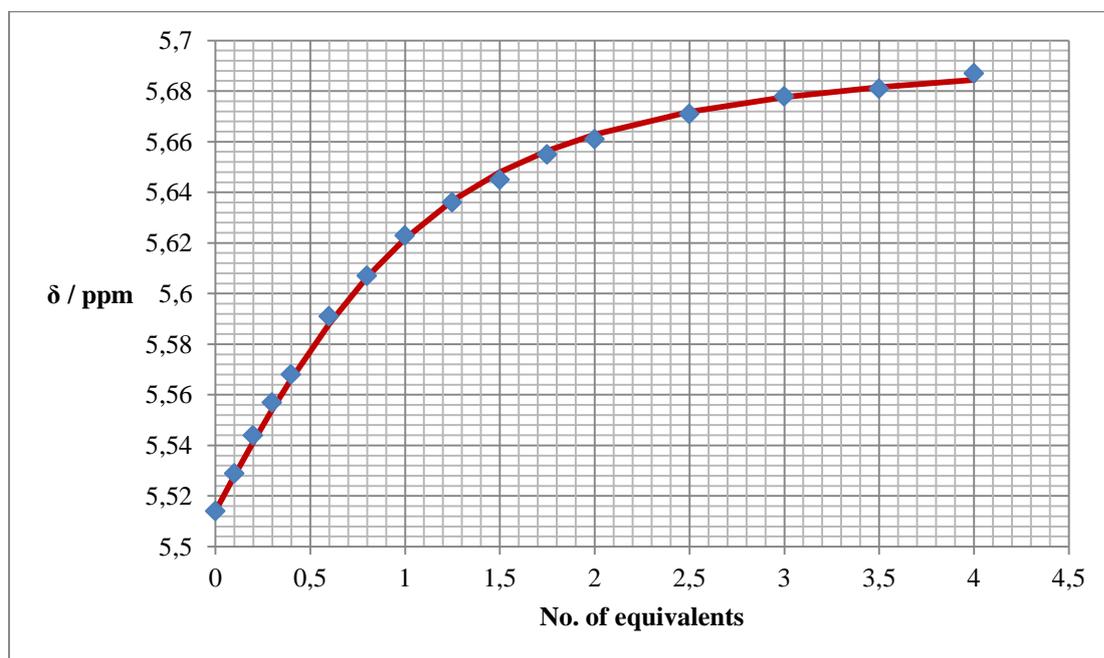
obr. p. 5: ^1H NMR titrace $\text{R}_{12}\text{BU}[6]$ roztokem NaI , experiment 1



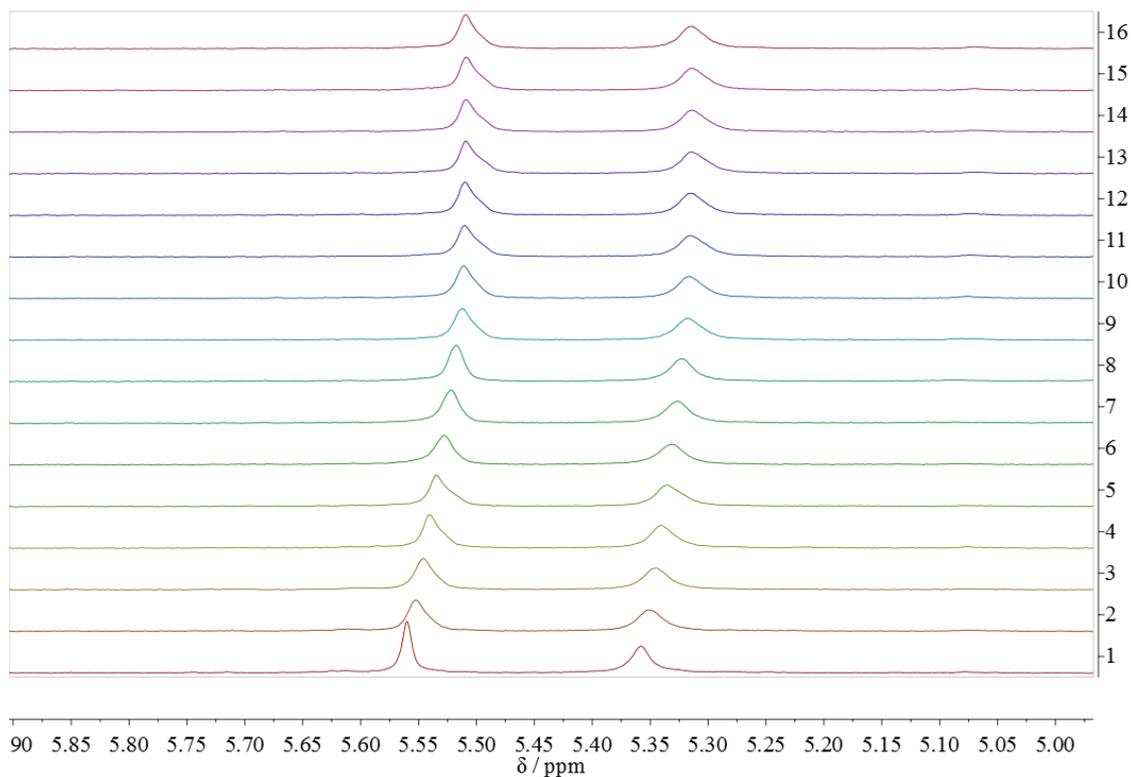
graf p. 5: Závislost chemického posunu vodíku u $\text{R}_{12}\text{BU}[6]$ na koncentraci I^- ; experiment 1



