

Syntéza imidazolových solí s adamantanovým skeletem

Michaela Sekaninová

Bakalářská práce
2019



Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně
Fakulta technologická

Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně

Fakulta technologická

Ústav technologie potravin

akademický rok: 2018/2019

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Michaela Sekaninová**
Osobní číslo: **T150051**
Studijní program: **B2901 Chemie a technologie potravin**
Studijní obor: **Chemie a technologie potravin**
Forma studia: **prezenční**

Téma práce: **Syntéza imidazoliových solí s adamantanovým skeletem**

Zásady pro vypracování:

I. Teoretická část

1. Charakteristika adamantanu a imidazolu.
2. Supramolekulární komplexy typu hostitel-host.
3. Zpracování literární rešerše o doposud v literatuře popsaných supramolekulárních komplexech imidazoliových solí na bázi adamantanu s cyklodextriny a cucurbiturily.

II. Praktická část

1. Provést několika stupňovou syntézu vedoucí k uvažovaným sloučeninám.
2. Připravené látky charakterizovat pomocí běžných spektrálních metod.

Rozsah bakalářské práce:

Rozsah příloh:

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

Seznam odborné literatury:

[1] ZURABISHVILI, D. S., et al. Adamantyl-1 and adamantyl-2 imidazoles and benzimidazoles. Methods and synthesis, properties and biological activity.: In: NYLUND, K. (ed.). Heterocyclic compounds: Synthesis, properties and applications. New York: Nova, 2010, Chapter 2, p. 47-97. ISBN 978-1-60876-396-9.

[2] DODZIUK, H. Cyclodextrins and Their Complexes. Weingim: WILEY-VCH Verlag GmbH & Co., 2006. ISBN 3-527-31280-3.

[3] Dle provedení literární rešerše s použitím databází SciFinder a Reaxys.

Vedoucí bakalářské práce: **Ing. Michal Rouchal, Ph.D.**

Ústav chemie

Datum zadání bakalářské práce: **2. února 2019**

Termín odevzdání bakalářské práce: **15. května 2019**

Ve Zlíně dne 2. února 2019

L.S.

doc. Ing. Roman Čermák, Ph.D.
děkan

doc. Ing. Jiří Miček, Ph.D.
ředitel ústavu

Příjmení a jméno:

Obor:

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že

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

Ve Zlíně

.....

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

(1) Vysoká škola 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.

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

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

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

(1) Škola nebo školské či vzdělávací zařízení mají za obvyklých podmínek právo na uzavření licenční smlouvy o užití školního díla (§ 35 odst. 3). 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

Cílem bakalářské práce je vícestupňovou syntézou připravit alespoň jednu imidazoliovou sůl na bázi adamantanu, jejíž struktura doposud nebyla v literatuře popsána. Po úspěšné přípravě a úplné strukturní charakterizaci uvažovaných sloučenin bude, pomocí vhodných instrumentálních metod, studována jejich schopnost vytvářet supramolekulární asambláže s hostitelskými molekulami jako jsou cyklodextriny či cucurbit[*n*]urily. V rámci této bakalářské práce byla nejprve provedena chlorace adamantan-1-karboxylové kyseliny za vzniku adamantan-1-karbonylchloridu. Následně pomocí připraveného Grignardova činidla byla provedena reakce poskytující odpovídající keton, který byl poté podroben radikálové bromaci. Připravený bromderivát byl ponechán reagovat s ethan-1,2-dithiolem za vzniku sloučeniny, jejíž struktura dosud nebyla v literatuře popsána. Všechny připravené sloučeniny byly plně charakterizovány pomocí metod strukturní analýzy.

Klíčová slova: adamantan, imidazolová sůl, syntéza, plynová chromatografie, nukleární magnetická rezonance.

ABSTRACT

The aim of this bachelor thesis was to prepare at least one imidazolium salt bearing an adamantane moiety, which structure has not been described in the literature yet. After successful synthesis and complete structural characterization of compounds prepared during this work using of appropriate instrumental methods their ability to form supramolecular assemblages with host molecules, such as cyclodextrins or cucurbit[*n*]urils, will be studied. In the first step, chlorination of starting adamantane-1-carboxylic acid leading to adamantane-1-carbonyl chloride was performed. Subsequently, the corresponding ketone was prepared using consecutive Grignard and cross-coupling reaction. This ketone was subsequently subjected to radical bromination. The prepared bromo derivative was left to react with ethan-1,2-dithiol to form a compound whose structure has not been describe in the literature yet. All of the prepared compounds were fully characterized by method of structural analysis.

Keywords: adamantane, imidazolium salt, synthesis, gas chromatography, nuclear magnetic resonance

Touto cestou bych ráda poděkovala Ing. Michalu Rouchalovi, Ph.D. za vedení bakalářské práce, pomoc při zpracování výsledků, jeho podporu a předání cenných zkušeností, které vedly k vypracování bakalářské práce.

Také děkuji doc. Mgr. Robertu Víchovi, Ph.D. a RNDr. Lence Dastykové, Ph.D. za měření NMR spekter.

Rovněž patří můj dík Ing. Kristýně Jelínkové, Ing. Hedě Surmové a celému kolektivu laboratoře 409 FT za vytvoření vhodných podmínek pro práci v laboratoři, za pomoc při provádění experimentů a měření jejich výsledku pomocí hmotnostních spekter.

Děkuji také své rodině za podporu a klidné zázemí při studiu. Stejně tak děkuji svému příteli za jeho velkou trpělivost a psychickou podporu během tvorby této práce.

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

OBSAH

| | |
|--|-----------|
| ÚVOD | 10 |
| I TEORETICKÁ ČÁST | 11 |
| 1 CHARAKTERISTIKA ADAMANTANU A IMIDAZOLU | 12 |
| 1.1 CHARAKTERISTIKA ADAMANTANU | 12 |
| 1.2 CHARAKTERISTIKA IMIDAZOLU | 13 |
| 2 SUPRAMOLEKULÁRNÍ KOMPLEXY TYPU HOSTITEL-HOST | 16 |
| 2.1 HOSTITELSKÉ MOLEKULY | 16 |
| 2.1.1 Cyklodextriny..... | 17 |
| 2.1.2 Cucurbiturily | 19 |
| 3 KOMPLEXYCH IMIDAZOLIOVÝCH SOLÍ NA BÁZI ADAMANTANU S CYKLODEXTRINOU A CUCURBITURILY | 21 |
| 3.1 TRITOPICKÉ LIGANDY S CENTRÁLNÍM ADAMANTANOVÝM VAZEBNÝM MÍSTEM..... | 21 |
| 3.2 1-ADAMANTYLBISIMIDAZOLIOVÉ SOLI A JEJICH SUPRAMOLEKULÁRNÍ CHOVÁNÍ V PLYNNÉ FÁZI..... | 23 |
| 3.3 „ZNAČENÉ“ 1-ADAMANTYLBISIMIDAZOLIOVÉ SOLI A JEJICH SUPRAMOLEKULÁRNÍ CHOVÁNÍ V PLYNNÉ FÁZI..... | 24 |
| 3.4 HETERODITOPICKÉ IMIDAZOLIOVÉ SOLI | 25 |
| 3.5 BISIMIDAZOLIOVÉ SOLI S BIFENYLOVÝM CENTRÁLNÍM VAZEBNÝM MÍSTEM | 27 |
| II PRAKTICKÁ ČÁST | 29 |
| 4 PŘÍSTROJE A VYBAVENÍ | 30 |
| 5 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST | 31 |
| 5.1 PŘÍPRAVA ADAMANTAN-1-KARBONYLCHLORIDU..... | 31 |
| 5.2 PŘÍPRAVA 1-ADAMANTANYL(METHYLFENYL)KETONU..... | 31 |
| 5.2.1 Příprava Grignardova činidla | 31 |
| 5.2.2 Zjištění koncentrace Grignardova činidla | 32 |
| 5.2.3 Reakce adamantan-1-karbonylchloridu s fenylmagnesiumbromidem..... | 32 |
| 5.3 RADIKÁLOVÁ BROMACE 1-ADAMANTANYL(METHYLFENYL)KETONU | 33 |
| 5.4 REAKCE 1-ADAMANTANYL[4-(BROMMETHYL)FENYL]METHANONU S ETHAN-1,2-DITHIOLEM | 33 |
| 6 VÝSLEDKY A DISKUZE | 35 |
| 6.1 PROVEDENÉ SYNTÉZY | 36 |
| 6.1.1 Chlorace adamantan-1-karboxylové kyseliny | 36 |
| 6.1.2 Syntéza 1-adamantyl(methylfenyl)methanonu | 37 |
| 6.1.3 Radikálová bromace 1-adamantyl(methylfenyl)methanonu | 40 |
| 6.1.4 Sulfurizace 1-adamantyl[4-(brommethyl)fenyl]methanonu | 42 |
| 6.2 VÝHLED DO BLÍZKÉ BUDOUCNOSTI | 44 |
| ZÁVĚR | 45 |

| | |
|--|--|
| SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY..... | 46 |
| SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK..... | 48 |
| SEZNAM OBRÁZKŮ | 49 |
| SEZNAM TABULEK..... | CHYBA! ZÁLOŽKA NENÍ DEFINOVÁNA. |
| SEZNAM PŘÍLOH..... | CHYBA! ZÁLOŽKA NENÍ DEFINOVÁNA. |

ÚVOD

Adamantan, polycyklický uhlovodík izolovaný ve 30. letech minulého století z hodonínské ropy si relativně rychle našel své místo v chemickém průmyslu. Deriváty adamantanu zaujímají přední postavení především ve farmaceutickém průmyslu, a to zejména při syntéze nových biologicky aktivních látek.

Imidazolové soli jsou sloučeniny s vysokým aplikačním potenciálem. Svým fyzikálně-chemickými vlastnostmi vynikají v organické syntéze, kde jsou využívány jako iontové kapaliny. Tyto sloučeniny se také využívají v biotechnologii a elektrochemii.

Supramolekulární chemie je obor, který se zaměřuje na nekovalentní vazebné interakce molekul. Tradiční organická syntéza se zabývá především vytvářením a přerušením kovalentních vazeb s cílem vytvořit nové molekuly. Komplexy typu hostitel-host jsou tvořeny z hostitelské molekuly (cyklodextriny, cucurbit[*n*]uril), která váže, zpravidla ve své kavitě, alespoň jednu molekulu hosta.

V teoretické části této bakalářské práce je první kapitola věnována charakteristice adamantanu a imidazolu. V druhé kapitole, která se zabývá supramolekulární chemií, zejména s ohledem na tvorbu komplexů typu hostitel-host, jsou popsány hostitelské molekuly na bázi cyklodextrinu a cucurbit[*n*]urilu. Poslední kapitola této části je věnována recentním výsledkům publikovaným v odborných časopisech a popisujících studium supramolekulárního chování systémů, v nichž jako ligandy vystupují sloučeniny na bázi imidazolových solí.

V praktické části práce je nejprve podán výčet použitého přístrojového vybavení a následně jsou popsány postupy vedoucí k přípravě uvažovaných sloučenin, stejně jako výpis jejich spektrálních charakteristik. Jádrem této části práce je kapitola, v níž jsou komentovány výsledky získané v průběhu řešení této práce. Jednotlivé komentáře jsou, z důvodu snadnější orientace případného čtenáře v textu samotném, doplněny spektry získanými pomocí metod strukturní analýzy.

I. TEORETICKÁ ČÁST

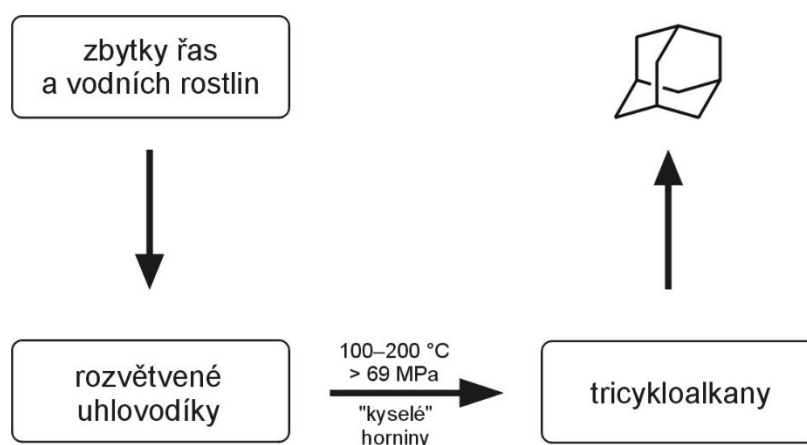
1 CHARAKTERISTIKA ADAMANTANU A IMIDAZOLU

1.1 Charakteristika adamantanu

Adamantan byl objeven počátkem 30. let minulého století. Poprvé se podařilo tento polycyklický uhlovodík izolovat z hodonínské ropy, což jako první prezentoval prof. Stanislav Landa z Ústavu technologie paliv a svítiv a technologie vody na XXL sjezdu průmyslové chemie roku 1932 v Praze. Sloučeniny odvozené od adamantanu díky svým specifickým vlastnostem v současné době našly uplatnění zejména ve farmacii a v elektrotechnickém průmyslu.¹

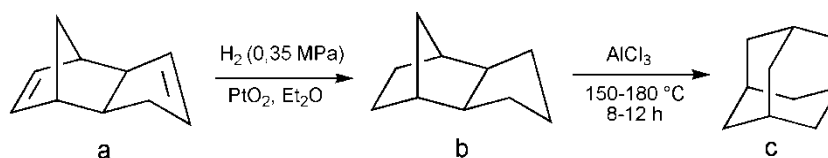
Adamantan je polycyklický uhlovodík, jenž lze pojmenovat dle nomenklaturních principů IUPAC (z angl. International Union of Pure and Applied Chemistry), jako tricyklo[3.3.1.1^{3,7}]dekan. S tímto označením se dá setkat velmi zřídka, protože převládá triviální označení „adamantan“. Adamantanový skelet lze charakterizovat jako rigidní systém sestávající ze tří vzájemně spojených cyklohexanových kruhů ve skoro ideální židličkové konformaci.²

V hodonínské ropě se adamantan nachází ve velmi nízké koncentraci (0,02–0,03 %), což znamená, že ropa sloužila jako zdroj adamantanu jen do objevu efektivních cílových syntetických metod. V hodonínské ropě byla detekována řada dalších uhlovodíků obsahujících ve své struktuře adamantanový skelet. Ke vzniku těchto látek pravděpodobně došlo během dlouhého geotermálního procesu formování ropy (Obrázek 1).³



Obrázek 1: Reakce katalýzy hornin za vzniku adamantanu.

