

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

Ing. Kristýna Jelínková, Ph.D.

Teze disertační práce



# Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně

## Fakulta technologická

Teze disertační práce

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

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

Autor: **Ing. Kristýna Jelínková, Ph.D.**

Studijní program: Chemie a technologie materiálů P2808

Studijní obor: Technologie makromolekulárních látek 2808V006

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

Oponenti: Mgr. Jiří Kaleta, Ph.D.  
prof. Ing. Pavel Lhoták, CSc.  
prof. Ing. Vladimír Šindelář, Ph.D.

Zlín, září 2020

© Ing. Kristýna Jelínková, Ph.D.

Vydala **Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně** v edici **Doctoral Thesis Summary**.

Publikace byla vydána v roce 2020.

Klíčová slova: *kubane, supramolekulární chemie, hostitel–host chemie, multitopické ligandy*

Key words: *cubane, supramolecular chemistry, host-guest chemistry, multitopic guests*

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

ISBN 978-80-7454-953-3

## ABSTRAKT

Multitopické ligandy mohou vázat na svá vazebná místa různé makrocycly a díky interakcím mezi různými druhy hostitelských molekul mohou vykazovat velmi zajímavé vazebné chování. Proto se předložená disertační práce zabývá přípravou a především studiem supramolekulárních vlastností zejména tritopických kubanových ligandů.

Dále jsme hledali vhodnou klecovou strukturu pro tvorbu inkluzního komplexu s CB6. Nejprve byl připraven 1,4-diaminokuban dihydrochlorid a následně 2,6-disubstituovaný derivát spiro[3.3]heptanu, který má menší efektivní poloměr v rovině kolmé na osu ligandu než kubanová klec. Experimentálně bylo ověřeno, že kubanová klec je pro CB6 příliš objemná. Naproti tomu ligand odvozený od spiro[3.3]heptanu komplex s CB6 tvoří.

Také bylo připraveno šest modelových (benz)imidazoliových ligandů s adamantanovým vazebným místem. Všech šest jednovazebných ligandů tvoří komplexy s  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -CD, i s CB7 a CB8 se stechiometrií 1:1. Byla také potvrzena selektivita CB7/CB8 vůči ligandu s 3,5-dimethyladamantanovým substituentem.

Následovala příprava tří tritopických bisimidazoliových kubanových ligandů obsahujících jedno centrální kubanové a dvě terminální adamantanová vazebná místa. Studium jejich supramolekulárních vlastností ukázalo, že všechny tři tritopické ligandy shodně vážou dva  $\beta$ -CD, jeden  $\gamma$ -CD a dva CB8. Nejvýznamnější rozdíly v chování ligandů byly pozorovány v systémech obsahujících CB7. Kromě repulzivních interakcí mezi portály  $CB_n$  byly pozorovány i případy, kdy uspořádání komplexu bylo podmíněno atraktivními interakcemi mezi CB7 a  $\beta$ -CD.

Výsledky této práce mohou být využity při návrhu vazebného motivu pro CB6, nových multitopických ligandů či vazebných motivů vhodných pro  $\gamma$ -CD.

## ABSTRACT

Multitopic ligands can bind different macrocycles to their binding sites. Due to interactions between different types of host molecules, they can display interesting binding behaviour. Therefore, we decided to prepare and study the supramolecular properties of tritopic cubane-based ligands.

We also looked for a suitable structure, which would be able to form an inclusion complex with CB6. A simple 1,4-diaminocubane dihydrochloride was prepared followed by synthesis of 2,6-disubstituted spiro[3.3]heptane derivative. It was experimentally verified that the cubane cage is too bulky for CB6. Contrary, bisimidazolium derivative of spiro[3.3]heptane formed an inclusion complex with CB6.

Six model (benz)imidazolium salts with one adamantane binding site were prepared. All six adamantane-based ligands formed complexes with  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -CD, CB7 and CB8 with 1:1 stoichiometry. The selectivity of CB7/CB8 towards the 3,5-dimethyladamantane substituent was retained.

The preparation of three tritopic bisimidazolium cubane-based ligands containing one central cubane and two terminal adamantane binding sites followed. The results showed that all three tritopic ligands are able to bind two  $\beta$ -CD, two CB8 and one  $\gamma$ -CD unit. Tritopic ligands provided the most interesting differences in the presence of CB7.

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

# OBSAH

Abstrakt .....	3
Abstract .....	4
Úvod.....	6
1. Teoretická část .....	7
2. Cíle disertační práce.....	14
3. Výsledky a diskuze .....	14
3.1 Jednoduchý kubanový ligand.....	15
3.1.1 RTG analýza komplexů látky 9 s CB7, CB8 a GLY6.....	18
3.2 2,6-disubstituované deriváty spiro[3.3]heptanu .....	19
3.3 Adamantylové modelové (benz)imidazoliové ligandy.....	23
3.3.1 Příprava adamantylových (benz)imidazoliových ligandů.....	23
3.4 Tritopické kubanové ligandy .....	28
5. Závěr .....	38

# ÚVOD

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

Výzkumná část předložené disertační práce zahrnuje syntézu jednoduchého kubanového ligandu, který by mohl tvořit inkluzní komplex s CB6. Dalším strukturním motivem vhodným pro CB6 byl 2,6-disubstituovaný spiro[3.3]heptan, který má v porovnání s kubanovou klecí menší efektivní průměr v rovině kolmé na osu ligandu. Proto byl v rámci této práce připraven dikationtový derivát spiroheptanu a byly prostudovány jeho vazebné schopnosti.

Dále bylo připraveno šest modelových (benz)imidazoliových ligandů, které po plné spektrální charakterizaci a popisu supramolekulárních vlastností sloužily jako referenční látky adamantanového vazebného místa při studiu vazebného chování tritopických kubanových ligandů.

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

# 1. TEORETICKÁ ČÁST

Supramolekulární chemie se zabývá interakcí mezi molekulami prostřednictvím nekovalentních vazeb. Tyto slabé interakce – jako jsou van der Waalsovy síly, ion–dipólové interakce nebo hydrofobní efekt – hrají zásadní roli v biologických strukturách a procesech. Znalosti principů platných u jednoduchých syntetických systémů můžeme aplikovat při syntéze a následném zkoumání chování složitějších systémů, které nám pomáhají pochopit biologické procesy na molekulární úrovni, a které mohou mít zajímavé funkční vlastnosti napodobující roli biologicky aktivních látek, například enzymů.<sup>1,2</sup>

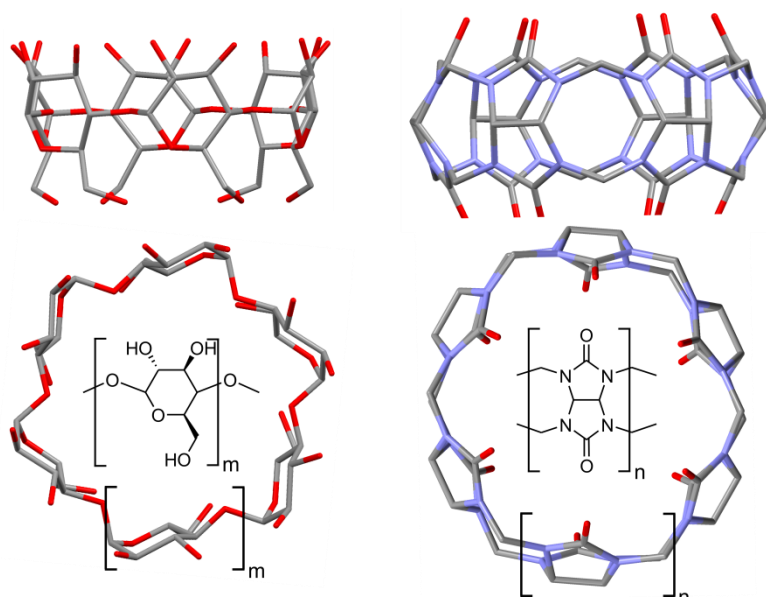
Klecové uhlovodíky přitahují pozornost zejména kvůli své vysoce symetrické rigidní struktuře, díky které slouží jako výborný základ pro přípravu zajímavých ligandů pro supramolekulární hostitel–host systémy. Ukázalo se, že deriváty klecových uhlovodíků, například adamantanu, diamantanu či bicyklo[2.2.2]oktanu,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

## Hostitelské molekuly

Pro studium supramolekulárního chování neutrálních či kladně nabitých ligandů (hostů) jsou nejčastěji využívány jako hostitelské molekuly cyklodextriny (CD) a cucurbit[*n*]urily (CB*n*).

CD jsou připravovány enzymatickou degradací škrobu, základní jednotkou tvoří tedy glukózy spojené glykosidickou vazbou. Nejvýznamnější analogy jsou  $\alpha$ -,  $\beta$ - a  $\gamma$ -CD obsahující 6,7, respektive 8 základních jednotek.<sup>3,4</sup>





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

CB $n$  jsou syntetické, vysoce symetrické látky s rigidní strukturou, které jsou tvořeny  $n$  glykolurilovými jednotkami spojenými  $2n$  methylenovými můstky. Pro studium supramolekulárních komplexů je nejčastěji využíván CB6, CB7 a CB8.<sup>5</sup>

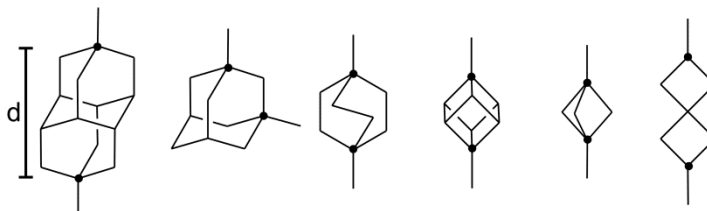
CD i CB $n$  jsou známy jako hostitelské molekuly pro hydrofobní části ligandů, které vyplňují prostor vnitřní kavity mezi portály. Kromě hydrofobního efektu se na stabilizaci komplexu významně podílejí ion–dipólové interakce zprostředkované pozitivně nabitými částmi ligandů a karbonylovými kyslíkovými atomy CB $n$ .<sup>5</sup>

### **Komplexy derivátů klecových uhlovodíků s hostitelskými molekulami**

Klecové uhlovodíky jsou látky složené výhradně z atomů uhlíku a vodíku, které jsou uskupeny do tří a více cyklů tak, že obklopují prostor středu molekuly.<sup>6</sup> Atraktivita těchto uhlovodíků je dána vysokou symetrií a rigiditou. Díky tomu vykazují jedinečné fyzikální a chemické vlastnosti.

Důležité parametry ovlivňující supramolekulární chování ligandů jsou geometrické rozměry samotné uhlovodíkové klece a dále strukturní možnosti

umístění substituentů. Jednotlivé klece můžeme mezi sebou porovnat na základě vzdálenosti mezi atomy uhlíků ( $d$ ), které nesou substituenty, nebo dle objemů klecových struktur<sup>7</sup> (Obrázek 2). Žádoucí substituenty jsou takové, které nesou kladný náboj, jenž může interagovat s karbonylovými portály CB, nebo ty, které se mohou podílet na vzniku vodíkových vazeb s portály CD.



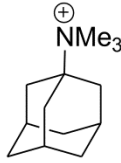
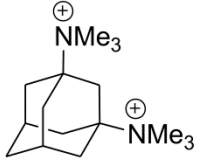
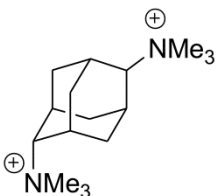
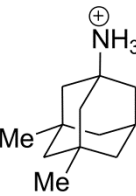
$d[\text{Å}]$	4,64	2,52	2,63	2,71	1,87	4,19
$V[\text{Å}^3]$	189	143	120	83	68	102
$PC_{CB6}[\%]$	133	101	84	58	48	72
$PC_{CB7}[\%]$	78	59	49	34	28	42
$PC_{CB8}[\%]$	51	39	33	22	18	28

**Obrázek 2** Vybrané rozměry pro některé klecové uhlovodíky, kde  $d$  je vzdálenost mezi vyznačenými atomy uhlíku,  $V$  je van der Waalsův objem,  $PC$  (packing coefficient).

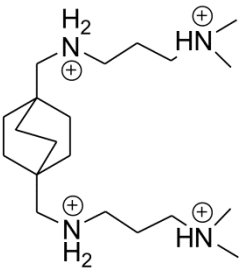
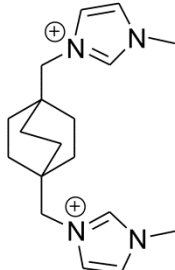
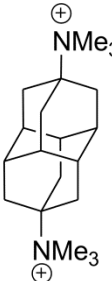
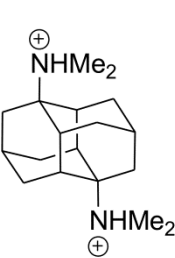
Jednou z možností odhadu vzájemné kompatibility uhlovodíkové klece a vnitřního prostoru kavity z hlediska vzniku inkluzního komplexu je tzv. *packing coefficient*, česky balící koeficient ( $PC$ ). Pro vznik stabilních inkluzních komplexů v roztoku je jako optimální uváděna hodnota  $PC$  55 %.<sup>5,8</sup>

Na Obrázku 2 a 3 jsou zobrazeny vybrané deriváty adamantanu, bicyclo[2.2.2]oktanu a diamantanu a hodnoty jejich asociačních konstant s CB7 a CB8. Monosubstituovaný derivát adamantanu vytváří pevnější komplex s CB7 v porovnání s disubstituovaným adamantanem v poloze 1 a 3.<sup>9</sup> Adamantan substituovaný v poloze 2 a 6 tvoří s CB7 stabilnější komplex, než adamantan disubstituovaný v poloze 1 a 3, jelikož nedochází k významnému sterickému bránění. Vysokou selektivitu vykazuje CB7 a CB8 v případě memantinu (3,5-dimethyladamantan-1-amin).<sup>11</sup> Vysoce stabilní komplexy s CB7 a CB8 tvoří také deriváty bicyklo[2.2.2]oktanu, u kterých si lze povšimnout snížen hodnoty

asociační konstanty v případě objemnějších substituentů, a diamantanu, který substituovaný v pozicích 4 a 9 tvoří nejstabilnější známý komplex s CB7 a substituovaný v pozicích 2 a 11 tvoří nejstabilnější známý komplex s CB8.

