
Sveučilište u Zagrebu
Prirodoslovno-matematički fakultet

Katarina Leko

***Utjecaj solvatacije na kompleksiranje
adamantil-glikozida s
 β -ciklodekstrinima***

Zagreb, 2015.

Ovaj rad izrađen je pod mentorstvom doc. dr.sc. Rosane Ribić, i doc. dr.sc. Josipa Požara, na Zavodu za organsku kemiju te Zavodu za fizikalnu kemiju Kemijskog odsjeka Prirodoslovno-matematičkog fakulteta u Zagrebu u svrhu predaje na natječaj za dodjelu Rektorove nagrade u akademskoj godini 2014./2015.

Zahvala

Zahvaljujem se svojim mentorima, doc. dr.sc. Rosani Ribić, i doc. dr.sc. Josipu Požaru, na pruženoj prilici, uloženom trudu, vremenu i strpljenju te nadasve ugodnoj radnoj i poticajnoj atmosferi. Hvala i svim djelatnicima Zavoda za organsku kemiju te Zavoda za fizikalnu kemiju na susretljivosti. Veliko hvala mojim kolegama i prijateljima, a najviše Ivoni, Eni, Dajani, Marku, Ivi, Nikolini, Marku i Nikoli. Na kraju, hvala mojoj obitelji.

1.	Uvod	1
2.	Literaturni pregled	4
2.1.	Ciklodekstrini i njihovi kompleksi	4
2.2.	Adamantanski derivati u medicinskoj kemiji.....	10
2.3.	Kemijska sinteza O-glikozida	12
2.3.1.	Metode zaštite ugljikohidrata u organskoj sintezi	12
2.3.2.	Metode glikozilacije u organskoj sintezi	13
2.3.2.1.	Direktna metoda.....	13
2.3.2.2.	Königs-Knorrova metoda.....	14
2.3.2.3.	Trikloracetimidatna metoda	14
2.4.	Kalorimetrijsko određivanje konstanti stabilnosti kompleksa	16
3.	Eksperimentalni dio	18
3.1.	Materijali i metode	18
3.2.	Sinteza adamantil-manozida	19
3.2.1.	(S)-Metil-3-(2,3,4,6-tetra-O-benzil- β -D-manopiranoziloksi)-2-metilpropanoat (M1).....	19
3.2.2.	(S)-3-(2,3,4,6-Tetra-O-benzil- β -D-manopiranoziloksi)-2-metilpropanoatna kiselina (M2)	20
3.2.3.	(S)-N-(Adamant-1-il)-3-(2,3,4,6-tetra-O-benzil- β -D-manopiranoziloksi)-2-metilpropanamid (M3).....	20
3.2.4.	(S)-N-(Adamant-1-il)-3-(β -D-manopiranoziloksi)-2-metilpropanamid (M4).....	21
3.3.	Sinteza tosilnih donora	23
3.3.1.	Tosil-imidazol (1)	23
3.3.2.	Anhidrid p-toluensulfonske kiseline (2)	23
3.4.	Sinteza 6-O-monotosil- β -ciklodekstrina	24
3.4.1.	Tosiliranje β -ciklodekstrina anhidridom p-toluensulfonske kiseline	24
3.4.2.	Tosiliranje β -ciklodekstrina tosil-kloridom.....	24
3.4.3.	Tosiliranje β -ciklodekstrina tosil-imidazolom	24
4.	Rezultati i rasprava	26
4.1.	Priprava adamantil-glikozida	26
4.2.	Priprava 6-O-monotosil- β -ciklodekstrina (monoTs- β -CD).....	28
4.3.	Utjecaj solvatacije na reakcije kompleksiranja adamantil-glikozida M4 s β -ciklodekstrinom pri 25 °C	31
4.3.1.	Otapalo voda	31
4.3.2.	Otapalo N-metilformamid.....	36
4.4.	Utjecaj solvatacije na reakcije kompleksiranja adamantil-glikozida M4 s 6-O-monotosil- β -ciklodekstrinom pri 25 °C.....	38
4.4.1.	Otapalo voda	38
4.4.2.	Otapalo formamid.....	40
4.4.3.	Otapalo N-metilformamid.....	41
4.4.4.	Otapalo metanol	42
4.5.	Utjecaj temperature na reakcije kompleksiranja kompleksiranja adamantil-glikozida M4 s β -ciklodekstrinom u vodi	44
4.6.	Utjecaj temperature na reakcije kompleksiranja adamantil-glikozida M4 s β -ciklodekstrinom u formamidu	51
5.	Zaključak.....	55
6.	Literaturna vrela	58
7.	Prilozi	61
8.	Životopis.....	63

SAŽETAK

Utjecaj solvatacije na kompleksiranje adamantil-glikozida s β -ciklodekstrinima

Katarina Leko

Kemijski odsjek
Prirodoslovno-matematički fakultet
Sveučilište u Zagrebu

U okviru rada istražen je utjecaj solvatacije na kompleksiranje adamantil-glikozida s prirodnim β -ciklodekstrinom i njegovim sintetskim derivatom, 6-*O*-monotosil- β -ciklodekstrinom. Glikokonjugat adamantana, (*S*)-*N*-(adamant-1-il)-3-(β -D-manopiranoziloksi)-2-metilpropanamid, pripremljen je povezivanjem manoze i adamantana preko kratke poveznice. Optimizirana je i sinteza 6-*O*-monotosil- β -ciklodekstrina te ispitan utjecaj tosilnog donora na selektivnost uvođenja jedne tosilne skupine na primarni obod β -ciklodekstrina. Kompleksiranje gosta s makrociklima istraženo je u vodi, metanolu, formamidu i *N*-metilformamidu titracijskom mikrokolorimetrijom. Stvaranje inkluzijskih kompleksa zamijećeno je samo u formamidu i u vodi. Termodinamika kompleksiranja u navedenim otapalima stoga je ispitana u širem temperaturnom intervalu ($5 \leq \theta / ^\circ\text{C} \leq 65$). Strukture kompleksa u vodi određene su spektroskopijom NMR. Konstante stabilnosti svih kompleksa u vodi veće su od onih u formamidu, pri čemu su istražene reakcije entalpijski kontrolirane. Vrijednosti standardnih entalpija za kompleksiranje gosta s β -ciklodekstrinom u formamidu vrlo su slične pri svim temperaturama, dok je $\Delta_r H^\ominus$ u vodi pri višim temperaturama znatno povoljnija. Porastom temperature entropija kompleksiranja u oba otapala biva sve manje povoljna. Konstante stabilnosti s tosilnim derivatom u oba otapala manje su za približno red veličine od onih s β -ciklodekstrinom. Kompleksiranje adamantanskog derivata s ispitivanim makrociklima većim je dijelom uzrokovano solvofobnom solvatacijom gosta i hidrofobne šupljine ciklodekstrina. Razlike u ovisnosti standardnih termodinamičkih parametara kompleksiranja o temperaturi mogu se pojasniti znatnim promjenama strukture vode u odnosu na manje promjene strukture formamida.

Ključne riječi: adamantan, ciklodekstrin, termodinamika kompleksiranja, solvatacija

ABSTRACT**Solvation effect on the complexation of adamantyl glycoside with β -cyclodextrins**

Katarina Leko

Department of Chemistry
Faculty of Science
University of Zagreb

The solvation effect on the complexation of adamantyl glycoside with β -cyclodextrin and 6-*O*-monotosyl- β -cyclodextrin was investigated. Adamantyl glycoside, namely (*S*)-*N*-(adamant-1-yl)-3-(β -D-mannopyranosyloxy)-2-methylpropanamide, was prepared by condensation of 1-adamantamine and mannose through short linker. The synthesis of 6-*O*-monotosyl- β -cyclodextrin from β -cyclodextrin was optimized using different tosyl donors. The thermodynamics of complexation reactions involving both macrocycles in water, methanol, formamide and *N*-methylformamide was explored by means of microcalorimetry. The complex formation was observed only in water and formamide. The temperature dependence ($5 \leq \theta / ^\circ\text{C} \leq 65$) of standard thermodynamic complexation parameters in these two solvents was studied in detail. The structures of reaction products in water were investigated by means of NMR spectroscopy. The stabilities of the complexes were higher in water than in formamide, whereby all reactions were enthalpically controlled at temperatures examined. The $\Delta_r H^\ominus$ values for complexation reactions of guest and β -cyclodextrin in formamide were rather similar in the studied temperature range, whereas the corresponding values in water decreased with the increase in temperature. The reaction entropies in both solvents were less favourable at higher than at lower temperatures. The stability constant of the synthetic macrocycle and adamantyl mannoside complex was lower than that with β -cyclodextrin in both solvents. The main driving force for the formation of complexes can be attributed to solvophobic solvation of the host cavity and the adamantane subunit. The differences in the temperature dependence of the complex stabilities in water and formamide can be explained by more pronounced changes of water structure with change in temperature.

Key words: adamantane, cyclodextrin, complexation thermodynamics, solvation

1. Uvod

Ciklodekstrini su ciklički oligosaharidi izgrađeni od molekula α -D-glukopiranoze povezanih α -1,4 glikozidnim vezama.¹ Od velikog broja spojeva navedenog tipa u prirodi se pojavljuju ciklodekstrini koji sadrže 6 (α -ciklodekstrin), 7 (β -ciklodekstrin) i 8 (γ -ciklodekstrin) glukoznih podjedinica. Tijekom proteklih nekoliko desetljeća spomenuti makrocikli i njihovi sintetski derivati bili su predmetom mnogobrojnih istraživanja, pretežno zbog sposobnosti stvaranja inkluzijskih kompleksa s različitim kemijskim vrstama koje sadrže hidrofobne pojedinice u vodi.¹⁻³ Naime, nastanak takvih kompleksa otvara mogućnost za široku primjenu ciklodekstrina u mnogim područjima ljudske djelatnosti zbog potencijalnog unosa hidrofobnih molekula u vodeni medij (takozvano povećanje topljivosti spojeva u vodi). Uzevši u obzir činjenicu da su ciklodekstrini biokompatibilni, mnogi se slabo topljivi lijekovi mogu učiniti dostupnima ljudskom organizmu u vidu kompleksnih spojeva s ciklodekstrinom.^{1,2} Pored primjene ciklodekstrina u farmaceutskoj industriji postoje i brojni primjeri uporabe njihove uporabe u prehrambenoj i kozmetičkoj te kemijskoj industriji.¹ Dakako, uspješna primjena ciklodekstrina kao kompleksacijskih reagensa za hidrofobne molekule u vodi temelji se na poznavanju svih faktora koji utječu na termodinamiku navedenih reakcija. Dodatno, detaljna termodinamička istraživanja reakcija kompleksiranja mogu poslužiti i za dizajn sintetskih derivata ciklodekstrina s poboljšanim afinitetom za lipofilne spojeve.

Inkluzija hidrofobnih funkcionalnih skupina u šupljinu ciklodekstrina najčešće se pripisuje hidrofobnoj hidrataciji gosta i šupljine makrocikla,^{3,4} te u manjoj mjeri slabim van der Waalsovima interakcijama gosta i atoma domaćina,^{4,5} budući da slabe disperzijske interakcije koje se ostvaruju između vodikovih atoma u šupljini ciklodekstrina i atoma gosta nisu u skladu s iznimnom stabilnosti mnogih kompleksnih vrsta.³ Mnogobrojna istraživanja ukazala su na razlike u rasporedu molekula vode i jakosti vodikovih veza između molekula vode smještenih unutar ciklodekstrina,^{3,4} odnosno molekula koje sudjeluju u hidrataciji hidrofobnih vrsta u odnosu na čisto otapalo.^{6,7} Štoviše, slaba topljivost organskih molekula s s hidrofobnim podjedinicama pojašnjava se razlikama u strukturi molekula vode koje sudjeluju

u hidrataciji u odnosu na *bulk*. Iz navedenog razloga za očekivati je povoljan doprinos dehidratacije gosta i domaćina prilikom nastanka inkluzijskih kompleksa s ciklodekstrinima. Pored povoljne dehidratacije, funkcionalne skupine nekih amfifilnih gostiju mogu ostvariti vodikove veze s hidroksilnim skupinama ciklodekstrina, što također može pridonositi stabilnosti nastalih kompleksnih vsta.^{3,8}

Od mnogobrojnih organskih spojeva koji stvaraju komplekse s ciklodekstrinima valja istaći iznimno stabilne inkluzijske komplekse s derivatima adamantana, posebice komplekse navedenih spojeva s β -ciklodekstrinom (**β -CD**).⁹⁻¹⁴ Stabilnost opisanih kompleksnih vrsta pripisuje se približno sfernom obliku adamantana i komplementarnosti veličina adamantanske podjedinice i šupljine spomenutog makrocikla, odnosno potpunoj dehidrataciji gosta i šupljine domaćina.⁹⁻¹⁴ Razumijevanje uzroka nastanka kompleksa adamantana i β -ciklodekstrina stoga zasigurno pridonosi razumijevanju stabilnosti inkluzijskih kompleksa s ciklodekstrinima uzrokovane dehidratacijom hidrofobnih podjedinica. S druge strane, inkluzijski kompleksi adamantana s ciklodekstrinima mogu, barem djelomično, pridonijeti rasvjetljavanju iznimnog afiniteta staničnih membrana i hidrofobnih spojeva prema kemijskim vrstama koje sadrže adamantanske podjedinice. Takvi podatci su od iznimnog značaja budući da se farmakološka aktivnost derivata adamantana pripisuje lipofilnim karakteristikama adamantana.^{15,16}

S obzirom da istraživanja termodinamike kompleksiranja u organskim otapalima mogu pružiti detaljnije informacije o utjecaju solvatacije na termodinamiku kompleksiranja (posebice vezano uz ulogu jakosti i usmjerenosti vodikovih veza u strukturiranim otapalima), pomalo iznenađuje činjenica da se gotovo svi standardni parametri kompleksiranja koji se mogu naći u literaturi odnose na vodu.³ Nedostatak odgovarajućih podataka za veliku većinu otapala donekle se može objasniti slabom topljivosti ciklodekstrina,¹⁷ međutim mnogi derivati ciklodekstrina s jednom, ili više hidrofobnih funkcionalnih skupina dobro su topljivi u nekim organskim otapalima.¹ Dodatno, termodinamika kompleksiranja ciklodekstrina i njihovih derivata s hidrofobnim gostima u vodi istražena je gotovo isključivo pri 25 °C.³ Budući da je struktura vode¹⁸, ali i drugih strukturiranih otapala¹⁹⁻²³ izrazito temperaturno ovisna, za očekivati je da će vrijednosti termodinamičkih parametara procesa nastanka inkluzijskih kompleksa ovisiti o temperaturi.

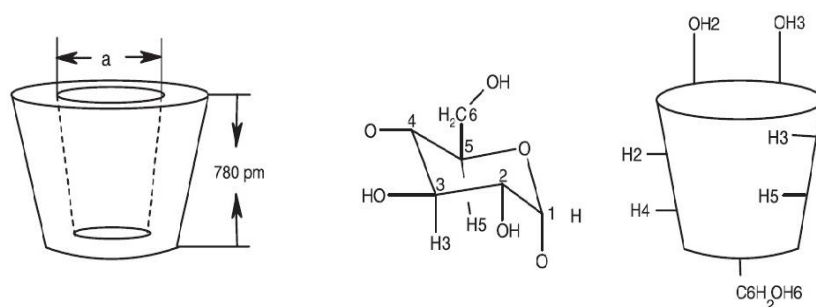
Uzevši u obzir prethodno navedene činjenice, u ovom je radu mikrokolorimetrijski istražen utjecaj solvatacije i temperature na termodinamičke parametre kompleksiranja

adamantil-glikozida s β -ciklodekstrinom i njegovim 6-*O*-monotosilnim derivatom. 6-*O*-monotosil- β -ciklodekstrin pripravljen je u svrhu povećanja topljivosti domaćina u organskim otapalima. Pri tome je bilo potrebno optimizirati metodu selektivnog uvođenja jedne tosilne skupine na primarni obod β -ciklodekstrina. Adamantil-glikozid, (*S*)-*N*-(adamant-1-il)-3-(β -D-manopiranoziloksi)-2-metilpropanamid (**M4**), sintetiziran je prema ranije opisanom postupku.²⁴ Odabir otapala u kojima je kompleksiranje istraženo (voda, metanol, formamid, *N*-metilformamid) načinjen je s obzirom na razlike u jakosti i broju intramolekulskih vodikovih veza.^{23,25} Pored spomenutih termodinamičkih istraživanja, struktura kompleksa **M4** s oba makrocikla u vodi istražena je spektroskopijom NMR. Dobiveni rezultati pružili su detaljniji uvid u doprinos solvatacije sudionika reakcije termodinamici nastajanja inkluzijskih kompleksa adamantana s β -ciklodekstrinom i njegovim 6-*O*-monotosilnim derivatom. Valja istaknuti da je u sklopu ovoga rada po prvi puta istraženo kompleksiranje organskog spoja s ciklodekstrinima uzrokovano inkluzijom hidrofobnih podjedinica gosta u unutrašnjost receptora u strukturiranim organskim otapalima.

2. Literaturni pregled

2.1. Ciklodekstrini i njihovi kompleksi

Ciklodekstrini su ciklički polimeri α -D-glukopiranoze povezani α -1,4 glikozidnim vezama karakteristične strukture krnjeg stošca s hidrofilnim obodima te hidrofobnom unutrašnjosti.^{1,3} U hidrofobnoj unutrašnjosti šupljine ciklodekstrina nalaze se vodikovi atomi glukoznih podjedinica (slika 1, atomi H3 i H5) te kisikovi atomi koji ostvaruju glikozidne veze.²⁶ Slobodne hidroksilne skupine šećera smještene su na obodima makrocika (slika 1). Primarni, uži obod ciklodekstrina čine primarne hidroksilne skupine iz glukoznih podjedinica. Preostale hidroksilne skupine (na ugljikovom atomima C2) smještene su na sekundarnom obodu. Razumljivo, veličina ciklodekstrina ovisi o broju povezanih molekula glukoze. U tablici 1 navedene su dimenzije triju prirodnih ciklodekstrina, koji se ujedno i najčešće istraživani gosti za hidrofobne kemijske vrste.



Slika 1. Shematski prikaz strukture ciklodekstrina

Tablica 1. Strukturne karakteristike ciklodekstrina²⁷

	α -ciklodekstrin	β -ciklodekstrin	γ -ciklodekstrin
Broj podjedinica	6	7	8
Promjer vanjskog sekundarnog oboda	14,6 Å	15,4 Å	17,5 Å
Promjer unutrašnjosti	(4,7 - 5,3) Å	(6,0 - 6,5) Å	(7,5 - 8,3) Å

Nastanak kompleksa ciklodekstrina s organskim molekulama prvi je zamijetio Pringsheim 20-tih godina prošloga stoljeća³, međutim detaljnija istraživanja reakcija kompleksiranja uslijedila su u periodu od 1960.-tih godina. U proteklih pet desetljeća opisani

su kompleksni spojevi prirodnim i sintetskih ciklodekstrina s velikim brojem organskih molekula u otopini i u čvrstoj fazi.¹⁻³ Kako je spomenuto u Uvodu, termodinamika reakcija kompleksiranja istražena je gotovo isključivo u vodi, u velikoj većini slučajeva pri 25 °C.³

Najčešće korištene eksperimentalne tehnike za određivanje konstanti stabilnosti kompleksa s ciklodekstrinima, a ponekad i standardne reakcijske entalpije i entropije iz temperaturne ovisnosti konstante stabilnosti, jesu spektrofotometrija, potenciometrija i spektroskopija NMR.³ U novije vrijeme razvoj izotermne titracijske mikrokalorimetrije rezultirao je i većim brojem kalorimetrijskih istraživanja.^{3,9,13,28,32} Glavna je prednost ove eksperimentalne metode u odnosu na prethodno navedene tehnike mogućnost određivanja svih standardnih reakcijskih parametara iz samo jednog pokusa. Nadalje, određivanje standardne reakcijske entalpije i entropije iz ovisnosti konstante ravnoteže reakcije o temperaturi podrazumijeva da su navedene veličine konstantne u temperaturnom intervalu obuhvaćenom mjerenjem, što ne mora biti slučaj. Posve suprotno, izotermnom titracijskom mikrokalorimetrijom mogu se odrediti vrijednost svih standardnih reakcijskih parametara ($\Delta_r X^\ominus$; $X = G, H, S$) pri različitim temperaturama. Dakako, razumijevanje termodinamičke stabilnosti nastalih kompleksa podrazumijeva i poznavanje strukture nastalih kompleksa, koju je u otopini moguće detaljno istražiti dvodimenzijskim tehnikama spektroskopije NMR.^{9,13,28}

Rezultati termodinamičkih istraživanja procesa kompleksiranja ukazali su na zamjetno veći afinitet neutralnih vrsta prema hidrofobnoj šupljini prirodnih ciklodekstrina u odnosu na njihove električki nabijene derivate.²⁹⁻³⁴ U velikoj većini slučajeva razlog je navedenoj činjenici samo djelomična inkluzija hidrofobnih podjedinica uzrokovana snažnom solvatacijom nabijenih skupina gosta molekulama vode.^{3,13} Očekivano, konstante stabilnosti u pravilu su najveće u slučaju komplementarnosti veličine hidrofobne podjedinice i šupljine ciklodekstrina.³ Uvidom u ovisnost standardnih reakcijskih termodinamičkih parametara o broju ugljikovih atoma molekule gosta može se zamijetiti pokazuje trend smanjenja $\Delta_r G^\ominus$ i $\Delta_r H^\ominus$ s povećanjem veličine molekula, sve dok gost ne postane prevelik za inkluziju u šupljinu makrocikla.³ S druge strane, ovisnost je standardne reakcijske entropije o broju ugljikovih atoma u hidrofobnoj podjedinici gosta bitno složenija.³ Pored veličine, na inkluziju gosta u ciklodekstrine utječe i njihova geometrija kao i položaj hidrofilnih funkcionalnih skupina gosta u odnosu na hidrofobni dio molekule. Upravo iz navedenog razloga procesi kompleksiranja hidrofobnih vrsta približno sferne simetrije, koji veličinom

odgovaraju šupljini ciklodekstrina, najinteresantniji su za istraživanje utjecaja solvatacije hidrofobne podjedinice na termodinamiku kompleksiranja .

Molekula približno sferne simetrije koja je veličinom gotovo savršeno komplementarna unutrašnjosti β -ciklodekstrina jest adamantan,^{9,13,28} međutim navedeni je spoj u vodi netopljiv. Kako je već spomenuto, za istraživanje termodinamike procesa kompleksiranja, koji se zbiva isključivo kao posljedica inkluzije hidrofobne podjedinice u ciklodekstrine, najpogodniji su neutralni gosti koji ne ostvaruju interakcije s hidroksilnim skupinama makrocikala. Primjerice, konstante ravnoteže električki nabijenih derivata adamanata ovise o vrsti kovalentno vezane nabijene funkcionalne skupine (tablica 2). Utjecaj na stabilnost kompleksa nabijenih vrsta adamantana s β -CD može imati i pufer koji se koristi za održavanje vrijednosti pH konstantnom, što zbog mogućeg utjecaja na strukture vode, što zbog činjenice da može tvoriti inkluzijske komplekse s domaćinom.³ Klasa derivata adamanata koja se pokazala iznimno pogodnom za istraživanje termodinamike nastanka inkluzijskih kompleksa s β -ciklodekstrinima jesu adamantil-glikozidi.^{9,10} Naime, u slučaju spomenutih molekula zbiva se potpuna inkluzija adamantanske podjedinice u šupljinu makrocikla.⁹ Dodatno, šećerna podjedinica i poveznica šećerne i adamantanske podjedinice snažno su hidratizirani³⁰ i dovoljno fleksibilni, stoga ne ostvaruju značajne interakcije s hidroksilnim skupinama makrocikla.⁹

Tablica 2. Termodinamički parametri kompleksiranja adamantanskih spojeva s β -ciklodekstrinom u vodenim otopinama pri 25 °C.