V této době představuje nejefektivnější cestu, vedoucí k získání adamantanového skeletu, postup uvedený na Obrázku 2. Původ této syntézy lze spatřovat v práci zabývající se izomerací *endo*- tetrahydrodicyklopentadienu na jeho *exo* formu,⁴ při které byl jako vedlejší produkt získán právě adamantan. Principem optimalizované metody je hydrogenace dicyklopentadienu (Obrázek 2a). Vzniká tetrahydrodicyklopentadien (Obrázek 2b), ze kterého je účinkem chloridu hlinitého při teplotě 150 až 180 °C během 8–12 hodin možné získat adamantan ve výtěžku 13–15 % (Obrázek 2c).



Obrázek 2: Schleyerova syntéza adamantanu.

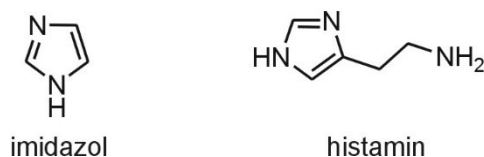
Při syntéze sloučenin, které obsahují ve své molekule adamantanový skelet se namísto adamantanu samotného obvykle vychází ze dvou jeho významných intermediátů, a to z adamantan-1-karboxylové kyseliny a 1-aminoadamantanu (Obrázek 3).



Obrázek 3: Strukturální vzorce adamantan-1-karboxylové kyseliny a 1-aminoadamantanu.

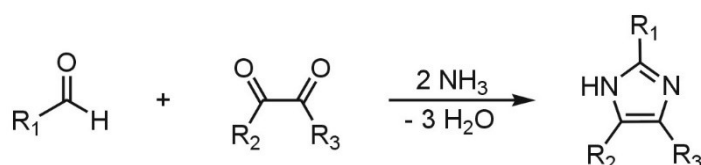
1.2 Charakteristika imidazolu

Imidazol, systematicky 1,3-diaza-2,4-dicyklopentadien, (Obrázek 4) je dusíkatá aromatická heterocyklická sloučenina, klasifikována jako (alka⁷glyxalin). Imidazol je základní sloučenina, ze které je odvozena třída sloučenin nazývaných imidazoly. Tyto sloučeniny mají stejnou základní kruhovou strukturu, liší se však substituenty. Kruhový systém imidazolu je součástí důležitých biologických stavebních bloků, např. aminokyseliny histidinu a jemu příbuzného hormonu histaminu (Obrázek 4).



Obrázek 4: Strukturální vzorce imidazolu a histaminu.

Imidazol má spoustu zajímavých vlastností, mezi něž lze zařadit např. aromaticitu, acido-bazické vlastnosti, tautomerii, schopnost vystupovat jako donor nebo akceptor vodíkové vazby, nukleofilitu, koordinační schopnosti či biologickou a farmakologickou aktivitu.⁵ Více či méně modifikovaný imidazolový kruh lze nalézt např. v iontových kapalinách, dusíkatých ligandech schopných koordinovat přechodné kovy,⁶ aktivujících činidlech (CDI), esenciální aminokyselině histidinu a v produktu její dekarboxylace – histaminu, purinových derivátech, chromoforech, push-pull systémech, barvivech nebo polymerech⁷ a v mnohých dalších přírodních produktech či léčivech. V roce 1858 byla publikována první syntéza imidazolu H. Debusem, který ponechal reagovat glyoxal (systematický název ethandial) s formaldehydem v přítomnosti amoniaku (Obrázek 5).⁸



Obrázek 5: Debusova syntéza imidazolu.

Od té doby zažívá chemie imidazolu rozmach a imidazol nachází stále širší uplatnění v moderní organické, anorganické, bioorganické a materiálové chemii.

Díky přítomnosti dvou atomů dusíku je imidazol schopen koordinovat přechodné kovy (Cu, Zn, Pb, nebo Pt).⁹ Jestliže je opticky aktivní derivát imidazolu použit ke komplexaci, může se koordinační sloučenina využít v asymetrické katalýze. Chirální deriváty imidazolu mohou obsahovat stereogenní centrum v řetězci v polohách N1, C2, C4 (např. histidin) a C5 nebo se stereogenní centrum může stát součástí kruhu, jestliže bude imidazolový kruh částečně nasycen, jak je tomu v imidazolinu.¹⁰ Chirální atom uhlíku, který nese další acido-bazické substituenty v blízkosti koordinovaného přechodného kovu, dále vytváří celkově asymetrické uspořádání komplexu. Organokovové sloučeniny přechodných kovů komplexované opticky aktivními ligandy mohou dále katalyzovat celou řadu asymetrických reakcí, jako jsou redukce, oxidace, allylace, epoxidace, (nitro)aldolové

kondenzace a mnoho dalších.¹¹ U syntézy výše uvedených koordinačních sloučenin/katalyzátorů je nejčastěji limitujícím prvkem právě vhodný chirální ligand. Velký důraz je kladen na jeho vzhled, strukturu, optickou čistotu, snadnou dostupnost a případnou modifikaci s cílem dosažení, co nejvyšší chemo- i enantioselektivity ve vybrané asymetrické reakci.

2 SUPRAMOLEKULÁRNÍ KOMPLEXY TYPU HOSTITEL-HOST

Supramolekulární chemie je novou doménou ležící uprostřed chemie, biochemie, fyziky a vědy o materiálech. Její základy byly položeny před méně jak 50 lety, a to konkrétně v roce 1987 třemi muži – Charlesem J. Pedersenem, Donaldem J. Cramem a Jean-Marie Lehnem,¹² kteří získali Nobelovu cenu za chemii za svoji práci na molekulárním rozpoznávání. Podle Jean-Marie Lehna lze supramolekulární chemii definovat jako vědní disciplínu zabývající se „nadmolekulárními útvary“. Koncept supermolekul byl vytvořen mnohem dříve, a to začátkem třicátých let a byl později použit na popis studovaných objektů v této oblasti výzkumu.¹³ Lehnova definice není příliš konkrétní. Například podle něj monokrystal a roztok chloridu sodného ve vodě jsou gigantické supermolekuly. Tato situace by mohla vést k tvrzením, že supramolekulární chemie neexistuje, to vše proto, že prostě zahrnuje veškerou chemii a velkou část fyziky.

Základní koncept v supramolekulární chemii představuje vztah mezi dvěma molekulárními entitami označenými jako hostitel a host. Tento náhled na vztah mezi molekulami se označuje jako hostitel-host chemie. Označení jednotlivých dvojic v tomto vztahu vychází z podoby jednoduchých hostitel-host komplexů. Hostitel je zpravidla označením pro větší molekulu s prostorově vymezeným vazebným místem. Příkladem může být makrocyclická sloučenina s vazebným místem v podobě dutiny. Jako host bývá označována molekula prostorově zpravidla menší, která v komplexu buď svojí převážnou většinou, nebo alespoň podstatnou částí preferuje pobyt ve vazebném místě (dutině), hostitele. Když se v příslušném systému vyskytuje více typů hostů obsazujících současně dutinu makrocycly, tak je ještě vše v pořádku. Hostitelská molekula může hostit více hostů. Pokud jedna molekula hosta má více vazebných míst, dojde v případě jejich obsazení hostiteli k absurdní situaci, a to když se při jedné příležitosti sejde více hostitelů jak hostů.¹⁴

2.1 Hostitelské molekuly

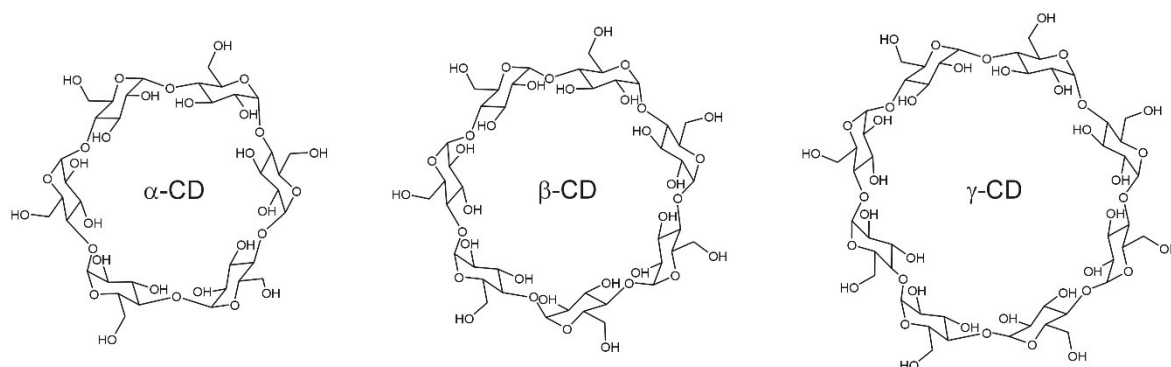
Jak je uvedeno výše, hostitelské molekuly mají vždy alespoň jednu společnou vlastnost, a sice schopnost vázat do své kavity (i když ne všechny hostitelské molekuly musí nutně kavitu obsahovat) molekulu hosta prostřednictvím slabých nekovalentních interakcí. Zpravidla se jedná o sdružení vícero typů nekovalentních interakcí (vodíková vazba, hydrofobní efekt, ion–dipólové interakce, π – π interakce a další), kteréžto se podílejí

na výsledné stabilitě vznikajícího supramolekulárního systému. V následujících dvou kapitolách budou stručně popsány dva typy makrocyclických sloučenin, a sice cyklodextriny a cucurbiturily. Důvodem budiž skutečnost, že právě s těmito dvěma typy hostitelských molekul je již dlouhá léta ve skupině doc. Roberta Víchy pracováno a všechny syntetizované ligandy, včetně ligandu zamýšleného pro potřeby této bakalářské práce, jsou studovány ve smyslu schopnosti vytvářet s cyklodextriny a cucurbiturily stabilní inkluzní komplexy.

2.1.1 Cyklodextriny

Cyklodextriny patří do skupiny makrocyclických oligosacharidů vznikajících spojením šesti až osmi glukózových jednotek, které jsou vzájemně spojeny α -1,4-glykosidickými vazbami. Poprvé byly cyklodextriny izolovány v roce 1891 jako produkty enzymatické degradace škrobu. Avšak trvalo více než 50 let, než byla navržena a posléze potvrzena struktura této skupiny látek.

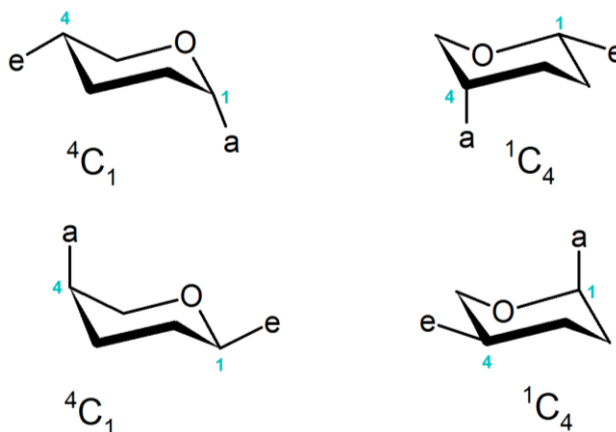
Cyklodextriny vznikají enzymatickou degradací škrobu glukosyltransferasami bakteriálního původu. Tato biochemická transformace poskytuje směs cyklických a lineárních oligosacharidů obsahujících šest až víc než sto glukózových jednotek. Nejvíce zastoupenými makrocycliky jsou, za optimálních podmínek, ty se šesti, sedmi a osmi glukózovými jednotkami, které jsou označovány jako α -, β - a γ -cyklodextrin (Obrázek 6). Chemickou modifikací struktury výše uvedených tzv. nativních cyklodextrin, byla připravena řada cyklodextrin modifikovaných a s cílem zlepšit některé jejich fyzikálně-chemické vlastnosti (např. rozpustnost ve vodě) nebo zvýšil jejich katalytickou aktivitu.¹⁵



Obrázek 6: Strukturní vzorce α -, β - a γ -cyklodextrinu.

Ve většině případů lze tyto hostitelské molekuly nazývat molekulami ve tvaru komolého kužele s dutinou lemovanou atomy vodíku H3 a H5 a osamocenými páry glykosidových atomů kyslíku, které leží v rovině, čímž zásobují dutinu hydrofobním charakterem, zatímco primární a sekundární hydroxylové skupiny umístěné na vnější straně cyklodextrinů poskytují těmto látkám hydrofilní charakter.

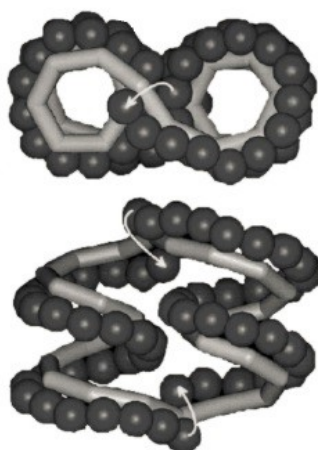
Struktura cyklodextrinů byla studována v pevné fázi i v roztoku. Glukózové jednotky jsou v nativních cyklodextrinech v 4C_1 židličkové konformaci. Jen v několika málo případech modifikovaných derivátů byla v krystalu zjištěna inverzní 1C_4 konformace (Obrázek 7). Se vzrůstajícím počtem glukózových jednotek vzrůstá sterické pnutí, které už, počínaje δ -cyklodextrinem, není dostatečně kompenzováno cyklickým pásem vodíkových vazeb, což vede k distorzi makrocyklů.¹⁶



Obrázek 7: Konformace 4C_1 a 1C_4 glukopyranosových jednotek.

Cyklodextrin s největším počtem glukózových jednotek, jehož struktura byla navržena pomocí výsledků z rentgenové difrakční analýzy, obsahuje v molekule 26 glukózových jednotek a je tedy označován jako CD26 (Obrázek 8). Tato sloučenina je tvořena dvěma levotočivými šroubovicemi v antiparalelním uspořádání.¹⁵

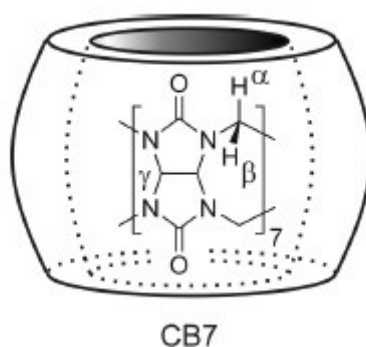
Doslova v minulých týdnech byla v časopise Science¹⁷ publikována práce popisující syntetické cesty vedoucí k nejmenším typům cyklodextrinů, obsahujících tři (CD3), respektive čtyři (CD4) glukózové jednotky v molekule.



