

STŘEDOŠKOLSKÁ ODBORNÁ ČINNOST
Obor č. 3: Chemie

**Syntéza dodekabenzylbambus[6]urilu a studium
jeho interakcí s azidovými ionty**

Richard Uher
Jihomoravský kraj

Brno, 2018

STŘEDOŠKOLSKÁ ODBORNÁ ČINNOST

Obor č. 3: Chemie

Syntéza dodekabenzylbambus[6]urilu a studium jeho interakcí s azidovými ionty

Synthesis of dodecabenzylbambus[6]uril and study of its interactions with azide ions

Autoři: Richard Uher

Škola: Gymnázium Matyáše Lercha, Brno, Žižkova 55, příspěvková
organizace

Žižkova 55, 616 00 Brno

Kraj: Jihomoravský kraj

Konzultant: Mgr. Markéta Kandrnálová

Brno, 2018

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem svou práci SOČ vypracoval samostatně a použil jsem pouze prameny a literaturu uvedené v seznamu bibliografických záznamů.

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

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

V Brně dne 22.2.2018

.....

Richard Uher

Poděkování

Na prvním místě bych chtěl nejvíce ze všech poděkovat mé školitelce Mgr. Markétě Kandrnálové za veškerou pomoc a cenné rady při praktické i teoretické části a také za její trpělivost, která byla mnohdy více než potřeba. Dále bych chtěl poděkovat prof. Ing. Vladimíru Šindelářovi, Ph.D., který celý můj projekt zastřešoval a právě díky němu jsem mohl začít vytvářet tuto práci.

Samozřejmě bych chtěl také poděkovat mému učiteli chemie a genetiky Mgr. Martinovi Krejčímu za veškerou organizaci všeho možného i nemožného a obrovskou podporu, kterou jsem během tvorby práce potřeboval.

A v neposlední řadě děkuji kolegům-přátelům z chemického semináře na Gymnáziu Matyáše Lercha, protože právě díky nim je chemie a její studium to, co mě naplňuje a baví.

Anotace

Tato práce se zabývá studiem a syntézou supramolekulárního systému na bázi interakce mezi makrocyklem bambusurilem a azidovým anionem. V teoretické části popisují stručný úvod do supramolekulární chemie včetně nejdůležitějších nevazebných interakcí. Dále se zabývám různými metodami analýzy supramolekulárních vlastností látek a látkami, se kterými jsem pracoval nebo jsou s těmito látkami úzce spjaty. V praktické části jsem připravil dodekabenzylbambus[6]uril podle postupu známého z literatury. Následně jsem studoval jeho interakci s azidovým anionem pomocí ^1H NMR experimentů.

Klíčová slova

bambusurily, azidy, NMR spektroskopie, supramolekulární chemie

Annotation

This work focuses on study and sythesis of supramolecular system based on the interaction of macrocycle bambusuril and azide anion. In theoretical part I describe terse introduction to supramolecular chemistry including most important noncovalent interactions. Furthermore I deal with various methods of analysis of supramolecular properties of substances and with substances, that I worked with or that are with these substances closely linked. In practical part I prepared dodecabenzylbambus[6]uril according to the procedures known from literature. After that I studied its interactions with azide anion via ^1H NMR experiments.

Keywords

bambusurils, azides, NMR spectroscopy, supramolecular chemistry

OBSAH

Obsah.....	5
1. Úvod.....	7
2. Teoretická část.....	8
2.1. Supramolekulární chemie.....	8
2.2. Interakce v supramolekulární chemii.....	8
2.3. Analýza supramolekulárních vlastností chemických látek.....	10
2.3.1 Hmotnostní spektroskopie.....	10
2.3.2 Ultrafialová spektroskopie.....	11
2.3.3 Izotermální titrační kalorimetrie.....	11
2.3.4 Nukleární magnetická rezonance.....	11
2.4. Glykoluril.....	13
2.5. Cucurbit[n]uril.....	14
2.6. Bambus[n]uril.....	16
2.7. Azid.....	17
3. Diskuze výsledků.....	19
3.1. Úvod.....	19
3.2. Syntéza vedoucí k 4,5-dihydroxyimidazolidin-2-onu (DHI).....	19
3.3. Syntéza vedoucí k 1,3-dibenzylmočovině.....	20
3.4. Syntéza vedoucí k 2,4-dibenzylglykolurilu.....	21
3.5. Templátová syntéza vedoucí k dodekabenzylbambus[6]urilu.....	22
3.5.1 Odstranění aniontu z kavity $Bn_{12}BU_6$	23
3.6. Měření supramolekulárních vlastností $Bn_{12}BU_6$ s azidy.....	24
3.6.1 NMR titrace $Bn_{12}BU_6$ s $TBAN_3$	24
3.6.2 NMR kompetiční experiment $Bn_{12}BU_6$ s $TBAN_3$ a $TBAPF_6$	27

<u>4. Experimentální část.....</u>	<u>31</u>
<u>4.1. Přístrojové vybavení.....</u>	<u>31</u>
<u>4.2. Příprava 4,5-dihydroxyimidazolidin-2-onu (DHI) [19].....</u>	<u>31</u>
<u>4.3. Příprava 1,3-dibenzylmočoviny [19].....</u>	<u>32</u>
<u>4.4. Příprava 2,4-dibenzylglykolurilu [19].....</u>	<u>32</u>
<u>4.5. Příprava dodekabenzylbambus[6]urilu.....</u>	<u>33</u>
<u>5. Závěr.....</u>	<u>34</u>
<u>6. Seznam použité literatury.....</u>	<u>35</u>
<u>7. Seznam obrázků a tabulek.....</u>	<u>37</u>
<u>8. Seznam zkratk.....</u>	<u>39</u>

1. ÚVOD

Supramolekulární chemie je oborem v chemickém prostředí relativně novým a moderním, zabývající se nadmolekulárními strukturami látek. Oproti klasické chemii, ve které jsou důležité především kovalentní vazby, se supramolekulární chemie zaměřuje na slabé, nekovalentní interakce. Tyto interakce však rozhodně nejsou kvůli své malé síle nijak méně významné, ba naopak. Můžeme se s nimi setkat např. v prostředí biologie člověka a to u sekundární struktury DNA či u struktury proteinů.

V této práci se však zabývám novou makrocyklickou sloučeninou zvanou bambusuril. Bambusurily jsou považovány za jedny z nejsilnějších aniontových receptorů a momentálně jsou stále ve stádiu výzkumu. Jejich potenciál doposud není zcela vyčerpán, a proto je možné, že se v budoucnu ukážou ve světle velkých chemických objevů.

Cíl této práce je vytvoření dodekabenzylovaného derivátu tohoto makrocyklu za pomoci předem známého postupu z literatury a jeho podrobení reakcím s azidovými ionty. Tyto reakce nejsou doposud v žádné literatuře publikovány, jde tedy o zcela nové poznatky v této oblasti schopné rozvíjet obor právě tímto směrem. Byly navrženy dva experimenty, NMR titrace bambusurilu s azidem kvůli zjištění způsobu vázání azidu do makrocyklu při různé stechiometrii komplexu a NMR kompetice bambusurilu s azidem a kompetitorem hexafluorofosfátem, za pomoci níž byla určena asociační konstanta azidu.

V teoretické části práce nejprve rozebírám disciplínu supramolekulární chemie a nekovalentní interakce, které jsou její nedílnou součástí. Dále se zaměřuji na metody analýzy struktury látek, od těch jednodušších až po ty modernější a v současnosti nejvyužívanější. Nakonec píší o látkách, které jsem během své práce používal jako jsou azid a bambusuril, a také o látkách, které mají velice úzkou spojitost s bambusurily, což jsou glykoluril, základní stavební jednotka bambusurilů, a cucurbituril, makrocyklický sourozenec bambusurilu.

V praktické části práce popisují syntézu dodekabenzylbambusurilu dle postupu z literatury. Syntéza byla vícestupňová, proto je i práce dělena podle jednotlivých stupňů. S tímto vytvořeným bambusurilem a s tetrabutylamonium azidem jsem dále prováděl experimenty: NMR titrační experiment dodekabenzylbambusurilu s tetrabutylamonium azidem a NMR kompetiční experimenty dodekabenzylbambusurilu s tetrabutylamonium azidem a s kompetitorem tetrabutylamonium hexafluorofosfátem, oba jsou v této práci také důkladně popsány.

2. TEORETICKÁ ČÁST

2.1. Supramolekulární chemie

Supramolekulární chemie je podoborem chemie, který zkoumá, jak již napovídá latinská předpona *supra-*, nekovalentní interakce mezi molekulami, ve volném překladu se totiž jedná o „nadmolekulární“ chemii, tedy chemii interakcí nad rámec molekuly samotné.[1] Významně se uplatňuje v biochemii, protože právě výzkum zaměřený na nekovalentní interakce umožňuje pochopení struktury DNA, kdy jednotlivé nukleotidové řetězce interagují mezi sebou pomocí nekovalentních vodíkových můstků a tvoří tak výslednou dvoušroubovici.[2]

Z hlediska historického lze toto odvětví chemie považovat za velmi mladé, jeho počátky jsou spojeny se jménem Charlese J. Pedersena a rokem 1967, kdy se mu poprvé podařilo syntetizovat makrocycklus zvaný crown ether.[3] Jedná se o cyklickou organickou sloučeninu tvořenou ethylenovými můstky spojující atomy kyslíku a případně i atomy dusíku. Význam této sloučeniny byl tehdy pro supramolekulární chemii zásadní: kyslíkové atomy jsou schopny vázat kationty uvnitř kavity pomocí nekovalentních interakcí mezi volnými elektronovými páry na atomech kyslíku a kationtem, což vede ke vzniku supramolekulárního komplexu s odlišnými fyzikálně-chemickými vlastnostmi, než které má makrocycklus samotný. Pedersen tehdy objevil něco, co se dnes pojmenovává jako hostitelská („host-guest“) chemie, tedy tvorba komplexů dvou a více látek, které nejsou spojeny kovalentními vazbami. Na Pedersenův výzkum později navázali další, jmenovitě Donald J. Cram a Jean-Marie Lehn. Společně s Pedersenem pak v roce 1987 dosáhli pro vědce nejvýznamnějšího ocenění, Nobelovy ceny. V letech následujících se zájem o supramolekulární chemii značně navýšil, obor se rozšiřoval především díky nově objeveným jevům jako např. samoskladba molekul pomocí slabých interakcí a mnohé jiné.[2]

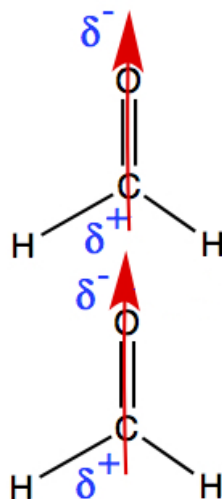
2.2. Interakce v supramolekulární chemii

Slabé interakce jsou nedílnou součástí oboru supramolekulární chemie, jelikož právě supramolekulární chemie se jimi zabývá a zkoumá je. Mezi nejvýznamnější interakce patří interakce ion-ion, dipól-dipól, ion-dipól, vodíkové můstky, van der Waalovy síly, π interakce a hydrofóbní efekt, který ani dnes není mezi chemiky jednoznačně určen.

Iontové interakce jsou interakce mezi dvěma nabitými ionty, které se vzájemně přitahují.[4] Nejlepším příkladem iontové interakce je kuchyňská sůl, kde spolu interagují kladně nabitý ion sodíku a záporně nabitý anion chloru. Tato interakce vzniká na základě oktetového pravidla, kdy si chlor se sedmi valenčními elektrony přitáhne jeden potřebný na doplnění p orbitalů z valenčního s orbitalu sodíku. Sodíku naopak jeden elektron přebývá, proto je ochoten elektron chloru ponechat.

Dipólové interakce jsou interakce, které mají podstatu v parciálních nábojích na molekulách.[4] Ty se tvoří na základě tzv. indukčního efektu, kdy jsou elektrony

v molekule přitahovány k atomům s většími hodnotami elektronegativity a dochází k vytvoření parciálních kladných a záporných nábojů na molekule. Molekuly s takto vytvořenými náboji mají tzv. dipólový moment v závislosti na lokaci polárních vazeb a celkové geometrii sloučeniny. Pokud se pak k sobě přiblíží dva atomy s opačným dipólovým momentem, jsou k sobě elektrostaticky přitahovány. Příkladem pro interakci dvou dipólů je skládání molekul acetonu [Ilustrace 1].



Ilustrace 1: Skládání molekul acetonu na základě interakce dipól-dipól

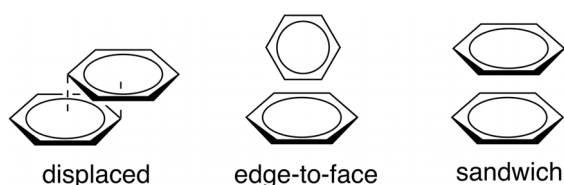
Interakce ion-dipól jsou interakce mezi nabitou částicí a molekulou s dipólovým momentem. Princip je založen na elektrostatickém přitahování podobně jako u předchozích interakcí.[4] Mezi nejčastější příklady patří interakce mezi kladně nabitým kationtem kovu (Mg^{2+} , Zn^{2+} atd.) a parciálně záporně nabitým kyslíkem v organických sloučeninách, např. ketonech.

