

Supramolekulární stavebnice
syntéze bis-(1-adamantyl)arylcyklopropen karboxylové kyseliny

Miluše Cikánková

Bakalářská práce
2011



Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně
Fakulta technologická

Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně
Fakulta technologická
Ústav technologie tuků, tenzidů a kosmetiky
akademický rok: 2010/2011

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Miluše CIKÁNKOVÁ**
Osobní číslo: **T080195**
Studijní program: **B 2901 Chemie a technologie potravin**
Studijní obor: **Chemie a technologie potravin**

Téma práce: **Supramolekulární stavebnice – Syntéza
bis(1-adamantylaryl)cyklopropenkarboxylové
kyseliny**

Zásady pro vypracování:

Pomocí obecných syntetických postupů získaných studiem odborné literatury (dle literární rešerše) navrhnout a ověřit přípravu titulní látky.

Rozsah bakalářské práce:

Rozsah příloh:

Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná/elektronická**

Seznam odborné literatury:

Dle literární rešerše.

Vedoucí bakalářské práce:

Mgr. Robert Vícha, Ph.D.

Ústav chemie

Datum zadání bakalářské práce:

10. února 2011

Termín odevzdání bakalářské práce:

20. května 2011

Ve Zlíně dne 10. února 2011

doc. Ing. Petr Hlaváček, CSc.
děkan



doc. Ing. Rahula Janiš, CSc.
ředitel ústavu

Příjmení a jméno:

Obor:

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že

- beru na vědomí, že odevzdáním diplomové/bakalářské práce souhlasím se zveřejněním své práce podle zákona č. 111/1998 Sb. o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších právních předpisů, bez ohledu na výsledek obhajoby ¹⁾;
- beru na vědomí, že diplomová/bakalářská práce bude uložena v elektronické podobě v univerzitním informačním systému dostupná k nahlédnutí, že jeden výtisk diplomové/bakalářské práce bude uložen na příslušném ústavu Fakulty technologické UTB ve Zlíně a jeden výtisk bude uložen u vedoucího práce;
- byl/a jsem seznámen/a s tím, že na moji diplomovou/bakalářskou práci se plně vztahuje zákon č. 121/2000 Sb. o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon) ve znění pozdějších právních předpisů, zejm. § 35 odst. 3 ²⁾;
- beru na vědomí, že podle § 60 ³⁾ odst. 1 autorského zákona má UTB ve Zlíně právo na uzavření licenční smlouvy o užití školního díla v rozsahu § 12 odst. 4 autorského zákona;
- beru na vědomí, že podle § 60 ³⁾ odst. 2 a 3 mohu užít své dílo – diplomovou/bakalářskou práci nebo poskytnout licenci k jejímu využití jen s předchozím písemným souhlasem Univerzity Tomáše Bati ve Zlíně, která je oprávněna v takovém případě ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které byly Univerzitou Tomáše Bati ve Zlíně na vytvoření díla vynaloženy (až do jejich skutečné výše);
- beru na vědomí, že pokud bylo k vypracování diplomové/bakalářské práce využito softwaru poskytnutého Univerzitou Tomáše Bati ve Zlíně nebo jinými subjekty pouze ke studijním a výzkumným účelům (tedy pouze k nekomerčnímu využití), nelze výsledky diplomové/bakalářské práce využít ke komerčním účelům;
- beru na vědomí, že pokud je výstupem diplomové/bakalářské práce jakýkoliv softwarový produkt, považují se za součást práce rovněž i zdrojové kódy, popř. soubory, ze kterých se projekt skládá. Neodevzdání této součásti může být důvodem k neobhájení práce.

Ve Zlíně

.....

¹⁾ zákon č. 111/1998 Sb. o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších právních předpisů, § 47 Zveřejňování závěrečných prací:

(1) Vysoká škola nevydělečně zveřejňuje disertační, diplomové, bakalářské a rigorózní práce, u kterých proběhla obhajoba, včetně posudků oponentů a výsledku obhajoby prostřednictvím databáze kvalifikačních prací, kterou spravuje. Způsob zveřejnění stanoví vnitřní předpis vysoké školy.

(2) Disertační, diplomové, bakalářské a rigorózní práce odevzdané uchazečem k obhajobě musí být též nejméně pět pracovních dnů před konáním obhajoby zveřejněny k nahlížení veřejnosti v místě určeném vnitřním předpisem vysoké školy nebo není-li tak určeno, v místě pracoviště vysoké školy, kde se má konat obhajoba práce. Každý si může ze zveřejněné práce pořizovat na své náklady výpisy, opisy nebo rozmnoženiny.

(3) Platí, že odevzdáním práce autor souhlasí se zveřejněním své práce podle tohoto zákona, bez ohledu na výsledek obhajoby.

²⁾ zákon č. 121/2000 Sb. o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon) ve znění pozdějších právních předpisů, § 35 odst. 3:

(3) Do práva autorského také nezasahuje škola nebo školské či vzdělávací zařízení, užije-li nikoli za účelem přímého nebo nepřímého hospodářského nebo obchodního prospěchu k výuce nebo k vlastní potřebě dílo vytvořené žákem nebo studentem ke splnění školních nebo studijních povinností vyplývajících z jeho právního vztahu ke škole nebo školskému či vzdělávacího zařízení (školní dílo).

³⁾ zákon č. 121/2000 Sb. o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon) ve znění pozdějších právních předpisů, § 60 Školní dílo:

(1) Škola nebo školské či vzdělávací zařízení mají za obvyklých podmínek právo na uzavření licenční smlouvy o užití školního díla (§ 35 odst. 3). Odpirá-li autor takového díla udělit svolení bez vážného důvodu, mohou se tyto osoby domáhat nahrazení chybějícího projevu jeho vůle u soudu. Ustanovení § 35 odst. 3 zůstává nedotčeno.

(2) Není-li sjednáno jinak, může autor školního díla své dílo užít či poskytnout jinému licenci, není-li to v rozporu s oprávněnými zájmy školy nebo školského či vzdělávacího zařízení.

(3) Škola nebo školské či vzdělávací zařízení jsou oprávněny požadovat, aby jim autor školního díla z výdělku jím dosaženého v souvislosti s užitím díla či poskytnutím licence podle odstavce 2 přiměřeně přispěl na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložily, a to podle okolností až do jejich skutečné výše; přitom se přihlédne k výši výdělku dosaženého školou nebo školským či vzdělávacím zařízením z užití školního díla podle odstavce 1.

ABSTRAKT

Cílová molekula 2,3-bis(4-(1-adamantylkarbonyl)fenyl)cykloprop-2-en-1-karboxylové kyseliny představuje slibnou strukturu pro vytváření supramolekulárních asambláží s cyklodextrinovými hostitelskými molekulami. V rámci práce byla vypracována metoda pro dehydrobromaci 1,2-bis(4-(1-adamantylkarbonyl)fenyl)-1,2-dibromethanu na odpovídající acetylen využívající vysoký nadbytek 2-methylpropan-2-olátu draselného v 2-methylpropan-2-olu. Připravený acetylen, představující klíčový intermediát na cestě k požadované cyklopropenové kyselině, byl identifikován a charakterizován pomocí spektrálních metod NMR a IR. Dále byly zkoumány podmínky přípravy cyklopropenkarboxylátu elektrofilní adicí ethyl-diazoacetátu na trojnou vazbu substituovaného acetyleny.

Klíčová slova: Adamantan, supramolekulární stavebnice, cyklopropenace.

ABSTRACT

Target molecule 2,3-bis(4-(1-adamantylcarbonyl)phenyl)cycloprop-2-en-1-carboxylic acid is promising structure for designing of supramolecular assemblies with cyclodextrin host molecules. The effective method for dehydrobromation of 1,2-bis(4-(1-adamantylcarbonyl)phenyl)-1,2-dibromoethane leading to corresponding acetylene based on potassium 2-methylpropan-2-olate in 2-methylpropan-2-ol has been developed. Prepared acetylene – the key intermediate for required cyclopropenecarboxylic acid synthesis – was identified and characterized using spectral methods NMR and IR. Furthermore, the conditions for cyclopropenation reaction were studied.

Keywords: Adamantane, supramolecular assemblies, cyclopropenation.

Poděkování:

Ráda bych poděkovala vedoucímu mé práce Mgr. Robertu Víchovi Ph.D. za odborné vedení, trpělivost, ochotu, podporu a čas, který mi věnoval. Dále bych poděkovala Ústavu chemie Přírodovědecké fakulty MU v Brně za umožnění měření NMR spekter připravených látek a doc. Mgr. Markovi Nečasovi, Ph.D. z téhož ústavu za provedení RTG difrakční analýzy. Rovněž bych chtěla poděkovat Ing. Jarmile Černochové a Ing. Zuzaně Kozubkové za cenné rady a pomoc při mé vlastní práci v laboratoři.

Prohlašuji, že odevzdaná verze bakalářské práce a verze elektronická nahraná do IS/STAG jsou totožné.