Obrázek 8: Schematické znázornění struktury cyklodextrinu CD26.¹⁵

2.1.2 Cucurbiturily

Cucurbituril makrocyclická sloučenina, se kterou se, na rozdíl od cyklodextrinů, nelze setkat v přírodě. Znamená to tedy, že se jedná o ryze syntetický molekulární kontejner. Cucurbiturily se připravují kyselé katalyzovanou kondenzační reakcí glykolurilu a formaldehydu. Ve struktuře těchto makrocyclických sloučenin jsou jednotlivé n -glykolurilové jednotky spojeny prostřednictvím methylenových můstků se dvěma odlišnými geometriemi (Obrázek 9). Ačkoliv se syntéza cucurbiturilu objevila v literatuře již v roce 1905, jeho chemická struktura a povaha byla neznámá až do roku 1981, kdy byla popsána jeho úplná charakterizace.¹⁸ V této době je známa celá řada různých analogů a odvozených struktur, jejichž ucelený přehled publikoval před nedávnem Nau a Assaf.¹⁹



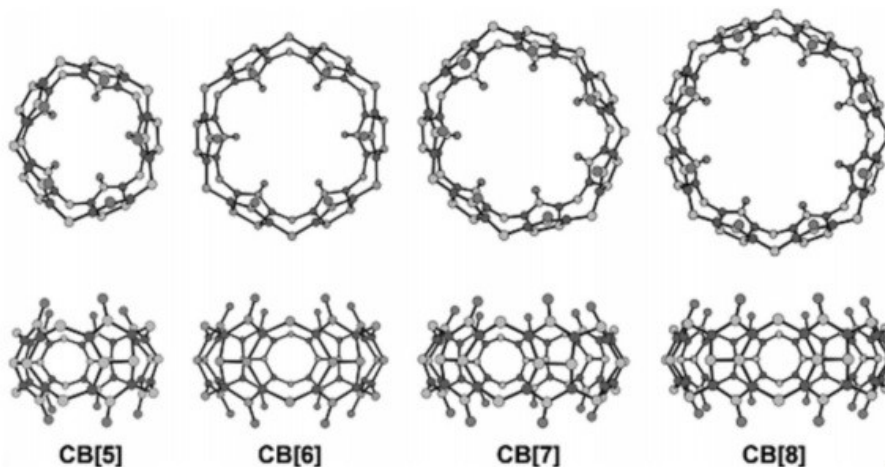
Obrázek 9: Schematické znázornění cucurbit[n]urilu.²⁶

Homology s 5–8 a 10 glykolurilovými jednotkami v molekule jsou vysoce rigidní sloučeniny se dvěma symetricky ekvivalentními protilehlými portály lemovanými silně

polárními karbonylovými skupinami a nepolární vnitřní dutinou (kavitou). Svým tvarem pak připomínají barel. Vyšší homology s obsahující 13 až 15 glykolurilových jednotek jsou ve srovnání s homology nižšími, pružnější a sestávají s jedné centrální a dvou bočních dutin.²⁰

Cucurbiturily jsou syntetické molekuly. Škodlivé účinky CB na lidský organizmus nebyly dosud prokázány, jsou tedy vhodné pro farmaceutické a medicínské aplikace. Molekuly cucurbiturilu jsou vysoce symetrické oproti cyklodextrinům. Rozpustnost CB homologů v běžných rozpouštědlech je obecně nízká ($< 10^{-5}$ M). Malou rozpustnost ve vodě vykazují CB[5] a CB[7], což je srovnatelné s hodnotou rozpustnosti β -CD. Cucurbiturily jsou rozpustné ve vodných roztocích kyselin nebo v přítomnosti iontů alkalických kovů.²¹ CB mohou tvořit s hostujícími molekulami velmi stabilní komplexy. Hostující molekuly jsou uvnitř dutiny stabilizovány nekovalentními vazbami např. interakcemi ion–dipól, vodíkovými můstky a hydrofobním efektem. Kavita vykazuje hydrofobní chování a díky karbonylovým skupinám na portálech cucurbiturilu je umožněna interakce ion–dipól.²²

Využití CB je možné pro přenos iontů přes membránu buněk živých organismů. Této schopnosti se nyní využívá ve výzkumu léčby rakoviny, pro přenos oxiplatiny do rakovinných buněk. Dále tato schopnost slouží také při výrobě membrán iontově selektivních elektrod. Membrány mohou mít velmi vysokou selektivitu, např. membrána z CB[5] je vysoce selektivní pro ionty olova, které takovou membránou neprojdou. Využívají se k detekci olova v životním prostředí.²¹



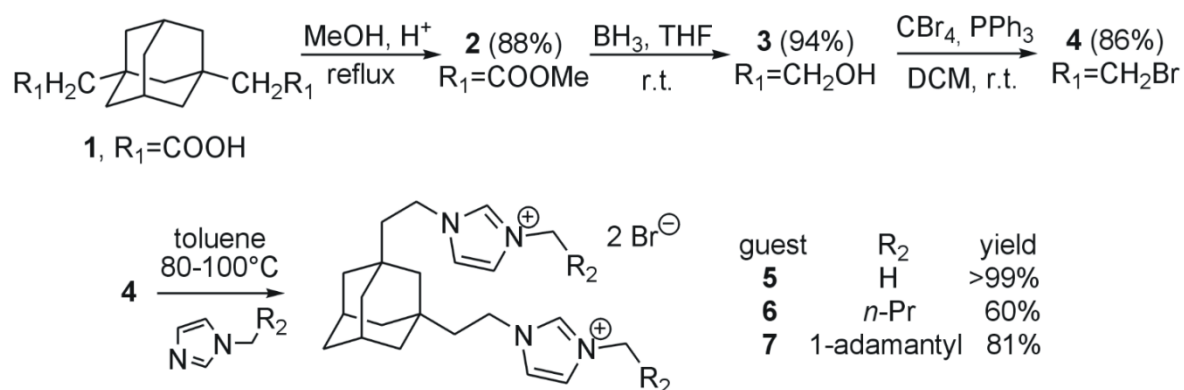
Obrázek 10: Struktura některých cucurbit[*n*]urilů.

3 KOMPLEXYCH IMIDAZOLIOVÝCH SOLÍ NA BÁZI ADAMANTANU S CYKLODEXTRINY A CUCURBITURILY

Jelikož je praktická část předložené bakalářské práce zaměřena na syntézu ligandu na bázi imidazoliové soli obsahující adamantanový motiv, budou následující strany věnovány právě tomuto typu sloučenin. Popsány budou nejen syntetické postupy vedoucí k ligandům jako takovým, ale také jejich chování v supramolekulárních systémech typu hostitel-host.

3.1 Tritopické ligandy s centrálním adamantanovým vazebným místem

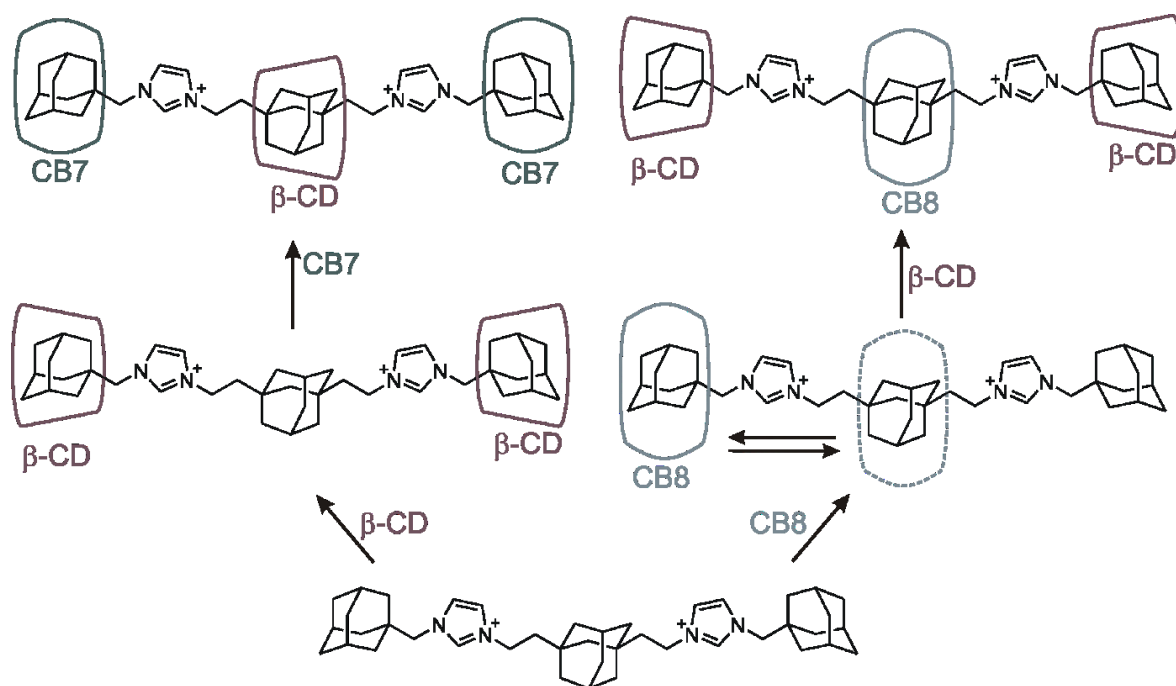
V nedávno publikované práci nazvané „An adamantane-based disubstituted binding motif with picomolar dissociation constants for cucurbit[*n*]urils in water and related quaternary assemblies“ je popsána syntéza série nových ligandů obsahujících jako centrální vazebné místo 1,3-disubstituovaný adamantanový skelet.²³ V několika stupňovém postupu byla nejprve výchozí dikarboxylová kyselina převedena na odpovídající dimethyl ester, který byl poté zredukován na odpovídající diol. V následném kroku byla hydroxylová skupina nahrazena halogenem, a sice bromem. Takto připravený bromderivát byl ponechán reagovat s příslušným derivátem imidazolu za vzniku odpovídajících ligandů. Finální sloučeniny obsahovaly mezi centrálním 1,3-disubstituovaným adamantanem a imidazoliovým skeletem ethylenovou spojku, umožňující danému ligandu určitou flexibilitu. Imidazoliový skelet byl dále substituován buďto methylovou, butylovou nebo 1-adamantylmethylenovou skupinou. Znamená to, že v terminálních pozicích byl přítomný alkylový (methylový či butylový) substituent nebo stericky objemný adamantanový motiv.



Obrázek 11: Schéma syntézy ligandů s centrálním adamantanovým vazebným místem.²³

Schopnost připravených látek vytvářet supramolekulární komplexy byla studována s β -cyklodextrinem a cucurbit[6/7/8]urilem. Za zmínku nepochybně stojí uvést, že ligand obsahující v terminálních polohách methylovou skupinu vytvářel s CB8 komplex ve stechiometrickém poměru 1:1 s toho času nejvyšší vazebnou konstantou pro CB8 zjištěnou.

Ligand obsahující tři vazebná adamantanová místa byl podroben studiu jeho schopnosti vytvářet kvarterní supramolekulární systémy s cyklodextriny a cucurbiturily. Jak je naznačeno na Obrázku 12, byl-li k tomuto ligandu přidán β -cyklodextrin v přebytku, obsadily dva makrocykly terminální vazebná adamantanová místa. Po přidání CB7 k takto vzniklému systému, došlo k posunutí jednoho β -CD na centrální vazebné místo a obsazení obou terminálních vazebných míst CB7, z čehož plyne, že obsazení terminálních vazebných míst β -CD nebylo termodynamicky výhodné.



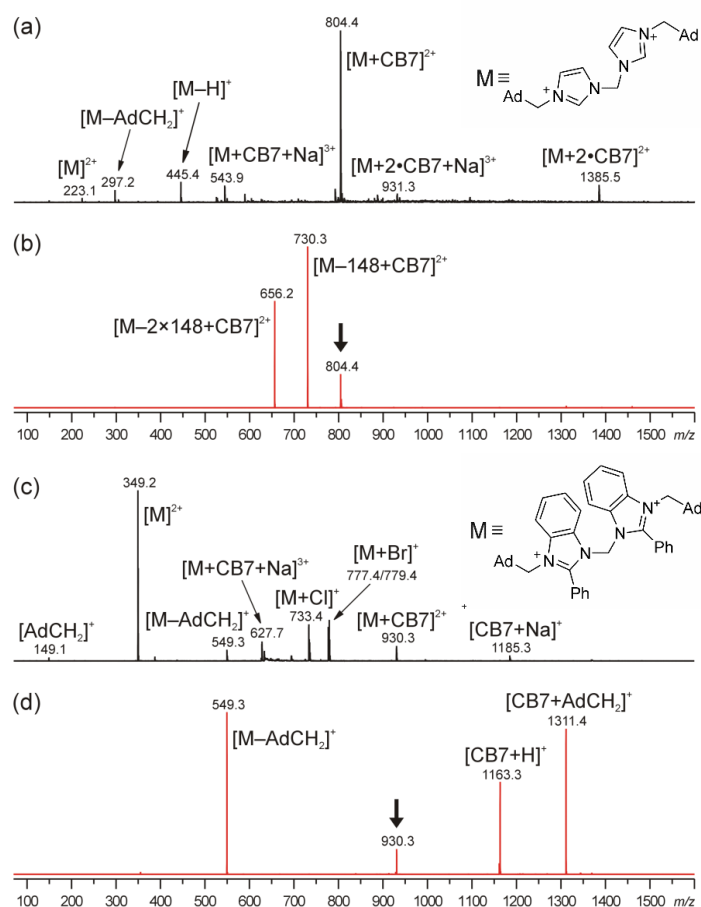
Obrázek 12: Možné komplexy ligandu s CB7, CB8 a β -CD.

Na druhou stranu, byl-li v prvním kroku přidán k ligandu CB8 (opět v přebytku), nedocházelo ke vzniku ternárního, nýbrž binárního komplexu, v něm byl pozorován pohyb CB8 po „ose“ ligandu, a to z jednoho terminálního místa na centrální a zpět. Po přidání přebytku β -CD byl CB8 definitivně posunut na centrální vazebné místo a terminální vazebná místa byla obsazena β -CD.²³

3.2 1-adamantylbisimidazoliové soli a jejich supramolekulární chování v plynné fázi

V roce 2012 byla otištěna studie popisující syntézu 1-adamantylbisimidazoliových solí. Jednalo se o přípravu série sloučenin obsahujících v terminálních pozicích adamantanové vazebné místo spojené přes methylenový můstek s imidazoliovým (či benzimidazoliovým) skeletem. Toto uskupení se v dané molekule opakovalo dvakrát, a to spojením přes methylenový můstek. Připravená série sloučenin se lišila různým stupněm substituce na na (benz)imidazoliovém skeletu, čímž bylo dosaženo toho, že byly připraveny sloučeniny s odlišnou sterickou náročností.

Jednotlivé sloučeniny byly podrobeny sérii experimentů, jejichž cílem bylo prostudovat schopnost těchto látek vytvářet stabilní supramolekulární komplexy s cucurbiturily v plynné fázi a rovněž pak prostudovat chování vzniklých komplexů za podmínek kolizí indukované disociace.