Vodíkové můstky patří mezi nejsilnější nevazebné interakce[4], entalpie nejsilnějších vodíkových můstků (např. interakce $F-H...F$ u iontu HF_2^-) dosahuje hodnoty 161,5 kJ/mol.[5] Podstata těchto interakcí spočívá v interakci protonu navázaného na atom s vysokou hodnotou elektronegativity (donor), a tak se na vodíku vytváří kladný parciální náboj. Díky tomu interaguje s akceptorem protonu, což je atom s volným elektronovým párem nesoucí záporný parciální náboj. Nejjednodušším příkladem této interakce je voda, u které vodíkové můstky ovlivňují např. relativně vysokou teplotu varu vody či rozdíl v objemu vody v kapalném a pevném skupenství. Sílu těchto spojení můžeme pozorovat i u struktury DNA, jelikož celá dvoušroubovice u sebe drží především díky znásobené síle vodíkových můstků mezi jednotlivými komplementárními bázemi.

Van der Waalovy síly jsou pojmenovány po jejich nizozemském objeviteli Johannu Dideriku van der Waalovi, který proslul zejména ve fyzice, v roce 1910 za tento obor obdržel Nobelovu cenu. Podstata těchto sil spočívá v různé elektronové hustotě obalu

atomů, díky čemuž se vytváří i u nepolárních molekul krátkodobý dipól.[4] Mezi molekulami poté vzniká slabší verze vazby dipól-dipól. V supramolekulární chemii se příliš tyto interakce nevyužívají.

π interakce se vyskytují v systémech majících π elektrony, nejčastěji je tímto systémem benzenové jádro.[6] Toto jádro může interagovat s jiným aromatickým jádrem („ π stacking“) [Ilustrace 2], kationtem či dokonce s polární molekulou. Benzenové jádro má totiž proměnná místa s různou elektronovou hustotou tzv. elektronové oblaky, proto je schopné vytvářet komplexy i s kationty. Nejrozšířenějším příkladem využití π interakce je skládání proteinů a dalších biomakromolekul.[7]

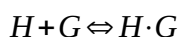


Ilustrace 2: Různé způsoby π stackingu: paralelní, T-shaped (neboli edge-to-face) a sendvičové

Hydrofóbní efekt nastává zpravidla mezi vodným prostředím a cizí hydrofóbní částicí. [8] Tyto částice mají snahu o co nejmenší kontakt s vodným prostředím, proto se shlukují a drží u sebe silou, jež nese jméno hydrofóbní efekt. Hydrofóbní efekt je významný především u proteinů, kdy jsou proteiny natočeny tak, aby měly své hydrofóbní části směrem ven z molekuly, což zabraňuje vodě s nimi interagovat.

2.3. Analýza supramolekulárních vlastností chemických látek

V supramolekulární chemii je analýza supramolekulárních vlastností u látek, které mohou tvořit komplexy, zcela zásadní. Pomocí různých metod spektroskopie či kalorimetrie můžeme určit, jak se daná látka projevuje v komplexu a jak se liší její vlastnosti ve stavu interakce. Základním parametrem při určování síly interakce je asociační konstanta vzniku komplexu. Předpokládáme-li, že vznik komplexu je rovnováha mezi výchozím makrocyklem s hostem a komplexem [Ilustrace 3], pak K_a lze vyjádřit jako rovnici podílu koncentrace komplexu ($H \cdot G$) ku součinu koncentrací makrocyklu (H) s hostem (G) [Ilustrace 4].



Ilustrace 3: Komplexace hosta a hostitele

$$K_a = \frac{[H \cdot G]}{[H][G]} \quad \text{Ilustrace 4: Výpočet rovnovážné konstanty}$$

2.3.1 Hmotnostní spektroskopie

Hmotnostní spektroskopie je méně využívaná metoda analýzy, protože nedává ve výstupu tolik informací jako ostatní metody. Na základě spekter ve výstupu lze určit

jen relativní molekulovou hmotnost měřené látky, která je proměnlivá v závislosti na tvorbě komplexu.[9] Pokud měřená látka neinteraguje a tudíž nevytváří komplex, relativní molekulová hmotnost odpovídá hmotnosti samotného makrocyklu, kdežto při tvorbě komplexu sledujeme součet hmotností makrocyklu a hosta.

2.3.2 Ultrafialová spektroskopie

Ultrafialová spektroskopie je značně omezená metoda analýzy supramolekulárních interakcí, jelikož se může využívat jen u látek, absorbujících UV záření v rozsahu vlnových délek od 180 do 780 nm.[11] Pokud daná látka toto záření absorbovala, je možné sledovat změnu intenzity absorpčního maxima a zkoumat přitom chování a vlastnosti látky. V některých případech se může stát, že když látka tvoří komplex, je zde patrný i posun absorpčního maxima záření ke kratším (hypsochromní, modrý posun) či delším (bathochromní, červený posun) vlnovým délkám oproti stejné látce, která komplex netvoří.

2.3.3 Izotermální titrační kalorimetrie

Metoda izotermální titrační kalorimetrie (ITC) spočívá v měření termodynamických vlastností systému hostitele-hosta, kdy dochází k energetickým změnám během komplexace.[11] V kalorimetru se nachází dvě komory, jedna pro referenci, druhá pro vlastní měření změn tepla při interakci. Obě komory jsou temperovány a jsou zaznamenávány energetické rozdíly mezi komorami v reálném čase. Pomocí těchto měření můžeme zjistit již zmíněné termodynamické vlastnosti systému (entalpie a entropie), a tak určit velikosti asociačních konstant pro dané makrocykly s jejich hosty.

2.3.4 Nukleární magnetická rezonance

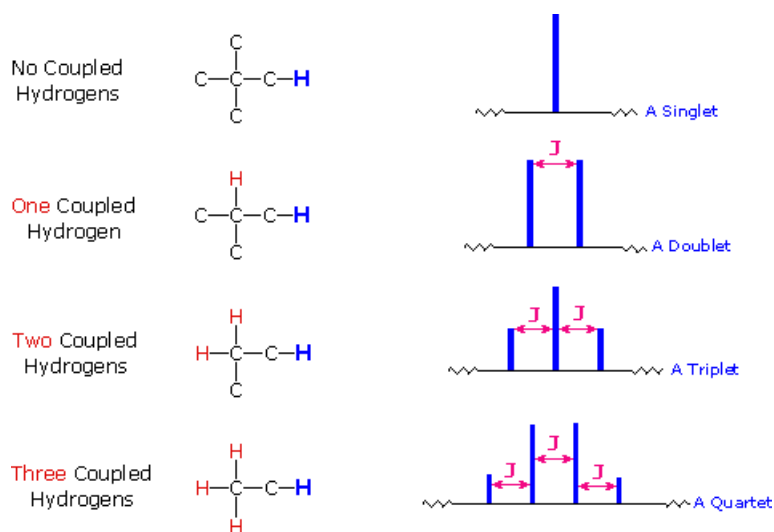
Experiment vědců Sterna a Gerlacha z roku 1922 potvrzuje existenci spinu elektronu, avšak ukazuje se, že i některá jádra mají svůj spinový moment hybnosti.[12] Oba spiny dokáží vyvolat magnetické momenty za působení vnějšího magnetického pole. Tohoto využívá spektroskopie nukleární magnetické rezonance (NMR) při určování struktur molekul. V supramolekulární chemii využíváme NMR k určování klíčových vlastností v systémech hostitel-host.

Jádra, která jsou ovlivňována magnetickým polem musí splňovat podmínku lichého počtu protonů či neutronů v jádře.[9] Tuto vlastnost mají např. jádra ^2H , ^{14}N , ^{19}F , ^{31}P , avšak nejvíce využívaná jádra v NMR spektroskopii jsou ^1H a ^{13}C , jelikož drtivá většina všech zkoumaných látek v supramolekulární chemii je organického původu, jsou tedy tvořena především prvky H a C. Tato jádra jsou ve spektrometru ozařována elektromagnetickým zářením, jehož energii při určité frekvenci absorbují.

Pokud by však všechna jádra ^1H či ^{13}C absorbovala energii ze záření při stejné rezonanční frekvenci, měření by nemělo smysl. Ve skutečnosti tomu tak není, pokud tedy jádra nejsou chemicky ekvivalentní. Jádra atomů jsou s rozdílnou účinností stíněna

před zářením elektrony, které ve vnějším magnetickém poli vytvoří lokální magnetické pole s indukcí proti tomuto vnějšímu magnetickému poli. Toto stínění závisí na struktuře molekuly, pomocí NMR spektra tedy lze určit druh atomů vodíku v molekule či strukturu uhlíkového skeletu, v závislosti na tom, z hlediska jakého jádra molekulu zkoumáme.

Dané signály ve spektru se označují jako píky a poloha signálu ve spektru je určena tzv. chemickým posunem.[12] Tento posun je typický pro stejné protony ve skupině a je dán elektronovým stíněním jádra okolními skupinami, z čehož se pak udává poloha tohoto posunu. Chemický posun se všeobecně uvádí v milióntinách pracovní frekvence spektrometru neboli ppm. Pro standardizaci se používá látka tetramethylsilan (TMS), který dává v ^1H i ^{13}C NMR spektru velice silný signál, je jí tedy přiřazena hodnota 0 ppm. Chemický posun se mění v závislosti na komplexaci daného makrocyklu či hosta. Pokud tedy makrocyklus/host interaguje s opačným prvkem, interakce má odlišný chemický posun signálů oproti makrocyklu/hostovi, který je volný či který s opačným prvkem interakce momentálně neinteraguje. NMR spektra jsou zobrazena v grafu se dvěma osami, kdy vertikální symbolizuje intenzitu signálu a horizontální právě již zmíněný chemický posun. Další informací z výstupu je také to, že v ^1H NMR spektru lze integrovat plochu pod píky, a určit tak relativní počet protonů skupiny podílejících se na signálu. Dalším parametrem je štěpení signálu, které je způsobeno nepřímými spin-spinovými interakcemi jader, které jsou zprostředkovávány valenčními elektrony.[12] Velikost těchto interakcí je dána interakční konstantou J . Pokud se nejedná o chemicky ekvivalentní jádra, je signál v závislosti na x počtu jader a velikosti jejich interakčních konstant x krát štěpený. Pokud je signál neštěpený jedná se o singlet, interakce jádra s protonem se nazývá dublet, interakce dvou jader se stejnými hodnotami J rozdělí signál na triplet (poměry intenzit 1:2:1), interakce tří jader na kvartet a interakce více jader až na multiplet [Ilustrace 5]. U interakce dvou jader s různými hodnotami J se nevytvoří triplet, nýbrž dublet dubletu, kdy se signál navenek jeví jako kvartet, avšak není jím.



Ilustrace 5: Štěpení signálu v NMR na základě charakteristických skupin v řetězci

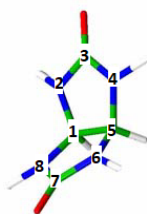
Komplexace hosta do makrocyklu může být různě rychlá.[11] V závislosti na rychlosti výměny mezi volným a vázaným stavem, máme dva různé směry určení supramolekulárních vlastností systému. Při rychlé výměně na NMR časové škále dochází ke komplexaci a dekomplexaci hosta tak rychle, že signály protonů, jejichž chemický posun se mění vlivem interakce, pozorujeme pouze jako jeden zprůměrovaný signál volné a vázané látky. Naopak při pomalé chemické výměně lze pozorovat jednotlivé signály odpovídající komplexu a nevázané částici.

Rychlá výměna je pozorována u méně stabilních komplexů ($K_a \sim 10^1$ - 10^5 M⁻¹). Jejich stechiometrii (počet vazebných míst) určíme pomocí tzv. metody kontinuální variace parametrů, kdy se vytvoří série roztoků s různou koncentrací hosta a hostitele, avšak součet koncentrací je vždy stejný. Z maxima křivky závislosti intenzity signálu na molárním poměru látek získáme stechiometrii komplexu. Sílu interakce pak zjišťujeme pomocí NMR titrace, což je metoda, při které se sleduje změna polohy zprůměrovaného signálu komplexu při rychlé výměně na NMR časové škále. K roztoku makrocyklu je postupně přidáván host. V závislosti na poměru koncentrace komplexu a volného makrocyklu se mění chemický posun, z něhož se pomocí metod na proložení dat křivkou získá výsledná K_a .

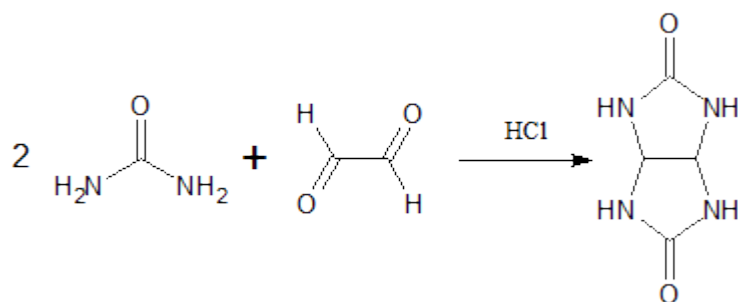
U pomalé výměny, která je většinou pozorována u stabilních komplexů ($K_a > 10^5$ M⁻¹), se stechiometrie určuje pomocí přídavek hosta k makrocyklu a sledujeme vymizení signálu volného makrocyklu. Asociační konstantu pak určíme tzv. kompetičním experimentem. K roztoku makrocyklu přidáme nadbytek hosta o neznámé asociaci a hosta se známou K_a a pomocí integrace signálů lze vypočítat sílu asociace našeho hosta.

