

Sulfonované azosloučeniny substituované 1-adamantylem: syntéza a studium komplexace s cyklodextriny

Eva Achbergerová

Diplomová práce
2013



Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně
Fakulta technologická

Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně
Fakulta technologická
Ústav chemie
akademický rok: 2012/2013

ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Bc. Eva Achbergerová**
Osobní číslo: **T11153**
Studijní program: **N2901 Chemie a technologie potravin**
Studijní obor: **Chemie potravin a bioaktivních látek**
Forma studia: **prezenční**

Téma práce: **Sulfonované azosloučeniny substituované
1-adamantylem: syntéza a studium komplexace
s cyklodextriny**

Zásady pro vypracování:

I. Teoretická část

1. Stručně charakterizovat azosloučeniny, adamantan a cyklodextriny.
2. Vypracovat literární rešerši na téma tvorba supramolekulárních komplexů typu azosloučenina-cyklodextrin.

II. Praktická část

1. Připravit sérii aromatických aminů substituovaných 1-adamantylem.
2. Provést syntézu a plnou charakterizaci sulfonovaných azosloučenin s adamantanovým skeletem.
3. Vhodnými metodami prostudovat vazebné vlastnosti připravených azosloučenin vůči kavitandům na bázi cyklodextrinů.

Rozsah diplomové práce:

Rozsah příloh:

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

Seznam odborné literatury:

[1] DODZIUK, H. Cyclodextrins and their complexes: chemistry, analytical methods, applications. Weinheim: Wiley-VCH, 2006. ISBN 3-527-31280-3.

[2] SCHALLEY, CH. Analytical methods in supramolecular chemistry. Weinheim: Wiley-VCH, 2007. ISBN 978-3-527-31505-5.

[3] Dle provedení literární rešerše s využitím databáze Scopus a SciFinder.

Vedoucí diplomové práce:

Ing. Michal Rouchal, Ph.D.

Ústav chemie

Datum zadání diplomové práce:

8. února 2013

Termín odevzdání diplomové práce:

7. května 2013

Ve Zlíně dne 8. února 2013

doc. Ing. Roman Čermák, Ph.D.
děkan



prof. Ing. Antonín Klásek, DrSc.
ředitel ústavu

Příjmení a jméno: ...ACHBERGEROVA¹ EVA.....

Obor: CHEMIE POTR...
A BIOAKTIVNÍCH L.

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 obhajoby¹⁾;
- 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. 3²⁾;
- beru na vědomí, že podle § 60³⁾ 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 § 60³⁾ 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. 2013.

.....Achbergerova¹.....

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 vzdělávacímu 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). Odpírá-li autor takového díla udělit svolení bez vážného důvodu, mohou se tyto osoby domáhat nahrazení chybějícího projevu jeho vůle u soudu. Ustanovení § 35 odst. 3 zůstává nedotčeno.*

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

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

ABSTRAKT

Náplní této diplomové práce byla syntéza série sulfonovaných azosloučenin s adamantanovým motivem a studium jejich komplexace s cyklodextriny. V návaznosti na bakalářskou práci byly nejprve připraveny další aromatické aminy substituované 1-adamantylem, jako výchozí látky pro nové azosloučeniny. Charakteristika připravených látek byla provedena prostřednictvím běžných metod strukturní analýzy (IR, EI nebo ESI-MS, NMR), azosloučeniny byly dále také popsány pomocí UV/Vis spektroskopie. Tvorba komplexů typu hostitel-host mezi cyklodextriny a připravenými azosloučeninami byla nejprve potvrzena a zkoumána technikou ESI-MS a dále také prostřednictvím ITC.

Klíčová slova: adamantan, azosloučenina, supramolekulární chemie, komplex hostitel-host, hmotnostní spektrometrie

ABSTRACT

This work is focused on the synthesis of sulphonated azo dyes bearing adamantane moiety and study of their inclusion complexes with cyclodextrins. Following the bachelor thesis, diverse primary aromatic amines as starting substances for the preparation of new class of sulphonated azo dyes, were prepared. The structure of all synthesized compounds was confirmed using spectral methods (e.g. IR, ESI-MS, NMR). Azo dyes were also further analyzed using UV/Vis spectroscopy. Formation of host-guest complexes between cyclodextrin and adamantylated azo dyes with the 1:1 stoichiometry was firstly proposed according to mass spectrometry experiments. The isothermal titration calorimetry was used for the study of the thermodynamic properties of host-guest complexes.

Keywords: adamantane, azo dye, supramolecular chemistry, complex host-guest, mass spectrometry

Na tomto místě bych chtěla poděkovat Ing. Michalovi Rouchalovi, Ph.D. za obětavou spolupráci, cenné rady, připomínky a vedení mé práce, Mgr. Robertovi Víchovi, Ph.D. za odbornou přípravu a konzultaci, Ing. Petře Branné za měření ITC experimentů, Ing. Zuzaně Kozubkové za elementární analýzy, Ing. Pavlovi Urbánkovi z CPM FT UTB za naměření UV/Vis spekter, Ústavu chemie PřF MU v Brně za umožnění a spolupráci při měření NMR a celému kolektivu laboratoře č. 433 za skvělou pracovní atmosféru.

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

OBSAH

ÚVOD.....	10
I TEORETICKÁ ČÁST	11
1 AZOSLOUČENINY	12
1.1 SYNTÉZA AZOSLOUČENIN	12
1.2 MOŽNOSTI SYNTÉZY AZOSLOUČENIN.....	16
2 STRUČNÁ CHARAKTERISTIKA ADAMANTANU	19
3 CYKLODEXTRINY	21
3.1 ZÁKLADNÍ CHARAKTERISTIKA CYKLODEXTRINŮ	21
3.2 CYKLODEXTRINY V ROLI HOSTITELSKÝCH MOLEKUL.....	22
4 SUPRAMOLEKULÁRNÍ CHEMIE	25
4.1 VAZEBNÁ KONSTANTA A VAZEBNÁ ENERGIE	25
4.2 INSTRUMENTÁLNÍ METODY	27
4.2.1 Izotermální titrační kalorimetrie.....	27
4.2.2 Hmotnostní spektrometrie.....	28
4.3 KOMPLEXY TYPU B-CYKLODEXTRIN-ADAMANTAN	28
4.4 KOMPLEXY TYPU CYKLODEXTRIN-AZOSLOUČENINA.....	29
II EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST	CHYBA! ZÁLOŽKA NENÍ DEFINOVÁNA.
5 PŘÍSTROJOVÉ VYBAVENÍ A INSTRUMENTÁLNÍ METODY	34
6 PŘÍPRAVA AROMATICKÝCH AMINŮ SUBSTITUOVANÝCH 1-ADAMANTYLEM	36
6.1 SYNTÉZA (1-ADAMANTYL)(FENYL)METHANONU	36
6.2 PŘÍPRAVA (1-ADAMANTYL)(AMINOFENYL)KETONŮ.....	37
6.3 PŘÍPRAVA (1-ADAMANTYL)(NITROFENYL)ALKOHOLŮ	38
6.4 REDUKCE (1-ADAMANTYL)(4-NITROFENYL)METHANOLU	40
6.5 REAKCE (1-ADAMANTYL)(4-NITROFENYL)METHANONU S ETHAN-1,2- DITHIOLEM.....	41
6.6 REDUKCE 2-(1-ADAMANTYL)-2-(4-NITROFENYL)-1,3-DITHIOLANU	41
6.7 MOZINGOVA DESULFURIZACE 2-(1-ADAMANTYL)-2-(4-AMINOFENYL)-1,3- DITHIOLANU	42
7 PŘÍPRAVA AZOSLOUČENIN S ADAMANTANOVÝM MOTIVEM	44
8 ESI-IT-MS/MS ANALÝZA SUPRAMOLEKULÁRNÍCH KOMPLEXŮ TYPU CYKLODEXTRIN-AZOSLOUČENINA	47
8.1 SPECIFIKACE HMOTNOSTNÍHO SPEKTROMETRU.....	47
8.2 PARAMETRY ESI-IT-MS ANALÝZ	47
III VÝSLEDKY A DISKUZE	49

9	SYNTÉZA A STRUKTURA AROMATICKÝCH AMINŮ SUBSTITUOVANÝCH 1-ADAMANTYLEM	50
9.1	SYNTÉZA (1-ADAMANTYL)(FENYL)METHANONU	50
9.2	PŘÍPRAVA (1-ADAMANTYL)(AMINOFENYL)KETONŮ.....	51
9.3	PŘÍPRAVA (1-ADAMANTYL)(NITROFENYL)ALKOHOLŮ	52
9.4	REDUKCE (1-ADAMANTYL)(4-NITROFENYL)METHANOLU	52
9.5	REAKCE (1-ADAMANTYL)(4-NITROFENYL)METHANONU S ETHAN-1,2- DITHIOLEM.....	54
9.6	REDUKCE 2-(1-ADAMANTYL)-2-(4-NITROFENYL)-1,3-DITHIOLANU	55
9.7	MOZINGOVA DESULFURIZACE 2-(1-ADAMANTYL)-2-(4-AMINOFENYL)-1,3- DITHIOLANU	55
10	AZOSLOUČENINY S ADAMANTANOVÝM MOTIVEM.....	57
10.1	SYNTÉZA 1-ADAMANTYLEM SUBSTITUOVANÝCH AZOSLOUČENIN	57
10.2	URČENÍ STRUKTURY PŘIPRAVENÝCH AZOSLOUČENIN	59
11	STUDIUM KOMPLEXACE PŘIPRAVENÝCH AZOSLOUČENIN S CYKLODEXTRINÝ	63
11.1	HMOTNOSTNÍ SPEKTROMETRIE	63
11.2	IZOTERMÁLNÍ TITRAČNÍ KALORIMETRIE.....	66
	ZÁVĚR	68
	SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY.....	70
	SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK	73
	SEZNAM OBRÁZKŮ	74
	SEZNAM TABULEK.....	75
	SEZNAM PŘÍLOH.....	76

ÚVOD

Azosloučeniny tvoří skupinu syntetických organických sloučenin s typickou funkční azoskupinou N=N, v chemických laboratořích získávaných klasickou cestou diazotace a kopulace. Unikátnost sulfonovaných azosloučenin uvedených v diplomové práci spočívá v tom, že obsahují ve svém skeletu adamantanový motiv, vnesený do struktury prostřednictvím série připravených výchozích aromatických aminů substituovaných 1-adamantylem.

Studium komplexace typu hostitel-host mezi makrocyclickými oligosacharidy – cyklodextriny a molekulou adamantanu se zabývá mnoho pracovišť na celém světě. Myšlenka připravit různé typy azosloučenin obsahujících adamantanový skelet na jednom a objemný substituent, s neschopností inkludovat uvnitř kavity α - či β -cyklodextrinu, na druhém konci molekuly, by měla sloužit k ucelenému studiu fyzikálně-chemických vlastností supramolekulárních agregátů tohoto typu.

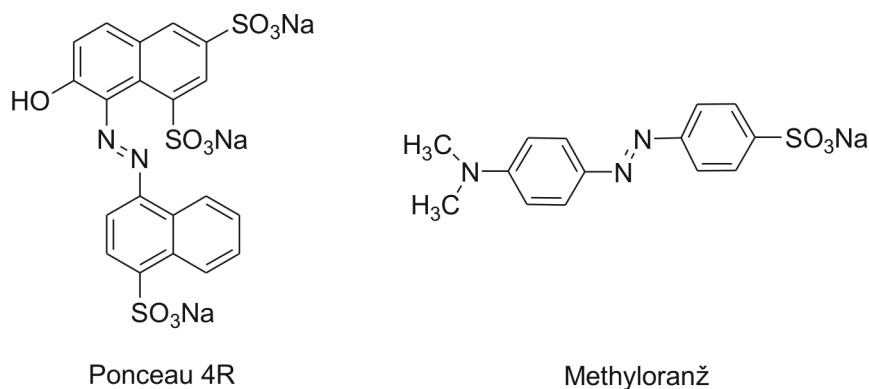
Prostřednictvím nejmodernějších metod instrumentální analýzy bylo možné charakterizovat veškeré připravené výchozí aromatické aminy, sulfonované azosloučeniny substituované 1-adamantylem a v neposlední řadě, především díky hmotnostní spektrometrii s elektrosprejovou ionizací a iontovou pastí, či izotermální titrační kalorimetrii, zkoumat právě zmiňované fyzikálně-chemické vlastnosti komplexů typu cyklodextrin-azosloučenina.

I. TEORETICKÁ ČÁST

1 AZOSLOUČENINY

Azosloučeniny představují skupinu synteticky připravovaných látek, jež jsou obvykle intenzivně zbarvené, a to díky zapojení delokalizovaných π -elektronů dvou aromatických systémů do konjugace pomocí funkční azoskupiny N=N, což umožňuje absorpci světla ve viditelné oblasti.¹

V současnosti azosloučeniny, někdy rovněž označované také jako azobarviva, zaujmají přibližně polovinu ze světové produkce barviv a znamenají prakticky neomezenou produkci barevných výrobků v textilním, kosmetickém či potravinářském průmyslu.² Diplomová práce je zaměřena především na azosloučeniny, jež obsahují ve své struktuře vázanou SO₃Na skupinu. Přítomnost sulfonátu sodného v molekule³ zvyšuje rozpustnost ve vodě, či pomáhá vázat azobarvivo na povrchu polárně nabitých vláken (např. vlna, bavlna, nebo nylon). Některé z azosloučenin se rovněž využívají v chemických laboratořích jako acidobazické indikátory.⁴ Na **Obrázku 1** jsou uvedeny strukturní vzorce dvou významných sulfonovaných azosloučenin, a sice potravinářského azobarviva Ponceau 4R (cit.⁵) a acidobazického indikátoru Methyloranže.⁴



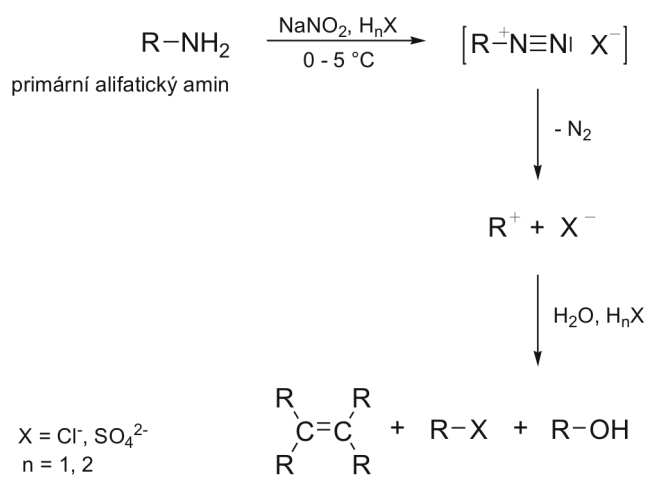
Obrázek 1: Strukturní vzorce vybraných azosloučenin.

1.1 Syntéza azosloučenin

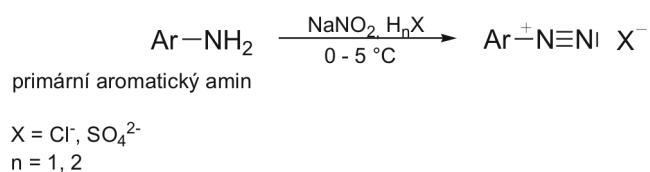
Příprava azosloučenin sestává ze dvou kroků, kdy po sobě následují dvě zcela odlišné reakce – diazotace a kopulace.

Prvním typem výchozích látek jsou primární alifatické aminy, které reagují při nízké teplotě s kyselinou dusitou, ve většině případů generovanou *in situ* z alkalického dusitanu v přítomnosti minerální kyseliny, za vzniku velmi nestabilních alifatických diazoniových

iontů ve formě solí (**Schéma 1**). Dokonce i při nízkých teplotách okolo 0 °C se alifatické diazoniové ionty spontánně rozkládají ztrátou molekuly dusíku (N₂) za tvorby karbokationtů. Tyto karbokationty mají potom tendenci přecházet ve směs alkenů, alkoholů a alkyhalogenidů, a to odštěpením protonu, reakcí s vodou nebo aniontem halogenu. Z tohoto důvodu mají diazoniové soli primárních alifatických aminů velmi malý syntetický význam.⁶

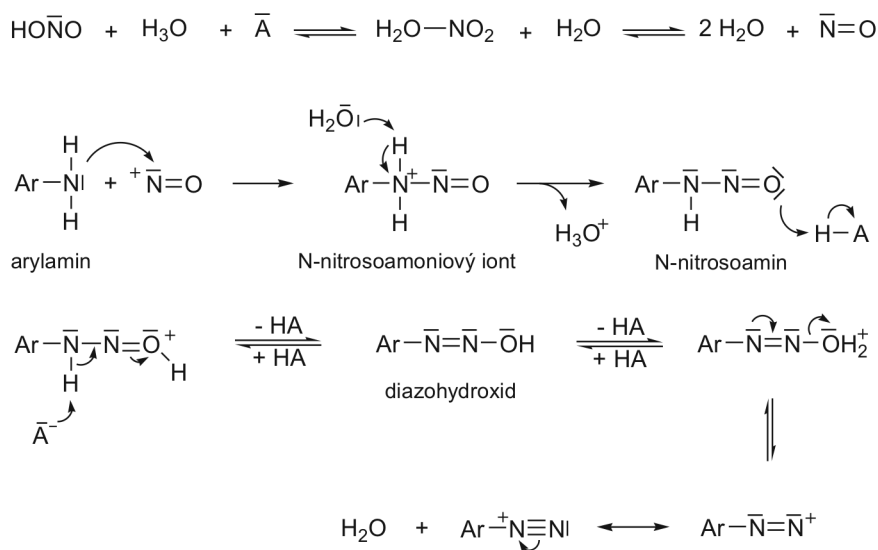
Schéma 1

Druhou významnější skupinou výchozích látek diazotace jsou primární arylaminy. Při reakci s kyselinou dusitou poskytují aryldiazoniové ionty opět ve formě solí, které se, na rozdíl od alkyldiazoniových solí, vyznačují relativně vyšší stabilitou,⁷ a to díky konjugaci diazoniové skupiny s aromatickým jádrem (**Schéma 2**).

Schéma 2

Diazotace primárního aminu probíhá v několika krocích uvedených na **Schématu 3**. V přítomnosti silné kyseliny se kyselina dusitá disociuje na nitrosylový iont NO⁺, jenž reaguje s atomem dusíku aminoskupiny za vzniku nestabilního N-nitrosamoniového iontu. Tento meziprodukt dále ztrácí proton za tvorby N-nitrosaminu, jenž se mění v jeho tautomer diazohydroxid, a to principem srovnatelným s keto-enol tautomerií. V konečné fázi v kyselém prostředí tento diazohydroxid ztrácí molekulu vody a vzniká finální produkt ve formě diazoniové soli.⁶

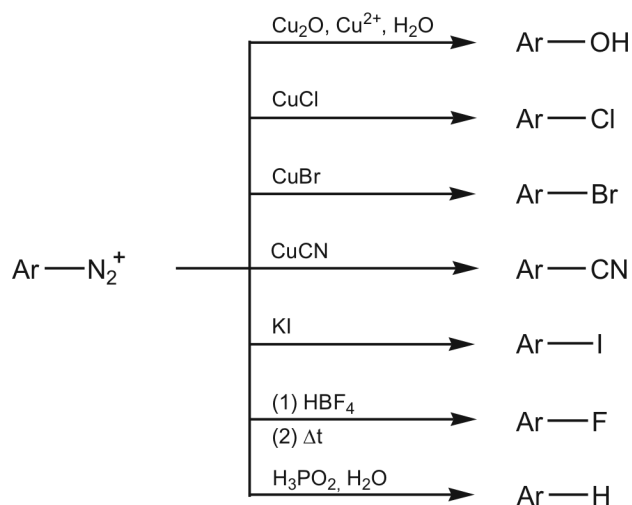
Schéma 3



Některé kroky diazotace neprobíhají pouze v chemických laboratořích, ale také v lidském těle či potravinách. Meziprodukt N-nitrosamin se považuje za velmi silný karcinogen a může se vyskytovat v potravinách, které byly konzervovány dusitanem sodným.⁶ Ten se běžně přidává k masu (např. ke slanině, šunce, párkům, hovězímu masu aj.), za účelem zabránění růstu bakterie *Clostridium botulinum* a hnědnutí červeného masa. V přítomnosti kyselin nebo pod vlivem tepla reaguje dusitan sodný s aminy obsaženými v mase, a tím dochází ke vzniku rakovinotvorného N-nitrosaminu (např. ve vařené slanině byly prokázány N-nitrosdimethylamin a N-nitrospyrrolidin). Existuje také obava, že dusitany z potravin mohou vyvolat vznik nitrosaminů při reakci s aminy v přítomnosti žaludečních kyselin. Je také známo, že cigaretový kouř obsahuje N-nitrosdimethylamin. V roce 1976 byla přijata potřebná opatření a FDA (z anglického *Food and Drug Administration*, Úřad pro kontrolu potravin a léčiv), snížil povolené přípustné množství dusitanů v nasoleném mase z 200 ppm na 50–125 ppm.⁶

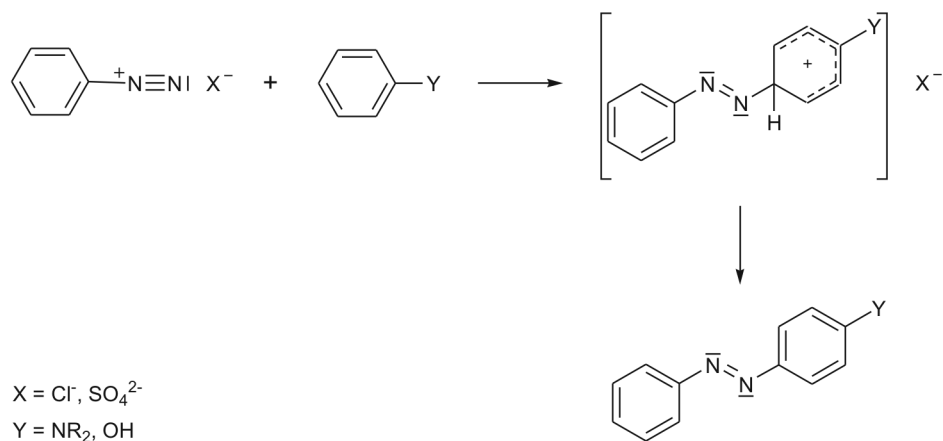
Převážná většina aryldiazoniových kationtů představují meziproducty, které se v ojedinělých případech dají izolovat jako soli s velmi slabými nukleofilními anionty (BF₄⁻, SiF₆²⁻, CF₃COO⁻ aj.).⁸ Jsou stabilní při teplotách přibližně do + 5 °C a v suchém stavu mohou mnohé z nich explodovat. Tyto soli slouží jako výchozí látky pro mnoho dalších reakcí (Schéma 4), kdy se k produktu diazotace jednoduše přidají další požadovaná činidla, a za uvolnění molekuly dusíku (N₂) vzniká nový produkt.

Schéma 4



Jedna z nejvýznamnějších reakcí, kde aryldiazoniové ionty jako slabé elektrofilny reagují s elektronově bohatými aromatickými či heterocyklickými sloučeninami (fenoly, terciárními arylaminy aj.) za vzniku azosloučeniny, se nazývá kopulace (**Schéma 5**).⁶ Jedná se tedy o druhý krok přípravy azobarviv.