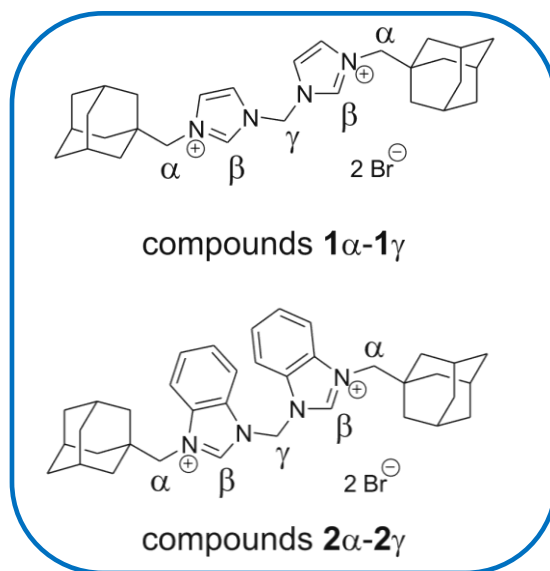


Obrázek 13: Supramolekulární chování 1-adamantylbisimidazoliolových solí v plynné fázi.

Jak je patrné z Obrázku 13, tak supramolekulární chování jednotlivých ligandů bylo odvozené od jejich struktury, ale také od velikosti kavity daného makrocyclu. V případě stericky neobjemných sloučenin (Obrázek 13 a, b) byl umožněn pohyb makrocyclu (konkrétně CB7) po „ose“ ligandu, zatímco u stericky objemnějších sloučenin (Obrázek 13 c, d) tento pohyb umožněn nebyl. Od toho pak byla odvislá fragmentace za podmínek kolizí indukované disociace. Významným přínosem této práce byl zejména fakt, že hmotnostní spektrometrie, jakožto významná analytická metoda, může být velmi nápomocna při určování geometrie komplexů typu hostitel-host.

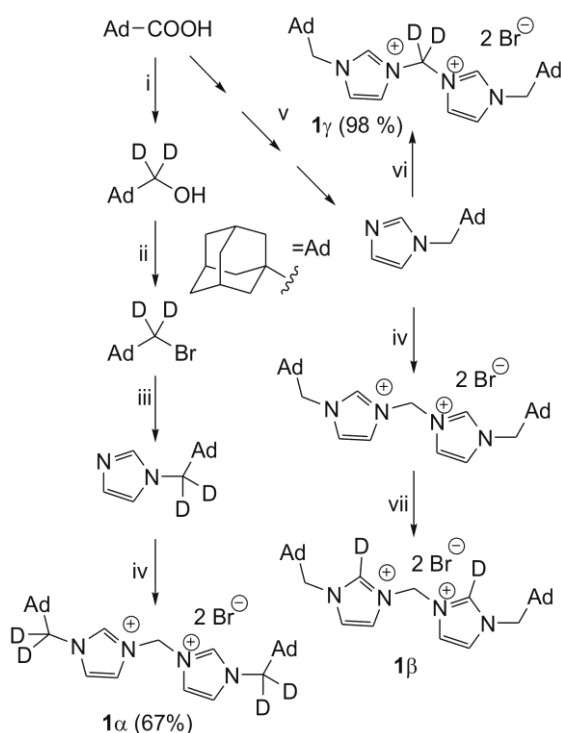
3.3 „Značené“ 1-adamantylbisimidazoliové soli a jejich supramolekulární chování v plynné fázi

V předchozí kapitole bylo krátce pojednáno o syntéze a studiu supramolekulárního chování série 1-adamantylbisimidazoliových solí pomocí hmotnostní spektrometrie. Na tuto studii bezprostředně navazovala práce, v níž byly připraveny tytéž sloučeniny, s tím rozdílem, že tyto byly ve třech různých pozicích (α , β a γ) selektivně označeny deuteriem (Obrázek 14).²⁴



Obrázek 14: Selektivně značené 1-adamantylbisimidazoliové soli.

Syntéza této série sloučenin byla, ve srovnání se sérií ligandů neznačených, nepochybně o mnoho náročnější a zdouhavější, což lze vypočítat také z Obrázku 15, na kterém je uvedeno přehledné schéma syntetických kroků k požadovaným látkám vedoucím.

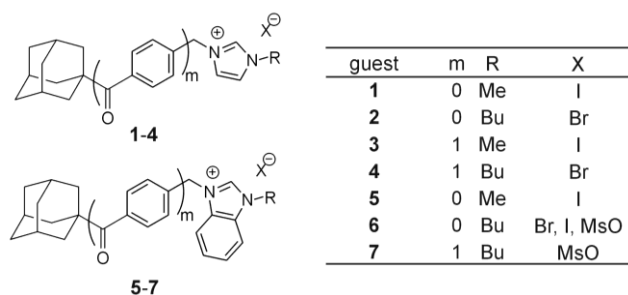


Obrázek 15: Syntéza selektivně značených 1-adamanylbisimidazoliové soli. (Reakční podmínky: i) LiAlD₄, DEE, reflux, 8 h, 86 %; ii) CBr₄, PPh₃, DCM, 20 °C, 24 h, 85 %; iii) imidazol, NaH, DMF, 80–90 °C, 200 h, 78–80 %; iv) neat CH₂Br₂, 70–80 °C, 100 h; v) dle literárního postupu; vi) CD₂Br₂, 80–90 °C, 24 h; vii) *in situ* D₂O, 25 °C, 30 min.)²⁴

Po úspěšně provedených syntézách přistoupili autoři ke studiu supramolekulárního chování předmětných ligandů v plynné fázi, přičemž byly potvrzeny a do jisté míry také racionalizovány návrhy fragmentačních mechanismů publikovaných v předešlé práci.

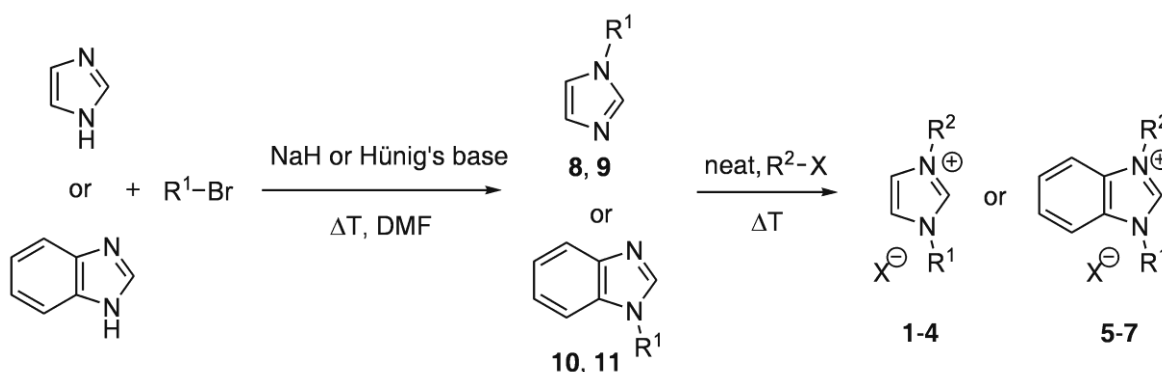
3.4 Heteroditopické imidazoliové soli

Další skupinu látek obsahujících imidazoliový motiv ve své struktuře, jsou také ligandy obsahující dvě různá vazebná místa, z nichž jedno je stericky objemné, a sice adamantanové a druhé naopak stericky nenáročné, konkrétně se jednalo o metylový či butylový substituent. Jednotlivé ligandy se také lišily vzdáleností adamantanového vazebného místa od imidazoliového skeletu, kdy v případě „krátkých“ ligandů byl spojkou methylen, zatímco v případě „dlouhých“ ligandů to bylo 1,4-disubstituované benzenové jádro (Obrázek 16).



Obrázek 16: Struktura heterotopických imidazoliových solí.

Syntéza sloučenin uvedených na Obrázku 16 sestávala alkylace (benz)imidazolu probíhající v prostředí DMF a za použití jedné ze dvou bází, a sice hydridu sodného (NaH) nebo diisopropylethylaminu (Hünigova báze). Ve druhém reakčním kroku bylo přistoupeno ke kvarternizaci za vzniku odpovídající (benz)imidazoliové soli (Obrázek 17).



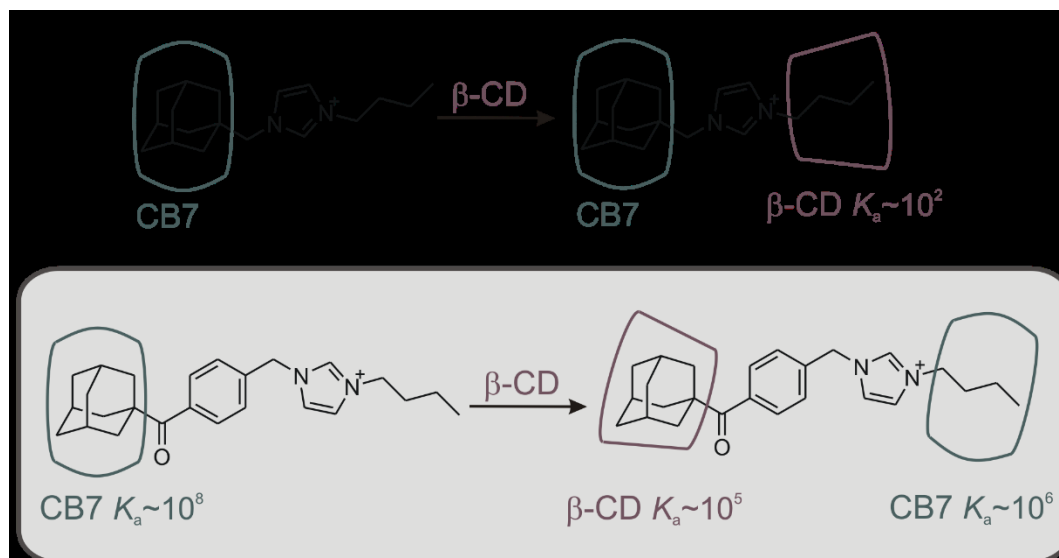
Obrázek 17: Syntéza heterotopických imidazoliových solí.

Při studiu schopnosti připravených ligandů vytvářet supramolekulární systémy s cyklodextriny a cucurbiturily bylo pozorováno, že výsledné uspořádání je, v případě ternárních komplexů, zcela zásadně ovlivněno strukturou použitého ligandu.

V případě „krátkého“ ligandu, v jehož struktuře jsou adamantanové vazebné místo a imidazoliový skelet spojeny přes methylenový můstek (Obrázek 18, nahoře) došlo, po přidání CB7 k ligandu, k obsazení adamantanového vazebného místa tímto makrocylem preferovaným ($K_a = \sim 10^{12}$). Byl-li k takto vzniklému a do značné míry očekávanému binárnímu systému přidán β -cyklodextrin, došlo k jeho navázání na butylové vazebné místo ($K_a = \sim 10^2$).

Byl tentýž experiment učiněn s ligandem „dlouhým“, došlo k naprosto neočekávanému chování primárně vzniklého binárního systému, v němž okupoval CB7

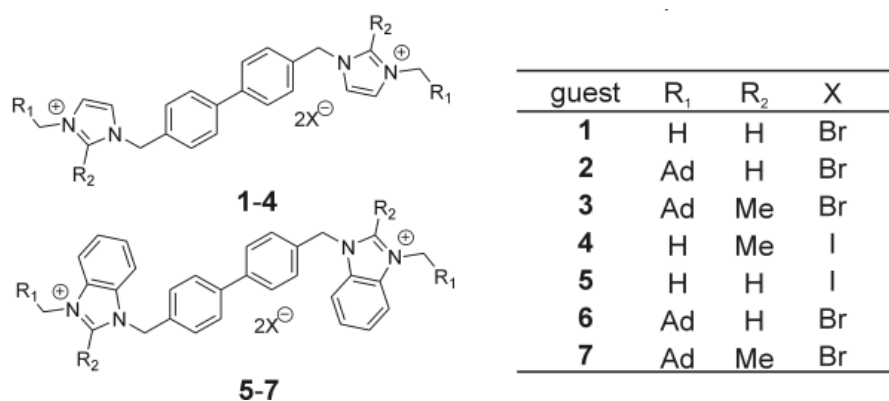
preferované adamantanové vazebné místo ($K_a = \sim 10^8$). Po přidání β -CD totiž došlo k tomu, že se CB7 přesunul z preferovaného adamantanového vazebného místa na místo méně preferované, tedy butylové ($K_a = \sim 10^6$). Adamantanové vazebné místo bylo tedy uvolněno, kdy se na toto místo navázal β -CD (Obrázek 18, dole). Toto na první pohled ne zcela pochopitelné chování se ukázalo být jako velmi logické, protože sečtou-li se vazebné konstanty pro systém, v němž by zůstal CB7 na preferovaném adamantanovém místě a β -CD by se navázal na butylové vazebné místo, měla by souhrnná vazebná konstanta hodnotu $\sim 10^{10}$. Avšak vazebná konstanta ternárního systému vzniklého, byla o řád vyšší, tedy $\sim 10^{11}$. Přesunutí CB7 na butylové vazebné místo se tedy ukázalo být zcela logické, protože zajišťovalo vyšší stabilitu komplexu jako celku.²⁵



Obrázek 18: Supramolekulární chování heteroditopických imidazoliových solí.

3.5 Bisimidazoliové soli s bifenylovým centrálním vazebným místem

Poslední skupinou sloučenin, o níž bude v této části práce pojednáno, budou bisimidazoliové soli na bázi 1-adamantylu obsahující centrální bifenylový vazebný motiv (Obrázek 19). V terminálních pozicích byly umístěny buďto adamantanová vazebná místa, nebo methylové skupiny.