Ve Zlíně

.....
podpis

OBSAH

ÚVOD	10
I TEORETICKÁ ČÁST	11
1.1 Význam a využití chemie adamantanu	12
1.2 Využití derivátů adamantanu v chemii léčiv	12
1.3 Zdroje látek s adamantanovým skeletem	13
1.4 Supramolekulární chemie	14
1.5 Supramolekulární komplex (polymery)	15
II EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST	18
2.1 Přístroje a vybavení	19
2.2 Reakce 4-(1-adamantylkarbonyl)benzyl(trifenyl)fosfonium bromidu s 4-(1-adamantylkarbonyl) benzaldehydem	19
2.3 Reakce 4,4'-bis(1-adamantylkarbonyl)stilbenu s bromem.....	21
2.4 Reakce 1,2-bis(4-(1-adamantylkarbonyl)fenyl)-1,2-dibromethanu s 2-methylpropan-2-olátem draselným.....	22
2.5 Reakce 1,2-bis(4-(1-adamantylkarbonyl)fenyl)-1,2-dibromethanu s 2-methylpropan-2-olátem draselným.....	22
2.6 Reakce 1,2-bis(4-(1-adamantylkarbonyl)fenyl)-1,2-dibromethanu s 2-methylpropan-2-olátem draselným.....	22
2.7 Příprava ethyl-diazoacetátu	23
2.8 Reakce 1,2-difenylacetylenu s ethyl-diazoacetátem.....	24
2.9 Reakce 1,2-difenylacetylenu s ethyl-diazoacetátem.....	25
2.10 Reakce 1,2-bis(4-(1-adamantylkarbonyl)fenyl)ethynu s ethyl-diazoacetátem	25
III VÝSLEDKY A DISKUZE	26
3.1 Supramolekulární komplexy	27
3.2 Reakce 4-(1-adamantylkarbonyl)benzyl(trifenyl)fosfonium bromidu s 4-(1-adamantylkarbonyl) benzaldehydem	29
3.3 Reakce 4,4'-bis(1-adamantylkarbonyl)stilbenu s bromem.....	30
3.4 Reakce 1,2-bis(4-(1-adamantylkarbonyl)fenyl)-1,2-dibromethanu s 2-methylpropan-2-olátem draselným.....	31
3.5 Příprava ethyl-diazoacetátu	33
3.6 Reakce 1,2-difenylacetylenu s ethyl-diazoacetátem.....	33
3.7 Reakce 1,2-bis(4-(1-adamantylkarbonyl)fenyl)ethynu s ethyl-diazoacetátem	35
ZÁVĚR	36

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY.....	37
SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK	39
SEZNAM OBRÁZKŮ	40
SEZNAM TABULEK.....	41
SEZNAM SCHÉMAT	42
SEZNAM PŘÍLOH.....	43

ÚVOD

Hlavní náplní této práce bylo vyvinout vhodnou metodu pro přípravu adamantanové molekulární činky substituované v centrální části polární karboxylovou funkční skupinou. Teoretická část stručně popisuje význam a využití adamantanu a jeho derivátů, jenž jsou nedílnou součástí struktur zkoumaných molekulárních činek. V další části jsou zmíněné struktury činek adamantanového typu, jejich vlastnosti a význam v oblasti tvorby supramolekulárních komplexů. V experimentální a diskusní části jsou popsány jednotlivé dosud provedené reakce směřující k přípravě diadamantylcyklopropenkarboxylové činky.

I. TEORETICKÁ ČÁST

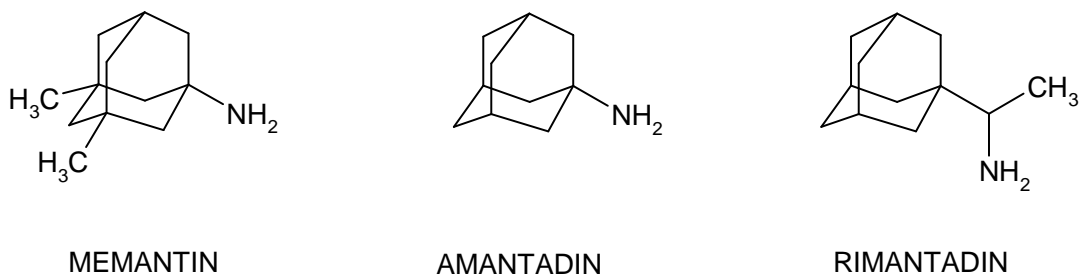
1.1 Význam a využití chemie adamantanu

Adamantan, uhlovodík sumárního vzorce $C_{10}H_{16}$ objevený v roce 1933 Landou a Macháčkem v hodonínské ropě, patří mezi nejzajímavější organické sloučeniny získané z přírodních zdrojů. Pozornost vzbuzuje zejména výjimečně symetrickou strukturou, která připomíná krystalovou mřížku diamantu. Adamantan spolu s řadou derivátů patří po více než šedesát let od svého objevu k významným produktům chemického průmyslu. Z hlediska praktického využití jsou významné adamantanové sloučeniny, které pronikly do nejrozličnějších oblastí chemických věd. Sloužily například při zkoumání procesů probíhajících při tvorbě ropy a díky svým specifickým vlastnostem našly v současné době uplatnění zejména ve farmacii a v elektrotechnickém průmyslu. Adamatanové sloučeniny mají velké uplatnění v oblasti polymerních látek a jejich biologická aktivita hraje důležitou roli v oblasti léčiv (antivirotika, cytostatika).

1.2 Využití derivátů adamantanu v chemii léčiv

Biologické účinky adamantanu byly poprvé popsány v roce 1964, kdy byly publikovány výsledky výzkumu virostatických účinků 1-adamantylaminu¹. Tento objev vyvolal obrovský nárůst zájmu o tyto a podobné sloučeniny. Aplikace adamantanu ve farmacii můžeme rozdělit do dvou základních oblastí.

Do první skupiny lze zařadit relativně jednoduché látky, tedy jednoduché deriváty adamantanu vykazující biologické účinky úzce spojené s přítomností adamantylové skupiny. Mezi tyto látky patří například amantadin, rimantadin či adapromin, které vykazují virostatické účinky vůči virům chřipky A či B. Zajímavý je mechanismus účinků těchto látek² kdy sice nedochází k likvidaci viru přímým účinkem těchto preparátů, ale je znemožněno jeho pronikání do buňky. Imunitní systém organismu má pak dostatečnou dobu pro svou mobilizaci, čímž průběh onemocnění bývá mnohem mírnější a nemusí dojít k rozvinutí všech příznaků. K dalším biologicky aktivním derivátům adamantanu patří např. kemantan s nesespecifickými stimulačními účinky na imunitní systém, bromantan mající psychostimulační účinky, nebo gludantan s antiparkinsonickým a rovněž virostatickým účinkem či memantin používaný jako antiparkinsonikum³. Mono a dihydroxyderiváty adamantanu vykazují inhibiční účinky vůči virům herpes simplex.



Obrázek 1: *Struktury látek s adamantanovým skeletem používané v klinické praxi⁴.*

Do druhé skupiny zahrnujeme strukturní obměny již známých léčiv tak, aby nebyla dotčena jejich původní aktivní místa. Tyto modifikace přináší celou řadu nových a pravidla výhodných vlastností do molekuly účinné látky. Lipofilní charakter adamantanu umožňuje jeho rychlejší distribuci v organismu, snadnější dostupnost v místě působení, což může vést ke snížení dávky léčiva při zachování jeho původní účinnosti. Další zajímavou vlastností může být rozšíření stávajících účinků na dosud rezistentní bakterie či typy rakovinných buněk nebo dokonce rozšíření palety účinků. Toho bylo využito v celé řadě případů, a tak bylo připraveno velké množství různých sloučenin s rozličnými účinky⁴.

Vzhledem k tomu, že adamantan tvoří relativně stabilní komplexy s β -cyklodextrinem, který je ve vodě rozpustný, můžeme při vhodné substituci účinné látky adamantanem zvýšit její rozpustnost ve vodě. Toho bylo například využito k získání rozpustných dendrimerů komplexujících radionuklidy s potenciální možností aplikace v radioterapii⁵.

1.3 Zdroje látek s adamantanovým skeletem

Sloučeniny adamantanu sloužily při zkoumání procesů probíhajících při formování ropy, při studiu iontových i radikálových přesmyků, solvolytických reakcí⁶. Zdroje uhlovodíků s adamantanovým skeletem jsou jednak přírodního rázu (ropa a současná živá příroda) a umělého (laboratorní i průmyslová syntéza).

Pro separaci adamantanu z ropných podílů byly využívány různé metody (frakční destilace ropného podílu destilující s vodní parou, extrakční krystalizace s thiomocovinou)⁷, které ovšem nikdy neposkytovaly příliš značná množství tohoto uhlovodíku, neboť jeho koncentrace v hodonínské ropě dosahuje pouze 0,02 – 0,03 %.

Je tedy zřejmé, že izolace z ropy sloužila jako zdroj adamantanu pouze do objevu jiných efektivních cílených syntetických metod⁴. V ropě byla detekována celá řada dalších látek obsahujících ve své struktuře adamantanový skelet, jejich množství jsou však velmi malá a separace jednotlivých složek prakticky nemožná⁴. Vysoce substituované deriváty adamantanu se rovněž vyskytují v současné živé přírodě. Dosud byly prokázány v zástupcích dvou rodů z čeledi *Guttiferae* (kam lze zařadit i naše třezalky)⁶.

Schéma 1 znázorňuje proces, který je v současnosti nejvíce využívaným průmyslovým zdrojem adamantanu. Je založený na hydrogenaci dicyklopentadienu (**I**) vznikající velmi snadno dimerací cyklopentadienu a izomerizací získaného tetrahydrocyklopentadienu (**II**) chloridem hlinitým. Přesněji řečeno, adamantan byl pouze vedlejším produktem při studiu endo-exo izomerizace (**II**) a z reakční směsi byl odstraňován pouze jako nežádoucí a komplikující příměs. Teprve později byla tato látka identifikována jako adamantan⁶.

Takto získaný adamantan byl dále chlorován v poloze 1 a reakcí s kyselinou mravenčí v prostředí kyseliny sírové byl převeden na adamantan-1-karboxylovou kyselinu, jež představuje výchozí látku pro další reakce směřující k přípravě požadované cyklopropenové kyseliny.

