

Univerzita Karlova v Praze

Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Chemie

Studijní obor: Chemie v přírodních vědách



Ondřej Štrympl

Stavební bloky fluorofilních dynamerů

Building blocks of fluorophilic dynamers

Bakalářská práce

Vedoucí práce: Ing. Dušan Drahoňovský, Ph.D.

Praha, 2014

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem uvedl všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze, 29. 8. 2014

Ondřej Štrympl

Poděkování

Rád bych prvně poděkoval svému vedoucímu laboratoře a školiteli Ing. Dušanovi Drahoňovskému, Ph.D. za prostor, který mi vytvořil, chemické dovednosti, které mě naučil, přátelskou pomoc při řešení veškerých problémů a starostí spojených s prací v laboratoři a motivaci dokončit, co jsem začal. Také bych rád poděkoval všem kolegům z laboratoře 140, kteří mne mezi sebe přijali a kterých jsem se mohl vždy zeptat, když jsem sám nevěděl. Dále chci poděkovat RNDr. Simoně Hybelbauerové Ph.D. za zaučení na měření NMR spekter a pomoc s problémy s tím spojenými a RNDr. Martinu Štíchovi za pomoc při identifikaci některých látek. V neposlední řadě pak děkuji svému bratrovi, matce a prarodičům za důvěru a podporu morální i věcnou.

Abstrakt

Tato bakalářská práce pojednává o způsobech přípravy bifunkčních stavebních bloků dynamerů. Hlavním cílem bylo nalezení reakčních cest s dostatečnými výtěžky, které by dovolovaly následné využití těchto stavebních bloků ve výzkumu fluorofilních dynamických polymerů na bázi iminů a elektronově chudých amidických vazeb, a porovnání těchto s jejich nefluorovanými analogy.

Abstract

This bachelor thesis deals with means of preparing bifunctional building blocks for dynamers. Main goal was finding of reaction routes with high enough yields, that they would allow a future use of these building blocks in research of fluorophilic dynamic polymers based upon imine and electron-poor amide bonds, and comparing of these with their non-fluorinated analogs.

Klíčová slova: dynamery, konstituční dynamická chemie, fluorofilita.

Key words: dynamers, constitutional dynamic chemistry, fluorophilicity.

Obsah

SEZNAM ZKRATEK

1. TEORETICKÝ ÚVOD	7
1.1 DYNAMICKÁ KOMBINATORIÁLNÍ CHEMIE	7
1.2 IMINY A AMIDY V DYNAMICKÉ KOMBINATORIÁLNÍ CHEMII.....	13
1.3 FLUOROFILITA	17
1.4 DYNAMERY	20
2. CÍLE PRÁCE	23
3. VÝSLEDKY A DISKUZE	24
3.1 Příprava derivátů (+)-diethyl-(L)-tartarátu	24
3.2 Příprava perfluoralkylovaných aromatických stavebních bloků	29
3.3 Deriváty 1,4-bis(trifluoromethyl)benzenu	35
3.4 Dikarboxylové stavební bloky	37
4. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST	38
5. ZÁVĚR	45
LITERATURA	46

Seznam zkratk

DCC	dynamická kombinatoriální chemie
ZSJ	základní stavební jendotka
DCL	dynamická kombinatoriální knihovna
VDL	virtuální dynamická knihovna
THF	tetrahydrofuran
MeCn	acetonitril
Et ₂ O	diethylether
TLC	tenkovrstvá chromatografie
AIBN	azobisisobutyronitril
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamid
HFB	hexafluorobenzen
PFH	perfluorohexan
RVO	rotační vakuová odparka
NBS	<i>N</i> -bromosukcinimid
DMSO	dimethylsulfoxid
TMS	tetramethylsilan
TBAI	tetrabutylammonium jodid
s	singlet
d	dublet
t	triplet
m	multiplet
td	triplet dubletu

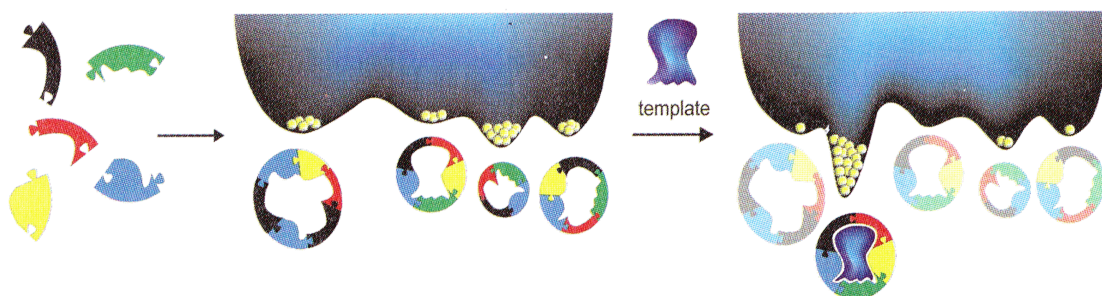
1. Teoretický úvod

1.1 Dynamická kombinatoriální chemie

Termodynamicky kontrolovanou templátovou syntézu, kterýžto koncept je nedílnou součástí dynamické kombinatoriální chemie (DCC), nebo také konstituční dynamické chemie, lze najít již v několika pracích publikovaných v průběhu 20. století. Již roku 1926 tento přístup využil *F. Siedel* při tvorbě makrocyklu na bázi iminové vazby, koordinovaného na zinečnaté ionty¹ (ačkoliv produkt byl identifikován až mnohem později²). V 60. letech minulého století pak *D.H. Busch* poprvé definoval templátovou syntézu, když pomocí nikelnatých iontů stabilizoval obyčejně termodynamicky nevýhodný produkt³. Hlavní úlohu při vytváření základů DCC jako samostatné koncepce v rámci chemických oborů mají vědecké skupiny *J.K.M. Sanderse*⁴ a *J.-M. Lehna*⁵. Nezávisle na sobě publikovali články jasně popisující koncept DCC v letech 1996 a 1997 a poté i shrnující články věnované definici této koncepce jako takové^{6,7}. Hnací silou, která pomohla utvářet základy DCC byla potřeba nového přístupu k syntéze receptorů schopných identifikovat specifické molekuly, k čemuž se nejlépe hodí právě templátová syntéza při využití reverzibilních interakcí jednotlivých molekul.⁸

DCC je kombinatoriální chemií kontrolovanou termodynamicky za použití reverzibilních interakcí (molekulárních i supramolekulárních) mezi základními stavebními jednotkami (ZSJ) namísto ireverzibilních. Všechny produkty přítomné v reakční směsi (systému) jsou pak v termodynamické rovnováze a jejich výčet je nazýván dynamickou kombinatoriální knihovnou (DCL). Pokud se změní podmínky v systému, může se změnit i počet členů DCL a jejich koncentrace – což je odezvou na tuto změnu. Mohou také vzniknout nové produkty reverzibilních reakcí, které se v prvním stavu systému nevyskytovaly. *J.-M. Lehn* zavedl termín virtuální dynamické knihovny (VDL)⁹, obsahující všechny teoreticky možné kombinace struktur členů daného systému včetně těch již existujících, kterýžto dobře popisuje tuto skutečnost. V systémech DCL jsou pak stabilizována za daných podmínek termodynamicky nejvýhodnější molekulární či supramolekulární uspořádání ZSJ (**Obr. 1.1**). Molekuly,

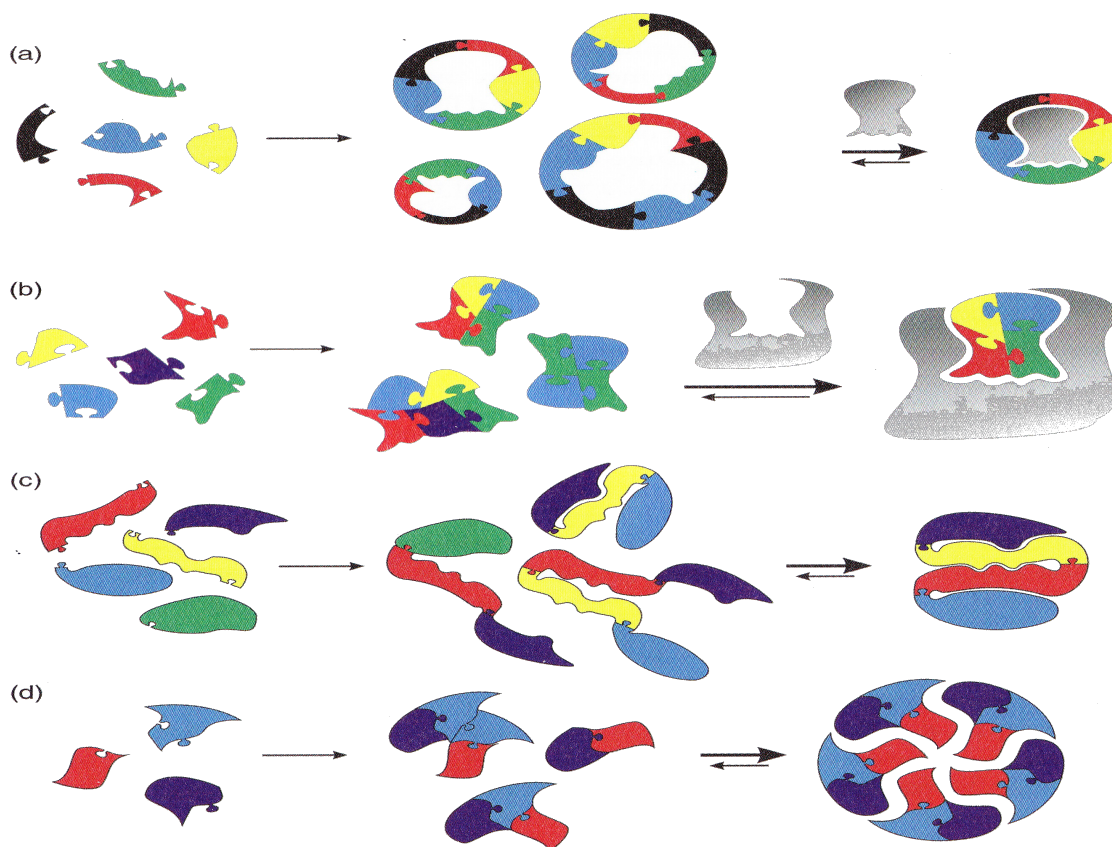
resp. supramolekuly členů DCL jsou tedy vytvářeny reverzibilními interakcemi mezi ZSJ a jsou stabilizovány zpravidla nekovalentními intermolekulárními či intramolekulárními interakcemi (např. intramolekulární vodíkové vazby a intermolekulární koordinace na templátový ion) (**Obr. 1.2**). V DCC jde tedy o přístup velmi odlišný od klasické syntézy, kde jsou preferovány reakce s jedním termodynamicky stabilním produktem. Zde se naopak upřednostňuje co nejvyšší pestrost produktů reakcí výchozích látek, které musí být schopné transformovat se reverzibilně na produkty jiné za účasti vnějšího stimulu.



Obr. 1.1 Amplifikace termodynamicky nejvýhodnějšího uspořádání ZSJ v DCL selektovaného templátem.⁸

Samotná DCL (nebo VCL v širším smyslu) může sloužit např. syntéze molekul, které se stabilizují intramolekulárně (nebo intermolekulárně s dalšími v okolí) a tvoří tzv. foldamery, molekuly či makromolekuly stabilizované obvykle strukturou helixu nebo skládaného listu¹⁰ (**Obr 1.5**). Nejpoužívanějším přístupem v DCC je však templátová syntéza („odlévání“ substrátu nebo „formování“ receptorů⁷) (**Obr. 1.2**). Například vnesením molekul receptoru pro určitou látku je v DCL změněna termodynamická stabilita určitých jejích členů. To proto, že molekuly, které jsou schopny interagovat s tímto receptorem (jsou jím rozpoznávány), jsou jím také stabilizovány nevazebnými interakcemi a tedy termodynamicky zvýhodněny oproti ostatním členům DCL. Dochází tedy k amplifikaci molekuly (molekul), která je této interakce schopná. Je nutné dodat, že po odebrání receptoru (nebo jiného templátu) ze systému DCL by opět došlo k vyrovnání koncentrací jejích členů do původního stavu, protože zde pořád platí, že se jedná o stav v termodynamické rovnováze. Tomuto jevu je však možné předejít

zastavením („zamrznutím“) reverzibilních interakcí mezi ZSJ – např. redukcí iminových vazeb na amidové nebo změnou pH (viz. Kapitola 1.2) či odebráním katalyzátoru – čímž lze získat selektivně amplifikovaný produkt (Schéma 1.1). Jako selekční faktory mohou kromě templátů a prostorové stabilizace sloužit i jiné chemické a fyzikální změny, například teplota, pH¹¹, elektrické pole¹² či dokonce mechanické napětí, které vyvolá například zvuk zvuk¹³.



Obr. 1.2 (a) formování receptoru, (b) „odlévání“ substrátu, (c) intramolekulární a (d) intermolekulární stabilizace.⁸

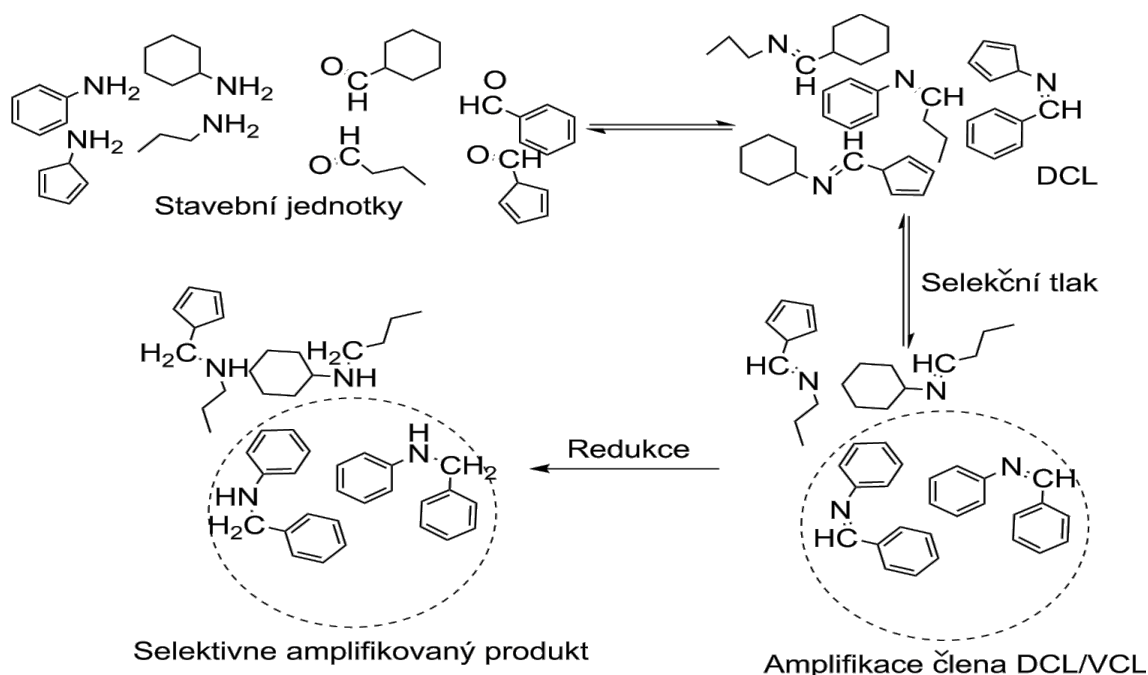


Schéma 1.1: Izolace selekcí amplifikovaného produktu z DCL redukcí iminu.

