

Příprava bis(1-adamantyl)imidazoliových solí s anionty dikarboxylových kyselin

Bc. Andrea Čablová

Diplomová práce
2012



Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně
Fakulta technologická

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 7.5. 2012



.....

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.

Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně

Fakulta technologická

Ústav chemie

akademický rok: 2011/2012

ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Bc. Andrea ČABLOVÁ**
Osobní číslo: **T10435**
Studijní program: **N 2901 Chemie a technologie potravin**
Studijní obor: **Chemie potravin a bioaktivních látek**

Téma práce: **Příprava bis(1-adamanty)imidazoliových solí s anionty dikarboxylových kyselin**

Zásady pro vypracování:

I. Teoretická část

1. Stručná charakteristika adamantanu a imidazolu.
2. Zpracování rešerše na téma syntéza a vlastnosti imidazoliových solí.
3. Výčet známých imidazoliových solí s adamantanovým skeletem.

II. Praktická část

1. Syntéza různých bis(1-adamanty)imidazoliových solí s bromidovými anionty.
2. Příprava stříbrných solí vybraných dikarboxylových kyselin.
3. Provedení série experimentů s cílem získat bis(1-adamanty)imidazoliové soli s anionty dikarboxylových kyselin.

Rozsah diplomové práce:

Rozsah příloh:

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

Seznam odborné literatury:

[1] ZURABISHVILI, D. S., et al. Adamantyl-1 and adamantyl-2 imidazoles and benzimidazoles. Methods and synthesis, properties and biological activity. In: NYLUND, K. (ed.). Heterocyclic compounds: Synthesis, properties and applications. New York: Nova, 2010. Chapter 2, p. 47-97. ISBN 978-1-60876-386-9.

[2] Dle provedení literární rešerše s využitím databáze ScienceDirect.

Vedoucí diplomové práce:

Ing. Michal Rouchal, Ph.D.

Ústav chemie

Datum zadání diplomové práce:

10. února 2012

Termín odevzdání diplomové práce:

7. května 2012

Ve Zlíně dne 10. února 2012


doc. Ing. Roman Čermák, Ph.D.
děkan




prof. Ing. Antonín Klásek, DrSc.
ředitel ústavu

ABSTRAKT

Imidazoliové soli představují skupinu sloučenin s řadou zajímavých vlastností. Využívají se např. jako výchozí látky při přípravě komplexů s přechodnými kovy nebo jako katalyzátory v cross-couplingových reakcích. Imidazoliové soli také vykazují některé zajímavé biologické účinky – popsány byly sloučeniny s antimikrobiální či antimalarickou aktivitou. V rámci této diplomové práce byla nejprve připravena série bis(1-adamantylmethyl)imidazolium dibromidů. Následně byly provedeny krystalizační experimenty imidazoliových solí s distříbrnými solemi dikarboxylových kyselin s cílem připravit bis(1-adamantylmethyl)imidazoliové soli s anionty organických kyselin.

Klíčová slova: adamantan, imidazoliová sůl, distříbrná sůl dikarboxylové kyseliny, strukturní analýza.

ABSTRACT

Imidazolium salts represent class of compounds with several interesting properties. For example, they can be used as starting materials for the synthesis of transition metal complexes or as catalyzators in cross-coupling reactions. Several imidazolium salts have also some biological properties, such as antimicrobial or antimalarial activity. The essential purpose of this work was the synthesis of imidazolium dibromides bearing adamantane moiety. Subsequently, exchange of dibromide anion for selected organic acids anion in the structure of prepared imidazolium salts was tried using several crystallization experiments.

Keywords: adamantane, imidazolium salt, disilver salt of dicarboxylic acid, structural analysis.

Na tomto místě bych ráda poděkovala Ing. Michalu Rouchalovi, Ph.D. nejen za odborné vedení mé diplomové práce, čas strávený při konzultacích, ale také za podporu a zájem při práci.

Děkuji Mgr. Robertu Víchovi, Ph.D. za udělení mnoha cenných rad při práci v laboratoři a měření NMR spekter.

Doc. Ing. Vratislavu Bednaříkovi, Ph.D. děkuji za měření rentgenové fluorescenční spektrometrie.

Také děkuji kolektivu laboratoře č. 433 za vytvoření příjemných podmínek při práci v laboratoři, Ing. Jarmile Černochové za pomoc v laboratoři. Nemalé díky patří mé rodině a příteli za psychickou podporu při studiu.

Prohlašuji, že jsem na diplomové práci pracovala samostatně a použitou literaturu jsem citovala. V případě publikace výsledků, je-li to uvedeno na základě licenční smlouvy, budu uvedena jako spoluautorka. Odevzdaná verze diplomové práce a verze elektronická nahraná do IS/STAG jsou totožné.

Ve Zlíně

.....

Podpis studenta

OBSAH

ÚVOD.....	10
I TEORETICKÁ ČÁST	11
1 ADAMANTAN	12
1.1 OBJEV ADAMANTANU.....	12
1.2 VYUŽITÍ ADAMANTANU.....	13
1.2.1 Farmakochemie	13
1.2.2 Polymerní chemie.....	18
2 PŘÍPRAVA A VLASTNOSTI IMIDAZOLU.....	19
2.1 PŘÍPRAVA IMIDAZOLU	19
2.2 FYZIKÁLNÍ A CHEMICKÉ VLASTNOSTI IMIDAZOLU	20
2.2.1 Fyzikální vlastnosti	20
2.2.2 Chemické vlastnosti	20
3 IMIDAZOLIOVÉ SOLI	22
3.1 IONTOVÉ KAPALINY	22
3.2 MOŽNOSTI SYNTÉZY IMIDAZOLIOVÝCH SOLÍ.....	23
3.3 PŘÍKLADY VYUŽITÍ IMIDAZOLIOVÝCH SOLÍ V ORGANICKÉ SYNTÉZE	24
3.4 IMIDAZOLIOVÉ SOLI S ADAMANTANOVÝM SKELETEM	25
4 KOKRYSTALY.....	27
II EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST	29
5 PŘÍSTROJE A VYBAVENÍ	30
6 PŘÍPRAVA POŽADOVANÝCH SLOUČENIN.....	32
6.1 1-ADAMANTYLMETHANOL	32
6.2 1-(BROMMETHYL)ADAMANTAN	32
6.3 REAKCE 1 <i>H</i> -(BENZ)IMIDAZOLU S 1-(BROMMETHYL)ADAMANTANEM.....	33
6.4 SYNTÉZA BIS(1-ADAMANTYLMETHYL)IMIDAZOLIUM DIBROMIDŮ.....	34
6.5 PŘÍPRAVA DISTŘÍBRNÝCH SOLÍ DIKARBOXYLOVÝCH KYSELIN.....	36
III VÝSLEDKY A DISKUZE	39
7 SYNTÉZY VEDOUcí K BIS(1-ADAMANTYLMETHYL)IMIDAZOLIUM DIBROMIDŮM	40
7.1 PŘÍPRAVA 1-(BROMMETHYL)ADAMANTANU A JEHO REAKCE S IMIDAZOLEM A BENZIMIDAZOLEM	40
7.2 REAKCE VEDOUcí K BIS(1-ADAMANTYLMETHYL)IMIDAZOLIUM DIBROMIDŮM	43
8 PŘÍPRAVA DISTŘÍBRNÝCH SOLÍ DIKARBOXYLOVÝCH KYSELIN.....	49
9 POKUSY O PŘÍPRAVU BIS(1-ADAMANTYLMETHYL)IMIDAZOLIOVÝCH SOLÍ S ANIONTY DIKARBOXYLOVÝCH KYSELIN.....	52

9.1	ZKOUŠKY ROZPUSTNOSTI IMIDAZOLIOVÝCH SOLÍ 6–9 A DISTŘÍBRNÝCH SOLÍ DIKARBOXYLOVÝCH KYSELIN I 1A–E.....	52
9.2	KRYSTALIZAČNÍ EXPERIMENTY	54
	ZÁVĚR	56
	SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	57
	SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK	62
	SEZNAM OBRÁZKŮ	64
	SEZNAM TABULEK.....	65
	SEZNAM PŘÍLOH.....	66

ÚVOD

Adamantan od svého objevu zaujal přední místo v chemickém průmyslu. Deriváty adamantanu jsou používány např. v polymerní chemii či nanotechnologiích. Přední místo zaujímají především ve farmakochemii, zejména pak při syntéze nových biologicky aktivních látek s cílem jejich budoucí aplikace v klinické praxi.

Imidazoliové soli představují skupinu sloučenin s širokým aplikačním potenciálem. V organické syntéze jsou využívány v podobě iontových kapalin, kde vynikají svými chemicko-fyzikálními vlastnostmi. Velkou výhodou je také možnost jejich recyklace a snadnější izolace připraveného produktu z reakční směsi. Iontové kapaliny jsou také využívány v elektrochemii a biotechnologii.

V literární části předložené diplomové práce jsou popsáni vybraní zástupci jednoduchých derivátů adamantanu a cíleně modifikovaných biologicky aktivních látek. V druhé kapitole této části je pojednáno o přípravě a fyzikálně-chemických vlastnostech imidazolu. Pozornost je věnována rovněž imidazoliovým solím, a to nejen těm, které obsahují adamantanový skelet. V závěru rešeršní části je stručně shrnuta chemie kokrystalů.

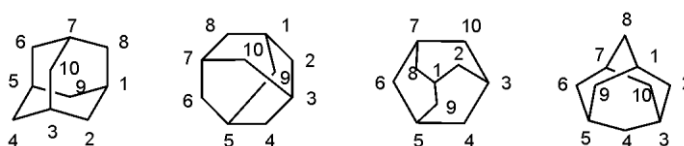
V praktické části je popsána syntéza bis(1-adamantylmethyl)imidazoliových solí s bromidovými kompenzačními ionty. Jako výchozí látka byla pro syntézu použitých intermediátů, tedy 1-(1-adamantylmethyl)-1*H*-imidazolu a 1-(1-adamantylmethyl)-1*H*-benzimidazolu, použita adamantan-1-karboxylová kyselina. Dále je popsána syntéza distříbrných solí dikarboxylových kyselin, které byly následně použity pro přípravu prozatím nepopsané série bis(1-adamantylmethyl)imidazoliových solí s anionty dikarboxylových kyselin.

I. TEORETICKÁ ČÁST

1 ADAMANTAN

1.1 Objev adamantanu

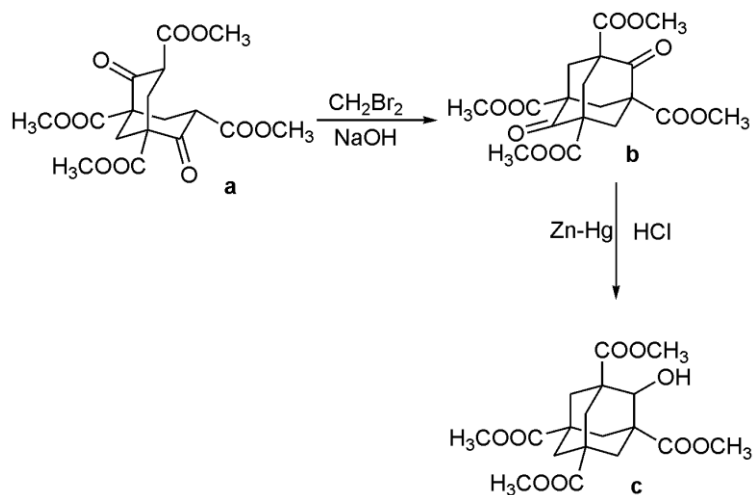
Adamantan (systematicky tricyklo[3.3.1.1.^{3,7}]dekan) je vysoce symetrický tricyklický uhlovodík s židličkovou konformací cyklohexanového kruhu.¹ Tato bezbarvá krystalická látka s vůní kafru je téměř biologicky nerozložitelná. Toxicita na živých organismech zjištěna nebyla. Strukturu adamantanu lze graficky vyjádřit více způsoby, jak je naznačeno na **Obrázku 1**.²



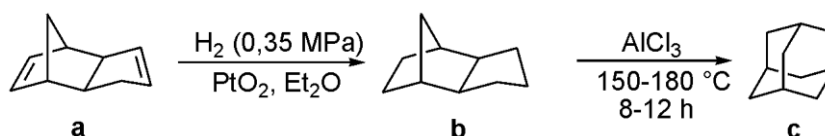
Obrázek 1. Možné vyjádření struktury adamantanu.

Společně s řadou alkylovaných derivátů (např. 2-methyl-, 1-ethyl-, 1-methyl-, 1,3-dimethyl a dalších) byl adamantan v roce 1933 izolován v malém množství (0,0004 %) z hodonínské ropy chemiky Landou a Macháčkem.^{3,4} První substituovaný adamantan byl připraven v roce 1937 Böttgerem (**Schéma 1**). Výchozí látkou byl Meerweinův ester (**Schéma 1a**), jenž v alkalickém prostředí reagoval s dibrommethanem za vzniku 1,3,5,7-tetramethyl-2,6-dioxoadamantan-1,3,5,7-tetrakarboxylátu (**Schéma 1b**). Ve druhém kroku vzniká Clemmensenovou redukcí 1,3,5,7-tetramethyl-2-hydroxyadamantan-1,3,5,7-tetrakarboxylát (**Schéma 1c**, cit.⁴⁻⁶).

Schéma 1



V roce 1941 připravili Prelog a Seiwerth první nesubstituovaný adamantan – bohužel v mizivých výtěžcích. Syntéza byla jednoduchá, přičemž probíhala ve dvou krocích z komerčně dostupných prekurzorů.^{5,7} V roce 1957 publikoval Schleyer a kol. syntézu, která poskytovala nesubstituovaný adamantan ve výtěžcích 15–20 %. Hydrolýzou dicyklopentadienu (**Schéma 2a**) pomocí platinového katalyzátoru při tlaku 0,35 MPa v aparatuře dle Parra byl získán tetrahydrodicyklopentadien (**Schéma 2b**), který dále reagoval s chloridem hlinitým po dobu 8–12 h při teplotě 150–180 °C za vzniku adamantanu (**Schéma 2c**, cit.^{4,8,9}).

Schéma 2

1.2 Využití adamantanu

Deriváty adamantanu nenacházejí široké uplatnění pouze v chemii léčiv jak je obecně známo, ale také v celé řadě dalších průmyslových odvětví jako jsou nanotechnologie, polymerní chemie, forenzní vědy či geologie.^{2,10,11}

1.2.1 Farmakochemie

Na poli medicíny je derivátům adamantanu věnována značná pozornost, a to zejména díky jejich mnohostranným biologickým účinkům. V současné době je popsáno nepřeberné množství biologicky aktivních látek obsahujících adamantanový skelet. Jedná se např. o:

- antiarytmika,
- antivirotika,
- antikarcenogenika,
- imunotropika,
- antiflogistika,
- neuropsychotropika,
- tuberkulostatika.^{12,13}

Široké spektrum biologických účinků derivátů adamantanu není způsobeno pouze přítomností hydrofobního adamantanového motivu ve struktuře příslušné sloučeniny, ale také přítomností jedné či více polárních funkčních skupin v molekule. Hydrofobní vlastnosti adamantanu podporují penetraci molekuly přes lipidovou vrstvu do buňky. Hydrofilní část dané molekuly je pak zodpovědná za samotnou biologickou aktivitu, stejně jako rychlou asimilaci a transport substance do požadovaného cíle.^{12,14} V určitých případech vede přítomnost adamantanového skeletu v molekule léčiva také ke zvýšení jeho aktivity a ke snížení toxicity.¹²

Léčiva s adamantanovým skeletem lze všeobecně rozdělit do dvou základních skupin, a sice na:

- jednoduché deriváty adamantanu (např. amantadin, rimantadin, memantin aj.),
- cíleně modifikované biologicky aktivní látky – sloučeniny, v jejichž struktuře byly, ve srovnání s původní molekulou, provedeny strukturní změny s cílem studovat vliv těchto změn na biologické účinky nové sloučeniny (vildagliptin, saxagliptin, LA-12, SQ109 aj.).⁹

V následující části této kapitoly budou postupně stručně představeni dva vybraní zástupci z obou výše uvedených skupin biologicky aktivních látek obsahujících ve své struktuře adamantanový skelet.

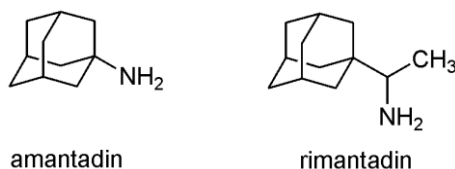
Amantadin a rimantadin

Ve firmě DuPont byly v 60. letech 19. století vyvinuty dva jednoduché deriváty adamantanu, jež zaujímají i v dnešní době přední místa ve farmakochemii. Jedná se o amantadin (systematicky 1-adamantylamin) a rimantadin (systematicky 1-(1-adamantyl)ethylamin), jejichž strukturní vzorce jsou uvedeny na **Obrázku 2** (cit.^{2,15}). Hlavní využití těchto látek spočívá, spíše než k léčbě chřipky typu A jak se obecně předpokládá, v její prevenci.¹⁶

Chřipka je infekční onemocnění horních cest dýchacích, které každý rok postihuje miliony lidí. V současné době jsou k dispozici dva typy účinných antivirotik: inhibitory neuraminidáz a blokátory protonového M2 kanálku.¹⁵

Jádrem mnoha biochemických jevů je vzájemná interakce mezi kanálky a jejich příbuznými blokátory.¹⁷ Iontový kanál proteinu M2 je blokován aminoderiváty

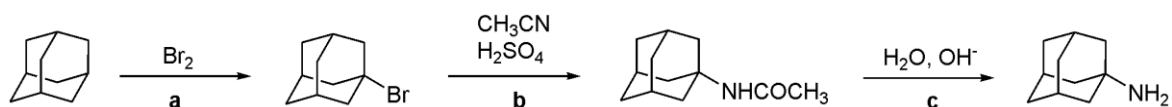
adamantanu, čímž je zabráněno replikaci viru. Zároveň je inhibována jeho schopnost přizpůsobit se pH intracelulárního prostoru virů v infikovaných buňkách. Bylo dokázáno, že tato léčiva také posilují dopaminergní neurotransmisi, což je důvod jejich časté aplikace k potlačení rozvoje některých neurodegenerativních onemocnění, např. Parkinsonovy a Alzheimerovy choroby. Amantadin a rimantadin jsou využívány také při léčbě hepatitidy typu C.^{2,16,18}



Obrázek 2. Strukturální vzorce amantadinu a rimantadinu.

Jednou z neúčinnějších a zároveň nejlevnějších metod sloužících pro navázání různých substituentů na jeden ze čtyř terciárních atomů uhlíku adamantanového skeletu představuje bromace tohoto polycyklického uhlovodíku.¹⁰ Z přímé bromace adamantanu vychází také syntéza amantadinu, jak je naznačeno na **Schématu 3**. 1-Bromadamantan, který vznikl v prvním reakčním kroku (**Schéma 3a**), lze za podmínek Ritterovy reakce po zahřátí ve směsi acetonitrilu a koncentrované kyseliny sírové přeměnit na 1-acetylaminoadamantan (**Schéma 3b**). Následnou hydrolyzou v alkalickém prostředí (**Schéma 3c**) dochází ke vzniku amantadinu.¹⁹ Nutno podotknout, že pro potřeby farmaceutického průmyslu se amantadin nepoužívá ve formě volné báze, ale v podobě amoniumchloridu.¹⁶

Schéma 3

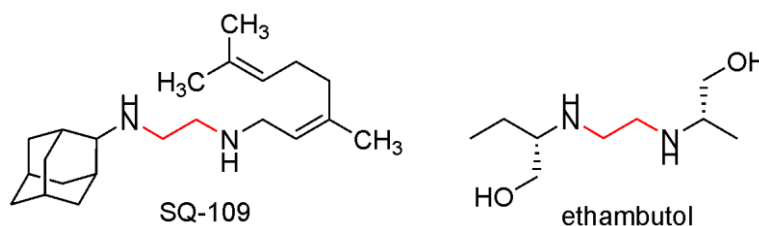


SQ-109

Tuberkulóza, infekční onemocnění způsobené bakteriemi rodu *Mycobacterium* se stále řadí mezi choroby s vysokým počtem úmrtí. Po celém světě je každý rok evidováno přibližně 9 milionů pacientů nakažených touto chorobou. Mezi lety 1995 až 2008 bylo vyléčeno přibližně 36 milionů pacientů nakažených tuberkulózou.²⁰

Jedním z kandidátů na účinnější léčbu tohoto onemocnění je také adamantanový derivát známý pod označením SQ-109 (vyvinut firmou Sequella Inc.). Jedná se o látku obsahující

ethan-1,2-diaminový farmakofor typický pro známé tuberkulostatikum ethambutol (Obrázek 3, cit.²¹⁻²³).