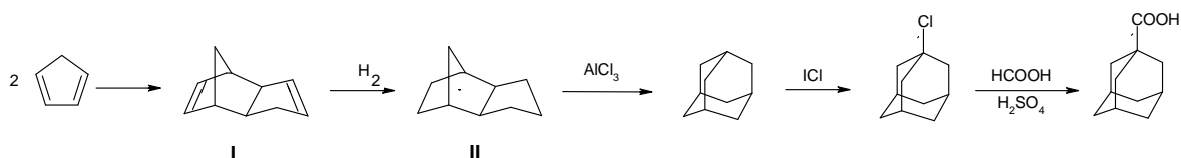


Schéma 1: Výroba adamantanu a jeho převedení na adamantan-1-karboxylovou kyselinu.

1.4 Supramolekulární chemie

Základy supramolekulární chemie lze datovat na konec 19. století, kdy došlo k několika důležitým chemickým objevům v této oblasti. Tento obor představuje novou interdisciplinární oblast na pomezí analytické chemie, organické chemie, fyzikální chemie a biochemie. V této oblasti je soustředěna pozornost na nekovalentní síly a prostorové uspořádání mezi individuálními molekulami vedoucí ke vzniku nadmolekulárních

nekovalentních struktur. Nevazebné interakce působící při vzniku těchto supramolekul jsou různorodé, lze uvést iontové interakce, vodíkové můstky, van der Waalsovy síly.

Supramolekulární chemie se zabývá obecně způsoby jak kontrolovat tyto nevazebné interakce a organizovat dvě nebo více chemických entit do supramolekulárního komplexu tvořeného nevazebnými silami. Dále popisuje jevy jako molekulární rozpoznání, samoskladba, vytváření organizovaných systémů, monovrstev a membrán. Porozumění vztahu struktura, funkce pro vytváření nekovalentních vazeb a komplexů je tak vlastním jádrem supramolekulární chemie.

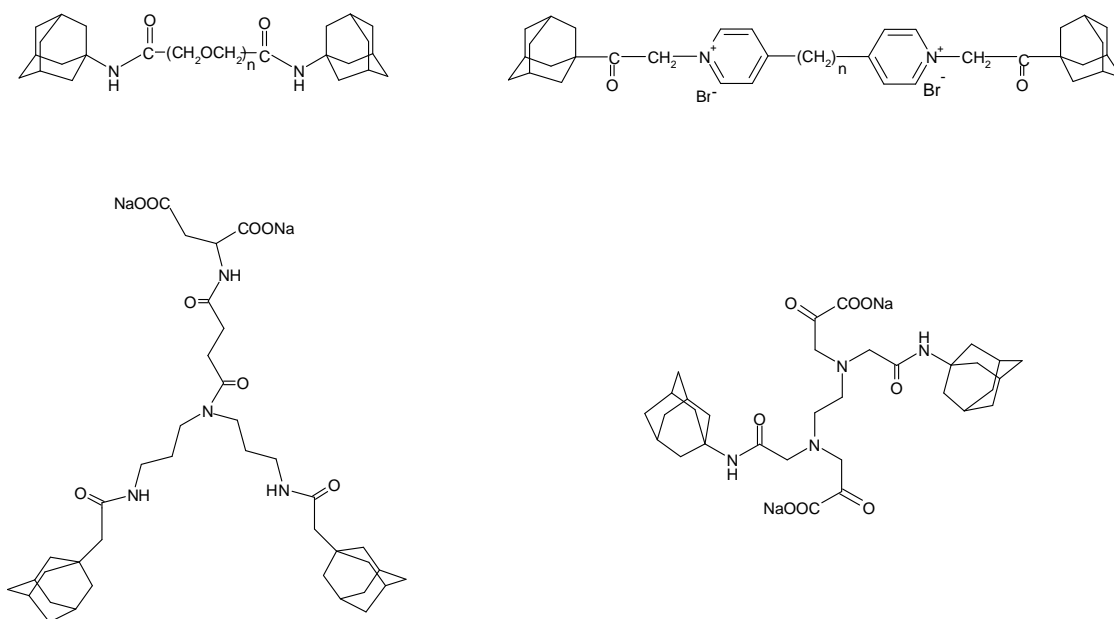
1.5 Supramolekulární komplex (polymery)

Supramolekulární komplexy můžeme obecně charakterizovat jako systémy schopné samosestavení (self-assembly). Jsou složeny ze dvou nebo více jednotek, které se spolu mohou reverzibilně spojovat pomocí nekovalentních sil tak, že vzniklý agregát představuje pro systém za příslušných podmínek tu termodynamicky nejstabilnější strukturu. V nejjednodušším smyslu lze vznik těchto supramolekulárních systémů popsat jako svázání molekul hostitele a hosta vedoucí ke vzniku hostitel-host komplexu (supramolekuly).

Pokud ponecháme spolu interagovat dvě molekuly se dvěma vhodnými komplementárními skupinami pak mohou vznikat supramolekulární polymerní asociáty. Příkladem takové hostitelské molekuly mohou být β -cyklodextrinové dimery schopné inkludovat do svých chirálních kavit jiné organické nebo anorganické hostující molekuly. Host je v makrocyclu stabilizován van der Waalsovými, disperzními, případně vodíkovými vazbami. Jedny z hostujících molekul mohou být deriváty adamantanu, které tvoří relativně silné supramolekulární komplexy. V případném polymerním asociátu se pak pravidelně střídají molekuly se dvěma cyklodextrinovými jednotkami s molekulami se dvěma adamantanovými skelety, označovanými jako „činky“. Právě syntéza těchto činek tvořených adamantanovými deriváty představuje jednu z kapitol adamantanové supramolekulární chemie.

V odborné literatuře je popsána syntéza a struktura jednotlivých adamantanových molekulárních činek. Mohou mít různý náboj, některé jsou nabitě kladně, jiné záporně

nebo mohou být neutrální. Činky obsahující ve své struktuře amidovou skupinu mohou být méně stabilní, jelikož přítomná amidová skupina relativně snadno podléhá hydrolyze. Činky založené na uhlíkové kostře jsou podstatně stabilnější. Na Obrázku 2 jsou uvedeny struktury oligomethylenetherových⁸, bispyridiniových⁹ a karboxamidových^{10,11} činek.



Obrázek 2: Struktury různých adamantanových činek.

Výzkum supramolekulárních komplexů tohoto typu je teprve v počátcích, ale i přesto jsou zřejmé některé významné vlastnosti těchto nových polymerů, zejména relativně snadná a reverzibilní komplementace polymeru z monomerních jednotek, které jsou relativně chemicky stabilní a netoxické.

Supramolekulární systémy nacházíme také v přírodě, zejména v biologických systémech. Důležitou úlohu plní biologické polymery, jako je například chitosan¹² nebo kyselina hyaluronová¹¹. Jejich polymerní řetězce mohou být modifikovány jednak adamantanovými substituenty nebo jinými molekulami (β -cyklodextriny aj.).

Důležité při tvorbě těchto supramolekulárních asociátů je proces označovaný jako molekulární rozpoznávání, jelikož bez vzájemného a specifického rozpoznání molekul a buněk by život nebyl možný. Molekulární rozpoznání hraje v živých organismech zcela klíčovou roli při takových základních procesech jako je vytváření kopií (self-replikace),

II. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

2.1 Přístroje a vybavení

Teploty tání byly měřeny na Koflerově bloku a nejsou korigovány. IR spektra byla měřena na přístroji FTIR Avatar 320 Nicolet technikou KBr tablet. Spektra NMR byla měřena na přístroji BRUKER AVANCE 300 při frekvenci 300 MHz pro ^1H a 75,5 MHz pro ^{13}C , jako interní standart bylo používáno rozpouštědlo CDCl_3 .

2.2 Reakce 4-(1-adamantylkarbonyl)benzyl(trifenyl)fosfonium bromidu s 4-(1-adamantylkarbonyl) benzaldehydem

V baňce byl připraven roztok 4-(1-adamantylkarbonyl)benzaldehydu (1,5 g; 11,18 mmol) ve CH_2Cl_2 (72 ml). Poté byl do reakční směsi přidán 4-(1-adamantylkarbonyl)benzyl(trifenyl)fosfonium bromid (3,329 g; 11,18 mmol). Obě výchozí látky byly dobře rozpustné v CH_2Cl_2 . Po jejich rozpuštění byl do RS přidán vodný roztok NaOH (72 ml; 0,1 M). Heterogenní směs byla intenzivně promíchávána magnetickým míchadlem. Po přidání NaOH byla v reakční směsi pozorována změna barvy ze žluté na oranžovou, zhruba po hodině došlo ke změně barvy na žlutou. Ve fázi CH_2Cl_2 došlo k vytvoření suspenze.

Reakce byla po šesti hodinách ukončena, podle TLC bylo patrné vymizení 4-(1-adamantylkarbonyl)benzaldehydu z reakční směsi. Bylo přidáno 20 cm^3 CHCl_3 a směs byla promíchána. Poté byla směs rozdělena v dělicí nálevce, vodní fáze byla promyta ($3 \times 10 \text{ cm}^3$) CHCl_3 a spojené organické podíly byly přes noc sušeny nad Na_2SO_4 a poté odpařeny na vakuové rotační odparce - byl získán nažloutlý prášek, který byl smíchán s CHCl_3 (15 ml). Organická fáze nebyla transparentní, proto se pevná fáze zfiltrovala přes skládaný filtr a filtrát se odpařil. Po odpaření a následném přidání CHCl_3 se opět vytvořil zákal, který byl přefiltrován a filtrát odpařen. K odpařenému filtrátu byl přidán DEE, došlo k vysrážení pevného podílu, který byl zfiltrován přes fritu. Postup s DEE byl zopakován pětkrát. Ze vzniklých podílů bylo změřeno IČ a bod tání. III., V. a VI. frakce byla pročištěna přes silikagel na fritě a zbavena Ph_3PO . Pátá frakce byla změřena na NMR.

