

# **Příprava supramolekulárních ligandů na bázi 1-[4-(1-adamantyl)benzyl]-3-alkylimidazoliových solí.**

Zlata Lysáčková

---

Bakalářská práce  
2018



Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně  
Fakulta technologická

---

Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně

Fakulta technologická

Ústav technologie potravin

akademický rok: 2017/2018

# ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Zlata Lysáčková**  
Osobní číslo: **T15167**  
Studijní program: **B2901 Chemie a technologie potravin**  
Studijní obor: **Chemie a technologie potravin**  
Forma studia: **prezenční**

Téma práce: **Příprava supramolekulárních ligandů na bázi  
1-[4-(1-adamanty)benzyl]-3-alkylimidazoliových solí**

Zásady pro vypracování:

## I. Teoretická část

1. Zpracovat krátkou literární rešerši postihující tyto tematické okruhy:
2. Hostitel-host komplexy.
3. Nekovalentní vazby v komplexech.
4. Adamantan.

## II. Praktická část

1. Návrh racionálního syntetického postupu vedoucího k titulním látkám.
2. Ověření navrženého postupu a příprava titulních ligandů.
3. Průzkum supramolekulárního chování připravených ligandů s cyklodextriny a cucurbit[*n*]urily.

Rozsah bakalářské práce:

Rozsah příloh:

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

Seznam odborné literatury:

**[1] Původní odborné články dle průzkumu literatury.**

Vedoucí bakalářské práce:

**Mgr. Robert Vícha, Ph.D.**

Ústav chemie

Datum zadání bakalářské práce:

**2. února 2018**

Termín odevzdání bakalářské práce:

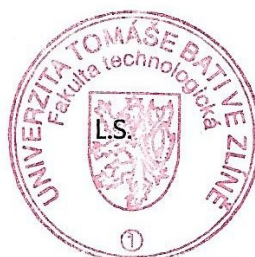
**3. května 2018**

Ve Zlíně dne 2. února 2018



doc. Ing. František Buňka, Ph.D.

*děkan*



doc. Ing. František Buňka, Ph.D.

*ředitel ústavu*

Příjmení a jméno: LYSÁČKOVÁ ZLATA

Obor: CHTP

## PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že

- beru na vědomí, že odevzdáním diplomové/bakalářské práce souhlasím se zveřejněním své práce podle zákona č. 111/1998 Sb. o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších právních předpisů, bez ohledu na výsledek obhajoby <sup>1)</sup>;
- beru na vědomí, že diplomová/bakalářská práce bude uložena v elektronické podobě v univerzitním informačním systému dostupná k nahlédnutí, že jeden výtisk diplomové/bakalářské práce bude uložen na příslušném ústavu Fakulty technologické UTB ve Zlíně a jeden výtisk bude uložen u vedoucího práce;
- byl/a jsem seznámen/a s tím, že na moji diplomovou/bakalářskou práci se plně vztahuje zákon č. 121/2000 Sb. o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon) ve znění pozdějších právních předpisů, zejm. § 35 odst. 3 <sup>2)</sup>;
- beru na vědomí, že podle § 60 <sup>3)</sup> odst. 1 autorského zákona má UTB ve Zlíně právo na uzavření licenční smlouvy o užití školního díla v rozsahu § 12 odst. 4 autorského zákona;
- beru na vědomí, že podle § 60 <sup>3)</sup> 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 26.4.2018

Lysáčková

<sup>1)</sup> 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 nevdělečně 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.

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

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

<sup>3)</sup> 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). Odírá-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

Tato práce je zaměřena na přípravu supramolekulárních ligandů na bázi 1-[4-(1-adamantyl)benzyl]-3-alkylimidazoliových solí. Alkylimidazoliové soli nesoucí kladný náboj se pak mohou, pomocí adamantanové klece, vázat do  $\beta$ -cyklodextrinu a cucurbit[7]urilu a tvoří stabilní supramolekulární komplexy. Během přípravy vznikaly již v prvním kroku navrženého postupu, kterým byla Friedelova-Craftsova alkylace toluenu, dva izomery *meta* a *para* v poměru 2:1. Tuto směs adamantylovaných toluenů se nepodařilo rozdělit a proto byla podrobena dalším dvěma reakčním krokům. Izomery bylo možné efektivně separovat až po navázání imidazolu do struktury ligandu. Takto substituovaný *m*-izomer byl izolován v čisté podobě a alkyací byl připraven 1-[3-(1-adamantyl)benzyl]-3-butyylimidazolium-jodid. Tento ligand byl zkoumán z hlediska možnosti tvorby supramolekulárních komplexů s  $\beta$ -cyklodextrinem a cucurbit[7]urilem pomocí hmotnostní spektrometrie. V obou případech byly pozorovány signály odpovídající požadovanému komplexu.

Klíčová slova: adamantan; „host-guest“ komplex; supramolekulární chemie

## ABSTRACT

This work is focused on the preparation of supramolecular ligands based on 1-[4-(1-adamantyl)benzyl]-3-alkylimidazolium salts. Positively charged alkylimidazolium salts can form highly stable supramolecular complexes under treatment with  $\beta$ -cyclodextrin or cucurbit[7]uril. Two isomers, i.e., *meta* and *para*, were formed in the first step of title compounds preparation in ratio of 2:1, respectively. Since we were not able to isolate pure regioisomers from this mixture of adamantylated toluens, we treated them together in two next steps. The mixture of the isomers could be separated only in the stage of imidazole derivatives. The *m*-isomer was successfully isolated in pure form and transformed via alkylation to 1-[3-(1-adamantyl)benzyl]-3-butyylimidazolium iodide. The supramolecular properties of this ligand towards  $\beta$ -cyclodextrin and cucurbit[7]uril were tested by means of mass spectrometry. Signals of required supramolecular complexes were detected in both cases.

Keywords: adamantane; „host-guest“ complex; supramolecular chemistry

Na prvním místě bych chtěla poděkovat doc. Mgr. Robertu Víchovi, Ph.D. za odborné vedení mé bakalářské práce, všechen čas, který mi věnoval při konzultacích a v laboratoři a za pomoc a trpělivost při interpretaci všech výsledků.

Děkuji Ing. Michalu Rouchalovi, Ph.D. za měření ESI-MS a zpracování dat.

Děkuji celému kolektivu laboratoře 409 za příjemnou atmosféru a poskytování cenných rad.

V neposlední řadě bych chtěla poděkovat své rodině a přátelům za veškerou podporu.

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

## OBSAH

|  |           |
|--|-----------|
| ÚVOD.....  | 9         |
| <b>I TEORETICKÁ ČÁST.....</b>  | <b>10</b> |
| <b>1 NEKOVALENTNÍ VAZBY V KOMPLEXECH SUPRAMOLEKULÁRNÍ CHEMIE .....</b>                       | <b>11</b> |
| 1.1 VODÍKOVÉ MŮSTKY .....  | 11        |
| 1.2 INTERAKCE $\pi \cdots \pi$ .....   | 13        |
| 1.3 VAN DER WAALSOVY SÍLY .....  | 13        |
| 1.4 HYDROFOBNI EFEKT .....   | 14        |
| <b>2 „HOST-GUEST“ KOMPLEX .....</b>  | <b>16</b> |
| 2.1 HOSTITELÉ .....  | 17        |
| 2.1.1 Cucurbit[ <i>n</i> ]urily.....   | 17        |
| 2.1.2 Cyklodextriny.....   | 19        |
| <b>3 ADAMANTAN .....</b>   | <b>22</b> |
| 3.1 OBJEV, IZOLACE A SYNTÉZA ADAMANTANU .....  | 22        |
| 3.2 REAKTIVITA ADAMANTANU .....  | 23        |
| 3.3 VYUŽITÍ ADAMANTANU.....  | 24        |
| <b>II PRAKTICKÁ ČÁST .....</b>   | <b>26</b> |
| <b>4 POUŽITÉ PŘÍSTROJE A VYBAVENÍ .....</b>  | <b>27</b> |
| <b>5 PŘÍPRAVA 1-(3/4-METHYLFENYL)ADAMANTANU .....</b>  | <b>29</b> |
| 5.1 KATALÝZA $AlCl_3$ .....  | 29        |
| 5.2 KATALÝZA $InCl_3$ .....  | 30        |
| <b>6 PŘÍPRAVA 1-[3/4-(BROMOMETHYL)FENYL]ADAMANTANU.....</b>                                  | <b>31</b> |
| <b>7 PŘÍPRAVA 1-[3/4-(1-ADAMANTYL)BENZYL]IMIDAZOLU .....</b>                                 | <b>32</b> |
| <b>8 PŘÍPRAVA 1-[3-(1-ADAMANTYL)BENZYL]-3-BUTYLIMIDAZOLIUM-JODIDU .....</b>                  | <b>33</b> |
| <b>III DISKUZNÍ ČÁST .....</b>   | <b>34</b> |
| <b>9 ÚVOD .....</b>  | <b>35</b> |
| <b>10 PŘÍPRAVA 1-(3/4-METHYLFENYL)ADAMANTANU.....</b>  | <b>36</b> |
| <b>11 PŘÍPRAVA 1-[3/4-(BROMOMETHYL)FENYL]ADAMANTANU.....</b>                                 | <b>39</b> |
| <b>12 PŘÍPRAVA 1-[3/4-(1-ADAMANTYL)BENZYL]IMIDAZOLU .....</b>                                | <b>41</b> |
| <b>13 PŘÍPRAVA 1-[3-(1-ADAMANTYL)BENZYL]-3-BUTYLIMIDAZOLIUM-JODIDU .....</b>                 | <b>42</b> |
| <b>14 SUPRAMOLEKULÁRNÍ CHOVÁNÍ 1-[3-(1-ADAMANTYL)BENZYL]-3-BUTYLIMIDAZOLIUM-JODIDU .....</b> | <b>44</b> |
| <b>ZÁVĚR .....</b>   | <b>45</b> |
| <b>SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY.....</b>  | <b>46</b> |
| <b>SEZNAM OBRÁZKŮ .....</b>  | <b>50</b> |
| <b>SEZNAM TABULEK.....</b>   | <b>51</b> |
| <b>SEZNAM SCHÉMAT .....</b>  | <b>52</b> |



## ÚVOD

Oblasti supramolekulární chemie zabývající se studiem komplexů se dostává velké pozornosti, neboť využití těchto „host-guest“ komplexů se prolíná napříč obory vědy i techniky. Za zmínku jistě stojí jejich aplikace ve farmacii jako nosičů léčiv nebo také v potravinářství například jako lapačů kontaminujících látek ze surovin či výrobků.

Zmíněné „host-guest“ komplexy (česky hostitel-host komplexy) jsou vytvářeny pomocí nekovalentních interakcí mezi makrocyclickou hostitelskou molekulou a jejím hostem v podobě menší molekuly s vhodnou geometrií a nábojem. Takto vzniklé komplexy mohou být velmi pevné s hodnotou asociačních konstant až  $10^{17} \text{ M}^{-1}$ .

Cílem této práce byla příprava dosud nepopsané hostující molekuly na bázi 1-[4-(1-adamantyl)benzyl]-3-alkylimidazoliové soli. U této nově navržené kladně nabitě soli s adamantanovým skeletem pak lze předpokládat vytvoření inkluzních komplexů s makrocyclickými hosty, jako jsou  $\beta$ -cyklodextrin a cucurbit[7]uril.

Tato práce je rozdělena na teoretickou a praktickou část obsahující také diskuzi získaných výsledků. V první kapitole teoretické části jsou zmíněny nekovalentní interakce, které se uplatňují při vzniku supramolekulárních komplexů. Další kapitola pojednává o těchto komplexech a uvádí nejčastější hostitelské molekuly – cyklodextriny a cucurbit[*n*]urily. Poslední kapitola je věnována adamantanu, základnímu skeletu odpovědnému za supramolekulární vlastnosti připravovaných ligandů. V praktické části jsou uvedeny všechny provedené reakce a metody, kterými se docílilo přípravy titulních látek. V diskuzi pak byly průběhy reakcí spolu s jejich výsledky okomentovány. Diskuze je uzavřena popisem prvních experimentů popisujících supramolekulární chování připraveného ligandu v plynné fázi.

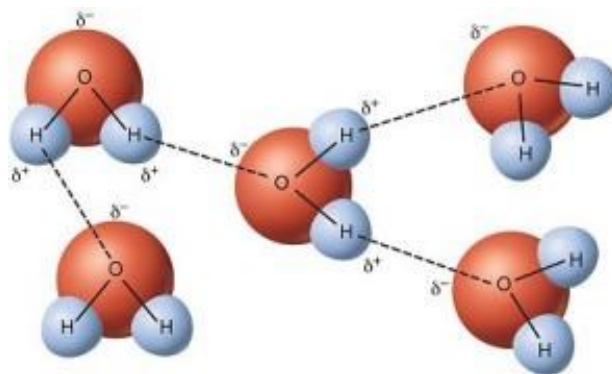
## **I. TEORETICKÁ ČÁST**

# 1 NEKOVALENTNÍ VAZBY V KOMPLEXECH SUPRAMOLEKULÁRNÍ CHEMIE

Nekovalentní interakce mezi molekulami napomáhají vzniku supramolekulárních struktur. Mezi dominantní síly využívané při formování komplexů patří vodíkové můstky a patrové ( $\pi \cdots \pi$ ) interakce. Tyto typy vazeb vykazují svou nezastupitelnou užitečnost nejen ve strukturách syntetických komplexů, ale hrají také velmi důležitou roli v biomolekulách. [1] Dalšími interakcemi významně ovlivňujícími spojování molekul do komplexů jsou ion-dipólové interakce, van der Waalsovy síly nebo také hydrofobní efekt. Vzhledem k tomu, že většina nekovalentních interakcí je relativně slabá a vytváří se i porušují bez významných aktivačních bariér, existuje mnoho supramolekulárních systémů při laboratorní teplotě v režimu termodynamické kontroly a nachází se v rovnováze. [2] Velikost síly supramolekulárních elektrostatických interakcí, tedy jejich vazebná energie, se pohybuje v rozmezí 4–30 kJ·mol<sup>-1</sup>. Pro porovnání, síla kovalentní vazby se pohybuje v rozmezí 120–420 kJ·mol<sup>-1</sup>. Nekovalentní interakce jsou tedy několikanásobně slabší než klasická kovalentní vazba. [3]