Schéma 5



Jelikož je atakující elektrofil velmi objemný, substituce probíhá ve většině případů do polohy *para*, v případě jejího obsazení přichází na řadu poloha *ortho*.⁸ Významnou roli při kopulačních reakcích hraje pH prostředí. Zatímco ve velmi silném alkalickém roztoku vznikne z diazoniové soli nereaktivní diazohydroxid, v silně kyselém prostředí je pak amin protonován na pasivní konjugovanou kyselinu. Z tohoto důvodu se v praxi volí pH

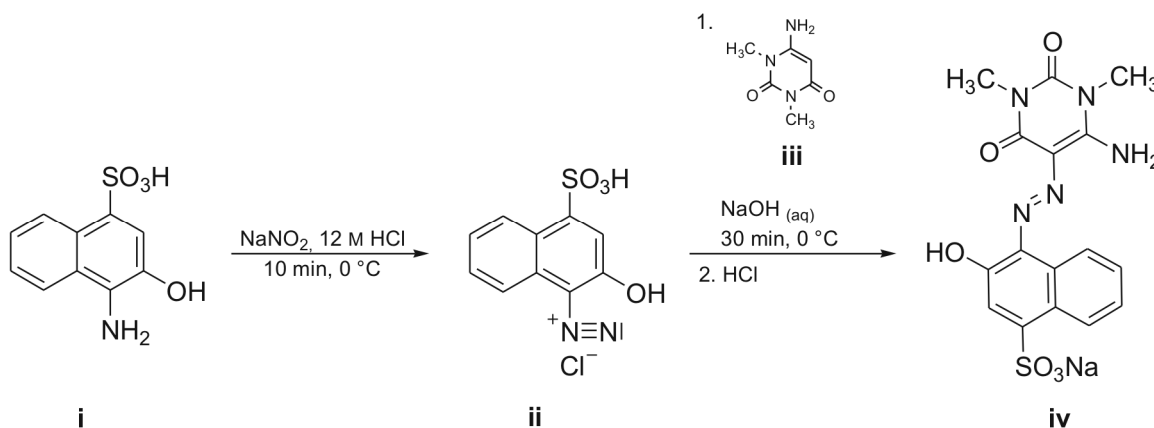
v rozmezí 4–11, přičemž se musí brát rovněž zřetel na typ substituentu vázaného na aromatickou část diazoniové soli.⁸

1.2 Možnosti syntézy azosloučenin

Obecně lze říci, že metody laboratorní přípravy různých typů azosloučenin se liší pouze v použití chemických činidel generujících vznik kyseliny dusité, respektive nitrosylového iontu při diazotaci, či navození optimálního pH kopulace. Několik příkladů modifikace azokopulace je uvedeno v této kapitole.

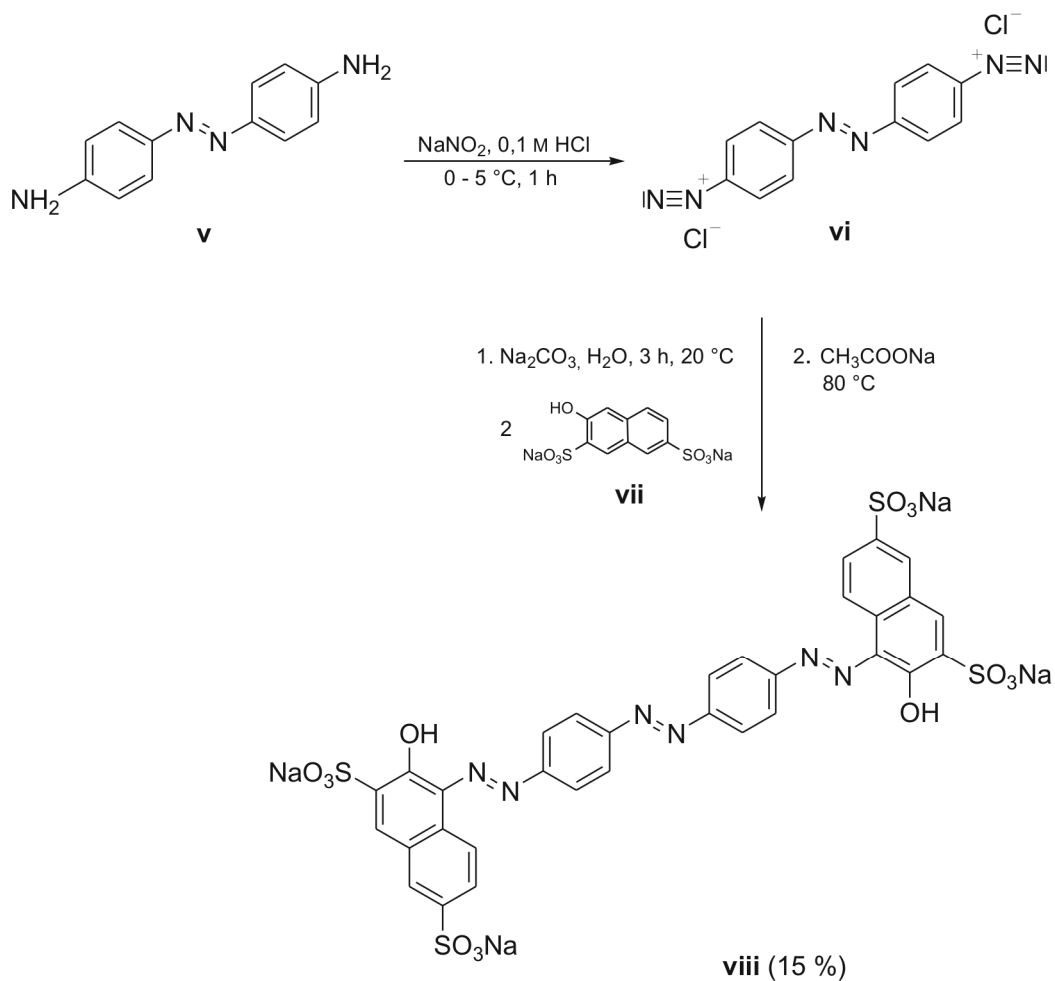
Volba minerální kyseliny, pomocí níž je uvolňován z alkalického dusitanu nitrosylový ion NO^+ a která tvoří příslušný proton diazoniovému iontu, se většinou vztahuje k další navrhované přeměně diazoniového iontu.⁸ Jakýmsi učebnicovým příkladem činidel diazotace přidávaným k výchozí látce za účelem tvorby diazoniové soli jsou dusitan sodný a kyselina chlorovodíková (**Schéma 6–8**). Všechny tři uvedené reakce se dále liší v provedení kopulace. V prvním případě (**Schéma 6**)⁹ se vzniklá diazoniová sůl **ii** smíchá se sloučeninou **iii** ve vodném roztoku hydroxidu sodného, následuje neutralizace směsí kyselinou chlorovodíkovou za vzniku azosloučeniny **iv**.

Schéma 6



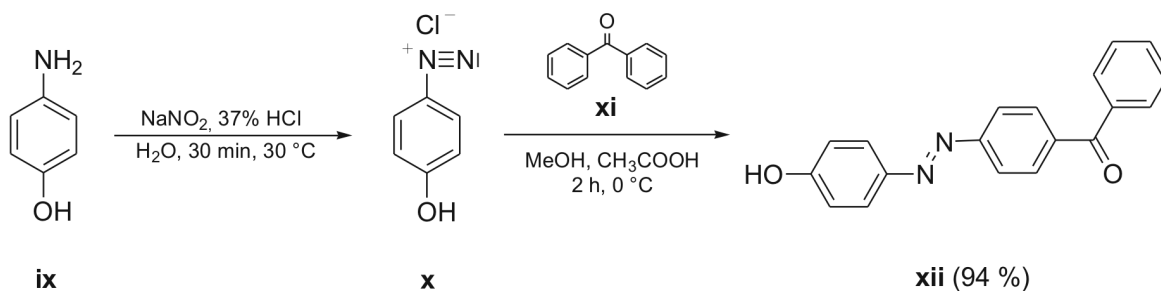
Na **Schématu 7** je znázorněna reakce,¹⁰ při níž je nestálá diazoniová sůl **vi** přidávána k roztoku uhličitanu sodného a sloučeniny **vii**, přičemž na závěr je reakční směs zneutralizována octanem sodným. Požadovaná azosloučenina **viii** byla získána ve výtěžku 15 %.

Schéma 7

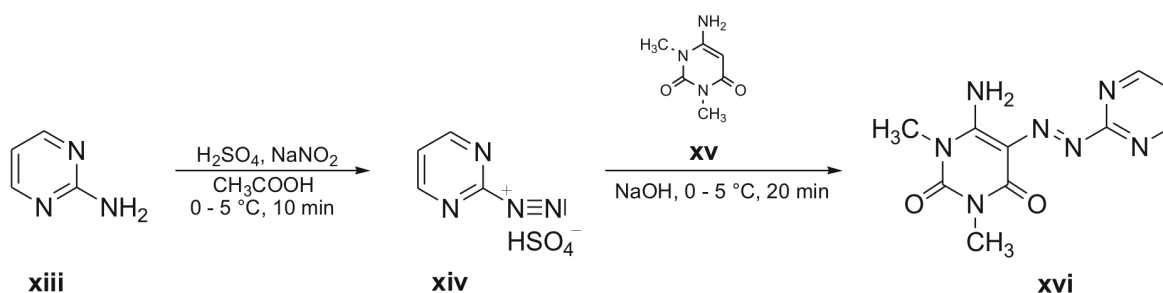


Poslední citovanou možností, kdy jsou činidla použitými při diazotaci NaNO_2 a HCl , je reakce uvedená na **Schématu 8** (cit.¹¹). Produkt diazotační reakce (látka **x**), roztok sloučeniny **xi** v methanolu a kyselině octové poskytují požadovanou azosloučeninu **xii** ve vysokém výtěžku 94 %.

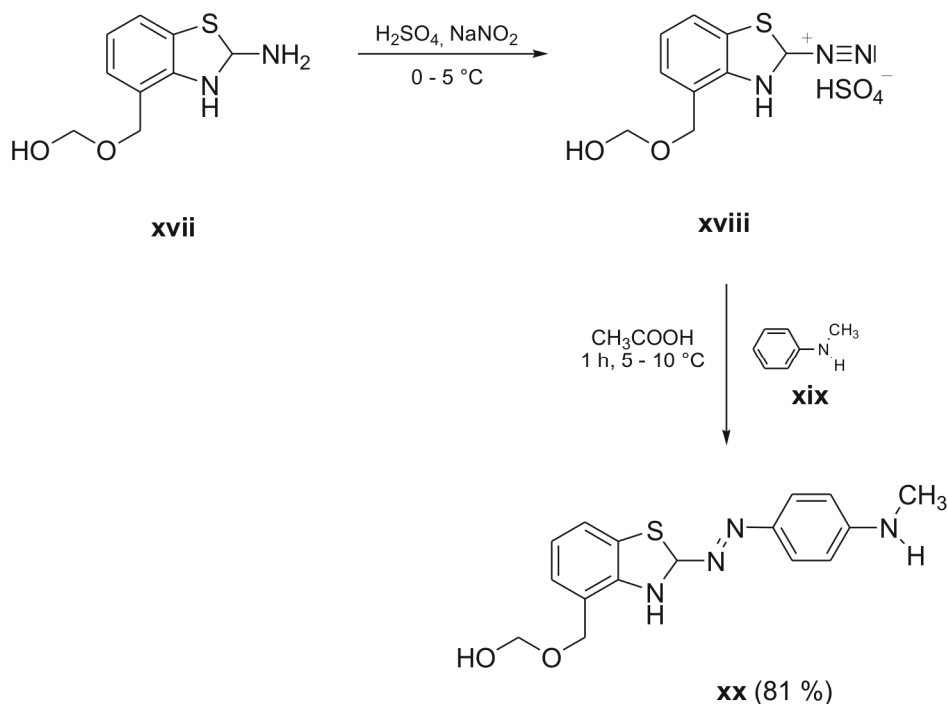
Schéma 8



Jako zdroj protonů při generaci nitrosylového iontu *in situ* z dusitanu sodného lze použít kyselinu sírovou (**Schéma 9 a 10**). Volba této kyseliny nastává většinou v případech, kdy aminoskupina je substituovaná na jádře s velmi elektronegativními substituenty, které znesnadňují diazotaci.⁸ Na **Schématu 9** je uvedena příprava azosloučeniny **xvi**, kterou poskytuje vzniklá diazoniová sůl **xiv** v reakci se sloučeninou **xv** v prostředí hydroxidu sodného.¹⁰

Schéma 9

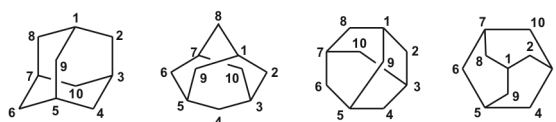
Na **Schématu 10** je znázorněna reakce,¹² kdy na rozdíl od předchozího případu bylo v případě kopulace zvoleno kyselé pH způsobené kyselinou octovou, a to z důvodu vysoké reaktivity diazoniové soli **xviii**. Reaktanty **xviii** a **xix** v CH_3COOH poskytují požadovaný produkt **xx** ve výtěžku 81 %.

Schéma 10

2 STRUČNÁ CHARAKTERISTIKA ADAMANTANU

Psal se rok 1932, kdy prof. Landa z Ústavu technologie paliv a svítiv a technologie vody na 12. Sjezdu průmyslové chemie poslal do světa zprávu o tom, že byl z hodonínské ropy izolován uhlovodík zvaný adamantan.¹³

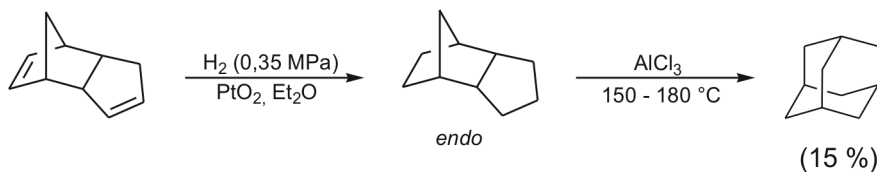
Adamantan (systematicky tricyklo[3.3.1.1^{3,7}]dekan, sumární vzorec C₁₀H₁₆) je lipofilní polycyklický uhlovodík s vůní kafru, jenž se vyznačuje vysokým bodem tání (279 °C) a výjimečně symetrickou strukturou, připomínající krystalovou mřížku diamantu.¹⁴ Tři vzájemně propojené cyklohexanové jednotky potom vytváří rigidní systém adamantanu s téměř ideální židličkovou konformací (**Obrázek 2**).¹⁵



Obrázek 2: Možné způsoby zobrazení molekuly adamantanu.

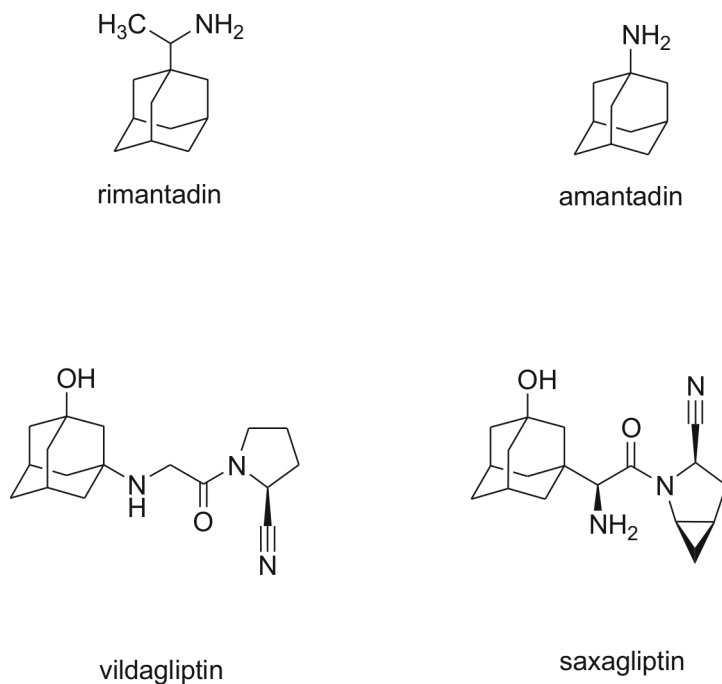
Izolací adamantanu z ropy nebylo dosaženo uspokojivých výtěžků, jelikož se jeho koncentrace v surové ropě pohybuje jen okolo 0,02–0,03 %.¹³ Přirozeně tedy v mnoha laboratořích docházelo ke snaze vyvinout syntetickou cestu vedoucí k získání této molekuly. První z pokusů připravit adamantan (např. Bötig v roce 1937, Prelog a Seiwerth v roce 1941)^{13,14} vedly nejprve k syntéze jeho derivátů a dále nesubstituovaného adamantanu s výtěžky pouze v desetínách procent. Nenadálý zvrat v chemii adamantanu nastal, když v roce 1957 publikoval Schleyer metodu založenou na přesmyku vhodných výchozích látek se sumárním vzorcem C₁₀H₁₆ do nejnižšího možného energetického stavu, který představuje právě adamantan (**Schéma 11**).¹³

Schéma 11



Vzhledem ke své biologické aktivitě našly deriváty adamantanu rozsáhlé uplatnění v chemii léčiv.¹⁴ Mezi významná antivirotika patří např. rimantadin¹⁴ a amantadin, jenž

se také řadí do skupiny antiparkinsonik.¹⁵ Některé další deriváty adamantanu se rovněž ukázaly být vhodnými a účinnými látkami v boji s virem herpes simplex či dokonce s viry HIV-1 a HIV-2 (cit.¹⁴). Dále v oblasti endokrinologie našly uplatnění vildagliptin a saxagliptin jako hypoglykemická terapeutika při onemocnění diabetem mellitus typu II (cit.¹⁷). Na **Obrázku 3** jsou uvedeny vybrané strukturní vzorce zmíněných derivátů adamantanu.

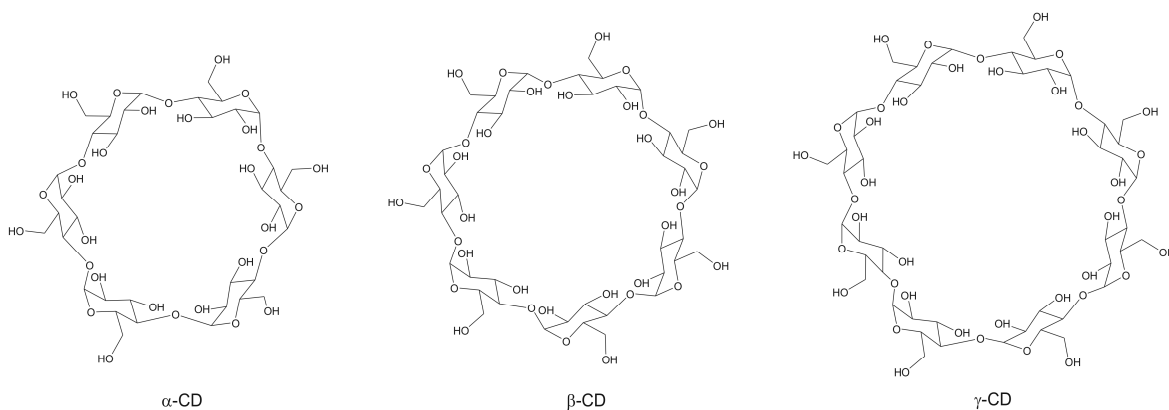


Obrázek 3: Strukturní vzorce vybraných derivátů adamantanu s terapeutickými účinky.

3 CYKLODEXTRINY

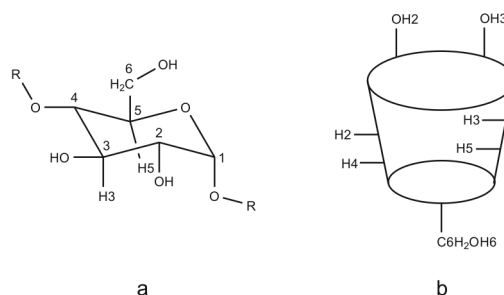
3.1 Základní charakteristika cyklodextrinů

Cyklodextriny jsou skupina makrocyclických oligosacharidů, tvořených nejčastěji šesti až osmi D-glukopyranosylovými jednotkami navzájem spojenými α -(1 \rightarrow 4) glykosidickými vazbami. Nativní cyklodextriny vznikají enzymatickou degradací škrobu (resp. amylosy) glukosyltransferasami, jež jsou produkovány bakterií *Bacillus macerans*.¹⁸ V závislosti na počtu glukopyranosylových jednotek (6, 7, respektive 8) vzniklého cyklického oligosacharidu se rozlišují tři základní typy nazývané α -, β - a γ -cyklodextrin (**Obrázek 4**).



Obrázek 4: Základní typy cyklodextrinů.

Tvar makromolekuly cyklodextrinu připomíná přibližně komolý kužel s vnitřní dutinou. Sekundární hydroxylové skupiny širšího okraje a primární hydroxylové skupiny užšího okraje vnějšího povrchu kavity zapříčiňují její hydrofilní charakter, zatímco hydrofobita vnitřní kavity je způsobena orientací etherických kyslíků glykosidické vazby a atomů vodíků H3, H5 a H6 dovnitř kavity.¹⁹ Metodou neutronové difrakce bylo také zjištěno, že cyklodextriny jsou stabilizovány mnoha vodíkovými vazbami mezi kyslíky O2 a O3 hydroxylových skupin sousedních glukopyranosylových jednotek.¹⁹ Schématické znázornění glukozové jednotky a tvaru molekuly cyklodextrinu je uvedeno na **Obrázku 5**.



Obrázek 5: Schématické znázornění CD; (a) glukopyranosylová jednotka, (b) kavita CD.¹⁹

Jednotlivé typy CD se liší velikostí molekuly, rozměry kavity a fyzikálně-chemickými vlastnostmi. Vybrané vlastnosti jednotlivých cyklodextrinů²⁰ jsou uvedeny v **Tabulce 1**.

Tabulka 1: Vybrané fyzikálně-chemické vlastnosti cyklodextrinů.²⁰

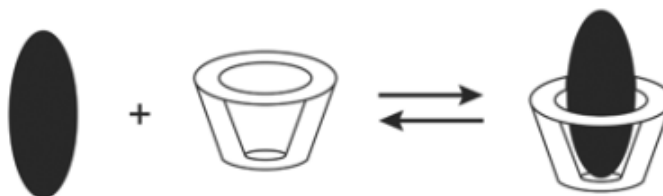
CD	počet glukózových jednotek	M _r	rozpuštnost ve vodě			průměr kavity [Å]	objem kavity [Å ³]	obsah krystalové vody [% w/w]
			[% w/w]					
			20 °C	25 °C	35 °C			
α	6	972	9,0	12,7	20,4	4,7 - 5,3	174	10,2
β	7	1135	1,64	1,88	2,83	6,0 - 6,5	262	13,2 - 14,5
γ	8	1279	18,5	25,6	39	7,5 - 8,3	427	8,13 - 17,7

3.2 Cyklodextriny v roli hostitelských molekul

Při tvorbě supramolekulárních komplexů typu hostitel-host (z anglického *host-guest*) jsou cyklodextriny vhodnými hostiteli tzv. „molekulárními kontejnery“ pro organické, anorganické molekuly či jejich části, dále organokovové látky a kovy, jež mohou být neutrální, ve formě kationtu, aniontu, nebo také radikálu.²⁰

Z chemických vlastností a struktury molekul cyklodextrinů je ovšem zřejmé, že nejsou univerzálními hostiteli, kdy se určitá omezení vztahují na látky velmi hydrofilní, jež nejsou schopny inkudovat uvnitř kavity CD. V nedávné době bylo dospěno k závěrům, že vysoce hydrofilní látky vytváří s cyklodextriny spíše jakási sdružení, kdy tyto molekuly interagují s vnějším hydrofilním povrchem kavity, konkrétně s hydroxylovými skupinami na C3.²¹ V otázce tvorby inkluzních komplexů je dalším důležitým faktorem rozměr kavity hostitele, který z velké většiny rozhoduje, zda je molekula hosta schopná tvořit stabilní komplex s α-, β- či γ-cyklodextrinem. Pokud se tedy molekula hosta vyznačuje adekvátními vlastnostmi a je tedy schopna reagovat s vnitřní dutinou kavity CD bez tvorby

kovalentních vazeb, jedná se o komplex typu hostitel-host. Tvorbu inkluzního komplexu, ve většině případů ve stechiometrickém poměru 1:1,²² lze popsat následující rovnováhou (**Obrázek 6**).