Obrázek 19: Bisimidazoliové soli s centrálním bifenylovým vazebným místem.²⁶

Autoři této práce konstatovali, že 4,4-bifenylenbisimidazoliová skupina (BiPh) představuje zajímavé vazebné místo, které je schopno tvořit inkluzní komplexy s β -CD a CB7. Připraveny byly čtyři multitopické ligandy, ve kterých bylo centrální bifenylové vazebné místo BiPh kombinováno se dvěma symetricky ekvivalentními adamantylovými místy, která vykazovala vysokou afinitu vůči CB7 (až přibližně 10^{12} M^{-1}). Zajímavý výsledkem této práce je ukázka, že centrální BiPh je schopnější vázat jednotku β -CD, když je obklopen spíše stericky bránícími kationovými částmi, tedy benzimidazolií, namísto imidazolií.²⁶

II. PRAKTICKÁ ČÁST

4 PŘÍSTROJE A VYBAVENÍ

Teploty tání (t_f) uvedené v bakalářské práci byly měřeny na Koflerově bloku a nejsou korigovány. Tenkovrstvá chromatografie (TLC) využívaná pro monitorování reakcí byla prováděna na deskách typu Alugram Sil G/UV₂₅₄ firmy Macherey- Nagel. Jako stacionární fáze pro sloupcovou chromatografii byl použit silikagel od firmy Macherey-Nagel. Infračervené spektra (IR) byla měřena na přístroji Spektrometr FTIR ALPHA- T (Bruker) v podobě KBr tablet. Při výpisu spekter z IR byly využity následující zkratky charakterizující intenzitu absorpčních pásů: s (silný), m (střední), w (slabý), případně také šířku: b (široký pás). Vodíková spektra z nukleární magnetické rezonance (¹H NMR) byla měřena na přístroji JEOL ECZ 400 při frekvenci 399,78 MHz a BRUKER ASCEND 500 s pracovní frekvencí 500,11 MHz. Inertními standardy byla rozpouštědla ¹H: δ (reziduální CHCl₃) = 7,27 ppm; δ (DMSO-*d*₆) = 2,50 ppm. Pro účel interpretace vodíkových spekter byly použity následující zkratky: s (singlet), d (dublet), t (triplet), m (multiplet). Kvalitativní analýza reakčních směsí a finálních látek byla provedena pomocí plynového chromatografu spojeného s hmotnostním spektrometrem vybaveným kvadrupólovým hmotnostním analyzátozem (Shimadzu GC-MS QP2010). Plynový chromatograf byl vybaven kolonou EQUITY 1 (30 m × 0,32 mm × 1,0 μm). Pro analýzy byl zvolen následující teplotní program: 100 °C/7 min; 30 °C/min s teplotou nástřiku 250 °C. Nosný plyn: He, iontový zdroj: 200 °C, 70 eV. Všechny GC-MS analýzy byly provedeny za lineární konstantní rychlosti 52 cm/s. Ve výpisech signálů z hmotnostních spekter jsou uvedeny hodnoty signálů s relativním zastoupením nejméně 5 %, vyjma molekulových iontů. Hodnoty intenzit vybraných fragmentů jsou uvedeny v závorce za hodnotou *m/z*.

Výchozí adamantan-1-karboxylová kyselina, reakční činidla a rozpouštědla pro syntézy byly získány z komerčních zdrojů a použity bez dalších úprav.

5 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

5.1 Příprava adamantan-1-karbonylchloridu

Do trojhrdlé 100 cm³ baňky, bylo naváženo 10 g (55,5 mmol) adamantan-1-karboxylové kyseliny a přidáno 14 cm³ bezvodého toluenu obsahujícího malé množství thionylchloridu (SOCl₂). Za stálého míchání byla vzniklá suspenze zahřívána na teplotu 60–65 °C. Během 90 minut bylo postupně přidáno 4,80 g (40,3 mmol) thionylchloridu a reakční směs byla ponechána míchat v olejové lázni za stejné teploty dalších 8 hodin. Následně bylo do reakční směsi přidáno 15 cm³ bezvodého toluenu a stejné množství bylo oddestilováno. Zmíněný postup se opakoval čtyřikrát, aby byla směs zbavena přebytečného thionylchloridu. Na konec bylo ze směsi oddestilováno ještě cca 10 cm³ toluenu, kdy určující byla barva reakční směsi, a to světle hnědá až medová. Neoddestilovaný zbytek byl ponechán krystalovat při –15 °C. Poté byly získané krystalky odfiltrovány a vysušeny pod ochrannou argonovou atmosférou.

Adamantan-1-karbonylchlorid (2)

Požadovaný produkt byl získán v podobě našedlých krystalků ve výtěžku 7,3 g (80 %); $t_f = 49\text{--}51$ °C.

5.2 Příprava 1-adamantanyl(methylfenyl)ketonu

5.2.1 Příprava Grignardova činidla

Grignardovo činidlo bylo připraveno reakcí hořčíkových hoblin, jodu a benzyhalogenidu v bezvodém diethyletheru pod ochrannou argonovou atmosférou. V třecí misce bylo rozetřeno 0,95 g hořčíkových hoblin. Do varné baňky s hořčíkem bylo přidáno malé množství (3 zrníčka) jodu a pomocí horkovzdušné pistole byla směs žíhaná při 170 °C. Po uvolnění růžové páry bylo do aparatury přidáno pomocí pipety 33 cm³ diethyletheru. Přes septum pomocí injekční stříkačky byl postupně po částech přikapáván brombenzen (5,55 g, 35,3 mmol) rozpuštěný v diethyletheru (cca 12 cm³). Reakční směs byla během přidávání brombenzenu udržována ve varu. Poté byla reakční směs 1 hodinu zahřívána na vodní lázni a refluxována. Po 24 hodinách byl roztok Grignardova činidla převeden pomocí teflonové kanyly do odměrného válce a byla stanovena jeho koncentrace.

5.2.2 Zjištění koncentrace Grignardova činidla

Do titrační baňky bylo dáno 10 cm³ HCl o koncentraci c_{HCl} a 1 cm³ Grignardova činidla. Poté bylo přidáno pár kapek fenolftaleinu (3–4 kapky) a titrovalo se odměrným roztokem NaOH o koncentraci c_{NaOH} . Titrace byla provedena dvakrát a koncentrace Grignardova činidla byla spočítána podle následujícího vzorce.

$$c_{Gr} = (V_{HCl} \cdot c_{HCl}) - (V_{NaOH} \cdot c_{NaOH}) [\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}]$$

5.2.3 Reakce adamantan-1-karbonylchloridu s fenylmagnesiumbromidem

Do trojhrdlé baňky o objemu 100 cm³ bylo přidáno 25 cm³ vysušeného THF. Dále byly přidávány postupně jednotlivé katalyzátory: LiCl (37 mg, 0,9 mmol), CuCl (44 mg, 0,4 mmol), AlCl₃ (59 mg, 0,4 mmol). Vždy po rozpuštění jednoho katalyzátoru, byl přidán další katalyzátor. Následně byl přidán adamantan-1-karbonylchlorid (1,8 g, 9,1 mmol) v jedné porci a reakční směs byla chlazená po dobu 30 minut směsí H₂O, led, NaCl. Za stálého míchání bylo do reakční směsi převedeno pomocí kanyly přes septum Grignardovo činidlo. Reakční směs se dále chladila 15 minut a poté se dalších 80 minut nechala míchat za laboratorní teploty. Po uplynulých 80 minutách bylo následně přes septum pomocí injekční stříkačky přidáno po kapkách 25 cm³ 1 M HCl a dalších 15 minut se reakční směs míchala.

Následně byla reakční směs kvantitativně převedena do dělicí nálevky a vodná fáze byla extrahována diethyletherem (4 × 30 cm³). Spojené organické podíly byly dále promyty 1,16 M K₂CO₃ (3 × 30 cm³) a poté ještě (3 × 10 cm³) 3 M NH₄Cl a vysušeny nad bezvodým Na₂SO₄. Rozpouštědlo bylo následující den odpařeno na vakuové rotační odparce. Surový produkt, v podobě nažloutlých krystalků, byl přečištěn sloupcovou chromatografií.

1-Adamantyl(4-methylfenyl)methanon (3)

Titulní látka byla získána v podobě nažloutlého oleje ve výtěžku 1,9 g (82 %); $t_f = 61\text{--}63\text{ }^\circ\text{C}$.

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,66 (m, 6H, CH₂(Ad)); 1,88 (m, 6H, CH₂(Ad)); 1,98 (m, 3H, CH(Ad)); 2,30 (s, 3H, PhCH₃); 7,20 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H, Ph); 7,47 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H, Ph) ppm.

GC-MS ($t_R = 17,2$ min): 65 (7), 67 (6), 77 (5), 79 (16), 91 (18), 93 (16), 107 (9), 119 (19), 135 (Ad100), 136 (AdH,11), 254 (M^+ , 10) m/z (%).

IR (KBr): 2908 (s), 2848 (m), 1657 (s), 1607 (w), 1451 (w), 1271 (w), 1238 (m), 1178 (w), 992 (w), 833 (w), 813 (w), 738 (w) cm^{-1} .

5.3 Radikálová bromace 1-adamantyl(methylfenyl)ketonu

Keton **3** (1,0 g; 3,86 mmol) byl rozpuštěn v 8 cm^3 bezvodého tetrachlormetanu. Do roztoku byl přidán *N*-bromsukcinimid (1,0 g; 3,93 mmol), přičemž reakce byla iniciována přidáním katalytického množství dibenzoylperoxidu a ozařována po dobu 3 hodin wolframovou lampou. Reakční směs byla refluxována pod chlorkalciovým uzávěrem a průběh reakce byl monitorován pomocí TLC. Po spotřebování veškeré výchozí látky byl sukcinimid odfiltrován přes fritu za sníženého tlaku. Získaný filtrát byl odpařen do sucha na rotační vakuové odparce. Surový produkt, v podobě nažloutlých krystalků, byl přečištěn sloupcovou chromatografií.

1-Adamantyl[4-(brommethyl)fenyl]methanon (**4**)

Titulní látka byla získána v podobě nažloutlého oleje ve výtěžku 1,13 g (87 %); $t_f = < 25^\circ C$

1H NMR ($CDCl_3$): δ 1,66 (m, 6H, $CH_2(Ad)$); 1,87 (m, 6H, $CH_2(Ad)$); 1,98 (m, 3H, $CH(Ad)$); 4,69 (s, 2H, $PhCH_2Br$); 7,47 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H, Ph); 7,65 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H, Ph) ppm.

GC-MS ($t_R = 24,4$ min): 67 (6), 77 (5), 79 (16), 90 (8), 91 (7), 93 (16), 107 (9), 118 (21), 135 (Ad, 100), 136 (AdH, 11), 332 ($(^{79}Br)M^+$, < 1), 336 ($(^{81}Br)M^+$, < 1) m/z (%).

IR (KBr): 2903 (s), 2851 (m), 1669 (s), 1605 (w), 1452 (w), 1404 (w), 1273 (m), 1241 (m), 1227 (m), 1205 (w), 988 (w), 846 (w), 618 (w) cm^{-1} .

5.4 Reakce 1-adamantyl[4-(brommethyl)fenyl]methanonu s ethan-1,2-dithiolem

1-Adamantyl[4-(brommethyl)fenyl]methanon (0,25 g; 0,75 mmol) byl rozpuštěn v 5 cm^3 dichlormethanu a do vzniklého roztoku byl jednorázově přidán 1,2-ethandithiol (0,11 g; 1,17 mmol). Dále byla reakční směs chlazená směsí H_2O , led, NaCl na $0^\circ C$ a míchána při této teplotě 30 minut. Poté byl do vzniklého roztoku přes septum přidán

pomocí injekční stříkačky po kapkách etherát fluoridu boritého (0,23 g; 2,13 mmol). Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě dokud TLC neindikovala kompletní spotřebování výchozí látky. Po ukončení reakce byla reakční směs zředěna 20 cm³ dichlormethanu a přelita do dělicí nálevky, v níž byla organická fáze promyta 5% roztokem hydroxidu sodného (3 × 10 cm³), nasyceným roztokem chloridu sodného (2 × 10 cm³) a vysušena nad síranem sodným. Surový produkt byl získán odpařením na rotační vakuové odparce.

2-(1-Adamantyl)-2-[4-(brommethyl)fenyl]-1,3-dithiolan (5)

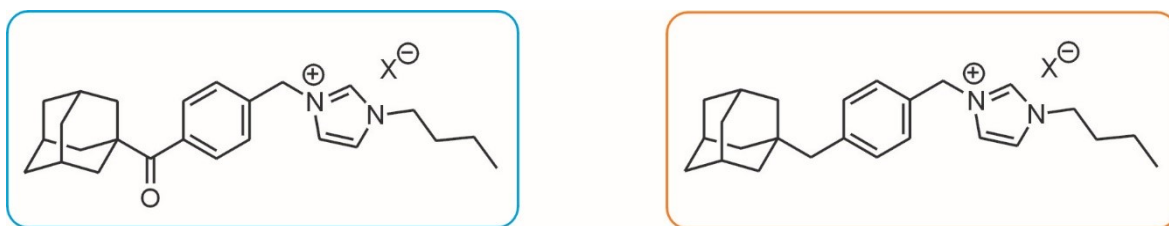
Čistý produkt byl získán krystalizací ze směsi dichlormethan/hexan v podobě nažloutlých krystalků ve výtěžku 0,17 g (52 %); $t_f = 174\text{--}176\text{ }^\circ\text{C}$.

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,51–1,62 (m, 6H, CH₂(Ad)); 1,80 (m, 6H, CH₂(Ad)); 1,97 (m, 3H, CH(Ad)); 2,98–3,05 (m, 2H, SCH₂); 3,22–3,28 (m, 2H, SCH₂); 4,51 (s, 2H, PhCH₂Br); 7,45 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H, Ph); 7,74 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H, Ph) ppm.

IR (KBr): 2903 (s), 2849 (m), 1501 (w), 1437 (w), 1405 (w), 1358 (w), 1342 (w), 1228 (w), 997 (w), 835 (w), 656 (m), 638 (w), 603 (w) cm⁻¹.