Obrázek 3. Strukturní vzorce SQ-109 a ethambutolu.

Antimikrobiální účinky SQ-109 vůči bakterii *Mycobacterium tuberculosis* byly zkoumány jak *in vitro*, tak *in vivo*. Testy prokázaly vyšší aktivitu SQ-109 ve srovnání s ethambutolem.²⁴ Minimální inhibiční koncentrace SQ-109 vůči *M. tuberculosis* činí $0,5 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$, což je 10krát méně než je tomu u ethambutolu.²³ SQ-109 vykazuje rovněž inhibiční účinky proti bakteriím *M. bovis* a *M. marinum*, méně účinný je pak vůči *M. avium* a *M. smegmatis*. V kombinaci s léčivý první generace (isoniazid, rifambicin) byly pozorovány synergické a aditivní účinky, k jejichž tvorbě došlo po přidavku streptomycinu.²¹ V současné době se SQ-109 nachází ve druhé fázi klinického testování pro léčbu tuberkulózy. Předpokládá se, že by tak v dohledné době (5–10 let) mohl nahradit některá tuberkulostatika první generace.²⁵

Kromě výše zmíněných tuberkulostatických účinků jsou v současné době studovány také další možnosti využití SQ-109 v medicíně. Jako příklad lze uvést testy *in vitro*, které již po 4 hodinách potvrdily 99,99% antimikrobicidní účinek SQ-109 vůči bakterii *Helicobacter pylori*, jež je příčinou vzniku vředů ve dvanáctníku.²⁶

Kromě antibakteriální aktivity na grampozitivní bakterii *M. tuberculosis* a gramnegativní bakterii *H. pylori* byla také *in vitro* testy prokázána antibakteriální aktivita SQ-109 na *Clostridium difficile*. Tato grampozitivní bakterie je nejčastěji diagnostikována u hospitalizovaných pacientů, jejichž přirozená mikroflóra tlustého střeva byla potlačena širokospektrálními antibiotiky.^{27,28} Jednotlivé fáze testování léčiva SQ-109 jsou přehledně shrnuty v **Tabulce 1** (cit.²⁹).

Tabulka 1. Farmakologický screening léčiva SQ-109.

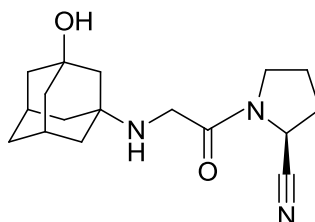
Druh onemocnění	Farmakologický screening							
	Výzkum	Formulace	Preklinické testy	Vývoj nového léčiva	Fáze 1 ^a	Fáze 2 ^a	Fáze 3 ^a	Fáze 4 ^a
Tuberkulóza	SQ-109							
Infekce - <i>Helicobacter pylori</i> ^b	SQ-109							
Karcinom - <i>Helicobacter pylori</i> ^c	SQ-109							
Infekce - <i>Clostridium difficile</i>	SQ-109							

^a Fáze klinického testování. ^b Infekce žaludečního epitelu. ^c Některé studie ukazují, že infekce žaludečního epitelu způsobené *H. pylori* mohou vést k vyššímu riziku vzniku rakoviny žaludku.

Vildagliptin

V 70. letech 19. století byla popsána úzká souvislost mezi diabetem typu 2 a obezitou. V klinické medicíně je tento jev souhrnně pojmenován termínem „diabezita“. Riziko rozvoje diabetu typu 2 stoupá se stupněm nadváhy. K nejvíce postiženým touto nemocí patří obyvatelé USA, Indie, Japonska, Číny a Indonésie.³⁰

Vildagliptin (**Obrázek 4**) je vysoce účinný nekompetitivní inhibitor enzymu dipeptidyl peptidázy-4 (DPP-4), který byl vyvinut firmou Novartis Pharma.^{31–33} Vildagliptin je v současné době schválen pro komerční použití v Evropě, přičemž pacientům je předepisován pod obchodním názvem Galvus®. Uvážíme-li způsob podání tohoto přípravku a také skupinu léčiv, do které vildagliptin spadá, lze říci, že se jedná o perorální hypoglykemikum.³³ Vildagliptin je zpravidla indikován v kombinaci s metforminem, sulfonylmočovinou nebo thiazolidiony. Je velmi rychle absorbován, kdy maximální plazmatické koncentrace je dosaženo za 1,5–1,7 hodiny a jeho biologická dostupnost dosahuje hodnoty 85 %.³⁴

**Obrázek 4.** Strukturální vzorec vildagliptinu.

1.2.2 Polymerní chemie

Adamantan krystalizuje v plošně centrické soustavě, jež je u organických sloučenin neobvyklá. I přes vysoký bod tání 266–268 °C je schopen snadno sublimovat za atmosferického tlaku při pokojové teplotě. Z tohoto důvodu je využíván v nanotechnologiích jako možnost pro aplikaci při lisování a formaci kavit.³⁵ Adamantan je možno včlenit do hlavního řetězce polymerů jako jsou např. polysulfony, polyestery, polyamidy a polyimidy. Tímto způsobem lze modifikovat či zlepšit některé fyzikálně-chemické vlastnosti polymerů (např. oxidační a tepelnou stabilitu).^{1,35,36} Díky svým vlastnostem jsou tyto polymery využívány ve vysoce exponovaných výrobcích (letecká doprava, raketoplány) a v nelineární optice.³⁷

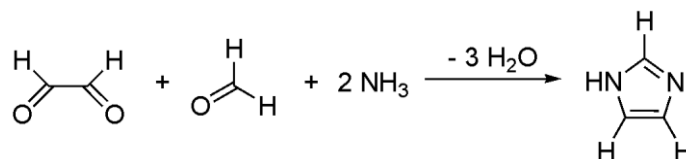
2 PŘÍPRAVA A VLASTNOSTI IMIDAZOLU

Imidazol patří do skupiny heterocyklických sloučenin, tedy látek, v jejichž molekule jsou vyjma atomů uhlíku obsaženy také atomy jiných prvků, tzv. heteroatomy. Nejčastěji vyskytujícími heteroatomy jsou N, S, a O. Příslušný heterocyklus může obsahovat jeden (pyran) nebo více (imidazol) stejných heteroatomů nebo jejich kombinaci (např. thiazol, oxazol).³⁸

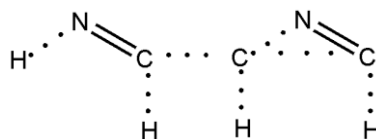
2.1 Příprava imidazolu

První syntéza imidazolu (systematicky 1,3-diazol) byla popsána v roce 1858 Debusem. K syntéze (**Schéma 4**) byl využit glyoxal a formaldehyd v prostředí amoniaku ve stechiometrickém poměru 1:1:2. Přesto, že tato reakce poskytuje relativně malé výtěžky, je pro svoji jednoduchost stále využívána.^{39,40}

Schéma 4



Bližší popis tohoto dusíkatého heterocyklického systému, jeho fyzikálních a chemických vlastností provedl Wyss, jenž rovněž v roce 1877 navrhl jeho strukturní vzorec (**Obrázek 5**, cit.^{39,40}).

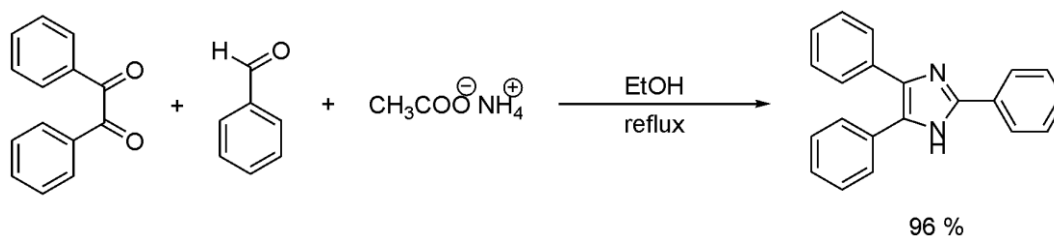


Obrázek 5. Strukturní vzorec imidazolu dle Wyse.

Nutno podotknout, že v době přípravy samotného imidazolu byly rovněž prováděny experimenty, jejichž výsledkem byla izolace sloučenin, ve kterých je imidazolový skelet substituovaný. Jako příklad lze uvést látku známou pod triviálním názvem „Lophin“ (systematicky 2,4,5-trifenyl-1*H*-imidazol), jehož syntéza byla popsána již v roce 1858.³⁹ Jednu z možností přípravy této látky představuje kondenzace dikarboxylové sloučeniny (v tomto případě benzyly) s benzaldehydem a octanem amonným v zásaditém prostředí ve stechiometrickém poměru 1:1:6 (**Schéma 5**, cit.⁴¹). Syntéza této látky byla dále

modifikována reakcí α -acetoacetonu s octanem měďnatým v prostředí vodného roztoku amoniaku přičemž požadovaný 2,4,5-trifenyl-1*H*-imidazol byl získán ve výtěžku 60 %.^{39,42}

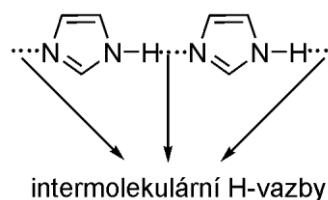
Schéma 5



2.2 Fyzikální a chemické vlastnosti imidazolu

2.2.1 Fyzikální vlastnosti

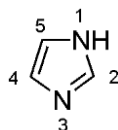
Imidazol je velmi stabilní bezbarvá látka s fibrilární texturou krystalu. Jednotlivé imidazolové jednotky jsou v krystalu spojeny N—H···N vodíkovými vazbami. Ve vodě jsou tyto vazby narušovány a nahrazovány vazbami typu N—H···O a N···H—O. Bod varu imidazolu (256 °C) je např. ve srovnání s oxazolem (69 °C) a thiazolem (117 °C) vyšší, což je způsobeno lineárně propojenými intermolekulárními vodíkovými můstky (**Obrázek 6**, cit.^{38,40}).



Obrázek 6. Spojení imidazolových jednotek vodíkovými vazbami.

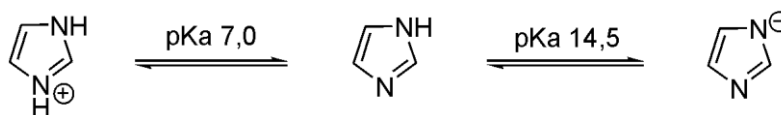
2.2.2 Chemické vlastnosti

Na základě chemické struktury (**Obrázek 7**) se imidazol řadí mezi pětičlenné aromatické heterocyklické sloučeniny, obsahující dvě dvojně vazby a dva atomy dusíku – nasycený pyrrolový (poloha 1) a nenasycený pyridinový (poloha 3).⁴³



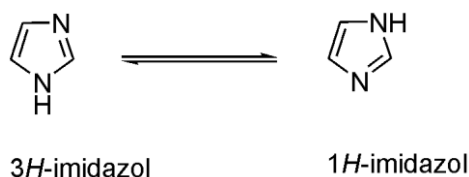
Obrázek 7. Strukturní vzorec 1*H*-imidazolu.

Imidazol je znám svým amfoterním charakterem (**Obrázek 8**). Ve vodných rozpouštědlech se v důsledku protonace pyridinového atomu dusíku chová jako báze, čímž dochází ke vzniku 1*H*-imidazol-3-ia (pK_a 7,0). Naproti tomu, ve slabě bazických rozpouštědlech dochází k deprotonaci pyridinového atomu dusíku, vzniká záporný náboj a imidazol se projevuje jako kyselina (pK_a 14,5).⁴³



Obrázek 8. Protonace a deprotonace imidazolu.

Při pokojové teplotě je umožněna volná migrace atomu vodíku mezi pyrrolovým a pyrimidinovým atomem dusíku, čímž dochází k tvorbě dvou možných tautomerů imidazolu, a sice 1*H*- a 3*H*-imidazolu (**Obrázek 9**).⁴³



Obrázek 9. Možné tautomerní formy imidazolu.

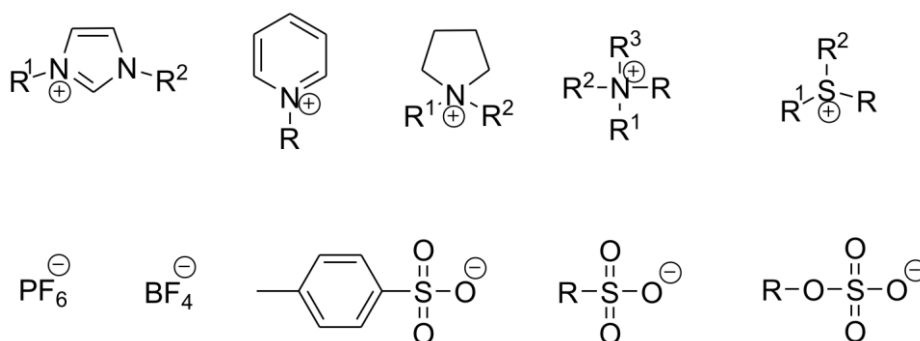
3 IMIDAZOLIOVÉ SOLI

Imidazoliové soli představují skupinu sloučenin s širokým aplikačním potenciálem. V podobě iontových kapalin jsou využívány v organické syntéze. Mimo oblast organické syntézy jsou iontové kapaliny uplatňovány rovněž v elektrochemii, příp. v biotechnologii při enzymatických reakcích. Ve farmakochemii jsou používány jako kosolventy, které jsou schopny narušit silné vazby mezi molekulami vody, snížit povrchové napětí a umožnit tak solubilizaci jinak nerozpustného nebo obtížně rozpustného léčiva ve vodě.^{44–46} Ve farmakochemii jsou studovány jako inhibitory bakterie rodu *Plasmodium* způsobující malárii.⁴⁷

3.1 Iontové kapaliny

Jako iontové kapaliny se označují ty látky, které sestávají z organického kationtu (imidazolium, pyridinium, pyrrolidinium, amonium, sulfonium) a anorganického (hexafluorofosfát, tetrafluoroborát) nebo i organického aniontu (tosylát, alkylsulfonát, alkylsulfát), jak je uvedeno na **Obrázku 10** (cit.⁴⁸). Vhodnou volbou páru kation–anion, případně zásahem do jejich chemické struktury, např. změnou (zejm. prodloužením) postranního řetězce, případně tím, zda je kation odvozen od terciárního acyklického aminu nebo od dusíkatého heterocyklu, lze zásadně ovlivnit bod tání, rozpustnost či jejich fázové chování.⁴⁹ V současné době lze iontové kapaliny rozdělit do tří základních kategorií:

- iontové kapaliny s unikátními laditelnými fyzikálními vlastnostmi,
- iontové kapaliny s cílovými chemickými vlastnostmi kombinované s vybranými fyzikálními vlastnostmi,
- iontové kapaliny s cílovými biologickými vlastnostmi kombinované s vybranými fyzikálními a chemickými vlastnostmi.⁵⁰



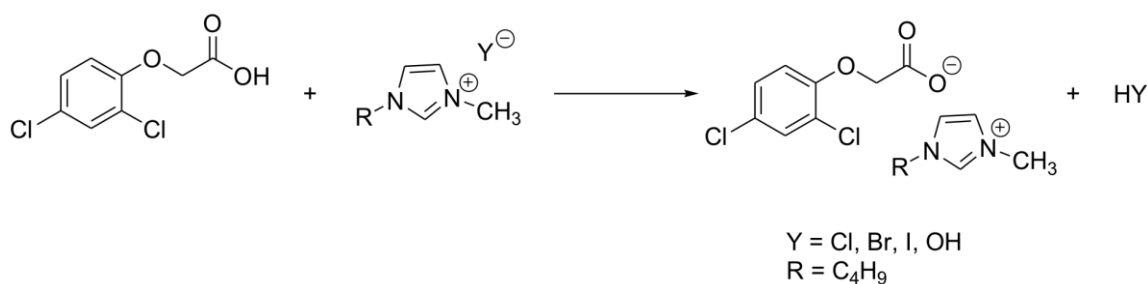
Obrázek 10. Příklady běžných kationtů a aniontů iontových kapalin.

Imidazoliové kapaliny jsou charakteristické nízkým bodem tání většinou kolem 20 °C, některé mají bod tání hluboko pod 0 °C.⁴⁹ Mezi hlavní výhody iontových kapalin patří vysoká termostabilita (podle složení 350–450 °C), velmi široké teplotní rozmezí v němž jsou kapalné (až 300 °C), prakticky nulová tenze par, unikátní solvatační vlastnosti, nehořlavost a nízká toxicita.^{48,51}

Iontové kapaliny jsou využívány v klasických metodách organické syntézy, kde mohou nahradit běžně používaná organická rozpouštědla, u nichž je nevýhodou právě jejich těkavost, která je příčinou emisí do ovzduší. Bylo zjištěno, že reakce prováděné v iontových kapalinách probíhají ve srovnání s běžnými organickými rozpouštědly rychleji a ve vysokých výtěžcích. Velkou výhodou je také možnost recyklace použité iontové kapaliny a v mnoha případech i snadnější izolace produktu z reakční směsi.⁴⁸

Pernak *et al.* uskutečnili syntézu imidazoliové soli s organickým aniontem ve výtěžku 90 % (Schéma 6). 2,4-Dichlorfenoxyoctová kyselina byla ponechána reagovat při pokojové teplotě s imidazoliovou solí s anorganickým kompenzačním iontem. Výsledná imidazoliová sůl obsahující organický kation byla zcela rozpustná v destilované vodě a při teplotě 25 °C měla podobu oleje.⁵⁰

Schéma 6

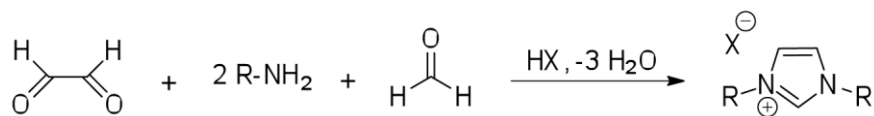


3.2 Možnosti syntézy imidazoliových solí

Imidazoliové soli jsou známé již řadu let a existuje tak nepřeberné množství možností jak tyto látky připravit.⁵¹ Jako anionty mohou vystupovat Cl⁻, Br⁻, BF₄⁻, PF₆⁻, CH₃COO⁻ aj.^{53,54}

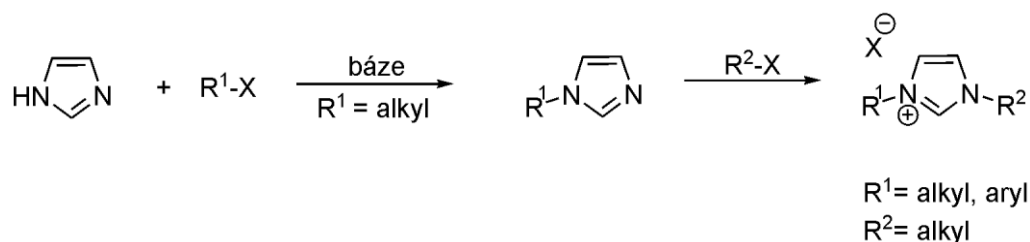
Lze říci, že syntéza imidazoliových solí je možná dvěma obecnými metodami. První cesta umožňuje syntézu symetrické imidazoliové soli (Schéma 7). Tato metoda zahrnuje samotnou syntézu imidazolu kondenzační reakcí, za užití vhodného elektrofilu.^{52,55,56}

