



# Tomas Bata University in Zlín

## Faculty of Technology

Disertační práce

### **Syntéza a studium fyzikálně-chemických vlastností 1-adamantylimidazoliových ligandů pro supramolekulární komplexy s cucurbit[*n*]urily a cyklodextriny**

**Synthesis and study of physicochemical properties of  
1-adamantylimidazolium ligands for supramolecular complexes  
with cucurbit[*n*]urils and cyclodextrins**

Autor: **Ing. Andrea Čablová**

Studijní program: **Chemie a technologie potravin P2901**

Studijní obor: **Technologie potravin 2901V013**

Školitel: **doc. Mgr. Robert Vícha, Ph.D.**

Zlín, 2020

© Andrea Čablová

Klíčová slova: *adamantan, diamantan, cucurbit[n]uril, cyklodextrin, hostitel–host, více vazebné supramoleulární ligandy.*

Key words: *adamantane, diamantane, cucurbit[n]uril, cyclodextrin, host–guest chemistry, multitopic supramolecular guests.*

Práce je dostupná v Knihovně UTB ve Zlíně.

## **PODĚKOVÁNÍ**

Ráda bych touto cestou vyjádřila poděkování doc. Mgr. Robertu Víchovi, PhD. za odborné vedení, cenné rady, čas a ochotu pomoci při mém studiu.

Děkuji doc. Mgr. Markovi Nečasovi, Ph.D. za měření RTG difrakčních analýz a Ústavu chemie PřF MU v Brně za možnost měření NMR spekter.

Děkuji Ing. Zdeňce Pruckové, PhD. za měření ITC analýz, Ing. Michalu Rouchalovi, PhD. za měření ESI-MS spekter, Ing. Lence Trhlíkové za měření GC-MS analýz.

Karle, Jani, Ondro, Romane, Míšo děkuji vám za vytvoření přátelského kolektivu během mého studia.

Za podporu a optimismus děkuji mé rodině a blízkým přátelům.

**Práce byla vypracována s podporou Interní grantové agentury UTB ve Zlíně:**

**IGA/FT/2016/001** Multitopické ligandy pro pokročilé systémy.

**IGA/FT/2015/005** Syntéza a charakterizace molekulárních komponent a studium vlastností souvisejících supramolekulárních systémů (hlavní řešitel).

**IGA/FT/2014/002** Multikomponentní supramolekulární systémy.

**IGA/FT/2013/008** Syntéza a fyzikálně-chemické vlastnosti molekulárních komponent pro supramolekulární systémy na bázi adamantanu (hlavní řešitel projektu).

## OBSAH

<b>ABSTRAKT</b> .....	<b>7</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>9</b>
<b>I. TEORETICKÁ ČÁST</b> .....	<b>11</b>
<b>1 SUPRAMOLEKULÁRNÍ CHEMIE</b> .....	<b>12</b>
1.1 Cíle a prostředky supramolekulární chemie.....	13
1.2 Metody zkoumání supramolekulárních komplexů.....	15
<b>2 CUCURBIT[<i>n</i>]URILY</b> .....	<b>17</b>
2.1 Historie .....	17
2.2 Struktura homologů cucurbit[ <i>n</i> ]urilů .....	18
2.3 Syntéza cucurbit[ <i>n</i> ]urilu .....	19
2.4 Fyzikálně-chemické vlastnosti cucurbit[ <i>n</i> ]urilů.....	21
2.4.1 Rozpustnost .....	21
2.4.2 Supramolekulární vlastnosti cucurbit[ <i>n</i> ]urilů .....	22
2.5 Komplexy s ligandy mimo kavitu .....	23
2.6 Inkluzní komplexy.....	24
<b>3 CYKLODEXTRINY</b> .....	<b>26</b>
3.1 Historie .....	26
3.1.1 Objev .....	26
3.1.2 Prvotní výzkum cyklodextrinů.....	26
3.1.3 Využití.....	27
3.2 Struktura cyklodextrinů.....	28
3.3 Syntéza .....	29
3.4 Fyzikálně-chemické vlastnosti .....	30
3.5 Vazebné schopnosti cyklodextrinů .....	31
3.6 Využití cyklodextrinů.....	32
<b>4 DIAMANTAN</b> .....	<b>34</b>
4.1 Syntéza základního skeletu diamantanu .....	35
4.2 Substituce diamantanu do poloh C(4) a C(9).....	37

<b>5</b>	<b>INKLUZNÍ KOMPLEXY DERIVÁTŮ KLECOVÝCH UHLOVODÍKŮ .....</b>	<b>41</b>
5.1	Komplexy s cucurbit[ <i>n</i> ]urily.....	41
5.1.1	Deriváty diamantanu.....	41
5.1.2	Deriváty adamantanu.....	44
5.1.3	Deriváty 1,4-bicyklo[2.2.2]oktanu .....	47
5.1.4	Deriváty kubanu.....	47
5.1.5	Deriváty ferrocenu.....	48
<b>6</b>	<b>pH RESPONSIVNÍ LIGANDY .....</b>	<b>50</b>
6.1	Molekulární přepínače na bázi cucurbit[ <i>n</i> ]urilů .....	51
6.1.1	Deriváty ferrocenu.....	51
6.1.2	Lineární alifatické amoniové soli .....	54
6.1.3	Viologenové deriváty.....	55
<b>7</b>	<b>CÍLE DISERTAČNÍ PRÁCE.....</b>	<b>61</b>
<b>II.</b>	<b>EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST.....</b>	<b>64</b>
<b>8</b>	<b>PŘÍSTROJE A VYBAVENÍ.....</b>	<b>65</b>
<b>9</b>	<b>PŘÍPRAVA VÝCHOZÍCH SLOUČENIN .....</b>	<b>68</b>
9.1	Příprava deuterovaných sloučenin.....	68
9.2	Reakce 1-(1-Adamantylmethyl)-1 <i>H</i> -(benz)imidazolu s karboxylovými kyselinami.....	76
9.3	Příprava sloučenin vedoucích k aminoderivátům derivátům adamantylmethyl(benz)imidazolia .....	80
9.3.1	Obecný postup přípravy $\omega$ -(benz)imidazoylalkanamidů .....	82
9.3.2	Obecný postup redukce amidové skupiny.....	83
9.4	Syntéza diamantanu .....	84
9.5	Syntéza ligandů s adamantylfenylovým motivem.....	88
<b>III.</b>	<b>94DISKUZNÍ ČÁST .....</b>	<b>94</b>
<b>10</b>	<b>SYNTÉZA SELEKTIVNĚ <sup>2</sup>H ZNAČENÝCH BIS(1-ADAMANTYLMETHYL(BENZ)IMIDAZOLIOVÝCH) SOLÍ.....</b>	<b>95</b>

10.1	Syntéza izotopově značených bis(1-adamantylmethyl(benz)imidazoliových) solí .....	95
10.2	Studium fragmentačních cest selektivně <sup>2</sup> H značených bis(1-adamantylmethyl(benz)imidazoliových) solí .....	105
10.2.1	Fragmentace komplexu imidazoliového ligandu s CB7 .....	110
<b>11</b>	<b>SYNTÉZA A STUDIUM VAZEBNÝCH MOŽNOSTÍ pH RESPONSIVNÍCH LIGANDŮ .....</b>	<b>115</b>
11.1	Příprava zwitterionických solí.....	134
11.2	Syntéza derivátů adamantylmethyl(benz)imidazolia s amidovým či amoniovým zakončením .....	135
11.2.1	Syntéza výchozích <i>N,N</i> -dimethylhexanamidů .....	138
11.2.2	Redukce amidové skupiny .....	140
<b>12</b>	<b>SYNTÉZA VAZEBNÝCH MÍST ODVOZENÝCH OD DERIVÁTŮ FENYLDIAMANTANU NEBO FENYLADAMANTANU .....</b>	<b>141</b>
12.1	Optimalizace syntézy diamantanu.....	141
12.2	Syntéza disubstituovaných derivátů diamantanu .....	147
12.3	Syntéza 1-fenyladamantanu a 1,3-bisfenyladamantanu.....	151
12.4	Syntéza nitroderivátů a jejich redukce .....	153
12.1	Komplexace kvarterní amoniové soli adamantanu .....	156
	<b>ZÁVĚR .....</b>	<b>164</b>
	<b>PŘÍLOHA P1: RTG DATA.....</b>	<b>167</b>
	<b>CURRICULUM VITAE .....</b>	<b>169</b>
	<b>SEZNAM ZKRATEK.....</b>	<b>172</b>
	<b>SEZNAM LITERATURY .....</b>	<b>174</b>

## ABSTRAKT

Supramolekulární chemie je poměrně mladý obor, který nabízí vědcům široké spektrum možností v oblasti výzkumu nekovalentních vazebných mezimolekulárních interakcí.

Předložená disertační práce pojednává ve své první části o syntéze a studiu fragmentačních cest bis(1-adamantylmethyl(benz)imidazoliových) solí značených ve specifických polohách deuteriem. U těchto značených solí bylo pomocí metody ESI-MS studováno jejich vazebné chování vůči cucurbit[7]urilu (CB7) v plynné fázi. Pomocí kolizně indukované disociace (CID), bylo zjištěno, že objemná adamantylmethylenová část molekuly může uvnitř CB7 oscilovat mezi dvěma polohami, což zřejmě umožňuje dvě rozdílné fragmentační dráhy ligandu. Způsob fragmentace je také ovlivňován sterickou náročností centrální části ligandu.

V rámci druhé části práce byly syntetizovány imidazoliové a benzimidazoliové soli v jejichž struktuře byla zabudovaná karboxylová skupina, jakožto potenciální nástroj pro regulaci supramolekulárního chování pomocí změn pH. Vazebné chování vůči ligandům s terminální karboxylovou skupinou bylo studováno s cucurbit[*n*]urily,  $\alpha$ -cyklodextrinem ( $\alpha$ -CD) a  $\beta$ -cyklodextrinem ( $\beta$ -CD). Interakce ligandu a příslušné makrocyclické jednotky byla studována prostřednictvím isotermální titrační kalorimetrie (ITC) a nukleární magnetické resonance (NMR).

Asociační konstanta ligandů byla měřena s jedním zástupcem cucurbit[*n*]urilů, konkrétně s CB7. Protože nebyl nalezen vhodný kompetitor, lze pouze konstatovat, že hodnoty asociačních konstant převyšovaly  $10^7 \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$ . Asociační konstanty  $\alpha$ -CD i  $\beta$ -CD byly stanoveny v řádu  $10^4 \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$ . Pomocí  $^1\text{H}$  NMR spektroskopie bylo zjištěno, že adamantylmethylenová část ligandu byla preferována makrocycly CB7, CB8 a  $\beta$ -CD. Uhlovodíkový řetězec ligandu byl obsazován  $\alpha$ -

CD. V rozporu s očekáváním bylo vazebné chování CB6, který se prakticky nevázal na uhlovodíkový řetězec ligandu v celém testovaném rozsahu pD prostředí. Struktura všech šesti připravených (benz)imidazoliových ligandů s karboxylovou terminální skupinou byla potvrzena pomocí difrakce Röntgenova záření (RTG) na vypěstovaném monokrystalu.

V roce 2017 byla publikována doposud nejvyšší asociační konstanta pro 1:1 komplex diamoniového derivátu diamantanu s CB7. Substituce diamantanu v poloze C(4) a C(9) trimethylaniliniovým motivem by mohla vést k vytvoření zajímavého centrálního vazebného motivu pro vícevazebné ligandy. Pro tyto účely byla v rámci třetí části této práce optimalizovaná metoda syntézy komerčně nedostupného diamantanu.

V poslední, čtvrté části práce byl připraven modelový ligand odvozený od 1-adamantylfenylového skeletu. Vzhledem k oddálení adamantanového místa vazebného místa od kationtové skupiny 1,4-fenylenovým můstkem byla očekávána hodnota  $K$  ve středu intervalu  $10^8 \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$  (zanedbatelná ion–dipólová interakce) až  $10^{12} \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$  (maximální příspěvek ion–dipólové interakce). V souladu s očekáváním byla pomocí ITC zjištěna asociační konstanta vůči CB7  $K_{\text{CB7}}=3,4 \times 10^{10} \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$ . Tento ligand vykazoval překvapivě vysokou afinitu k  $\beta$ -CD ( $K_{\beta\text{-CD}}=7,9 \times 10^5 \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$ ). Bylo dokázáno, že vložení benzenového jádra mezi klec adamantanu a kvarterní amoniovou skupinu umožňuje očekávaným způsobem nastavit afinitu k CB7 za současného zachování velmi vysoké afinity k  $\beta$ -CD.



## ABSTRACT

Supramolecular chemistry is a rather new discipline, providing highly complex insight into reversible non-covalent interactions between molecules. The objective of the dissertation was to prepare and study multitopic ligands based on adamantane core.

First, specific deuterium-labelled bis(1-adamantylmethyl(benz)imidazolium) salts were synthesized. Furthermore, ESI-MS data was used to determine a binding properties with cucurbit[7]uril. It was found on fragmentation pathways under collision-induced dissociation (CID) that 1-methyladamantane part of these molecules is able to oscillate inside of cavity CB7. This movement is related to two different fragmentation pathways, which can be also attributed to the different axial bulkiness of bisimidazolium salts.

Within the second part of this work, imidazolium and benzimidazolium salts with aliphatic sidearms terminated with carboxylic acid functional group were synthesized. Proton transfer reaction was utilized to control the formation of negatively charged carboxylate as a response to pH changes. Binding strengths of imidazolium and benzimidazolium derivative guests were investigated with cucurbit[*n*]urils,  $\alpha$ -cyclodextrin ( $\alpha$ -CD) and  $\beta$ -cyclodextrin ( $\beta$ -CD). Because an appropriate competitor for measurements was not found, we can only roughly estimate association constant values of ligands with CB7 to be of the order  $>10^7 \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$ . Both  $\alpha$ -CD and  $\beta$ -CD bind the ligands with association constant values of  $10^4 \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$ . According to  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy, the lipophilic adamantylmethyl part of the ligands was complexed with CB7, CB8,  $\beta$ -CD, while hydrocarbon chain was complexed with  $\alpha$ -CD. Unexpectedly, the smallest tested macrocycle of cucurbit[*n*]uril family, CB6, did not bind hydrocarbon chain with

reasonable  $K$  value at any pH of the environment. Molecular structures of all prepared carboxylic acid derivatives were confirmed by single-crystal X-ray diffraction analysis.

The ever highest  $K$  value for 1:1 complex was reported in 2017 for a bis(trimethylammonio) derivative of diamantane. Therefore, we decided to prepare novel binding motif based on bis(4-aminophenyl)diamantane. Since the diamantane precursors are not available commercially, the synthesis of this intriguing cage hydrocarbon was adopted from literature and optimized within the third part of this work.

Finally, trimethylanilinium salt based on adamantane core was synthesized. Due to 1,4-phenylene linker between the adamantane cage and cationic trimethylammonium moiety, the association constant was expected to be in the range from  $10^8 \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$  (no ion–dipole interactions) to  $10^{12} \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$  (optimal ion–dipole interactions). As it was expected, the association constant with CB7 was found in the middle of the abovementioned range ( $K_{\text{CB7}}=3,4 \times 10^{10} \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$ ) while binding constant value with  $\beta$ -CD was unusually high. Thus it was demonstrated that phenylene linker between ammonium group and the adamantane cage can be used as an efficient tool for tuning of the affinity towards CB7 preserving very high affinity towards  $\beta$ -CD.

# **I. TEORETICKÁ ČÁST**

# 1 SUPRAMOLEKULÁRNÍ CHEMIE

Supramolekulární chemie má své kořeny již v roce 1894, kdy pozdější laureát Nobelovy ceny Hermann Emil Fischer vyslovil teorii „zámku a klíče“, týkající se interakce mezi enzymem a substrátem.<sup>1</sup> Tím nepřímo předpověděl koncept molekulárního rozpoznávání a hostitel–host systémů vůbec. V 50. letech 20. století byly již známy cyklické hostitelské molekuly cyklodextriny (tato historie je podrobněji popsána v kapitole věnované cyklodextrinům) a přírodní ionofor cyklický oligodepsipeptid valinomycin, který je schopen selektivně vázat ionty alkaličkových kovů, zejména  $K^+$  a  $Rb^+$  a difundovat s nimi přes buněčnou membránu.<sup>2,3</sup> Roku 1967 Pedersen objevil syntetické analogy valinomycinu crown ethery.<sup>4</sup> Současně organický chemik Cram rozšířil koncept hostitele a hosta o představu, že objemnější hostitelská molekula je schopna přijmout vhodnou menší, tedy hosta.<sup>5</sup> Lehn poté popsal koncept spontánního sdružování dvou či více molekul prostřednictvím intermolekulárních interakcí do jednoho stabilního agregátu a poprvé tak definoval nový vědní obor – supramolekulární chemii.<sup>6</sup> Lehn, Pedersen a Cram za své objevy, především ve výzkumu hostitel–host komplexů, dostali v roce 1987 Nobelovu cenu za chemii.<sup>7</sup>

Chemie hostitel–host systémů je zaměřena především na studium selektivity interakcí mezi hostitelem a hostem.<sup>8</sup> Doposud byla představena celá řada makrocyclických receptorů (hostitelských molekul), navzájem se lišících velikostí kavit, jejichž vnitřek je zpravidla hydrofobní, vnějšek pak hydrofilní. Mezi nejvýznamnější skupiny těchto látek patří calixareny,<sup>9</sup> crown ethery,<sup>4</sup> bambusurily (BU),<sup>10</sup> cyklodextriny (CD)<sup>11</sup> či cucurbit[*n*]urily (CB*n*).<sup>12</sup>

Dle geometrie a způsobů interakce supramolekulárních komponent můžeme rozlišit dva významné koncepty:<sup>13</sup>

- I. Konkávní kavita hostitele váže vhodného konvexního hosta. Do této skupiny náleží molekulární hostitel–host komplexy cyklodextrinů, cyklofanů,

kalixarenů a karcerandů.

- II. Naproti tomu, molekulární samo-uspořádávání (self-assembly) je samovolný a reverzibilní proces shlukování menších komponent (molekul, iontů) do vyšších, vzájemně komplementárních komponent, pomocí vodíkových vazeb,  $\pi \cdots \pi$  a Van der Waalsových interakcí. Příkladem takového přírodního systému může být párování nukleových bází za vzniku dvojitého řetězce DNA.

V závislosti na povaze hostitele, mohou v roli hosta (ligandu) vystupovat sloučeniny původu organického nebo anorganického.<sup>14–16</sup> Prostřednictvím ion–dipólových a hydrofobních sil dochází k interakci hostitelské molekuly například s proteiny, organickými barvivy (porfyriny, rhodaminy, trifenylmethanovými barvivy), anionty či kationty, protonovanými alkyl a aryl aminy. Další důležitý faktor, kterým můžeme ovlivňovat vznik komplexu je prostředí, tedy volba vhodného rozpouštědla či pufru, dále koncentrace, teplota a tlak. Jak již bylo naznačeno výše, zásadní roli při vzniku nadmolekulárních útvarů hrají vlastnosti zúčastněných komponent. Zásadní význam má zejména tvar, velikost, konformace a povrchový náboj.<sup>13,17</sup>

### **1.1 Cíle a prostředky supramolekulární chemie**

Mezi hlavní cíle supramolekulární chemie patří například snahy o dosažení co možná největší selektivity hostitelských molekul. Tedy aby hostitelská molekula silně preferovala určitého hosta nebo alespoň úzkou skupinu hostů ze skupiny možných hostujících molekul. Interakce mezi hostitelem a molekulou či molekulami hosta je reverzibilní proces a může docházet k tvorbě komplexů prostřednictvím nekovalentních interakcí, například v poměru 1:1, 1:2, 2:1 v závislosti na koncentraci hostitele a hosta v prostředí.

Stabilita supramolekulárního komplexu je obvykle vyjadřována asociační konstantou  $K_a$  (nebo jen  $K$ ), jež je definována jako rovnovážná konstanta reakce uvedené v rovnici (1). Hodnota  $K_a$  je obvykle pro komplex se stechiometrií 1:1 uváděna v jednotkách  $\text{dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$  a lze ji matematicky vyjádřit rovnicí (2), kde v hranatých závorkách jsou uvedeny molární koncentrace jednotlivých komponent rovnovážné směsi. Naproti tomu disociační konstanta  $K_d$ , reciproká hodnota  $K_a$ , je definována pro proces uvolňování hosta z hostitelské molekuly, neboli rozpad komplexu a pro systém 1:1 je udávána v jednotkách  $\text{mol} \cdot \text{dm}^{-3}$ .<sup>18,19</sup>



$$K_a = \frac{k_1}{k_{-1}} = \frac{[HG]}{[H] \cdot [G]} \quad (2)$$

O tom, zda dojde k tvorbě komplexu a jak je komplex stabilní nás informuje změna volné Gibbsovy energie, kterou lze vypočítat z reakčního tepla  $H$  a změny entropie  $S$  podle vztahu (3).

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S \quad (3)$$

Změnu Gibbsovy energie lze vyjádřit rovnicí (4), kde veličina  $R$  představuje univerzální plynovou konstantu ( $8,314 \text{ J} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$ ),  $T$  je absolutní teplota vyjádřená v Kelvinech a  $K_a$  je asociační konstanta.

$$\Delta G = -RT \cdot \ln K_a \quad (4)$$

Zatím nejvyšší asociační konstanta pro přírodní 1:1 systém ve vodě,  $K_a=1 \times 10^{15} \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$ , byla zaznamenána při interakci glykoproteinu avidinu a koenzymu biotinu.<sup>20-22</sup> Ještě pevnější 1:1 komplex, jehož asociační konstanta má v čisté vodě hodnotu  $K_a=4 \times 10^{17} \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$ , byl popsán pro syntetické komponenty CB7 a 4,9-bis(trimethylamonio)diamantan.<sup>22</sup>

Síla interakcí podílejících se na stabilizaci hostitel–host systémů se liší od nejsilnější iontové vazby ( $200\text{--}300\text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ), vodíkové vazby ( $4\text{--}20\text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ), kationt $\cdots\pi$  ( $5\text{--}80\text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ) a  $\pi\cdots\pi$  interakce ( $0\text{--}50\text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ) až po nejslabší van der Waalsovy síly ( $<5\text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ) a hydrofobní efekt.<sup>23</sup>

Chemická selektivita je definována jako preference určitého druhu hosta hostitelem před ostatními hosty. Jsou rozlišovány dva druhy selektivity, a to kinetická a termodynamická. Kinetická selektivita je charakterizována podílem rychlostí vzniku dvou možných konkurenčních typů komplexů. Termodynamická selektivita bývá vyjadřována jako podíl stabilit případných komplexů, například prostřednictvím asociačních konstant dle rovnice (5).<sup>23,24</sup>

$$\textit{Selektivita} = \frac{K_a(\textit{host1})}{K_a(\textit{host2})} \quad (5)$$

## 1.2 Metody zkoumání supramolekulárních komplexů

Při studiu supramolekulárního chování hostitel–host systému jsou důležitými parametry stanovení stechiometrie, velikosti asociační konstanty a v neposlední řadě geometrie vznikajícího agregátu.

Inkluzní komplexy lze studovat v pevné, kapalné i plynné fázi. Jednou z nejdůležitějších metod v pevné fázi je analýza monokrystalu pomocí difrakce Röntgenova záření, která poskytuje kompletní informaci o uspořádání molekul v komplexu. Nevýhodou je náročná příprava monokrystalu. Další metodou, která může přinést určité strukturní informace je prášková difrakční analýza.<sup>25</sup>

V plynné fázi je možno studovat vznik komplexu a případně určovat jeho stechiometrii pomocí hmotnostní spektrometrie (MS). Jako ionizační zdroje jsou nejčastěji využívány techniky měkké ionizace ESI (electrospray ionisation) a MALDI (matrix-assisted laser desorption/ionisation).<sup>25</sup> Výhodou hmotnostní spektrometrie je bezesporu velmi malé množství vzorku, jehož příprava není nijak

komplikovaná a metoda je velmi citlivá. Nevýhodou jsou jen omezené informace o geometrii a stabilitě komplexu.

Nejčastěji se ovšem inkluzní komplexy studují v kapalně fázi, kdy je možné k určení stechiometrie, asociační konstanty či geometrie využít nukleární magnetické magnetickou rezonanci (NMR). Základní termodynamické parametry (enthalpie, entropie a asociační konstanta) i stechiometrii supramolekulárního komplexu lze získat metodou isothermální titrační kalorimetrie (ITC). K určení stechiometrie inkluzního komplexu a k určení velikosti asociační konstanty je možno využít absorpci elektromagnetického záření v UV/VIS oblasti, fluorescenční spektroskopii, elektrochemické metody, případně i jiné analytické techniky schopné měřit změny pozorovatelných veličin způsobené vznikem komplexu.<sup>26</sup>



## 2 CUCURBIT[*n*]URILY

### 2.1 Historie

V roce 1905 publikovali Behrend a kolektiv, inspirováni doktorskou prací Eberharda Meyera z roku 1904, v časopise *Justus Liebings Annalen der Chemie* syntézu látky, pro kterou se později ujal název „Behrendův polymer“. <sup>12</sup> Reakce spočívala v kondenzaci glykolurilu a formaldehydu v poměru 1:2 v koncentrované HCl. Hlavní produkt této reakce je dnes znám pod názvem cucurbit[6]uril (CB6). Behrend byl schopen získat finální produkt v relativně dobrých výtěžcích (40–70 %) rekrystalizací surového produktu z koncentrované H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Behrendově výzkumné skupině se také podařilo demonstrovat schopnost této látky vytvářet komplexy s anorganickými sloučeninami KMnO<sub>4</sub>, AgNO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>PtCl<sub>6</sub>, NaAuCl<sub>4</sub> a organickými barvivy methylenovou modří a konžskou červení. Strukturu „Behrendova polymeru“ ani zmíněných komplexů se však v té době dostupnými metodami zjistit nepodařilo. Mnohem později, až roku 1981, Mock, Freeman a Shih zopakovali Behrendovu syntézu a pomocí spektroskopických metod FTIR a NMR objasnili strukturu CB6.<sup>27</sup> V roce 1992 byl skupinou prof. Stoddarta připraven první ekvatoriálně substituovaný cucurbituril. Jednalo se konkrétně o dekamethylcucurbit[5]uril.<sup>28</sup> Roku 2000, Kim a jeho skupina připravili a úspěšně izolovali z reakční směsi homology CB<sub>*n*</sub> (*n*=5, 7 a 8).<sup>29</sup> Následně roku 2002 publikoval Day v časopise *Angewandte Chemie* přípravu a charakterizaci komplexu CB5@CB10. Day si rovněž všiml, že menší homolog je schopen rotace uvnitř kavity CB10 a navrhl pro tento komplex pojmenování gyroscan.<sup>30</sup> V roce 2005 Isaacs publikoval izolaci čistého CB10 z komplexu CB5@CB10 zahříváním směsi v kyselině octové a následným promýváním dimethylsulfoxidem, methanolem a vodou.<sup>31</sup> V časopise *Angewandte Chemie* byla roku 2013 popsána úspěšná příprava a izolace vyššího homologu CB14 <sup>32</sup> a konečně v roce 2016 byly popsány i homology CB13 a CB15.<sup>33</sup>

## 2.2 Struktura homologů cucurbit[*n*]urilů

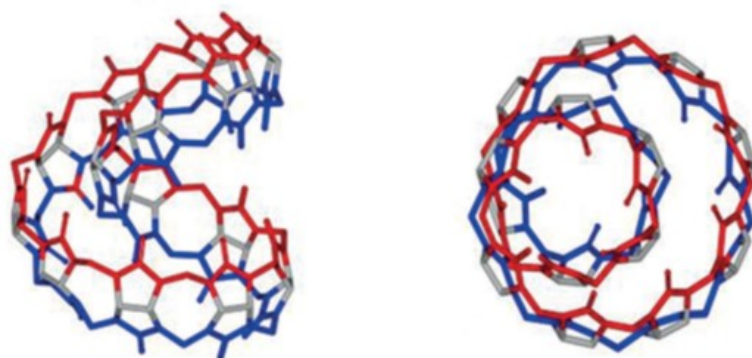
Cucurbit[*n*]urily jsou makrocyclické sloučeniny složené z *n* glykolurilových jednotek navzájem propojených 2*n* methylenovými můstky. Z důvodu příliš složitých systematických názvů byl zaveden jednodušší triviální název „cucurbit[*n*]urily“, který je odvozen z latinského pojmenování čeledi tykvovitých *Cucurbitaceae*. Molekuly prvních popsanych cucurbit[*n*]urilů totiž svým tvarem připomínají vydlabanou dýni.

Struktura CB*n* se výrazně liší u homologů s *n*<11 a u homologů vyšších, kde *n*=13–15. Molekuly nižších homologů cucurbit[*n*]urilů (*n*=5–10) jsou achiální a náležejí do  $D_{nh}$  bodové grupy symetrie. Struktura CB5–CB8 byla plně charakterizována spektroskopickými metodami a pomocí difrakce Röntgenova záření. Průměry vnitřní kavity se pohybují v rozmezích od ~4,4 Å do ~8,8 Å, průměr portálu pak od ~2,4 Å do ~6,9 Å, výška kavity 9,1 Å je stejná pro všechny nižší homology. Rozměry CB6, CB7 a CB8 (Tabulka 1) jsou analogické rozměrům  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -cyklodextrinu.<sup>14,34,31</sup>

**Tabulka 1:** Rozměry kavit CB*n* a vybrané fyzikální parametry.

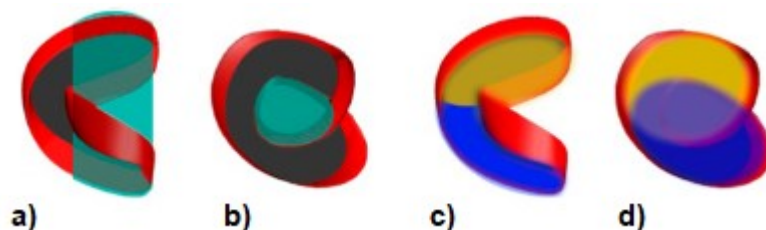
	CB5	CB6	CB7	CB8	CB10
průměr kavity [Å]	4,4	5,8	7,3	8,8	11,3–12,4
průměr portálu [Å]	2,4	3,9	5,4	6,9	9,5–10,6
výška molekuly [Å]	9,1	9,1	9,1	9,1	9,1
objem kavity [Å <sup>3</sup> ]	82	164	279	479	870
rozpustnost ve vodě [mol·dm <sup>-3</sup> ]	20–30	0,018	20–30	<0,01	<5·10 <sup>-5</sup>
molekulová hmotnost [g·mol <sup>-1</sup> ]	830	996	1163	1329	1661

Již bylo zmíněno, struktura homologů CB13–CB15 je zcela odlišná. To je patrné z Obrázku 1, kde je znázorněn makrocycklus CB14.<sup>32</sup> Pás glykolurilových jednotek spojených methylenovými můstky je zkroucen kolem podélné osy o 360° a v důsledku toho nemá makrocycklus dutinu typickou pro nižší homology.