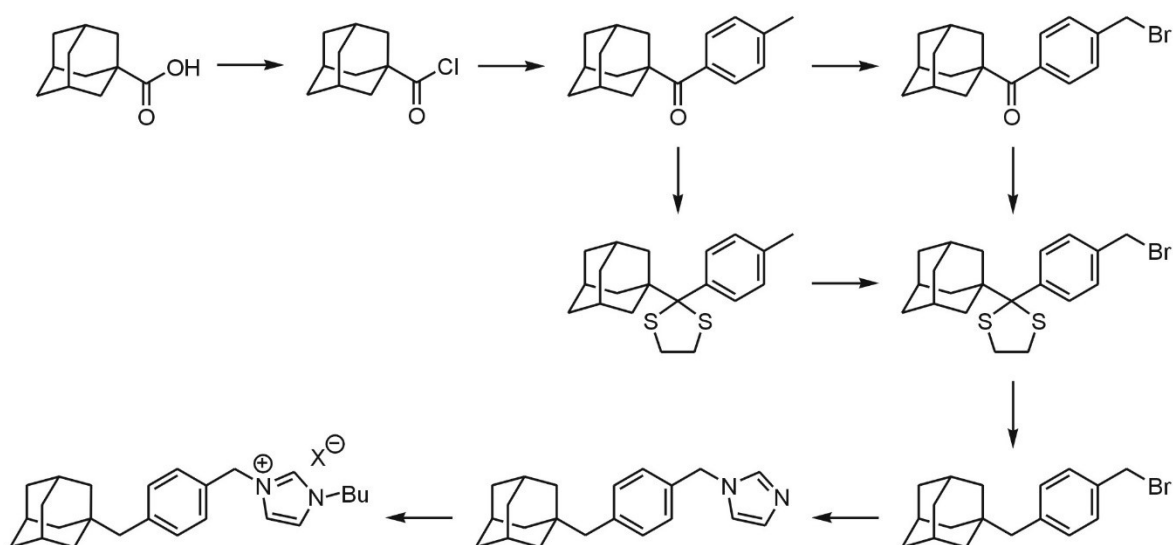
6 VÝSLEDKY A DISKUZE

Předložená bakalářská práce zapadající svojí povahou do vědecko-výzkumných aktivit, jimiž se dlouhodobě zabývá výzkumná skupina pod vedením doc. Roberta Víchy. Konkrétně se jedná o syntézu sloučenin, které by mohly vystupovat jakožto ligandy pro supramolekulární systémy typu hostitel-host. Tato práce konkrétně navazuje na výsledky práce publikované v roce 2016 v časopise *The Journal of Organic Chemistry*,²⁵ v níž je popsána syntéza heteroditopických ligandů na bázi imidazoliových solí a detailně studováno jejich supramolekulární chování ve vztahu β -cyklodextrinu a cucurbit[6/7]urilu, a to jak v binárních tak také v ternárních systémech. Nejzajímavější výsledky byly pozorovány u ligandu obsahujícího mezi adamantanovým motivem a imidazolem delší spojku, sestávající z 1,4-disubstituovaného benzenového jádra spojeného prostřednictvím karbonylu s adamantanovým skeletem a prostřednictvím methylenového můstku s imidazolem, na které byl z druhé strany navázán butylový substituent (Obrázek 14, vlevo). Chování tohoto ligandu ve směsi s β -CD a CB[7], kdy β -CD vytěsnil CB[7] z preferovaného vazebného místa, tedy z 1-adamantylu na butyl, bylo podnětem pro návrh struktury ligandu s mírně modifikovanou strukturou (Obrázek 14, vpravo) lišící se od původní sloučeniny methylenovým linkerem spojujícím adamantanový skelet s benzenovým jádrem, namísto karbonylu.



Obrázek 20: Struktura publikovaného (vlevo) a uvažovaného (vpravo) ligandu.

Navrženy byly dvě syntetické cesty vedoucí k uvažovanému ligandu (Obrázek 15), přičemž primárně byla zvolena strategie, v níž byl 1-adamantyl(4-methylfenyl)methanon nejprve podroben radikálové bromaci a až poté sulfurizaci. Druhou variantou bylo tyto dva kroky provést v opačném pořadí, což se ovšem nejevilo, s ohledem na možnost vzniku vedlejších produktů při bromaci dithiolanového derivátu, jako vhodné. Následovat měla desulfurizace, navázání imidazolu a v posledním kroku kvarternizace za vzniku uvažovaného ligandu.



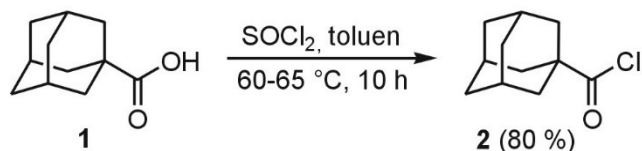
Obrázek 21: Možné syntetické cesty vedoucí k přípravě uvažovaného ligandu.

6.1 Provedené syntézy

V následujících kapitolách bude komentován průběh, jakož i výsledky jednotlivých syntéz uskutečněných v průběhu řešení bakalářské práce. Vyjma toho bude součástí každé kapitoly také komentář k výsledkům získaným pomocí běžných spektrálních metod (GC-MS, NMR), na základě nichž byla navrhována struktura připravených sloučenin a potvrzena jejich čistota.

6.1.1 Chlorace adamantan-1-karboxylové kyseliny

První reakcí provedené v rámci řešení této bakalářské práce, byla chlorace komerčně dostupné adamantan-1-karboxylové kyseliny (**1**). Jako „chlorační“ činidlo byl použit thionyl chlorid (SOCl_2), rozpouštědlem byl toluen a reakce byla prováděna při teplotě 60–65 °C po dobu cca 10 hodin, jak je naznačeno na Obrázku 16.



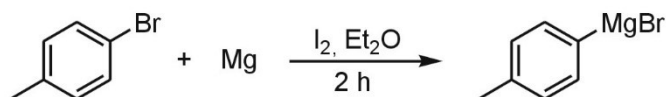
Obrázek 22: Chlorace adamantan-1-karboxylové kyseliny.

Po této době nebylo přistoupeno ke „klasickému“ zpracování reakční směsi, nýbrž k opakovanému oddestilování bezvodého toluenu z reakční směsi, kdy po oddestilování cca 15 cm³ toluenu, bylo do reakční směsi přidáno stejné množství a tento postup se

opakoval (celkem čtyřikrát). Nakonec bylo ze směsi oddestilováno ještě 10 cm³ toluenu, kdy určující byla hnědá (medově hnědá) barva reakční směsi. Neoddestilovaný zbytek byl ponechán krystalizovat v mrazničce při teplotě -15 °C. Krystaly, v podobě nažloutlých jehliček, byly následně odfiltrovány za sníženého tlaku a vysušeny proudem inertního plynu (Ar). Požadovaný adamantan-1-karbonylchlorid (**2**) byl získán v uspokojivém výtěžku 80 %.

6.1.2 Syntéza 1-adamantyl(methylfenyl)methanonu

V dalším kroku bylo přistoupeno k přípravě 1-adamantyl(methylfenyl)ketonu (**3**), kdy samotná syntéza v sobě zahrnuje dva kroky, přičemž v tom prvním je zapotřebí připravit odpovídající Grignardovo činidlo. S ohledem na uvažovaný keton, bylo zapotřebí připravit 4-methylfenylmagnesiumbromid, a to reakcí 4-bromtoluenu s hořčíkem v prostředí bezvodého diethyletheru (Obrázek 17).

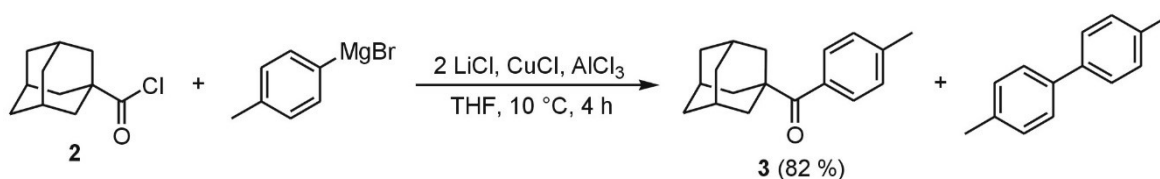


Obrázek 23: Příprava Grignardova činidla.

Samotná reakce byla iniciována přidáním malého množství resublimovaného jodu, což ovšem nepřineslo kýžený efekt. Typickým znakem tohoto typu reakcí je jejich samovolné zahřívání, doprovázené varem nízkovroucího diethyletheru. Tento efekt však nebyl pozorován ani po přidání cca 20 % 4-bromtoluenu (rozpuštěného v diethyletheru) do reakční baňky obsahující hořčík (v podobě hořčíkových hoblin). Proto bylo do reakční směsi opatrně přidáno několik krystalků chloridu rtuťnatého, což zapříčilo nejen odbarvení reakční směsi, ale také započetí jejího spontánního zahřívání. Po přidání veškerého 4-bromtoluenu byla reakční směs refluxována po dobu 1 hodiny. Nakonec bylo Grignardovo činidlo převedeno kanylou do odměrného válce a ponecháno v něm stát přes noc. Poté byla pomocí acidobazické titrace stanovena jeho koncentrace tak, aby mohlo být přistoupeno k samotné přípravě uvažovaného ketonu.

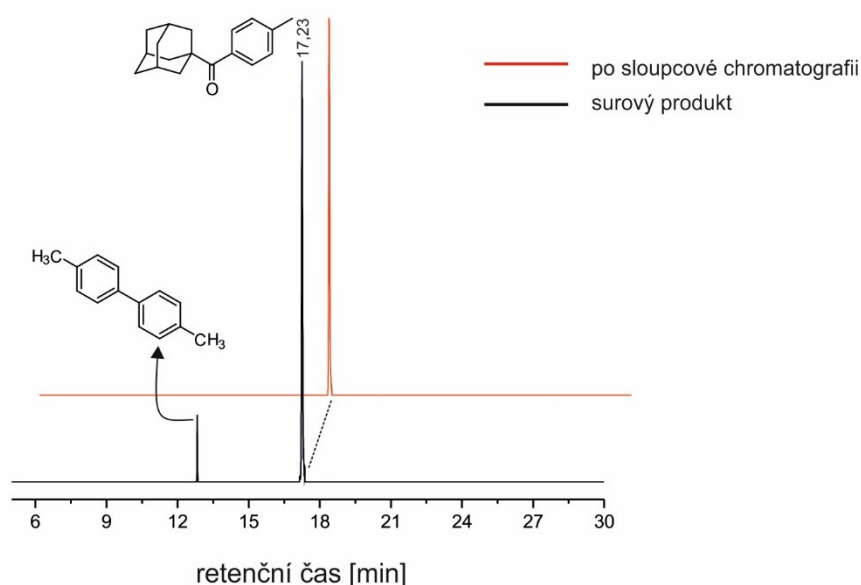
Toto bylo docíleno reakcí sloučeniny **2** s 4-methylfenylmagnesiumbromidem v prostředí bezvodého THF, kdy do reakční směsi byly postupně přidány tři katalyzátory, a sice chlorid lithný, chlorid měďný a chlorid hlinitý (Obrázek 18). Katalyzátory byly do reakční směsi přidávány v uvedeném pořadí, přičemž další katalyzátor byl přidán vždy po

rozpuštění toho předchozího. Po ukončení reakce byla reakční směs zpracována a spojené organické podíly sušeny nad bezvodým síranem sodným.



Obrázek 24: Syntéza 1-adamantyl(methylfenyl)methanonu.

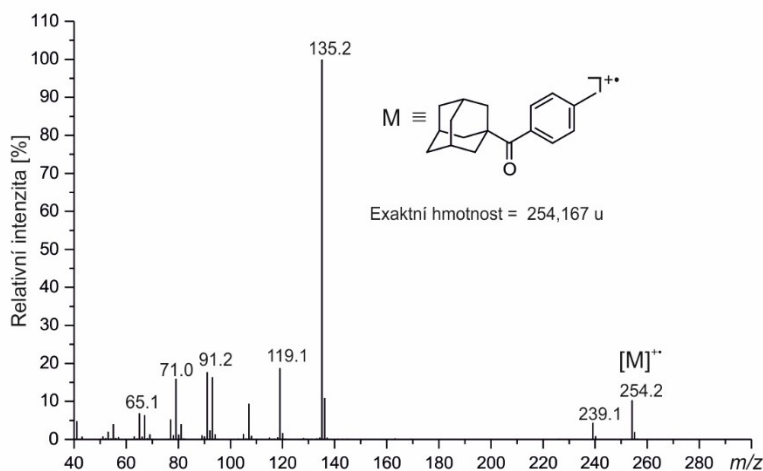
Po odpaření organické fáze na rotační vakuové odparce byl získán surový produkt, který musel být podroben opakované purifikace pomocí sloupcové chromatografie. Jak je patrné nejen z Obrázku 18, ale zejména pak z chromatogramu uvedeného na Obrázku 19, nedocházelo v průběhu reakce pouze ke vzniku požadovaného ketonu **3**, ale také vedlejšího produktu, který byl 4,4'-dimethylbifenyl. Jak je uvedeno výše a jak je rovněž patrné z Obrázku 19, podařilo se od sebe obě sloučeniny oddělit, a to pomocí opakovaného čištění pomocí sloupcové chromatografie.



Obrázek 25: Chromatogram surového produktu (černý) a po čištění sloupcovou chromatografií (červený).

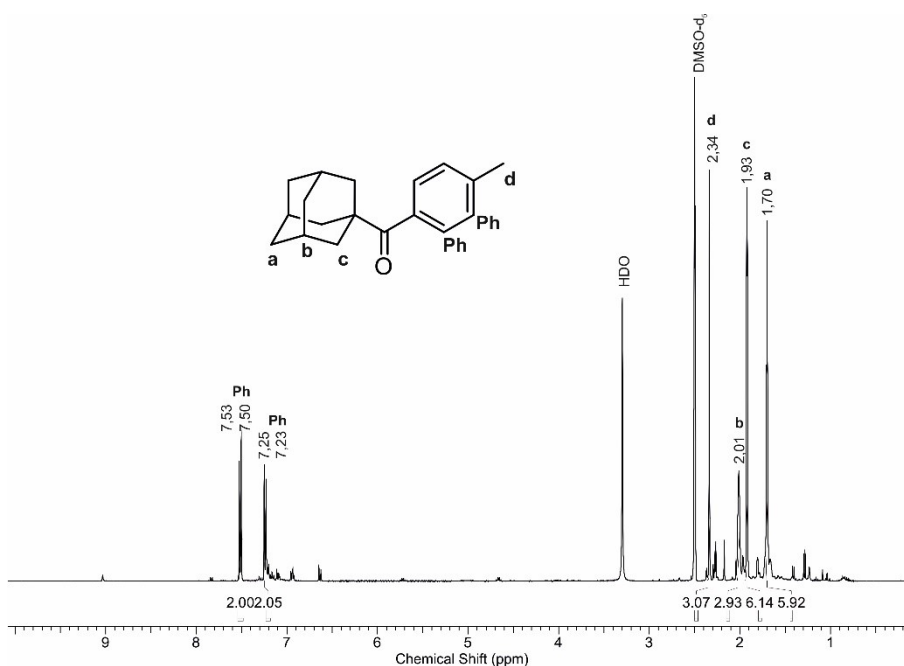
Struktura ketonu **3** byla následně potvrzena pomocí běžně používaných metod strukturní analýzy, a sice hmotnostní spektrometrie a nukleární magnetické rezonance.

V EI-MS spektru (Obrázek 20) byl pozorován molekulový ion o m/z 254 odpovídající exaktní hmotnosti **3**. Základním píkem byl signál o m/z 135 poukazující na přítomnost adamantanového skeletu.



Obrázek 26: EI-MS spektrum sloučeniny **3**.

V ^1H NMR spektru ketonu **3** (Obrázek 21) byly pozorovány čtyři signály v alifatické oblasti, z nichž tři (označené písmeny „a“, „b“, „c“) náležejí atomům vodíku z adamantanového skeletu a čtvrtý, s chemickým posunem 2,34 ppm odpovídá třem atomům vodíku z methylové skupiny navázané na benzenové jádro. V aromatické oblasti byla pozorována dvojice dubletů náležících atomům vodíku z 1,4-disubstituovaného benzenového jádra.