Kemijska vrsta	log K	$\Delta_r G^\ominus / \text{kJ mol}^{-1}$	$\Delta_r H^\ominus / \text{kJ mol}^{-1}$	$T\Delta_r S^\ominus / \text{kJ mol}^{-1}$
(adamant-2-il)amonijev kation (pH = 2,5) ³¹	3,87	-22,1	-21,8	0,2
(adamant-1-il)metil amonijev kation (pH = 2,5) ³¹	4,48	-25,5	-17,2	8,6
adamant-1-il)trimetil amonijev kation (pH = 8,6) ³²	3,59	-20,5	-24,5	-4,0
1-adamantankarboksilna kiselina (H ₂ O) ³³	5,67	-32,4	-42,1	-9,7
1-adamantankarboksilat (pH = 7,2) ³⁴	4,51	-25,7	-23,9	1,8
Rimantidin ¹³	4,63	-26,4	-28,6	-7,2

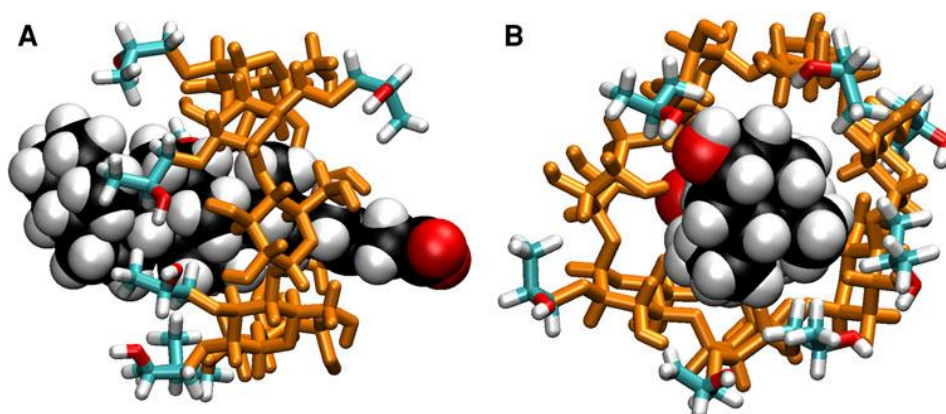
Kako je navedeno u Uvodu, stabilnost kompleksa ciklodekstrina s organskim molekulama u vodi najčešće se pripisuje takozvanoj hidrofobnoj hidrataciji unutrašnjosti makrocikla, odnosno hidrofobnih funkcionalnih skupina molekula gosta.⁴ Navedeni pojam odnosi se na restrukturiranje molekula vode oko nepolarnih kemijskih spojeva i u šupljini ciklodekstrina. Posljedično, nastankom kompleksa molekule vode koje su sudjelovale u solvataciji gosta i unutrašnjosti domaćina mogu ostvariti vodikove veze poput onih u otapalu.

Analizom kristalne strukture β -ciklodekstrina utvrđeno je da unutrašnjost molekule može sadržavati približno 11 molekula vode.⁴ Za očekivati je da prilikom inkluzije gosta dolazi do otpuštanja manjeg ili jednakog broja molekula vode. Slično, metodama molekulske dinamike, te femtosekundne infracrvene spektroskopije, pokazano je da molekule vode pri sobnoj temperaturi u unutrašnjosti β -CD tvore dvije jake te dvije znatno slabije vodikove veze.⁶

Zbog navedene činjenice otpuštanje „visoko energijskih“ molekula vode iz šupljine makrocikla trebalo bi biti entalpijski povoljno i popraćeno relativno niskim standardnim reakcijskim entropijama. Entalpijski i entropijski doprinos dehidratacije gosta termodinamičkim veličinama kompleksiranja teže je procijeniti. Naime, ako se molekule vode oko hidrofobnih podjedinica povezuju jačim vodikovim vezama nego vodikovim vezama entalpijski će doprinos dehidratacije kompleksiranju biti nepovoljan.^{18,35,36} Sukladno navedenome, entropijski doprinos dehidratacije gosta kompleksiranju trebao bi biti povoljan (*iceberg formation model*).^{18,35,36} Međutim, u literaturi se mogu naći tvrdnje da su vodikove veze molekula vode oko hidrofobnih podjedinica pojednake jakosti kao i u vodi.³⁷ Opisana reorganizacija molekula vode oko adamantana u navedenom bi slučaju trebala rezultirati isključivo entropijski povoljnim doprinosom kompleksiranju. Valja napomenuti da način povezivanja molekula vode koje sudjeluju u solvataciji može biti izrazito temperaturno ovisan, o čemu za sada postoje tek ograničena saznanja.^{18,35} Vrijedne informacije o utjecaju solvatacije produkata i reaktanata na termodinamiku inkluzijskih reakcija hidrofobnih molekula i ciklodekstrina zasigurno bi mogla pružiti i ispitivanja kompleksacijskih sposobnosti ciklodekstrina u otapalima čije se molekule međusobno mogu povezivati vodikovim vezama. Primjerice, u formamidu u kojemu svaka molekula sa susjednima tvori prosječno 3 vodikove veze²⁵ (prosječan broj vodikovih veza u vodi je 3,4).²⁵ S druge strane, vodikove su veze u formamidu³⁸ jače nego li u vodi³⁹, a molekula formamida bitno je veća od molekule vode.

Navedene razlike u svojstvima spomenutih otapala trebale bi rezultirati i razlikama u solvataciji hifrofobnih podjedinica gosta i hidrofobne šupljine ciklodekstrina. Detaljniji uvid u utjecaj otapala na termodinamiku inkluzijskih reakcija mogao bi se steći i usporedbom kompleksacijskih svojstava ciklodekstrina u vodi i metanolu, odnosno formamidu i *N*-metilformamidu. Naime, iako su molekule metanola i *N*-metilformamida povezane vodikovim vezama te su veze znatno slabije nego li u vodi i formamidu. Pored toga, njihov je broj manji (prosječan broj vodikovih veza u metanolu²⁵ i u *N*-metilformamidu⁴⁰ jednak je i iznosi 2,0).

Termodinamički parametri kompleksiranja modificiranih β -ciklodekstrina mogu znatno ovisiti i o prirodi te o vrsti supstituenta na obodima ciklodekstrina.^{13,41} Na primjer, uvođenjem izopropilnih supstituenta na oba oboda ciklodekstrina povećava se površina hidrofobne unutrašnjosti (nepolarne skupine na obodima ciklodekstrina prostorno su blizu molekuli gosta, slika 2) makrocikla, međutim afinitetom za vezanje s ionima bilinskih soli manji je od onoga s β -CD.⁴¹



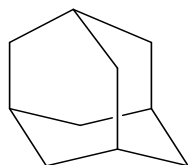
Slika 2. Struktura kompleksa hidroksipropilnog derivata β -ciklodekstrina s glikodeoksikolatom dobivena metodom molekulske dinamike; narančastom bojom prikazan je struktura β -ciklodekstrina; A = položaj gosta u molekuli ciklodekstrina, B = šupljina ciklodekstrina. Slika preuzeta iz ref. 41.

Prisutnosti hidrofilnih funkcionalnih skupina na obodima ciklodekstrina može također znatno utjecati na njihova kompleksacijska svojstva. Primjerice, kovalentno vezana amino skupina na sekundarnom obodu pri niskim vrijednostima pH uzrokuje inkluziju adamantana kroz primarni obod.¹³ Suprotno, uvođenjem amino skupine u primarni obod, nastaje stabilniji sekundarni tip kompleksa u kojemu se inkluzija adamantana zbiva kroz širi, sekundarni obod.

Upravo zbog ograničenih saznanja o utjecaju otapala na termodinamiku stvaranja inkluzijskih kompleksa ciklodekstrina s hidrofobnim gostima u sklopu ovoga rada provedena su detaljna termodinamička istraživanja kompleksa (*S*)-*N*-(adamant-1-il)-3-(β -D-manopiranoziloksi)-2-metilpropanamida s β -ciklodekstrinom i 6-*O*-monotosil- β -ciklodekstrinom u otapalima čije su molekule povezane vodikovim vezama koje se razlikuju prema broju i jakosti (voda, metanol, formamid i *N*-metilformamid). Istraživanjima je obuhvaćeno široko temperaturno područje s ciljem rasvjetljavanja utjecaja mogućih promjena u strukturi otapala i produkta na termodinamiku pripadnih reakcija. Pored termodinamičkih istraživanja provedena su i odgovarajuća istraživanja strukture kompleksa i sintetskog derivata β -ciklodekstrina u vodi spektroskopijom NMR, kako bi se termodinamički podatci pojasnili na mikroskopskoj razini. Sintetski derivat β -ciklodekstrina priređen je zbog slabe topljivosti prirodnog analoga u organskim otapalima, međutim ispitivanja njegovih kompleksacijskih svojstava pružila su detaljniji uvid u utjecaj tosilne skupine na afinitet za vezanje neutralnih adamantanskih spojeva u istraživanim otapalima.

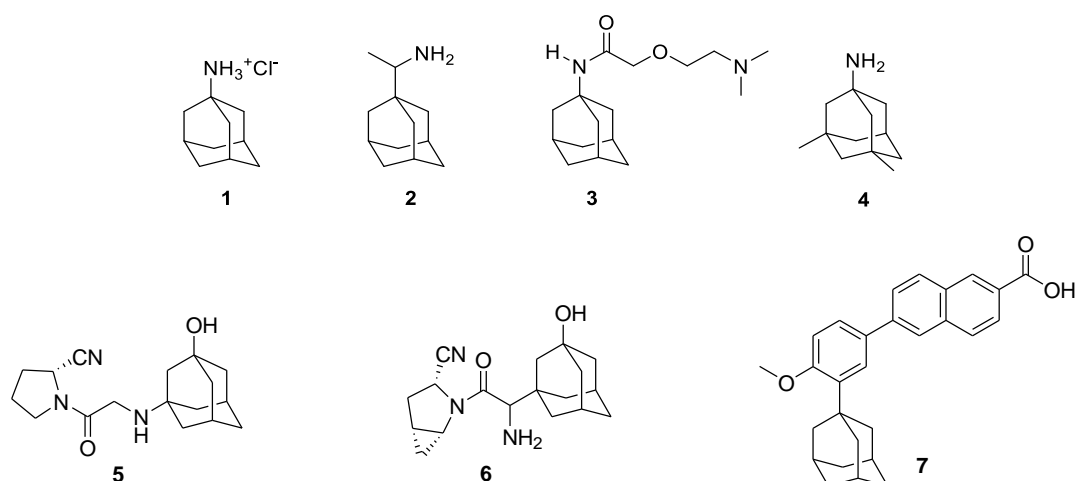
2.2. Adamantanski derivati u medicinskoj kemiji

Adamantan je zasićen triciklički ugljikovodik koji se sastoji od deset ugljikovih atoma povezana u tri nenapeta cikloheksanska prstena u konformaciji stolca (slika 3).



Slika 3. Adamantan

Vladimir Prelog i Rativoj Seiwerth prvi puta su ga sintetizirali 1941. godine u Zagrebu.⁴² Upravo je jedinstvena struktura uzrok zanimljivih fizikalnih i kemijskih svojstava adamantana. Adamantanski strukturni motiv pokazao se izvrsnim farmakoforom već 60-tih godina prošlog stoljeća, odmah nakon objave Schleyerove pojednostavljane sinteze.⁴³ Ubrzo su prvi adamantanski derivati **1-4** odobreni kao lijekovi (slika 4.) Prvi adamantanski derivat (1-aminoadamantan hidroklorid **1**, amantadin) odobrila je za profilaktičko liječenje gripe tipa A američka Agencija za hranu i lijekove (eng. Food and Drug Administration), SAD već 1966. godine. Spomenuti spoj i danas se, uz rimantadin **2**, koristi za liječenje gripe.⁴⁴ Antivirusno djelovanje pokazuje i tromantidin **3** koji se koristi za suzbijanje *Herpes simplex* virusa (HSV). Memantin **4** djeluje kao blokator *N*-metil-D-aspartatnog receptora neurološkog sustava stoga se primjenjuje za ublažavanje simptoma Alzheimerove i Parkinsonove bolesti. Vildagliptin **7** i saksagliptin **8** su hipoglikemici koji se koriste za liječenje dijabetesa tipa 2, a inhibiraju enzim dipeptidil-peptidazu 4. Adaplen **7** se upotrebljava u dermatologiji za liječenje akni.

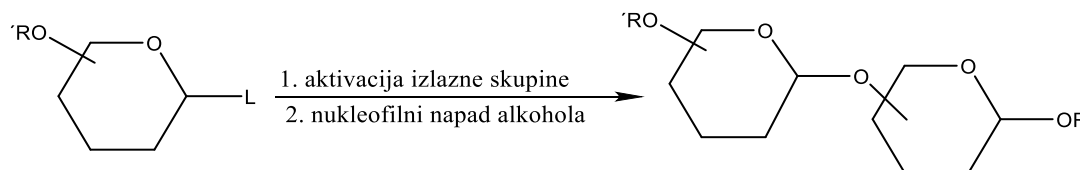


Slika 4. Odobreni adamantanski lijekovi

Postoje brojni primjeri spojeva u kojima su adamantanske podjedinice vezane na već poznate biološki aktivne tvari, a adamantan se uvodi s ciljem da se poboljšaju farmakološka svojstva biološki aktivnih spojeva kao što su lipofilnost, biodostupnost ili pak da se omogući priprava formulacije prolijeka.⁴⁵ Kao što je opisano u prethodnom poglavlju, izvrsni nosači adamantanskih (pro)lijekova su β -ciklodekstrini obzirom na opisana svojstva kompleksa adamantana i β -ciklodekstina. Primjer lijeka koji tvori inkluzijske komplekse s β -ciklodekstrinom upravo je ranije spomenuti rimantidin.¹³

2.3. Kemijska sinteza O-glikozida⁴⁶

O-glikozidi su ciklički acetali kod kojih je na šećer (glikon) O-glikozidnom vezom vezan alkohol, fenol ili druga molekula šećera (aglikon). Postupak sinteze O-glikozida uključuje prevođenje šećera u pogodan glikozilni donor aktivacijom anomernog ugljikova atoma te stereoselektivni, kataliziran prijenos glikozilnog donora na akceptor (shema 1).

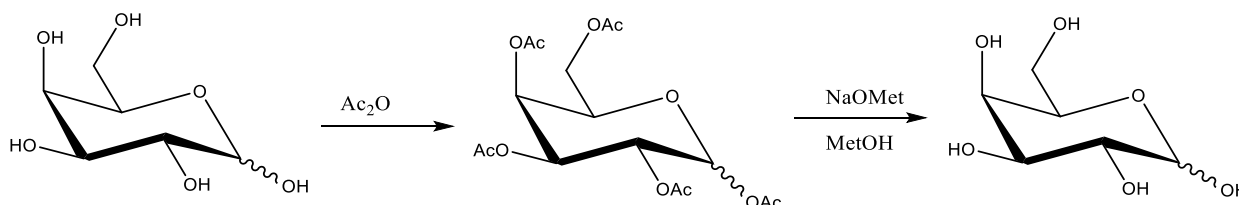


Shema 1. Postupak glikozilacije

Prvo je potrebno zaštititi hidroksilne skupine šećera tako da glikozilacija bude regioselektivna tj. da se reakcija odvija na anomernom ugljikovom atomu. Pri tome je također potrebno uzeti u obzir utjecaj zaštitne skupine na C-2 atomu na stereoselektivni ishod glikozilacije.

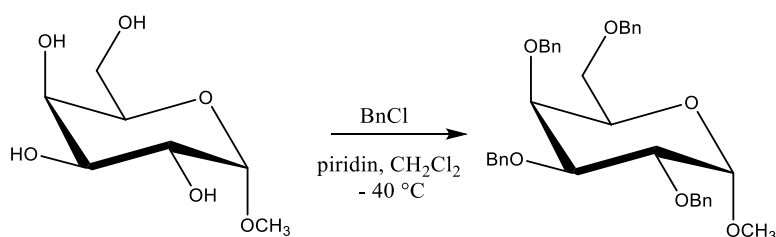
2.3.1. Metode zaštite ugljikohidrata u organskoj sintezi

Zaštite hidroksilnih skupina šećera mogu biti eterske ili esterske vrste. Od esterskih najčešće se koriste acetilne i benzoilne zaštitne skupine. Ova vrsta zaštite se često koristi kako zbog jednostavnog uvođenja tako i zbog uklanjanja zaštitnih skupina. Potpuna acetilacija može se provesti reakcijom šećera i acetanhidrida uz jod kao katalizator dok se benzoilna zaštitna skupina može uvesti pomoću benzoil-klorida uz prisutnost amina. Acetatna zaštita se uklanja najčešće pomoću otopine natrijeva metoksida u metanolu.



Shema 2. Uvođenje i uklanjanje acilnih skupina, R=Ac,Bz.

Eterska zaštita uvodi se pretežito u obliku benzilnih, alkilnih, tritilnih i sililnih etera. Odabir eterske vrste ovisi o reakcijskim uvjetima, a reakcija uvođenja eterske zaštite provodi se poznatom Williamsonovom sintezom, koja se zbiva u prisutnosti baze, natrijevog hidrida ili hidroksida, i alkil- ili aril-halogenida (Br, Cl). Vrlo često su korištene benzilne zaštitne skupine obzirom da se uklanjaju vrlo jednostavno, katalitičkom hidrogenolizom uz paladij kao katalizator (Shema 3).



Shema 3. Regioselektivna acilna zaštita

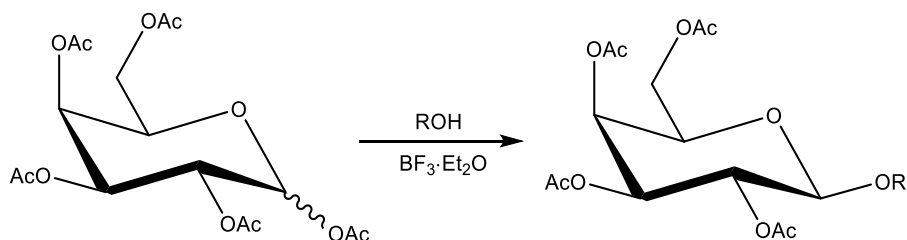
Zaštitna skupina na C-2 atomu utječe na stereokemijski rezultat glikozilacije. Acetatna zaštitna skupina je participirajuća skupina i usmjerava ka nastanku 1,2-*trans* glikozida (kod manoze to je α -manopiranozid) dok u slučaju kad je na C-2 prisutna neparticipirajuća benzilna zaštitna skupina, dolazi do formiranja 1,2-*trans* i 1,2-*cis* glikozidne veze.

2.3.2. Metode glikozilacije u organskoj sintezi

Do danas je razvijeno mnoštvo metoda i pristupa u kemijskoj sintezi glikozida. Tri najčešće korištene metode su direktna, Königs-Knorrova i trikloracetimidatna metoda.

2.3.2.1. Direktna metoda

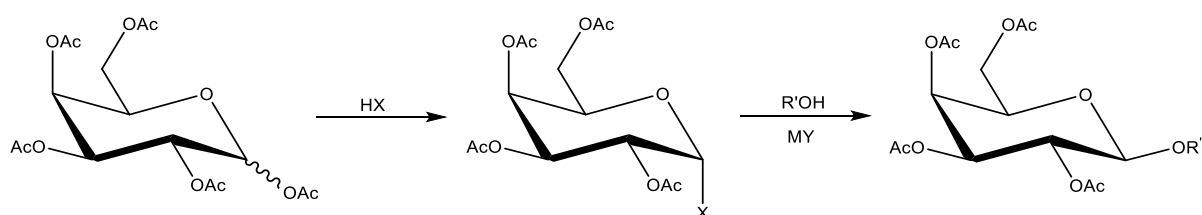
Direktna metoda glikozilacije provodi se s peracetiliranim šećerom kao glikozilnim donorem, uz Lewisovu kiselinu kao katalizator, najčešće borov trifluorid dietil-eterat, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (shema 4). Acetat na anomernom ugljikovom atomu djeluje kao izlazna skupina. Nukleofilnim napadom hidroksilne skupine na anomerni ugljikov atom uslijed participacije susjedne acetatne skupine nastaje 1,2-*trans* glikozid.



Shema 4. . Direktna metoda glikozilacije

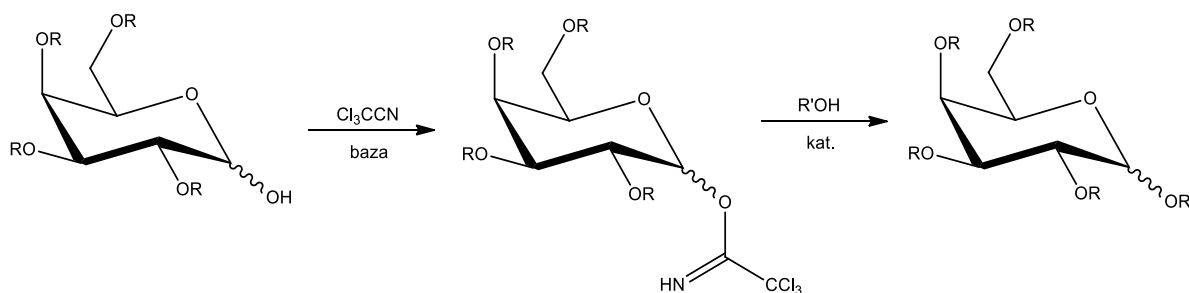
2.3.2.2. Königs-Knorrova metoda

Königs-Knorrova metoda je najstarija metoda sinteze glikozida. Temelji se na prevođenju hidroksilne skupine na anomernom ugljikovom atomu u halogenid, najčešće bromid i klorid. (shema 5). Glikozil-bromidi i glikozil-kloridi služe kao glikozilni donori koji reagiraju s hidroksilnom skupinom glikozilnog akceptora. Kao promotori ovih reakcija koriste se soli srebra i žive. Uz participaciju susjedne skupine na C-2 atomu dolazi isključivo do nastanka 1,2-*trans* glikozida.

Shema 5. Königs-Knorrova metoda glikozilacije (X = Br, Cl; M = Ag, Hg; Y = CO₃, OTf, CN)

2.3.2.3. Trikloracetimidatna metoda

Trikloracetimidatna metoda se temelji na upotrebi *O*-glikozil-trikloracetimidata kao glikozil-donora. Sintaza glikozil-trikloracetimidatnog donora zbiva se u prisutnosti trikloracetonitrila u baznim uvjetima (shema 6).



Shema 6. Trikloracetimidatna metoda glikozilacije (R= zaštitna skupina)

Prednost ove metode je činjenica da su glikozil-trikloracetimidati dobri glikozil-donori i da su stabilniji od analognih anomera glikozil-halogenida. Aktiviraju se pomoću Lewisovih kiselina kao što su $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ili trimetilsilil trifluorometan sulfonat (TMSOTf).

Glikozilacija se provodi na način da se glikozil-donor i glikozil-akceptor pomiješaju u odgovarajućem otapalu, a reakcija započinje dodatkom katalitičke količine Lewisove kiseline. Glikozil-trikloracetimidatne donore karakterizira velika reaktivnost, stoga se čuvaju na niskim temperaturama. S druge strane, reaktivnost uzrokuje sporedne reakcije kao i raspad donora prije reakcije s akceptorom. Da bi se spriječile navedene sporedne reakcije, sinteza se često provodi takozvanom inverznom glikozilacijom tako da se glikozilni akceptor i katalizator pomiješaju u odgovarajućem otapalu, a zatim doda glikozilni donor. I kod ove metode participacija susjedne skupine na C-2 atomu je dominantni efekt koji utječe na anomernu konfiguraciju produkta, točnije nastajanje 1,2-*trans* glikozida. U slučaju neparticipirajuće susjedne skupine na C-2 atomu $\text{S}_{\text{N}}2$ -reakcija se promovira snižavanjem temperature te korištenjem nepolarnog otapala i slabe Lewisove kiseline kao promotora. Stoga iz β -trikloracetimidata nastaju α -glikozidi, a iz α -trikloracetimidata nastaju β -glikozidi. Porast temperature te korištenje polarnog otapala i jake Lewisove kiseline kao promotora stabilizira termodinamički stabilniji α -glikozidni produkt.

