

## MAKROCYKlickÉ ANIONTOVÉ RECEPTORY A JEJICH PŘEDSTAVITELÉ – BAMBUSURILY

VÁCLAV HAVEL<sup>a</sup> a VLADIMÍR ŠINDELÁŘ<sup>a,b,\*</sup>

<sup>a</sup> Ústav chemie, Masarykova univerzita, Kamenice 5, 625 00 Brno, <sup>b</sup> Centrum pro výzkum toxických látek v prostředí, Masarykova univerzita, Kamenice 3, 625 00 Brno  
sindelar@chemi.muni.cz

Došlo 8.11.11, přijato 29.3.12.

Klíčová slova: receptory aniontů, supramolekulární chemie, bambusurily, glykolorily, makrocykly

### Obsah

1. Úvod
2. Receptory aniontů
  - 2.1. Významné anionty
  - 2.2. Přehled makrocyklických receptorů aniontů
    - 2.2.1. Kladně nabitě receptory
    - 2.2.2. Neutrální receptory
    - 2.2.3. Receptory obsahující atom kovu
3. Bambusurily
  - 3.1. Syntéza bambusurilů
  - 3.2. Supramolekulární vlastnosti bambusurilů
4. Závěr

### 1. Úvod

Anionty zaujímají velmi důležitou úlohu v biologických systémech, zároveň však patří mezi jedny z nejzávažnějších nečistot ve volné přírodě. Selektivní rozpoznávání, vázání a odstraňování aniontů by proto nepochybně našlo uplatnění v mnoha odvětvích. Za tímto účelem jsou připravovány tzv. receptory aniontů, které jsou schopny anionty vázat prostřednictvím nekovalentních vazeb. Podle účelu použití receptoru je pak vhodnou chemickou modifikací upravována síla interakce s určitým aniontem, a to i ve vztahu k ostatním aniontům.

Bambusurily jsou novou třídou makrocyklických molekul, které jsou schopny vytvářet stabilní komplexy s mnoha anionty a současně je selektivně vázat. Vhodnou modifikací struktury makrocyklu lze dosáhnout toho, že jsou bambusurily schopny se rozpouštět a účinně vázat

anionty jak v nepolárních rozpouštědlech, tak i ve vodných roztocích. Tyto makrocykly jsou také zajímavé svou jednoduchou přípravou z levných komerčně dostupných reagentů.

### 2. Receptory aniontů

Rozpoznávání a transport aniontů se odehrává v mnoha biochemických procesech. Většina koenzymů a substrátů se v živých systémech nachází právě ve formě aniontů. Z toho můžeme usuzovat, že syntetické receptory by mohly sloužit k včasnému rozpoznání mnoha chorob. Například cystická fibróza je závažná genetická choroba, jejíž pravděpodobná příčina spočívá v mutaci, při které dojde ke změně sekvence aminokyselin proteinů tvořících iontové kanálky v buněčných membránách. Funkcí kanálků je cílený přenos chloridových aniontů přes membránu. Zmíněná mutace pozmění selektivitu daného kanálku vůči chloridovému aniontu<sup>1</sup>.

Makrocykly schopné léčiva vázat a po aplikaci externího impulsu je kvantitativně uvolnit by našly uplatnění v cílené léčbě. Léčivo ve formě komplexu totiž představuje výrazně menší zátěž pro organismus pacienta. Navíc léčivo vázané v komplexu je často lépe rozpustné ve vodných roztocích a také odolnější vůči degradaci. Po dosažení cílové tkáně by se měl komplex rozpadnout, například vlivem odlišného pH v nemocné tkáni, a tím aktivní látku uvolnit. V průmyslu by mohly být aniontové receptory využity jako katalyzátory, případně jako mikroreaktory, ve kterých by docházelo k samotné chemické reakci. Anionty zanesené lidskou činností do přírody v měřítku větším, než je ekosystém schopný odstranit, představují značné riziko. Systémy použitelné pro jejich opakovanou separaci by jistě našly mnoho aplikací<sup>2</sup>.

Navzdory svému potenciálu je oblast receptorů aniontů méně popsána ve srovnání se systémy rozpoznávající kationty. A to i přes to, že první receptory aniontů i kationtů byly popsány ve stejném období na konci sedmdesátých let minulého století<sup>3,4</sup>. Důvod pro pomalejší rozvoj oblasti aniontových receptorů spočívá v tom, že návrh účinného receptoru aniontů je mnohem obtížnější než receptoru pro kationty. Anionty jsou většinou větší než kationty, které se nacházejí ve stejné periodě, a také mají nižší hustotu povrchového náboje. Tyto vlastnosti snižují efektivitu elektrostatických interakcí mezi anionty a receptory, které jsou používány pro jejich komplexaci. Navíc receptor musí mít dostatečnou afinitu k danému aniontu, aby mohl konkurovat protickým rozpouštědlům, které výborně anionty sol-

\* Autor článku byl oceněn Českou společností chemickou Cenou Alfreda Badera I za organickou chemii za r. 2010.

vatuji<sup>5</sup>. Anionty je také potřeba studovat v určité oblasti pH, jinak se totiž mohou některé anionty protonovat a vznikat z nich neutrální částice.

Další vlastností aniontů, se kterou je potřeba počítat při syntéze vhodných receptorů, je jejich vysoká tvarová různorodost. Proto jsou nejčastěji studovanými právě sférické anionty halogenidů. Svým jednoduchým kulovitým tvarem se nejvíce podobají kationtům kovů. Pokud je třeba dosáhnout co nejvyšší stability komplexu, je nezbytné receptor cíleně navrhnout tak, aby vyhovoval tvaru a vazebným možnostem aniontu<sup>6</sup>. V tabulce I je uveden přehled běžných aniontů seřazených do skupin podle tvaru. Receptor může být schopen vázat i skupinu aniontů, pro které nebyl původně určen, ale tyto interakce nikdy nebudou tak silné jako pro anionty tvarově korespondující s předorganizovaným vazebným místem receptoru.