				
log $K(\text{CB7})$	12,2	4,8	13,5	4,4
log $K(\text{CB8})$	11,0	11,0	10,7	11,6

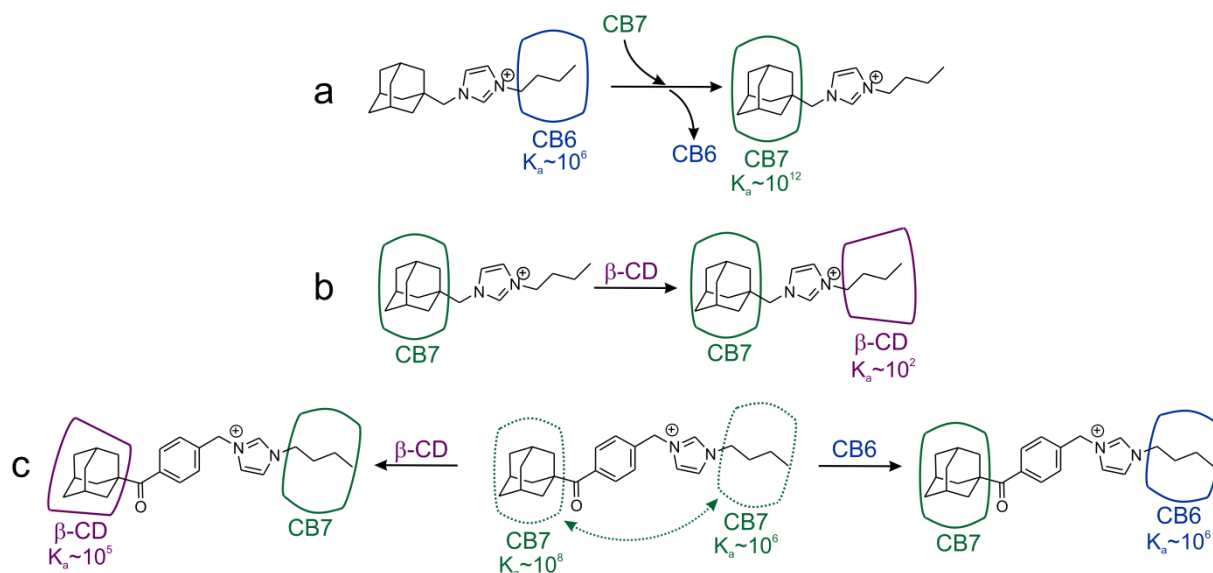
**Obrázek 3** Hodnoty asociačních konstant  $K$  vybraných derivátů adamantanu s CB7 a CB8 při 25 °C v 50 mM NaOAc, pH 4,74.<sup>10,11</sup>

				
log $K(\text{CB7})^a$	15,1	11,6	17,9	-
log $K(\text{CB7})^b$	-	-	15,3	2,8
log $K(\text{CB8})^b$	-	10,6	12,3	14,8

**Obrázek 4** Hodnoty asociačních konstant  $K$  vybraných derivátů bicyclo[2.2.2]oktanu a diamantanu s CB7 a CB8. Měření probíhala <sup>a</sup> ve vodě nebo <sup>b</sup> v 50 mM NaOAc při pH 4,74 při 25 °C.<sup>9,12,13,14</sup>

### Supramolekulární systémy

Hlavní význam vícevazebných ligandů spočívá v možnosti připravit komplexy s více makrocikly navázanými na jeden ligand. Velmi často se využívá kombinace CD a CB $n$  jako hostitelských molekul pro jejich rozdílné vazebné vlastnosti, a s tím související i výrazně odlišné afinity vůči vazebnému místu.<sup>15,16,17</sup>



**Obrázek 5** Schematické znázornění komplexů adamantylimidazoliových ligandů v přítomnosti (a) CB6 a CB7, (b) CB7 a  $\beta$ -CD, (c) CB6, CB7 a  $\beta$ -CD.

Kromě interakcí mezi makrocycly může výslednou podobu komplexu ovlivnit také vhodně nastavená afinita jednotlivých vazebných míst ligandů vůči použitým makrocyclům. Na Obrázku 5 je znázorněn adamantylimidazoliový ligand, na jehož butylovou část se navléká CB6. Po přidání CB7, který se váže na adamantanový konec ligandu vyšší asociační konstantou než CB6 na butylovou část, dojde k vytěsnění CB6 kvůli repulzi mezi kabonylovými portály dvou CB jednotek. Na stejné molekule ligandu lze pozorovat důsledek pozitivních interakcí mezi CB7 a  $\beta$ -CD, kdy se CB7 váže na adamantylovou část a  $\beta$ -CD na alifatický konec molekuly.<sup>18</sup>

Imidazoliový ligand obsahující *para*-substituované benzenové jádro (na Obrázku 5c) váže molekulu CB7 přednostně na adamantylovou část. Po přidavku CB6 dojde k vytvoření heteroternárního komplexu, kdy se CB7 váže na adamantyl a CB6 na butyl. Molekula CB7 se váže pevněji na adamantanové místo než na butylové. Překvapivě, po přidavku  $\beta$ -CD se CB7 váže na méně afinitní butylové místo, zatímco  $\beta$ -CD je vázán na adamantyl. Tento ternární komplex je z energetického hlediska nejvýhodnějším uspořádáním.<sup>18</sup>

## Kuban

Kuban, či systematicky pentacyklo[4.2.0.0<sup>2,5</sup>.0<sup>3,8</sup>.0<sup>4,7</sup>]oktan, je syntetický vysoce symetrický uhlovodík, který vyniká svojí stabilitou i přesto, že jeho struktura je velmi napjatá.<sup>19</sup> Vazebné úhly mezi uhlíky v  $SP^3$  hybridním stavu svírají úhel přibližně  $90^\circ$ ,<sup>20</sup> který je menší než obvyklých  $109^\circ 28'$ . Kuban je nicméně stabilní, protože rozkladné procesy jsou spojeny s vysokou aktivační energií a výsledné produkty dekompozice jsou stále velmi napjaté.<sup>21</sup> Kuban se začíná rozkládat při teplotách vyšších než  $220^\circ\text{C}$ . V kapalném stavu (b.t.= $133,5^\circ\text{C}$ ) dosahuje pro uhlovodík nezvykle vysoké hustoty  $1,29\text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ .<sup>22</sup>

První syntéza kubanové klece byla zveřejněna Eatonem a Colem v roce 1964. V pětikrokové syntéze uvedené na Schématu 1 představili přípravu dimethylkuban-1,4-dikarboxylátu (celkový výtěžek 12 %)<sup>23</sup> a v desetikrokové syntéze představili přípravu samotného kubanu (celkový výtěžek 5,8 %).<sup>24</sup>

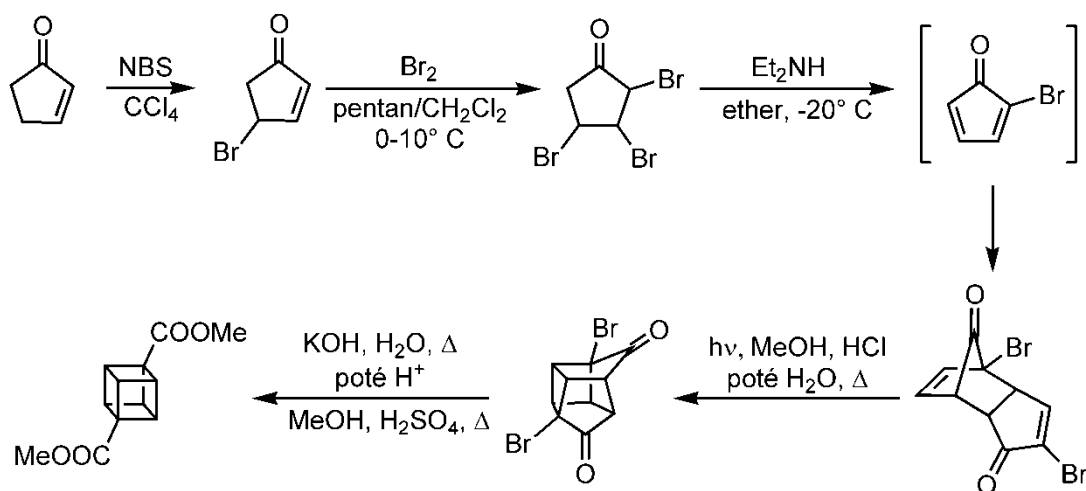


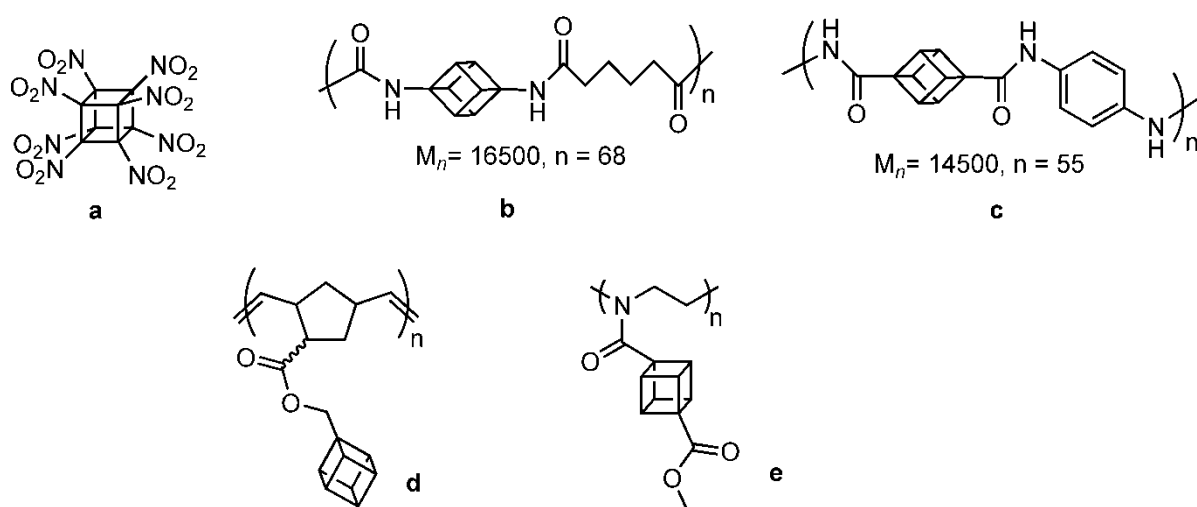
Schéma 1 Syntéza dimethylkuban-1,4-dikarboxylátu.

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

U nitrokubanů byly zkoumány jejich explozivní vlastnosti. Spolu se silou těchto látek je důležitá také jejich stabilita. Ukázalo se, že oktannitrokuban

(Obrázek 6a) má detonační tlak 500 kbar, tedy vyšší než nejrozšířenější trinitrotoluen (190 kbar) i než hexanitrohexaazaisowurtzitan (490 kbar).<sup>25</sup>

Pro jedinečné tepelné a fyzikální vlastnosti kubanu byly připraveny polymery obsahující deriváty kubanu, které byly součástí hlavního nebo postranního řetězce. Nicméně polymery b a c na Obrázku 6 byly nerozpustné v běžných rozpouštědlech.<sup>26</sup> Naopak polymer se strukturou d je rozpustný v nízkomolekulárních rozpouštědlech a vykazuje vysokou teplotní stabilitu až do 400 °C. Dobře rozpustný je i polymer e.<sup>27</sup>



**Obrázek 6** Příklady zajímavých sloučenin obsahujících kubanový skelet: oktanitrokuban (a), kopolymer kuban-1,4-diaminu (b), kopolymer kuban-1,4-dikarboxylové kyseliny (c), dva příklady polymerů s kubanem v postranním řetězci (d) a (e).

Teprve nedávno byla ověřena Eatonova teorie z roku 1992, že benzenové jádro může být díky podobným rozměrům nahrazeno netoxickým kubanem. Pro tuto studii byly připraveny kubanové analogy látek obsahujících benzenové jádro používaných ve farmacii nebo zemědělství. Následně byla zkoumána jejich biologická aktivita. Ukázalo se, že ve většině případů mají kubanové analogy podobné biologické účinky. V případě pesticidu difluorbenzulonu vykazoval kubanový analog dokonce vyšší účinky než původní látka s benzenovým jádrem.<sup>28</sup>

## 2. CÍLE DISERTAČNÍ PRÁCE

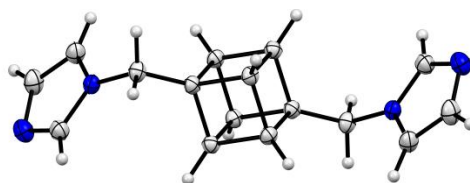
Cíle disertační práce jsou shrnuty v následujících bodech:

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

## 3. VÝSLEDKY A DISKUZE

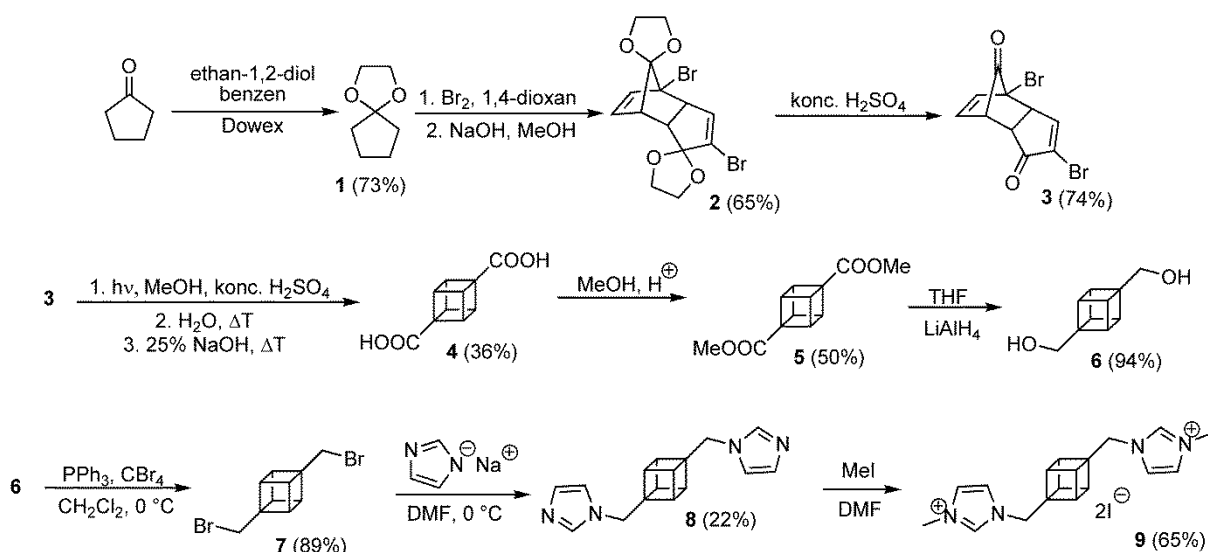
### Úvod

Disertační práce navazuje na mou diplomovou práci,<sup>29</sup> v rámci které byla optimalizována příprava 1,4-disubstitovaného kubanu a byl připraven první dikationtový kubanový host. Nejprve byl během čtyř reakčních kroků uvedených na Schématu 2 připraven kubanový skelet v podobě kyseliny kuban-1,4-dikarboxylové (**4**).<sup>30,31</sup> Následnou modifikací a substitucí funkčních skupin<sup>32</sup> byl připraven dříve nepopsaný bisimidazolový derivát **8**<sup>33</sup> v celkovém výtěžku 1,2 %. Struktura látky **8** byla potvrzena pomocí RTG difrakční analýzy (Obrázek 7). V průběhu výzkumu se ukázalo, že kubanový bisimidazolový derivát **8** je vhodným prekurzorem pro přípravu multitopických kubanových ligandů.



**Obrázek 7** ORTEP zobrazení 1,4-bis(imidazol-1-ylmethyl)kubanu (**8**).

$^1\text{H}$  NMR a ITC titrace ukázaly, že ligand **9** tvoří komplex s CB7 a CB8 s hodnotami asociačních konstant  $\log K_{\text{CB7}}=11,95$  a  $\log K_{\text{CB8}}=9,18$  ve vodě při 30 °C. Ligand **9** tvoří s  $\beta$ -CD velmi slabý komplex  $\log K_{\beta\text{-CD}}<2$  a komplex s  $\gamma$ -CD ani CB6 nebyl detekován vůbec.