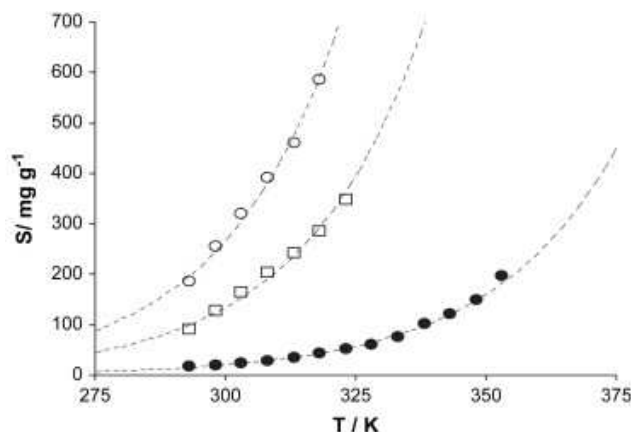


Obrázek 6: Rovnováha při vzniku komplexu hostitel-host 1:1.²²

Vznik komplexu hostitel-host musí být doprovázen uvolněním hydratační vody vnitřního povrchu kavity inkluzí vhodné molekuly hosta. Ze struktur krystalů bylo zjištěno, že při plné hydrataci dokáže kavita β -CD pojmout přibližně 11 molekul vody.²³ Při tvorbě komplexu se uvolňuje přibližně stejný počet molekul vod, čímž dochází ke snížení entalpie, tedy energie celého systému a jeho větší stabilizaci. Na formování komplexu mají vliv také vodíkové vazby, van der Waalsovy interakce, změny povrchového napětí a v neposlední řadě také sterické změny napětí kruhu cyklodextrinu.²⁰

Cyklodextriny jsou často využívány ve farmaceutickém průmyslu, jelikož jsou schopny interagovat a vytvářet inkluzní komplexy s léčivy, kdy prostřednictvím cyklodextrinů může dojít ke zlepšení rozpustnosti, stability a vyšší účinnosti těchto biologicky aktivních látek.²² Jedná se o funkční nosiče léčiv se schopností řídit rychlost, cílení, časový profil uvolňování a také zvýšení absorpce léčiv.¹⁹

Ve srovnání s acyklickými sacharidy mají nativní cyklodextriny relativně nízkou rozpustnost ve vodě i organických rozpouštědlech. Z grafu závislosti rozpustnosti základních třech typů cyklodextrinů na teplotě (**Obrázek 7**) je potom také zřejmé, že nejméně rozpustný ve vodě je β -CD.²⁴



Obrázek 7: Rozpustnost CDs ve vodě v závislosti na teplotě (○ α -CD, ● β -CD, □ γ -CD).²⁴

Relativně nízká rozpustnost cyklodextrinů omezuje jejich použití ve farmaceutických přípravcích.¹⁹ Z tohoto důvodu byly vyvinuty různé chemicky modifikované deriváty cyklodextrinů (hydrofilní, hydrofobní, iontové aj.) s konkrétními požadovanými fyzikálně-chemickými vlastnostmi.

- a) hydrofilní cyklodextriny – (např. DMA- β -CD, systematicky (2,6-di-*O*-methyl-3-*O*-acetyl)- β -CD) mohou ovlivnit rychlost uvolňování ve vodě málo rozpustných látek; jsou využívány zejména pro zlepšení absorpce léčiva přes biologické membrány; slouží jako účinný dopravce pro okamžité uvolnění biologicky aktivních látek;¹⁹
- b) hydrofobní cyklodextriny – (např. TB- β -CD, systematicky per-*O*-butanoyl- β -CD), slouží jako nosiče, které zabezpečují postupné uvolňování ve vodě rozpustných léčiv, včetně peptidů a bílkovin.¹⁹

V neposlední řadě spočívá význam cyklodextrinů ve schopnosti „chirálního“ rozpoznání účinného enantiomeru léku od enantiomeru, který obvykle představuje až 50 % možných škodlivých nečistot jako výsledek chemické syntézy.²² V posledním desetiletí jsou cyklodextrinové nosiče například testovány v souvislosti s vývojem nových léčiv rakoviny tlustého střeva, malárie a různých druhů zánětů.²⁵

4 SUPRAMOLEKULÁRNÍ CHEMIE

4.1 Vazebná konstanta a vazebná energie

Obecně platí, že principy supramolekulární chemie jsou založeny na procesu vzniku komplexu s unikátním strukturním vztahem mezi menší molekulou hosta (ligandem) nekovalentně vázaného na větší makromolekulu hostitele.²⁶ Při vazbě hostitel-host se ve většině případů uplatňují nekovalentní interakce, přičemž jejich jednotlivé energetické příspěvky jsou relativně malé, avšak díky jejich početnému množství a současnému kooperativnímu působení mají značný vliv na způsob a rychlost vzájemné vazby.²⁵

Základní veličinou charakterizující komplex typu hostitel-host a schopnost hostitele rozpoznat molekulu hosta vedoucí k selektivitě reakce je vazebná konstanta K (M^{-1}) (cit.²⁷). Druhým měřítkem je závislost selektivity na teplotě, kdy se v mnoha případech u supramolekulárních systémů vyskytuje teplotně závislá inverze enantioselektivity. V tomto případě se termodynamické veličiny entalpie (ΔH), entropie (ΔS) a Gibbsova volná energie (ΔG) jeví jako vhodnější kritéria pro charakteristiku schopnosti hostitele rozpoznat molekulu hosta.²⁷

Stanovení vazebné konstanty K vychází z jednoduché rovnovážné rovnice 3.1, kdy K



příslušná reakci je dána poměrem molární koncentrace vznikajícího komplexu (C) a součinu molárních koncentrací obou reagujících komponent (H) a (G), rovnice 3.2 (cit.²⁷).

$$K = \frac{[C]}{[H]^a \cdot [G]^b} \quad (3.2)$$

kde:

H ...hostitel

G ...host

a, b ...stechiometrické koeficienty

$[H], [G], [C]$...rovnovážná koncentrace hostitele, hosta, resp. komplexu

Prostřednictvím rovnice 3.3 (cit.²⁷) je dále možné vyjádřit volnou energii vazby mezi hostitelem a hostem. Přičemž vazba mezi makromolekulou a ligandem je možná pouze v případě, je-li změna volné energie záporná.²⁵

$$\Delta G = -RT \ln K \quad (3.3)$$

kde:

G ...volná energie

R ...molární plynová konstanta

T ... absolutní teplota

K ...vazebná konstanta

Z rovnice 3.4 (cit.²⁷) dále plyne vztah mezi volnou energií, entalpií a entropií systému molekul.²⁵

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S \quad (3.4)$$

kde:

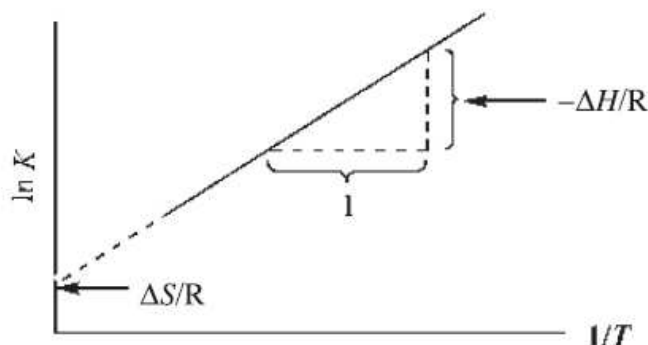
H ...entalpie

T ... absolutní teplota

S ...entropie

Vazebná entalpie je v tomto případě teplo spojené s deformací, vznikem a zánikem chemických vazeb. Konkrétně v tomto smyslu popisuje změny počtu a typu vodíkových vazeb. Pokud dojde ke zvýšení celkového množství vodíkových můstků během vzájemné vazby komplexu hostitel-host, hodnota vazebné entalpie je negativní.²⁵ Konečnou závislost mezi termodynamickými veličinami, vazebnou konstantou a teplotou popisuje Van't Hoffova rovnice 3.5, jejíž grafické znázornění²⁷ je uvedeno na **Obrázku 8**.

$$\Rightarrow \ln K = -\frac{\Delta H}{R} \cdot \frac{1}{T} + \frac{\Delta S}{R} \quad (3.5)$$



Obrázek 8: Korelace mezi ΔH , ΔS , K a teplotou dle Van't Hoffovy rovnice.²⁷

4.2 Instrumentální metody

V dnešní době existuje již mnoho fyzikálně-chemických, spektrálních a elektrochemických metod vhodných ke studiu vzniku komplexů typu hostitel-host. K těm nejvýznamnějším patří izotermální titrační kalorimetrie, hmotnostní spektrometrie, nukleární magnetická rezonance, spektroskopie ve viditelné a ultrafialové oblasti fluorescence či potenciometrie. V rámci této práce budou podrobněji zmíněny pouze první dvě uvedené metody se zaměřením na cyklodextriny jako hostitelské molekuly.

4.2.1 Izotermální titrační kalorimetrie

Izotermální titrační kalorimetrie (ITC, z anglického *Isothermal Titration Calorimetry*) je velmi významná a nepostradatelná experimentální technika v oblasti supramolekulární chemie. Pomocí ITC lze přímo stanovit změnu vazebné entalpie příslušného komplexu, tedy množství uvolněného nebo spotřebovaného tepla při interakci molekul za konstantní teploty, dále také rovnovážnou konstantu (K), reakční stechiometrii (n), popřípadě ze vztahu 3.4 dopočítat změnu entropie (ΔS) (cit.²⁷).

K nejdůležitějším součástem kalorimetru se řadí referenční a měřicí vzorková cela,²⁷ naplněné roztokem hostitelských molekul. Při interakci makromolekul s ligandem v měřicí vzorkové cele dochází k tepelným efektům, což se projeví rozdílnou teplotou obou cel zaznamenanou speciálním termočlánkem.²⁵ Ve zkratce se dále při známé tepelné kapacitě cel vypočte tepelný rozdíl, který zajistí změnu přísunu elektrické energie pro vyrovnání teplot obou cel, a zaznamená se změna dodané energie v závislosti na čase při okamžité koncentraci jednotlivých reakčních složek v cele.

Výsledkem měření je závislost změny tepelné kapacity na čase. Po následné korekci tepelných vlivů se odečte referenční křivka a následnou integrací se vypočítá křivka závislosti vazebné entalpie na molárním poměru ligandu a makromolekuly v cele. Z tvaru titrační křivky lze určit vazebnou konstantu a ze vztahu 3.3 změnu volné energie spojené se vzájemnou vazbou molekul. Poloha inflexního bodu křivky udává stechiometrický poměr ligandu a makromolekuly při vzájemné vazbě.²⁵

4.2.2 Hmotnostní spektrometrie

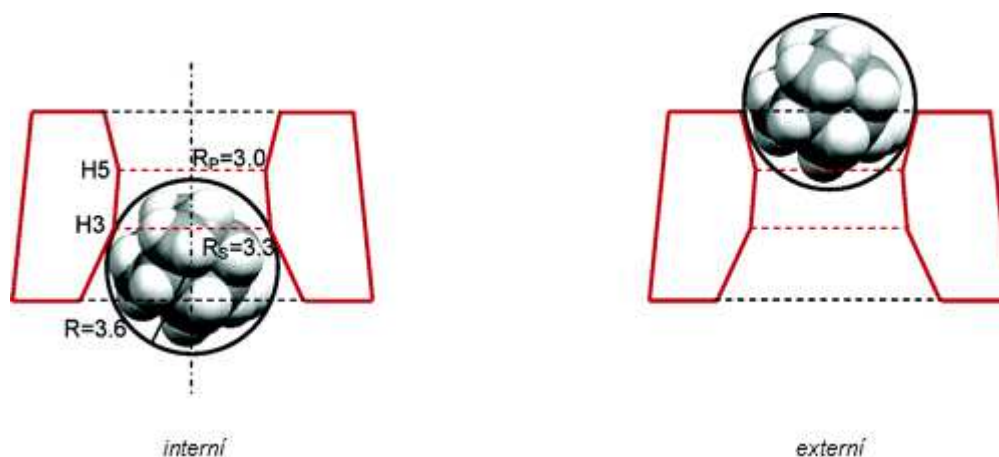
Až do nedávné doby byla metoda hmotnostní spektrometrie (MS, z anglického *Mass Spectrometry*) považována za velmi nevhodnou ke zkoumání supramolekulárních komplexů, a to z důvodů rozrušování nekovalentních vazeb ionizací. Tento trend panoval až do 80. let 20. století, kdy byly vyvinuty měkké ionizační techniky, při jejichž aplikaci nedochází k narušení vzájemných interakcí mezi molekulou hosta a hostitele.²⁷ MS současně s dalšími metodami, jako je např. NMR a ITC, se může využívat k potvrzení vzniku komplexu a následně také k určení jeho stechiometrie.¹⁹

Ze známých měkkých ionizačních technik, ESI (z anglického *Electrospray Ionization*), FAB (z anglického *Fast Atom Bombardment*) a MALDI (z anglického *Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization*),¹⁹ jež se využívají pro generaci iontů inkluzních komplexů cyklodextrinů v plynné fázi, byla pro tuto práci dostupná pouze technika ESI. Ionizace elektrosprejem patří k nejmírnějším metodám ionizace, kdy je zkoumaný analyt rozpuštěný v těkavém rozpouštědle a nastříknut jehlou do elektrického pole za účelem rozptýlení roztoku do obrovského množství nabitých kapiček o velikosti mikrometrů. Odpaření vzorku napomáhá většinou také proud sušícího plynu, kterým je obvykle dusík.²⁷ Generované ionty putují dále do hmotnostního analyzátoru, kde dochází na základě různých fyzikálních principů k jejich rozdělení. Mezi hmotnostní analyzátory v kombinaci s ESI patří nejčastěji trojitý kvadrupól a iontová past, za níž následuje detektor.²⁸

4.3 Komplexy typu β -cyklodextrin-adamantan

Molekula adamantanu má takřka kulovitý tvar o poloměru 3,6 Å (cit.²⁹), kdy je tento poloměr jen o málo větší než poloměr volného prostoru uvnitř kavity β -cyklodextrinu v sousedství H3 a H5. Ve vztahu k rozměrům molekuly, adamantan „téměř dokonale“ zapadá dovnitř dutiny β -CD a tvoří s tímto makrocyclickým oligosacharidem nezvykle

silné inkluzní komplexy.²⁹ Z velikosti poloměru adamantanu (3,6 Å), primárního okraje (3,0 Å) sekundárního okraje (3,3 Å) β -CD lze usoudit, že teoreticky může adamantan tvořit s molekulou β -cyklodextrinu dva typy komplexů (**Obrázek 9**),²² a to ve stechiometrickém poměru 1:1.



Obrázek 9: Možnosti tvorby komplexu β -CD-Ad. Rozměry jsou uvedeny v jednotkách Å.²⁹

Tvorba těchto isomerních druhů komplexů β -CD-Ad však nebyla doposud popsána,²⁶ Důvodem je snad právě to, že pokud molekula hosta preferuje jedno ze dvou vazebných míst, pak je ten z termodynamického hlediska méně stabilní komplex zastíněn komplexem stabilnějším. Přirozeně bude tedy detekován stabilnější komplex, jenž se vyskytuje v mnohem vyšší koncentraci než druhý (v tomto případě bylo uvedeno, že se jedná o tvorbu izomerních²⁶ typů komplexů *interní* : *externí* v poměru přibližně 100 : 1).

Jak již bylo zmíněno, adamantan a jeho deriváty tvoří relativně velmi silné inkluzní komplexy s β -CD, u kterých se hodnoty vazebné konstanty pohybují obvykle mezi 10^4 – 10^5 M^{-1} (cit.²⁹). Vzhledem k vysoké stabilitě nacházejí tyto komplexy řadu významných rolí jak v supramolekulární chemii, tak v biomedicínských aplikacích, a to např. jako afinitní biosenzory,³⁰ zprostředkovatelé doručování genů,²⁶ hydrogely³¹ a supramolekulární polymery.³²

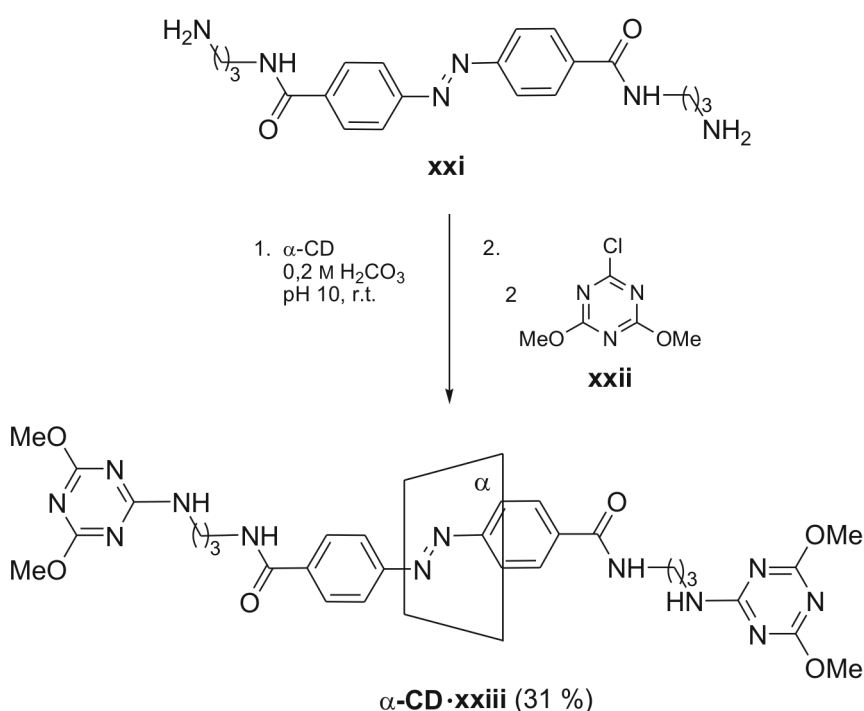
4.4 Komplexy typu cyklodextrin-azosloučenina

Cyklodextriny jsou makrocyclické molekuly schopné tvořit s mnoha typy sloučenin komplexy ve formě rotaxanu či pseudorotaxanu. Rotaxany jsou definované jako molekuly složené z hostitelského makrocycly (či makrocycly), jenž je navlečen na většinou lineární molekulu hosta. Zpravidla jsou na obou koncích molekuly ligandu vázány objemné

skupiny, což znemožňuje vysunutí osové molekuly z hostitelské molekuly. Avšak existují také rotaxany, kde jsou komponenty komplexu pevně spojené. Rotaxany jsou v posledních letech zkoumány ve funkci molekulárních motorů a přepínačů.³³ Jeden z typů látek tvořící rotaxany či pseudorotaxany s cyklodextriny jsou azosloučeniny.

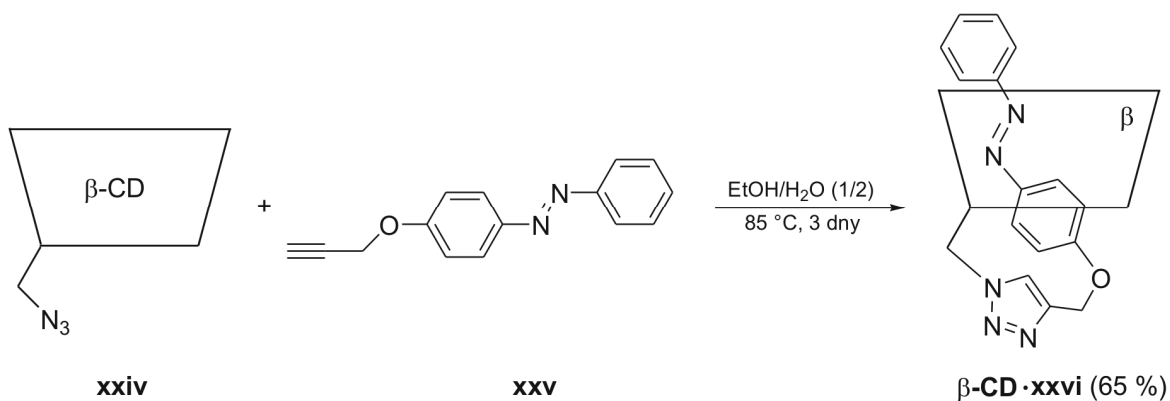
Na **Schématu 12** je znázorněn příklad rotaxanu α -CD·**xxiii** s objemnými koncovými skupinami, tzv. „stoppery“, kdy nejprve dochází přidáním sloučeniny **xxi** k roztoku α -CD ke tvorbě pseudorotaxanu a následně k „zamčení“ připojením koncových skupin **xxii**.³⁴

Schéma 12



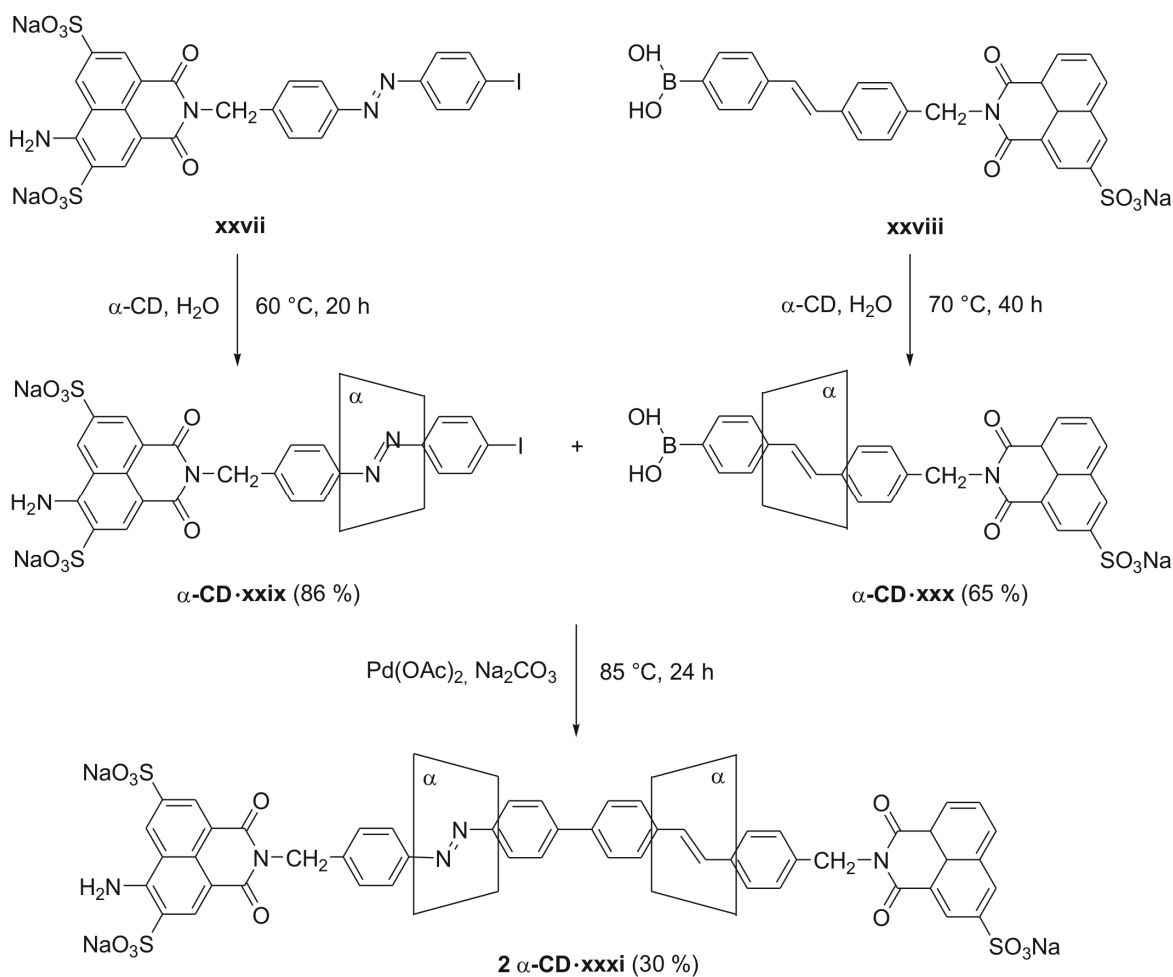
Možnost tvorby dalšího typu rotaxanu β -CD·**xxvi** bez koncových „stopperů“ vznikající hydrotermální cyclodacití³⁵ reaktantů **xxiv** a **xxv** je uvedena na **Schématu 13**.