**Obrázek 1:** *Struktura cucurbit[14]urilu.*<sup>32</sup>

Na Obrázku 2 je znázorněno prostorové uspořádání CB13–CB15, kdy vnitřní helix definuje velikost centrální kavity (Obrázek 2a, b), zatímco prostor mezi centrálním a vnějším helixem určuje velikosti dvou kavít na vnějších stranách (Obrázek 2c, d). Struktury CB13–CB15 jsou podstatně flexibilnější než nižší homology a navíc jsou inherentně chirální.<sup>33</sup>

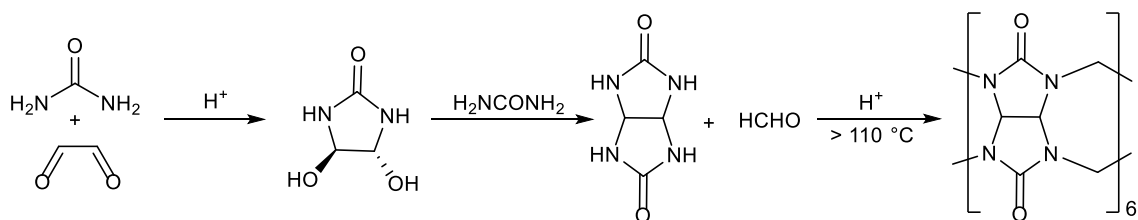


**Obrázek 2:** *Projekce centrální a boční kavity CB13–CB15.*<sup>33</sup>

V poslední době byly popsány například komplexy CB14 s aminokyselinami,<sup>35</sup> hemicyaninovými barvivy<sup>36</sup> nebo CB15 s deriváty 4,4'-bipyridindiových solí.<sup>37</sup>

### 2.3 Syntéza cucurbit[*n*]urilu

Syntéza CB $n$  je prováděna v kyselém prostředí.<sup>38</sup> Výchozí heterocyklická sloučenina glykoluril se připraví reakcí močoviny s intermediátem 4,5-dihydroxyimidazolidin-2-onem, který vzniká reakcí močoviny a glyoxalu. V posledním reakčním kroku glykoluril reaguje s formaldehydem v kyselém prostředí za zvýšené teploty. Ze vzniklé surové směsi lze krystalizací za horka v koncentrované H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> získat hlavní produkt kondenzační reakce CB6 (Schéma 1).



**Schéma 1:** Syntéza cucurbit[6]urilu.

CB $n$  ( $n=5, 7$  a  $8$ ) lze získat z reakčních směsí připravených obdobnou reakcí při mírně modifikovaných podmínkách. Reakce začínají při nižší teplotě  $\sim 75$  °C v  $9 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$   $\text{H}_2\text{SO}_4$  a po 24 h je teplota zvýšena na dalších 12 h zhruba na 100 °C. Výsledná směs CB $n$  obsahuje přibližně 60 % CB6, 10 % CB5, 20 % CB7 a 10 % vyšších homologů.<sup>29</sup> Reakční směs je obvykle přidána do roztoku aceton/voda a vzniklá sraženina je oddělena dekantací. Pevná složka je promývána směsí voda/acetón 1:4, poté směsí voda/acetón 1:1, filtrována, promývána vodou a sušena za sníženého tlaku. Touto metodou lze získat směs obsahující zejména CB6. Z rozpustného podílu lze izolovat postupnou krystalizací a následným rozpouštěním ve směsi aceton/voda a rekrystalizací homology CB5 a CB7.<sup>29</sup> Později byla publikována metoda využívající k separaci, obdobně rozpustných ale jinak objemných makrocyclů, selektivní komplexaci s vhodnými ligandy.<sup>39</sup>

Poměr reakčních komponent, druh a koncentrace použité kyseliny, dále koncentrace glykolurilu, teplota a reakční čas jsou faktory ovlivňující počet jednotek glykolurilu v kruhu makrocyclu. Day a kolektiv publikovali v roce 2001 v časopise *The Journal of Organic Chemistry* práci, ve které zkoumali vliv výše uvedených faktorů na složení surových směsí CB $n$ , které monitorovali pomocí  $^1\text{H}$  NMR.<sup>40</sup> Svými pokusy dokázali, že reakce mohou být prováděny, za použití silných kyselin ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{HCl}$ ,  $\text{HBF}_4$ ) o koncentracích ( $5\text{--}9 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$ ). Dále poukázali na fakt, že teplota 50 °C po dobu 2 h je nedostačující, naopak při teplotě 100 °C po dobu 2 h lze dosáhnout dobrých výtěžků požadovaných CB $n$ . Například 88% výtěžek CB6 byl dosažen, pokud do reakce byla použita koncentrovaná kyselina sírová s glykolurilem ( $155\text{--}190 \text{ mg} \cdot \text{cm}^{-3}$ ), při teplotě 100 °C po dobu

2 h. V této souvislosti stojí za zmínku, že snížení poměru formaldehydu ve prospěch glykolurilu má za následek obohacení reakční směsi o částečně neuzavřené makrocycly, například *nor-seco*-CB6,<sup>41</sup> nebo *bis-nor-seco*-CB10,<sup>42</sup> případně o lineární, tedy zcela otevřené, oligomery GLY<sub>n</sub> obecného formálního složení glykoluril:H<sub>2</sub>CO  $n:2n-2$ , například GLY6.<sup>43</sup>

## 2.4 Fyzikálně-chemické vlastnosti cucurbit[*n*]urilů

### 2.4.1 Rozpustnost

Rozpustnost cucurbit[*n*]urilů je poměrně limitující parametr, zejména při studiu supramolekulárních komplexů ve vodném prostředí. Při neutrálním pH jsou totiž cucurbit[*n*]urily ve vodném prostředí téměř nerozpustné. Stejně tak v organických rozpouštědlech je rozpustnost základních cucurbit[*n*]urilů velmi nízká. Rozpustnost v čisté vodě byla stanovena pro CB6  $1,8 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$ , CB8  $< 1 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$ , CB10  $< 5 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$ . Naproti tomu homology s lichým počtem glykolurilových jednotek, tedy CB5 a CB7 jsou relativně dobře rozpustné ( $2-3 \times 10^{-2} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$ ). Hodnoty rozpustnosti CB5 a CB7 jsou srovnatelné s hodnotami pro cyklodextriny. Například rozpustnost  $\beta$ -CD je  $1,6 \times 10^{-2} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$ .<sup>14</sup> Odlišnosti v rozpustnosti ve vodném prostředí mezi homology cucurbit[*n*]urilů se sudým a lichým počtem jednotek vysvětluje Bardelang,<sup>44</sup> který experimentálně dokázal, že rozpustnost závisí na uspořádání molekul cucurbit[*n*]urilu v pevném stavu. Intermolekulární interakce u homologů s lichým počtem jednotek jsou slabé, proto jsou tyto látky v pevném stavu amorfní a lépe rozpustné. Naopak homology se sudým počtem jednotek mají silnější intermolekulární interakce v pevné fázi, jsou krystalické povahy, a tedy méně rozpustné.

Všechny cucurbit[*n*]urily jsou ovšem velmi dobře rozpustné v kyselém prostředí. Například ve směsi HCOOH:H<sub>2</sub>O (1:1,  $n:n$ ) byla naměřena rozpustnost CB5  $6 \times 10^{-2} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$ , CB6  $6,1 \times 10^{-2} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$ , CB7  $7 \times 10^{-1} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$  a CB8  $1,5 \times 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$ .<sup>45</sup>

Zlepšit rozpustnost cucurbit[*n*]urilů lze nejen úpravou pH, ale také komplexací s vhodnými kationty prostřednictvím karbonylových skupin na portálech makrocyklu nebo inkluzí ligandu s kationtovou skupinou. Důvodem vyšší rozpustnosti je lepší hydratace takovýchto nabitých komplexů v porovnání s neutrálními formami makrocyklů. V praxi jsou k těmto účelům využívány soli alkalických kovů. Rozpustnost roste jednak s velikostí iontu, jednak s přítomností bivalentního iontu (vyjma Mg<sup>2+</sup>).<sup>14,46</sup>

Dalším charakteristickým rysem cucurbit[*n*]urilů je vysoká tepelná stabilita. Cucurbit[*n*]urily (*n*=5, 6, 8) jsou stále až do teploty 420 °C, CB7 je stabilní do teploty 370 °C. Bylo ale prokázáno, že v kyselém prostředí za vyšších teplot, konkrétně v koncentrované HCl při 100 °C dochází k rozkladu CB8.<sup>14</sup>

#### 2.4.2 Supramolekulární vlastnosti cucurbit[*n*]urilů

Mapování elektrostatického potenciálu je jedna z klíčových vizuálních charakteristik, která pomáhá objasnit schopnost tvorby inkluzních komplexů jak v roztoku, tak v plynné fázi s vybranými ligandy na základě jejich náboje.<sup>45</sup> Z mapy povrchového elektrostatického potenciálu CB7 (Obrázek 3) je patrná spíše elektronegativní povaha hydrofobní kavity (žluto-oranžová barva) a velká elektronová hustota (červená oblast) je rovněž lokalizována na obou vnějších hydrofilních karbonylových portálech. Naproti tomu vnější elektron-deficitní ekvatoriální oblast je znázorněna modře.<sup>14</sup> Díky rigidní nepolární hydrofobní kavitě a ion–dipólovým interakcím uskutečňovaným na portálech je selektivita a afinita cucurbit[*n*]urilů vůči vhodným ligandům relativně vysoká při porovnání s rozměrově odpovídajícími cyklodextriny.<sup>47</sup>



**Obrázek 3:** Elektrostatická mapa povrchu CB7.<sup>48</sup>

Rozpustnost cucurbit[ $n$ ]urilů ve vodném prostředí, jak již bylo popsáno výše, je malá, což může působit komplikace při navazování hosta do kavity hostitele. Pro lepší rozpustnost makrocyclů jsou pokusy prováděny v kyselém prostředí (například  $\text{HCOOH}:\text{H}_2\text{O}$  (1:1,  $n:n$ )). Při takto prováděných experimentech, obzvláště se slabou bází jako je CB6 ( $\text{p}K_{\text{a}}=3,02$ ), je nutno brát v potaz protonaci kyslíků na karbonylových skupinách, a tím i možné ovlivnění výsledků.<sup>49,45</sup> Kinetické experimenty prováděné s CB6 a cyklohexyl(methyl)aminem ukázaly, že asociační konstanta je závislá na pH, nejvyšší asociační konstanta komplexu byla naměřena mezi hodnotami pH 3–10, kdy amin zůstává ve své protonované formě a CB6 zůstává beze změny.<sup>49</sup> Další příklady ovlivnění struktury komplexu za pomoci vhodného ligandu a pH jsou uvedeny v kapitole 6.

## 2.5 Komplexy s ligandy mimo kavitu

Velká elektronová hustota na karbonylových kyslíkových atomech předurčuje cucurbit[ $n$ ]urily k roli receptoru kationtů. Přesněji řečeno, cucurbit[ $n$ ]urily koordinují svými portály kladně nabitě části molekul či kationty kovů prostřednictvím ion–dipólových interakcí. Kyslíkové atomy portálů se také mohou uplatňovat jako akceptory vodíku při tvorbě vodíkových můstků s vhodnými hostujícími molekulami.<sup>47</sup>

Nejmenší homolog CB5 na svých portálech silně váže kationty  $\text{NH}_4^+$  a  $\text{Pb}^{2+}$ , přičemž dva kationty  $\text{NH}_4^+$  mohou zablockovat oba jeho portály.<sup>14</sup> Pracovní skupina pod vedením Buschmanna změřila stabilitu komplexů ve vodném prostředí

při 25 °C pro vybrané kationty přechodných kovů s CB5 a CB6. Z uvedených dat je patrné, že konstanty stability iontů  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$  a  $\text{Fe}^{3+}$  pro CB5 a CB6 se nijak významně neliší a ostatní kationty jsou vázány slaběji v případě CB5. Kadmennatý kationt je zhruba dvakrát silněji vázán v komplexu s CB6 než s CB5. Asociační konstanty jsou přehledně shrnuty v Tabulce 2. Lze říci, že v tomto konkrétním případě souboru iontů a vybraných makrocyclů, síla komplexu závisí na velikosti iontu a také na solvataci obou komponent.<sup>50</sup>

**Tabulka 2:** Asociační konstanty vybraných přechodných kovů s cucurbit[*n*]urily.<sup>50</sup>

Kationt	$K_{\text{CB7}}$ [dm <sup>3</sup> ·mol <sup>-1</sup> ]	$K_{\text{CB8}}$ [dm <sup>3</sup> ·mol <sup>-1</sup> ]	Poloměr iontu [pm]
$\text{Co}^{2+}$	1,82 ± 0,04	1,98 ± 0,03	74,5
$\text{Ni}^{2+}$	1,27 ± 0,07	1,58 ± 0,08	69,0
$\text{Cu}^{2+}$	1,77 ± 0,03	1,75 ± 0,04	73,0
$\text{Pb}^{2+}$	1,54 ± 0,03	2,19 ± 0,09	133,0
$\text{Zn}^{+}$	1,45 ± 0,07	2,22 ± 0,01	74,0
$\text{Cd}^{2+}$	1,41 ± 0,05	3,04 ± 0,01	95,0
$\text{Cr}^{3+}$	1,11 ± 0,04	2,34 ± 0,02	75,5
$\text{Fe}^{3+}$	1,88 ± 0,04	1,60 ± 0,07	69,0

## 2.6 Inkluzní komplexy

Vnitřek kavity cucurbit[*n*]urilů nedisponuje volnými funkčními skupinami, které by se mohly podílet na stabilizaci komplexu. Stejně tak do středu dutiny nesměřují volné elektronové páry, které by mohly vázat hosta.<sup>48</sup> Nicméně, v závislosti na velikosti cucurbit[*n*]urilu a hosta může docházet k navázání jedné nebo dvou (vzácněji v případě větších homologů, nebo malých molekul hosta i více) hostujících molekul do dutiny makrocyclu. Příkladem lze uvést vnoření dvou nebo více molekul vody do kavity hosta v závislosti na rozměrech cucurbit[*n*]urilu. Dle počítačového modelu je CB5 schopen pojmout dvě molekuly



vody, zatímco CB10 až dvaadvacet molekul vody. Voda má uvnitř kavity vysokou energii, je zde vázána díky slabým dispersním interakcím se slabě polarizovatelnou vnitřní stěnou kavity, a také díky vodíkovým můstkům s karbonylovými kyslíky na portálech.<sup>47</sup>

Cucurbit[5]uril je schopen do své malé kavity (82 Å<sup>3</sup>) pojmout malé molekuly plynů (např. Ar, Kr, N<sub>2</sub>, O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub> a CH<sub>4</sub>) a některá rozpouštědla (např. CH<sub>3</sub>CN, CH<sub>3</sub>OH).<sup>51,52</sup> Větší homolog CB6, o objemu kavity 164 Å<sup>3</sup>, tvoří například stabilní 1:1 komplex s protonovanými formami α,ω-diaminoalkanů, arylaminů a monocyklických alifatických aminů. Typickými ligandy pro cucurbit[*n*]urily jsou vhodně velké (objemné) uhlovodíky nesoucí ve vhodných polohách kationtové skupiny. Závislost síly vazby na délce uhlovodíkového řetězce dialkylaminů vůči CB6 zkoumal ve svých experimentech Mock.<sup>53</sup> Zjistil, že nejpevnější inkluzní komplex s CB6 tvoří dialkylaminové soli H<sub>3</sub>N<sup>+</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>*n*</sub>NH<sub>3</sub><sup>+</sup> kde *n*=4–7.

Cucurbit[7]uril s kavitou o objemu 279 Å<sup>3</sup> je schopen inkorporovat větší hosty na bázi polycyklických alifatických uhlovodíků. Například tvoří velmi stabilní 1:1 komplex s adamantylaminy<sup>54</sup> a zatím vůbec nejstabilnější 1:1 komplex s hodnotou asociační konstanty  $K_a=7,2 \times 10^{17} \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$ , který byl popsán pro komplex 4,9-bis(trimethylamino)diamantan@CB7.<sup>22</sup>

Cucurbit[8]uril (479 Å<sup>3</sup>) je schopen do své objemné kavity vázat až dva aromatické hosty, například naftalenové deriváty a tvořit tak komplex 1:2,<sup>29</sup> nebo dokonce menší makrocyklus například cyklam.<sup>54</sup>

Podrobný přehled ligandů pro jednotlivé homology cucurbit[*n*]urilů lze nalézt například v přehledném článku od Orena Schermana z roku 2015.<sup>55</sup>

## 3 CYKLODEXTRINY

### 3.1 Historie

Chemii cyklodextrinů lze pomyslně rozdělit na tři významná období, která jsou charakterizována v následujících kapitolách.

#### 3.1.1 Objev

Na počátku 90. let devatenáctého století izoloval francouzský chemik a farmakolog Antoine Villiers nežádoucí produkt fermentace polysacharidů. Jednalo se v této době o nepopsaný, dnes již velmi dobře známý, cyklodextrin. V časopise *Proceedings of the Académie des Sciences* popsal v roce 1891 izolaci 3 g tehdy neznámé krystalické sloučeniny pocházející z natráveného bramborového škrobu (~1000 g) bakterií *Bacillus amylobacter*.<sup>11</sup> Podobně jako celulóza, nevykazovala tato nově izolovaná látka redukční vlastnosti, byla odolná vůči kyselé hydrolyze a opticky aktivní. Z těchto důvodů Villiers tuto sloučeninu pracovním pojmenoval „*celulosin*“, později za pomoci elementární analýzy také určil její sumární vzorec  $(C_6H_{10}O_{10}) \cdot 3H_2O$ . O dvanáct let později rakouský mikrobiolog Schardinger, zabývající se studiem tepelně rezistentních kmenů bakterií, detailně popsal v časopise *Zeitschrift für Untersuchung der Nahrungs-und Genußmittel* nejen vznik „*celulosinu*“,<sup>56</sup> ale identifikoval termo-rezistentní bakterii *Bacillus macerans*, významně se uplatňující při procesu fermentace.<sup>57</sup> Tato bakterie je zodpovědná za produkci enzymu patřícího do skupiny glukosyltransferáz (CGTáz), které byly identifikovány roku 1980 Sängerem.<sup>58</sup> Schardinger se tak pomyslně stal otcem chemie cyklodextrinů a na jeho počest byl oligosacharid  $\beta$ -cyklodextrin pojmenován „Schardingerův dextrin“.<sup>59</sup>

#### 3.1.2 Prvotní výzkum cyklodextrinů

V roce 1935 Freudenberg a Jacobi izolovali z bramborového škrobu  $\gamma$ -cyklodextrin, tedy homolog s osmi glukózovými jednotkami v kruhu.<sup>60</sup> O tři roky později,

Freudenberg se svou výzkumnou skupinou prokázal, že glukózové jednotky jsou navzájem propojeny  $\alpha$ -(1 $\rightarrow$ 4) vazbou a tvoří tak cyklickou strukturu s centrální kavitou.<sup>61</sup> Struktura  $\alpha$ - a  $\beta$ -cyklodextrinu byla ověřena RTG difrakční analýzou roku 1942. O šest let později byla potvrzena struktura  $\gamma$ -CD a rovněž byla popsána schopnost cyklodextrinu vázat organické molekuly a tvořit tak inkluzní komplexy.<sup>62</sup> Cramer roku 1954 v článku „*Einschlußverbindungen*“ popsal základní fyzikálně-chemické parametry všech tří nejběžnějších forem cyklodextrinu: chemickou strukturu, rozměry kavit, rozpustnost, reaktivitu a v neposlední řadě také stabilizaci hostujících molekul cyklodextrinem.<sup>63</sup> V této době již byl znám pozitivní i negativní vliv cyklodextrinu na stabilitu méně stálých sloučenin, například enzymů.<sup>59</sup> Freudenberg, Cramer a Plieninger roku 1953 podali první patent: v originálním znění „*Method for Preparation of Inclusion Compounds of Physiologically Active Organic Compounds*“.<sup>64</sup> Uvedli zde několik příkladů, jak za pomoci inkluzních komplexů lze ochránit snadno oxidovatelné sloučeniny, nebo zlepšit rozpustnost jinak špatně rozpustných sloučenin.

Během roku 1961 byly ze surové směsi cyklodextrinů izolovány také vyšší homology s 9–12 glukopyranózovými zbytky:  $\delta$ -,  $\zeta$ -,  $\xi$ -,  $\eta$ -CD.<sup>65</sup> Krystalovou strukturu  $\delta$ -cyklodextrinu potvrdil Fujiwara roku 1990.<sup>66</sup>

Během druhé etapy byla zkoumána celá řada mikroorganismů produkujících glukosyltransferázy, jako například rody *Klebsiella*, *Thermoanaerobacter*, *Micrococcus*.<sup>67–69</sup>

### 3.1.3 Využití

V následujícím třetím období jsou homology cyklodextrinu již plně charakterizovány, včetně popisu tvorby inkluzních komplexů. V 70. letech minulého století je rozvíjena biochemie a technologické inovace syntéz a izolace  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -cyklodextrinů. Genetické inženýrství postoupilo natolik, že bylo schopno vyvinout různé druhy enzymů patřící do skupiny CGTáz, byla zlepšena jejich aktivita, selektivita

a specifita vůči cyklodextrinům, což vedlo k využití těchto enzymů ve farmaceutickém a potravinářském průmyslu. Cramerova skupina předpověděla využití inkluzních komplexů s cyklodextriny v analytické chemii, konkrétně v chromatografických metodách.<sup>70</sup> Tuto myšlenku dále rozšířil Armstrong, když mezi roky 1980–1988 jeho tým pracoval na optimalizaci analytických metod využívajících  $\beta$ -cyklodextrin, vhodných pro separaci nejen optických, geometrických a strukturních isomerů (například aminokyselin), pomocí tenkovrstvé chromatografie TLC.<sup>71</sup>

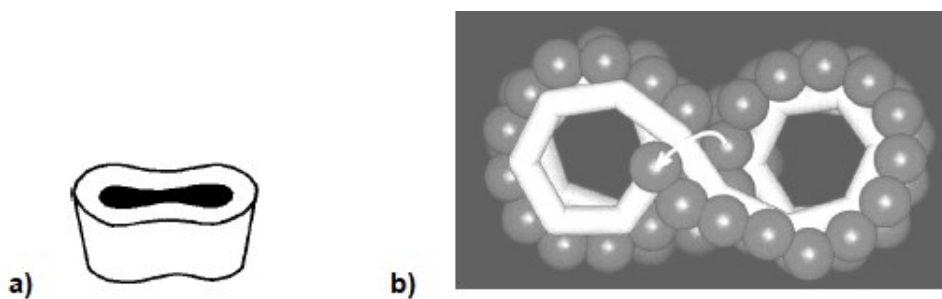
### 3.2 Struktura cyklodextrinů

Nižší cyklodextriny ( $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -CD) mají tvar dutého komolého kužele, složeného z  $\alpha$ -D-glukopyranózových jednotek v židličkové  ${}^4C_1$  konformaci navzájem spojených  $\alpha$ -(1 $\rightarrow$ 4) glykosidickými vazbami.<sup>72,19</sup> Hydroxylové skupiny jsou lokalizovány na okrajích vstupních portálů cyklodextrinu a propůjčují vnější části molekuly mírně hydrofilní charakter. Primární hydroxylové skupiny C(6) pozice jsou lokalizovány na užším okraji makrocyklu, zatímco sekundární hydroxylové skupiny v pozici C(2) a C(3) lemují širší okraj. Interiér kavity je lemován vodíky vodíkovými atomy v polohách H(3), H(5), H(6) a etherickými kyslíkovými atomy, což vede k hydrofobnímu charakteru vnitřní části makrocyklu.<sup>19,73</sup> Díky hydrofilnímu exteriéru jsou přírodní cyklodextriny rozpustné ve vodě, zatímco hydrofobní interiér cyklodextrinů je schopen vázat celou řadu lipofilních hostů, například molekuly organických, anorganických či organokovových látek, které mohou být kationty, anionty nebo radikály.<sup>74</sup> Mezi kyslíkovými atomy O(2)<sub>n</sub> a O(3)<sub>n-1</sub> hydroxylových skupin sousedních glukózových jednotek je vodíková vazba, která stabilizuje strukturu makrocyklu. Ze tří základních homologů je  $\beta$ -cyklodextrin nejvíce rigidní, čímž je vysvětlována jeho nízká rozpustnost.<sup>74</sup>

Nejvíce využívané homology, ať už pro vědecké či průmyslové účely, jsou  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -cyklodextrin. Navzájem se liší počtem  $\alpha$ -D-glukopyranózových jednotek

v kruhu, pro lepší přehlednost jsou navzájem jednotlivé formy označeny písmeny řecké abecedy; šestičlenný  $\alpha$ -CD, sedmičlenný  $\beta$ -CD a osmičlenný  $\gamma$ -CD.<sup>70</sup> Formy cyklodextrinu  $\alpha$ - a  $\beta$ - lze od sebe odlišit pomocí Lugolova roztoku. Komplex  $\alpha$ -CD/trijodidový anion poskytuje modro-zelené zbarvení, zatímco komplex  $\beta$ -CD/trijodidový anion je zbarven do hněda.<sup>63</sup>

Byly také izolovány homology cyklodextrinu  $\delta$ ,  $\epsilon$ ,  $\zeta$ ,  $\eta$ ,  $\theta$ ,<sup>75</sup> ty se ovšem od základních cyklodextrinů  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - liší svým tvarem.  $\delta$ -Cyklodextrin, složený z devíti  $\alpha$ -D-glukopyranózových jednotek, má již spíše tvar elipsy (Obrázek 4a). Šestadvaceti členný cyklodextrin (Obrázek 4b) je strukturně podobný levotočivé šroubovici amyλόzy s antiparalelně uspořádaným řetězcem.<sup>49</sup>

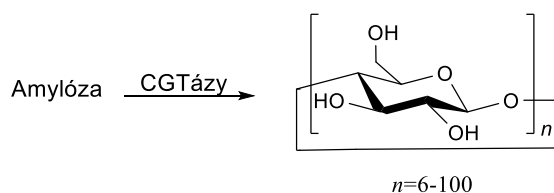


**Obrázek 4:** a) Zborcený tvar molekuly  $\delta$ -CD.<sup>76</sup> b) Dvaceti šesti členný CD.<sup>49</sup>

### 3.3 Syntéza

Cyklodextriny vznikají enzymatickou degradací jedné ze složek škrobu, amyλόzy, působením glukosyltransferáz bakteriálního původu (*Bacillus macerans*). Syntéza  $n$ -CD je znázorněna na Schématu 2. Glukosyltransferázy nejsou příliš specifické, proto i za optimalizovaných podmínek vzniká směs cyklodextrinů s nejvíce zastoupenými složkami  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -CD.<sup>72</sup> Vznik nižšího homologu než  $\alpha$ -CD, tedy cyklodextrinu s pěti Glc jednotkami, byl prokázán v případě působení glukano-transferázy bakterie *Thermus aquaticus* na přírodní amylopektin.<sup>77</sup> Nejmenší homology se čtyřmi a třemi jednotkami Glc v kruhu byly připraveny syntetickou cestou kdy byla chemickou modifikací vnucena glukopyranózovému kruhu nepřirozená konformace a poté byla provedena cyklizace.<sup>78</sup> Význam těchto

nižších homologů pro supramolekulární chemii není velký z důvodů nesnadné dostupnosti a zejména z důvodu absence kavity vhodné pro vznik inkluzních komplexů.<sup>75</sup>



*Schéma 2: Syntéza n-cyklodextrinu.*

### 3.4 Fyzikálně-chemické vlastnosti

Průměry kavit makrocyclů cyklodextrinů vzrůstají s počtem glukopyranózových jednotek, vnitřní průměr primární strany  $\alpha$ -CD je 4,5 Å,  $\beta$ -CD 6,1 Å,  $\gamma$ -CD 7,7 Å, vnitřní průměr sekundární strany je o více jak o 1 Å větší. Objem kavit byl stanoven 174 Å<sup>3</sup> pro  $\alpha$ -CD, 262 Å<sup>3</sup> pro  $\beta$ -CD, respektive 427 Å<sup>3</sup> pro  $\gamma$ -CD. Hloubka kavity cyklodextrinů je stejná u všech homologů 7,9 Å. Vybrané základní fyzikálně-chemické charakteristiky jsou přehledně shrnuty v Tabulce 3.<sup>79,80</sup>

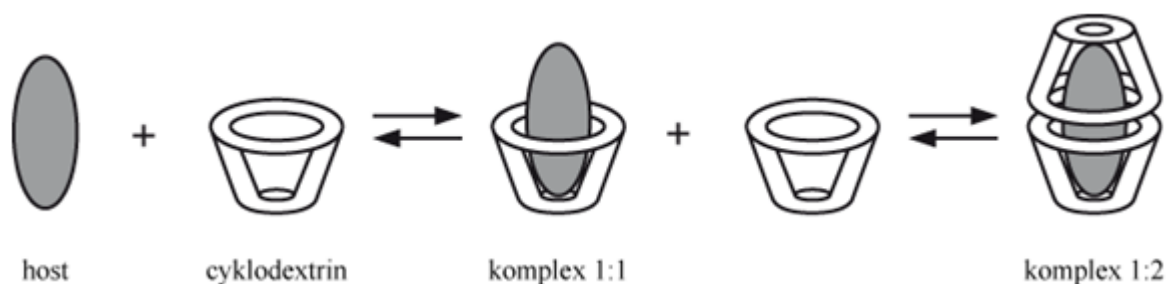
**Tabulka 3:** Strukturní charakteristiky cyklodextrinů.