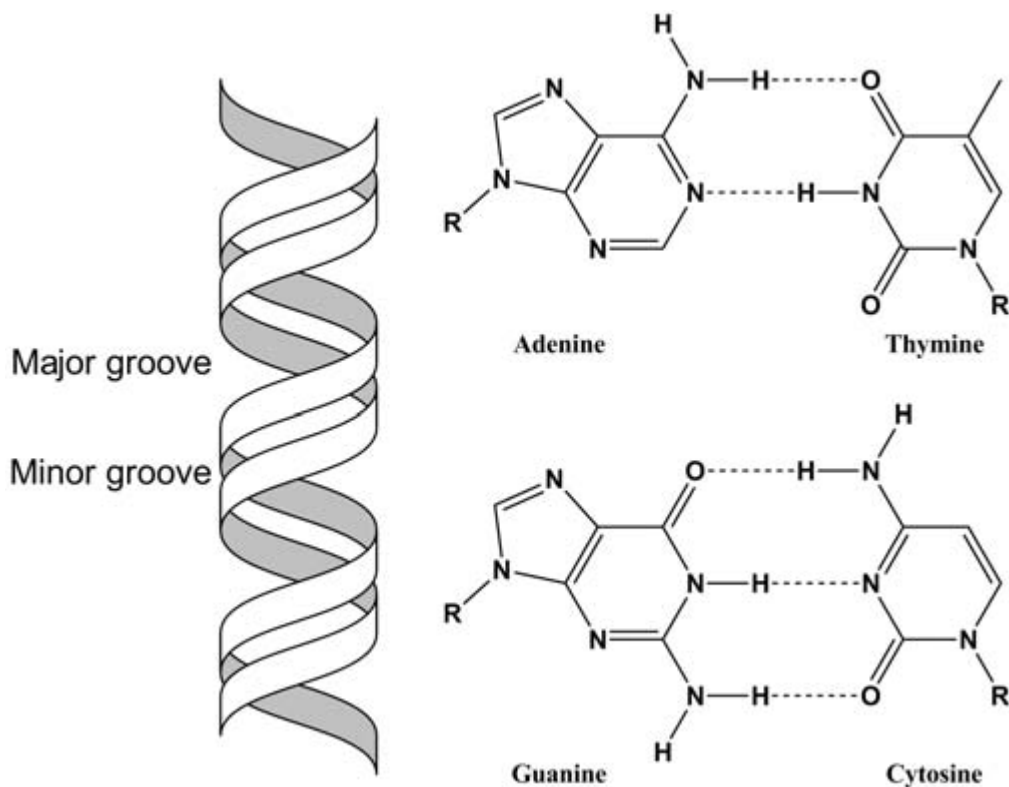
## 1.1 Vodíkové můstky

Vodíkové vazby (neboli vodíkové můstky) vznikají mezi molekulami, z nichž jedna vystupuje jako donor protonu (D—H) a druhá je naopak jeho akceptorem (A) a bývá zpravidla bohatá na elektrony. Atom D představuje silně elektronegativní prvek, na kterém je navázán vodík. Atom A poskytuje volný elektronový pár pro interakci s vodíkovým atomem donoru. Příkladem mohou být molekuly vody, které díky vodíkovým můstkům mezi vodíkem a kyslíkem vytvářejí i v kapalně fázi shluky. Tato skutečnost má také dopad na některé fyzikální vlastnosti vody, jako je například poměrně vysoký bod varu 100 °C. Pevnost vodíkových můstků měřených vazebnou energií může být až 30 kJ·mol<sup>-1</sup> a jedná se tedy o jednu z nejsilnějších nekovalentních interakcí. [4]



Obrázek 1: Znázornění vodíkových můstků mezi molekulami vody [5]

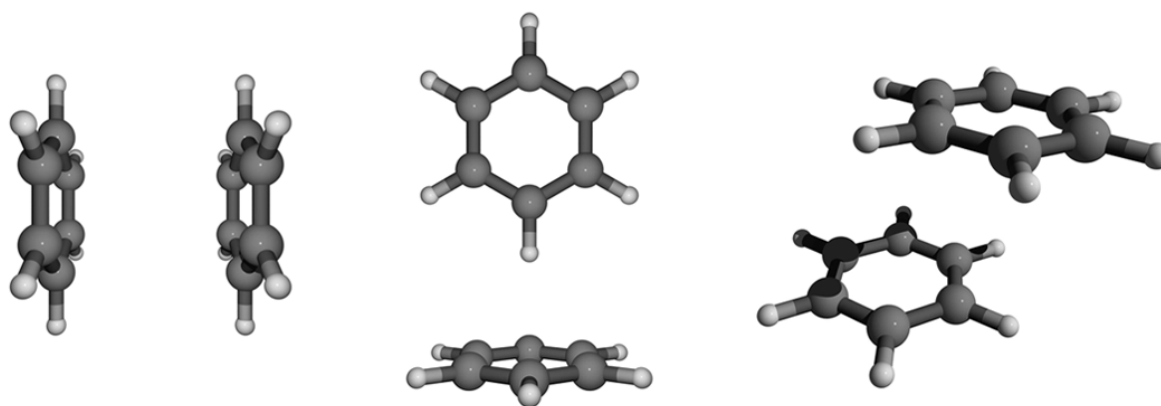
Další významný příklad uplatnění vodíkových můstků představuje uspořádání nukleových kyselin DNA do dvoušroubovicové a RNA do šroubovicové struktury. Vodíkové vazby se tvoří mezi nukleovými bázemi na základě jejich komplementarity a to tak, že adenin se páruje s thyminem (či uracilem v RNA) díky dvěma vodíkovým vazbám a guanin s cytosinem jsou spojeni vazbami třemi. [6]



Obrázek 2: Schématická struktura DNA a vodíkové vazby mezi komplementárními bázemi [7]

## 1.2 Interakce $\pi \cdots \pi$

Intermolekulární interakce mezi  $\pi$ -systemy, tedy interakce mezi aromatickými kruhy obsahujícími  $\pi$ -vazby v konjugaci, představují další z hlavních nekovalentních sil. Hrají významnou roli při stabilizaci komplementárních dvojic bází v DNA, u terciární struktury proteinů, v „host-guest“ komplexech a v samo-sestavování syntetických molekul. Nejjednodušším prototypem  $\pi \cdots \pi$  interakcí je dimer benzenu, který díky nim může být uspořádán s rovnoběžně paralelním posunem nebo do kolmého tvaru písmene T či jako sendvič. [8] Přestože je benzen nepolární uhlovodík, má bod tání  $5^\circ\text{C}$ , tedy vyšší než voda. Srovnatelně velký alifatický uhlovodík hexan taje při  $-95^\circ\text{C}$ .

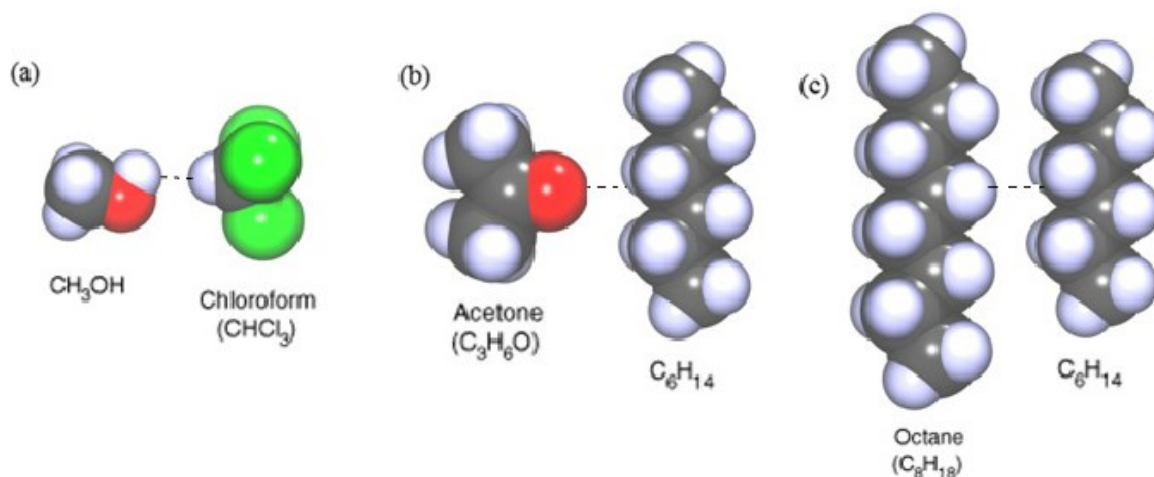


Obrázek 3: Konfigurace benzenového dimeru: sendvič, tvar T a paralelní posunutí [9]

## 1.3 Van der Waalovy síly

Další slabé interakce přitažlivého či odpudivého charakteru vytvářené mezi nenabitými částicemi (molekulami nebo jejich atomy), které jsou závislé na jejich vzdálenosti od sebe, označujeme jako van der Waalovy síly. Tyto vzájemné interakce především závisí na existenci molekulových dipólů, které se utvářejí díky nerovnoměrnému rozložení elektronů v molekule. Nazvány byly, jak již bylo zmíněno, po svém objeviteli, nizozemském fyzikovi Johannesi Diderikovi van der Waalovi, který rovněž sestavil stavovou rovnici reálného plynu a je nositelem Nobelovy ceny za fyziku (1910). Ve fyzikální chemii termín van der Waalovy síly zahrnuje následující interakce mezi molekulami: dva trvalé dipóly (Keesomova síla), trvalý dipól a odpovídající indukovaný dipól (Debyeova síla) a dva okamžitě indukované dipóly (Londonovy disperzní síly). [10] Síla mezi dvěma trvalými dipóly existuje pouze mezi polárními molekulami a je silnější než Londonovy síly pro molekuly o stejné velikosti. Interakci mezi stálým a indukovaným dipólem vyvolává dočasné polarizování nepolární molekuly v blízkosti polární molekuly. Indukovaný a trvalý dipól tak

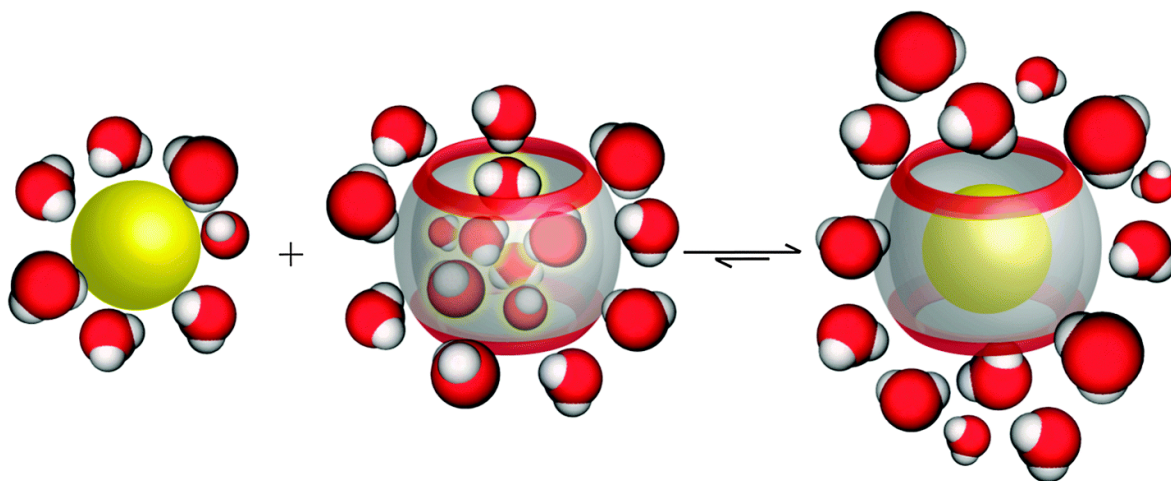
budou vzájemně přitahovány. Londonovy (disperzní) síly vyplývají z elektrostatické přitažlivosti mezi dočasným a indukovaným dipólem a jsou způsobené pohybem elektronů. Jedná se o vždy přitažlivé síly, které fungují mezi všemi molekulami a také mezi izolovanými atomy vzácných plynů. Velikost disperzních sil souvisí s počtem přítomných elektronů a tím i s velikostí molekuly (nebo izolovaného atomu) a její polarizovatelností. [11]



Obrázek 4: Příklady van der Waalsových interakcí: (a) dva trvalé dipóly, (b) trvalý dipól a odpovídající indukovaný dipól, (c) dva indukované dipóly [11]

## 1.4 Hydrofobní efekt

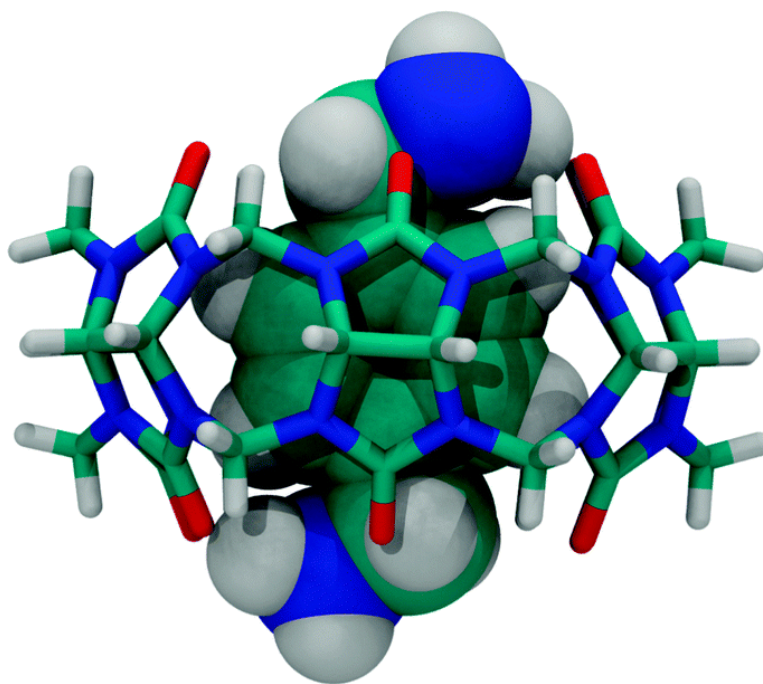
Hydrofobním efektem se rozumí tendence nepolárních molekul nebo molekulárních částí ve vodném roztoku vyhýbat se kontaktu s vodou buď vytvářením samostatné fáze, nebo seskupováním se tak, aby se zmenšil nepolární povrch, který je vystaven působení vody. Voda je špatné rozpouštědlo nepolárních molekul, proto se například uhlovodíky lépe rozpouštějí mezi sebou navzájem. [12] Při sestavování supramolekulárních komplexů hraje hydrofobní efekt nezastupitelnou roli. Například cucurbiturily, které zastávají funkci hostitelských makrocyclů v komplexech, definuje jejich vysoce hydrofobní kavita (vnitřní dutina). Ta neobsahuje žádné funkční skupiny ani volné elektronové páry, proto se nezapojuje do interakcí s hostujícími molekulami prostřednictvím vodíkových můstků, což spolu s absencí dipólové povahy samotného makrocyclu způsobuje její vysoký hydrofobní charakter. Při formování inkluzního komplexu se z kavity makrocyclu uvolňují vysokoenergetické molekuly vody, které jsou zde v nuceném styku s hydrofobním vnitřním prostorem, a také dochází k desolvataci povrchu nepolární hostující molekuly. Tím se snižují repulzivní síly, čímž se komplex stává stabilnějším. [13]



Obrázek 5: Schematické znázornění uvolnění vysokoenergetických molekul vody z dutiny cucurbiturilu po navázání hydrofobního hosta [13]

## 2 „HOST-GUEST“ KOMPLEX

Důležitou oblast supramolekulární chemie, ve které se uplatňují především nekovalentní vazby, představuje výzkum tzv. „host-guest“ komplexů. Jedná se o inkluzní komplexy, kdy jedna molekula je výrazně větší, s definovaným vnitřním prostorem – kavitou, nebo alespoň dostatečně flexibilní a dokáže tak pojmout nebo obalit molekulu menší. Tato větší molekula je pak nazývána „host“ (hostitel), menší molekula obklopena hostitelem bývá označována jako „guest“ (host). Komplexy „host-guest“ zahrnují také biologické systémy, jako jsou enzymy (hostitelé) a substráty (jejich hosté). [14] Host může být monoatomický kation, jednoduchý anorganický anion, iontový pár nebo složitější sloučenina, jako je hormon, feromon nebo neurotransmitter. Vazebným místem je pak oblast hostitele a hosta schopna účastnit se nekovalentní interakce. [15] Vazebné místo u hosta i hostitele musí být chemicky komplementární, aby mohly vznikat pevné komplexy. Stejně tak je potřebná komplementarita geometrická – tedy odpovídající velikost a tvar obou molekul (u enzymů známá teorie „zámku a klíče“).