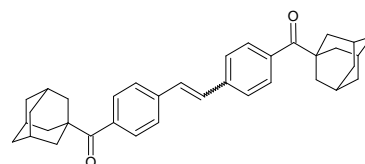
Tabulka 1: Jednotlivé frakce a jejich bod tání.

frakce	bod tání [°C]
I.	> 250
II.	> 250
III.	243 – 247
IV.	166 – 170
V.	133 – 138
VI.	150 – 164

Název 4,4'-bis(1-adamantylkarbonyl)stilbenu (V. frakce)

Sumární vzorec C₃₆H₄₀O₂

Bod tání 133–138 °C



¹H NMR (CDCl₃): δ = 1,77 (s; 8H); 2,06 (d; 12H); 6,66 (s; 1H); 7,27 (d; 2H); 7,50 (d; 3H) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃): δ = 28,4; 36,8; 39,4; 47,1; 127,8; 128,6; 130,8; 138,3; 139,2; 209,4 ppm.

IR (KBr): 3050(w), 2903(s), 2850(m), 2679(w), 1919(w), 1745(w), 1667(s), 1602(m), 1560(w), 1484(m), 1440(s), 1401(w), 1344(w), 1312(w), 1271(m), 1238(m), 1190(s), 1121(m), 1073(w), 988(m), 931(w), 881(m), 845(m), 748(m), 722(s), 697(m), 675(w), 635(w), 584(w), 543(s), 500(w), 483(w), 451(w), 405(w) cm⁻¹.

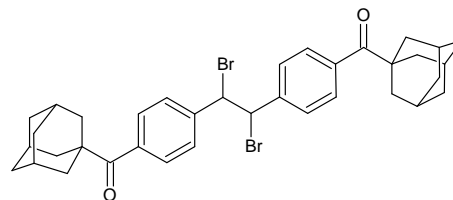
2.3 Reakce 4,4'-bis(1-adamantylkarbonyl)stilbenu s bromem

Do trojhrdlé baňky byl navážen 4,4'-bis(1-adamantylkarbonyl)stilben (V. frakce zbavená Ph_3PO), (0,2804 g; 0,556 mmol) a pomocí injekční stříkačky byl přidán vysušený CHCl_3 (5 ml). V druhé baňce byl připraven roztok Br_2 (0,3 ml) v CHCl_3 (5 ml) a z tohoto množství bylo odpipetováno 0,5 ml (0,5838 mmol Br_2), které bylo po kapkách přidáváno do reakční směsi. Reakce probíhala za stálého míchání pod argonovou atmosférou při 0 °C.

Po dvaceti dvou hodinách byla reakce ukončena. Reakční směs byla zředěna CHCl_3 (15 ml) a převedena do dělicí nálevky. Směs byla promyta thiosíranem sodným (2×5 ml), čímž se deaktivoval bróm a směs změnila barvu z oranžové na světle žlutou. Tento podíl byl promyt destilovanou vodou (3×15 ml) a nakonec Brinem (2×15 ml). Směs byla ponechána přes noc sušit nad Na_2SO_4 . Rozpouštědlo bylo následně odpařeno na vakuové rotační odparce a bylo získáno 0,2874 g (78 %) nažloutlého krystalického prášku. U tohoto produktu bylo změřeno IČ, NMR a bod tání (79 – 88 °C).

Charakteristika produktu získaného stejným postupem ze III. frakce výchozí látky :

Název	1,2-bis(4-(1-adamantylkarbonyl)fenyl)-1,2-dibromethan
Sumární vzorec	$\text{C}_{36}\text{H}_{40}\text{Br}_2\text{O}_2$
Mr	662,1395
Bod tání	264–270 °C
Vzhled	bílý krystalický prášek



$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,77$ (m; 6H); 2,04 (m; 9H); 5,45 (s; 1H); 7,53 (m; 2H); 7,61 (m; 2H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 28,4$; 36,7; 39,3; 47,2; 54,9; 127,8; 127,9; 140,2; 141,9 ppm.

IR (KBr): 3031(w), 2904(s), 2849(m), 1669(s), 1606(m), 1569(w), 1508(w), 1452(m), 1409(w), 1344(w), 1321(w), 1271(s), 1235(s), 1177(w), 1117(w), 1046(w), 1019(w), 988(s), 955(w). 930(w), 846(w), 799(w), 756(w), 711(w), 670(w), 622(w), 543(w), 497(w), 467(w), 411(w) cm^{-1} .

2.4 Reakce 1,2-bis(4-(1-adamantylkarbonyl)fenyl)-1,2-dibromethanu s 2- methylpropan-2-olátem draselným

Byl navážen 1,2-bis(4-(1-adamantylkarbonyl)fenyl)-1,2-dibromethan (0,1020 g; 0,1510 mmol) a smíchán s 2-methylpropan-2-olem (0,5 ml). Ke směsi byl přidán 2-methylpropan-2-olát draselný (0,1351 g; 1,208 mmol). Celá reakce probíhala za stálého míchání pod argonovou atmosférou při zahřívání na 110 °C v olejové lázni. Výchozí látky se zcela nerozpustily a byl přidán 2-methylpropan-2-ol (2 ml). Po pěti dnech byla reakce ukončena. Reakční směs byla převedena do kádinky na led (ledová drť), po rozpuštění byl obsah převeden do dělicí nálevky a byl přidán CH₂Cl₂ (15 ml). Produkt byl poté extrahován CH₂Cl₂ (3 × 10 ml) a destilovanou vodou (3 × 10 ml). Organické podíly byly vysušeny nad sušidlem Na₂SO₄ a odpařeny na vakuové rotační odparce. Byl získán nažloutlý prášek, který byl následně pročištěn přes kolonu (CHCl₃:PE; 1:1) a bylo u něj změřeno NMR.

2.5 Reakce 1,2-bis(4-(1-adamantylkarbonyl)fenyl)-1,2-dibromethanu s 2- methylpropan-2-olátem draselným

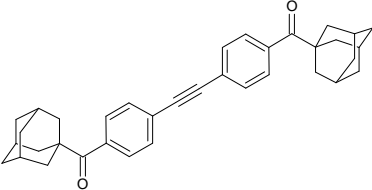
Byl rozpuštěn 1,2-bis(4-(1-adamantylkarbonyl)fenyl)-1,2-dibromethan (0,1006 g; 0,1519 mmol) ve vysušeném THF (4 ml). Ke směsi byl přidán 2-methylpropan-2-olát draselný (0,171 g; 1,5238 mmol). Celá reakce probíhala za stálého míchání pod argonovou atmosférou za refluxu. Průběh reakce byl sledován TLC, přičemž nebyly pozorovány žádné změny, proto byla reakce ukončena.

2.6 Reakce 1,2-bis(4-(1-adamantylkarbonyl)fenyl)-1,2-dibromethanu s 2- methylpropan-2-olátem draselným

Do baňky, která byla pod argonem byl navážen 2-methylpropan-2-olát draselný (0,3081 g; 2,745 mmol), byl přidán 2-methylpropan-2-ol (6 ml). Ke směsi byl přidán 1,2-bis(4-(1-adamantylkarbonyl)fenyl)-1,2-dibromethan (0,0545 g; 0,0823 mmol). Reakce probíhala za stálého míchání pod argonovou atmosférou při 110 °C v olejové lázni.

Po ukončení reakce byla RS smíchána s destilovanou vodou (15 ml) a převedena do dělicí nálevky, byl přidán CH_2Cl_2 (10 ml) a směs byla promyta CH_2Cl_2 (4×10 ml). Organické podíly byly promyty slabým roztokem HCl (3×10 ml) a nakonec čistou destilovanou vodou (3×10 ml). Do směsi bylo přidáno sušidlo Na_2SO_4 . Rozpouštědlo bylo poté odpařeno na vakuové rotační odparce a u získaného produktu bylo změřeno IČ a NMR.

Název	1,2-bis(4-(1-adamantylkarbonyl)fenyl)ethyn
Sumární vzorec	$\text{C}_{36}\text{H}_{38}\text{O}_2$
Mr	502,6857



$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,77$ (m; 6H); 2,02 (m; 6H); 2,09 (m; 3H); 7,56 (m; 4H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 28,5$; 36,9; 39,5; 47,4; 90,9; 125,3; 127,7; 131,6; 139,6; 209,6 ppm.

IR (KBr): 2904(s), 2849(m), 1656(s), 1602(m), 1552(w), 1509(w), 1449(w), 1403(w), 1344(w), 1269(s), 1233(s), 1172(m), 1112(w), 990(m), 951(w), 923(w), 846(m), 803(w), 767(w), 751(w), 681(w), 618(w), 511(w) cm^{-1} .

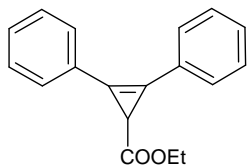
2.7 Příprava ethyl-diazoacetátu

Byla připravena směs ethyl-glycin hydrochloridu (2,626g; 18,8 mmol), destilované vody (4,7 ml) a CH_2Cl_2 (11,25 ml). Směs byla převedena do reaktoru napojeného na termostat vychlazený na teplotu -10 °C. Reakce probíhala za stálého míchání pod argonovou atmosférou. Poté co byl roztok vyhlazen na teplotu -5 °C byl přidán roztok dusitanu sodného (1,5569 g ve 4,7 ml H_2O) a teplota poklesla z -5 °C na teplotu -10 °C. Následně byla během tří minut k RS pomocí kanyly postupně přidána 5 % kyselina sírová (1,7835 g) přičemž teplota RS nesměla stoupnout o více než 1 °C. Reakce pokračovala dalších 20 minut, kdy teplota RS byla stále udržována na -10 °C a poté byla reakce ukončena.