Schéma 7



Druhá cesta vede k syntéze nesymetrických imidazoliových solí, přičemž *N,N'*-disubstituované imidazoliové soli mohou být syntetizovány alkyací již monosubstituovaného imidazolu (Schéma 8).⁵²

Schéma 8

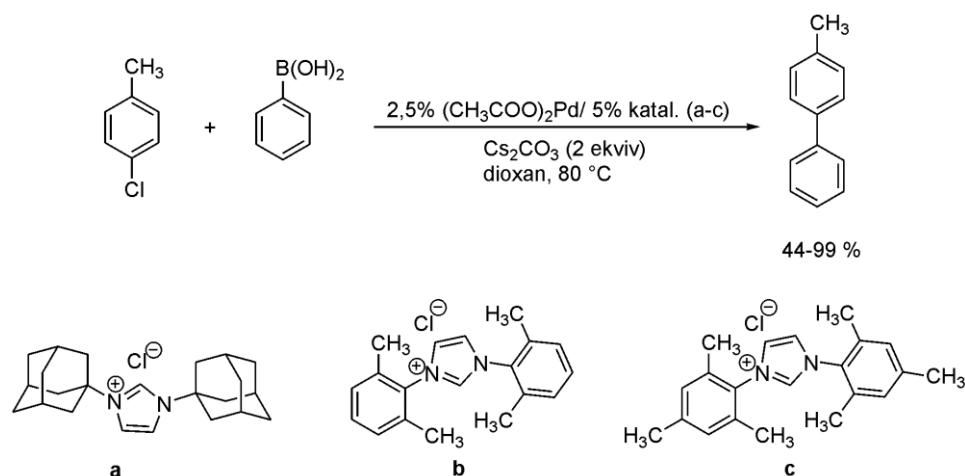


3.3 Příklady využití imidazoliových solí v organické syntéze

Imidazoliové soli je možno využít v organické syntéze např. jako katalyzátory (při přípravě nanostrukturních materiálů) nebo jako rozpouštědla.⁵⁴

Gabriela *et al.* ve své práci popisuje užití imidazoliových solí jako katalyzátorů při Suzukiho-Miyauraově cross-couplingových reakcích (Schéma 9).⁵⁷

Schéma 9



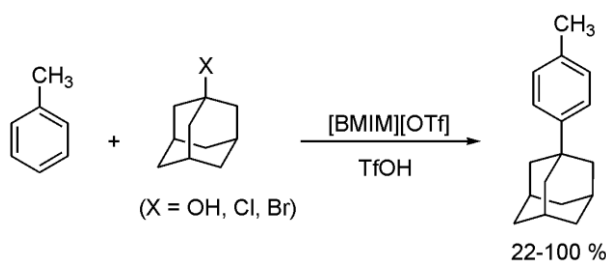
Výchozí sloučenina 4-chlortoluen reagovala s fenyloboronovou kyselinou v zásaditém prostředí v kombinaci s octanem paladnatým při 80 °C. Jako katalyzátoru bylo použito příslušné imidazoliové soli (a, b nebo c). Po 2 hod byla reakce ukončena a výtěžky

požadovaného 4-fenyltoluenu za užití jednotlivých katalyzátorů porovnány. Nejvyššího výtěžku (99 %) bylo dosaženo při užití katalyzátoru „b“ (1,3-bis(2,4,6-trimethylfenyl)imidazolium chloridu).⁵⁷

Byla-li reakce prováděna za stejných podmínek, ale za užití katalyzátoru „a“ (1,3-bis(adamantyl)imidazolium chloridu), bylo naopak dosaženo nejmenšího výtěžku (44 %). Katalyzátor „c“ (1,3-bis(2,6-dimethylfenyl)imidazolium chlorid) poskytoval požadovanou sloučeninu ve výtěžku 51 %.⁵⁷

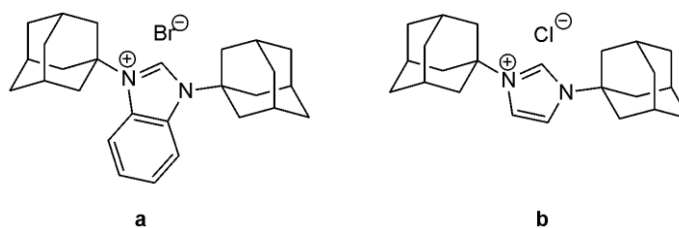
Druhou možností je použití imidazolových solí jakožto rozpouštědel. Jako příklad lze uvést práci, v níž se autoři zabývají přípravou 1-adamantyltoluenu. Výchozí sloučenina (v tomto případě toluen) byla podrobena reakci s 1-adamantylmethanolem, 1-(brommethyl)adamantanem popř. 1-(chlormethyl)adamantanem. Jednotlivé reakce byly prováděny v přítomnosti trifluormethan sulfonové kyseliny (TfOH) jakožto katalyzátoru a *n*-butylmethylimidazolium triflátu ([BMIM][OTf]) jako rozpouštědla (**Schéma 10**). Sloučeniny reagovaly ve stechiometrickém poměru MePh:AdX:TfOH (6:1:1). V závislosti na reakčních podmínkách, zejména pak poměru AdX:TfOH (nejvhodnější se ukázalo být jejich použití v poměru 1:1) byla získána požadovaná sloučenina ve výtěžcích pohybujících se od 22 % do 100 %.⁵⁸

Schéma 10



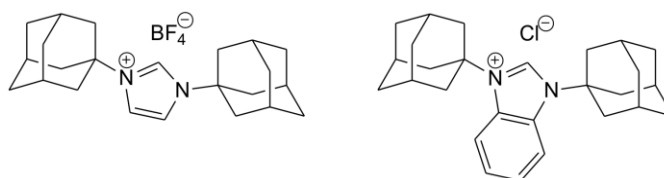
3.4 Imidazoliové soli s adamantanovým skeletem

Jedním ze základních cílů této diplomové práce bylo připravit doposud nepopsaný typ bis(1-adamantylmethyl)imidazoliových solí obsahující bromidové kompenzační ionty. Charakteristickým znakem těchto molekul je to, že adamantanový motiv je k heterocyklické části molekuly navázán přes methylový můstek (C—CH₂—N). V literatuře se můžeme setkat s molekulami, v nichž je adamantanový motiv k heterocyklické části molekuly navázán přímo prostřednictvím vazby C—N (**Obrázek 11**, cit.¹²).



Obrázek 11. Příklady imidazoliových solí obsahující adamantanový skelet; a) 1,3-bis(1-adamantyl)benzimidazolium bromid, b) 1,3-bis(1-adamantyl)imidazolium chlorid.

V současné době jsou komerčně dostupné pouze dvě imidazoliové soli obsahující adamantanový motiv. Od firmy Sigma-Aldrich lze zakoupit 1,3-bis(1-adamantyl)imidazolium tetrafluoroborát (1 g, 3 604 Kč) a 1,3-bis(1-adamantyl)benzimidazolium chlorid (500 mg, 5 351 Kč). Strukturální vzorce těchto látek jsou uvedeny na **Obrázku 12** (cit.^{59,60}).



Obrázek 12. Komerčně dostupné imidazoliové soli s adamantanovým skeletem.

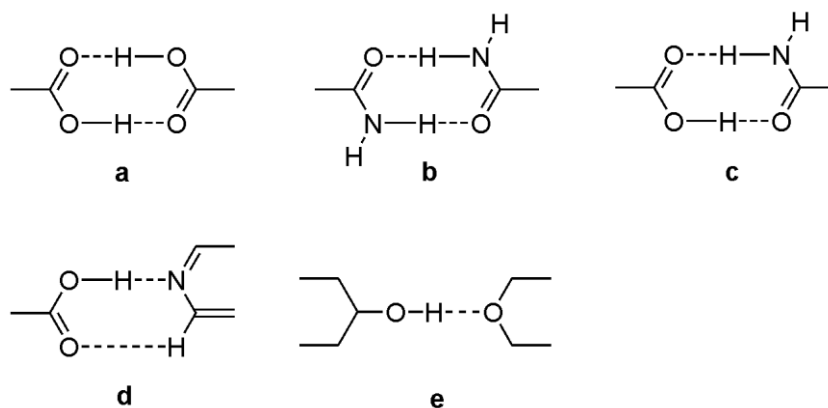
4 KOKRYSTALY

V posledním kroku této diplomové práce byly uskutečněny krystalizační experimenty, jejichž cílem bylo získat monokrystal vhodný pro rentgenovou difrakční analýzu, která by podala jednoznačné informace o struktuře dané série bis(1-adamantyl)imidazoliových solí s anionty dikarboxylových kyselin, které se se svou povahou řadí mezi kokrystaly.

Kokrystaly jsou známy od konce 19. století, ale teprve nyní si získaly pozornost ve farmaceutickém průmyslu a jsou nejdynamičtější se rozvíjející skupinou pevné lékové formy. Definice farmaceutického kokrystalu není jednoduchá a je stále předmětem diskuzí.⁶¹⁻⁶³ Nejčastěji je definován podle Aakeröye a Salmona tak, že se jedná o stechiometrický multikomponentní krystal, vytvořený ze dvou a více molekulárních nebo iontových sloučenin, které jsou v čistém stavu a za pokojové teploty pevné.⁶²

Farmaceutický kokrystal je sloučenina typu hostitel-host. Farmaceuticky aktivní látka figuruje v pozici hostitele, role hosta je tvořena kokrystalizačním partnerem. Vazba mezi hostitelem a hostem je nekovalentní slabá interakce (většinou vodíkové můstky) a vzniklé útvary se v krystalu dále spojují především π - π interakcemi nebo van der Waalsovými silami. Při návrhu kokrystalu je nutno vyhodnotit potencionální mezimolekulární interakce, které molekula může vykazovat.^{62,64}

Tvorba kokrystalů je aplikací krystalového inženýrství na supramolekulární systémy. Takzvaný přístup zezdola nahoru (bottom up) vyžaduje aplikaci strategie supramolekulárních synthonů. Elementární funkční skupiny (např. karboxylová, hydroxylová, amidová a další) disponují protonovými donory a akceptory protonů, a proto mezi sebou mohou tvořit vodíkové můstky. Jako homosynthon je nazýván útvar, ve kterém byl vodíkový můstek vytvořen interakcí dvou stejných skupin (např. karboxyl–karboxyl). Pokud byl vodíkový můstek vytvořen interakcí dvou odlišných skupin (např. karboxyl–pyridin) jedná se o heterosynthon. Na **Obrázku 13** jsou znázorněny nejvýznamnější typy synthonů.⁶²



Obrázek 13. Nejčastější supramolekulární synthony v kokrystalech. Homosynthony (a, b) a heterosynthony (c–e).

Kokrystalizační partnery lze rozdělit do tří hlavních skupin:

- a) organické kyseliny (např. adipová, benzoová, fumarová, jantarová, maleinová, malonová),
- b) alkoholy (např. manitol, sorbitol, xylitol),
- c) amidy (např. nikotinamid, sacharin, močovina).^{62,63}

Kokrystaly musí splňovat kritérium vládní agentury Spojených států amerických známou pod označením Správa potravin a léčiv (angl. **F**ood and **D**rug **A**dministration, FDA) označované jako GRAS (z angl. **G**eneraly **R**ecognized **A**s **S**afe) neboli podmínku farmaceutické akceptovatelnosti. Není nutné, aby kokrystaly byly binárními sloučeninami. Obecné krystaly mohou být tvořeny i více složkami, a vytvářet tak terciární nebo kvarterní kokrystaly.^{62,63}

Nejdůležitější analytickou technikou pro stanovení molekulové a krystalové struktury látek je rentgenová difrakční analýza. Pokud je k dispozici monokrystal vhodný pro tuto techniku, pak se s velkou pravděpodobností podaří vyřešit jeho strukturu. Omezení monokrystalové rentgenové difrakční analýzy představuje právě vypěstování vhodného monokrystalu.⁶⁵

II. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

5 PŘÍSTROJE A VYBAVENÍ

Teploty tání (t_i) byly měřeny na Koflerově bloku nebo na přístroji Büchi Melting Point B-540 a nejsou korigovány. Elementární analýzy (C, H, N) byly prováděny na přístroji Flash EA 1112 Automatic Elemental analyzer (Thermo Fischer Scientific). Retenční faktory (R_f) byly určeny TLC analýzou, která byla prováděna na deskách typu TLC Silica gel 60F₂₅₄ firmy Merck KgaA nebo TLC Alugram[®] Sil G/UV₂₅₄ firmy Marchery-nagel. Jako mobilní fáze byla použita směs petrolether/ethyl-acetát (1/1, v/v) dále označovaná jako „systém a“), případně chloroform/methanol (8/1, v/v) dále jen „systém b“. NMR spektra byla měřena na přístroji Bruker Avance 300 při frekvenci 300,13 MHz (¹H) a 75,77 MHz pro (¹³C). Jako interní standard bylo používáno rozpouštědlo (¹H: δ (reziduální CHCl₃) = 7,27 ppm; δ (DMSO-*d*₅) = 2,50 ppm; ¹³C: δ (CDCl₃) = 77,23 ppm; δ (DMSO-*d*₆) = 39,52 ppm. Při interpretaci protonových spekter bylo použito následujících zkratk: s = singlet, d = dublet, t = triplet, m = multiplet. Infračervená spektra byla měřena na přístroji iS 10, Smart omni – Transmission v podobě KBr tablet. Při vypisování spekter byly použity následující zkratky značící intenzitu absorpčního pásu: w = slabá, m = střední, s = silná, případně také jeho šířku: b = široký pás. Kvantitativní analýza reakčních směsí byla měřena na plynovém chromatografu s hmotnostní detekcí Shimadzu GCMS-QP2010 vybaveného kvadrupólovým hmotnostním analyzátozem. Chromatografická kolona: Supelco SLB-5ms (30 m; 0,25 mm); nosný plyn: helium (konstantní průtok 38 cm·s⁻¹); teplotní program: 100 °C/7 min, 25 °C/min zvýšení na teplotu 250 °C, která byla držena patřičně dlouhou dobu; teplota nástřiku: 250 °C; iontový zdroj: 200 °C, 70 eV. Při vypisování hmotnostních spekter byly brány v úvahu signály s relativním zastoupením alespoň 5 % (neplatí pro molekulové ionty). Charakterizace vybraných fragmentů pozorovaných v hmotnostních spektrech je uváděna v závorce za hodnotou *m/z*. ESI-MS analýzy byly prováděny na hmotnostním spektrometru s iontovou pastí amaZon X (Bruker Daltonics) vybaveném elektrosprejovým ionizačním zdrojem. Veškerá měření byla provedena v pozitivním skenovacím módu. Do iontového zdroje byly přiváděny kovovou kapilárou při konstantním průtoku 5 μl·min⁻¹. Ostatní parametry byly následující: napětí na kapiláře: -4,2 kV; teplota sušícího plynu (220 °C); průtok sušícího plynu (6 dm³·min⁻¹); tlak rozprašovacího plynu (55,16 kPa). Jako sušící a rozprašovací plyn byl použit dusík. Případné další parametry byly optimalizovány během jednotlivých experimentů. Tandemová hmotnostní spektra byla – po izolaci příslušného iontu – měřena

pomocí kolizí vyvolané disociace (z angl. collision-induced dissociation, CID). Jako kolizní plyn bylo použito helium. Pro kvalitativní stanovení bromu a stříbra ve vybraných vzorcích byl použit rentgenový fluorescenční spektrometr ElvaX (Elvatech Ltd., Ukrajina). Parametry měření byly následující: $U = 45 \text{ kV}$, $I = 95 \text{ } \mu\text{A}$, $t = 120 \text{ s}$. Rentgenostrukturní analýza byla prováděna na difraktometru Kuma KM-4-CCD. Příslušná struktura byla řešena a zpřesňována pomocí programu *SHELX97*, pro grafické zpracování byl použit program *ORTEP-3*.

Adamantan-1-karboxylová kyselina, *1H*-imidazol, *1H*-benzimidazol, všechny použité dikarboxylové kyseliny, použitá rozpouštědla a činidla byla zakoupena z komerčních zdrojů a dále užívána bez jakéhokoliv dalšího čištění.

6 PŘÍPRAVA POŽADOVANÝCH SLOUČENIN

6.1 1-Adamantylmethanol (2)

Titulní látka byla připravena dříve popsáním postupem.⁶⁶ Do trojhrdlé baňky (500 cm³) obsahující 100 cm³ suchého diethyletheru bylo během 30 minut po malých dávkách přidáno 6,0 g (159,0 mmol) Li[AlH₄]. Během 20 minut, kdy byla vzniklá suspenze chlazená směsí voda/led bylo přidáno 10,0 g (55,5 mmol) adamantan-1-karboxylové kyseliny (1). Po přidavku všech reaktantů byla směs míchána při laboratorní teplotě po dobu 3 hodin a následně refluxována 8 hodin pod ochrannou argonovou atmosférou. Další množství redukčního činidla (1,0 g; 26,3 mmol) bylo přidáno dokud GC-MS neindikovalo úplné spotřebování výchozí kyseliny. Po ukončení reakce bylo do směsi opatrně přidáno 7,5 cm³ H₂O, 7,5 cm³ 15% roztoku NaOH a 22,5 cm³ H₂O v uvedeném pořadí. Směs byla přefiltrována v okamžiku vytvoření bezbarvé suspenze, filtrát byl promyt 4 × 20 cm³ K₂CO₃ (1,16 M vodný roztok) a sušen nad síranem sodným. Surový produkt byl získán v podobě bezbarvého krystalického prášku odpařením rozpouštědla ve vakuu. Čistá titulní látka byla získána krystalizací z hexanu v podobě bezbarvých jehlic ve výtěžku 84 %, $t_f = 115\text{--}117\text{ }^\circ\text{C}$.

GC-MS ($t_R = 11,7\text{ min}$) $m/z(\%)$: 166(M⁺, 4), 136(AdH, 11), 135(Ad, 100), 107(10), 93(20), 91(7), 81(6), 79(23), 77(8), 67(9), 55(5).

6.2 1-(Brommethyl)adamantan (3)

Do baňky (1000 cm³) obsahující 435 cm³ HBr bylo přidáno 85,6 g (380 mmol) bromidu zinečnatého (pozorován vznik tmavě žlutého roztoku) a 25,0 g (150,0 mmol) 1-adamantylmethanolu (2). Přibližně po 1 hodině došlo k úplnému rozpuštění 1-adamantylmethanolu a postupnému oddělování organické fáze ulpívající na hladině reakční směsi. Po 8 hodinách byla reakce ukončena (monitorováno GC-MS), na hladině vytvořená krusta byla opatrně rozbita a směs přefiltrována. Pevné podíly byly rozpuštěny v diethyletheru a filtrát extrahován 6 × 20 cm³ diethyletheru. Spojené organické podíly byly promyty 2 × 20 cm³ nasyceného roztoku chloridu sodného a sušeny nad Na₂SO₄. Po odpaření rozpouštědla na RVO byl získán surový produkt v podobě hnědého krystalického

prášku. Čistá titulní látka byla získána krystalizací z hexanu v podobě světle hnědého krystalického prášku ve výtěžku 29,9 g (87 %); $t_t = 33\text{--}37\text{ }^\circ\text{C}$ (cit.⁹ 33–35 °C).

GC-MS ($t_R = 12,4$ min) $m/z(\%)$: 230(^{81}Br) M^+ , 1), 228(^{79}Br) M^+ , 1), 149(AdCH₂), 5), 136(AdH), 11), 135(Ad), 100), 107(8), 93(14), 91(7), 79(15), 77(6), 67(6), 41(9).