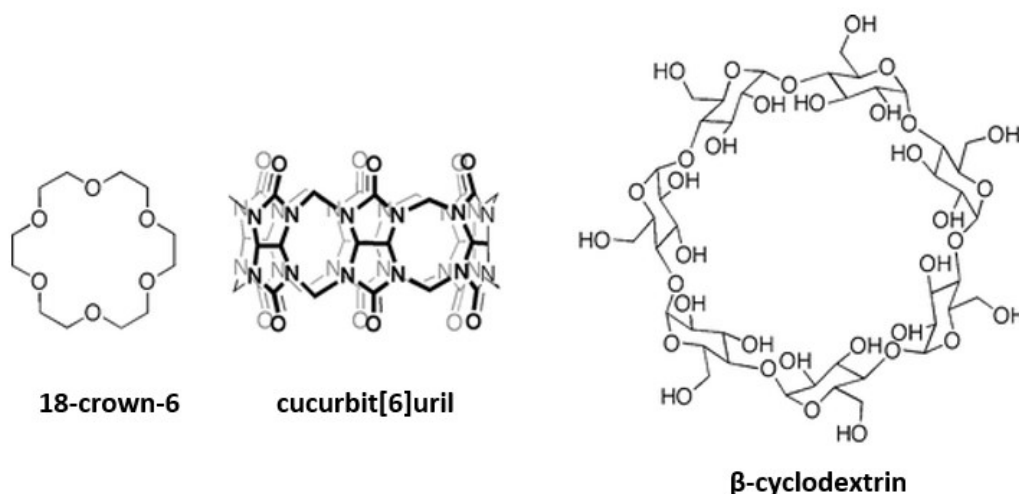


Obrázek 6: Příklad „host-guest“ komplexu: rentgenová struktura *p*-xylylendiamoniového iontu zapouzdřeného v cucurbit[6]urilu [13]



## 2.1 Hostitelé

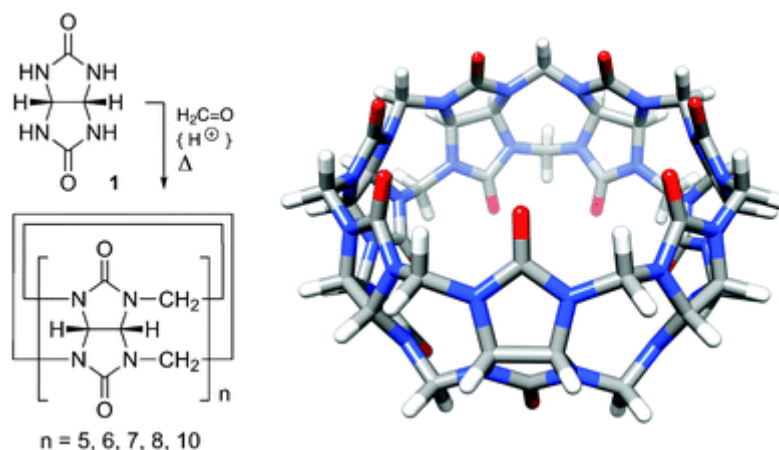
Jak již bylo zmíněno, hostitelské molekuly vážou molekuly hostů za tvorby „host-guest“ komplexů supramolekulárního charakteru. Hostiteli jsou obvykle velké molekuly obsahující dutinu. Mezi známé klasické makrocykly, které hrají hlavní roli v supramolekulárních komplexech, patří cyclodextriny, crownethery, kalixareny a jiné deriváty cyklofanů. Velká pozornost byla v nedávné době věnována konstrukci nových makrocyclických hostitelů, z nichž jsou cucurbit[ $n$ ]urily jedním z předních kandidátů vzhledem k jejich zajímavé symetrii a velké rigiditě. V důsledku jejich vysoce symetrických struktur vytvářejí velmi stabilní „host-guest“ komplexy s organickými i anorganickými kationty a také s neutrálními organickými hosty ve vodném prostředí. [16]



Obrázek 7: Struktury některých makrocyclických hostů

### 2.1.1 Cucurbit[ $n$ ]urily

Makrocyclické sloučeniny cucurbit[ $n$ ]urily (CB $n$ ) vznikají kyselé katalyzovanou kondenzační reakcí glykolurilu a formaldehydu za vzniku cyklických struktur, které obsahují  $n$  glykolurilových jednotek spojených dvojnásobným počtem ( $2 \times n$ ) methylenových můstků ( $n = 5-8, 10, 13-15$ ). Molekuly nižších homologů ( $n < 10$ ) ve tvaru dýně mají hydrofobní dutinu a dva identické portály lemované karbonylovými skupinami ( $n$  na každém portále). Zatímco hydrofobní dutina poskytuje potenciální místo pro inkluzi nepolární molekuly, polární karbonylové skupiny na portálech umožňují navázání iontů a molekul prostřednictvím ion-dipólových interakcí a případně vodíkových vazeb. [17] Vyšší homology  $n > 12$  mají komplikovanou molekulární strukturu se třemi kavitami a jsou inherentně chirální.



Obrázek 8: Příprava  $CB_n$  z glykolurilu (1) a formaldehydu za kyselých podmínek.

Struktura  $CB_7$  získaná pomocí RTG difrakční analýzy

Kromě základních glykolurilů zmíněných výše byly různými postupy připraveny jejich ekvatoriálně alkylované a hydroxylované deriváty. Tyto sloučeniny vykazují výrazné rozdíly v rozpustnosti ve vodě, v afinitě k hostujícím molekulám, ale také ve výběru hostitelských molekul podle jejich velikosti a nakonec i ve vazebné stechiometrii. Cucurbiturily mají nízkou toxicitu, vysokou chemickou stabilitu a v některých případech tvoří vůbec nejstabilnější komplexy se stechiometrií 1:1. [18]

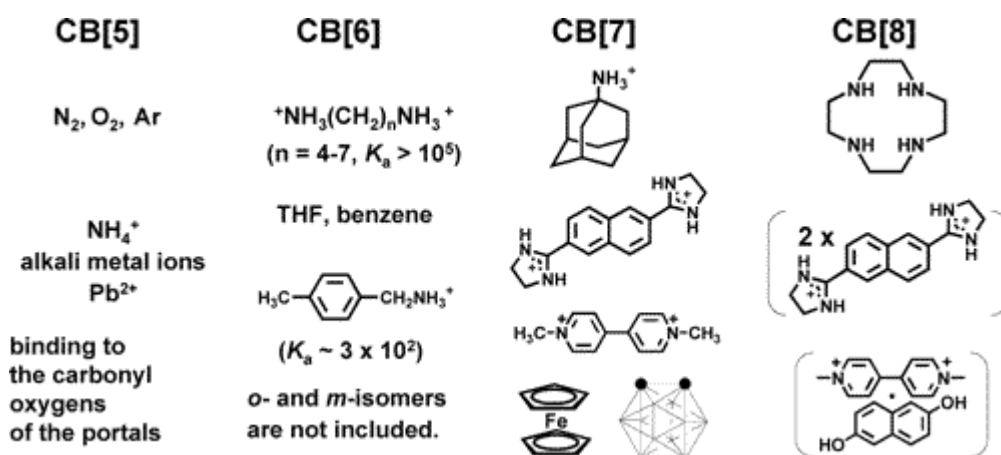
Tabulka 1: Srovnání parametrů jednotlivých cucurbiturilů [19]

|                                     | <b>CB5</b> | <b>CB6</b> | <b>CB7</b> | <b>CB8</b> | <b>CB10</b> |
|-------------------------------------|------------|------------|------------|------------|-------------|
| <b>průměr portálu [Å]</b>           | 2,4        | 3,9        | 5,4        | 6,9        | 9,5–10,6    |
| <b>průměr kavity [Å]</b>            | 4,4        | 5,8        | 7,3        | 8,8        | 11,3–12,4   |
| <b>objem kavity [Å<sup>3</sup>]</b> | 82         | 164        | 279        | 479        | 870         |
| <b>vnější průměr [Å]</b>            | 13,1       | 14,4       | 16,0       | 17,5       | 20,0        |
| <b>výška [Å]</b>                    | 9,1        | 9,1        | 9,1        | 9,1        | 9,1         |

V Tabulce 1 jsou uvedeny některé geometrické parametry nižších homologů cucurbit[ $n$ ]urilů, kdy je patrné, že s rostoucím počtem glykolurilových jednotek v makrocyklu vzrůstá průměr makrocyklů a také objem vnitřní kavity, ovšem výška zůstává stejná.

Všechny nižší homology cucurbit[ $n$ ]urilů sdílejí některé charakteristické znaky – hydrofobní dutiny a polární karbonylové skupiny obklopující portály. Nicméně různé velikosti jejich kavit a různé průměry portálů vedou k odlišným rozpoznávacím vlastnostem ve

vztahu k molekulám hostů. CB6 tvoří velmi stabilní komplexy s kladně nabitými diaminoalkany a středně stabilními komplexy s kladně nabitými aromatickými aminy, jako je *p*-methylbenzylamin. CB6 je ve vodném prostředí schopen zapouzdřit také neutrální molekuly, jako je například tetrahydrofuran nebo benzen. CB7 tvoří komplexy s většími hostujícími molekulami, například tvoří komplex 1:1 s 2,6-bis(4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl)naftalenem (BDIN). Váže se také na adamantylamonium, stejně tak jako na *N*, *N'*-dimethyl-4,4'-bipyridinium ( $MV^{2+}$ ) v poměru 1:1. Také neutrální molekuly typu ferocen a karboran se ve vodném prostředí snadno zapouzdřují v CB7. Dutina CB8 je dostatečně velká, aby byla schopna pojmout dvě molekuly BDIN za vzniku komplexu 1:2 nebo dvě odlišné hostující molekuly jako je  $MV^{2+}$  a 2,6-dihydroxynaftalen (HN) za vzniku komplexu 1:1:1. Nejmenší homolog CB5 může zapouzdřit v dutině malé neutrální molekuly, jako je například  $N_2$ , a na portálech silně váže kationty, jako jsou například  $NH_4^+$  nebo  $Pb^{2+}$ . Dva kationty  $NH_4^+$  pak mohou kompletně uzavřít oba portály CB5. [20]

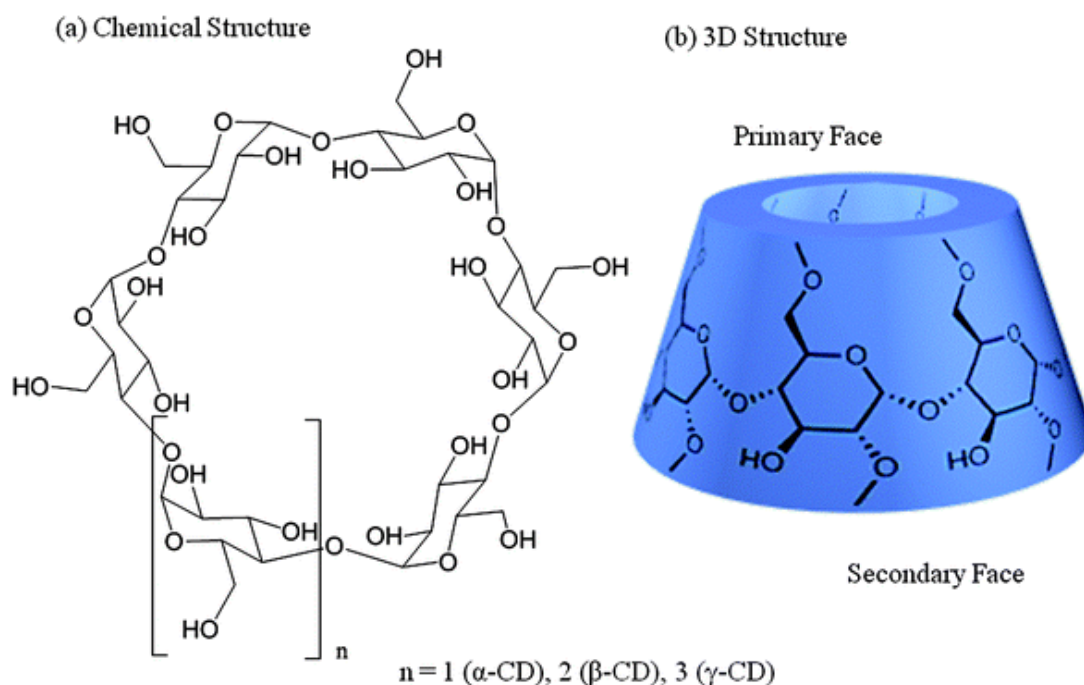


Obrázek 9: Příklady hostů pro homology cucurbiturilů [20]

### 2.1.2 Cyklodextriny

Cyklodextriny jsou skupinou cyklických oligosacharidů složených z  $\alpha$ -D-glukopyranózových podjednotek spojených 1→4 glykosidickou vazbou. Struktura jejich molekul připomíná šálek bez dna. Do jisté míry lze cyklodextriny, díky přítomnosti etherických kyslíkových atomů směřujících dovnitř dutiny, připodobnit k jiným skupinám makrocyclických sloučenin, jako jsou například calixareny nebo crown ethery. Díky svým schopnostem vytvářet inkluzivní komplexy mohou cyklodextriny významně ovlivňovat vlastnosti materiálů, se kterými nekovalentně interagují. Cyklodextriny se využívají v mnoha průmyslových produktech, technologiích a analytických metodách. [21] Vznikají enzymatickou degradací škrobu. Jsou rozpustné ve vodě a disponují hydrofilním vnějším

povrchem a lipofilní kavitou. Nejběžnější přírodní cyklodextriny jsou  $\alpha$ ,  $\beta$  a  $\gamma$  sestávající se z 6, 7 a 8 jednotek glukopyranózy. Nejrozšířenějším hostitelem pro supramolekulární komplexy je  $\beta$ -cyklodextrin především díky vhodné velikosti dutiny, nízké ceně a širokému spektru dostupných derivátů. Mezi významnými deriváty cyklodextrinů najdeme takové, u nichž jsou kyslíkové atomy portálových hydroxylových skupin substituovány hydrofilními, hydrofobními i iontovými skupinami. Tyto modifikace jsou vedeny snahou o zlepšení fyzikálně-chemických vlastností, například rozpustnost ve vodném prostředí nebo vazebné kapacity přirozených cyklodextrinů při vytváření inkluzivních komplexů. Mezi často používané deriváty cyklodextrinů patří například hydroxypropyl- $\beta$ -cyklodextrin (HP- $\beta$ -CD) nebo náhodně methylovaný  $\beta$ -cyklodextrin (RM- $\beta$ -CD). [22]



Obrázek 10: Struktury cyklodextrinů [23]

Tabulka 2: Srovnání parametrů jednotlivých cyklodextrinů [21]

|   | $\alpha$ -CD | $\beta$ -CD | $\gamma$ -CD |
|---|--------------|-------------|--------------|
| <b>počet glukopyranózových jednotek</b> | 6            | 7           | 8            |
| <b>průměr kavity [Å]</b>                | 4,7–5,3      | 6,0–6,5     | 7,5–8,3      |
| <b>objem kavity [Å<sup>3</sup>]</b>     | 174          | 262         | 427          |
| <b>vnější průměr [Å]</b>                | 14,6         | 15,4        | 17,5         |
| <b>výška [Å]</b>                        | 7,9          | 7,9         | 7,9          |

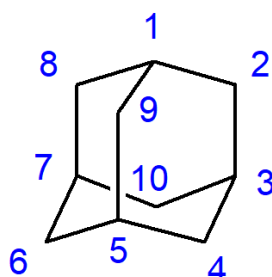
V Tabulce 2 jsou uvedeny některé parametry cyklodextrinů. Kromě výšky vzrůstají průměr i objem kavity s počtem glukopyranózových jednotek.