	$\alpha$ -CD	$\beta$ -CD	$\delta$ -CD
počet glukózových jednotek	6	7	8
sumární vzorec	C <sub>36</sub> H <sub>60</sub> O <sub>30</sub>	C <sub>42</sub> H <sub>70</sub> O <sub>35</sub>	C <sub>48</sub> H <sub>80</sub> O <sub>40</sub>
molekulová hmotnost [g·mol <sup>-1</sup> ]	972	1135	1297
vnější průměr kavity, primární strana [Å]	13,2	14,9	16,1
vnitřní průměr kavity, primární strana [Å]	4,5	6,1	7,7
vnější průměr kavity, sekundární strana [Å]	13,7	15,3	16,9
vnitřní průměr kavity, sekundární strana [Å]	5,7	7,8	9,5
hloubka kavity [Å]	7,9	7,9	7,9
objem kavity [Å <sup>3</sup> ]	174	262	427
rozpuštnost ve vodě 25 °C [g·100 ml <sup>-1</sup> ]	14,5	1,85	8,19

Rozpustnost cyklodextrinů ve vodném prostředí vykazuje neobvyklý trend. Nejméně rozpustný je  $\beta$ -CD, přibližně devětkrát méně než  $\alpha$ -CD či  $\gamma$ -CD.<sup>19</sup> Možným vysvětlením nízké rozpustnosti je skutečnost, že hydroxylová skupina glukopyranózové jednotky na uhlíku C(2) tvoří intramolekulární vodíkový můstek s hydroxylovou skupinou na uhlíku C(3) vedlejší glukopyranózové jednotky. Pás vodíkových vazeb u  $\alpha$ -CD není kompletní, protože jedna glukopyranózová jednotka je v jiné pozici než ostatní jednotky, tedy místo šesti možných vodíkových můstků jsou vytvořeny pouze čtyři. U  $\beta$ -CD je tento pás kompletní, což způsobuje rigiditu tohoto homologu. Nejvíce flexibilní strukturu má  $\gamma$ -CD, proto je z těchto tří cyklodextrinů také nejvíce rozpustný.<sup>76</sup> Rychlost hydrolýzy stoupá v pořadí  $\alpha$ -CD <  $\beta$ -CD <  $\gamma$ -CD <  $\delta$ -CD.<sup>72,19</sup>

### 3.5 Vazebné schopnosti cyklodextrinů

Jedna z nejdůležitějších vlastností cyklodextrinů je schopnost vázat reverzibilně a selektivně, geometricky vhodná hydrofobní organická, nebo anorganická chemická individua za tvorby inkluzních komplexů či lineárních supramolekulárních polymerů.<sup>81,82</sup> Obvyklé hodnoty asociačních konstant 1:1 inkluzních komplexů cyklodextrinů s vhodnými hostujícími molekulami se obvykle pohybují v rozmezí  $10^3$ – $10^5$   $\text{dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$ .<sup>83</sup> K uplatnění inkluzních komplexů v oblasti léčiv, analytické chemii, konkrétně ve fluorescenční kvalitativní analýze dostačuje interval asociační afinity cyklodextrinů vůči vhodným hostům  $10^2$ – $10^3$   $\text{dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$ .<sup>84</sup> Na Schématu 3 je znázorněn proces tvorby inkluzního komplexu v závislosti na koncentraci hostitelského makrocyclu. V případě relativně malých ligandů se mohou tvořit i komplexy s opačnou stechiometrií, tedy 1:2 ve prospěch ligandu.<sup>85</sup>



**Schéma 3:** *Proces tvorby inkluzního komplexu cyklodextrinu a hosta.*  
*Upraveno podle ref.<sup>85</sup>*

Cyklodextriny, obdobně jako cucurbit[*n*]urily váží hosta prostřednictvím nekovalentních interakcí, tedy kombinací slabých intermolekulárních přitažlivých sil. Centrální hydrofobní kavita je schopna vázat vhodné hosty prostřednictvím elektrostatických, van der Waalsových sil, hydrofobnímu, akceptor–donornímu efektu a v neposlední řadě prostřednictvím vodíkových vazeb, které se ovšem realizují na portálech makrocyklu.<sup>86</sup> Vnitřní lipofilní prostředí a vnější hydrofilní okraje umožňují vazbu spíše neutrálním, nebo záporně nabitým hostům.<sup>74</sup> Elektrostatické interakce ion–ion, ion–dipól a dipól–dipól jsou uplatňovány pouze v případě vhodně substituovaného cyklodextrinu.

### 3.6 Využití cyklodextrinů

Cyklodextriny, a především jejich inkluzní komplexy, našly nemalé uplatnění napříč vědními obory a průmyslovými odvětvími díky poměrně snadné dostupnosti těchto makrocyklů a nízkým nežádoucím účinkům na lidský organismus.

Nejvíce průmyslově využívaným homologem je  $\beta$ -CD, o čemž také svědčí jeho 70% podíl v celosvětové produkci cyklodextrinů. Druhým nejvíce používaným je  $\alpha$ -CD a pouhý 5% podíl produkce připadá na největší homolog  $\gamma$ -CD.<sup>87</sup>

Využití cyklodextrinů je velmi široké a pokrývá oblast léčiv, potravinářství, kosmetiky a chemie. Protože cyklodextriny mají velmi nízkou farmakologickou aktivitu, jsou především využívány ve farmacii jako nosiče léčiv. Mohou zlepšit



rozpustnost, stabilitu a vstřebatelnost účinné složky léčiva v organismu, která může být sama o sobě málo rozpustná.<sup>88</sup> Zdravý organismus je schopen vyloučit během šesti hodin až 90 % nevyužitého cyklodextrinu.<sup>89</sup> Příklady léčiv obsahující  $\alpha$ - nebo  $\beta$ -cyklodextrin jsou přehledně uvedeny v Tabulce 4.<sup>90</sup>

**Tabulka 4:** Lékové formulace využívající cyklodextrin.

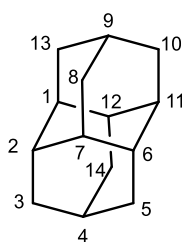
Typ CD	Léčivo	Obchodní název	Indikace
$\alpha$ -cyclodextrin	Cefotiam hydrochlorid	Pansporin T <sup>®</sup>	Antibiotikum
	OP-1206	Opalmon <sup>®</sup>	Bürgerova choroba
$\beta$ -cyclodextrin	Nitroglycerin	Nitropen <sup>®</sup>	Ischemická srdeční choroba
	Piroxycam	Brexin <sup>®</sup>	Analgetikum
	Nicotin	Nicorette <sup>®</sup>	Náhradní nikotinová léčba

V potravinářství či kosmetice jsou komplexy s cyklodextriny využívány jako stabilizátory vůně, barev, emulzí, pigmentů, bioaktivních aditiv nebo lipofilních vitaminů. Například vitamin E, který je citlivý na UV záření nebo vyšší teploty ztrácí až 60 % své biologické aktivity při teplotě 45 °C. Pokud je ale ochráněn vnořením do kavity makrocyklu  $\gamma$ -CD, ztrácí za stejných podmínek jen 20 % biologické aktivity.<sup>81</sup>

## 4 DIAMANTAN

V rámci praktické části mé disertační práce jsem se, mimo jiné, zabývala syntézou jak samotného diamantanu, tak diamantanu disubstituovaného v polohách C(4) a C(9). Proto je v této kapitole zpracován přehled metod syntézy diamantanu a možností jeho derivatizace.

Spolu s adamantanem ( $C_{10}H_{16}$ ) byla z hodonínské ropy roku 1933 izolována řada látek obsahujících adamantanový skelet,<sup>91</sup> například methyl- a ethyladamantanany a adamantany nesoucí dva, tři a čtyři methylové substituenty.<sup>92</sup> Později, v roce 1966, byl také identifikován jako jedna z látek, jež byla izolována z frakcí ropy. Diamantan je možné pojmenovat dle Bayerova systému jako pentacyklo[7.3.1.1<sup>4,12</sup>.0<sup>2,7</sup>.0<sup>6,11</sup>]tetradekan.<sup>93</sup> Jedná se o pentacyklický, vysoce rigidní, nasycený uhlovodík virtuálně složený ze dvou kovalentně navzájem vázaných jednotek adamantanu. Na Obrázku 5 je uvedeno systematické číslování diamantanu. Ve struktuře můžeme rozlišit dva apikální uhlíkové atomy na protilehlých vrcholech molekuly C(4) a C(9), šest ekvatoriálních atomů uhlíku na centrálním cyklohexanu C(1), C(2), C(6), C(7), C(11) a C(12). Vrcholové a ekvatoriální atomy jsou spojeny šesti methylenovými můstky C(3), C(5), C(8), C(10), C(13) a C(14).

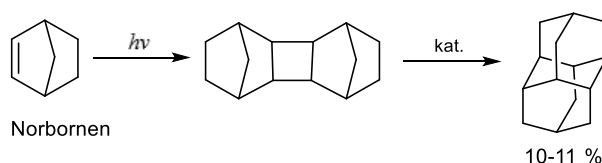


**Obrázek 5:** Molekula diamantanu.

Vlastnosti jako lipofilita, vysoká hustota, rigidita, termodynamická stabilita (bod tání 237 °C), stálost vůči oxidačnímu prostředí, předznamenávají bohaté uplatnění diamantanu a jeho derivátů v oblasti organické chemie, nanotechnologie, polymerní chemie a také farmacie.<sup>22,94</sup>

## 4.1 Syntéza základního skeletu diamantanu

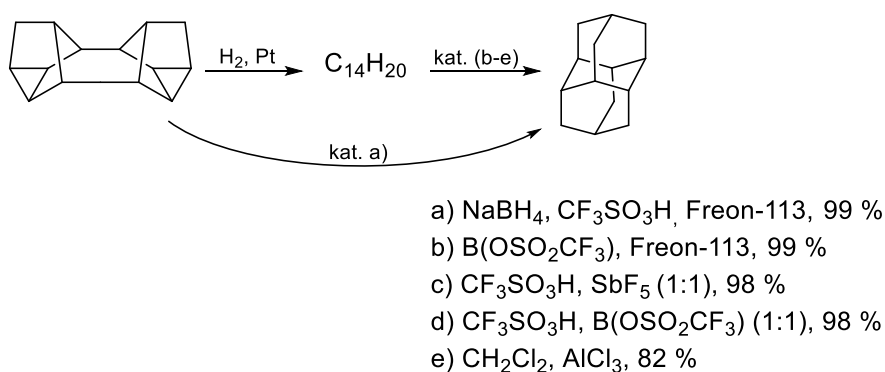
Roku 1965 se Cupasovi podařilo laboratorně připravit diamantan syntézou znázorněnou na Schématu 4. Výchozí norbornen byl podroben  $[2\pi+2\pi]$  fotodimeraci a následně po kyselé katalýze v přítomnosti Lewisovy kyseliny, byl získán diamantan ovšem pouze ve výtěžku 1 %.<sup>95</sup> Gund a kolektiv syntézu opakoval dle Cupase, avšak v posledním kroku nahradil katalyzátor  $\text{AlCl}_3$  za  $\text{AlBr}_3$  s přidavkem *tert*-butylbromidu. Výtěžek reakce byl o něco vyšší 10–11 %.<sup>96</sup>



*Schéma 4: Syntéza diamantanu z norbornenu.*

Další výchozí látkou pro syntézu diamantanu může být například Binor-S.<sup>97</sup> Studium selektivních katalytických systémů redukce Binoru-S na požadovaný meziprodukt tetrahydro-Binor-S se zabýval Kulazhanov a jeho výzkumná skupina. Úplná konverze Binoru-S na požadovaný meziprodukt byla uskutečněna za použití platiny ve vodíkové atmosféře. Na Schématu 5 je ilustrován způsob přípravy diamantanu za využití čtyř různých kyselých katalyzátorů poskytujících více jak 95% výtěžek. Téměř kvantitativního výtěžku 99 % dosáhl Olah a jeho pracovní skupina přímou redukcí spojenou s přesmykem redukováného meziproduktu na požadovaný diamantan.<sup>98</sup> Redukce byla provedena za použití superkyseliny trifluormethansulfonové  $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$  s přidavkem tetrahydridoboritanu sodného  $\text{NaBH}_4$  a Freonu-113 (1,1,2-trichlor-1,2,2-trifluorethan) (Schéma 5a). Zisk diamantanu taktéž v téměř kvantitativním výtěžku je znázorněn na Schématu 5b. Přesmyk redukováného meziproduktu byl proveden pomocí tris(trifluormethansulfonátu)boritého  $\text{B}(\text{OSO}_2\text{CF}_3)_3$  s přidavkem Freonu-113.<sup>99</sup> Reakční prostředí v případě metod a) a b) je Freon-113, který má negativní vliv na životní

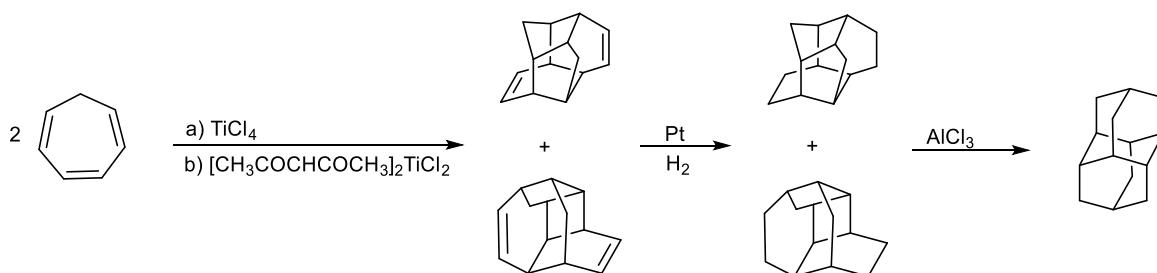
prostředí, a proto se v současné době od jeho používání upouští.<sup>100</sup> Další dvě metody také umožňují vysoký výtěžek diamantanu (98 %). Jsou zde využívány kyselé katalyzátory v poměru 1:1 c)  $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}\cdot\text{SbF}_5$ , d)  $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}\cdot\text{B}(\text{OSO}_2\text{CF}_3)_3$ .<sup>98,99</sup> Poslední reakce e) na Schématu 5 poskytuje velmi dobrý výtěžek 82 %, navíc jsou zde použity reaktanty cenově dostupné a samotná metoda není nijak náročná. V druhém kroku syntézy byl k  $\text{AlCl}_3$  v dichlormethanu přidán meziprodukt tetrahydro-Binor-S. Směs byla přivedena k varu a pod zpětným chladičem byla refluxována po dobu 12 h. Konečný produkt diamantan byl získán v čistotě 99 % po čištění pomocí sloupcové chromatografie a následné krystalizaci.<sup>101</sup>



**Schéma 5:** Vybrané způsoby syntézy diamantanu z Binoru-S.

Metoda vhodná pro praktickou realizaci v laboratorním měřítku a zároveň poskytující vysoké výtěžky požadovaného produktu je syntéza dle Turečka (Schéma 6).<sup>102,103</sup> Výchozí komerčně dostupný cykloheptatrien byl v prvním reakčním kroku za použití chloridu titaničitého a) dimerován po sobě jdoucími pericyklickými reakcemi  $[\pi 6_s + \pi 2_s]$  a  $[\pi 4_s + \pi 2_s]$ . Následnou hydrogenací na platině a kyselou isomerizací  $\text{AlCl}_3$ , byl získán diamantan ve vysokém výtěžku 89 %.

Použití komplexu titaničitého katalyzátoru b) nabízí jiný možný způsob, jak lze přeměnit výchozí cykloheptatrien na požadované dienové intermediáty bez nutnosti nepříjemné manipulace s  $\text{TiCl}_4$ .<sup>104</sup>

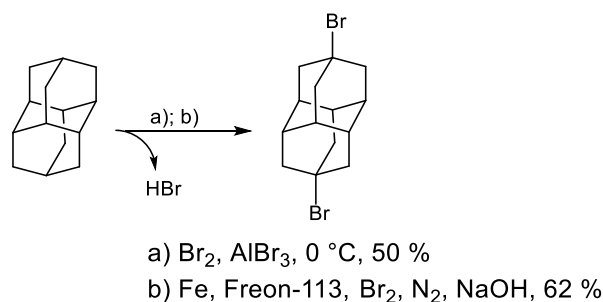


*Schéma 6: Syntéza diamantanu dle Turečka.*

## 4.2 Substituce diamantanu do poloh C(4) a C(9)

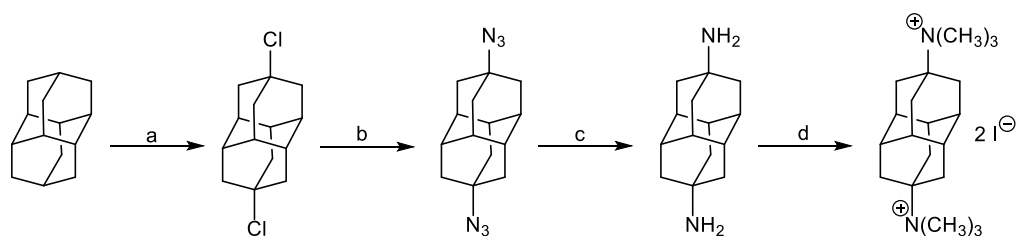
Prekurzory využívanými pro následnou přípravu konečného monosubstituovaného nebo disubstituovaného diamantanu jsou například odpovídající halogenidy či alkoholy, neboť tyto funkční skupiny je možno relativně snadno substituovat. Příprava 4,9-dibromdiamantanu je na rozdíl od přípravy 4,9-dihydroxydiamantanu náročnější na separaci a následné čištění požadovaného produktu.<sup>102</sup> Na Schématu 7a je uvedena bromace diamantanu za přítomnosti Lewisovy kyseliny. Požadovaný produkt 4,9-dibromdiamantan byl získán v uspokojivém výtěžku 50 %, po promytí reakční směsi a rekrystalizaci surového produktu.<sup>105</sup>

Další možnou metodou přípravy 4,9-dibromdiamantanu je syntéza dle Davise (Schéma 7b).<sup>106</sup> Směs diamantanu, železa a Freonu-113 byla míchána při laboratorní teplotě pod ochrannou dusíkovou atmosférou. K reakční směsi byl v malých dávkách přidáván brom a hydroxid sodný, který průběžně neutralizoval vznikající bromovodík. Reakce byla monitorována tenkovrstvou chromatografií. Po následné filtraci a přečištění byl získán produkt 4,9-dibromdiamantan ve výtěžku 62 %.



**Schéma 7:** Možné cesty syntézy 4,9-dibromdiamantanu.

V roce 2014 publikovala Kata Mlinarić-Majerski v časopise *European Journal of Organic Chemistry* syntézu 4,9-biskvarterní amoniové soli (Schéma 8).<sup>107</sup> Autorka ve své práci upřednostnila dichloraci před dibromací diamantanu s ohledem na životní prostředí a také z důvodu zisku vyššího výtěžku 4,9-dichlordiamantanu a potažmo i cílového 4,9-diazidodiamantanu. Dichlorace výchozího diamantanu byla provedena pomocí chlorsulfonové kyseliny. Výsledná směs byla dále převedena na příslušný azid pomocí trimethylsilyl azidu. Následnou redukcí 4,9-diazidodiamantanu byl získán 4,9-diaminodiamantan, který byl převeden methylovací na požadovaný kvarterní amoniový derivát v relativně vysokém výtěžku 77 %.

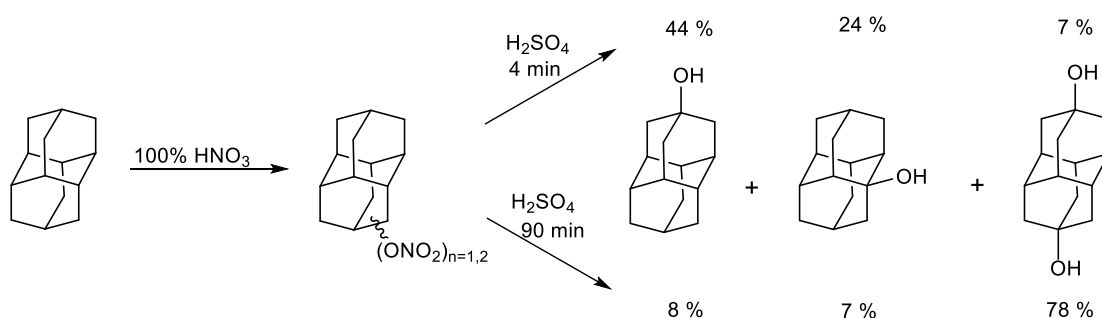


- a)  $\text{HSO}_3\text{Cl}$ , koncentrovaná  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , 16 h, 93 %  
 b)  $(\text{CH}_3)_3\text{SiN}_3$ ,  $\text{SnCl}_4$ ,  $\text{DCM}$ , reflux pod ochrannou  $\text{N}_2$  atmosférou, 24 h, 25 %  
 c) 10%  $\text{Pd/C}$ ,  $\text{H}_2$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ , 24 h, 99 %  
 d)  $\text{CH}_3\text{I}$ ,  $\text{MeOH}$ ,  $\text{NaHCO}_3$ , reflux, 48 h, 77 %

**Schéma 8:** Syntéza 4,9-bis(trimethylamonium)diamantan diiodidu.

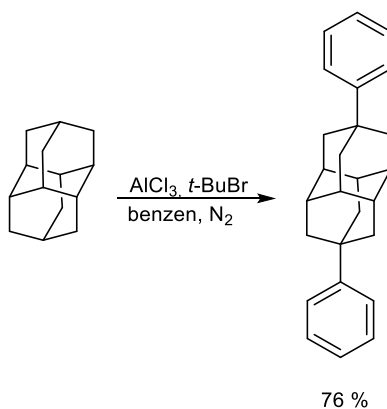
Schéma 9 ilustruje syntézu diamantan-4,9-diolu z výchozího diamantanu, jež je také jedním z hojně využívaných prekurzorů pro následné substituce a přípravu dalších derivátů diamantanu.<sup>108</sup> Oxidací při laboratorní teplotě za použití 100%

kyseliny dusičné vzniká směs mono- a dinitrátů diamantanu, z nichž převažuje diamantan-4,9-diyl-dinitrát (64 %). Následnou kyselou hydrolyzou směsi kyselinou sírovou vznikají příslušné mono a dihydroxy deriváty diamantanu v závislosti na reakčním čase. Byl-li reakční čas 4 minuty, jako hlavní produkt byl izolován diamantan-4-ol ve výtěžku 44 %. Po prodloužení reakčního času byl ze směsi izolován diamantan-4,9-diol ve výtěžku až 78 %. Jednotlivé deriváty lze od sebe oddělit sloupcovou chromatografií a následnou rekrystalizací z cyklohexanu.



**Schéma 9:** Syntéza 4,9-dihydroxydiamantanu.

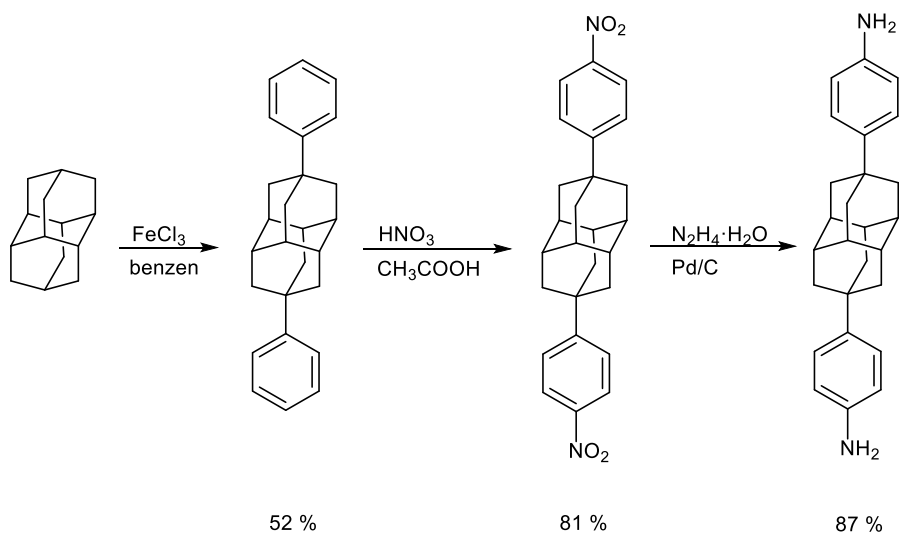
Na Schématu 10 je uvedena substituce diamantanu do polohy C(4) a C(9) v přítomnosti Lewisovy kyseliny a *tert*-butylbromidu. Požadovaná látka byla údajně získána v relativně vysokém výtěžku 76 %.<sup>109</sup>



**Schéma 10:** Syntéza 4,9-difenyldiamantanu.

Chern a Shiue získali 4,9-difenyldiamantan v reakční směsi složené z benzenem a Lewisovy kyseliny a výchozího 4,9-dibromdiamantanu, rekrystalizací surového

produktu z toluenu. Následnou elektrofilní aromatickou substitucí pomocí dý-  
mavé kyseliny dusičné v přítomnosti kyseliny octové byl difenylový derivát dia-  
mantanu převeden na příslušný dinitroderivát, jehož redukcí byl získán konečný  
produkt 4,9-bis(4-aminofenyl)diamantan ve výtěžku 87 % (Schéma 11).<sup>110</sup>



*Schéma 11: Syntéza 4,9-bis(4-aminofenyl)diamantanu.*



## 5 INKLUZNÍ KOMPLEXY DERIVÁTŮ KLECOVÝCH UHLOVODÍKŮ

Pro uplatnění inkluzního komplexu v chemii, biochemii či farmacii je důležité, aby hostitelská a hostující molekula vůči sobě navzájem vykazovaly jak vysokou afinitu, tak selektivitu. Intermolekulární interakce mezi hostující molekulou a cyklodextrinem nebo cucurbit[*n*]urilem je poněkud rozdílná. Za stabilizaci vhodného hosta, ať už organické nebo anorganické povahy, uvnitř kavity cyklodextrinu nebo cucurbit[*n*]urilu je sice zodpovědný zejména hydrofobní efekt, nicméně v případě cucurbit[*n*]urilů se na stabilizaci komplexu významně podílí interakce karbonylových skupin na portálech s kationtovými částmi hostujících molekul. Naproti tomu vodíkové vazby mezi hydroxylovými skupinami lemujícími kavitu cyklodextrinu nejsou ve vodném prostředí ve významné míře uplatňovány.<sup>111</sup>

Z výše uvedených rozdílů vazebných interakcí cyklodextrinů a cucurbit[*n*]urilů vyplývá, že asociační konstanta  $\beta$ -CD a vhodného hosta se obvykle pohybuje řádově do  $10^5 \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$  (jen hydrofobní efekt), zatímco CB7 je schopen vázat hosta silněji, a to s asociační konstantou až  $10^{17} \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$  (hydrofobní efekt plus dvě ion–dipól interakce na portálech).<sup>112</sup>

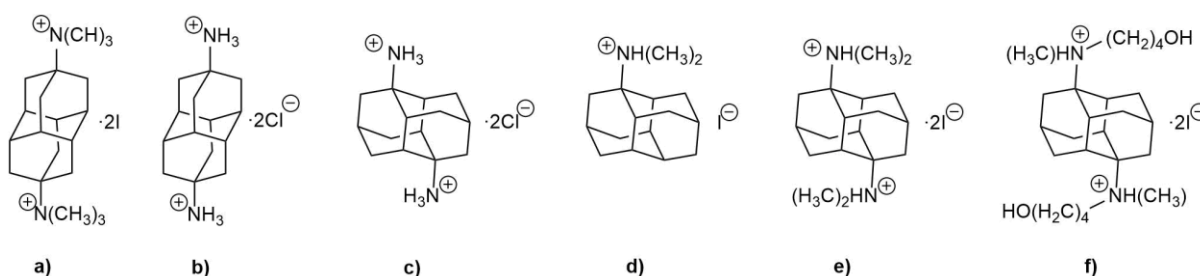
### 5.1 Komplexy s cucurbit[*n*]urily

#### 5.1.1 Deriváty diamantanu

Zatím vůbec nejvyšší asociační konstanta hostitel–host systému se stechiometrií 1:1 byla publikována skupinou prof. Isaacs.<sup>22</sup> Studované diamoniové soli diamantanu jsou uvedeny na Obrázku 6. Dijodid 4,9-bis(trimethylamonium)diamantanu tvořil v neutrálním prostředí  $\text{D}_2\text{O}$  velmi pevný 1:1 komplex s hodnotou asociační konstanty  $K_{\text{CB7}}=7,2 \times 10^{17} \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$ . V kyselém prostředí při  $\text{pD}=4,74$  byla velikost asociační konstanty komplexu kvarterní amoniové soli

s CB7 menší  $K_{CB7}=1,9 \times 10^{15} \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$ . Pokles stability komplexu může být vysvětlen změnou prostředí. K zajištění konstantního pD byl použit octan sodný, který může disociovat. Sodné ionty se poté mohou navázat na karbonylové kyselíky cucurbit[*n*]urilu, a soutěžit tak s organickým hostem. Stabilita komplexu trimethylamoniového ligandu s CB8, tedy homologu s větším průměrem vnitřní kavity, již nebyla tak vysoká  $K_{CB8}=2,0 \times 10^{12} \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$ . 4,9-Diamoniová sůl diamantanu (Obrázek 6b) interaguje s CB7 a CB8 již slaběji,  $K_{CB7}=1,3 \times 10^{11} \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$ , respektive  $K_{CB8}=8,3 \times 10^{11} \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$  (měřeno při pD=4,74).<sup>113</sup>

Porovnáním naměřených dat amoniových ligandů s CB7 lze usoudit, že kvarterní trimethylamoniová skupina interaguje s karbonylovým portálem CB7 mnohem silněji, je tedy vhodnějším substituentem než skupina amoniová. Navíc se na výjimečné stabilitě těchto derivátů podílí i fakt, že molekula diamantanu téměř ideálně vyplňuje kavitu CB7.

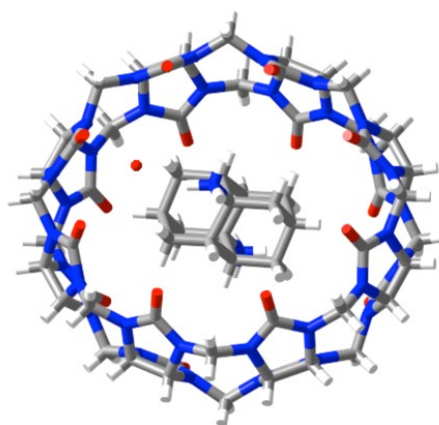


**Obrázek 6:** Studované diamoniové soli diamantanu.

Protože 4,9-disubstituované molekuly diamantanu vykazovaly silnou afinitu k CB7 ( $K_a=10^{11}-10^{17} \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$ ) a k CB8 ( $K_a=10^{11}-10^{12} \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$ ), byla skupina prof. Isaacs inspirována ke studiu disubstituovaných molekul diamantanu na centrálním hexanovém kruhu v poloze 1 a 6, konkrétně IsoDiam( $\text{NH}_3$ )<sub>2</sub>, IsoDiamNHMe<sub>2</sub>, IsoDiam(NHMe<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, IsoDiam(NHMe(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>OH)<sub>2</sub> (látky c)–e) na Obrázku 6.<sup>114</sup> Vazebné experimenty byly prováděny opět v kyselém prostředí při pD=4,74. Bylo zjištěno, že ze sterických důvodů netvoří CB7 s 1,6-disubstituo-

vanými molekulami diamantanu inkluzní komplexy, což naznačují hodnoty asociačních konstant, které jsou v porovnání s CB8 přibližně řádově o  $10^{12} \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$  nižší.

Vyšší homolog CB8 již s 1,6-disubstituovanými diamoniovými deriváty diamantanu inkluzní komplexy tvoří. Diamantanová klec hostující molekuly je umístěna v kavitě hostitele CB8 „na šířku“ a mírně deformuje tvar hostitelské molekuly, jak je patrné z RTG strukturních dat (Obrázek 7).



**Obrázek 7:** RTG strukturní analýza komplexu  $\text{IsoDiam}(\text{NH}_3)_2@CB8$ .<sup>114</sup>

Díky interakcím kladně nabitých amoniových skupin s karbonylovými kyslíkovými atomy na portálech CB8, byly naměřeny velmi vysoké asociační konstanty komplexů  $\text{IsoDiam}(\text{NH}_3)_2$   $K_{CB8}=3,3 \times 10^{13} \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$ ,  $\text{IsoDiamNHMe}_2$   $K_{CB8}=7,8 \times 10^{13} \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$  a  $\text{IsoDiam}(\text{NHMe}_2)_2$  a  $K_{CB8}=5,7 \times 10^{14} \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$ . Z naměřených asociačních konstant je patrné, že methylace amoniové skupiny ligandu vede k zesílení ion–dipólových interakcí, a tím i ke zvýšení asociační konstanty. Tento jev byl také pozorován u 4,9-disubstituovaných amoniových derivátů diamantanu při interakci s CB8.