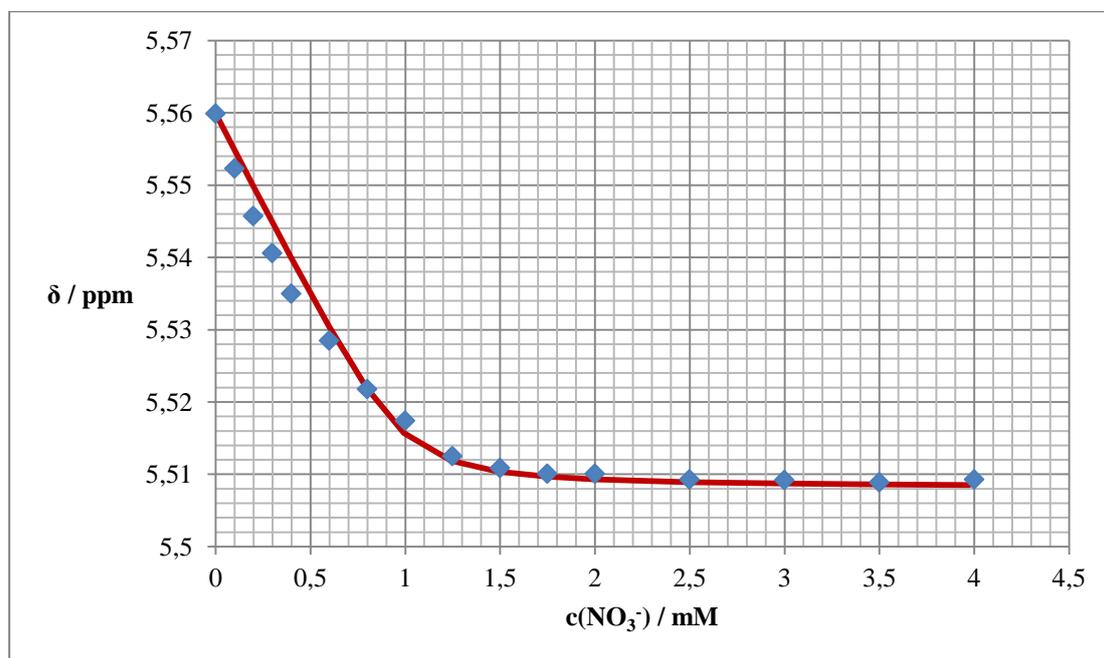
obr. p. 6: ^1H NMR titrace $\text{R}_{12}\text{BU}[6]$ roztokem NaI, experiment 2