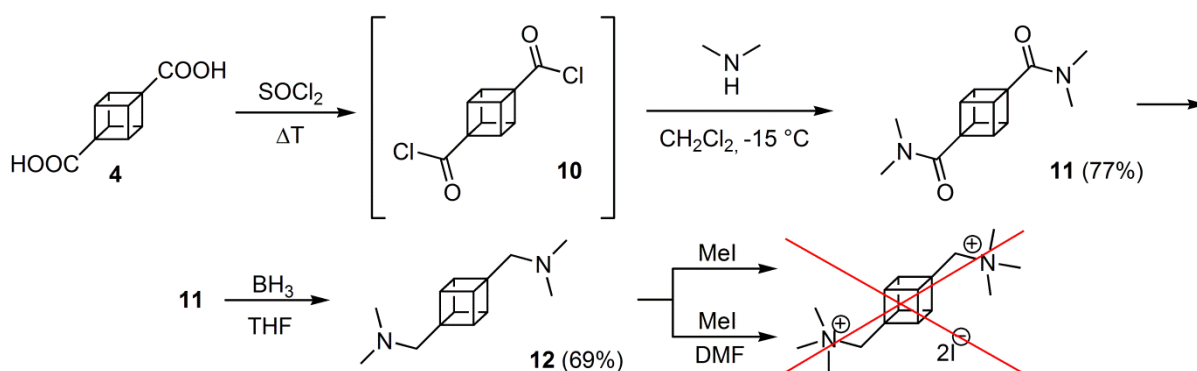


**Schéma 2** Syntéza derivátů 1,4-disubstituovaného kubanu.

### 3.1 Jednoduchý kubanový ligand

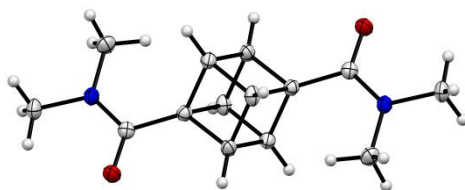
Přestože hodnota  $PC=58$  % pro kubanovou klec a CB6 naznačuje, že komplex kubanového derivátu s CB6 by mohl být stabilní, první připravený dikationtový ligand **9** komplex s CB6 netvoří. Proto naše myšlenky směřovaly k přípravě jednoduchého kubanového ligandu, který by namísto objemných rigidně orientovaných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





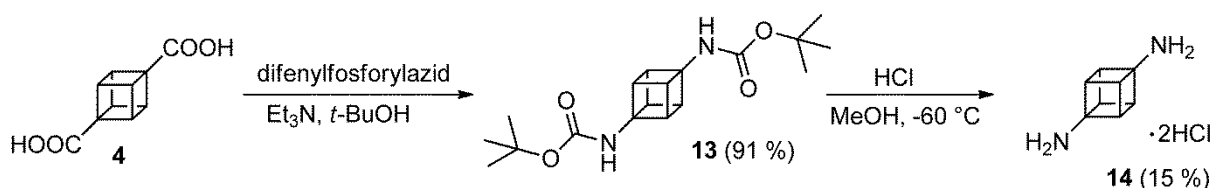
**Schéma 3** Příprava 1,4-bis(methyl(trimethylammonio))kuban diiodidu.

Výchozí látkou byla kuban-1,4-dikarboxylová kyselina (**4**), ze které byl připraven odpovídající dichlorid **10**. Substituce chloridu proběhla za snížené teploty  $-15\text{ °C}$ . Monokrystaly látky **11** vhodné pro RTG difrakční analýzu (Obrázek 8) jednoznačně potvrdily její identitu.



**Obrázek 8** ORTEP zobrazení *N,N,N',N'*-tetramethylkuban-1,4-dikarboxamid **11**.

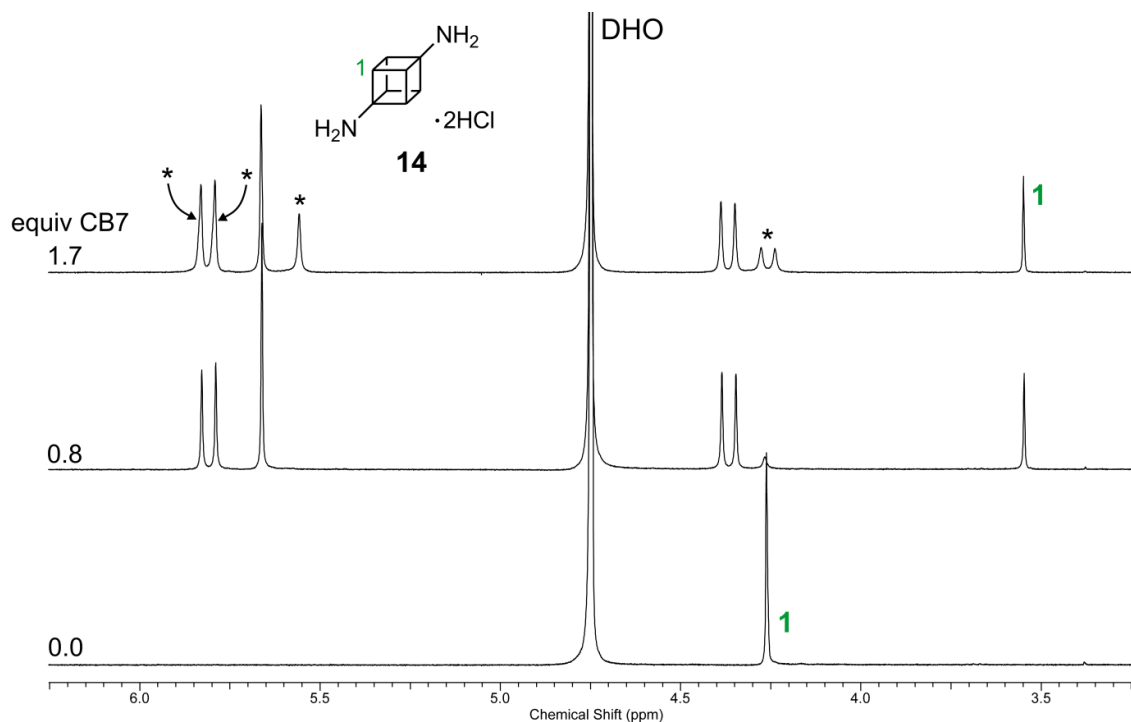
Redukce amidu **11** na amin **12** proběhla známým postupem za použití boranu v THF.<sup>34</sup> Avšak následná kvarternizace atomů dusíku pomocí jodmethanu na trimethylamoniové skupiny nebyla úspěšná. Jak se ukázalo, dimethylamin **12** není rozpustný v rozpouštědlech jako je THF, toluen, DEE, DMSO ani ve vodě, a to ani ve vodě při nízkém pH. Vzhledem k tomu, že všechna měření supramolekulárních interakcí probíhají ve vodném prostředí, přestal být tento kubanový derivát zajímavý.



**Schéma 4** Příprava 1,4-diaminokubanu dihydrochloridu.

Při hledání alternativního kubanového ligandu vhodného pro CB6, byl brán ohled zejména na jeho dobrou rozpustnost ve vodě, proto byla pozornost zaměřena na přípravu 1,4-diaminokubanu (**14**). Tato látka byla sice již dříve popsána,<sup>35</sup> ale její supramolekulární vlastnosti publikovány dosud nebyly. Byl tedy zopakován již známý syntetický postup vedoucí k 1,4-diaminokubanu dihydrochloridu.<sup>35</sup> Postupem uvedeným na Schématu 4 byl získán dihydrochlorid **14** v 15% výtěžku.

Supramolekulární chování látky **14** spolu s  $\beta$ -CD, CB6, CB7 a CB8 bylo zkoumáno pomocí  $^1\text{H}$  NMR a ITC titrace. Záznam  $^1\text{H}$  NMR titrace látky **14** s CB7 je zobrazen na Obrázku 9. Po přidavku 0,5 ekvivalentu CB7 objevil nový signál vodíkových atomů kubanové klece kolem hodnoty 3,5 ppm, který odpovídá signálu vodíkových atomů kubanové klece uvnitř  $\text{CB}_n$  kavity. V průběhu  $^1\text{H}$  NMR titrace **14** s CB6 nedocházelo k žádnému posunu signálů.



**Obrázek 9**  $^1\text{H}$  NMR titrace kubanového ligandu **14** s CB7 při 30 °C, \*signály protonů volného CB7.

ligand	makrocyklu	$K$ [dm <sup>3</sup> ·mol <sup>-1</sup> ]	$n$	$-\Delta H$ [kJ·mol <sup>-1</sup> ]	$\Delta S$ [kJ·mol <sup>-1</sup> ·K <sup>-1</sup> ]
<b>14</b>	$\beta$ -CD			$a$	
	CB7	$6,48 \times 10^6$	1,32	17,52	72,85
	CB8			$a$	

**Tabulka 1** ITC výsledky ligandu **14**; měřeno při 30 °C ve fosfátovém pufru (pH = 7,19);  $a$  = žádná interakce.

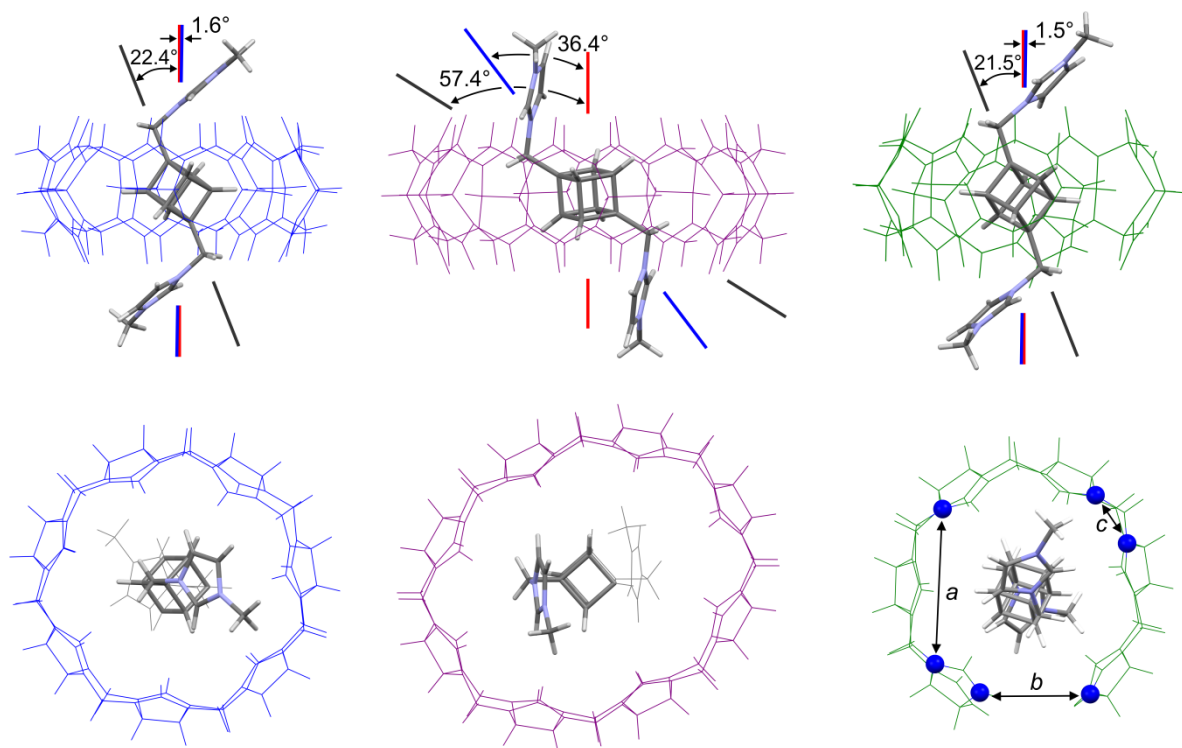
ITC výsledky z měření při 30 °C ve fosfátovém pufru v Tabulce 1 potvrdily interakci s CB7. Hodnota asociační konstanty byla stanovena  $\log K_{CB7}=6,81$ . Překvapivě nebyla zjištěna žádná interakce ligandu **14** s  $\beta$ -CD ani CB8.

### 3.1.1 RTG analýza komplexů látky **9** s CB7, CB8 a GLY6

Brzy po přípravě ligandu **9** se nám podařilo vypěstovat monokrystaly komplexů CB7 a CB8, a teprve později i s acyklickým glykolurilovým hexamerem (GLY6), které mohly být zkoumány pomocí RTG difrakční analýzy (Obrázek 10).

V komplexu ligandu **9** s CB7 leží atomy dusíku vázané na dimethylkubanový skelet v podstatě ve středech protilehlých portálů CB7 a jeho kladné náboje jsou umístěny téměř přesně ve středech portál. Naproti tomu v centrosymetrickém komplexu **9**@CB8 je ligand více nakloněný a methylenové skupiny jsou zanořeny do kavity CB8. Důvodem této orientace je zřejmě efektivnější vyplnění dutiny CB8. Kationty se pak nacházejí mimo střed portálů a způsobují tak deformaci makrocyklu, který je při pohledu shora zřetelně eliptický.

Acyklický glykolurilový hexamer (GLY6), který tvoří komplex ovinutím okolo vazebného místa, může díky své flexibilitě optimálně přizpůsobit velikost svojí kavity. Geometrie umístění ligandu uvnitř glykolurilového hexameru se podobá komplexu s CB7. Vzdálenost  $b$  mezi dusíkovými atomy na koncích GLY6 je 5,10 Å. Ideální velikost kavity pro kubanovou klec je tedy evidentně větší než poskytuje CB6, avšak je o něco málo menší než velikost kavity CB7. To podporuje hypotézu, že menší kubanové kleci vyhovuje těsnější obklopení stěnami makrocyklu, než poskytuje CB7.