Ze studovaných 1,6-disubstituovaných amoniových derivátů diamantanu tvoří cucurbit[8]uril nejpevnější komplex s  $\text{IsoDiam}(\text{NHMe}(\text{CH}_2)_4\text{OH})_2$  s asociační kon-

stantou  $K_{CB8}=9,2\times 10^{14} \text{ dm}^3\cdot\text{mol}^{-1}$ . K posílení pevnosti vazby zřejmě dochází prostřednictvím vodíkového můstku, vytvořeného mezi —OH skupinou ligandu a karbonylovými kyslíkovými atomy na portálech hostitelské molekuly CB8.

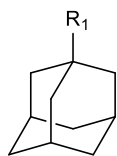
### 5.1.2 Deriváty adamantanu

Dalším klecovým uhlovodíkem poskytujícím strukturní základ pro přípravu supramolekulárních ligandů je adamantan. Svou velikostí a tvarem kostra adamantanu velmi dobře vyplňuje vnitřní interiér zejména CB7. Asociační konstanty jednotlivých vybraných monosubstituovaných derivátů adamantanu jsou přehledně shrnuty v Tabulce 5.

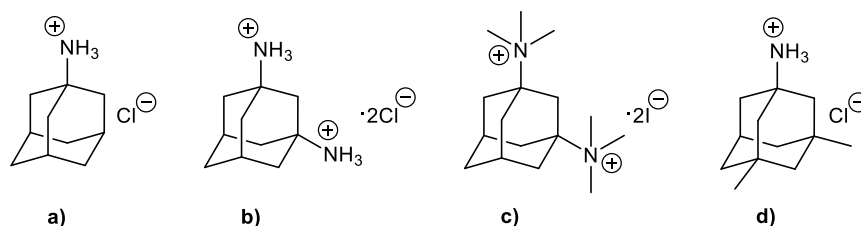
Amoniové deriváty adamantanu jsou vázány výrazně pevněji v kavitě CB7 než karboxylové či hydroxylové deriváty, protože kladně nabitě amoniové skupiny přispívají ke stabilitě komplexů ion–dipólovými interakcemi. Lepší geometrické komplementarity je dosaženo přítomností methylenové skupiny mezi adamantanovým skeletem a kladně nabitou skupinou, která přispívá ke zkrácení vzdálenosti mezi —N<sup>+</sup>⋯O=, a tím dochází ještě k většímu posílení vazebné interakce s CB7. K výraznému posílení vazby pak přispívá přítomnost a geometrické uspořádání dvou amoniových kationtů v jednom postranním řetězci.

**Tabulka 5:** Asociační konstanty vybraných monosubstituovaných derivátů adamantanu s CB7 při teplotě 298,15 K, pD=4,74.<sup>112,115,22</sup>

R <sub>1</sub>	$K_{CB7} [\text{dm}^3\cdot\text{mol}^{-1}]$
—COOH	$3,2\times 10^8$
—OH	$2,3\times 10^{10}$
—NH <sub>3</sub> <sup>+</sup>	$4,2\times 10^{12}$
—CH <sub>2</sub> NH <sub>3</sub> <sup>+</sup>	$7,7\times 10^{14}$
—NH <sub>2</sub> <sup>+</sup> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>3</sub> <sup>+</sup>	$5,0\times 10^{15}$



Isaacs studoval vazebné možnosti dikationtových ligandů, jejichž základním skeletem byl adamantan (Obrázek 8). Měření asociačních konstant ligandů adamantanu s CB6, CB7 a CB8 bylo prováděno v kyselém prostředí při pD=4,74.<sup>34,115</sup>



**Obrázek 8:** Studované amoniové deriváty adamantanu.

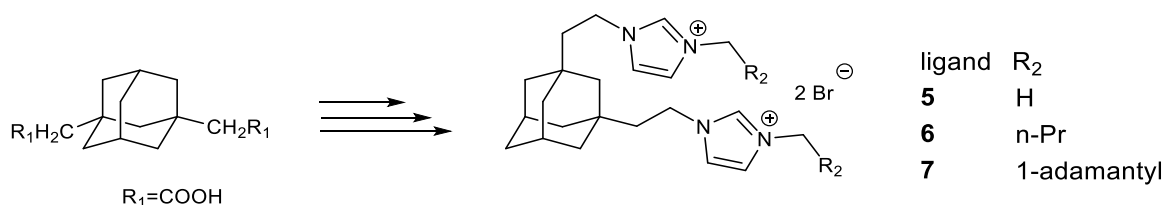
Molekula 1-adamantylamonia (Obrázek 8a) netvoří komplex s příliš malým makrocylem CB6. Velmi vysoká asociační konstanta  $K_{CB7}=(4,2\pm 1,00)\times 10^{12} \text{ dm}^3\cdot\text{mol}^{-1}$  byla změřena u komplexu 1-adamantylamonia s CB7, zatímco komplex s CB8 je méně stabilní ( $K_{CB8}=(8,2\pm 1,75)\times 10^8 \text{ dm}^3\cdot\text{mol}^{-1}$ ). Vazebná interakce je oslabena z důvodu větších vzdáleností mezi kladně nabitou amoniovou skupinou hosta a karbonylovými kyslíky objemnější kavity CB8. Disubstituovaný ligand 1,3-diaminoadamantanové soli (Obrázek 8b) tvořil s CB7 poměrně slabý komplex s asociační konstantou  $K_{CB7}=(2,06\pm 0,33)\times 10^8 \text{ dm}^3\cdot\text{mol}^{-1}$ . Asociační konstanta 1,3-diaminoadamantanové soli s cucurbit[8]urilem změřena nebyla. Derivát kvarterní diamoniové soli adamantanu (Obrázek 8c) tvoří s CB7, v porovnání s amoniovou solí b), ještě méně stabilní komplex  $K_{CB7}=(6,42\pm 1,28)\times 10^4 \text{ dm}^3\cdot\text{mol}^{-1}$ . Tato skutečnost plyne z přítomnosti objemných kvarterních amoniových substituentů, navíc nevhodně umístěných mimo pomyslnou osu ligandu. 1,3-Bis(trimethylamonium)adamantanová sůl je geometricky více komplementární s CB8, což také dokládá dramaticky vyšší asociační konstanta s CB8  $K_{CB8}=(1,11\pm 0,28)\times 10^{11} \text{ dm}^3\cdot\text{mol}^{-1}$ .

Velmi obdobné selektivní vazebné chování monosubstituovaných a disubstituovaných ligandů adamantanu vůči CB $n$  bylo pozorováno u trisubstituovaného adamantanu (Obrázek 8d). Z důvodu sterického bránění pravděpodobně nedošlo

k inkluzi ligandu do kavity hostitelského makrocyclu CB7, což se také projevilo výrazně nižší stabilitou komplexu  $K_{CB7}=(2,50\pm 0,39)\times 10^4 \text{ dm}^3\cdot\text{mol}^{-1}$ . Objemnější kavita CB8 je svými rozměry více komplementární vůči 3,5-dimethyl-1-amino-adamantanové soli ( $K_{CB8}=(4,33\pm 1,11)\times 10^{11} \text{ dm}^3\cdot\text{mol}^{-1}$ ).

Z výše uvedeného vyplývá, že velikost, počet a poloha substituentů na kostře adamantanu významně ovlivňuje sílu vazebné interakce s vybranými cucurbit[*n*]urily a potažmo tedy selektivitu ligandu.

Kromě výše uvedených modelových ligandů byla popsána i příprava více vazebného ligandu s centrálním motivem na bázi 1,3-disubstituovaného adamantanu. Sterické problémy plynoucí z nemožnosti umístit dva substituenty v ose byly v tomto případě obejity použitím flexibilních ethylenových můstků mezi klecí adamantanu a imidazoliovými kationty (Schéma 12).<sup>116</sup> Velmi vysoké asociační konstanty v rozmezí  $10^{10}$ – $10^{12} \text{ dm}^3\cdot\text{mol}^{-1}$  byly zaznamenány v případě komplexace ligandů **5** a **6** s makrocyclickými molekulami CB7 a CB8. Centrální adamantanová klec ligandu byla umístěna uvnitř kavity CB7 respektive CB8. Nejvýhodnější interakce mezi kladně nabitým atomem dusíku imidazolia a záporně nabitými karbonylovými portály lemující portál kavity makrocyclu bylo dosaženo v případě interakce ligandu **5** respektive **6** s CB8. Například ligand **5** tvořil s CB7 komplex s asociační konstantou  $K_{CB7}=(1,64\pm 0,09)\times 10^{11} \text{ dm}^3\cdot\text{mol}^{-1}$ . Ion–dipólová interakce byla posílena interakcí ligandu **5** s objemově větším makrocyclkem CB8, asociační konstanta činila  $K_{CB7}=(5,3\pm 0,3)\times 10^{12} \text{ dm}^3\cdot\text{mol}^{-1}$ .

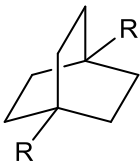


**Schéma 12:** Syntéza 1,3-disubstituovaného adamantanu.

### 5.1.3 Deriváty 1,4-bicyklo[2.2.2]oktanu

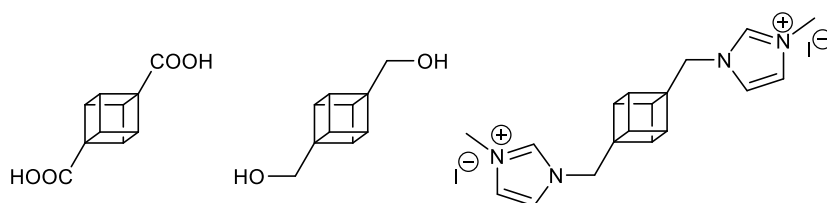
Dalším klecovým uhlovodíkem poskytujícím základní skelet pro přípravu série vysoce afinitních ligandů je bicyklo[2.2.2]oktan. Asociační konstanty pro vybrané deriváty axiálně disubstituovaného bicyklo[2.2.2]oktanu byly měřeny ve vodě (Tabulka 6).<sup>117</sup> Asociační konstanta neutrálního derivátu 1,4-bis(hydroxymethyl)bicyklo[2.2.2]oktanu s CB7 byla opět výrazně nižší než tomu bylo u kladně nabitých disubstituovaných derivátů. Přidáním dalších kationtových center na postranní řetězce již k výraznému posílení ion–dipólových interakcí nedocházelo (srovnejte 2. a 3. řádek v Tabulce 6).

**Tabulka 6:** Asociační konstanty derivátů 1,4-bicyklo[2.2.2]oktanu s CB7 v H<sub>2</sub>O, při teplotě T=298,15 K.

R	$K_{CB7}$ [dm <sup>3</sup> ·mol <sup>-1</sup> ]
 -CH <sub>2</sub> OH	6,1×10 <sup>9</sup>
-CH <sub>2</sub> NH <sub>3</sub> <sup>+</sup>	2,0×10 <sup>14</sup>
-CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> <sup>+</sup> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> <sup>+</sup>	1,2×10 <sup>15</sup>

### 5.1.4 Deriváty kubanu

V nedávné době byly připraveny dikationtové ligandy odvozené od zajímavého klecového uhlovodíku kubanu (Obrázek 9, vpravo), a také byly publikovány asociační konstanty s CB7, CB8 a β-CD.<sup>118</sup>



**Obrázek 9:** Studované deriváty kubanu.

Titrace pomocí <sup>1</sup>H NMR spektroskopie potvrdila vnoření kubanové klece zkoumaných ligandů do kavity cucurbit[n]urilů. Výsledky měření asociačních konstant pomocí ITC při 303 K jsou přehledně shrnuty v Tabulce 7. Z naměřených

hodnot lze odvodit, že skelet kubanu je svou velikostí vhodnější pro hostitelskou molekulu CB7. Velmi málo stabilní komplexy s vybranými makrocycly byly pozorovány u neutrálních ligandů kubanu, kde nedochází k ion–dipólovým interakcím. Připojení vysoce polárního imidazoliového motivu ke kleci kubanu přes methylenový můstek výrazně zvyšuje uplatnění ion–dipólových interakcí. Zejména s karbonylovým portálem CB7, kde dochází k těsnějším interakcím v porovnání s makrocyclem CB8.

**Tabulka 7:** Asociační konstanty derivátů kubanu s vybranými makrocycly při 303 K.

	$K_{CB7}$ [dm <sup>3</sup> ·mol <sup>-1</sup> ]	$K_{CB8}$ [dm <sup>3</sup> ·mol <sup>-1</sup> ]	$K_{\beta-CD}$ [dm <sup>3</sup> ·mol <sup>-1</sup> ]
kuban-1,4-dikarboxylová kyselina <sup>a</sup>	$3,5 \times 10^3$	–	$3,7 \times 10^3$
bis-1,4-(hydroxymethyl)kuban <sup>b</sup>	$5,6 \times 10^7$	$2,0 \times 10^4$	$1,6 \times 10^3$
bis-1,4-(imidazol-1-ylmethyl)kuban <sup>b</sup>	$6,0 \times 10^{11}$	$1,5 \times 10^9$	–

Titrační experimenty byly provedeny v prostředí: <sup>a</sup>1 mmol·dm<sup>-3</sup> HCl, <sup>b</sup> voda.

### 5.1.5 Deriváty ferrocenu




Kromě klecových uhlovodíků zmíněných výše vyplňuje téměř dokonale kavitu CB7 také molekula ferrocenu. Ferrocen a jeho deriváty tedy představují další velmi zajímavou skupinu ligandů. Jak již bylo zmíněno, substitucí vhodnými kladně nabitými skupinami na vhodnou centrální molekulu dochází k navýšení vazebných možností s makrocyclem o ion–dipólové interakce. Jednou z nevýhod ferrocenu je jeho malá rozpustnost v neutrálním vodném prostředí.

Vybrané sloučeniny ferrocenu s vysokou asociační konstantou vůči CB7 jsou přehledně shrnuty v Tabulce 8.<sup>111,119</sup> Neutrální molekula hydroxymethylferrocenu tvoří stabilní komplex s hostitelskou molekulou CB7  $K_{CB7}=3 \times 10^9$  dm<sup>3</sup>·mol<sup>-1</sup>. Význam ion–dipólových interakcí byl prokázán navázáním kladně nabitě trimethylamoniové skupiny na jedno z jader ferrocenu. Došlo k zesílení vazebných inter-



akcí mezi hostitelem a molekulou hosta o tři řády. Výzkumná skupina pod vedením prof. Isaacs dále upravila molekulu ligandu tak, aby na každém z jader byla přes methylenový můstek připojena trimethylamoniová skupina, čímž by byl příspěvek ion–dipólových interakcí významně posílen. Předpoklad byl potvrzen a komplex disubstituovaného ligandu s CB7 vykazoval v neutrálním prostředí velmi vysokou asociační konstantu  $K_{CB7}=3\times 10^{15} \text{ dm}^3\cdot\text{mol}^{-1}$ . Hydrofobní jádro ferrocenu je umístěno přibližně ve středu kavity CB7, zatímco obě kladně nabitě amoniové skupiny interagují s elektronegativními kyslíky na portálech makrocyclu CB7. Experiment byl poté proveden v mírně kyselém prostředí při  $pD=4,74$  a byla stanovena asociační konstanta  $K_{CB7}=(1,9\pm 0,4)\times 10^{13} \text{ dm}^3\cdot\text{mol}^{-1}$ . Pokles síly vazby byl pravděpodobně způsoben přítomností  $\text{Na}^+$  iontů pocházejících z pufru.

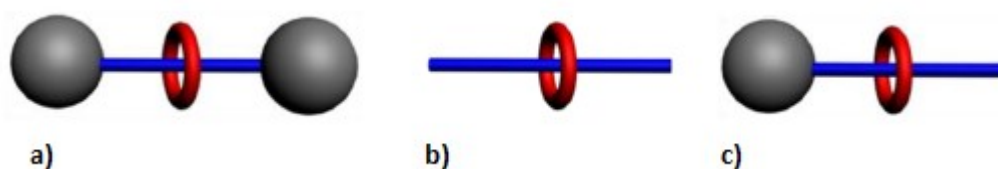
**Tabulka 8:** Asociační konstanty stability derivátů ferrocenu a CB7 v  $\text{H}_2\text{O}$  při teplotě 298,15 K.

	$R_1$	$R_2$	$K_{CB7} [\text{dm}^3\cdot\text{mol}^{-1}]$
	$-\text{CH}_2\text{OH}$	$-\text{H}$	$3\times 10^9$
	$-\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$	$-\text{H}$	$3\times 10^{12}$
	$-\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$	$-\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$	$3\times 10^{15}$

Výše zmiňované deriváty ferrocenu jsou silně vázány k CB7, čemuž odpovídá rozmezí hodnot asociační konstanty  $10^9\text{--}10^{15} \text{ dm}^3\cdot\text{mol}^{-1}$ , tytéž deriváty ferrocenu váží hostitelský makrocyclus  $\beta\text{-CD}$  výrazně slaběji  $10^3\text{--}10^4 \text{ dm}^3\cdot\text{mol}^{-1}$ .<sup>111</sup> Což autoři zdůvodňují skutečností, že v případě tvorby inkluzního komplexu mezi ligandem a CD nedochází k významnému zapojení ion–dipólových interakcí, jak je tomu v případě tvorby inkluzního komplexu s cucurbit[ $n$ ]urily.

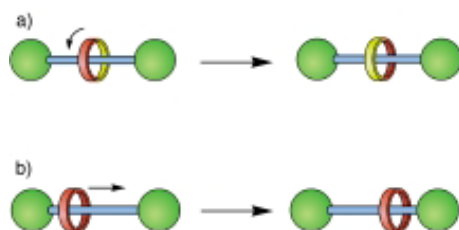
## 6 pH RESPONIVNÍ LIGANDY

Rotaxany a pseudorotaxany jsou dva typy supramolekulárních systémů skládajících se z mechanicky spojených jednotek makrocyklu (jednoho nebo více) a lineární molekuly tvořící osu. Od sebe navzájem lze rotaxany a pseudorotaxany rozlišit podle velikosti energetické bariéry bránící svlečení makrocyklu z osy ligandu. Rotaxan má na obou koncích osové molekuly dostatečně stericky objemné strukturální motivy znemožňující vysunutí osy z makrocyklu. Pseudorotaxan tyto sterické zábrany postrádá a makrocyklus může z molekuly ligandu snadno disociovat. Jako semirotaxan pak můžeme označit supramolekulární komplex, který nese objemnou skupinu pouze na jednom ze svých konců. Všechny tři typy supramolekulárních komplexů jsou ilustrovány na Obrázku 10.



**Obrázek 10:** Schematický náčrt a) rotaxanu, b) pseudorotaxanu, c) semirotaxanu.<sup>120</sup>

Pohyb makrocyklu je možný rotací kolem osy ligandu (Obrázek 11a) nebo podél osy ligandu, na kterou je makrocyklus navlečen (Obrázek 11b).<sup>121</sup> Posouvání či vysouvání makrocyklické složky po ose ligandu je možné řídit vnějším působením, například změnou pH, teploty, působením světla, elektrochemicky nebo účinkem kompetitivních molekulárních komponent.<sup>122</sup>



**Obrázek 11:** Pohyb makrocyklu po ose ligandu.<sup>121</sup>

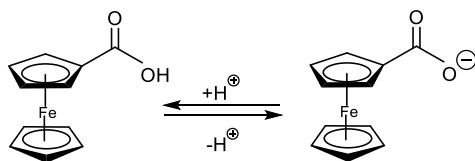
## 6.1 Molekulární přepínače na bázi cucurbit[*n*]urilů

Ve své disertační práci se věnuji syntéze supramolekulárních přepínačů, jejichž prostorové uspořádání či afinita vazebných motivů k vhodným makrocyclům je ovlivňována vnějšími změnami pH. Proto se v této poslední kapitole budu věnovat přehledu dosud publikovaných supramolekulárních systémů na bázi cucurbit[*n*]urilů, jejichž struktura je ovlivňována pomocí změn pH.

Vliv na stabilitu nebo strukturu komplexu v závislosti na pH mohou mít funkční skupiny, které vykazují v daném rozsahu pH acidobazické chování, například tedy karboxylové nebo aminové skupiny.

### 6.1.1 Deriváty ferrocenu

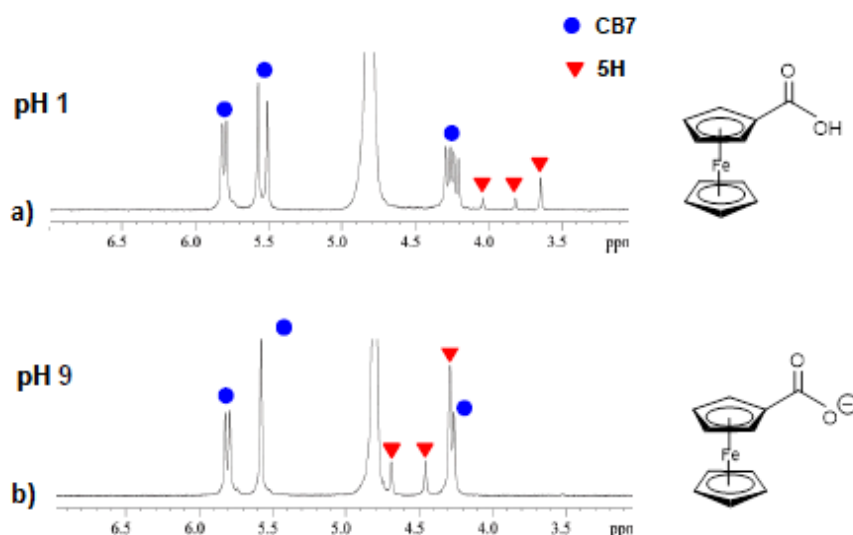
V kapitole 5.1.5. byly uvedeny příklady ferrocenových derivátů vykazujících v neutrálním prostředí  $D_2O$  vysoké asociační konstanty vůči CB7, až  $K_a=3 \times 10^{15} \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$ .<sup>119</sup> Kim společně se svou skupinou zaměřil svůj výzkum na studium vazebných interakcí ferrocenkarboxylové kyseliny ( $pK_a=4,20$ ) vůči CB7 v závislosti na pH.<sup>111</sup> Jak je naznačeno na Schématu 13 v zásaditém prostředí dochází k disociaci karboxylové skupiny a vzniká anion ferrocenkarboxylové kyseliny. Přítomnost záporného náboje na molekule ligandu může zásadním způsobem ovlivnit stabilitu komplexu.



*Schéma 13: Acidobazická rovnováha ferrocenkarboxylové kyseliny.*

Kim a jeho spolupracovníci pozorovali vznik komplexu neutrální formy ferrocenkarboxylové kyseliny s CB7, ovšem k inkluzi příslušného karboxylátu do kavity CB7 nedocházelo. Vzájemné chování ligandu ferrocenkarboxylové kyseliny

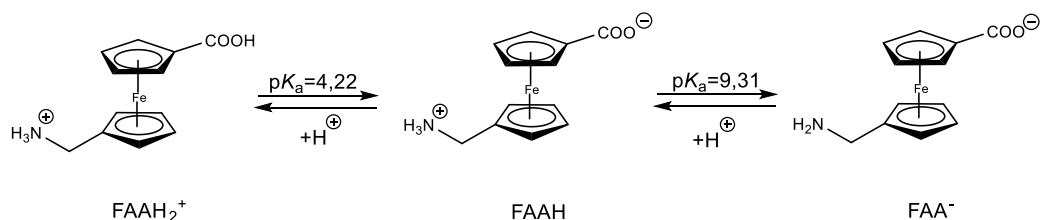
s CB7 v závislosti na pH bylo podrobně zkoumáno pomocí  $^1\text{H}$  NMR (Obrázek 12). Protony patřící CB7 jsou ve spektru označeny modře, červeně jsou označeny protony ligandu. V kyselém prostředí (Obrázek 12a) lze pozorovat posun signálů ligandu ferrocenkarboxylové kyseliny směrem k vyššímu poli, což značí vznik komplexu ferrocenkarboxylová kyselina@CB7. V zásaditém prostředí (Obrázek 12b) je naopak patrné odstínění vodíkových atomů ligandu, což signalizuje disociaci ligandu z kavity CB7. Důvodem, proč nedochází k tvorbě inkluzního komplexu mezi záporně nabitým ligandem a CB7, může být silná elektrostatická repulze mezi záporně nabitou karboxylovou funkční skupinou ligandu a karbonylovými kyslíkovými atomy na portálech hostitelského makrocyclu.



**Obrázek 12:**  $^1\text{H}$  NMR spektrum komplexu ferrocen karboxylová kyselina@CB7 v závislosti na pH (modře jsou značeny protony CB7, červeně signály protonů ligandu).<sup>111</sup>

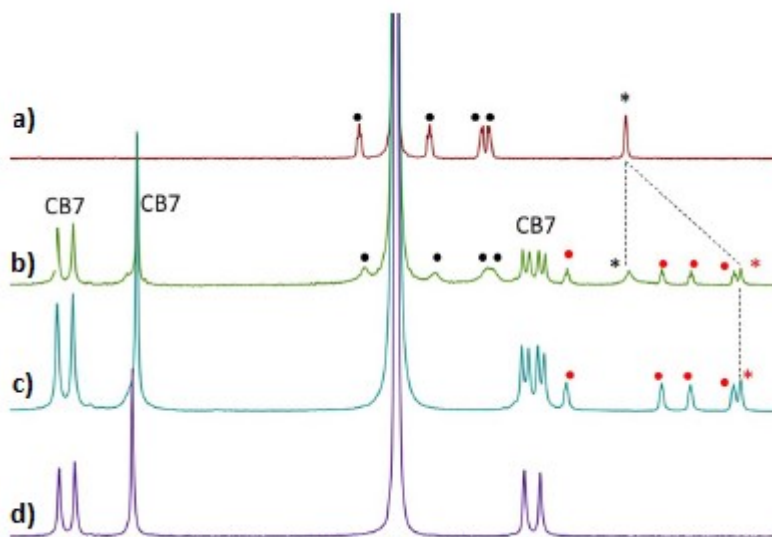
Šindelář a kolektiv studovali vazebné možnosti 1'-aminomethylferrocen-1-karboxylové kyseliny, která se, jak je obvyklé pro aminokyseliny, v závislosti na pH prostředí může vyskytovat ve třech formách (Schéma 14).<sup>123</sup> V silně kyselém prostředí v rozmezí pH 3,5–5,5 je amoniová skupina kladně nabitá a karboxylová skupina je ve své protonované formě ( $\text{FAAH}_2^+$ ). Při neutrálním pH je molekula

ve formě amfiontu (FAAH) a v zásaditém prostředí dochází k disociaci karboxylové skupiny, zatímco amino skupina je nedisociovaná (FAA<sup>-</sup>).



**Schéma 14:** Chování 1'-aminomethylferrocen-1-karboxylové kyseliny v závislosti na pH prostředí.

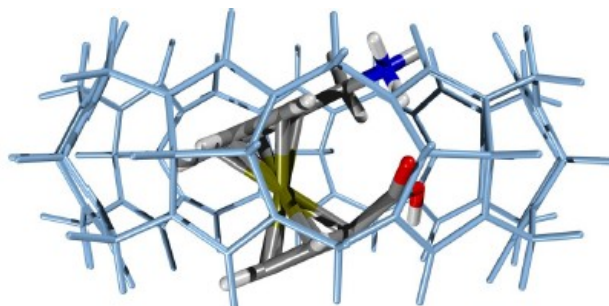
Na Obrázku 13 je znázorněna <sup>1</sup>H NMR titrace ligandu FAAH<sub>2</sub><sup>+</sup> makrocylem CB7 v D<sub>2</sub>O při pD=3,5. Na Obrázku 13a je <sup>1</sup>H NMR spektrum samotného ligandu FAAH<sub>2</sub><sup>+</sup>. Po přidavku 0,5 ekvivalentu CB7 (Obrázek 13b) lze pozorovat signály vázané (značeno červeně) i volné (značeno černě) formy ligandu. Dalším přidavkem 1,0 ekvivalentu CB7 (Obrázek 13c) dochází k tvorbě stabilního inkluzního komplexu CB7. Na Obrázku 13d je uvedeno <sup>1</sup>H NMR spektrum samotného makrocylu CB7.



**Obrázek 13:** <sup>1</sup>H NMR spektra titrace ligandu FAAH<sub>2</sub><sup>+</sup> makrocylem CB7 v kyselém prostředí (volná forma ligandu je značena černě, červeně je označen vázaný ligand).<sup>123</sup>

Monokrystal komplexu se autorům nepodařilo připravit, nicméně možná podoba struktury komplexu byla získána prostřednictvím počítačového modelování

(Obrázek 14). Z vypočteného modelu komplexu je patrné vnoření jádra ferrocenu do kavity makrocyclu CB7, zatímco vodíky amoniové skupiny interagují s karbonylovými kyslíky na portálu CB7. Byly také pozorovány intramolekulární interakce mezi karboxylovou a kladně nabitou amoniovou skupinou.

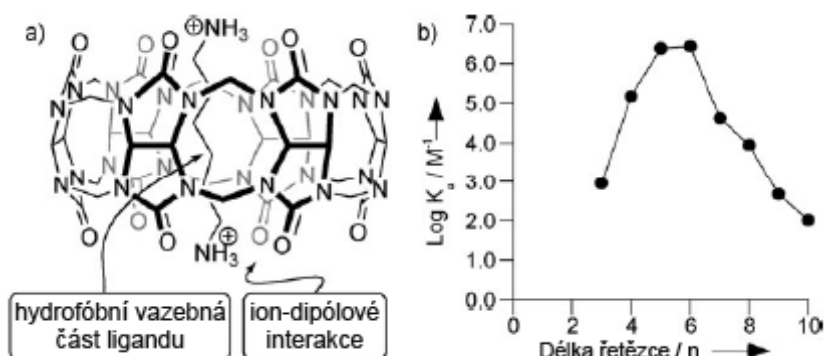


*Obrázek 14: Model komplexu  $FAAH_2^+@CB7$ .<sup>123</sup>*

### 6.1.2 Lineární alifatické amoniové soli

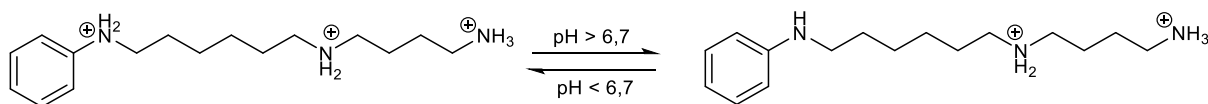
Závislost síly vazby na délce uhlovodíkového řetězce dialkylamoniových solí vůči CB6 zkoumal ve svých experimentech Mock.<sup>53</sup>  $^1\text{H}$  NMR experimenty byly prováděny v  $\text{HCOOH}:\text{H}_2\text{O}$  (1:1, v:v). U dikationtů diaminoalkanů  $\text{H}_3\text{N}^+(\text{CH}_2)_n\text{NH}_3^+$ , kde  $n=4-7$ , byly naměřeny vysoké asociační konstanty stability  $K_a=10^5-10^7 \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$ . V těchto případech byly terminální nabitě skupiny  $\text{NH}_3^+$  přibližně v rovině karbonylových portálů CB6, a tedy docházelo k intenzivnímu uplatnění kombinace hydrofobního efektu a ion–dipólových interakcí. Na Obrázku 15a je znázorněna interakce hydrofobního uhlíkatého řetězce s vnitřním nepolárním prostředím kavity a kladně nabitou aminoskupinou s karbonylovými kyslíky na obou portálech, konkrétně nejstabilnějšího komplexu hexan-1,6-diamonium@CB6 s  $K_{\text{CB6}}=2,8 \times 10^6 \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$ . Druhá nejvyšší asociační konstanta  $K_{\text{CB6}}=2,7 \times 10^6 \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$  byla změřena u pentan-1,5-diamoniové soli. Jak vyplývá také z grafu na Obrázku 15b, diamoniové sloučeniny s alifatickým řetězcem kratším než  $n=4$ , nebo delším než  $n=7$  tuto schopnost pevného navázání ztrácí, pravděpodobně v důsledku oslabení právě ion–dipólových interakcí díky méně výhodné vzdálenosti kladně nabitých amoniových funkčních skupin ligandů

a karbonylových kyslíků na portálech CB6.