2.4. Kalorimetrijsko određivanje konstanti stabilnosti kompleksa^{47,48}

Reakcija kompleksiranja molekula gosta G i makrocikla M pri čemu nastaje kompleks MG može se opisati sljedećom jednačinom:



Standardna konstanta stabilnosti nastalog kompleksa dana je izrazom:

$$K^{\ominus} = \prod_i a_i^{v_i}, \quad (2.4.2)$$

gdje a_i predstavlja relativni aktivitet pojedine vrste prisutne u otopini ($i = G, M, MG$), koji je s ravnotežnom koncentracijom pojedine vrste povezan izrazom:

$$a_i = \frac{\gamma_i [c_i]}{c^{\ominus}}, \quad (2.4.3)$$

pri čemu je γ_i koeficijent aktiviteta pojedine vrste prisutne u otopini, a c^{\ominus} standardna koncentracija. Iz navedenih izraza slijedi da je standardna konstanta nastajanja kompleksa:

$$K^{\ominus} = \frac{\gamma_{MG} [MG] c^{\ominus}}{\gamma_M \gamma_L [M][G]}, \quad (2.4.4)$$

odnosno:

$$K^{\ominus} = \frac{\gamma_{MG} c^{\ominus}}{\gamma_M \gamma_L} K, \quad (2.4.5)$$

gdje je K koncentracijska konstanta ravnoteže. Kalorimetrijsko određivanje konstanti stabilnosti temelji se na ovisnosti promjene entalpije o doseg reakcije prema jednačini:

$$\Delta_r H = \frac{\Delta H}{\Delta \xi}. \quad (2.4.6)$$

Doseg reakcije proporcionalan je koncentraciji nastalog kompleksa;

$$\Delta \xi = [GM]V, \quad (2.4.7)$$

gdje je V ukupni volumen sustava, a $[MG]$ koncentracija nastalog kompleksa. Koncentracijska konstanta ravnoteže K može se zapisati pomoću analitičkih koncentracija gosta (c_G) i makrocikla (c_M) te ravnotežne koncentracije nastalog kompleksa $[MG]$:

$$K = \frac{[MG]}{(c_M - [M])(c_G - [MG])}. \quad (2.4.8)$$

Uvrštavanjem jednadžbe (2.4.8) u jednadžbu koja opisuje ovisnost reakcijskog dosega o koncentracijama nastalog kompleksa (2.4.7) može se izvesti sljedeći izraz:

$$\xi = \left[\frac{(Kc_M + Kc_G + 1) - \sqrt{(Kc_M + Kc_G + 1)^2 - 4K^2c_Mc_G}}{2K} \right] V. \quad (2.4.9)$$

Slijedi da je ovisnost kumulativne promjene entalpije o analitičkim koncentracijama gosta (c_G) i makrocikla (c_M) dana jednadžbom:

$$\Delta H = \Delta_r H \left[\frac{(Kc_M + Kc_G + 1) - \sqrt{(Kc_M + Kc_G + 1)^2 - 4K^2c_Mc_G}}{2K} \right] V. \quad (2.4.10)$$

Često se prilikom eksperimenta umjesto kumulativnih promjena koriste sukcesivne promjene entalpije:

$$\Delta(\Delta H) = (\Delta H_n - \Delta H_{n-1}) = \Delta_r H (\xi_n - \xi_{n-1}), \quad (2.4.11)$$

pri čemu n predstavlja redni broj dodatka titransa, a ξ_n i ξ_{n-1} reakcijske dosege pojedinog dodatka titransa. Nakon određivanja vrijednosti reakcijske entalpije i konstante ravnoteže prema navedenim izrazima standardna reakcijska Gibbsova energija te standardna reakcijska entropija mogu se izračunati pomoću temeljnih termodinamičkih relacija:

$$\Delta_r G^\ominus = -RT \ln K^\ominus, \quad (2.4.12)$$

$$\Delta_r G^\ominus = \Delta_r H^\ominus - T\Delta_r S^\ominus. \quad (2.4.13)$$

3. Eksperimentalni dio

3.1. Materijali i metode

Svi reagensi i kemikalije korišteni u sintezi bili su analitičke čistoće. Otapala korištena prilikom sinteze pročišćena su prema standardnim literaturnim postupcima.⁴⁹

Tijek reakcija, sastav frakcija i kontrola čistoće sintetiziranih spojeva ispitani su tankoslojnom kromatografijom (TLC) na pločicama sa silika gelom i fluorescentnim indikatorom 60 F 254 (5 x 10 cm, 0,25 mm, Fluka). Za kromatografska pročišćavanja na stupcu korišten je silikagel 60 (0,063-0,200 mm, Merck). Anomeri su odvojeni tankoslojnom preparativnom kromatografijom (Kieselgel 60 HF₂₅₄, Merck). Detekcija spojeva na TLC pločicama provedena je ultraljubičastim zračenjem, jodom te prskanjem s 10 %-tnom vodenom otopinom sumporne kiseline uz zagrijavanje.

¹H i ¹³C spektri nuklearne magnetske rezonancije snimljeni su pomoću instrumenata Avance 300 MHz (Bruker) i Avance 600 MHz (Bruker) u DMSO-d₆, CD₃OD i CDCl₃. Dvodimenzijski spektri nuklearne magnetske rezonancije snimljeni su u D₂O pri tri različite temperature. Kemijski pomaci (δ) izraženi su kao ppm u odnosu na tetrametilsilan (TMS) kao unutarnji standard za spektre ¹H na 0 ppm, dok su spektri ¹³C kalibrirani prema srednjem signalu otapala.

Maseni spektri (MS) pripremljenih spojeva snimani su pomoću uređaja Agilent 6410 (Agilrom) uz ionizaciju elektroraspršenjem. Analize tekućinskom kromatografijom visoke djelotvornosti (HPLC) provedene su pomoću instrumenta Agilent 1200 na Zorbax XDB C18 75 x 4,6 mm 3,5 μ m koloni uz DAD UV detektor pri valnoj duljini $\lambda = 230$ nm. Kao pokretne faze korištene su vodena otopina 0,1 % mravlje kiseline (otapalo A) i metanol (otapalo B) uz protok 0,5 mL min⁻¹. Gradijentni profil: 0 min, 10 % B; 20 min, 90 % B; 23 min, 90 % B; 23,1 min 10 % B; 25 min 10 % B. Injektiran je volumen od 10 μ L.

Infracrvene spektri (IR-spektri) su snimljeni pomoću instrumenta PerkinElmer Spectrum Two tehnikom KBr pastile za krute uzorke te pomoću pločica NaCl za tekuće uzorke (4000-400 cm⁻¹ uz razlučivanje 2 cm⁻¹). Jakost apsorpcijskih vrpca u IR-spektrima: j (jaki), sr (srednji) sl (slabi), š (široki).

Tališta su određena su uređajem Büchi Melting Point B-540 u otvorenim kapilarama.

Kompleksiranje adamantil-glikozida **M4** s β -ciklodekstrinom (β -CD) i 6-*O*-monotosil- β -ciklodekstrinom (mono-Ts- β -CD) u vodi, metanolu, formamidu i *N*-metilformamidu pomoću izotermnog titracijskog kalorimetra VP ITC Microcal. Otopine reaktanata korištene za termodinamička istraživanja pripremljene su otapanjem odgovarajućih krutina u pojedinim otapalima. Eksperimentalno određene promjene entalpije korigirane su za entalpije razrjeđenja titransa. Entalpije razrjeđenja titranda bile su u svim slučajevima zanemarive. Dobiveni podaci obrađeni su pomoću programa ORIGIN 7.5. Za svaku istraživanu reakciju mjerenja su ponovljena tri puta.

3.2. Sinteza adamantil-manozida

3.2.1. (*S*)-Metil-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzil- β -D-manopiranoziloksi)-2-metilpropanoat (*M1*)

Anomeri su odvojeni iz anomerne smjese (*S*)-metil-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzil-D-manopiranoziloksi)-2-metilpropanoata preparativnom tanskojnom kromatografijom uz silikagel kao stacionarnu fazu te smjesu otapala dietil-eter : petroleter = 1 : 1 kao mobilnu fazu. Izoliran je čisti β -anomer.

$R_f = 0,38$ (dietil-eter : petroleter = 1 : 1);

IR (CH_2Cl_2) $\nu_{\text{max}} / \text{cm}^{-1}$: 3088 sl, 3063 sl, 3030 sl ($\text{CH}_{\text{aromatski}}$); 2920 sr, 2870 sr ($\text{CH}_{\text{alifatski}}$); 1732 j ($\text{C}=\text{O}_{\text{COOMe}}$).

^1H NMR (CDCl_3) δ / ppm : 7,45-7,15 (m, 20H, H_{arom}); 4,94 (d, 1H, $J_{\text{gem}} = 12,56$ Hz, CH; Bn); 4,90 (d, 1H, $J_{\text{gem}} = 10,85$ Hz, CH; Bn); 4,80 (d, 1H, $J_{\text{gem}} = 12,51$ Hz, CH; Bn); 4,66-4,37 (m, 4H, 4CH; Bn); 4,52 (d, 1H, $J_{\text{gem}} = 10,79$ Hz, CH; Bn); 4,39 (s, 1H, H-1); 4,03-3,98 (m, 1H, H-4); 3,89-3,82 (m, 2H, H-2, H-3), 3,79-3,72 (m, 2H, OCH_2); 3,68 (s, 3H, OCH_3); 3,67-3,61 (m, 1H, H-6a); 3,50-3,41 (m, 2H, H-5, H-6b); 2,91-2,80 (m, 1H, CH), 1,18 (d, 3H, $J = 7,18$ Hz, CH_3).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ / ppm : 175,44 ($\text{C}=\text{O}$), 138,62, 138,37, 138,26; 137,08 (4C_{arom}); 128,38-127,35 (CH_{arom}), 102,00 (C1); 82,13; 75,89; 74,77; 73,18 (C2-C5); 75,13; 73,63, 73,42; 71,76 (4CH_2 ; Bn); 71,31 (C6); 69,55 (OCH_2); 51,73 (OCH_3); 40,27 (CH); 13,96 (CH_3).

ESI-MS: izračunato za $\text{C}_{39}\text{H}_{44}\text{O}_8$ 640,3; dobiveno $[\text{M} + \text{Na}]^+$ na m/z 663,3

3.2.2. (S)-3-(2,3,4,6-Tetra-O-benzil- β -D-manopiranoziloksi)-2-metilpropanska kiselina (M2)

Otopini čistog β -anomera metilnog estera **M1** (436 mg; 0,68 mmol) u 6,8 mL dioksana doda se 10 ekvivalenata natrijeve lužine ($c = 1 \text{ mol dm}^{-3}$). Reakcijska smjesa miješa se 24 h pri sobnoj temperaturi i kontrolira TLC-om u sustavu otapala dietil-eter : petroleter = 1 : 1. Po završetku reakcije, smjesa se neutralizira vodenom otopinom HCl ($c = 2 \text{ mol dm}^{-3}$). Smjesa se ekstrahira dva puta s 15 mL CHCl_3 i organski sloj se suši na bezvodnom Na_2SO_4 . Nakon filtracije, upari se otapalo i dobiven uljast produkt pročisti kromatografijom na stupcu silikagela uz gradijentno eluiranje ($\text{CHCl}_3 \rightarrow \text{CHCl}_3 : \text{CH}_3\text{OH} = 9 : 1$).

360 mg (77 %);

$R_f = 0,49$ ($\text{CHCl}_3 : \text{CH}_3\text{OH} = 9 : 1$);

IR (CH_2Cl_2) $\nu_{\text{max}} / \text{cm}^{-1}$: 3166 š (OH_{COOH}); 3062 sl, 3032 sl ($\text{CH}_{\text{aromatski}}$); 2914 sr ($\text{CH}_{\text{alifatski}}$); 1712 j ($\text{C}=\text{O}_{\text{COOH}}$).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ / ppm : 7,43-7,15 (m, 20H, H_{arom}); 4,93 (d, 1H, $J_{\text{gem}} = 12,55 \text{ Hz}$, CH; Bn); 4,88 (d, 1H, $J_{\text{gem}} = 10,98 \text{ Hz}$, CH; Bn); 4,80 (d, 1H, $J_{\text{gem}} = 12,47 \text{ Hz}$, CH; Bn); 4,51 (d, 1H, $J_{\text{gem}} = 10,67 \text{ Hz}$, CH; Bn); 4,40 (s, 1H, H-1); 4,64-4,38 (m, 4H, 4CH; Bn); 4,02-3,97 (m, 1H, H-4); 3,89-3,82 (m, 2H, H-2, H-3); 3,81-3,63 (m, 3H, H-6a, OCH_2); 3,50-3,43 (m, 2H, H-5, H-6b); 2,91-2,80 (m, 1H, CH); 1,20 (d, 3H, $J = 7,09 \text{ Hz}$, CH_3).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ / ppm : 179,41 ($\text{C}=\text{O}$); 138,51; 138,19; 138,19; 138,04 (4C_{arom}); 128,40-127,39 (CH_{arom}); 101,95 (C1); 82,11; 75,77; 74,71; 73,29 (C2-C5); 75,12; 73,75; 73,42; 71,63 (4CH_2 ; Bn); 71,39 (C6); 69,50 (OCH_2); 40,28 (CH); 13,75 (CH_3).

ESI-MS: izračunato za $\text{C}_{38}\text{H}_{42}\text{O}_8$ 626,3; dobiveno $[\text{M} - \text{H}]^-$ na m/z 625,0.

3.2.3. (S)-N-(Adamant-1-il)-3-(2,3,4,6-tetra-O-benzil- β -D-manopiranoziloksi)-2-metilpropanamid (M3)

Otopini anomerno čiste kiseline **M2** (360 mg; 0,57 mmol) u 10 mL suhog CH_2Cl_2 pri $0 \text{ }^\circ\text{C}$, doda se EDC·HCl (143,36 mg; 0,75 mmol) prethodno promiješan s Et_3N (103 μL). Smjesa se miješa 30 min pri $0 \text{ }^\circ\text{C}$, a zatim se doda HOBt (77,76 mg; 0,57 mmol) i miješa se

dodatna 2 h, pri čemu temperatura postepeno raste do sobne temperature. Doda se AMA·HCl (531 mg; 2,88 mmol) prethodno pomiješan s Et₃N (392 μL) i reakcija miješa preko noći. Reakcijska smjesa neutralizira se vodenom otopinom HCl (c = 0,5 mol dm⁻³) i ekstrahira dva puta s 10 mL CH₂Cl₂. Organski sloj ispere se s 15 mL zasićene vodene otopine NaHCO₃ i suši na bezvodnom Na₂SO₄. Nakon filtriranja otapalo se upari i produkt pročisti kromatografijom na stupcu silikagela uz CHCl₃ : MeOH = 12 : 1 kao eluens. Dobiven je spoj **M3** u obliku žućkastog ulja.

302 mg (70 %);

$R_f = 0,77$ (CHCl₃ : MeOH = 12 : 1);

IR (CH₂Cl₂) ν_{\max} / cm⁻¹: 3343 š (NH_{CONH}); 3030 sl, 3062 sl (CH_{aromatski}); 2908 j, 2851 sr (CH_{alifatski}); 1656 j (C=O_{CONH}), 1535 sr (N-C_{CONH}).

¹H NMR (CDCl₃) δ / ppm: 7,46-7,17 (m, 20H, H_{arom}); 5,80 (s, 1H, NH); 4,95 (d, 1H, $J_{\text{gem}} = 12,47$ Hz, CH; Bn); 4,90 (d, 1H, $J_{\text{gem}} = 11,00$ Hz, CH; Bn); 4,83 (d, 1H, $J_{\text{gem}} = 12,34$ Hz, CH; Bn); 4,55 (d, 1H, $J_{\text{gem}} = 11,78$ Hz, CH; Bn); 4,65-4,47 (m, 4H, 4CH; Bn); 4,39 (s, 1H, H-1); 4,06-4,00 (m, 1H, H-4); 3,93-3,87 (m, 2H, H-2, H-3); 3,83-3,70 (m, 2H, OCH₂); 3,53-3,42 (m, 3H, H-5, H-6a, H-6b); 2,55-2,44 (m, 1H, CH); 1,97 (s, 3H, 3CH; AMA); 1,92 (s, 6H, 3CH₂; AMA); 1,59 (s, 6H, 3CH₂; AMA); 1,16 (d, 3H, $J = 7,08$ Hz, CH₃).

¹³C NMR (CDCl₃) δ / ppm: 173,02 (C=O); 138,64; 138,30; 138,25; 138,08 (4C_{arom}), 128,44-127,34 (CH_{arom}); 101,34 (C1); 82,22; 75,86; 74,82; 74,02 (C2-C5); 75,13; 73,99; 73,47; 71,80 (4CH₂; Bn); 71,60 (C6); 69,62 (OCH₂); 51,62 (C, AMA); 41,57 (CH); 41,43 (CH₂; AMA), 36,32 (CH₂; AMA); 29,38 (CH; AMA); 14,25 (CH₃).

ESI-MS: izračunato za C₄₈H₅₇NO₇ 759,4; dobiveno [M + H]⁺ na m/z 760,5.

3.2.4. (S)-N-(Adamant-1-il)-3-(β-D-manopiranoziloksi)-2-metilpropanamid (M4)

Otopini konjugata **M3** (302 mg; 0,40 mmol) u 5 mL CH₂Cl₂ doda se 150 mg 10 % Pd/C i 15 mL CH₃OH. Reakcijska smjesa miješa se 24 h u atmosferi vodika pri sobnoj temperaturi i tlaku od 4 bara. Smjesa se profiltrira preko naboranog filter papira i otapalo upari. Produkt se pročisti kromatografijom na stupcu silikagela uz CH₃CN : H₂O = 5 : 1 kao eluens.

116,4 mg (73 %);

$R_f = 0,59$ (CH₃CN : H₂O = 5 : 1);

$[\alpha]_D -9,0^\circ$ (c 0,51; CH₃OH);

IR (CH₂Cl₂) ν_{\max} / cm⁻¹: 3380 š (OH); 2907 j, 2850 sr (CH_{alifatski}); 1648 j (C=O_{CONH}), 1544 sr (N-C_{CONH}).

¹H NMR (CD₃OD) δ / ppm: 7,25 (s, 1H, NH); 4,48 (d, 1H, $J_{1,2} = 0,74$ Hz, H-1); 3,88 (dd, 1H, $J_{6a,5} = 2,36$ Hz, $J_{6a,6b} = 11,75$ Hz, H-6a); 3,83 (d, 1H, $J_{2,3} = 3,17$ Hz, H-2); 3,80-3,77 (m, 1H, H-4); 3,71 (dd, 1H, $J_{6b,5} = 5,91$ Hz, $J_{6a,6b} = 11,76$ Hz, H-6b); 3,64-3,53 (m, 2H, OCH₂); 3,43 (dd, 1H, $J_{2,3} = 3,22$ Hz, $J_{3,4} = 9,39$ Hz, H-3); 3,22-3,19 (m, 1H, H-5); 2,63-2,57 (m, 1H, CH); 2,04 (s, 3H, 3CH; AMA); 2,03 (s, 6H, 3CH₂; AMA); 1,71 (s, 6H, 3CH₂; AMA); 1,02 (d, 3H, $J = 7,00$ Hz, CH₃).

¹³C NMR (CD₃OD) δ / ppm: 176,89 (C=O); 102,29 (C1); 78,34; 75,32; 72,53; 68,62 (C2-C5); 73,14 (C6); 62,88 (OCH₂); 52,92 (C; AMA); 42,96 (CH); 42,42 (CH₂; AMA); 37,58 (CH₂; AMA); 30,98 (CH; AMA); 14,45 (CH₃).

ESI-MS: izračunato za C₂₀H₃₃NO₇ 399,2; dobiveno [M + Na]⁺ na m/z 422,3.

3.3. Sinteza tosilnih donora

3.3.1. Tosil-imidazol (1)

U otopinu imidazola (1,63 g, 24 mmol) u suhom diklormetanu (7,5 mL) pri 0 °C u atmosferi dušika, doda se kap po kap, otopina *p*-toluensulfonil klorida (2 g, 10,5 mmol) u suhom diklormetanu ($V = 7,5$ mL). Reakcijska se smjesa zagrije do sobne temperature i miješa narednih 45 min. Reakcijska se smjesa zatim profiltrira kroz silikagel i ispere smjesom etil-acetata i cikloheksana = 1:1. Filtrat se ukoncentrira na rotacijskom uparivaču pri čemu dolazi do nastanka bijelog taloga koji se odfiltrira uz sniženi tlak.

1,05 g (45 %);

$R_f = 0,16$ (EtOAc : heksan) = 1 : 2

$t_r = 71 - 75$ °C

IR (KBr) ν_{\max} / cm^{-1} : 3186 sr, 3101 sr ($\text{CH}_{\text{aromatski}}$), 2923 sr ($\text{CH}_{\text{alifatski}}$), 1585 sl, 1515sl, 1494 sl, 1382 sl (SO_2).

^1H NMR (CD_3OD) δ / ppm: 8,00 (s, 1H, CH), 7,81 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz, 2CH_{Ph}), 7,34 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz, 2CH_{Ph}), 7,28 (s, 1H, CH), 7,06 (s, 1H, CH), 2,43 (s, 3H, CH_3).

^{13}C NMR (CD_3OD) δ / ppm: 146,25; 136,64; 135,05; 131,39; 130,38; 127,33; 11740; 21,66.

ESI-MS: izračunato za $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ 222,3; dobiveno $[\text{M} + \text{H}]^+$ na m/z 223,1.

3.3.2. Anhidrid *p*-toluensulfonske kiseline (2)

p-Toluensulfonil klorid (2 g, 10,5 mmol) otopi se u 12,5 mL suhog diklormetana te se u jednom obroku doda *p*-toluensulfonska kiselina (0,5 g, 2,63 mmol). Reakcijska se smjesa miješa na sobnoj temperaturi u atmosferi dušika 24 h. Reakcijska smjesa se zatim profiltrira kroz silikagel kako bi se uklonila neizreagirana kiselina. Filtrat se upari na rotacijskom uparivaču do suha pri čemu nastaje bijeli talog.

1,94 g, 56%;

$R_f = 0,51$ (EtOAc : heksan) = 1 : 2

IR (KBr) ν_{\max} / cm^{-1} : 3092 sr, 3059 sr ($\text{CH}_{\text{aromatski}}$), 2919 sr ($\text{CH}_{\text{alifatski}}$), 1927 sl, 1807 sl, 1651 sl, 1592 sl, 1488 sl (SO_2).

^1H NMR (DMSO-d_6) δ / ppm : 7,53 (d, 4H, $J = 8,1$ Hz, H-2), 7,15 (d, 4H, $J = 7,8$ Hz, H-3), 2,30 (s, 6H, CH_3).

^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ / ppm: 144,67 (C-4), 138,17 (C-1), 128,16 (C-3), 125,44 (C-2), 20,71 (C-5).

3.4. Sinteza 6-O-monotosil- β -ciklodekstrina

3.4.1. Tosiliranje β -ciklodekstrina anhidridom *p*-toluensulfonske kiseline

β -Ciklodekstrin (200 mg, 0,17 mmol) i anhidrid *p*-toluensulfonske kiseline (**2**) (86 mg, 0,25 mmol) pomiješaju se u 10 ml vode te se reakcijska smjesa miješa 90 minuta u atmosferi dušika na sobnoj temperaturi. Doda se otopina natrijeve lužine ($c = 2,5 \text{ mol dm}^{-3}$, 870 μL). Reakcijska smjesa se miješa još 10 minuta. Zaostali talog se profiltrira preko stupca slikagela, a u filtrat se doda otopina NH_4Cl do $\text{pH} = 6,5$. Nastali talog (61 mg, 28 %) se ofiltrira uz sniženi tlak.

3.4.2. Tosiliranje β -ciklodekstrina tosil-kloridom

β -Ciklodekstrin (200 mg, 0,17 mmol) suspendira se u 1,8 mL vode te se dodan 0,7 mL vodene otopine NaOH ($c = 2,5 \text{ mol dm}^{-3}$). Nakon 5 minuta doda se tosil-klorid (50,4 mg, 0,26 mmol). Dobivena suspenzija se miješa 1h kod sobne temperature. Talog se odfiltrira, a filtrat propusti kroz ionski izmjenjivač Dowex (H^+ oblik). Istaloženi produkt se odfiltrira pomoću Büchnerovog lijevka te ispere 3 puta s 0,5 mL vode. Dobiveno je 25 mg produkta (11 %).