Schéma 13



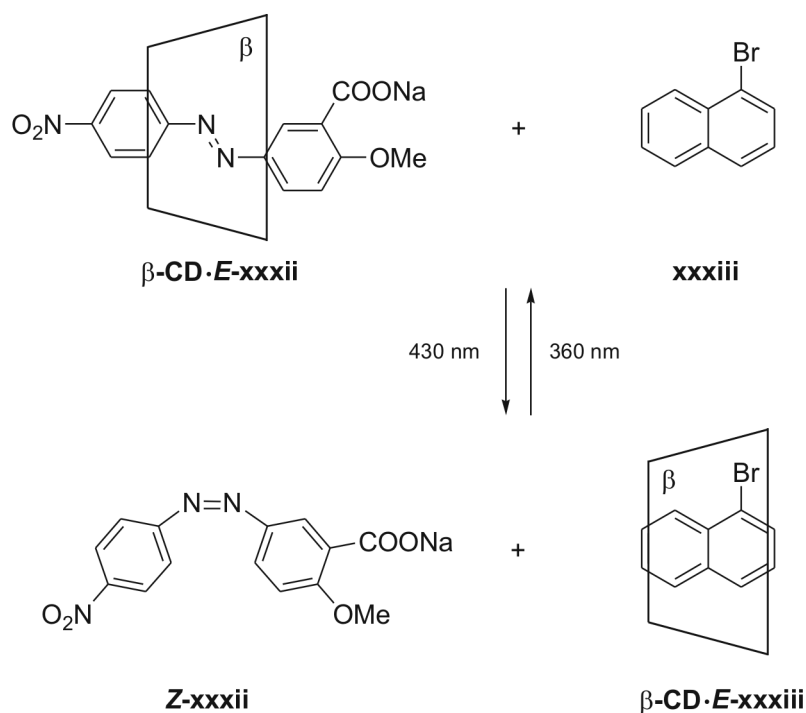
Příprava rotaxanu **2 $\alpha\text{-CD}\cdot\text{xxxi}$** (cit.³⁶) je znázorněn na **Schématu 14**. Nejprve dochází ke vzniku pseudorotaxanu **$\alpha\text{-CD}\cdot\text{xxix}$** a **$\alpha\text{-CD}\cdot\text{xxx}$** za podmínek uvedených na **Schématu 14** z výchozích látek **xxvii**, resp. **xxviii**, které společně podléhají palladiem katalyzovanému cross coupligu³⁷ za vzniku rotaxanu **2 $\alpha\text{-CD}\cdot\text{xxxi}$** .

Schéma 14



Zatímco rotaxan je za běžných podmínek stabilní, pseudorotaxan je komplexem cyklodextrinu a lineární molekuly, jenž se může disociovat zpět na volné komponenty.¹⁸ Příkladem je pseudorotaxan β -CD-*E*-xxxii (cit.³⁸) na Schématu 15, který sloužil ke studiu „navlékání“ a „vyvlékání“ β -cyklodextrinu z molekuly hosta. Bylo zjištěno, že při ozařování pseudorotaxanu β -CD-*E*-xxxii zářením o vlnové délce 360 nm dochází k fotoizomeraci sloučeniny *E*-xxxii na *Z*-xxxii. Vzhledem k tomu, že izomer *Z* je velmi objemný, β -CD se z něj „vyvléká“ a zároveň v přítomnosti konkurenční molekuly hosta – derivátu azobenzenu xxxiii vzniká nový pseudorotaxan β -CD-*E*-xxxiii. Tento proces je však reverzibilní a při ozařování *Z*-xxxii zářením o vlnové délce 430 nm nastává opět tvorba izomeru *E*-xxxii a samovolný vznik původního pseudorotaxanu β -CD-*E*-xxxii (cit.³⁹).

Schéma 15



II. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

5 PŘÍSTROJOVÉ VYBAVENÍ A INSTRUMENTÁLNÍ METODY

Elementární analýzy (C, H, N) byly stanoveny na Flash EA 1112 Automatic Elemental analyzer (Thermo Fischer Scientific). NMR spektra byla naměřena na přístroji Bruker Avance 300 při frekvenci 300,13 MHz (^1H) a 75,77 MHz pro (^{13}C), popřípadě Bruker Avance 500 při frekvenci 500,13 MHz (^1H) a 125,77 MHz pro (^{13}C). Interními standardy byla rozpouštědla ^1H : δ (reziduální CHCl_3) = 7,27 ppm; δ ($\text{DMSO-}d_5$) = 2,50 ppm; ^{13}C : δ (CDCl_3) = 77,23 ppm; δ ($\text{DMSO-}d_6$) = 39,52 ppm. Pro interpretaci spekter z NMR analýz byly použity zkratky: s (singlet), d (doublet), t (triplet), m (multiplet). Infračervená spektra byla měřena na přístroji iS 10, Smart omni – Transmission, vzorky pro měření byly v podobě KBr tablet. Pro popis intenzity absorpčních pásů IR spekter byly použity následující zkratky: w (slabá), m (střední), s (silná), případně šířka: b (široký pás). UV/Vis spektra byla měřena na dvoupráskovém spektrofotometru Cary 300 (Varian) za laboratorní teploty. Kvantitativní analýza reakčních směsí byla naměřena na plynovém chromatografu v kombinaci s hmotnostní detekcí Shimadzu GCMS-QP2010, jenž disponuje kvadrupólovým hmotnostním analyzátozem. Chromatografická kolona: Supelco SLB-5ms (30 m; 0,25 mm); nosný plyn: helium (konstantní průtok $38 \text{ cm}\cdot\text{s}^{-1}$); teplotní program: $100 \text{ }^\circ\text{C}/7 \text{ min}$, $25 \text{ }^\circ\text{C}/\text{min}$ zvýšení na teplotu $250 \text{ }^\circ\text{C}$, která byla držena dostatečně dlouhou dobu; teplota nástřiku: $250 \text{ }^\circ\text{C}$; iontový zdroj: $200 \text{ }^\circ\text{C}$, 70 eV. Při interpretaci MS spekter byly brány v úvahu signály s relativním minimálním zastoupením 4 % (vyjma molekulových iontů). Interpretace zvolených fragmentů vyskytujících se v hmotnostních spektrech je uváděna v závorce za hodnotou m/z . ESI-IT-MS analýzy samotných azosloučenin byly prováděny na hmotnostním spektrometru s iontovou pastí amaZon X (Bruker Daltonics) vybaveném elektrosprejovým ionizačním zdrojem. Veškerá měření byla provedena v negativním módu. Do iontového zdroje byly vzorky přiváděny kovovou kapilárou při konstantním průtoku $4 \text{ }\mu\text{l}\cdot\text{min}^{-1}$. Parametry měření: napětí na kapiláře: +4,2 kV; napětí na konci kapiláry, -140 V; teplota sušícího plynu, $220 \text{ }^\circ\text{C}$; průtok sušícího plynu, $6 \text{ dm}^3\cdot\text{min}^{-1}$; tlak rozprašovacího plynu, 55,16 kPa. Jako sušící, respektive rozprašovací plyn byl použit N_2 . Případné další parametry byly optimalizovány během jednotlivých experimentů. Po izolaci příslušného iontu byla tandemová hmotnostní spektra měřena pomocí kolizí vyvolané disociace (z angl. collision-induced dissociation, CID). Jako kolizní plyn bylo použito helium. Mikrokolorimetrické experimenty a termodynamika interakcí byla studována prostřednictvím izotermálního titračního

kalorimetru VP-ITC, MicroCal, LLC (USA), jehož součástí je automatická mikropipeta o objemu 295 μl , referenční a reakční měřicí cela o objemu 1,8 cm^3 , avšak pracovním objemem 1,4 cm^3 . Pro odplynění vzorků před měřením byl použit přístroj s termostatem ThermoVac od firmy MicroCal, LLC (USA). Experimenty byly prováděny při teplotě přibližně 303,00 K. Teploty tání (t_i) byly změřeny na Koflerově bloku, popřípadě na přístroji Büchi Melting Point B-540, avšak nebyly korigovány. Retenční faktory (R_f) byly stanoveny TLC analýzou, kdy byly využity desky 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; systém a), (4/1, v/v; systém b), (8/1, v/v; systém c) a samotný petrolether (systém d). Dále chloroform/methanol (1/1, v/v; systém e), chloroform/methanol (5/1, v/v; systém f), chloroform (systém g) a methanol (systém h).

6 PŘÍPRAVA AROMATICKÝCH AMINŮ SUBSTITUOVANÝCH 1-ADAMANTYLEM

V této části práce bude popisována syntéza a strukturní charakterizace sloučenin, které připravovala autorka práce. Ostatní látky, jež jsou uvedeny ve výsledcích a diskuzi, nejsou v experimentální části komentovány z autorských důvodů.

6.1 Syntéza (1-adamantyl)(fenyl)methanonu

Příprava Grignardova činidla

K rozemletým hoblinám hořčíku (1,9 g; 78,2 mmol) ve 250 cm³ evakuované baňce pod ochrannou atmosférou argonu bylo přidáno několik zrněk jodu a zahříváno na 170 °C do doby, kdy přestaly vznikat růžové páry. Dále bylo přes septum přidáno 100 cm³ bezvodého diethyletheru a postupně po dobu jedné hodiny 8 cm³ benzylbromidu. Reakční směs byla poté dvě hodiny refluxována, následně ochlazena na laboratorní teplotu, hořčíkové hobliny ponechány usadit na dno baňky a kapalná složka (106 cm³) převedena pomocí kanyly do uzavřeného válce. Koncentrace vzniklého Grignardova činidla byla zjištěna acidometrickou titrací na fenolftalein.

(1-Adamantyl)(fenyl)methanon (2)

Do evakuované 250 cm³ baňky pod ochrannou atmosférou argonu bylo kanylou přivedeno 78 cm³ bezvodého THF a vypočítané navážky jednotlivých katalyzátorů reakce v uvedeném pořadí, a to vždy po rozpuštění předchozího činidla – 100 mg (2,76 mmol) LiCl, 117 mg (1,18 mmol) CuCl a 157 mg (1,18 mmol) AlCl₃. Následně bylo přidáno 7,8 g (39,3 mmol) adamantan-1-karbonylchloridu (**1**) a směs míchána 10 minut při teplotě 10 °C. Jako poslední reakční komponenta bylo do reakční směsi, opět přes septum pomocí kanyly, zavedeno 57 cm³ předem připraveného Grignardova činidla (0,691 mM fenylmagnesiumbromid v diethyletheru). Vše bylo intenzivně mícháno nejprve 15 minut v ledové lázni, poté 1,5 h za laboratorní teploty a nakonec hydrolyzováno 47 cm³ 1M HCl. Po ukončení reakce byla směs extrahována diethyletherem (8 × 20 cm³), spojené organické podíly promyty K₂CO₃ (1,16M vodný roztok, 4 × 20 cm³), NH₄Cl (3M vodný roztok, 4 × 20 cm³), sušeny nad bezvodým Na₂SO₄ a odpařeny na RVO. Čistý produkt ve formě okrového oleje ve výtěžku 7,9 g (83 %) byl získán přečištěním surového produktu na sloupcové

chromatografii (silikagel, systém d, systém b); $t_r = 51\text{--}55\text{ }^\circ\text{C}$ (lit.⁴⁰ $51\text{--}52\text{ }^\circ\text{C}$); $R_f = 0,61$ (systém b). Strukturální data (NMR, IR) odpovídají literatuře.⁴¹

GC-EI-MS ($t_R = 16,0$ min); (m/z , %): 41(7), 51(4), 67(7), 77(21), 79(20), 91(5), 93(16), 105(10), 107(11), 135(Ad, 100), 136(AdH, 11), 227(6), 240 (M^+ , 12).

Pro $C_{17}H_{20}O$ vypočteno: 84,96 % C; 8,39 % H

nalezeno: 84,75 % C; 8,60 % H

6.2 Příprava (1-adamantyl)(aminofenyl)ketonů

(1-Adamantyl)(3-aminofenyl)methanon (6)

500 mg (1,75 mmol) výchozího (1-adamantyl)(3-nitrofenyl)methanonu (4) bylo nejprve rozpuštěno v 50 cm^3 methanolu a následně přidáno 10 cm^3 kyseliny chlorovodíkové (1/1, v/v, vodný roztok) a 216 mg (3,87 mmol) práškového, tzv. „pentakarbonylovaného“ železa. Všechny reakční komponenty v baňce byly ponechány reagovat za stálého míchání a refluxu, přičemž celý vývoj reakce byl sledován prostřednictvím TLC. Během reakce bylo přidáno několik porcí železa, až do doby, kdy se v reakční směsi nenacházela žádná výchozí látka **4** (detekováno pomocí TLC). Následně byla reakční směs zneutralizována roztokem NaOH (5%, 50 cm^3) a extrahována diethyletherem ($5 \times 15\text{ cm}^3$). Všechny vzniklé organické podíly byly promyty nasyceným roztokem chloridu sodného ($3 \times 10\text{ cm}^3$), sušeny nad bezvodým síranem sodným a následně odpařeny na RVO. Surový produkt byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie (silikagel, systém a), čímž byl získán požadovaný produkt v podobě bezbarvého krystalického prášku. Výtěžek reakce byl 295 mg (66 %); $t_r = 97\text{--}99\text{ }^\circ\text{C}$; $R_f = 0,26$ (systém b).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1,76 (m, 6H, $\text{CH}_2(\text{Ad})$); 2,01 (m, 6H, $\text{CH}_2(\text{Ad})$); 2,08 (m, 3H, $\text{CH}(\text{Ad})$); 3,75 (bs, 2H, NH_2); 6,73–6,77 (m, 2H, Ph); 6,90 (d, $J = 7,6\text{ Hz}$, 1H, Ph); 7,14 (t, $J = 7,6\text{ Hz}$, 1H, Ph) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): δ 28,5(CH); 36,9(CH_2); 39,3(CH_2); 47,2(C); 113,7(CH); 116,9(CH); 117,3(CH); 128,8(CH); 141,2(C); 146,3(C); 210,8(CO) ppm. IR (KBr): 3473(m), 3381(s), 2899(s), 2849(m), 1662(s), 1625(m), 1593(s), 1493(m), 1446(m), 1320(s), 1295(m), 1218(m), 1180(w), 990(w), 793(w), 732(m), 682(w), 649(w) cm^{-1} . GC-EI-MS ($t_R = 16,9$ min); (m/z , %): 41(7), 55(4), 65(12), 67(9), 77(6), 79(19), 91(6), 92(15), 93(19), 107(12), 120(M^+ -Ad, 18), 121(8), 135(Ad, 100), 136(AdH, 11), 227(6), 255(M^+ , 27), 256(5).

Pro C₁₇H₂₁NO vypočteno: 79,96 % C; 8,29 % H; 5,49 % N
nalezeno: 79,72 % C; 8,56 % H; 5,33 % N

(1-Adamantyl)(4-aminofenyl)methanon (7)

Požadovaná látka **7** byla získána stejným postupem jako látka **6** z počátečních navážek: 500 mg (1,75 mmol) (1-adamantyl)(4-nitrofenyl)methanonu (**5**), 50 cm³ MeOH, 10 cm³ HCl (1/1, v/v, vodný roztok), 216 mg (3,87 mmol) velmi jemného práškového železa. Surový produkt byl opět purifikován pomocí sloupcové chromatografie (silikagel, systém a) a získán čistý produkt ve formě okrového oleje. Výtěžek reakce činil 420 mg (93 %); $t_r = < 25$ °C; $R_f = 0,18$ (systém b).

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,77 (m, 6H, CH₂(Ad)); 2,06 (m, 9H, CH₂(Ad)+CH(Ad)); 6,71(d, $J = 8,6$ Hz, 2H, Ph); 7,72 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, Ph) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃): δ 28,5(CH); 36,9(CH₂); 39,8(CH₂); 47,2(C); 114,2(CH); 129,3(C); 130,7(CH), 148,2(C); 205,9(CO) ppm. IR (KBr): 3470 (m), 3345(s), 2899(s), 2848(m), 1627(s), 1588(s), 1557(m), 1519(w), 1441(m), 1320(m), 1269 (s), 1241(m), 1172(s), 1112(m), 988(w), 927(w), 841(m), 753(w), 642(w), 616(m), 510(w) cm⁻¹. GC-EI-MS ($t_R = 23,5$ min); (m/z , %): 41 (5), 65(9), 79(8), 92(9), 93(6), 120(M⁺-Ad, 100), 121(8), 135(Ad, 12), 255(M⁺, 10).

Pro C₁₇H₂₁NO vypočteno: 79,96 % C; 8,29 % H; 5,49 % N
nalezeno: 79,99 % C; 8,17 % H; 5,53 % N

6.3 Příprava (1-adamantyl)(nitrofenyl)alkoholů

(1-Adamantyl)(3-nitrofenyl)methanol (8)

500 mg (1,75 mmol) (1-adamantyl)(3-nitrofenyl)methanonu (**4**) bylo pomocí horkovzdušné pistole rozpuštěno v 11 cm³ ethanolu. Reakční směs byla následně ochlazena na 0 °C za vzniku jemné bílé sraženiny, bylo přidáno 82 mg (2,17 mmol) Na[BH₄] a směs ponechána reagovat za stálého míchání při laboratorní teplotě. Vývoj reakce byl monitorován prostřednictvím TLC. Po spotřebování veškeré výchozí látky byla reakční směs okyselena 21 cm³ 1M HCl a následně extrahována dyethyletherem (6 × 10 cm³). Spojené organické byly promyty nasyceným roztokem NaCl (3 × 10 cm³) a ponechány sušit nad Na₂SO₄. Odpařením rozpouštědla na RVO byl získán surový produkt, čistý produkt potom přečištěním na sloupcové chromatografii (systém a) ve výtěžku 380 mg (76 %); $t_r = 105-108$ °C; $R_f = 0,65$ (systém a).

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,26–1,70 (m, 12H, $\text{CH}_2(\text{Ad})$); 1,98 (m, 3H, $\text{CH}(\text{Ad})$); 2,10 (s, 1H, CHOH); 4,34 (s, 1H, CHOH); 7,47 (m, 1H, Ph); 7,58 (m, 1H, Ph); 8,13 (m, 2H, Ph) ppm. ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 28,8(CH); 32,7(C); 37,0(CH_2); 43,3(CH_2); 54,8(CH_2); 70,4(CH); 120,9(CH); 122,5(CH); 129,5(CH); 132,1(CH); 148,7(C); 149,1(C) ppm. IR (KBr): 3545(m), 3430(m), 3106(m), 3091(w), 2905(s), 2848(s), 1527(s), 1472(w), 1447(w), 1350(s), 1312(w), 1288(w), 1194(w), 1127(w), 1036(m), 1021(m), 981(w), 907(w), 896(w), 814(m), 722(m), 693(w) cm^{-1} . GC-EI-MS ($t_{\text{R}} = 25,0$ min); (m/z , %): 41(7), 55(4), 67(8), 77(10), 79(19), 81(5), 91(5), 93(17), 105(4), 107(10), 135(Ad, 100), 136(AdH, 12), 287(M^+ , <1).

Pro $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ vypočteno: 71,06 % C; 7,37 % H; 4,87 % N
nalezeno: 71,29 % C; 7,25 % H; 4,58 % N

(1-Adamantyl)(4-nitrofenyl)methanol (9)

Požadovaný produkt (9) byl připraven stejnou metodou jako látka 8 z výchozích navážek: (1-adamantyl)(4-nitrofenyl)methanon (5) (350 mg; 1,23 mmol), $\text{Na}[\text{BH}_4]$ (66 mg; 1,74 mmol), 8,5 cm^3 EtOH a 17 cm^3 1M HCl. Čistý produkt v podobě bezbarvého krystalického prášku byl získán po přečištění na sloupcové chromatografii (systém c) ve výtěžku 266 mg (75 %), $t_{\text{f}} = 179\text{--}184$ °C; $R_{\text{f}} = 0,29$ (systém c).

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,45–1,71 (m, 12H, $\text{CH}_2(\text{Ad})$); 2,01 (m, 4H, $\text{CH}(\text{Ad})+\text{CHOH}$); 4,32 (s, 1H, CHOH); 7,42 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H, Ph); 8,17 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, Ph) ppm. ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 28,5(CH); 37,2(CH_2); 37,8(C); 38,1(CH_2); 82,3(CH); 122,9(CH); 128,6(CH); 147,5(C); 148,7(C) ppm. IR (KBr): 3567(m), 3112(w), 3080(w), 2909(s), 2847(s), 1601(m), 1506(s), 1450(w), 1347(s), 1312(w), 1251(w), 1168(w), 1124(w), 987(w), 855(m), 721(m), 337(w) cm^{-1} . GC-EI-MS ($t_{\text{R}} = 25,0$ min); (m/z , %): 41(9), 55(5), 67(9), 77(12), 79(23), 91(6), 93(18), 107(10), 122(M^+-AdCOH , 7), 135(Ad, 100), 136(AdH, 12), 287(M^+ , <1).

Pro $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ vypočteno: 71,06 % C; 7,37 % H; 4,87 % N
nalezeno: 71,32 % C; 7,63 % H; 4,72 % N

6.4 Redukce (1-adamantyl)(4-nitrofenyl)methanolu

Příprava Raneyova niklu

Při aktivaci Ra-Ni bylo nejprve v Erlenmayerově baňce (v ledové lázni) rozpuštěno 8 g (200 mmol) hydroxidu sodného ve 30 cm³ vody. Přibližně během jedné hodiny bylo postupně do roztoku přidáno 6,26 g velmi jemného práškového Ra-Ni. Vzniklá suspenze byla přes noc ponechána míchat za laboratorní teploty, následně postupně zneutralizována vodou (12 × 50 cm³) a nakonec promyta organickým rozpouštědlem (15 × 10 cm³) příslušným reakci, pro niž byl Ra-Ni připraven.

(1-Adamantyl)(4-aminofenyl)methanol (11)

Titulní látka byla připravena rozpuštěním výchozí látky (1-adamantyl)(4-nitrofenyl)methanolu (9) (230 mg; 0,8 mmol) v 5 cm³ bezvodého dioxanu a 5 cm³ hexanu. Do vzniklého roztoku byl přidán Ra-Ni ve velkém přebytku a reakční směs míchána pod vodíkovou atmosférou při laboratorní teplotě. Reakce byla ukončena v okamžiku, kdy bylo prostřednictvím TLC indikováno spotřebování veškeré výchozí látky. Filtrací přes skelnou vatu byl oddělen Ra-Ni od kapalně části suspenze, která byla dále zředěna přibližně 15 cm³ destilované vody a extrahována diethyetherem (5 × 10 cm³), sloučené organické podíly promyty nasyceným roztokem NaCl (5 × 10 cm³) a sušeny nad bezvodým síranem sodným. Po odpaření rozpouštědla na RVO a přečištění surového produktu na sloupcové chromatografii (systém a) byl získán čistý produkt v podobě nažloutlého krystalického prášku ve výtěžku 110 mg (53 %); $t_f = 92-95\text{ }^\circ\text{C}$; $R_f = 0,44$ (systém a).

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,47–1,67 (m, 12H, CH₂(Ad)); 1,95 (m, 3H, CH(Ad)); 3,52 (bs, 2H, NH₂); 4,11 (s, 1H, CHOH); 6,65 (d, J = 8,3 Hz, 2H, Ph); 7,07 (d, J = 8,1 Hz, 2H, Ph) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃): δ 28,8(CH); 29,7(C); 37,6(CH₂); 38,4(CH₂); 83,3(CH); 114,6(CH); 128,9(CH); 131,9(C); 145,7(C) ppm. IR (KBr): 3378(m), 3204(m), 3036(w), 2903(s), 2882(s), 2846(s), 1614(m), 1514(m), 1448(w), 1359(w), 1281(w), 1264(m), 1177(w), 1046(m), 983(w), 843(w), 812(w), 780(w) cm⁻¹. GC-EI-MS ($t_r = 21,7$ min); (m/z , %): 41(7), 65(5), 67(6), 77(14), 79(10), 93(10), 94(15), 106(5), 120(11), 121(39), 122(M⁺-Ad, 100), 123(8), 135(Ad, 8), 257(M⁺, 5).

Pro C ₁₇ H ₂₃ NO	vypočteno:	79,33 % C; 9,01 % H; 5,44 % N
	nalezeno:	79,08 % C; 9,15 % H; 5,32 % N

6.5 Reakce (1-adamantyl)(4-nitrofenyl)methanonu s ethan-1,2-dithiolem

2-(1-Adamantyl)-2-(4-nitrofenyl)-1,3-dithiolan (13)

V baňce o objemu 100 cm³ byl rozpuštěn 1 g (3,5 mmol) výchozího 1-adamantyl-(4-nitrofenyl)methanonu (**5**) v 5 cm³ dichlormethanu. Přes septum bylo přidáno 517 mg (5,48 mmol) ethan-1,2-dithiolu a celá směs byla míchána v ledové lázni. Po uplynutí 30 minut bylo k roztoku postupně přidáno 5,4 g (37,97 mmol) BF₃·Et₂O za vzniku okrové suspenze, jež byla rozpuštěna přidáním dalších 5 cm³ CH₂Cl₂. Reakční směs byla dále míchána při laboratorní teplotě do doby, kdy byla spotřebována veškerá výchozí látka (monitorováno TLC), následně zředěna 20 cm³ CH₂Cl₂, promyta 5% roztokem hydroxidu sodného (5 × 10 cm³) a nasyceným roztokem chloridu sodného (4 × 10 cm³). Organický podíl byl sušen nad bezvodým Na₂SO₄ a odpařením na RVO získán surový produkt. Krystalizací ze směsi dichlormethan/hexan byl izolován čistý produkt v podobě zelenkavých krystalů ve výtěžku 942 mg (75 %); *t*_f = 191–193 °C; *R*_f = 0,72 (systém b).