Úspěšná schopnost DCL odpovídat na vnější podněty (templáty, fyzikálně-chemické podněty) závisí na reverzibilním charakteru vazeb mezi ZSJ. Tato nestabilita zároveň umožňuje molekulám vznikajícím na základě těchto selektivních tlaků se opravovat. Nejvhodnějším typem reakcí bývají kovalentní vazby vznikající reverzibilními reakcemi – interakce musí být natolik silné, aby bylo možné detekovat produkty, ale stále dynamické, „v pohybu“. Takové stability lze dosáhnout i nevazebnými interakcemi, pakliže se jich na spojení dvou jednotek podílí vždy několik (např. vodíkové vazby v DNA). V praxi bylo již použito mnoho výměnných reakcí, které byly shrnuty do několika skupin^{6,7,8}, viz **Tabulka 1.1**.

Ačkoliv je tedy základní koncept poměrně jednoduchý (smíchání ZSJ, vystavení vzniklé DCL selektivnímu tlaku, izolace), v laboratorní praxi je nutné připravovat experimenty s patřičným uvážením, s ohledem na funkci, kterou má cílová DCL plnit. Podle této funkce a stimulů, na které by měla reagovat, je třeba volit ZSJ s patřičnými vlastnostmi (velikostí, schopností podílet se na vodíkových vazbách, polaritou či nábojem apod.) a reaktivními skupinami definujícími typ reverzibilní reakce. Dále by se měl autor DCL zamyslet, jak bude analyzovat aktuální stav své DCL. Metoda musí fungovat za rovnovážných podmínek systému knihovny, což splňují pouze magnetické

rezonanční techniky (NMR, EPR), pokud se tedy magnetické pole nechová jako selekční faktor. Ve všech ostatních případech je nutné mít připravenou metodu, kterou lze dynamičnost systému alespoň na chvíli „zamrazit“ (pH, redukce apod.).

Skupina reakcí	Typ reakce		
Acylové výměny	Transesterifikace	Transallylesterifikace	Aldolová výměna
	Transamidace	Transthioesterifikace	Michaelova adice
Acetalové výměny	Acetalová výměna	Thioacetalová výměna	Pyrazolotriazonová metathese
C=N výměny	Iminová výměna	Hydrazonová výměna	Oximová výměna
Nekovalentní vazby	Výměna ligandů	Vodíkové vazby	
Ostatní vazby	Disulfidová výměna	Diels-Alderova reakce	Metathese alkenů
	Metathese alkynů		

Tabulka 1.1 Výčet reverzibilních interakcí, které našly využití v DCC.

Také je nutné vědět (jestliže se jedná o templátovou syntézu), jestli je daný substrát/receptor stabilní a zda se nemění jeho vlastnosti při podmínkách reverzibility DCL, anebo jestli ho je dostupné dostatečné množství (stechiometrické vůči knihovně, např. u enzymů či přenašečů). Například transiminace jsou katalyzované kyselé a nízké pH by mohlo receptor denaturovat, pokud by jím byla makromolekula biologického původu. V těchto případech je nutno volit jiné postupy, nejčastěji se jedná o oddělení fáze, kdy DCL nabývá rovnovážného stavu a fáze, kdy dochází k selekci, která již probíhá ve statické kombinatoriální knihovně (CL). Ačkoliv nedojde k amplifikaci požadovaného produktu, lze izolovat nebo nepřímo identifikovat členy, jejichž struktura je s receptorem kompatibilní. Další možností je přístup nazývaný dynamické kombinatoriální rozlišení¹⁴, metoda, kdy je produkt selektovaný templátem okamžitě podroben další ireverzibilní změně (např. pokud je receptorem enzym). I při nízkých koncentracích templátu dojde tedy k přeměně velké části DCL v tento produkt.

Přístup DCC lze s úspěchem využít k syntéze receptorů anorganických¹⁵ a organických¹⁶ molekul, klecových¹⁷ a koordinačních⁸ katalyzátorů, ligandů makromolekul⁸, dynamických polymerů (viz. Kapitola **1.4**) a dalších látek. Jedná se tedy především o využití při syntéze léčiv, biologicky i jinak aktivních látek a polymerních materiálů se zajímavými vlastnostmi.

1.2 Iminy a amidy v dynamické kombinatoriální chemii

Iminy

Iminy, označované také jako **Schiffovy báze** po svém objeviteli,¹⁸ jsou obecně produktem reverzibilní kondenzace primárního aminu a karbonylové sloučeniny (aldehyd, keton), a jako takové jsou v DCC hojně využívány. *J.-M. Lehn* a spol. jich poprvé využil k přípravě DCL roku 1997⁹ a později v mnoha dalších experimentech.^{12,19,20} Využití iminů v DCC shrnuli v roce 2012 *M.E. Belowich* a *J.F. Stoddart*.²¹

Kondenzační reakce, kterými vznikají iminy, jsou kyselě katalyzované nukleofilní adice aminů na karbonylový uhlík aldehydu či ketonu, čímž vzniká obecně nestabilní intermediát – hemiaminal. Po protonaci pak dochází k eliminaci vody (**Schéma 1.2**). Reverzibilní reakcí je kyselě katalyzovaná hydrolýza aminu, jakožto nukleofilní adice vody na iminový uhlík.

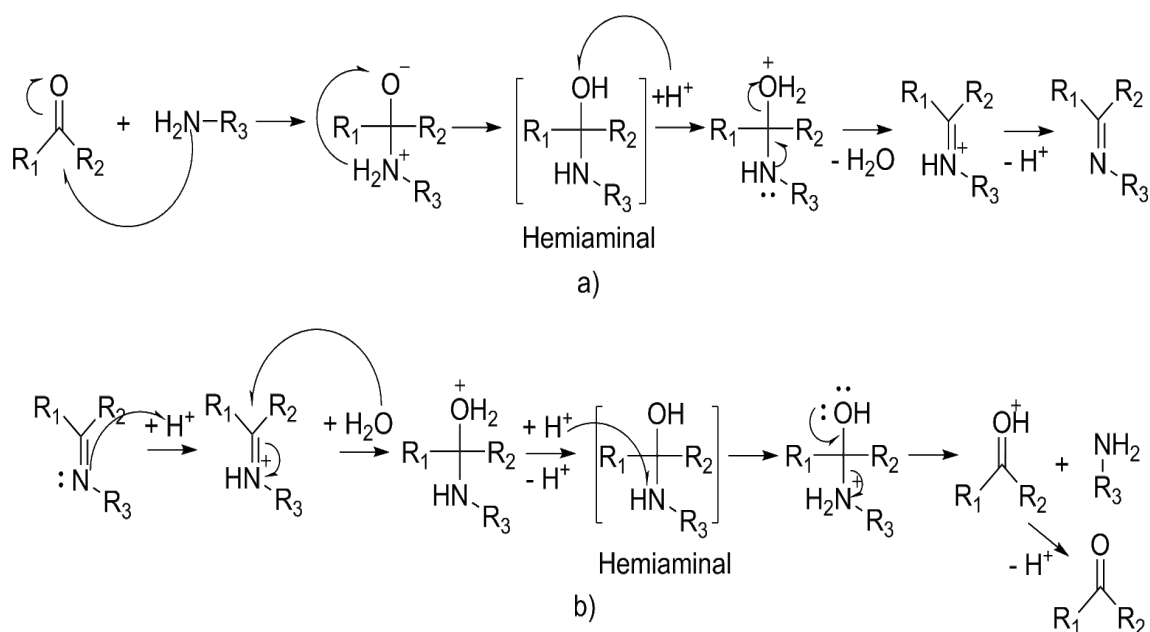


Schéma. 1.2 a) kondenzace a b) hydrolýza iminů.

Reakci lze ovlivňovat termodynamicky nebo kineticky, především koncentrací vody a ostatních reaktantů, pH, teplotou a volbou rozpouštědla.²¹ Odebíráním vody (destilací,

molekulovými síty) lze výchozí karbonylovou sloučeninu a amin kvantitativně převést na imin. Zvýšením pH by pak měla klesat rychlost reakce, protože bude omezena katalýza – lze tedy takto zpomalit proces ustalování rovnováhy mezi produkty a výchozími látkami. V příliš kyselém prostředí dojde ke stabilizaci iminů taktéž – a to zablokováním možnosti odštěpit amin, čehož lze využít pro účely chromatografické separace²². Pro účely analýzy vznikajících iminů je však lepší rovnovážné reakce zcela zastavit redukcí iminu na sekundární amin, např. hydridovými redukčními činidly jako je NaBH₄²³. Takto je možné izolovat amplifikované členy dané DCL nebo ji jen „zastavit“ pro účely analýzy.

Protože je tvorba iminů kondenzací karbonylové sloučeniny s aminem reverzibilní reakcí, mohou se uplatňovat také její další uspořádání, která jsou v DCC s oblibou využívána, a to transaminace a iminové metathese (**Schéma 1.3**). Z možných vedlejších reakcí je třeba dávat pozor na možnost aldolové polymerizace, k níž může docházet, jestliže je karbonylovou sloučeninou primární alifatický aldehyd (**Schéma 1.4**). Pokud je však amin dostatečně stericky bráněn, k polykondenzaci nedojde²⁴.

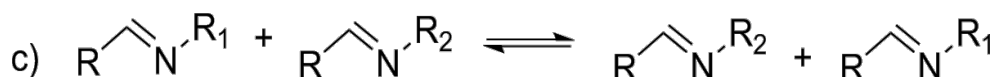
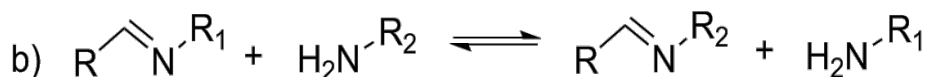
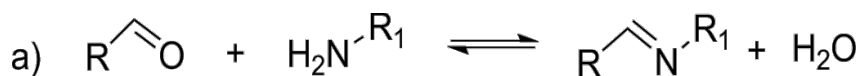


Schéma 1.3 Reverzibilní reakce iminů – a) kondenzace b) transaminace c) metathese.²¹

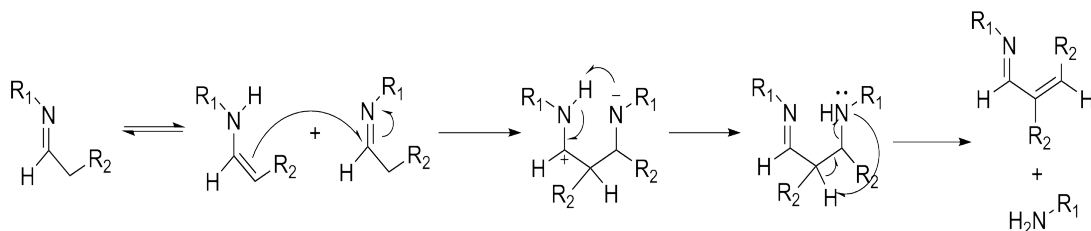
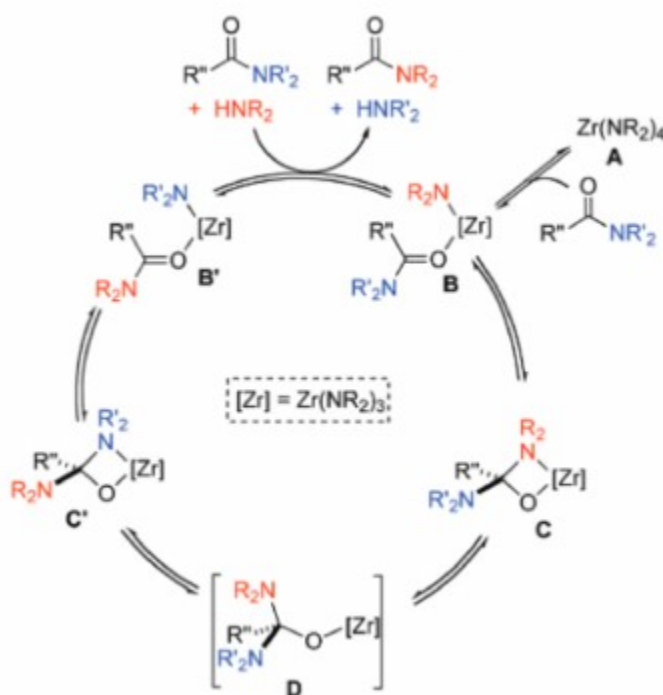


Schéma 1.4: Polykondenzace iminů.

Amidy

Amidická vazba CO–NH je za standartních podmínek velmi pevná (proteiny, kevlar, nylon, apod.) a termodynamicky stabilní. Avšak právě proto a pro její využití v biologických systémech, byly hledány podmínky, za kterých vzniká reverzibilními reakcemi – transamidacemi. Zhruba do konce 20. stol. byly známy pouze transamidační reakce za vysokých teplot²⁵, při přidavku stechiometrického množství přenašeče²⁶ či katalyzované nescifickými enzymy – proteasami (v případě peptidů)²⁷. Ani jeden z těchto přístupů však není použitelný pro tvorbu obecných amidických DCL.

Skupina *S.H. Gellmana*, která se této problematice věnovala jako téměř jediná, poprvé publikovala výsledky výzkumu katalýzy transamidačních reakcí v roce 2003.²⁸ Za použití katalyzátorů na bázi přechodných kovů, na kterých jsou navázány sekundární aminy (např. $\text{Al}_2(\text{NMe}_2)_6$), lze uskutečnit reverzibilní reakce i na terciárních amidech.¹⁹ Asi největším úspěchem v této oblasti je nalezení katalyzátoru pro transamidace a methathese amidů, který je aktivní za nízkých teplot (25 – 50° C).³⁰ Mechanismus katalýzy $\text{Zr}(\text{NMe}_2)_4$ viz (**Obr. 1.3**).



Obr. 1.3 Katalýza transamidace pomocí $\text{Zr}(\text{NR}_2)_4$.³⁰

Jedním z cílů této práce bylo připravit aminy, které budou použity pro reakce s aldehydy a karboxylovými kyselinami za účelem tvorby amidických DCL. Ideou je vyzkoušet v další práci transamidační reakce amidů fluorovaných kyselin (viz. kap. 2 a 3.4) za laboratorních podmínek s i bez pomoci katalyzátoru. Tyto amidické vazby by měly být labilnější díky silně elektron-akceptorním atomům fluoru v blízkosti karbonylového uhlíku amidu.

1.3 Fluorofilita

Fluorofilita úzce souvisí s určitým typem fluorovaných sloučenin, jejichž využití bylo poprvé zmíněno v roce 1994³¹. Samotné pojmy týkající se chemie fluorovaných látek definovali v roce 2002 pánové *J. A. Gladysz* a *Dennis P. Curran*³². Jako **fluorované sloučeniny** pak označujeme molekuly látek vysoce fluorovaných nebo perfluorovaných (tzn. fluorovaných na všech nespecifikovaných lokantech), které jsou založeny na sp^3 hybridizované uhlíkaté kostře. Může se jednat o celou molekulu (např. perfluorohexan) nebo jen její část (perfluorooktyl-) anebo polymerní fluorované řetězce (teflon). Důležitá, experimentálně zjištěná vlastnost takových látek je právě tzv. **fluorofilita**, tedy tendence fluorovaných látek tvořit spolu samostatné fáze v případě kapalin a v případě pevných látek vysoká afinita k fluorovaným rozpouštědlům. Jde tedy zřejmě o přítomnost specifických disperzních sil mezi dlouhými perfluorovanými řetězci, jejichž výsledkem je tendence fluorovaných látek k agregaci, což se projevuje samovolnou separací od látek nefluorovaných.