2.4. Glykoluril

Glykoluril, systematicky označovaný jako 2,4,6,8-tetraazabicyklo[3.3.0]oktan-3,7-dion, je bicyklická vysoce rigidní symetrická molekula, tvořená 2 planárními pětičlennými cykly, svírajícími mezi sebou úhel 124,1° [Ilustrace 6].[13] Glykoluril je možné připravit reakcí močoviny a glyoxalu za přítomnosti kyseliny chlorovodíkové, která udržuje pH reakce 1-2. Výsledný glykoluril je získán ve formě sraženiny [Ilustrace 7].

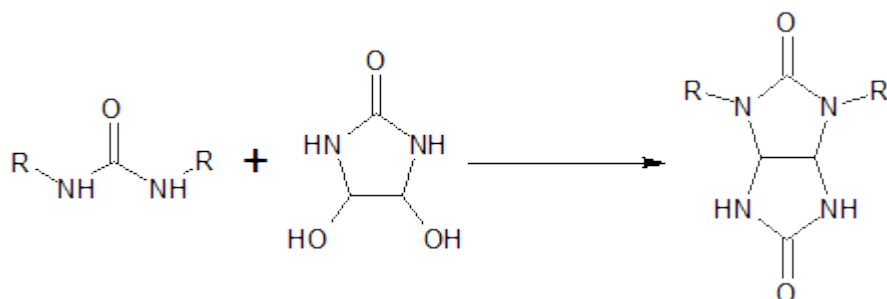


Ilustrace 6: Prostorové uspořádání glykolurilu



Ilustrace 7: Schéma syntézy glykolurilu

Substituce na glykolurilu je možná na více pozicích. Jednoduchá substituce může probíhat na uhlících v poloze 1 a 5 či na dusících v poloze 2 a 4. Více substituovaný glykoluril se pak týká dusíků v polohách 2, 4, 6 a 8. Substituce je možná na uhlíku 3 a 7, kdy se atom kyslíku nahradí atomem síry a vznikne tzv. thioglykoluril. V mé práci se zabývám 2,4-substituovaným glykolurilem, obecně ho lze syntetizovat pomocí následujícího schématu, kde reaguje 1,3-disubstituovaná močovina s 4,5-dihydroxyimiazolidinonem [Ilustrace 8].

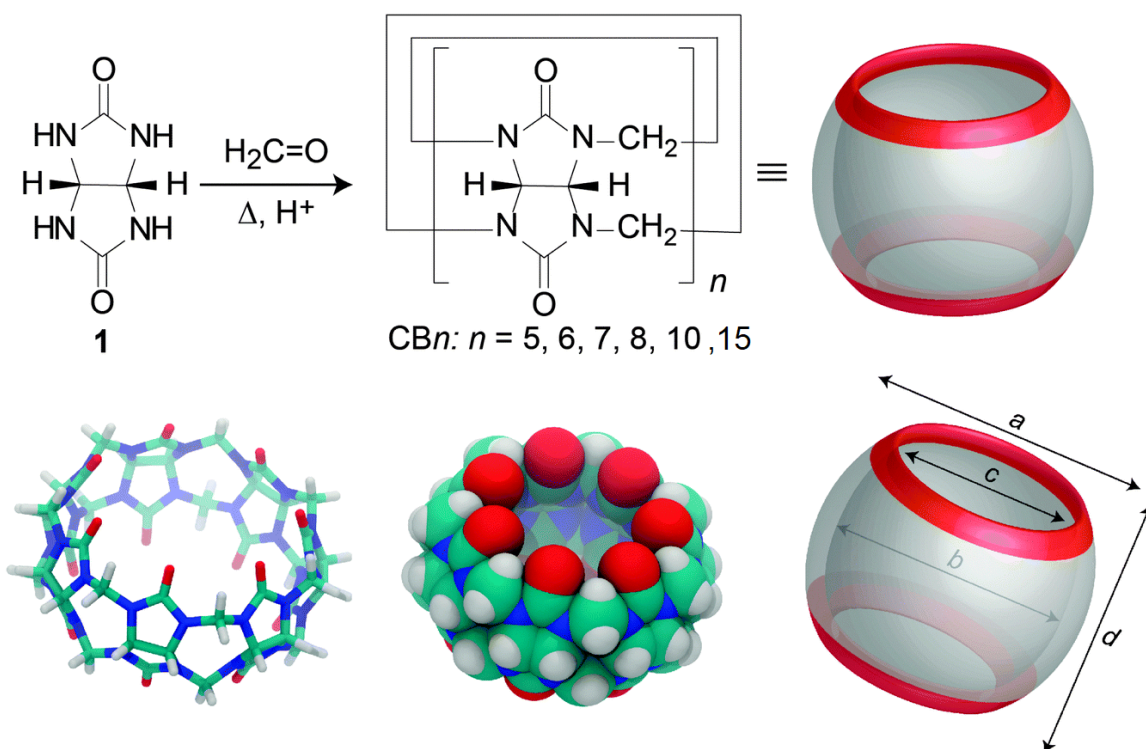


Ilustrace 8: Schéma syntézy 2,4-disubstituovaného glykolurilu

Glykoluril, ať základní či substituovaný, tvoří základní kameny pro dvě významné makrocyclické sloučeniny: cucurbiturily a bambusurily.

2.5. Cucurbit[n]uril

Cucurbiturily (CB[n]) jsou makrocyclické sloučeniny složené z n počtu glykolurilových jednotek navzájem propojených $2n$ počtem methylenových můstků [Ilustrace 9].[13] Část jejich názvu *cucurbit* je odvozena od názvu čeledi *Cucurbitaceae* (*Tykvovité*), do které patří i tykev obecná, kterou tvarem připomíná právě cucurbituril.[14]



Ilustrace 9: Syntéza a struktura cucurbiturilu a jeho homologů

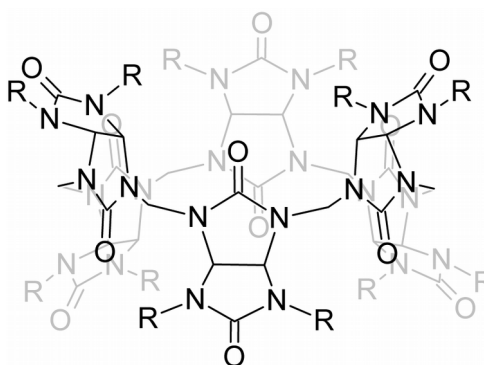
Cucurbituril byl poprvé připraven roku 1905 chemikem R. Behrendem.[13] Při této syntéze byl smíchán glykoluril a formaldehyd v prostředí kyseliny chlorovodíkové [Ilustrace 9]. Produkt poté rekrystalizoval z koncentrované kyseliny sírové a dokazoval tvorbu komplexů za přítomnosti solí jako např. KMnO_4 či AgNO_3 . Struktura cucurbiturilu však zůstávala především kvůli nedostatečnému technickému vybavení až do roku 1981 neobjevena. V tomto roce zopakoval syntézu W. L. Mock a pomocí rentgenové krystalografie určil makrocyclickou strukturu šestičlenného cucurbiturilu. Další homology cucurbiturilu objevili K. Kim a A. Day až téměř 20 let po Mockově objevu.

Příprava cucurbiturilů probíhá stejně jako před více než 100 lety. Polykondenzační syntéza glykolurilu s formaldehydem probíhá v prostředí minerálních kyselin za vzniku směsi $\text{CB}[n]$ ($n=5,6,7,8,10,13,14,15$).[15] Složení výsledné směsi lze ovlivnit reakčními podmínkami, např. při 90°C se za přítomnosti H_2SO_4 vytvoří termodynamicky nejstabilnější homolog $\text{CB}6$.

Z hlediska modifikací u $\text{CB}[n]$ jsou zde substituce na methinových uhlících nebo na methylenových můstcích[16], invertované cucurbiturily a hemicucurbiturily.[15] Substituce na methinových uhlících může být úplná, tedy na celém makrocycly, částečná, tedy na více glykolurilových jednotkách, nebo jen na jedné glykolurilové jednotce v makrocycly.[16] Substituce na methylenových uhlících byly doposud publikované pouze ve 2 člácích, momentálně se tedy čeká na další výzkum.

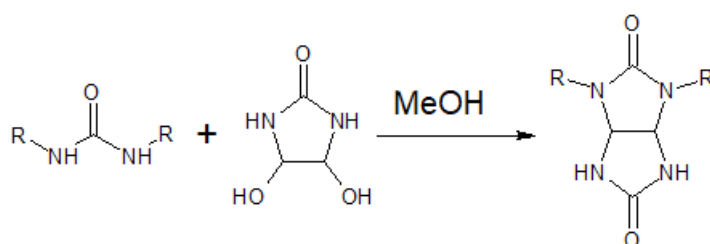
2.6. Bambus[n]uril

V roce 2010 se podařilo českému vědci J. Švecovi pod vedením V. Šindeláře z Přírodovědecké fakulty Masarykovy univerzity v Brně syntetizovat zcela novou makrocyclickou sloučeninu – bambusuril (BU[*n*]).[17] Tehdy se přesněji jednalo o jeho dodekamethylovaný derivát, všeobecně se jedná o makrocyklus tvořený *n* počtem 2,4-disubstituovaných glykolurilových jednotek, jednotlivé jednotky jsou ve střídavé konformaci a jsou spojeny *n* počtem methylenových můstků [Ilustrace 10]. Od CB se liší především svou extrémní afinitou k aniontům, kdy CB naopak váže nepolární organické látky a kationty. Název bambusurilu je odvozen od podoby struktury této látky ke stéblu bambusu. Výroba bambusurilu probíhala jednoduše ze zcela běžných a cenově nenáročných sloučenin: močoviny, glyoxalu a formaldehydu.[18] Postupně v průběhu dalších měsíců a let probíhal další výzkum především na derivátech bambusurilu, majících odlišné chemické vlastnosti.



Ilustrace 10: Struktura obecného bambusurilu

Základním kamenem pro jakýkoliv derivát bambusurilu je glykoluril substituovaný na pozicích 2 a 4. Takovýto glykoluril se vyrábí kyselé katalyzovanou kondenzací 4,5-dihydroximidazolidinonu a 1,3-disubstituované močoviny v methanolu [Ilustrace 11]. Mezi první substituenty na močovině patří methyl a benzyl, další deriváty navázaly jak na alkylové řetězce, tak na aromatická jádra nesoucí funkční skupiny. Tak bylo možné modifikovat vlastnosti bambusurilů, včetně přípravy vodorozpustného dodekakarboxybenzylbambus[6]urilu.[19]



R = Me, Bn [18], allyl [19], COOHBn [20]

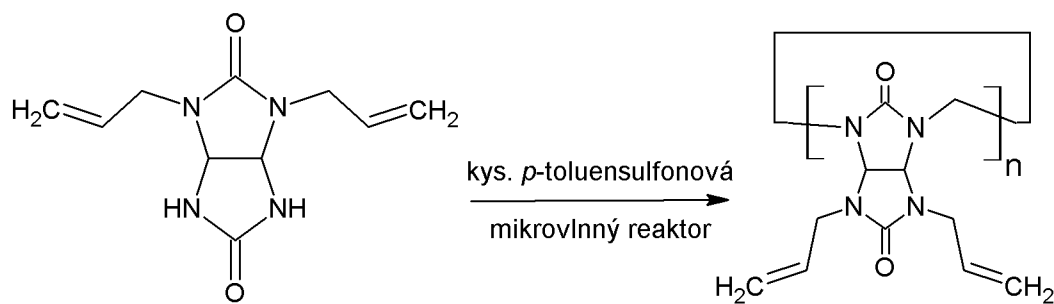
Ilustrace 11: Schéma syntézy nejvíce známých 2,4-disubstituovaných glykolurilů

$\text{Me}_{12}\text{BU}_6$, který byl prvním připraveným bambusurilem, tvoří velmi stabilní komplexy s halogenovými anionty, avšak je problematický v rozpouštění, jelikož bez navázaného aniontu není rozpustný v žádném organickém rozpouštědle a i s navázaným aniontem je rozpustný jen v určitých směsích rozpouštědel.[18]

Bn_8BU_4 je prvním derivátem, který netvoří šesti- ale čtyřčlenný makrocyklus.[18] Jeho vytvoření bylo pro vědce překvapením, jelikož čekali, že vytvoří právě $\text{Bn}_{12}\text{BU}_6$. Vlastnostmi se od předchozích bambusurilů značně liší. Protože je tvořený pouze čtyřmi glykolurilovými jednotkami, má menší kavitu, a proto není schopen vázat anionty, ani ten nejmenší, fluoridový F^- .

$\text{Bn}_{12}\text{BU}_6$ je derivátem, který jsem měl za cíl ve své práci vytvořit. Jeho tvorba je podmíněna přítomností templátového aniontu, tedy takového aniontu, kolem kterého se spojí glykolurilové jednotky za vzniku většího makrocyklu. Přítomnost takového aniontu je při výrobě $\text{Bn}_{12}\text{BU}_6$ nutností narozdíl od Bn_8BU_4 , který templátový anion k tvorbě nepotřebuje.[20] Po výrobě je však nutné tento templátový anion odstranit, aby se do kavity mohl navázat jiný zkoumaný anion.[18] Je rozpustný v organických rozpouštědlech a má jednu z největších afinit k aniontům.

Allylové deriváty bambusurilu byly vytvořeny francouzskými vědci pár let po samotném objevu bambusurilu.[20] Výroba probíhala z 2,4-diallylglykolurilu s největším výtěžkem za pomoci mikrovlnného reaktoru za přítomnosti *p*-toluensulfonové kyseliny [Ilustrace 12]. Výroba čtyřčlenného makrocyklu probíhala nejlépe za koncentrace makrocyklu 0,04 M v chloroformu, šestičlenného za zředěných podmínek 0,01 M roztoku makrocyklu v toluenu a templátového jodidového aniontu z TBAI.