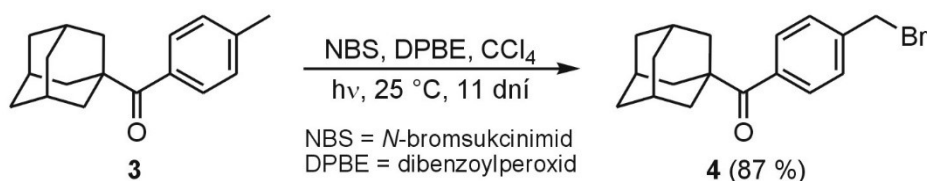


Obrázek 27: ^1H NMR spektrum sloučeniny **3**.

6.1.3 Radikálová bromace 1-adamantyl(methylfenyl)methanonu

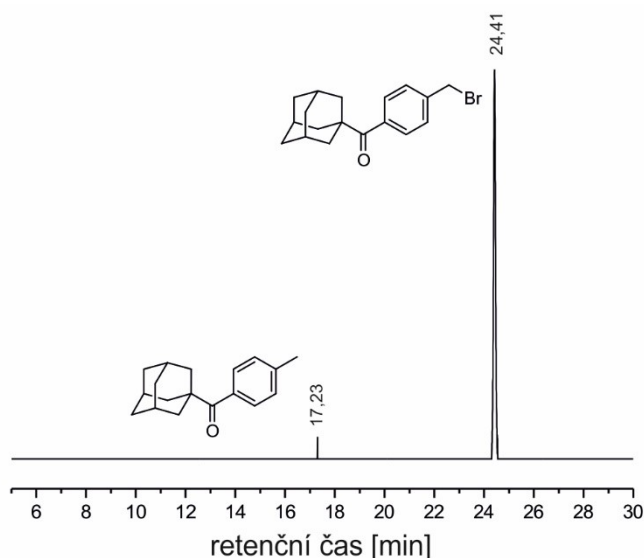
Jak již bylo uvedeno v úvodu diskuzní části a naznačeno na Obrázku 15, v tomto okamžiku se nabízely dvě varianty, a sice bromace ketonu **3** následovaná sulfurizací, případně sulfurizace ketonu **3** následovaná bromací. S ohledem na obavu z možného vzniku vícero mono-, di- či trihalogenovaných produktů v průběhu bromace ketonu obsahujícího dithiolanový kruh, kdy by mohlo k navázání atomu bromu docházet nejen na methylovou skupinu umístěnou v poloze *para* benzenového jádra, ale také právě na CH₂ skupiny přítomné na dithiolanovém substituentu, bylo rozhodnuto přistoupit nejprve k bromaci ketonu **3**.

Samotná reakce probíhala radikálovým způsobem, kdy jako bromační činidlo byl použit *N*-bromsukcinimid (NBS). Reakce byla iniciována dibenzoylperoxidem a ozářením wolframovou zářivkou (Obrázek 22). Průběh reakce byl monitorován pomocí TCL, kdy po 4 dnech byl do reakční směsi přidán další NBS (0,5 ekvivalentu). Jelikož ani po 11 dnech nebylo pozorováno úplné spotřebování výchozího ketonu **3**, byla reakce ukončena a reakční směs zpracována.



Obrázek 28: Radikálová bromace 1-adamantyl(methylfenyl)methanonu.

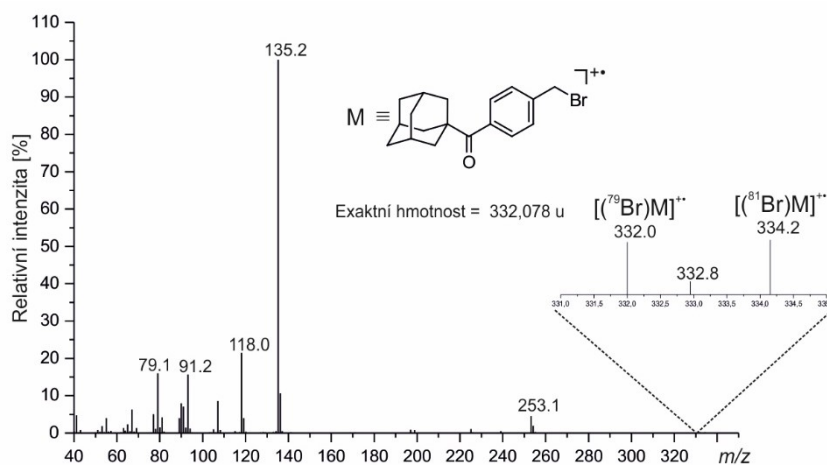
Surový produkt byl následně analyzován pomocí GC-MS, kdy ze získaného chromatogramu (Obrázek 23) bylo patrné, že sestává ze dvou látek, které byly, na základě jejich hmotnostních spekter, resp. retenčního času, určeny jako výchozí keton **3** a požadovaný bromderivát **4**. Obě sloučeniny bylo nezbytné odseparovat, k čemuž byla použita sloupcová chromatografie. Po několikerém čištění surového produktu byl získán požadovaný bromderivát **4** v uspokojivé čistotě a výtěžku 87 %.



Obrázek 29: Chromatogram surového produktu po radikálové bromaci ketonu **3**.

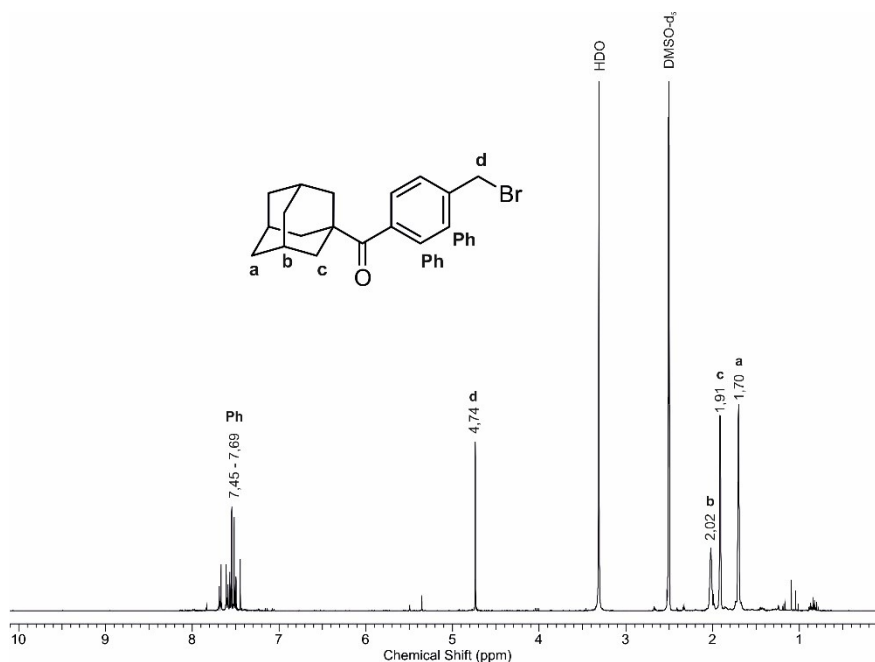
Struktura sloučeniny **4** byla potvrzena jak pomocí hmotnostní spektrometrie, tak také nukleární magnetické rezonance.

V získaném EI-MS spektru, které je pro ilustraci uvedeno na Obrázku 24, byl jako základní pík pozorován signál o m/z 135 odpovídající 1-adamantylu. Molekulový ion nebyl na první pohled patrný, což ovšem není v případě bromderivátů za podmínek EI-MS nic neobvyklého. Nakonec byl klastr odpovídající molekulovému iontu nalezen, kdy relativní intenzita jednotlivých signálů nepřesahovala 1 %. Molekulový klastr sestával ze dvou iontů s hodnotami m/z odpovídajícími oběma přirozeně se vyskytujícím izotopům bromu, tedy ^{79}Br a ^{81}Br ve vzájemném poměru 1:1, jak je rovněž patrné z Obrázku 24.



Obrázek 30: EI-MS spektrum sloučeniny **4**.

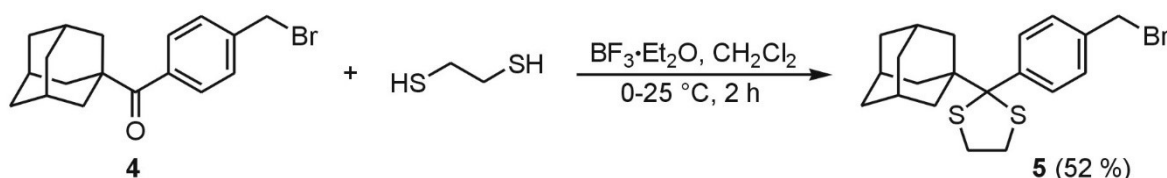
V ^1H NMR spektru sloučeniny **4** byly v alifatické části opět pozorovány signály odpovídající atomům vodíku z adamantanového motivu a v aromatické oblasti signály atomů vodíku z 1,4-disubstituovaného benzenového jádra. Oproti NMR spektru ketonu **3** obsahujícího methylovou skupinu, došlo v případě bromderivátu **4** k posunu signálu atomů vodíku methylenového můstku spojujícího benzenové jádro a brom k vyšším hodnotám ppm, konkrétně do oblasti 4,74 ppm, kdy tento signál byl pozorován jako singlet.



Obrázek 31: ^1H NMR spektrum sloučeniny **4**.

6.1.4 Sulfurizace 1-adamantyl[4-(brommethyl)fenyl]methanonu

V dalším kroku byla provedena reakce bromderivátu **4** s ethan-1,2-dithiolem katalyzovaná etherátem fluoridu boritého. Reakce byla prováděna v dichlormethanu při teplotě 0–25 °C (Obrázek 26).

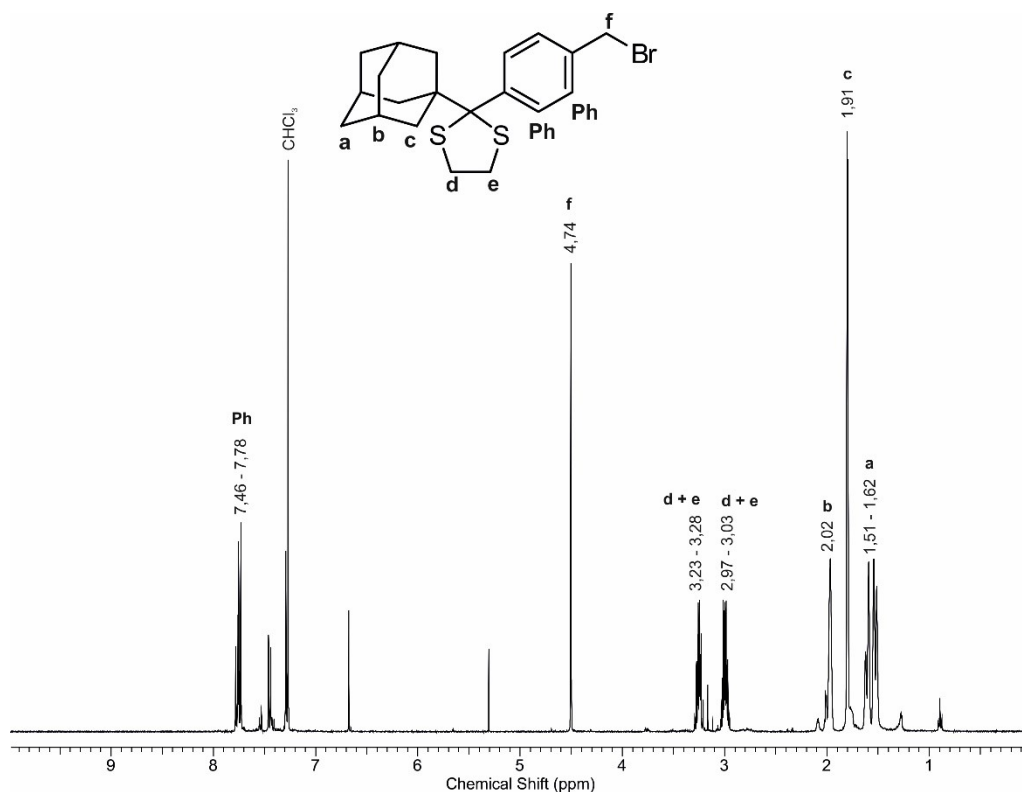


Obrázek 32: Sulfurizace sloučeniny **4**.

Průběh reakce byl monitorován pomocí TLC, kdy už po 2 hodinách bylo pozorováno úplné spotřebování výchozí sloučeniny **4**. Proto byla reakce ukončena, reakční směs zpracována a surový produkt přečištěn krystalizací ze směsi dichlormethan/hexan.

Získaný produkt, v podobě nažloutlých krystalků, byl nejprve podroben analýze pomocí GC-MS. Naneštěstí, pravděpodobně z důvodu relativně vysoké molekulové hmotnosti a snad i nízké těkavosti této látky, nebyl v získaném chromatogramu pozorován žádný pík, a to ani v případě prodloužení délky analýzy z 30 na 60 minut.

Proto byl získaný produkt analyzován pomocí NMR. Ve spektru (Obrázek 27) byly, vyjma signálů pozorovaných u bromderivátu 4, detekovány dva nové signály (v podobě multiplétů) s chemickými posuny 2,97–3,03, resp. 3,23–3,28 ppm, které odpovídají atomů vodíku z CH₂ skupin nacházejících se na dithiolanovém kruhu, což znamená, že syntéza proběhla dle očekávání. Na druhou stranu je třeba uvést, že se ve spektru nacházely také signály, které by v něm být obsaženy neměly, což znamená, že bude zapotřebí získaný produkt podrobit další purifikaci, na což však z důvodu časové tísně nezbyl při samotném řešení této bakalářské práce čas a bude to tak předmětem dalších činností s tímto projektem spojených.

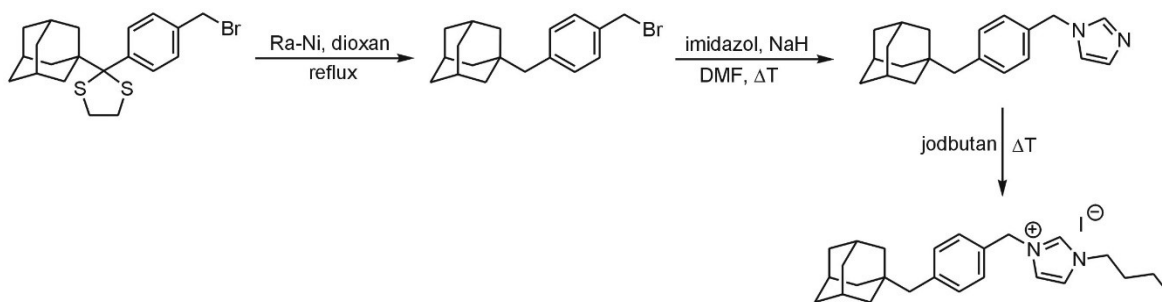


Obrázek 33: ¹H NMR spektrum sloučeniny 5.