Míra fluorofility nebo fluorofóbnosti dané látky je určována jako rozdělovací koeficient mezi perfluoro(methylcyklohexan)em a toluenem (1)^{33,34}:

$$(1) \quad f_i = \ln P_i = \ln \left[\frac{c_i(\text{CF}_3\text{C}_6\text{F}_{11})}{c_i(\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_5)} \right], \quad T = 25^\circ\text{C}$$

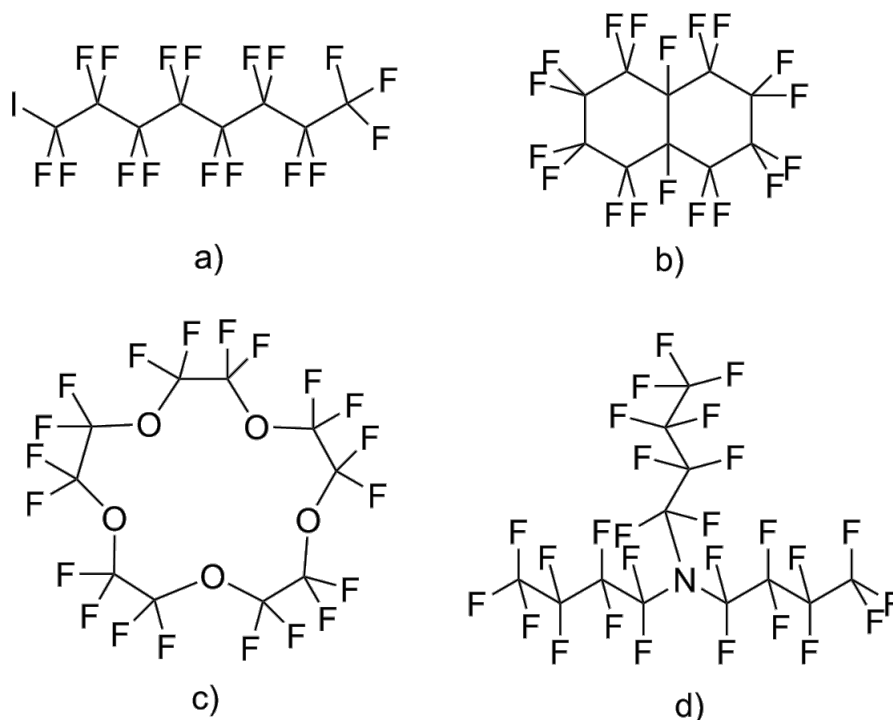
Pokud je logaritmus rozdělovacího koeficientu (nazývaného koeficientem fluorofility) kladný, pak je látka fluorofilní – tedy má vyšší afinitu k fluorované než k nefluorované fázi. O síle tohoto efektu pak rozhodují délky fluorovaných řetězců, jejich počet a struktura, a celkově množství fluoru (musí být alespoň 60 %) v dané molekule (v podobě těchto řetězců).

Ačkoliv přesný původ fluorofility není dosud zcela objasněn (kromě toho, že se jedná o výsledek specifických disperzních interakcí fluorovaných řetězců), bylo vypracováno několik způsobů predikce, do jaké míry daná látka bude mít tyto vlastnosti. Cílem této snahy je odhadovat, zda bude pro dané látky možné využít separační a reakční techniky založené na fluorovaných médiích apod. Obecně jde

o různé počítačové metody typu QSPR (quantitative structure-property relationships), které na základě strukturních a jiných vlastností (popisovaných molekulárními deskriptory) hledají co nejpřesnější řešení odhadů fluorofility pro nové látky. Aproximaci pracující s molekulárními deskriptory, jako jsou například povrch molekuly vystavený rozpouštědlu, Hildebrandův parametr rozpustnosti, volnost rotace chemické vazby a některé WHIM deskriptory, našla neuronová síť (ANN) naprogramovaná *Kissem, Kovesdim a Rábaiem*.³³ Další metody jsou založené na povrchových plochách molekul³⁵, lineárních relacích volné energie (LFER)³⁶ a různých modifikacích těchto a jiných postupů.

Fluorofility se využívá ve specifických chemických postupech právě proto, že na základě této vlastnosti lze jednou fluorovanou látkou (rozpouštědlem nebo jiným médiem) cíleně vychytat a naakumulovat jiné fluorované látky. Je tedy možné extrahovat z reakční směsi pouze látky nesoucí perfluorované řetězce nebo vytvořit dvoufázové systémy,³¹ a tak zajistit dokonalé oddělení katalyzátorů a případně zbylých činidel od fluorované výchozí látky v závislosti na volbě podmínek. Další výhodnější možností jsou dvoufázové systémy, ve kterých jsou fáze za normální teploty nemísitelné, ale za zvýšené se smísí^{34,37}. Reakce pak probíhá v homogenním prostředí při zvýšené teplotě, ale po jejím snížení se reaktanty, produkty, katalyzátory, atd. opět rozdělí mezi dvě fáze podle své fluorofility. Dalšími výhodnými metodami jsou fluorofilní chromatografie a fluorofilní extrakce na pevné fázi (F-SPE)³⁸. F-SPE pak umožňuje vychytávat i látky pouze slabě značené perfluorovanými řetězci – jedná se o zachycování fluorofilních molekul na povrchu fluorovaného silicagelu a jejich následné vymývání vhodnými (MeCN, THF, Et₂O, C₆F₁₄, apod) rozpouštědly. Na podobném principu funguje také fluorofilní chromatografie, která dělí fluorované molekuly podle jejich fluorofility.

Pro účely dynamické kombinatoriální chemie by mělo být možné fluorofility využít jako selekčního faktoru. Interakce ovlivňující selekci molekul substrátu molekulami s reaktivními skupinami, jsou vesměs interakce zkoumané v supramolekulární chemii, tedy interakce nevazebné. Řadí se mezi ně vodíkové vazby, reverzibilní koordinační interakce, elektrostatické interakce, dipólové interakce, disperzní síly a celá řada dalších smíšených interakcí typu π - π interakcí, CH- π interakcí či kation- π interakcí. Podstatně také selekci ovlivňují sterické a další fyzikální a chemické faktory. Fluorofilita jako



Obr. 1.4 Příklady perfluorovaných sloučenin. a) perfluorooktyljodid, b) perfluorodekalin, c) perfluoro-15-crown-5-ether, d) perfluorotributylamin.

taková je jev, který provází působení slabých přitažlivých sil mezi dlouhými perfluorovanými řetězci. Je tedy pravděpodobné, že molekula s vhodně umístěnými R_F řetězci bude mít vyšší afinitu k substrátu se stejnými řetězci. Tyto řetězce budou svými disperzními silami držet obě molekuly pohromadě a tak stabilizovat produkt reakce a nejspíše tím zvýší i rychlost reakce mezi těmito reaktanty. Výzkumem tohoto druhu selekce v dynamické kombinatoriální chemii se v současnosti ve své diplomové práci zabývá Bc. Jan Kretschmer.

1.4 Dynamery

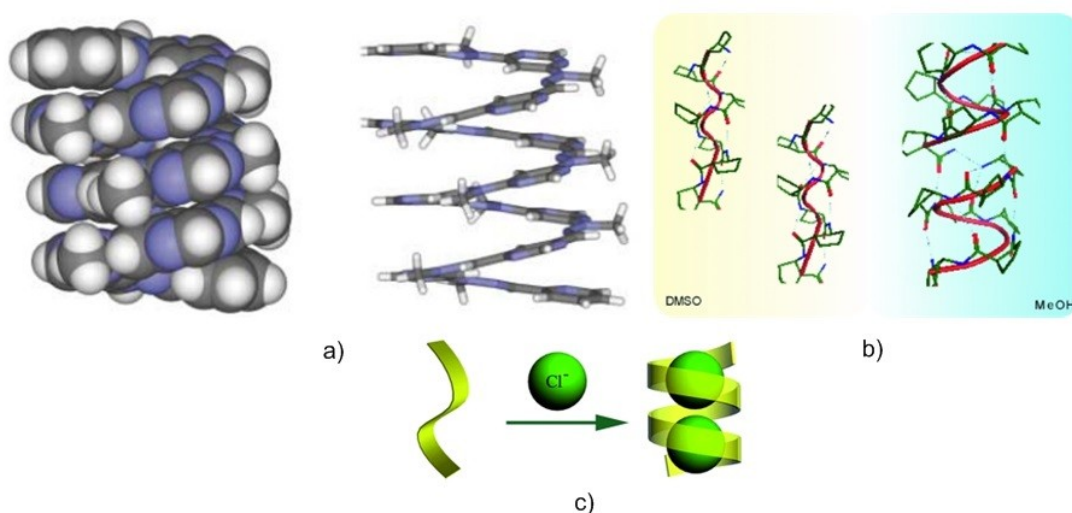
Dynamické polymery, tzv. **dynamery**³⁹, jsou látky na první pohled podobné klasickým polymerům. Oproti nim však mají jednotlivé stavební bloky pospojovány pomocí reverzibilních interakcí (alespoň za určitých podmínek reverzibilních) supramolekulárních nebo kovalentních. Makromolekuly dynameru nemají fixovaný polymerační stupeň, protože v nich neustále dochází k odpojování a spojování částí řetězců. Podle filozofie DCC lze tedy dynamery ovlivňovat různými selekčními faktory, ať už jde o pH, teplotu, přítomnost koordinačních center apod.

Mezi supramolekulární interakce řadíme například vodíkové vazby⁴⁰, koordinační vazby, elektrostatické interakce, dipól-dipól interakce, smíšené typy interakcí jako je π - π interakce, hydrofóbní interakce apod. Jedná se tedy o relativně slabé interakce ne vazebného charakteru, což většinou znamená, že mezi jednotlivými stavebními bloky jich musí být několik (dle principu aditivity), aby měl vznikající dynamer dostatečnou stabilitu pro identifikaci a další zpracování či využití. Mezi supramolekulární polymery tak řadíme i koordinační polymery^{41,42}, což jsou dynamery založené na spojování stavebních jednotek prostřednictvím reverzibilních donor-akceptorových vazeb mezi jednotlivými ligandy a ionty kovů.

Silnější vazby mezi stavebními bloky dynamerů mohou zprostředkovat některé reverzibilní reakce, při kterých se tvoří kovalentní vazby.⁸ Dynamery vytvořené na základě těchto vazeb mohou za určitých podmínek přecházet v klasické polymery – tedy látky tvořené stabilními řetězci, v nichž reverzibilní polymerizace již neprobíhá, a dojde tedy k zamrznutí struktury polymeru (např. redukce dynamické iminové skupiny na stabilní aminovou skupinu nebo převedení dynamického hemiacetalu na relativně stabilní acetal). V případě některých reakcí lze opět přepnout tento zamrzlý statický stav do stavu dynamického změnou podmínek, zpravidla teploty, pH, přidávkem iontů kovu atd. Reverzibilní při vyšších teplotách bývají vazby v alkoxyaminech⁴³ a produktech Diels-Alderových reakcí⁴⁴, ale zde již existují i systémy fungující za laboratorní teploty⁴⁵. Na pH je např. závislá reverzibilní tvorba esterů boronových kyselin⁴⁶ (dynamická v bazickém prostředí) nebo tvorba hydrazonů^{47,48} či iminů⁴⁹ (dynamické v kyselém prostředí). Další zajímavou reakcí je pak tvorba

disulfidických můstků⁵⁰, která je reverzibilní např. v přítomnosti thiolátů.

Jednotlivé druhy supramolekulárních interakcí a reverzibilních reakcí lze také použít současně v jednom dynameru.⁵¹ Lze je také paralelně použít pro rozdílné úlohy – např. iminovou vazbu pro tvorbu kostry dynameru a vodíkové či koordinační vazby pro modulaci jeho sekundární, terciární resp. vyšších struktur⁵²⁻⁵⁴. Takto modulované uměle vytvořené dynamery a polymery jsou nazývány foldamery – jejich řetězce mají tendenci se poskládat do určité struktury (v závislosti na rozpouštědle a dalších podmínkách,⁶⁰ aby dosáhly větší stability molekuly.



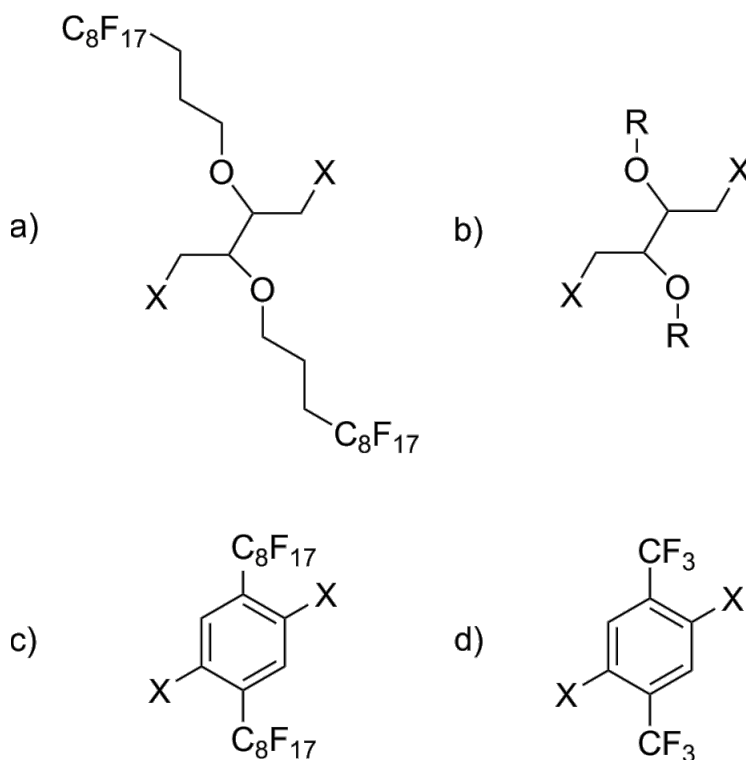
Obr. 1.5 a) šroubovicové struktury dynamerů na bázi hydrazonů,⁵⁸ b) změna tvaru šroubovice jako reakce na změnu rozpouštědla⁵⁹, c) folding dynameru nebo polymeru jako reakce na přítomnost templátu (zde chloridový anion) – mechanismus receptorů.⁶⁰

Využití dynamerů spočívá především v oblasti stále se rozvíjejících technologií výroby samoopravujících se polymerních materiálů⁵⁵⁻⁵⁷. Takovéto polymery by měly být schopné „přepnout se“ do režimu dynameru po dobu trvání externího stimulu (např. zvýšené teploty), ale zároveň si zachovat své vlastnosti. Výsledkem by měl být materiál, který je např. na základě dočasného zvýšení rychlosti reverzibilních reakcí schopen sám zacelit trhliny, které v něm vznikly působením deformačních nebo jiných sil, a tím se navrátit do stavu s původními vlastnostmi. Reverzibilní jsou za určitých podmínek

všechny dynamery, ne všechny však vykazují stejné nebo podobné fyzikální vlastnosti (především jde o zachování tvaru) i během zacelování. V rámci výzkumu takových materiálů byly např. připraveny dynamery na bázi monomerů schopných reverzibilní Diels-Alderovy reakce,^{61,44} tvorby disulfidů,⁶¹ nebo vodíkových vazeb v perfluoroetherech,⁶³ nebo na bázi vodíkových i kovalentních vazeb zároveň⁶⁴ a mnohé další. Materiálů vhodných vlastností za ceny zajímavé pro průmyslovou výrobu se však zatím dosáhnout nepodařilo, a tak zůstává aktuálně tato oblast zajímavá pro další základní i aplikovaný výzkum.