3.4.3. Tosiliranje β -ciklodekstrina tosil-imidazolom

β -Ciklodekstrin (200 mg, 0,17 mmol) se pomiješa s 2 mL vode. Nastala suspenzija se miješa 10 minuta na sobnoj temperaturi. Doda se NaOH (70 mg, 1,7 mmol) te tosil-imidazol (**1**) (0,17 mmol). Reakcijska smjesa se miješa naredna 2 sata. Uz hlađenje se doda vodena otopina HCl ($c = 2 \text{ mol dm}^{-3}$) do $\text{pH} = 5$. Nastali talog se odfiltrira uz sniženi tlak i ispere s 3 mL vode i 3 mL acetona. Nakon prekrizacije iz vode ($\theta = 85 \text{ }^\circ\text{C}$), talog (55 mg, 25%) se otopi u 138 mL vode (koncentracija 40 mg / 100 mL) te profiltrira kroz membranski filter od 0,22 μm . Ukoncentriravanjem otopine dobiven je bijeli talog.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ / ppm : 7,76 (d, 2H, $J = 8,2 \text{ Hz}$, H_{arom}), 7,44 (d, 2H, $J = 8,1 \text{ Hz}$, H_{arom}), 5,73 (br s, 14 H, 7 OH-2, 7 OH-3), 4,84 (m, 5H, 5 H-1^{II-VII}), 4,77 (m, 2H, H-1^{II-VII}) i

H-1^I), 4,45 (br s, 6H, 6 OH-6), 4,33 (d, 1H, $J_{6a-6b} = 11,1$ Hz, H-6a^I), 4,20 (dd, 1H, $J_{6a-6b} = 11,1$ Hz, $J_{5-6b} = 6,4$ Hz, H-6b^I), 3,65-3,18 (m, 40H, 6 H-6a^{II-VII}, 6 H-6b^{II-VII}, 7 H-3^{I-VII}, 7 H-4^{I-VII}, 7 H-5^{I-VII}, 7 H-2^{I-VII}), 2,43 (s, 3H, CH₃).

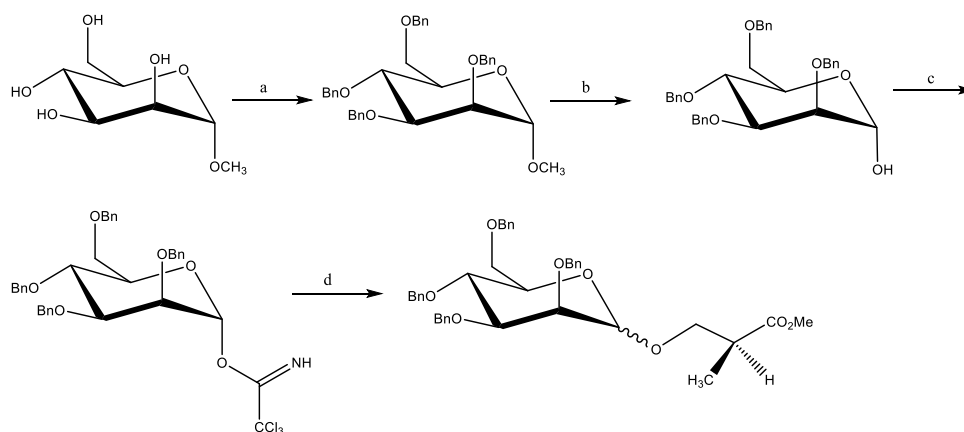
¹³C NMR (DMSO-d₆) δ / ppm: 144,66 (C_{arom}), 132,59 (C_{arom}), 129,75 (2 CH_{arom}), 127,44 (2 CH_{arom}), 101,13-101,18 (7 C1), 81,55-80,56 (7 C4), 72,96-71,78 (7 C3, 7 C2, 6 C5), 69,59 (C6), 68,80 (C5), 59,82-59,20 (6 C6), 21,08 (CH₃).

ESI-MS: izračunato za C₄₉H₇₆O₃₇S 1288,4; dobiveno [M + H]⁺ na m/z 1289,6.

4. Rezultati i rasprava

4.1. Priprava adamantil-glikozida

Polazni spoj korišten u sintezi adamantil-manozida, metilni ester (*S*)-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzil- β -D-manopiranoziloksi)-2-metilpropanske kiseline **M1** sintetiziran je u laboratoriju Zavoda za organsku kemiju u četiri sintetska koraka koja su prikazana na shemi 7.

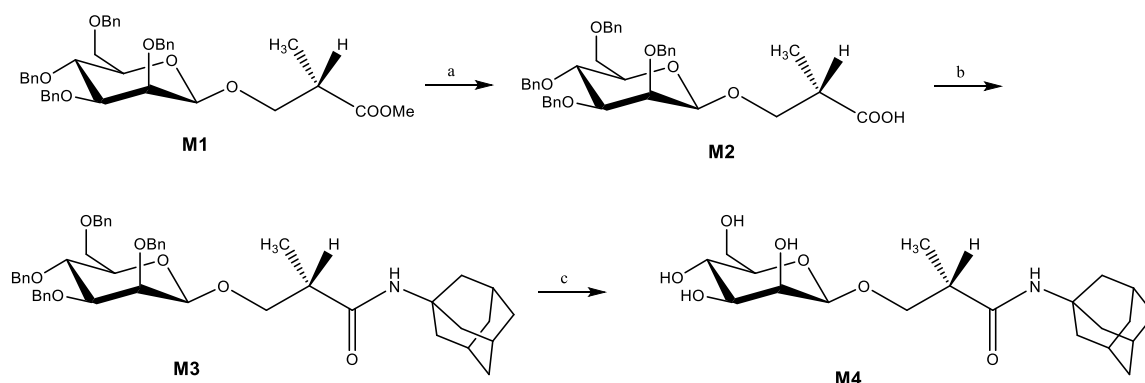


Shema 7. (a) BnCl, KOH, dioksan.; (b) H₂SO₄ ($c = 3 \text{ mol dm}^{-3}$), AcOH (konc.), (c) DBU, Cl₃CCN, DCM, (d) metilni ester (*S*)-3-hidroksi-2-metilpropanske kiseline, TMSOTf, CH₂Cl₂.

U prvom koraku je na slobodne hidroksilne skupine metil- α -D-manopiranozida uvedena benzilna zaštita, a zatim je metil-2,3,4,6-tetra-*O*-benzil- α -D-manopiranozid podvrgnut kiseljoj hidrolizi. Reakcijom dobivene 2,3,4,6-tetra-*O*-benzil-D-manopiranoze i trikloracetitrila uz diaza(1,3)biciklo[5.4.0]undekan (DBU) priređen je glikozil-donor, manozil-trikloracetimidat, koji je u sljedećem koraku u reakciji s metil-(*S*)-3-hidroksi-2-metilpropanoatom i katalitičkom količinom TMSOTf pri 0 °C u diklormetanu preveden u željeni *O*-glikozid.

Glikozilacija pri navedenim reakcijskim uvjetima rezultirala je anomernom smjesom odgovarajućih *O*-manozida. Veći udio α -manozida objašnjava se njegovom većom termodinamičkom stabilnošću koja je posljedica snažnog anomernog efekta.⁴⁶ β -anomer priređen je S_N2 reakcijom iz α -trikloracetimidata. Inverziji konfiguracije pogodovala je neparticipirajuća benzilna skupina na C-2 položaju.

U prethodnim istraživanjima ispitan je utjecaj vrste šećera, konfiguracije na anomernom centru i apsolutne konfiguracije na poveznici između šećerne i adamantanske podjedinice na termodinamiku kompleksiranja s β -ciklodekstrinom u vodi pri 25 °C. Pokazano je da su razlike u termodinamičkim parametrima kompleksiranja vrlo male,⁹ stoga je za daljnja istraživanja odabran amantil-glikozid (*S*)-*N*-(adamant-1-il)-3-(β -D-manopiranoziloksi)-2-metilpropanamid (**M4**). Bilo je potrebno iz anomerne smjese izolirati čisti β -anomer **M1** s kojim se dalje krenulo u sintezu **M4** (shema 8).



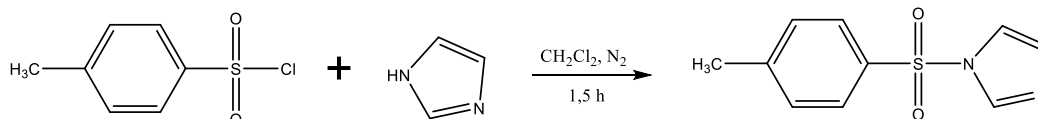
Shema 8. Sinteza **M4**; (a) NaOH ($c = 1 \text{ mol dm}^{-3}$), dioksan, 77 %; (b) (i) EDC·HCl, Et₃N, CH₂Cl₂; (ii) HOBt; (iii) AMA·HCl, Et₃N, 70 %; (c) H₂ (g), 10 % Pd/C, MeOH, 73 %.

Sinteza i izolacija spoja **M4** prikazana u ovom radu malo se razlikuje od literaturno opisane.²⁴ Spoj **M1** dobiven je odvajanjem anomera preparativnom tankoslojnom kromatografijom uz silikagel kao stacionarnu fazu i dietil-eter : petroleter = 1 : 1 kao eluens. Struktura spoja **M1** potvrđena je spektrometrijom masa (dobiven je molekulski ion $[M+Na]^+$ na m/z 663,3), ¹H NMR i ¹³C NMR spektroskopijom, IR spektroskopijom (istezanje C=O_{COOMe} na 1732 cm⁻¹) te tankoslojnom kromatografijom (usporedbom sa standardom). Saponifikacijom anomerno čistog **M1** u dioksanu dobivena je manozilirana karboksilna kiselina **M2** u iskorištenju 77 %. Spoj **M2** je pročišćen gradijentnom kromatografijom koja se pokazala bržom i učinkovitijom od prethodno objavljenog izokratnog eluiranja. Identificiran je na temelju TLC usporedbe sa standardom, MS-a (molekulski ion $[M-H]^-$ na m/z 625,0) te IR spektroskopijom. U IR spektru spoja **M2** javlja se vrpca na 1712 cm⁻¹ koja odgovara istežanju C=O_{COOH} veze te široka vrpca na 3166 cm⁻¹ koja odgovara vibraciji hidroksilne skupine (OH_{COOH}).

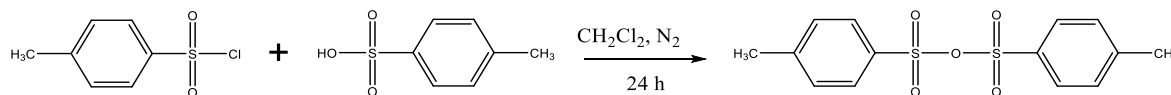
Za konjugaciju **M2** s 1-aminoadamantanom (AMA) bilo je potrebno prethodno aktivirati karboksilnu skupinu na odgovarajući način. Najboljom se pokazala EDC·HCl / HOBt metoda u kojoj se koristi karbodiimidni reagens, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)karbodiimid (EDC·HCl) uz hidrosibenzotriazol (HOBt) kao aditiv. U ovom postupku dolazi do *in situ* aktivacije karboksilnog ugljikovog atoma i potom stvaranja amidne veze. Glikokonjugat **M3** dobiven je u dobrom iskorištenju (70 %). Identificiran je upotrebom spektrometrije masa (molekulski ion $[M+H]^+$ na m/z 760,5), IR spektroskopijom (karakteristične vrpce na 3343 cm^{-1} (NH_{CONH}), 1656 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}_{\text{CONH}}$), 1535 cm^{-1} ($\text{N}-\text{C}_{\text{CONH}}$)) te tanskoslojnom kromatografijom (usporedbom sa standardom). U posljednjem stupnju provedena je deprotekcija. Benzilna zaštita s hidroksilnih skupina uklonjena je hidrogenolizom uz paladij (10 %) na ugljenu u dobrom iskorištenju (73 %). Strukturna karakterizacija konačnog produkta **M4** provedena je usporedbom sa standardom koristeći tankoslojnu kromatografiju, zatim spektrometrijom masa (dobiven je molekulski ion $[M+Na]^+$ na m/z 422,3) te IR, ^1H i ^{13}C NMR spektroskopskim metodama.

4.2. Priprava 6-O-monotosil- β -ciklodekstrina (monoTs- β -CD)

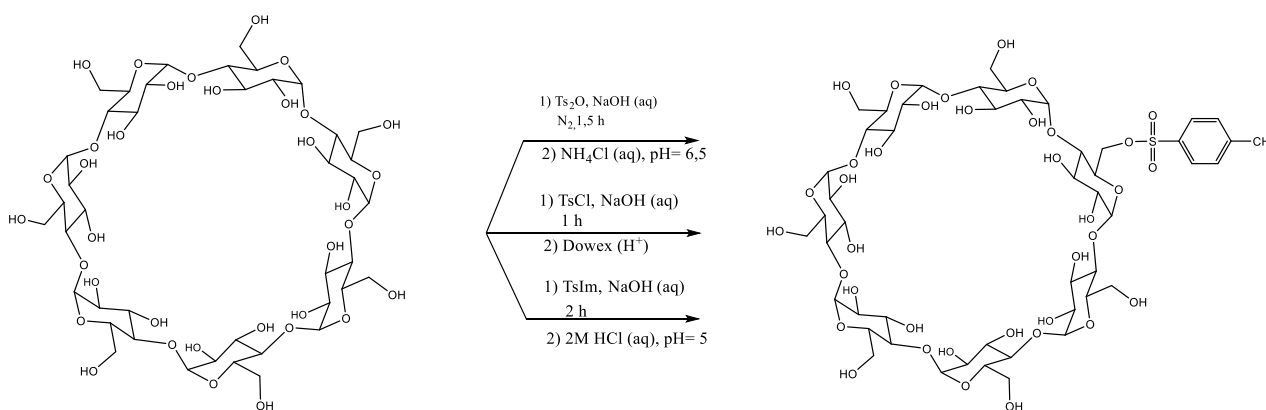
6-O-Monotosil- β -ciklodekstrin jedan je od najvažnijih međuprodukata u sintezama supstituiranih β -ciklodekstrina. Provedba monotosiliranja β -ciklodekstrina je izazovna zbog niske selektivnosti, malog prinosa te složenog pročišćavanja. U ovom radu ispitan je utjecaj vrste tosilnog donora na selektivnost uvođenja jedne tosilne skupina na primarni obod β -ciklodekstrina. Sintetizirani su tosilni donori 1-(*p*-toluensulfonil)imidazol (**TsIm**) te anhidrid *p*-toluensulfonske kiseline (**Ts₂O**) supstitucijskim reakcijama polazeći iz tosil-klorida te imidazola (shema 9), odnosno *p*-toluensulfonske kiseline (shema 10). Sinteza 1-(*p*-toluensulfonil)imidazola (**TsIm**) provedena je uz iskorištenje reakcije od 45 % dok je sinteza anhidrida *p*-toluensulfonske kiseline (**Ts₂O**) provedena uz iskorištenje reakcije od 56 %. Tosilni donori identificirani su na temelju tankoslojne kromatografije, spektrometrije masa te ^1H i ^{13}C NMR spektroskopije.



Shema 9. Sinteza 1-(p-toluensulfonyl)imidazola (TsIm)

Shema 10. Sinteza anhidrida p-toluensulfonske kiseline (Ts₂O)

Prilikom sinteze 6-*O*-monotosil- β -ciklodekstrina (**monoTs- β -CD**) ispitan je utjecaj vrste i molarnog omjera tosilnog donora na selektivnost uvođenja jedne tosilne skupina na primarni obod β -ciklodekstrina. Shema pripreve 6-*O*-monotosil- β -ciklodekstrina iz različitih tosilnih donora prikazana je na slici 5. U Tablici 4. prikazana je selektivnost uvođenja jedne tosilne skupine na primarnu hidroksilnu skupinu β -ciklodekstrina.

Slika 5. Priprava 6-*O*-monotosil- β -ciklodekstrina iz različitih tosilnih donoraTablica 3. Selektivnost uvođenja jedne tosilne skupine na primarnu hidroksilnu skupinu β -ciklodekstrina

tosilni donor (broj ekvivalenta)	iskorištenje ^a (%)	relativan omjer mono-Ts- β -CD i di-Ts- β -CD ^b
Ts ₂ O (1,5 ekv.)	28	3,9 : 1
TsIm (1 ekv.)	25	10,0 : 1
TsIm (1,5 ekv.)	30	4,1 : 1
TsCl (1,5 ekv.)	11	2,1 : 1

^a iskorištenje nakon prekrizacije iz vode ($\theta \approx 85$ °C)

^b određen iz HPLC kromatograma

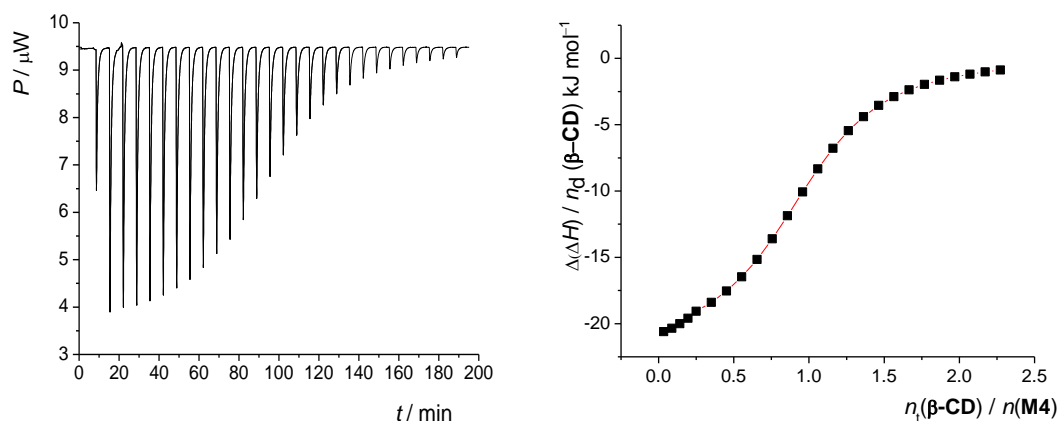
U svim provedenim reakcijama kao nusprodukti javljaju se neizreagirani β -ciklodekstrin te ditosiliran derivat β -ciklodekstrina. Najboljim tosilnim donatorom pokazao se 1-(p-toluensulfonil)imidazol (**TsIm**), osobito kada su u reakciji korištene ekvimolarne količine reaktanata. U navedenim uvjetima nastaje najmanje sporednog produkta (ditosiliranog β -ciklodekstrina). Uklanjanje neizreagiranog β -ciklodekstrina provedeno je prekrizacijom produkta iz vode, dok je trag nastalog ditosil- β -ciklodekstrina uklonjen filtriranjem vodene otopine sirovog monotosil- β -ciklodekstrina, masene koncentracije 40 mg u 100 mL vode, kroz membranski filter od 0,22 μm . Struktura 6-*O*-monotosil- β -ciklodekstrina potvrđena je spektrometrijom masa (molekulski ion $[\text{M}+\text{H}]^+$ na m/z 1289,6) te ^1H NMR i ^{13}C NMR spektroskopskim metodama koje su jednoznačno potvrdile prisutnost samo jedne tosilne skupine na primarnom obodu β -ciklodekstrina.

4.3. Utjecaj solvatacije na reakcije kompleksiranja adamantil-glikozida **M4** s β -ciklodekstrinom pri 25 °C

Utjecaj solvatacije na termodinamiku kompleksiranja spoja **M4** s β -ciklodekstrinom pri istražen je mikrokalorimetrijski u vodi, formamidu i *N*-metilformamidu. Ispitivanje kompleksiranja s β -ciklodekstrinom u metanolu nije bilo moguće provesti zbog slabe topljivosti β -ciklodekstrina u navedenom otapalu.

4.3.1. Otapalo voda

Na slici 6. a) prikazan je termogram jedne od mikrokalorimetrijskih titracija spoja **M4** s β -ciklodekstrinom u vodi. Pripadna ovisnost sukcesivnih promjena entalpije podijeljenih s množinom ciklodekstrina o množinskom omjeru titransa i titranda dana je na slici 6. b). Eksperimentalne vrijednosti prikazane su simbolima, a vrijednosti izračunate pomoću utočnjenih parametara (K i $\Delta_r H^\ominus$) punom crvenom linijom. Standardne reakcijske entalpije, entropije, Gibbsove energije i ravnotežne konstante reakcija kompleksiranja, dobivene obradom podataka prikupljenih tijekom triju titracija, prikazane su u tablici 5.



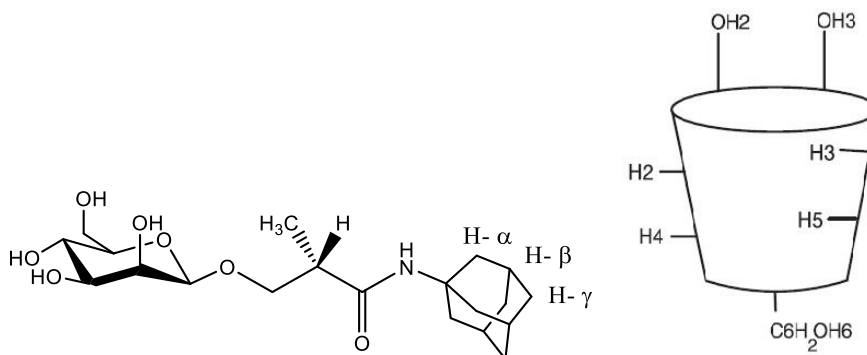
Slika 6. a) Termogram mikrokalorimetrijske titracije **M4** ($c_0 = 6 \cdot 10^{-4}$ mol dm $^{-3}$, $V_0 = 1,42$ mL) s **β -CD** ($c = 5 \cdot 10^{-3}$ mol dm $^{-3}$) u vodi pri $(25,0 \pm 0,1)$ °C. b) Sukcesivne promjene entalpije podijeljene s množinom β -ciklodekstrina u ovisnosti o omjeru množine titransa i titranda. ■ eksperimentalne vrijednosti; - izračunate vrijednosti.

Tablica 4. Termodinamički parametri kompleksiranja **M4** s β -ciklodekstrinom u vodi pri 25 °C.

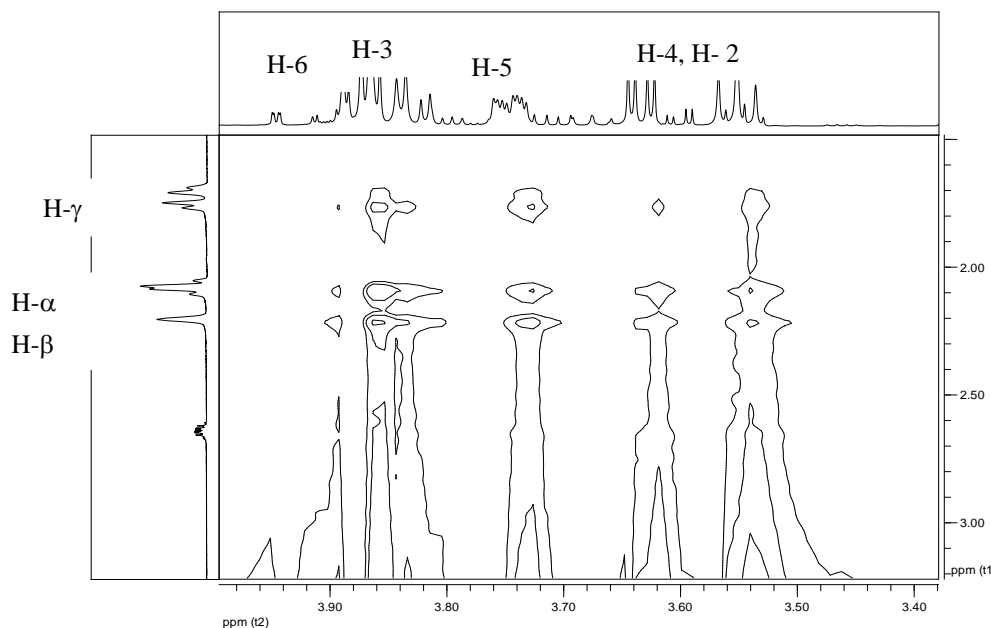
Titracija	$\lg K^\ominus$	$(\Delta_r H^\ominus / \text{kJ mol}^{-1})$	$(\Delta_r S^\ominus / \text{J K}^{-1} \text{mol}^{-1})$
1	4,567	-22,1	13,3
2	4,568	-21,7	15,1
3	4,586	-21,9	14,0
$X \pm \text{SE}$	$4,577 \pm 0,005$	$-21,9 \pm 0,1$	$14,1 \pm 0,5$

X = aritmetička sredina, SE = standardna pogreška aritmetičke sredine

Kako se može primijetiti slaganje je eksperimentalnih i izračunatih podataka vrlo dobro. Valja uočiti zamjetan porast promjene entalpije u blizini točke ekvivalencije što upućuje na relativno snažno vezivanje gosta i β -ciklodekstrina. Iz podataka u tablici 5 može se zaključiti da je ispitana reakcija kompleksiranja entalpijski i entropijski povoljna (uz izbor standardnog sastava $c^\ominus = 1 \text{ mol dm}^{-3}$). Međutim, entalpijski je doprinos je standardnoj reakcijskoj Gibbsovoj energiji bitno značajniji od entropijskog doprinosa. Rezultati istraživanja strukture kompleksa dvodimenzijском NMR spektroskopijom (ROESY) (slika 7) ukazuju na potpuno inkluziju adamantanske podjedinice u šupljinu ciklodekstrina uz vrlo slabu participaciju atoma poveznice i šećerne podjedinice u procesu kompleksiranja.