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,50–1,63 (m, 6H, CH₂(Ad)); 1,79 (m, 6H, CH₂(Ad)); 1,98 (m, 3H, CH(Ad)); 2,99 (m, 2H, SCH^AH^B); 3,28 (m, 2H, SCH^AH^B); 7,97 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H, Ph); 8,10 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H, Ph) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃): δ 28,5(CH); 36,1(CH₂); 38,3(CH₂); 39,4(CH₂); 40,7(C); 85,9(C); 121,1(CH); 131,4(CH); 146,3(C); 151,1(C) ppm. IR (KBr): 2903(s), 2844(m), 1599(m), 1590(m), 1515(vs), 1448(w), 1346(vs), 1308(w), 1144(w), 1111(w), 978(w), 852(m), 842(m), 728(w), 696(w), 637(w), 502(w) cm⁻¹. GC-EI-MS (*t*_R = 70,6 min); (*m/z*, %): 41(7), 55(5), 67(8), 77(7), 79(21), 81(6), 91(6), 93(19), 107(11), 135(Ad, 100), 136(AdH, 14), 196(13), 210(8), 315(M⁺-NO₂), 361(M⁺, 2).

Pro C₁₇H₂₃NO₂S₂ vypočteno: 63,12 % C; 6,41 % H; 3,87 % N

nalezeno: 63,38 % C; 6,45 % H; 3,75 % N

6.6 Redukce 2-(1-adamantyl)-2-(4-nitrofenyl)-1,3-dithiolanu

2-(1-Adamantyl)-2-(4-aminofenyl)-1,3-dithiolan (15)

Titulní látka byla připravena rozpuštěním 890 mg (2,46 mmol) 2-(1-adamantyl)-2-(4-nitrofenyl)-1,3-dithiolanu (**13**) v 92 cm³ propan-2-olu. Do roztoku bylo pomalu přidáváno nejprve 14 cm³ HCl (1/1; v/v; vodný roztok), následně 310 mg (5,55 mmol) „pentakarbonylovaného“ železa a směs byla míchána za stálého refluxu. Další porce práškového Fe byly přidávány vždy po spotřebování předchozí dávky. Reakce byla

ukončena v okamžiku, kdy prostřednictvím TLC nebyla identifikována již žádná výchozí látka. Reakční směs byla poté zneutralizována 85 cm³ 5% NaOH, extrahována diethyletherem (6 × 15 cm³), spojené organické podíly byly promyty nasyceným roztokem chloridu sodného (4 × 10 cm³) a sušeny nad bezvodým síranem sodným. Surový produkt byl poté získán odpařením rozpouštědla na rotační vakuové odparce a přečištěn pomocí sloupcové chromatografie (systém g, systém h). Čistý produkt byl získán v podobě oranžového prášku ve výtěžku 790 mg (97 %); $t_r = 82\text{--}84$ °C; $R_f = 0,33$ (systém b).

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,51–1,60 (m, 6H, CH₂(Ad)); 1,80 (m, 6H, CH₂(Ad)); 1,95 (m, 3H, CH(Ad)); 2,99 (m, 2H, SCH^AH^B); 3,24 (m, 2H, SCH^AH^B); 4,10 (bs, 2H, NH₂); 6,61 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H, Ph); 7,55 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, Ph) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃): δ 28,9(CH); 36,6(CH₂); 38,1(CH₂); 39,7(CH₂); 41,1(C); 87,0(C); 113,4(CH); 131,7(CH); 133,4(C); 144,0(C) ppm. IR (KBr): 3354(m), 3219(w), 3026(w), 2902(vs), 2847(s), 1620(m), 1508(s), 1448(w), 1284(m), 1186(w), 979(w), 830(m), 788(w), 754(w), 652(w) cm⁻¹. GC-EI-MS ($t_R = 51,8$); (m/z , %): 41(5), 65(5), 77(5), 79(9), 91(5), 93(7), 120(5), 124(6), 135(5), 136(AdH, 26), 196(M⁺-Ad, 100), 197(12), 198(9), 331(M⁺, <1).

Pro C₁₇H₂₅NS₂ vypočteno: 68,83 % C; 7,60 % H; 4,22 % N
nalezeno: 69,05 % C; 7,73 % H; 4,05 % N

6.7 Mozingova desulfurizace 2-(1-adamantyl)-2-(4-aminofenyl)-1,3-dithiolanu

4-(1-Adamantylmethyl)anilinium-chlorid (17)

Pro přípravu látky **17** bylo nutné předem připravit aktivní Ra-Ni (kap. 6.4). 750 mg (2,26 mmol) 2-(1-adamantyl)-2-(4-aminofenyl)-1,3-dithiolanu (**15**) bylo rozpuštěno v 10 cm³ dioxanu a do vzniklého roztoku byl přidán Ra-Ni ve velkém přebytku, kdy reakční směs byla míchána pod ochrannou atmosférou argonu za stálého refluxu. V závislosti na analýze směsi pomocí GC-MS byl přidáván další Ra-Ni. Po ukončení reakce byla směs přefiltrována, čímž došlo k oddělení Ra-Ni. Získaný filtrát byl zředěn 20 cm³ vody a extrahován diethyletherem (6 × 20 cm³). Do diethyletheru s extrahovaným surovým produktem bylo přidáno cca 20 cm³ hexanu, dále promyto vodou (3 × 30 cm³), nasyceným roztokem NaCl (2 × 20 cm³) a sušeno nad bezvodým Na₂SO₄. Surového produktu v podobě oranžového oleje (480 mg; 88 %) bylo dosaženo odpařením

organických rozpouštědel na RVO. Čistá látka **17** byla poté získána rozpuštěním surového produktu ve směsi hexan/diethylether (1/1) a jeho přeměnou na hydrochlorid (probubláváním roztoku plynným chlorovodíkem) ve formě okrového prášku ve výtěžku 320 mg (51 %); $t_f = 160\text{--}165\text{ }^\circ\text{C}$; R_f (volná báze) = 0,26 (systém b).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1,42 (m, 6H, $\text{CH}_2(\text{Ad})$); 1,49–1,63 (m, 6H, $\text{CH}_2(\text{Ad})$); 1,89 (m, 3H, $\text{CH}(\text{Ad})$); 2,37 (s, 2H, AdCH_2Ph); 7,18 (d, $J = 8,3\text{ Hz}$, 2H, Ph); 7,31 (d, $J = 8,2\text{ Hz}$, 2H, Ph); 10,48 (bs, 3H, NH_3^+) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): δ 27,9(CH); 32,9(C); 36,4(CH_2); 41,6(CH_2); 49,6(CH_2); 122,5(CH); 129,4(C); 131,3(CH); 137,7(C) ppm. IR (KBr): 3421(w), 2902(s), 2845(s), 1616(w), 1571(w), 1509(m), 1450(w), 1313(w), 1206(w), 1120(w), 978(w), 848(w), 817(w), 640(w). cm^{-1} . GC-EI-MS ($t_R = 17,7$); (m/z , %): 41(8), 55(5), 67(8), 77(14), 79(24), 81(5), 91(7), 93(19), 106($\text{M}^+\text{-Ad}$, 100), 107(19), 135(Ad, 66), 136(AdH, 7), 241(M^+ , 28), 242(6).

Pro $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{ClN}$ vypočteno: 73,49 % C; 8,71 H; 5,04 N

nalezeno: 73,28 % C; 8,98 H; 5,25 N

7 PŘÍPRAVA AZOSLOUČENIN S ADAMANTANOVÝM MOTIVEM

OBECNÝ POSTUP PŘÍPRAVY 1-ADAMANTYLEM SUBSTITUOVANÝCH AZOSLOUČENIN

Série azosloučenin byla připravena dle mírně pozměněného literárního postupu.¹⁰ Příslušná výchozí látka byla rozpuštěna v 1M kyselině chlorovodíkové a za účelem generace HNO₂ *in situ* přidán dusitan sodný. Reakční směs byla za stálého míchání udržována při teplotě okolo 0 °C. Tato diazotační směs byla dále přidána k připravenému vodnému roztoku uhličitanu sodného a 3-hydroxynaftalen-2,7-disulfonátu disodného. Vzniklá směs byla ponechána reagovat za intenzivního míchání při laboratorní teplotě po dobu třech hodin. Dalším krokem byla neutralizace směsi velkým přebytkem octanu sodného a zahříváním na teplotu 80 °C po dobu 3–5 hodin za vzniku jemné červené sraženiny. Filtrací za sníženého tlaku byly odděleny pevné podíly suspenze a vysušeny.

4-{2-[3-(1-Adamantylkarbonyl)fenyl]diazenyl}-3-hydroxynaftalen-2,7-disulfonát disodný (19) m-ke-ton

Titulní látka byla připravena podle obecného postupu z navážek: 200 mg (0,78 mmol) (1-adamantyl)(3-aminofenyl)methanonu (**6**), 57 mg (0,83 mmol) NaNO₂, 14 cm³ 1M HCl, 138 mg (1,30 mmol) uhličitanu sodného, 272 mg (0,78 mmol) 3-hydroxynaftalen-2,7-disulfonátu disodného a 11 cm³ vody. Čistý produkt byl získán po přečištění na sloupcové chromatografii (silikagel, systém f, systém e, systém h) ve formě červeného prášku ve výtěžku 66 mg (28 %); $t_r = < 350$ °C, rozklad; $R_f = 0,68$ (systém e).

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 1,73 (m, 6H, CH₂(Ad)); 2,00 (m, 6H, CH₂(Ad)); 2,05 (m, 3H, CH(Ad)); 7,42 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H, Ar); 7,52 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H, Ph(Ad)); 7,63 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H, Ph(Ad)); 7,88 (s, 1H, Ar); 7,97 (d, $J = 7,9$ Hz, 1 H, Ph(Ad)); 8,01 (s, 1H, Ph(Ad)); 8,17 (s, 1H, Ar); 8,44 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H, Ar) ppm. ¹³C NMR (DMSO-*d*₆): δ 27,6(CH); 36,0(CH₂); 38,6(CH₂); 46,2(C); 112,1(CH); 114,1(CH); 115,5(CH); 120,1(CH); 122,2(CH); 123,2(C); 125,3(C); 125,7(CH); 128,8(CH); 131,7(CH); 136,4(C); 139,5(C); 139,9(C); 141,8(C); 142,1(C); 148,3(C); 208,7(CO) ppm. IR (KBr): 3473–3423(bs), 2906(m), 2850(m), 1665(w), 1563(w), 1506(w), 1447(w), 1415(m), 1345(w), 1191(s), 1105(s), 1191-1105(bs), 994(w), 833(w), 800(w), 677(w), 643(w) cm⁻¹. ESI-MS *m/z* (%): 591,1 [M-Na]⁺ (15); 569,2 [M-2·Na+H]⁺ (3); 284,1 [M-2·Na]²⁺ (100).

4-{2-[4-(1-Adamantylkarbonyl)fenyl]diazenyl}-3-hydroxynaftalen-2,7-disulfonát disodný (20) p-ke-ton

Požadovaná látka byla připravena podle obecného postupu z navážek: 100 mg (0,39 mmol) (1-adamantyl)(4-aminofenyl)methanonu (**7**), 28 mg NaNO₂ (0,41 mmol), 7 cm³ 1M HCl, 69 mg (0,65 mmol) uhličitanu sodného, 136 mg (0,39 mmol) 3-hydroxynaftalen-2,7-disulfonátu disodného a 6 cm³ vody. Čistý produkt byl získán po přečištění na sloupcové chromatografii (silikagel, systém f, systém e, systém h) ve formě červeného prášku ve výtěžku 81 mg (34 %); $t_r = <350$ °C, rozklad; $R_f = 0,53$ (systém e).

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 1,73 (m, 6H, CH₂(Ad)); 1,99 (m, 6H, CH₂(Ad)); 2,05 (m, 3H, CH(Ad)); 7,78 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H, Ar); 7,83 (m, 4H, Ph(Ad)); 7,93 (s, 1H, Ar); 8,24 (s, 1H, Ar); 8,41 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H, Ar) ppm. ¹³C NMR (DMSO-*d*₆): δ 27,6(CH); 36,0(CH₂); 38,6(CH₂); 46,2(C); 117,9(C); 121,0(CH); 124,7(C); 126,4(CH); 127,1(CH); 129,2(C); 130,8(CH); 133,8(C); 136,0(CH); 138,0(C); 138,6(C); 141,3(C); 207,0(CO) ppm. IR (KBr): 3471–3421(bs), 2905(s), 2845(m), 2360(w), 1660(w), 1600(w), 1523(w), 1449(m), 1385(w), 1345(w), 1271(m), 1198(s), 1109(m), 1039(s), 987(m), 841(w), 749(w), 676(w), 645(w) cm⁻¹. ESI-MS m/z (%): 591,1 [M-Na]⁻ (2); 569,2 [M-2·Na+H]⁻ (7); 284,1 [M-2·Na]²⁻ (100).

4-{2-[3-(1-Adamantyl(hydroxy)methyl)fenyl]diazenyl}-3-hydroxynaftalen-2,7-disulfonát disodný (21)

Titulní látka byla připravena dle obecného postupu ze 100 mg (0,39 mmol) (1-Adamantyl)(3-aminofenyl)methanolu (**10**), 28 mg NaNO₂ (0,41 mmol) a 7 cm³ 1M HCl, 69 mg (0,65 mmol) uhličitanu sodného, 136 mg (0,39 mmol) 3-hydroxynaftalen-2,7-disulfonátu disodného a 6 cm³ vody. Čistý produkt byl získán po přečištění na sloupcové chromatografii (silikagel, systém f, systém e, systém h) ve formě červeného prášku ve výtěžku 118 mg (25 %; ovlivněno reziduálním octanem sodným); $t_r = <350$ °C, rozklad; $R_f = 0,66$ (systém e).

IR (KBr): 3466–3416(bs), 2924(m), 2850(m), 1569(s), 1423(m), 1384(s), 1345(w), 1200(s), 1104(s), 1039(m), 987(w), 801(w), 677(w), 662(m) cm⁻¹. ESI-MS m/z (%): 593,1 [M-Na]⁻ (6); 571,2 [M-2·Na+H]⁻ (4); 285,1 [M-2·Na]²⁻ (100).

4-{2-[4-(1-Adamantyl(hydroxy)methyl)fenyl]diazenyl}-3-hydroxynaftalen-2,7-disulfonát disodný (22)

Požadovaný produkt byl připraven dle obecného postupu ze 100 mg (0,39 mmol) (1-Adamantyl)(4-aminofenyl)methanolu (**11**), 28 mg NaNO₂ (0,42 mmol) a 7 cm³ 1M HCl, 69 (0,65 mmol) uhličitanu sodného, 136 mg (0,39 mmol) 3-hydroxynaftalen-2,7-disulfonátu disodného a 6 cm³ vody. Čistý produkt byl získán po přečištění na sloupcové chromatografii (silikagel, systém f, systém e, systém h) ve formě červeného prášku ve výtěžku 148 mg (62 %; ovlivněno reziduálním octanem sodným); $t_i = < 350$ °C, rozklad; $R_f = 0,26$ (systém e).

IR (KBr): 3469–3419(bs), 2905(m), 2848(m), 1611(m), 1565(s), 1499(w), 1427(m), 1384(s), 1347(w), 1195(m), 1105(s), 1057(m), 1040(m), 832(w), 705(w), 679(w), 660(w) cm⁻¹. ESI-MS m/z (%): 593,1 [M-Na]⁻ (7); 571,2 [M-2·Na+H]⁻ (2); 285,1 [M-2·Na]²⁻ (100).

8 ESI-IT-MS/MS ANALÝZA SUPRAMOLEKULÁRNÍCH KOMPLEXŮ TYPU CYKLODEXTRIN-AZOSLOUČENINA

ESI-MS analýzy zaměřené na studium tvorby supramolekulárních komplexů připravených azosloučenin s cyklodextriny (α - a β -) byly prováděny na hmotnostním spektrometru s iontovou pastí amaZon X vybaveného elektrosprejovým ionizačním zdrojem. Jednotlivé vzorky byly připravovány bezprostředně před samotnou analýzou.

8.1 Specifikace hmotnostního spektrometru

Název:	amaZon X (Bruker Daltonics, Brémy, Německo)
Ionizační zdroj:	elektrosprej
Hmotnostní analyzátor:	iontová past
Sušící a rozprašovací plyn:	dusík
Způsob fragmentace iontů:	kolizí indukovaná disociace (CID)
Kolizní plyn:	helium
Software:	Trap Control, Data Analysis

8.2 Parametry ESI-IT-MS analýz

Všechny analyzované vzorky v koncentraci 10 μM byly do hmotnostního spektrometru přiváděny kovovou kapilárou a následně měřeny v negativním módu. Dále jsou uvedeny nevýznamnější parametry měření:

Skenování mód:	Enhanced resolution (8 100 $m/z \cdot s^{-1}$)
Napětí na kapiláře:	+4,0 kV
Napětí na konci kapiláry:	-140 až -300 V
Tlak rozprašovacího plynu:	206 843 kPa
Průtok sušícího plynu:	6 $\text{dm}^3 \cdot \text{min}^{-1}$
Teplota sušícího plynu:	300 °C
ICC (maximální počet iontů v pasti):	200 000
Maximální akumulací čas:	20 ms
Rozpětí m/z :	50–3000
Tandemová spektra:	MS^2 , MS^3 a MS^4
Kolizí indukovaná disociace:	Cut-off (27%), amplituda 0,1 až 1,0 V

Ostatní parametry měření, jako např. zaměření se na příslušnou hodnotu m/z (provádí se pomocí tzv. SPS – SmartParameterSetting), byly nastavovány podle povahy analyzovaného vzorku bezprostředně před daným měřením.

III. VÝSLEDKY A DISKUZE

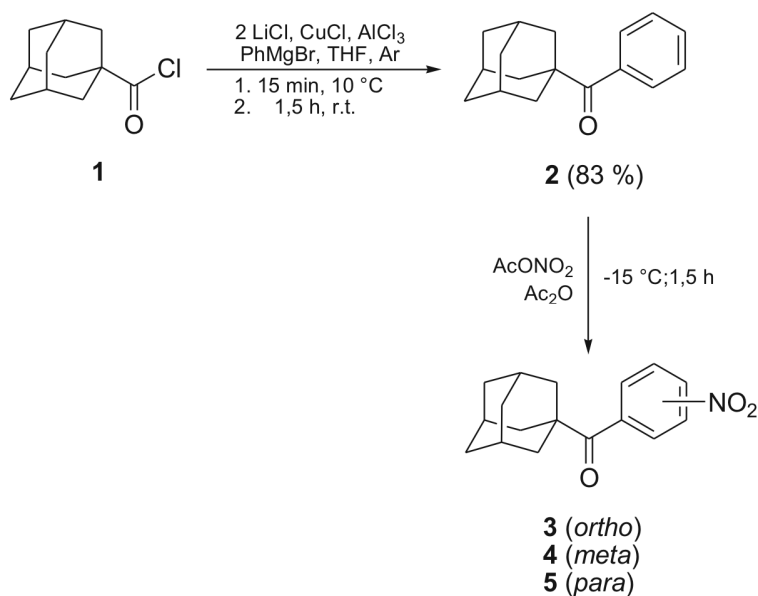
9 SYNTÉZA A STRUKTURA AROMATICKÝCH AMINŮ SUBSTITUOVANÝCH 1-ADAMANTYLEM

Jak již bylo zmíněno v úvodu experimentální části, výsledky a diskuze jsou věnovány pouze sloučeninám připravovaným v rámci této diplomové práce. Avšak pro lepší přehlednost a logickou návaznost syntéz jsou ve schématech uvedeny všechny látky jednotlivých kroků. Co se týče látek v uvedených v rámci kapitoly 8, jedná se již o známé látky s potvrzenou strukturou,⁴² jež byly připravovány jako výchozí látky pro sérii sloučenin uvedených v kapitole 9.

9.1 Syntéza (1-adamantyl)(fenyl)methanonu

Přípravě sloučeniny **2** předcházela chlorace adamanatan-1-karboxylové kyseliny, jež byla získána z komerčních zdrojů v analytické kvalitě. Syntéza sloučeniny **1** nebyla součástí diplomové práce, pro reakci uvedenou na **Schématu 16** byla látka **1** dostupná z laboratorních zásob.

Schéma 16



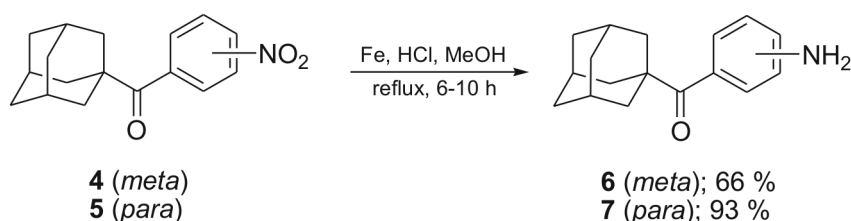
Látka **2** byla připravena arylací sloučeniny **1** Grignardovým činidlem (fenylmagnesium-bromidem), za použití třech různých katalyzátorů – LiCl, CuCl a AlCl₃ v prostředí bezvodého tetrahydrofuranu a inertní atmosféry argonu. GC-EI-MS analýzou bylo zjištěno, že kromě požadované látky vzniká v reakční směsi také vedlejší cross-couplingový produkt zastoupený v surové směsi dle GC v relativním množství 3 %.

Zmíněný vedlejší produkt byl ze surové směsi izolován pomocí sloupcové chromatografie (silikagel; petrolether) a posléze, s použitím hmotnostní spektrometrie a infračervené spektroskopie, identifikován jako bifenyl. Požadovaný produkt byl získán v relativně vysokém výtěžku 85 %. Struktura látky **2** byla prokázána metodami infračervené spektroskopie, hmotnostní spektrometrie a nukleární magnetické rezonance, přičemž získaná data se shodovala s literárními údaji.^{40, 41}

9.2 Příprava (1-adamantyl)(aminofenyl)ketonů

Výchozí (1-adamantyl)(nitrofenyl)ketony **4** a **5** pro přípravu aminoderivátů **6** a **7** byly získány z laboratorních zásob. Nutno podotknout, že se jednalo o směs tří regioisomerů (*ortho/meta/para*), získanou nitrací sloučeniny **2**, kterou bylo nezbytné rozdělit vhodnou separační technikou, a sice sloupcovou chromatografií (silikagel; petrolether/ethyl-acetát, 8/1, v/v). *Meta* či *para* substituovaná nitro skupina na aromatickém jádře výchozích látek **4**, respektive **5**, uvedených na **Schématu 17**, byla redukována vodíkem generovaným *in situ* prostřednictvím velmi jemného práškového železa a kyseliny chlorovodíkové v methanolu (1/1, v/v). Požadované sloučeniny byly získány po přečištění na sloupcové chromatografii ve výtěžku 66 % (sloučenina **6**), resp. 93 % (sloučenina **7**) a jejich struktura byla potvrzena běžnými analytickými metodami (IR, MS a NMR).

Schéma 17

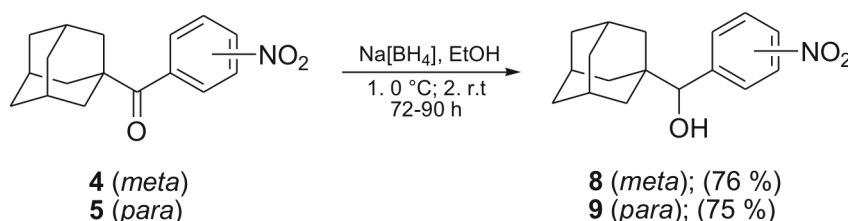


V hmotnostních spektrech sloučenin **5** a **6**, získaných metodou GC-EI-MS, byly v obou případech nalezeny signály o m/z odpovídající molekulovému iontu příslušného ketonu (m/z 255). V obou případech vznikaly rovněž ionty o m/z 135 (1-adamantyl, Ad) a m/z 120 (M^+ -Ad), jež se však podstatně lišily svojí intenzitou. Zatímco v EI-MS spektru sloučeniny **6** vystupoval jako základní pík ion o m/z 135, tak v případě *para* substituovaného aromatického jádra sloučeniny **7** to byl ion o m/z 120. Z uvedených údajů lze usuzovat, že pouhá změna polohy aminoskupiny na aromatickém jádře sloučenin **6** a **7** hraje významnou roli ve vztahu k pozorované fragmentaci těchto látek.