2. Cíle práce

Cílem této práce bylo nalezení kvantitativních způsobů přípravy stavebních bloků pro dynamery na bázi iminů a amidů za účelem podstatného zjednodušení dalšího výzkumu těchto látek. Nalezené postupy by neměly obsahovat příliš drahé nebo složité reakční separační kroky, aby bylo možné dosáhnout rozumných výsledků (v množství alespoň gramů výsledných produktů). Konkrétně se jedná o přípravu bifunkčních aminů či aldehydů (**Obr. 2.1**). Zakoupené fluorované karboxylové dikyseliny pak slouží jako spojovací bloky pro plánované dynamery (viz. Kapitola 3.4).



Obr. 2.1. Stavební bloky a) perfluoroalkylované alifatické b) nefluorofilní alifatické c) perfluoroalkylované aromatické d) nefluorofilní aromatické. X = NH₂, CHO; R = alkyl délky 8-12 uhlíků.

3. Výsledky a diskuze

3.1 Příprava derivátů (+)-diethyl-(L)-tartarátu

Ve třech krocích byl syntetizován 2,3-bis(3-perfluorooktylpropoxy)butan-1,4-diol (**3**). Úmyslem bylo zavést do molekuly perfluorované řetězce před redukcí esterových skupin. V prvním kroku bylo třeba sloučeninu zpřístupnit adici perfluorovaných řetězců, což je možné převedením výchozí látky na organokovovou sloučeninu (např. lithiace) nebo přípravou etheru obsahujícího dvojnou koncovou vazbu. Na tuto vazbu pak lze radikálově adovat perfluoralkylhalogenidy.⁶⁷ Zvolena byla, vzhledem k reakčním podmínkám, nákladům, pravděpodobným rizikům lithiace esterových skupin výchozí látky a podobnosti obou reakcí, druhá možnost.

Ethery lze syntetizovat ze dvou výchozích látek adicí alkyl halogenidu na alkoholát, kyselou dehydratací alkoholů (nespecifické) nebo kysele katalyzovanou adicí alkoholu na dvojnou vazbu. Tímto reakčním krokem by byl získán diethyl 2,3-bis(alkyloxy)sukcinát. S komplikacemi byla tato reakce úspěšně použita k syntéze diethyl 2,3-bis(allyloxy)sukcinátu (**1**).

Po radikálové adici perfluorooktyljodidu na výchozí látku **1** byl produkt, diethyl 2,3-bis(2-jodo-3-perfluorooktylpropoxy)sukcinát (**2**), redukován na bis(3-perfluorooktylpropoxy)butan-1,4-diol (**3**). Alkyl-substituovaný derivát syntetizován zatím nebyl, ačkoliv jeho syntéza by měla být snadnější.

Naplánováno bylo zkusit výsledný produkt těchto tří reakčních kroků (**3**) dále převést pomocí tosylace alkoholových skupin na diamin nebo částečnou oxidací na aldehyd. Dialdehyd by pak byl připraven pouze částečnou oxidací diolu. Příprava nefluorovaných derivátů měla být zkoušena obdobně jako u perfluoroalkylovaných, jen s vynechaným krokem radikálové adice – pro etherovou syntézu by byl využit příslušný alkylhalogenid.

3.1.1 Williamsonova syntéza

Tato reakce je využitím Williamsonovy syntézy etherů, která je známá již od roku 1850⁶⁵. (+)-diethyl-(L)-tartarát byl převeden na alkoholát sodný reakcí s hydridem sodným v bezvodém prostředí. Následující reakce byla substituce allylbromidem za vzniku diethyl 2,3-bis(allyloxy)sukcinátu (**1**). Tato reakce poskytovala rozdílné výsledky v závislosti na časovém odstupu přidavku allylbromidu po přidání výchozí látky. Často docházelo pravděpodobně k racemizaci výchozí látky (detekovatelné vhodně provedenou TLC chromatografií) a částečné polymerizaci. Teprve při využití metody, kdy byla reakční směs neustále chlazená na teplotu 0 °C a tenzidy přidány až po prvním kroku,⁶⁶ bylo dosaženo stabilního výsledku, ačkoliv zmiňovaná reakční doba byla zřejmě příliš krátká pro dosažení vyššího stupně konverze. Vystavení produktu vyšší teplotě (např. při vakuové destilaci) opět vedlo k polymerizaci.

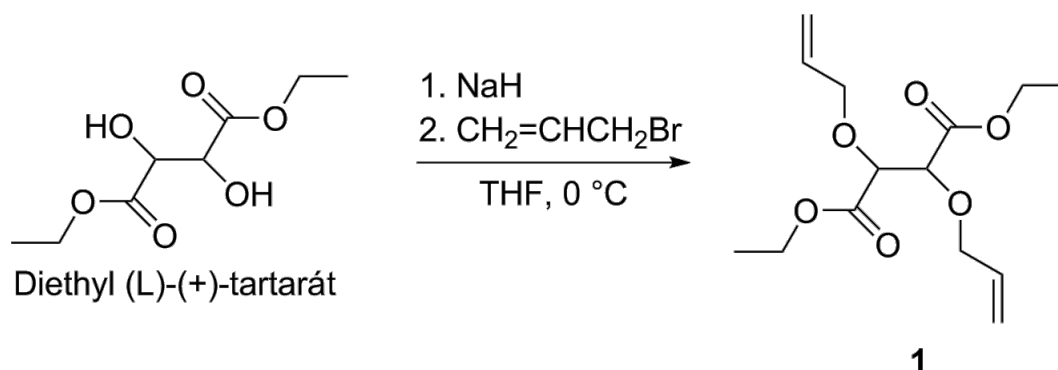


Schéma 3.1 Syntéza diethyl 2,3-bis(allyloxy)sukcinátu (**1**).

3.1.2 Radikálová RFI adice

Mechanismy radikálových adicí perfluorovaných alkylů na nenasycené vazby prozkoumal v několika minulých desetiletích velmi pečlivě *N.O. Brace*.⁶⁷ V zásadě jde o přenos radikálu na perfluorovaný řetězec odštěpením jódu radikálovým iniciátorem. Tento radikál pak atakuje dvojnou vazbu reaktantu a nově vzniklý radikál atakuje další

molekulu RFI, čímž vzniká řetězec substituovaný jodem v α -poloze k perfluoroalkylu (Schema 3.2).

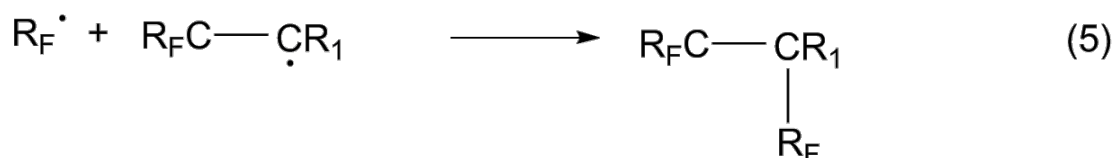
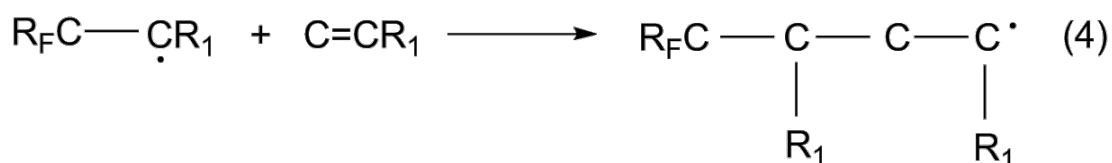
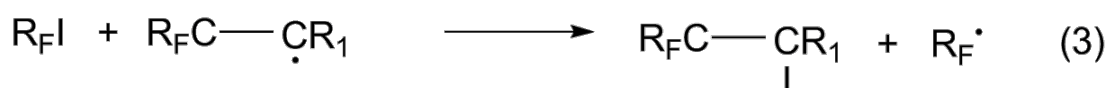
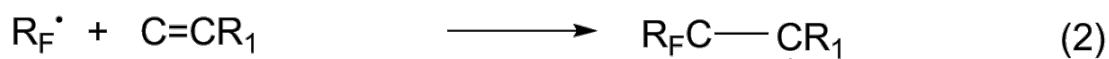
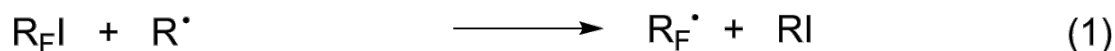


Schéma 3.2 Mechanismus radikálové adice RFI na dvojně vazby nenasyčených uhlovodíků.³ (1) iniciace, (2) adice, (3) přenos, (4) propagace a (5) terminace radikálu.

Je patrné, že čím déle se budou kroky (2) a (3) opakovat, tím účinněji reakce proběhne. Je tedy žádoucí zbavit reakční směs všech možných polárních nečistot a dalších látek (jód, kyslík), které mohou radikály účinně vychytávat. Jako iniciátor se pak obvykle používá AIBN.

Dle dostupné literatury^{68,69} byl diethyl 2,3-bis(allyloxy)sukcinát (**1**) smíchan s mírným nadbytkem perfluoroktyl jodidu (10 %) a zahříván na 80 °C. Iniciátor byl přidáván oproti návodu v několika dávkách s časovým odstupem. Výtěžek diethyl 2,3-bis(2-jodo-3-perfluorooktylpropoxy)sukcinátu (**2**) byl poměrně vysoký. Produkt byl pro obavy ohledně jeho stability okamžitě zpracován dále bez další analýzy (TLC chromatografie poskytla dostatečné informace).

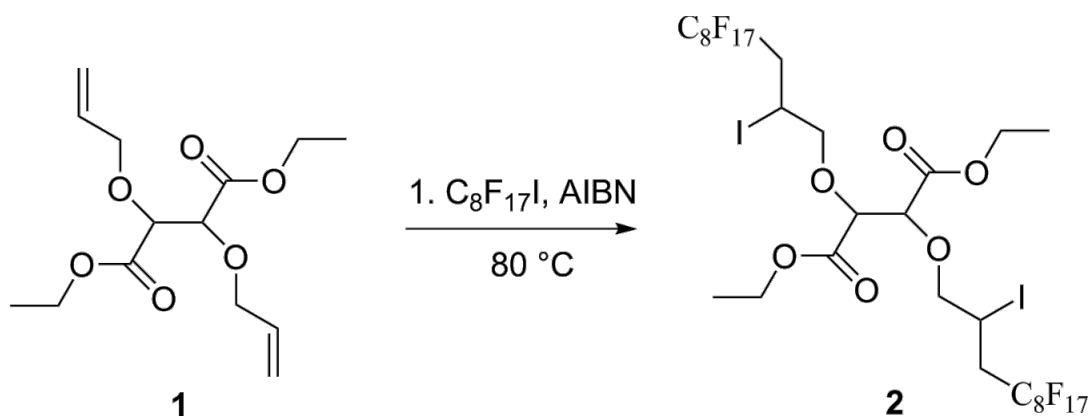


Schéma 3.3. Syntéza diethyl 2,3-bis(2-jodo-3-perfluorooktylpropoxy)sukcinátu (2).

3.1.3 Redukce pomocí Li[AlH₄]

Redukce byla provedena hydridem hlinito-lithným, protože většina ostatních hydridových činidel není dostatečně silná pro redukci esteru na alkohol. V tomto případě zároveň Li[AlH₄] redukuje i na výchozí látce **2** navázaný jód. Pro závěrečnou hydrolyzu produktu lze použít i dekahydrátu síranu sodného – částečně se tak předejde možné adsorpci produktu v jemné suspenzi, vznikající hydrolyzou činidla pomocí čisté vody, a také případnému vypěnění po přidání přílišného množství vody.

Látka **2** byla za stálého chlazení redukována přidavkem třetinového molárního přebytku hydridu hlinito-lithného v suchém THF. Po hydrolyze a následném zpracování bylo získáno malé množství produktu **3**. Při zpracování reakční směsi došlo k velkým ztrátám, pravděpodobně adsorbci na zbytek po hydridu, který měl konzistenci velmi jemného písku. Produkt ovšem v řádu desítek dnů částečně zdegradoval a to i při skladování za nízkých teplot, zřejmě kvůli přítomnosti nečistot.

Zároveň se ukázalo, že látka **2**, pokud není čistá, je opravdu nestabilní. V případě, že byl vynechán krok přečištění na chromatografické koloně (aby bylo zabráněno ztrátě; pouze s krátkou kolonou na „filtraci“ základních nečistot), reakční směs během redukce z většiny zpolymerizovala. Po konzultaci s *prof. Jiřím Vohlídalem* se zdá být důvodem stabilita radikálu zmíněného již při radikálové adici a propagační reakce uvedená ve **Schématu 3.2** pod číslem (4), která nejspíše probíhá po disociaci jódu, a substrátem je nezreagovaná výchozí látka a případné další nenasycené nečistoty.

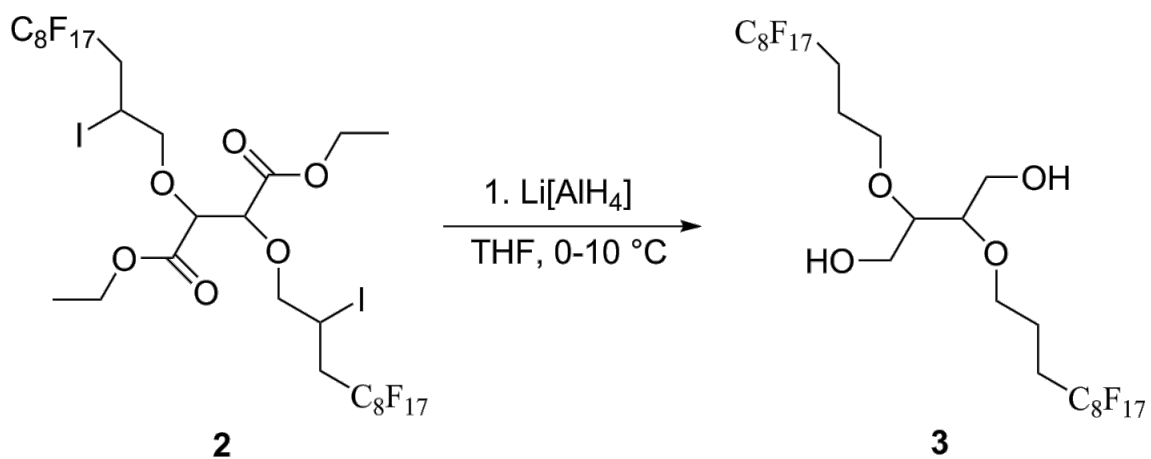


Schéma 3.4. Redukce látky 2 na 2,3-bis(3-perfluorooktylpropoxy)butan-1,4-diol (3).