Slika 7a). Vodikovi atomi adamantanske podjedinice spoja **M4** i vodikovi atomi unutrašnjosti β -ciklodekstrina.



Slika 7b). ROESY NMR spektar kompleksa spoja **M4** s β -ciklodekstrinom u D_2O pri 25,0 °C

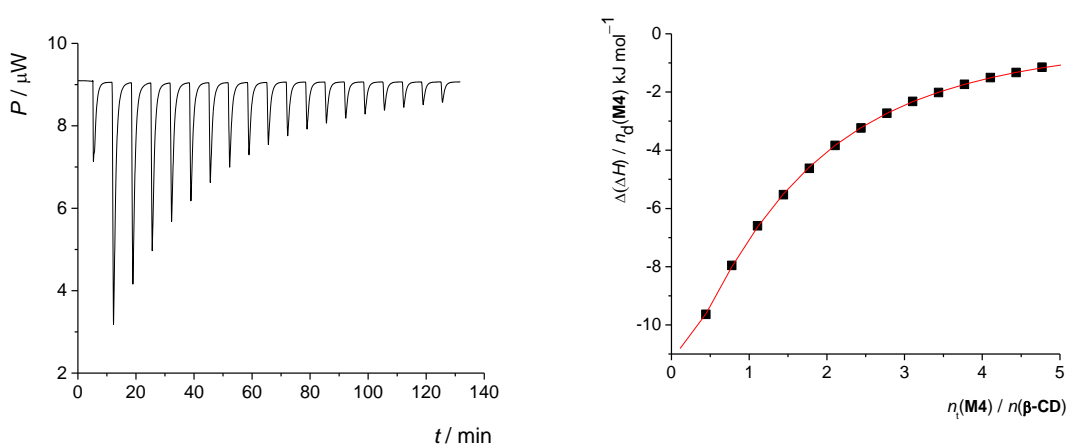
Hidrofilni dio molekule gosta izložen je molekulama otapala na širem sekundarnom obodu (takozvani sekundarni tip kompleksa¹). Navedeni je rezultat očekivan budući da su istraživanja kompleksacijskih sposobnosti β -ciklodekstrina ukazala na termodinamički povoljniju inkluziju adamantanske podjedinice u sekundarnim u odnosu na primarne kompleks.¹³ Iznimno povoljna entalpija kompleksiranja gosta **M4** s β -ciklodekstrinom u skladu je s pojašnjenjem termodinamičkih parametara kompleksiranja hidrofobnom hidratacijom makrocikla.^{3,4,1} Naime, uslijed potpune inkluzije adamantanske podjedinice u β -CD zbiva se otpuštanje „visoko energijskih“ molekula vode smještenih u hidrofobnoj unutrašnjosti makrocikla. Prilikom tumačenja iznosa $\Delta_r H^\ominus$ svakako valja uzeti u obzir i energetiku desolvatacije adamantana, odnosno interakcije gosta i domaćina ostvarene u nastalom inkluzijskom kompleksu. Uzevši u obzir činjenicu da atomi vodika adamantana ostvaruju interakcije s atomima vodika smještenih u šupljini ciklodekstrina nije za očekivati da će navedeni način vezivanja rezultirati značajnim entalpijskim doprinosom kompleksiranju. Međutim, zbog veličine adamantanske podjedinice navedeni doprinos energetici kompleksiranja zasigurno nije u potpunosti zanemariv.¹¹

Kako je navedeno u Uvodu, doprinos desolvatacije adamantana entalpiji kompleksiranja teže je procijeniti s obzirom da reorganizacija molekule vode oko tako hidrofobnog soluta može,

ali i ne mora dovesti do jačih interakcija između molekula vode uključenih u solvataciju u odnosu na molekule vode u vodi. Endotermne entalpije transfera adamantana iz nestrukturiranih u vodikovim vezama povezanim organskim otapalima ($\Delta_{tr}H^\ominus$ adamantana iz cikloheksana u etanol, odnosno metanol iznose $4,08 \text{ kJ mol}^{-1}$ i $6,80 \text{ kJ mol}^{-1}$)⁵¹ upućuju na entalpijski povoljan doprinos desolvataciji. S druge strane, povoljna reakcijska entropija kompleksiranja ukazuje na smanjenu mobilnost otapala oko adamantana. Naime, stvaranje jedne čestice iz dvije entropijski je iznimno nepovoljan proces. Valja napomenuti da su i nedavna istraživanja hidratacije derivata adamantana metodama molekulske dinamike ukazala na znatnu reorganizaciju molekula vode koje sudjeluju u hidrataciji adamantanske podjedinice.⁵² O utjecaju dehidratacije adamantana na proces kompleksiranja biti će detaljnije govora u poglavlju 4.5. u kojemu su opisani rezultati istraživanja reakcije pri višim temperaturama.

4.3.2. Otapalo formamid

Titracija spoja **M4** s β -ciklodekstrinom u formamidu (slika 8) vrlo jasno upućuje na manji afinitet tog spoja prema gostu nego li u vodi. Usporedbom standardnih parametara termodinamičkih parametara kompleksiranja u formamidu (tablica 6) s odgovarajućim podacima za vodu (tablica 5) može se zaključiti da su navedene razlike posljedica znatnih razlika u standardnim reakcijskim entropijama kompleksiranja.



Slika 8.a) Termogram mikrokalorimetrijske titracije β -CD ($c_0 = 4 \cdot 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 1,42 \text{ mL}$) s **M4** ($c = 1 \cdot 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$) u formamidu pri $(25,0 \pm 0,1) \text{ }^\circ\text{C}$. b) Sukcesivne promjene entalpije podijeljene s množinom **M4** u ovisnosti o omjeru množine titransa i titranda. ■ eksperimentalne vrijednosti; - izračunate vrijednosti.

Tablica 5. Termodinamički parametri kompleksiranja **M4** s β -ciklodekstrinom u formamidu pri 25 °C.

Titracija	$\lg K^\ominus$	$(\Delta_r H^\ominus / \text{kJ mol}^{-1})$	$(\Delta_r S^\ominus / \text{J K}^{-1} \text{mol}^{-1})$
1	3,240	-25,8	-33,5
2	3,235	-29,0	-35,2
3	3,227	-29,1	-35,8
$X \pm \text{SE}$	$3,240 \pm 0,007$	-28 ± 1	$-34,8 \pm 0,7$

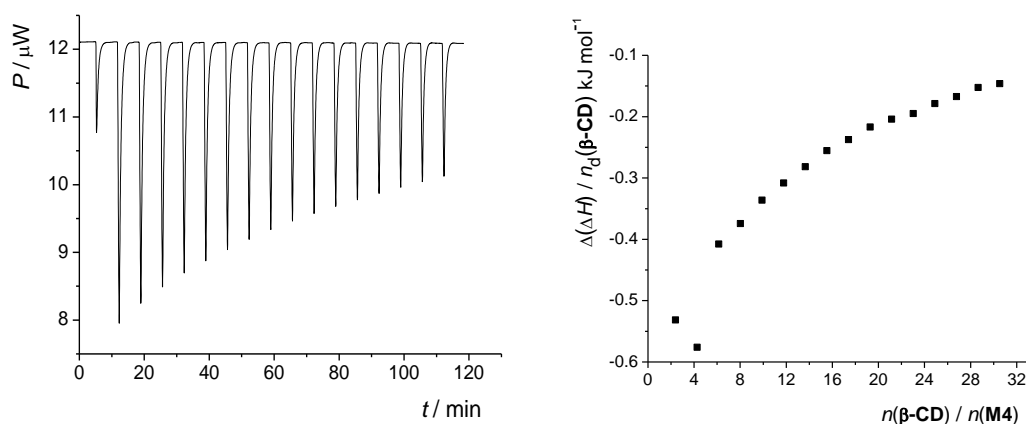
X = aritmetička sredina, SE = standardna pogreška aritmetičke sredine

Naime, nastanak kompleksa entalpijski je povoljniji u formamidu u odnosu na vodu, međutim vrijednost $\Delta_r S^\ominus$ je u formamidu negativna, a u vodi pozitivna. Razlike u kompleksacijskim sposobnostima ciklodekstrina u formamidu i vodi najvjerojatnije su posljedica razlika u solvataciji reaktanata u istraživanim otapalima. Za potvrdu navedene tvrdnje valjalo bi provesti detaljna istraživanja strukture kompleksa u formamidu dvodimenzijskim tehnikama spektroskopije NMR, poput onih provedenih u vodi (poglavljje 4.3.1). Međutim, za očekivati je sličnu strukturu kompleksa u formamidu kao u vodi. Na navedeni zaključak upućuje povoljnija solvatacija ciklodekstrina u formamidu¹⁷ i struktura kompleksa u vodi. U protivnome, šećerna bi podjedinica i hidrofilna poveznica gosta mogle ostvariti interakcije s hidroksilnim skupinama makrocikla.

Povoljnija reakcijska entalpija kompleksiranja u formamidu u odnosu na vodu može se protumačiti jačim vodikovim vezama u formamidu ($\Delta_{\text{vap}} H^\ominus(\text{formamid}, 25 \text{ °C}) / \text{kJ mol}^{-1} = -70,8^{38}$; $\Delta_{\text{vap}} H^\ominus(\text{voda}, 25 \text{ °C}) / \text{kJ mol}^{-1} = -44^{39}$), iako je broj molekula formamida koje solvativiraju molekule gosta i domaćina manji u odnosu na broja molekula vode koje solvativiraju reaktante u vodi. U prilog navedenoj tvrdnji mogu se navesti i kalorimetrijska istraživanja solvatacije hidrofobnih spojeva (benzen, heksan, heksen) u vodi i formamidu koja su ukazala na povoljne entalpije transfera svih navedenih specija iz formamida u vodu, premda su navedeni spojevi slabije topljivi u vodi nego u formamidu. Sukladno tome, negativna se vrijednost $\Delta_r S^\ominus$ za reakciju **M4** s β -ciklodekstrinom može protumačiti gubitkom translacijske entropije uslijed procesa kompleksiranja (Entropije transfera cikličkih ugljikovoda i benzena iz vode u formamid su negativne.⁵³) Iz usporedbe termodinamičkih parametara kompleksiranja **M4** s β -ciklodekstrinom može se zaključiti da desolvatacija hidrofobnih vrsta u formamidu, za razliku od desolvatacije u vodi, ne uzrokuje znatno smanjenje entropije molekula otapala koje sudjeluju u solvataciju u usporedbi s *bulkom*.

4.3.2. Otapalo *N*-metilformamid

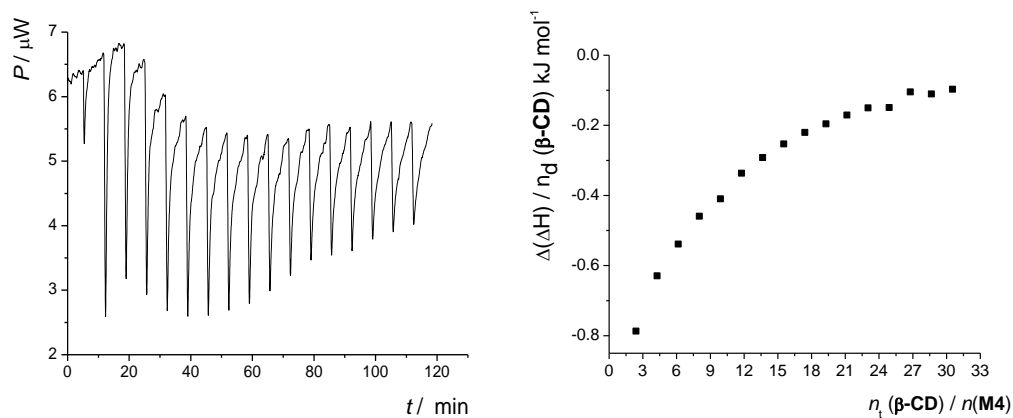
Termogram titracije adamantil-glikozida **M4** s β -ciklodekstrinom u *N*-metilformamidu pri 25 °C prikazan je na slici 9a), a pripadna ovisnost sukcesivnih promjena entalpija podijeljenih s množinom titransa dana je na slici 9b).



Slika 9.a) Termogram mikrokalorimetrijske titracije **M4** ($c_0 = 4 \cdot 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 1,42 \text{ mL}$) s $\beta\text{-CD}$ ($c = 6 \cdot 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$) u *N*-metilformamidu pri $(25,0 \pm 0,1) \text{ }^\circ\text{C}$. b) Sukcesivne promjene entalpije podijeljene s s množinom β -ciklodekstrina u ovisnosti o omjeru množine titransa i titranda.

Iz dobivenih eksperimentalnih podataka evidentno je znatno smanjenje afiniteta makrocikla za kompleksiranje istraživanog adamantil-glikozida u *N*-metilformamidu u odnosu na formamid i na vodu budući da su entalpije uzrokovane dodatkom ciklodekstrina u otopinu **M4** bliske nuli. Na temelju kalorimetrijskih rezultata prikupljenih u sva tri do navedena otapala može se zaključiti da je glavni termodinamički doprinos procesu kompleksiranja spojeva adamantana s ciklodekstrinom reorganizacija molekula otapala uslijed desolvatacije gosta i šupljine domaćina. U suprotnome nastanak kompleksa mogao bi se zamijetiti i u *N*-metilformamidu. Strukturiranost otapala, inducirana jakim međumolekulskim vodikovim vezama, pritom je od presudne važnosti. Budući da porastom temperature vodikove veze između molekula otapala postaju sve slabije, proces kompleksiranja adamantan-glikozida s β -ciklodekstrinom u *N*-metilformamidu dodatno je istražen i pri 5 °C (slika 10). Kako se može zamijetiti, rezultati mikrokalorimetrijskih istraživanja pri navedenoj temperaturi slični su onima dobivenima pri 25 °C. Drugim riječima,

uređenost *N*-metilformamida (jakost i raspored međumolekulskih vodikovih veza) nije dostatna za nastanak stabilnih inkluzijskih kompleksa istraživanog gosta i domaćina 5 °C.

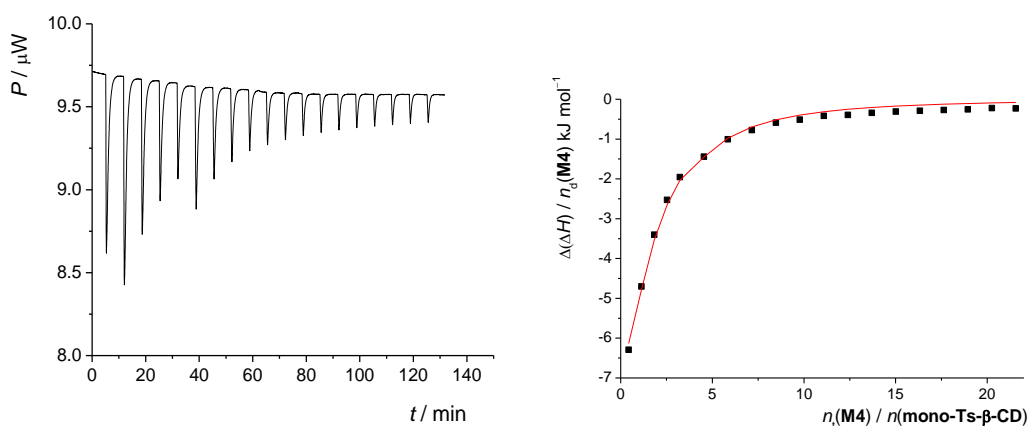


Slika 10.a) Termogram mikrokalorimetrijske titracije **M4** ($c_0 = 4 \cdot 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 1,42 \text{ mL}$) s **β -CD** ($c = 6 \cdot 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$) u *N*-metilformamidu pri $(5,0 \pm 0,1) \text{ }^\circ\text{C}$. b) Sukcesivne promjene entalpije podijeljene s množinom β -ciklodekstrina u ovisnosti o omjeru množine titransa i titranda.

4.4. Utjecaj solvatacije na reakcije kompleksirana adamantil-glikozida **M4** s 6-O-monotosil- β -ciklodekstrinom pri 25 °C

4.4.1. Otapalo voda

Kalorimetrijski podatci prikupljeni tijekom jedne od titracija sintetskog derivata ciklodekstrina s adamantil-glikozidom **M4** u vodi prikazani su na slici 11. Vrijednosti termodinamičkih veličina reakcije kompleksiranja, dobivene obradom podataka prikupljenih tijekom triju titracija, prikazane su u tablici 7. Usporedbom dobivenih rezultata s onima za kompleksiranje **M4** s β -ciklodekstrinom (slika 6 i tablica 5) može se zaključiti da uvođenje tosilne skupine na primarni obod β -ciklodekstrina umanjuje njegov afinitet prema istraživanom gostu.



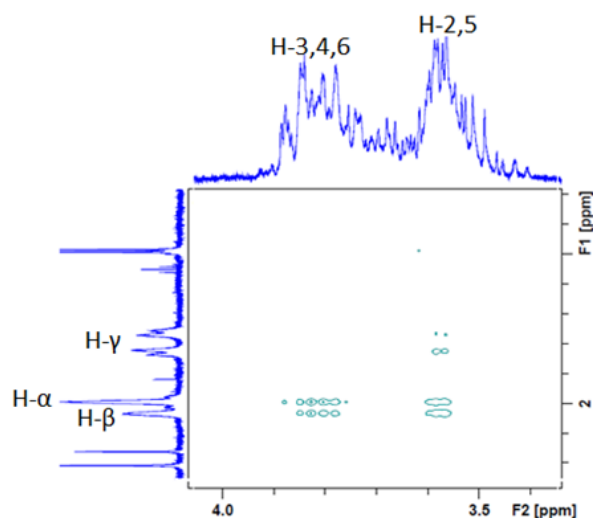
Slika 11. a) Termogram mikrokalorimetrijske titracije **mono-Ts- β -CD** ($c_0 = 7 \cdot 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 1,42 \text{ mL}$) s **M4** ($c = 9 \cdot 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) u vodi pri $(25,0 \pm 0,1) \text{ }^\circ\text{C}$. b) Sukcesivne promjene entalpije podijeljene s množinom **M4** u ovisnosti o omjeru množine titransa i titranda. ■ eksperimentalne vrijednosti; - izračunate vrijednosti.

Tablica 6. Termodinamički parametri kompleksiranja **M4** s **mono-Ts- β -CD** u vodi pri 25°C.

Titracija	$\lg K^\ominus$	$(\Delta_r H^\ominus / \text{kJ mol}^{-1})$	$(\Delta_r S^\ominus / \text{J K}^{-1} \text{ mol}^{-1})$
1	3,808	-22,4	-2,11
2	3,800	-22,0	-0,987
3	3,785	-22,0	-1,18
$X \pm \text{SE}$	$3,798 \pm 0,007$	$-22,1 \pm 0,1$	$-1,4 \pm 0,3$

X = aritmetička sredina, SE = standardna pogreška aritmetičke sredine

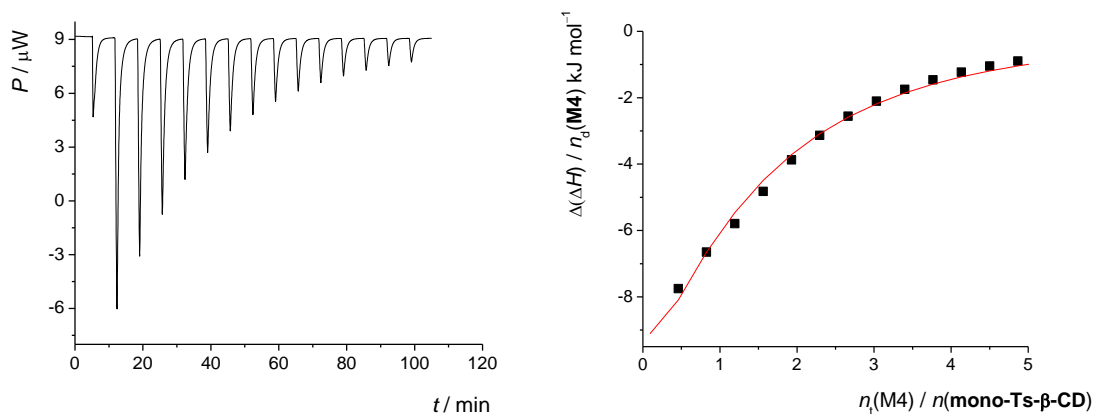
Zanimljivo, reakcijska entalpije kompleksiranja sa sintetskim derivatom vrlo je bliska vrijednosti određenoj za kompleksiranje gosta s β -ciklodekstrinom. Suprotno, vrijednost je reakcijske entropije kompleksiranja sa **mono-Ts- β -CD** bitno manja od one za kompleksiranje s prirodnim makrociklom. Rezultati istraživanja strukture kompleksa NMR spektroskopijom ukazuju na potpunu inkluziju adamantanske podjedinice u šupljinu 6-*O*-monotosil- β -ciklodekstrina. U ROESY NMR spektru (slika 12) vidljivi su signali koji su posljedica prostorne interakcije adamantanskih protona (H- α , H- β , H- γ) s vodikovim atomima koji se nalaze u unutrašnjosti 6-*O*-monotosil- β -ciklodekstrina (H-3, H-5). Zanimljivo, uslijed inkluzije adamanatana i ciklodekstrinsku šupljinu dolazi do promjene kemijskih pomaka vodikovih atoma tosilne skupine što ukazuje na promjenu orijentacije aromatskog supstituenta na ciklodekstrinu, koja bi barem djelomično mogla pojasniti razlike u standardnim entropijama kompleksiranja s prirodnim i sintetskim derivatom ciklodekstrina. Slične konformacijske promjene uočene su kod strukturnih analoga 6-mono-6-deoksi- β -ciklodekstrina supstituiranih izomernim aminobenzojevim kiselinama.⁵⁴



Slika 12. ROESY NMR spektar kompleksa spoja **M4** s **mono-Ts- β -CD** u D₂O pri 25,0 °C

4.4.2. Otapalo formamid

Kao primjer kalorimetrijski rezultata za kompleksiranje adamantil-glikozida **M4** s 6-*O*-monotosil- β -ciklodekstrinom u formamidu pri 25 °C na slici 13 a) prikazan je termogram jedne od titracija. Pripadna ovisnost sukcesivnih promjena entalpije podijeljenih s množinom titransa prikazana je na slici 13 b). Rezultati obrade prikupljenih podataka prikazani su u tablici 8.



Slika 13.a) Termogram mikrokalorimetrijske titracije **mono-Ts- β -CD** ($c_0 = 9 \cdot 10^{-4}$ mol dm $^{-3}$, $V_0 = 1,42$ mL) s **M4** ($c = 2 \cdot 10^{-2}$ mol dm $^{-3}$) u formamidu pri (25,0 \pm 0,1) °C. b) Sukcesivne promjene entalpije podijeljene s množinom M4 u ovisnosti o omjeru množine titransa i titranda. ■ eksperimentalne vrijednosti; - izračunate vrijednosti.

Tablica 7. Termodinamički parametri kompleksiranja **M4** s **mono-Ts- β -CD** u formamidu pri 25°C.