6.3 Reakce 1*H*-(benz)imidazolu s 1-(brommethyl)adamantanem

1-(1-Adamantylmethyl)-1*H*-imidazol (4)

Do baňky (250 cm³) obsahující 75 cm³ bezvodého dimethylformamidu (DMF) bylo přidáno 1,1 g (16,2 mmol) 1*H*-imidazolu. Do vzniklého roztoku byl dále po částech přidán hydrid sodný (1,0 g; 41,5 mmol), přičemž bylo pozorováno mírné zpěnění reakční směsi. Na závěr bylo do reakční směsi přidáno 5,6 g (24,3 mmol) 1-(brommethyl)adamantanu (**3**). Reakce probíhala pod ochrannou argonovou atmosférou při teplotě 80–90 °C. Po 20 minutách byla pozorována změna barvy reakční směsi, za vzniku žlutého roztoku. Po spotřebování veškerého výchozího materiálu (monitorováno TLC) byla reakční směs nalita na ledovou tříšť, která byla po rozpuštění extrahována 15 × 10 cm³ dichlormethanu. Spojené organické podíly byly následně promyty destilovanou vodou a sušeny nad síranem sodným. Po přečištění surového produktu pomocí sloupcové chromatografie (silikagel, systém a) byla získána požadovaná látka v podobě bezbarvého krystalického prášku ve výtěžku 2,2 g (63 %); $t_t = 125\text{--}130\text{ }^\circ\text{C}$, $R_f(\text{systém a}) = 0,04$.

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,57 (m, 6H, CH₂(Ad)); 1,55–1,72 (m, 6H, CH₂(Ad)); 1,99 (m, 3H, CH(Ad)); 3,56 (s, 2H, AdCH₂N); 6,81 (s, 1H, NCHCHN); 7,02 (s, 1H, NCHCHN); 7,36 (s, 1H, NCHN) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃): 28,3; 34,3; 36,8; 40,5; 59,8; 121,0; 128,6; 138,4 ppm. IR (KBR): 3133(w), 3106(w), 2904(s), 2846(s), 1505(m), 1434(m), 1285(m), 1231(m), 1075(m), 1035(w), 976(w), 910(m), 816(m), 767(w), 732(w), 666(m), 635(m) cm⁻¹. GC-MS ($t_R = 13,7$ min) $m/z(\%)$: 216(M^+ , 24), 190(5), 189(38), 136(AdH), 11), 135(Ad), 100), 107(16), 93(25), 91(11), 82(5), 81(16), 79(31), 77(11), 67(11), 55(6), 41(15). ESI-MS $m/z(\%)$: 433,3 [$2\cdot\text{M}+\text{H}$]⁺ (4), 217,3 [$\text{M}+\text{H}$]⁺ (100).

(C₁₄H₂₀N₂) vyp. složení: 77,73 % C; 9,32 % H; 12,95 N
exp. složení: 77,40 % C; 9,31 % H; 12,80 N

1-(1-Adamantylmethyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol (5)

Titulní látka byla získána analogickým postupem jako předchozí sloučenina **4** z výchozích navážek: 75 cm³ bezvodého DMF, 1,3 g (11,0 mmol) 1*H*-benzimidazolu, 0,7 g (28,2 mmol) hydridu sodného a 3,9 g (16,9 mmol) 1-(brommethyl)adamantanu (**3**). Čistá titulní látka byla bez jakéhokoliv čištění získána v podobě bezbarvého krystalického prášku ve výtěžku 2,6 g (89 %); $t_f = 215\text{--}217\text{ }^\circ\text{C}$, $R_f(\text{systém a}) = 0,14$.

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,57 (m, 6H, CH₂(Ad)); 1,68–1,72 (m, 6H, CH₂(Ad)); 1,99 (m, 3H, CH(Ad)); 3,82 (s, 2H, AdCH₂N); 7,23–7,29 (m, 2H, Ph); 7,39–7,42 (m, 1H, Ph); 7,79–7,81 (překrytý d+s, 2H, Ph+NCHN) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃): 28,3; 35,6; 36,7; 40,9; 57,3; 110,6; 120,3; 121,9; 122,9; 135,5; 143,7; 144,5 ppm. IR (KBR): 3050(m), 2903(s), 2849(s), 1612(m), 1493(m), 1445(m), 1388(w), 1344(m), 1281(m), 1258(m), 1204(m), 1104(w), 1008(w), 873(w), 772(w), 745(s) cm⁻¹. GC-MS ($t_R = 15,8$ min) $m/z(\%)$: 267(8), 266(M⁺, 42), 136(AdH, 11), 135(Ad, 100), 131(13), 107(11), 93(18), 91(9), 81(6), 79(22), 77(16), 67(9), 55(6), 41(10). ESI-MS $m/z(\%)$: 267,3 [M+H]⁺ (100).

(C₁₈H₂₂N₂) vyp. složení: 81,16 % C; 8,32 % H; 10,52 N
exp. složení: 80,96 % C; 9,31 % H; 10,39 N

6.4 Syntéza bis(1-adamantylmethyl)imidazolium dibromidů

Bis{3-[1-(1-adamantylmethyl)imidazolium]}methan dibromid (6)

Do baňky o objemu 100 cm³ obsahující 356 mg (1,65 mmol) sloučeniny **4** bylo přidáno 1,35 cm³ dibrommethanu (19,29 mmol). Reakční směs byla míchána při teplotě 80 °C za použití chlorkalciového nástavce. Po 25 minutách byl pozorován vznik bílého zákalu. Reakce byla ukončena po 48 hodinách (monitorováno pomocí TLC, systém b). Vzniklá sraženina byla odfiltrována a získaný pevný podíl byl důkladně promyt tetrahydrofuranem. Požadovaný produkt byl získán v podobě bezbarvého krystalického prášku ve výtěžku 325 mg (60 %); $t_f = 366\text{--}367\text{ }^\circ\text{C}$, $R_f(\text{systém b}) = 0,90$.

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 1,48 (m, 12H, CH₂(Ad)); 1,59–1,67 (m, 12H, CH₂(Ad)); 1,97 (m, 6H, CH(Ad)); 3,99 (s, 4H, AdCH₂N); 6,82 (s, 2H, NCH₂N); 7,78 (s, 2H, NCHCHN); 8,16 (s, 2H, NCHCHN); 9,67 (s, 2H, NCHN) ppm. ¹³C NMR (DMSO-*d*₆): 28,1; 33,9; 36,6; 58,8; 60,9; 122,3; 125,4; 138,6 ppm. IR (KBR): 3425(bs), 3124(m), 3066(s), 3039(s), 2976(s), 2904(s), 2848(s), 1631(w), 1574(m), 1549(s), 1450(m), 1174(s), 1138(w), 748(m),

642(m), 617(m) cm^{-1} . ESI-MS m/z (%): 525,3 $[\text{M}^{+79}\text{Br}^-]^+$ (41); 445,4 $[\text{M}-\text{H}^+]^+$ (100); 297,3 $[\text{M}-\text{AdCH}_2^+]^+$ (97); 223,2 $[\text{M}]^{2+}$ (21); 149,2 $[\text{AdCH}_2]^+$ (18).

($\text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{Br}_2\text{N}_4$) vyp. složení: 57,43 % C; 6,98 % H; 9,24 N

exp. složení: 57,34 % C; 6,81 % H; 9,10 N

Bis{3-[1-(1-adamantylmethyl)benzo[d]imidazolium]}methan dibromid (7)

Titulní látka byla získána analogickým postupem jako předchozí imidazoliová sůl **6** z výchozích navážek: 377 mg (1,42 mmol) sloučeniny **5**, 1,95 cm^3 (17,0 mmol) dibrommethanu. Čistá titulní látka byla získána v podobě bezbarvého krystalického prášku ve výtěžku 514 mg (52 %); $t_f = 239\text{--}241$ °C, R_f (systém b) = 0,17.

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1,58–1,64 (m, 24H, $\text{CH}_2(\text{Ad})$); 1,95 (m, 6H, $\text{CH}(\text{Ad})$); 4,35 (s, 4H, AdCH_2N); 7,54 (s, 2H, NCH_2N); 7,73 (m, 4H, Ph); 8,20 (d, 2H, $J = 7,5$ Hz, Ph); 8,51 (d, 2H, $J = 7,5$ Hz, Ph); 10,54 (s, 2H, NCHN) ppm. ^{13}C NMR (DMSO- d_6): 28,2; 35,2; 36,7; 56,2; 58,2; 114,5; 115,5; 127,8; 127,9; 130,8; 133,3; 145,2 ppm. IR (KBR): 3456(bm), 3102(w), 3021(m), 2903(s), 2847(s), 1610(w), 1553(m), 1453(m), 1424(m), 1354(m), 1200(m), 1177(m), 1026(m), 748(m) cm^{-1} . ESI-MS m/z (%): 625,3 $[\text{M}^{+79}\text{Br}^-]^+$ (51); 545,4 $[\text{M}-\text{H}^+]^+$ (100); 397,3 $[\text{M}-\text{AdCH}_2^+]^+$ (43); 273,2 $[\text{M}]^{2+}$ (83); 149,2 $[\text{AdCH}_2]^+$ (20).

($\text{C}_{37}\text{H}_{46}\text{Br}_2\text{N}_4$) vyp. složení: 62,89 % C; 6,56 % H; 7,93 N

exp. složení: 62,55 % C; 5,74 % H; 7,71 N

α,α' -Bis{3-[1-(1-adamantylmethyl)imidazolium]}-*p*-xylen dibromid (8)

Do baňky o objemu 100 cm^3 obsahující 312 mg (1,44 mmol) sloučeniny **4** bylo přidáno 10 cm^3 suchého toluenu. Do vzniklého roztoku bylo následně přidáno 190 mg (0,72 mmol) 1,4-bis(brommethyl)benzenu. Reakční směs byla míchána při 80 °C pod chlorkalciovým nástavcem, přičemž přibližně po 30 minutách byl pozorován vznik bezbarvé sraženiny. Průběh reakce byl monitorován pomocí TLC (systém b). Po úplném zreagování výchozích látek (cca 10 dní) byla vzniklá sraženina odfiltrována a získaný pevný podíl důkladně promyt tetrahydrofuranem. Požadovaný produkt byl získán v podobě bezbarvého krystalického prášku ve výtěžku 438 mg (87 %); $t_f = 341\text{--}344$ °C, R_f (systém b) = 0,42.

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1,43 (m, 12H, $\text{CH}_2(\text{Ad})$); 1,52–1,69 (m, 12H, $\text{CH}_2(\text{Ad})$); 1,96 (m, 6H, $\text{CH}(\text{Ad})$); 3,93 (s, 4H, AdCH_2N); 5,50 (s, 4H, NCH_2Ph); 7,49 (s, 4H, Ph); 7,70 (s, 1H, NCHCHN); 7,85 (s, 1H, NCHCHN); 7,37 (s, 1H, NCHN) ppm. ^{13}C NMR (DMSO- d_6): δ 27,3; 51,4; 59,9; 121,9; 124,4; 128,7; 135,4; 136,7 ppm. IR (KBR): 3422(bm), 3126(m), 3055(s), 3033(m), 2976(m), 2904(s), 2848(s), 1554(m), 1518(w), 1450(m), 1371(m), 1350(m), 1315(m), 1155(s), 756(w), 656(w) cm^{-1} . ESI-MS m/z (%): 625,3 $[\text{M}+^{79}\text{Br}^-]^+$ (3); 387,4 $[\text{M}-\text{AdCH}_2^+]^+$ (13); 268,2 $[\text{M}]^{2+}$ (100); 149,1 $[\text{AdCH}_2]^+$ (5).

α,α' -Bis{3-[1-(1-adamantylmethyl)benzo[d]imidazolium]}-*p*-xylen dibromid (9)

Titulní látka byla získána analogickým postupem jako předchozí imidazoliová sůl **8** z výchozích navážek: 167 mg (0,63 mmol) sloučeniny **5**, 83 mg (0,31 mmol), 3 cm^3 suchého toluenu. Čistá titulní látka byla získána v podobě bezbarvého krystalického prášku ve výtěžku 194 mg (79 %); $t_f = 359\text{--}360$ °C, $R_f(\text{system b}) = 0,23$.

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1,58 (překrytý m, 18H, $\text{CH}_2(\text{Ad})$); 1,70 (m, 6H, $\text{CH}_2(\text{Ad})$); 2,00 (m, 6H, $\text{CH}(\text{Ad})$); 4,26 (s, 4H, AdCH_2N); 5,80 (s, 4H, NCH_2C); 7,43 (s, 4H, Ph); 7,54–7,84 (m, 8H, Ph); 10,04 (s, 2H, NCHN) ppm. ^{13}C NMR (DMSO- d_6): δ 28,7; 35,6; 36,9; 40,8; 51,1; 59,3; 114,2; 114,8; 128,0; 128,1; 130,1; 131,6; 133,6; 134,7; 143,0 ppm. IR (KBr): 3421(bm), 3122(w), 3018(w), 2904(s), 2846(s), 2675(w), 1618(w), 1560(s), 1481(w), 1448(m), 1433(m), 1381(w), 1344(w), 1315(w), 1275(w), 1225(w), 1198(w), 1180(m), 1134(w), 1107(w), 1020(w), 742(m), 714(w) cm^{-1} . ESI-MS: 318.2 $[\text{M}]^{2+}$ (100) m/z (%).

6.5 Příprava distříbrných solí dikarboxylových kyselin

Obecný postup přípravy distříbrných solí dikarboxylových kyselin 11a–11e.

Požadované distříbrné soli dikarboxylových kyselin byly připraveny mírně modifikovaným způsobem popsaným v literatuře ⁶⁷. Příslušná dikarboxylová kyselina byla ponechána reagovat s dusičnanem stříbrným (2,0 ekviv.) v přítomnosti triethylaminu (2,0 ekviv.) v prostředí ethanolu. Jednotlivé reakce byly prováděny po dobu 2 hodin za pokojové teploty. Vzniklá sraženina byla odfiltrována a získaný pevný podíl důkladně promyt ethanolem a petroletherem, a následně vysušen za vakua.

Propandioát distříbrný (11a)

Titulní látka byla připravena podle obecného postupu z výchozích navážek: 502 mg (4,83 mmol) propandiové kyseliny, 1,30 cm³ (9,33 mmol) triethylaminu a 1,6 g (9,61 mmol) dusičnanu stříbrného. Požadovaný produkt byl získán v podobě bezbarvého krystalického prášku ve výtěžku 1,25 g (82 %); $t_f = 301\text{--}304\text{ }^\circ\text{C}$

IR (KBr): 1644(w), 1570(w), 1435(w), 1385(w), 1371(w), 1267(w), 1190(w), 956(w), 701(w), 665(w), 613(w), 590 cm⁻¹.

(C₃H₂Ag₂O₄) vyp. složení: 11,34 % C; 0,63 % H

exp. složení: 11,35 % C; 0,60 % H

Hexandioát distříbrný (11b)

Titulní látka byla podle obecného postupu z výchozích navážek: 505 mg (3,46 mmol) hexandikarboxylové kyseliny, 0,95 cm³ (6,82 mmol) triethylaminu a 1,16 g (6,84 mmol) dusičnanu stříbrného. Požadovaný produkt byl získán v podobě bezbarvého krystalického prášku ve výtěžku 966 mg (78 %); $t_f = >350\text{ }^\circ\text{C}$.

IR (KBr): 2929(s), 2908(m), 2858(m), 1647(w), 1578(s), 1533(w), 1404(s), 1384(s), 1331(s), 1201(m), 1187(w), 1138(w), 910(m), 737(w), 696(w), 509(w) cm⁻¹.

(C₆H₈Ag₂O₄) vyp. složení: 20,03 % C; 2,24 % H

exp. složení: 20,08 % C; 2,30 % H

Dekandioát distříbrný (11c)

Titulní látka byla připravena podle obecného postupu z výchozích navážek: 500 mg (2,48 mmol) dekandikarboxylové kyseliny, 0,70 cm³ (5,02 mmol) triethylaminu a 839 mg (4,94 mmol) dusičnanu stříbrného. Požadovaný produkt byl získán v podobě bezbarvého krystalického prášku ve výtěžku 953 mg (93 %); $t_f = >350\text{ }^\circ\text{C}$.

IR (KBr): 2929(s), 2908(m), 2858(w), 1649(s), 1533(w), 1460(m), 1436(m), 1406(s), 1385(s), 1331(m), 1284(w), 1201(m), 910(m), 1132(w), 736(w), 696(w), 509(w) cm⁻¹.

(C₁₀H₁₆Ag₂O₄) vyp. složení: 28,87 % C; 3,88 % H

exp. složení: 29,42 % C; 4,06 % H

Benzen-1,2-dikarboxylát distříbrný (11d)

Titulní látka byla připravena podle obecného postupu z výchozích navážek: 500 mg (3,01 mmol) benzen-1,2-dikarboxylové kyseliny, 0,80 cm³ (5,74 mmol) triethylaminu a 1,0 g (6,02 mmol) dusičnanu stříbrného. Požadovaný produkt byl získán v podobě bezbarvého krystalického prášku ve výtěžku 1,2 mg (100 %); $t_t = >350$ °C.

IR (KBr): 1602(w), 1558(w), 1481(w), 1442(w), 1404(w), 1382(w), 1083(w), 556(w), 831(w), 761(w), 694(w), 651(w), 424(w) cm⁻¹.

(C₈H₄Ag₂O₄) vyp. složení: 25,30 % C; 1,06 % H
exp. složení: 25,32 % C; 1,05 % H

Benzen-1,3-dikarboxylát distříbrný (11e)

Titulní látka byla připravena podle obecného postupu z výchozích navážek: 500 mg (3,01 mmol) benzen-1,3-dikarboxylové kyseliny, 0,85 cm³ (6,10 mmol) triethylaminu a 1,1g (6,01 mmol) dusičnanu stříbrného. Požadovaný produkt byl získán v podobě bezbarvého krystalického prášku ve výtěžku 1,2 mg (98 %); $t_t = >350$ °C.

IR (KBr): 2931(m), 2910(m), 1566(m), 1427(m) 1409(m), 1384(m), 1333(m), 1259(w), 1188(w), 1116(w), 914(w), 586(w), 754(w), 716(w), 688(w), 514(w) cm⁻¹.

(C₈H₄Ag₂O₄) vyp. složení: 25,30 % C; 1,06 % H
exp. složení: 25,70 % C; 1,10 % H

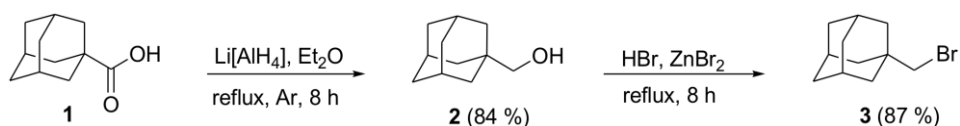
III. VÝSLEDKY A DISKUZE

7 SYNTÉZY VEDOUCÍ K BIS(1-ADAMANTYLMETHYL)IMIDAZOLIUM DIBROMIDŮM

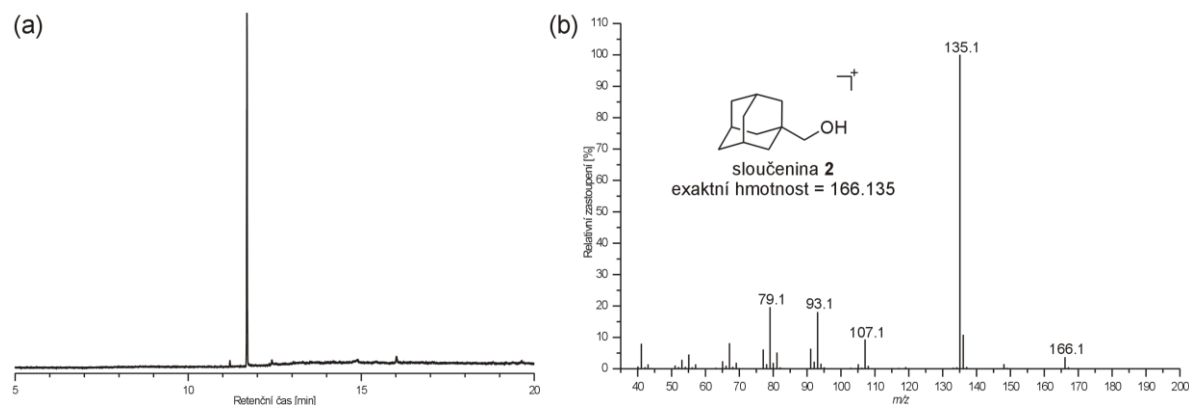
7.1 Příprava 1-(brommethyl)adamantanu a jeho reakce s imidazolem a benzimidazolem

Pro syntézu nové série bis(1-adamantylmethyl)imidazoliových solí byla jako výchozí látka použita adamantan-1-karboxylová kyselina (**1**), která byla pořízena z komerčních zdrojů a používána bez jakéhokoliv čištění. V prvním reakčním kroku (**Schéma 11**) byla ponechána výchozí kyselina **1** reagovat se silným redukčním činidlem ($\text{Li}[\text{AlH}_4]$) v prostředí bezvodého diethyletheru.