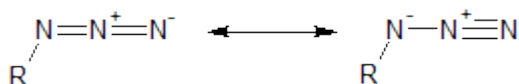
Ilustrace 12: Obecná syntéza allylového derivátu bambusurilu

$(\text{COOHBn})_{12}\text{BU}_6$ je jedním z později syntetizovaných bambusurilů, je však neméně významný, jelikož je rozpustný ve vodě.[19] Tuto schopnost má jen několik vybraných aniontových receptorů.

2.7. Azid

Obecně jsou azidy chápány jako soli kyseliny azidovodíkové.[21] Dají se rozdělit na organické a na iontové azidy. Pro popis azidové struktury v organických látkách jsou významné dvě rezonanční struktury [Ilustrace 13]. Poprvé jej připravil před více než 150

lety jako organický fenylazid P. Griess a chemiky upoutává dodnes.[22] Obecně řečeno jsou azidy nebezpečné kvůli jejich toxicitě a reaktivitě, která se mnohdy projevuje až výbušností. Z tohoto důvodu jsou azidy používány ve výbušninách, většinou jen jako rozbušky. Azido skupinu obsahuje i azidothymidin, který se používá jako antiretrovirové léčivo proti vzniku a působení viru HIV.[23]



Ilustrace 13: Rezonanční struktury pro funkční azidovou skupinu

Iontové azidy jsou tvořeny aniontem, který se skládá ze tří atomů dusíku s celkovým záporným nábojem -1, a příslušným protikationem.[21] Významným iontovým azidem je azid sodný, který se dnes používá především jako hnací plyn do airbagů automobilů, v laboratorním prostředí je důležitý jako činidlo zavádějící azidovou skupinu na organický skelet.

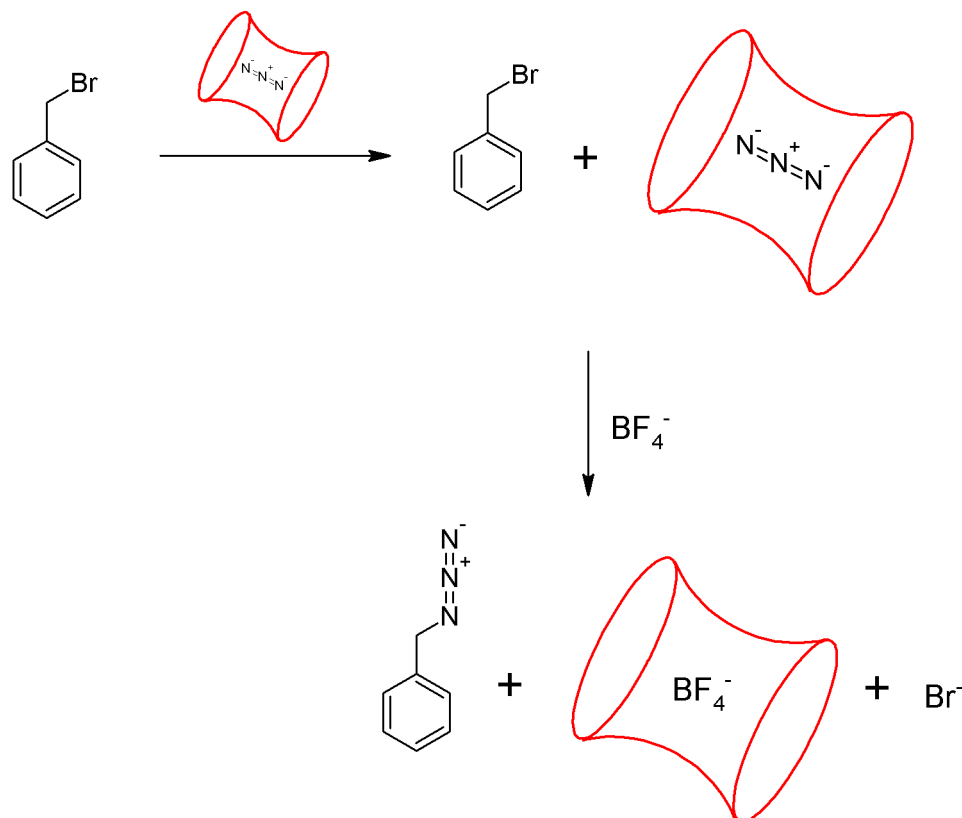
Tetrabutylamonium azid, který je v práci použit, tvoří kation kvartérního amonia a azidový anion, které jsou navzájem propojeny pomocí iontové vazby, proto je relativně jednoduché vytvořit rozpouštědlem separovaný iontový pár. Azid jako aniont by mělo být v teorii možné vázat pomocí aniontového receptoru, jako je např. bambusuril. Vznik a vlastnosti komplexu jsou cílem této práce a jsou diskutovány dále v kapitole 3.6.

3. DISKUZE VÝSLEDKŮ

3.1. Úvod

Cílem mé práce bylo syntetizovat šestičlenný dodekabenzylovaný makrocyklus bambusuril, který váže anionty ve své kavitě, na základě předem známého postupu z literatury, kromě poslední (templátové) syntézy vedoucí k makrocyklu, která se v literatuře neobjevuje, jde totiž o optimalizovaný postup, který doposud nebyl publikován. Po každém kroku syntézy byla provedena kontrolní měření pomocí ^1H NMR spektroskopie.

Dále bylo mým cílem vytvoření komplexu bambusurilu a v něm vázaného azidu. Azid byl selektivně vybrán především proto, že jeho interakce s bambusurilem nebyla doposud nikde publikována, šlo tedy o zcela nové měření a poznatky z něj vyplývající. Dalším důvodem pro výběr azidu je také jeho možné budoucí použití v jiných reakcích, kam by se mohl selektivně vypouštět. Komplexaci azidu uvnitř bambusurilu by byl azidový anion chráněn v roztoku s dalšími reakčními komponenty. Jeho cílené uvolnění z kavity by pak nastartovalo potřebnou reakci v moment, který sami určíme. Takové vypuštění by bylo možné po přidání kompetitivního aniontu, který se váže silněji s bambusurilem než azid (např. BF_4^-) [Ilustrace 14].

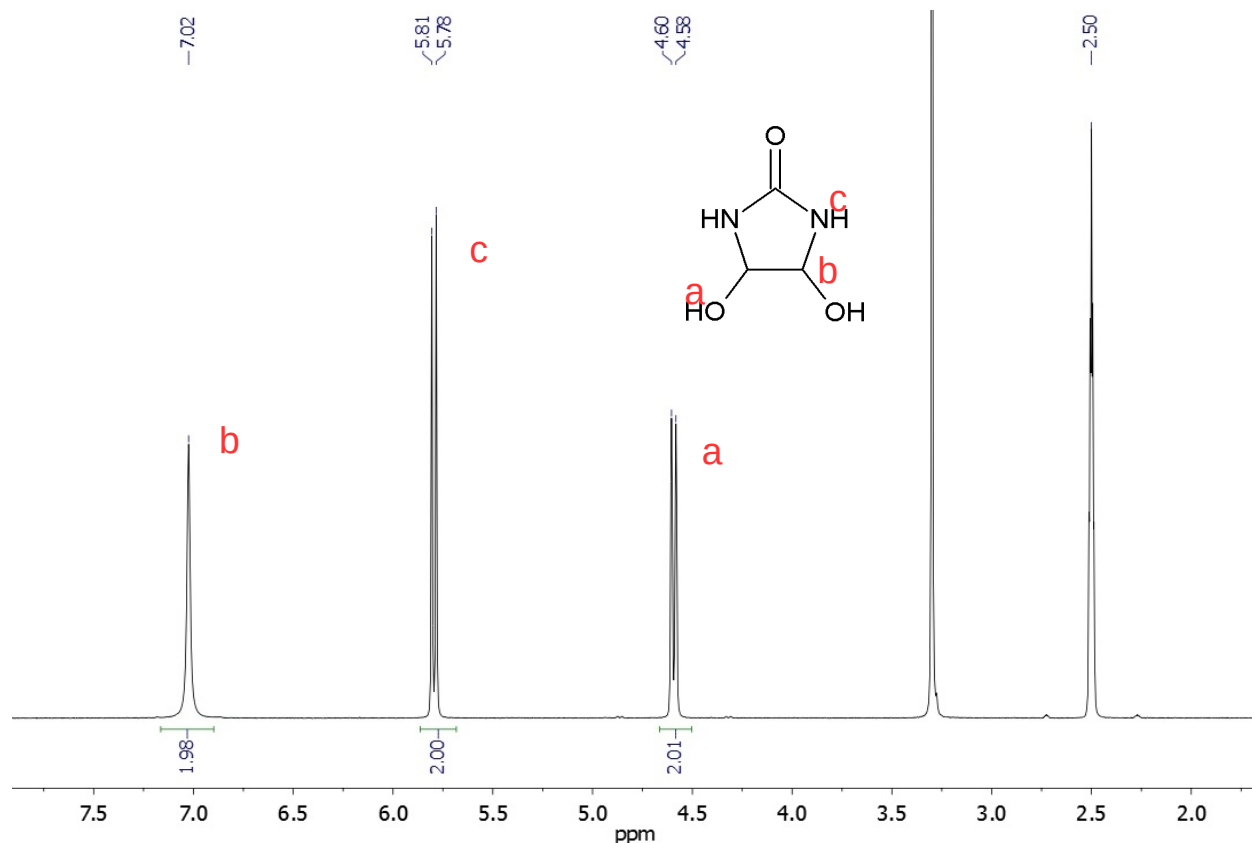


Ilustrace 14: Možné využití selektivního vypouštění azidů

3.2. Syntéza vedoucí k 4,5-dihydroxyimidazolidin-2-onu (DHI)

Již známá syntéza DHI spočívá v reakci močoviny a glyoxalu (40% vodný roztok).[19] K reakční směsi bylo přidáno 10 kapek 1% roztoku fenolftaleinu. Nejspíše ho bylo potřeba více, protože jsem nepozoroval žádné barevné změny směsi v závislosti na změně pH. Proto jsem jako sekundární indikátor použil lakmusový papírek, pomocí něhož jsem udržoval pH mezi 8 a 9 přidávkou 40% vodného roztoku NaOH. Reakční směs jsem zahříval na 60 °C. Přidávky 40% NaOH po každých 5 minutách bylo udržováno žluté až lehce nahnědlé zbarvení. Po 45 minutách zahřívání jsem baňku ochladil na laboratorní teplotu, produkt začal mírně krystalizovat. Po vychladnutí byl obsah baňky přefiltrován za použití frity s nučí a odsávací baňky za vakua. Filtrační koláč s bílou sraženinou jsem přesunul do kádinky, byl k němu přidán EtOH a míchal se přes noc. Jelikož nebylo krystalků mnoho, matečný roztok jsem přelil do Erlenmeyerovy baňky a umístil jsem jej do lednice, kde ještě dodatečně vykrytalizoval. Po dvou dnech jsem roztok zfiltraval a filtrační koláč se sraženinou byl opět společně s EtOH míchán přes noc. Oba roztoky DHI s EtOH byly naposledy jednotlivě zfiltravány a dosušeny při 40 °C ve vakuu. Výtěžek vzniklý spojením obou frakcí byl 33%, v literatuře je uvedeno 69%. Můj výtěžek z reakce je významně nižší z důvodu nedostatečně dlouhého zahřívání a také kvůli udržování pH na základě barevného vnímání, kde je možná chyba.

Výsledné DHI jsem poté měřil pomocí ^1H NMR v DMSO- δ_6 [Kresba 1]. DMSO bylo referováno na 2,50 ppm, vodě patří signál na 3,30 ppm. Dva protony na kyslíku v grafu jsou tvořeny dubletem o 4,58 – 4,60 ppm [a]. Další dva protony na uhlících v pozici 4 a 5 tvoří singletový signál o 7,02 ppm [b]. Poslední dva protony na dusících s 5,78 – 5,81 ppm jsou tvořeny dubletem [c]. Spektrum odpovídá publikovanému.[18]