### 2.1. Významné anionty

V přírodě jsou nejčastějšími anionty halogenidy, sírany, dusičnany, fosforečnany a uhličitany. Jejich koncentrace nezdá se záviset na lidské činnosti. Sírany a dusičnany byly a někde stále jsou produkovány ve velkých množstvích ve spalínách a po rozpuštění dopadají zpět na povrch ve formě kyselých dešťů<sup>7</sup>. V místech, kde bylo zavedeno čištění plyných zplodin, jejich koncentrace začala klesat a nyní je už potřeba dodávat sírany rostlinám, které vyžadují jejich vyšší koncentrace, ve formě hnojiv. Změny v půdním hospodářství také omezily množství dusičnanů a fosforečnanů přecházejících z polí do povrchových vod. Stále však můžeme v létě slyšet ze sdělovacích prostředků o nadměrném růstu řas a sinic, tzv. eutrofizaci vod, která je způsobena právě přítomností dusičnanů a fosforečnanů. Jejich zvýšená koncentrace značně podporuje růst těchto

organismů, které však po spotřebování všech živin masově odumřou. Z rozkládající se organické hmoty se navíc uvolňují toxické látky a může tak dojít k úhynu mnoha vodních živočichů<sup>8</sup>.



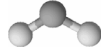



V poslední době se stále zvyšuje koncentrace antropogenních aniontů, tedy takových, které se v přírodě přirozeně nevyskytují. Problematickými anionty jsou např. arseničnany a kyanidy. Jsou toxické a z prostředí je lze odstranit jen obtížně. Ačkoli je toxicita kyanidu známá již dlouho, je tento aniont stále používán při těžbě drahých kovů. Akutní otravu kyanidem je možné léčit pomocí protijedů, které však mají vážné vedlejší účinky. Jejich použití je navíc limitováno obtížným určením, jaké koncentraci aniontu byla oběť vystavena, protože kyanid má v krvi velmi nízkou stabilitu<sup>9</sup>.

Receptory aniontů by své uplatnění našly i při přepracování a likvidaci jaderného odpadu. Přítomnost i malého množství síranových aniontů způsobuje velké problémy při likvidaci odpadu z jaderných elektráren. Největší problémy jsou s odstraněním radioaktivního technecia ve formě  $^{99}\text{TeO}_4^-$ , a jodidu, převážně isotopu  $^{129}\text{I}^-$ , protože separační postupy jsou optimalizovány převážně na kationty radioaktivních kovů. Radioaktivní odpad je po odstranění radioaktivních kationtů dlouhodobě uskladněn nejčastěji ve skalních masivech. Odtud se však nebezpečné anionty mohou uvolnit, protože se jen málo adsorbují v horninách a vykazují vysokou pohyblivost v půdách a sedimentech. V případě jejich úniku do přírody pak dojde ke kontaminaci značné oblasti<sup>10</sup>.

### 2.2. Přehled makrocyclických receptorů aniontů

Receptory aniontů je možné rozdělit do skupin podle toho, jaký je jejich celkový náboj a zda obsahují atom kovu.

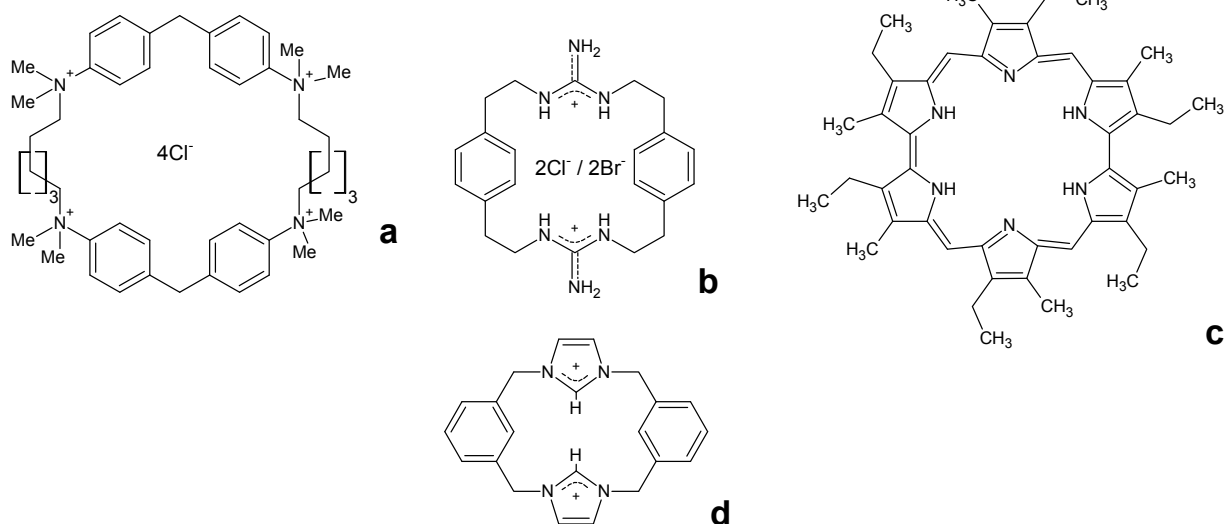
Tabulka I  
Přehled studovaných aniontů a jejich tvarů

Anionty	Tvar aniontu	
$\text{F}^-$ , $\text{Cl}^-$ , $\text{Br}^-$ , $\text{I}^-$	sférický	
$\text{N}_3^-$ , $\text{CN}^-$ , $\text{SCN}^-$ , $\text{HF}_2^-$ , $\text{I}_3^-$ , $\text{OH}^-$	lineární	
$\text{NO}_2^-$ , $\text{RCO}_2^-$	tvar V	
$\text{CO}_3^{2-}$ , $\text{NO}_3^-$	rovnostranný trojúhelník (trigonálně planární)	
$\text{SO}_4^{2-}$ , $\text{PO}_4^{3-}$ , $\text{MnO}_4^-$ , $\text{BF}_4^-$	tetraedrický	
$\text{Fe}(\text{CN})_6^{4-}$ , $\text{Co}(\text{CN})_6^{3-}$ , $\text{PF}_6^-$	oktaedrický	