Reakční směs byla převedena do předem vychlazené dělicí nálevky. Organické podíly byly odpuštěny do kádinky s 5 % NaHCO₃ (18,7 ml). Zbylé podíly byly promyty CH₂Cl₂ (7,5 ml) a odpuštěny opět do stejné kádinky s 5 % NaHCO₃. Obsah kádinky byl převeden do dělicí nálevky a protřepán. Organické podíly byly odpuštěny a sušeny nad sušidlem Na₂SO₄ a následně bylo opatrně odpařeno rozpouštědlo. Směs není možné zahřívat na teplotu vyšší než 25 °C z důvodů náchylnosti produktu k explozi.

2.8 Reakce 1,2-difenylacetylenu s ethyl-diazoacetátem

Do baňky, která byla pod argonem byl navážen rhodium acetát (0,006 g; 13,6 μmol), byl přidán CH₂Cl₂ (2 ml). Ke směsi byl přidán 1,2-difenylacetylen (0,5015 g; 2,814 mmol). Reakce probíhala za stálého míchání při pokojové teplotě pod argonovou atmosférou. V druhé baňce byl připraven roztok ethyl-diazoacetátu (0,6405 g; 5,613 mmol) v CH₂Cl₂ (2 ml) a z tohoto množství byl odebrán poloviční objem, který byl během šesti hodin postupně přidáván kanylou do RS. Po ukončení reakce bylo následně provedeno přečištění směsi na sloupcové chromatografii v mobilní fázi (PE:EA; 8:1). Po rozdělení na koloně byl získán následující produkt.

Název	ethyl-2,3-difenylycykloprop-2-enkarboxylát	
Sumární vzorec	C ₁₈ H ₁₆ O ₂	
Mr	264,3184	

¹H NMR (CDCl₃): δ = 1,26 (t; J = 7,1 Hz; 3H); 2,84 (s; 1H); 4,20 (q; J = 7,2 Hz; 2H); 7,37-7,52 (m; 6H); 7,69-7,72 (m; 4H) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃): δ = 14,6; 21,9; 60,6; 107,9; 127,5; 129,1; 129,5; 130,1; 174,9 ppm.

2.9 Reakce 1,2-difenylacetylenu s ethyl-diazoacetátem

Do baňky byl navážen diphenylacetylen (0,4452 g; 2,498 mmol), byla přidána měď (0,0302 g). Reakce probíhala za stálého míchání pod argonovou atmosférou při zahřívání na 125 °C v olejové lázni. Po dosažení této teploty byl do RS během pěti hodin postupně přidáván kanylou ethyl-diazoacetát (0,2946 g; 2,582 mmol).

2.10 Reakce 1,2-bis(4-(1-adamantylkarbonyl)fenyl)ethynu s ethyl-diazoacetátem

Byl navážen 1,2-bis(4-(1-adamantylkarbonyl)fenyl)ethyn (0,05 g; 99,463 μ mol) a smíchán s xylenem (1 ml). Ke směsi byla přidána měď (0,006 g). RS byla za stálého míchání pod argonovou atmosférou zahřívána v olejové lázni na teplotu 140 °C. Po dosažení této teploty byl do reakce postupně během sedmi hodin přidáván kanylou ethyl-diazoacetát (0,0640 g; 0,5609 mmol). Reakční směs byla analyzována pomocí TLC.

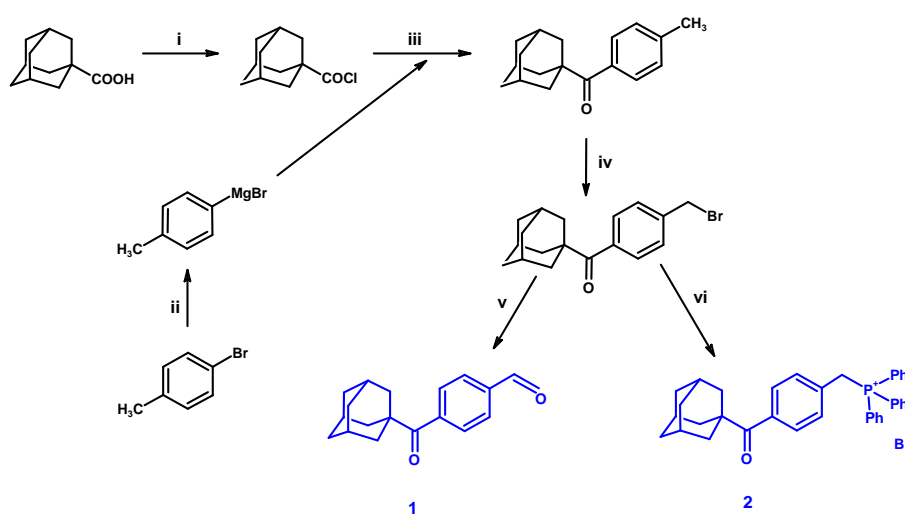
III. VÝSLEDKY A DISKUZE

3.1 Supramolekulární komplexy

Využití derivátů adamantanu je významné v oblasti přípravy supramolekulárních polymerů. Jednou z možných podob těchto supramolekulárních komplexů mohou být pravidelně se střídající molekuly se dvěma cyklodextrinovými jednotkami s molekulami se dvěma adamantanovými skelety, označovanými jako činky.

V odborné literatuře je popsána syntéza a struktura jednotlivých adamantanových molekulárních činek, které mohou mít různý náboj, některé jsou nabitě kladně, jiné záporně nebo jsou neutrální. Z větší části se setkáváme s popisem molekulárních činek jejichž struktura vykazuje značnou konformační variabilitu. Jejich menší stabilita bývá často způsobena přítomností amidové skupiny, jež snadněji podléhá hydrolyze. Hlavní náplní této práce byla příprava diketoacetylenové činky, jejíž struktura je založena na uhlíkové kostře, která je podstatně stabilnější a nevykazuje příliš mnoho konformačních možností.

Schéma 2 znázorňuje postupnou syntézu vycházející z adamantan-1-karboxylové kyseliny vedoucí ke vzniku výchozích látek 4-(1-adamantylkarbonyl)benzaldehydu (**1**) a 4-(1-adamantylkarbonyl)benzyl(trifenyl fosfonium bromidu (**2**), které byly dále použity pro příslušné reakce. Všechny tyto dílčí reakce byly popsány a provedeny již v dřívější době, přičemž tato práce navazuje a popisuje další metody, které byly použity pro přípravu cyklopropenkarboxylové činky.



SOCl₂, toluen, 60 - 65°C; ii) Mg, DEE, 0°C; iii) LiCl, CuCl, AlCl₃, DEE, 23°C; iv) NBS, DBP, CCl₄, 77°C; v) DMSO, NaI, NaHCO₃

Schéma 2: Syntéza výchozích látek 1 a 2 z adamantan-1-karboxylové kyseliny.

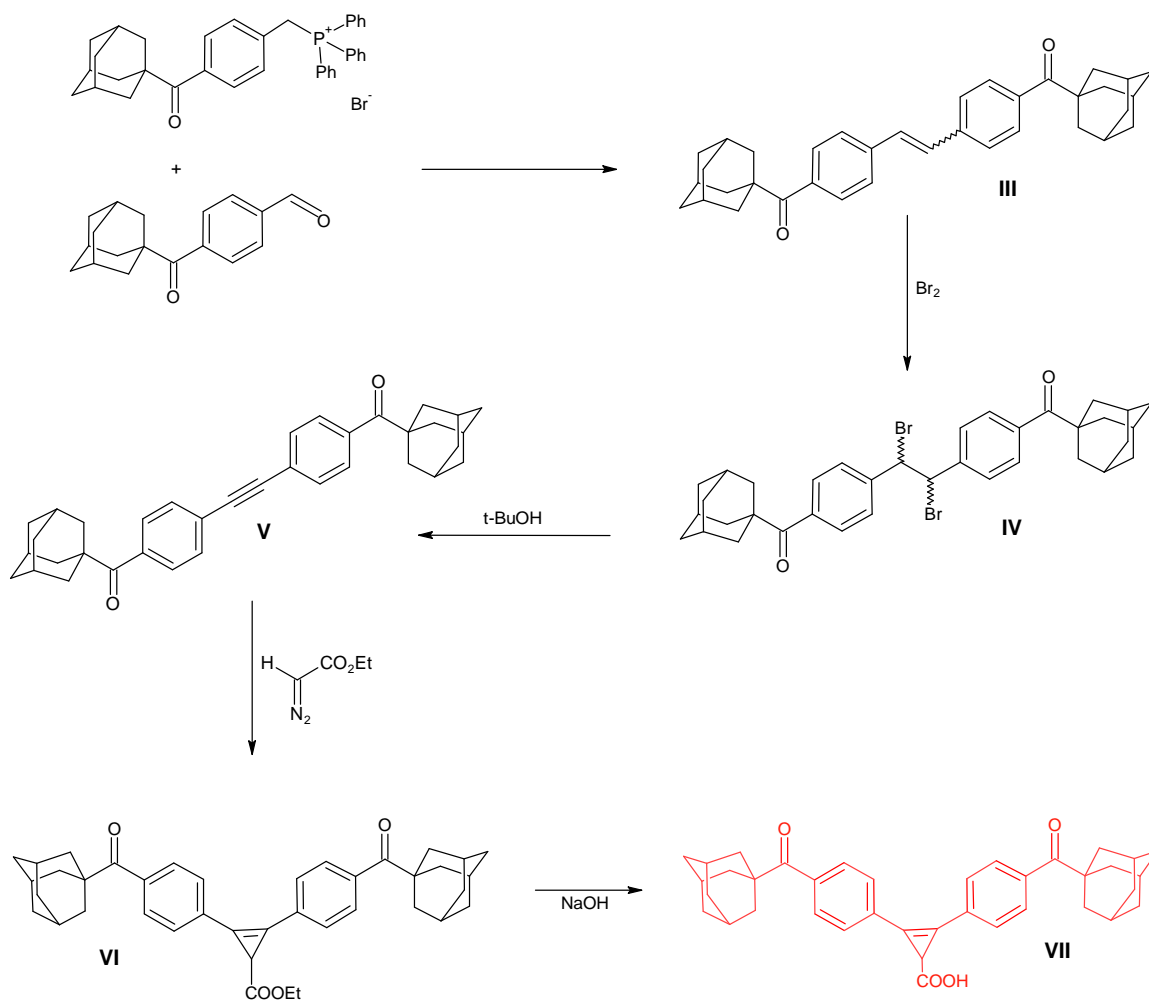


Schéma 3: Sled reakcí vedoucí k vytvoření cílové diadamantyl-cyklopropenkarboxylové kyseliny.