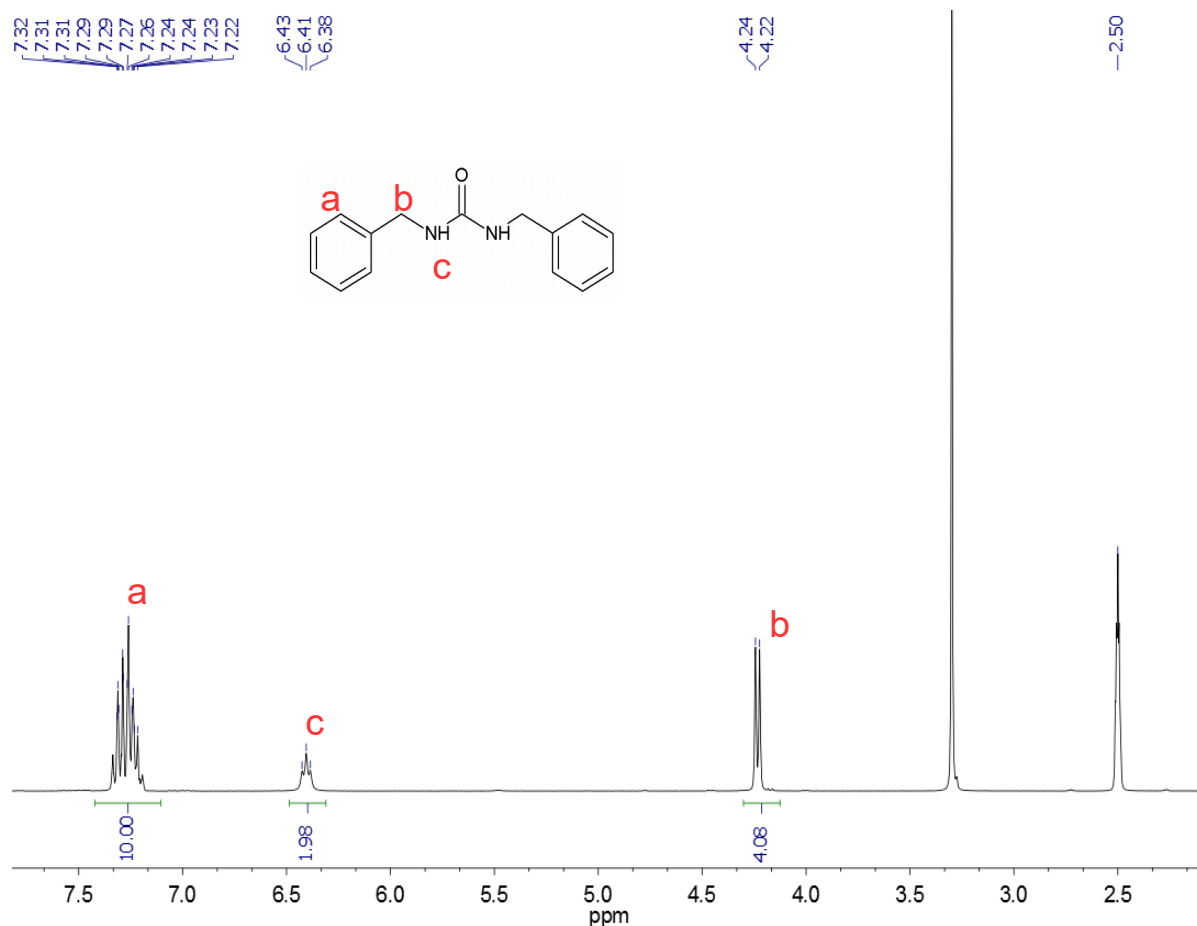


Kresba 1: ^1H NMR spektrum 4,5-dihydroxyimidazolidinonu

3.3. Syntéza vedoucí k 1,3-dibenzylmočovíně

1,3-dibenzylmočovina se připravuje známou syntézou močoviny a benzylaminu.[19] Protože se pevná močovina nesnadno rozpouštěla v benzylaminu, použil jsem ultrazvukovou lázeň na rozbití všech pevných částecek. Výslednou reakční směs jsem poté nechal zahřívát na teplotu 170 °C. Po 6 hodinách jsem zahřívání zastavil a horkou směs jsem nalil do vody v kádince. Bylo potřeba postupovat rychle, protože kdyby vychladl, ztuhl by a manipulace s ním by pak byla mnohem obtížnější. Ve vodě byly větší kusy rozdrceny pomocí tyčinky a následně proběhla filtrace směsi ve fritě s nučí a s odsávací baňkou za vakua. Filtrační koláč jsem přesunul do baňky, přidal 100 ml vody a nechal refluxovat. Po 10 minutách jsem mazlavý produkt za horka zfiltraval, filtrační koláč odebral a nechal jej sušit při 40 °C ve vakuu. Výtěžek z reakce činil 83%, teoretická hodnota z literatury je 95%. Ztráty byly způsobeny manipulací s mazlavou směsí, kdy bylo velmi obtížné dokonale vyškrábat všechny zbytky z baňky.

Výslednou 1,3-dibenzylmočovinu jsem následně měřil pomocí ^1H NMR v DMSO- δ_6 [Kresba 2]. Rozpouštědlo DMSO patří signál 2,50 ppm, vodě pak signál přibližně 3,30 ppm, oba singletové. Chemický posun na 7,22 – 7,32 ppm je charakteristický pro signál multipletu na benzenovém jádře, signál dává deset jader [a]. U 4,22 – 4,24 ppm chemického posunu se jedná o dublet benzylové CH_2 skupiny, celkem ze čtyř protonů [b]. Dva protony na dusících jsou tvořeny tripletem s odpovídajícím chemickým posunem 6,41 ppm [c]. Spektrum odpovídá publikovanému.[18]



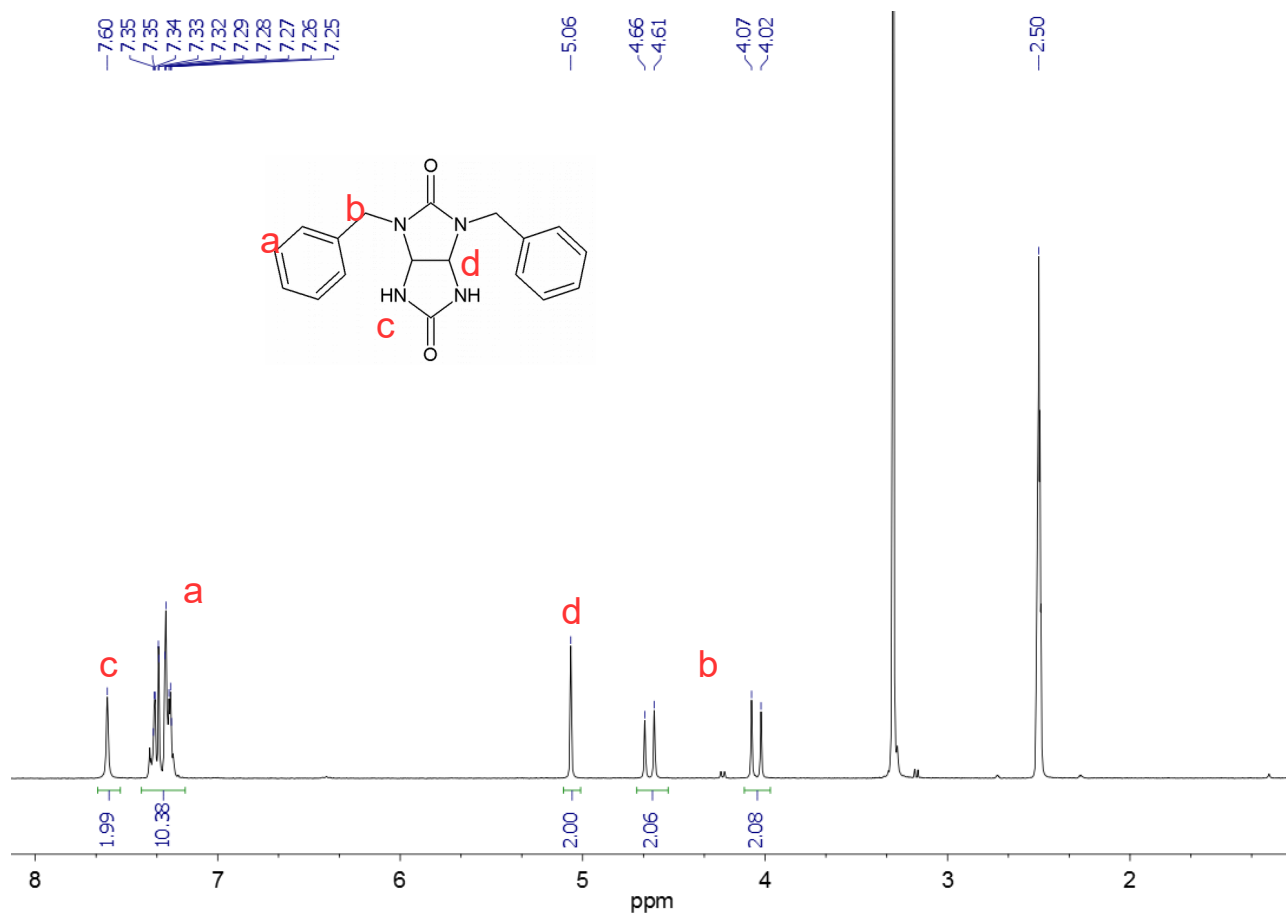
Kresba 2: ¹H NMR spektrum 1,3-dibenzylmočoviny

3.4. Syntéza vedoucí k 2,4-dibenzylglykolurilu

Při známé reakci produktů z předchozích dvou reakcí, tedy DHI a 1,3-dibenzylmočoviny, vzniká 2,4-dibenzylglykoluril.[19] K reakční směsi byl do kulaté baňky přidán také MeOH a 35% vodný roztok HCl, který zajišťoval kyselou katalýzu reakce. Celou směs jsem nechal refluxovat. Po 5,5 hodinách jsem horkou směs přefiltroval pomocí filtračního papíru, abych se zbavil oranžové sraženiny vedlejších produktů. Po filtraci byl papír promyt MeOH. K filtrátu jsem přidal 25 ml vody, pomocí tyčinky jsem škrábáním o stěnu baňky vytvořil krystalizační centrum a produkt jsem nechal přes noc v lednici krystalizovat. Další den jsem sraženinu zfiltraval již za použití frity s nučí a odsávací baňkou za vakua a důkladně jsem jej promyl vodou. Bílou krystalickou látku z filtračního koláče jsem odebral a nechal sušit při 40 °C ve vakuu. Výtěžek u této reakce činil 78%, kdy literatura uvádí 75%. Výtěžek je tedy v pořádku.

Výsledný 2,4-dibenzylglykoluril jsem následně měřil pomocí ¹H NMR v DMSO- δ_6 [Kresba 3]. Rozpuštědlo DMSO patří signál 2,50 ppm, vodě pak signál přibližně 3,30 ppm, oba singletové. Chemický posun na 7,25 – 7,35 ppm značí protony na benzenovém jádře, signál je dán deseti jádry [a]. U 4,02 – 4,66 ppm chemického posunu se jedná o dublet dubletu benzylových CH₂ skupin složený ze čtyř protonů [b]. Dva protony na dusících jsou tvořeny singletem s odpovídajícím chemickým posunem

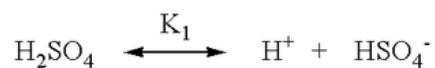
7,60 ppm [c]. Celkem dva protony na methinových uhlících mají chemický posun 5,06 ppm [d]. Spektrum odpovídá publikovanému.[18]



Kresba 3: ^1H NMR spektrum 2,4-dibenzylglykolurilu

3.5. Templátová syntéza vedoucí k dodekabenzylbambus[6]urilu

Syntézou 2,4-dibenzylglykolurilu a paraformaldehydu v přítomnosti 610 μl 96% kyseliny sírové a 20 ml dioxanu vzniká dodekabenzylbambus[6]uril. Kyselina sírová zde byla použita kvůli nutnosti vytvoření templátu, kolem kterého se vytvoří kondenzací glykolurilových jednotek s formaldehydem bambusuril. Kyselina sírová snadno disociuje na hydrogensíranový anion HSO_4^- , který byl právě templátovým aniontem, a proton H^+ [Ilustrace 15].



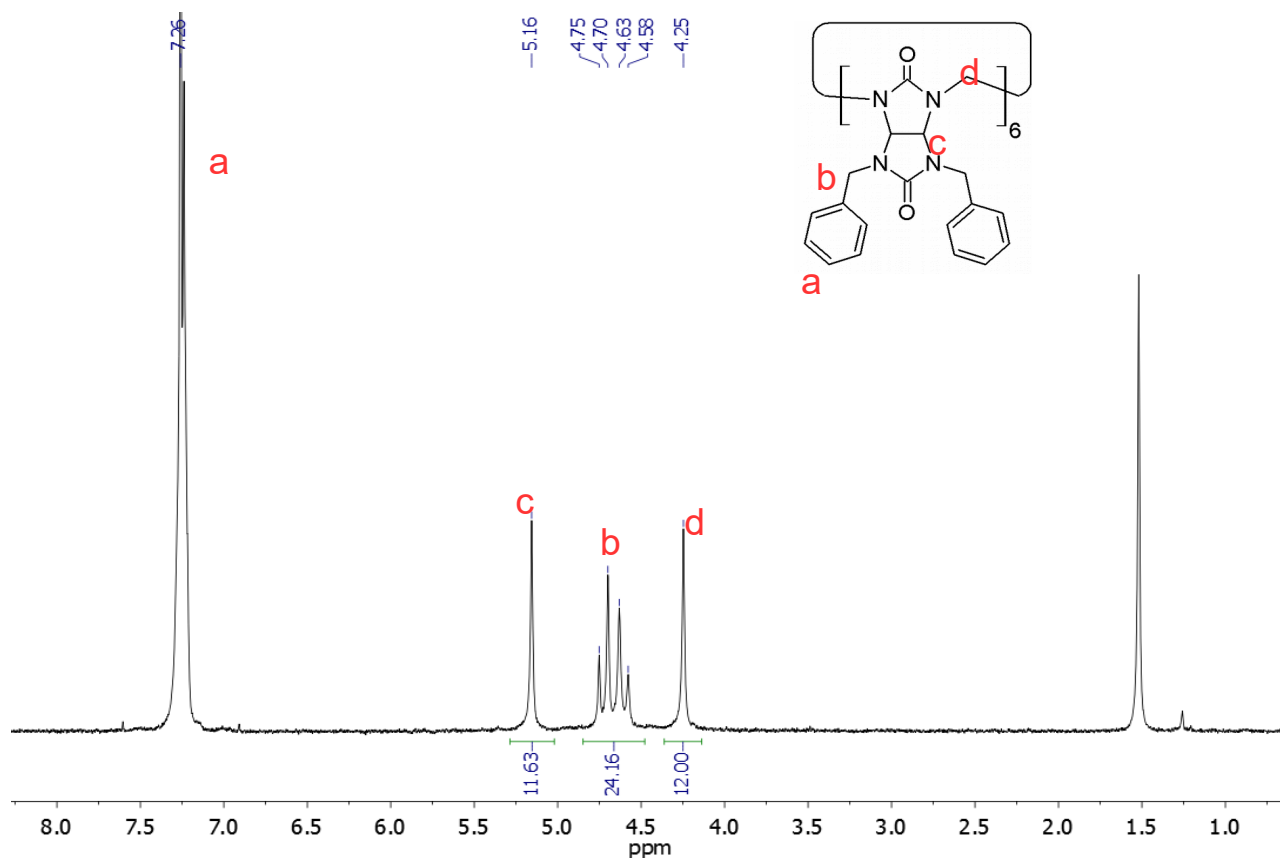
Ilustrace 15: Schéma disociace kyseliny sírové

Všechny látky jsem umístil do baňky a nechal refluxovat. Po 3 hodinách jsem horkou směs zfiltrvat za pomoci frity s nučí a odsávací baňky za vakua, následně jsem jej propláchnul Et₂O, k odstranění veškerých kapalin.