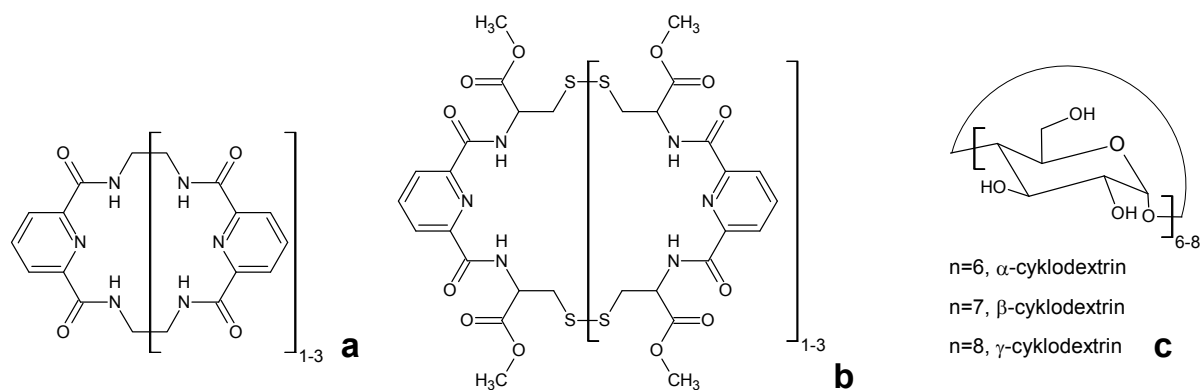
### 2.2.1. Kladně nabité receptory

První velkou skupinou makrocyclických receptorů jsou kladně nabití receptory. Jako příklad lze uvést receptory obsahující jeden z následujících strukturálních motivů:

Kvartérní amoniové skupiny<sup>11</sup> (obr. 1a). Po protonaci aminoskupin již kolem pH 7 vzniká kladně nabitý receptor, který vykazuje silnou afinitu vůči aniontům v organických rozpouštědlech i vodném prostředí. Tyto makrocycly jsou zvláště vhodné pro rozpoznávání oxoaniontů (karboxylátů, síranů, fosforečnanů a nitrátů). Vzniklý komplex je stabilizován silnými elektrostatickými interakcemi a také tvorbou vodíkových můstků. Nevýhoda těchto receptorů spočívá v úzké oblasti pH, ve které jsou jejich aminoskupiny protonovány, ale zároveň v ní nedochází k protonaci některých studovaných aniontů. Příkladem může být kyanidový anion, který je protonován z 50 % již při pH 9,21 (cit.<sup>12</sup>).



Obr. 1. Příklady kladně nabitých makrocyclických receptorů aniontů. Receptory obsahující kvartérní amoniové skupiny (a), guanidinium (b), protonované porfyriny (c) a imidazolium (d)



Obr. 2. Příklady neutrálních makrocyclických receptorů aniontů obsahující amidy (a), peptidy (b) a hydroxylové skupiny (c)

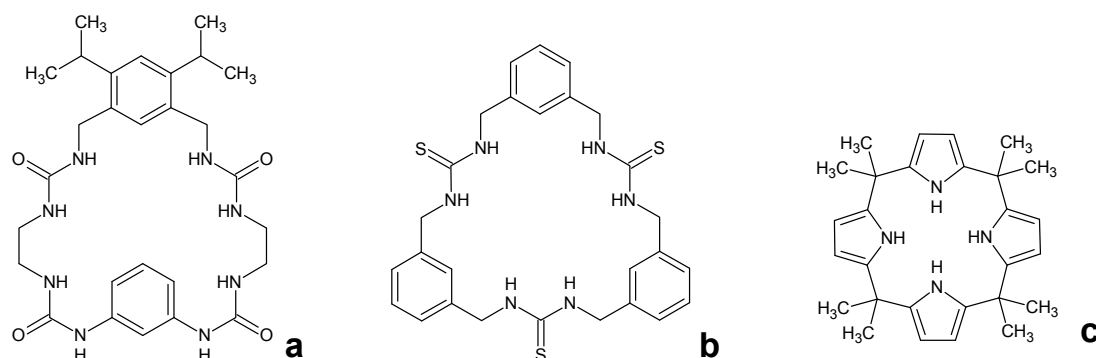
Guanidinium<sup>13</sup> (obr. 1b). Tato skupina je schopna stabilizovat komplexy s oxo-anionty dvěma paralelními vodíkovými vazbami, což zvyšuje jejich stabilitu v polárním organickém i vodném prostředí.

Protonované porfyriny<sup>14</sup> (obr. 1c). Pyrrolové jednotky v porfyrinech obsahují klasické pyrrolové NH skupiny, ale také sp<sup>2</sup> hybridizované dusíkové atomy, které se mohou protonovat už v neutrálním prostředí.

Imidazolium<sup>15</sup> (obr. 1d). Tato skupina se od ostatních zmíněných liší tím, že poskytuje zvláštní typ vodíkové vazby <sup>+</sup>CH...A<sup>-</sup>. Výhodou tohoto typu receptoru je, že k jeho deprotonaci dochází až v silně bazickém prostředí.

### 2.2.2. Neutrální receptory

Tento druh receptorů využívá k rozpoznávání aniontů funkční skupiny, které se mohou účastnit tvorby vodíko-



Obr. 3. Příklady neutrálních makrocyclických receptorů aniontů vycházející z močoviny (a), thiomčoviny (b) a pyrrolu (c)

vých vazeb, aniž by receptor nesl kladný náboj. Zvláště pak amidické, močovinnové a thiomčovinnové funkce jsou velmi používaným strukturním motivem v přírodních i syntetických receptorech aniontů. Dokonce i amidická struktura proteinů může posloužit jako donor vodíkových vazeb pro vázání aniontů.