Na Schématu 3 je zobrazena postupná strategie přípravy cílové diadamantyl-cyklopropenkarboxylové činky (**VII**) vycházející z výchozích látek **1** a **2** připravených již dříve uskutečněnými reakcemi. Následující reakce směřující k přípravě cyklopropenové kyseliny¹³ (**VII**) byly hlavním cílem výzkumné práce. Zahrnují Wittigovu reakci kterou vzniká příslušný alken (**III**), následnou bromaci alkenů na dibromderivát (**IV**) a jeho dehydrobromaci (**IV**) na požadovaný diketoacetylen (**V**). V další fázi reakce zahrnují adici diazoniové soli směřující ke vzniku esteru cyklopropenové kyseliny (**VI**) a hydrolyzu tohoto esteru na konečnou cyklopropenovou kyselinu¹³ (**VII**).

3.2 Reakce 4-(1-adamantylkarbonyl)benzyl(trifenyl)fosfonium bromidu s 4-(1-adamantylkarbonyl)benzaldehydem

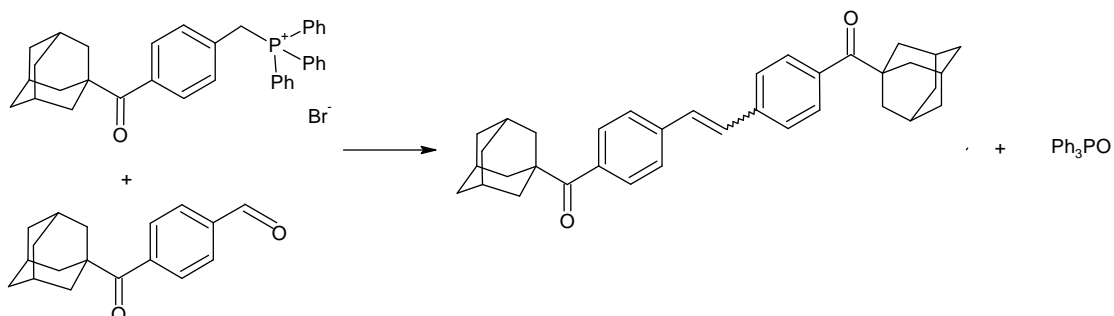


Schéma 4: Reakce 4-(1-adamantylkarbonyl)benzyl(trifenyl fosfonium bromidu s 4-(1-adamantylkarbonyl)benzaldehydem.

Již dříve připravené výchozí látky **1** a **2** byly použity pro reakci dávající vznik příslušného alkenu, který může v reakční směsi vznikat jako izomer E nebo Z. Poměr izomerů byl určen integrací příslušných signálů v ¹H NMR spektru surového produktu reakce, ovšem identifikace jednotlivých stereoisomerů nebyla provedena. Poněkud problematické a časově velmi náročné bylo odstranění trifenylofosfinoxidu ze surového produktu, který byl získán v podobě šesti frakcí u nichž bylo změřeno IR a bod tání. III., V. a VI. frakce byly pročištěny a zbaveny trifenylofosfinoxidu. Pro svůj největší výtěžek z uvedených tří frakcí byla pro další reakci použita pátá frakce, která byla později změřena na NMR.

3.3 Reakce 4,4'-bis(1-adamantylkarbonyl)stilbenu s bromem

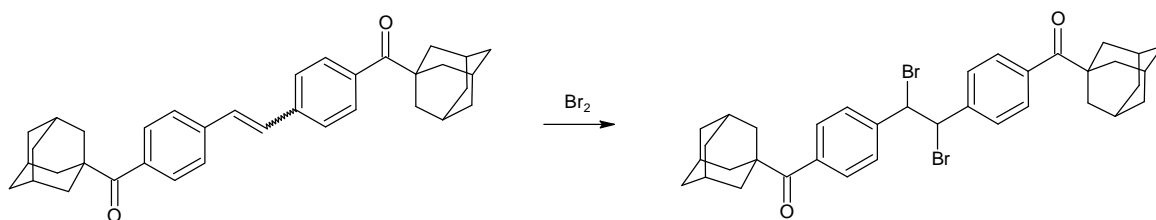


Schéma 5: Reakce 4,4'-bis(1-adamantylkarbonyl)stilbenu s bromem.

Bromace alkenů, připraveného v předchozí reakci, probíhala bez značných problémů. Brom byl přidáván po kapkách do reakční směsi dokud docházelo k jeho rychlé spotřebě, což se projevilo odbarvováním reakční směsi. Vzhledem k tomu, že pro reakci byla použita směs stereoizomerů výchozího alkenů, vznikal požadovaný dibromderivát ve třech stereoformách. Pro povahu následující reakce (dehydrobromace) nebylo tudíž nutné se jejich separací dále zabývat. Jako produkt byl získán nažloutlý krystalický prášek (78 %), u kterého bylo změřeno IR, NMR a bod tání (79 – 88 °C), který byl dále použit pro další reakci.

Později byla pro opakovanou bromaci také použita III. frakce připraveného alkenů. Reakce probíhala za stejných podmínek ovšem s tím rozdílem, že po zpracování a odpaření RS byl získán jako produkt bílý krystalický prášek (70 %) lišící se bodem tání (264 – 270 °C) a který byl rovněž identifikován pomocí NMR. Tyto produkty bromace se mírně lišily svými charakteristikami, neboť každá frakce výchozího alkenů obsahovala jiný poměr stereoizomerů, nicméně NMR spektra v obou případech odpovídala požadovaným 1,2-dibromderivátům. Protože však v následujícím kroku byly oba bromy eliminovány za vzniku symetrického acetylenů, nebyly detaily týkající se identifikace stereoizomerů dibromo-derivátu rozpracovávány.

Také se podařilo, pomalým odpařováním chloroformu v NMR kyvetě, připravit monokrystal vhodný pro RTG difrakční analýzu. RTG analýza ukázala, že připravená krystalická forma obsahuje pouze jeden stereoizomer (*R,S*). Střední část molekuly (—Ph—CHBr—CHBr—Ph—) pak vykazovala polohovou neuspořádanost (v poměru 53:47),

přičemž je zajímavé, že v obou konformerech setrvávají oba bromové atomy na stejných souřadnicích.

3.4 Reakce 1,2-bis(4-(1-adamantylkarbonyl)fenyl)-1,2-dibromethanu s 2-methylpropan-2-olátem draselným

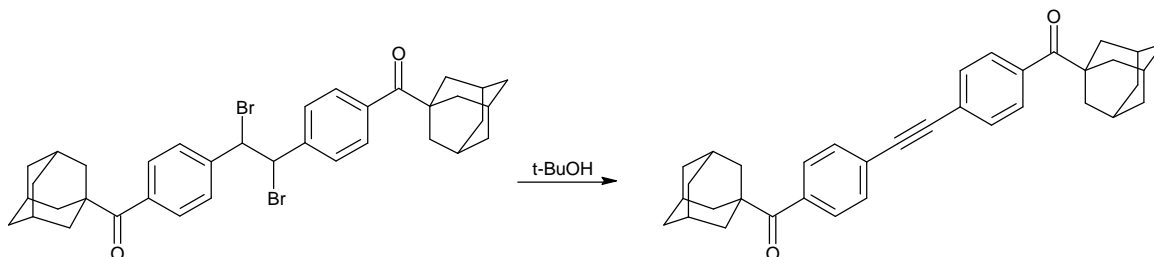
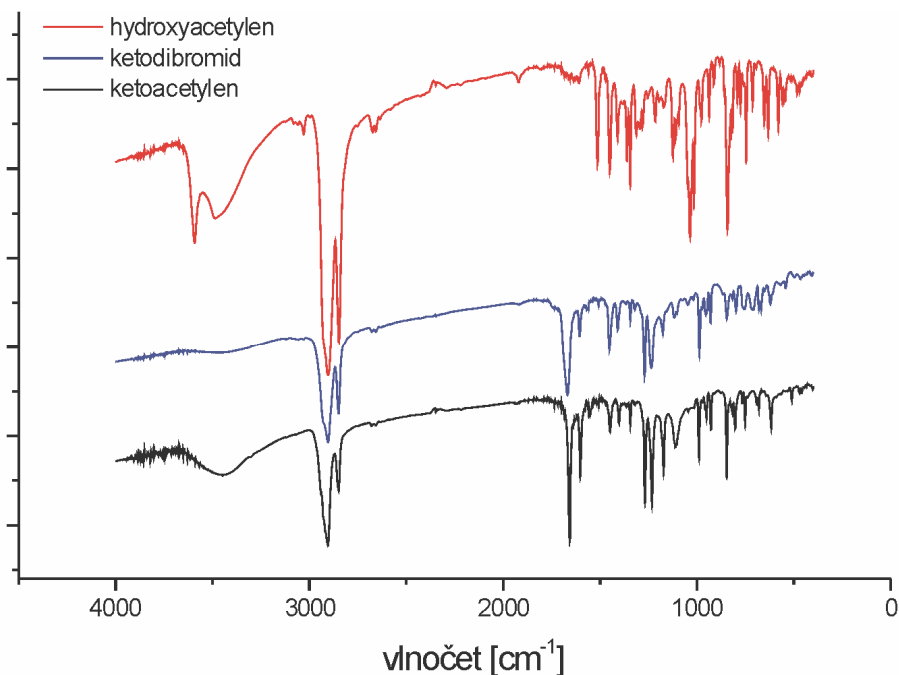


Schéma 6: Reakce 1,2-bis(4-(1-adamantylkarbonyl)fenyl)-1,2-dibromethanu s 2-methylpropan-2-olátem draselným.