Schéma 11

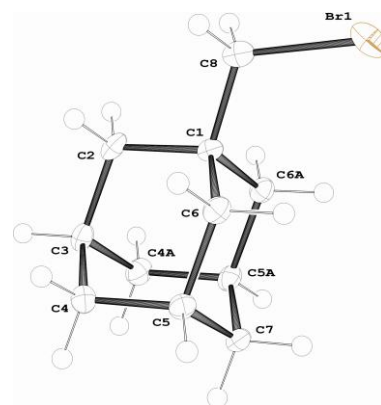


Reakční směs byla refluxována po dobu 8 hodin pod ochrannou argonovou atmosférou, přičemž požadovaný alkohol **2** byl (v odpovídající čistotě) získán po krystalizaci z hexanu ve výtěžku 84 %. Průběh reakce, přesněji zastoupení výchozí kyseliny **1** a požadovaného produktu **2**, byl monitorován pomocí GC-MS, a to každé 2 hodiny. Tato metoda byla použita rovněž pro potvrzení čistoty produktu získaného krystalizací z hexanu (**Obrázek 14a**), stejně jako pro určení jeho struktury pomocí hmotnostní spektrometrie (**Obrázek 14b**).



Obrázek 14: Potvrzení čistoty a struktury sloučeniny **2**. Část záznamu GC-MS sloučeniny **2** (a), hmotnostní spektrum látky **2** získané metodou EI-MS (b).

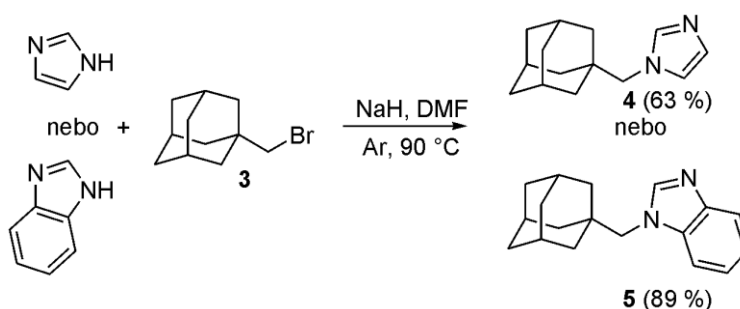
Následně byla provedena bromace 1-adamantylmethanolu (**2**) pomocí bromidu zinečnatého v kyselém prostředí. Požadovaný bromderivát **3** byl získán po krystalizaci z hexanu ve výtěžku 87 %. Stejně jako v případě sloučeniny **2**, byla také struktura bromderivátu **3** potvrzena pomocí kombinované techniky plynové chromatografie s hmotnostní spektrometrií (GC-MS). Jelikož se jedná o látky, které byly v rámci naší výzkumné skupiny již dříve připraveny, mohla být naměřená spektra sloučenin **2** a **3** porovnána se spektry předchozími. U bromderivátu **3** se navíc podařilo vypěstovat monokrystal vhodný pro rentgenovou difrakční analýzu⁶⁸ (**Obrázek 15**). Tím byla potvrzena struktura této látky také v pevné fázi. V **Příloze P1** je uvedena úvodní strana publikace otištěné redakcí časopisu *Acta Crystallographica E*. Celý text publikace a kompletní data řešené struktury, tzv. CIF (z angl. Crystallographic Information File), jsou součástí přiloženého CD nosiče.



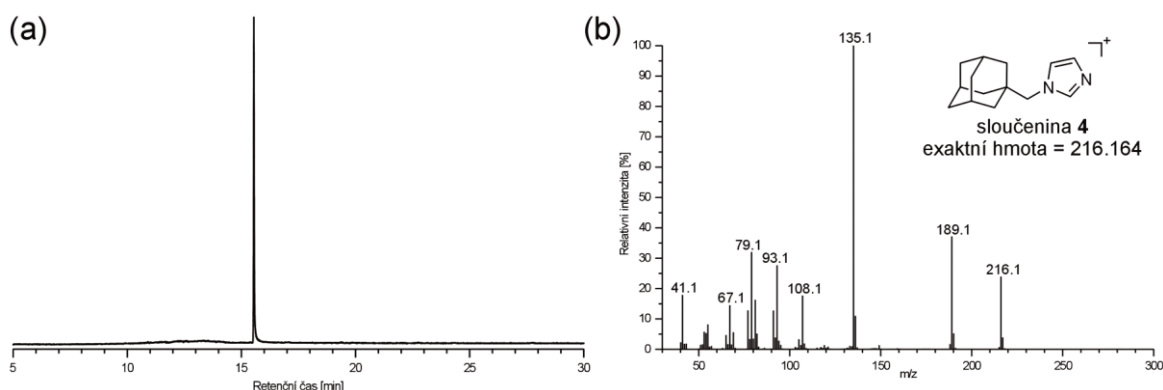
Obrázek 15. ORTEP diagram látky **3**.

V následujícím kroku byly reakcí sloučeniny **3** s imidazolem, příp. benzimidazolem v přítomnosti hydridu sodného v dimethylformamidu připraveny sloučeniny **4** a **5** (**Schéma 12**). Reakce byly uskutečňovány pod ochrannou argonovou atmosférou při teplotě 90 °C. Zatímco látka **4** byla získána v relativně nízkém výtěžku (63 %), pak sloučenina **5** byla získána ve výtěžku 89 %. Dosažení nižšího výtěžku u sloučeniny **4**, v porovnání s látkou **5**, bylo pravděpodobně způsobeno v důsledku čištění surové reakční směsi pomocí sloupcové chromatografie (silikagel; petrolether/ethyl-acetát, 1/1, v/v). Naproti tomu, surový produkt získaný reakcí bromderivátu **3** benzimidazolem, neobsahoval po odpaření rozpouštědla na vakuové rotační odparce žádné prokazatelné nečistoty, a mohl tak být pro další potřeby používán bez jakýchkoliv dalších úprav.

Schéma 12

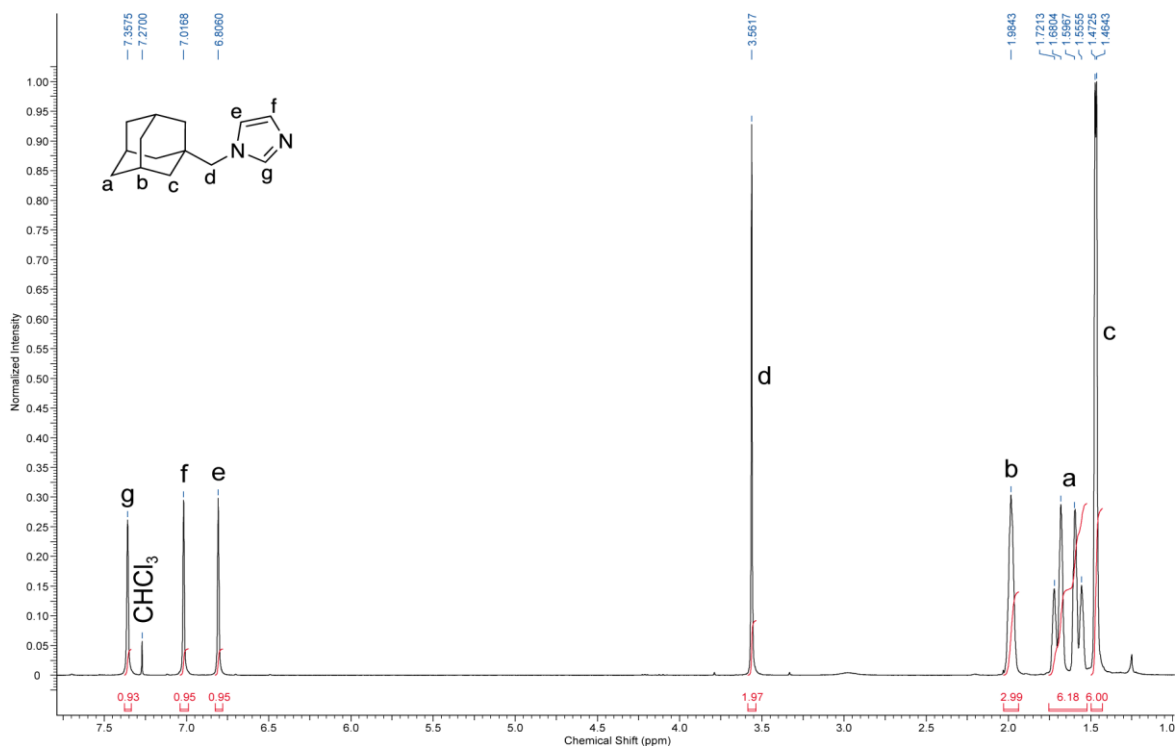


Struktura sloučenin **4** a **5** byla potvrzena pomocí běžně používaných metod strukturní analýzy, a sice IR, GC-MS, ESI-MS, EA a ^1H - a ^{13}C -NMR. Nutno podotknout, že z výsledků posledních dvou zmíněných metod, tedy GC-MS a NMR, lze poukazovat nejen na strukturu látek **4** a **5**, ale také na jejich čistotu. Jako příklad lze uvést část chromatogramu, který byl získán analýzou sloučeniny **4** metodou GC-MS (**Obrázek 16a**) a hmotnostní spektrum prvního řádu sloučeniny **4** získané technikou EI-MS (**Obrázek 16b**).



Obrázek 16: Potvrzení čistoty a struktury sloučeniny **4**. Část záznamu GC-MS sloučeniny **4** (a), hmotnostní spektrum látky **4** získané metodou EI-MS (b).

Na **Obrázku 17** je, spolu s přiřazením pozorovaných signálů, rovněž uvedeno jednodimenzionální ^1H -NMR spektrum sloučeniny **4**.



Obrázek 17: 1D ^1H -NMR spektrum sloučeniny **4**. Experiment byl prováděn v CDCl_3 při teplotě 303 K.

V protonovém spektru sloučeniny **4** byly v alifatické oblasti pozorovány signály odpovídající atomům vodíku CH (signál „b“) a CH₂ (signály „a“ a „c“) pocházejících z adamantanového skeletu. Signál atomů vodíku pocházejících z methylenového můstku spojujícího adamantanový motiv s imidazolovým kruhem, byly pozorovány jako singlet v oblasti 3,56 ppm (signál „d“). Dále se v protonovém NMR spektru sloučeniny **4** nacházely signály atomů vodíku pocházející z imidazolového kruhu. V oblasti 6,81 ppm a 7,02 ppm byly pozorovány dva ze tří atomů vodíku z imidazolového kruhu. Ty byly přiřazeny atomům vodíku sousedících s jedním atomem dusíku a jedním atomem uhlíku (signály „e“ a „f“). Jako nejvzdálenější byl pozorován atom vodíku NCHN z imidazolového skeletu (signál „g“). Jelikož se jedná o atom vodíku na atomu uhlíku, na něhož jsou navázány dva elektronegativní atomy dusíku, rezonuje tento atom vodíku při slabším magnetickém poli (7,36 ppm).

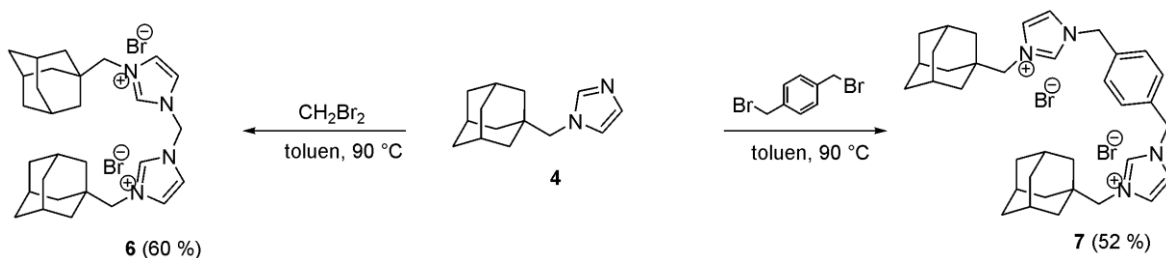
7.2 Reakce vedoucí k bis(1-adamantylmethyl)imidazolium dibromidům

Po úspěšné přípravě sloučenin **4** a **5** bylo přistoupeno k syntéze bis(1-adamantylmethyl)imidazolium dibromidů (sloučeniny **6–9**) zahrnující dvojnásobnou kvarternizaci vhodnou dihalogen–sloučeninou. Vzhledem k tomu, že každá z těchto látek obsahuje na svých koncích adamantanové motivy mezi nimiž se nachází v podstatě planární struktury (imidazolium nebo benzimidazolium, a případně také benzenový kruh), lze tyto sloučeniny souhrnně označovat jako „činky“.

Reakcí sloučeniny **4** s dibrommethanem v toluenu při teplotě 90 °C byla ve výtěžku 60 % připravena látka **6**, přičemž sloučenina **4** byla do reakční směsi aplikována ve dvou molárním přebytku. Po ukončení reakce byla vzniklá sraženina odfiltrována za sníženého tlaku a získaný pevný podíl nejprve promyt tetrahydrofuranem (THF) a následně velmi důkladně vysušen za vakua. Důvodem bylo odstranění veškerého THF ze získaného pevného podílu, jelikož při první analýze sloučeniny **6** pomocí NMR spektroskopie, byla zjištěna jeho zbytková přítomnost.

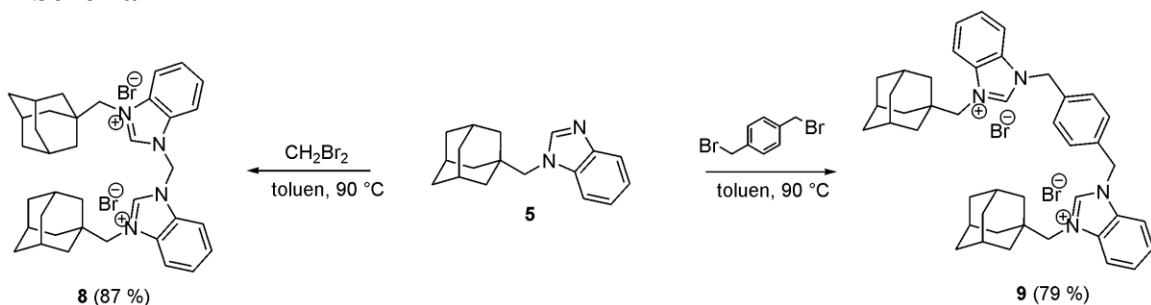
Byla-li, za stejných podmínek, látka **4** ponechána reagovat s 1,4-bis(brommethyl)benzenem, byl jako jediný produkt z reakční směsi vyizolován derivát **7**. Výtěžek této reakce činil 52 %. Obě výše zmiňované reakce jsou graficky znázorněny na **Schématu 13**.

Schéma 13



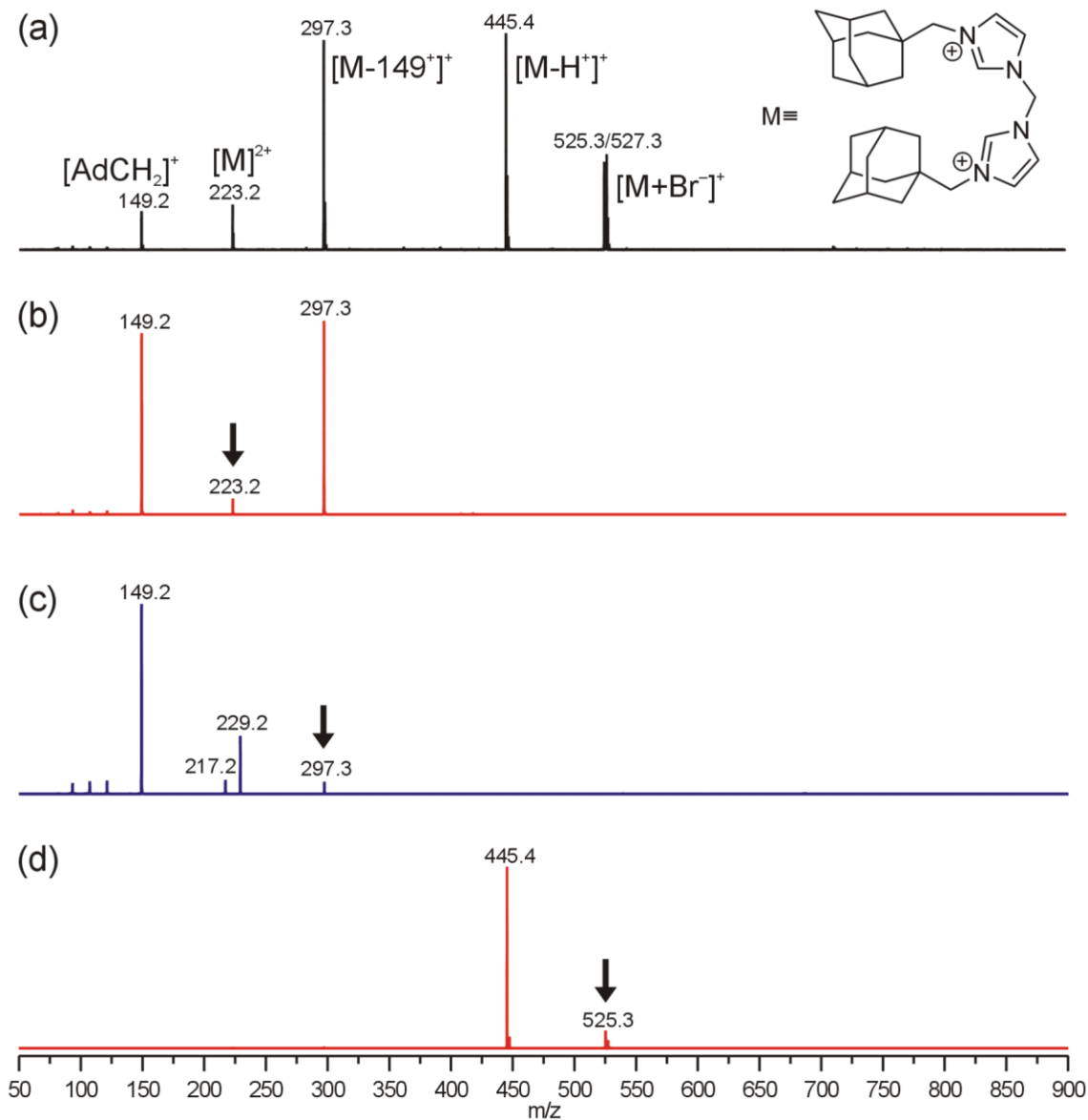
Následně byly výše popsané reakce provedeny také s druhým dříve připraveným intermediátem, a sice benzimidazolem **5** (Schéma 14). Požadovaná sloučenina **8** byla získána ve výtěžku 87 %, sloučenina **9** byla získána ve výtěžku 79 %, což je v porovnání s jejich imidazoliiovými analogy 1,5krát více.