6.2 Výhled do blízké budoucnosti

Přípravou sloučeniny **5** práce na tomto projektu zcela nepochybně nekončí a bude zapotřebí vynaložit ještě mnoho úsilí, aby byl získán uvažovaný ligand na bázi imidazoliové soli. Návrh dalšího postupu je uveden na Obrázku 28 a zahrnuje po sobě jdoucí Mozingovu desulfurizaci sloučeniny **5** za vzniku odpovídajícího bromderivátu. Tento by měl být následně podroben reakci s imidazolem v přítomnosti hydridu sodného a produkt vzniklý v tomto kroku poté kvarternizaci pomocí jodbutanu za zvýšené teploty.

V případě úspěšné syntézy uvažovaného ligandu bude tento podroben sérii experimentů s cílem ověřit jeho supramolekulární chování ve vztahu k cyklodextrinům a cucurbiturilům, a to jak v roztoku, tak v plynné fázi.



Obrázek 34: Návrh syntetického postupu vedoucího k uvažovanému ligandu.

ZÁVĚR

Tato bakalářská práce navazuje na práci, která byla realizována v předešlých letech ve výzkumné skupině doc. Roberta Víchý a poté publikována. V publikaci je popsána syntéza série heteroditopických ligandů na bázi imidazoliových solí. Struktura ligandu, jehož syntéza měla být provedena v rámci této bakalářské práce se od ligandu již publikovaného liší pouze absencí karbonylové skupiny mezi adamantanovým motivem a 1,4-disubstituovaným benzenem, kdy tato skupina měla být nahrazena methylenovou spojkou.

Jako první byla provedena chlorace výchozí adamantan-1-karboxylové kyseliny za vzniku chlordetivátu **2**. V dalším kroku bylo připraveno Grignardovo činidlo pro syntézu ketonu **3**. Při této syntéze vznikal jako nežádoucí vedlejší produkt 4,4'-dimethylbifenyl, který byl od požadovaného produktu oddělen opakovanou purifikací pomocí sloupcové chromatografie. Po přečištění surového produktu následovala radikálová bromace ketonu **3** za použití *N*-bromsukcinimidu. Poslední reakcí provedenou v rámci řešení této práce byla reakce bromderivátu **4** s ethan-1,2-dithiolem poskytující požadovaný dithiolan **5**. Všechny připravené látky byly plně charakterizovány pomocí metod strukturní analýzy.

Se sloučeninou **5** jsou do budoucna zamýšleny další reakce, a to Mozingova desulfurizace následovaná alkylací a kvarternizací, kdy tento sled reakcí by měl vést k přípravě požadovaného ligandu, který by měl být následně podroben studiu jeho schopnosti vytvářet supramolekulární komplexy s cyklodextriny a cucurbiturily.

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- [1] VÍCHA, Robert a Milan POTÁČEK. KDE ROSTE ADAMANTAN. *Chemické listy*. 2004, **98**, 68-74.
- [2] FORT JR., R. C. a P. von R. SCHLEYER. *Chem.Rev.* 1964, **64**, 277-300.
- [3] SCHLEYER, P. von R., M. M. DONALDSON, R. D. NICOLAS a C. CUPAS. *Organic Syntheses*. 1962, **42**, 8.
- [4] SCHLEYER, P. von R. *J. Am. Chem. Soc.* 1957, **79**, 3292.
- [5] a) KOVÁČ, J., A. KRUTOŠÍKOVÁ a R. KADA. *Chémia heterocyklických zlúčenín*. Bratislava: Slovenskej akadémie vied, 1982.; b) KATRITZKY, R. A. a A. F. POZHARSKII. *Hanhbook oj Heterocylyi Chemistry*. 2nd edition. Oxford: Pergamon Press, 2000.; c) GRIMMETT, M. R. *Imidazole and Benzimidazole Synthesis*. New Zeland: Academic Press, 1997.; d) BOIANI, M. a M. GONZÁLES. *Mini-Rev. Med. Chem.* 2005, **5** 409–424; e) JIN, Z. *Nat. Prod. Rep.* 2009, **26**, 382–445.
- [6] a) WILKES, J. S., J. A. LEVISKY, R. A. WILSON a C. L. HUSSEY. *Inorg. Chem.* 1982, **21**, 1263-1264.; b) GU, Y., LI. G. *Adv. Synth. Catal.* 2009, **351**, 817-847.
- [7] a) KAMARAJ, K., E. KIM, B. GALLIKER, L. N. ZAKHAROV, A. L. RHEINGOLD, A. D. ZUBERBÜHLER a K. D. KARLIN. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, **125**, 6028-6029.; b) MOORE, L. R., S. M. COOKS, M. S. ANDERSON, H. -J. SCHANZ, S. T. GRIFFIN, R. D. ROGERS, M. C. KIRK a K. H. SHAUGNESSY. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, **25**, 5151-5158.
- [8] DEBUSE, H. *Liebis Ann. Chem.* 1858, **107**, 199-208.
- [9] DESCHAMPS, P., P. P. KULKARNI, M. GAUTAM-BASAK a B. SARKAR. *Coord. Chem. Rev.* 2005, **249**, 895-909.
- [10] FERM, R. J. a J. L. RIEBSOMER. *Chem.Rev.* 1954, **54**, 593-613.
- [11] ED. BOLM, C. a J. A. GLADYSZ. *Enantioselective Catalysis*. *Chem.Rev.* 2003, **103**, 2761-3400.
- [12] LEHN, J. -M. *Supramolecular Chemistry: Concepts and Perspective*. 1995.
- [13] DODZIUK, Helena. *Introduction to Supramolecular Chemistry*. Kluwer Academic Publishers, 2002, 1.
- [14] VÍCHA, Robert. *SUPRAMOLEKULÁRNÍ CHEMIE VÍCEVAZEBNÝCH HOSTUJÍCÍCH MOLEKUL* [online]. Loučka, 2017 [cit. 2019-03-25]. Habilitace. Přírodovědecká fakulta Masarykovy Univerzity.
- [15] KRAUS, Tomáš. *Cyklodextriny. Syntetická analoga transportérů nukleosid-trifosfátů: vývoj a aplikace*[online]. 166 10 Praha 6, 2017, s. 215-233 [cit. 2019-03-25]. ISBN GA17-14791S.
- [16] HARATA, K. *In Comprehensive Supramolecular Chemistry* [online]. Oxford, 1996, (3), 279 [cit. 2019-03-25].

- [17] IKUTA, Daiki, Yasuaki HIRATA, Shinnosuke WAKAMORI, et al. Conformationally supple glucose monomers enable synthesis of the smallest cyclodextrins. *Science* [online]. 2019 [cit. 2019-05-14]. DOI: 10.1126/science.aaw3053. Dostupné z: www.sciencemag.org
- [18] LEE, J.W., S. SAMAL, N. SELVAPALAM, H.-J. KIM a K. KIM. Cucurbituril Homologues and Derivatives: New Opportunities in Supramolecular Chemistry. *Acc. Chem. Res.* 2003, **36**, 621-630.
- [19] ASSAF, K. I. a W. M. NAU. Cucurbiturils: From Synthesis to High-Affinity Binding and Catalysis. *Chemical Society Reviews* [online]. 2014, (44), 394-418 [cit. 2019-05-14]. DOI: 10.1039 / C4CS00273C. Dostupné z: <https://pubs.rsc.org/>
- [20] VÍCHA, Rober, Kristýna JELÍNKOVÁ a Michal ROUCHAL. National Creative Research Initiative Center for Smart Supramolecules, and Department of Chemistry, Division of Molecular and Life Sciences,. *Israel Journal of Chemistry* [online]. 2017, (57), 1-11 [cit. 2019-03-25]. DOI: 10.1002/ijch.201700094. Dostupné z: www.ijc.wiley-vch.de.
- [21] SONG, Yingfeng, Xinghua HUANG, Haojie HUA a Qiaochun WANG. The synthesis of a rigid conjugated viologen and its cucurbituril pseudorotaxanes. *Dyes and Pigments* [online]. 2017, 137, 229-235 [cit. 2019-05-13]. DOI: 10.1016/j.dyepig.2016.10.012. ISSN 01437208. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S014372081630938X>
- [22] 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. 2019-05-13]. DOI: 10.1039/B603088M. ISSN 0306-0012. Dostupné z: <http://xlink.rsc.org/?DOI=B603088M>
- [23] BABJAKOVÁ, E., P. BRANNÁ, M. KUCZYŃSKA, M. ROUCHAL, Z. PRUCKOVÁ, L. DASTYCHOVÁ, J. VÍCHA a R. VÍCHA. An adamantane-based disubstituted binding motif with picomolar dissociation constants for cucurbit [n]urils in water and related quaternary assemblies. : *Royal society of chemistry* [online]. 2016, 105146-105153 [cit. 2019-05-03]. DOI: 10.1039/c6ra23524g. Dostupné z: www.rsc.org/advances.
- [24] ČABLOVÁ, Andrea, Barbora HANLÍKOVÁ, M. ROUCHAL, Michal PRUCKOVÁ, Zdeňka DASTYCHOVÁ, Lenka VÍCHA, Jan VÍCHA a Robert. Gas-phase fragmentation of 1-adamantylbisimidazolium salts and their complexes with cucurbit[7]uril studied using selectively 2H-labeled guest molecules. *Rapid Commun Mass Spectrom* [online]. 2017, 1510-1518 [cit. 2019-05-03]. DOI: 10.1002/rcm.7919. Dostupné z: wileyonlinelibrary.com/journal/rcm.
- [25] BRANNÁ, Petra, Jarmila ČERNOCHOVÁ, Michal ROUCHAL, et al. Cooperative Binding of Cucurbit[n]urils and β -Cyclodextrin to Heteroditopic Imidazolium-Based Guests. *The Journal of Organic Chemistry*[online]. 2016, 9595-9604 [cit. 2019-05-05]. DOI: 10.1021/acs.joc.6b01564. Dostupné z: pubs.acs.org.
- [26] BRANNÁ, Petra, Michal ROUCHAL, Zdeňka PRUCKOVÁ, Lenka DASTYCHOVÁ, René LENOBEL, Tomáš POSPÍŠIL, Kamil MALÁČ a Robert VÍCHA. Rotaxanes Capped with Host Molecules: Supramolecular Behavior of Adamantylated Bisimidazolium Salts Containing a Biphenyl Centerpiece. *Chem. Eur. J.* [online]. 2015, **21**, 11712-11718 [cit. 2019-05-06]. DOI: 10.1002/chem.201501353. Dostupné z: www.chemeurj.org.

SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK

| | |
|--------|--|
| Ad | 1-adamantyl |
| Ar | argon |
| CB n | cucurbit[n]uril |
| CD | cyklodextrin |
| CDI | kolizí indukovaná disociace (z angl. collision-induced dissociation) |
| DMSO | dimethylsulfoxid |
| EI-MS | hmotnostní spektroskopie s elektronovou ionizací |
| GC-MS | plynová chromatografie s hmotnostně-spektrometrickou detekcí |
| IR | infračervená spektroskopie |
| MS | hmotnostní spektrometrie |
| NMR | nukleární magnetické rezonance |
| THF | tetrahydrofuran |
| TLC | chromatografie na tenké vrstvě |

SEZNAM OBRÁZKŮ

| | |
|--|----|
| Obrázek 1: Reakce katalýzy hornin za vzniku adamantanu..... | 12 |
| Obrázek 2: Schleyerova syntéza adamantanu. | 13 |
| Obrázek 3: Strukturní vzorce adamantan-1-karboxylové kyseliny a 1-aminoadamantanu..... | 13 |
| Obrázek 4: Strukturní vzorce imidazolu a histaminu..... | 14 |
| Obrázek 5: Debusova syntéza imidazolu. | 14 |
| Obrázek 6: Strukturní vzorce α -, β - a γ -cyklodextrinu. | 17 |
| Obrázek 7: Konformace 4C_1 a 1C_4 glukopyranosových jednotek. | 18 |
| Obrázek 8: Schematické znázornění struktury cyklodextrinu CD26. ¹⁵ | 19 |
| Obrázek 9: Schematické znázornění cucurbit[<i>n</i>]urilu. ²⁶ | 19 |
| Obrázek 10: Struktura některých cucurbit[<i>n</i>]urilů. | 20 |
| Obrázek 11: Schéma syntézy ligandů s centrálním adamantanovým vazebným místem. ²³ | 21 |
| Obrázek 12: Možné komplexy ligandu s CB7, CB8 a β -CD. | 22 |
| Obrázek 13: Supramolekulární chování 1-adamanylbisimidazoliových solí v plynné fázi..... | 23 |
| Obrázek 14: Selektivně značené 1-adamanylbisimidazoliové soli. | 24 |
| Obrázek 15: Syntéza selektivně značených 1-adamanylbisimidazoliové solí. | 25 |
| Obrázek 16: Struktura heteroditopických imidazoliových solí..... | 26 |
| Obrázek 17: Syntéza heteroditopických imidazoliových solí. | 26 |
| Obrázek 18: Supramolekulární chování heteroditopických imidazoliových solí. | 27 |
| Obrázek 19: Bisimidazoliové soli s centrálním bifenylovým vazebným místem. ²⁶ | 28 |
| Obrázek 14: Struktura publikovaného (vlevo) a uvažovaného (vpravo) ligandu. | 35 |
| Obrázek 15: Možné syntetické cesty vedoucí k přípravě uvažovaného ligandu..... | 36 |
| Obrázek 16: Chlorace adamantan-1-karboxylové kyseliny. | 36 |
| Obrázek 17: Příprava Grignardova činidla..... | 37 |
| Obrázek 18: Syntéza 1-adamantyl(methylfenyl)methanonu. | 38 |
| Obrázek 19: Chromatogram surového produktu (černý) a po čištění sloupcovou chromatografií (červený). | 38 |
| Obrázek 20: EI-MS spektrum sloučeniny 3 | 39 |
| Obrázek 21: ^1H NMR spektrum sloučeniny 3 | 39 |
| Obrázek 22: Radikálová bromace 1-adamantyl(methylfenyl)methanonu. | 40 |

| | |
|---|----|
| Obrázek 23: Chromatogram surového produktu po radikálové bromaci ketonu 3 | 41 |
| Obrázek 24: EI-MS spektrum sloučeniny 4 | 41 |
| Obrázek 25: ¹ H NMR spektrum sloučeniny 4 | 42 |
| Obrázek 26: Sulfurizace sloučeniny 4 | 42 |
| Obrázek 27: ¹ H NMR spektrum sloučeniny 5 | 43 |
| Obrázek 28: Návrh syntetického postupu vedoucího k uvažovanému ligandu..... | 44 |