**Obrázek 15:** a)  $CB6@hexan-1,6-diamoniová$  sůl, b) závislost asociační konstanty ( $\log K_a$ ) na délce řetězce  $H_3N^+(CH_2)_nNH_3^+$ . Upraveno podle ref.<sup>53</sup>

V návaznosti na výše popsanou práci<sup>53</sup> Mock v roce 1990 opublikoval výsledky studie vazebných možností triamoniového ligandu s CB6, v závislosti na pH prostředí (Schéma 15).<sup>124</sup>



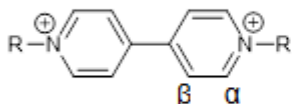
**Schéma 15:** Acidobazická rovnováha triamoniového ligandu.

V kyselém prostředí ( $pH < 6,7$ ) dochází k protonaci aminoskupin na alifatickém řetězci včetně dusíkového atomu anilinu. Cucurbit[6]uril preferuje nabitou hexandyldiamoniovou část molekuly s kladně nabitými amoniovými skupinami v ideální vzdálenosti ke karbonylovým skupinám na obou portálech CB6. Zvýšením  $pH > 6,7$  dojde k odštěpení protonu z anilina, což má za následek přesun CB6 na kladně nabitou butandyldiamoniovou část molekuly.

### 6.1.3 Viologenové deriváty

Kromě klecových uhlovodíků tvoří CB7 ve vodném prostředí také stabilní komplexy s 4,4'-bipyridiniovými (viologenovými) ligandy. Asociační konstanty viologenových komplexů se pohybují v rozmezí  $10^4$ – $10^7$   $dm^3 \cdot mol^{-1}$ . Studium inkluzních komplexu  $CB_n$  a symetrických viologenových derivátů s různě dlou-

hými alifatickými řetězci připojenými na bipyridindiová jádra se zabývala skupina pod vedením prof. Kaifera.<sup>125</sup> Vazebné interakce mezi CB7 a viologenovými deriváty (Obrázek 16) byly monitorovány pomocí <sup>1</sup>H NMR spektroskopie v roztoku NaCl a D<sub>2</sub>O.



MV<sup>2+</sup>, R = -CH<sub>3</sub>

EV<sup>2+</sup>, R = -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>

PV<sup>2+</sup>, R = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>

BV<sup>2+</sup>, R = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>

HV<sup>2+</sup>, R = -CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CH<sub>3</sub>

OHV<sup>2+</sup>, R = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH

NHV<sup>2+</sup>, R = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>

**Obrázek 16:** Vybrané vilologenové deriváty.

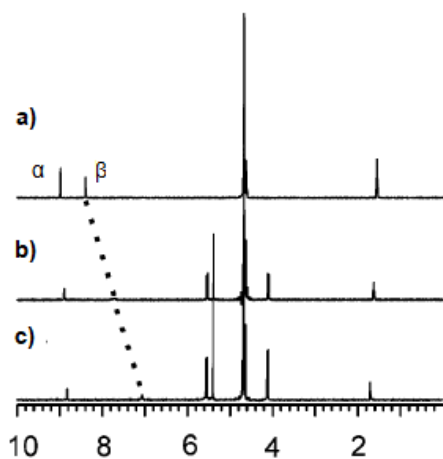
Experimentálně bylo dokázáno, že ačkoliv všechny vybrané ligandy jsou schopny tvorby inkluzního komplexu s CB7, hydrofilní/hydrofobní povaha alifatického řetězce určuje místo navázání CB7.

Na Obrázku 17 je znázorněna <sup>1</sup>H NMR titrace dokládající tvorbu pseudorotaxanu EV<sup>2+</sup>@CB7. Spektrum samotného ligandu je na Obrázku 17a. Po přidavku 0,5 ekvivalentu CB7 (Obrázek 17b) je patrný posun signálů β-aromatických protonů (8,6 ppm) směrem k oblasti nižšího chemického posunu. Po přidavku 1,1 ekvivalentu CB7 (Obrázek 17c) byla konečná hodnota chemického posunu β protonů 7,1 ppm, což indikuje inkluzi bipyridindiového jádra do kavity CB7.

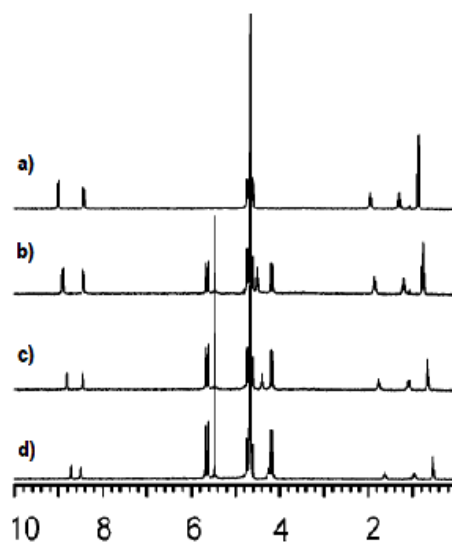
Dále bylo prokázáno, že CB7 tvoří stabilní komplexy s ligandy BV<sup>2+</sup> a HV<sup>2+</sup>, ve kterých se CB7 váže na alifatický řetězec. Tvorba stabilního komplexu BV<sup>2+</sup> s CB7 byla doložena pomocí <sup>1</sup>H NMR titrace (Obrázek 18). <sup>1</sup>H NMR spektrum samotného ligandu je na Obrázku 18a. V průběhu přidávání roztoku CB7 nedošlo k významným změnám posunů signálů α nebo β protonů aromatického jádra, jak tomu bylo v případě tvorby pseudorotaxanu EV<sup>2+</sup>@CB7. V průběhu NMR titrace po přidavku 0,35 ekvivalentu (Obrázek 18b), 0,7 ekvivalentu (Obrázek 18c)



a 1,1 ekvivalentu makrocyklu CB7 (Obrázek 18d) bylo pozorováno vyšší stínění protonů alifatického řetězce, což potvrzuje inkluzi butylového řetězce ligandu  $BV^{2+}$  do kavity CB7.



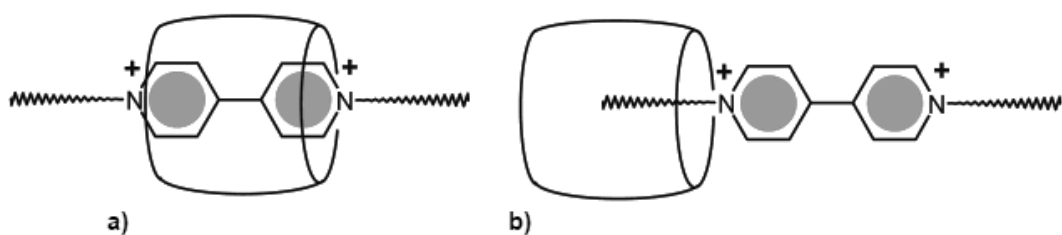
**Obrázek 17:**  $^1H$  NMR spektrum  $EV^{2+}@CB7$ .<sup>125</sup>



**Obrázek 18:**  $^1H$  NMR spektrum  $BV^{2+}@CB7$ .<sup>125</sup>

Ligandy s krátkým alifatickým řetězcem  $MV^{2+}$  a  $EV^{2+}$  tvoří s CB7 pseudorotaxan, kde je CB7 vázán na bipyridindiovém skeletu. Pokud terminální alifatický řetězec je dostatečně hydrofobní  $—CH_2—(CH_2)_n—CH_3$ , kde  $n \geq 2$ , dochází k navázání CB7 na alifatickou část ligandu. Ligand  $PV^{2+}$  je schopen vázat CB7 jak na alifatickém řetězci, tak na jádře bipyridindia. Ligandy  $OHV^{2+}$  a  $NHV^{2+}$  upřednostňují vazbu CB7 na bipyridindiové jádro, z důvodu přítomnosti hydrofilních skupin na obou koncích příliš krátkého uhlovodíkového řetězce.

Vazebné možnosti CB7 v závislosti na délce alifatického řetězce připojeného na bipyridinové jádro jsou ilustrovány na Obrázku 19. Na Obrázku 19a je znázorněna vazba CB7 na 4,4'-bipyridiniové jádro. Obrázek 19b ilustruje „externí“ komplex, CB7 je navázán na alifatický řetězec hosta.

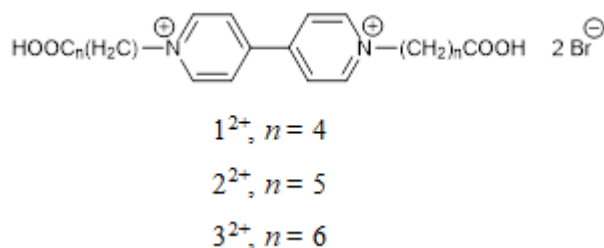


**Obrázek 19:** Vazebné možnosti CB7 s viologenovým derivátem.<sup>125</sup>

### 6.1.3.1 Viologenové deriváty s terminální karboxylovou skupinou

Vedle aminoskupin popsaných výše se nabízí zavést do struktury ligandu kyselou funkční skupinu, například skupinu karboxylovou. Zatímco protonace aminoskupiny může přispět k vyšší afinitě cucurbit[*n*]urilového makrocyklu k danému vazebnému místu, naopak disociace karboxylové skupiny, respektive vzniklý anion by tuto afinitu mohl významně snižovat díky elektrostatické repulzi mezi karboxylovou skupinou ligandu a elektronegativními kyslíky portálu makrocyklu.

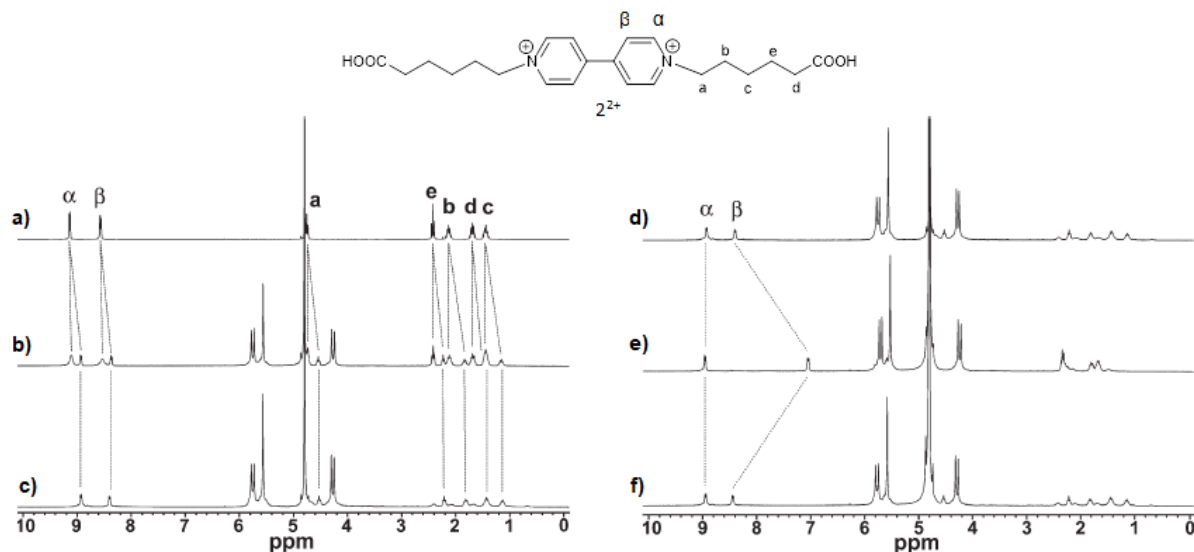
Výzkumné skupiny prof. Kaifera a Šindeláře se zabývaly vlivem pH prostředí na stabilitu a geometrii komplexů mono- a dikarboxylových kyselin s centrálním motivem 4,4'-bipyridinu a terminálními karboxylovými skupinami na alifatickém uhlovodíkovém řetězci (Obrázek 20).<sup>126</sup> Karboxylová skupina v zásaditém prostředí je ve formě aniontu  $\text{—COO}^-$  a lze očekávat silnou elektrostatickou repulzi s karboxylovými kyslíky na portálu CB7. Jako hostitelská makromolekula byl v experimentech použit CB7.



**Obrázek 20:** Vybrané deriváty 4,4'-bipyridinu s terminálními karboxyly.

Vznik komplexu  $2^{2+}@\text{CB7}$  byl potvrzen pomocí  $^1\text{H}$  NMR spektroskopie. Na Obrázku 21a-b) je znázorněna titrace ligandu  $2^{2+}$  s CB7 v neutrálním prostředí

roztoku NaCl v D<sub>2</sub>O, v části (d–f) jsou spektra komplexu v prostředí s různým pD, které bylo měněno přidávkem DCl nebo NaOD.

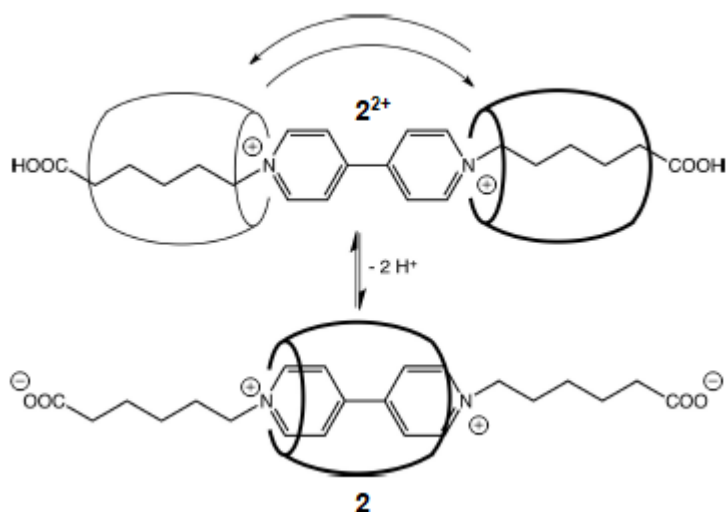


**Obrázek 21:** <sup>1</sup>H NMR spektrum (300 MHz, 0,1 mol·dm<sup>-3</sup> NaCl v D<sub>2</sub>O, 23 °C a) ligand 2<sup>2+</sup>, b) 0,4 ekvivalentu CB7, c) 1,1 ekvivalentu CB7. d–f) Spektra komplexu 2<sup>2+</sup>@CB7 v závislosti na pD v DCl nebo NaOD d) pD 2,6, e) pD 7,6, f) pD 3,1.<sup>126</sup>

Spektrum ligandu v neutrálním prostředí je na Obrázku 21a. Po přidavku již 0,4 ekvivalentů CB7 (Obrázek 21b) lze pozorovat zdvojení signálů protonů hosta a jejich posun směrem k vyššímu poli. Čímž je potvrzen vznik komplexu ligandu 2<sup>2+</sup> s CB7. Zdvojení signálů je typické pro pomalou výměnu mezi volným ligandem a ligandem vázaným do kavity CB7. V nadbytku CB7 (Obrázek 21c) vzniká komplex 2:1 ve prospěch CB7.

Pomocí <sup>1</sup>H NMR spektroskopie byla také monitorována změna geometrie komplexu 2<sup>2+</sup>@CB7 v závislosti na hodnotě pD prostředí. Při pD=7,6 (Obrázek 21e) dochází k deprotonaci terminálních karboxylových skupin a signály protonů alifatické části ligandu se mírně posouvají k nižšímu poli. Naproti tomu β protony jádra bypyridindia jsou zřetelně zastíněny. Opětovným snížením kyselosti prostředí na pD=3,1 (Obrázek 21f) dochází k zpětné protonaci karboxylových funkčních skupin a přesunu CB7 zpět na alifatickou část ligandu 2<sup>2+</sup>.

Bylo potvrzeno, že struktura komplexů s CB7 a ligandů  $1^{2+}$ ,  $2^{2+}$  a  $3^{2+}$  je silně závislá na pD prostředí. Pomocí titrací CB7 bylo na  $^1\text{H}$  NMR spektrech pozorováno při nižším pD navlečení makrocyklu CB7 na alifatickou část ligandu a její rychlé intramolekulární převlékání přes aromatickou část molekuly, než tomu bylo v případě převlékání makrocyklu na viologenových jádrech při pD 7,9. Zvýšením pD do bazické oblasti bylo zastaveno „kmitání“ CB7 podél osy molekuly ligandu a CB7 se přesunul na aromatické jádro bypiridindia díky elektrostatické repulzi mezi terminálními karboxylátovými skupinami ligandu a karbonyly na portálech makrocyklu. Strukturní podoba komplexu  $2^{2+}@CB7$  v závislosti na pD je ilustrována na Schématu 16.



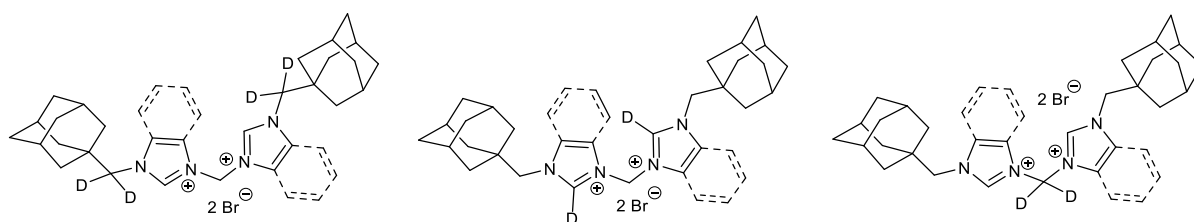
**Schéma 16:** Vliv pD na strukturní podobu komplexu  $2^{2+}@CB7$ .

## 7 CÍLE DISERTAČNÍ PRÁCE

Cíle disertační práce jsou přehledně shrnuty v následujících bodech.

Syntéza a studium fragmentačních cest selektivně  $^2\text{H}$  značených bis(1-adamantylmethyl(benz)imidazoliových) solí

V první části práce budou syntetizovány dvě série symetrických, deuteriem značených bis(1-adamantylmethyl(benz)imidazoliových) solí (Obrázek 22). Sloučeniny budou selektivně značeny na třech místech, konkrétně na methylenovém můstku spojujícím adamantanový skelet s jádrem (benz)imidazolia  $\text{AdCD}_2$ —, na jádře (benz)imidazolia mezi atomy dusíku  $\text{N}=\text{CD}—\text{N}$ , a v neposlední řadě na methylenovém můstku spojujícího (benz)imidazoliová jádra  $\text{N}—\text{CD}_2—\text{N}$ . Připravené látky budou využity ke studiu fragmentačních cest v plynné fázi pomocí ESI-MS a dále k objasnění vazebných možností CB7.

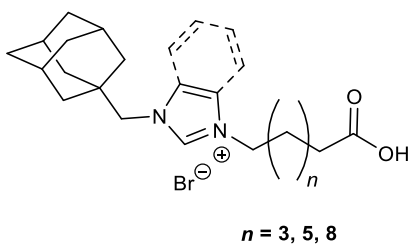


**Obrázek 22:** Deuteriem značené bis(1-adamantylmethyl(benz)imidazoliových) solí.

Syntéza a studium vazebných možností pH responsivních ligandů.

Druhým cílem práce je syntetizovat sloučeniny nesoucí vhodné acidobazické skupiny (například karboxylová nebo amoniová), které by byly schopny na základě vnějšího impulzu, tedy změnou pH, vázat či disociovat vybrané hostitelské makrocycly  $\alpha$ -CD,  $\beta$ -CD, CB6 a CB7, CB8. Zamýšlené ligandy (Obrázek 23) nesou permanentně nabitý (benz)imidazoliový kationt, který je přes methylenový můstek spojen s adamantanovým skeletem a na druhý dusíkový atom imidazolia je

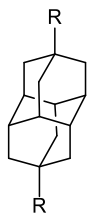
navázán různě dlouhý uhlovodíkový řetězec (C<sub>6</sub>, C<sub>8</sub> a C<sub>11</sub>) zakončený karboxylovou skupinou. Následně bude cílem studovat vazebné možnosti čistých sloučenin v závislosti na pH prostředí s makrocycly  $\alpha$ -CD,  $\beta$ -CD, CB6, CB7.



**Obrázek 23:** pH responsivní ligandy.

### Syntéza derivátů diamantanu.

Na základě literární rešerše bude cílem optimalizovat metodu syntézy tohoto významného diamantoidního uhlovodíku a připravit vhodný dikationtový derivát diamantanu, substituovaný v polohách na uhlíku C(4) a C(9) (Obrázek 24).

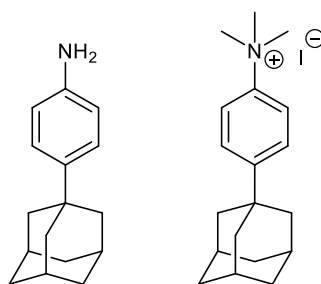


R = kationtový motiv

**Obrázek 24:** 4,9-disubstituovaný ligand diamantanu.

### Syntéza ligandů s adamantylfenylovým motivem

Posledním cílem práce bude připravit deriváty s adamantylfenylovým motivem nesoucí v *para* poloze vůči 1-adamantylovému substituentu amoniovou nebo terciální amoniovou skupinu (Obrázek 25).



**Obrázek 25:** *Ligandy s adamantylfenylovým motivem.*

Všechny syntetizované sloučeniny budou plně charakterizovány metodami NMR, MS a IR a dále budou studovány jejich vazebné možnosti s různými CD a CBn. Na základě nukleární magnetické rezonance (NMR) budou odvozeny strukturní vlastnosti komplexů. Stabilita komplexů bude stanovena pomocí isotermické titrační kalorimetrie (ITC).

## **II. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST**



## 8 PŘÍSTROJE A VYBAVENÍ

**Teploty tání** ( $T_t$ ) byly naměřeny na Koflerově bloku a nejsou korigovány.

**Spektra NMR** byla měřena na přístroji BRUKER AVANCE III při frekvenci 500,11 MHz pro  $^1\text{H}$  a 125,5 MHz pro  $^{13}\text{C}$ . Interními standardy byla rozpouštědla  $^1\text{H}$ :  $\delta$  (reziduální  $\text{CHCl}_3$ ) = 7,27 ppm;  $\delta$  (reziduální  $[\text{D}_5]\text{DMSO}$ ) = 2,50 ppm;  $^{13}\text{C}$ :  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ) = 77,23 ppm;  $\delta$  ( $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ ) = 39,52 ppm. Pro interpretaci NMR spekter byly použity zkratky: s (singlet), m (multiplet), p (pentet), t (triplet),  $J$  (integrační konstanta).

**Infračervená spektra** byla měřena na přístroji iS 10, Smart omni – Transmisní technikou pomocí KBr tablet. Při vypisování spekter byly použity následující zkratky značící intenzitu absorpčního pásu: w = slabá, m = střední, s = silná, případně také jeho šířku: b = široký pás.

Kvalitativní analýza reakčních směsí byla prováděna pomocí **plynového chromatografu s hmotnostní detekcí** Shimadzu GCMS-QP2010 vybaveného kvadrupólovým hmotnostním analyzátozem. Chromatografická kolona: Supelco SLB-5ms (30 m; 0,25 mm); nosný plyn: helium (konstantní průtok  $38 \text{ cm}\cdot\text{s}^{-1}$ ); teplotní program:  $100 \text{ }^\circ\text{C}/7 \text{ min}$ ,  $25 \text{ }^\circ\text{C}/\text{min}$  zvýšení na teplotu  $250 \text{ }^\circ\text{C}$ , která byla držena patřičně dlouhou dobu; teplota nástřiku:  $250 \text{ }^\circ\text{C}$ ; iontový zdroj:  $200 \text{ }^\circ\text{C}$ , 70 eV. Při vypisování hmotnostních spekter byly brány v úvahu signály s relativním zastoupením alespoň 5 % (neplatí pro molekulové ionty).

**ESI-MS analýzy** byly prováděny na hmotnostním spektrometru s iontovou pastí amaZon X (Bruker Daltonics) vybaveném elektrosprejovým ionizačním zdrojem. Veškerá měření byla provedena v pozitivním skenovacím módu. Do iontového zdroje byly vzorky přiváděny kovovou kapilárou při konstantním průtoku  $5 \mu\text{l}\cdot\text{min}^{-1}$ . Ostatní parametry byly následující: napětí na kapiláře  $-4,2 \text{ kV}$ , teplota sušícího plynu  $220 \text{ }^\circ\text{C}$ , průtok sušícího plynu,  $6 \text{ dm}^3\cdot\text{min}^{-1}$ , tlak rozprašovacího

plynu 55,16 kPa. Jako sušící a rozprašovací plyn byl použit dusík. Případné další parametry byly optimalizovány během jednotlivých experimentů. Tandemová hmotnostní spektra byla po izolaci příslušného iontu měřena pomocí kolizí vyvolané disociace (z angl. collision-induced dissociation, CID). Jako kolizní plyn bylo použito helium.

**RTG difrakční analýzy** byly prováděny na difraktometru Kuma KM-4-CCD. Příslušná struktura byla řešena a zpřesňována pomocí programu *SHELX97*, pro grafické zpracování byl použit program *ORTEP-3* nebo Mercury 3.8.

**Isotermická titrační kalorimetrie** byla měřena na přístroji VP-ITC od společnosti MicroCal, LLC (USA) byla použita ke stanovení asociačních konstant a termodynamických parametrů. Roztoky byly před měřením odplyněny na odplynovacím přístroji s termostatem ThermoVac od firmy MicroCal, LLC (USA). Titrace byly prováděny při 303 K v destilované vodě, koncentrace ligandů byla přibližně  $0,5 \text{ mol}\cdot\text{dm}^{-3}$ , koncentrace hostitelských molekul  $0,05 \text{ mol}\cdot\text{dm}^{-3}$ . Každé stanovení bylo korigováno hodnotami zředovacích tepel, která byla změřena pro všechny experimenty. Naměřené hodnoty byly vyhodnoceny programem MicroCal Origin 7.

Ke **stanovení  $pK_a$**  sloučenin **12–17** byl použit pH metr HI 221 Calibration Check pH/ORP Meter od společnosti Hanna instruments.

K zajištění reakčních teplot pod  $0 \text{ }^\circ\text{C}$  byl použit oběhový, hluboko chladící termostát Julabo F25 s externím oběhem.

**TLC analýza** byla prováděna na deskách typu TLC (silica gel) Alugram® SIL G/UV<sub>254</sub> firmy Macherey-Nagel nebo TLC (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) Alugram® ALOX N/UV<sub>254</sub> firmy Macherey-Nagel.

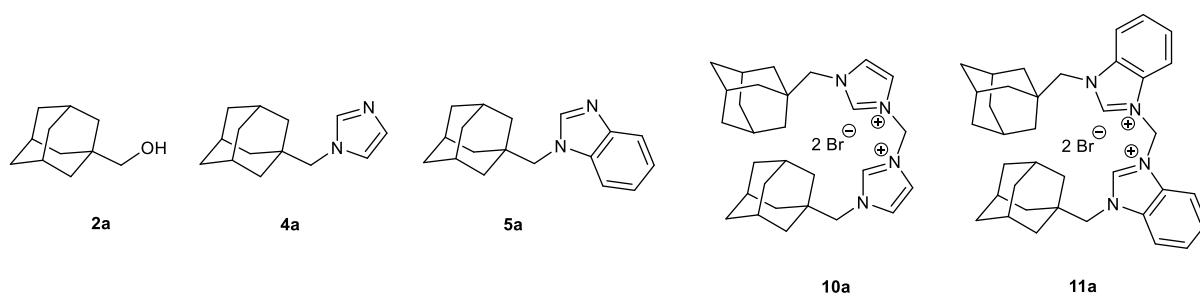
**Sloupcová chromatografie** byla prováděna na silikagelu 60–200  $\mu\text{m}$  od firmy VWR Chemicals.

Rozpouštědla diethylether (DEE), dichlormethan (DCM), dimethylformamid (DMF), tetrahydrofuran (THF), toluen, ethanol a benzen použité k syntézám či k čištění surových produktů byla před použitím čištěna a sušena destilací nad sodíkem (DEE, THF, benzen, toluen), P<sub>4</sub>O<sub>10</sub> (DCM) nebo MS 4A (DMF) pod argonovou atmosférou.

Deuteriem značené sloučeniny LiAlD<sub>4</sub> (96 atom % D), CD<sub>2</sub>Br<sub>2</sub> (99 atom % D), DCl v D<sub>2</sub>O (35 wt. %, 99 atom % D), D<sub>2</sub>O (99,9 atom % D), [D<sub>4</sub>]methanol (99,8 atom % D), CD<sub>3</sub>CN (99,8 atom % D), a dále NaH (60%), 1,3,5-cykloheptatrien, diethylaluminium-chlorid 25% toluenový roztok, chlorid titaničitý, pentan-2,4-dion, 6-bromhexanová kyselina, 8-bromoktanová kyselina, 11-bromundekanová kyselina, 6-bromhexanoylchlorid, dimethylamin hydrochlorid (99%), THF·BH<sub>3</sub> (1 mol·dm<sup>-3</sup> roztok v tetrahydrofuranu), thionylbromid byly zakoupeny od firmy Sigma-Aldrich a nebyly dále upravovány.

Thionylchlorid byl pořízen od firmy Sigma-Aldrich a byl před použitím vždy predestilován.