Titracija	$\lg K^\ominus$	$(\Delta_r H^\ominus / \text{kJ mol}^{-1})$	$(\Delta_r S^\ominus / \text{J K}^{-1} \text{mol}^{-1})$
1	2,757	-27,4	-39,1
2	2,778	-25,9	-33,6
3	2,772	-26,2	-34,6
$X \pm \text{SE}$	$2,769 \pm 0,006$	$-26,5 \pm 0,4$	-35 ± 2

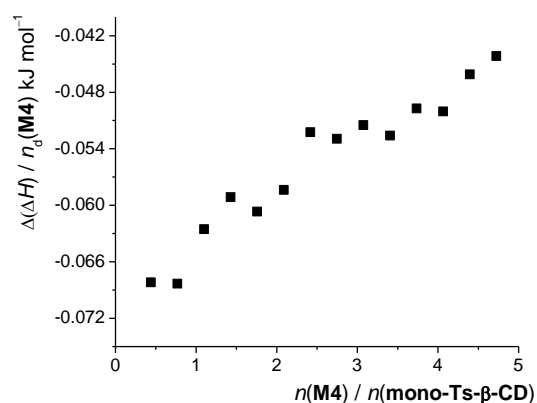
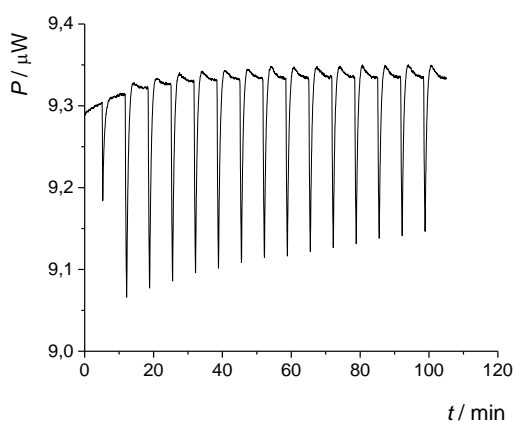
X = aritmetička sredina, SE = standardna pogreška aritmetičke sredine

Kako je vidljivo iz vrijednosti standardnih reakcijskih parametara, kompleksiranje spoja **M4** s 6-*O*-monotosil- β -ciklodekstrinom u formamidu entalpijski je povoljan, a entropijski nepovoljan proces. Kao i u slučaju svih do sada opisanih reakcija, entalpijski je doprinos vrijednosti standardne Gibbsove reakcijske energije bitno veći od entropijskoga, što uzrokuje umjeren afinitet makrocikla za kompleksiranje spoja **M4** u formamidu. Uvođenje supstituenta na primarni obod β -ciklodekstrina rezultira smanjenom konstantomstabilnosti kompleksa i u

ovom otapalu ($\log K(\mathbf{M4}\cdot\beta\text{-CD}) - \log K(\mathbf{M4}\cdot\text{mono-Ts-}\beta\text{-CD}) \approx 0,5$). Međutim, za razliku od kompleksiranja **M4** sa sintetskim i prirodnim makrociklom u vodi, razlike u stabilnosti odgovarajućih kompleksa u formamidu posljedica su razlika u iznosu reakcijskih entalpija, dok su vrijednosti reakcijskih entropija vrlo slične (tablice 6 i 8). Za detaljnije pojašnjenje opaženih razlika u termodinamičkim parametrima kompleksiranja **M4** s sintetskim i prirodnim makrociklom biti će potrebno provesti dodatna istraživanja strukture navedenih makrocikličkih reaktanata i produkata u formamidu spektroskopijom NMR.

4.4.3. Otapalo N-metilformamid

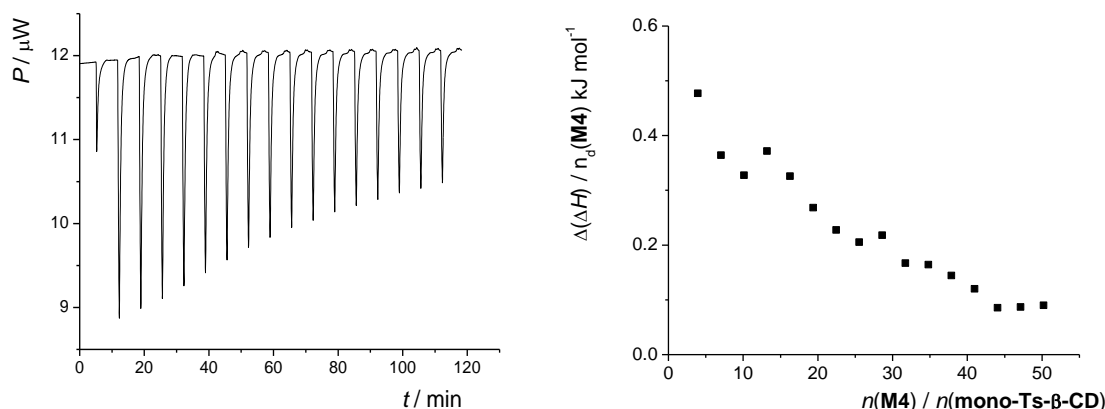
Termogram titracije adamantil-glikozida **M4** s β -ciklodekstrinom u metilformamidu prikazan je na slici 14.a), a pripadna ovisnost sukcesivnih promjena entalpija podijeljenih s množinom titransa dana je na slici 14 b). Iz prikazanih rezultata može se zaključiti da su izmjerene $\Delta(\Delta H)$ vrijednosti vrlo bliske nuli, odnosno da do kompleksiranja pri danim eksperimentalnim uvjetima ne dolazi. Navedeni je rezultat bio za očekivati s obzirom da uvođenje toslin skupine na primarni obod makrocikla u formamidu i vodi smanjuje afinitet makrocikla za inkluziju adamantanske podjedinice, a kompleksiranje **M4** s β -ciklodekstrinom u N-metilformamidu pri 25 °C nije zapaženo (poglavlje 4.3.3). Budući da se afinitet $\beta\text{-CD}$ za kompleksiranje **M4** nije povećao niti pri 5 °C, vezivanje sa sintetskim derivatom ciklodekstrina u N-metilformamidu pri nižim temperaturama nije istraživano.



Slika 14.a) Termogram mikrokolorimetrijske titracije **mono-Ts- β -CD** ($c_0 = 9 \cdot 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 1,42 \text{ mL}$) s **M4** ($c = 2 \cdot 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$) u *N*-metilformamidu pri $(25,0 \pm 0,1) \text{ }^\circ\text{C}$. b) Sukcesivne promjene entalpije podijeljene s množinom **M4** u ovisnosti o omjeru možiine titransa i titranda.

4.4.4. Otapalo metanol

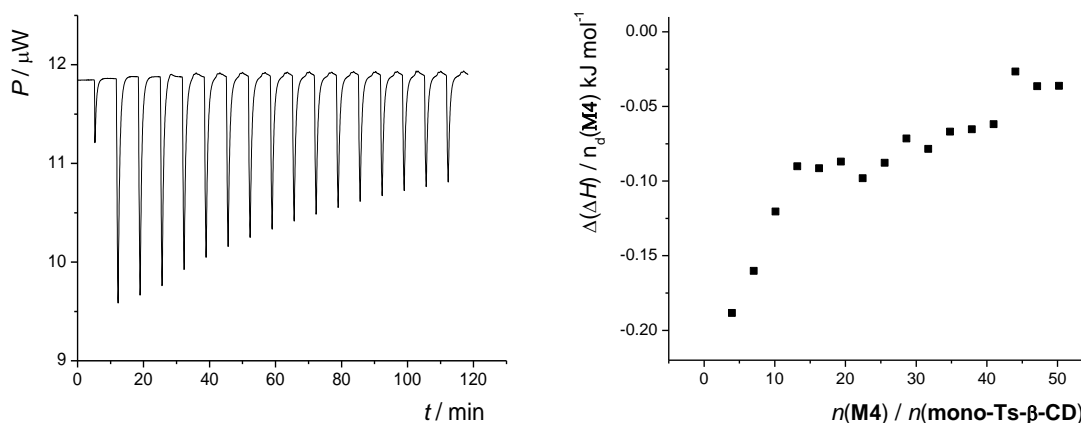
Topljivost **mono-Ts- β -CD** u metanolu veća je od topljivosti β -ciklodekstrina stoga su istraživanja termodinamike kompleksiranja spoja **M4** sa sintetskim ciklodekstrinom provedena u navedenom otapalu. Na slici 15. a) prikazan je termogram jedne od mikrokolorimetrijskih titracija. Pripadna ovisnost sukcesivnih promjena entalpije podijeljenih s množinom **M4** o množinskom omjeru titransa i titranda dana je na slici 15 b). Kao i u slučaju reakcija kompleksiranja s oba makrocikla u *N*-metilformamidu (poglavlja 4.3.3 i 4.4.3), afinitet **mono-Ts- β -CD** za kompleksiranje **M4** nije dovoljan da bi se konstanta stabilnosti nastalog kompleksa pri korištenim eksperimentalnim uvjetima odredila kalorimetrijski.



Slika 15.a) Termogram mikrokolorimetrijske titracije **mono-Ts- β -CD** ($c_0 = 1 \cdot 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 1,42 \text{ mL}$) s **M4** ($c = 3 \cdot 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$) u metanolu pri $(25,0 \pm 0,1) \text{ }^\circ\text{C}$. b) Sukcesivne promjene entalpije podijeljene s množinom **M4** u ovisnosti o omjeru množine titransa i titranda.

Kompleksiranje spoja **M4** s **mono-Ts- β -CD** u metanolu istraženo je i pri $5 \text{ }^\circ\text{C}$. Dobiveni kalorimetrijski rezultat prikazani su na slici 16. Kako se može zamijetiti, rezultati su (po apsolutnoj vrijednosti izmjerenih sukcesivnih promjena entalpije) vrlo slični onima dobivenima pri $25 \text{ }^\circ\text{C}$. Posljedično, afinitet makrocikla pri nižoj temperaturi nije znatno veći od afiniteta pri višoj temperaturi. Iz rezultata istraživanja kompleksacijskih sposobnosti

sintetskog derivata β -ciklodekstrina u metanolu može se zaključiti da strukturiranost metanola pri temperaturama višim od 5 °C nije dostatna da bi uzrokovala inkluziju adamantana u ciklodekstrinsku hidrofobnu šupljinu.

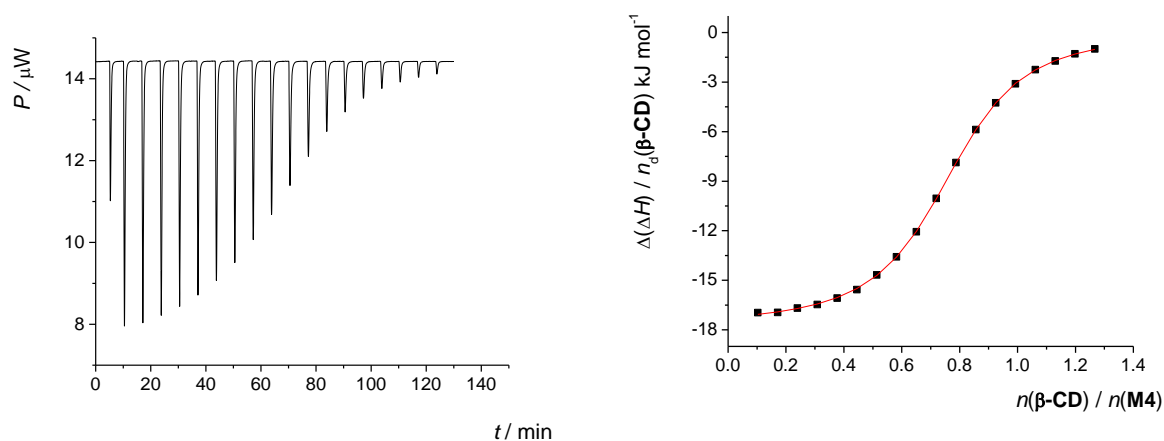


Slika 16.a) Termogram mikrokalorimetrijske titracije **mono-Ts- β -CD** ($c_0 = 1 \cdot 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 1,42 \text{ mL}$) s **M4** ($c = 3 \cdot 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$) u metanolu pri $(5,0 \pm 0,1) \text{ }^\circ\text{C}$. b) Sukcesivne promjene entalpije podijeljene s množinom M4 u ovisnosti o omjeru množine titransa i titranda.

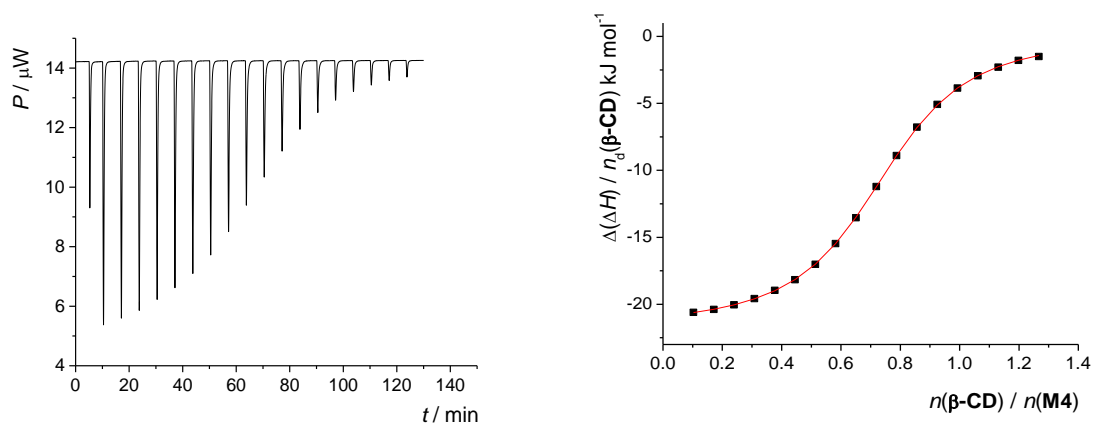
Ovaj rezultat je, uz rezultate mikrokalorimetrijskih istraživanja u *N*-metilformamidu, potvrda tvrdnje da je strukturiranost otapala od presudne važnosti za kompleksiranje derivata adamantana s β -ciklodekstrinom. Naime, kompleksiranje je zamijećeno samo u slučaju otapalima čije molekule pri 25 °C ostvaruju više od tri izrazito jake vodikove (voda i formamid). Budući da struktura vode i formamida također temperaturno ovisna, termodinamika kompleksiranja spoja **M4** s sintetskim i prirodnim β -CD u navedenim otapalima dodatno je je istražena u širokom temperaturnom intervalu ($5 \leq \theta / \text{ }^\circ\text{C} \leq 65$). Pored termodinamičkih istraživanja provedena su i odgovarajuća spektroskopska istraživanja strukture makrocikala i njihovih kompleksnih spojeva s s **M4** pri 5 °C, i 70 °C u vodi.

4.5. Utjecaj temperature na reakcije kompleksiranja kompleksiranja adamantil-glikozida M4 s β -ciklodekstrinom u vodi

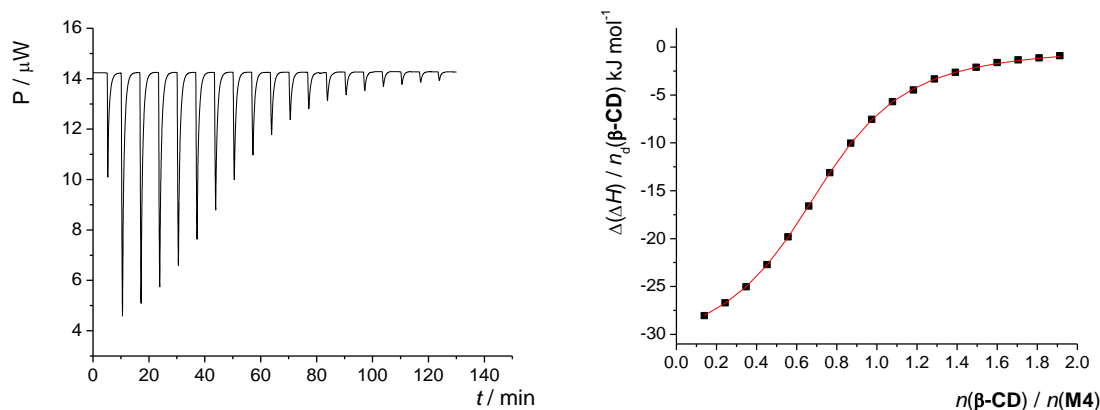
Utjecaj temperature na termodinamičke parametre kompleksiranja ispitan je u temperaturnom intervalu od 5 do 65 °C. Rezultati istraživanja prikazani su na slikama 14-17. Standardni termodinamički parametri kompleksiranja **M4** s β -ciklodekstrinom dobiveni obradom kalorimetrijskih podataka u istraživanom temperaturnom području prikazani su u tablici 9.



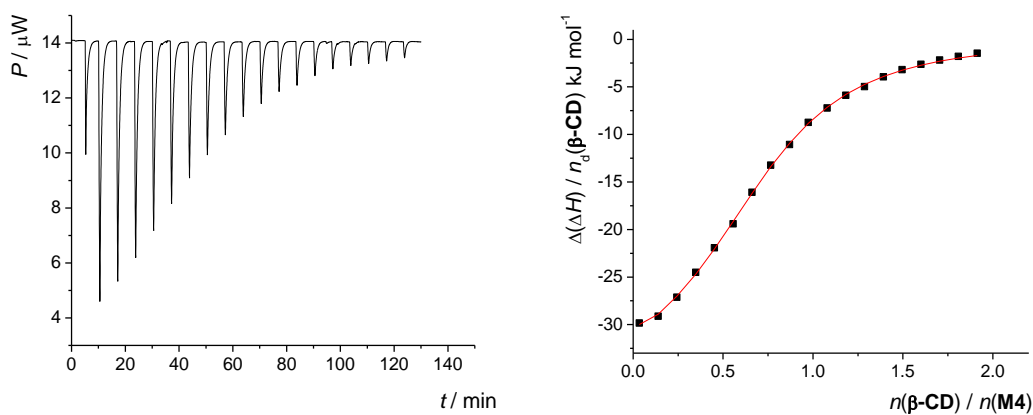
Slika 14. a) Termogram mikrokalorimetrijske titracije **M4** ($c_0 = 5 \cdot 10^{-4}$ mol dm $^{-3}$, $V_0 = 1,42$ mL) s **β -CD** ($c = 5 \cdot 10^{-3}$ mol dm $^{-3}$) u vodi pri $(5,0 \pm 0,1)$ °C. b) Sukcesivne promjene entalpije podijeljene s množinom β -ciklodekstrina u ovisnosti o omjeru množine titransa i titranda. b) ■ eksperimentalne vrijednosti; - izračunate vrijednosti.



Slika 15. a) Termogram mikrokolorimetrijske titracije **M4** ($c_0 = 5 \cdot 10^{-4}$ mol dm $^{-3}$, $V_0 = 1,42$ mL) s **β -CD** ($c = 5 \cdot 10^{-3}$ mol dm $^{-3}$) u vodi pri $(15,0 \pm 0,1)$ °C. b) Sukcesivne promjene entalpije podijeljene s množinom β -ciklodekstrina u ovisnosti o omjeru množine titransa i titranda. b) ■ eksperimentalne vrijednosti; - izračunate vrijednosti.



Slika 16. a) Termogram mikrokolorimetrijske titracije **M4** ($c_0 = 5 \cdot 10^{-4}$ mol dm $^{-3}$, $V_0 = 1,42$ mL) s **β -CD** ($c = 5 \cdot 10^{-3}$ mol dm $^{-3}$) u vodi pri $(45,0 \pm 0,1)$ °C. b) Sukcesivne promjene entalpije podijeljene s množinom β -ciklodekstrina u ovisnosti o omjeru množine titransa i titranda. b) ■ eksperimentalne vrijednosti; - izračunate vrijednosti.



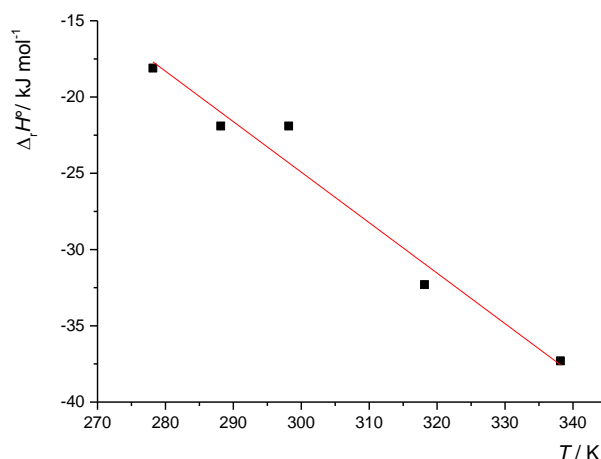
Slika 17. a) Termogram mikrokolorimetrijske titracije **M4** ($c_0 = 5 \cdot 10^{-4}$ mol dm $^{-3}$, $V_0 = 1,42$ mL) s **β -CD** ($c = 5 \cdot 10^{-3}$ mol dm $^{-3}$) u vodi pri $(65,0 \pm 0,1)$ °C. b) Sukcesivne promjene entalpije podijeljene s množinom β -ciklodekstrina u ovisnosti o omjeru množine titransa i titranda. b) ■ eksperimentalne vrijednosti; - izračunate vrijednosti.

Tablica 8. Temperaturna ovisnost termodinamičkih parametara kompleksiranja adamantil-glikozida **M4** s β -ciklodekstrinom u vodi.

Titracija	$\lg K^\ominus$	$(\Delta_r H^\ominus / \text{kJ mol}^{-1})$	$(\Delta_r S^\ominus / \text{J K}^{-1} \text{mol}^{-1})$
1	4,879	-17,8	29,6
2	4,896	-18,1	28,7
3	4,868	-18,4	27,2
$X \pm \text{SE} (5^\circ\text{C})$	$4,881 \pm 0,008$	$-18,1 \pm 0,2$	$28,5 \pm 0,7$
1	4,754	-21,8	15,5
2	4,775	-21,9	15,5
3	4,761	-21,9	15,1
$X \pm \text{SE} (15^\circ\text{C})$	$4,763 \pm 0,006$	$-21,9 \pm 0,4$	$15,4 \pm 0,1$
1	4,567	-22,1	13,3
2	4,568	-21,7	15,1
3	4,586	-21,9	14,0
$X \pm \text{SE} (25^\circ\text{C})$	$4,577 \pm 0,005$	$-21,9 \pm 0,1$	$14,1 \pm 0,5$
1	4,362	-32,2	-17,5
2	4,360	-32,2	-17,8
3	4,328	-32,5	-19,1
$X \pm \text{SE} (45^\circ\text{C})$	$4,35 \pm 0,01$	$-32,3 \pm 0,1$	$-18,1 \pm 0,5$
1	4,086	-37,1	-31,4
2	4,079	-37,2	-32,0
3	4,064	-37,5	-33,1
$X \pm \text{SE} (65^\circ\text{C})$	$4,007 \pm 0,006$	$-37,3 \pm 0,1$	$-32,2 \pm 0,5$

SE = standardna pogreška aritmetičke sredine

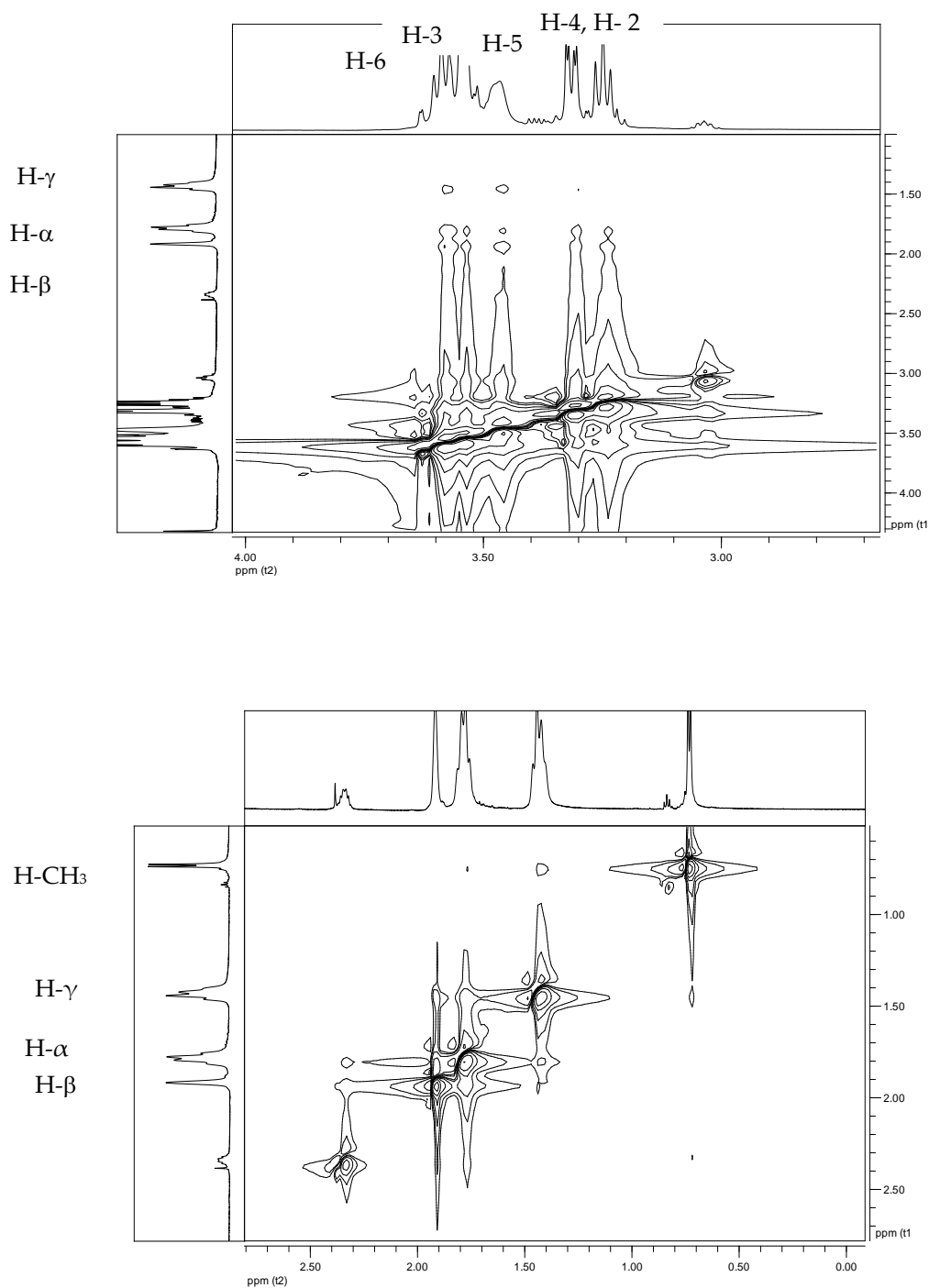
Pregledom vrijednosti konstanti stabilnosti nastalih kompleksa može se zamijetiti značajno smanjenje afiniteta makrocikla za stvaranje inkluzijskih kompleksa s **M4** s porastom temperature. Opaženi utjecaj temperature na stabilnost nastalih inkluzijskih kompleksa posljedica je izrazitih promjena u vrijednosti standarde reakcijske entropije. Pri najnižoj je temperaturi navedena reakcijska veličina pozitivna, stoga je kompleksiranje entropijski povoljno. Suprotno, kompleksiranje je entropijski nepovoljno pri $\theta \geq 45^\circ\text{C}$. Zanimljivo, reakcijska je entalpija pri svim ispitanim temperaturama negativna i smanjuje se s povećanjem temperature.