Makrocikly s amidickými strukturními motivy<sup>16</sup> (obr. 2a). Amidy vytvářejí stabilní komplexy pomocí vodíkových vazeb. Jejich syntéza je relativně jednoduchá a umožňuje vytvářet makrocikly s přesně definovanými rozměry dutin.

Cyklické peptidy<sup>17</sup> (obr. 2b). Syntetické receptory na bázi peptidů se v posledních letech začínají stále více rozvíjet. Tyto receptory jsou využívány při studiích objasňujících, jakou roli hrají supramolekulární vlastnosti aminopeptidů v přírodě. Tyto receptory jsou připravovány z aminokyselin, přírodních i syntetických, které jsou snadno dostupné.

Hydroxy-substituované receptory<sup>18</sup> (obr. 2c). Hydroxy-skupiny patří mezi nejznámější partnery tvořící vodíkové vazby. Jejich nevýhoda spočívá v možnosti deprotonace v bazickém prostředí.

Močoviny (thiomčoviny)<sup>19,20</sup> (obr. 3a, b) jsou populární skupiny používané pro vázání aniontů, protože poskytují dvě vodíkové vazby v optimální vzdálenosti pro řadu záporně nabitých hostů. Navíc jsou tyto strukturní

motivy relativně snadno připravitelné a umožňují spojování jednotlivých celků v komplexní makrociklus.

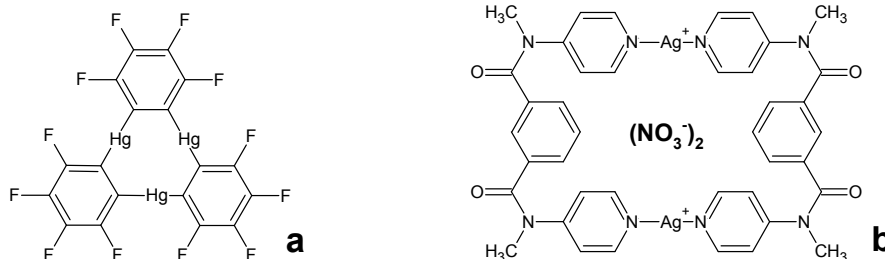
Neutrální kalixpyrroly<sup>21</sup> (obr. 3c) vytváří komplexy s anionty pouze na základě vodíkových vazeb. Selektivita komplexace je vyšší než u receptorů využívajících elektrostatické interakce, protože vodíkové vazby jsou směrové.

### 2.2.3. Receptory aniontů obsahující atomy kovů

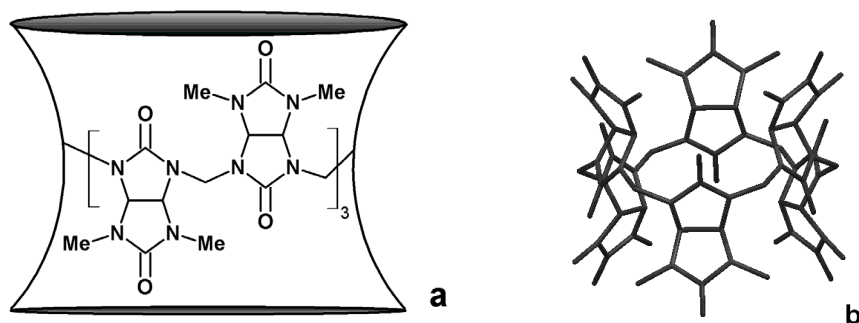
Výhodou těchto receptorů je silná iontová interakce kladně nabitého atomu kovu s aniontem, která navíc bývá podpořena tvorbou vodíkových vazeb mezi aniontem a skupinami nebo ligandy vázanými na vazebné centrum. Nejčastěji používanými prvky jsou bór, cín, rtuť (obr. 4a)<sup>22</sup>, ale nalezneme také receptory obsahující křemík, měď, železo, kadmium, kobalt, zinek, lanthanoidy, stříbro (obr. 4b)<sup>23</sup>, platinu, palladium a tento výčet by mohl dále pokračovat. Kov obsažený v těchto receptorech se navíc může účastnit oxidačně redukčních případně i luminescenčních pochodů, které mohou být využity pro detekci aniontů.

## 3. Bambusurily

Bambus[6]juril byl poprvé připraven v naší pracovní skupině a první výsledky byly publikovány začátkem roku 2010 (cit.<sup>24</sup>). Bambus[6]juril je makrociklus skládající se



Obr. 4. Příklady makrocyclických receptorů aniontů obsahujících rtuť (a) a stříbro (b)

Obr. 5. Molekulová (a) a krystalová (b) struktura  $\text{Me}_{12}\text{BU}[6]$ 

z šesti 2,4-dimethylglykolurilových jednotek, které spojuje šest methylenových můstků umístěných v jedné rovině. V pevné fázi i v roztoku zaujímají glykolurilové jednotky střídavou konformaci, ve které vodíky jejich methinových skupin míří do středu dutiny makrocyklu (obr. 5). Struktura bambus[6]urilu připomíná část bambusového stébla, z čehož vychází první část jeho triviálního názvu. Druhá část – uril – ukazuje na to, že nejmenší stavební jednotkou tohoto makrocyklu je močovina. Aby bylo možné bambus[6]uril odlišit od jeho derivátů, byl později jeho název upraven na dodekamethylbambus[6]uril ( $\text{Me}_{12}\text{BU}[6]$ ). Tento triviální název popisuje skutečnost, že  $\text{Me}_{12}\text{BU}[6]$  obsahuje 12 methylových skupin a je tvořen 6 glykolurilovými jednotkami. Nové deriváty jsou nyní pojmenovávány odpovídajícím způsobem.