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

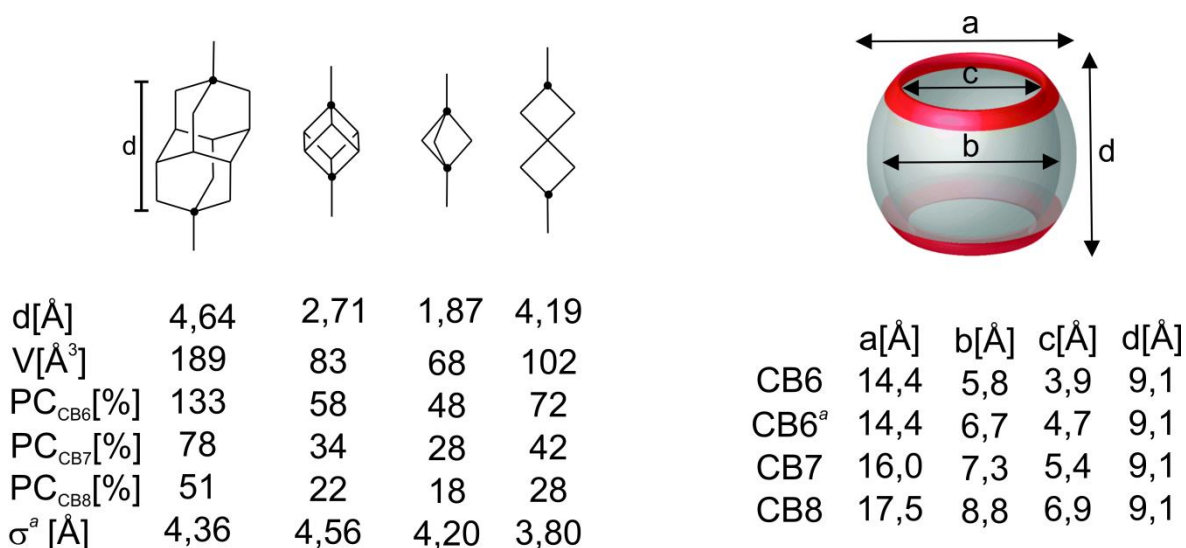
### 3.2 2,6-disubstituované deriváty spiro[3.3]heptanu

Dalším projektem, kterým jsem se zabývala, byla příprava a popis supramolekulárních vlastností Fechtovy kyseliny (spiro[3.3]heptan-2,6-dikarboxylové kyseliny) a od ní odvozených derivátů. Hlavním cílem bylo zjistit, zda mohou deriváty spiro[3.3]heptanu tvořit inkluzní komplexy s CB6. Jak bylo výše popsáno, kubanová klec s efektivním průměrem  $\sigma=4,56$  Å<sup>i</sup> je příliš objemná pro CB6. Rovněž deriváty dalšího klecového uhlovodíku, bicyklo[1.1.1]pentanu, studované v naší skupině s CB6 komplex netvoří, přestože bicyklo[1.1.1]pentanová klec je velmi kompaktní.<sup>36</sup> Vybraný spiro-derivát, skládající se ze dvou cyklobutanových kruhů, pak představuje rigidní klec s efektivním průměrem  $\sigma=3,80$  Å o málo menším než

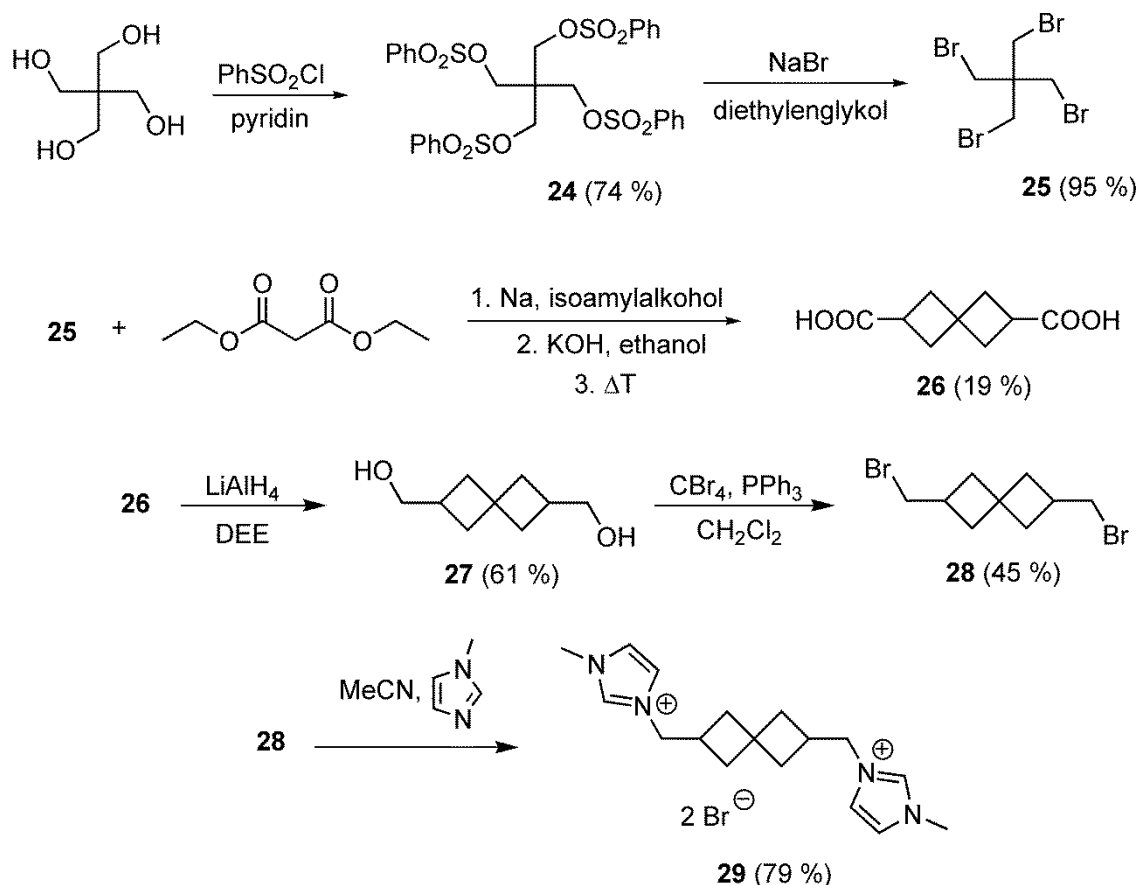
<sup>i</sup> Vzdálenost nejvzdálenějších atomů vodíku od osy proložené uhlíky nesoucími substituenty.

bicyklo[1.1.1]pentan ( $\sigma=4,20 \text{ \AA}$ ) a dobře definovanou vzdáleností mezi polohami 2 a 6.

Na Obrázku 11 jsou uvedeny rozměry vybraných vazebných motivů. Pokud bychom aplikovali koncept *PC* na molekulu spiro[3.3]heptanu zjistíme, že by komplex s CB6 tvořit neměl (optimální *PC* hodnota je 55%).<sup>5</sup> Naopak bicyklo[1.1.1]pentan by komplex tvořit měl, přestože nebyl pomocí NMR nebo ITC detekován. Je ovšem možné, že v případě našeho bicyclo[1.1.1]pentanového derivátu stericky brání vzniku komplexu objemná kladně nabitá imidazolia, která jsou kvůli malé vzdálenosti *d* u bicyklopentanové klece příliš blízko u sebe.



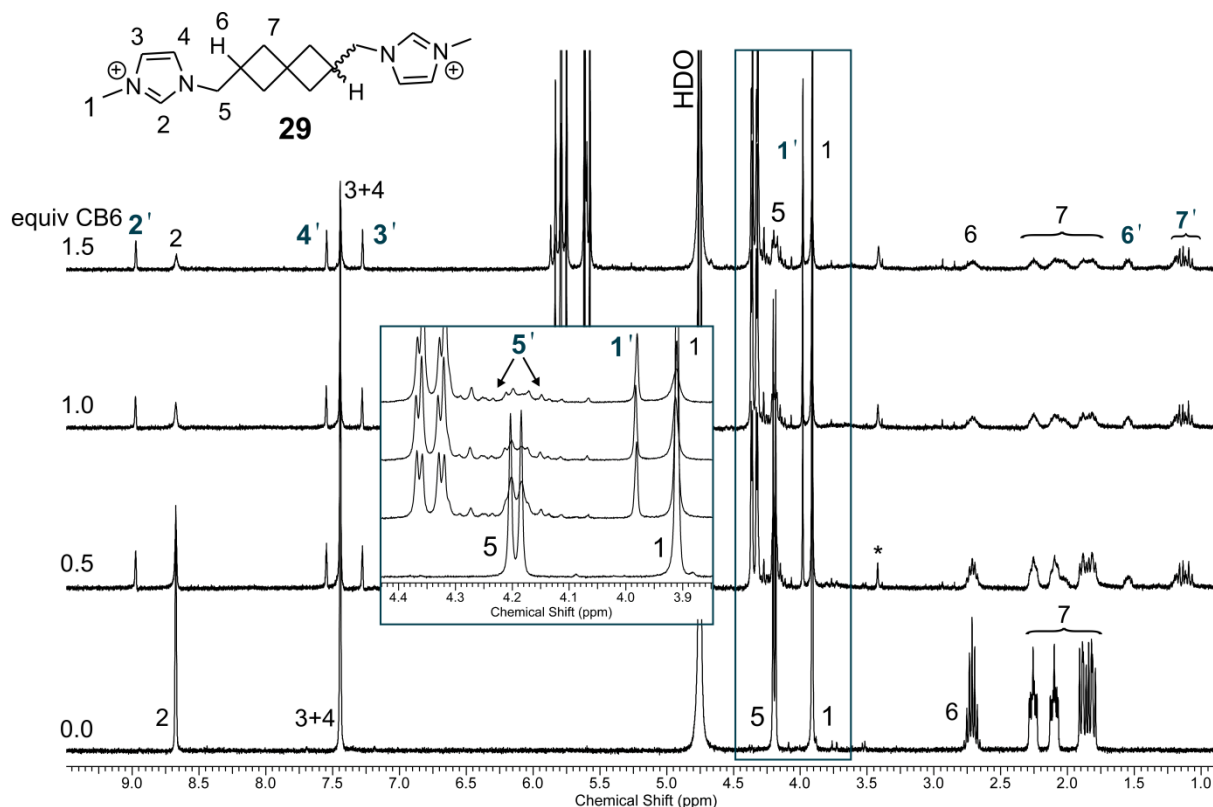
**Obrázek 11** Vybrané rozměry pro kuban, bicyclo[1.1.1]pentan a spiro[3.3]heptan, kde *d* je vzdálenost mezi vyznačenými atomy uhlíku, *V* je van der Waalsův objem, *PC* (packing coefficient) a  $\sigma$  efektivní průměr molekuly (vlevo). Rozměry jednotlivých CBn<sup>5</sup> (vpravo). <sup>a</sup> hodnoty získané z optimalizované struktury v programu Avogadro.



**Schéma 5** Příprava derivátů spiro[3.3]heptanu substituovaných v pozicích 2 a 6.

Pro syntézu Fechtovy kyseliny byla zvolena třikroková cesta uvedená na Schématu 5. Syntéza Fechtovy kyseliny vychází z 1,3-dibrom-2,2-dibrommethylpropan (**25**), který byl připraven podle již známé dvoukrokové cesty<sup>37</sup> v celkovém 70 % výtěžku. Příprava spiro[3.3]heptan-2,6-dikarboxylové kyseliny (**26**)<sup>38</sup> z látky dibrommethylpropanu (**25**) proběhla v jednom reakčním kroku. Následovala přímá redukce karboxylových skupin za vzniku diolu **27**, ze kterého byl Appeleho bromací připraven dibromid **28**. Kvarternizační reakcí s 1-methylimidazolem v acetonitrilu byl získán ligand **29**.

## $^1\text{H}$ NMR titrace



**Obrázek 12**  $^1\text{H}$  NMR titrace ligandu **29** s CB6 v 50 mM NaCl v  $\text{D}_2\text{O}$  při 30 °C, \* nečistoty z komerčního CB6.

Z výše popsaných důvodů nás nejvíce zajímaly výsledky titrace s CB6 (Obrázek 12). Již po prvním přidavku CB6 (0,5 ekvivalentu) se objevila nová sada signálů vodíkových atomů ligandu odpovídajících komplexu **29**@CB6. Signály vodíkových atomů cyklobutanových kruhů se posouvaly k nižším hodnotám chemického posunu, střední část molekuly se tedy s velkou pravděpodobností nachází uvnitř kavity CB6. Naproti tomu signály vodíkových atomů koncových methylů jsou posunuty k nižšímu poli, což značí jejich polohu v úrovni portálů makrocyklu.

Pomocí  $^1\text{H}$  NMR titrací byly potvrzeny interakce látky **26** a **27** s  $\beta$ -CD, dále pak látky **29** s  $\beta$ -CD, CB7 a CB8.

## Výsledky ITC analýz

Pro zjištění hodnot asociačních konstant komplexů ligandu **29** a makrocyclů s  $\beta$ -CD, CB6, CB7 a CB8 byla použita metoda ITC. Pomocí ITC byla také ověřena stechiometrie komplexů 1:1.

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

**Tabulka 2** ITC výsledky spiroheptanových ligandů. Byly použity tyto kompetitory: <sup>d</sup> methylviologen dichlorid hydrát, <sup>e</sup> hexyl-methylimidazolium chlorid. Měřeno při 30 °C v <sup>a</sup>acetátovém pufru (pH = 3,48), <sup>b</sup>ve vodě nebo <sup>c</sup>v 50 mM NaCl.

Získané hodnoty asociačních konstant jsou srovnatelné s hodnotami získanými s odpovídajícími kubanovými deriváty.<sup>33</sup> S CB7 tvoří látka **29** vysoce stabilní komplex  $K \approx 10^{10} \text{ M}^{-1}$  a hodnota asociační konstanty s CB8, v porovnání s CB7, je o řád nižší. Na základě geometrických parametrů se nám potvrdil předpoklad, že se ligand **29** váže do kavity CB6 s hodnotou asociační konstanty  $\log K_{\text{CB6}} = 4,8$ .

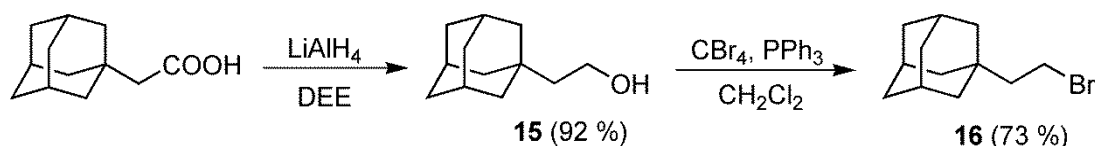
### 3.3 Adamantylové modelové (benz)imidazoliové ligandy

Abychom lépe porozuměli supramolekulárnímu chování tritopických kubanových ligandů, byly nejprve připraveny analogy jejich jednotlivých vazebných míst – modelové ligandy. Výsledky získané v této oblasti byly publikovány v odborném časopise.<sup>39</sup>

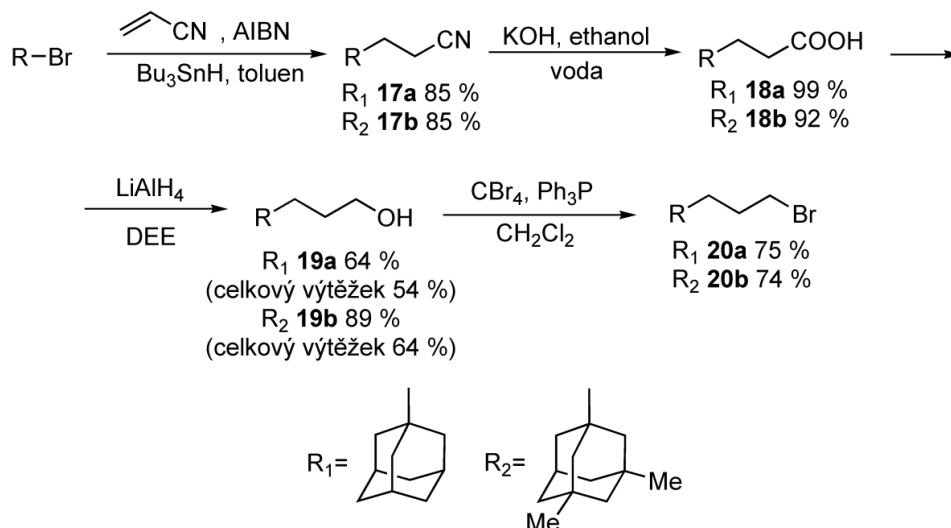
#### 3.3.1 Příprava adamantylových (benz)imidazoliových ligandů

Nejprve byla připravena alkylační činidla pro následnou kvarternizaci. 1-(1-Adamantyl)-2-bromethan (**16**) byl připraven známým postupem z komerčně dostupné 1-adamantylactové kyseliny, jež byla zredukována na příslušný alkohol, a následnou Appelleho bromací byl připraven bromid **16** (Schéma 6).