9.3 Příprava (1-adamantyl)(nitrofenyl)alkoholů

Prvním krokem vedoucím k přípravě sloučenin **10** a **11** (Schéma 19) byla selektivní redukce karbonylové skupiny výchozích (1-adamantyl)(nitrofenyl)ketonů **4** a **5** za vzniku odpovídajících hydroxyderivátů **8** a **9**. Jako selektivní redukční činidlo byl použit tetrahydroboritan sodný. Za podmínek uvedených na Schématu 18 a po přečištění surového produktu na sloupcové chromatografii byly získány požadované látky **8** a **9** ve výtěžku 76 %, respektive 75 %. Struktura látek **8** a **9** byla potvrzena pomocí infračervené spektroskopie, hmotnostní spektrometrie a nukleární magnetické rezonance.

Schéma 18



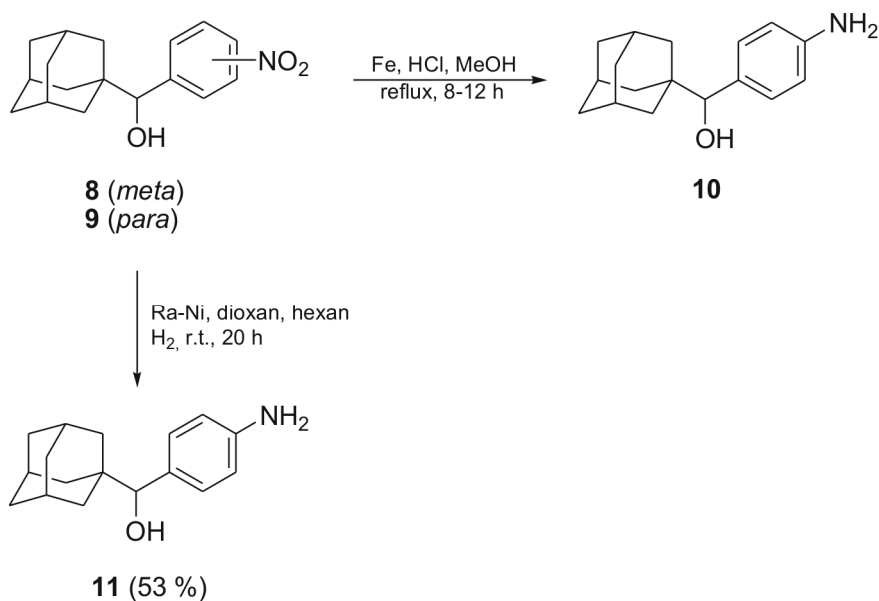
V infračervených spektrech sloučenin **8** a **9** byly, ve srovnání se spektry látek **4** a **5**, pozorovány dvě základní odlišnosti, poukazující na úspěšně provedenou redukci karbonylové funkční skupiny na skupinu hydroxylovou, která byla v IR spektrech sloučenin **8** a **9** doprovázena vznikem silného širokého pásu v oblasti 3560–3565 cm^{-1} . Redukce karbonylové skupiny byla rovněž potvrzena pomocí ^{13}C NMR, kdy ve spektrech látek **8** a **9** nebyl pozorován signál typický pro atom uhlíku pocházející z karbonylové skupiny (cca 200–210 ppm). Taktéž v hmotnostních spektrech připravených (1-adamantyl)(nitrofenyl)alkoholů byl nalezen ion odpovídající předpokládané molekulové hmotnosti (m/z 287). Nutno podotknout, že relativní zastoupení molekulového iontu bylo menší než 1 %, což není u sloučenin tohoto typu (obsahujících hydroxylovou skupinu) nijak překvapivé.

9.4 Redukce (1-adamantyl)(4-nitrofenyl)methanolu

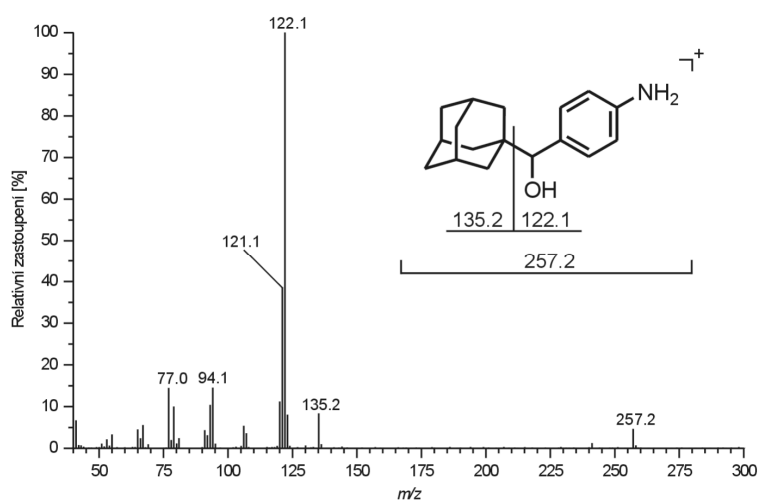
V rámci diplomové práce nebyla sloučenina **10** připravována a pro syntézu azosloučeniny **21** (kapitola 8.2) byla získána z laboratorních zásob. Látka **11** byla připravena katalytickou hydrogenací na Ra-Ni v dioxanu/hexanu, kdy byla nitroskupina výchozí látky **9** selektivně redukována na aminoskupinu požadovaného produktu reakce **11**. Při pohledu na Schéma 19 se může naskytnout otázka, proč k redukci nitroskupin

výchozích polohových izomerů byla použita jiná redukční činidla. Při redukcí výchozí látky **9** stejnými činidly použitými při redukcí látky **8** dochází u látky **9** ke vzniku methoxyderivátu na uhlíku, na němž je vázána hydroxylová skupina,¹⁷ tudíž byl v tomto případě zvolen jako vhodný katalyzátor reakce Ra-Ni.

Schéma19



Na **Obrázku 10** je znázorněno hmotnostní spektrum sloučeniny **11**, získané metodou GC-EI-MS. Z navržené fragmentace je patrné, že dochází ke štěpení vazby C–C za vzniku dvou iontů, a sice m/z 122 (M^+ -Ad) a m/z 135 (Ad^+). V hmotnostním spektru byl rovněž nalezen molekulový ion sloučeniny **11** (m/z 257).

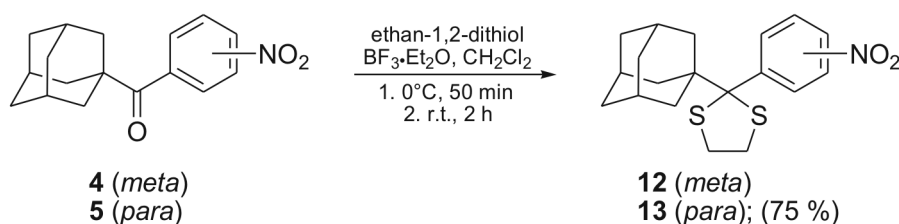


Obrázek 10: EI-MS spektrum a navržená fragmentace sloučeniny **11**.

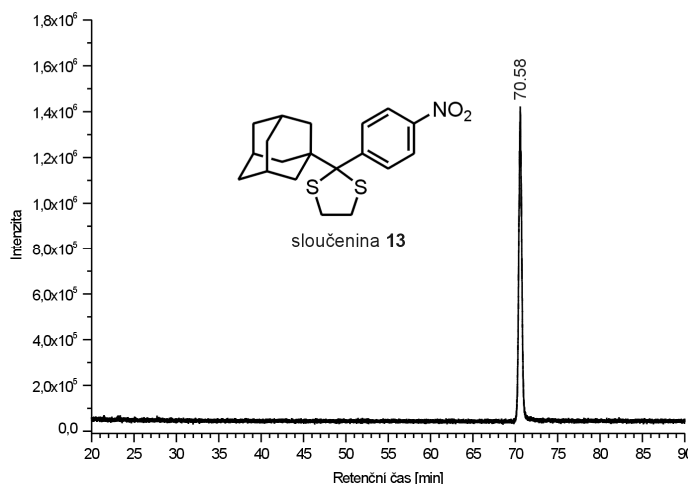
9.5 Reakce (1-adamantyl)(4-nitrofenyl)methanonu s ethan-1,2-dithiolem

Titulní reakce je první ze série tří reakcí vedoucích k finálnímu produktu **17** (Schéma 22). Níže popsany sled reakcí byl zvolen s ohledem na fakt, že dříve prováděné pokusy o přímou redukci obou funkčních skupin v jednom kroku, tedy karbonylové a nitroskupiny, nebyly úspěšné.¹⁷ V prvním kroku byla výchozí sloučenina **5** podrobena reakci s ethan-1,2-dithiolem v dichlormethanu za přítomnosti $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. Surový produkt byl, po promytí 5% roztokem hydroxidu sodného a následným odpaření organického podílu za vakua, překrystalován ze směsi dichlormethan/hexan. Požadovaný produkt **13** byl získán v odpovídající čistotě a výtěžku 75 %. Struktura sloučeniny **13** byla opět potvrzena běžnými spektrálními metodami (IR, MS, NMR).

Schéma 20



Na **Obrázku 11** je zobrazen výsledek analýzy GC-MS potvrzující chromatografickou čistotu sloučeniny **13**. V EI-MS spektru této látky byl signál odpovídající molekulovému iontu (m/z 361) sice detekován, nicméně intenzita tohoto signálu činila jen 2 %. Relativně málo zastoupen byl rovněž iont o m/z 315 vznikající ztrátou NO_2 z původní molekuly. Základním píkem v EI-MS spektru sloučeniny **13** byl signál o m/z 35, náležící 1-adamantylu.

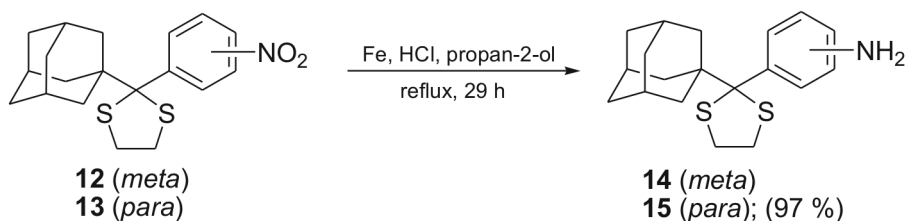


Obrázek 11: GC-MS sloučeniny **13**.

9.6 Redukce 2-(1-adamantyl)-2-(4-nitrofenyl)-1,3-dithiolanu

Dalším krokem byla redukce nitroskupiny sloučeniny **13** na aminoskupinu produktu **15**, kdy bylo pro generaci redukčního agens – vodíku využito jemného práškového železa v kyselině chlorovodíkové (Schéma 21). Na rozdíl od reakcí uvedených na Schématu 17 a 19 byl jako rozpouštědlo zvolen propan-2-ol, a to z důvodu nižší alkylační schopnosti ve srovnání s ethanolem. Čistý produkt ve velmi vysokém výtěžku 97 % byl získán přečištěním surové směsi na sloupcové chromatografii a jeho struktura potvrzena běžnými instrumentálními analytickými metodami (IR, MS, NMR).

Schéma 21



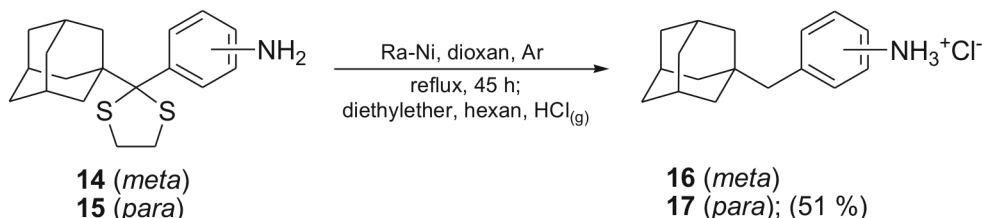
V jednodimenzionálním vodíkovém NMR spektru sloučeniny **15** byl, vyjma signálů náležících atomům vodíku pocházejících z adamantanového skeletu (1,51–1,95 ppm), dithiolanového kruhu (2,96–3,25 ppm) a dvou dubletů patřících atomům vodíku z benzenového kruhu (6,51, resp. 7,55 ppm), pozorován také široký singlet rezonující v oblasti 4,10 ppm. Tento signál potvrzuje přítomnost aminoskupiny vzniklé redukcí nitroskupiny sloučeniny **13**. Sloučenina **15** byla rovněž analyzována metodou GC-EI-MS, kdy retenční čas této látky za daných podmínek (viz kapitola 5) činil 51,8 minuty. V hmotnostním spektru byl jako základní pík pozorován signál o m/z 196 odpovídající neutrální ztrátě 1-adamantylu ze sloučeniny **15**.

9.7 Mozingova desulfurizace 2-(1-adamantyl)-2-(4-aminofenyl)-1,3-dithiolanu

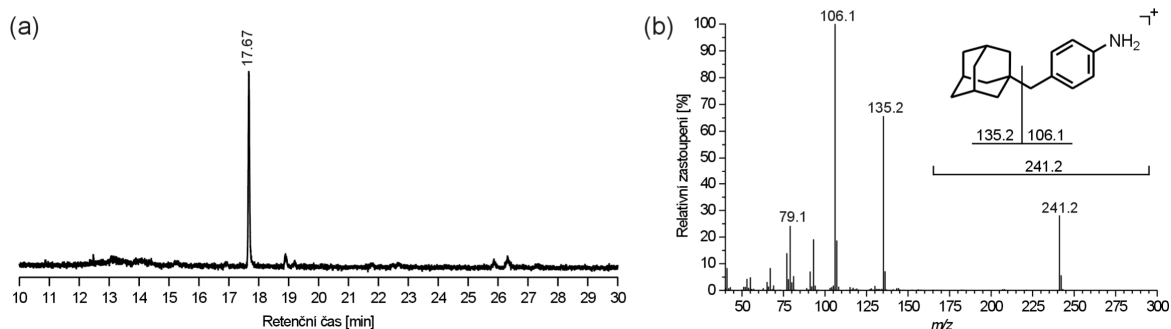
Posledním krokem nezbytným k získání požadovaného aminu **17** byla desulfurizace sloučeniny **15**, katalyzovaná Ra-Ni v dioxanu pod ochrannou atmosférou argonu. Ra-Ni v tomto případě způsobuje štěpení vazeb mezi atomy uhlíku a síry. Dle analýzy z GC-EI-MS surové směsi docházelo při reakci nejen k desulfurizaci za vzniku předpokládaného produktu **17**, ale také k desulfurizaci a zároveň deaminaci výchozí látky za vzniku

vedlejšího produktu 1-benzyladamantanu, jehož relativní zastoupení v reakční směsi činilo 15 %. Čistý produkt **17** byl získán rozpuštěním surové směsi v hexanu/diethyletheru (1/1, v/v) a zavedením plynného bezvodého chlorovodíku do vzniklého roztoku.

Schéma 22



Struktura a čistota sloučeniny **17** byla potvrzena běžnými spektrálními metodami, např. plynovou chromatografií s hmotnostní detekcí (**Obrázek 12**). V hmotnostním spektru sloučeniny **17** získaného metodou GC-EI-MS (**Obrázek 12b**) byl nalezen signál o m/z 241 odpovídající molekulovému iontu. Fragmentace tohoto signálu poskytuje dva produktové ionty vznikající odštěpením 1-adamantylu z původní molekuly za vzniku signálů o m/z 135 (Ad) a m/z 106 (M^+ -Ad). V alifatické oblasti ^1H NMR spektra sloučeniny **17** nerezonovaly jen atomy vodíku pocházející s adamantanového skeletu (1,42–1,89 ppm), ale v oblasti 2,37 ppm byl rovněž nalezen singlet náležící atomů vodíku spojujících adamantanový skelet s benzenovým kruhem (AdCH_2Ph). Dále byly ve spektru pozorovány dva dublety pocházející z aromatického jádra (7,18 a 7,38 ppm). V oblasti 10,48 ppm pak rezonoval signál, jehož integrací bylo zjištěno, že odpovídá třem atomům vodíku. Tento signál byl tedy identifikován jako skupina NH_3^+ , čímž bylo potvrzeno, že připravený amin **17** byl úspěšně převeden na odpovídající anilium-chlorid. Látka **17** byla připravena jako výchozí látka (spolu se sloučeninou **16**) pro syntézy dalších dvou zamýšlených azosloučeniny, jež nebyly z časových důvodů realizovány.



Obrázek 12: Potvrzení struktury sloučeniny **17** metodou GC-MS; (a) část chromatogramu, (b) hmotnostní spektrum.

10 AZOSLOUČENINY S ADAMANTANOVÝM MOTIVEM

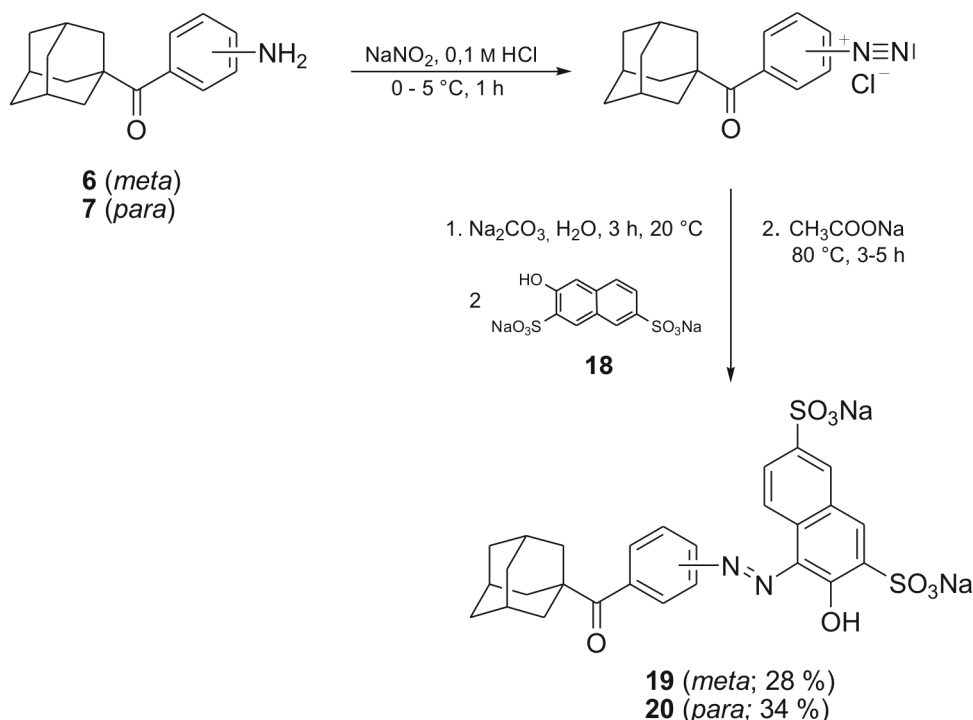
10.1 Syntéza 1-adamantylem substituovaných azosloučenin

Druhým typem připravovaných látek byla série sulfonovaných azosloučenin substituovaných 1-adamantylem.

V prvním případě (**Schéma 23**) byly výchozími látkami pro diazotační reakce 1-adamantyl(aminofenyl)ketony **6** a **7**, ve druhém případě (**Schéma 24**) 1-adamantyl(aminofenyl)alkoholy **10** a **11**. 3-Hydroxynaftalen-2,7-disulfonát disodný **18** a ostatní činidla, použitá při diazotačních či kopulačních reakcích, byla zakoupena z komerčních zdrojů v analytické kvalitě. Výchozí látka **10** byla získána z laboratorních zásob.

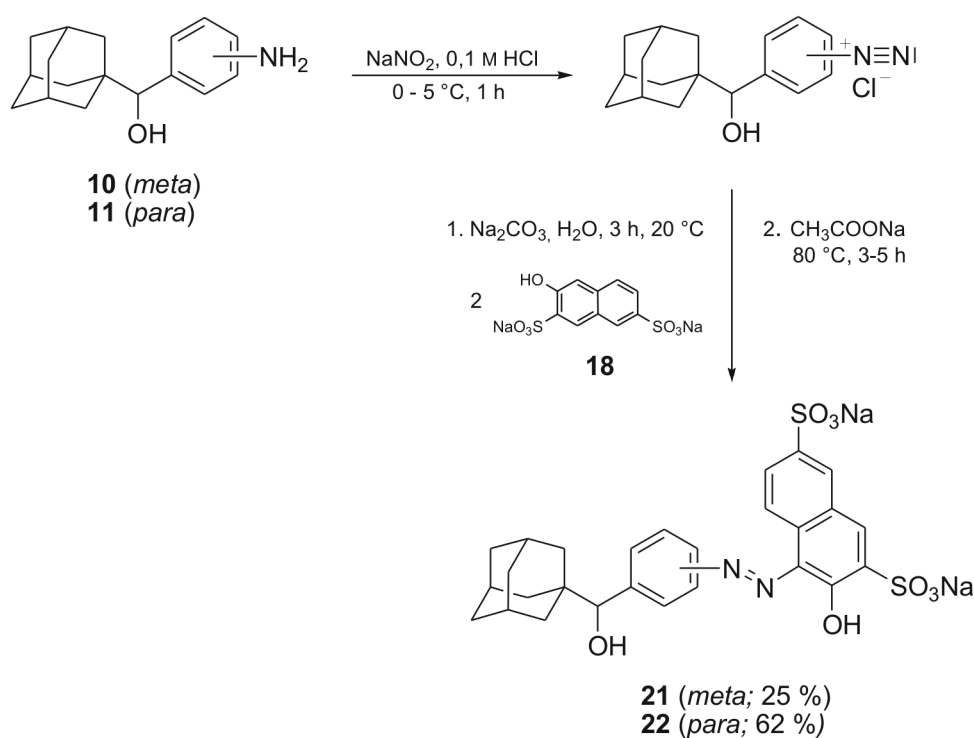
Všechny čtyři výchozí aminy **6**, **7**, **10** a **11** byly postupně podrobeny jednotlivým diazotačním reakcím, vždy v prostředí kyseliny chlorovodíkové a dusitanu sodného za vzniku příslušných diazoniových solí, jež byly následně přidány ke kopulačním směsím vodného roztoku uhličitanu sodného a sloučeniny **18** a povařeny se značným nadbytkem octanu sodného. Výsledkem všech čtyř reakcí byl cihlově červený surový produkt, jenž byl izolován filtrací za sníženého tlaku.

Schéma 23



Čistý produkt **19** a **20** byl získán několikanásobnou purifikací surového produktu na sloupcové chromatografii a jeho struktura byla potvrzena běžnými spektrálními metodami (IR, ESI-MS, NMR). Důvodem nízkých výtěžků – 28 % v případě azosloučeniny **19** a 34 % u azosloučeniny **20** – je nejspíš fakt, že rozpustnost výchozích aminů **6** a **7** v kyselině chlorovodíkové nebyla ideální a surový produkt byl izolován v relativně malém množství, kdy filtraci přes fritu provázely komplikace, a to zvláště kvůli značné jemnosti filtrovaného materiálu.

Schéma 24



V obou případech reakcí uvedených na **Schématu 24** nebyla rozpustnost výchozích aromatických aminů **10** a **11** zcela uspokojivá a, stejně jako v případě azosloučenin **19** a **20**, došlo k opakovanému přečištění surového produktu pomocí sloupcové chromatografie. Ani několikanásobnou purifikací na sloupcové chromatografii nedošlo k zisku zcela čistého produktu, již pouhým okem bylo zřetelné, že azosloučeniny **21** a **22** jsou znečištěny značným reziduem octanu sodného. Odstranění této nechtěné látky bude předmětem dalšího studia.