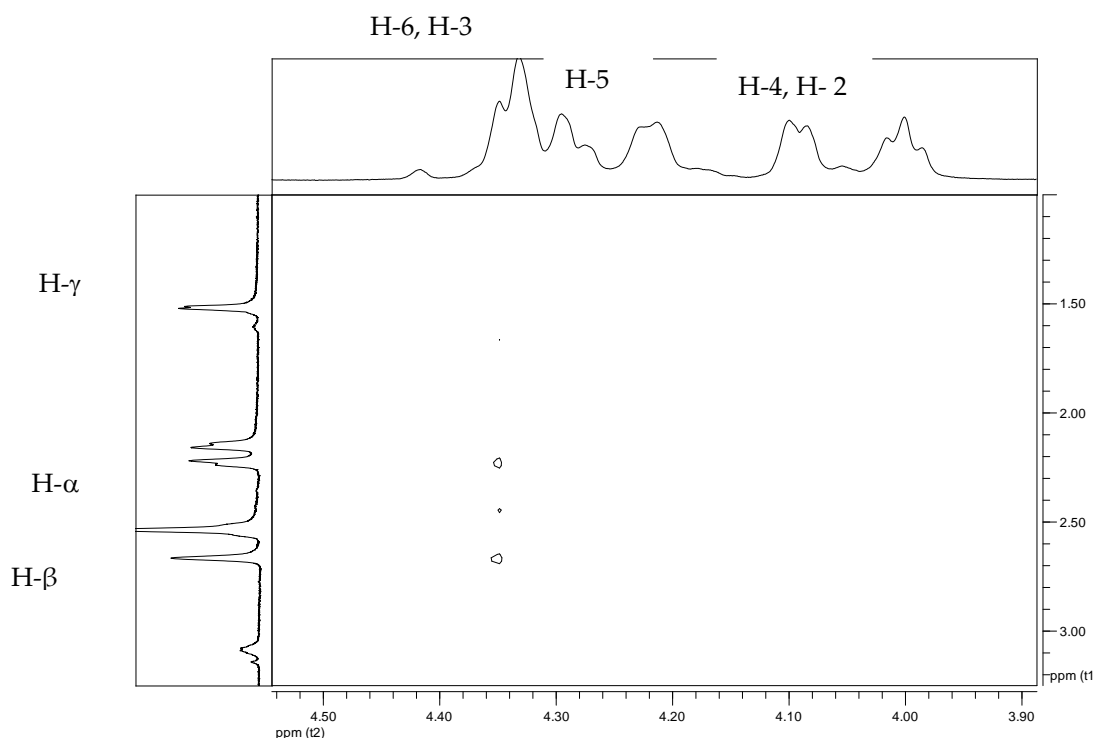
Slika 18. Temperaturna ovisnost standardne reakcijske entalpije kompleksiranja **M4** s β -ciklodekstrinom u vodi.

Iz grafičkog prikaza na slici 18. vidljiva je približno linearna ovisnost reakcijske entalpije o temperaturi. Nagib navedene funkcije stoga odgovara reakcijskom toplinskom kapacitetu u istraženom temperaturnom intervalu $\Delta_r C_p = -331 \text{ J K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$.

U svrhu pojašnjenja opaženog utjecaj temperature na termodinamiku kompleksiranja struktura nastalog kompleksa istražena je pomoću spektroskopije NMR pri 5, 25 i 70 °C. Prilikom analize dobivenih spektara detaljno su razmotreni signali koji su posljedica prostornih interakcija vodikovih atoma adamantanske podjedinice spoja **M4** te vodikovih atoma koji se nalaze u unutrašnjosti β -ciklodekstrina kako bi se stekao uvid u položaj adamantanske podjedinice unutar šupljine β -ciklodekstrina.



Slika 19. ROESY NMR spektar kompleksa spoja **M4** s β -ciklodekstrinom u D₂O pri 5,0 °C.



Slika 20. ROESY NMR spektar kompleksa spoja **M4** s β -ciklodekstrinom u D_2O pri $70,0\text{ }^\circ\text{C}$.

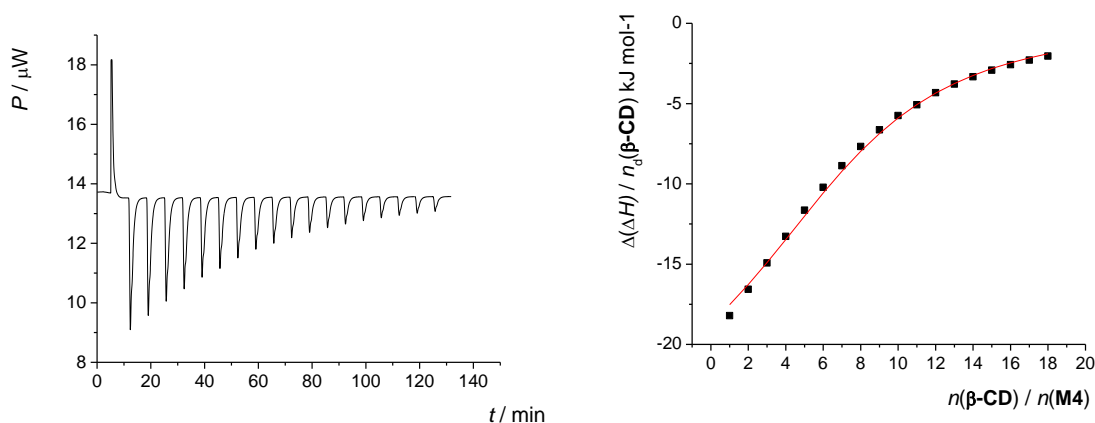
Promatranjem inteziteta signala koji odgovaraju ranije opisanim prostornim udaljenostima (poglavlje 4.3.1.), utvrđeno je da promjenom temperature dolazi do promjene u strukturi kompleksa. U prilog navedenoj činjenici mogu se navesti promjene u obliku signala koji potječu od spoja **M4**, odnosno β -ciklodekstrina. Nadalje, promatranjem inteziteta križnih signala koji pripadaju vodikovim atomima adamantanske podjedinice spoja **M4** te vodikovim atomima koji se nalaze u unutrašnjosti β -ciklodekstrina, vidljivo je da se adamantanska podjedinica u potpunosti nalazi u unutrašnjosti β -ciklodekstrina pri $5\text{ }^\circ\text{C}$ (slika 19), ali i $25\text{ }^\circ\text{C}$ (slika 7). Suprotno, pri $70\text{ }^\circ\text{C}$ (slika 20) prisutni su samo signali koji odgovaraju interakcijama adamantanske podjedinice s H-3 atomom iz unutrašnjosti β -ciklodekstrina. Iz opisanih NMR rezultata može se zaključiti da adamantanska podjedinica u unutrašnjosti β -ciklodekstrina pri povišenim temperaturama ima veću konformacijsku slobodu i nalazi se bliže sekundarnom obodu. Adamantanska podjedinica spoja **M4** smještena je najbliže primarnom obodu β -ciklodekstrina pri $5\text{ }^\circ\text{C}$, a ta se udaljenost smanjuje s porastom temperature. Dodatno, pri $5\text{ }^\circ\text{C}$ prisutan je i križni signal koji odgovara prostornoj interakciji γ protona adamantanske

podjedinice i protona metilne skupine koja je dio poveznice između šećerne i adamantanske podjedinice.

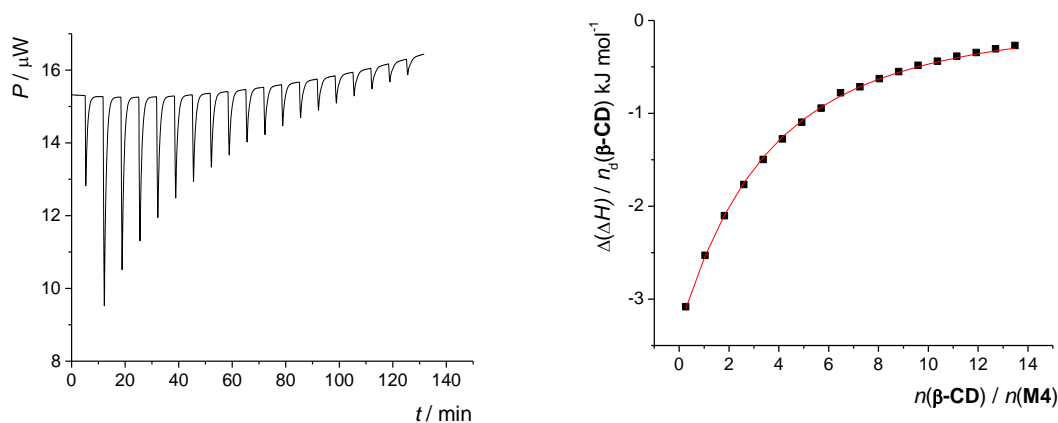
Utjecaj temperature na termodinamiku kompleksiranja β -ciklodekstrina u vodi može se dakle djelomično pripisati promjenama u strukturi nastalih kompleksa. Neočekivano, kompleks u kojemu je konformacijska mobilnost adamantanske podjedinice veća (70 °C) odlikuje se većom entalpijskom stabilnost u odnosu na kompleks u kojemu je inkluzija adamantana potpuna (5 °C). Navede se činjenica može pojasniti nepovoljnijim doprinosom dehidracije adamantana, posebice pri nižim temperaturama, kako je i predviđeno u okviru *iceberg* model hidrofobne hidratacije.^{35,36} U prilog tvrdnji o reorganizaciji molekule vode oko hidrofobnih podjedinica visoke simetrije u strukture slične klatratima može se navesti i promjena predznaka standardne reakcijske entropije pri višim temperaturama. Naime, povišenjem temperature navedeni, visoko uređeni način povezivanja molekula otapala postaje sve manje vjerojatan što uzrokuje smanjenje vrijednosti standardne reakcijske entropije do negativnih vrijednosti, tipičnih za nastanak jedne kemijske vrste iz dvije.^{8,55} Pored navedenih promjena u strukturi kompleksa za pojašnjenje znatne ovisnosti termodinamičkih parametara kompleksiranja **M4** s β -ciklodekstrinom, valjalo bi uzeti u obzir i promjene u strukturi vode u unutrašnjosti cikodekstrina u istraživanom temperaturnom intervalu. Za pojašnjenje doprinosa desolvatacije domaćina procesu kompleksiranja pri višim temperaturama u planu su istraživanja strukture makrocikla metodama molekulske dinamike.

4.6. Utjecaj temperature na reakcije kompleksiranja adamantil-glikozida M4 s β -ciklodekstrinom u formamidu

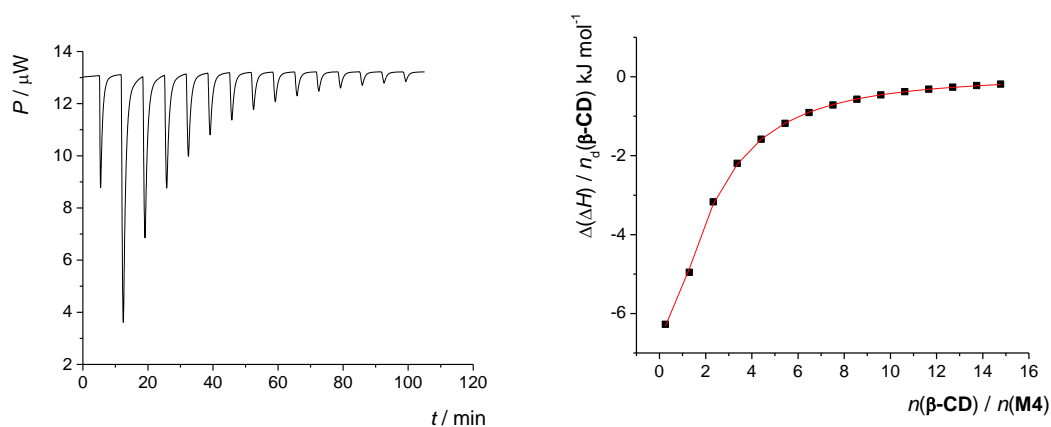
Utjecaj temperature na termodinamičke parametre kompleksiranja u formamidu ispitan je u istom temperaturnom intervalu kao i u vodi. Na slikama 21.-23. prikazani su rezultati mikrokolorimetrijskih titracija. Pripadni standardni termodinamički parametri kompleksiranja nalaze se u tablici 10.



Slika 21. a) Termogram mikrokolorimetrijske titracije M4 ($c_0 = 4 \cdot 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 1,42 \text{ mL}$) s β -CD ($c = 5 \cdot 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) u formamidu pri $(5,0 \pm 0,1) \text{ }^\circ\text{C}$. b) Sukcesivne promjene entalpije podijeljene s množinom β -ciklodekstrina u ovisnosti o omjeru množine titransa i titranda. ■ eksperimentalne vrijednosti; - izračunate vrijednosti.



Slika 22. a) Termogram mikrokolorimetrijske titracije M4 ($c_0 = 4 \cdot 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 1,42 \text{ mL}$) s β -CD ($c = 5 \cdot 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) u formamidu pri $(45,0 \pm 0,1) \text{ }^\circ\text{C}$. b) Sukcesivne promjene entalpije podijeljene s množinom β -ciklodekstrina u ovisnosti o omjeru množine titransa i titranda. ■ eksperimentalne vrijednosti; - izračunate vrijednosti.



Slika 23. a) Termogram mikrokolorimetrijske titracije **M4** ($c_0 = 4 \cdot 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 1,42 \text{ mL}$) s **β -CD** ($c = 5 \cdot 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) u formamidu pri $(45,0 \pm 0,1) \text{ }^\circ\text{C}$. b) Sukcesivne promjene entalpije podijeljene s množinom β -ciklodekstrina u ovisnosti o omjeru množine titransa i titranda. ■ eksperimentalne vrijednosti; - izračunate vrijednosti.

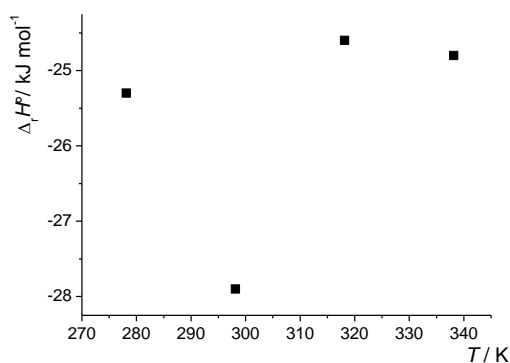
Tablica 10. Temperaturna ovisnost termodinamičkih parametara kompleksiranja adamantil-glikozida **M4** s β -ciklodestrinom u formamidu.

Titracija	$\lg K^\ominus$	$(\Delta_r H^\ominus / \text{kJ mol}^{-1})$	$(\Delta_r S^\ominus / \text{J K}^{-1} \text{ mol}^{-1})$
1	3,782	-25,6	-19,7
2	3,786	-25,6	-19,4
3	3,812	-24,6	-15,5
$X \pm \text{SE} (5 \text{ }^\circ\text{C})$	$3,793 \pm 0,009$	$-25,3 \pm 0,3$	-18 ± 1
1	3,240	-25,8	-33,5
2	3,235	-29,0	-35,2
3	3,227	-29,1	-35,8
$X \pm \text{SE} (25 \text{ }^\circ\text{C})$	$3,240 \pm 0,007$	-28 ± 1	$-34,8 \pm 0,7$
1	2,938	-24,6	-21,1
2	2,938	-24,6	-21,1
3	2,992	-24,6	-20,1
$X \pm \text{SE} (45 \text{ }^\circ\text{C})$	$2,956 \pm 0,002$	$-24,6 \pm 0,0$	$-20,8 \pm 0,3$
1	2,617	-24,6	-22,5
2	2,581	-24,5	-22,9
3	2,530	-25,5	-26,8
$X \pm \text{SE} (65 \text{ }^\circ\text{C})$	$2,576 \pm 0,025$	$-24,8 \pm 0,3$	-24 ± 1

X = aritmetička sredina, SE = standardna pogreška aritmetičke sredine

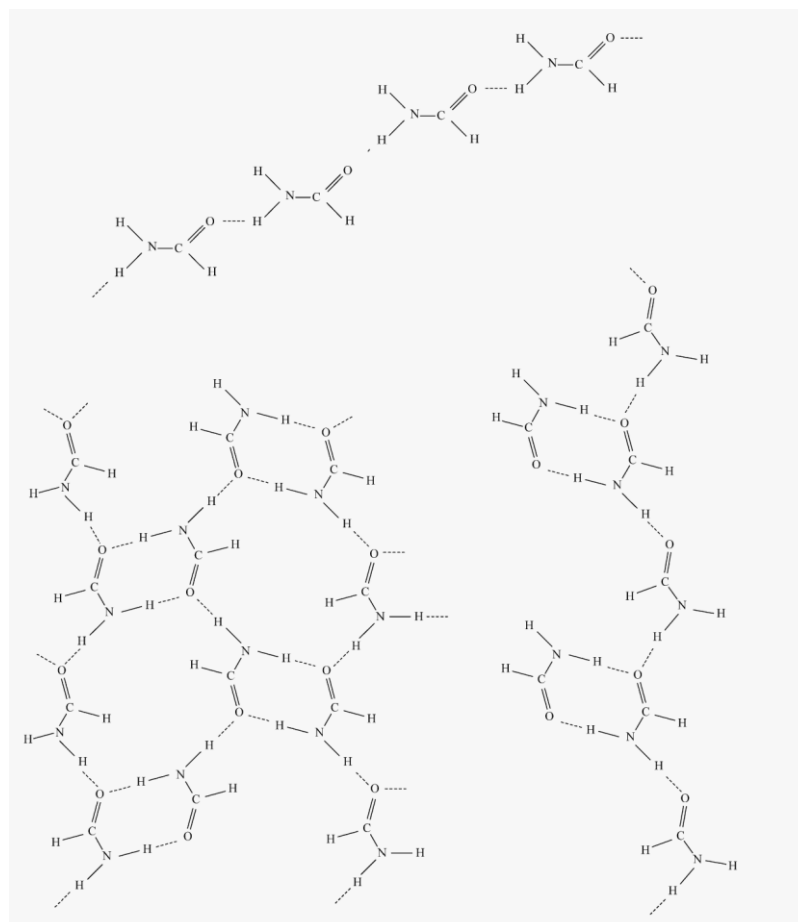
Iz dobivenih podataka evidentno je da se povišenjem temperature konstanta stabilnosti kompleksa u formamidu smanjuje kao i u vodi. Razlike u $\log K$ vrijednosti pri najnižoj i najvišoj temperaturi poprilično su slične u oba otapala; $\log K$ (voda, $5 \text{ }^\circ\text{C}$) – $\log K$ (voda, $65 \text{ }^\circ\text{C}$) = 0,8; $\log K$ (formamid, $5 \text{ }^\circ\text{C}$) – $\log K$ (formamid, $65 \text{ }^\circ\text{C}$) = 1,2. Međutim, za razliku od

vode, u formamidu reakcijska entalpija i reakcijska entropija relativno slabo ovise o temperaturi. Naime, niža konstanta stabilnosti pri 65 °C u odnosu na 5 °C posljedica je nešto nepovoljnije entropije kompleksiranja pri višoj temperaturi, budući da su reakcijske entalpije pri svim temperaturama vrlo sličnih vrijednosti. Navedena činjenica vrlo je dobro vidljiva iz grafičkog prikaza ovisnosti standardne reakcijske entalpije kompleksiranja o temperaturi (slika 24).



Slika 24. Temperaturna ovisnost standardne reakcijske entalpije kompleksiranja adamantil-glikozida **M4** s β -CD u formamidu.

Iako bi za detaljno pojašnjenje razlika u utjecaju temperature na termodinamiku kompleksiranja u vodi i formamidu bilo potrebno provesti istraživanja strukture kompleksa i β -ciklodekstrina u formamidu spektroskopijom NMR, može se sa sigurnošću reći da je znatno slabija temperaturna ovisnost termodinamičkih parametara kompleksiranja u formamidu u odnosu na vodu posljedica manjih promjena u strukturi formamida u ispitivanom temperaturnom intervalu. Kao prilog navedenoj činjenici mogu se navesti istraživanja formamida metodom molekulske dinamike i roentgenskom strukturnom analizom⁵⁶ u kojima su tek iznad 100 °C zamijećene znatnije promjene u strukturi navedenog otapala. Spomenute promjene uključivale su povećani udio molekula formamida povezanih u prstenaste strukture u kojima su vodikove veze slabije u odnosu na strukturne motive koji dominiraju pri sobnoj temperaturi (povezivanje molekula formamida u lance i u prstenove, slika 25). Pored promjena u načinu povezivanja molekula formamida s povećanjem temperature smanjuje se i prosječni broj vodikovih veza s 3,01 (25 °C) na 2.51 (100 °C).⁵⁶



Slika 25. Načini povezivanja molekula formamida vodikovim vezama. Slika preuzeta iz ref. 56

5. Zaključak

Adamantil-glikozid **M4**, (*S*)-*N*-(adamant-1-il)-3-(β -D-manopiranoziloksi)-2-metilpropanamid, pripremljen je u dobrom ukupnom iskorištenju. Polazni spoj u sintezi bio je anomerno čist metilni ester (*S*)-3-(β -D-manopiranoziloksi)-2-metilpropanske kiseline **M1**. Nakon uklanjanja esterske zaštite benzilima, zaštićena manozilirana karboksilna kiselina **M2** kondenzirana je s 1-aminoadamantanom. Dobiven glikokonjugat **M3** je u posljednjem koraku debenziliran te je dobivena ciljna molekula gosta **M4**.