**Schéma 6** Příprava adamantylbromethanu.

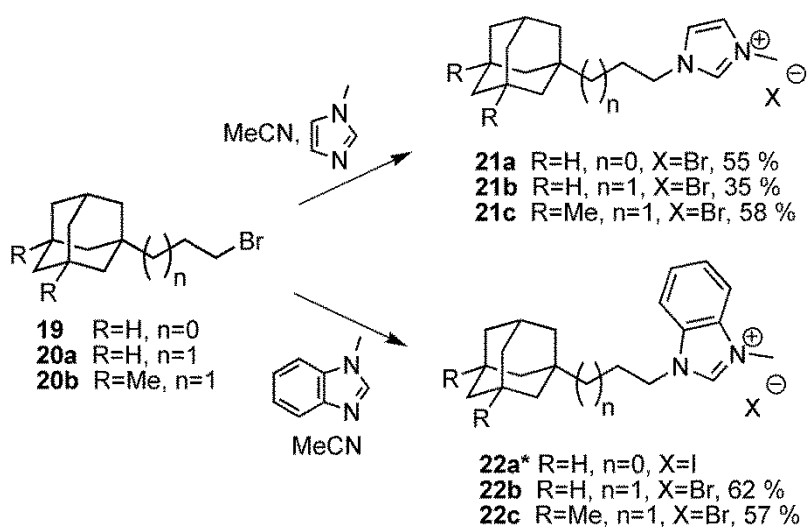


**Schéma 7** Čtyřkroková příprava adamantylbromopropanů.

Příprava alkylačních činidel s propylenovou spojkou<sup>40,41</sup> vychází z 1-bromadamantanu a je zahájena radikálovou reakcí s akrylonitrilem za vzniku adamantylpropannitrilu **17** (Schéma 7). Alkalickou hydrolýzou nitrilu **17** byla připravena 3-(1-adamantyl)propionová kyselina (**18**). Následnou redukcí pomocí byl připraven alkohol **19**. Následnou Appelleho bromací byl připraven bromid **20**. Tento syntetický postup byl zvolen i pro přípravu látky **20b**.

Tato tři připravená alkylační činidla (**16**, **20a** a **20b**) byla použita jak pro přípravu modelových (benz)imidazoliových solí, tak i pro přípravu tritopických kubanových ligandů (kapitola 3.4).

Finální (benz)imidazoliové ligandy byly připraveny v jednom kroku, reakcí nadbytku bromderivátu s komerčně dostupným 1-methyl(benz)imidazolem v acetonitrilu (Schéma 8).



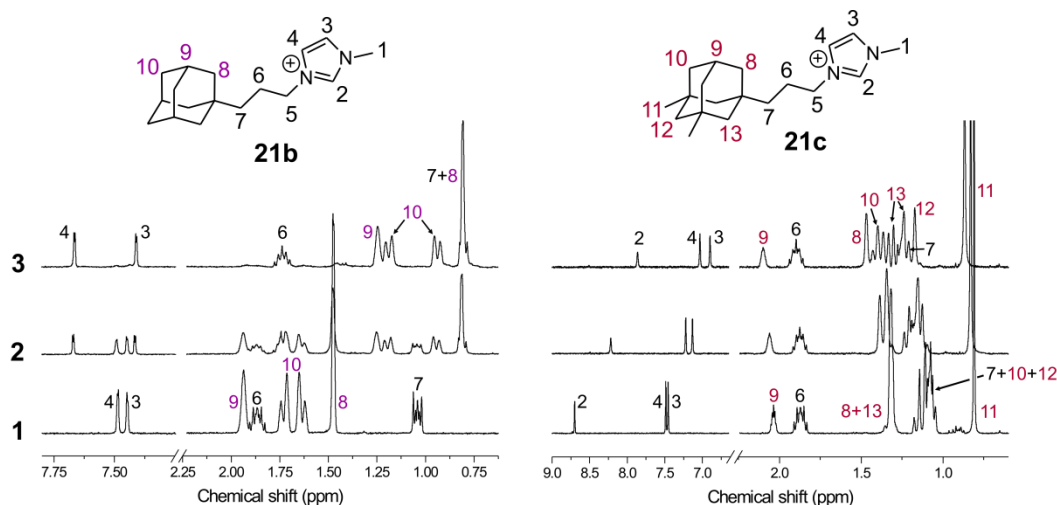
**Schéma 8** Příprava (benz)imidazoliových solí, \*připraveno dříve.

Supramolekulární komplexy byly popsány a charakterizovány pomocí  $^1\text{H}$  NMR a ITC titrací a pomocí ESI-MS. Je možné předeslat, že ligandy **21a–21c** a **22a–22c** tvoří inkluzní komplexy 1:1 s  $\alpha$ -CD,  $\beta$ -CD,  $\gamma$ -CD, CB7 a CB8, avšak ne vždy je makrocyklus vázán na adamantanové vazebné místo. Během  $^1\text{H}$  NMR titrací nebyla pozorována žádná interakce s CB6.

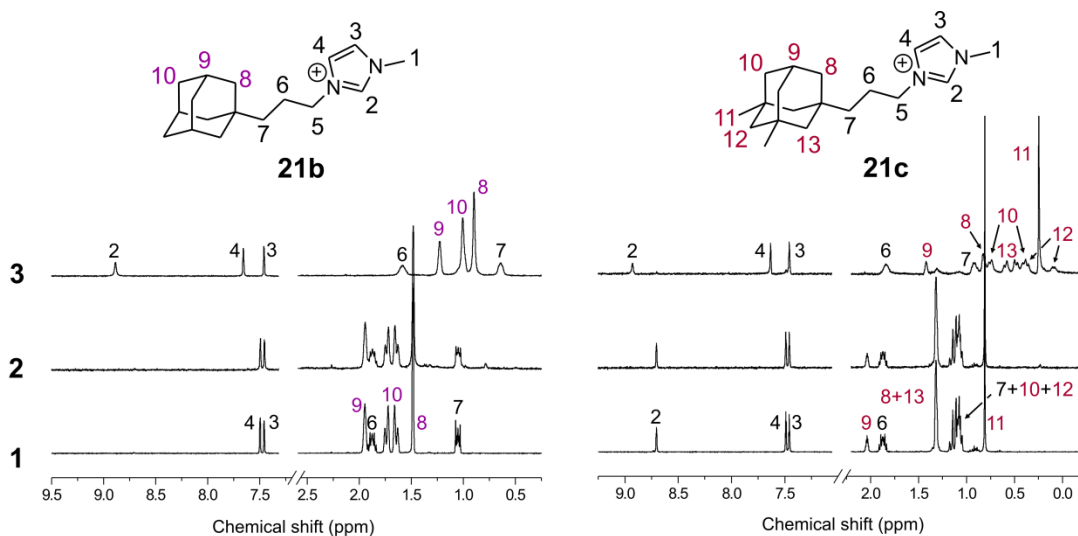
Je známo, že 1-adamantylový substituent tvoří vhodná vazebná místa pro CB7 i pro CB8. Ovšem 3,5-dimethyladamantan-1-yl je, díky větší sterické náročnosti preferován makrocyklem CB8, který disponuje objemnější kavitou.<sup>11</sup>

V průběhu titrace ligandu **21b** s CB7 (Obrázek 13) dochází k zastínění adamantylových a odstínění imidazoliových signálů, což naznačuje, že adamantanová klec se nachází uvnitř kavity CB7 a imidazoliový kation je blízko portálových karbonylů. Obdobným způsobem interaguje **21b** i během titrace s CB8 (Obrázek 14 vlevo). Naopak při titraci **21c** makrocyklem CB7 dochází k posunu signálů H-atomů adamantanové klece k vyšším hodnotám ppm a signály imidazolia se posouvají k nižším hodnotám ppm. Z těchto chemických posunů lze usoudit, že se CB7 váže na imidazolium a substituovaná adamantanová klec se nachází v blízkosti jeho portálu. Během titrací ligandů **22c** makrocyklem CB8 dochází k zastínění atomů 3,5-dimethyladamantanového

skeletu, který může díky větší kavitě tvořit inkluzní komplexy i s objemnějšími ligandy jako je **21c** a **22c**.



**Obrázek 13**  $^1\text{H}$  NMR titrace látek **21b** (vlevo) a **21c** (vpravo) s CB7 v  $\text{D}_2\text{O}$ . Linie 1: pouze ligand; 2: po přidání 0,5 ekvivalentu CB7; 3: směs 1:1; měřeno při  $30^\circ\text{C}$ .



**Obrázek 14**  $^1\text{H}$  NMR titrace látek **21b** (vlevo) a **21c** (vpravo) s CB8 v roztoku 50 mM NaCl v  $\text{D}_2\text{O}$ . Linie 1: pouze ligand; 2: po přidání 0,5 ekvivalentu CB8; 3: směs 1:1 po zahřátí na  $55^\circ\text{C}$  po dobu 24 h; měřeno při  $30^\circ\text{C}$ .

Hodnoty asociačních konstant komplexů byly stanoveny pomocí ITC titrací a jsou uvedeny v Tabulce 3. Propylenové ligandy **21c** a **22c**, nesoucí 3,5-dimethyladamantanový substituent, tvoří s CB8 vysoce stabilní komplex s asociační konstantou v řádu  $10^{12} \text{ M}^{-1}$ , avšak s CB7 dosahují hodnot pouze

$10^4 \text{ M}^{-1}$ , nicméně tyto hodnoty odpovídají stabilitě komplexu s memantinem ( $\log K_{\text{CB8}}=11,6$  a  $\log K_{\text{CB7}}=4,4$ ).<sup>11</sup>

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

**Tabulka 3** ITC výsledky (benz)imidazoliových solí. Byly použity tyto kompetitory: <sup>a</sup>1,6-diaminohexan dihydrochlorid, <sup>b</sup>methylviologen dichlorid hydrát, <sup>c</sup>amantadin hydrochlorid, <sup>d</sup>L-fenylalanin. Měřeno při 30 °C ve vodě.

### 3.4 Tritopické kubanové ligandy

Zajímalo nás, nakolik a jakým způsobem ovlivní tři vazebná místa adamantan–kuban–adamantan (Ad–K–Ad) schopnost ligandu vázat na jednotlivá vazebná místa makrocykly, jako je  $\beta$ - a  $\gamma$ -CD, CB7 a CB8. Proto byly připraveny tři tritopické ligandy obsahující jedno centrální kubanové a dvě terminální adamantanová vazebná místa.

#### Příprava tritopických kubanových ligandů

Tři nové tritopické kubanové ligandy byly vytvořeny spojením prekursoru kubanového vazebného místa **8** spolu s alkylačními činidly **16**, **20a** a **20b**, jež byly syntetizovány pro přípravu (benz)imidazoliových solí (kapitola 3.3.13.3.1). Vzniklé tritopické bisimidazoliové ligandy se pak stejně jako modelové ligandy **21a–21c** liší délkou alifatické spojky mezi adamantyly a imidazoliovými kationty a dále v substituentech na adamantanové kleci v pozicích 3 a 5.

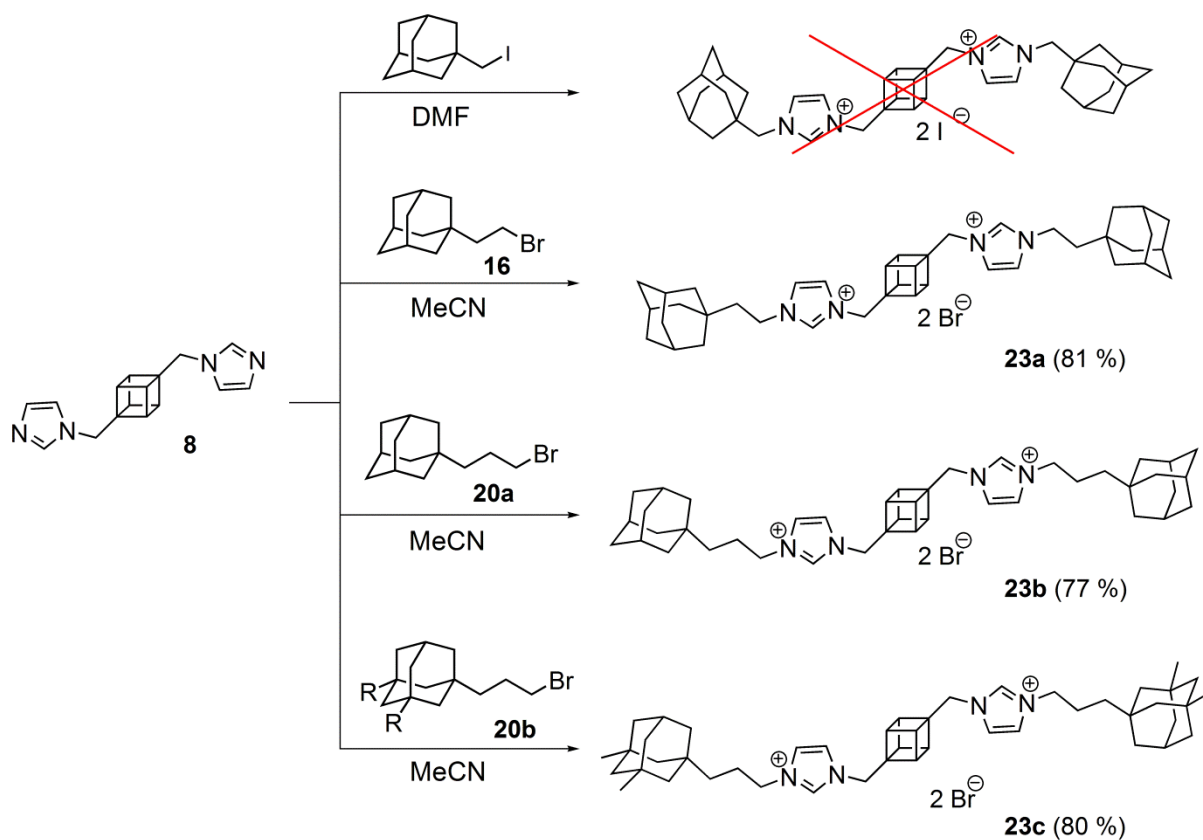


Schéma 9 Příprava tritopických kubanových ligandů.

Nejprve proběhl pokus připravit tritopický kubanový ligand kvarternizací látky **8** adamantyljodmethanem v DMF. Bohužel po dvou týdnech nedošlo k jakékoli změně v reakční směsi. Proto byla reakce ukončena a výchozí látky byly izolovány v nezměněné podobě pomocí sloupcové chromatografie. Na druhou stranu, reakce byla úspěšná v případě, kdy byl použit adamantylbromethan v acetonitrilu (Schéma 9), která vedla k izolaci čistého produktu **23a** v 81% výtěžku. Obdobně byly připraveny i látky s propylenovou spojkou **23b** (77 %) a **23c** (80 %).