Při syntéze značených bis(benz)imidazoliových solí byly použity neznačené deriváty adamantanu (Obrázek 26) **2a**, **4a**, **5a**, **10a**, **11a**, které byly syntetizovány v rámci diplomové práce.<sup>127</sup>



**Obrázek 26:** Dříve připravené deriváty adamantanu použité v této práci.

## 9 PŘÍPRAVA VÝCHOZÍCH SLOUČENIN

### 1-(Brommethyl)adamantan (1)

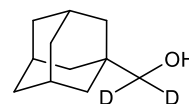
Titulní sloučenina byla připravena dle mírně modifikované metody popsané v literatuře.<sup>128</sup> Do baňky o objemu 25 cm<sup>3</sup> obsahující 1-adamantylmethanol (**2a**) 200 mg (1,20 mmol) bylo pod argonovou atmosférou, při laboratorní teplotě přidáno 3 cm<sup>3</sup> dichlormethanu (DCM) a po následném rozpuštění výchozí sloučeniny bylo přidáno 381,4 mg (1,15 mmol) tetrabrommethanu. Reakční směs byla chlazená v ledové lázni na 0 °C, a při této teplotě bylo do vzniklého roztoku přidáno po malých dávkách (vždy po rozpuštění předchozí dávky) celkem 492,2 mg (1,88 mmol) trifenyfosfinu. Reakce byla míchána při 20 °C, pod argonovou atmosférou. Konec reakce byl po 8 h detekován metodou GC-MS jako spotřebování výchozího alkoholu. Reakční směs byla zfiltrována a pevný podíl byl promyt studeným petroletherem 3×5 cm<sup>3</sup>. Filtrát byl zahuštěn na vakuové odparce a surový produkt byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie na silikagelu a mobilní fází CHCl<sub>3</sub>:MeOH (8:1, v:v). Požadovaný produkt byl získán ve formě bezbarvého krystalického prášku ve výtěžku 247,2 mg (90 %),  $T_f=34-36$  °C.

GC-MS ( $t_R=12,4$  min) m/z(%): 41(9), 67(6), 77(6), 79(15), 91(7), 93(14), 107(8), 135(100), 136(11), 149(5), 228(1), 230(1).

### 9.1 Příprava deuterovaných sloučenin

#### 1-Adamantyl[D]methanol (2)

Titulní látka byla připravena mírně modifikovaným způsobem popsaným v literatuře.<sup>129</sup> Do trojhrdlé baňky (500 cm<sup>3</sup>) propláchnuté argonem, obsahující 100 cm<sup>3</sup> diethyletheru (DEE) byl během 30 min přidán po malých dávkách 1,0 g (23,8 mmol) LiAlD<sub>4</sub>. Během 20 min, kdy byla vzniklá suspenze chlazená směsí voda/led, bylo přidáno 4,3 g (23,86 mmol) adamantan-1-karboxylové kyseliny. Po přidavku všech reaktantů byla směs míchána při

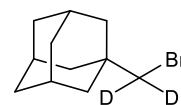


20 °C po dobu 3 h a následně refluxována 8 h. Po spotřebování výchozí kyseliny, které bylo detekováno pomocí GC-MS byla reakční směs vychlazena na laboratorní teplotu. Poté bylo opatrně přidáno 7,5 cm<sup>3</sup> H<sub>2</sub>O, 7,5 cm<sup>3</sup> 15% roztoku hydroxidu sodného a 22,5 cm<sup>3</sup> H<sub>2</sub>O v uvedeném pořadí. Filtrát byl promyt 4×20 cm<sup>3</sup> roztoku K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,16 mol·dm<sup>-3</sup>) a sušen nad Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Surový produkt byl získán v podobě bezbarvého krystalického prášku odpařením rozpouštědla ve vakuu. Čistá titulní látka byla získána krystalizací z hexanu v podobě bezbarvých jehlic ve výtěžku 3,4 g (85 %), *T*<sub>f</sub>=91–96 °C.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ=1,45 (s, 1H); 1,56–1,53 (m, 6H); 1,65–1,76 (m, 6H); 2,01 (s, 3H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ=28,5; 34,6; 37,5; 39,3 ppm. GC-MS (*t*<sub>R</sub>=11,7 min) *m/z*(%): 41(8), 67(8), 77(7), 79(24), 81(6), 93(19), 107(11), 135(100), 136(11), 168(5). IR (KBr): 580 (w), 654 (w), 693 (w), 757 (w), 814 (w), 826 (w), 896 (w), 910 (w), 940 (w), 974 (s), 985 (s), 1042 (m), 10054 (m), 1089 (s), 1107 (s), 1185 (s), 1266 (w), 1292 (w), 1316 (m), 1343 (m), 1363 (s), 1449 (m), 2067 (m), 2116 (w), 2186 (m), 2654 (w), 2676 (w), 2844 (s), 2897 (s), 3227 (sb) cm<sup>-1</sup>.

### 1-(Brom[D]methyl)adamantan (3)

Do baňky o objemu 50 cm<sup>3</sup> obsahující 1,2 g (7,1 mmol) sloučeniny **2** bylo pod argonovou atmosférou, při laboratorní teplotě přidáno 2,2 g (6,6 mmol) tetrabrommethanu a 10 cm<sup>3</sup> DCM. Reakční směs byla chlazena v ledové lázni na 0 °C, a při této teplotě bylo do vzniklého roztoku přidáno po malých dávkách (vždy po rozpuštění předchozí dávky) celkem 2,8 g (10,68 mmol) trifenylofosfinu. Reakce byla míchána při 20 °C, pod argonovou atmosférou. Konec reakce byl po 8 h detekován metodou GC-MS jako spotřebování výchozího alkoholu **2**. Reakční směs byla zfiltrována a pevný podíl byl promyt studeným petroletherem. Filtrát byl zahuštěn na vakuové odparce a surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu s mobilní fází

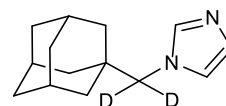


CHCl<sub>3</sub>:MeOH (8:1, v:v). Požadovaný produkt byl získán ve formě bezbarvého krystalického prášku ve výtěžku 140 mg (85 %);  $T_f=36-42$  °C.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta=1,57$  (m, 6H); 1,62–1,72 (m, 6H); 2,01 (s, 3H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta=28,6$ ; 33,6; 37,0; 40,9; 47,8 (p, <sup>1</sup>J<sub>DC</sub>=25 Hz) ppm. GC-MS ( $t_R=12,4$  min)  $m/z(\%)$ : 41(8), 67(7), 7 (5), 79(18), 81(6), 93(20), 107(10), 135(100), 136(11), 151(6) 231(1). IR (KBr): 546 (w), 592 (m), 646 (w), 704 (w), 788 (w), 837 (w), 810 (w), 886 (w), 932 (m), 950 (m), 977(m), 1099 (w), 111 (w), 1181 (m), 1262 (w), 1317 (w), 1342 (m), 1361 (w), 1449 (m), 1472 (m), 2670 (w), 2847 (s), 2906 (s), 3448 (w) cm<sup>-1</sup>.

### 1-(1-Adamantyl[D]methyl)-1H-imidazol (4)

Do baňky o objemu 50 cm<sup>3</sup> obsahující 15 cm<sup>3</sup> bezvodého DMF bylo přidáno 164 mg (2,41 mmol) 1H-imidazolu. Do vzniklého roztoku byl po částech přidán hydrid sodný 198,7 mg (8,28 mmol), přičemž bylo pozorováno mírné pění reakční směsi. Poté bylo do reakční směsi přidáno 429 mg (1,85 mmol) látky **3**. Reakce byla prováděna pod argonovou atmosférou při teplotě 80–90 °C. Po 20 min byla pozorována změna barvy reakční směsi, za vzniku žlutého roztoku. Průběh reakce byl monitorován GC-MS. Po spotřebování výchozího bromidu **3** (cca 100 h), byla reakční směs nalita na ledovou tříšť, která byla po rozpuštění extrahována 15×10 cm<sup>3</sup> ethyl-acetátu (AcOEt). Spojené organické podíly byly následně promyty 3×10 cm<sup>3</sup> 5% NaOH, 3×10 cm<sup>3</sup> nasyceným roztokem NaCl a sušeny nad Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Po odpaření na rotační vakuové odparce byl získán surový produkt, který byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie na silikagelu s mobilní fází PE:AcOEt (1:1, v:v). Byla získána požadovaná látka ve formě bezbarvého krystalického prášku ve výtěžku 345 mg (85 %);  $T_f=135-136$  °C.

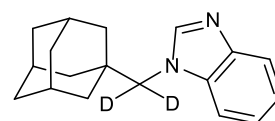


<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta=1,48-1,49$  (m, 6H); 1,59–1,61 (m, 3H); 1,72–1,75 (m, 3H); 2,03 (s, 3H); 6,61 (s, 1H); 7,12 (s, 1H); 7,90 (s, 1H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta = 28,1; 33,9; 36,6; 40,2; (t, {}^1J_{DC}=41 \text{ Hz}); 120,9; 127,5; 137,9 \text{ ppm}$ . GC-MS ( $t_R=15,4 \text{ min}$ )  $m/z(\%)$ : 41(12), 53(5), 55(10), 56(5), 67(12), 69(5), 77(10), 79(32), 80(6), 80(6), 81(12), 81(12), 83(6), 91(5), 92(31), 94(5), 107(18), 135(100), 136(11), 191(36), 192(5), 218(20). IR (KBr): 618 (m), 664 (m), 709 (m), 764 (m), 817 (m), 876 (w), 890 (w), 910 (m), 976 (w), 1004 (m), 1085 (m), 1071 (m), 1119 (m), 1231 (s), 1280 (s), 1317 (w), 1342 (m), 1360 (w), 1450 (w), 1475 (w), 1450 (w), 1495 (s), 2842 (s), 2901 (s), 3103 (m), 3127 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

### 1-(1-Adamantyl[D]methyl)-1H-benzimidazol (5)

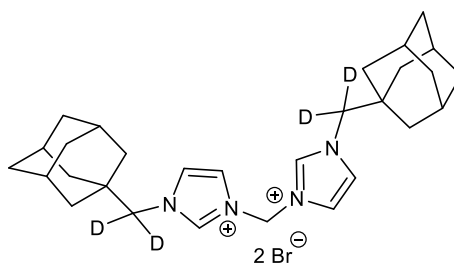
Titulní látka byla získána analogickým postupem jako předchozí sloučenina **4** z výchozích navážek 275,9 mg (2,33 mmol) 1H-benzimidazolu, 195,3 mg (8,13 mmol) hydridu sodného a 450 mg (1,95 mmol) sloučeniny **3**. Po 80 h byl výchozí bromid **3** spotřebován (monitorováno metodou GC-MS) a reakce byla ukončena. Rozpouštědlo bylo odpařeno a surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu s mobilní fází PE:AcOEt (1:1, v:v). Požadovaná látka byla získána ve formě bezbarvého krystalického prášku ve výtěžku 409,9 mg (78 %);  $T_f=217-219 \text{ }^\circ\text{C}$ .



${}^1\text{H NMR (CDCl}_3)$ :  $\delta=1,59-1,61 \text{ (m, 9H)}; 1,71-1,74 \text{ (3, 3H)}; 2,03 \text{ (s, 3H)}; 7,46-7,48 \text{ (m, 2H)}; 7,53-7,55 \text{ (m, 1H)}; 7,67-7,99 \text{ (m, 1H)}; 8,79 \text{ (s, 1H)}$  ppm.  ${}^{13}\text{C NMR (CDCl}_3)$ :  $\delta = 28,1; 35,2; 36,5; 56,7 \text{ (p, } {}^1J_{DC}=91 \text{ Hz)}; 68,2; 77,0; 110,7; 119,7; 122,1; 123,2; 143,7 \text{ ppm}$ . GC-MS ( $t_R=24,0 \text{ min}$ )  $m/z(\%)$ : 41(18), 43(9), 53(5), 55(11), 57(9), 67(12), 77(12), 78(13), 79(29), 81(10), 91(9), 93(27), 105(5), 107(13), 133(11), 135(100), 136(11), 149(12), 268(23). IR (KBr): 559 (w), 637 (w), 702 (w), 714 (w), 759 (w), 745 (s), 878 (w), 910 (w), 1000 (w), 1021 (w), 1021 (w), 1058 (w), 1095 (w), 1119 (w), 1196 (m), 1240 (s), 1254 (m), 1286 (m), 1340 (m), 1328 (s), 1373 (w), 1458 (m), 1487 (s), 1586 (w), 1609 (w), 1736 (w), 2850 (s), 2903 (s), 2917 (s), 3052 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

### Bis{3-[1-(1-adamantyl[D]methyl)imidazolio]}methan dibromid (6)

Do vyžíhané 25 cm<sup>3</sup> baňky bylo naváženo 100 mg (0,46 mmol) sloučeniny **4** a přidáno 0,4 cm<sup>3</sup> (5,68 mmol) dibrommethanu. Reakční směs byla míchána pod argonovou atmosférou, v teplotním rozmezí 70–80 °C, po dobu 100 h.



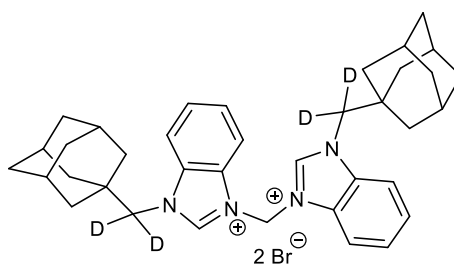
Průběh reakce byl monitorován metodou TLC (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) CHCl<sub>3</sub>:MeOH (6:1, v:v). Po spotřebování výchozí látky **4**, reakce byla ukončena přidavkem 1 cm<sup>3</sup> THF, přičemž došlo k vysrážení pevného podílu, který byl převeden do centrifugační zkumavky a promýván THF (20×1,5 cm<sup>3</sup>). Disperze byla převedena do baňky a přebytečné rozpouštědlo bylo odpařeno na rotační vakuové odparce. Po odpaření byl získán bezbarvý prášek. Z důvodů přítomných nečistot, které byly detekovány pomocí NMR, bylo přistoupeno k přidavnému čištění pomocí sloupcové chromatografie na Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> s mobilní fází CHCl<sub>3</sub>:MeOH (6:1, v:v). Čistý produkt ve formě bezbarvého prášku byl získána ve výtěžku 94 mg (67 %); *T*<sub>i</sub> > 250 °C.

ESI-MS: 449,4; 299,3; 225,3; 151,3 m/z. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ=1,47 (s, 12H); 1,54–1,69 (m, 12H); 1,97 (s, 6H); 6,68 (s, 2H); 7,78 (s, 2H); 8,02 (s, 2H); 9,40 (s, 2H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ=27,8; 33,5; 36,4; broad multiplet 59,9 (relativně k DMSO 81 ppm); 58,8; 59,9; 119,8; 112,1; 122,8; 125,2; 125,6; 138,4 ppm. IR (KBr): 591 (w), 639 (w), 683 (w), 735 (w), 768 (w), 834 (w), 1005 (w), 1046 (w), 1110 (w), 1144 (m), 1155 (m), 1181 (m), 1285 (m), 1343 (w), 1408 (w), 1453 (w), 1545 (m), 1560 (w), 2837 (m), 2903 (s), 2981 (w), 3021 (m), 3064 (m), 3123 (w), 3424 (wb) cm<sup>-1</sup>.



### Bis{3-[1-(1-adamantyl[D]methyl)benzimidazolio]}methan dibromid (7)

Do vyžíhané baňky o objemu 25 cm<sup>3</sup> bylo naváženo 200 mg (0,75 mmol) sloučeniny **5** a přidáno 0,8 cm<sup>3</sup> (11,4 mmol) dibrommethanu. Reakční směs byla míchána pod argonovou atmosférou, v teplotním rozmezí 70–

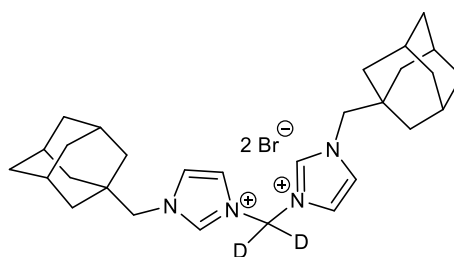


80 °C, po dobu 75 h. Po spotřebování výchozí látky **5**, reakce byla ukončena přidáním 1 cm<sup>3</sup> THF, přičemž došlo k vysrážení pevného podílu, který byl převeden do centrifugační zkumavky a promýván čerstvě predestilovaným THF (20×1,5 cm<sup>3</sup>). Disperze byla převedena do baňky a přebytečné rozpouštědlo bylo odpařeno na rotační vakuové odparce. Po odpaření přebytečného rozpouštědla byla získána čistá titulní látka ve formě bezbarvého prášku ve výtěžku 213 mg (80 %);  $T_f=242-245$  °C.

ESI-MS: 629,4/631,4; 549,4; 399,3; 275,3; 151,2 m/z. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta=1,53-1,67$  (m, 24H); 1,95 (s, 6H); 7,54 (s, 2H); 7,73 (m, 4H); 8,19–8,21 (m, 2H), 8,50–8,52 (m, 2H); 10,53 (s, 2H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta=27,4; 34,2; 35,8; 38,9; 55,3; 56,8; 113,7; 114,7; 127,0; 127,1; 130,0; 132,5; 144$  ppm. IR (KBr): 517 (w), 560 (w), 640 (w), 701 (w), 744 (m), 774 (m), 996 (w), 1039 (w), 1069 (w), 1131 (w), 1203 (w), 1265 (w), 1322 (w), 1348 (w), 1372 (w), 1413 (w), 1448 (w), 1475 (w), 1552 (m), 1605 (w), 2842 (s), 2899 (s), 3007 (m), 3095 (w), 3424 (wb) cm<sup>-1</sup>.

### Bis{3-[1-(1-adamantylmethyl)imidazolio]}[D]methan dibromid (8)

Do vyžíhané baňky o objemu 25 cm<sup>3</sup> bylo naváženo 260 mg (1,20 mmol) sloučeniny **4a** a přidáno 1 cm<sup>3</sup> (14,2 mmol) CD<sub>2</sub>Br<sub>2</sub>. Reakční směs byla míchána pod argonovou atmosférou, v teplotním rozmezí 80–90 °C. Reakce byla

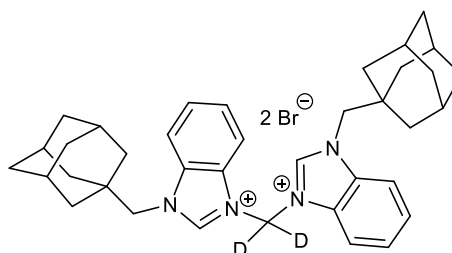


monitorována pomocí TLC ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ ) s mobilní fází  $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$  (8:1, v:v). Po 24 h byla veškerá výchozí látka **4a** spotřebována.  $\text{CD}_2\text{Br}_2$  byl z reakční směsi recyklován destilací za vakua (33 torr,  $-27\text{ }^\circ\text{C}$ ) do předlohy chlazené kapalným dusíkem. Surová směs byla převedena do centrifugační zkumavky a pevný podíl byl proplachován čerstvě predestilovaným THF ( $20 \times 1,5\text{ cm}^3$ ). Z důvodů přítomných nečistot, které byly detekovány pomocí NMR, bylo přistoupeno k dočištění pomocí sloupcové chromatografie na  $\text{Al}_2\text{O}_3$  s mobilní fází  $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$  (8:1, v:v). Výtěžek titulní látky byl 354 mg (97 %).  $T_f > 250\text{ }^\circ\text{C}$ .

ESI-MS :527,4/529,4; 446,4; 299,3; 224,3; 149,3 m/z.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}:\text{DMSO}-d_6$ , 1:1 (v:v)): MHz):  $\delta=1,32$  (s, 12H); 1,42–1,58 (m, 12H); 1,85 (s, 6H); 3,84 (s, 4H); 7,50–7,75 (m, 2H); 7,75–7,76 (s, 2H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}:\text{DMSO}-d_6$ , 1:1 (v:v), 126 MHz):  $\delta=28,7$ ; 34,5; 37,1; 40,1; 59,6; 62,4; 122,6; 126,6; 138,6 ppm. IR (KBr): 607 (w), 644 (w), 172 (w), 730 (m), 750 (m), 922 (w), 975 (w), 1033 (w), 1102 (m), 1135 (m), 1180 (s), 1274 (w), 1322 (w), 1375 (w), 1441 (m), 1551 (m), 1572 (m), 1633 (w), 2835 (s), 2900 (s), 3027 (m), 3064 (m), 3116 (w), 3427 (wb)  $\text{cm}^{-1}$ .

### Bis{3-[1-(1-adamantylmethyl)benzimidazolio]}[D]methan dibromid (**9**)

Sloučenina **9** byla získána analogickým postupem jako předchozí bisimidazoliová sůl **8** z výchozích navážek 318,7 mg (1,20 mmol) 1-(1-adamantylmethyl)-1*H*-benzimidazolu (**5a**) a  $1\text{ cm}^3$  (14,2 mmol)  $\text{CD}_2\text{Br}_2$ . Reakční směs



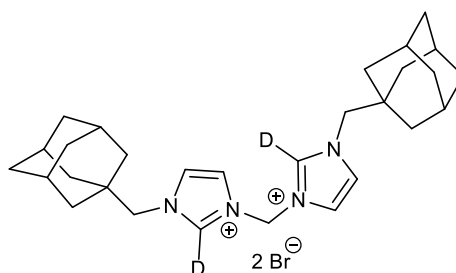
byla míchána pod argonovou atmosférou, v teplotním rozmezí  $80\text{--}90\text{ }^\circ\text{C}$  a její průběh byl monitorován pomocí TLC ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ ) s mobilní fází  $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$  (8:1, v:v). Po 24 h byla reakce ukončena,  $\text{CD}_2\text{Br}_2$  byl z reakční směsi recyklován destilací za vakua (33 torr,  $-27\text{ }^\circ\text{C}$ ). Surová směs byla převedena do centrifugační zkumavky pevný podíl byl proplachován čerstvě predestilovaným THF ( $20 \times 1,5\text{ cm}^3$ ).

Po odpaření přebytečného rozpouštědla byl získán bezbarvý prášek ve výtěžku 408 mg (96 %);  $T_f=255-256\text{ }^\circ\text{C}$ .

ESI-MS: 527,4/629,4; 547,5; 399,4; 274,3; 149,3 m/z.  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta=1,53-1,67$  (m, 24 H); 1,15 (s, 6H); 2,14 (s, 4H); 1,73 (s, 4H); 8,20–8,21 (s, 2H); 8,50–8,52 (s, 2H); 10,54 (s, 2H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta=27,4$ ; 34,4; 35,8; 38,1; 57,4; 113,7; 114,7; 127,0; 127,1; 130,0; 132,5; 144,3 ppm. IR (KBr): 506 (w), 538 (w), 567 (w), 612 (w), 714 (w), 751 (s), 767 (s), 903 (w), 643 (w), 1004 (w), 1082 (m), 1131 (w), 1134 (m), 1197 (w), 1270 (m), 1348 (m), 1417 (m), 1454 (m), 1474 (m), 1482 (m), 1552 (s), 1560 (m), 1609 (w), 2844 (s), 2904 (s), 2962 (w), 3011 (w), 3125 (w), 3395 (s), 3444 (mb)  $\text{cm}^{-1}$ .

### Bis{3-[1-(1-adamantylmethyl)[2-D]imidazolio]}methan dibromid (10)

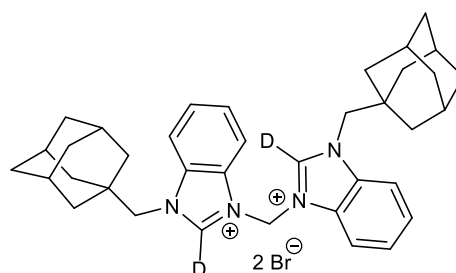
Titulní látka byla připravena *in situ* z výchozí sloučeniny **10a**, která byla rozpuštěna ve směsi rozpouštědel  $\text{D}_2\text{O}:\text{CD}_3\text{OD}$  (1:1, v:v) a poté ihned měřena metodou ESI-MS.



ESI-MS: 527,3/529,3; 446,4; 299,3; 224,3; 149,3 m/z.

### Bis{3-[1-(1-adamantylmethyl)[2-D]benzimidazolio]}methan dibromid (11)

Titulní látka byla připravena jako předchozí *in situ*. Výchozí sloučenina **11a** byla rozpuštěna ve směsi rozpouštědel  $\text{D}_2\text{O}:\text{CD}_3\text{CN}$  (1:1, v:v) a poté ihned měřena metodou ESI-MS.



ESI-MS: 627,4/629,4; 546,5; 399,4; 274,3; 149,3 m/z.

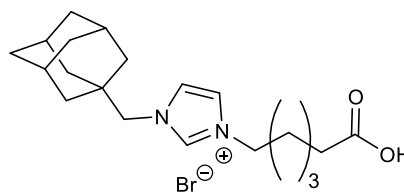
## 9.2 Reakce 1-(1-Adamantylmethyl)-1*H*-(benz)imidazolu s karboxylovými kyselinami

### Obecný postup přípravy

Příslušná  $\omega$ -bromkarboxylová kyselina (1,5 ekvivalentu) byla ponechána reagovat s 1-(1-adamantylmethyl)-1*H*-imidazolem (**4a**) respektive 1-(1-adamantylmethyl)-1*H*-benzimidazolem (**5a**) (1 ekvivalent) v DMF, při teplotě 70–80 °C pod ochrannou argonovou atmosférou po dobu cca 48 h. Z reakční směsi byl většinový podíl DMF odpařen na vakuové rotační odparce. Poté byl k reakční směsi přidán 1 cm<sup>3</sup> DEE a došlo k vysrážení pevného podílu, který byl převeden do centrifugační zkumavky a promýván diethyletherem (20×1,5 cm<sup>3</sup>) při 40 000 ot·min<sup>-1</sup> po dobu 3 min. Supernatant byl odebírán, bezbarvá sraženina byla převedena do baňky a rozpouštědlo bylo odpařeno na rotační vakuové odparce. Surová směs byla poté čištěna sloupcovou chromatografií na silikagelu. V případě imidazoliových derivátů karboxylových kyselin byla použita mobilní fáze CHCl<sub>3</sub>:MeOH (5:1, v:v), benzimidazoliové deriváty karboxylových kyselin byly čištěny mobilní fází CHCl<sub>3</sub>:MeOH (8:1, v:v). Čistý produkt byl poté sušen ve vakuu.

### 1-(1-Adamantylmethyl)-3-(5-karboxypentan-1-yl)imidazolium bromid (**12**)

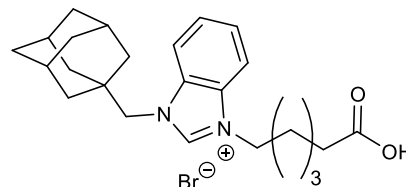
Látka **12** byla připravena dle obecného postupu z 1,07 g (5,49 mmol) 6-bromhexanové kyseliny a 788,77 mg (3,64 mmol) 1-(1-adamantylmethyl)-1*H*-imidazolu (**4a**). Po spotřebování výchozí látky **4a** byla reakce po 48 h ukončena. Čistá sloučenina **12** byla získána v podobě bezbarvého krystalického prášku ve výtěžku 1,12 g (75 %);  $T_f=138-140$  °C.



ESI-MS: 559,4; 445,3; 331,3; 217,1 m/z.  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta=1,18\text{--}1,25$  (m, 2H); 1,42–1,43 (m, 6H); 1,48–1,55 (překryté m, 5H); 1,65–1,67 (m, 3H); 1,78–1,84 (m, 2H); 1,95 (m, 3H); 2,20 (t,  $J=7,4$  Hz, 2H); 3,91 (s, 2H); 4,21 (t,  $J=7,1$  Hz, 2H); 7,70 (m, 1H); 7,85 (m, 1H); 9,22 (s, 1H); 12,03 (s, 1H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta=23,7$ ; 25,0; 27,4; 29,0; 33,2; 33,4; 36,0; 39,0; 48,6; 59,8; 121,9; 124,2; 136,6; 174,3 ppm. IR (KBr): 644 (m), 669 (w), 763 (m), 808 (w), 843 (w), 882 (w), 1168 (s), 1235 (w), 1400 (m), 1454 (m), 1466 (m), 1561 (m), 1722 (s), 2847 (s), 2904 (s), 3021 (m), 3113 (m), 3631 (w), 3713 (w), 3752 (w), 3823 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

### 1-(1-Adamantylmethyl)-3-(5-karboxypentan-1-yl)benzimidazolium bromid (**13**)

Látka **13** byla připravena dle obecného postupu z 865,9 mg (4,44 mmol) 6-bromhexanové kyseliny a 951,0 mg (3,57 mmol) 1-(1-adamantylmethyl)-

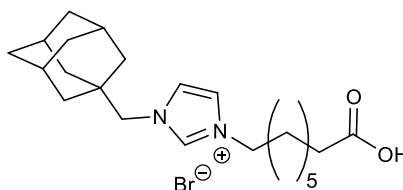


1*H*-benzimidazolu (**5a**). Po spotřebování výchozí látky **5a** byla reakce ukončena. Čistá sloučenina **13** byla získána v podobě bezbarvého krystalického prášku ve výtěžku 1,32 g (80 %);  $T_f=179\text{--}182$  °C.

ESI-MS: 495,4; 381,3 m/z.  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta=1,28\text{--}1,34$  (m, 2H); 1,52–1,63 (m, 14 H); 1,92–1,94 (m, 5H); 2,16–2,19 (m, 2H); 4,28 (s, 2H); 4,55–4,58 (m, 2H); 7,64–7,68 (m, 2H); 8,11–8,19 (m, 2H); 9,95 (s, 1H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta=23,8$ ; 25,2; 27,4; 28,2; 33,5; 34,4; 35,9; 39,1; 46,5; 57,1; 113,6; 114,4; 126,3; 126,4; 130,6; 132,5; 142,8; 174,3 ppm. IR (KBr): 539 (m), 579 (w), 759 (s), 903 (w), 936 (w), 1017 (w), 1036 (w), 1106 (w), 1180 (m), 1167 (m), 1180 (m), 1205 (m), 1263 (m), 1280 (w), 1304 (w), 1386 (w), 1428 (m), 1455 (m), 1470 (m), 1559 (m), 1612 (w), 1720 (s), 2847 (s), 2910 (s), 3063 (bs), 3128 (m), 3363 (s)  $\text{cm}^{-1}$ .

**1-(1-Adamantylmethyl)-3-(5-karboxyheptan-1-yl)imidazolium bromid (14)**

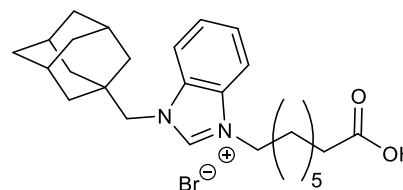
Látka **14** byla připravena dle obecného postupu z 406,5 mg (1,82 mmol) 8-bromoktanové kyseliny a 259 mg (1,20 mmol) 1-(1-adamantylmethyl)-1*H*-imidazolu (**4a**). Po spotřebování výchozí látky **4a** byla reakce ukončena. Čistá sloučenina **14** byla získána v podobě bezbarvého krystalického prášku ve výtěžku 450 mg (85 %);  $T_f=68-70$  °C.



ESI-MS: 381, 3; 359,3 m/z.  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ /CDCl $_3$ , 1:1 (v:v)):  $\delta=1,11$  (m, 6H); 1,28–1,36 (m, 11H); 1,46–1,49 (m, 3H); 1,67–1,70 (m, 2H); 1,78 (m, 3H); 1,99–2,02 (m, 2H); 3,76 (s, 2H); 4,09–4,12 (m, 2H); 7,15 (s, 1H); 7,37 (s, 1H); 9,72 (s, 1H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (CDCl $_3$ ):  $\delta=23,9$ ; 25,2; 27,2; 27,8; 28,1; 29,4; 33,2; 33,4; 34,1; 35,7; 39,1; 49,2; 60,7; 121,1; 123,3; 136,7; 174,9 ppm. IR (KBr): 642 (m), 722 (m), 748 (m), 889 (w), 1023 (w), 1099 (m), 1137 (m), 1165 (s), 1178 (s), 1219 (m), 1260 (m), 1357 (m), 1397 (m), 1454 (m), 1470 (m), 1560 (m), 1715 (s), 2847 (s), 2904 (s), 3106 (m), 3420 (mb)  $\text{cm}^{-1}$ .