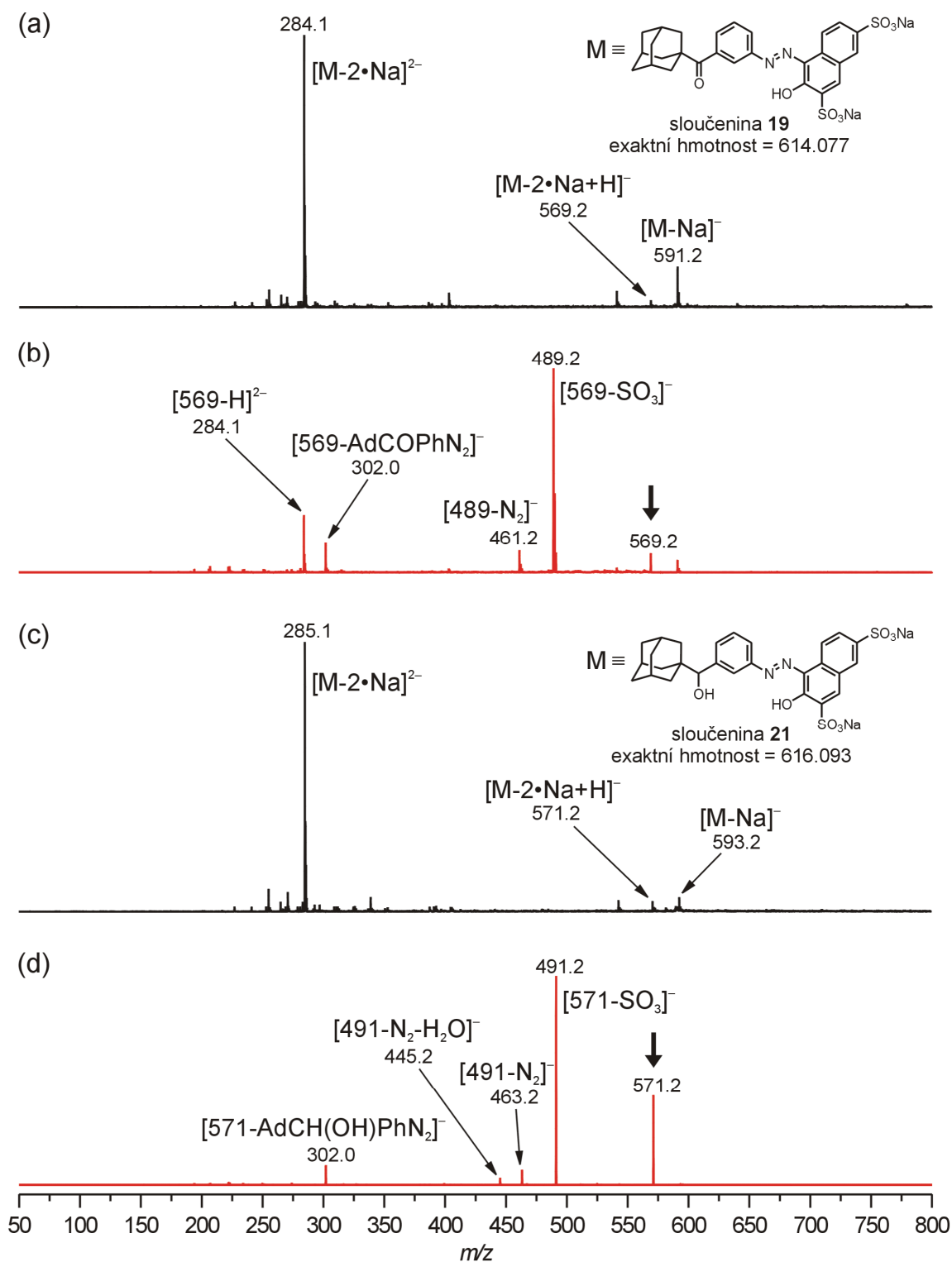
Reakce s aminy **16** a **17**, které obsahují mezi adamantanový motivem a aromatickým jádrem methylenovou skupinu, nebyly provedeny z časových důvodů.

10.2 Určení struktury připravených azosloučenin

Strukturní charakteristika azosloučenin, jejichž syntéza je popsána na **Schématu 23** a **24**, byla provedena pomocí běžně používaných instrumentálních metod. Konkrétně se jednalo o infračervenou spektroskopii, hmotnostní spektrometrii a nukleární magnetickou rezonanci (sloučeniny **19** a **20**). Všechny připravené azosloučeniny byly rovněž podrobeny analýze pomocí UV/Vis spektroskopie.

Prostřednictvím infračervené spektroskopie nelze strukturu připravené látky určit zcela s jistotou. Nicméně, na základě charakteristických vlnočtů jednotlivých funkčních skupin, je možné díky této metodě usuzovat, zda se příslušná skupina v molekule nachází či nikoliv. V případě sloučenin **19–22** lze bezpochyby za nejvýznamnější považovat azoskupinu. Z literárních údajů vyplývá, že azoskupina by měla poskytovat silný pás s vlnočtem v rozmezí 1550–1570 cm^{-1} .⁴³ Ve spektrech všech analyzovaných látek byla přítomnost azoskupiny pomocí zmíněné techniky prokázána. Tento typický pás byl u jednotlivých azosloučenin pozorován v oblastech s následujícími vlnočty: sloučenina **19** (1563 cm^{-1}), sloučenina **20** (1552 cm^{-1}), sloučenina **21** (1569 cm^{-1}) a sloučenina **22** (1564 cm^{-1}). Existence této skupiny byla potvrzena také přítomností dalšího charakteristického pásu s vlnočtem okolo 1190 cm^{-1} .

Další metodou, která byla při určování struktury připravených azosloučenin využita, je hmotnostní spektrometrie. Veškeré analýzy se prováděly na hmotnostním spektrometru s iontovou pastí, což znamená, že v průběhu jednotlivých analýz mohlo být změřeno nejen spektrum prvního řádu, ale také spektra řádů vyšších (MS^n). Jednotlivé vzorky byly, vzhledem k jejich chemické struktuře, analyzovány pouze v negativním módu. Ve spektrech prvního řádu všech analyzovaných látek byly pozorovány tři signály, jeden dvakrát záporně nabitý a dva jedenkrát záporně nabité. Struktury odpovídající těmto iontům byly navrženy na základě studia tandemových spekter, která byla získána fragmentací jednotlivých iontů. Nejintenzivnějším signálem byl ve všech případech dvakrát záporně nabitý iont odpovídající struktuře $[\text{M}-2\cdot\text{Na}]^{2-}$. Tento signál byl doprovázen dalšími dvěma ionty, a sice $[\text{M}-2\cdot\text{Na}+\text{H}]^-$ a $[\text{M}-\text{Na}]^-$. Hmotnostní spektra prvního řádu sloučenin **19** a **21** jsou uvedena na **Obrázcích 13a, c**.

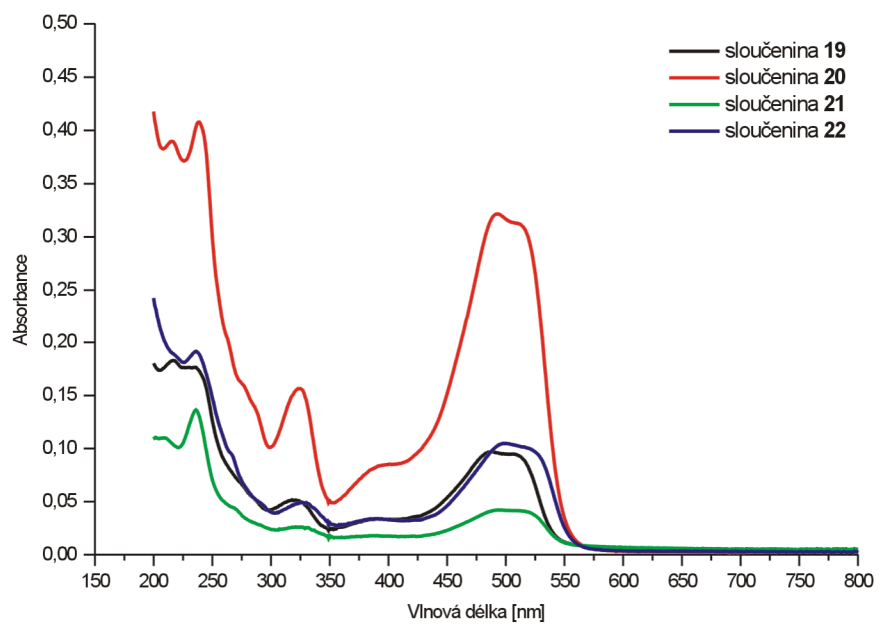


Obrázek 13: ESI-MS spektra sloučenin **19** a **20**; (a) spektrum prvního řádu sloučeniny **19**, (b) ESI-MS/MS spektrum iontu o m/z 569, (c) spektrum prvního řádu sloučeniny **21**, (d) ESI-MS/MS spektrum iontu o m/z 571.

ESI-MS/MS spektra, získaná izolací a následnou fragmentací iontu $[M-2\cdot Na+H]^+$ sloučenin **19** a **21**, jsou poté znázorněna na **Obrázcích 13b, d**. V případě azosloučenin, obsahujících mezi adamantanovým skeletem a benzenovým kruhem karbonylovou skupinu (látky **19** a **20**), byly pozorovány tři fragmentační cesty: (a) odtržení skupiny SO_3 za vzniku signálu $489 m/z$, který dále podléhal ztrátě molekuly dusíku (N_2), čímž došlo k tvorbě iontu $461 m/z$; (b) štěpení iontu $569 m/z$ mezi azoskupinou a naftalenovým kruhem za vzniku iontu $302 m/z$; (c) deprotonace iontu $569 m/z$ doprovázená tvorbou dvakrát záporně nabitého iontu o m/z 284. V případě sloučenin **21** a **22**, obsahujících namísto karbonylové skupiny hydroxylovou, nebyla pozorována fragmentační dráha „c“, ale v rámci fragmentační cesty „a“ docházelo k neutrální ztrátě molekuly vody z produktového iontu $491 m/z$ $[571-SO_3]^-$ za vzniku iontu o m/z 445.

NMR spektra byla do této chvíle změřena pouze pro sloučeniny **19** a **20**. V protonových spektrech se v „alifatické oblasti“ nacházejí signály atomů vodíku pocházejících z adamantanového skeletu (1,73–2,05 ppm). V oblasti „aromatické“ (7,40–8,46 ppm u sloučeniny **19** a 7,77–8,42 ppm u sloučeniny **20**) pak rezonují atomy vodíku pocházející jak z benzenového tak z naftalenového kruhu. ^{13}C NMR spektra poskytují v oblasti 27,6–46,2 ppm čtyři sady signálů odpovídající atomům uhlíku z adamantanového skeletu. Atom uhlíku pocházející z karbonylové skupiny vázané mezi adamantanovým motivem a benzenovým kruhem rezonoval v oblasti 208,7 ppm (sloučenina **19**), resp. 207,0 ppm (sloučenina **20**).

UV/Vis spektroskopii byla získána čtyři elektronová spektra azosloučenin **19**, **20**, **21** a **22** ve vodě (spodní mez $\lambda = 190$ nm; $c = 0,1$ mg·10 cm⁻³), naměřená při laboratorní teplotě, jež jsou znázorněna na **Obrázku 14**. Spektrum každé z těchto čtyř červeně zbarvených azosloučenin obsahuje dva významné pásy ve viditelné oblasti elektromagnetického záření. Ze struktury azosloučenin lze usuzovat, že první vlnová délka maxima pásu odpovídá chromoforu azoskupiny $N=N$ (charakteristická $\lambda_{max} = 340$ nm; $n \rightarrow \pi^*$),⁴⁴ druhá vlnová délka maxima pásu, jež se skládá ze dvou složek, náleží dvěma chromoforům $C=S$ (charakteristická $\lambda_{max} = 500$ nm; $n \rightarrow \pi^*$).⁴⁴



Obrázek 14: Elektronová absorpční spektra azosloučenin ve vodě.

11 STUDIUM KOMPLEXACE PŘIPRAVENÝCH AZOSLOUČENIN S CYKLODEXTRINY

Schopnost připravených azosloučenin vytvářet supramolekulární komplexy s α - a β -cyklodextrinem byla studována pomocí hmotnostní spektrometrie a izotermální titrační kalorimetrie.

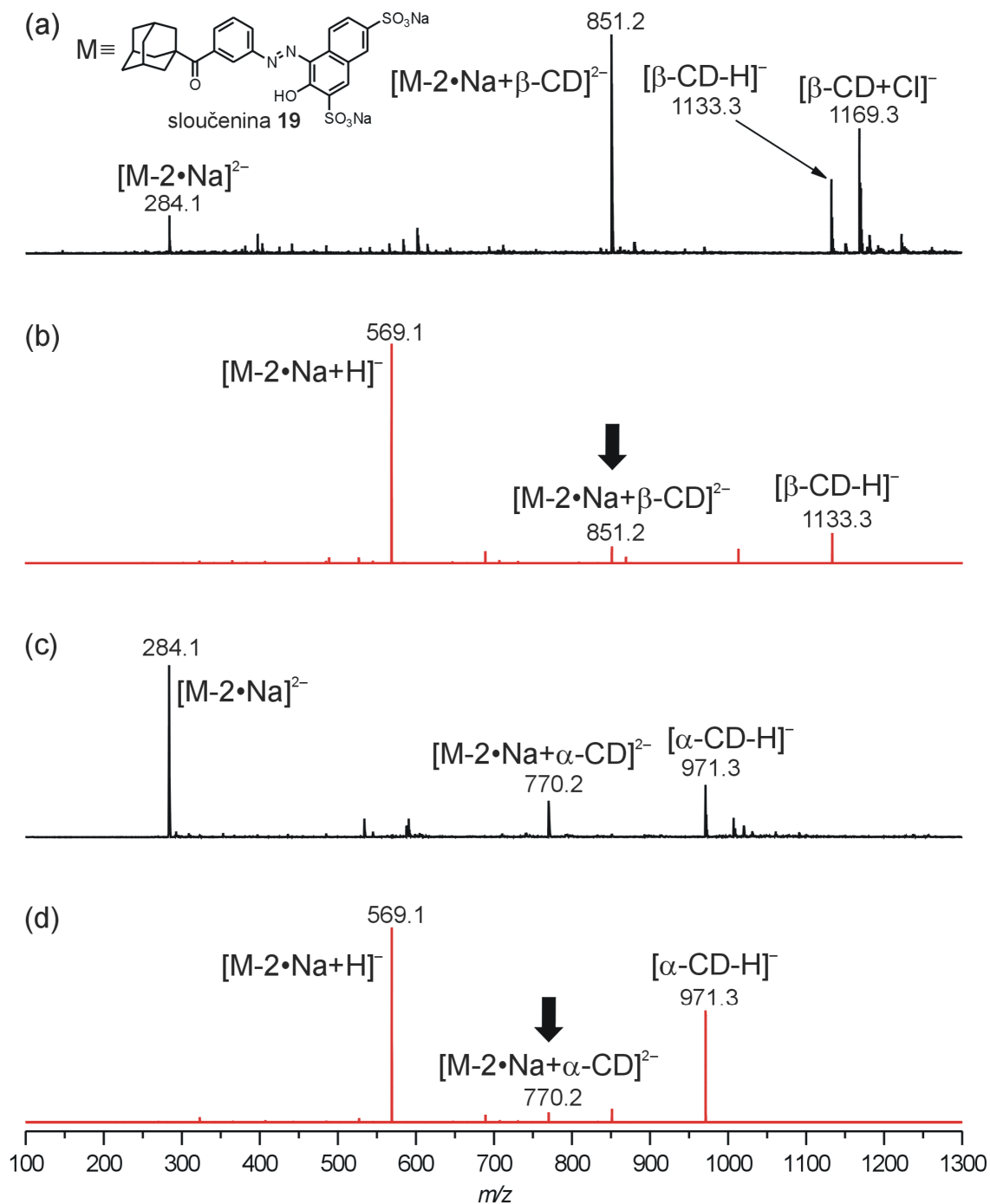
11.1 Hmotnostní spektrometrie

ESI-MS spektra všech studovaných typů komplexů byla změřena, s ohledem na chemickou povahu sloučenin **19–22**, v negativním módu. Každá sloučenina byla nejprve analyzována ve směsi s β -cyklodextrinem, a poté také s hostitelskou molekulou obsahující o jednu glukózovou jednotku méně, tedy α -cyklodextrinem.

Ve spektrech prvního řádu všech analyzovaných komplexů typu β -CD·azosloučenina byly nalezeny tři významné signály, které byly později (na základě ESI-MS/MS spekter) charakterizovány následujícím způsobem: (a) dvakrát nabitý iont o hodnotě m/z 284 odpovídající molekule hosta postrádajícího dva atomy sodíku $[M-2\cdot Na]^{2-}$; (b) jedenkrát nabitý signál deprotonované hostitelské makromolekuly (m/z 1133 $[\beta\text{-CD-H}]^-$, resp. m/z 971 $[\alpha\text{-CD-H}]^-$); (c) posledním významným byl dvakrát nabitý signál o m/z 851, příp. m/z 852, který odpovídá komplexu typu $[M-2\cdot Na+\beta\text{-CD}]^{2-}$. Pro jednodušší orientaci jsou jednotlivé signály, spolu s vypočítanou a experimentálně naměřenou hodnotou m/z přehledně uvedeny v **Tabulce 2**. Z **Obrázku 15a** je patrné, že kromě tří výše zmíněných signálů, byl ve spektru prvního řádu sloučeniny **19** s β -CD detekován rovněž iont o m/z 1169 náležící chloridovému aduktu hostitelské molekuly $[\beta\text{-CD+Cl}]^-$. Izolací a následnou fragmentací iontu $[M-2\cdot Na+\beta\text{-CD}]^{2-}$ došlo uvolnění molekuly hosta z kavity hostitele za vzniku dvou produktových iontů, a sice $[M-2\cdot Na+H]^-$ a $[\beta\text{-CD-H}]^-$ (**Obrázek 15b**).

Tabulka 2: Výsledky ESI-MS analýz sloučenin **19–22** s β -cyklodextrinem.

azosloučenina	Exaktní hmotnost					
	$[M-2\cdot Na]^{2-}$		$[M-2\cdot Na+\beta\text{-CD}]^{2-}$		$[\beta\text{-CD-H}]^-$	
	vyp.	exp.	vyp.	exp.	vyp.	exp.
19	284,1	284,1	851,2	851,2	1333,4	1333,3
20	284,1	284,1	851,2	851,2	1333,4	1333,3
21	285,1	285,2	852,2	852,2	1333,4	1333,4
22	285,1	285,1	852,2	852,2	1333,4	1333,3



Obrázek 15: ESI-MS spektra komplexu sloučeniny **19** s α - a β -CD; (a) spektrum prvního řádu komplexu β -CD·**19**, (b) ESI-MS/MS spektrum iontu o m/z 851, (c) spektrum prvního řádu komplexu α -CD·**19**, (d) ESI-MS/MS spektrum iontu o m/z 770.

Ve spektrech prvního řádu komplexů azosloučenin s α -cyklodextrinem byly pozorovány stejné typy signálů jako v případě komplexace s β -CD (Obrázek 15c, Tabulka 3). Jediným, avšak poměrně výrazným, rozdílem v porovnání s komplexy

β -CD-azosloučenina tak byla intenzita iontu $[M-2\cdot Na+\alpha-CD]^{2-}$. Tato skutečnost představovala primární podnět pro další studium pozorovaných komplexů.

Tabulka 3: Výsledky ESI-MS analýz sloučenin **19–22** s α -cyklodextrinem.

azosloučenina	Exaktní hmotnost					
	$[M-2\cdot Na]^{2-}$		$[M-2\cdot Na+\alpha-CD]^{2-}$		$[\alpha-CD-H]^+$	
	vyp.	exp.	vyp.	exp.	vyp.	exp.
19	284,1	284,1	770,2	770,2	971,3	971,3
20	284,1	284,1	770,2	770,1	971,3	971,2
21	285,1	285,2	771,2	771,2	971,3	971,3
22	285,1	285,1	771,2	771,2	971,3	971,3

Pro zjištění stability jednotlivých typů komplexů byla provedena série experimentů, při nichž byl iont $[M-2\cdot Na+CD]^{2-}$ izolován a následně postupně fragmentován za podmínek kolizí indukované disociace (CID) takovým způsobem, že v každém kroku byla zvýšena kolizní energie o 0,5 amplitudy, a to v intervalu 0–1,0. V průběhu zvyšování kolizní energie docházelo zcela přirozeně ke snižování intenzity fragmentovaného iontu a vzniku iontů produktových. Ze získaných dat byl dále určován tzv. iontový výtěžek představující vhodné kvantitativní měřítko sloužící k vyhodnocení efektivity fragmentace.^{45, 46} Ionový výtěžek je definován následujícím vztahem:

$$IV = \frac{I_F}{I_F + \sum I_P} \quad (3.6)$$

kde:

IV ... iontový výtěžek

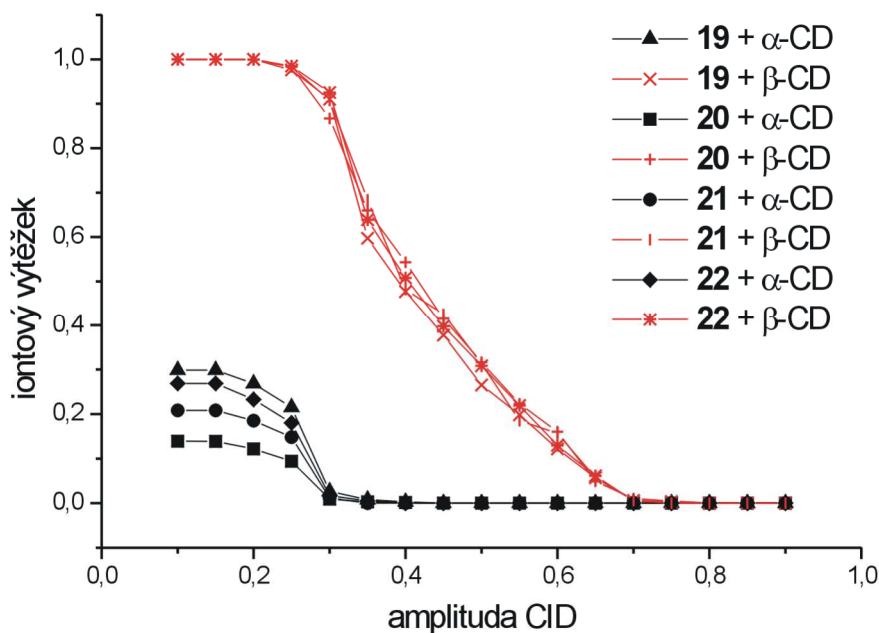
I_F ... intenzita fragmentovaného iontu

$\sum I_P$... suma intenzit všech produktových iontů

Významnou roli při studiích tohoto typu představuje rovněž stanovení charakteristické kolizní energie. Jedná se o takovou hodnotu kolizní energie, při níž se intenzita fragmentovaného iontu rovná součtu intenzit všech iontů produktových, tj. při 50% fragmentaci.

Naměřená a následně zpracovaná data byla vynesena do grafu (**Obrázek 16**), z něhož je na první pohled patrné, že při fragmentaci komplexů azosloučenin s β -CD musela být dodána podstatně větší kolizní energie než v případě komplexů s α -CD. Zatímco

při fragmentaci komplexů β -CD-azosloučenina docházelo k postupnému poklesu intenzity fragmentovaného iontu, kdy se hodnota charakteristické kolizní energie pohybovala v rozmezí amplitudy 0,40–0,42, pak u komplexů azosloučenin s α -CD došlo při amplitudě 0,25 ke strmému poklesu intenzity fragmentovaného iontu k nulovým hodnotám. Z výše uvedeného vyplývá, že komplexy typu β -CD-azosloučenina vykazují o poznání vyšší stabilitu v porovnání s agregáty α -CD-azosloučenina.

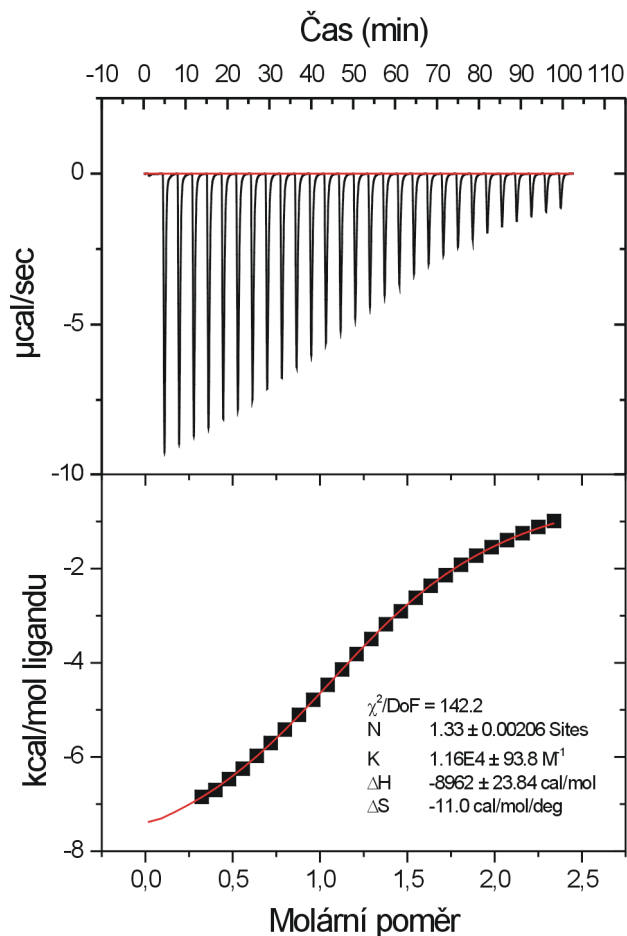


Obrázek 16: Stanovení iontového výtěžku komplexů CD-azosloučenina.