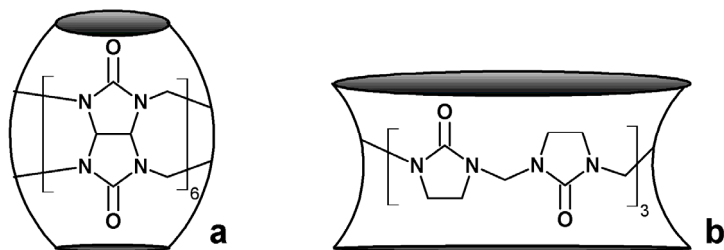
Bambus[6]uril se svou strukturou podobá dalším dvěma skupinám makrocyclických receptorů – cucurbit[6]urilu ( $\text{CB}[6]$ )<sup>25</sup> a hemicucurbit[6]urilu (hemi $\text{CB}[6]$ )<sup>26</sup> (obr. 6). Bambus[6]uril je stejně jako  $\text{CB}[6]$  tvořen jednotkami glykolurilů. Ty jsou však v případě  $\text{CB}[6]$  spojeny vedle sebe dvěma řadami methylenových můstků. Vodíkové atomy methinových CH skupin navíc míří ven ze struktury  $\text{CB}[6]$ . To způsobí, že dutina makrocyklu je v porovnání s  $\text{Me}_{12}\text{BU}[6]$  méně pozitivně nabitá a naopak negativní náboj je koncentrován na okrajích makrocyklu. Takové rozložení elektronové hustoty má za následek, že cucurbiturily jsou schopny silně vázat kladně nabitě molekuly a ionty.

Základní stavební jednotkou hemicucurbit[6]urilu je imidazolidin-2-on, který připomíná polovinu glykolurilu. Stejně jako  $\text{Me}_{12}\text{BU}[6]$  i hemi $\text{CB}[6]$  je schopen vázat anionty. Konformace stavebních jednotek je stejně jako u  $\text{Me}_{12}\text{BU}[6]$  střídavá. Vzhledem k vyšší pohyblivosti jednotek imidazolidin-2-onu se může v roztoku nacházet i v méně výhodném kónickém uspořádání, ve kterém všechny karbonylové skupiny směřují na jednu stranu kruhu a makrocyklus je tak schopen vázat i kationty<sup>26</sup>.

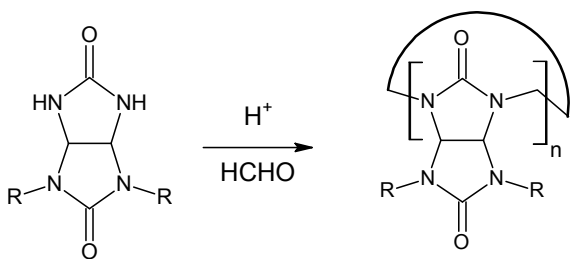
První bambusuril byl navržen a následně syntetizován na základě znalostí cucurbiturilů a hemicucurbiturilů. Jak bude ukázáno dále, syntéza a především supramolekulární chování bambusurilů jsou v některých aspektech značně odlišné od těchto dvou typů makrocyclických sloučenin.

### 3.1. Syntéza bambusurilů

$\text{Me}_{12}\text{BU}[6]$  je připravován z 2,4-dimethylglykolurilu (2,4-dimethyl-2,4,6,8-tetraazabicyklo[3.3.0]octan-3,7-dionu) kyselé katalyzovanou reakcí s formaldehydem. Je výhodné tuto reakci provádět v prostředí zředěné kyseliny chlorovodíkové. Nejenže tato kyselina upravuje pH roztoku, ale navíc poskytuje chloridový aniont, který slouží jako templát. Vzniklý makrocyklus je pak izolován ve formě komplexu s HCl. Reakce je prováděna 1 h při 45 °C a po té 24 h při laboratorní teplotě (tab. II). Komplex  $\text{Me}_{12}\text{BU}[6]$  s chloridovým iontem se při reakci sráží z roztoku. Lze ho tedy jednoduše izolovat filtrací a získat



Obr. 6. Struktura cucurbit[6]urilu (a) a hemicucurbit[6]urilu (b)

Tabulka II  
Příprava bambusurilů


Bambusuril	R	<i>n</i>	Reakční podmínky	Výtěžek [%]
Me <sub>12</sub> BU[6]	methyl	6	5,4 M HCl, 45 °C (1 h) → 25 °C (24 h)	30
Pr <sub>12</sub> BU[6]	propyl	6	5,4 M HCl, 100 °C (75 min)	15
Bn <sub>8</sub> BU[4]	benzyl	4	<i>p</i> -toluensulfonová kyselina, CHCl <sub>3</sub> , reflux (24 h)	57
Bn <sub>12</sub> BU[6]	benzyl	6	<i>p</i> -toluensulfonová kyselina, toluen, TBAI, reflux (22 h)	65

čistý po promytí zředěnou kyselinou chlorovodíkovou<sup>24</sup>. Aniont je možné vytěsnit z Me<sub>12</sub>BU[6] přidávkem  $\Gamma^-$  ve formě HI, který je makrocyklem vázán silněji v porovnání s chloridem. Z tohoto komplexu lze  $\Gamma^-$  uvolnit oxidací na neutrální I<sub>2</sub>, který již s Me<sub>12</sub>BU[6] neinteraguje. Vhodnými způsoby oxidace jsou buď přidávek peroxidu do roztoku makrocyklu nebo fotooxidace katalyzovaná oxidem titaničitým. Makrocyklus bez aniontu je ale velmi málo rozpustný v jakémkoli z testovaných rozpouštědel. Rozpouští se až v přítomnosti vhodného aniontu, se kterým okamžitě vytváří stabilní komplex<sup>27</sup>.