Cyklodextriny jsou schopny vytvářet velmi pevné inkluzivní komplexy s širokým spektrem pevných, kapalných i plynných sloučenin. V těchto „host-guest“ komplexech se hostující molekula udržuje zpravidla celá, nebo alespoň svou podstatnou částí, uvnitř dutiny cyklodextrinové hostitelské molekuly. Lipofilní kavita molekul cyklodextrinů poskytuje prostředí, do něhož mohou vstupovat vhodné nepolární skupiny. Hlavní hnací silou tvorby těchto komplexů je uvolňování molekul vody z dutiny a jejich nahrazení více hydrofobními hostujícími molekulami přítomnými v roztoku. [21]

Cyklodextriny také patří mezi významné nosiče léčiv. Lék se tak stává aktivním až v místě, kde má působit. K jeho uvolnění v místě působení dochází zpravidla enzymatickou hydrolyzou cyklodextrinu. Zajímavými příklady léků takto dopravovaných v cyklodextrinech jsou například anti-HIV léčiva nebo protinádorové látky. [23]

### 3 ADAMANTAN

Adamantan je prvním objeveným a zároveň nejjednodušším členem rodiny diamantoidů – nasycených klecových uhlovodíků s trojrozměrnou strukturou odvozenou od krystalové mřížky diamantu. Jedná se o tricyklický uhlovodík virtuálně tvořený třemi cyklohexanovými jednotkami v židličkové, tedy velmi stabilní, konformaci se systematickým názvem tricyklo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dekan) a molekulovým vzorcem C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>. [24]



Obrázek 11: Struktura a číslování adamantanu

Za normálních podmínek je adamantan bezbarvá krystalická látka, která svojí povahou připomíná pevný vosk. Jeho vůně se podobá vůni kafru. Jedná se o stabilní sloučeninu, kterou nelze biologicky degradovat. Díky své chemické povaze je adamantan hořlavý. Vůči živočichům nebyly pozorovány žádné nebezpečné či toxické účinky na jejich organismus. Protože nepolární struktura adamantanu neumožňuje významnější stabilizaci pevné fáze, než jsou disperzní interakce, je adamantan velmi těžký a přestože má velmi vysoký bod tání (270 °C), při pokojové teplotě lehce sublimuje. [24]

#### 3.1 Objev, izolace a syntéza adamantanu

Objev adamantanu se datuje do roku 1932, kdy o jeho izolaci poprvé promluvil profesor Stanislav Landa. Podařilo se jej izolovat z hodonínské ropy a to zcela náhodně. Při frakční destilaci ropy kondenzoval v chladnějších částech destilační aparatury jako bezbarvá krystalická látka s velmi vysokým bodem tání. Spolu s adamantanem se v ropě nacházely i jeho další deriváty, např. methyl- a ethyladamantan či diamantan. Ovšem zastoupení adamantanu i jeho derivátů v ropě bylo tak malé (pouze 0,02–0,03 %), že musel být nalezen vhodnější zdroj či cesta k jeho získávání. Bylo testováno více postupů syntézy adamantanu, ale žádný z klasických přístupů nebyl vhodný pro jejich malé výtěžky do 5 %. Úspěšnou cestou pro získání adamantanu se staly až přesmyky katalyzované Lewisovými kyselinami, kdy nejvyužívanější je izomerizace tetrahydrodicyklopentadienu za použití

chloridu hlinitého jako Lewisovy kyseliny. V tomto případě vzniká okolo 20 % adamantanu. (viz Schéma 1) [25]

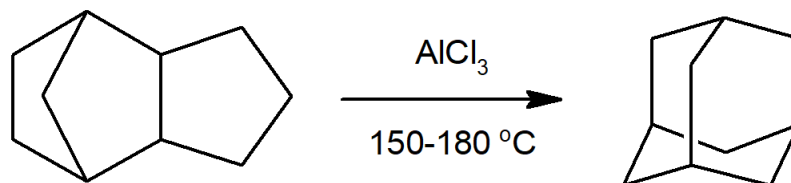


Schéma 1: Přesmyk tetrahydrodicyklopentadienu na adamantan

### 3.2 Reaktivita adamantanu

Na rozdíl od ostatních nasycených uhlovodíků je adamantan vysoce reaktivní vůči elektrofilním činidlům nebo radikálům – neboť intermediáty při těchto přeměnách jsou poměrně stabilní adamantylové kationty/radikály. Reakce adamantanu v elektrofilních médiích by měly být považovány za nukleofilní substituce na nasyceném uhlíkovém atomu, jelikož vznikající adamantylové kationty pak reagují s nukleofily. Nukleofilní substituci vodíku v adamantanu lze úspěšně provést v elektrofilních médiích, k nimž patří kyselina sírová, kyselina dusičná nebo také brom. [26]

Při bromaci adamantanu elementárním bromem vzniká monobromovaný derivát přes intermediát adamantylového kationtu (viz Schéma 2).

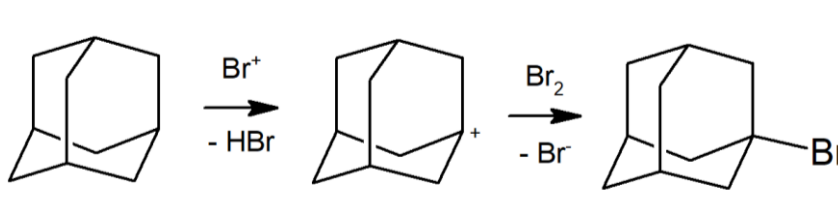
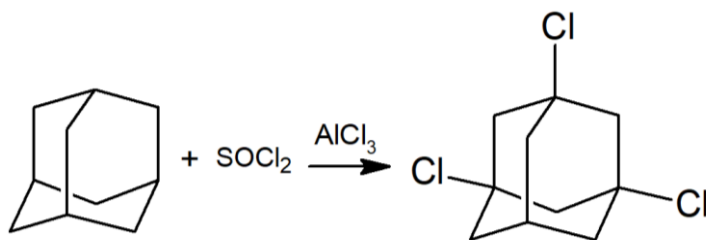
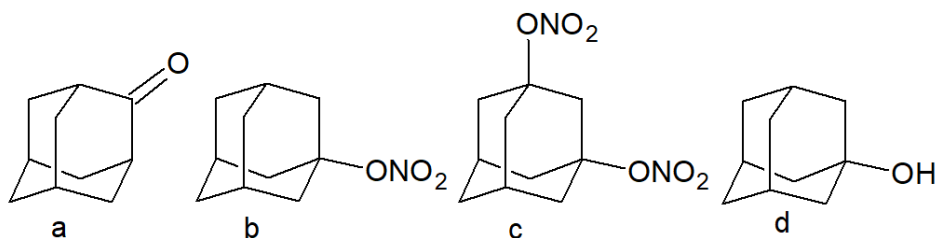


Schéma 2: Bromace adamantanu elementárním bromem

Výběrem vhodného katalyzátoru (Lewisovy kyseliny) můžou vznikat vícenásobně halogenované deriváty. Proto při bromaci adamantanu elementárním bromem v přítomnosti katalytického množství elementárního železa vzniká 1,3-dibromadamantan. Při použití  $\text{AlBr}_3$  jako katalyzátoru pak vzniká 1,3,5,7-tetrabromovaný derivát. Obdobně funguje i chlorace, kdy za použití katalyzátoru  $\text{AlCl}_3$  v thionylchloridu vzniká 1,3,5-trichloradamantan (viz Schéma 3). 1-chloradamantan se pak připravuje reakcí adamantanu s chloridem jodným ( $\text{ICl}$ ).

Schéma 3: Chlorace adamantanu s použitím katalyzátoru  $\text{AlCl}_3$ 

Mezi další významné reakce adamantanu patří reakce s kyselinou sírovou, která přes intermediáty vede k přípravě adamantan-2-onu (Obrázek 12a). Reakce adamantanu s koncentrovanou kyselinou dusičnou poskytuje 1-adamantyl-nitrát (Obrázek 12b) a adamantan-1,3-diyl-dinitrát (Obrázek 12c). Reakcí 1-bromadamantanu s dusičnanem stříbrným ve vodném THF lze připravit adamantan-1-ol (Obrázek 12d). [26]



Obrázek 12: Vybrané deriváty adamantanu

### 3.3 Využití adamantanu

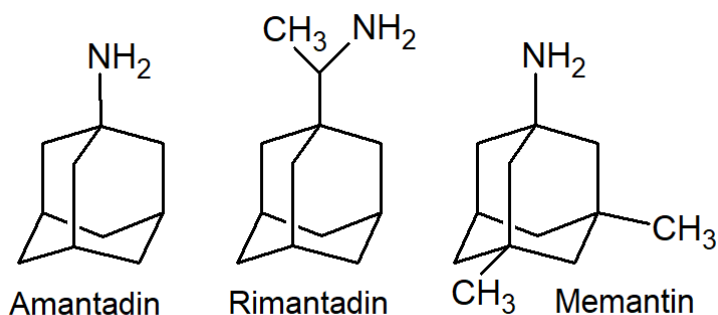
Adamantan může být využíván napříč mnoha oblastmi vědy i techniky, konkrétně při syntéze vysokoteplotních polymerů, pro modifikaci biologicky aktivních látek, v nanotechnologiích a v chemii „host-guest“ komplexů.

Adamantanové jednotky v polymerech přispívají především k jejich stabilitě při vysokých teplotách, ale také celkově upravují jejich fyzikálně-chemické vlastnosti a zpomalují degradační reakce.

Uhlíkový skelet adamantanu, který připomíná svojí strukturou klec, může být navázán na jiné sloučeniny, jako jsou různá léčiva, a umožnit tak tvorbu stabilních inkluzních komplexů takto modifikovaných látek například s cyklodextriny nebo cucurbit[ $n$ ]urily. Avšak adamantan, respektive jeho aminoderiváty, jsou ve farmacii známy jako léčivé látky samy o sobě. Jedná se zejména o Amantadin (1-adamantanamin hydrochlorid) a Rimantadin (hydrochlorid  $\alpha$ -methyl-1-adamantan-methylaminu). Obě léčiva mají antivirotické účinky a užívají se k profylaxi a léčbě virových infekcí chřipky typu A. Můžou být také využívány



při léčbě Parkinsonovy choroby a inhibice viru hepatitidy typu C. Další derivát Memantin (1-amino-3,5-dimethyladamantan) zpomaluje progresi Alzheimerovy choroby. [24]



Obrázek 13: Struktury biologicky aktivních adamantylaminů

Díky své klecové struktuře představuje adamantan vhodného hosta v supramolekulárních komplexech. Adamantanová klec o průměru přibližně 7 Å dokonale odpovídá průměru kavity  $\beta$ -CD, tudíž adamantanové deriváty tvoří inkluzní komplexy 1:1 s  $\beta$ -CD s vysokými hodnotami rovnovážné asociační konstanty mezi  $10^4$ – $10^6$   $M^{-1}$ . Vzhledem k vysoké stabilitě našly tyto komplexy několik důležitých uplatnění v supramolekulární chemii i v biomedicínských aplikacích. [28] Avšak nejpevnější komplexy, které vytváří adamantanové kladně nabitě deriváty, jsou v kavě CB7. Hodnoty jejich asociační konstant se pohybují mezi  $10^9$ – $10^{15}$   $M^{-1}$ . Jako příklad vysoce stabilního komplexu s CB7 může být uveden adamantylamonium s  $K_a = 4,2 \cdot 10^{12}$   $M^{-1}$ . [13]

## **II. PRAKTICKÁ ČÁST**

## 4 POUŽITÉ PŘÍSTROJE A VYBAVENÍ

Použité chemikálie a rozpouštědla pochází z komerčních zdrojů a není-li uvedeno jinak, nebyly dále přečišťovány.

Průběh reakcí byl pozorován pomocí plynového chromatografu s plamenově ionizačním detektorem (GC–FID), nebo hmotnostním detektorem (GC–MS). GC–FID: Shimadzu 2010, kolona Supelco SLB-5ms (30 m × 0,25 mm × 0,25 μm). Teplotní program: 100 °C 7 min; 25 °C·min<sup>-1</sup>; 250 °C 32 min; nosný plyn N<sub>2</sub>. GC–MS: Shimadzu QP2010, kolona EQUITY1 (30 m × 0,32 mm × 1,0 μm). Teplotní program: 100 °C 7 min; 25 °C·min<sup>-1</sup>; 250 °C 37 min; nosný plyn He.

Chromatografie na tenké vrstvě (TLC) byly prováděny na vrstvách Alugram ®Sil G/UV254 od firmy Merck–Nagel. Na sloupcovou chromatografii byl použit silikagel 60–200 μm od firmy VWR Chemicals.

Infračervená spektra byla měřena metodou KBr tablet na přístroji iS 10, Smart omni – Transmission; rozsah měření 399 až 3999 cm<sup>-1</sup>, rozlišení 1 cm<sup>-1</sup>, počet skenů: 19. Intenzita signálů je popsána pomocí těchto zkratk: w (slabá), m (střední), s (silná).

NMR spektra byla měřena na přístroji BRUKER ASCEND 500 při frekvenci 500,11 MHz pro <sup>1</sup>H a 125,75 MHz pro <sup>13</sup>C. Jako reference byly zvoleny signály reziduálních rozpouštědel, pro <sup>1</sup>H: δ(CHCl<sub>3</sub>) = 7,27 ppm; δ(H<sub>2</sub>O) = 4,75 ppm; δ(DMSO-*d*<sub>6</sub>) = 2,50; pro <sup>13</sup>C: δ(CHCl<sub>3</sub>) = 77,23 ppm; δ(DMSO-*d*<sub>6</sub>) = 39,52 ppm. Pro popis signálů byly použity následující zkratky: s (singlet), d (doublet), m (multiplet) a t (triplet).

Hmotnostní spektra byla naměřena použitím hmotnostního spektrometru amaZon X (Bruker Daltonics) vybaveného iontovou pastí a elektrosprejovou ionizací. Samotná imidazoliová sůl o koncentraci 0,5 μg·cm<sup>-3</sup> v MeOH:H<sub>2</sub>O (1:1, v:v) byla dávkována konstantní rychlostí 3 μl·min<sup>-1</sup>, ostatní parametry měření byly následující: napětí elektrospreje -4,2 kV, napětí výstupní kapiláry 140 V, teplota sušícího plynu 220 °C, rychlost proudu sušícího plynu 6 dm<sup>3</sup>·min<sup>-1</sup> a tlak rozprašovacího plynu 55,16 kPa. Hostitel–host komplexy byly měřeny v případě ekvimolární směsi ligand·β-CD, v prostředí MeOH:H<sub>2</sub>O (1:1, v:v), kde koncentrace β-CD a ligandu činila 25 μM, v případě ekvimolární směsi ligand·CB7 probíhalo měření ve vodě, kde koncentrace CB7 a ligandu činila 6,25 μM. V případě studia tvorby supramolekulárních komplexů byl příslušný vzorek dávkován konstantní rychlostí 3 μl·min<sup>-1</sup>, ostatní parametry měření byly následující: napětí elektrospreje -4,0 kV, napětí výstupní kapiláry -20 V, teplota sušícího

plynu 300 °C, rychlost proudu sušícího plynu 8 dm<sup>3</sup>·min<sup>-1</sup> a tlak rozprašovače 206,84 kPa. V těchto experimentech byl použit dusík jako sušící a rozprašovací plyn. Tandemová hmotnostní spektra (MS/MS) spektra byla naměřena po izolaci požadovaných iontů za využití kolizí indukované disociace s heliem jako kolizním plynem.