3.2 Příprava perfluoroalkylovaných aromatických stavebních bloků

Práce se sloučeninami obsahující perfluorované řetězce má několik úskalí. Obvykle jsou nerozpustné ve většině běžných rozpouštědel, či dokonce vytvářejí vlastní fáze, pokud jsou ponechány v klidu i v těch, ve kterých se alespoň částečně rozpouštějí (např. diethylether). Nalezení vhodných rozpouštědel nebo dvoufázových systémů je tedy klíčové pro provádění reakcí s nimi. Nepozměněné reakce poskytují obvykle daleko menší výtěžky z důvodů sterického bránění či absence fluorofilních vlastností u ostatních reaktantů. Důsledkem vzniku fázového rozhraní pak reakce probíhají podstatně pomaleji.

Cílem této části bylo najít reakční cestu k perfluoroalkylovanému dialdehydu, který by měl rovněž posloužit k přípravě diaminu reduktivní amidací⁸¹. Za tímto účelem bylo vyzkoušeno několik možností přípravy:

1) Z *p*-xylynu přes jeho diiod derivát (**4**) oxidací na 2,5-dijodtereftalovou kyselinu (**8**). Poté byla vyzkoušena přímá perfluoroalkylace na tuto kyselinu (**8**). Výslednou kyselinu se nepodařilo izolovat, ačkoliv by mohla být redukována přes její chlorid na aldehyd a na amin pak převedena redukcí příslušného amidu (vzniklého reakcí s amoniakem). Methyl ester kyseliny **8** bude pravděpodobně lepší volbou pro perfluoroalkylaci, jak již ověřil ve své práci Bc. Jan Kretschmer.⁷⁶ Tyto dvě zpracování nebyly ale dokončeny a není tedy zatím jisté, zda-li tyto postupy fungují i s perfluoroalkyl-substituovanými sloučeninami.

2) Z *p*-xylynu přes 2,5-dijodparaxylenu (**4**) na 1,4-bis(perfluorooktyl)-2,5-dimethylbenzen (**5**). Následovala zkouška oxidace a radikálové bromace methylových skupin. Obě reakce byly neúspěšné a neposkytují mnoho prostoru pro jejich úpravu, což je dané v prvním případě charakterem a rozpustností oxidačního činidla (muselo by být změněno) a v druhém případě omezeními pro rozpouštědla radikálových reakcí.

3) Z komerčně dostupného 1,4-dibrombenzenu perfluoroalkylací a elektrofilní kyselou bromací na 2,5-dibrom-1,4-(bisperfluorooktyl)benzen (**12**). Ke zpracování *n*-butyllithiem na organolithnou sloučeninu a její formylaci DMF zatím nedošlo.

Je nutné vyzkoušet různé kombinace rozpouštědel, které s *n*-butyllithiem nereagují a zároveň se v nich výchozí látka rozpouští. Jednou z možností je nejméně trojnásobný nadbytek diethyletheru proti postupu uvedenému v literatuře⁷⁸, použitému pro přípravu 2,5-bis(trifluoromethyl)tereftaldehydu (**13**). Dalším možným řešením by byl dvoufázový systém etherického rozpouštědla (THF, diethylether) a fluorovaného rozpouštědla (HFB, PFH).

3.2.1 Shodné a obdobné reakční kroky jednotlivých reakčních cest – jodace *p*-xylynu a reakce Ullmannova typu

Jodace *p*-xylynu

p-xylen byl převeden na 2,5-dijodo-1,4-dimethylbenzen (**4**) elektrofilní substitucí jodem. Provedena byla ve směsi kyseliny octové a tetrachlormethanu za přítomnosti kyseliny jodisté (oxidující I₂) a sírové při 80 °C. Tuto metodu, uvedenou v literatuře⁷⁰⁻⁷², vyzkoušel Bc. David Hurný v rámci pokročilých organických praktik na Univerzitě Karlově, katedře organické chemie. Tato příprava byla provedena dle jeho laboratorního protokolu. Reakce funguje s velkým výtěžkem a při takto zvolených rozpouštědlech není problém produkt izolovat – není ve směsi rozpustný a po vychladnutí vykrytalizuje ze své taveniny.

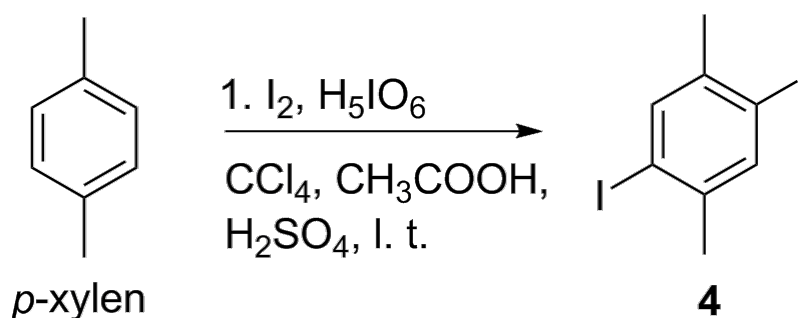


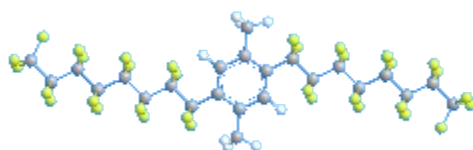
Schéma 3.5 Příprava 1,4-dijodo-2,5-dimethylbenzenu (**4**)

Reakce Ullmannova typu

Reakce Ullmannova typu jsou obecně reakce, které spojují dvě molekuly

substituované nukleofilními skupinami za přítomnosti mědi. V tomto konkrétním případě se jedná o halogenovaná benzenová jádra a perfluoroktylhalogenid. Ačkoliv přesný mechanismus reakce po více než století od jejího objevení ještě není znám, a zřejmě se může lišit v závislosti na substrátu, byla tato problematika v posledních deseti letech shrnuta roku 2004 v disertační práci *D.V. Allena*⁷³ a v roce 2014 pak v review v chemickém časopise⁷⁴. Reakce zde použitá je určena původně pro perfluoroalkylace⁷⁵, avšak zde byla použita její verze upravená *Bc. Janem Kretschmerem*⁷⁶, který se ve své bakalářské práci zabýval syntézou sloučenin se stejnými motivy. Oproti oboum již zpracovaným postupům byla nalezena výhodnější cesta izolace produktu, spočívající v rozmíchání reakční směsi v nadbytku vodného roztoku amoniaku při probublávání vzduchem. Dojde k oxidaci a poté rozpuštění přítomné mědi na komplex $[\text{Cu}(\text{NH}_3)_4(\text{H}_2\text{O})_2](\text{OH})_2$, zároveň se z fáze s produktem vymyje zbylé DMSO. Tímto způsobem se zamezí ztrátě produktu absorpcí na částičky mědi. Izolace může být provedena extrakcí vodné fáze PFH (ačkoliv se oddělují fluorofilní fáze již po zředění původní reakční směsi a objem rozpouštědla by byl v určitých případech zbytečně velký, protože se odděluje téměř sraženina). Tuto metodu izolace pravděpodobně nelze použít u perfluoroalkylované tereftalové kyseliny **9**, a proto ani nebyla zkoušena. U kyseliny byla použita k rozpuštění mědi HCl zředěná vodou 1:1. Izolovaná fluorofilní fáze (po přidavku PFH do reakční směsi) neobsahovala žádný produkt. Nejvhodnější metodou pro čištění produktů izolovaných extrakcí PFH po rozpuštění amoniakem, se pro připravované sloučeniny ukázala být vakuová sublimace.

1,4-bis(perfluorooktyl)-2,5-dimethylbenzen (**5**) při opatrné sublimaci nebo vysrážením z roztoku nadbytkem rozpouštědla, ve kterém není rozpustný, poskytuje krystaly. Byla provedena rentgenostrukturní analýza, avšak zpracovaná data nebyla v době odevzdání práce k dispozici. Struktura je zobrazena níže (**Obr. 1**). Samotný výtěžek tohoto produktu byl snížen manipulací s ním a zkoušením různých separačních metod s reakční směsí.



Obr. 3.1 Struktura látky **5** získaná rentgenovou strukturní analýzou.

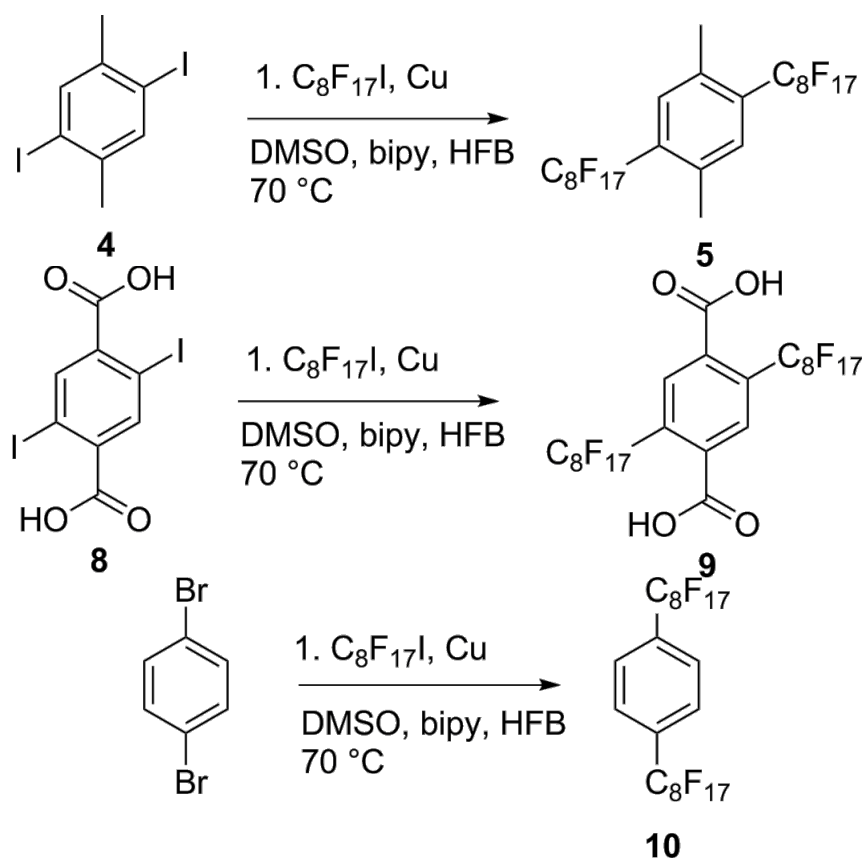


Schéma 3.6 Příprava 1,4-bis(perfluorooktyl)-2,5-dimethylbenzenu (5), 2,5-bis(perfluorooktyl)tereftalové kyseliny (9) a 1,4-bis(perfluorooktyl)benzenu (10) reakcemi Ullmannova typu.

3.2.2 Dijodtereftalová kyselina

Oxidace látky **4** manganistanem byla provedena dvoukrokově v pyridinu a vodném roztoku hydroxidu draselného dle článku vydaného v roce 2013.⁷² Oproti návodu byly ovšem naddimenzovány navážky oxidačního činidla a nebylo přidáváno jen ve formě horkého nasyceného roztoku, ale i přímo v krystalické podobě (po příslušném naředění reakční směsí), protože se jednalo o způsob mnohonásobně méně náročný. Poprvé byl dodržen návod co se týče zpracování směsi mezi jednotlivými kroky oxidace, podruhé však byla sraženina burelu pouze dekantována roztokem hydroxidu draselného a odfiltrována na filtračním papíře. Výsledný roztok byl silně okyselen HCl, načež byla sraženina odsáta na fritě a podrobena druhé části oxidace. Takto bylo zabráněno

kyselému rozkladu ethylacetátu ve vzorku při jeho odpařování na RVO, ke kterému došlo v předchozím případě (dle zápachu kyseliny octové). Výsledná směs po druhém reakčním kroku byla zpracována stejně, jen byla před okyselením extrahována ethylacetátem, aby byly odstraněny zbytky výchozí látky z produktu.

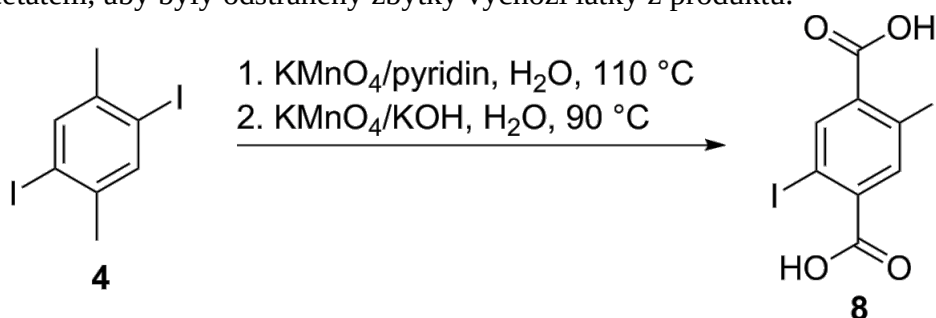


Schéma 3.7: Dvoukroková oxidace 1,4-dijodo-2,5-dimethylbenzenu (4) na 2,5-dijodtereftalovou kyselinu

3.2.3 Oxidace a radikálová bromace

Oxidace methylových skupin látky 5 byla vyzkoušena dle stejného postupu, jakým byla úspěšně oxidována látka 4 (viz. odst. 3.2.3). Reakce neposkytla v pyridinu skoro žádný výtěžek, ačkoliv se všechny reaktanty v pyridinu při dané teplotě rozpustily. Ani dvoufázový pokus PFH/pyridin neposkytl pozitivní výsledky – zde pravděpodobně proto, že reakce byla příliš pomalá vůči rychlosti degradace manganistanu.

Radikálová bromace látky 5 byla provedena dle návodu v americkém patentu,⁷⁸ pouze se zvýšeným množstvím iniciátoru a v rozdílných rozpouštědlech – výchozí látka je nerozpustná i v horkém tetrachlormethanu. Nejlepší výsledek poskytl pokus v dichlorethanu, avšak ani ten nesplnil očekávání. V reakční směsi se podle interpretace TLC chromatografie nacházelo oproti literatuře několik různě bromovaných produktů, které však nebylo možné od sebe oddělit (malý rozdíl v retenčních faktorech na limitu polaritý rozpouštědel). Druhý pokus ve větším množství (opět v dichlorethanu) poskytl obdobný výsledek.