Po přípravě prvního bambusurilu – Me<sub>12</sub>BU[6] bylo nutné zjistit, zda lze podobně připravit i další makrocykly, ve kterých jsou methylové skupiny nahrazeny jinými skupinami. To bylo demonstrováno získáním Pr<sub>12</sub>BU[6], který byl syntetizován za podobných reakčních podmínek jako Me<sub>12</sub>BU[6], avšak vycházelo se z 2,4-dipropylglykolurilu. Reakce je také prováděna v roztoku 5,4 M kyseliny chlorovodíkové, ale vyžaduje vyšší reakční teplotu 100 °C. Za laboratorní teploty totiž nedochází k makrocyklizaci a vznikají pouze ve vodě rozpustné oligomery<sup>28</sup>.

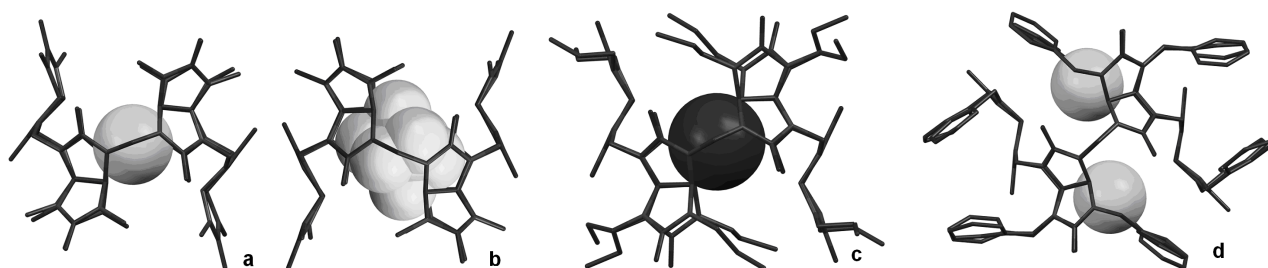
Oba připravené bambusurily se nerozpouštěly v žádném z testovaných čistých rozpouštědel. Do roztoku přecházely pouze ve směsích rozpouštědel jako je chloroform/methanol nebo acetonitril/voda. Rozhodli jsme se proto připravit derivát bambusurilu, kde jsou na dusíkové atomy glykolurilových jednotek navázány benzylové skupiny. Protože je benzylová skupina hydrofobní, připravený derivát by měl být velmi dobře rozpustný v běžných organických rozpouštědlech. Navíc se benzyl používá jako chránicí skupina, tudíž by mohl sloužit k přípravě nesubstituovaného bambusurilu. Vzhledem k lipofilitě benzylových substituentů byla reakce prováděna namísto ve vodném prostředí v chloroformu. Kyselina chlorovodíková byla nahrazena slabší kyselinou *p*-toluensulfonovou, protože za katalýzy silnými kyselinami dochází k nežádoucí

reakci aldehydu s benzylovými substituenty glykolurilu. Při reakci však nedošlo k vytvoření předpokládaného šestičlenného cyklu, ale byl izolován čtyřčlenný benzylovaný homolog bambusurilu Bn<sub>8</sub>BU[4]. Vznik tohoto derivátu byl překvapující vzhledem k tomu, že obsahuje pouze čtyři glykolurilové jednotky. Takto malé cykly nebyly dosud u cucurbiturilů ani hemicucurbiturilů pozorovány<sup>28</sup>.

Šestičlenný benzylovaný homolog bambusurilu Bn<sub>12</sub>BU[6] byl připraven za podobných podmínek jako Bn<sub>8</sub>BU[4]. Aby vznikl Bn<sub>12</sub>BU[6], bylo nezbytné provádět reakci s vhodným templátem, jako jsou anionty chloridové a jodidové. Anionty bylo nezbytné použít ve formě tetrabutylamoniových solí, které jsou rozpustné v aprotických organických rozpouštědlech, v nichž se reakce provádí. Bn<sub>12</sub>BU[6] vzniká ve směsi s nižším homologem Bn<sub>8</sub>BU[4], jehož vznik je možné potlačit, ale nelze mu zcela zabránit. Pokud je při cyklizační reakci přítomen chlorid, je vázán ve vznikajícím Bn<sub>12</sub>BU[6]. Během izolace směsi makrocyklů je ale možné chloridový aniont z makrocyklu odstranit povařením v MeOH. Získaný pevný podíl pak obsahuje směs produktů Bn<sub>8</sub>BU[4] a Bn<sub>12</sub>BU[6] bez aniontu. Čistý Bn<sub>12</sub>BU[6] je izolován varem v acetonitrilu a jeho filtrací za horka, kdy dojde k odstranění Bn<sub>8</sub>BU[4] na základě rozdílů v rozpustnostech obou makrocyklů. Druhým způsobem izolace Bn<sub>12</sub>BU[6] je krystalizace z chlorovaných rozpouštědel<sup>28</sup>.

### 3.2. Supramolekulární vlastnosti bambusurilů

Největší potenciál bambusurilů pro budoucí aplikace spočívá v jejich supramolekulárních vlastnostech. Důležité je především vědět, s jakými hosty vytváří makrocyklus komplexy a jak stabilní tyto komplexy jsou. Významnou roli hraje i selektivní odezva receptoru vůči jednotlivým analytům. Pokud makrocyklus vytváří velmi stabilní komplexy s hosty, ale nevykazuje vůči některým preference, je



Obr. 7. Krystalové struktury komplexů různě substituovaných bambus[6]urilů s anionty:  $\text{Me}_{12}\text{BU}[6]\cdot\text{Cl}^-$  (a),  $\text{Me}_{12}\text{BU}[6]\cdot\text{BF}_4^-$  (b),  $\text{Pr}_{12}\text{BU}[6]\cdot\text{I}^-$  (c), a  $\text{Bn}_{12}\text{BU}[6]\cdot 2\text{Cl}^-$  (d). Ze struktur byly pro přehlednost vynechány kationty a molekuly rozpouštědel

méně pravděpodobné, že by se mohl uplatnit jako receptor.