3.5.1 Odstranění aniontu z kavity Bn₁₂BU₆

Odstranění aniontu z kavity bambusurilu jsem dosáhl pomocí povaření sloučeniny v MeOH, za přítomnosti vody a malého množství NH₄OH. Po 1 hodině jsem horkou sraženinu zfiltrval a promyl postupně několikrát vodou, MeOH a Et₂O. Filtrační koláč jsem poté odebral a nechal sušit při 40 °C ve vakuu. Výtěžnost reakce byla 44%, bohužel není publikována literatura s tímto postupem na porovnání.

Výsledný produkt jsem měřil za pomoci ¹H NMR v CDCl₃ [Kresba 4]. Chloroformu patří signál 7,26 ppm, vodě pak signál přibližně 1,55 ppm, oba singletové. Chemický posun okolo 7,26 ppm značí protony na benzenovém jádře, jejich signál je překryt signálem rozpouštědla, signál by měl odpovídat šedesáti jádrům [a]. U 4,58 – 4,75 ppm chemického posunu se jedná o dublet dubletu benzylové CH₂ skupiny, je tvořen celkem dvaceti čtyřmi protony [b]. Celkem dvanáct protonů na methinových uhlících odpovídá chemickému posunu 5,16 ppm [c]. Dalších dvanáct protonů na methylenových můstcích jsou tvořeny singletem s odpovídajícím chemickým posunem 4,25 ppm [d]. Spektrum odpovídá publikovanému.[24]



Kresba 4: ¹H NMR spektrum dodekabenzylbambus[6]urilu

3.6. Měření supramolekulárních vlastností $\text{Bn}_{12}\text{BU}_6$ s azidy

Měření supramolekulárních vlastností probíhalo pomocí ^1H NMR, kde jsem pozoroval volný a vázaný signál protonů na methionových uhlících, které interagují s azidem, a vytvářejí tak komplex. Jde tedy o pomalou výměnu, stechiometrie bude určena pomocí NMR titrace, asociační konstanta poté výpočtem s pomocí NMR kompetice.

3.6.1 NMR titrace $\text{Bn}_{12}\text{BU}_6$ s TBAN_3

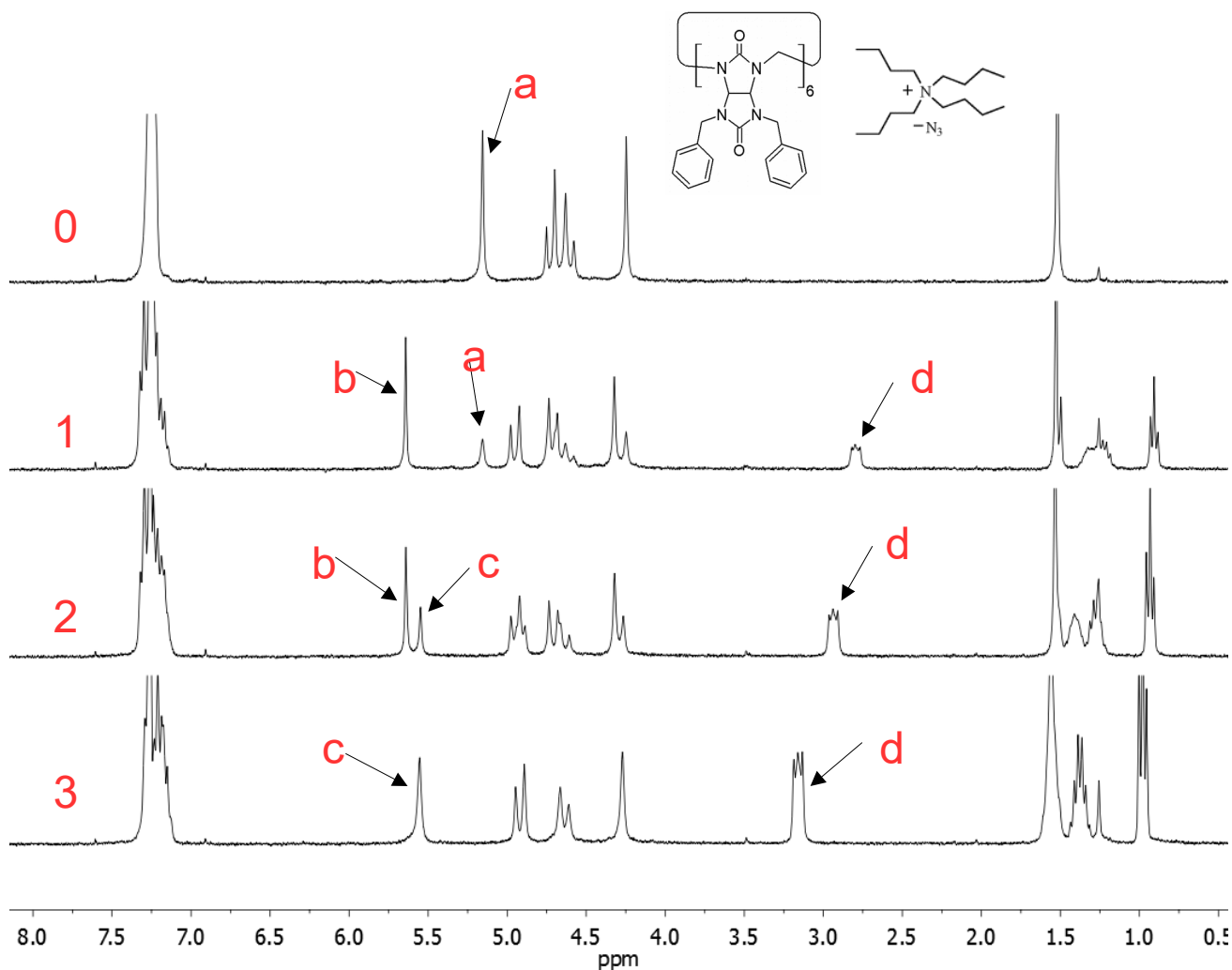
NMR titrace spočívá v malých postupných přídavicích hosta k roztoku makrocyklu a měření po každém přídávku. Teoreticky by bylo možné postupně přidávat makrocyklus k roztoku hosta, pro mé účely byl však výhodnější opačný postup.

Na titraci bylo použito 75 μl 0,8 mM roztoku $\text{Bn}_{12}\text{BU}_6$ v CDCl_3 , který byl míchán postupnými přídávky v molárním poměru 1 : 0,5, 1 : 1 a 1 : 2 vůči TBAN_3 [Tabulka 1]. Do každé zkumavky s výslednou směsí bylo navíc přidáno dalších 390 μl rozpouštědla CDCl_3 . Výsledný objem 500 μl je dán velikostí NMR kyvety, nejmenší možný pro měření je 450 μl , maximum je okolo 2000 μl . Proto jsem použil níže zmíněné hmotnosti a objemy.

Tabulka 1: Údaje o směsích o předem určeném molárním poměru

		1 : 0,5 (BU / N_3^-) ($V_{\text{celk.}}=470,5\mu\text{l}$)	1 : 1 (BU / N_3^-) ($V_{\text{celk.}}=476\mu\text{l}$)	1 : 2 (BU / N_3^-) ($V_{\text{celk.}}=487\mu\text{l}$)
$\text{Bn}_{12}\text{BU}_6$	V (μl)	75	75	75
	c (mM)	0,803	0,777	0,760
TBAN_3	V (μl)	5,5	11	22
	c (mM)	0,410	0,793	1,551

Vzorky byly následně měřeny za pomoci ^1H NMR [Kresba 5]. Z integrace píků jednotlivých spekter jsem zjistil, že poměry bambusurilu s azidem neodpovídají přesně těm, které jsem navázil. To je dáno kvůli vysoké hygroskopičnosti azidu, kdy se na něj nejspíše při vážení navázala vzdušná vlhkost, a proto jsou předem stanovené poměry lehce deformovány. Avšak přesné poměry azidu a bambusurilu jsem dokázal určit zpětně pomocí integrace signálů.



Kresba 5: ¹H NMR titrační experiment dodekabenzylbambus[6]urilu s tetrabutylamonium azidem

Nulté spektrum [Kresba 5.0] zobrazuje ¹H NMR spektrum čistého Bn₁₂BU₆, signál methinových protonů odpovídá běžnému chemickému posunu pro tyto bambusurilové skupiny, bambusuril je ve volném stavu [a]. V prvním spektru [Kresba 5.1] o poměru BU / N₃⁻ 1 : 0,5 lze pozorovat dva signály, signál s chemickým posunem 5,16 ppm odpovídá signálu volného bambusurilu [a] a signál 5,64 ppm koresponduje s protony bambusurilu interagujícími s azidem [b]. Signál o posunu 2,78 ppm [d] (v dalších spektrech až k 3,15 ppm) odpovídá kationtu TBA⁺. V druhém spektru [Kresba 5.2], kde je azid v nadbytku (poměr BU / N₃⁻ je 1 : 1,2), se již neobjevuje signál 5,16 ppm volných protonů bambusurilu [a], ale signál 5,64 ppm vázaného bambusurilu [b] a ještě jeden, nově vzniklý signál [c] s chemickým posunem 5,55 ppm v oblasti spektra, kde lze očekávat signály methinových protonů bambusurilu vázaných v komplexu. Jelikož dalšími přidávkami nad 2 ekvivalenty azidu ku bambusurilu [Kresba 5.3] jsem pozoroval pouze tento nový neznámý signál [c] o 5,55 ppm, lze přemýšlet o vázání BU / N₃⁻ v poměru 1 : 2. Komplex bambusurilu s aniontem o stechiometrii 1 : 2 zatím nebyl publikován, proto jde o zcela nový poznatek týkající se komplexace Bn₁₂BU₆. Jelikož je toto netypické chování při vázání bambusurilu, bude v budoucnu třeba provést další metody analýzy (např. ITC) a výzkumu.

3.6.2 NMR kompetiční experiment $\text{Bn}_{12}\text{BU}_6$ s TBAN_3 a TBAPF_6

Jelikož pozorujeme tvorbu komplexu bambusurilu s azidem jako pomalou výměnu na NMR časové škále, bylo třeba k určení stability komplexu provést kompetiční experiment. Jako kompetitor byl použit TBAPF_6 , protože má přibližně střední hodnotu asociační konstanty pro komplexy s bambusurilem ($2,2 \cdot 10^6 \text{ M}^{-1}$) [24], není hygroskopický a typický posun methinových protonů bambusurilu interagujícího s PF_6^- nepřekrývá signál komplexu s azidem.

K provedení experimentu jsem si připravil 6 zásobních roztoků: dva makrocykly, po dvou od tetrabutylamonium azidu a hexafluorofosfátu [Tabulka 2], všechny vzorky byly rozpuštěny v CDCl_3 o níže uvedeném objemu. Tetrabutylamonium azid byl upřednostněn před azidem sodným především kvůli jeho rozpustnosti v organických rozpouštědlech. Tuto vlastnost azid sodný na rozdíl od tetrabutylamonium azidu neposkytuje. Zásobní roztoky, které se dále ředily, se připravovaly následovně kvůli velikosti navážek a jejich přesnosti, protože jsem nemohl vážit méně než 2 mg vzorku. Byly použity co nejmenší objemy, kvůli dostupnosti deuterovaného chloroformu, ale zároveň takové, aby se daly vhodně naředit s přesností na 1 μl .

Tabulka 2: Složení jednotlivých zásobních roztoků použitých na kompetici

	$\text{Bn}_{12}\text{BU}_6$ (1)	$\text{Bn}_{12}\text{BU}_6$ (2)	TBAN_3 (1)	TBAN_3 (2)	TBAPF_6 (1)	TBAPF_6 (2)
M_r (g/mol)	2006,23	2006,23	284,48	284,48	387,43	387,43
m (mg)	5,25	5,44	6,70	5,08	8,58	7,22
c (mM)	5,03	5,02	35,15	35,01	35,15	35,16
V_{CDCl_3} (μl)	520	540	670	510	630	530

Následně byly vzorky selektivně odebrány injekčními stříkačkami do NMR kyvet [Tabulka 3-6] a v kyvetách doplněny CDCl_3 do celkového objemu 500 μl , kvůli vytvoření přibližného 0,5 mM roztoku $\text{Bn}_{12}\text{BU}_6$. Koncentrace makrocyklu ve vzorcích mezi 0,5 až 1 mM byly použity na základě dřívějších experimentů. Výsledný objem 500 μl je dán velikostí NMR kyvety, nejmenší možný pro měření je 450 μl , maximum je okolo 2000 μl . Proto jsem použil níže zmíněné hmotnosti a objemy.