Podstatou následující přípravy požadovaného acetylenu byla basická dehydrobromace dibromderivátu. V prvním pokusu zvolené poměry výchozí látky, base a rozpouštědla vedly k nedokonalému promísení reakční směsi a ani během dlouhé doby nebylo pozorováno (dle TLC) vymizení veškeré výchozí látky. Proto byl vyzkoušen jiný v literatuře popsáný¹⁴ postup využívající 2-methylpropan-2-olát draselný v THF. Tento postup však zcela selhal a v reakční směsi nebyl pozorován vznik žádného produktu. Proto se při další reakci opět vrátilo k 2-methylpropan-2-olu jako k rozpouštědlu. Při použití velkého nadbytku base ve větším množství rozpouštědla se pak podařilo překonat fyzikální překážky zdárného průběhu dehydrobromace a jako produkt byl kvantitativně získán téměř čistý (dle NMR) požadovaný ketoacetylen.



Obrázek 4: Infračervená spektra hydroxyacetyleny, ketodibromidu a ketoacetyleny.

Produkty dehydrobromační reakce mohou být elegantně sidentifikovány pomocí infračervené spektroskopie (viz Obrázek 4). Červené spektrum představuje hydroxyacetylen, který byl již dříve připravený metodou při níž došlo k nežádoucí redukci karbonylům na hydroxyl skupinu. Za povšimnutí stojí pás při cca 3600 cm⁻¹ který odpovídá valenční vibraci OH skupiny a vymizení pásu příslušejícího valenční vibraci CO. To bylo ze stereochemických důvodů nežádoucí, jelikož byla generována dvě stereocentra a výsledná cyklopropenová kyselina by pak teoreticky mohla vznikat v šesti stereoformách, což by znamenalo značnou komplikaci této směsi. Proto bylo nutné hledat cestu pro dehydrobromaci se zachováním karbonylu.

V černém spektru pak zůstala zachována CO skupina a dle srovnání oblastí otisku palce se nejedná o výchozí látku (modré spektrum). Navíc uhlíkové i vodíkové NMR odpovídá symetricky substituované molekule s adamantanovým skeletem, acetylenovým a karbonylovým uhlíkem. Z čehož vyplývá, že byla s největší pravděpodobností připravena požadovaná látka.

3.5 Příprava ethyl-diazoacetátu

Ethyl-diazoacetát byl připraven diazotací podle publikovaného postupu¹⁵. Reakce probíhala bez značných komplikací a vzniklý EDA byl ve formě roztoku použit pro další reakci. Tento způsob se ovšem příliš neosvědčil, jelikož nebyla známa přesná koncentrace EDA v roztoku a výtěžky následující reakce byly velmi neuspokojivé. Z tohoto důvodu byl EDA v dalších pokusech odpařen dosucha. Ovšem pro jeho náchylnost k explozi nebylo možné směs zahřívat na teplotu vyšší než 25 °C. Proto aby nedošlo k přehřátí byla směs odpařena bez lázně a chlazena odparným teplem dichlormethanu a odpařování bylo ukončeno, jakmile se baňka ohřála na laboratorní teplotu.

3.6 Reakce 1,2-difenylacetylenů s ethyl-diazoacetátem

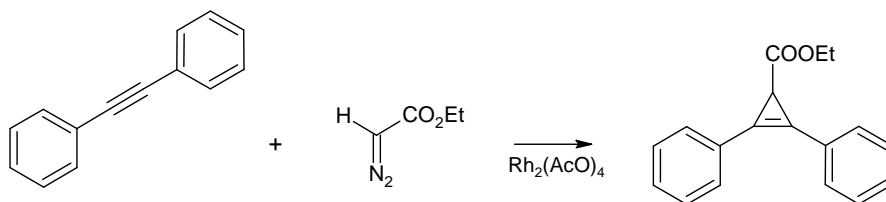
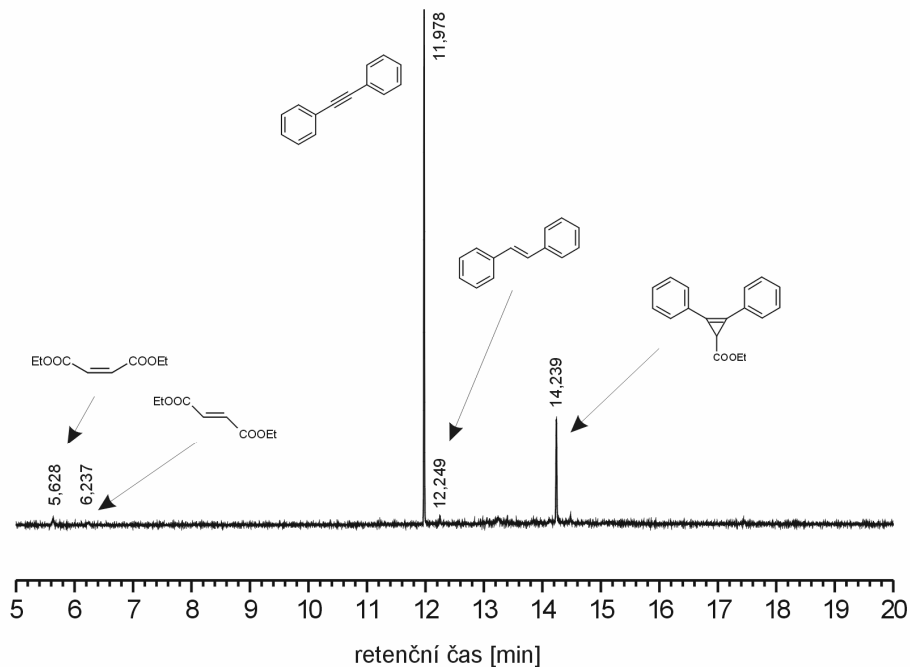


Schéma 7: Reakce 1,2-difenylacetylenů s ethyl-diazoacetátem.

K průzkumu nejvhodnějších podmínek pro provedení cyklopropenačního kroku byla vybrána modelová reakce, kde byl velmi drahý 1-adamantylem substituovaný acetylen nahrazen komerčně dostupným 1,2-difenylacetylenem. Z průzkumu literárních zdrojů vyplynula možnost použití dvou katalyzátorů pro tuto reakci. Historicky starší elementární měď¹⁶ anebo moderní dimer octanu rhodnatého¹⁷. V obou případech se reakce provádí za velmi pomalého přidávání ethyl-diazoacetátu (EDA) do reakční směsi. Byly vyzkoušeny oba postupy, přičemž v případě použití mědi jako katalyzátoru byla RS zahřívána v olejové lázni na teplotu 125 °C a v případě použití dimeru octanu rhodnatého probíhala reakce při pokojové teplotě v dichlormethanu. V obou případech bylo ovšem problematické ruční přidávání EDA do RS, kdy nebylo možné přesně dodržet velmi malou rychlost přidávání a přesné množství přídavku EDA. Surové produkty reakcí byly sledovány pomocí GC-MS, přičemž se ukázalo, že lepších výsledků bylo dosaženo překvapivě s mědí. Příklad

chromatogramu surové směsi je zobrazen na Obrázku 5 a relativní zastoupení jednotlivých složek pro oba katalyzátory je uvedeno v Tabulce 2.



Obrázek 5: Chromatogram surové směsi po reakci difenylacetylenu s ethyl-diazoacetátem za katalýzy Cu^0 .

Tabulka 2: Relativní zastoupení složek surové směsi.

Název látky	R_t	Cu^0 [%]	Rh^{II} [%]
diethyl-maleinát	5,6	2,29	9,54
diethyl-fumarát	6,2	1,23	9,04
1,2-difenylacetylen	12,0	75,32	76,51
1,2-difenylethen	12,2	1,01	0,56
ethyl-2,3-difenylcycloprop-2-enkarboxylát	14,2	20,15	4,36

3.7 Reakce 1,2-bis(4-(1-adamantylkarbonyl)fenyl)ethynu s ethyl-diazoacetátem

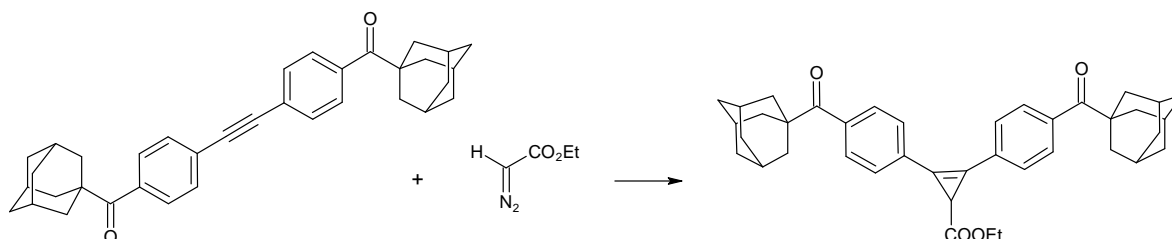
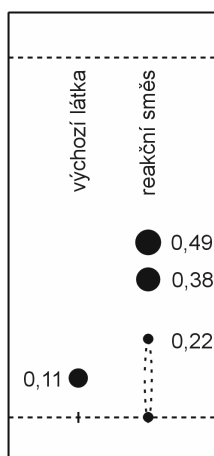


Schéma 8: Reakce 1,2-bis(4-(1-adamantylkarbonyl)fenyl)ethynu s ethyl-diazoacetátem.