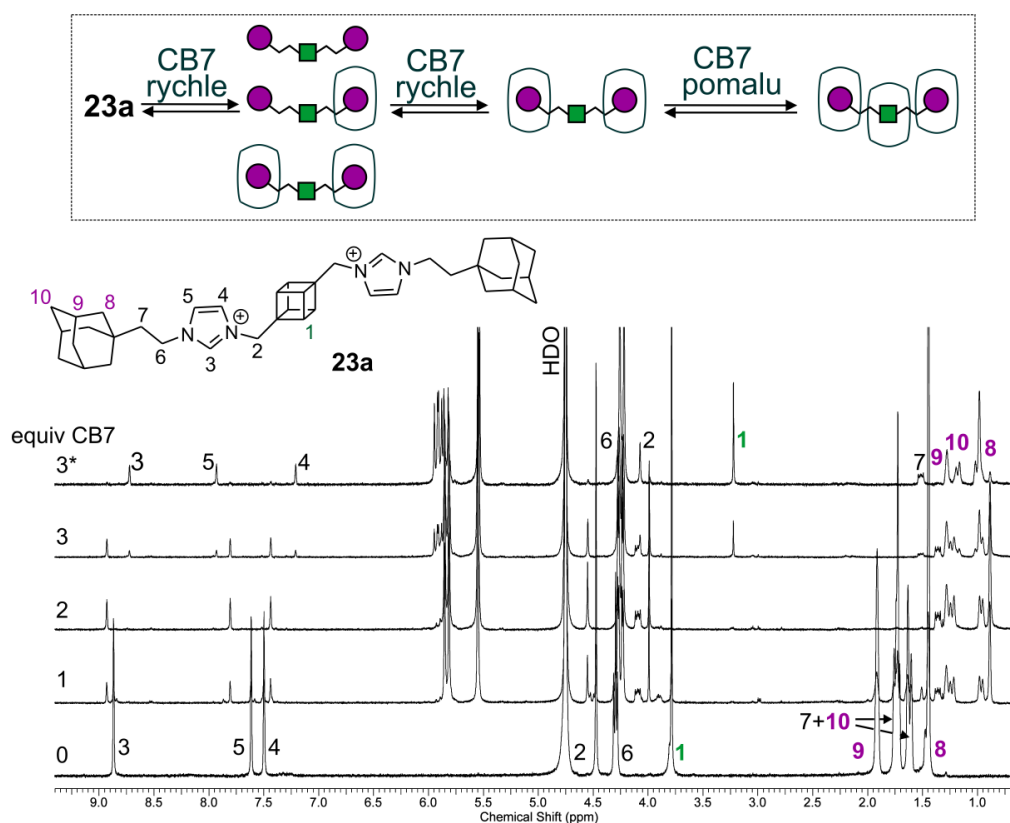
### **Supramolekulární vlastnosti tritopických kubanových ligandů**

Supramolekulární vlastnosti tří kubanových tritopických ligandů a makrocyclů  $\beta$ -CD,  $\gamma$ -CD, CB7 a CB8 byly zkoumány především pomocí  $^1\text{H}$  NMR titračních experimentů. Ty byly doplněny o ESI-MS a ITC měření.

V průběhu  $^1\text{H}$  NMR titrací látek **23a–23c** v přítomnosti  $\beta$ -CD i  $\gamma$ -CD vykazovaly stejné chování. Signály vodíkových atomů ligandů **23a–23c** všech vazebných míst se během titrace  $\beta$ -CD posouvají k vyšším hodnotám chemického posunu, přičemž kubanový signál se ztrácí mezi signály  $\beta$ -CD. Odstínění H-atomů ligandu je v případě  $\beta$ -CD charakteristické pro inkluzi ligandu do kavity makrocyclu. Pomocí experimentu Job's plot byla potvrzena stechiometrie komplexu 2:1 (H:G). Uvážíme-li hodnoty asociačních konstant jednotlivých vazebných míst,  $\beta$ -CD se vážou na terminální adamantanová vazebná místa.

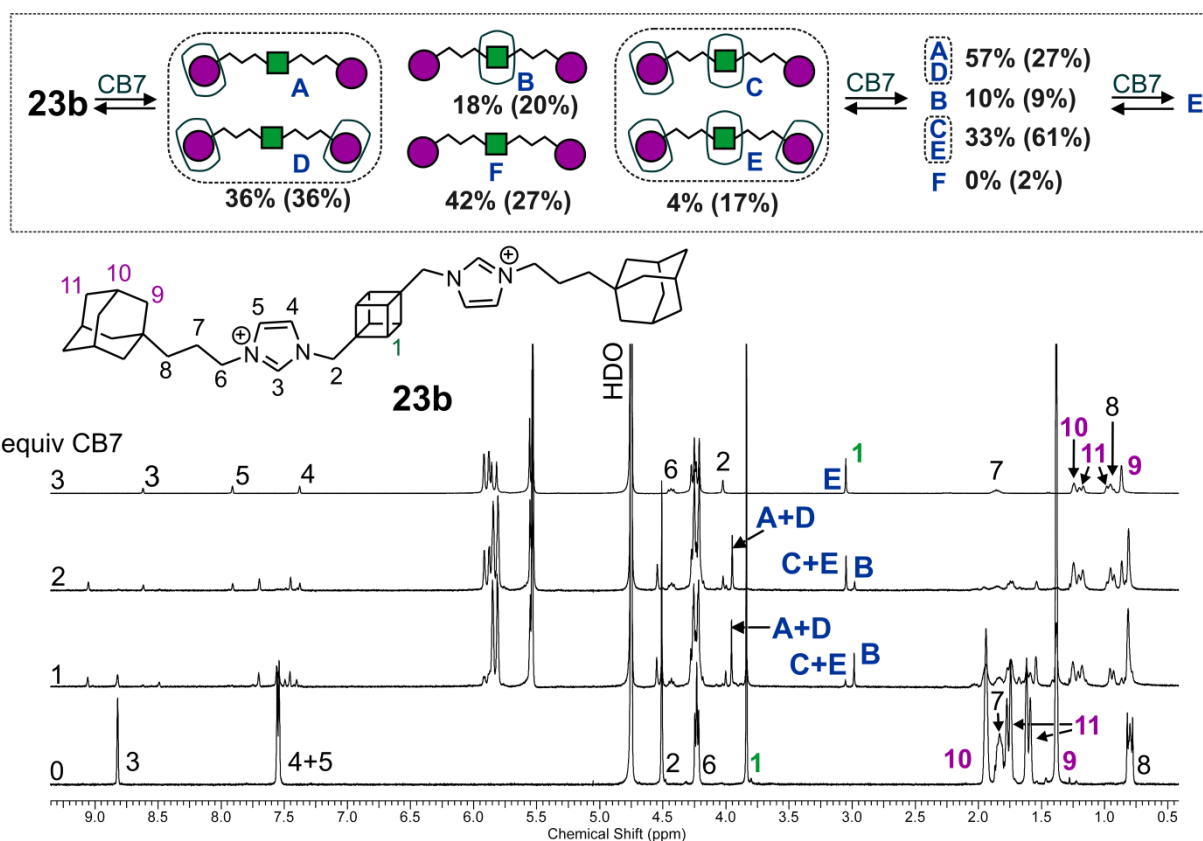
Na rozdíl od titrace s  $\beta$ -CD se signály H-atomů adamantanové klece látek **23a–23c** během titrace s  $\gamma$ -CD posouvají jen minimálně a větší změna chemického posunu je zaznamenána u signálu H-atomů kubanu. Uvedené pozorování lze vysvětlit tak, že  $\gamma$ -CD se váže na centrální kuban a tvoří komplex se stechiometrií 1:1 (ověřeno pomocí experimentu Job's plot).

Nejvýznamnější rozdíly vazebného chování ligandů **23a–23c** byly zjištěny během  $^1\text{H}$  NMR titrací s CB7. V průběhu titrace ethylenového ligandu **23a** (Obrázek 15) dochází k zastiňování H-atomů adamantanové klece a odstiňování H-atomů kubanové klece až do přítomnosti dvou ekvivalentů CB7 ve směsi. Tyto změny chemických posunů naznačují, že se CB7 za daných podmínek v důsledku repulzí mezi portálovými karbonyly váže pouze na koncové adamantanové substituenty (vzniká komplex  $\mathbf{23a} @ (\text{CB7}^{\text{Ad}})_2$ )<sup>ii</sup> a centrální kubanové místo není obsazeno. Teprve po přidavku třetího ekvivalentu CB7 se začíná objevovat signál kolem hodnoty 3,35 ppm, který odpovídá H-atomům kubanové klece zastíněným inkluzí do kavity CB7 v komplexu se stechiometrií 3:1. Proces navázání třetího CB7 je relativně pomalý.



**Obrázek 15**  $^1\text{H}$  NMR titrace ligandu **23a** s CB7 v  $\text{D}_2\text{O}$  při  $30\text{ }^\circ\text{C}$  a schematický nákras vzniku komplexů **23a** s CB7 během titrace; \* směs po 12 h při laboratorní teplotě.

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



**Obrázek 16**  $^1\text{H}$  NMR titrace ligandu **23b** s CB7 v  $\text{D}_2\text{O}$  při 30 °C (dole). Schematický vznik komplexu 1:3 **23b** s CB7 je znázorněn nahoře. Písmena A-F odpovídají různým uspořádáním komplexu. Zastoupení jednotlivých komplexů bylo zjištěno integrací signálů, teoretické množství komplexů odpovídající pouze statistické distribuci je uvedeno v závorkách. Komplexy nerozlišitelné na NMR jsou společně v rámečku.

Na rozdíl od předchozí titrace ligandu **23a**, v případě titrace látky **23b** (Obrázek 16) lze ihned po prvním přidavku CB7 pozorovat dva nové signály kubanové klece okolo hodnoty  $\delta=3$  ppm a objevují se také signály H-atomů adamantanové klece nacházející se uvnitř kavity CB7. Signál **B** při 2,99 ppm odpovídá s velkou pravděpodobností 1:1 komplexu, kdy je CB7 navázaný na centrálním kubanu. V průběhu titrace intenzita tohoto signálu klesá a naopak roste intenzita signálu při 3,05 ppm, jenž pravděpodobně odpovídá komplexu **C** a/nebo **E**, které mají navázaný CB7 jak na centrálním kubanu, tak i na jednom nebo obou adamantanových místech. Když se podíváme na hodnoty asociačních konstant modelových ligandů **9** ( $\log K_{\text{CB7}}=11,95$ ) pro centrální kuban a **22b** ( $\log K_{\text{CB7}}=12,95$ ) pro adamantanová vazebná místa, zjistíme, že rozdíl mezi nimi je natolik malý, že v podstatě nedochází k výrazné preferenci žádného

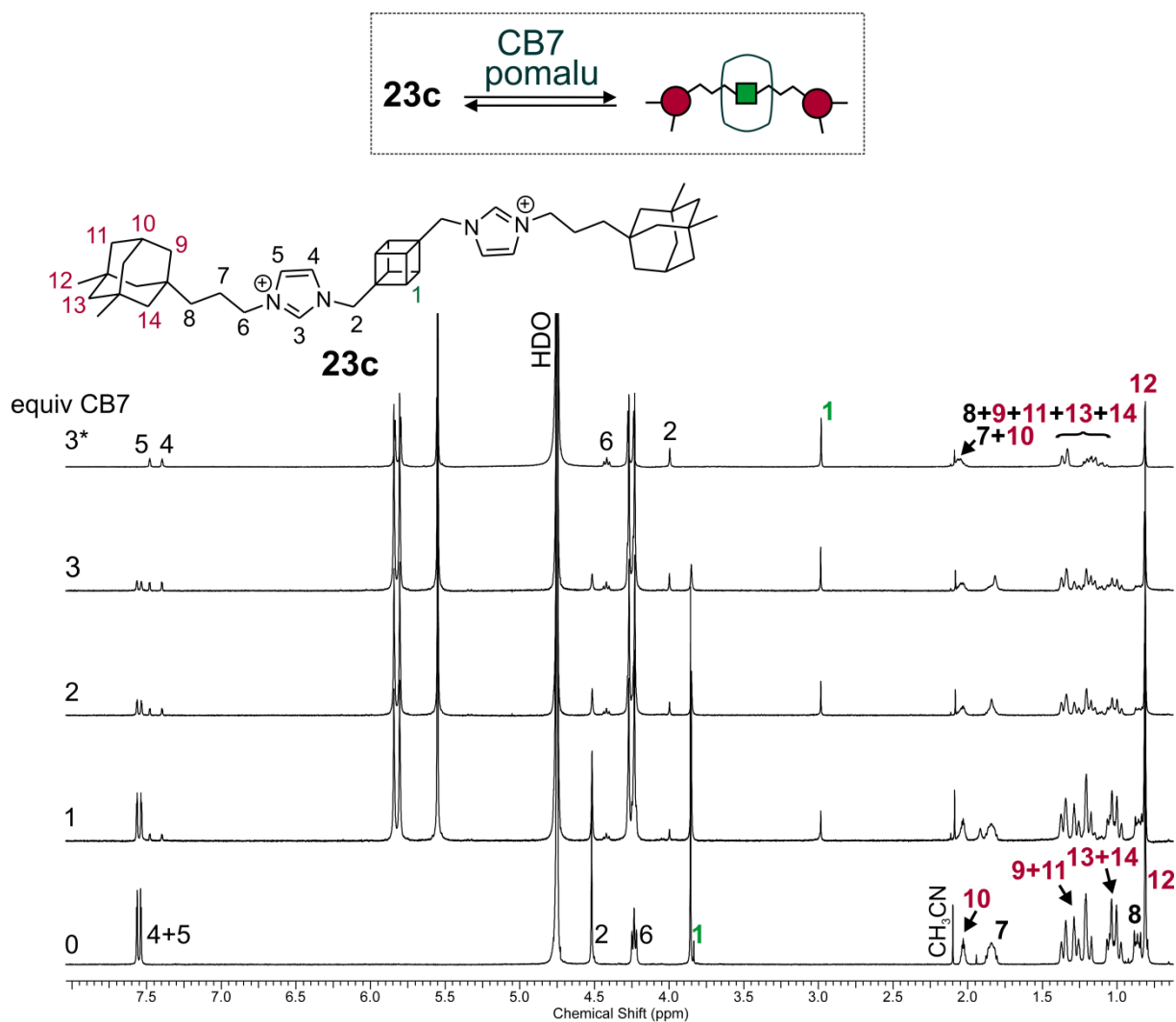


z vazebných míst. Přesto si lze porovnáním experimentálních (integrace signálů v  $^1\text{H}$  NMR spektru) a teoretických hodnot udávajících zastoupení jednotlivých komplexů všimnout, že vznik komplexů **C** a/nebo **E** je ve všech fázích titrace výrazně potlačen. Nižší zastoupení těchto komplexů je velmi pravděpodobně způsobeno vlivem repulsivních interakcí mezi portály makrocyclů. Po přidavku třetího ekvivalentu CB7 dojde ovšem k rychlému obsazení všech tří vazebných míst ligandu **23b**, takže repulze portálů CB7 nestačí na zabránění vzniku komplexu **23b**@CB7<sub>3</sub> v situaci, kdy je ve směsi dostatečný počet molekul CB7. I když ligandy **23a** a **23b** vykazují výrazně odlišnou schopnost vázat více jednotek CB7 kolem jednoho kationtového motivu, oba ligandy nakonec tvoří komplex 3:1, pokud jsou v prostředí k dispozici tři ekvivalenty CB7.

Naproti tomu ligand **23c** obsahuje objemnější 3,5-dimethyladamantanová vazebná místa, která jsou preferována spíše CB8.  $^1\text{H}$  NMR titrace ligandu **23c** s CB7 na Obrázku 17 ukazuje, že se přes objemný 3,5-dimethyladamantylový substituent může CB7 převléct a navázat se na centrální kubanové místo. Vzniká supramolekulární komplex 1:1. I v tomto případě je proces vzniku komplexu pomalý a kompletní vymizení signálů nekomplexovaného ligandu bylo pozorováno ve směsi **23c**:CB7 1:1,5 po 24 h při 55 °C.