Monotosiliranjem prirodnog β -ciklodekstrina pripremljen je sintetski derivat 6-*O*-monotosil- β -ciklodekstrin. Ispitan je utjecaj vrste i molarnog omjera tosilnog donora na selektivnost uvođenje jedne tosilne skupine na primarni obod β -ciklodekstrina. Najboljim tosilnim donorom pokazao se 1-(*p*-toluensulfonil)imidazol u uvjetima kad su korištene ekvimolarne količine reaktanata.

Istraživanja termodinamike kompleksiranja adamantil-glikozida s β -ciklodekstrinom i njegovim sintetskim derivatom, 6-*O*-monotosil- β -ciklodekstrinom, u vodi, metanolu, formamidu i *N*-metilformamidu ukazala su na presudnu ulogu solvatacije gosta i hidrofobne unutrašnjosti domaćina na proces kompleksiranja. Nastanak kompleksa zamijećen je samo u iznimno strukturiranim otapalima čije su molekule povezane s prosječno tri ili više vodikove veze (voda i formamid). Kompleksiranje je u ispitanom temperaturnom intervalu ($5 \leq \theta / ^\circ\text{C} \leq 65$) u oba otapala entalpijski kontrolirano. Negativne entalpije reakcija kompleksiranja mogu se pojasniti povoljnom entalpijom desolvatacije hidrofobne podjedinice gosta i unutrašnjosti istraživanih makrocikala. Naime, nastanak inkluzijskih kompleksa potvrđen je i dvodimenzijском spektroskopijom NMR (ROESY) u vodi, a na sličnu strukturu kompleksa u formamidu upućuje povoljnija solvatacija ciklodekstrina u formamidu u odnosu na vodu.³⁰ Stabilnost kompleksa s oba makrocikla u formamidu pri 25 °C manja je od one u vodi. Zanimljivo, entalpija kompleksiranja s prirodnim ciklodekstrinom povoljnija je u formamidu pri nižim temperaturama, dok je nastanak inkluzijskih kompleksa pri višim temperaturama entalpijski povoljniji u vodi. Nasuprot tome, standardne reakcijske entropije kompleksiranja s β -ciklodekstrinom u formamidu i vodi najviše se razlikuju pri 5 °C. Temperaturna ovisnost standardnih termodinamičkih parametara kompleksiranja u vodi upućuju na znatne razlike u

hidrataciji adamantanske podjedinice, a moguće i hidrofobne unutrašnjosti ciklodekstrina, pri nižim i višim temperaturama. Povoljna entropija kompleksiranja u vodi pri nižim temperaturama ukazuje na veće uređenje otapala koje sudjeluje u hidrataciji adamantana u odnosu na *bulk*. Slično, negativni se reakcijski toplinski kapacitet može, barem djelomično, protumačiti jačim vodikovim vezama između molekula otapala oko hidrofobne podjedinice gosta pri nižim temperaturama, posebice uzevši u obzir da istraživanja strukture kompleksa spektroskopijom NMR upućuju na inkluziju adamantanske podjedinice. S druge strane, porastom temperature dolazi do promjena u strukturi vode,¹⁸ pa vjerojatnost nastanka uređene mreže molekula vode oko hidrofobnih podjedinica postaje manja. Navedena činjenica vrlo je dobro vidljiva iz promjene predznaka kompleksacijske entropije pri 45 °C. Dakako, za detaljnije pojašnjenje ovisnosti termodinamičkih parametara kompleksiranja o temperaturi valjalo bi istražiti i temperaturnu ovisnost strukture molekula vode koje se nalaze u ciklodekstrinu. To bi se moglo provesti računalnim metodama, primjerice molekulskom dinamikom, što se planira u daljnjim istraživanjima.

Premda je i kompleksiranje u formamidu, kao i u vodi, uzrokovano solvofobnom solvatacijom gosta i šupljine domaćina, vrijednosti standardne reakcijske entropije za kompleksiranje s β -ciklodekstrinom pri svim temperaturama upućuje na zaključak da u formamidu ne dolazi do smanjenja entropije molekula koje sudjeluju u solvataciji u usporedbi s čistim otapalom. Spomenuta je veličina negativna u istraženom temperaturnom intervalu, što se može pojasniti gubitkom translacijske entropije uslijed procesa kompleksiranja. Iznimno povoljna $\Delta_r H^\ominus$ u formamidu najvjerojatnije je posljedica ponovnog uspostavljanja mreže vodikovih veza (narušene prisutnošću hidrofobnih soluta) uslijed procesa kompleksiranja.⁵³ Dodatno, relativno slaba temperaturna ovisnost $\Delta_r H^\ominus$ i $\Delta_r S^\ominus$ ukazuje na znatno manje promjene u strukturi formamida u istraživanom temperaturnom intervalu u odnosu na vodu, što je u skladu s literaturnim podacima.¹⁸⁻²³

Utjecaj tosilne podjedinice na kompleksiranje adamantil-glikozida u oba je otapala znatan. Konstante stabilnosti kompleksa adamantil-glikozida sa sintetskim derivatom ciklodekstrina manje su za približno red veličine u oba otapala od onih s β -ciklodekstrinom. Razlike u kompleksacijskim svojstvima u vodi uzrokovana su nešto nižim entropijama kompleksiranja za sintetski derivat makrocikla, što je vrlo vjerojatno posljedica sudjelovanja tosilne skupine u procesu kompleksiranja. Za detaljno pojašnjenje utjecaja supstituenta na

termodinamičke parametre reakcije kompleksiranja u formamidu potrebno je istražiti strukturu inkluzijskog kompleksa i derivata ciklodekstrina u tom otapalu. Pored spektroskopskih istraživanja kompleksa, u planu su i istraživanja reakcija ciklodekstrina s adamantil-glikozidima u drugim otapalima čije su molekule povezane jakim vodikovim vezama, poput primjerice etilen-glikola.

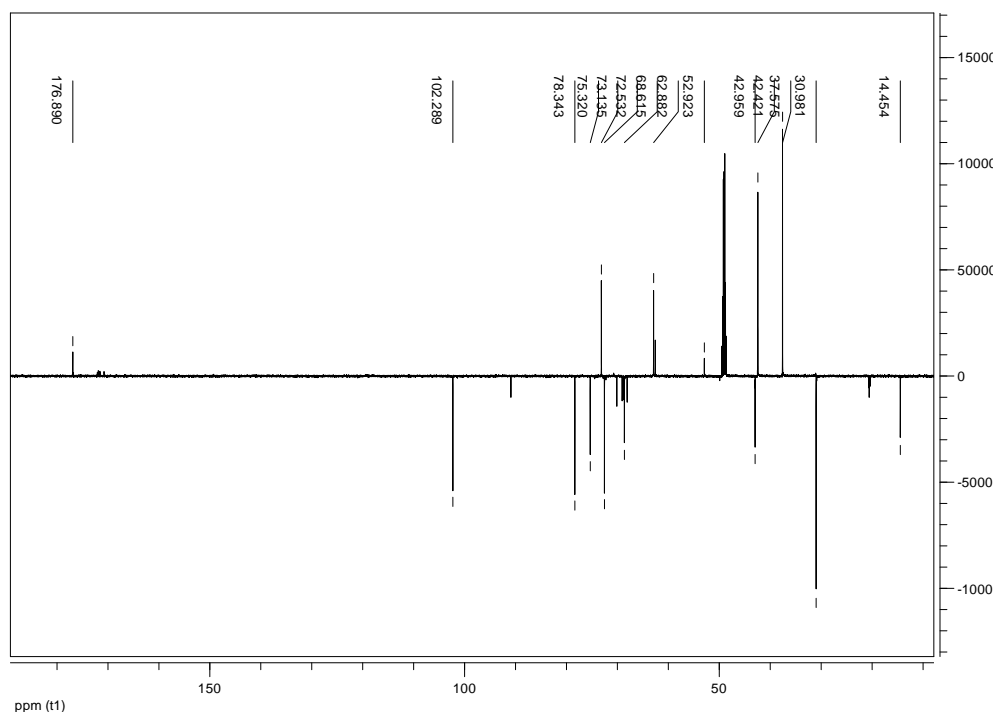
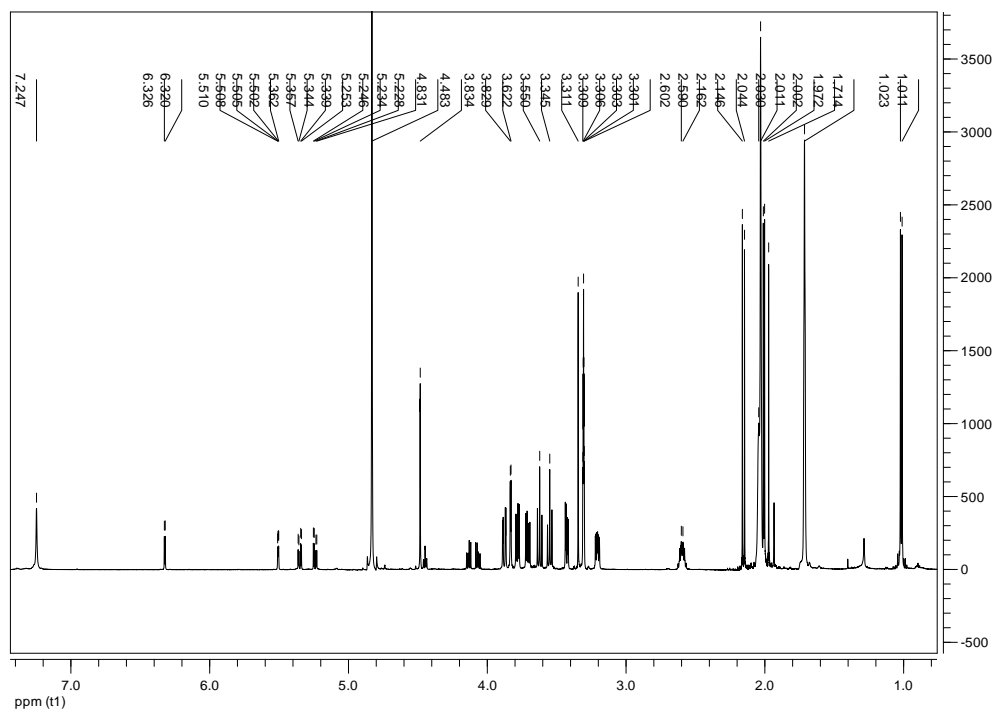
6. Literaturna vrela

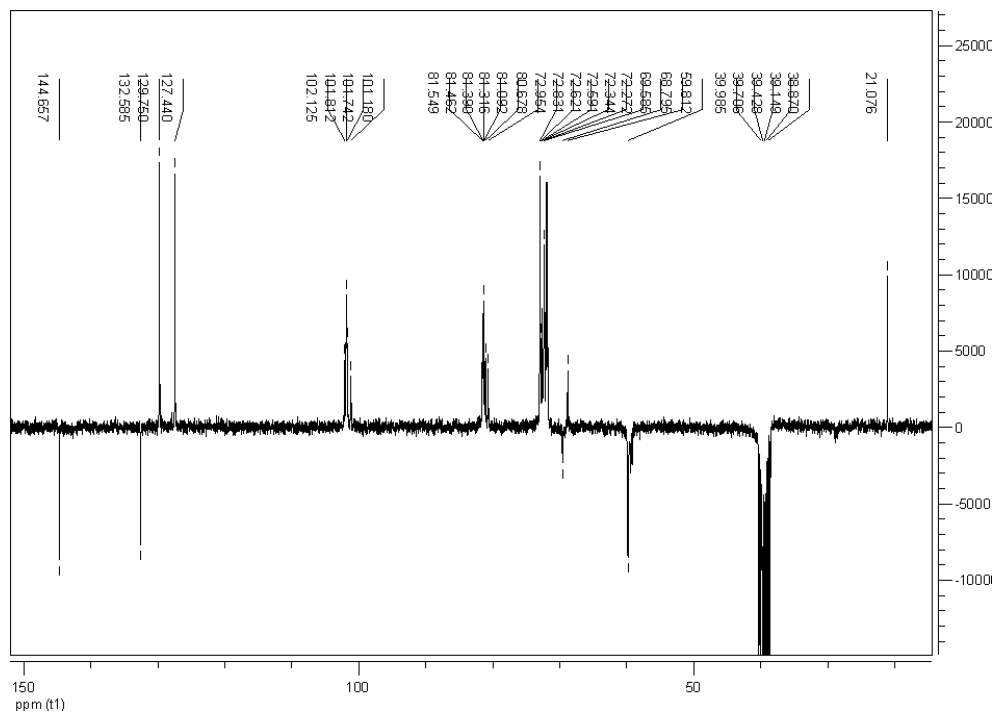
1. H. Dodziuk, *Cyclodextrins and Their Complexes. Chemistry, Analytical Methods, Applications*, WILEY-VCH: Weinheim, 2006.
2. R. F. Uekama, Hirayama, T. Irie, *Chem. Rev.* **98** (1998) 2045–2076.
3. M. V. Rekharsky, Y. Inoue, *Chem. Rev.* **98** (1998) 1875–1917.
4. K. A. Connors, *Chem Rev.* **199** (1997) 1325–1357.
5. Buchwald, P. *J. Phys. Chem. B* **106** (2002) 6864–6870.
6. O. Masayuki, A. Misako, *Chem. Phys. Lett.* **511** (2011) 62–67.
7. H.-J. Schneider, *Angew. Chem. Int. Ed.* **48** (2009) 3924–3977.
8. A. F. Danil de Namor, R. Traboulssi, D. F. V. Lewis *J. Am. Chem. Soc.* **112** (1990) 8443–8447.
9. Ž. Car, I. Kodrin, J. Požar, R. Ribić, D. Kovačević, V. Petrović-Peroković, *Tetrahedron* **69** (2013) 8051–8063.
10. F. Charbonnier, S. Penades, *Eur. J. Org. Chem.* **17** (2004) 3650–3656.
11. M. R. Eftink, M. L. Andy, K. Bystrom, H. D. Perlmutter, D. S. Kristol, *J. Am. Chem. Soc.* **111** (1989) 6765–6772.
12. V. Rüdiger, A. Eliseev, S. Simova, H.-J. Schneider, M. J. Blandamer, P. M. Cullis, A. J. Meyer, *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 2* **1996**, 2119–2123.
13. J. Carrazana, A. Jover, F. Meijide, V. H Soto, J. Vázquez Tato, *J. Phys. Chem. B* **109** (2005) 9719–9726.
14. C. Binkowski, V. Lequart, F. Hapiot, S. Tilloy, R. Cecchelli, E. Monflier, P. Martin, *Carbohydr. Res.* **340** (2005) 1461–1468.
15. L. Wanka, K. Iqba, P. R. Schreiner, *Chem. Rev.* **113** (2013) 3516–3604.
16. J. Liu, D. Obando, V. Liao, T. Lifa, R. Cood, *Eur. J. Org. Chem.* **46** (2011) 1949–1963.
17. A. W. Coleman, M. Munoz, A. K. Chatjigakis, P. Cardot, *J. Phys. Org. Chem.* **6** (1993) 651–659.
18. R. C. Dougherty, L. N. Howard, *J. Phys. Chem. B* **109** (1998) 7379.

19. H. Ohtaki, *J. Mol. Liq.* 103–104 (2003) 3–13.
20. H. Ohtaki, N. Katayama, K. Ozutsumi, T. Radnai, *J. Mol. Liq.* **88** (2000) 109–120.
21. M. C. Bellissent-Funel, S. Nasr, L. Bosio, *J. Chem. Phys.* **106** (1997) 7913–7919.
22. T. Radnai, T. Megyesa, I. Bakó, T. Kosztolányia, G. Pálinkás, H. Ohtaki, *J. Mol. Liq.* **110** (2004) 123–132.
23. R. Ludwig, F. Weinhold, T. C. Farrar, *J. Chem. Phys.* **107** (1997) 499.
24. R. Ribić, M. Kovačević, V. Petrović-Peroković, I. Gruić-Sovulj, V. Rapić, S. Tomić, *Croat. Chem. Acta* **83** (2010) 421–431.
25. I. Bakó, T. Megyes, S. Bálint, V. Chihaiia, M. C. Bellissent-Funel, H. Krienke, Andreas Kopf, S. Suh, *J. Chem. Phys.* **132** (2010) 014506.
26. H. J. Schneider, F. Hackett, V. Rudiger, *Chem. Rev.* **98** (1998) 1755–1785.
27. E.M.M. Del Valle, *Process Biochem.* **39** (2004) 1033–1046.
28. V. H. Soto Telini, A. Jover, J. Carrazana Garcia, L. Galantini, F. Meijide, J. Vasquez Tato, *J. Am. Chem. Soc.* **128** (2006) 5728–5734.
29. H. Sakina, B. Abdelaziz, N. Leila, D. Imene, M. Fatiha, K. D. Eddine, *J. Incl. Phenom. Macro.* **74** (2012) 191–200.
30. A. F. Danil de Namor, Peter M. Blackett, M. C. Cabaleiro, J. M. A. A Rawi, *J. Chem. Soc., Faraday Trans.* **90** (1994) 845–847.
31. R. I. Gelb, L. M. Schwartz, *J. Inclusion Phenom. Mol. Recognit. Chem.* **7** (1989) 537–543.
32. L. A. Godínez, L. Schwartz, C. M. Criss, A. E. Kaifer, *J. Phys. Chem. B* **101** (1997) 3376–3380.
33. V. Rudiger, A. Eliseev, S. Simova, H.-J. Schneider, M. J. Blandamer, P. M. A. J. Cullis, Meyer, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **2** (1996) 2119–2123.
34. Weickenmeter, M., Wenz, G. *Macromol. Rapid Commun.* **17** (1996) 731–736.
35. F. Franks, *Faraday Symp. Chem. Soc.*, **17** (1982) 7–10.
36. W. Blokzijl, J.B.F.N. Engberts, *Angew. Chem. Int. Ed.* **32** (1993) 1545–1579.
37. T. Head-Gordon, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **92** (1995) 8308–8312.
38. R. M. Stephenson, S. Malanowski, *Handbook of the Thermodynamics of Organic Compounds*, 1987.

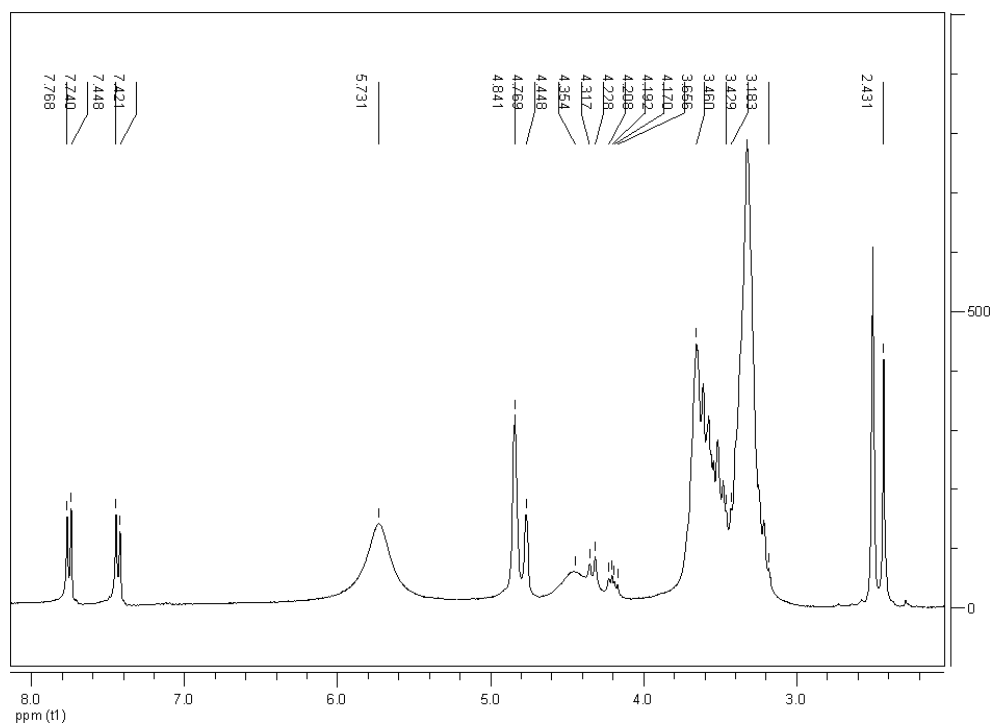
39. K. N. Marsh, *Recommended Reference Materials for the Realization of Physicochemical Properties*, Blackwell, Oxford, 1987.
40. F. Hammami, S. Nasr, M. Oumezzine, R. Cortés, *Biomol. Eng.* **19** (2002) 201–205.
41. C. Schönbeck, R. Holm, P. Westh, G. H. Peters, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **78** (2014) 351–361.
42. V. Prelog, R. Seiwerth, *Chem. Ber.* **74** (1941) 1644.
43. P. von Schleyer, M. M. Donaldson *J. Am. Chem. Soc.* **82** (1960) 4645.
44. I. Stephenson, K. G. Nicholson, *Eur. Respir. J.* **17** (2001) 1282–1293.
45. X.-H. Yang, S. Singh, J. Diakur, L. I. Wieb, *J. Pharm. Pharmaceut. Sci.* **11** (2008) 32–43
46. Thisbe K. Lindhorst, *Essentials of Carbohydrate Chemistry and Biochemistry*, second edition, WILEY-VCH, Weinheim, 2003.
47. *Eksperimentalno odredživanje konstanti stabilnosti*, rukopis kolegija Kemijska termodinamika.
48. F. J. C. Rossotti, H. Rossotti, *The Determination of Stability Constants*, McGraw-Hill, New York, 1961, str. 1–35.
49. Vogel's, *Textbook of Practical Organic Chemistry*, Fourth ed., Longman, 1978.
1. N. Taulier, T. V. Chalikian, *J. Phys. Chem. B*, **110** (2006) 12222–12224.
51. J. P. Morel, N. Morel-Desrosiers, *J. Sol. Chem.* **10** (1981) 451–458.
52. M. Ohisa, M. Aida, *Chem. Phys. Lett.* **511** (2011) 62–67.
53. D. Berling, G. Olofson, *J. Solution Chem.* **23** (1994) 911–923.
54. K. Eliadou, P. Giastas, K. Yannakopoulou, I. M. Mavridis, *J. Org. Chem.* **68** (2003) 8550–8557.
55. Angela F. Danil de Namor, Robert M. Cleverley, Mariel L. Zapata-Ormachea, *Chem. Rev.* **98** (1998) 2495–2525.
56. T. Radnai, T. Megyes, I. Bako, T. Kosztolanyi, G. Palinkas, H. Ohtaki, *J. Mol. Liq.* **110** (2004) 123–132.

7. Prilozi

Slika p. 1. ^{13}C NMR spektar spoja M4Slika p. 2. ^1H NMR spektar spoja M4



Slika p. 3. ¹³C NMR spektar 6-O-monotosil-β-ciklodekstrina



Slika p. 4. ¹H NMR spektar 6-O-monotosil-β-ciklodekstrina

8. Životopis

Osobni podaci:

Ime i prezime:

Katarina Leko

Datum i mjesto rođenja:

4. siječnja 1991., Metković, Hrvatska

e-mail:

kleko@chem.pmf.hr

Obrazovanje:

2013. –.

Kemijski odsjek, Prirodoslovno-matematički fakultet,
Sveučilište u Zagrebu

Istraživački sveučilišni diplomski studij kemije,
grane fizikalna i organska kemija

2009. – 2013.

Kemijski odsjek, Prirodoslovno-matematički fakultet,
Sveučilište u Zagrebu

Sveučilišni preddiplomski studij kemije, Sveučilišni
prvostupnik kemije

završni rad: Metode pripreme glikozida

mentor: dr. sc. Vesna Petrović-Peroković, doc.

2005. – 2009.

Prirodoslovno-matematička gimnazija Metković

1998. – 2005.

Osnovna škola don Mihovila Pavlinovića Metković

Sudjelovanja na znanstvenim i stručnim skupovima:

Susret mladih kemijskih inženjera, Zagreb,
20. i 21. veljače 2014.

Nagrade i priznanja:

Posebna Rektorova nagrada za akademsku godinu
2012./2013.

Sudjelovanje u aktivnostima na fakultetu:

Otvoreni dan Kemijskog odsjeka (2013., 2014. i
2015.)

Čarolije u kemiji (2013. i 2014.)

Smotra sveučilišta u Zagrebu (2013.)

Demonstrator u Praktikum u fizikalne kemije 1
(2014./2015.)