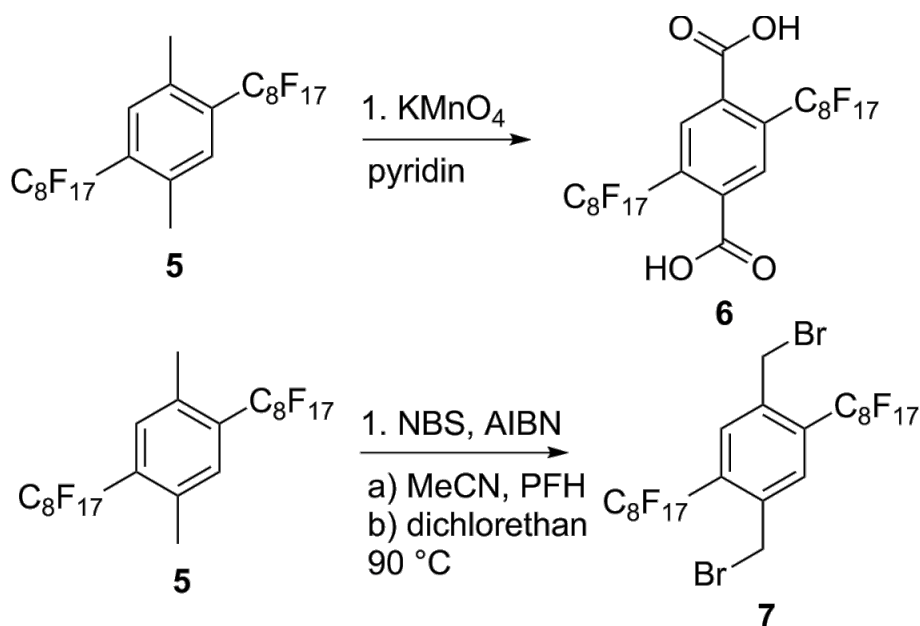
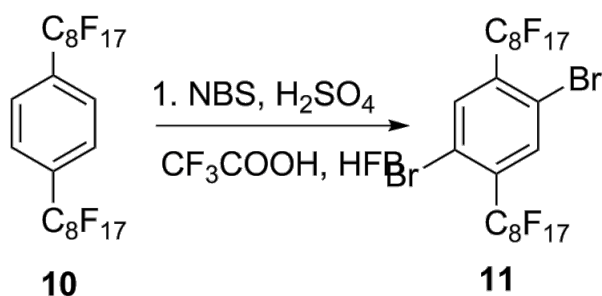


Schéma 3.8. Neúspěšné reakce s 1,4-bis(perfluorooktyl)-2,5-dimethylbenzenem (5). a) a b) jsou experimenty s různými rozpouštědly.

3.2.4 Bromace bis(perfluorooktyl)benzenu

Bromace deaktivovaného aromatického jádra látky **10** byla provedena téměř shodně s bromací uvedenou pro 1,4-bis(trifluoromethyl)benzen (viz. odst. 3.3.1). Jediným rozdílem byl malý přídavek HFB pro rozpuštění veškeré výchozí látky a zároveň zachování homogenity směsi. Protože však došlo nejprve k záměně rozpouštědel a bylo nutné s produktem reakci zopakovat (pro dozreagování), je výtěžek nižší. V experimentální části je uveden správný způsob přípravy s tímto nižším výsledkem.



Schema 3.9 Elektrofílní bromace 1,4-bis(perfluorooktyl)benzenu.

3.3 Deriváty 1,4-bis(trifluoromethyl)benzenu

Výchozí látkou pro přípravu 2,5-bis(trifluoromethyl)tereftaldehydu (**13**) a 1,4-bis(aminomethyl)-2,5-(trifluoromethyl)benzenu je komerčně dostupný 1,4-bis(trifluoromethyl)benzen. V prvním kroku je použita elektrofilní substituce na zavedení dvou atomů bromu na molekulu výchozí látky.⁷³ Tento dibrom derivát je pak převeden na organokovovou sloučeninu reakcí s *n*-butyllithiem a poté formylován reakcí s DMF následovanou kyselou hydrolyzou do neutrálního pH.

Vzniklý dialdehyd pak měl sloužit zároveň jako výchozí látka pro přípravu zmíněného diaminu pomocí redukční aminace.

3.3.1 Příprava 2,5-bis(trifluoromethyl)tereftaldehydu

Bromace na deaktivovaná aromatická jádra probíhá jako elektrofilní substituce za vodíkový proton. Obvykle se používá různých katalyzátorů (PBr₃, AlCl₃) na bázi Lewisových kyselin pro tvorbu bromu v elektrofilní podobě (s částečným kladným nábojem), avšak toto není účinný způsob v těchto případech. Byl však nalezen způsob provedení této reakce, který je prostý těchto příměsí a funguje kvantitativně i s aromáty substituovanými trifluormethylovými, karboxylovými, nitrilovými a dalšími elektronakceptorními skupinami.⁷⁷ Použití NBS místo bromu je také příjemnější a bezpečnější, co se provedení týče. Samotná izolace produktu je v tomto případě značně jednoduchá. Směs kyseliny trifluorooctové a sírové se po dokončení reakce zředí studenou vodou či ledem, čímž dojde k tvorbě sraženiny. Tu stačí separovat a usušit prosáváním vzduchu na fritě a nakonec přesublimovat. Reakce byla provedena podle dostupné patentové literatury.⁷⁸

Látka **12** byla převedena na organolithnou sloučeninu přidávkem *n*-butyllithia v suchém THF při -75 °C.^{79,80} Po přidávku DMF a hydrolyze byl produkt separován extrakcí do diethyletheru a vyčištěn na chromatografické koloně.⁷⁸ Výsledný produkt je znečištěný bisfenolem (zjištěno hmotnostní spektrometrií) z neznámého zdroje a bude

jej nutné rekrystalizovat z hexanu.

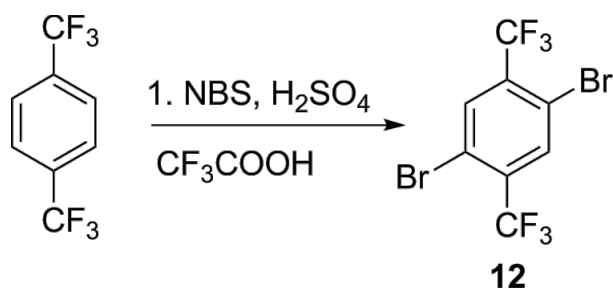


Schéma 3.10 Elektrofílní bromace 1,4-bis(trifluoromethyl)benzenu.

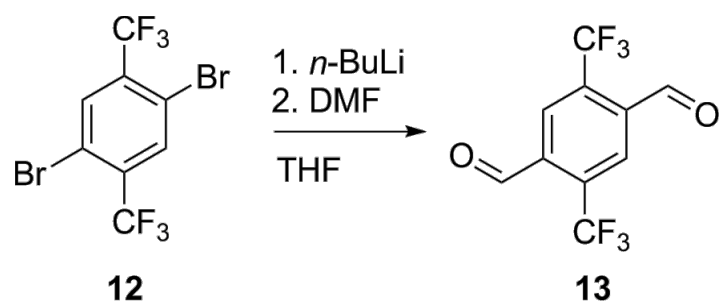
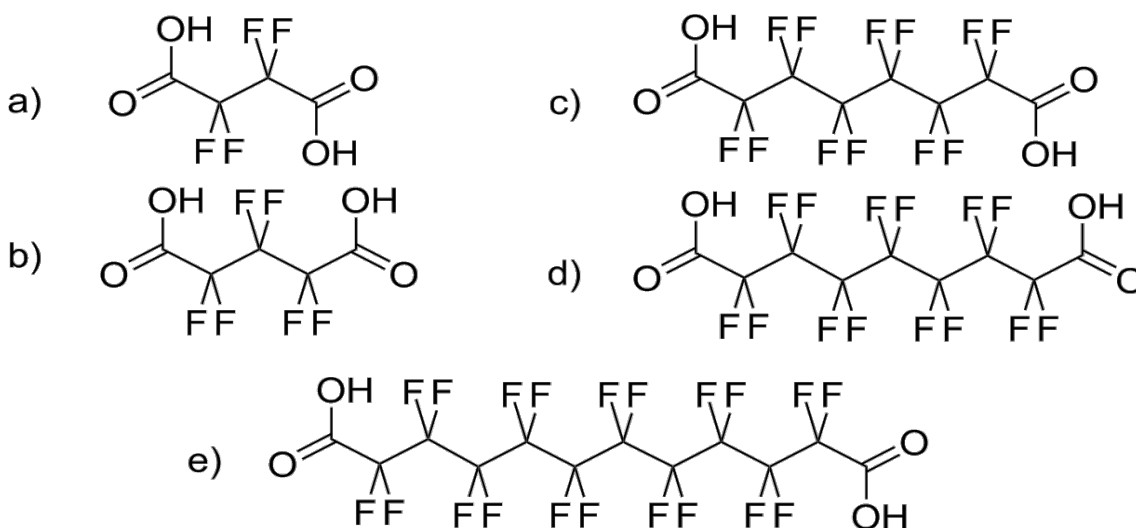


Schéma 3.11 Příprava organolithné sloučeniny z 1,4-dibromo-2,5-bis(trifluoromethyl)benzenu následovaná formylací pomocí DMF.

3.4 Dikarboxylové stavební bloky

Pro dynamery založené na amidické vazbě byly zakoupeny perfluorované dikarboxylové kyseliny od firmy Fluorochem. Tyto dikyseliny nemusejí splňovat podmínku fluorofility, důležitá je elektronakceptorní povaha na nich navázaných fluorů. Tento elektron-akceptorní efekt by měl být schopný částečně odtáhnout elektronovou hustotu z karbonylu vznikajících amidových skupin, a tak je učinit podstatně labilnějšími vůči hydrolyze a transamidacím. Výsledkem by tedy mohly být dynamické amidické vazby za přijatelných podmínek bez účasti katalyzátoru, případně urychlení reakce v jeho přítomnosti. Délka dikyselin pak může různě ovlivňovat vlastnosti případného dynameru nebo polymeru (v závislosti na labilitě vazby), ovšem jak konkrétně, lze jen špatně odhadnout. Jednotlivé zakoupené dikyseliny viz. **Obr. 3.12**.



Obr. 3.12 Perfluorované dikarboxylové kyseliny. a) kys. hexafluoroglutarová, b) kys. tetrafluoroglutarová, c) kys. dodecafluorodekanová, d) kys. tetradecafluorododekanová, e) kys. perfluoro-1,10-dekandikarboxylová.

4. Experimentální část

4.1 Poznámky k experimentální části

Použitá rozpouštědla byla zakoupena především od firem Penta a Lachner, stejně jako chemické látky běžné potřeby v laboratoři (hydroxidy, sušidla apod.) Většina dalších chemikálií byla zakoupena od Sigma Aldrich a Alfa Aesar. DMF a *n*-butyllithium bylo výrobkem Acros Organics, fluorované sloučeniny a rozpouštědla pak, firmy Fluorochem. Deuterovaná rozpouštědla byla dodána firmou Armar Chemicals.

Pro detekce TLC chromatografií byly využívány hliníkové destičky firmy Merck, TLC SILICA GEL 60 F₂₅₄, pro sloupcovou chromatografii pak Silica gel 60 o velikosti 0,040-0,063 mm od stejného dodavatele. UV lampa pro zobrazování TLC chromatografie svítila na vlnových délkách 254 a 365 nm. NMR spektra byla měřena na přístroji Varian VNMRS 300 MHz při 25 °C v 5 mm kyvetách za použití deuterovaného chloroformu, DMSO a hexafluorobenzenu jako rozpouštědel. Referencováno bylo téměř vždy na standard TMS, v případě ¹⁹F spekter referencováno nebylo. Případná použitá a nepoužitá hmotnostní spektra a údaje byla naměřena buď na přístroji LTQ Orbitrap XL (Thermo Fisher Scientific) v chemickém ústavu AV ČR nebo na přístroji Esquire 3000.

Pro odpařování rozpouštědel bylo použito RVO od firmy Büchi Rotavapor v modelech R-200 a R-114, pro sušení pak olejové vakuové pumpy. Sušena byla převážně etherická rozpouštědla a to refluxem se sodíkem a benzophenonem. DMSO byl sušen azeotropickým oddestilováním 1/3 objemu rozpouštědla. Fáze rozpouštědel byly při zpracování sušeny bezvodým síranem hořečnatým.

4.2 Syntéza

Diethyl 2,3-bis(allyloxy)sukcinát (1)

6,4 g 60% suspenze hydridu sodného (160 mmol) bylo rozmícháno v trojhrdlé baňce ve 200 ml suchého THF a ochlazeno na 0 °C. 13,5 ml (+)-diethyl-(L)-tartarátu (78,8 mmol) bylo rozpuštěno ve 100 ml suchého THF a přikapáno v průběhu hodiny do reakční směsi míchané mechanickým míchadlem. Po další hodině míchání za stejné teploty bylo naráz přidáno 6,5 g TBAI (17,6 mmol) a 300 mg 18-crown-6 etheru (1,1 mmol), jakožto fázových přenašečů. Po rozmíchání bylo pomalu přikapáno 13,5 ml allylbromidu (156 mmol), a poté byla směs míchána další hodinu stále při 0 °C. Pak byl obsah baňky neutralizován konc. kyselinou chlorovodíkovou, rozředěn 300 ml diethyletheru a přefiltrován na filtračním papíře. Filtrát byl odpařen na RVO, nanesen na sloupcovou chromatografickou kolonu a rozdělen ve směsi rozpouštědel EtOAc:Hexan 1:4. Separovaný produkt byl vakuově předestilován. Získáno bylo 5,48 g bezbarvé olejovité látky s výtěžkem 24 %. ¹H NMR (300 MHz, Chloroform-d) δ: 5.84 (m, 4H), 5.21 (m, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.27 (m, 6H), 3.95 (m, 2H), 1.24 (t, 6H). ¹³C NMR (75,5 MHz, Chloroform -d) δ: 169.3, 133.7, 78.5, 72.6, 61.2, 14.2. Metoda je známá, ale spektra pro porovnání se nepodařilo dohledat.

2,3-bis(2-jodo-3-perfluorooktylpropoxy)sukcinát (2)

2 g látky 2 (7 mmol) byly rozpuštěny v cca 50 ml suchého THF a smíchány s 10,38 g (19 mmol) perfluorooktyljodidu. Reakční směs byla za míchání zahřívána na 80 °C a při této teplotě k ní bylo čtyřikrát přidáno 0,205 g AIBN v hodinových rozestupech, celkem tedy 0,820 g (5 mmol). Po posledním přídávku byla reakční směs ponechána míchat při reakční teplotě dalších cca 16 hodin. Poté byl obsah baňky naředěn diethyletherem (cca 100 ml), přefiltrován přes papír a odpařen na RVO. Produkt byl čištěn chromatograficky ve fázi hexan:diethylether 99:1. Bylo získáno 6,1 g nažloutlé látky s výtěžkem 86 %. NMR spektra nebyla měřena, protože byl produkt okamžitě zpracován dál.

2,3-bis(3-perfluorooktylpropoxy)butan-1,4-diol (3)

6,1 g látky **2** (5,4 mmol) bylo rozmícháno v 50 ml THF, baňka byla ledem ochlazená na 0 °C a poté bylo za míchání postupně přisypáno během tří hodin 1,65g Li[AlH₄] (43 mmol). Směs byla ponechána míchat bez chlazení dalších cca 16 hodin. Poté byl do baňky za míchání přisypáván dekahydrát síranu sodného, dokud směs nepřestala šumět a nakonec cca 20 ml vody. Reakční směs byla přefiltrována a filtrát byl naředěn vodou a vyextrahován diethyletherem. Po odpaření byl produkt vyčištěn chromatografickou kolonou s fází hexan:diethylether 4:1. Výsledná žlutá látka měla hmotnost 0,9 g, což znamená výtěžek 23%. ¹H NMR (300 MHz, Chloroform-d) δ: 4.22 (dd), 3.62 (m), 3.48 (td), 1.3 (m), 0.91 (t). MS (ESI) Vypočteno 1042, nalezeno 1065 (Na⁺ ion).