## 5 PŘÍPRAVA 1-(3/4-METHYLFENYL)ADAMANTANU

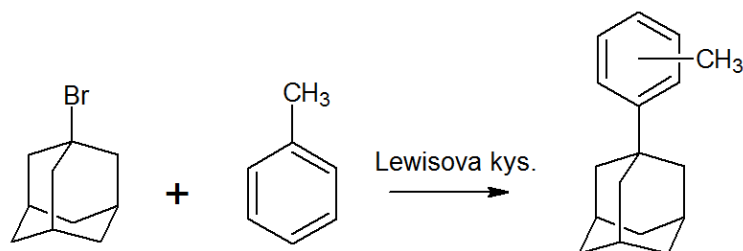


Schéma 4: Reakce 1-bromadamantanu s toluenem

### 5.1 Katalýza $\text{AlCl}_3$

Do suché baňky o objemu  $50 \text{ cm}^3$  bylo pod argonovou atmosférou naváženo 17 mg (0,075 mmol) tmavě žlutých krystalků chloridu hlinitého, které byly v baňce rozdrčeny. K  $\text{AlCl}_3$  bylo přidáno 106 mg (0,492 mmol) 1-bromadamantanu (AdBr) a  $10 \text{ cm}^3$  suchého toluenu. Reakční směs byla míchána při pokojové teplotě pod argonovou atmosférou. Roztok reakční směsi postupně měnil barvu od žluté až po oranžovou. Průběh reakce byl monitorován pomocí TLC a následně také pomocí GC-MS. Asi po 4 h byla reakce zastavena a směs byla promyta zředěným roztokem kyseliny chlorovodíkové (HCl:voda, 1:1, v:v) a extrahována ( $3 \times 15 \text{ cm}^3$ ). Baňka použitá při reakci byla několikrát promyta ethylacetátem. Dále byla směs extrahována 5% roztokem uhličitanu sodného ( $3 \times 15 \text{ cm}^3$ ). Produkt se vždy nacházel v organické fázi. Nakonec směs sušena nad síranem sodným. Ethylacetát byl následně odpařen na rotační vakuové odparce a bylo získáno 0,1084 g (výtěžek 97% na AdBr) produktu v podobě žlutohnědých krystalků. Složení produktu bylo stanoveno pomocí GC-MS. Identity jednotlivých regioizomerů byly stanoveny pomocí NMR spektra.

#### 1-(3-methylfenyl)adamantan

GC-MS: 41 (13); 65 (6); 67 (5); 77 (12); 79 (17); 91 (19); 92 (6); 93 (7); 94 (22); 105 (19); 115 (13); 117 (5); 128 (11); 129 (9); 132 (14); 133 (5); 134 (7); 141 (8); 153 (5); 154 (10); 155 (6); 169 (100); 170 (21); 183 (14); 226 (80); 227 (14) m/z (%).

#### 1-(4-methylfenyl)adamantan

GC-MS: 41 (11); 65 (5); 77 (10); 79 (12); 91 (16); 94 (11); 105 (18); 115 (11); 117 (6); 128 (9); 129 (7); 132 (30); 133(6); 141 (7); 153 (5); 154 (9); 155 (6); 168 (5); 169 (100); 170 (18); 183 (11); 226 (68); 227 (12) m/z (%).

## 5.2 Katalýza $\text{InCl}_3$

Do vysušené baňky o objemu  $50 \text{ cm}^3$  naplněné argonem bylo naváženo  $10,3 \text{ mg}$  ( $0,046 \text{ mmol}$ ) monohydrátu chloridu inditého. Baňka byla umístěna na olejovou lázeň a přes nasazený chladič bylo přidáno  $1,5 \text{ cm}^3$  thionylchloridu. Směs byla přivedena k varu (t.v. thionylchloridu  $75 \text{ }^\circ\text{C}$ ) a míchána pod chlorkalciovým uzávěrem 1 h. Poté byl přebytečný  $\text{SOCl}_2$  odpařen pomocí proudu argonu přes pojistnou baňku do nasyceného roztoku hydroxidu sodného. K takto vysušenému katalyzátoru  $\text{InCl}_3$  bylo přidáno  $200 \text{ mg}$  ( $0,93 \text{ mmol}$ )  $\text{AdBr}$  a  $10 \text{ cm}^3$  suchého toluenu. Směs byla na olejové lázni míchána při  $30 \text{ }^\circ\text{C}$  pod chlorkalciovým uzávěrem 36 h. Po ukončení reakce byla směs zpracována, byla extrahována roztokem hydrogenuhličitanu sodného ( $3 \times 20 \text{ cm}^3$ ) a sušena nad pevným síranem sodným. Složení produktu bylo stanoveno pomocí GC-MS.

### 1-(3-methylfenyl)adamantan

GC-MS: 41 (11); 65 (7); 67 (5); 77 (12); 79 (16); 91 (20); 92 (7); 93 (9); 94 (27); 105 (20); 115 (12); 117 (5); 128 (10); 129 (8); 132 (15); 133 (5); 134 (8); 141 (8); 153 (5); 154 (10); 155 (7); 156 (5); 168 (6); 169 (100); 170 (21); 183 (14); 226 (78); 227 (14) m/z (%).

### 1-(4-methylfenyl)adamantan

GC-MS: 41 (10); 65 (6); 77 (10); 79 (12); 91 (19); 92 (5); 93 (5); 94 (13); 105 (20); 115 (11); 117 (6); 128 (9); 129 (8); 132 (31); 133(7); 141 (7); 153 (5); 154 (9); 155 (6); 168 (5); 169 (100); 170 (18); 183 (12); 226 (68); 227 (13) m/z (%).

Produkty byly přečištěny pomocí sloupcové chromatografie (silikagel; PE) a byla získána směs dvou regioizomerů adamantyltoluenu.

## 6 PŘÍPRAVA 1-[3/4-(BROMOMETHYL)FENYL]ADAMANTANU

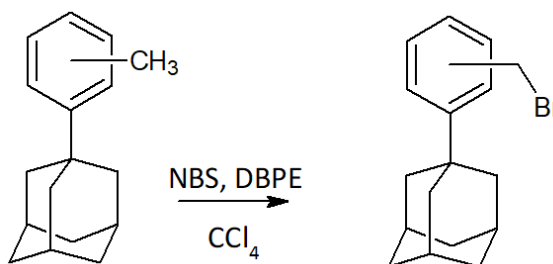


Schéma 5: Radikálová bromace adamantyltoluenu

Ve vysušené baňce o objemu 50 cm<sup>3</sup> bylo ve 25 cm<sup>3</sup> předestilovaného tetrachlormethanu rozpuštěno 2,6482 g (11,7 mmol) směsi dvou regioizomerů adamantyltoluenu. Dále bylo přidáno 2,2 g (12,3 mmol) *N*-bromosukcinimidu a katalytické množství dibenzoylperoxidu. Reakční směs byla zahřívána k varu (t.v. CCl<sub>4</sub> 77 °C) a míchána pod zpětným chladičem a chlorkalciovým uzávěrem a ozařována wolframovou lampou (60 W). Po 6 h byla reakce ukončena, pevný sukcinimid byl odfiltrován na fritě a CCl<sub>4</sub> odpařen na rotační vakuové odparce. Dále byl produkt přečištěn pomocí sloupcové chromatografie (silikagel; PE) a bylo získáno 3,3526 g (výtěžek 89 %) monobromovaných regioizomerů. Složení produktu bylo stanoveno pomocí GC-MS.

## 1-[3-(bromomethyl)fenyl]adamantan

GC-MS: 41 (6); 77 (5); 79 (9); 91 (11); 105 (8); 115 (7); 128 (6); 129 (5); 141 (5); 167 (9); 225 (100); 226 (20) m/z (%).

## 1-[4-(bromomethyl)fenyl]adamantan

GC-MS: 41 (5); 79 (5); 91 (11); 104 (5); 105 (7); 115 (7); 131 (10); 167 (6); 168 (6); 225 (100); 226 (20) m/z (%).

## 7 PŘÍPRAVA 1-[3/4-(1-ADAMANTYL)BENZYL]IMIDAZOLU

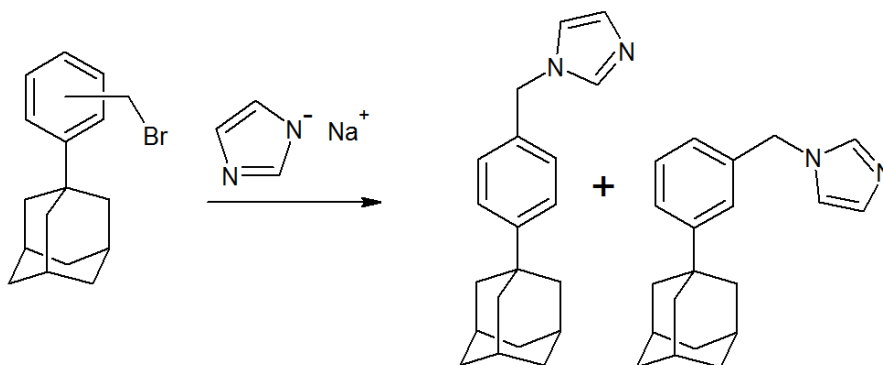


Schéma 6: Reakce monobromovaných derivátů s imidazolem

Do baňky o objemu 100 cm<sup>3</sup> bylo naváženo 0,68 g (16,69 mmol) hydridu sodného a pod argonovou atmosférou propráno suchým pentanem. Poté bylo přidáno 15 cm<sup>3</sup> suchého dimethylformamidu (DMF) za vzniku disperze NaH. Do srdcové baňky bylo naváženo 1,1291 g (16,58 mmol) imidazolu a přidáno 30 cm<sup>3</sup> suchého DMF. Takto vzniklý roztok imidazolu byl dávkován injekční stříkačkou do disperze NaH za stálého míchání a mírného chlazení na vodní lázni. Poté bylo přidáno 3,3526 g (10,98 mmol) směsi monobromovaných derivátů rozpuštěných v 10 cm<sup>3</sup> suchého DMF. Reakční směs byla míchána a zahřívána na teplotu 130 °C. Po 20 h nebyly pozorovány pomocí TLC žádné výchozí látky. Reakční směs byla nalita na 200 cm<sup>3</sup> vody s ledem, extrahována dichlormethanem (DCM), organické podíly byly proprány vodou a sušeny nad pevným síranem sodným. Po odpaření DCM na rotační vakuové odparce byla směs přečištěna sloupcovou chromatografií (CHCl<sub>3</sub>:EA, 1:1, v:v) a byl získán *m*-regioizomer v čisté podobě. Po odpaření rozpouštědla bylo získáno 0,1571 g (výtěžek 4,9 %) 1-[3-(1-adamantyl)benzyl]imidazolu ve formě olejovité kapaliny.

GC-MS: 41 (9); 67 (6); 79 (12); 81 (7); 91 (17); 93 (5); 105 (14); 115 (9); 131 (6); 141 (6); 167 (6); 225 (100); 226 (19); 292 (38); 293 (9) m/z (%).



## 8 PŘÍPRAVA 1-[3-(1-ADAMANTYL)BENZYL]-3-BUTYLIMIDAZOLIUM-JODIDU

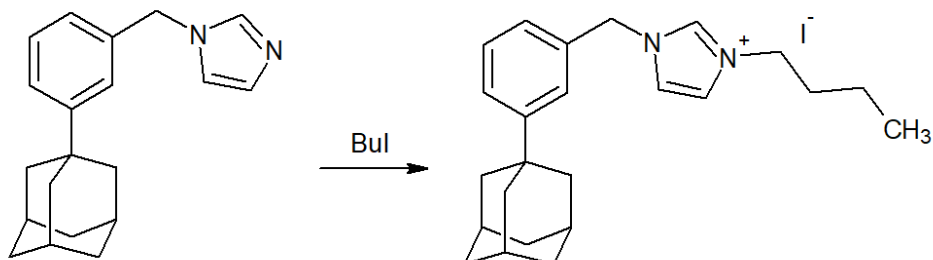


Schéma 7: Kvarternizace amoniové soli

Do o objemu 50 cm<sup>3</sup> 0,1571 g (0,54 mmol) *m*-regioizomeru byly přidány 4 cm<sup>3</sup> (35 mmol) 1-jodbutanu a směs byla zahřívána na 90 °C a míchána na olejové lázni pod chlorkalciovým uzávěrem. Po 4 h byla reakce ukončena, 1-jodbutan byl odpařen pomocí proudu dusíku a produkt byl dále propírán několikrát diethyletherem. Surový produkt byl vysušen na rotační vakuové odparce a bylo získáno 1,0395 g velmi viskózní olejovité látky.

IR:  $\tilde{\nu}$ : 3446 (s); 3129 (w); 3071 (w); 2903 (s); 2847 (s); 2677 (w); 2657 (w); 1559 (m); 1451 (m); 1156 (m); 1104 (w); 741 (m) cm<sup>-1</sup>.

ESI-MS (pos.): 349.3[M]<sup>+</sup>(100%).

### **III. DISKUZNÍ ČÁST**

## 9 ÚVOD

Navržený postup syntézy požadovaných 1-[3/4-(1-adamantyl)benzyl]-3-alkylimidazoliových solí zahrnuje čtyři kroky, jak je uvedeno na Schématu 8. Spojení adamantanového a aromatického skeletu mělo proběhnout v prvním kroku pomocí Friedelovy-Craftsovy alkylace. Adamantované deriváty toluenu pak měly být radikálově bromovány v benzylové poloze a vzniklé halogenderiváty měly reagovat s imidazolem sodným za vzniku příslušných 1-alkylimidazolů. Tyto intermediáty měly být v posledním kroku podrobeny kvarternizaci s vhodným alkylovým prekurzorem tak, aby na dusíku N3 imidazolového kruhu vzniklo další vazebné místo pro makrocyclické hostitelské molekuly.