Po vytipování vhodného katalyzátoru a podmínek bylo přikročeno k provedení cyklopropanační reakce s vlastní acetylenovou činkou. Protože však v originálním postupu byla reakce prováděna v tavenině 1,2-difenylacetyleny (bez rozpouštědla) a protože vysoká teplota tání acetylenové činky (283 – 293 °C) tento postup vylučovala, musela tato reakce být provedena ve vhodném rozpouštědle. Pro svoji vysokou teplotu varu a inertnost při reakčních podmínkách byl zvolen xylen. Vzhledem k povaze molekul výchozí látky i předpokládaného produktu není možné sledovat průběh reakční směsi plynovou chromatografií. A proto byla reakční směs zatím studována pouze pomocí TLC. Z chromatogramu vyvinutého ve směsi chloroform:petrolether (4:1, v:v) je patrné, že veškerá výchozí látka byla spotřebována a směs obsahuje dva hlavní produkty (viz Obrázek 6). Identita těchto látek bude potvrzena po izolaci z reakční směsi.



Obrázek 6: Chromatogram surové reakční směsi acetylenové činky (V) s ethyl-diazoacetátem za katalýzy Cu^0 .

ZÁVĚR

Hlavním cílem této práce bylo vyvinout metodu pro přípravu 1,2-bis(4-(1-adamantylkarbonyl)fenyl)ethynu a to se dle dostupných spektrálních charakteristik získaného produktu podařilo.

Wittigovou reakcí byl připraven 4,4'-bis(1-adamantylkarbonyl)stilben, jeho následnou bromací byl získán 1,2-bis(4-(1-adamantylkarbonyl)fenyl)-1,2-dibromethan (struktura byla ověřena pomocí RTG difrakční analýzy). Posledním krokem byla dehydrobromace, kterou byl získán požadovaný 1,2-bis(4-(1-adamantylkarbonyl)fenyl)ethyn.

Byla zvládnuta cyklopropenační reakce, kdy se jako výhodnější ukázala katalýza Cu^0 . Přestože výtěžky podle GC byly okolo 20 % lze je považovat za uspokojivé vzhledem k výtěžkům obdobných reakcí popsanych v literatuře. Tento postup byl aplikován i na přípravu cyklopropenkarboxylátu substituovaného adamantylem. Přestože nebyly produkty této reakce prozatím izolovány a identifikovány lze z TLC reakční směsi usuzovat na významný posun reakce směrem k produktům. V budoucnosti budou tyto produkty izolovány a identifikovány.

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- [1] W. L. Davies, R. R. Grunert, R. F. Haff, J. W. McGahen, E. M. Neumayer, M. Paulshock, J. C. Watts, T. R. Wood, E. C. Hermann, C. E. Hoffmann: *Science* **1964**, *144*, 862.
- [2] O. I. Kiselev, V. M. Blinov, K. N. Kozeletskaya, V. I. Ilyenko, V. G. Platonov, O. N. Chupatkhin, M. A. Stukova, V. A. Karginov: *Vestnik Rossiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk* **1993**, 10.
- [3] A. Witt, N. Macdonald, P. Kirkpatrick: *Nature Reviews* 2004, *3*, 109.
- [4] VÍCHA, Robert. *Syntéza léčivých látek na bázi adamantanu*. Brno , 2005. 127 s. Dizertační práce. Přírodovědecká fakulta Masarykovy univerzity v Brně katedra organické chemie.
- [5] K. J. C. van Bommel, G. A. Metselaar, W. Verboom, D. N. Reinhoudt: *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5405.
- [6] R. Vícha, M. Potáček: *Chemické listy* **2004**, *97*, 333–334.
- [7] S. Landa, S. Hála: *Chem. Listy* **1957**, *51*, 2325.
- [8] Y. Hasegava, M. Miyauchi, Y. Takashima, H. Yamaguchi, A. Harada: *Macromolecules* **2005**, *38*, 3724–3730.
- [9] K. Ohga, Y. Takashima, H. Takashi, Y Kawaguchi, H. Yamaguchi, A. Harada: *Macromolecules* **2005**, *38*, 5897–5904.
- [10] C. Leggio, M. Anselmi, A. D. Nola, L. Galantini, A. Jover, F. Meijide, N. V. Pavel, V. H. S. Teplání, J. V. Tato: *Macromolecules* **2007**, *40*, 5899–5906.
- [11] A. Charlot, R. A. Velty: *Macromolecules* **2007**, *40*, 1147–1158.
- [12] A. Van der Heyden, M. Wilczewski, P. Labbe, R. Auzély: *Chem. Commun.* **2006**, 3220–3222.
- [13] L. Liao, F. Zhang, N. Xan, J. A. Golen, J. M. Fox: *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1803–1816.

-
- [14] T. Yamato, K. Fujita, T. Abe: *New J. Chem.*, **2001**, 25, 728–736.
- [15] M. S. Newman, G. F. Ottmann, C. F. Grundmann: *Organic Syntheses* **1956**, 36, 25.
- [16] R. Brdskou, R. Winter, M. Batiste: *J. Org. Chem.* **1959**, 24, 415–416.
- [17] C. Li, H. Zhang, J. Feng, Y. Zhang, J. Wang: *Organic Letters* **2010**, 12, 3082–3085.

SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK

DEE	diethylether
EA	ethyl-acetát
EDA	ethyl-diazoacetát
PE	petrolether
RS	reakční směs
THF	tetrahydrofuran
TLC	tenkovrstvá chromatografie

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1: Struktury látek s adamantanovým skeletem používané v klinické praxi.....	13
Obrázek 2: Struktury různých adamantanových čínek.....	16
Obrázek 3: Modifikovaný heterosacharidový řetězec kyseliny hyaluronové (HA) s adamantanovými substituenty R (I, II).....	17
Obrázek 4: Infračervená spektra hydroxyacetyleny, ketodibromidu a ketoacetyleny.....	32
Obrázek 5: Chromatogram surové směsi po reakci difenylacetyleny s ethyl-diazoacetátem za katalýzy Cu^0	34
Obrázek 6: Chromatogram surové reakční směsi acetylenové činky (V) s ethyl-diazoacetátem za katalýzy Cu^0	35

SEZNAM TABULEK

Tabulka 1: Jednotlivé frakce a jejich bod tání.....	20
Tabulka 2: Relativní zastoupení složek surové směsi.....	34

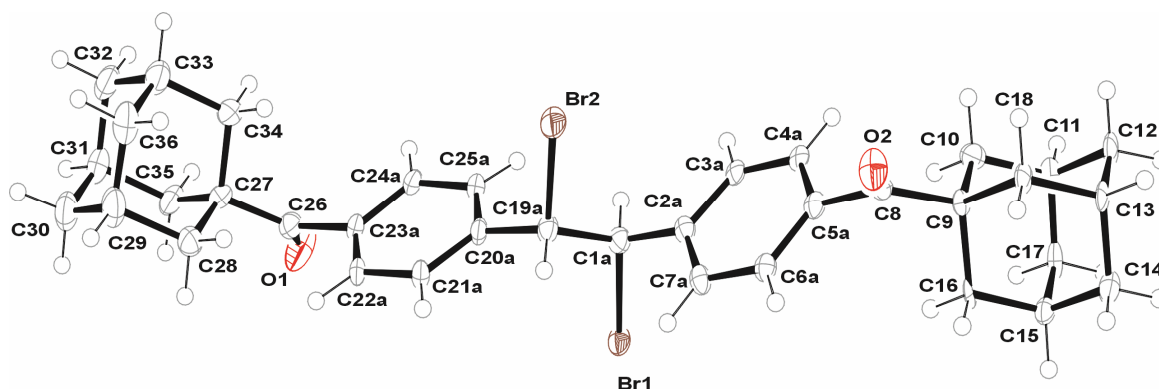
SEZNAM SCHÉMÁT

Schéma 1: Výroba adamantanu a jeho převedení na adamantan-1-karboxylovou kyselinu.....	14
Schéma 2: Syntéza výchozích látek 1 a 2 z adamantan-1-karboxylové kyseliny.....	27
Schéma 3: Sled reakcí vedoucí k vytvoření cílové cyklopropenkarboxylové kyseliny.	28
Schéma 4: Reakce 4-(1-adamantylkarbonyl)benzyl(trifenyl fosfonium bromidu s 4-(1-adamantylkarbonyl)benzaldehydem.....	29
Schéma 5: Reakce 4,4'-bis(1-adamantylkarbonyl)stilbenu s bromem.....	30
Schéma 6: Reakce 1,2-bis(4-(1-adamantylkarbonyl)fenyl)-1,2-dibromethanu s 2- methylpropan-2-olátem draselným.	31
Schéma 7: Reakce 1,2-difenylacetylenu s ethyl-diazoacetátem.....	33
Schéma 8: Reakce 1,2-bis(4-(1-adamantylkarbonyl)fenyl)ethynu s ethyl-diazoacetátem. .	35

SEZNAM PŘÍLOH

Příloha 1: Molekulární struktura látky IV	44
---	----

PŘÍLOHA P I: MOLEKULÁRNÍ STRUKTURA LÁTKY IV.



U atomů indexovaných písmenem a je zobrazena pouze majoritní pozice ($0,531 \pm 0,01$).
Termální elipsoidy odpovídají 50 % pravděpodobnosti.

Sumární vzorec	$C_{36}H_{40}Br_2O_2$
M_r	664,50
Soustava	triklinická
Prostorová grupa symetrie	P_1
$a[\text{Å}]$	6.4252(4)
$b[\text{Å}]$	11.1329(6)
$c[\text{Å}]$	20.7832(14)
$\alpha [^\circ]$	99.987(5)
$\beta [^\circ]$	91.989(6)
$\gamma [^\circ]$	95.711(5)
Z	2
T [K]	120(2)
R	0,1266