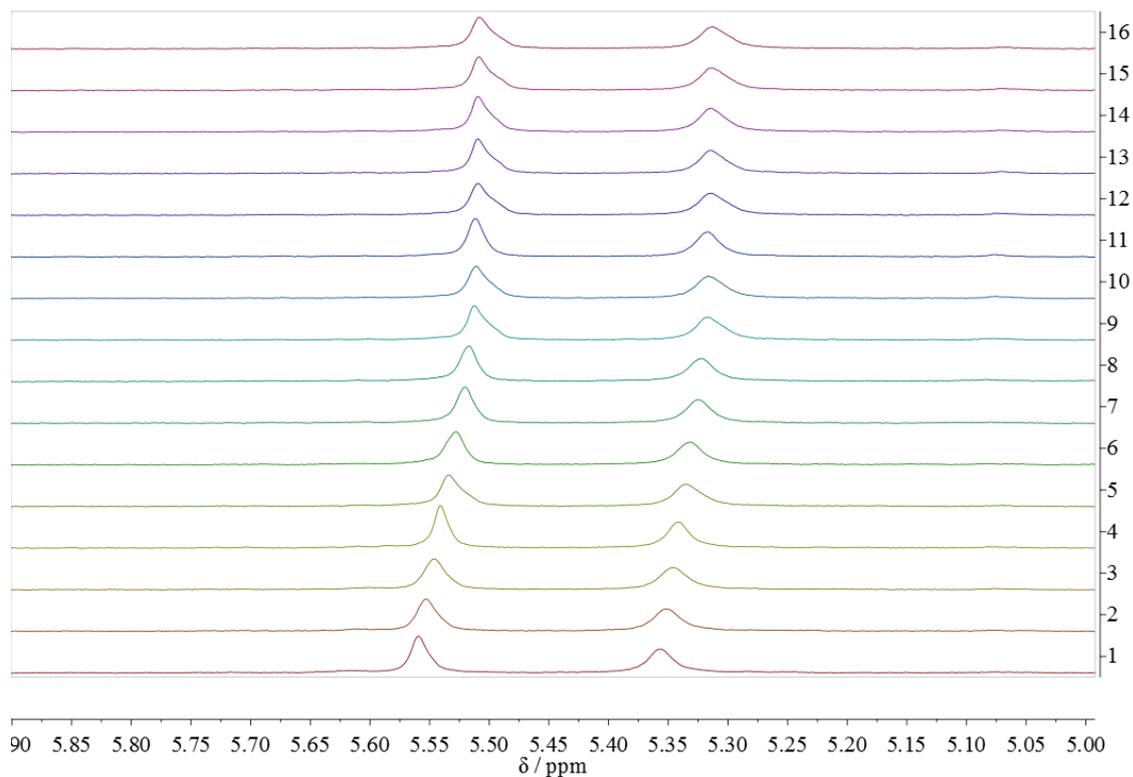
graf p. 6: Závislost chemického posunu vodíku u $\text{R}_{12}\text{BU}[6]$ na koncentraci I; experiment 2



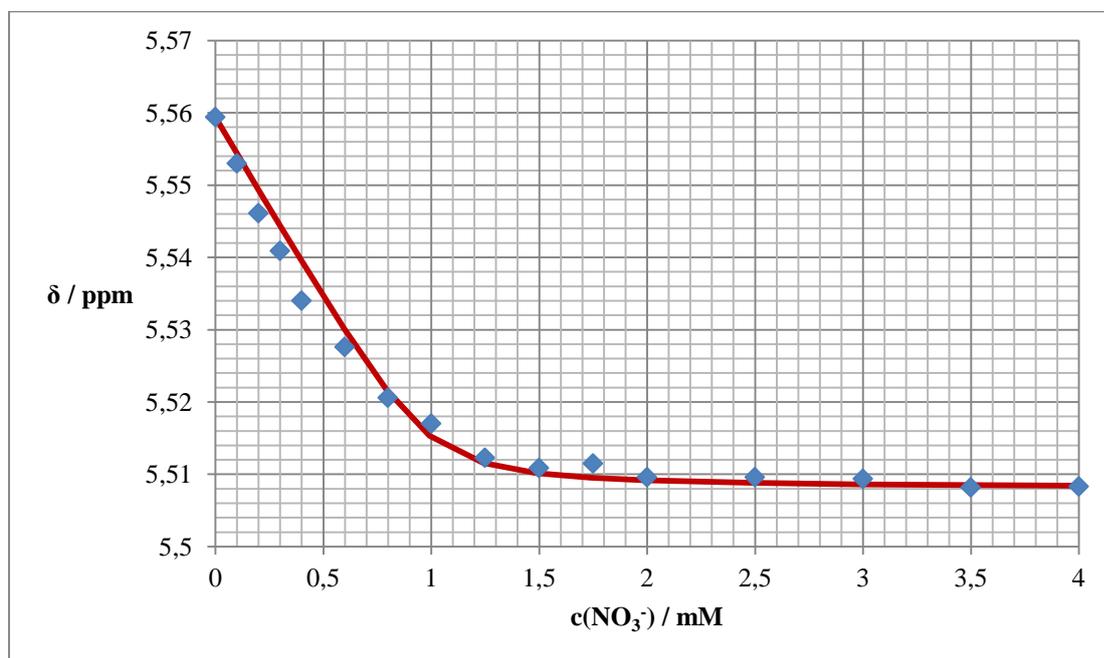
obr. p. 7: ¹H NMR titrace R₁₂BU[6] roztokem NaNO₃ při pH = 7, experiment 1