11.2 Izotermální titrační kalorimetrie

Série připravených azosloučenin byla podrobena také experimentům na izotermálním titračním kalorimetru. Byly provedeny pokusy o studium termodynamických parametrů komplexačních reakcí mezi hostitelem a hostem, kdy hostitelskou makromolekulu představoval β -cyklodextrin a roli hostitele zastávaly jednotlivé sulfonované azosloučeniny.

Jako první byla provedena titrace β -CD, kdy ligandem byla azosloučenina **20**, v DMSO/H₂O (2/3, v/v), při teplotě 303,16 K.



Obrázek 17: Komplex β -CD·azosloučenina **20**.

Na **Obrázku 17** je uveden výsledek ITC analýzy azosloučeniny **20** s β -CD za tvorby komplexu se stechiometrií 1 : 1. V horní části obrázku jsou znázorněna surová data, jež vystihují závislost změny tepelné kapacity na čase. Nejvyšší hodnoty nabývá signál na počátku titrace, kdy se v cele přístroje nacházel ještě relativně velký nadbytek hostitelských makromolekul, tj. β -CD. V průběhu titrace docházelo k postupnému obsazování jednotlivých vazebných míst hostitelů, až k nasycení všech vazebných míst ligandem, což mělo za následek odpovídající pokles hodnoty signálu. Dolní část obrázku poté znázorňuje korigované a integrované hodnoty, jež byly použity k vyhodnocení experimentu. Vazebná konstanta toho komplexu činila $1,16 \cdot 10^4$ M⁻¹.

Následné experimenty s azosloučeninami **19**, **21** a **22** za stejných, posléze i modifikovaných podmínek jako při prvním experimentu, nepřinesly uspokojivé výsledky. Důvodem může být přítomnost reziduálního octanu sodného, a tím způsobené nepřesnosti u koncentrace ligandů, či zatím pro nás neznámé příčiny, které budou součástí dalšího studia.

ZÁVĚR

Diplomovou práci lze rozdělit do tří tematických celků, které tvoří syntéza výchozích aromatických aminů substituovaných 1-adamantylem, syntéza sulfonovaných azosloučenin s adamantanovým motivem a studium komplexace cyklodextrin-azosloučenina.

Příprava série aromatických aminů obsahujících adamantanový skelet probíhala bez větších obtíží. Látky **2**, **6**, **7**, **8**, **9**, **11**, **13**, **15** a **17** byly získány v dostatečné čistotě a v relativně vysokém výtěžku. Struktura těchto uvedených známých látek byla potvrzena NMR, IR a EI-MS.

Syntézu a následnou izolaci sulfonovaných azosloučenin substituovaných 1-adamantylem (sloučeniny **19**, **20**, **21** a **22**) provázelo několik komplikací. Hned první se vyskytla při diazotaci, kdy rozpustnost výchozích aromatických aminů **6**, **7**, **10** a **11** nebyla vždy zcela uspokojivá. Další nepříjemnost nastala při filtraci surového produktu, která je blíže komentována v diskuzi. Po několikanásobném přečištění všech čtyř azosloučenin na sloupcové chromatografii byly získány v dobré čistotě pouze azosloučeniny **19** a **20**. Sloučeniny **21** a **22** jsou doprovázeny reziduálním octanem sodným z reakce, jenž se nepodařilo odstranit sloupcovou chromatografií, přičemž přítomnost octanu sodného nejspíše zkomplikovala některé další experimenty. Předpokládaná struktura všech čtyř azosloučenin byla potvrzena běžnými metodami, jako jsou NMR (pouze **19** a **20**), IR a ESI-MS. Sloučeniny **19** – **22** byly rovněž analyzovány pomocí UV/Vis spektroskopie.

Tvorba komplexů typu cyklodextrin-azosloučenina byla nejprve zkoumána technikou ESI-MS. Z provedených experimentů je patrné, že všechny studované ligandy vytváří s oběma typy makrocyklických oligosacharidů supramolekulární agregáty se stechiometrií 1:1. Pomocí hmotnostní spektrometrie byl rovněž studován vliv kolizní energie na stabilitu příslušného komplexu. Tyto analýzy ukázaly, že stabilnějšími jsou komplexy azosloučenin s β -cyklodextrinem. Termodynamické parametry byly experimentálně stanoveny pomocí izotermální titrační kalorimetrie pouze u interakce roztoku β -CD a azosloučeniny **20** ($K = 1,16 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1}$). Při titracích β -CD dalšími třemi azosloučeninami nebylo dosaženo uspokojivých výsledků.

Výsledky předložené diplomové práci byly prezentovány formou plakátového sdělení na mezinárodní konferenci 13th Belgian Organic Synthesis Symposium, která se uskutečnila ve dnech 15.–20. července 2012 v Lovani.

Do budoucna je dalším hlavním cílem odstranění nežádoucího octanu sodného z azosloučenin **21** a **22**. Dále také připravit poslední dvě azosloučeniny z výchozích aromatických aminů **14** a **15** stejným, či novým způsobem, jenž nebyl použit v bakalářské ani diplomové práci.

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- ¹ Svoboda, J. *Organická chemie I.*, 1st ed.; VSCHT, Praha, **2005**. ISBN 80-7080-561-7.
- ² Wawrzewicz, M.; Hubicki, Z.; *Enviromen. Technol.* **2009**, *30*, 1059–1071.
- ³ Fernández, C.; Larrechi, M.; Forteza, R.; Cerda, V.; Callao, M. P. *Talanta* **2010**, *82*, 137–142.
- ⁴ Zaggout, F.; El-Ashgar, N.; Zourab, S. M.; El-Nahhal, I. M.; Motaweh, H. *Mater. Lett.* **2005**, *59*, 2928–2931.
- ⁵ Zhang, Y.; Zhang, X.; Lu, X.; Yang, J.; Wua, Z. *Food Chem.* **2010**, *122*, 909–913.
- ⁶ Solomons, T. W. G.; Fryhle, C. B. *Organic Chemistry*, 10th ed.; John Wiley & Sons, USA, **2011**. ISBN 978-0-470-40141-5
- ⁷ McMurry, J. *Organická chemie*, 1st ed.; Vutium: Brno, **2007**. ISBN 978-80-214-3291-8
- ⁸ Svoboda, J. *Organická syntéza I*, 1st ed.; VSCHT: Praha, **2000**. ISBN 80-7080-385-1
- ⁹ Yazdanbakhsh, M.; Abbasnia, M.; Sheykhan, M.; Ma'mani, L. *J. Mol. Struct.* **2010**, *977*, 266–273.
- ¹⁰ Anderson, S.; Claridge, T. D. W.; Anderson, H. L. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1310–1313.
- ¹¹ Isaad, J.; Perwuelz, A. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 5810–5814.
- ¹² Deligeorgiev, T. G.; Simov, D. *Dyes and Pigments* **1998**, *38*, 115–125.
- ¹³ Vícha, R.; Potáček, M. *Chem. Listy* **2004**, *98*, 68–74.
- ¹⁴ Navrátilová, M.; Sporka, K. *Chem. Listy* **1998**, *92*, 998–1005.
- ¹⁵ Fort Jr., R. C.; Schleyer, P. von R. *Chem. Rev.* **1964**, *64*, 277–300.
- ¹⁶ Hampl, F.; Paleček, J. *Farmakochemie*, 1st ed.; VSCHT: Praha, **2002**. ISBN 80-7080-495-5
- ¹⁷ Rouchal, M. *Disertační práce*, UTB ve Zlíně, **2011**.
- ¹⁸ Kraus, T. *Cyklodextriny*. http://www.uochb.cas.cz/Zpravy/PostGrad2004/8_Kraus.pdf (accessed March 03, 2013).
- ¹⁹ Dodziuk, H. *Cyclodextrins and Their Complexes*, 1st ed.; WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, **2006**. ISBN 3-527-31280-3
- ²⁰ Cal, K.; Centkowska, K. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2008**, *68*, 467–478.
- ²¹ Martins, P. S.; Ochoa, R.; Pimenta, A. M. C.; Ferreira, L. A. M.; Melo, A. L.; da Silva, J. B. B.; Sinistera, R. D.; Demicheli, C.; Frezard, F. *Int. J. Pharm.* **2006**, *325*, 39–47.
- ²² Stella, V. J.; He, Q. *Cyclodextrins. Toxicol. Pathol.* **2008**, *36*, 30–42.

- ²³ Harries, D.; Rau, C. R.; Parsegian, V.A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (2184), 2184–2190.
- ²⁴ Astray G.; Gonzales-Barreiro C.; Mejuto, J. C.; Rial-Othero, R.; Sigma-Ga'ndara J. *Food Hydrocolloids* **2009**, *23*, 1631–1640.
- ²⁵ Hofr, C. *Československý časopis pro fyziku* **2006**, *56*, 288–292.
- ²⁶ Granadero, D.; Bordello, J.; Pérez-Alvite, M. J.; Novo, M.; Al-Soufi, W. *Int. J. Mol. Sci.* **2010**, *11*, 173–188.
- ²⁷ Schalley, C. A. *Analytical Methods in Supramolecular Chemistry*, 1st ed.; WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, **2007**. ISBN 978-3-527-31505-5
- ²⁸ Klouda, P. *Moderní analytické metody*, 2nd ed.; Klouda Pavel: Ostrava, **2003**. ISBN 978-80-86369-07-5
- ²⁹ Carrazana, J.; Jover, A.; Meijide, F.; Soto, V. H.; Tato J. V. *J. Phys. Chem* **2005**, *109*, 9719–9726.
- ³⁰ Holzinger, M.; Bouffier, L.; Villalonga, R.; Cosnier, S. *Biosens. Bioelectron.* **2009**, *24*, 1128–1134.
- ³¹ Koopmans, C.; Ritter, H. *Macromolecules* **2008**, *41*, 7418–7422.
- ³² Soto Tellini, V. H.; Jover, A.; Carrazana Garcia, J.; Galantini, L.; Meijide, F.; Vázquez Tato, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5728–5734.
- ³³ Girek, T. *J. Inc. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2012**, *74*, 1–12.
- ³⁴ Dawson, R. E.; Maniam, S.; Lincoln, S. F.; Easton, C.J. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 1814–1821.
- ³⁵ Liu, Y.; Yang, Z.-X.; Chen, Y. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5298–5304.
- ³⁶ Que, D. H.; Wang, Q.-C.; Ma, X.; Tian, H. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 5929–5937.
- ³⁷ Hocek, M. *Chem. Listy* **2003**, *97*, 1145–1150.
- ³⁸ Wan, P. B.; Jinag, Y. G.; Wang, Y.P.; Wang, Z.Q.; Zhang, X. *Chem. Commun.* **2008**, *73*, 5710–5712.
- ³⁹ Ma, X.; Cao, J.; Wang, Q., Tian, H. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 3559–3561.
- ⁴⁰ Endo, Y.; Sawabe, T.; Taoda Y. *J Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 180–181.
- ⁴¹ R. D. Rieke, M. V. Hanson, J. D. Brown, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2726–2730.
- ⁴² Vícha, R.; Rouchal, M.; Kozubková, Z.; Kuřitka, I.; Marek, R.; Branná, P.; Čmelík, R. *Supramol. Chem.* **2011**, *23*, 663–677.
- ⁴³ Diab, M. A.; El-Bindary, A. A.; El-Sonbati, A. Z.; Salem, O. L. *J. Mol. Struct.* **2012**,

1018, 176–184.

- ⁴⁴ Koplík, R. *Molekulová absorpční spektrometrie v ultrafialové a viditelné oblasti*. http://vydavatelstvi.vscht.cz/apps/uid_ea-002/citace/e-www.html (accessed May 03, 2013).
- ⁴⁵ Memboeuf, A.; Nasioudis, A.; Indelicato, S.; Pollreisz, F.; Kuki, A.; Kéki, S.; van der Brink, O. F.; Vékey, K.; Drahos, L. *Anal. Chem.* **2010**, 82, 2294–2302.
- ⁴⁶ Kuki, A.; Nagy, L.; Memboeuf, A.; Drahos, L.; Vékey, K.; Zsuga, M.; Kéki S. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* **2010**, 21, 1753–1761.



SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK

Ad	1-adamantyl
AdH	adamantan
CD	cyklodextrin
DMSO	dimethylsulfoxid
EA	elementární analýza
EI	ionizace elektrony
ESI	ionizace elektrosprejem
Et	ethanol
FAB	ionizace urychlenými atomy
FDA	Úřad pro kontrolu potravin a léčiv
GC	plynová chromatografie
IR	infračervená oblast elektromagnetického záření
IT	iontová past
ITC	izotermální titrační kalorimetrie
MALDI	matricí asistovaná desorpční ionizace laserem
Me	methyl
MS	hmotnostní spektrometrie
NMR	nukleární magnetická rezonance
R _f	retenční faktor
TLC	chromatografie na tenké vrstvě
THF	tetrahydrofuran
UV/Vis	ultrafialová a viditelná oblast elektromagnetického záření
t _t	bod tání

SEZNAM OBRÁZKŮ

<i>Obrázek 1: Strukturní vzorce vybraných azosloučenin.</i>	12
<i>Obrázek 2: Možné způsoby zobrazení molekuly adamantanu.</i>	19
<i>Obrázek 3: Strukturní vzorce vybraných derivátů adamantanu s terapeutickými účinky.</i>	20
<i>Obrázek 4: Základní typy cyklodextrinů.</i>	21
<i>Obrázek 5: Schématické znázornění C.</i>	22
<i>Obrázek 6: Rovnováha při vzniku komplexu hostitel-host 1:1.</i>	23
<i>Obrázek 7: Rozpustnost CDs ve vodě v závislosti na teplotě.</i>	24
<i>Obrázek 8: Korelace mezi ΔH, ΔS, K a teplotou dle Van 't Hoffovy rovnice.</i>	27
<i>Obrázek 9: Možnosti tvorby komplexu β-CD·Ad.</i>	29
<i>Obrázek 10: EI-MS spektrum a navržená fragmentace sloučeniny 11.</i>	53
<i>Obrázek 11: GC-MS sloučeniny 13.</i>	54
<i>Obrázek 12: Potvrzení struktury sloučeniny 17 metodou GC-MS.</i>	56
<i>Obrázek 13: ESI-MS spektra sloučenin 19 a 20.</i>	60
<i>Obrázek 14: Elektronová absorpční spektra azosloučenin ve vodě.</i>	62
<i>Obrázek 15: ESI-MS spektra komplexu sloučeniny 19 s α- a β-CD.</i>	64
<i>Obrázek 16: Stanovení iontového výtěžku komplexů CD·azosloučenina.</i>	66
<i>Obrázek 17: Komplex β-CD·azosloučenina 20.</i>	67

SEZNAM TABULEK

<i>Tabulka 1: Vybrané fyzikálně-chemické vlastnosti cyklodextrinů.</i>	<i>22</i>
<i>Tabulka 2: Výsledky ESI-MS analýz sloučenin 19–22 s β-cyklodextrinem.</i>	<i>63</i>
<i>Tabulka 3: Výsledky ESI-MS analýz sloučenin 19–22 s α-cyklodextrinem.</i>	<i>65</i>

SEZNAM PŘÍLOH

<i>Příloha P I: Příspěvek na chemické konferenci v Lovani.....</i>	<i>77</i>
--	-----------

Sulphonated Azo-Dyes Bearing Adamantane Moiety: Synthesis and Complexation with Cyclodextrins

Eva Achbergerová, Petra Branná, Michal Rouchal* and Robert Vícha*

Department of Chemistry, Faculty of Technology, Tomas Bata University in Zlín, nám. T. G. Masaryka 275, 762 72 Zlín, Czech Republic, e-mail: rouchal@ft.utb.cz, rvicha@ft.utb.cz

Introduction

The presented study fluently continues in our work to synthesize novel compounds bearing adamantane moiety and investigation of their complexation with several types of macrocycles both in the gas phase and solution.

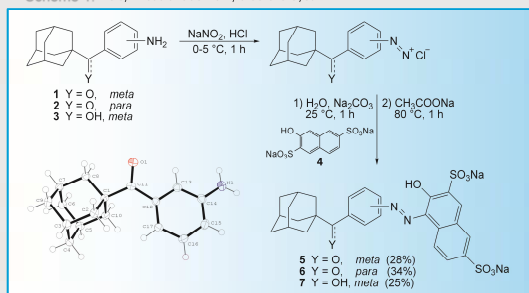
Azo-dyes represent more than a half of all dyes produced annually in the world. The most widespread group of the synthetically prepared azo dyes occupy compounds containing one or more sulpho- functionality (usually in its anionic form).^[1] Sulphonated azo-dyes are frequently used in food, cosmetic, textile, leather or printing industries to colour their products.

In this study, the synthesis of new series of sulphonated azo-dyes substituted with 1-adamantyl moiety as well as study of their inclusion complexes with cyclodextrins (CD) using electrospray ionisation mass spectrometry (ESI-MS) and titration calorimetry (ITC), is described.

Chemistry

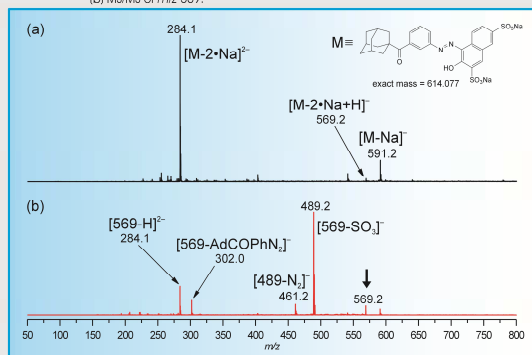
A new class of sulphonated azo-dyes bearing adamantane moiety was prepared by the procedure depicted in Scheme 1. Adamantylated aromatic amines 1–3 used as a starting material were synthesized following previously published procedure.^[2] The treatment of the amine with sodium nitrite in 0.1M hydrochloric acid led to the formation of corresponding diazonium salt that was subsequently converted via copulation with sodium 3-hydroxyphenylsulfonate (4) to the red crystalline material. The purification of crude product using column chromatography provided azo-dyes 5–7 in acceptable purity and moderate yields. All prepared compounds were fully characterised using spectral methods, such as IR, ESI-MS and NMR, respectively.

Scheme 1: The synthesis of adamantylated azo-dyes 5–7.



The ESI-MS analyses of azo-dyes 5–7 were carried out in the negative-ion mode. In the first-order mass spectra, three significant ions were observed for all examined compounds. As Figure 1a exemplifies for compound 5, we assigned the ion at m/z 284 to the doubly charged molecular ion and the signals at m/z 569 and 591 to the singly charged $[M-2\text{Na}+\text{H}]^-$ and $[M-\text{Na}]^-$ ions, respectively. All of these types of ions are commonly observed in the ESI-MS spectra of sulphonated azo-dyes.^[3] The more detailed information of the fragmentation pathways of studied compounds were obtained using tandem mass spectrometry with collision induced dissociation (CID). The fragmentation (MS/MS) of the ion at m/z 569 provided four product ions at m/z 489, 461, 302 and 284, respectively. The proposed structure of these product ions is mentioned in the brackets (Figure 1b).

Figure 1: The negative-ion ESI mass spectra of compound 5; (a) first-order mass spectra, (b) MS/MS of m/z 569.



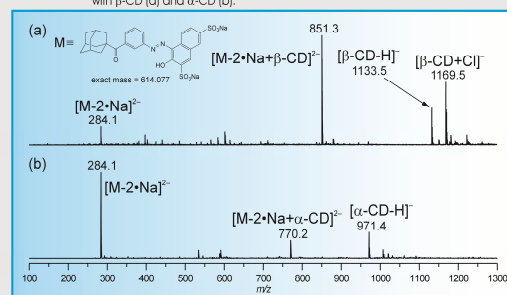
BOSS XIII 13th Belgian Organic Synthesis Symposium

July 15 - 20, 2012, Leuven, Belgium

ESI-MS analyses of host-guest systems

The complexation of azo-dyes 5–7 with α - and β -CD was studied using electrospray ionisation mass spectrometry (ESI-MS). All experiments were recorded on an amaZon X ion-trap mass spectrometer (Bruker Daltonics, Bremen, Germany) equipped with an ESI source. Samples for the measurement, prepared by mixing of CD and individual azo-dye in water/methanol (1/1, v/v) solution, were infused into the ESI source at a constant flow rate of 4 $\mu\text{L}/\text{min}$. The other instrumental conditions were as follows: electrospray voltage 4.2 kV, drying gas temperature 220 $^{\circ}\text{C}$, drying gas flow 6 L/min , nebuliser pressure 55.16 kPa. Nitrogen was used for nebulising as well as drying gas. In the first-order negative-ion ESI mass spectra, the doubly charged molecular ion of the guest $[M-2\text{Na}]^{2-}$, doubly charged ion corresponding to 1:1 complex $[M-2\text{Na}+\text{CD}]^{2-}$ and singly charged deprotonated host molecule $[\text{CD}-\text{H}]^-$, were detected to both examined types of complexes (Figure 2). Moreover, in the -MS spectra of azo-dye 5 with β -CD, the chloride adduct of the macrocycle $[\beta\text{-CD}+\text{Cl}]^-$ was observed. The fragmentation of the $[M-2\text{Na}+\text{CD}]^{2-}$ ion led in all cases to the formation of two product ions, namely $[M-2\text{Na}+\text{H}]^-$ and $[\text{CD}-\text{H}]^-$.

Figure 2: The first-order negative-ion ESI mass spectra of equimolar mixture of azo-dye 5 with β -CD (a) and α -CD (b).



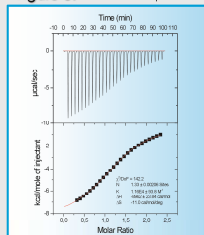
Thermodynamical parameters of host-guest systems

The binding behavior of prepared azo-dyes towards β -cyclodextrin was studied from thermodynamical point of view using isothermal titration calorimetry. Considering both host and guests geometries, the formation of 1:1 inclusion complexes was presumed. For the corresponding equilibrium



the binding constants were calculated using "one-site-of-sites" model. Typical result obtained for dye 6 in DMSO/water (2/3, v/v) at 303 K is depicted in Figure 3. Under this conditions, the enthalpy-driven binding was observed with $K = 1.16(9) \text{ M}^{-1}$.

Figure 3: Result of ITC experiment.



Conclusion

In this study, a novel class of sulphonated azo-dyes bearing adamantane moiety was prepared. All compounds were isolated in satisfactory purity and yields. The structure of the prepared azo-dyes was confirmed using IR, ESI-MS and NMR spectroscopy. The formation of supramolecular aggregates between prepared azo-dyes and two types of CD (α -CD and β -CD) was studied using ESI-MS analyses and ITC experiments. The complexes with 1:1 stoichiometry were found to be stable in the gas phase. ITC confirmed the enthalpy-driven formation of β -CD dye 1:1 complexes in DMSO/water mixture with quite high binding constants in order of 10^3 M^{-1} .

References

- [1] M. Wawrzakiewicz, Z. Hubicki; *Environ. Technol.* 2009, 30, 1059.
- [2] R. Vícha, M. Rouchal, Z. Kozubkova, I. Kuritka, R. Marek, P. Branná, R. Čmelík; *Supramol. Chem.* 2011, 23, 663.
- [3] a) H. Zhang, G. Chen, L. Wang, L. Ding, Y. Tian, W. Jin, H. Zhang; *Int. J. Mass Spectrom.* 2006, 252, 1.
b) D. Vaněková, A. Sakalis, M. Holcápek, P. Jandera, A. Voulgaropoulos; *Rapid Commun. Mass Spectrom.* 2006, 20, 2807.

Acknowledgements

The financial support of this work by the Internal Founding Agency of Tomas Bata University in Zlín (project No. IGA/FT/2012/016) is gratefully acknowledged.