**1-(1-Adamantylmethyl)-3-(5-karboxyheptan-1-yl)benzimidazolium bromid (15)**

Látka **16** byla připravena dle obecného postupu z 303,8 mg (1,36 mmol) 8-bromoktanové kyseliny a 238,6 mg (0,90 mmol) 1-(1-adamantylmethyl)-1*H*-benzimidazolu (**5a**). Po spotřebování výchozí látky **5a** byla reakce ukončena. Čistá sloučenina **15** byla získána v podobě bezbarvého krystalického prášku ve výtěžku 395 mg (91 %);  $T_f=79-82$  °C.

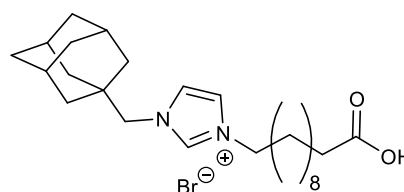


ESI-MS: 447,3; 431,3; 409,3 m/z.  $^1\text{H}$  NMR (CDCl $_3$ ):  $\delta=1,33-1,34$  (m, 2H); 1,40–1,41 (m, 4H); 1,57–1,61 (m, 11H); 1,67–1,70 (m, 3H); 2,01 (m, 3H); 2,04–

2,09 (m, 2H); 2,30–2,33 (m, 2H); 4,32 (s, 2H); 4,66–4,69 (m, 2H); 7,62–7,67 (m, 2H); 7,74–7,79 (m, 2H), 10,72 (s, 1H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=24,6$ ; 26,2; 28,1; 28,4; 28,6; 29,3; 34,2; 35,0; 35,3; 36,4; 40,5; 47,8; 58,8; 113,3; 114,2; 127,2; 127,3; 131,1; 132,9; 143,3; 177,2 ppm. IR (KBr): 428 (w), 572 (w), 611 (w), 761 (m), 854 (w), 1019 (w), 1112 (w), 1157 (s), 1170 (s), 1207 (m), 1239 (w), 1280 (w), 1386 (w), 1457 (w), 1558 (m), 1121 (s), 2783 (w), 2847 (m), 2908 (s), 2825 (s), 3022 (w), 3081 (w), 3136 (w), 3416 (wb)  $\text{cm}^{-1}$ .

### 1-(1-Adamantylmethyl)-3-(5-karboxydekan-1-yl)imidazolium bromid (16)

Látka **16** byla připravena dle obecného postupu z 1,50 g (5,66 mmol) 11-bromundekanové kyseliny a 810,9 mg (3,75 mmol) 1-(1-adamantylmethyl)-1*H*-imidazolu (**4a**). Po spotřebování výchozí

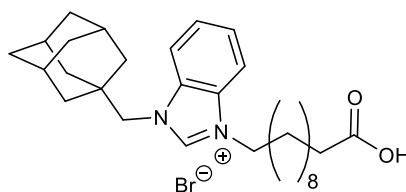


látky **4a** byla reakce ukončena. Čistá sloučenina **16** byla získána v podobě bezbarvého krystalického prášku ve výtěžku 1,23 g (68 %);  $T_f=154$ – $155$  °C.

ESI-MS: 423,3; 401,3 m/z.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=0,94$ – $0,99$  (m, 12H); 1,19–1,28 (m, 11H); 1,39–1,41 (m, 3H); 1,58–1,60 (m, 2H); 1,70 (m, 3H); 1,90–1,93 (m, 2H); 3,66 (s, 2H); 3,99–4,02 (m, 2H); 7,11 (s, 1H); 7,30 (s, 1H); 9,57 (s, 1H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=24,0$ ; 25,2; 27,0; 27,9; 28,1; 28,2; 28,3; 28,3; 29,3; 33,0; 33,4; 35,4; 38,8; 49,0; 60,4; 121,0; 123,1; 137,2; 174,9 ppm. IR (KBr): 641 (m), 721 (w), 748 (m), 827 (m), 877 (w), 1098 (w), 1174 (m), 1204 (m), 1236 (w), 1316 (w), 1454 (m), 1470 (m), 1559 (m), 1716 (m), 2848 (s), 2918 (s), 3108 (w), 3429 (mb)  $\text{cm}^{-1}$ .

## 1-(1-adamantylmethyl)-3-(5-karboxydekan-1-yl)benzimidazolium bromid (17)

Látka **17** byla připravena dle obecného postupu z 1,05 g (3,96 mmol) 11-bromundekanové kyseliny a 670 mg (2,52 mmol) 1-(1-adamantylmethyl)-1*H*-benzimidazolu (**5a**). Po spotřebování výchozí látky **5a** byla reakce ukončena. Čistá sloučenina **17** byla získána v podobě bezbarvého krystalického prášku ve výtěžku 320 mg (90 %);  $T_f=150-152$  °C.

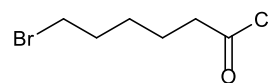


ESI-MS: 473,3; 451,4 m/z.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=1,23-1,29$  (m, 7H); 1,32–1,40 (m, 4H); 1,56–1,61 (m, 9H); 1,67–1,69 (m, 3H); 2,00 (s, 3H); 2,04–2,08 (m, 2H); 2,28–2,31 (m, 2H); 4,32 (s, 2H); 4,65–4,68 (m, 2H); 7,62–7,66 (m, 2H); 7,73–7,75 (m, 2H); 10,76 (s, 1H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=24,8$ ; 26,6; 28,1; 28,9; 28,9; 28,98; 29,1; 29,2; 34,2; 34,9; 35,2; 36,4; 40,5; 47,9; 58,8; 66,0; 113,2; 114,1; 127,1; 127,2; 131,1; 132,9; 143,4; 177,8 ppm. IR (KBr): 627 (w), 770 (s), 976 (w), 868 (w), 976 (w), 1205 (m), 1345 (w), 1431 (w), 1430 (m), 1559 (m), 1720 (s), 2850 (s), 2907 (s), 3028 (m), 3047 (m), 3139 (m), 3375 (sb)  $\text{cm}^{-1}$ .

### 9.3 Příprava sloučenin vedoucích k aminoderivátům derivátům adamantylmethyl(benz)imidazolia

#### 6-Bromhexanoylchlorid (18)

Titulní látka byla připravena dříve popsáním postupem.<sup>130</sup>



Originální lavička s 6-bromhexanovou kyselinou byla temperována na vodní lázni při cca 35 °C ( $T_f=32-34$  °C). Do předem vyžíhané a argonem propláchnuté reakční baňky (100  $\text{cm}^3$ ) bylo odpipetováno 7  $\text{cm}^3$  (51,7 mmol) 6-bromhexanové kyseliny a 26  $\text{cm}^3$   $\text{SOCl}_2$ . Reakční směs byla nejprve míchána 2 h při 40 °C a poté refluxována 3 h. Konec reakce byl detekován metodou GC-MS jako spotřebování výchozí 6-bromhexanové kyseliny. Přebytný thionylchlorid byl z reakční směsi

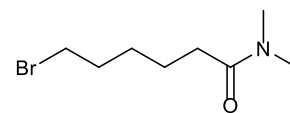


odstraněn vakuovou destilací, a surový produkt byl následně vakuově predestilován (6 torr,  $T_v=95-96$  °C). Čistá titulní látka byla získána v podobě nažloutlého oleje ve výtěžku 6,76 g (61 %).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=1,48-1,52$  (m, 2H);  $1,71-1,74$  (m, 2 H);  $1,83-1,88$  (m, 2H);  $2,89-2,92$  (m, 2H);  $3,38-3,40$  (m, 2H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=24,2$ ;  $26,9$ ;  $32,2$ ;  $33,1$ ;  $46,8$ ;  $173,5$  ppm. GC-MS ( $t_R=10,9$  min)  $m/z(\%)$ :  $41(39)$ ,  $42(16)$ ,  $43(14)$ ,  $45(12)$ ,  $55(16)$ ,  $60(19)$ ,  $61(11)$ ,  $69(53)$ ,  $70(21)$ ,  $73(17)$ ,  $88(100)$ ,  $89(5)$ ,  $97(12)$ ,  $101(11)$ ,  $115(16)$ ,  $177(9)$ .

### ***N,N*-Dimethyl-6-bromhexanamid (19)**

Titulní látka byla připravena dříve popsáním, mírně modifikovaným postupem.<sup>131</sup> Baňka o objemu  $100\text{ cm}^3$  s  $13\text{ cm}^3$  DCM, chlazená směsí voda/led, byla za stálého míchání saturována parami dimethylaminu, který byl generován reakcí  $\text{NH}(\text{CH}_3)_2\cdot\text{HCl}$  (2,31 g bylo rozpuštěno v  $4,3\text{ cm}^3$   $\text{H}_2\text{O}$ ) a NaOH (4 mg; 0,1 mmol). Plyn zásaditého charakteru byl hnán proudem dusíku přes sušící trubici (obsahující NaOH) do rekční baňky. Po přibližně 5 minutách sycení DCM, bylo postupně přidáno 8,10 mg (0,07 mmol) 4-dimethylaminopyridinu a  $1,35\text{ cm}^3$  (9,74 mmol) triethylaminu. K vzniklé směsi byl injekční stříkačkou po částech přidáván  $1\text{ cm}^3$  (6,53 mmol) 6-bromhexanoylchloridu (**18**). Byla pozorována změna barvy bezbarvého roztoku na světle oranžový. Po spotřebování výchozí látky **18**, přibližně po 1 h (monitorováno metodou GC-MS), byla reakce ukončena filtrací přes fritu. Pevný podíl byl promýván vychlazeným DCM  $3\times 5\text{ cm}^3$  a filtrát byl promyt  $3\times 10\text{ cm}^3$   $\text{H}_2\text{O}$ . Organický podíl byl ponechán nad sušidlem  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  do druhého dne. Surový produkt byl poté získán odpařením DCM na RVO a vakuově predestilován při 10 torr ( $T_v=135$  °C). Byl získán žlutý olej 1,35 g (93 %, výtěžek je vztažen na 6-hexanoylchlorid).

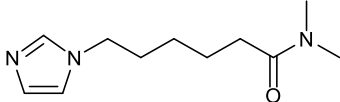


$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=1,48\text{--}1,56$  (m, 2H);  $1,64\text{--}1,74$  (m, 2H);  $1,86\text{--}1,93$  (m, 2H);  $2,99$  (s, 6H);  $3,08\text{--}3,16$  (m, 2H);  $3,43$  (t,  $J=11,2$  Hz, 2H) ppm. GC-MS ( $t_R=12,5$  min)  $m/z(\%)$ : 41(23), 42(15), 43(9), 44(31), 45(58), 46(11), 55(10), 69(22), 72(45), 87(100), 88(5), 100(8), 114(6), 142(9).

### 9.3.1 Obecný postup přípravy $\omega$ -(benz)imidazolalkanamidů

Do baňky o objemu  $25\text{ cm}^3$  obsahující  $5\text{ cm}^3$  DMF bylo pod argonovou atmosférou přidáno 2,2 ekvivalentu 1*H*-imidazolu či 1*H*-benzimidazolu, po jehož rozpuštění při  $30\text{ }^\circ\text{C}$  bylo k vzniklému roztoku přidáno po malých dávkách 2,1 ekvivalentu hydridu sodného. Po 30 minutách reakce byl k směsi přidán 1 ekvivalent látky **19**. Vzniklá suspenze byla míchána při  $80\text{ }^\circ\text{C}$  pod argonovou atmosférou po dobu 24 h. Po spotřebování výchozí látky **19** (monitorováno metodou GC-MS) byla reakční směs nalita na ledovou tříšť, která byla po rozpuštění extrahována  $5\times 10\text{ cm}^3$  DCM. Spojené organické podíly byly následně promyty destilovanou vodou a sušeny nad  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  do druhého dne. Rozpouštědlo bylo odpařeno na RVO a surový produkt byl čištěn sloupcovou chromatografií.

#### 6-(1*H*-imidazol-1-yl)-*N,N*-dimethylhexanamid (**20**)

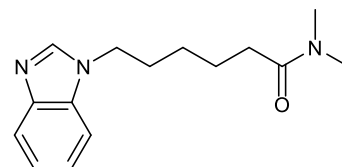
Látka **20** byla připravena dle obecného postupu z výchozích navážek 201,7 mg (2,96 mmol) 1*H*-imidazolu,  113,4 mg (4,74 mmol) NaH, 300 mg (1,35 mmol) látky **19**. Surový produkt byl čištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu s mobilní fází AcOEt:MeOH (4:1, v:v). Titulní látka byla získána v podobě nažloutlého oleje ve výtěžku 166,7 mg (59 %).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=1,27\text{--}1,33$  (m, 2H);  $1,66\text{--}1,72$  (m, 2H);  $1,85\text{--}1,91$  (m, 2H);  $2,95$  (s, 3H);  $2,99$  (s, 3H);  $3,46\text{--}3,50$  (m, 2H),  $4,13\text{--}4,16$  (m, 2H);  $7,07$  (s, 1H);  $2,23$  (s, 1H);  $8,45$  (s, 1H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=24,3$ ;  $26,2$ ;  $30,8$ ;  $34,4$ ;  $37,4$ ;  $48,3$ ;  $120,0$ ;  $124,7$ ;  $136,2$ ;  $172,6$  ppm. GC-MS ( $t_R=15,4$  min)  $m/z(\%)$ :

41(27), 42(14), 43(5), 44(15), 45(19), 54(11), 55(15), 68(12), 69(48), 72(40), 81(23), 82(62), 87(9), 95(100), 96(20), 109(25), 110(43), 122(5), 123(19), 137(34), 138(9), 141(7), 208(22), 209(13).

### 6-(1*H*-benzimidazol-1-yl)-*N,N*-dimethylhexanamid (**21**)

Látka **21** byla připravena dle obecného postupu z výchozích navážek 396,9 mg (3,35 mmol) 1*H*-benzimidazolu, 125,0 mg (5,21 mmol) NaH a 574,0 mg



(2,58 mmol) látky **19**. Surový produkt byl čištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu s mobilní fází CHCl<sub>3</sub>:MeOH (16:1, v:v). Titulní látka byla získána v podobě nažloutlého oleje, ve výtěžku 548 mg (82 %).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ=1,39–1,46 (m, 2H); 1,69–1,75 (m, 2H); 1,99–2,05 (m, 2H); 2,30–2,33 (m, 2H); 2,95 (s, 3H); 2,98 (s, 3H); 4,45–4,48 (m, 2H); 7,46–7,50 (m, 2H); 7,56–7,58 (m, 1H); 7,96–7,98 (m, 1H), 9,35 (s, 1H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ=24,1; 29,2; 29,3; 32,6; 35,4; 37,2; 46,2; 111,1; 117,7; 125,2; 125,2; 131,9; 141,2; 172,4 ppm. GC-MS (*t*<sub>R</sub>=23,4 min) *m/z*(%): 41(14), 42(6), 44(10), 45(11), 51(5), 55(10), 69(6), 72(23), 76(18), 87(6), 104(10), 118(21), 119(19), 131(28), 132(42), 133(5), 145(100), 146(14), 159(18), 160(17), 172(9), 173(6), 187(17), 259(21).

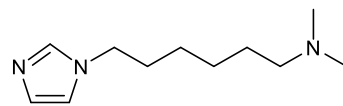
#### 9.3.2 Obecný postup redukce amidové skupiny

Do 25 cm<sup>3</sup> baňky propláchnuté argonem, obsahující 10 cm<sup>3</sup> THF, byl navážen 1 ekvivalent látky **20** respektive **21**. Do vzniklého roztoku bylo po částech přidáno 1,5 ekvivalentu LiAlH<sub>4</sub>, přičemž byl pozorován vznik jemně rozptýlené sraženiny. Reakce probíhala za laboratorní teploty. Po 72 h došlo k spotřebování výchozí látky **20** respektive **21** (monitorováno metodou GC-MS). K reakční směsi bylo přidáno 7,5 cm<sup>3</sup> H<sub>2</sub>O a 7,5 cm<sup>3</sup> 15% roztoku NaOH. Byla pozorována změna

barvy z bezbarvého roztoku na světle oranžovou suspenzi. Suspenze byla filtrována přes Büchnerovu nálevku. Pevný podíl byl promýván AcOEt a filtrát byl promyt  $10 \times 5 \text{ cm}^3 \text{ K}_2\text{CO}_3$  ( $1,16 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$ ). Organický podíl byl sušen nad  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  do druhého dne a odpařen na RVO.

### 6-1*H*-imidazol-1-yl-*N,N*-dimethylhexanamin (22)

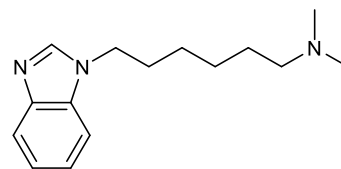
Pokus o přípravu sloučeniny **22** byla proveden dle obecného postupu z výchozích navážek 865,1 mg



(4,13 mmol) sloučeniny **20**, 235,30 mg (6,20 mmol)  $\text{LiAlH}_4$ . Titulní látka nebyla získána.

### 6-1*H*-benzimidazol-1-yl-*N,N*-dimethylhexanamin (23)

Sloučenina **23** byla připravena dle obecného postupu z výchozích navážek 122,7 mg (0,47 mmol) látky **21**. Do vzniklého roztoku bylo po částech přidáno 22,6 mg



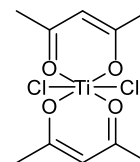
(0,60 mmol)  $\text{LiAlH}_4$ . Titulní látka byla získána ve formě nažloutlého oleje, ve výťažku 90 mg (78 %).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1,28$  (m, 4H); 1,39 (m, 2H); 1,81 (m, 2H); 2,16 (s, 6H); 2,17–2,20 (m, 2H); 4,07–4,10 (m, 2H); 7,15–7,20 (m, 2H); 7,32 – 7,33 (m, 1H); 7,74–7,76 (m, 1H); 7,82 (s, 1H) ppm. GC-MS ( $t_{\text{R}}=17,1$  min)  $m/z$ (%): 58(100), 118(8), 173(5), 245(9).

## 9.4 Syntéza diamantanu

### Bis(acetylacetonáto)dichlorotitaničitý komplex (24)

Titulní komplex byl připraven dle mírně modifikované metody popsané v literatuře.<sup>132</sup> Do předem vyžíhané dvouhrdlé baňky o objemu



250  $\text{cm}^3$  bylo odměřeno 100  $\text{cm}^3$  predestilovaného benzenu a opatrně přidáno 16,5  $\text{cm}^3$  (150 mmol) chloridu titaničitého, byla pozorována změna barvy původně bezbarvého roztoku na žlutou a také vývin dýmu. Poté bylo přidáno 3,6  $\text{cm}^3$

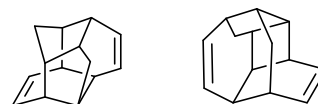
(35 mmol) pentan-2,4-dionu, bylo pozorováno ztmavnutí reakční směsi na hnědooranžový roztok. Směs byla refluxována po dobu 3 h a po ochlazení na laboratorní teplotu byly vyloučené krystaly odfiltrovány na fritě pod ochrannou argonovou atmosférou. Pevný podíl byl promýván petroletherem ( $5 \times 10 \text{ cm}^3$ ). Poté byl pevný podíl sušen pod ochrannou argonovou atmosférou do konstantní hmotnosti. Požadovaný titaničitý komplex byl získán ve formě žlutého krystalického prášku ve výtěžku 10,5 g (95 %);  $T_f = 231 \text{ }^\circ\text{C}$  (ve shodě s literaturou<sup>132</sup>).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2,16$  (s, 6H); 5,98 (s, 1H) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 25,7$ ; 106,4; 108,8 ppm.

**Směs pentacyklo[7.5.0.0<sup>2,8</sup>.0<sup>5,14</sup>.0<sup>7,11</sup>]tetradeka-3,12-dienu (25a),**

**pentacyklo[8.4.0.0<sup>3,7</sup>.0<sup>4,14</sup>.0<sup>6,11</sup>]tetradeka-8,12-dienu (25b)**

Homodimerace 1,3,5-cykloheptatrienu byla provedena dle mírně modifikovaného postupu uvedeného v literatuře.<sup>104</sup> Do předem vyžíhané reakční tlakové nádoby (Ace pressure tube od Sigma-Aldrich) obsahující  $40 \text{ cm}^3$  (385,5 mmol) 1,3,5-cykloheptatrienu bylo přidáno 2,74 g (8,64 mmol) titaničitého katalyzátoru suspendovaného ve  $20 \text{ cm}^3$  čerstvě destilovaného benzenu. Světle hnědá suspenze byla intenzivně míchána pod argonovou atmosférou a chlazena směsí voda/led. Do suspenze byl přidán diethylaluminium chlorid ( $12 \text{ cm}^3$ ; 86,7 mmol), poté byla reakční nádoba uzavřena a temperována na teplotu  $40 \text{ }^\circ\text{C}$ . Reakce byla monitorována plynovou chromatografií. Po 6 h byla tmavě červená reakční směs ponechána ochladnout na laboratorní teplotu a poté byla vlita do vysoké kádinky obsahující  $20 \text{ cm}^3$  ethanolu. Reakční směs byla zahuštěna na RVO a poté zbavena anorganických zbytků přefiltrováním přes sloupec silikagelu a promývána petroletherem. Po odpaření rozpouštědla byla získána čistá směs látek **25a**, **25b** ve formě bezbarvého krystalického prášku ve výtěžku 31,3 g (89 %). Čistota produktu byla ověřena plynovou chromatografií GC-MS a je ve shodě s literaturou.<sup>103,104</sup>



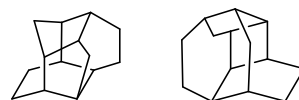
GC-MS ( $t_R=12,7$  min)  $m/z(\%)$ : 51(5), 65(7), 77(15), 78(12), 79(10), 80(8), 91(83), 92(100), 93(32), 104(6), 105(7), 106(16), 115(12), 116(7), 118(8), 128(12), 129(15), 130(14), 141(9), 142(14), 143(7), 155(5), 169(7), 184(42), 185(6).

GC-MS ( $t_R=13,1$  min)  $m/z(\%)$ : 65(7), 77(15), 78(11), 79(10), 80(7), 91(84), 92(100), 93(30), 104(5), 105(6), 106(15), 115(11), 116(7), 117(16), 118(8), 128(11), 129(13), 130(13), 141(8), 142(13), 143(6), 169(7), 184(36).

**Směs pentacyklo[7.5.0.0<sup>2,8</sup>.0<sup>5,14</sup>.0<sup>7,11</sup>]tetradekanu (26a),**

**pentacyklo[8.4.0.0<sup>3,7</sup>.0<sup>4,14</sup>.0<sup>6,11</sup>]tetradekanu (26b)**

Hydrogenace směsi pentacyklodienů **25a**, **25b** byla provedena dle modifikovaného postupu uvedeného v litera-



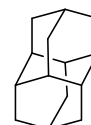
tuře.<sup>103</sup> Do baňky o objemu 50 cm<sup>3</sup> obsahující cca 2 g Raneyova niklu bylo přidáno 2,07 g (0,01 mol) čisté směsi dimerů získané podle předchozího postupu. Po přidavku 5 cm<sup>3</sup> pentanu byla reakce míchána při 20 °C pod vodíkovou atmosférou po dobu 24 h. Reakce byla monitorována plynovou chromatografií. Po spotřebování výchozích látek bylo do reakční směsi přilito 10 cm<sup>3</sup> hexanu a reakční směs byla přefiltrována přes filtrační papír. Filtrační koláč byl promýván hexanem a po odpaření filtrátu byla získána směs látek **26a** a **26b** v podobě bezbarvého krystalického prášku, ve výtěžku 1,81 g (96 %). Naměřená spektra GC-MS čistého produktu je ve shodě s literaturou.<sup>103</sup>

GC-MS ( $t_R=13,05$  min)  $m/z(\%)$ : 41(19), 53(6), 55(5), 65(9), 66(6), 67(17), 77(26), 78(12), 79(44), 20(80), 81(12), 48(91), 92(29), 93(23), 94(10), 95(6), 103(7), 105(16), 106(17), 107(9), 108(10), 109(9), 115(5), 117(31), 118(11), 119(18), 120(9), 121(12), 122(11), 131(17), 133(7), 134(11), 145(21), 146(10), 147(7), 159(21), 160(10), 173(20), 188(100), 189(16).

GC-MS ( $t_R=13,47\text{min}$ )  $m/z(\%)$ : 41(40), 51(7), 53(12), 55(14), 65(19), 66(19), 67(6), 77(46), 78(23), 79(100), 80(41), 81(22), 82(9), 91(83), 92(55), 93(51), 94(19), 95(34), 96(9), 97(6), 104(14), 105(36), 106(27), 107(14), 108(12), 109(7), 110(8), 117(33), 118(14), 119(29), 120(18), 121(28), 121(8), 131(48), 132(23), 133(16), 134(24), 145(40), 146(26), 147(15), 159(25), 160(19), 173(20), 188(34).

### Diamantan (27)

Isomerace byla provedena dle mírně modifikovaného postupu uvedeného v literatuře.<sup>103</sup> Ve vyžíhané baňce o objemu 50 cm<sup>3</sup> bylo v 7 cm<sup>3</sup> čerstvě predestilovaného DCM mícháno při 20 °C 2 g směsi hydrogenovaných dienů **26a**, **26b** s 15 mg AlCl<sub>3</sub>. Po rozpuštění všech komponent pod argonovou atmosférou byl vzniklý žlutý roztok refluxován, dokud v chromatogramech získaných pomocí GC-MS nevymizely píky příslušející výchozím látkám. Po ochlazení reakční směsi na laboratorní teplotu bylo do reakční baňky přidáno 5 cm<sup>3</sup> HCl a 20 cm<sup>3</sup> chloroformu, přičemž byla pozorována změna barvy reakční směsi ze světle žluté na oranžovou. Směs byla dále promyta 5×10 cm<sup>3</sup> HCl (1 mol·dm<sup>-3</sup>). Organická vrstva byla dále promyta 5×10 cm<sup>3</sup> H<sub>2</sub>O a následně s 3×10 cm<sup>3</sup> K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,16 mol·dm<sup>-3</sup> vodný roztok). Organická fáze byla do druhého dne ponechána nad sušidlem Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a poté bylo rozpouštědlo odpařeno na RVO. Surový produkt byl přečištěn krystalizací z pentanu. Byly získány bezbarvé krystaly 1,21 g (61 %);  $T_f=244-246$  °C. Bod tání, naměřená spektra <sup>1</sup>H-, <sup>13</sup>C-NMR čistého produktu je ve shodě s literaturou.<sup>103,133</sup>

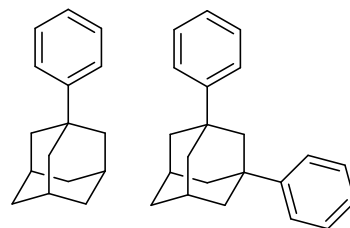


<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta=1,71-1,73$  (m, 18H); 1,78–1,79 (m, 2H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta=26,0; 37,7; 38,4$  ppm. GC-MS ( $t_R=12,3$  min)  $m/z$  (%): 44(7), 45(6), 57(5), 65(5), 77(16), 78(9), 79(24), 80(7), 81(5), 91(34), 92(15), 93(6), 104(20), 105(7), 106(13), 107(6), 108(6), 115(9), 115(5), 117(7), 118(9), 119(11), 120(14), 128(8), 129(14), 129(16), 131(5), 145(5), 157(6), 158(5), 186(100), 187(23).

## 9.5 Syntéza ligandů s adamantylfenylovým motivem

### 1-Fenyladamantan (**28**), 1,3-difenyladamantan (**29**)

V baňce o objemu 25 cm<sup>3</sup>, pod argonovou atmosférou, bylo v 10 cm<sup>3</sup> čerstvě předestilovaného benzenu rozpuštěno 999,4 mg (4,65 mmol) 1-bromadamantanu. Do roztoku bylo přidáno 123,2 mg (0,92 mmol)



AlCl<sub>3</sub>. Reakční směs byla chlazena směsí voda/led, tak aby teplota lázně byla 10 °C. Po 1 hodině reakce bylo chromatografickou metodou GC-MS detekováno spotřebování veškerého výchozího 1-(brommethyl)adamantanu. Přebytek benzenu byl odpařen na RVO. Ke koncentrátu surového produktu bylo přidáno 20 cm<sup>3</sup> hexanu a směs byla promyta 10×5 cm<sup>3</sup> směsí HCl:H<sub>2</sub>O (1:1, v:v). Organický podíl byl dále promyt 5% roztokem Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3×5 cm<sup>3</sup>) a poté sušen nad Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> do druhého dne. Po odpaření rozpouštědla na RVO byl surový produkt následně přečištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu s mobilní fází petrolether. Sloučenina **28** byla získána v podobě bezbarvého krystalického prášku, ve výtěžku 28,7 mg (61 %); *T*<sub>f</sub>=79–80 °C. <sup>1</sup>H a <sup>13</sup>C NMR spektra jsou ve shodě s literaturou.<sup>134</sup>

Po následném promytí kolony methanolem, byla získána sloučenina **29** v podobě bezbarvého krystalického prášku, ve výtěžku 0,69 mg (20 %); *T*<sub>f</sub>=99–102 °C. <sup>1</sup>H a <sup>13</sup>C NMR spektra jsou ve shodě s literaturou.<sup>135</sup>

#### 1-Fenyladamantan (**28**)

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ=1,78–1,85 (m, 6H); 1,96–1,97 (m, 6H); 2,14 (m, 3H); 7,19–7,23 (m, 1H); 7,33–7,37 (m, 2H); 7,40–7,41 (m, 2H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ=29,2; 36,4; 37,1; 43,4; 125,1; 125,7; 128,3; 151,6 ppm. GC-MS (*t*<sub>R</sub>=14,0 min) *m/z* (%): 41(12), 53(5), 65(7), 67(5), 77(17), 78(6), 79(16), 35(91), 92(5), 93(9), 94(32), 105(5), 107(6), 115(16), 117(5), 118(6), 128(13), 129(10),



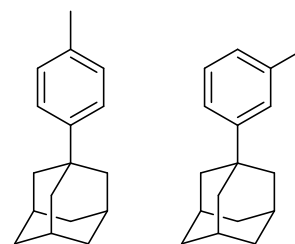
141(8), 142(6), 153(5), 154(10), 155(100), 156(22), 169(13), 212(62), 213(12). IR (KBr): 533 (m), 669 (w), 695 (m), 751 (m), 974 (w), 1023 (w), 1077 (w), 1107 (w), 1356 (w), 1345 (w), 1364 (w), 1384 (w), 1445 (w), 1486 (w), 1495 (w), 1578 (w), 1597 (w), 256 (w), 2681 (w), 2847 (s), 2905 (s), 2925 (s), 3019 (w), 3055 (w), 3079 (w), 3443 (wb)  $\text{cm}^{-1}$ .