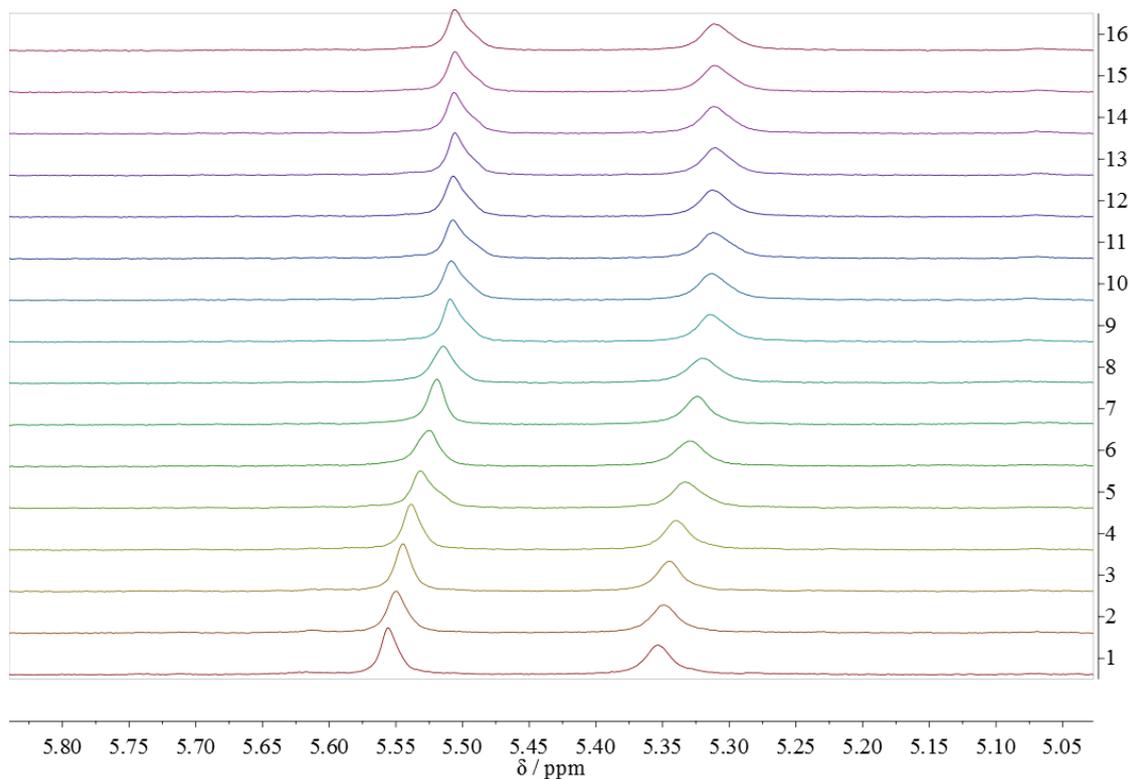
graf p. 7: Závislost chemického posunu vodíku u R₁₂BU[6] na koncentraci NO₃⁻ při pH = 7, experiment 1



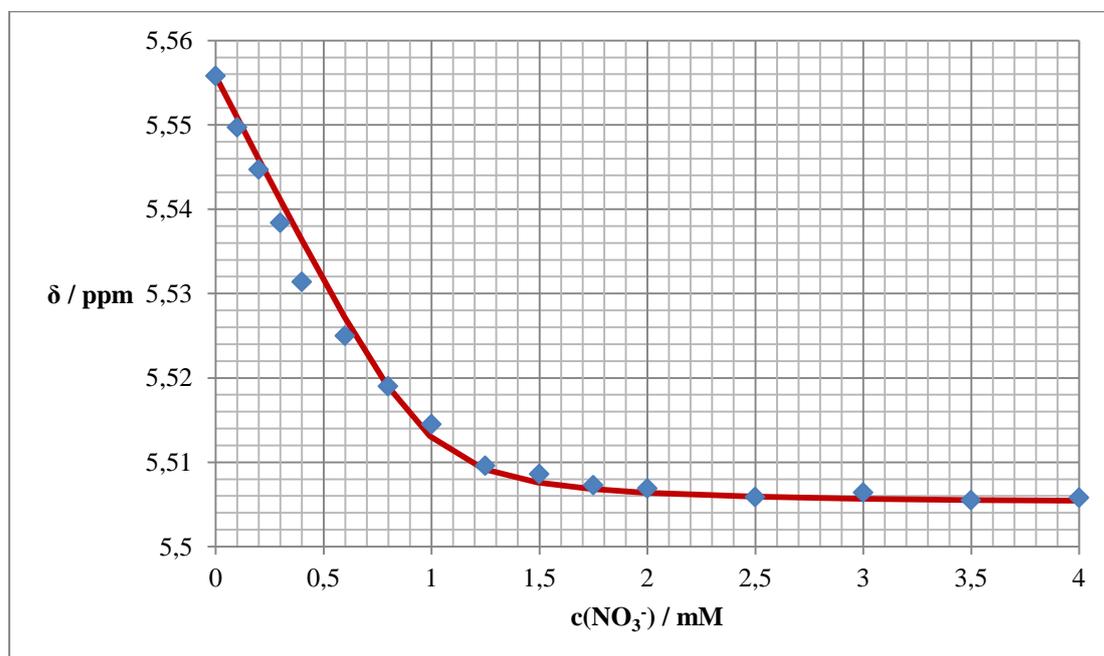
obr. p. 8: ^1H NMR titrace $\text{R}_{12}\text{BU}[6]$ roztokem NaNO_3 při $\text{pH} = 7$, experiment 2