Schéma 14



Stejně jako tomu bylo u všech výše popsaných látek, tak také v případě sloučenin **6–9** byla jejich struktura navržena na základě provedených analýz, a sice IČ, MS a NMR (^1H a ^{13}C). Na rozdíl od sloučenin **2–5**, u nichž byla pro potřeby získání hmotnostních spekter použita technika EI-MS, bylo v případě sloučenin **6–9** přistoupeno k měření na hmotnostním spektrometru s iontovou pastí vybaveného elektrosprejovým ionizačním zdrojem (ESI-IT-MS). Tato pokročilá metoda měření hmotnostních spekter s sebou přináší, v porovnání s EI-MS, mnoho výhod (např. použití měkké ionizace, možnost měřit v pozitivním i negativním skenovacím módu či detailně studovat fragmentaci dané molekuly prostřednictvím měření tandemových spekter – v případě použitého přístroje až MS¹¹).

ESI-MS analýzy sloučenin **6–9** byly prováděny ve směsi MeOH/H₂O (1/1, v/v), kdy jednotlivé vzorky byly připravovány bezprostředně před samotnou analýzou a do ionizačního zdroje byly přiváděny v koncentraci 500 ng·ml⁻¹ při konstantním průtoku 5 μl·min⁻¹. Na **Obrázcích 18a-d** jsou detailně znázorněny výsledky získané ESI-MS analýzou sloučeniny **6**. Ve spektru prvního řádu (**Obrázek 18a**) bylo pozorováno celkem pět významných signálů, přičemž přiřazení struktur k jednotlivým iontům bylo provedeno na základě detailního studia jejich fragmentace pozorované v tandemových spektrech. Fragmentace (MS²) iontu o *m/z* 223 (**Obrázek 18b**) vedla k tvorbě dvou produktových iontů o *m/z* 297 a 149. Následná fragmentace (MS³) iontu o *m/z* 297 (**Obrázek 18c**) vedla k negativním ztrátám imidazolu, diazinu a diimidazolymethanu za vzniku iontů o *m/z* 229, 217 a 149. Na základě toho bylo určeno, že iont o *m/z* 223 je dvakrát nabitý molekulový iont [M]²⁺ a ionty o *m/z* 397 [M-AdCH₂]⁺ a 149 [AdCH₂]⁺ jsou jeho jednou nabitě fragmenty. Ve spektru prvního řádu byl dále pozorován supramolekulární asociát molekulového iontu s bromidovým aniontem. Tento asociát se ve spektru vyskytuje v podobě dvou signálů v přibližném poměru 1:1 lišících se o 2 *m/z*, což odpovídá izotopům ⁷⁹Br a ⁸¹Br. Při fragmentaci signálu o *m/z* 525 (**Obrázek 18d**) dochází k neutrální ztrátě molekuly HBr a tvorbě iontu o *m/z* 445, což odpovídá jednou nabitému *N*-heterocyklickému karbenu stabilnímu v plynné fázi.⁶⁹

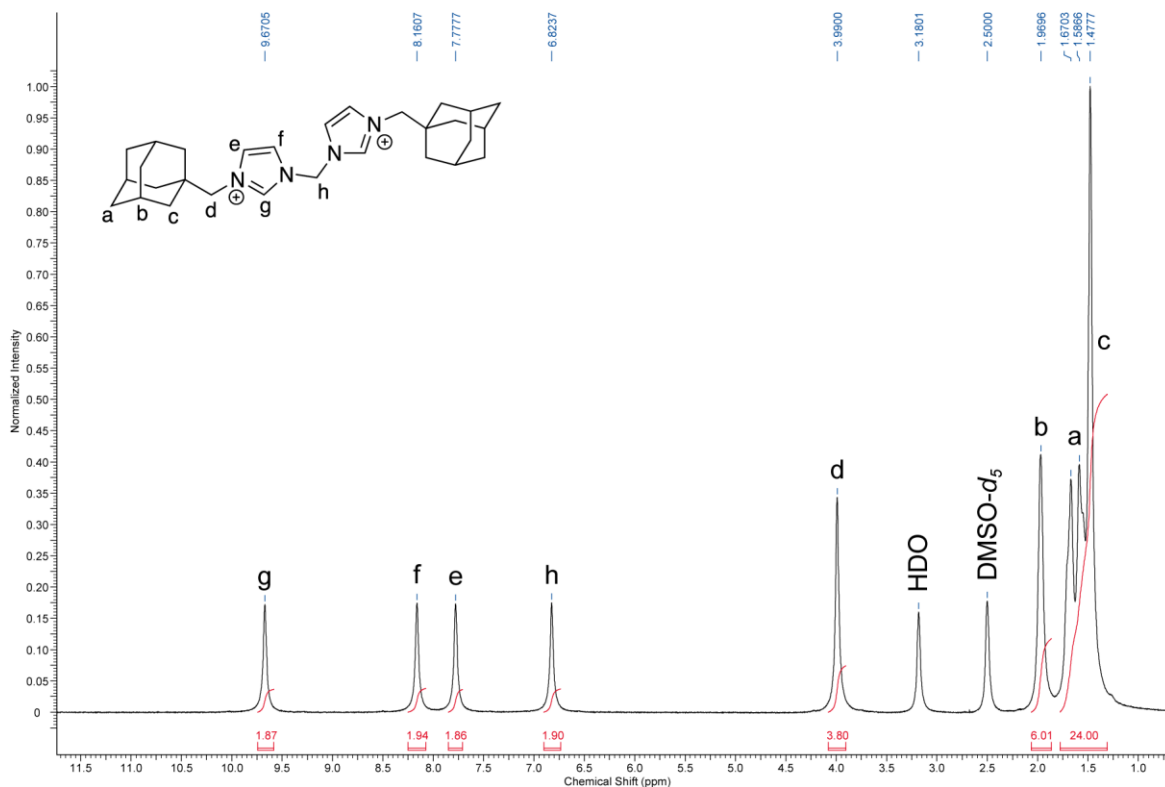


Obrázek 18: ESI-MS spektra sloučeniny **6**. Spektrum prvního řádu sloučeniny **6** (a), MS^2 spektrum signálu o m/z 223 (b), MS^3 spektrum signálu o m/z 297, MS^2 spektrum signálu o m/z 525. Struktury pozorovaných signálů jsou uvedeny v hranatých závorkách. Fragmentovaný signál v tandemových spektrech je znázorněn plnou šipkou.

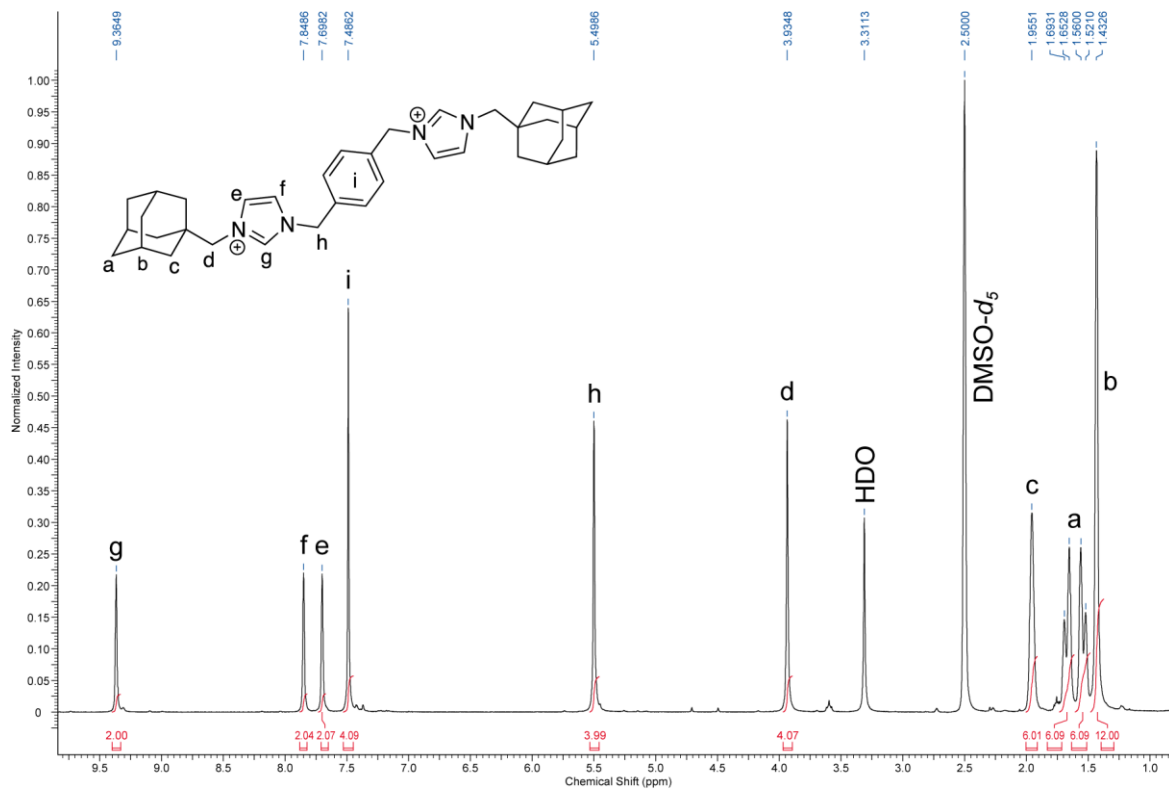
Na **Obrázcích 19** a **20** jsou uvedena protonová 1D NMR spektra sloučenin **6** (**Obrázek 19**) a **7** (**Obrázek 20**), opět s přiřazením jednotlivých signálů. Stejně jako tomu bylo v 1H -NMR spektru sloučeniny **4** (**Obrázek 17**, str. 43), byly také u sloučenin **6** a **7** v oblasti 1,43–1,97 ppm pozorovány signály atomů vodíku pocházejících z adamantanového skeletu (signály „a“, „b“ a „c“). Dále se ve spektrech obou látek nacházely signály atomů vodíku vázaných na atom uhlíku, který je umístěn mezi adamantanovým skeletem a imidazoliovým kruhem (signál „d“), a to v oblasti 3,99 ppm v případě sloučeniny **6**

a 3,93 ppm u sloučeniny **7**. Zatímco atomy vodíku označené ve spektrech jako signál „h“ pocházející z methylenového můstku spojujícího dvě imidazoliové jednotky ve sloučenině **6** byly pozorovány v oblasti 6,82 ppm, tak tytéž atomy vodíku spojující imidazoliový skelet a benzenový kruh ve sloučenině **7**, byly pozorovány v oblasti 5,50 ppm. Ve spektrech obou látek byly rovněž naměřeny tři signály pocházející z imidazoliových skeletů, tedy signály označené písmeny „e“, „f“ a „g“. Jediný, nicméně velmi významný rozdíl tak představuje přítomnost atomů vodíku pocházejících z centrálního benzenového kruhu sloučeniny **7**. Ty rezonovaly v oblasti 7,49 ppm a na **Obrázku 20** jsou označeny písmenem „i“.

Obdobné výsledky, s rozdílem v přítomnosti atomů vodíku benzimidazoliového skeletu, byly získány také při NMR analýzách sloučenin **8** a **9**.



Obrázek 19: 1D ¹H-NMR spektrum sloučeniny **6**. Experiment byl prováděn v DMSO-*d*₆ při teplotě 303 K.

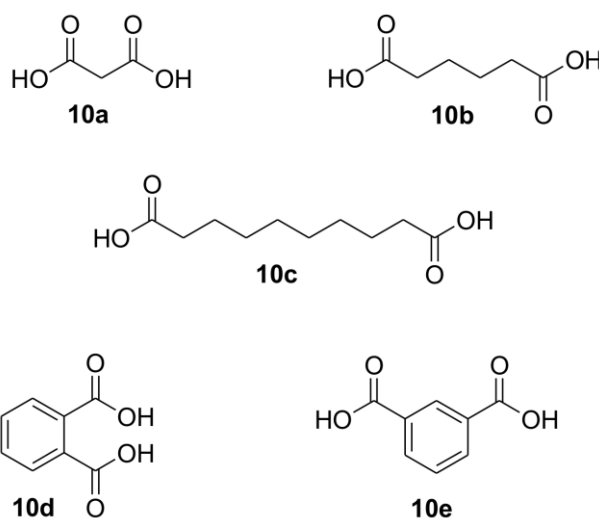


Obrázek 20: 1D ¹H-NMR spektrum sloučeniny **7**. Experiment byl prováděn v DMSO-*d*₆ při teplotě 303 K.

8 PŘÍPRAVA DISTŘÍBRNÝCH SOLÍ DIKARBOXYLOVÝCH KYSELIN

KYSELIN

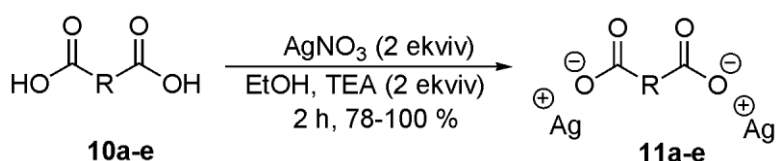
Dalším cílem práce bylo připravit distříbrné soli dikarboxylových kyselin, a to za účelem jejich následného použití při pokusech o získání bis(1-adamantylmethyl)imidazoliových solí s organickými kompenzačními ionty. Pro potřeby této práce byly vybrány tři alifatické a dvě aromatické dikarboxylové kyseliny, jejichž strukturní vzorce jsou znázorněny na **Obrázku 21**. Konkrétně se jedná o následující sloučeniny: propandiová kyselina (**10a**), hexandiová kyselina (**10b**), dekadiová kyselina (**10c**), benzen-1,2-dikarboxylová kyselina (**10d**) a benzen-1,3-dikarboxylová kyselina (**10e**)



Obrázek 21: Strukturní vzorce dikarboxylových kyselin použitých pro přípravu jejich distříbrných solí.

Požadované distříbrné soli dikarboxylových kyselin byly připraveny reakcí příslušné dikarboxylové kyseliny s dusičnanem stříbrným v přítomnosti triethylaminu v prostředí EtOH za laboratorní teploty (**Schéma 15**). Jednotlivé reakce byly prováděny po dobu 2 hodin, poté byla vzniklá sraženina odfiltrována a získaný pevný podíl důkladně promyt ethanolem a petroletherem a následně vysušen. Výtěžky jednotlivých reakcí jsou přehledně uvedeny v **Tabulce 2**.

Schéma 15



Z **Tabulky 2** vyplývá, že jednotlivé distříbrné soli dikarboxylových kyselin byly ve všech případech získány ve vyšším výtěžku jak 78 %. Nejvyšších výtěžků bylo dosaženo v případě aromatických dikarboxylových kyselin, kdy sloučenina **11d** byla získána v kvantitativním výtěžku a sloučenina **11e** ve výtěžku 98 %.

Tabulka 2. Výtěžky distříbrných solí dikarboxylových kyselin.

Sloučenina	Systematický název	Výtěžek [%]
11a	Propandioát distříbrný	82
11b	Hexandioát distříbrný	78
11c	Dekandioát distříbrný	93
11d	Benzen-1,2-dikarboxylát distříbrný	kvant.
11e	Benzen-1,3-dikarboxylát distříbrný	98

Při určování struktury distříbrných solí dikarboxylových kyselin (látky **11a–e**) se jako vysoce efektivní a také velmi vhodná ukázala být elementární analýza. Nejedná se sice o metodu pomocí jejichž výsledků lze navrhnout strukturu dané látky, ale v určitých případech může posloužit jako efektivní nástroj při potvrzování molekulové struktury daných sloučenin. Běžně se pomocí elementární analýzy stanovuje procentuální obsah atomů uhlíku, vodíku, dusíku, síry a v opodstatněných případech také atomů kyslíku. V případě sloučenin **11a–e** lze vycházet z faktu, že v porovnání s výchozími látkami **10a–e** je procentuální zastoupení prvků v molekule výrazně odlišné (**Tabulka 3**).

Tabulka 3. Srovnání vypočteného procentuálního zastoupení atomů uhlíku a vodíku ve sloučeninách **10a–e** a **11a–e**.

Slouč.	Teoretický obsah [%]		Slouč.	Teoretický obsah [%]	
	C	H		C	H
10a	34,63	3,87	11a	11,34	0,63
10b	49,31	6,90	11b	20,03	2,24
10c	59,39	8,97	11c	28,87	3,88
10d	57,84	3,64	11d	25,30	1,06
10e	57,84	3,64	11e	25,30	1,06

Jako příklad lze uvést porovnání vypočítaného zastoupení atomů uhlíku a vodíku ve sloučeninách **10a** a **11a**. Zatímco sloučenina **10a** by měla teoreticky obsahovat 34,63 %

atomů C a 3,87 % atomů H, pak v případě sloučeniny **11a** činí teoretický obsah atomů C 11,34 % a atomů H 0,63 %. Vzhledem k tak výrazným rozdílům v obsahu těchto dvou prvků ve výchozí látce a očekávaném produktu, lze považovat použití elementární analýzy za metodu, která bude mít dostatečnou vypovídající schopnost o struktuře získaného produktu. Výsledky elementárních analýz sloučenin **11a–e** jsou přehledně uvedeny v **Tabulce 4**.

Při vyhodnocování výsledků získaných pomocí elementární analýzy je běžně tolerována odchylka mezi teoretickým a experimentálně zjištěným obsahem jednotlivých prvků 0,4 procentního bodu (p.b.). Z výsledků uvedených v **Tabulce 4** vyplývá, že pouze v případě stanovení obsahu atomu C u sloučeniny **11c** došlo k naměření hodnoty s odchylkou 0,55 p.b., což znamená, že v praxi tolerovaná hranice 0,4 p.b. byla překročena o 0,15 p.b.. Nicméně, v případě stanovení obsahu atomů H se experimentální data liší od vypočteného množství pouze o 0,18 p.b., a lze tedy usuzovat, že se skutečně jedná o sloučeninu **11c**. U ostatních látek bylo dosaženo velmi dobrých výsledků, kdy se až na jednu výjimku (obsah atomů C u sloučeniny **11e**) lišily naměřené hodnoty od vypočtených jen v setinách procentních bodů (0,01–0,06).

Tabulka 4. Srovnání vypočteného a zjištěného procentuálního zastoupení atomů uhlíku a vodíku ve sloučeninách **11a–e**.

Sloučenina	C [%]		H [%]	
	teor.	exp.	teor.	exp.
11a	11,34	11,35	0,63	0,60
11b	20,03	20,08	2,24	2,30
11c	28,87	29,42	3,88	4,06
11d	25,30	25,32	1,06	1,05
11e	25,30	25,70	1,06	1,10

9 POKUSY O PŘÍPRAVU BIS(1-ADAMANTYLMETHYL)IMIDAZOLI- ZOLIOVÝCH SOLÍ S ANIONTY DIKARBOXYLOVÝCH KYSELIN

Poslední oblast této práce představují pokusy o přípravu bis(1-adamantylmethyl)imidazoliových solí s anionty dikarboxylových kyselin. Podstatou přípravy finální série látek je tedy reakce sloučenin **6–9** s látkami **11a–e** za vzniku doposud nepopsaných imidazoliových solí. Pro přípravu této skupiny látek nebyly zvoleny klasické syntetické postupy, ale série krystalizačních experimentů s cílem vypěstovat monokrystal vhodný pro rentgenovou difrakční analýzu, která by podala jednoznačný důkaz o struktuře dané sloučeniny, zejména ve smyslu výměny bromidových aniontů za aniont příslušné dikarboxylové kyseliny.

9.1 Zkoušky rozpustnosti imidazoliových solí **6–9** a distříbrných solí dikarboxylových kyselin **11a–e**

Nejprve bylo přistoupeno k testům rozpustnosti stříbrných solí **11a–e** (s ohledem na očekávané problémy s jejich rozpustností) a poté také sloučenin **6–9**. Při testech rozpustnosti látek **11a–e** byl k 1 mg příslušné distříbrné soli dikarboxylové kyseliny přidán 1 cm³ příslušného rozpouštědla. Výsledky zkoušek rozpustnosti látek **11a–e** v jednotlivých typech rozpouštědel jsou uvedeny v **Tabulce 5**. Úplného rozpuštění všech testovaných distříbrných solí dikarboxylových kyselin bylo dosaženo pouze v hydroxidu amonném (5%-ní vodný roztok). V ostatních případech docházelo k částečnému rozpuštění testovaných látek. Z tohoto důvodu, byly dále prováděny experimenty rozpustnosti sloučenin **6–9** (1 mg) v 1 cm³ 5%-ního hydroxidu amonného (**Tabulka 6**).