Tabulka 3: Složení kyvety 1

Experiment 1	Bn ₁₂ BU ₆ (1)	TBAN ₃ (1)	TBAPF ₆ (1)
V _{zásobního roztoku} (μl)	50	10	10
c _{výsledná} (mM)	0,503	0,703	0,703
n _{výsledná} (μmol)	0,25	0,35	0,35

Tabulka 4: Složení kyvety 2

Experiment 2	Bn ₁₂ BU ₆ (1)	TBAN ₃ (1)	TBAPF ₆ (1)
V _{zásobního roztoku} (μl)	50	70	10
c _{výsledná} (mM)	0,503	4,921	0,703
n _{výsledná} (μmol)	0,25	2,46	0,35

Tabulka 5: Složení kyvety 3

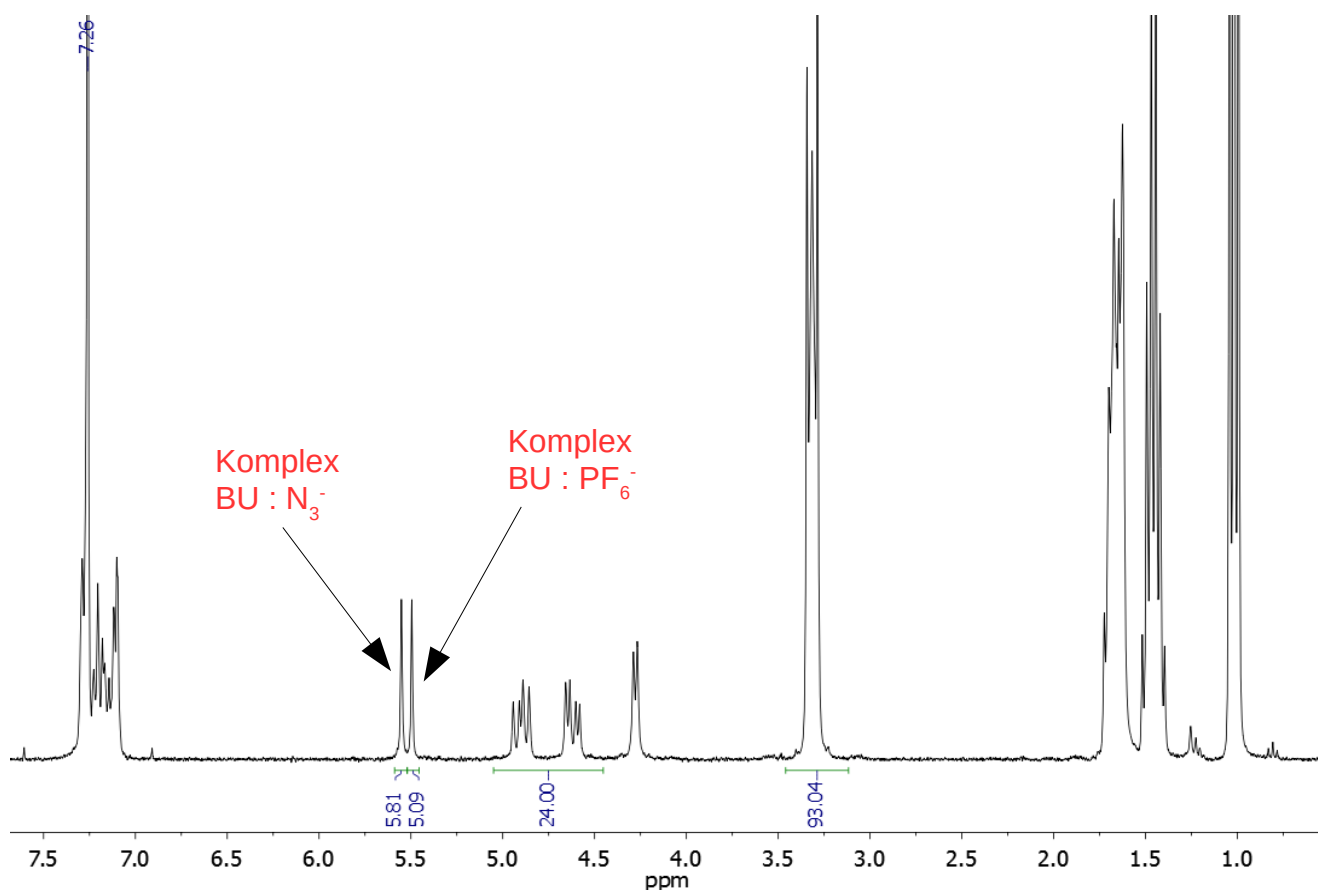
Experiment 3	Bn ₁₂ BU ₆ (2)	TBAN ₃ (2)	TBAPF ₆ (2)
V _{zásobního roztoku} (μl)	50	70	10
c _{výsledná} (mM)	0,502	4,902	0,703
n _{výsledná} (μmol)	0,25	2,45	0,35

Tabulka 6: složení kyvety 4

Experiment 4	Bn ₁₂ BU ₆ (2)	TBAN ₃ (1)	TBA PF ₆ (2)
V _{zásobního roztoku} (μl)	50	70	10
c _{výsledná} (mM)	0,503	4,921	0,703
n _{výsledná} (μmol)	0,25	2,46	0,35

Poté byly vzorky z experimentů 1-4 měřeny pomocí ¹H NMR, vzorek z experimentu 3 je zobrazen níže [Kresba 6]. Vzorek z experimentu 1 sloužil jako orientační pokus, jelikož nebylo známo jak silně je N₃⁻ v bambusurilu vázán. K tomuto účelu zde byl použit také tetrabutylamonium hexafluorofosfát jako kompetitor k azidu v poměru 1:1. V návaznosti na pokus se vzorkem z experimentu 1 bylo u vzorků z experimentů 2-4 zvýšeno látkové

množství TBAN_3 z poměru 1:1,4:1,4 na 1:9,8:1,4 ($\text{Bn}_{12}\text{BU}_6:\text{TBAN}_3:\text{TBAPF}_6$). Ze spektra je patrné, že bambusuril je plně komplexovaný, nenachází se zde žádný signál pro volný bambusuril (resp. pro protony na methinových uhlících). Rozpouštědlo chloroform je zde zobrazeno s chemickým posunem o 7,26 ppm. Intenzivní signál o 3,30 ppm je kation tetrabutylamonia, které se při komplexaci azidu a hexafluorofosfátu uvolňuje. Signály okolo 5,50 ppm odpovídají komplexovanému bambusurilu, signál na 5,55 ppm je signál azidu, signál na 5,48 ppm odpovídá hexafluorofosfátu.



Kresba 6: ^1H NMR kompetiční experiment dodekabenzylbambus[6]urilu s tetrabutylamonium azidem a s tetrabutylamonium hexafluorofosfátem

Z integrace jednotlivých signálů jsem pomocí výpočtů [Ilustrace 16] určil asociační konstanty pro TBAN_3 [Tabulka 7].

$$[\text{BU-N}_3^-] = X_{\text{BU-N}_3^-} \cdot [\text{BU}]_{\text{total}} = 0,517 \cdot 0,503 \text{ mM} = 0,260 \text{ mM}$$

$$[\text{BU-PF}_6^-] = X_{\text{BU-PF}_6^-} \cdot [\text{BU}]_{\text{total}} = 0,483 \cdot 0,503 \text{ mM} = 0,243 \text{ mM}$$

$$[\text{N}_3^-]_{\text{fce}} = [\text{N}_3^-]_{\text{total}} - [\text{BU-N}_3^-] = 4,921 - 0,260 \text{ mM} = 4,661 \text{ mM}$$

$$[\text{PF}_6^-]_{\text{fce}} = [\text{PF}_6^-]_{\text{total}} - [\text{BU-PF}_6^-] = 0,703 - 0,243 \text{ mM} = 0,460 \text{ mM}$$

$$K_{\text{rel}} = \frac{[\text{BU-N}_3^-] \cdot [\text{PF}_6^-]_{\text{fce}}}{[\text{BU-PF}_6^-] \cdot [\text{N}_3^-]_{\text{fce}}} = \frac{K_{\text{N}_3^-}}{K_{\text{PF}_6^-}} \quad K_{\text{PF}_6^-} = 8,7 \cdot 10^8 \text{ M}^{-1}$$

$$K_{\text{N}_3^-} = \frac{0,260 \cdot 0,460 \cdot 8,7 \cdot 10^8}{0,243 \cdot 4,661} \text{ M}^{-1} = 9,19 \cdot 10^7 \text{ M}^{-1}$$

Ilustrace 16: Výpočet asociační konstanty azidu pro experiment 2

Tabulka 7: Asociační konstanty pro azidový anion v experimentech 2-4 a jejich aritmetický průměr

	Experiment 2	Experiment 3	Experiment 4	Průměr
$K_a(\text{N}_3^-) (\text{M}^{-1})$	$9,19 \cdot 10^7$	$10,08 \cdot 10^7$	$9,53 \cdot 10^7$	$(9,6 \pm 0,37) \cdot 10^7$

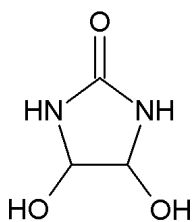
4. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

4.1. Přístrojové vybavení

V laboratoři jsem pracoval s látkami a pomůckami, které jsou běžně komerčně dostupné. Použité chemikálie pro syntézu byly použity v čistotě uvedené výrobcem. Pro identifikaci látek a k určení jejich čistoty byly využity NMR. K měření NMR spekter byl využit přístroj Bruker Avance III 300 MHz s pracovními frekvencemi 300,13 MHz (^1H) a 75,48 MHz (^{13}C), vybaven sondou BBFO. Jako rozpouštědla byly použity DMSO- $\delta 6$ (^1H NMR referencován na 2,50 ppm) a CDCl_3 (^1H NMR referencován na 7,26 ppm). Deuterovaný chloroform použitý na měření makrocyclu byl stabilizovaný Ag fólií k zamezení výskytu chloridových aniontů. Chemické posuny δ jsou uváděny v ppm. K popisu štěpení v ^1H spektrech byly použity zkratky: s – singlet, d – dublet, dd – dublet dubletu, t – triplet, q – kvartet, m – multiplet. J značí interakční konstantu ($[J]=\text{Hz}$).

4.2. Příprava 4,5-dihydroxyimidazolidin-2-onu (DHI) [19]

Močovina (50,16 g; 835,2 mmol) byla v baňce smíchána s 40% roztokem glyoxalu (50 ml; 435,9 mmol). K reakční směsi byl přidán 1% roztok fenolftaleinu. Následně byla reakční směs zahřívána na 60 °C po dobu 45 min a udržováno bazické pH roztoku (8-9). Po ochlazení na laboratorní teplotu byl obsah baňky odsán. Filtrační koláč s bílou sraženinou byl přesunut do kádinky, bylo k němu přidáno 50 ml EtOH a byl míchán přes noc. Matečný roztok byl přelit do Erlenmeyerovy baňky a byl umístěn do lednice, kde ještě dodatečně vykrystalizoval. Po dvou dnech byl roztok zfiltrován a filtrační koláč se sraženinou byl společně s EtOH (40ml) míchán přes noc. Oba roztoky DHI v EtOH byly naposledy jednotlivě zfiltrovány a dosušeny při 40 °C ve vakuu.



Výtěžek: 16,75g (33%, spojené frakce)

Sumární vzorec: $\text{C}_3\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_3$

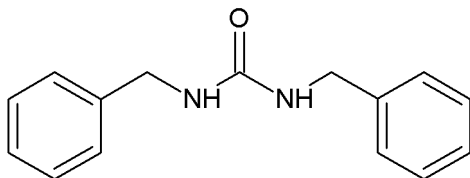
Molární hmotnost: 118,09 g/mol

Vzhled: bílý prášek

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.02 (s, 2H), 5.79 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 4.59 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H).

4.3. Příprava 1,3-dibenzylmočoviny [19]

Močovina (7,42 g; 123,5 mmol) byla navážena do baňky a byl k ní přidán benzylamin (27 ml; 26,49 g; 247,2 mmol). Reakční směs byla refluxována po dobu 6 h. Poté byla suspenze nalita do kádinky s vodou a následně zfiltrována. Filtrační koláč byl přesunut do baňky se 100 ml vody a byl znovu refluxován. Po 15 min byl horký produkt zfiltrován a sušen při 40 °C ve vakuu.



Výtěžek: 24,67g (83%)

Sumární vzorec: C₁₆H₁₅N₂O

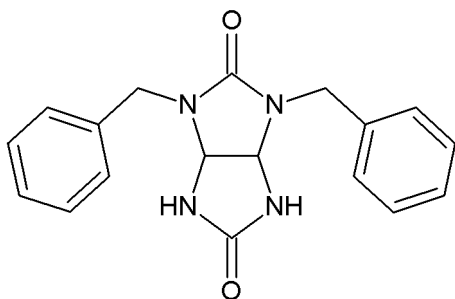
Molární hmotnost: 240,30 g/mol

Vzhled: bílá krystalická látka

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.47 – 7.08 (m, 10H), 6.41 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 4.23 (d, J = 6.0 Hz, 4H).