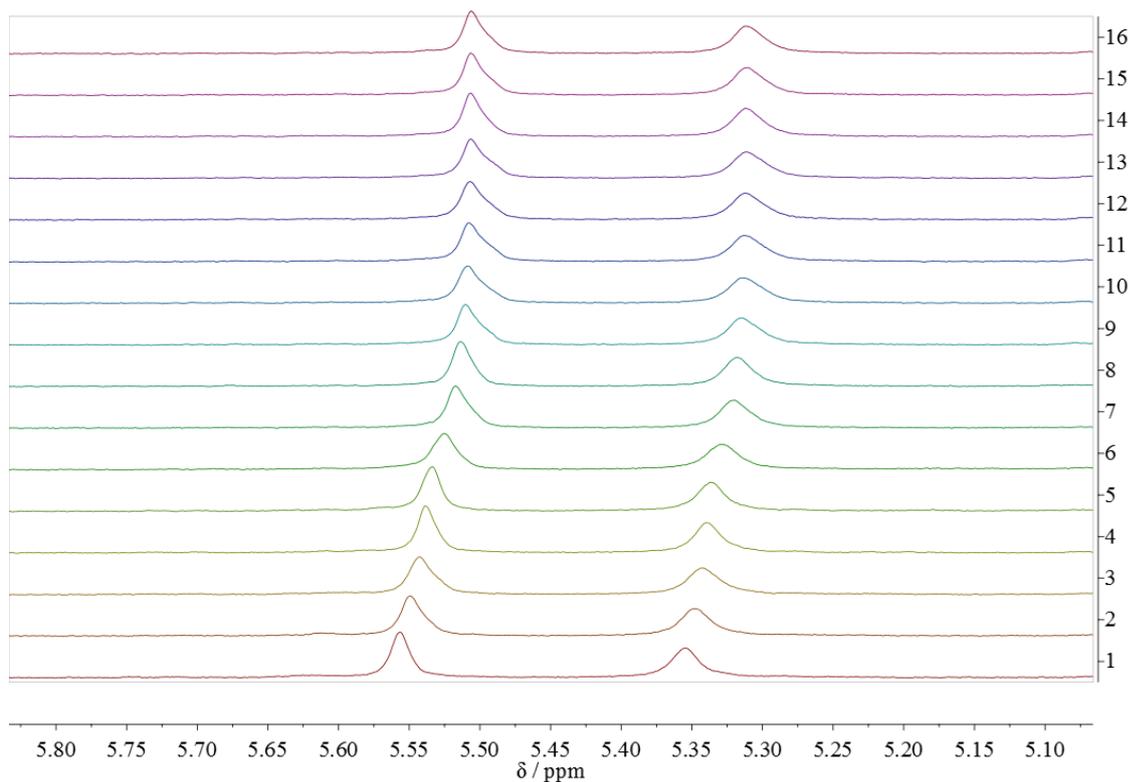
graf p. 8: Závislost chemického posunu vodíku u $\text{R}_{12}\text{BU}[6]$ na koncentraci NO_3^- , při $\text{pH} = 7$, experiment 2