Tabulka 5. Zkoušky rozpustnosti distříbrných solí dikarboxylových kyselin **11a–e**.

Rozpouštědlo	Sloučenina				
	11a	11b	11c	11d	11e
hexan	±	±	–	–	–
toluen	–	–	–	±	±
diethylether	–	±	–	–	–
chloroform	–	±	–	–	–
1,2-dimethoxyethan	±	±	±	±	±
pyridin	±	±	±	+	±
butanol	±	–	–	–	±
benzaldehyd	–	±	±	–	±
propan-2-ol	–	±	±	–	±
methanol	–	±	–	–	–
aceton	±	–	±	–	±
ethylenglykol	±	±	±	±	±
hydroxid amonný (5%)	+	+	+	+	+

+ zcela rozpustná sloučenina, ± částečně rozpustná sloučenina, – nerozpustná sloučenina.

K dokonalému rozpuštění v 5%-ním roztoku NH_4OH došlo pouze u sloučeniny **6**. Dibromid **7** byl 5%-ním v roztoku NH_4OH rozpuštěn jen částečně, přičemž k jeho úplnému rozpuštění došlo až po následném záhřevu. K rozpuštění sloučeniny **8** nedošlo ani po přidavku MeOH a opětovném záhřevu. Sloučenina **9** byla beze zbytku rozpuštěna až po přidání MeOH k hydroxidu amonnému a opětovném záhřevu takto vzniklé směsi.

Tabulka 6. Zkoušky rozpustnosti bis(1-adamantylmethyl)imidazolium dibromidů **6–9**.

Slouč.	NH_4OH (5%) [25 °C]	Záhřev [60 °C]	MeOH [25 °C]	Záhřev [60 °C]
6	+			
7	±	+		
8	±	±	±	±
9	–	–	–	+

+ zcela rozpustná sloučenina, ± částečně rozpustná sloučenina, – nerozpustná sloučenina

Následně bylo přistoupeno ke krystalizačním experimentům sloučenin **6** a **7** v hydroxidu amonném, kdy 3 mg příslušné sloučeniny byly rozpuštěny v 0,5 cm³ NH₄OH, směs byla zahřáta na teplotu 60 °C a poté ponechána při laboratorní teplotě krystalizovat volným odpařováním rozpouštědla z roztoku. Při žádném z provedených experimentů nedošlo k vypěstování monokrystalu sloučenin **6** a **7** vhodného pro rentgenovou strukturní analýzu.

9.2 Krystalizační experimenty

Dále bylo přistoupeno k pokusům o krystalizaci imidazoliové soli **6** s propandioátem distříbrným (**11a**), přičemž bylo postupováno následujícím způsobem: do vialky o objemu 5 cm³ bylo naváženo 10 mg (0,016 mmol) sloučeniny **6**, která byla následně rozpuštěna v 0,5 cm³ destilované vody, přičemž k úplnému rozpuštění sloučeniny **6** došlo při teplotě 60 °C (použita byla horkovzdušná pistole). K takto vzniklé směsi bylo dále přidáno 0,2 cm³ 5% roztoku NH₄OH obsahujícího 5 mg (0,016 mmol) sloučeniny **11a**. Smícháním obou roztoků došlo ke vzniku šedé sraženiny, která byla bezprostředně převedena do centrifugační zkumavky. Ke utvořené sraženině byly přidány 2 cm³ destilované vody a takto vzniklá směs byla odstředována při 40 000 ot·min⁻¹ (označované také jako RPM, z angl. Revolutions Per Minute) po dobu 5 minut. Vzniklý supernatant byl odebrán do baňky. Tento postup byl opakován celkem pětkrát s tím, že sraženina byla ponechána v centrifugační baňce. Protože ani po 7 dnech nebyl pozorován vznik monokrystalů, byly jak supernatant tak sraženina vysušeny a s cílem ověřit přítomnost prvků bromu a stříbra. podrobena kvalitativní analýze na rentgenovém fluorescenčním spektrometru (pod vedením doc. Ing. Vratislava Bednaříka, Ph.D. z Ústavu ochrany inženýrství životního prostředí). Vzhledem k nedostatečnému množství vzorku pocházejícího ze supernatantu, bylo nakonec možné podrobit analýze na rentgenovém fluorescenčním spektrometru pouze vzorek získaný vysušením vzniklé sraženiny. Z výsledku získaného touto analýzou (**Příloha P3**) lze usoudit, že ve zkoumaném vzorku jsou zastoupeny jak atomy bromu, tak také atomy stříbra.

Výše uvedený experiment byl opakován, s tím rozdílem, že vzniklá sraženina nebyla v průběhu odstředování promývána pouze destilovanou vodou. Vzniklá sraženina byla postupně promývána 2 cm³ destilované vody, 2 cm³ 10% vodného roztoku siřičitanu sodného, 2 cm³ destilované vody a na závěr 2 cm³ methanolu. Celý postup byl opět

opakován celkem pětkrát. Bohužel ani v tomto případě se nepodařilo vypěstovat monokrystal vhodný pro rentgenovou difrakční analýzu.

ZÁVĚR

Předložená diplomová práce si kladla hned několik cílů. Jedním z nich bylo připravit sloučeninu 1-(brommethyl)adamantan (**3**), jež sloužila jako výchozí látka pro syntézu 1-(1-adamantylmethyl)-1*H*-imidazolu (**4**) a 1-(1-adamantylmethyl)-1*H*-benzimidazolu (**5**). Sloučeniny **4** a **5** byly dále použity jako intermediáty pro přípravu série bis(1-adamantylmethyl)imidazoliových solí s bromidovými kompenzačními ionty (sloučeniny **6–9**). Struktura všech výše uvedených látek byla potvrzena pomocí metod strukturní analýzy, jako např. infračervené spektroskopie, hmotnostní spektrometrie či nukleární magnetické rezonance. Struktura sloučeniny **3** byla potvrzena rovněž pomocí rentgenové difrakční analýzy, přičemž získané výsledky byly publikovány v impaktovaném časopise *Acta Crystallographica E* (cit.⁶⁶).

Dalším cílem předložené práce bylo připravit sérii distříbrných solí dikarboxylových kyselin. Pro tento účel byly vybrány dvě aromatické a tři alifatické dikarboxylové kyseliny (sloučeniny **10a–e**). Reakcí látek **10a–e** s dusičnanem stříbrným v ethanolu za přítomnosti triethylaminu byly získány požadované distříbrné soli dikarboxylových kyselin **11a–e**, přičemž struktura těchto sloučenin byla navržena na základě elementární analýzy.

Dále byla studována také rozpustnost látek **11a–e**. Z celé řady testovaných rozpouštědel se jako jediný vhodný kandidát ukázal být hydroxid amonný (5% vodný roztok), ve kterém došlo k úplnému rozpuštění všech připravených distříbrných solí dikarboxylových kyselin. Následně byly zkouškám rozpustnosti v 5% hydroxidu amonném podrobeny také imidazoliové soli **6–9**.

Poslední oblast této práce představují pokusy, jejichž cílem bylo připravit doposud nepopsanou sérii bis(1-adamantylmethyl)imidazoliových solí s anionty dikarboxylových kyselin. Při pokusech o přípravu těchto látek bylo uskutečněno několik krystalizačních experimentů, jejichž cílem bylo vypěstovat monokrystal vhodný pro rentgenovou difrakční analýzu. Nutno podotknout, že v době dokončování rukopisu této diplomové práce se monokrystal vhodný pro RTG analýzu vypěstovat nepodařilo.

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- ¹ Sheng-Huei, H., et al. Synthesis and characterization of new adamantane-based polyimides. *Macromolecules* **1998**, *31*, 7213–7217.
- ² Mansoori, A. G., et al. Diamondoid molecules. *Adv. Chem. Phys.* **2007**, *136*, 207–258.
- ³ Navrátilová, M., et al. Synthesis of adamantane on commercially available zeolitic catalysts. *Appl. Catal., A.* **2000**, *203*, 127–132.
- ⁴ Fort, C. R. JR., et al. Adamantane: Consequences of the diamondoid structure. *Chem. Rev.* **1964**, *64*, 277–300.
- ⁵ Filik, J., et al. Diamondoid hydrocarbons. In: Öchsner, A. A. (ed.). *Carbon based nanomaterials*. Switzerland: Trans tech., **2010**. Chapter 1, 65–66, 1–26. ISBN 0-87849-155-4.
- ⁶ Vícha, R., a kol. Kde roste adamantan. *Chem. Listy* **2004**, *98*, 68–74.
- ⁷ Trinajstić, N., et al. Surprise festschrift in honour of professor Vladimir Prelog. *Croat. Chem. Acta.* **1996**, *69*, 1–446.
- ⁸ Monson, R. S. *Advanced organic synthesis*. New York - London: Academic press, 1971. ISBN 75-165531.
- ⁹ Rouchal, M. Cílená modifikace biologicky aktivních látek. Zlín: Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně, Fakulta technologická, Ústav chemie, **2011**. PhD. Disertační práce.
- ¹⁰ Bazyleva, A. B., et al. Thermodynamic properties of 1-bromoadamantane in the condensed state and molecular disorder in its crystals. *J. Chem. Thermodyn.* **2005**, *37*, 643–657.
- ¹¹ Luzinova, Y., et al. Quantification of adamantane in organic media via infrared attenuated total reflection spectroscopy. *Org. Geochem.* **2009**, *40*, 1143–1150.
- ¹² Zurabishvili, D. S., et al. Adamantyl-1 and adamantyl-2 imidazoles and benzimidazoles. Methods and synthesis, properties and biological activity. In: Nylund, K. (ed.). *Heterocyclic compounds: Synthesis, properties and applications*. New York: Nova, **2010**. Chapter 2, 47-97. ISBN 978-1-60876-386-9.
- ¹³ Al-omar A. M., et al. Synthesis, antimicrobial, and anti-inflammatory activities of novel 5-(1-adamantyl)-4-arylideneamino-3-mercapto-1,2,4-triazoles and related derivatives. *Molecules* **2010**, *15*, 2526–2550.
- ¹⁴ Bayzleva A. B, et al. Thermodynamic properties of 1-aminoadamantane. *J. Chem. Thermodyn.* **2008**, *40*, 509–522.
- ¹⁵ Lamb A. R. Influenza. In: Mahy B. W. J. (ed.). *Desk encyclopedia of human and medical virology*. UK: Elsevier, **2010**. Section 1, 170-179. ISBN 978-0-12-375147-8.
- ¹⁶ Hampl F., et al. *Farmakochemie*. Praha: Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, **2002**. ISBN 80-7080-495-5.

- ¹⁷ Hadas L., et al. How do aminoadamantanes block the influenza M2 channel, and how does resistance develop? *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 9903–9911.
- ¹⁸ Kolocouris, N., et al. Synthesis and antiviral activity evaluation of some new aminoadamantane derivatives. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 3307–3318.
- ¹⁹ Vardanyan, R., et al. Synthesis of essential drugs. The Netherlands: Elsevier B. V, **2006**. ISBN 978-0-444-52166-8.
- ²⁰ Denning, D. W., et al. Global burden of chronic pulmonary aspergillosis as a sequel to pulmonary tuberculosis. *Bull. W.H.O.* **2011**, *89*, 864–872.
- ²¹ Onajole, O. K., et al. Synthesis and evaluation of SQ109 analogues as potential anti-tuberculosis candidates. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 2075–2079.
- ²² Georgiev V. St. National institute of allergy and infectious diseases, NIH. New York: Humana press, **2009**. ISBN 978-1-60327-296-4.
- ²³ Zhang Y., et al. New drug candidates and therapeutic targets for tuberculosis therapy. *DDT.* **2006**, *11*, 21–27.
- ²⁴ Jia. L., et al. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of SQ109, a new diamine-based antitubercular drug. *Br. J. Pharmacol.* **2005**, *144*, 80–87.
- ²⁵ SQ109-A Broadly active, bactericidal, small molecule antibiotic. Sequella Inc. [online].2011[cit. 2012-04-20]. Dostupné z: http://sequella.com/docs/Sequella_1_sheet_SQ109_TB_v10.pdf
- ²⁶ SQ109-A new small molecule antibiotic to treat *Helicobacter pylori*-related gastric diseases. Sequella Inc. [online].2011[cit. 2012-04-20]. Dostupné z: http://www.sequella.com/docs/Sequella_1sheet_SQ109_Hpylori_v1.pdf
- ²⁷ Ciarán K. P., et al. Survival of anti-*Clostridium difficile* bovine immunoglobulin concentrate in the human gastrointestinal tract. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1997**, *41*, 236–241.
- ²⁸ Target Markets. Sequella Inc. [online].2011[cit. 2012-04-20]. Dostupné z: <http://sequella.com/science/targetmarkets.html>
- ²⁹ Product pipeline. Sequella Inc. [online].2011[cit. 2012-04-20]. Dostupné z: <http://sequella.com/pipeline/index.html>
- ³⁰ Colagiuri S. Diabetes: therapeutic options. *Diabetes Obes. Metab.* **2010**, *12*, 463–473.
- ³¹ Nauck, M. A. The incretin modulators– incretin mimetics (GLP-1 receptor agonists) and incretin enhancers (DPP-4 Inhibitors). In: Mongensen, C. E. (ed.). *Pharmacotherapy of Diabetes: New Developments*. New York: Springer, **2007**. Chapter 12. ISBN 978-0-387-69736-9.

- ³² Ahrén, B. Clinical results of treating type 2 diabetic patients with sitagliptin, vildagliptin or saxagliptin – diabetes control and potential adverse events. *Best Pract. Clin. Endoc. Metab.* **2009**, *23*, 487–498.
- ³³ Fonseca, V., et al. Addition of vildagliptin to insulin improves glycaemic control in type 2 diabetes. *Diabetologia* **2007**, *50*, 1148–1155.
- ³⁴ Croxtal, J. D., et al. Vildagliptine – a review of its use in the management of type 2 diabetes mellitus. *Drugs* **2008**, *68*, 2387–2409.
- ³⁵ Ramezani, H., et al. Diamondoids as molecular building blocks for nanotechnology. In: Mansoori, G. A. (ed.). *Molecular building blocks for nanotechnology*. New York: Springer, **2007**. Chapter 3, 44–71. ISBN 978-0-387-39937-9.
- ³⁶ Zhao, Q., et al. Synthesis and photoluminescence properties of thermal – stable polyfluorenes modified with adamantane derivatives as inserted-backbone units or chain ends. *Synth. Met.* **2009**, *159*, 1153–1157.
- ³⁷ Krupka, J., et al. Dicyklopentadien a chemické produkty na jeho bázi. *Chem. Listy* **2008**, *102*, 1107–1114.
- ³⁸ Joule, A. J., et al. *Heterocyclic chemistry*. United kingdom: John Wiley & Sons, Ltd., **2009**. 5. ISBN 978-1-405-19365-8.
- ³⁹ Hofmann, K. *Chemistry of heterocyclic compounds: imidazole and its derivatives*. New York: John Wiley & Sons, Inc. **1953**, *6*, 1–465. ISBN 0-470-37653-8.
- ⁴⁰ Eicher, T., et al. *The chemistry of heterocycles: structure, reaction, synthesis and application*. Weinheim: Wiley-VCH, **2003**, *2*, ISBN: 3-527-30720-6.
- ⁴¹ Wang, M., et al. A practical and green approach toward synthesis of 2,4,5-trisubstituted imidazoles without adding catalyst. *Prep. Biochem. Biotechnol.* **2010**, *40*, 347–353.
- ⁴² Wang, Z. *Comprehensive organic name reactions and reagents*. New York: John Wiley & Sons, Inc., **2009**, *3*, ISBN 978-0-471-70450-8.
- ⁴³ Cao, P., et al. Surface – enhanced raman spectroscopy studies on the interaction of imidazole with a silver electrode in acetonitrile solution. *J. Phys. Chem. B.* **2003**, *107*, 769–777.
- ⁴⁴ Bicak N. A new ionic liquid: 2-hydroxy ethylammonium formate. *J. Mol. Liq.* **2005**, *116*, 15–18.
- ⁴⁵ Rytting, E., et al. A quantitative structure–property relationship for predicting drug solubility in PEG 400/water cosolvent systems. *Pharm. Res.* **2004**, *21*, 237–244.
- ⁴⁶ Thomaier, S., et al. Aggregates in mixture of ionic liquids. *J. Mol. Liq.* **2007**, *130*, 104–107.
- ⁴⁷ Vlahakis, J. Z., et al. Anti – *Plasmodium* activity of imidazolium and triazolium salts. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 6184–6196.

- ⁴⁸ Hanusek, J. Iontové kapaliny-nový směr v „zelené“ chemii. *Chem. Listy* **2005**, *99*, 263–294.
- ⁴⁹ Černá, I., et al. Iontové kapaliny-úvahy o jejich využití v homogenní asymetrické katalýze. *Chem. Listy* **2007**, *101*, 994–1001.
- ⁵⁰ Pernak, J., et al. 2,4-D based herbicidal ionic liquids. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 4267–4273.
- ⁵¹ Shah, F. U., et al. Halogen-free chelated orthoborate ionic liquids and organic ionic plastic crystals. *J. Mater. Chem.* **2012**, *22*, 6928–6938.
- ⁵² Glorius, F. *N-heterocyclic carbenes in catalysis-an introduction*. Berlin: Springer-Verlag, **2006**, ISBN 3-540-36929-5.
- ⁵³ Awad, H. W., et al. Thermal degradation studies of alkyl-imidazolium salts and their application in nanocomposites. *Thermochim. Acta.* **2004**, *409*, 3–11.
- ⁵⁴ Lee, S. Functionalized imidazolium salts for task-specific ionic liquids and their applications. *Chem. Commun.* **2006**, *14*, 1049–1063.
- ⁵⁵ Arduengo, A. J. Looking for stable carbenes: The difficulty in starting anew. *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 913–921.
- ⁵⁶ Weskamp, T., et al. *N*-Heterocyclic carbenes: state of the art in transition-metal-complex synthesis. *J. Organomet. Chem.* **2000**, *600*, 12–22.
- ⁵⁷ Grasa, A. G., et al. Suzuki-Miyaura cross-coupling reactions mediated by palladium/imidazolium salt systems. *Organometallics* **2002**, *21*, 2866–2873.
- ⁵⁸ Laali, K. K., et al. Triflic acid-catalyzed adamantylation of aromatics in [BMIM][OTf] ionic liquid; synthetic scope and mechanistic insight. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 1034–1042.
- ⁵⁹ 1,3-Bis(1-adamantyl)imidazolium tetrafluoroborate. Sigma - Aldrich [online]. 22.07. 2010 [cit. 2012-03-21]. Dostupné z: <http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/660035?lang=en®ion=CZ>.
- ⁶⁰ 1,3-bis(1-adamantyl)benzimidazolium chloride. Sigma - Aldrich [online]. 13.06. 2010 [cit. 2012-03-21]. Dostupné z: <http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/673188?lang=en®ion=CZ>.
- ⁶¹ Childs, S. L., et al. The salt-cocrystal continuum: the influence of crystal structure on ionization state. *Molecular Pharmaceutics* **2007**, *4*, 323–338.
- ⁶² Kratochvíl, B. Kokrystaly a jejich očekávané farmaceutické aplikace. *Chem. Listy* **2010**, *104*, 823–830.
- ⁶³ Nanjwade, K. V., et al. New trends in the co-crystallization of active pharmaceutical ingredients. *Journal of Applied Pharmaceutical Science* **2011**, *1*, 1–5.
- ⁶⁴ Trask, A. V. An overview of pharmaceutical cocrystals as intellectual property. *Mol. Pharm.* **2007**, *3*, 301–309.