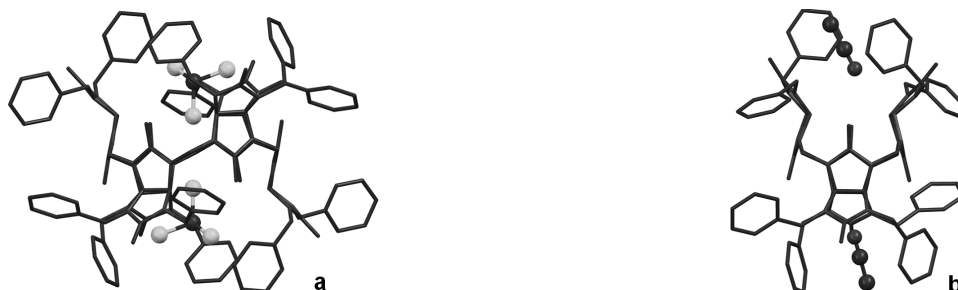
Supramolekulární vlastnosti bambusurilů byly studovány v pevné fázi i v roztoku. Podoba komplexů v pevné fázi byla určena pomocí rentgenové krystalografie. Na obr. 7 je uvedeno několik takto získaných krystalových struktur. Bambusurily nesoucí methylové a propylové skupiny  $\text{Me}_{12}\text{BU}[6]$  a  $\text{Pr}_{12}\text{BU}[6]$  vytvářejí s halogenidy i s aniontem  $\text{BF}_4^-$  obdobné komplexy. Ve všech případech makrocyklus váže jen jeden aniont, který se nachází uprostřed dutiny makrocyklu<sup>27</sup>. Vzhledem k tomu, že glykolu-  
rilové jednotky jsou v bambusurilu spojeny pouze jednou řadou methylenových můstků, je tento makrocyklus flexibilní. Velikost vnitřního prostoru bambusurilu se tak může přizpůsobit velikosti aniontu. Z tohoto důvodu je  $\text{Me}_{12}\text{BU}[6]$  schopen vázat také tvarově různorodé anionty jako jsou sferické halogenidy různých poloměrů, ale také tetrahedrální  $\text{BF}_4^-$  (tab. I).

V případě benzylových derivátů bambusurilu dochází v pevné fázi k vytváření komplexů, ve kterých jsou v dutině makrocyklu vázány hned dva anionty (obr. 7). To dokládá např. komplex  $\text{Bn}_{12}\text{BU}[6]$  s chloridovým aniontem. Dva chloridové ionty však nejsou umístěny v centru dutiny, ale nacházejí se v ústích dvou portálů makrocyklu. Stejný makrocyklus obdobně váže i dvě molekuly chloroformu (obr. 8). Bambusuril  $\text{Bn}_8\text{BU}[4]$  s nejmenším průmě-

rem dutiny není schopen vytvářet inkluzní komplex s anionty. V pevném stavu ale byly izolovány jeho komplexy s acetonitrilem o stechiometrii  $\text{Bn}_8\text{BU}[4]:\text{CH}_3\text{CN}$  1:2 (obr. 8). Schopnost benzylových derivátů bambusurilu vytvářet komplexy vyšších řádů můžeme hledat v přítomnosti objemných hydrofobních benzylových substituentů, které zvětšují dutinu makrocyklu<sup>28</sup>.

Pro většinu aplikací bambusurilů je rozhodující, aby vázaly ionty nejen v pevném stavu, ale především v roztoku. Tvorba komplexů byla zkoumána podle zvoleného derivátu bambusurilu ve směsích chloroform/methanol, acetonitril/voda nebo v čistém chloroformu. V závislosti na stabilitě komplexu byly ke stanovení stability komplexů použity  $^1\text{H}$  NMR spektroskopie a izotermální titrační kalorimetrie. Použití spektrofotometrických metod je značně problematické vzhledem k nízké absorbanci bambusurilů a jejich komplexů při vlnových délkách nad 200 nm.  $\text{Me}_{12}\text{BU}[6]$  je bez přítomnosti aniontu špatně rozpustný ve všech studovaných rozpouštědlech. Tato jeho vlastnost umožnila stanovit konstanty stability jeho komplexů s chloridem i s dalšími anionty pomocí tzv. rozpustnostních měření<sup>27,29</sup>.

Získané výsledky ukázaly, že zatímco všechny šestičlenné deriváty bambusurilu vykazují vysokou afinitu k halogenidům, čtyřčlenný makrocyklus  $\text{Bn}_8\text{BU}[4]$



Obr. 8. Krystalové struktury komplexů benzy-substituovaných bambusurilů s neutrálními molekulami:  $\text{Bn}_{12}\text{BU}[6]\cdot 2\text{CHCl}_3$  (a) a  $\text{Bn}_8\text{BU}[4]\cdot 2\text{CH}_3\text{CN}$  (b). Ze struktur byly pro přehlednost vynechány molekuly rozpouštědla, které se nenachází v kavitě makrocyklu

Tabulka III

Asociační konstanty  $K_a$  ( $1 \text{ mol}^{-1}$ ) vzniku komplexů bambusurilů s anionty v různých prostředích

Aniont	$\text{Bn}_{12}\text{BU}[6] \text{CHCl}_3$	$\text{Me}_{12}\text{BU}[6] \text{CH}_3\text{OH}/\text{CHCl}_3$ (1:1)	$\text{Me}_{12}\text{BU}[6] \text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (1:1)
$\text{F}^-$	$8,6 \cdot 10^5$	--- <sup>a</sup>	--- <sup>a</sup>
$\text{Cl}^-$	$3,0 \cdot 10^6$	$3,8 \cdot 10^5$	$7,8 \cdot 10^2$
$\text{Br}^-$	$3,7 \cdot 10^8$	$4,0 \cdot 10^7$	$4,8 \cdot 10^4$
$\text{I}^-$	$3,8 \cdot 10^9$	$4,0 \cdot 10^8$	$8,9 \cdot 10^5$

<sup>a</sup>Tvorba komplexu nebyla pozorována

s těmito anionty v roztoku neinteraguje. Jak vyplývá z hodnot asociačních konstant ( $K_a$ ) uvedených v tab. III, je stabilita komplexů šestičlenných makrocyclů závislá jak na zkoumaném aniontu, tak i na typu použitého rozpouštědla. Stabilita komplexů roste se zvyšující se velikostí halogenidu. Interakce aniont – makrocyclus je nejsilnější v nepolárním aprotickém prostředí, kdy použité rozpouštědlo nejméně solvuje aniont a vznik komplexu je tak usnadněn. Nezávisle na substituci bambusurilového derivátu a prostředí jsou však hodnoty selektivit pro stejnou dvojici aniontů srovnatelné. Selektivitou je zde míněno, kolikrát silněji je daný makrocyclus schopen vázat jeden aniont iont než druhý (poměr asociačních konstant dvou komplexů tvořených stejným makrocyclem, ale dvěma různými anionty).