1,4-dijodo-2,5-dimethylbenzen (4)

Do 100 ml kyseliny octové smísené s 30 ml tetrachlormethanu a 17 ml 30% kyseliny sírové, bylo přidáno 28,3 g jódu (112 mmol), 10 g kyseliny jodisté (44 mmol) a 17,4 ml *p*-xylenu (140 mmol). Poté byla směs refluxována (cca 90 °C) cca 1 den a pak byla ochlazená na laboratorní teplotu. Poté bylo přidáno 100 ml vody a 100 ml methanolu. Okamžitě došlo k vyloučení růžové sraženiny a oddělila se tmavě žlutá fáze, která přes noc v lednici vykrytalizovala opět v narůžovělou hmotu. Spojené produkty byly odfiltrvány na fritě, promyty cca 2 l methanolu a usušeny prosáváním vzduchu a následně pod vakuem. Bylo získáno 36,5 g narůžovělé sypké krystalické hmoty s 72% výtěžkem. ¹H NMR (300 MHz, Chloroform-d) δ: 7.65 (s, 2H), 2.34 (s, 6H). Data souhlasí s údaji v literatuře⁶⁹.

2,5-bis(perfluorooktyl)-*p*-xylen (5)

3 g výchozí látky **4** (8,4 mmol) bylo rozpuštěno ve 12 ml předestilovaného DMSO a 6 ml hexafluorobenzenu. Poté bylo přidáno 3,6 g aktivované mědi (56 mmol) – ta byla aktivována mícháním s 0,9 g jódu v 50 ml acetonu, a dekantací po propláchnutí 2x roztokem 1:1 HCl v acetonu a 3x čistým acetonem po 50 ml.⁷⁶ Aktivovaná měď byla

vsypána po usušení na RVO a pod vakuem do reakční baňky společně s 0,28 g 2,2'-bipyridinu (2 mmol). Po zahřátí na 70 °C bylo přikapáno 7,6 ml (28 mmol) perfluorooktyljodidu v 15 ml hexafluorobenzenu. Reakční směs pak byla za míchání refluxována při stejné teplotě cca 72 hodin. Po ochladnutí byla rozmíchána v 50 ml diethyletheru a 50 ml vody, a následné pokusy o filtraci na fritě a filtračním papíře se nezdařily. Filtrační papír byl pak společně s reakční směsí rozpuštěn za míchání v nadbytku vodného amoniaku a produkt byl extrahován perfluorhexanem. Fluorofilní fáze po odpaření poskytla 2,23 g bílého prášku s výtěžkem 28%. ¹H NMR (300 MHz, Chloroform-d) δ: 7.42 (s, 2H), 2.51 (s, 6H). ¹⁹F NMR (282 MHz, Chloroform-d) δ -80.74 (t), -107.04 (t), -111.08 (t), -120.67 (s), -121.44 (s), -121.81 (s), -122.71 (s), -126.08 (s).

2,5-bis(perfluorooktyl)tereftalová kyselina (6)

0,5 g látky 5 (0,5 mmol) bylo rozpuštěno v 5 ml horkého pyridinu a za míchání bylo postupně přidáno 0,55 g KMnO₄ (3 mmol). Po zmizení fialové barvy byla reakční směs za horka odfiltrována na fritě, naředěna cca 30 ml vody a okyselena. Žádný produkt se nepodařilo izolovat.

2,5-bis(bromomethyl)-1,4-bis(perfluorooktyl)benzen (7)

100 mg látky 5 (0,1 mmol) bylo rozmícháno poprvé v 1,7 ml acetonitrilu a 1,7 ml PFH, podruhé ve 2 ml tetrachlorethanu. V obou případech byla reakční směs zahřívána na 90 °C, za míchání pak bylo přidáno 40 mg NBS (0,2 mmol) a 1 mg AIBN. Po cca 24 hodinách v první reakční směsi nebyl pomocí TLC detekován produkt, v druhé ano. Ve větším objemu bylo tedy rozpuštěno 1g látky 5 (1,1 mmol) ve 20 ml tetrachlorethanu a při zahřívání přidáno 0,4 g NBS (2 mmol) a postupně 12 mg AIBN (0,1 mmol). Reakční směs postupně zčervenala a po cca 24 hodinách TLC chromatografie ukázala směs produktů s velmi podobnými retenčními faktory.

2,5-dijodotereftalová kyselina (8)

7,2 g látky 4 (20 mmol) bylo rozpuštěno v 60 ml pyridinu. Roztok byl zahříván

na 110 °C a za míchání k němu bylo postupně přidáno 8g KMnO_4 (50 mmol) rozpuštěného ve 40 ml vody. Během dalších dvou hodin bylo přidáno dalších 8g KMnO_4 (50 mmol) v krystalické podobě. Po vymizení fialové barvy byla reakční směs odfiltrována za horka přes filtrační papír a zbytek promyt horkou vodou a ethyl acetátem (cca 300 a 150 ml). Od filtrátu byla oddělena organická fáze a vodná promyta 2 x 100 ml ethyl acetátu. Vodná fáze byla poté okyselena HCl na pH cca 1 a vyloučená sraženina extrahována 4 x 100ml ethyl acetátu. Organické fáze byly usušeny a odpařeny, čímž bylo získáno 4,3 g látky. Ta byla rozpuštěna ve 20 ml vody s cca 3 g hydroxidu draselného. Poté bylo přidáno cca 60 ml vody a směs za míchání zahřívána na 90 °C, než bylo postupně přidáno 20 g krystalického KMnO_4 (127 mmol). Poté byla směs ponechána při stejné teplotě cca 10 hodin a nakonec bylo přidáno 10 ml methanolu. Poté byla směs za horka přefiltrována, okyselena konc. HCl na pH cca 1 a 3 x extrahována cca 100 ml ethyl acetátu. Organické fáze byly protřepány solankou a usušen. Odpaření dalo 3,2 g produktu s výtěžkem 38 %. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d) δ : 8.16 (s). Data souhlasí s údaji v literatuře⁶⁶.

2,5-bis(perfluorooktyl)tereftalová kyselina (9)

V tomto způsobu přípravy byl odvážen 1 g látky (**8**) (2,4 mmol) a rozpuštěn v 5 ml DMSO a HFB. Poté bylo přidáno 1,06 g (27 mmol) aktivované mědi (viz. příprava látky **5**) a 0,1 g 2,2'-bipyridinu (0,6 mmol). Po zahřátí na 70 °C bylo přikapáno 4,59 g perfluorooktyljodidu (8,4 mmol) rozpuštěného v 5 ml HFB. Směs byla ponechána za míchání při této teplotě po dobu tří dnů. Poté byla ochlazená a naředěná konc. HCl a vodou v poměru 1:1 a za probublávání vzduchem ponechána míchat cca 10 hodin. Poté bylo přidáno 20 ml PFH a směs protřepána. Fluorovaná fáze, ve které se vytvořila nazelenalá sraženina, byla oddělena a smísena s diethyletherem. Diethylether nabyl oranžové barvy a byl oddělen, vysušen a odpařen, čímž byla izolována červeno-oranžová látka. Zbylá nazelenalá sraženina byla odsáta na fritě a usušena prosáváním vzduchu. Oba pevné podíly byly dosušeny na vakuu a změřeny na $^1\text{H NMR}$ ve směsi CDCl_3 : HFB 1:1. Dle nepřítomnosti aromatického vodíku bylo usouzeno, že produkt nebyl izolován.

1,4-bis(perfluorooktyl)benzen (10)

5 g 1,4-dibrombenzenu (21 mmol), 9,4 g aktivované mědi (148 mmol, viz příprava látky 5) a 0,82 g 2,2'-bipyridinu bylo rozmícháno v 25 ml suchého DMSO a 15 ml HFB. Po zahřátí na 70 °C bylo za míchání přikapáno 19,8 ml (73,5 mmol) perfluorooktyljodidu rozpuštěného v 30 ml HFB. Reakce byla poté ponechána za stejné teploty při míchání cca 72 hodin a následně zpracována vodným amoniakem (250 ml), čímž došlo k vyloučení fluorované sraženiny-fáze, která byla naředěna 20 ml PFH. Sraženina byla dekantována vodou (2x 50 ml) a následně diethyletherem (50 ml), který se mísil, ale po chvíli klidu oddělil, čímž byl produkt částečně vyčištěn. Poté byl produkt odpařen na RVO a sušen pod vakuem. Bylo získáno 8,1 g nazelenalé látky s výtěžkem 42%. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, chloroform-d/HFB) δ : 7.94 (s).

1,4-bis(perfluorooktyl)-2,5-dibrombenzen (11)

4 g látky 10 (4,4 mmol) bylo rozpuštěno ve směsi 50 ml kyseliny trifluorooctové, konc. kyseliny sírové a 7 ml HFB. Reakční směs byla za míchání zahřáta na 60 °C a poté bylo přidáno 2,34 g NBS (13 mmol) ve dvou dávkách s časovým rozestupem 10 hodin. Směs byla poté míchána při stejné teplotě cca 48 hodin. Pak byla nalita na drcený led, sraženina odfiltrována na fritě a promyta vodou. Poté byl surový produkt rozmíchán v diethyletheru, usušen síranem hořečnatým, odpařen na RVO a dosušen pod vakuem. Výtežek 3,9 g, tedy 83 % bílé amorfnní látky. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, chloroform-d/HFB) δ : 7.90 (s).

1,4-dibrom-2,5-bis(trifluoromethyl)benzen (12)

5g (23 mmol) 1,4-bis(trifluoromethyl) benzenu bylo rozpuštěno ve směsi 62 ml trifluorooctové kyseliny a 15 ml konc. kyseliny sírové. Po zahřátí na 60 °C bylo při stálém míchání během hodiny přidáno 12,5 g NBS (70 mmol). Poté byla reakční směs při stejné teplotě míchána cca 72 hodin. Reakce byla ukončena nalitím na drcený led. Sraženina byla odfiltrována, promyta vodou a usušena prosáváním vzduchu. Dosušena byla krátce pod vakuem, a poté byl tento bílý prášek přečištěn vakuovou sublimací. Získáno bylo 5,17 g s výtěžkem 61 %. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, Chloroform-d)

δ : 8.01 (s). ^{19}F NMR (282 MHz, Chloroform-d) δ -63.59 (s). ^{13}C NMR (75,5 MHz, Chloroform-d) 134.12, 127.93, 123.18, 119.32. Spektra souhlasí s údaji v literatuře⁷⁸.

2,4-bis(trifluormethyl)tereftaldehyd (13)

K 7,4 ml *n*-butyllithia (11,8mmol), 1,6 M roztoku v hexanu, vychlazenému pod argonem na -78 °C, bylo za míchání přidáno 10 ml předchlazeného suchého THF a postupně 2 g látky (**12**) (5,4 mmol) rozpuštěné v dalších 10 ml suchého THF. Po třiceti minutách byly pomalu přidány 3 ml *N,N*-dimethylformamidu, čímž došlo k zatuhnutí reakční směsi a tato musela být přesunuta do lázně o teplotě - 40 °C, kde byla míchána další cca hodinu, a poté byla za míchání ponechána ohřát se na laboratorní teplotu. Po neutralizaci konc. HCl byl produkt extrahován diethyletherem a přečištěn na chromatografické koloně s fází hexan:ethylacetát 95:5. Získaný produkt však stále nebyl úplně čistý a podle databáze na hmotnostní spektroskopii bylo zjištěno, že jde o kontaminaci bisfenoly. Produkt je bílá krystalická látka znečištěná žlutou příměsí, která zabraňuje určit přesný výtěžek. ^1H NMR (300 MHz, Chloroform-d) δ : 10.47 (d, 2H), 8.54 (s, 2H). ^{19}F NMR (282 MHz, Chloroform-d) δ -56.37 (d). Vodíkové spektrum souhlasí s údaji v literatuře.⁷⁸

5. Závěr

Na základě dostupné literatury byly prozkoumány cesty pro přípravu aromatického dialdehydu **13** a přímého prekurzoru perfluorooktylovaného aromatického aldehydu **11**. To by mělo značně ulehčit přípravu zbylých aromatických stavebních bloků plánovaných dynamerů. Dále byla vyzkoušena reakční cesta přípravy pefluoroalkylovaného butan-1,4-diolu **3**, která by měla být snadno aplikovatelná také na jeho nefluorované analogy. Produkty tohoto typu by mělo být možné ve dvou krocích přeměnit na požadované alifatické stavební bloky, ačkoliv je nutné tuto sekvenci reakcí optimalizovat, aby poskytovala dostatečné výtěžky.

Přestože většina hledaných monomerních jednotek pro zamýšlené dynamery nebyla připravena, měla by tato práce urychlit jejich syntézu v navazujícím výzkumu.

Literatura

1. Seidel, F. Über Die Anhydro-Verbindungen Des O-Amino-Benzaldehyds. *Ber. dtsh. Chem. Ges. A/B* **1926**, 59, 1894–1908.
2. Melson, G. A.; Busch, D. H. Reactions of Coordinated Ligands. XI. The Formation and Properties of a Tridentate Macrocyclic Ligand Derived from O-Aminobenzaldehyde. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 1706–1710.
3. Thompson, M. C.; Busch, D. H. Reactions of Coordinated Ligands. VI. Metal Ion Control in the Synthesis of Planar Nickel(II) Complexes of A-Diketo-Bis-Mercaptoimines. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 213–217.
4. Brady, P. A.; Bonar-Law, R. P.; Rowan, S. J.; Suckling, C. J.; Sanders, J. K. M. “Living” Macrolactonisation: Thermodynamically-Controlled Cyclisation and Interconversion of Oligocholates. *Chem. Commun.* **1996**, 319–320.
5. Hasenknopf, B.; Lehn, J.-M.; Boumediene, N.; Dupont-Gervais, A.; Van Dorselaer, A.; Kneisel, B.; Fenske, D. Self-Assembly of Tetra- and Hexanuclear Circular Helicates. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 10956–10962.
6. Lehn, J.-M. Dynamic Combinatorial Chemistry and Virtual Combinatorial Libraries. *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 2455–2463.
7. Otto, S.; Reek, N.H.J. *Dynamic Combinatorial Chemistry*, Weinheim, WILEY-VCH 2010, 201 s.
8. Huc, I.; Lehn, J.-M. Virtual Combinatorial Libraries: Dynamic Generation of Molecular and Supramolecular Diversity by Self-Assembly. *PNAS* **1997**, 94, 2106–2110.
9. Schmitt, J.-L.; Stadler, A.-M.; Kyritsakas, N.; Lehn, J.-M. Helicity-Encoded Molecular Strands: Efficient Access by the Hydrazone Route and Structural Features. *HCA* **2003**, 86, 1598–1624.
10. Giuseppone, N.; Lehn, J.-M. Protonic and Temperature Modulation of Constituent Expression by Component Selection in a Dynamic Combinatorial Library of Imines. *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 1715–1722.
11. Giuseppone, N.; Lehn, J.-M. Electric-Field Modulation of Component Exchange in Constitutional Dynamic Liquid Crystals. *Angewandte Chemie International Edition* **2006**, 45, 4619–4624.