4.4. Příprava 2,4-dibenzylglykolurilu [19]

1,3-dibenzylmočovina (15,05 g; 62,6 mmol) byla smíchána s 4,5-dihydroxyimidazolidin-2-onem (11,16 g; 94,5 mmol) a bylo k ní přidáno 90 ml MeOH a 0,9 ml 35% HCl. Celá reakční směs byla refluxována po dobu 5,5 h. Poté byla sloučenina přefiltrována za horka přes filtrační papír, ten byl dodatečně propláchnut MeOH. Produkt byl vysrážen přidávkem vody (25 ml). Následně byl umístěn do lednice, kde přes noc dále krystalizoval. Dalšího dne byla sloučenina opět přefiltrována a promyta vodou. Krystalická látka byla sušena při 40 °C ve vakuu.



Výtěžek: 15,64g (78%)

Sumární vzorec: C₁₈H₁₈N₄O₂

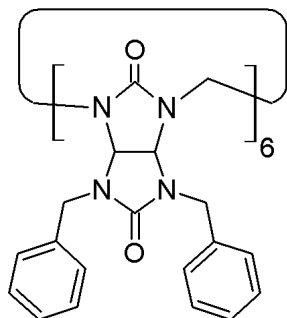
Molární hmotnost: 322,36 g/mol

Vzhled: bílá krystalická látka

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.60 (s, 2H), 7.45 – 7.16 (m, 10H), 5.06 (s, 2H), 4.34 (dd, J = 175.6, 15.5 Hz, 4H).

4.5. Příprava dodekabenzylbambus[6]urilu

K 2,4-dibenzylglykolurilu (2001,6 mg; 6,2 mmol) byl přidán paraformaldehyd (205,2 mg; 6,84 mmol), 96% roztok kyseliny sírové (0,61 ml) a 20 ml dioxanu. Celá směs byla refluxována po dobu 3 h. Následně byla směs za horka zfiltrována a promyta Et_2O . Templátový aniont z kavity byl odstraněn smícháním produktu s 40 ml vody, 40 ml MeOH a 0,8 ml NH_4OH a refluxován po další hodinu. Poté byl zfiltrován a několikrát promyt postupně vodou, MeOH a Et_2O . Výsledný dodekabenzylbambus[6]uril byl sušen ve vakuu při 40 °C.



Výtěžek: 912,2 mg (44%)

Sumární vzorec: $\text{C}_{114}\text{H}_{108}\text{N}_{24}\text{O}_{12}$

Molární hmotnost: 2006,23 g/mol

Vzhled: bílý prášek

^1H NMR (300 MHz, Chloroform- d) δ 7.26 – 7.16 (m, 60H), 5.16 (s, 12H), 4.66 (dd, J = 53.1, 16.3 Hz, 24H), 4.25 (s, 12H).

5. ZÁVĚR

Prvním cílem této práce byla vícestupňová syntéza dodekabenzylbambus[6]urilu na základě předem známého postupu z literatury. Tohoto cíle bylo úspěšně dosaženo, výsledky byly měřeny a ověřovány po každém kroku pomocí ^1H NMR spektroskopie.

Druhým cílem této práce bylo studium interakcí takto vytvořeného bambusurilu s azidovými anionty. ^1H NMR kompetiční experiment bambusurilu s azidem a hexafluorofosfátem umožnil s pomocí výpočtů určit asociační konstantu azidu K_a . ^1H NMR titrační experiment dopadl značně překvapivě, jelikož se na spektru při vyšším množství azidu (nad 1 ekvivalent) ukázal druhý, neznámý pík. Tento paradox možná způsobilo dvojí vázání azidu do kavity bambusurilu v závislosti na již zmíněné stechiometrii komplexu. Druhého cíle bylo tedy také dosaženo.

Tyto interakce bambusurilu s azidy nebyly doposud nikde publikovány, takže výsledky experimentů není možné s ničím porovnávat. V budoucnu bude tedy třeba další výzkum, který ověří či vyvrátí výsledky, vyplývající z těchto měření. Nové poznatky z této práce bude možno použít u dalších studií interakcí azidu a bambusurilu, např. asociační konstanta je důležitá při komparaci azidového aniontu s ostatními anionty, které by azidový aniont mohly z kavity bambusurilu vytěsnit. Objevuje se zde možné využití a to u selektivního vypouštění azidů z kavity, což by se mohlo uplatnit např. ke značkování proteinů v biochemii či jiných lékařských oborech.

6. SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- [1] Varshey, D. B.; Sander, J. R. G.; Friščić, T.; MacGillivray, L. R. In *Supramolecular Chemistry*; John Wiley & Sons, Ltd, **2012**.
- [2] https://en.wikipedia.org/wiki/Supramolecular_chemistry
- [3] https://en.wikipedia.org/wiki/Crown_ether
- [4] 2.4: Non-covalent interactions
[https://chem.libretexts.org/Textbook_Maps/Organic_Chemistry_Textbook_Maps/Map_%3A_Organic_Chemistry_with_a_Biological_Emphasis_\(Soderberg\)/Chapter_02%3A_Introduction_to_organic_structure_and_bonding_II/2.4%3A_Non-covalent_interactions](https://chem.libretexts.org/Textbook_Maps/Organic_Chemistry_Textbook_Maps/Map_%3A_Organic_Chemistry_with_a_Biological_Emphasis_(Soderberg)/Chapter_02%3A_Introduction_to_organic_structure_and_bonding_II/2.4%3A_Non-covalent_interactions)
- [5] https://en.wikipedia.org/wiki/Hydrogen_bond
- [6] https://en.wikipedia.org/wiki/Pi_interaction
- [7] Hunter, C. A.; Sanders, J. K. M. The Nature of π - π Interactions. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112* (14), 5525–5534.
- [8] Hydrophobic Interactions
https://chem.libretexts.org/Core/Physical_and_Theoretical_Chemistry/Physical_Properties_of_Matter/Atomic_and_Molecular_Properties/Intermolecular_Forces/Hydrophobic_Interactions
- [9] McMurry, John. *Organická chemie*. V Brně: Vutium, **2007**. ISBN 978-80-214-3291-8
- [10] Klán, P. *Organická fotochemie*. Masarykova univerzita, katedra organické chemie, Brno **2001**
- [11] Atkins, Paul; De Paula, Julio. *Fyzikální chemie*. V Praze: VŠCHT, **2013**. ISBN: 978-80-7080-830-6
- [12] <http://www.studiumchemie.wz.cz/NMR/index.php?stranka=skripta&kapitola=7>
- [13] Švec, J. *Bambus[6]uril*. Doctoral thesis, Masarykova univerzita, Přírodovědecká fakulta, **2012**
- [14] <https://en.wikipedia.org/wiki/Cucurbituril>
- [15] Lagona, J., Mukhopadhyay, P., Chakrabarti, S. and Isaacs, L., The Cucurbit[n]uril Family. *Angewandte Chemie International Edition*, **2005**, *44*, 4844–4870
- [16] Gilberg, L.; Khan, M. S. A.; Enderesova, M.; Sindelar, V. Cucurbiturils Substituted on the Methylene Bridge. *Org. Lett.* **2014**, *16* (9), 2446–2449.

- [17] Havel, V. Bambus[n]urily: Nová skupina makrocyclických receptorů aniontů. Advanced (rigorózní) thesis, Masarykova univerzita, Přírodovědecká fakulta, **2012**
- [18] Havel, V.; Svec, J.; Wimmerova, M.; Dusek, M.; Pojarova, M.; Sindelar, V. Bambus[n]Urils: A New Family of Macrocyclic Anion Receptors. *Org. Lett.* **2011**, *13* (15), 4000–4003.
- [19] Lizal, T.; Sindelar, V. Bambusuril Anion Receptors. *Isr. J. Chem.* **2017**
- [20] Rivollier, J.; Thuéry, P.; Heck, M.-P. Extension of the Bambus[n]Uril Family: Microwave Synthesis and Reactivity of Allylbambus[n]Urils. *Org. Lett.* **2013**, *15* (3), 480–483.
- [21] <https://en.wikipedia.org/wiki/Azide>
- [22] Scriven, E. F. V.; Turnbull, K. Azides: Their Preparation and Synthetic Uses. *Chem. Rev.* **1988**, *88* (2), 297–368.
- [23] <https://en.wikipedia.org/wiki/Zidovudine>
- [24] Havel, V.; Sindelar, V. Anion Binding Inside a Bambus[6]Uril Macrocycle in Chloroform. *ChemPlusChem* **2015**, *80* (11), 1601–1606.

7. SEZNAM OBRÁZKŮ A TABULEK

[Ilustrace 1] Skládání molekul acetonu na základě interakce dipól-dipól

zdroj: <http://myweb.liu.edu/~nmatsuna/chm3/lect/Chapter11files/formaldehyde.jpg>

[Ilustrace 2] Různé způsoby π stackingu: paralelní, T-shaped (neboli edge-to-face a sendvičové)

zdroj: https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/4/4f/%CE%A0-%CF%80_interaction.png/1200px-%CE%A0-%CF%80_interaction.png

[Ilustrace 3] Komplexace hosta a hostitele

[Ilustrace 4] Výpočet rovnovážné konstanty

[Ilustrace 5] Štěpení signálu v NMR na základě charakteristických skupin v řetězci

zdroj:

<https://www2.chemistry.msu.edu/faculty/Reusch/VirtTxtJml/Spectrpy/nmr/Images/splitting.gif>

[Ilustrace 6] Prostorové uspořádání glykolurilu

[Ilustrace 7] Schéma syntézy glykolurilu

[Ilustrace 8] Schéma syntézy 2,4-disubstituovaného glykolurilu

[Ilustrace 9] Syntéza a struktura cucurbiturilu a jeho homologů

zdroj:

http://pubs.rsc.org/services/images/RSCpubs.ePlatform.Service.FreeContent.ImageService.svc/ImageService/Articleimage/2015/CS/c4cs00273c/c4cs00273c-f2_hi-res.gif

[Ilustrace 10] Struktura obecného bambusurilu

zdroj: <http://www.sci.muni.cz/supramolecular/research%20images/BU-structure.png>

[Ilustrace 11] Schéma syntézy nejvíce známých 2,4-disubstituovaných glykolurilů

[Ilustrace 12] Obecná syntéza allylového derivátu bambusurilu

[Ilustrace 13] Rezonanční struktury pro funkční azidovou skupinu

zdroj:

https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/4/4e/Organic_Azide_Resonance.tif/lossy-page1-518px-Organic_Azide_Resonance.tif.jpg

- [Ilustrace 14] Možné využití selektivního vypouštění azidů
- [Ilustrace 15] Schéma disociace kyseliny sírové
zdroj: <https://qph.fs.quoracdn.net/main-qimg-b59ce9effe99acf169083ecd55ad5de3>
- [Ilustrace 16] Výpočet asociační konstanty azidu pro experiment 2+
- [Kresba 1] ¹H NMR spektrum 4,5-dihydroxyimidazolidinonu
- [Kresba 2] ¹H NMR spektrum 1,3-dibenzylmočoviny
- [Kresba 3] ¹H NMR spektrum 2,4-dibenzylglykolurilu
- [Kresba 4] ¹H NMR spektrum dodekabenzylbambus[6]urilu
- [Kresba 5] ¹H NMR titrační experiment dodekabenzylbambus[6]urilu s tetrabutylamonium azidem
- [Kresba 6] ¹H NMR kompetiční experiment dodekabenzylbambus[6]urilu s tetrabutylamonium azidem a s tetrabutylamonium hexafluorofosfátem
- [Tabulka 1] Údaje o směsích o předem určeném molárním poměru
- [Tabulka 2] Složení jednotlivých zásobních roztoků použitých na kompetici
- [Tabulka 3] Složení kyvety 1
- [Tabulka 4] Složení kyvety 2
- [Tabulka 5] Složení kyvety 3
- [Tabulka 6] Složení kyvety 4
- [Tabulka 7] Asociační konstanty pro azidový anion v experimentech 2-4 a jejich aritmetický průměr

8. SEZNAM ZKRATEK

$^1\text{H NMR}$	protonová nukleární magnetická rezonance
BF_4^-	tetrafluoroborátový anion
Bn_8BU_4	oktabenzylbambus[4]uril
$\text{Bn}_{12}\text{BU}_6$	dodekabenzylbambus[6]uril
$\text{BU}[n]$	bambus[n]uril
$\text{CB}[n]$	cucurbit[n]uril
CDCl_3	deuterovaný chloroform
DHI	4,5-dihydroxyimidazolidin-2-on
DMSO	dimethylsulfoxid
DNA	deoxyribonukleová kyselina (z angl. deoxyribonucleic acid)
Et_2O	diethyl ether
EtOH	ethanol
F-H...F	vodíkový můstek v aniontu bifluoridu
F^-	fluoridový anion
G	host (z angl. guest)
H	hostitel (z angl. host)
H^+	vodíkový kation (ozn. také jako proton)
H·G	komplexace host-hostitel (z angl. host-guest complexation)
H_2SO_4	kyselina sírová
HCl	kyselina chlorovodíková
HF_2^-	bifluoridový anion
HIV	virus lidské imunitní nedostatečnosti (z angl. human immunodeficiency virus)
HSO_4^-	hydrogensíranový anion

ITC	izotermální titrační kalorimetrie (z angl. isothermal titration calorimetry)
K_a	asociační konstanta
$\text{Me}_{12}\text{BU}_6$	dodekamethylbambus[6]uril
MeOH	methanol
NaOH	hydroxid sodný
NH_4OH	hydroxid amonný
NMR	nukleární magnetická rezonance (z angl. nuclear magnetic resonance)
TBAI	tetrabutylamonium jodid
TBAN_3	tetrabutylamonium azid
TBAPF_6	tetrabutylamonium hexafluorofosfát
TMS	tetramethylsilan
UV	ultrafialové záření (z angl. ultraviolet)