Během titrací s CB8 se negativně projevila nízká rozpustnost CB8. V průběhu titrací s ligandy **23a**–**23c** nebyly pozorovány žádné posuny signálů, nicméně z intenzit signálů CB8 je patrné, že je v roztoku rozpuštěn jen velmi malý podíl z původně naváženého množství tohoto makrocyclu. Komplexy se stechiometrií 2:1 (H:G) byly potvrzeny pomocí ITC a ESI-MS experimentů.

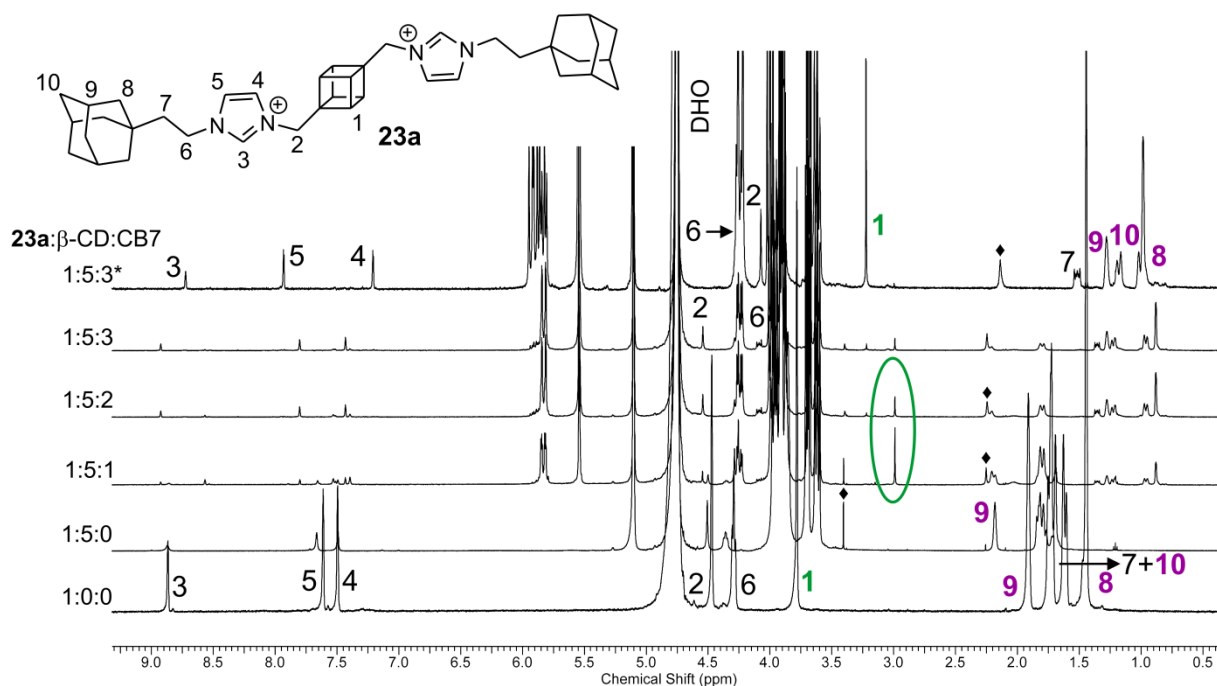
ITC a ESI-MS experimenty využívající pro  $\beta$ -CD,  $\gamma$ -CD, CB7 potvrdily chování ligandů a stechiometrii supramolekulárních komplexů pozorované během  $^1\text{H}$  NMR experimentů.



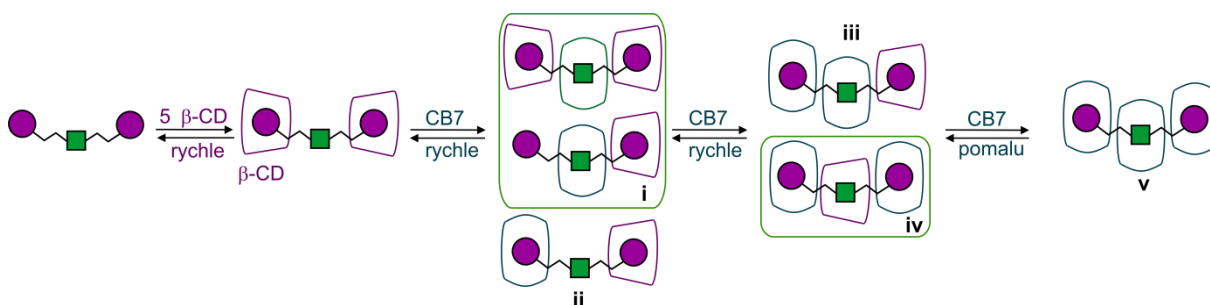
**Obrázek 17**  $^1\text{H}$  NMR titrace ligandu **23c** s CB7 v  $\text{D}_2\text{O}$  při  $30\text{ }^\circ\text{C}$  a schematický náčrt vzniku komplexu **23c@CB7**. \* Po dvou týdnech při laboratorní teplotě.

### Ternární systémy

Připravené kubanové tritopické ligandy obsahují vazebná místa pro  $\beta$ -CD,  $\gamma$ -CD, CB7 a CB8. Již dříve se v naší výzkumné skupině pracovalo s ternárními systémy (jeden ligand a dva různé typy makrocyklů), kde byl využíván zejména  $\beta$ -CD spolu s CB7.<sup>18</sup> Proto naše prvotní myšlenky směřovaly k různým kombinacím  $\beta$ -CD a CB7. Komplikací při vyhodnocování experimentů s kubanovými ligandy je skutečnost, že signál vodíkových atomů kubanové klece se překrývá se signály cyklodextrinů. Je-li ve směsi nadbytek CD, kubanový signál se stává nepozorovatelným, jak je diskutováno dále.



**Obrázek 18**  $^1\text{H}$  NMR titrace ligandu směsi **23a** a  $\beta$ -cyklodextrinu pomocí CB7 v  $\text{D}_2\text{O}$  při  $30^\circ\text{C}$ ; \* po 24h při laboratorní teplotě,  $\blacklozenge$  nečistoty z komerčního  $\beta$ -CD a CB7.

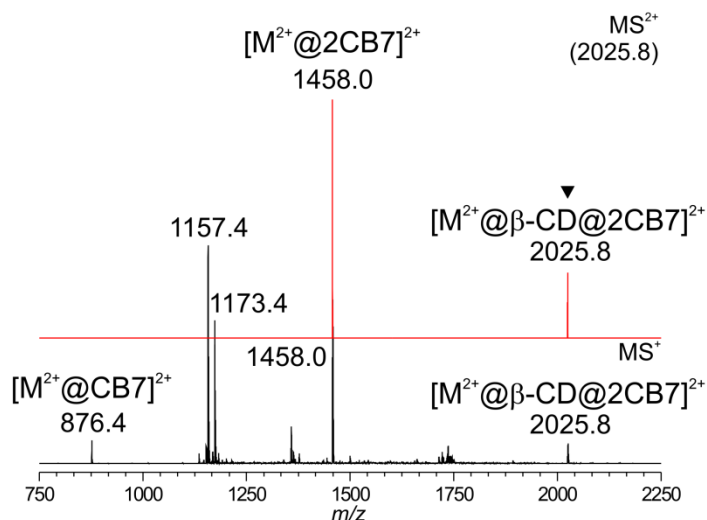


**Obrázek 19** Schematické znázornění komplexů ve směsi **23a** spolu s  $\beta$ -CD a následnou titrací pomocí CB7. V rámečku jsou komplexy, které ve směsi dominují.

Na Obrázku 18 jsou zobrazena  $^1\text{H}$  NMR spektra směsi ligandu **23a** s přebytkem  $\beta$ -CD a následné titrace makrocylem CB7. Po přidání nadbytku  $\beta$ -CD se dva makrocyle  $\beta$ -CD vážou na obě terminální adamantanová vazebná místa. Po přidání jednoho ekvivalentu CB7 můžeme pozorovat vznik nové sady signálů zastíněných H-atomů adamantanové klece. V této fázi titrace lze rovněž pozorovat intenzivní signál zastíněných H-atomů kubanové klece (2,99 ppm), který odpovídá kubanu uvnitř kavity CB7 (Obrázek 19, struktury **i**). To je překvapivé v porovnání s výsledky titrace ligandu **23a** makrocylem CB7, kdy

tento signál během titrace prakticky nebyl pozorován. Jeho přítomnost lze vysvětlit pomocí atraktivních laterálních interakcí mezi  $\beta$ -CD a CB7, kdy je  $\beta$ -CD schopen „přitáhnout“ CB7 na centrální kubanové místo. Se zvyšující se koncentrací CB7 tento signál mizí, a komplex ligandu  $\mathbf{23a@}\beta\text{-CD}^{\text{Ad}}\text{CB7}^{\text{K}}$  se v důsledku vyšších afinit CB7 vůči adamantanovým vazebným motivům reorganizuje a vzniká komplex  $\mathbf{23a@}\beta\text{-CD}^{\text{K}}(\text{CB7}^{\text{Ad}})_2$  (Obrázek 19, struktura **iv**). Již víme, že v důsledku repulsivních interakcí mezi portály CB7 obsazuje tento makrocyclus dvě sousedící vazebná místa v jeden okamžik, pouze pokud obsahuje směs více než dva ekvivalenty CB7. Proto je vznik komplexu  $\mathbf{23a@}\beta\text{-CD}^{\text{Ad}}\text{CB7}^{\text{Ad}}\text{CB7}^{\text{K}}$  potlačen (Obrázek 19, struktura **iii**).

Existenci komplexu s  $\beta$ -CD na centrálním a dvěma CB7 na terminálních vazebných místech lze pomocí NMR dokázat pouze nepřímo, nicméně lze pomocí ESI-MS experimentu (Obrázek 20) prokázat existenci komplexu  $\mathbf{23a}$  se dvěma CB7 a jedním  $\beta$ -CD.

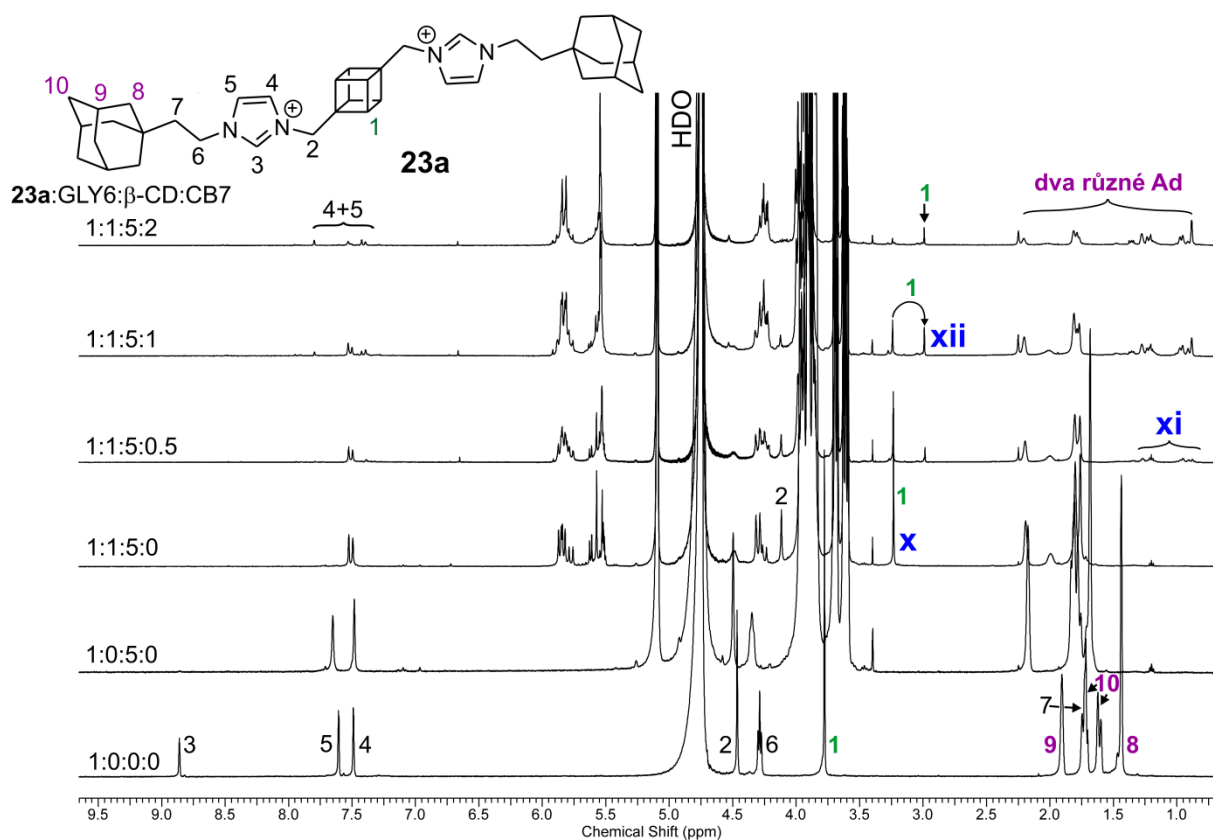


**Obrázek 20** ESI-MS prvního (černá) a druhého (červená) řádu ligandu  $\mathbf{23a}$  spolu s 5 ekvivalenty  $\beta$ -CD a 2 ekvivalenty CB7.

Méně známý, avšak o to více zajímavý, je acyklický glykolurilový hexamer (GLY6), který se může okolo vazebného místa „ovinout“ do tvaru písmene C, a vytvořit tak prostředí podobající se hydrofobní kavitě  $\text{CB}_n$ . Velkou

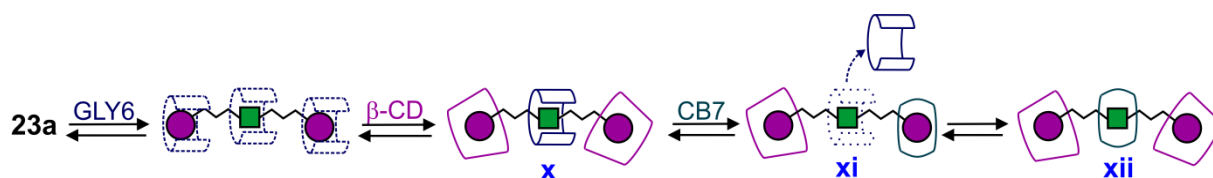
výhodou GLY6 je fakt, že dokáže do jisté míry přizpůsobit velikost svojí kavity vazebnému místu, a také může být z vazebného místa vyvázán, aniž by bylo nutné jeho převlečení přes jiné části molekuly, například přes objemné terminální skupiny. Nejprve byla potvrzena interakce GLY6 s kubanovým vazebným místem představovaným modelovým ligandem **9**.

Poté byla provedena titrace s tritopickým kubanovým ligandem **23a** s ethylenovým můstkem (Obrázek 21). Po přidavku jednoho ekvivalentu GLY6 došlo k rozšíření signálů vodíkových atomů kubanové i adamantanových klecí, které pravděpodobně způsobuje hexamerová klipsa pohybující se po ose ligandu mezi vazebnými místy. Následoval přidavek přebytku  $\beta$ -CD, který se, jak bylo již dříve potvrzeno, váže na koncové adamantanové skupiny. Právě jeho navázáním na koncové části molekuly ligandu došlo k uzamknutí klipsy na centrálním kubanu, což se projevilo zostřením všech signálů a posunem signálů H-atomů adamantanových skupin k vyšším hodnotám chemického posunu.