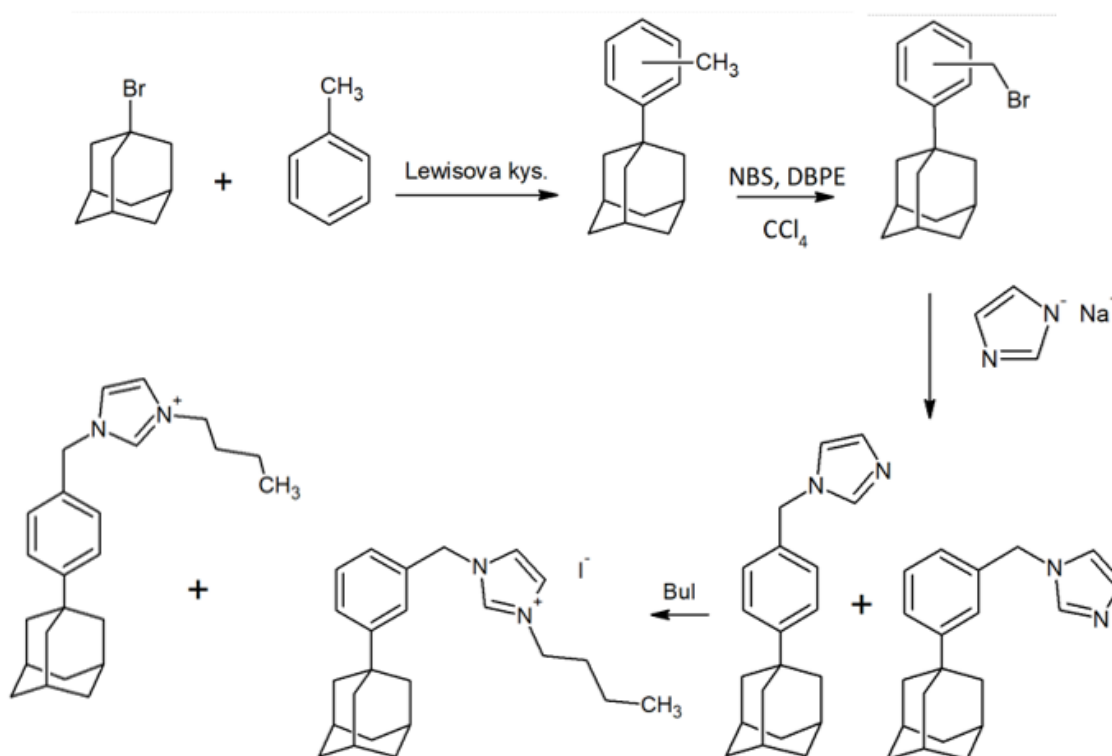
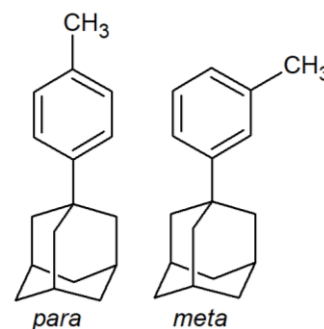


Schéma 8: Navržená syntéza titulních ligandů

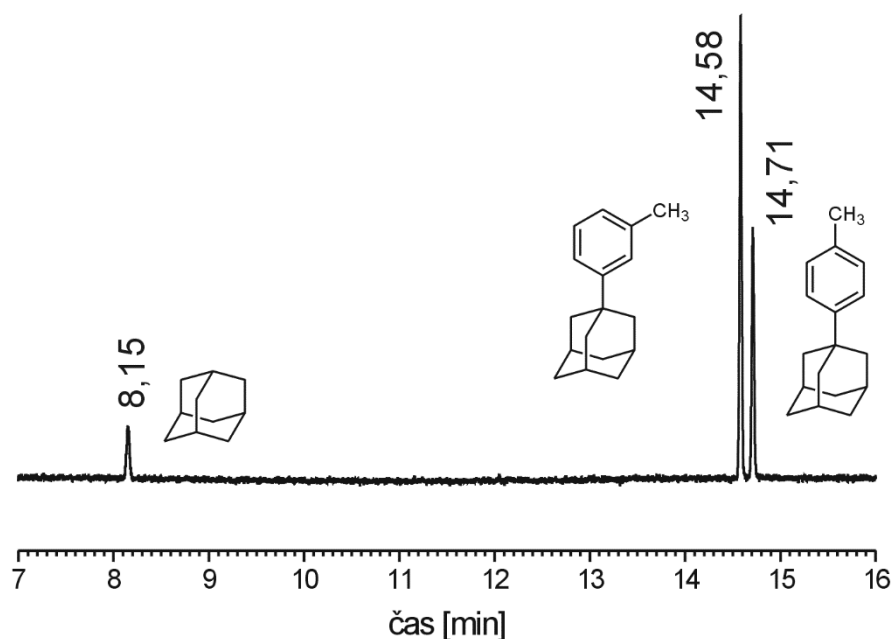
Již při první reakci, která byla provedena vícekrát pokaždé za jiných podmínek, vznikají dva regioizomery *meta* a *para*. S touto směsí regioizomerů pak byly prováděny všechny reakce a teprve po reakci s imidazolem bylo možné tyto regioizomery oddělit a získat je tak v čisté podobě.

## 10 PŘÍPRAVA 1-(3/4-METHYLFENYL)ADAMANTANU

Friedelovou-Craftsovou alkylací toluenu 1-bromadamantanem (viz Schéma 4) byla připravena směs dvou regioizomerů *meta* a *para*. Reakce byla provedena vícekrát a za různých podmínek (teplota, navážky, katalyzátory) s cílem získat vyšší zastoupení *p*-regioizomeru ve směsi.



V prvních provedených reakcích byl jako katalyzátor použit AlCl<sub>3</sub>. Reakce s touto Lewisovou kyselinou byla provedena celkem třikrát s rozdílnými navážkami. Průběh reakcí byl monitorován pomocí GC-MS. U všech reakcí byl poměr uvedených dvou regioizomerů stejný. Ve všech případech vzniklo více *m*-regioizomeru (*m:p* = 60:30), tudíž odlišné navážky 1-bromadamantanu a AlCl<sub>3</sub> neovlivňovaly složení surového produktu.



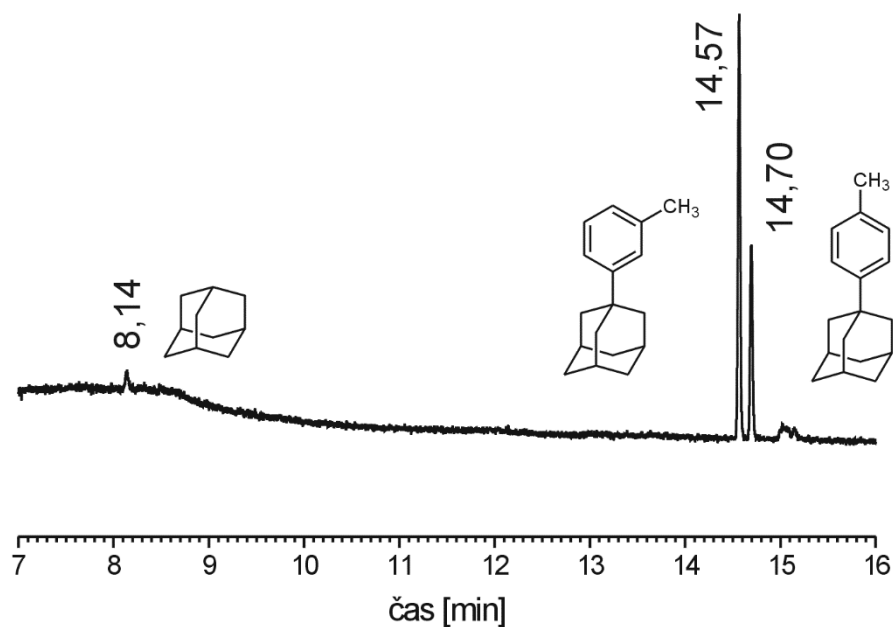
Obrázek 14: GC-MS chromatogram alkylace s AlCl<sub>3</sub>

Na uvedeném chromatogramu je zřetelně vidět, že *m*-regioizomer se signálem v 14,58 min převažuje ve směsi. Identifikace izomerů byla provedena pomocí <sup>1</sup>H NMR spektra, jak je popsáno níže. Dále jsou ve směsi přítomny i nežádoucí nečistoty vzniklé během reakce, v tomto případě adamantan.

Přítomnost *meta* derivátu byla poněkud překvapující, protože methylový substituent na toluenu je *ortho*, *para* dirigující. Vzhledem ke sterické náročnosti adamantanového skeletu jsme pak očekávali jako dominantní produkt *para* izomer. Nicméně je popsáno v literatuře

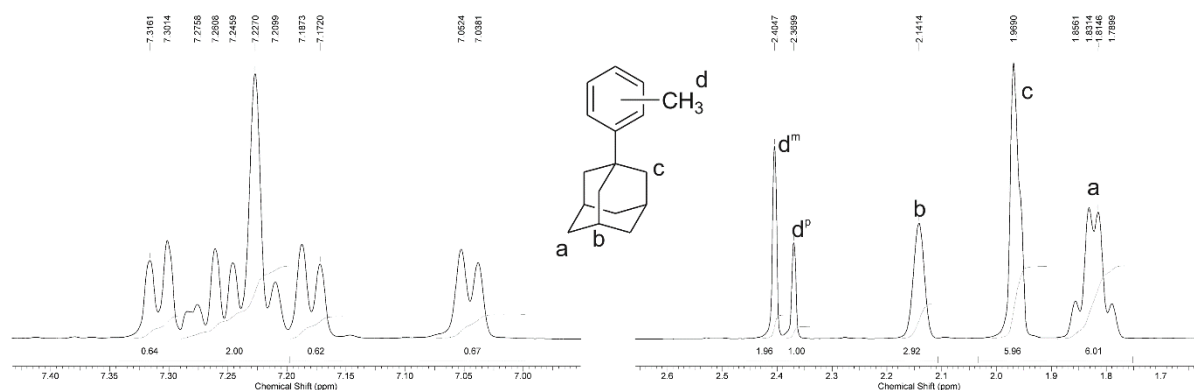
[29], že *meta* derivát vzniká druhotně z *para* izomeru přesmykem. Proto jsme se rozhodli vyzkoušet jako katalyzátor slabší Lewisovu kyselinu.

Další reakce byly provedeny za použití katalyzátoru  $\text{InCl}_3$  při různých teplotách a rozdílné reakční době a jejich průběh byl opět monitorován pomocí GC-MS. V první reakci byla reakční směs míchána při teplotě  $30\text{ }^\circ\text{C}$  po dobu 36 h. Podle chromatogramu bylo zastoupení obou regioizomerů přibližně stejné jako v reakcích katalyzovaných  $\text{AlCl}_3$  (*m:p* = 65:35) a předpokládalo se, že po delší reakční době methyl izomeruje z polohy *para* do polohy *meta*. Proto byla při další reakci zkrácena reakční doba na 15 h, avšak výsledek ovlivněn nebyl. Nakonec byla reakce provedena v reaktoru s chlazením na  $15\text{ }^\circ\text{C}$  po dobu 21 h. I v tomto případě bylo zastoupení regioizomerů shodné jako v předešlých reakcích.



Obrázek 15: Chromatogram alkylace s  $\text{InCl}_3$

Chromatogram alkylace s odlišným katalyzátorem ( $\text{InCl}_3$ ) dokládá prakticky totožný výsledek alkylační reakce i přes nastavení různých podmínek reakcí. Protože nebyl prokázán zásadní vliv podmínek na složení produktu, bylo od další optimalizace tohoto reakčního kroku upuštěno.

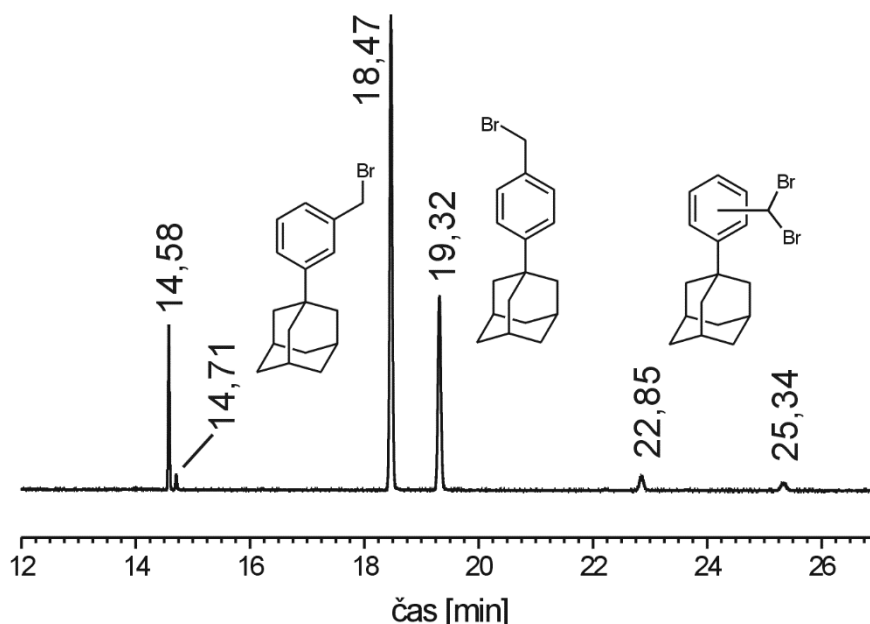
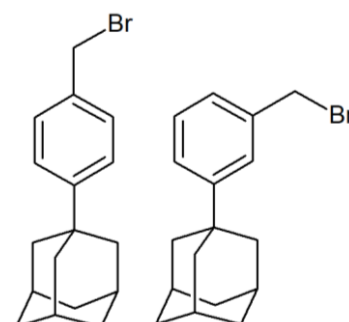
Obrázek 16: NMR spektrum směsi *p*- a *m*-regioizomerů

Pomocí NMR spektra byly nepřímou identifikovány oba regioizomery. Na první pohled je patrný poměr jejich zastoupení 2:1, jak naznačuje poměr intenzit signálu methylu (d). Pokud by byl tento poměr ve prospěch *p*-regioizomeru, dominovaly by v aromatické části v rozmezí 7,00–7,35 ppm dva dublety s relativní integrální intenzitou 4 oproti čtyřem signálům *meta* izomeru s intenzitou 1. Pokud by ovšem byl poměr izomerů opačný, měly by všechny signály v aromatické části mít relativní integrální intenzitu stejnou. V této části  $^1\text{H}$  NMR spektra, jak je patrné na Obrázku 16 vlevo, žádné dubletové signály výrazně nedominují, pouze se některé překrývají. Poměry intenzit však zůstávají přibližně stejné, což odpovídá převládajícímu zastoupení *m*-regioizomeru. Tudíž je poměr jejich zastoupení 2:1 ve prospěch *m*-regioizomeru, tedy methylový signál při 2,40 ppm ( $d^m$ ) náleží 1-(3-methylfenyl)adamantanu a signál při 2,37 ppm ( $d^p$ ) odpovídá 1-(4-methylfenyl)adamantanu. Předpokládáme, že oba izomery budou mít přibližně stejnou odezvu v plynové chromatografii a tudíž lze píky v chromatogramu, podle jejich intenzit, přiřadit příslušným izomerům.

Produkty všech provedených reakcí byly přečištěny pomocí sloupcové chromatografie (silikagel; PE), aby byly odstraněny nežádoucí nečistoty a získány směsi pouze dvou regioizomerů *meta* a *para*. Vzhledem k jejich takřka stejnému zastoupení ve všech reakčních směsích, což bylo potvrzeno pomocí GC, byly tyto směsi smíchány a použity k dalšímu kroku syntézy, tedy radikálové bromaci.

## 11 PŘÍPRAVA 1-[3/4-(BROMOMETHYL)FENYL]ADAMANTANU

Monobromované regioizomery byly připraveny radikálovou bromací 3/4-(1-adamantyl)toluenu *N*-bromosukcinimidem v tetrachlormetanu (viz Schéma 5). Průběh reakce byl monitorován pomocí GC-MS, ale bylo jej možné posoudit i vizuálně, neboť *N*-bromosukcinimid a z něj vznikající sukcinimid mají vyšší, respektive nižší, měrnou hmotnost než rozpouštědlo. Proto pokud plave na hladině pevný sukcinimid a na dně se neusazuje *N*-bromosukcinimid, může být reakce považována za ukončenou.