- ⁶⁵ Kratochvíl, B., et al. Co nabízí současná RTG strukturní analýza? *Chem. Listy* **2008**, *108*, 889–901.
- ⁶⁶ Vícha, R., et al. Influence of Catalytic System Composition on Formation of Adamantane Containing Ketones, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 83-88.
- ⁶⁷ Jacob, A., et al. Disilver (I) coordination complexes: synthesis, reaction chemistry, and their potential use in CVD and spin-coating processes for silver deposition. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2010**, *2010*, 2975–2986.
- ⁶⁸ Černochová, J., Čablová A., et al. 1-(Bromomethyl)adamantane. *Acta Crystallogr.* **2011**, *E67*, o1820.
- ⁶⁹ Corilo, Y. E.; Nachtigall, F. M. ; Abdelnur, P. V. ; Ebeling, G.; Dupot, J.; Eberlin, M. N. Charge-tagged N-heterocyclic carbenes. *RSC Advances*, **2011**, *1*, p. 73-78.

SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK

Ad	1-adamantyl
AdH	adamantan
CHCl ₃	deuterovaný chloroform
CID	collision-induced dissociation
DMF	dimethylformamid
DMSO	dimethylsulfoxid
DPP- 4	dipeptidylpeptidáza– 4
EA	elementární analýza
EI	ionizace elektrony
ekviv.	ekvivalent
ESI	ionizace elektrosprejem
EtOH	ethanol
I	proud
GC	plynová chromatografie
GRAS	generaly recognized as safe
IČ	infračervená spektroskopie
MeOH	methanol
MS	hmotnostní spektrometrie
NMR	nukleární magnetická rezonance
p.b.	procentní bod
Ph	fenyl
RPM	revolutions per minute
RVO	rotační vakuová odparka
THF	tetrahydrofuran

TEA	triethylamin
TLC	chromatografie na tenké vrstvě
U	napětí
XRF	rentgenofluorescenční spektrometrie

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1. Možné vyjádření struktury adamantanu.....	12
Obrázek 2. Strukturní vzorce amantadinu a rimantadin.....	15
Obrázek 3. Strukturní vzorce SQ-109 a ethambutolu.....	16
Obrázek 4. Strukturní vzorec vildagliptinu.....	17
Obrázek 5. Strukturní vzorec imidazolu dle Wyse.....	19
Obrázek 6. Spojení imidazolových jednotek vodíkovými vazbami.....	20
Obrázek 7. Strukturní vzorec 1 <i>H</i> -imidazolu.....	21
Obrázek 8. Protonace a deprotonace imidazolu.....	21
Obrázek 9. Možné tautomerní formy imidazolu.....	21
Obrázek 10. Příklady běžných kationtů a aniontů iontových kapalin.....	22
Obrázek 11. Příklady imidazoliových solí obsahující adamantanový skelet.....	26
Obrázek 12. Komerčně dostupné imidazoliové soli s adamantanovým skeletem.....	26
Obrázek 13. Nejčastější supramolekulární synthony v kokrystalech.....	28
Obrázek 14: Potvrzení čistoty a struktury sloučeniny 2	40
Obrázek 15. <i>ORTEP</i> diagram látky 3	41
Obrázek 16: Potvrzení čistoty a struktury sloučeniny 4	42
Obrázek 17: 1D ¹ H-NMR spektrum sloučeniny 4	42
Obrázek 18: ESI-MS spektra sloučeniny 6	46
Obrázek 19: 1D ¹ H-NMR spektrum sloučeniny 6	47
Obrázek 20: 1D ¹ H-NMR spektrum sloučeniny 7	48
Obrázek 21: Strukturní vzorce dikarboxylových kyselin použitých pro přípravu jejich distříbrných solí.....	49

SEZNAM TABULEK

Tabulka 1. Farmakologický screening léčiva SQ-109.....	17
Tabulka 2. Výtěžky distříbrných solí dikarboxylových kyselin.	50
Tabulka 3. Srovnání vypočteného procentuálního zastoupení atomů uhlíku a vodíku ve sloučeninách 10a–e a 11a–e	50
Tabulka 4. Srovnání vypočteného a zjištěného procentuálního zastoupení atomů uhlíku a vodíku ve sloučeninách 11a–e	51
Tabulka 5. Zkoušky rozpustnosti distříbrných solí dikarboxylových kyselin 11a–e	53
Tabulka 6. Zkoušky rozpustnosti bis(1-adamantylmethyl)imidazolium dibromidů 6–9	53

SEZNAM PŘÍLOH

Příloha P1. Článek v Acta Crystallographica E

Příloha P2. Příspěvek na chemické konferenci v Linci

Příloha P3. Graf kvalitativní analýzy

PŘÍLOHA P 1: ČLÁNEK V ACTA CRYSTALLOGRAPHICA E

electronic reprint

Acta Crystallographica Section E

Structure Reports

Online

ISSN 1600-5368

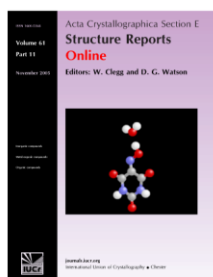
Editors: W.T.A. Harrison, J. Simpson and M. Weil

1-(Bromomethyl)adamantane

Jarmila Černochová, Andrea Čablová, Michal Rouchal, Marek Nečas and Robert Vícha

Acta Cryst. (2011). E67, o1820

This open-access article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Licence <http://creativecommons.org/licenses/by/2.0/uk/legalcode>, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original authors and source are cited.



Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online is the IUCr's highly popular open-access structural journal. It provides a simple and easily accessible publication mechanism for the growing number of inorganic, metal-organic and organic crystal structure determinations. The electronic submission, validation, refereeing and publication facilities of the journal ensure very rapid and high-quality publication, whilst key indicators and validation reports provide measures of structural reliability. The journal publishes over 4000 structures per year. The average publication time is less than one month.

Crystallography Journals Online is available from journals.iucr.org

PŘÍLOHA P 2: PŘÍSPĚVEK NA CHEMICKÉ KONFERENCI V LINCI

Dicationic 1-Adamantylmethylimidazolium - Based Dumbbell - Like Ligands for Host - Guest Systems

Jarmila Černochová^{a,b}, Andrea Čablová^b, Michal Rouchač^a, Petra Branná^b, Marek Nečas^c, Radek Marek^d, Lenka Dastychová^b, Věra Kašpárková^b, Markéta Lipárová^b, Ivo Kuřitka^a and Robert Vicha^b

^a Centre of Polymer Systems, ^b Department of Chemistry, Faculty of Technology, Tomas Bata University in Zlín, Nám. T.G.Masaryka 5555, 760 01 Zlín, Czech Republic, e-mail: rvicha@ft.utb.cz

^c National Centre for Biomolecular Research, ^d Department of Chemistry, Faculty of Science, Masaryk University in Brno, Kamenice 5, 625 00 Brno, Czech Republic

14. Österreichische Chemietage 2011

September 26. - 29. 2011, Linz, Austria



Introduction

Imidazolium salts exhibit some interesting biological properties, such as antimicrobial, antifungal or antimalarial activity¹⁻³. Several types of imidazolium salts bearing adamantane moiety were described in the literature up to this day. In most of them the adamantane cage is linked to the imidazole ring via not very stable ester or amide functionality⁴. The essential purpose of this work was the synthesis and characterisation of unique diadamantyl ligands with nonhydrolysable skeleton. All prepared compounds were fully characterised using spectral methods (IR, MS, NMR). The structure of four compounds was confirmed by X-ray diffraction analyses. Moreover, the complexation of prepared compounds with two types of host molecules, namely β -cyclodextrin (β -CD) and cucurbit[7]uril (CB[7]) have been studied. The thermodynamical parameters and binding constants were obtained by titration calorimetry (ITC), geometries of host-guest systems were suggested on the basis of 2D NMR NOe experiments.

Scheme 1

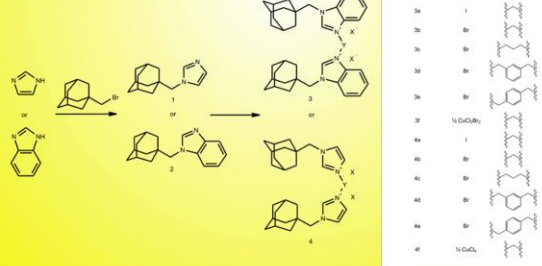


Figure 1: Geometries of host and guest molecules (in Å)

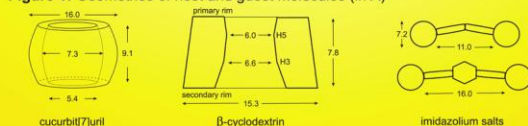
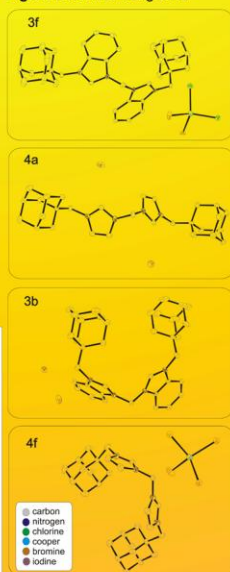


Figure 2: ORTEP diagrams



X-ray diffraction

The molecular structure of four prepared salts was determined using X-ray diffraction analysis. The dicationic salts adopt cisoid or transoid form depending on the counterion and structure of heteroaromatic ring. The heterocycles in the structure of diimidazolium diiodide **4a** and dibenzimidazolium tetrahalogeno cuprate **3f** are arranged to form transoid conformation, whereas cations of **3b** and **4f** adopt cisoid conformation. In the structure of compound **3f**, the non-stoichiometric ratio of halogen atoms was observed being of 1.62/2.38 Br/Cl. Cisoid U-shaped structures form layered crystal packing where lipophilic and ionic slices alternate. Thermal ellipsoid plots for compounds **3b**, **3f**, **4a**, and **4f** are shown in the Figure 2 at the 50% probability. H-atoms, solvent molecules and disordered atoms are omitted for clarity.

Table 2: Crystallographical data

Crystal data	Compounds			
	4a 2DMSD	4f 2MeCN	3b 2MeCN	3f 2MeCN
Formula	C ₂₁ H ₂₈ N ₂ O ₅ S	C ₂₁ H ₂₈ N ₂ O ₅ S	C ₂₁ H ₂₈ N ₂ O ₅ S	C ₂₁ H ₂₈ N ₂ O ₅ S
Formula weight	456.72	456.72	456.72	456.72
Crystal system	triclinic	triclinic	triclinic	monoclinic
Space group	P 1	P 1	P 1	P 2 ₁ /n
Z	2	2	2	4
a(Å)	12.0756(4)	13.7765(2)	10.2987(2)	10.3331(5)
b(Å)	13.3484(4)	17.144(3)	11.7925(2)	11.0396(5)
c(Å)	13.7487(5)	21.4948(3)	18.8034(2)	34.7451(17)
α(°)	64.527(4)	108.2346(10)	102.9862(10)	90.00
β(°)	71.686(3)	99.6260(10)	101.7260(10)	95.239(6)
γ(°)	79.224(3)	98.4100(10)	95.244(10)	90.00
Reflections collected	22552	8706	22300	21182
unique	4504	20106	6251	7313
observed [I>2σ(I)]	4892	12139	5312	4188
R	0.0278	0.0379	0.0193	0.0417
df density max	3.324	1.437	1.943	1.161
df density min	-0.322	-0.308	-0.758	-0.537
F(000)	868	2742	820	1885
μ	0.0552	0.0885	0.0523	0.1144
T(K)	120	120	120	120

References

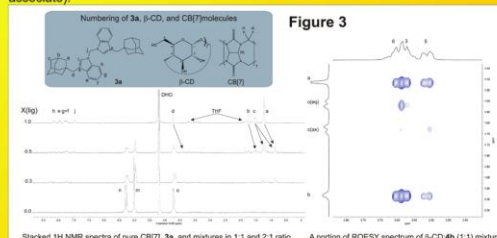
- J. Z. Vlahakis, C. Lazar, J. E. Crandall, W. A. Szarek: *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 6184.
- J. M. Andrews: *J. Antimicrob. Chemother.* **2001**, *48*, 5.
- J. Pernak, K. Sobaszkiewicz, I. Mirska: *Green Chem.* **2003**, *5*, 52.
- D. S. Zurabishvili, M. O. Lomidze, M. V. Trapaidze, Sh. A. Samsonov: *Heterocyclic Compounds*. **2010**, *47*.
- R. Vicha, M. Potáček: *Tetrahedron*. **2005**, *61*, 83-88.

Synthesis

The title salts were prepared in two steps procedure from commercially available imidazole, benzimidazole, and dihalogeno- building blocks. 1-Adamantylmethylbromide was easily prepared from adamantane-1-carboxylic acid according to published procedure⁵. At first, 1-(1-adamantylmethyl)imidazole/benzimidazole was synthesised. The sodium salt of imidazole/benzimidazole was coupled with 1-adamantylmethylbromide in dry DMF at 100°C. In the next step, obtained compounds were treated with dihalogeno- building blocks Y (see Scheme 1) to yield corresponding quaternary salts. This step was performed in dry toluene or neat and required salt was precipitated with THF. The repeated washing with THF, centrifugation and removing of supernatant was the most efficient purification method. In some cases, the MS analysis of resulting crude product detected the small amount of half-reacted monohalogenated intermediate. In such a case, the precipitate was treated with slight excess of imidazole/benzimidazole derivative again under the same conditions until the signals of undesired compounds disappeared. The tetrahalogeno cuprates were prepared by heating of the corresponding halide salts with Cu(I)Br, or Cu(I)Cl in acetonitrile.

Structure determination of supramolecular associates

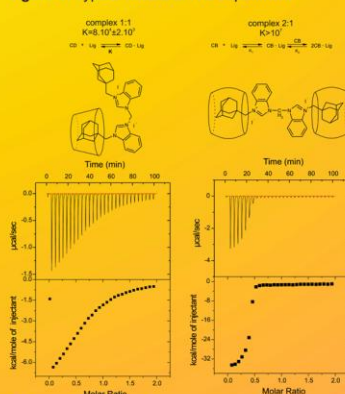
The binding behaviour of prepared dumbbell-like cations with CB[7] and β -CD was studied using NMR spectroscopy. As it is depicted in Figure 3 (left part) for the typical example of CB[7] complex with salt **3a** in D₂O, the up-field shift of adamantane protons is clearly observed. The adamantane cage thus probably occupies the interior of CB cavity. All CB complexes obey the slow exchange mode on the NMR time scale, and thus two set of guest signals was observed until the ratio of host and guest reached the complex stoichiometry. The complete diminishing of free guest signals was observed at X(guest)=0.3 and thus the formation of 2:1 (host:guest) associate may be supposed. On the contrary, the exchange mode of CD complexes was fast to give only one set of signals. In the right part of Figure 3, the partial ROESY spectrum of an equimolar mixture of salt **4b** with β -CD in DMSO-*d*₆/D₂O (3/1, v/v) is showed. The clear cross-peaks between signals of internal CD protons and protons situated on the adamantane cage indicate that also in this case the adamantane is inside the CD cavity (at least in the most populated form of associate).



Thermodynamical parameters

Isotermal titration calorimetry (ITC) was used for examination of the binding behavior of salt **3a** and CB[7] or β -CD. The titrations were carried out in TRIS/HCl buffer (pH=6.99) at 303K using a VP-ITC MicroCal instrument. The raw experimental data were analysed using MicroCal ORIGIN software. The heats of dilution were subtracted from those of

Figure 4: Typical results of ITC experiment

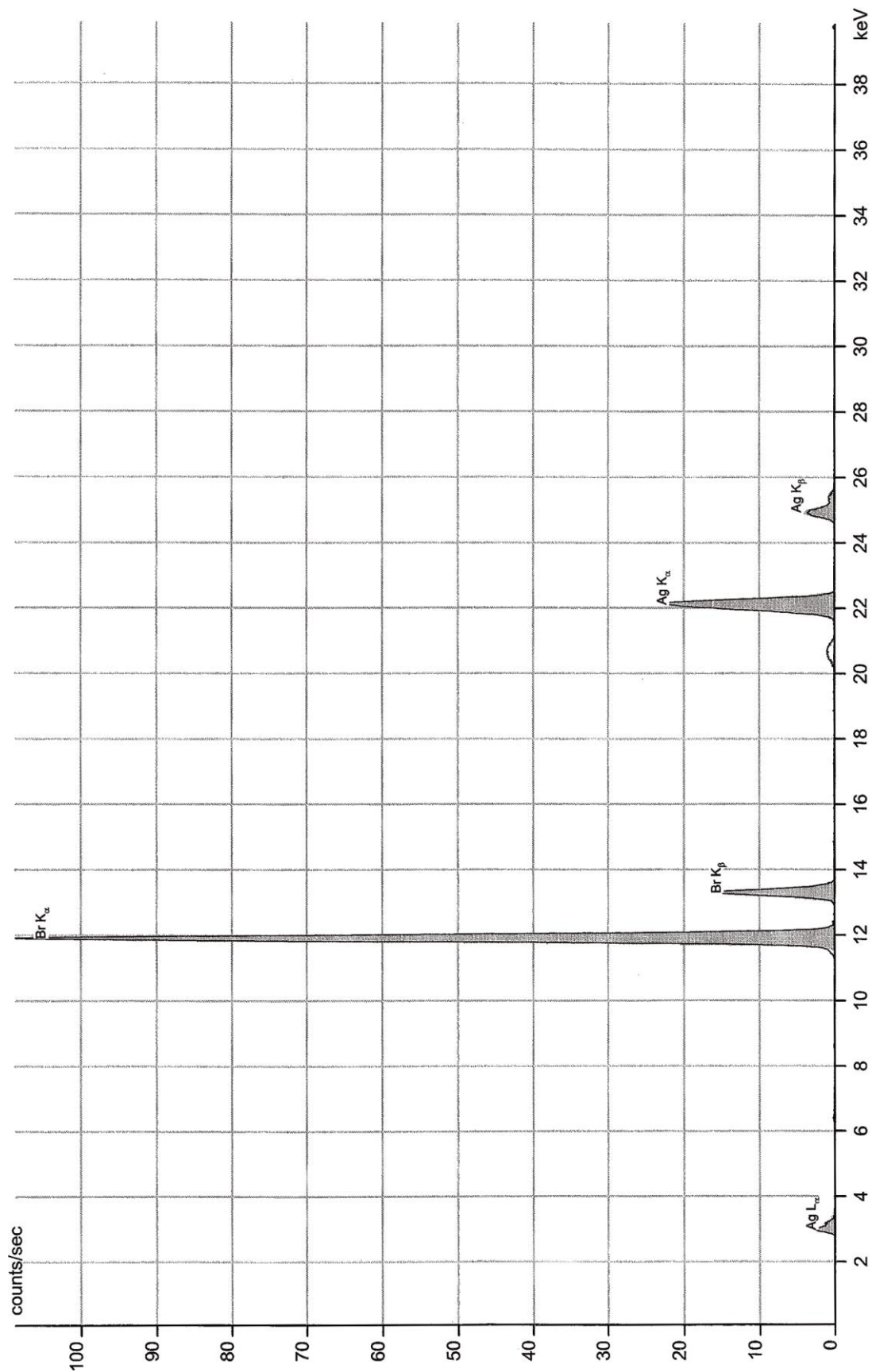


titration. Typical ITC results are shown in Figure 4. The data obtained for salt **3a** with β -CD were fitted to a theoretical titration curve using the "one set of binding sites" model to give stoichiometry of the complex 1:1 with association constant $K=80,000 \text{ M}^{-1}$. Titration data obtained for salt **3a** with CB[7] indicate that there are two identical independent binding sites for CB in the salt **3a** molecule. The association constant is obviously greater than it may be determined in direct ITC experiment. Nevertheless, we may conclude upon recently available data that CB[7] forms 2:1 complex with salt **3b**.

Acknowledgments

The financial support of this work by Ministry of Education, Youth and Sports of Czech Republic (Grant no. MSM7086352101) and by the internal grant of TBU in Zlín No. IGA6/FT/11/D is gratefully acknowledged. This contribution was created within the framework of project Centre of Polymer Systems (reg. number: CZ.1.05/2.1.00/03.0111).

PŘÍLOHA P 3: GRAF KVALITATIVNÍ ANALÝZY



Spectrum: vzorek1.evt

Created by ElvaX software.
Copyright © Elvatech Ltd.