**Obrázek 21**  $^1H$  NMR titrace ligandu **23a** pomocí GLY6,  $\beta$ -CD a CB7 v  $D_2O$  při 30 °C.

Nejprve byl tedy v roztoku vytvořen komplex **x** (Obrázek 22) – ligand **23a** se dvěma jednotkami  $\beta$ -CD a jednou jednotkou GLY6, který byl poté titrován makrocylem CB7. Již po prvním přidavku lze pozorovat signál s chemickým posunem 2,99 ppm, který odpovídá signálu H-atomů kubanové klece nacházející se uvnitř kavity CB7 (komplex **xii**). Současně se také objevují signály zastíněných H-atomů adamantanových klecí, které jsou také vázány uvnitř CB7 (komplex **xi**). Z toho lze usuzovat, že se CB7 naváže nejprve na adamantanové vazebné místo, a poté vlivem repulsí mezi karbonyly portálů a/nebo díky vyšší afinitě vytěsní klipsu z kubanového místa. Následně se CB7 sám naváže na centrální kuban. Ve směsi opět vzniká rovnovážný stav několika různých komplexů.



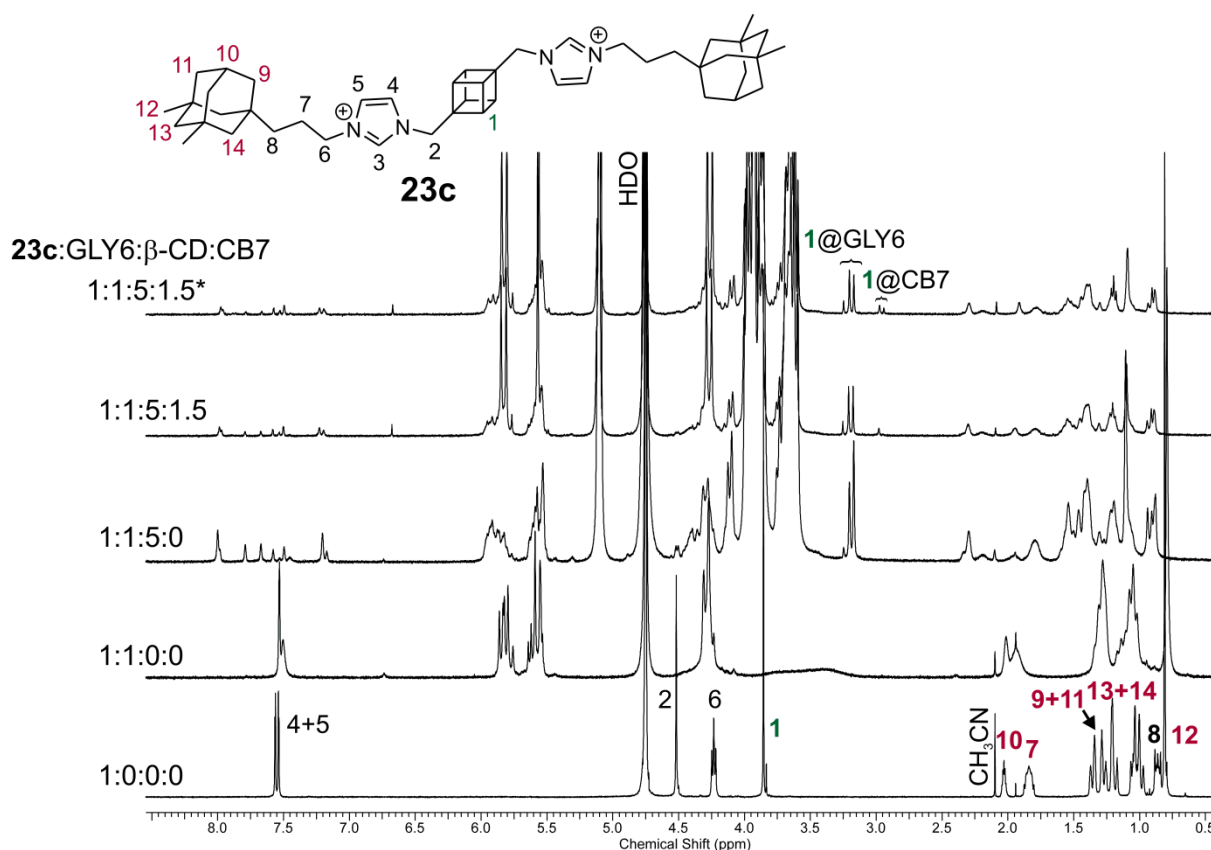
**Obrázek 22** Schematicky znázorněný vznik komplexu **23a** s GLY6 a  $\beta$ -CD následovaný přidavkem CB7.

Obdobná titrace byla provedena i u ligandu **23b** s propylenovými můstky, která poskytla shodné výsledky jako u ligandu **23a**.

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

destabilizací vazby CB7 na terminální místo repulzivními interakcemi mezi portály zabraňuje navázání CB7 na centrální kubanové místo.

Zde lze na Obrázku 23 lze vidět po přidavku  $\beta$ -CD několik signálů protonů kubanové klece vázané uvnitř GLY6 ( $\delta_1=3,17$  ppm,  $\delta_2=3,20$  ppm,  $\delta_3=3,35$  ppm), které naznačují, že  $\beta$ -CD je pravděpodobně na adamantanových substituentech vázaný s různou orientací.



**Obrázek 23**  $^1\text{H}$  NMR titrace ligandu **23c** pomocí GLY6,  $\beta$ -CD a CB7 v  $\text{D}_2\text{O}$  při  $30\text{ }^\circ\text{C}$ .

## 5. ZÁVĚR

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

Nejprve byl hledán vhodně substituovaný dikationtový derivát kubanu, který by tvořil inkluzní komplex s CB6. Byl připraven jednoduchý kubanový ligand

**14** (1,4-diaminokuban dihydrochlorid), u kterého však tvorba komplexu s CB6 nebyla potvrzena. Pozdější RTG analýzy monokrystalů supramolekulárních komplexů kubanového modelového ligandu **9** a CB7, CB8 a GLY6 ovšem ukázaly, že kubanová klec je pro kavitu CB6 příliš objemná.

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

Dále byla připravena série šesti (benz)imidazoliových ligandů nesoucích adamantanovou klec a bylo prozkoumáno supramolekulární chování ve vodných roztocích s  $\alpha$ -CD,  $\beta$ -CD,  $\gamma$ -CD, CB6, CB7 a CB8. Ukázalo se, že všech šest připravených ligandů tvoří s uvedenými makrocycly různě stabilní komplexy se stechiometrií 1:1. Mezi odpovídajícími imidazoliovými a benzimidazoliovými ligandy nebyly pozorovány významné rozdíly v hodnotách asociačních konstant.

Po optimalizaci reakčních podmínek byly připraveny celkem tři tritopické bisimidazoliové kubanové ligandy s využitím strukturních motivů popsaných modelových ligandů. Bylo zjištěno, že všechny tři ligandy se chovají v přítomnosti  $\beta$ -CD,  $\gamma$ -CD a CB8 podobně; vážou dva makrocycly  $\beta$ -CD nebo CB8 s vysokou pravděpodobností na terminálních adamantylových místech a poněkud překvapivě pouze jeden  $\gamma$ -CD na centrálním kubanovém místě.

Největší rozdíly ve vazebném chování vykazovaly tritopické ligandy s CB7. Stechiometrie komplexu CB7 s ligandem **23a** striktně závisí na poměru obou složek v roztoku. V případě směsi 1:2 se tvoří výhradně komplex se stechiometrií 1:2. Po přidání třetího ekvivalentu CB7 dochází k pomalé přeměně na komplex se stechiometrií 1:3. Naproti tomu ligand **23b** s propylenovým můstkem váže CB7 na všechna tři vazebná místa bez výrazné preference již po přidání prvního ekvivalentu CB7. Prodloužení vzdálenosti mezi vazebnými



místa o jeden methylenový můstek na každé straně tedy způsobí výraznou změnu ve vazebných možnostech ligandu. Tritopický kubanový ligand **23c** nesoucí 3,5-dimethyladamantanovou klec s CB7 pomalu tvoří komplex 1:1.

Tritopické ligandy byly dále studovány v přítomnosti dvou různých makrocyclů v různých poměrech. Nejzajímavější výsledek experimentů s ternárními systémy poskytl ligand **23a**, který v přítomnosti jednoho ekvivalentu CB7 váže tento makrocyclus na terminální adamantanové vazebné místo. Po přidání  $\beta$ -CD, který se váže na volné adamantanové vazebné místo, dochází ke změně pozice CB7, který se díky působení atraktivních laterálních interakcí přesune blíže k  $\beta$ -CD a obsadí centrální kubanové místo.

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

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

## POUŽITÁ LITERATURA

- 1) Wang, M.-X. *Supramolecular Chemistry*, **2016**, 28, 1–3.
- 2) J.-M. Lehn, *Supramolecular Chemistry Concepts and Perspectives*; VCH: New York, **1995**.
- 3) Saenger, W. *Agnew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, 19, 344–362.
- 4) DelValle, E. M. M. *Process Biochemistry*, **2004**, 39, 1033–1046.
- 5) Assaf, K. I.; Nau, W. M. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, 44, 394–418.
- 6) Dresselhaus, M. S., Dresselhaus, G., Eklund, P. C. *Science of Fullerenes and Carbon Nanotubes*, Academic Press, **1996**.
- 7) Zhao, Y. H.; Abraham, M. H.; Zissimos, A. M. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 7368–7373.
- 8) Mecozzi, S.; Rebek, J. *Chem. Eur. J.* **1998**, 4, 1016–1022.
- 9) Sigwalt, D.; Šekutor, M.; Cao, L.; Zavlij, P. Y.; Hostaš, J.; Ajani, H.; Hobza, P.; Mlinaric-Majerski, K.; Glaser, R.; Isaacs, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 3249–3258.
- 10) Roberts, J. D.; Moreland, W. T.; Frazer, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 637–641.
- 11) Liu, S.; Ruspic, C.; Mukhopadhyay, P.; Chakrabarti, S.; Zavalij, P. Y.; Isaacs, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 15959–15967.
- 12) Moghaddam, S.; Yang, Ch.; Rekharsky, M.; Ko, Y. H.; Kim, K.; Inoue, Y.; Gilson, M. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 3570–3581.
- 13) Janovská, P. *disertační práce: Studium vlivu struktury na stabilitu a uspořádání supramolekulárních komplexů 1-adamantylových ligandů a kavitandů na bázi cyklodextrinů a cucurbiturilů*, **2020**, Univerzita T. Bati ve Zlíně, fakulta technologická.
- 14) Cao, L.; Šekutor, M.; Zavlij, P. Y.; Mlinaric-Majerski, K.; Glaser, R.; Isaacs, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 988–993.
- 15) Ding, Z.-J.; Zhang, H.-Y.; Wang, L.-H.; Ding, F.; Liu, Y. *Org. Lett.* **2011**, 13, 856–859.
- 16) Ooya, T.; Inoue, D.; Choi, H. S.; Kobayashi, Y.; Loethen, S.; Thompson, D. H.; Ko, Y. H.; Kim, K.; Yui, N. *Org. Lett.* **2006**, 8, 3159–3162.
- 17) del Barrio, J.; Horton, P. N.; Lairez, D.; Lloyd, G. O.; Toprakcioglu, C.; Scherman, O. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 11760–11763.
- 18) Branná, P.; Černochová, J.; Rouchal, M.; Kulhánek, P.; Babinský, M.; Marek, R.; Nečas, M.; Kuřitka, I.; Vicha, R. *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 9595–9604.
- 19) Kybett, B. D.; Carrol, S.; Natalis, P.; Bonnell, D. W.; Margave, J. L.; Franklin, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 626.
- 20) Fleischer, E. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 3889–3890.
- 21) Shyamala, R.; Lal, S.; Chowdhury, A.; Namboothiri, I. N. N.; Kumbhakarna, N. *Combustion and Flame* **2018**, 197, 111–119.
- 22) Eaton, P. E. *Agnew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, 31, 1421–1436.
- 23) Eaton, P. E.; Cole, T. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 962–964.
- 24) Eaton, P. E.; Cole, T. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 3157–3158.
- 25) Eaton, P. E.; Zhang, M.-X. *Propellants, Explosives, Pyrotechnics* **2002**, 27, 1–6.
- 26) Mahkam, M.; Sanjani, N. S. *Polym. Int.* **2000**, 49, 260–264.
- 27) Glassner, M.; Verbraeken, B.; Jerca, V. V.; Hecke, K.; Tsanaksidis, J.; Hoogenboom, R. *Polym. Chem.* **2018**, 9, 4840–4847.
- 28) Chalmers, B. A.; Xing, H.; Houston, S.; Clark, Ch.; Ghassabian, S.; Kuo, A.; Cao B.; Reitsma, A.; Murray, C.-E. P.; Stok, J. E.; Boyle, G. M.; Pierce, C. J.; Littler, S. W.;

- Winkler, D. A.; Bernhardt, P. V.; Passay, C.; De Voss, J. J.; McCarthy, J.; Parsons, P. G.; Walter, G. H.; Smith, M. T.; Cooper, H. M.; Nilsson, S. K.; Tsanaktsidis, J.; Savage, G. P.; Williams, C. M. *Agnew. Chem.* **2016**, *128*, 3644–3649.
- 29) Jelínková K. *diplovová práce*: Syntéza hostů pro supramolekulární systémy na bázi kubanu, **2016**, Univerzita T. Bati ve Zlíně, fakulta technologická.
- 30) Eaton, P. E.; Yip, Y. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7692–7697.
- 31) Ingalsbe, M. L.; St. Denis, J. D.; Gleason, J. L.; Savage, G. P.; Priefer, R. *Synthesis* **2010**, 98–102.
- 32) Bliease, M.; Tsanaktsidis, J. *Aust. J. Chem.* **1997**, *50*, 189–192.
- 33) Jelínková, K.; Surmová, H.; Matelová, A.; Rouchal, M.; Prucková, Z.; Dastychová, L.; Nečas, M.; Vícha, R. *Org. Letters* **2017**, *19*, 2698–2701.
- 34) Brown, H. C.; Heim, P. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 912–916.
- 35) Eaton, P. E.; Shankar, B. K. R.; Price, G. D.; Pluth, J. J.; Gilbert, E. E.; Alster, J.; Sandus, O. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 185–186.
- 36) *Dosud nepublikované výsledky naší výzkumné skupiny.*
- 37) Herzog, H. L.; Cairns, T. L.; Woodward, D. W. *Organic Synthesis* **1951**, *31*, 82–83.
- 38) Rice, L. M.; Grogan, C. H. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 1, 54–58.
- 39) Jelínková, K.; Kovačević, J.; Wrzcionková, E.; Prucková, Z.; Rouchal, M.; Dastychová, L.; Vícha, R. *New J. Chem.* **2020**, *44*, 7071–7079.
- 40) Ohno, M.; Ishizaki, K.; Eguchi, S. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1285–1288.
- 41) Tanaka, K.; Hiraoka, T.; Ishiguro, F.; Jeon, J.-H.; Chujo, Y. *RSC Adv.*, **2014**, *4*, 28107–28110.



Kristýna Jelínková

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

Synthesis and supramolecular behaviour  
of multitopic cubane-based ligands

Teze disertační práce

Vydala Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně,

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

Náklad: vyšlo elektronicky

Sazba: Ing. Kristýna Jelínková, Ph.D.

Publikace neprošla jazykovou ani redakční úpravou.

Rok vydání 2020

Pořadí vydání: první

ISBN 978-80-7454-953-3