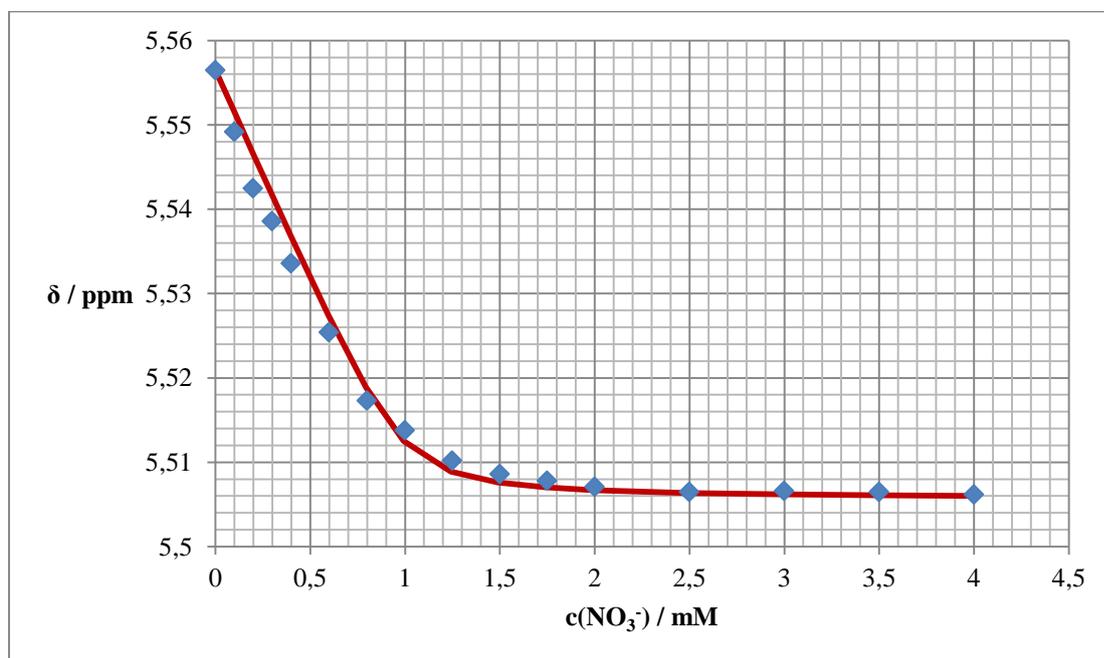
obr. p. 9: ^1H NMR titrace $\text{R}_{12}\text{BU}[6]$ roztokem NaNO_3 při $\text{pH} = 2$, experiment 1



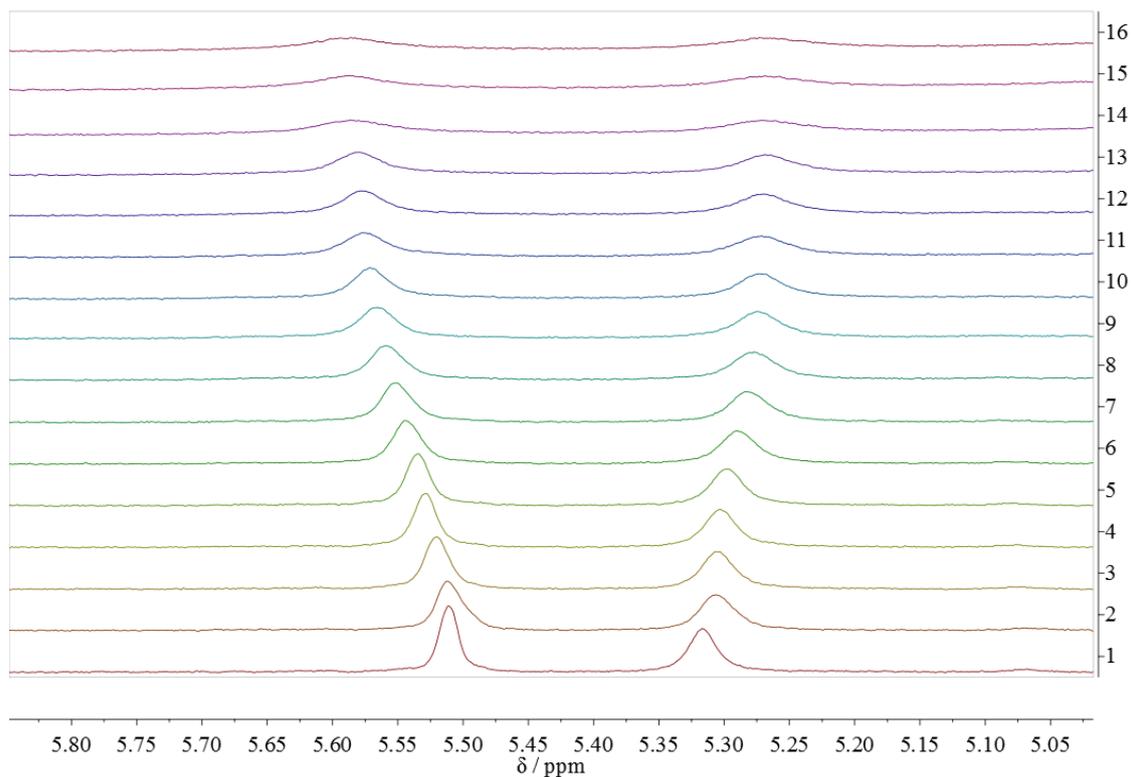
graf p. 9: Závislost chemického posunu vodíku u $\text{R}_{12}\text{BU}[6]$ na koncentraci NO_3^- , při $\text{pH} = 2$, experiment 1