Obrázek 17: Chromatogram surové reakční směsi radikálové bromace

V chromatogramu reakční směsi uvedeném na Obrázku 17 patří signály s největší intenzitou 1-[3-(bromomethyl)fenyl]adamantanu v čase 18,47 min a 1-[4-(bromomethyl)fenyl]adamantanu v čase 19,32 min. Při reakci dochází i ke vzniku nežádoucích dibromovaných derivátů (čas 22,85 a 25,34 min). Proto byla surová směs přečištěna pomocí sloupcové chromatografie (silikagel; PE) a byla získána směs obou monobromovaných izomerů. Protože se tyto izomery opět nepodařilo od sebe oddělit, byly pro další reakci použity ve směsi.

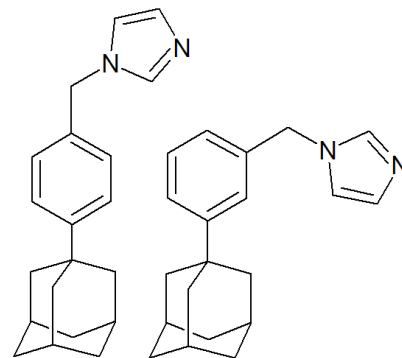
U směsi bylo změřeno i  $^1\text{H}$  NMR spektrum, které potvrdilo předpokládaný průběh radikálové bromace. Signály výchozích látek pro bromaci při 2,40 ppm pro *m*-regioizomer

a při 2,37 ppm pro *p*-regioizomer byly vlivem indukčního efektu bromového atomu přítomného v produktu výrazně posunuty k 4,44 ppm pro *meta* a 4,43 ppm pro *para* izomer.

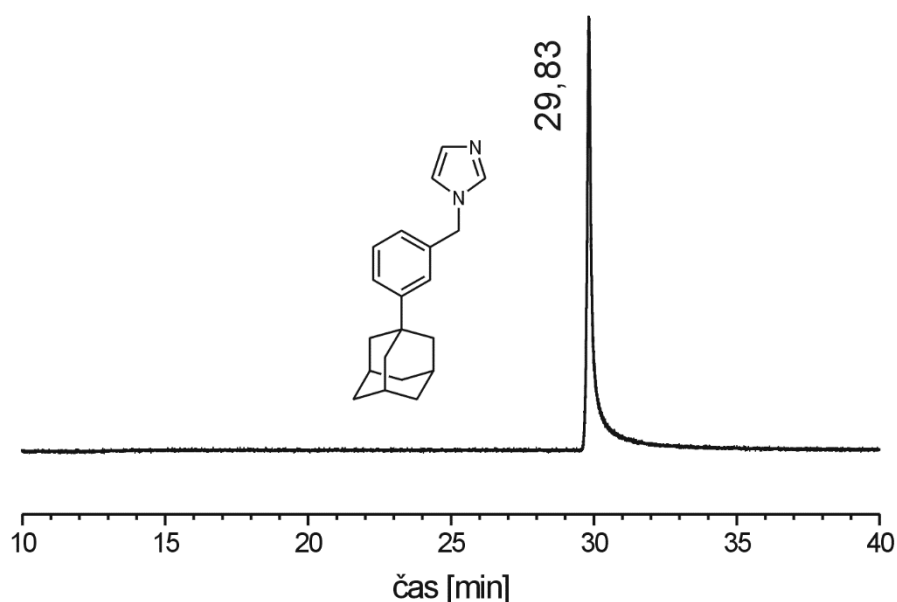


## 12 PŘÍPRAVA 1-[3/4-(1-ADAMANTYL)BENZYL]IMIDAZOLU

Nukleofilní substitucí monobromovaných derivátů imidazolem, respektive imidazolidem sodným generovaným *in situ* reakcí imidazolu s NaH, byl připraven 1-[3/4-(1-adamantyl)benzyl]imidazol (viz Schéma 6). Jako rozpouštědlo byl použit suchý DMF, který po ukončení a při zpracování reakce stále zůstal ve směsi, proto musel být produkt několikrát promyt pomocí



DCM, chloroformu i ethanolu. Tato rozpouštědla tvoří s DMF azeotropní směs a usnadňují tak jeho odstranění odpařováním na rotační vakuové odparce. Produkt byla hnědooranžová olejovitá kapalina, ve které se objevovaly krystaly. Směs dvou regioizomerů byla přečištěna sloupcovou chromatografií (CHCl<sub>3</sub>:EA, 1:1, v:v) a v tomto případě se podařilo oba regioizomery separovat a získat je tak čisté formě. Z časových důvodů byl prozatím ze směsi v dostatečném množství izolován pouze *m*-regioizomer, protože vystupoval ze sloupcové chromatografie jako první. Dosud izolovaný výtěžek činil pouze 5 % a to z toho důvodu, že byl zatím přečištěn pouze malý podíl surové reakční směsi a navíc byl izolován jen jeden ze dvou regioizomerů. Čistotu izolovaného *m*-regioizomeru lze doložit chromatogramem na Obrázku 18 (retenční čas *para* izomeru je okolo 35 min).



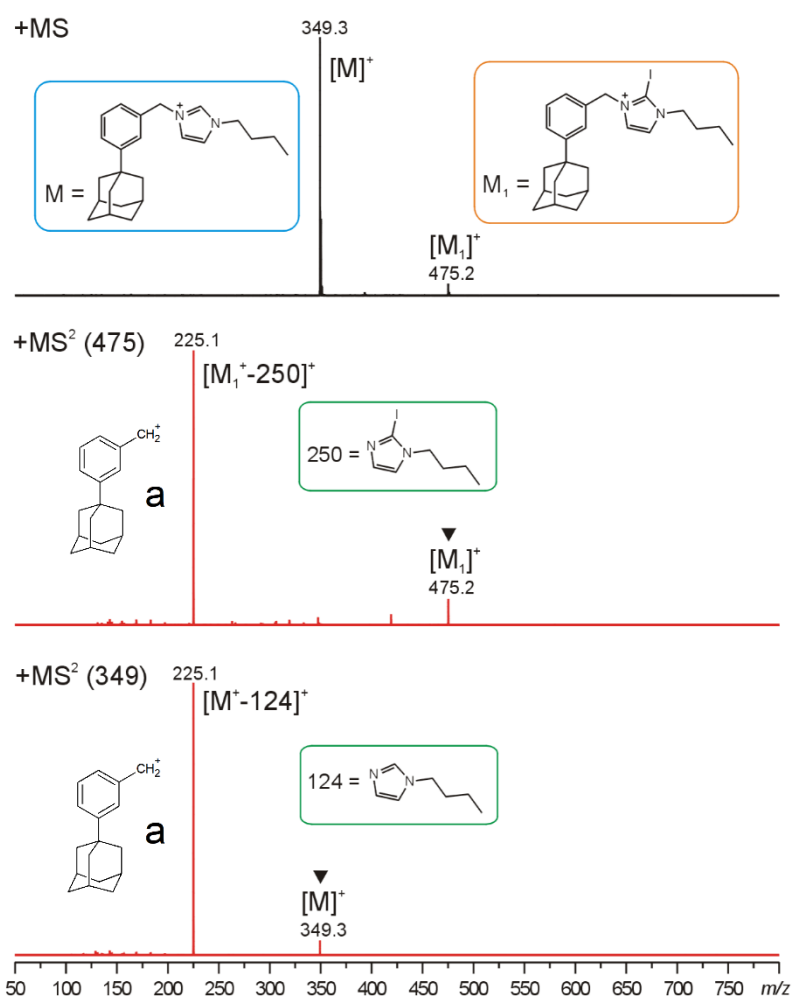
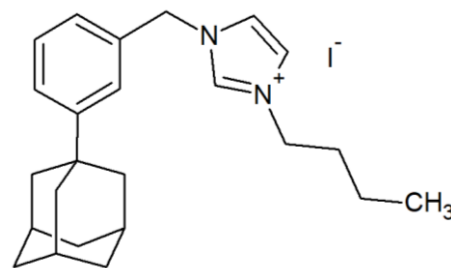
Obrázek 18: Chromatogram izolovaného 1-[3-(1-adamantyl)benzyl]imidazolu

### 13 PŘÍPRAVA 1-[3-(1-ADAMANTYL)BENZYL]-3-BUTYLIMIDAZOLIUM-JODIDU

S izolovaným *m*-regioizomerem příslušného imidazolového derivátu byla provedena poměrně jednoduchá a rychlá kvarternizace pomocí 1-jodbutanu (viz Schéma 7). Byla získána světle žlutá amorfnní látka.

Její výtěžek byl větší než 100 %, což poukazuje na

přítomnost nečistot, pravděpodobně zbytkového jodbutanu (nebo na chybu vážení). Pomocí ESI-MS spektrometrie byl v surovém produktu prokázán požadovaný imidazoliový derivát (signál  $m/z$  349, Obrázek 19). Rovněž však byla detekovaná i jedna nečistota, pravděpodobně s atomem jodu vázaným na imidazoliové jádro (signál  $m/z$  475,2  $[M_1]^+$ , Obrázek 19).



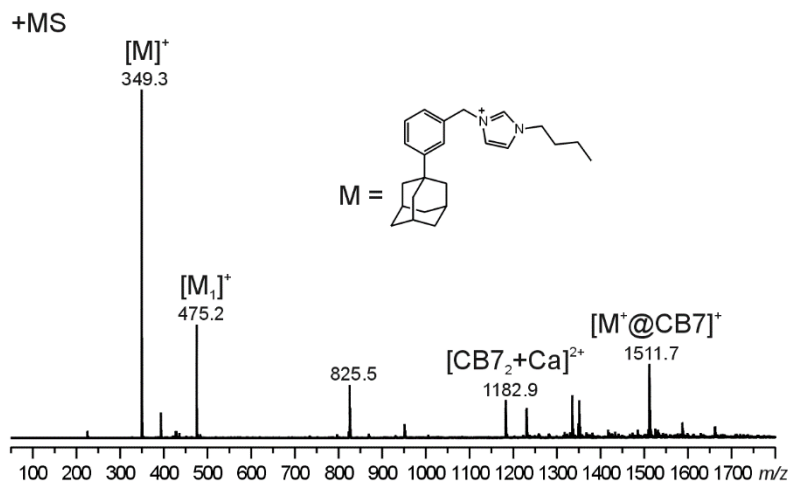
Obrázek 19: Hmotnostní spektrum 1-[3-(1-adamantyl)benzyl]-3-butylimidazolium-jodidu

Poloha navázaného jodu je nejpravděpodobnější na imidazolovém kruhu, neboť z fragmentačních spekter je patrné, že se nenavazuje na adamantan ani benzenové jádro, jelikož signál pro kation **a**  $m/z$  225,1 je u obou látek stejný. Z chemického hlediska je rovněž velmi málo pravděpodobné, že by se jod navázal na alifatický butylový řetězec.

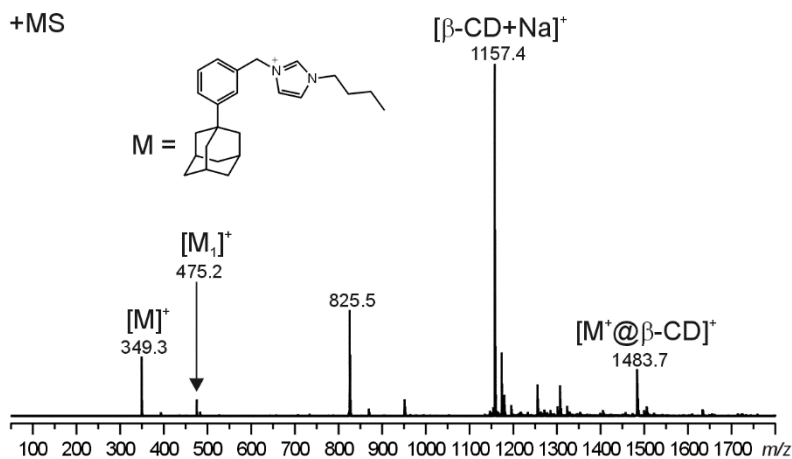
V dalším kroku by měl být jodovaný *m*-regioizomer ze směsi odstraněn například pomocí sloupcové chromatografie či použitím vhodného činidla k odstranění navázaného jodu náhradou za atom vodíku. Z časových důvodů však nebyly v tomto ohledu dosud žádné kroky podniknuty. Do budoucna by bylo vhodné zvážit alternativní způsob přípravy této butylimidazoliové soli, neboť použitím 1-jodbutanu, jako poměrně agresivního činidla, a vysokých teplot (90 °C), bylo dosaženo relativně extrémních podmínek, které mohly vést k navázání jodu na imidazolový kruh. Upravením těchto podmínek, tedy snížením teploty a tím prodloužením reakční doby a také výběrem méně agresivního činidla, jako je například 1-bromobutan, by mohl být pravděpodobně získán čistý produkt.

## 14 SUPRAMOLEKULÁRNÍ CHOVÁNÍ 1-[3-(1-ADAMANTYL)BENZYL]-3-BUTYLIMIDAZOLIUM-JODIDU

Připravený 1-[3-(1-adamantyl)benzyl]-3-butylimidazolium-jodid byl pomocí ESI-MS změřen ve směsi s cucurbit[7]urilem a  $\beta$ -cyklodextrinem, aby bylo prokázáno, zda je schopen tvořit supramolekulární komplexy s těmito makrocycly.



Obrázek 20: ESI-MS spektrum připraveného ligandu s CB7



Obrázek 21: ESI-MS spektrum připraveného ligandu s  $\beta$ -CD

Hmotnostní spektra dokládají vznik komplexů připraveného ligandu s CB7 a  $\beta$ -CD. Signál m/z 1511,7  $[M^+@CB7]^+$  odpovídá komplexu 1-[3-(1-adamantyl)benzyl]-3-butylimidazolia s cucurbit[7]urilem (viz Obrázek 20). Signál m/z 1483,7  $[M^+@\beta\text{-CD}]^+$  je pro komplex 1-[3-(1-adamantyl)benzyl]-3-butylimidazolia s  $\beta$ -cyklodextrinem.

## ZÁVĚR

Byl připraven 1-[3-(1-adamantyl)benzyl]-3-butyylimidazolium-jodid, tedy jeden ze dvou uvažovaných cílových ligandů. Dosud připravený vzorek této látky obsahoval malé množství nečistoty, která byla identifikována pomocí ESI-MS jako monojodovaný analog. Kvarternizační reakce však nebyla z časových důvodů optimalizována a existuje reálná šance, že změnou reakčních podmínek, případně vyčištěním produktu pomocí sloupcové chromatografie bude možné získat požadovaný ligand v čisté podobě. U 1-[3-(1-adamantyl)benzyl]-3-butyylimidazolium-jodidu bylo také měřeno supramolekulární chování a to v roztocích s cucurbit[7]urilem a  $\beta$ -cyklodextrinem, kdy připravený ligand tvořil inkluzní komplex s oběma hosty. Zamýšlený *p*-regioizomer, tedy 1-[4-(1-adamantyl)benzyl]-3-butyylimidazolium-jodid, nebyl z časových důvodů připraven, protože se zatím nepodařilo získat ze směsi po reakci s imidazolem dostatečné množství posledního prekursoru v čisté podobě. Opakováním chromatografického čištění směsných frakcí bude v budoucnu možné požadovaný prekursor izolovat, provést jeho kvarternizaci a následně prostudovat supramolekulární chování i tohoto izomeru.

## SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- [1] BOROVIK, A. S. The Use of Non-Covalent Interactions in the Assembly of Metal/Organic Supramolecular Arrays. *Comments on Inorganic Chemistry* [online]. 2002, **23**(1), 45-78 [cit. 2018-03-17]. Dostupné z: <http://web.b.ebscohost.com.proxy.k.utb.cz/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=0&sid=09259c0d-1140-4099-944e-509edc09cb8c%40sessionmgr103>
- [2] MATTIA, Elio a Sijbren OTTO. Supramolecular systems chemistry. *Nature Nanotechnology* [online]. 2015, **10**(2), 111-119 [cit. 2018-03-23]. DOI: 10.1038/nnano.2014.337. ISSN 1748-3387. Dostupné z: <http://www.nature.com/articles/nnano.2014.337>
- [3] TURRO, Nicholas J. From molecular chemistry to supramolecular chemistry to superdupermolecular chemistry. Controlling covalent bond formation through non-covalent and magnetic interactions. *Chemical Communications* [online]. (20), 2279-2292 [cit. 2018-03-24]. DOI: 10.1039/b205552j. ISSN 13597345. Dostupné z: <http://xlink.rsc.org/?DOI=b205552j>
- [4] BUCKINGHAM, A.D., J.E. DEL BENE a S.A.C. MCDOWELL. The hydrogen bond. *Chemical Physics Letters* [online]. 2008, **463**(1-3), 1-10 [cit. 2018-03-24]. DOI: 10.1016/j.cplett.2008.06.060. ISSN 00092614. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0009261408008361>
- [5] Hydrogen Bonds Make Water Sticky. In: *Exploring Our Fluid Earth* [online]. University of Hawai'i: Curriculum Research & Development Group, 2018 [cit. 2018-03-25]. Dostupné z: <https://manoa.hawaii.edu/exploringourfluidearth/chemical/properties-water/hydrogen-bonds-make-water-sticky>
- [6] SESSLER, Jonathan L., Candace M. LAWRENCE a Janarthanan JAYAWICKRAMARAJAH. Molecular recognition via base-pairing. *Chem. Soc. Rev* [online]. 2007, **36**(2), 314-325 [cit. 2018-03-25]. DOI: 10.1039/B604119C. ISSN 0306-0012. Dostupné z: <http://xlink.rsc.org/?DOI=B604119C>
- [7] TUREL, Iztok a Jakob KLJUN. Interactions of Metal Ions with DNA, Its Constituents and Derivatives, which may be Relevant for Anticancer Research. *Current Topics in Medicinal Chemistry* [online]. 2011, **11**(21), 2661-2687 [cit. 2018-03-25]. DOI: 10.2174/156802611798040787. ISSN 15680266. Dostupné z: <http://www.eurekaselect.com/openurl/content.php?genre=article&issn=1568-0266&volume=11&issue=21&spage=2661>
- [8] SINNOKROT, Mutasem Omar a C. David SHERRILL. Unexpected Substituent Effects in Face-to-Face  $\pi$ -Stacking Interactions. *The Journal of Physical Chemistry A* [online]. 2003, **107**(41), 8377-8379 [cit. 2018-03-25]. DOI: 10.1021/jp030880e. ISSN 1089-5639. Dostupné z: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jp030880e>

- [9] SINNOKROT, Mutasem Omar, Edward F. VALEEV a C. David SHERRILL. Estimates of the Ab Initio Limit for  $\pi$ - $\pi$  Interactions: The Benzene Dimer. *Journal of the American Chemical Society* [online]. 2002, **124**(36), 10887-10893 [cit. 2018-03-25]. DOI: 10.1021/ja025896h. ISSN 0002-7863. Dostupné z: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ja025896h>
- [10] BERLAND, Kristian, Valentino R COOPER, Kyuho LEE, Elsebeth SCHRÖDER, T THONHAUSER, Per HYLDGAARD a Bengt I LUNDQVIST. Van der Waals forces in density functional theory: a review of the vdW-DF method. *Reports on Progress in Physics* [online]. 2015, **78**(6), 066501- [cit. 2018-03-30]. DOI: 10.1088/0034-4885/78/6/066501. ISSN 0034-4885. Dostupné z: <http://stacks.iop.org/0034-4885/78/i=6/a=066501?key=crossref.bbcde0c2ac73a5edf82c29eaac35fd50>
- [11] LEITE, Fabio L., Carolina C. BUENO, Alessandra L. DA RÓZ, Ervino C. ZIEMATH a Osvaldo N. OLIVEIRA. Theoretical Models for Surface Forces and Adhesion and Their Measurement Using Atomic Force Microscopy. *International Journal of Molecular Sciences* [online]. 2012, **13**(12), 12773-12856 [cit. 2018-03-30]. DOI: 10.3390/ijms131012773. ISSN 1422-0067. Dostupné z: <http://www.mdpi.com/1422-0067/13/10/12773>
- [12] BRESLOW, Ronald, Kevin GROVES a M. U. MAYER. The hydrophobic effect as a mechanistic tool. *Pure and Applied Chemistry* [online]. 1998, **70**(10), - [cit. 2018-03-30]. DOI: 10.1351/pac199870101933. ISSN 1365-3075. Dostupné z: <http://www.degruyter.com/view/j/pac.1998.70.issue-10/pac199870101933/pac199870101933.xml>
- [13] ASSAF, Khaleel I. a Werner M. NAU. Cucurbiturils: from synthesis to high-affinity binding and catalysis. *Chemical Society Reviews* [online]. 2015, **44**(2), 394-418 [cit. 2018-03-31]. DOI: 10.1039/C4CS00273C. ISSN 0306-0012. Dostupné z: <http://xlink.rsc.org/?DOI=C4CS00273C>
- [14] STEED, Jonathan W., David R. TURNER a Karl J. WALLACE. *Core concepts in supramolecular chemistry and nanochemistry*. Chichester: John Wiley, c2007. ISBN 978-0-470-85867-7.
- [15] STEED, Jonathan W. a J. L. ATWOOD. *Supramolecular chemistry*. Second edition. Chichester: Wiley, 2009. ISBN isbn978-0-470-51233-3.
- [16] OGOSHI, Tomoki, Takamichi AOKI, Keisuke KITAJIMA, Shuhei FUJINAMI, Tada-aki YAMAGISHI a Yoshiaki NAKAMOTO. Facile, Rapid, and High-Yield Synthesis of Pillar[5]arene from Commercially Available Reagents and Its X-ray Crystal Structure. *The Journal of Organic Chemistry* [online]. 2011, **76**(1), 328-331 [cit. 2018-04-07]. DOI: 10.1021/jo1020823. ISSN 0022-3263. Dostupné z: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jo1020823>

[17] KIM, Kimoon, Narayanan SELVAPALAM, Young Ho KO, Kyeng Min PARK, Dongwoo KIM a Jeeyeon KIM. Functionalized cucurbiturils and their applications. *Chem. Soc. Rev* [online]. 2007, **36**(2), 267-279 [cit. 2018-04-07]. DOI: 10.1039/B603088M. ISSN 0306-0012. Dostupné z: <http://xlink.rsc.org/?DOI=B603088M>

[18] The World of Cucurbiturils - From Peculiarity to Commodity. *Israel Journal of Chemistry* [online]. 2011, **51**(5-6), 492-494 [cit. 2018-04-07]. DOI: 10.1002/ijch.201100052. ISSN 00212148. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/ijch.201100052>

[19] BARROW, Steven J., Setu KASERA, Matthew J. ROWLAND, Jesús DEL BARRIO a Oren A. SCHERMAN. Cucurbituril-Based Molecular Recognition. *Chemical Reviews* [online]. 2015, **115**(22), 12320-12406 [cit. 2018-04-07]. DOI: 10.1021/acs.chemrev.5b00341. ISSN 0009-2665. Dostupné z: <http://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.chemrev.5b00341>

[20] LEE, Jae Wook, S. SAMAL, N. SELVAPALAM, Hee-Joon KIM a Kimoon KIM. Cucurbituril Homologues and Derivatives: New Opportunities in Supramolecular Chemistry. *Accounts of Chemical Research* [online]. 2003, **36**(8), 621-630 [cit. 2018-04-08]. DOI: 10.1021/ar020254k. ISSN 0001-4842. Dostupné z: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ar020254k>

[21] DEL VALLE, E.M.Martin. Cyclodextrins and their uses: a review. *Process Biochemistry* [online]. 2004, **39**(9), 1033-1046 [cit. 2018-04-09]. DOI: 10.1016/S0032-9592(03)00258-9. ISSN 13595113. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0032959203002589>

[22] GIDWANI, Bina a Amber VYAS. Comprehensive Review on Cyclodextrin-Based Carriers for Delivery of Chemotherapeutic Cytotoxic Anticancer Drugs. *BioMed Research International* [online]. Hindawi Limited, 2015, **2015**, 1-15 [cit. 2018-04-19]. DOI: 10.1155/2015/198268. ISSN 23146133. Dostupné z: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2015/198268/>

[23] ZHOU, Jiawen a Helmut RITTER. Cyclodextrin functionalized polymers as drug delivery systems. *Polymer Chemistry* [online]. 2010, **1**(10), 1552- [cit. 2018-04-19]. DOI: 10.1039/c0py00219d. ISSN 1759-9954. Dostupné z: <http://xlink.rsc.org/?DOI=c0py00219d>

[24] MANSOORI, G. Ali. Diamondoid Molecules. *Advances in Chemical Physics* [online]. 2007, **136**, 207-258 [cit. 2018-04-20]. DOI: 10.1002/SERIES2007. Dostupné z: <https://arxiv.org/ftp/arxiv/papers/1711/1711.04402.pdf>

[25] VÍCHA, Robert a Milan POTÁČEK. Kde roste adamantan. *Chemické listy*. 2004, **98**(2), 68-74 [cit. 2018-04-20]. ISSN 0009-2770. Dostupné z: [http://www.chemicke-listy.cz/docs/full/2004\\_02\\_01.pdf](http://www.chemicke-listy.cz/docs/full/2004_02_01.pdf)



[26] MOISEEV, Igor' K, Nadezhda V MAKAROVA a Margarita N ZEMTSOVA. Reactions of adamantanes in electrophilic media. *Russian Chemical Reviews* [online]. 1999, **68**(12), 1001-1020 [cit. 2018-04-21]. DOI: 10.1070/RC1999v068n12ABEH000495. ISSN 0036-021X. Dostupné z: <http://stacks.iop.org/0036-021X/68/i=12/a=R02?key=crossref.9bc51d40f3cd15fd17e4ba0ad8edcce>

[27] TSURUOKA, Yumi, Takayuki NAKAJIMA, Maki KANDA, et al. Simultaneous determination of amantadine, rimantadine, and memantine in processed products, chicken tissues, and eggs by liquid chromatography with tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography B* [online]. 2017, **1044-1045**, 142-148 [cit. 2018-04-20]. DOI: 10.1016/j.jchromb.2017.01.014. ISSN 15700232. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1570023216308650>

[28] GRANADERO, Daniel, Jorge BORDELLO, Maria Jesus PÉREZ-ALVITE, Mercedes NOVO a Wajih AL-SOUFI. Host-Guest Complexation Studied by Fluorescence Correlation Spectroscopy: Adamantane–Cyclodextrin Inclusion. *International Journal of Molecular Sciences* [online]. 2010, **11**(1), 173-188 [cit. 2018-04-20]. DOI: 10.3390/ijms11010173. ISSN 1422-0067. Dostupné z: <http://www.mdpi.com/1422-0067/11/1/173>

[29] LAALI, Kenneth K., Viorel D. SARCA, Takao OKAZAKI, Aaron BROCK a Paul DER. Triflic acid-catalyzed adamantylation of aromatics in [BMIM][OTf] ionic liquid; synthetic scope and mechanistic insight. *Organic & Biomolecular Chemistry* [online]. 2005, **3**(6), 1034- [cit. 2018-04-25]. DOI: 10.1039/b416997b. ISSN 1477-0520. Dostupné z: <http://xlink.rsc.org/?DOI=b416997b>

**SEZNAM OBRÁZKŮ**

|   |    |
|---|----|
| Obrázek 1: Znázornění vodíkových můstků mezi molekulami vody [5] .....  | 12 |
| Obrázek 2: Schématická struktura DNA a vodíkové vazby mezi komplementárními bázemi [7].....   | 12 |
| Obrázek 3: Konfigurace benzenového dimeru: sendvič, tvar T a paralelní posunutí [9] .....   | 13 |
| Obrázek 4: Příklady van der Waalsových interakcí: (a) dva trvalé dipóly, (b) trvalý dipól a odpovídající indukovaný dipól, (c) dva indukované dipóly [11] ..... | 14 |
| Obrázek 5: Schematické znázornění uvolnění vysokoenergetických molekul vody z dutiny cucurbiturilu po navázání hydrofobního hosta [13] .....                    | 15 |
| Obrázek 6: Příklad „host-guest“ komplexu: rentgenová struktura <i>p</i> -xylylendiamoniového iontu zapouzdřeného v cucurbit[6]urilu [13].....                   | 16 |
| Obrázek 7: Struktury některých makrocyclických hostů .....  | 17 |
| Obrázek 8: Příprava CB <sub>n</sub> z glykolurilu (1) a formaldehydu za kyselých podmínek. Struktura CB7 získaná pomocí RTG difrakční analýzy .....             | 18 |
| Obrázek 9: Příklady hostů pro homology cucurbiturilů [20].....  | 19 |
| Obrázek 10: Struktury cyklodextrinů [23].....   | 20 |
| Obrázek 11: Struktura a číslování adamantanu .....  | 22 |
| Obrázek 12: Vybrané deriváty adamantanu.....  | 24 |
| Obrázek 13: Struktury biologicky aktivních adamantylaminů .....   | 25 |
| Obrázek 14: GC-MS chromatogram alkylace s AlCl <sub>3</sub> .....   | 36 |
| Obrázek 15: Chromatogram alkylace s InCl <sub>3</sub> .....   | 37 |
| Obrázek 16: NMR spektrum směsi <i>p</i> - a <i>m</i> -regioizomerů .....  | 38 |
| Obrázek 17: Chromatogram surové reakční směsi radikálové bromace .....  | 39 |
| Obrázek 18: Chromatogram izolovaného 1-[3-(1-adamantyl)benzyl]imidazolu .....   | 41 |
| Obrázek 19: Hmotnostní spektrum 1-[3-(1-adamantyl)benzyl]-3-butylimidazolium-jodidu.....  | 42 |
| Obrázek 20: ESI-MS spektrum připraveného ligandu s CB7 .....  | 44 |
| Obrázek 21: ESI-MS spektrum připraveného ligandu s β-CD.....  | 44 |

**SEZNAM TABULEK**

|   |    |
|---|----|
| Tabulka 1: Srovnání parametrů jednotlivých cucurbiturilů [19] ..... | 18 |
| Tabulka 2: Srovnání parametrů jednotlivých cyklodextrinů [21].....  | 21 |

**SEZNAM SCHÉMÁT**

|   |    |
|---|----|
| Schéma 1: Přesmyk tetrahydrodicyklopentadienu na adamantan.....             | 23 |
| Schéma 2: Bromace adamantanu elementárním bromem.....                       | 23 |
| Schéma 3: Chlorace adamantanu s použitím katalyzátoru $\text{AlCl}_3$ ..... | 24 |
| Schéma 4: Reakce 1-bromadamantanu s toluenem .....                          | 29 |
| Schéma 5: Radikálová bromace adamantyltoluenu .....                         | 31 |
| Schéma 6: Reakce monobromovaných derivátů s imidazolem .....                | 32 |
| Schéma 7: Kvarternizace amoniové soli.....                                  | 33 |
| Schéma 8: Navržená syntéza titulních ligandů .....                          | 35 |