#### 4. Závěr

Aniontové receptory představují nadějnou skupinu sloučenin, které jsou na základě nekovalentních interakcí schopny rozpoznávat, přepravovat či odstraňovat požadované anionty. Se zvyšujícím se celkovým poznáním světa vzrůstá i potřeba použití těchto receptorů především v environmentálních a biochemických oborech. Bambusurily jsou nová skupina receptorů aniontů, která se vyznačuje snadnou přípravou, levnými surovinami a především výjimečnými supramolekulárními vlastnostmi. Bude zajímavé sledovat, jak se bambusurily na poli receptorů aniontů v budoucnosti prosadí.

*Za podporu našeho výzkumu děkujeme Grantové agentuře České republiky (grant P207/10/0695) a Evropské unii (CETOCOEN, CZ.1.05/2.1.00/01.0001; projekt spravovaný MŠMT ČR). V. H. děkuje programu Brno Ph.D. Talent, financovanému statutárním městem Brno.*

#### LITERATURA

- Berger H. A., Anderson M. P., Gregory R. J., Thompson S., Howard P. W., Maurer R. A., Mulgan R., Smith A. E., Welsh M. J.: *J. Clin. Invest.* **88**, 1422 (1991).
- Sessler J. L., Gale P. A., Cho W. S.: *Anion Receptor Chemistry*, RCS Publishing, Cambridge 2006.
- Pedersen C. J.: *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 7017 (1967).
- Park C. H., Simmons H. E.: *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 2431 (1968).
- Katayev E. A., Sessler J. L., Ustynyuk Yu. A.: *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **58**, 1785 (2009).
- Kang S. O., Begum R. A., Bowman-James K.: *Angew. Chem. Int. Ed.* **45**, 7882 (2006).
- Pham M., Muller J. F., Brasseur G. P., Granier C., Mégie G.: *Atmos. Environ.* **30**, 1815 (1996).
- Smith V. H., Tilman G. D., Nekola J. C.: *Environ. Pollut.* **100**, 179 (1999).
- Baud F. J.: *Hum. Exp. Toxicol.* **26**, 191 (2007).
- Tagami K., Uchida S.: *Chemosphere* **38**, 963 (1999).
- Schneider H. J., Blatter T., Simova S., Theis I.: *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **62**, 580 (1989).
- Ang K. P.: *J. Chem. Soc.* 3822 (1959).
- Dietrich B., Fyles T. M., Lehn J.-M., Pease L. G., Fyles D. L.: *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **59**, 934 (1978).
- Furuta H., Morishima T., Král V., Sessler J. L.: *Supramol. Chem.* **3**, 5 (1993).
- Alcalde E., Alvarez-Rúa C., García-Granda S., García-Rodríguez E., Mesquida N., Pérez-García L.: *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **6**, 295 (1999).
- Szumna A., Jurczak J.: *Eur. J. Org. Chem.* **21**, 4031 (2001).
- Ranganathan D., Haridas V., Karle I. L.: *J. Am. Chem. Soc.* **120**, 2695 (1998).
- Kano K., Tanaka N., Negi S.: *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 3689.
- Lee K. H., Hong J. I.: *Tetrahedron Lett.* **41**, 6083 (2000).
- Snellink-Ruël B. H. M., Antonisse M. M. G., Engbersen J. F. J., Timmerman P., Reinhoudt D. N.: *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 165.
- Gale P. A., Sessler J. L., Král V., Lynch V.: *J. Am. Chem. Soc.* **118**, 5140 (1996).
- Shur V. B., Tikhonova I. A.: *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **52**, 2539 (2003).
- Yue N. L. S., Jennings M. C., Puddephatt R. J.: *Inorg. Chem.* **44**, 1125 (2005).



24. Švec J., Nečas M., Šindelář V.: *Angew. Chem. Int. Ed.* **49**, 2378 (2010).
25. Lagona J., Mukhopadhyay P., Chakrabarti S., Isaacs L.: *Angew. Chem. Int. Ed.* **44**, 4844 (2005).
26. Miyahara Y., Goto K., Oka M., Inazu T.: *Angew. Chem., Int. Ed.* **43**, 5019 (2004).
27. Švec J., Dušek M., Fejfarová K., Štacko P., Klan P., Kaifer A. E., Li W., Hudečková E., Šindelář V.: *Chem. Eur. J.* **17**, 5605 (2011).
28. Havel V., Švec J., Wimmerová M., Dušek M., Pojarová M., Šindelář V.: *Org. Lett.* **13**, 4000 (2011).
29. Révész Á., Schroder, D., Wimmerová M., Švec, J., Šindelář V.: *J. Phys. Chem. A* **115**, 11378 (2011).

**V. Havel<sup>a</sup> and V. Šindelář<sup>a,b</sup>** (<sup>a</sup> *Department of Chemistry, Masaryk University, Brno*, <sup>b</sup> *Research Centre for Toxic Compounds in Environment, Masaryk University, Brno*): **Macrocyclic Anion Receptors and Their Representatives – Bambusurils**

Anion recognition plays an important role in many areas of the natural world. Macrocyclic anion receptors and their potentials are outlined. Bambusurils, a family of glycoluril-based anion receptors, are described in detail.