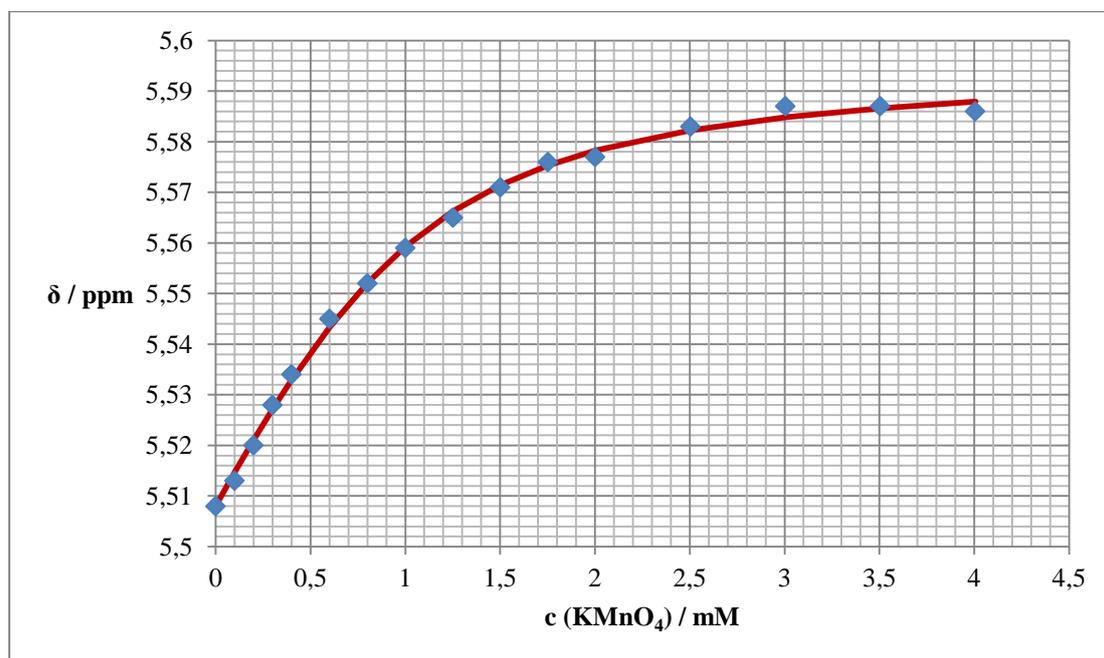
obr. p. 10: ^1H NMR titrace $\text{R}_{12}\text{BU}[6]$ roztokem NaNO_3 při $\text{pH} = 2$, experiment 2