12. Yu, X.; Chen, L.; Zhang, M.; Yi, T. Low-Molecular-Mass Gels Responding to Ultrasound and Mechanical Stress: Towards Self-Healing Materials. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 5346–5371.
13. Miller, L.B. *Combinatorial dynamic chemistry: In drug discovery, bioorganic chemistry, and materials science*, Hoboken, John Wiley & Sons, 2010, 265 s.
14. Brady, P. A.; Sanders, J. K. M. Thermodynamically-Controlled Cyclisation and Interconversion of Oligocholates: Metal Ion Templated “living” Macrolactonisation. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 3237–3254.
15. Corbett, P. T.; Sanders, J. K. M.; Otto, S. Exploring the Relation between Amplification and Binding in Dynamic Combinatorial Libraries of Macrocyclic Synthetic Receptors in Water. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 2153–2166.
16. Rebek, J. Simultaneous Encapsulation: Molecules Held at Close Range. *Angewandte Chemie International Edition* **2005**, *44*, 2068–2078.
17. Schiff, H. Mittheilungen Aus Dem Universitätslaboratorium in Pisa: Eine Neue Reihe Organischer Basen. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1864**, *131*, 118–119.
18. Goral, V.; Nelen, M. I.; Eliseev, A. V.; Lehn, J.-M. Double-Level “orthogonal” Dynamic Combinatorial Libraries on Transition Metal Template. *PNAS* **2001**, *98*, 1347–1352.
19. Fukuda, K.; Shimoda, M.; Sukegawa, M.; Nobori, T.; Lehn, J.-M. Doubly Degradable Dynamers: Dynamic Covalent Polymers Based on Reversible Imine Connections and Biodegradable Polyester Units. *Green Chem.* **2012**, *14*, 2907–2911.
20. Belowich, M. E.; Stoddart, J. F. Dynamic Imine Chemistry. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 2003–2024.
21. Zameo, S.; Vauzeilles, B.; Beau, J.-M. Direct Composition Analysis of a Dynamic Library of Imines in an Aqueous Medium. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *2006*, 5441–5444.
22. Layer, R. W. The Chemistry of Imines. *Chem. Rev.* **1963**, *63*, 489–510.
23. Hurwitz, M. D. Aldimines. US2582128 (A), January 8, 1952.
24. Miller, I. K. Amide-Exchange Reactions in Mixtures of N-Alkyl Amides and in Polyamide Melt Blends. *J. Polym. Sci. Polym. Chem. Ed.* **1976**, *14*, 1403–1417.
25. Corbett, P. T.; Leclaire, J.; Vial, L.; West, K. R.; Wietor, J.-L.; Sanders, J. K. M.;

- Otto, S. Dynamic Combinatorial Chemistry. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3652–3711.
26. Bon, E.; Bigg, D. C. H.; Bertrand, G. Aluminum Chloride-Promoted Transamidation Reactions. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4035–4036.
27. Swann, P. G.; Casanova, R. A.; Desai, A.; Frauenhoff, M. M.; Urbancic, M.; Slomczynska, U.; Hopfinger, A. J.; Le Breton, G. C.; Venton, D. L. Nonspecific Protease-Catalyzed Hydrolysis/synthesis of a Mixture of Peptides: Product Diversity and Ligand Amplification by a Molecular Trap. *Biopolymers* **1996**, *40*, 617–625.
28. Eldred, S. E.; Stone, D. A.; Gellman, S. H.; Stahl, S. S. Catalytic Transamidation under Moderate Conditions. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3422–3423.
29. Hoerter, J. M.; Otte, K. M.; Gellman, S. H.; Cui, Q.; Stahl, S. S. Discovery and Mechanistic Study of AlIII-Catalyzed Transamidation of Tertiary Amides. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 647–654.
30. Stephenson, N. A.; Zhu, J.; Gellman, S. H.; Stahl, S. S. Catalytic Transamidation Reactions Compatible with Tertiary Amide Metathesis under Ambient Conditions. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10003–10008.
31. Horváth, I. T.; Rábai, J. Facile Catalyst Separation Without Water: Fluorous Biphasic Hydroformylation of Olefins. *Science* **1994**, *266*, 72–75.
32. Gladysz, J. A.; Curran, D. P. Fluorous Chemistry: From Biphasic Catalysis to a Parallel Chemical Universe and beyond. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 3823–3825.
33. Kiss, L. E.; Kövesdi, I.; Rábai, J. An Improved Design of Fluorophilic Molecules: Prediction of the Ln P Fluorous Partition Coefficient, Fluorophilicity, Using 3D QSAR Descriptors and Neural Networks. *Journal of Fluorine Chemistry* **2001**, *108*, 95–109.
34. Rocaboy, C.; Rutherford, D.; Bennett, B. L.; Gladysz, J. A. Strategy and Design in Fluorous Phase Immobilization: a Systematic Study of the Effect of “pony Tails” $(\text{CH}_2)_3(\text{CF}_2)_n-1\text{CF}_3$ on the Partition Coefficients of benzenoid Compounds. *J. Phys. Org. Chem.* **2000**, *13*, 596–603.
35. Daniels, S. M.; Saunders, R. A.; Platts, J. A. Prediction of Fluorophilicity of Organic and Transition Metal Compounds Using Molecular Surface Areas. *Journal of Fluorine Chemistry* **2004**, *125*, 1291–1298.
36. Huque, F. T. T.; Jones, K.; Saunders, R. A.; Platts, J. A. Statistical and

- Theoretical Studies of Fluorophilicity. *Journal of Fluorine Chemistry* **2002**, *115*, 119–128.
37. Gladysz, J. A.; Curran, D. P.; Horváth, I. T. *Handbook of fluorine chemistry*. Weinheim: Wiley-VCH, 2004, 595 s.
38. Hayama, T.; Yoshida, H.; Yamaguchi, M.; Nohta, H. Fluorous Affinity-Based Separation Techniques for the Analysis of Biogenic and Related Molecules. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0731708514002283>.
39. Lehn, J.-M. Dynamers: Dynamic Molecular and Supramolecular Polymers. *Progress in Polymer Science* **2005**, *30*, 814–831.
40. Lehn, J.-M. Supramolecular Polymer Chemistry—scope and Perspectives. *Polym. Int.* **2002**, *51*, 825–839.
41. Dobrawa, R.; Würthner, F. Metallo-supramolecular Approach toward Functional Coordination Polymers. *J. Polym. Sci. A Polym. Chem.* **2005**, *43*, 4981–4995.
42. Burnworth, M.; Knapton, D.; Rowan, S. J.; Weder, C. Metallo-Supramolecular Polymerization: A Route to Easy-To-Process Organic/Inorganic Hybrid Materials. *J Inorg Organomet Polym* **2007**, *17*, 91–103.
43. Otsuka, H. Reorganization of Polymer Structures Based on Dynamic Covalent Chemistry: Polymer Reactions by Dynamic Covalent Exchanges of Alkoxyamine Units. *Polym J* **2013**, *45*, 879–891.
44. Chen, X.; Dam, M. A.; Ono, K.; Mal, A.; Shen, H.; Nutt, S. R.; Sheran, K.; Wudl, F. A Thermally Re-Mendable Cross-Linked Polymeric Material. *Science* **2002**, *295*, 1698–1702.
45. Reutenauer, P.; Buhler, E.; Boul, P. J.; Candau, S. J.; Lehn, J.-M. Room Temperature Dynamic Polymers Based on Diels–Alder Chemistry. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 1893–1900.
46. Nakazawa, I.; Suda, S.; Masuda, M.; Asai, M.; Shimizu, T. pH-Dependent Reversible Polymers Formed from Cyclic Sugar- and Aromatic Boronic Acid-Based Bolaamphiphiles. *Chem. Commun.* **2000**, 881–882.
47. Ruff, Y.; Lehn, J.-M. Glycodynamers: Fluorescent Dynamic Analogues of Polysaccharides. *Angewandte Chemie International Edition* **2008**, *47*, 3556–3559.

48. Hossainy, S. F.; Ludwig, F.; Trollsas, M.; Davalian, D. Dynamers for Therapeutic Agent Delivery Applications. WO2008100847 (A2), August 21, 2008.
49. Giuseppone, N.; Fuks, G.; Lehn, J.-M. Tunable Fluorene-Based Dynamers through Constitutional Dynamic Chemistry. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 1723–1735.
50. Lei, Z. Q.; Xiang, H. P.; Yuan, Y. J.; Rong, M. Z.; Zhang, M. Q. Room-Temperature Self-Healable and Remoldable Cross-Linked Polymer Based on the Dynamic Exchange of Disulfide Bonds. *Chem. Mater.* **2014**, *26*, 2038–2046.
51. Kolomiets, E.; Lehn, J.-M. Double Dynamers: Molecular and Supramolecular Double Dynamic Polymers. *Chem. Commun.* **2005**, 1519–1521.
52. FOLDAMER
53. Schmitt, J.-L.; Stadler, A.-M.; Kyritsakas, N.; Lehn, J.-M. Helicity-Encoded Molecular Strands: Efficient Access by the Hydrazone Route and Structural Features. *HCA* **2003**, *86*, 1598–1624.
54. Murphy, E. B.; Wudl, F. The World of Smart Healable Materials. *Progress in Polymer Science* **2010**, *35*, 223–251.
55. Wool, R. P. Self-Healing Materials: A Review. *Soft Matter* **2008**, *4*, 400–418.
56. Bergman, S. D.; Wudl, F. Mendable Polymers. *J. Mater. Chem.* **2007**, *18*, 41–62.
57. Schmitt, J.-L.; Lehn, J.-M. Self-Assembly of Non-Biological Polymeric Strands Undergoing Enforced Helical Self-Organization. *HCA* **2003**, *86*, 3417–3426.
58. Schmitt, J.-L.; Stadler, A.-M.; Kyritsakas, N.; Lehn, J.-M. Helicity-Encoded Molecular Strands: Efficient Access by the Hydrazone Route and Structural Features. *HCA* **2003**, *86*, 1598–1624.
59. Szolnoki, É.; Hetényi, A.; Mándity, I. M.; Fülöp, F.; Martinek, T. A. Foldameric B-H18/20P Mixed Helix Stabilized by Head-to-Tail Contacts: A Way to Higher-Order Structures. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 3555–3559.
60. Yang, P.; Wang, J.; Jia, C.; Yang, X.-J.; Wu, B. Dinuclear Chloride-Binding Foldamers Based on Fluorescent Oligoureas. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 3446–3454.
61. Liu, Y.-L.; Chuo, T.-W. Self-Healing Polymers Based on Thermally Reversible Diels–Alder Chemistry. *Polym. Chem.* **2013**, *4*, 2194–2205.
62. Neindre, M. L.; Nicolaÿ, R. Polythiol Copolymers with Precise Architectures: A Platform for Functional Materials. *Polym. Chem.* **2014**, *5*, 4601–4611.
63. Li, G.; Wie, J. J.; Nguyen, N. A.; Chung, W. J.; Kim, E. T.; Char, K.; Mackay, M.

- E.; Pyun, J. Synthesis, Self-Assembly and Reversible Healing of Supramolecular Perfluoropolyethers. *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* **2013**, *51*, 3598–3606.
64. Roy, N.; Buhler, E.; Lehn, J.-M. Double Dynamic Self-Healing Polymers: Supramolecular and Covalent Dynamic Polymers Based on the Bis-Iminocarbohydrazide Motif. *Polym. Int.* **2014**, *63*, 1400–1405.
65. Williamson, A. XLV. Theory of Ætherification. *Philosophical Magazine Series 3* **1850**, *37*, 350–356.
66. Ley, S. V.; Diez, E.; Dixon, D. J.; Guy, R. T.; Michel, P.; Natrass, G. L.; Sheppard, T. D. Preparation of Enantiopure Butane-2,3-Diacetals of Glycolic Acid and Alkylation Reactions Leading to α -Hydroxyacid and Amide Derivatives. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 3608–3617.
67. Brace, N. O. Syntheses with Perfluoroalkyl Radicals from Perfluoroalkyl Iodides. A Rapid Survey of Synthetic Possibilities with Emphasis on Practical Applications. Part One: Alkenes, Alkynes and Allylic Compounds. *Journal of Fluorine Chemistry* **1999**, *93*, 1–25.
68. Brace, N. O. US3145222 (A), August 18, 1964.
69. Feng, S.; Huang, Y.; Wang, Q.; Gao, Y.; Qing, F.-L. Synthesis and Antibiofouling Properties of Novel Crosslinkable Terpolymers Containing Semifluoroalkyl Substituted Aromatic Side Chains. *Polym Eng Sci* **2010**, *50*, 944–951.
70. Tian, H.; Shi, J.; Dong, S.; Yan, D.; Wang, L.; Geng, Y.; Wang, F. Novel Highly Stable Semiconductors Based on Phenanthrene for Organic Field-Effect Transistors. *Chem. Commun.* **2006**, 3498–3500.
71. Perry, R. J.; Wilson, B. D.; Turner, S. R.; Blevins, R. W. Synthesis of Polyimides via the Palladium-Catalyzed Carbonylation of Bis(o-Iodo Esters) and Diamines. *Macromolecules* **1995**, *28*, 3509–3515.
72. Huang, W.; Chen, H. Synthesis and Characterization of a Low-Bandgap Poly(arylene Ethynylene) Having Donor–Acceptor Type Chromophores in the Side Chain. *Macromolecules* **2013**, *46*, 2032–2037.
73. Allen, D.V; *Methodology and mechanism: Reinvestigating the Ullmann reaction*, Dissertation thesis, Graduate School University of Massachusetts, Amherst 2004.
74. Sambigiagio, C.; Marsden, S. P.; Blacker, A. J.; McGowan, P. C. Copper Catalysed Ullmann Type Chemistry: From Mechanistic Aspects to Modern Development. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 3525–3550.
75. Kirsch, P. *Modern Fluoroorganic Chemistry*, Wiley-VCH, 2013, s. 291.

76. Kretschmer, J.; *Příprava fluorofilních stavebních bloků konstitučních dynamických systémů*, Bakalářská práce, Karlova Univerzita v Praze, Praha 2013
77. Duan, J.; Zhang, L. H.; Dolbier, W. R., Jr. A convenient new methods for the bromination of deactivated aromatic compounds. *Synlett*. **1999**, 1245-1246.
78. Swager, T.; Kim, Y. Fluorescent, Semi-Conductive Polymers, and Devices Comprising Them. WO2005073338 (A2), August 11, 2005.
79. Katritzky, R. A.; He, H.-Y.; Long, Q.; Cui, X.; Level, J.; Wilcox, A. L. The preparation of some heteroaromatic and aromatic aldehydes, *Arkivoc*, **2000**, 3, 240-251.
80. Olah, G. A.; Surya Prakash, G. K.; Arvanaghi, M. Synthetic Methods and Reactions; Part 109. Improved Preparation of Aldehydes and Ketones from *N,N*-Dimethylamides and Grignard Reagents. *Synthesis* **1984**, 1984, 228–230.
81. Miriyala, B.; Bhattacharyya, S.; Williamson, J. S. Chemoselective Reductive Alkylation of Ammonia with Carbonyl Compounds: Synthesis of Primary and Symmetrical Secondary Amines. *Tetrahedron* **2004**, 60, 1463–1471.