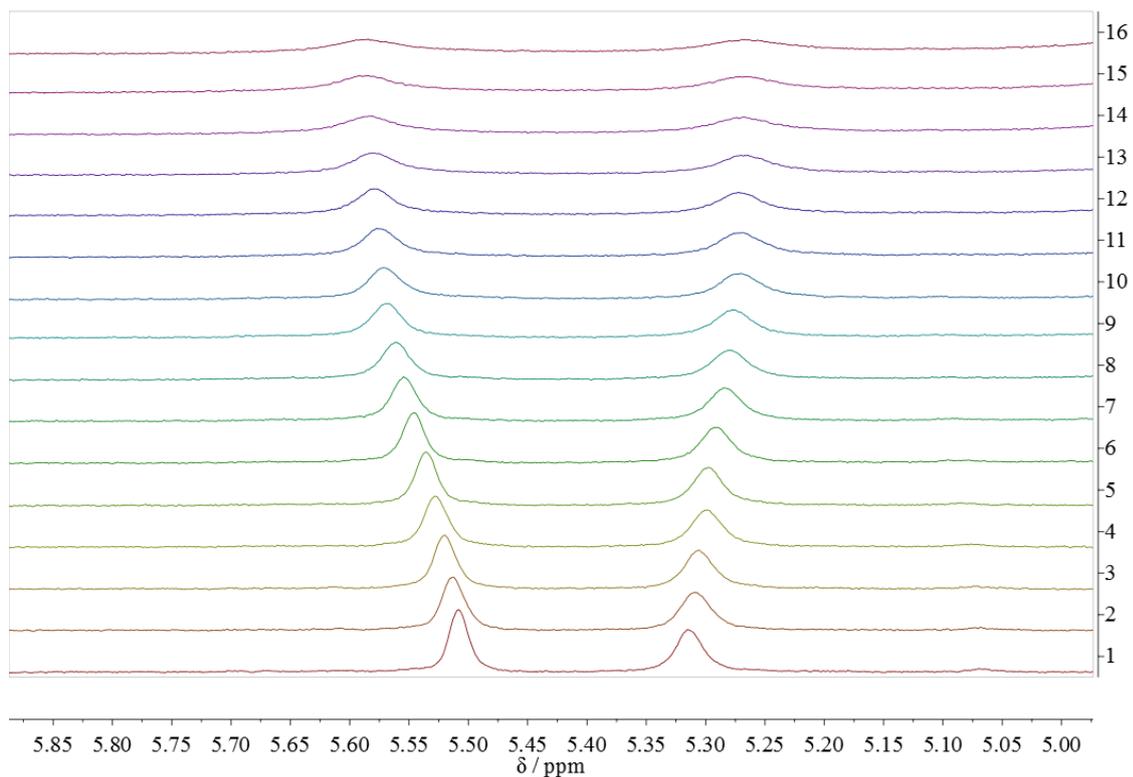
graf p. 10: Závislost chemického posunu vodíku u $\text{R}_{12}\text{BU}[6]$ na koncentraci NO_3^- , při $\text{pH} = 2$, experiment 2



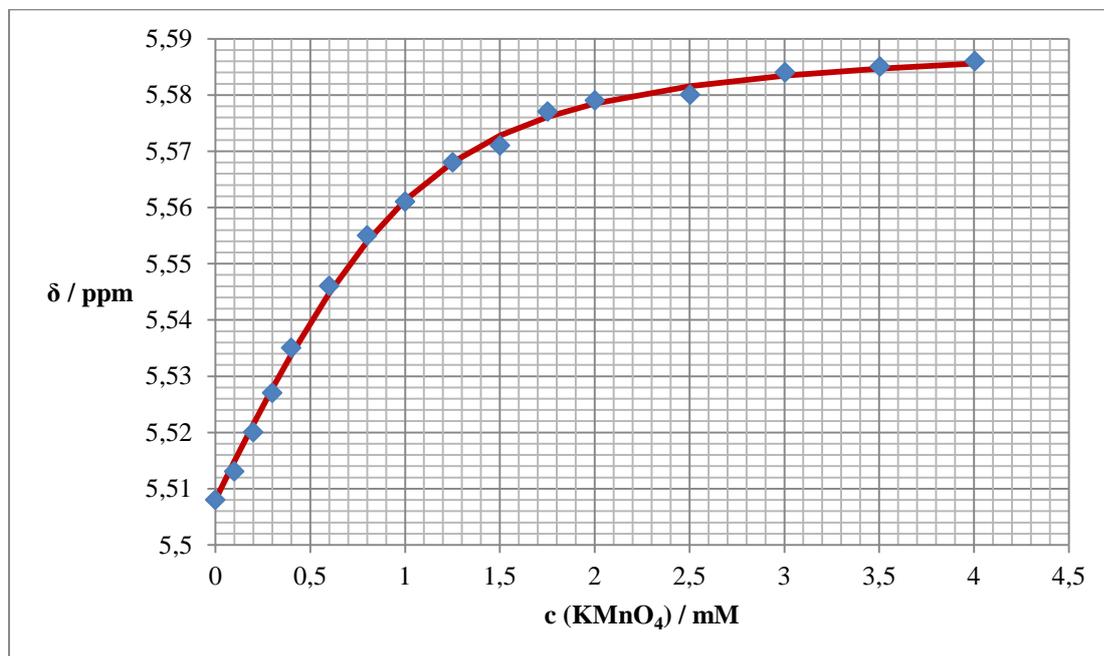
obr. p. 11: ¹H NMR titrace $\text{R}_{12}\text{BU}[6]$ roztokem KMnO_4 , experiment 1



graf p. 11: Závislost chemického posunu vodíku u $\text{R}_{12}\text{BU}[6]$ na koncentraci MnO_4^- ; experiment 1



obr. p. 12: ^1H NMR titrace $\text{R}_{12}\text{BU}[6]$ roztokem KMnO_4 , experiment 2



graf p. 12: Závislost chemického posunu vodíku u $\text{R}_{12}\text{BU}[6]$ na koncentraci MnO_4^- ; experiment 2