### 1,3-Difenyldamantan (**29**)

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=1,88\text{--}1,89$  (s, 2H); 2,06 (s, 8H); 2,13 (s, 2H); 2,10–2,41 (m, 2H); 7,25–7,29 (m, 2H); 7,39–7,43 (m, 4H); 7,48–7,49 (m, 4H) ppm. GC-MS ( $t_{\text{R}}=23,3$  min)  $m/z$  (%): 41(7), 169(8), 170(17), 65(7), 77(17), 78(6), 79(19), 91(83), 92(43), 93(12), 103(10), 105(15), 107(10), 115(22), 116(5), 117(14), 118(8), 119(13), 127(5), 128(16), 129(18), 141(14), 142(8), 143(6), 153(7), 154(8), 155(48), 156(11), 169(8), 170(17), 197(49), 198(8), 215(6), 216(7), 231(15), 288(100), 289(23). IR (KBr): 524 (m), 533 (m), 548 (m), 627 (w), 698 (s), 736 (m), 753 (m), 777 (m), 1019 (w), 1032 (w), 1078 (w), 1107 (w), 1157 (w), 1316 (w), 1342 (w), 1358 (w), 1370 (w), 1385 (w), 1444 (m), 1494 (m), 1578 (w), 1599(w), 2667 (w), 2847 (s), 2914 (s), 3022(m), 3057 (m), 3082 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

### 1-(4-Methylfenyl)adamantan (**30**), 1-(3-methylfenyl)adamantan (**31**)

V baňce o objemu  $25\text{ cm}^3$  pod argonovou atmosférou byl ve  $30\text{ cm}^3$  čerstvě predestilovaného toluenu rozpuštěn 1 g (4,4 mmol) 1-bromadamantanu. Do roztoku bylo přidáno 112,7 mg (0,85 mmol)  $\text{AlCl}_3$ . Reakce byla chlazená směsí voda/led. Po 2 h byla pomocí GC-MS detekována spotřeba veškerého výchozího 1-bromadamantanu. Po ukončení reakce byl přebytek toluenu odpařen. K odparku byla přidána směs  $\text{HCl}:\text{H}_2\text{O}$  (1:1, v:v) a surový produkt byl extrahován  $\text{AcOEt}$  ( $5\times 10\text{ cm}^3$ ). Spojené organické podíly byly promyty 5%  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  a poté sušeny nad  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií na



silikagelu s petroletherem jako mobilní fází. Byla získána směs látek **30** a **31** v podobě bezbarvého krystalického prášku (836,6 mg; 84 %). Jednotlivé isomery od sebe nebyly separovány, níže jsou uvedeny spektrální charakteristiky směsi sloučenin **30** a **31**. Hmotnostní spektrum sloučeniny **30** odpovídá literatuře.<sup>136</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ=1,81–1,88 (m); 1,99 (s); 2,17 (s); 2,39 (s); 2,42 (s); 7,06–7,08 (m); 7,20–7,36 (m) ppm.

#### 1-(4-Methylfenyl)adamantan (**30**)

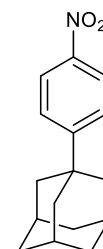
GC-MS (*t<sub>R</sub>*=14,7 min) *m/z* (%): 41(11), 65(5), 77(10), 79(12), 91(16), 94(11), 105(18), 115(11), 117(6), 128(9), 129(7), 132(30), 133(6), 141(7), 153(5), 154(9), 155(6), 169(100), 170(18), 183(11), 226(69), 227(12).

#### 1-(3-Methylfenyl)adamantan (**31**)

GC-MS (*t<sub>R</sub>*=14,6 min) *m/z* (%): 41 (13), 65(6), 67(5), 77(12), 79(17), 91(91), 92(6), 93(7), 94(22), 105(29), 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).

#### 1-(4-Nitrofenyl)adamantan (**32**)

Nitrace 1-fenyladamantanu (**28**) byla prováděna v dvouplášťovém reaktoru o objemu 50 cm<sup>3</sup> spojeným s externím chladícím zařízením. Při teplotě –15 °C bylo do reakční nádoby vybavené magnetickým míchadlem odpipetováno 3,50 cm<sup>3</sup> anhydridu kyseliny octové. Poté byla k aceta-  
nhydridu opatrně přidána směs kyseliny dusičné (1,060 cm<sup>3</sup>) a kyseliny sírové (0,052 cm<sup>3</sup>). Následně byl do reakční směsi opatrně přidán 1-fenyladamantan (260,1 mg; 1,22 mmol) suspendovaný v 4 cm<sup>3</sup> aceta-  
nhydridu tak, aby teplota reakční směsi v reaktoru nepřesáhla –10 °C. Reakce byla monitorována pomocí GC-MS. Po spotřebování veškeré výchozí sloučeniny **28**, byla reakční směs po-

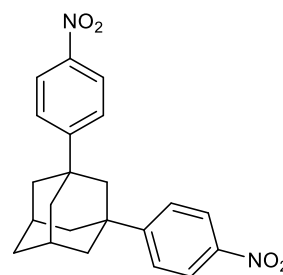


nechána temperovat na laboratorní teplotu, poté byla nalita na ledovou tříšť a reaktor byl pečlivě promyt diethyletherem. Organická fáze byla oddělena a vodná fáze extrahována diethyletherem ( $5 \times 10 \text{ cm}^3$ ). Spojené organické podíly byly dále promyty 5%  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , vodou a sušeny nad  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Rozpouštědlo bylo odpařeno a surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu s mobilní fází PE:AcOEt (16:1, v:v). Byl získán bezbarvý krystalický prášek ve výtěžku 200 mg (64 %);  $T_f=102-105 \text{ }^\circ\text{C}$ .

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=1,76-1,85$  (m, 6H); 1,94 (s, 6H); 2,15 (s, 3H); 7,52 (d,  $J=8,4 \text{ Hz}$ , 2H); 8,17 (d,  $J=8,4 \text{ Hz}$ , 2H) ppm. GC-MS ( $t_R=20,0 \text{ min}$ )  $m/z(\%)$ : 41(25), 53(7), 55(8), 65(7), 67(12), 77(20), 78(10), 79(38), 80(5), 81(6), 89(5), 91(17), 93(22), 94(48), 95(8), 105(5), 106(8), 107(9), 115(20), 116(6), 128(14), 129(7), 133(8), 135(11), 141(9), 152(7), 153(15), 154(51), 155(11), 168(5), 170(28), 171(5), 187(10), 199(10), 200(45), 201(30), 202(5), 214(15), 215(5), 227(21), 228(5), 257(100), 258(18). IR (KBr): 523 (m), 648 (w), 695 (m), 812 (m), 849 (m), 938 (w), 955 (w), 975 (w), 1013 (m), 1032 (m), 1113 (m), 1347 (s), 1394 (w), 1406 (w), 1451 (s), 1511 (s), 1593 (s), 1603 (s), 1676 (w), 1791 (w), 1924 (w), 2852 (s), 2906 (s)  $\text{cm}^{-1}$ .

### 1,3-Bis(4-nitrofenyl)adamantan (33)

Nitrace 1,3-difenyldamantanu (**33**) byla provedena analogickým způsobem jako nitrace sloučeniny **32**, z  $5,6 \text{ cm}^3$  kyseliny dusičné,  $0,027 \text{ cm}^3$  kyseliny sírové,  $18,5 \text{ cm}^3$  aceta-nhydridu a 1,1 g (3,81 mmol) sloučeniny **29**. Surový produkt byl zpracován jako v případě sloučeniny **32**. Byl získán bezbarvý krystalický prášek, ve výtěžku 752 mg (52 %),  $T_f=149-152 \text{ }^\circ\text{C}$ .

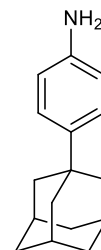


$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=1,86-1,85$  (m, 2H); 2,02 (m, 8H); 2,07 (m, 2H); 2,42 (m, 2H); 2,54–2,57 (m, 4H); 8,18–8,21 (m, 4H) ppm. IR (KBr): 510 (w), 698 (m), 740 (m), 832 (m), 855 (m), 1012 (w), 10114 (m), 1300 (m), 1352 (s), 1452

(m), 1510 (s), 1594 (s), 1602 (s), 1736 (w), 2853 (s), 2897 (s), 2916 (s), 3086 (w), 3117 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

### 1-(4-Aminofenyl)adamantan (34)

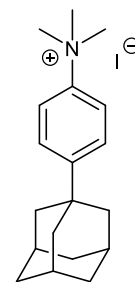
Redukce 1 g (3,90 mol) sloučeniny **32** byla prováděna v baňce o objemu 250  $\text{cm}^3$ . K látce **32** bylo přidáno práškové železo 490 mg (8,7 mmol), methanol 112  $\text{cm}^3$  a po malých dávkách 22  $\text{cm}^3$  kyseliny chlorovodíkové (1:1, v:v). Reakční směs byla refluxována a průběh reakce byl monitorován pomocí GC-MS. Po spotřebování železa, byla přidána další dávka práškového železa 500 mg (8,95 mmol) a pH směsi bylo udržováno přídavkem HCl (1  $\text{mol} \cdot \text{dm}^{-3}$ ) v kyselé oblasti. Po 2,5–3,5 h bylo pomocí GC-MS detekováno spotřebování výchozí sloučeniny **32**. Reakce byla ukončena a pH směsi bylo převedeno pomocí 10 % NaOH do zásadité oblasti. Reakční směs byla filtrována přes Büchnerovu nálevku, pevný podíl byl promýván AcOEt (5×10  $\text{cm}^3$ ). Spojené organické podíly byly poté promyty nasyceným roztokem NaCl (1×20  $\text{cm}^3$ ) a sušeny nad  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  do druhého dne. Přebytné rozpouštědlo bylo odpařeno na RVO a surový produkt byl čištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu s mobilní fází PE: AcOEt (7:3, v:v). Byl získán bezbarvý krystalický prášek, ve výtěžku 774 mg (87 %),  $T_f=99-102$  °C.



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=1,74-1,81$  (m, 6H); 1,86–1,91 (m, 6H); 2,09 (s, 3H); 6,70 (m, 2H); 1,19 (m, 2H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ): 28,4; 34,7; 36,3; 43,0; 113,7; 124,8; 138,4; 146,0 ppm. GC-MS ( $t_R=17,0$  min)  $m/z(\%)$ : 41(6), 77(7), 79(7), 91(9), 96(6), 106(16), 117(5), 118(7), 130(5), 133(26), 170(100), 171(15), 184(6), 227(83), 228(15). IR (KBr): 541 (m), 805 (m), 832 (m), 975 (w), 1010 (w), 1036 (w), 1102 (w), 1128 (w), 1188 (w), 1248 (w), 1281 (m), 1344 (w), 1448 (w), 1518 (s), 1624 (s), 1738 (w), 1870 (w), 2843 (s), 2898 (s), 3013 (w), 3028 (w), 3043 (w), 3062 (w), 3196 (w), 3372 (m), 3465 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 4-(1-Adamantyl)-*N,N,N*-trimethylanilinium jodid (35)

V baňce o objemu 50 cm<sup>3</sup> bylo v čerstvě predestilovaném methanolu (32 cm<sup>3</sup>) rozpuštěno 100 mg (0,44 mmol) sloučeniny **34** a 185 mg (2,20 mmol) NaHCO<sub>3</sub>. K roztoku bylo přidáno 0,205 cm<sup>3</sup> jodmethanu a reakční směs byla refluxována. Po 8 hodinách reakce byla spotřebována veškerá výchozí sloučenina **34**, reakce byla ukon-



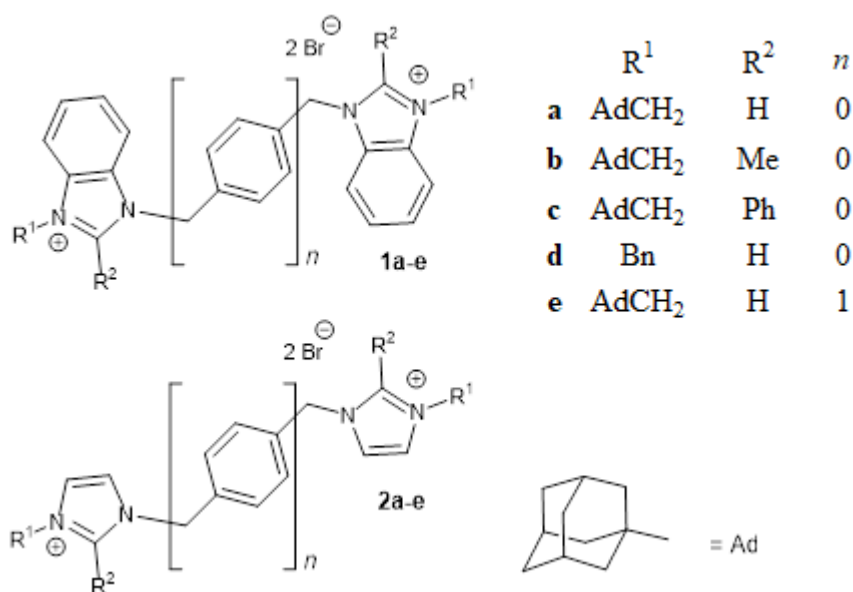
čena a směs pomalu ochlazena na laboratorní teplotu. Po odpaření rozpouštědla na rotační vakuové odparce byl získán bezbarvý krystalický prášek. Z důvodu nutnosti dalšího čištění (okomentováno v diskuzní části), které jsem již neprováděla, není zde uveden konečný výtěžek reakce.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ=1,75 (s, 6H); 1,90 (s, 6H); 2,07 (s, 3H); 3,6 (s, 9H); 7,57–7,59 (d, *J*=8,1 Hz; 2H); 7,88–7,90 (d, *J*=8,1 Hz; 2H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 28,1; 35,8; 35,9; 42,2; 56,4; 120,0; 126,3; 144,8; 152,7 ppm. IR (KBr): 577 (m), 808 (m), 827 (w), 8045 (m), 957 (m), 1011 (m), 1090 (w), 1106 (m), 1124 (w), 1238 (w), 1335 (w), 1404 (w), 1456 (m), 1506 (m), 1634 (w), 2847 (s), 2900 (s), 3016 (m), 3446 (sb) cm<sup>-1</sup>.

### **III. DISKUZNÍ ČÁST**

## 10 SYNTÉZA SELEKTIVNĚ <sup>2</sup>H ZNAČENÝCH BIS(1-ADAMANTYLMETHYL(BENZ)IMIDAZOLIOVÝCH) SOLÍ

Série bisimidazoliových a bisbenzimidazoliových ligandů s různým stupněm sterického bránění a se spojovacím methylenovým respektive *p*-xylenovým můstkem byly syntetizovány a studovány v rámci naší výzkumné skupiny na Ústavu chemie již v roce 2012. Struktura studovaných sloučenin je uvedena na Obrázku 27. V odborném článku byly publikovány rozdílné cesty fragmentace volného a vázaného ligandu (**1/2a–e**) s CB7 v závislosti na sterickém bránění molekuly.<sup>137</sup> Některé fragmentační reakce však nebylo možné spolehlivě popsat bez znalosti způsobu, jakým se mezi vznikající fragmenty distribuují H-atomy. Z tohoto důvodu byla připravena série selektivně <sup>2</sup>H značených analogů, které byly poté studovány pomocí MS za stejných podmínek, jako originální neznačené ligandy.



Obrázek 27: Struktura bis(1-adamantylmethyl(benz)imidazoliových) solí.

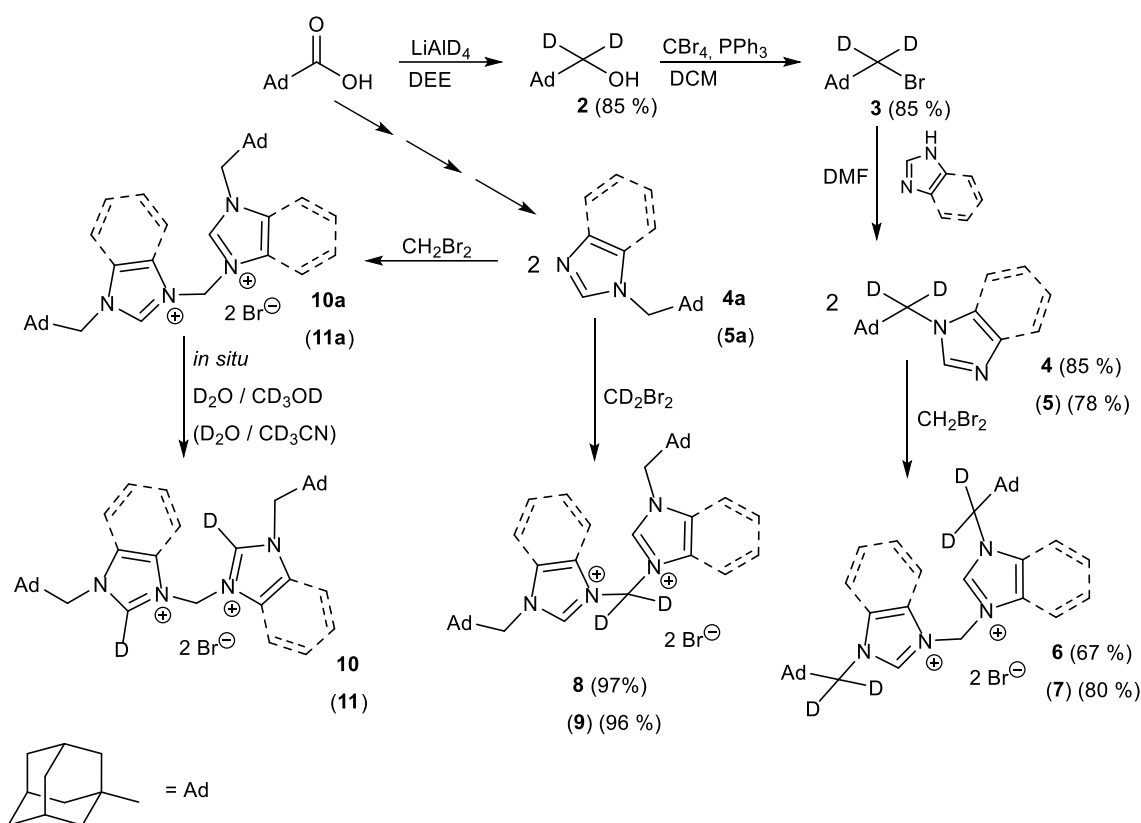
### 10.1 Syntéza <sup>2</sup>H značených

#### bis(1-adamantylmethyl(benz)imidazoliových) solí

Za účelem studia fragmentačních cest byly připraveny dvě série <sup>2</sup>H značených (benz)imidazoliových solí (Obrázek 28). Značení bylo provedeno konkrétně na







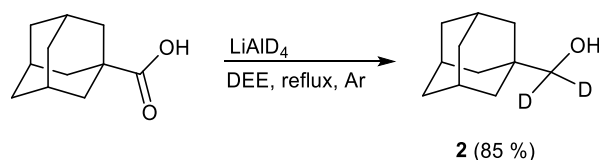
**Schéma 17:** Syntéza  $^2\text{H}$  značených bis(1-adamantylmethyl(benz)imidazoliových) solí.

Dříve než bylo přistoupeno k syntézám požadovaných deuterovaných sloučenin, rozhodla jsem se syntetizovat příslušné neznačené sloučeniny, z důvodu optimalizace provedení syntézy, reakčních podmínek a zpracování reakčních směsí. Základní postupy přípravy nedeuterovaných analogů jsou přehledně uvedeny v mé diplomové práci.<sup>127</sup> Zde tedy uvádím pouze modifikace těchto postupů a důvody které nás k těmto úpravám či obměnám postupů vedly.

Pro syntézu bisimidazoliových či bisbenzimidazoliových solí byla jako výchozí sloučenina použita komerčně dostupná adamantan-1-karboxylová kyselina, která byla v prvním reakčním kroku redukována činidlem  $\text{LiAlH}_4$  v prostředí bezvodého diethyletheru.

První krok přípravy značeného alkoholu **2** zůstal zachován bez zásadních změn s tím, že redukce byla provedena pomocí značeného redukčního činidla  $\text{LiAlD}_4$

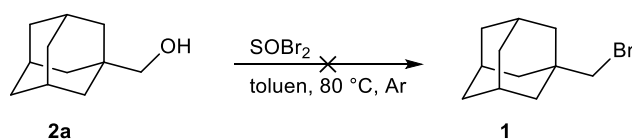
(Schéma 18). Požadovaný deuterovaný alkohol **2** byl získán ve výtěžku 85 % rekrystalizací z hexanu. V  $^{13}\text{C}$  NMR spektru nebyl pozorován signál atomu uhlíku methylenového můstku. Nejspíše byla jeho intenzita vlivem štěpení dvěma atomy deuteria (pentet, 1:2:3:2:1) srovnatelná s intenzitou šumu.



**Schéma 18:** Syntéza  $^2\text{H}$  značeného alkoholu **2**.

V následujícím kroku byla provedena řada pokusů o bromaci neznačeného analogu, tedy 1-adamantylmethanolu (**2a**). Ačkoliv metoda přípravy 1-(brommethyl)adamantanu (**1**) popsaná v diplomové práci<sup>127</sup> poskytuje vysoké výtěžky (87 %), rozhodla jsem se hledat i jinou cestu syntézy, bez využití silně kyselého prostředí, které by mohlo vést k nežádoucí redistribuci D-atomů. Metoda syntézy by měla být dále nenáročná na zpracování reakční směsi.

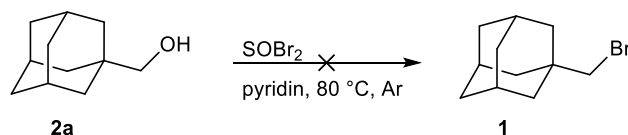
V prvním experimentu bromace alkoholu **2a** byla použita již připravená výchozí sloučenina 1-adamantylmethanol (1 ekvivalent), která byla ponechána reagovat v mírném přebytku thionylbromidu (1,2 ekvivalent) v čerstvě predestilovaném toluenu při 80 °C, pod argonovou atmosférou (Schéma 19). Průběh reakce byl monitorován metodou GC-MS. Po 8 h požadovaná sloučenina nevznikala, a proto reakce byla ukončena. Výchozí alkohol byl získán zpět krystalizací z hexanu v nezměněné podobě.



**Schéma 19:** Syntéza 1-(brommethyl)adamantanu (**1**) v toluenu.

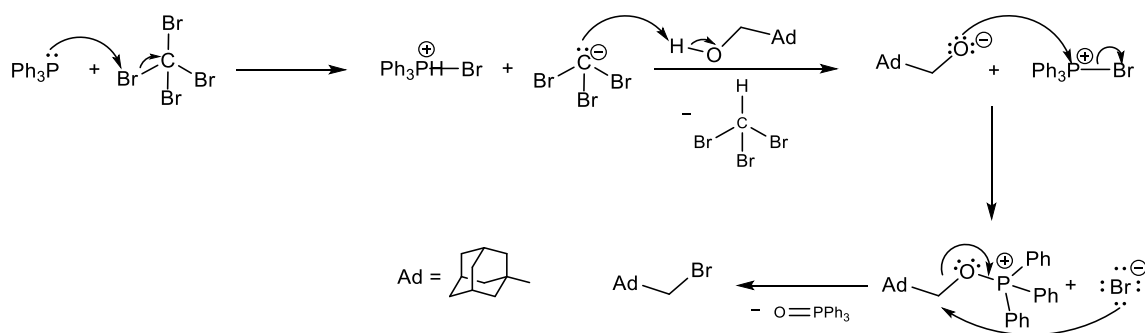
Bromaci příslušného alkoholu **2a** jsme zkusili mírně modifikovat dle literatury,<sup>128</sup> jak je uvedeno na Schématu 20. Toluén byl nahrazen bazickým pyridinem, který

má schopnost neutralizovat vznikající bromovodík. Reakční směs byla míchána při 80 °C pod ochrannou argonovou atmosférou. Po 4 hodinách bylo pozorováno zčernání reakční směsi. Metodou GC-MS nebyl detekován vznik požadovaného bromidu, a proto byla reakce ukončena. Ze směsi byl opět získán pouze výchozí alkohol **2a** pomocí sloupcové chromatografie na silikagelu s mobilní fází CHCl<sub>3</sub>:MeOH (8:1, v:v).



**Schéma 20:** Syntéza 1-(bromomethyl)adamantanu (**2a**) v pyridinu.

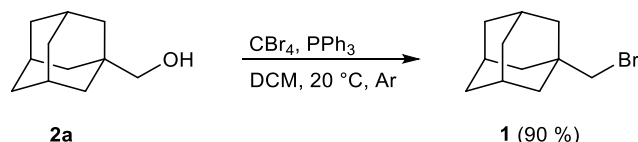
Jednou ze známých reakcí, která poskytuje vysoké výtěžky halogenderivátů za mírných reakčních podmínek je Appelova reakce, která využívá trifenylofosfin a příslušný tetrahalomethan, v případě požadované bromace tedy tetrabrommethan. Mechanismus Appelovy bromace je naznačen na Schématu 21. V prvním kroku reaguje trifenylofosfin s tetrabrommethanem, čímž dochází k aktivaci trifenylofosfinu. Bromtrifenylofosfonium je poté atakováno příslušným alkokidem, který vznikl reakcí karbaniontu a alkoholu, za vzniku trifenylalkoxyfosfoniového intermediátu, který dále reaguje s bromidovým aniontem za vzniku požadovaného halogen derivátu a Ph<sub>3</sub>PO.



**Schéma 21:** Mechanismus bromace dle Appela.

Jak z plyne ze Schématu 22, jde o metodu velmi jemnou, nevyžadující kyselé prostředí ani vysoké teploty. Rozhodla jsem se tedy, při hledání optimální metody

pro syntézu požadovaného 1-(brommethyl)adamantanu (**1**) tento postup vyzkoušet. Přeměna alkoholu **2a** na bromderivát **1** byla provedena dle mírně modifikovaného postupu uvedeného v literatuře.<sup>128</sup> Reakce byla prováděna pod ochrannou argonovou atmosférou a po přidavku veškerého trifenyfosfinu byla reakce míchána při 20 °C. Po přidavku trifenyfosfinu byla pozorována změna bezbarvého roztoku na hnědou suspenzi.

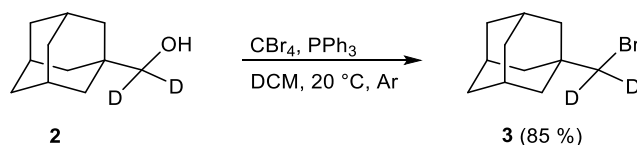


*Schéma 22: Bromace sloučeniny **2a** dle Appela.*

Po 8 hodinách reakce byl spotřebován veškerý výchozí 1-adamantylmethanol (monitorováno metodou GC-MS). Kratší dobu reakce, tedy méně jak 8 h, se touto metodou dosáhnout nepodařilo. Jistá nevýhoda uvedeného postupu spočívá v ne vždy zcela snadném odstranění vedlejšího produktu reakce, tedy Ph<sub>3</sub>PO. Wagner a jeho tým odstranil přebytek Ph<sub>3</sub>PO z reakční směsi několika krokovou úpravou reakční směsi.<sup>128</sup> Zahuštěná reakční směs v podobě hnědého oleje byla nalita do hexanu a míchána. Vzniklá bezbarvá suspenze byla dále filtrována. Filtrát byl zahuštěn a po frakční destilaci byl získán požadovaný produkt ve výtěžku 80 %.

V našem případě byl čistý bromderivát **1** získán relativně snadno pomocí sloupcové chromatografie na silikagelu, s mobilní fází CHCl<sub>3</sub>:MeOH (8:1, v:v). Konečný produkt **1** byl získán v 90% výtěžku, což bylo postačující pro uvažovanou alternativu se značenými analogy. Izotopově značený bromderivát **3** byl tedy získán z výchozího deuterovaného alkoholu **2** Appeleho reakcí (Schéma 23). V hmotnostním spektru získaného pomocí metody GC-MS byl pozorován v čase 12,36 min signál s relativní molekulovou hmotností 231, tedy o dvě hmotnostní jednotky těžší, než je tomu v případě neznačené sloučeniny 1-(brommethyl)adamantanu (**1**) o relativní molekulové hmotnosti 229.

Pomocí spektra  $^1\text{H}$  NMR bylo potvrzeno  $^2\text{H}$  značení methylenového můstku. V protonovém hmotnostním spektru NMR značených sloučeniny **2** a **3** nebyl pozorován v oblasti 4,5–3,5 ppm signál odpovídající protonům methylenového můstku, který lze pozorovat ve spektru neznačených sloučenin **1** a **2a**. V  $^{13}\text{C}$  NMR spektru sloučeniny **3** byl pozorován signál uhlíkového atomu z  $^2\text{H}$  značeného methylenového můstku s multiplicitou 5 a relativní intenzitou píků 1:2:3:2:1 s interakční konstantou  $^1J_{\text{DC}}=25$  Hz. To odpovídá přítomnosti dvou atomů D.



**Schéma 23:** Bromace sloučeniny **2** dle Appela.

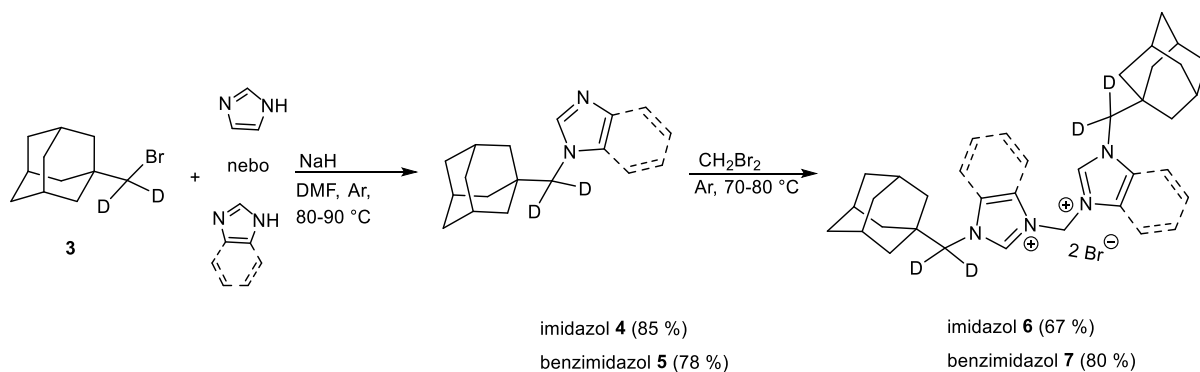
V následujícím kroku (Schéma 24) byly reakcí sloučeniny **3** s imidazolem, respektive benzimidazolem v přítomnosti hydridu sodného v dimethylformamidu připraveny sloučeniny **4** a **5**. Reakce byly prováděny pod ochrannou argonovou atmosférou při 80° C. Produkty **4** a **5** byly izolovány ve výtěžcích 85 % a 78 %.

Ve spektrech deuterovaných sloučenin **4** a **5** opět není v oblasti 4,5–3,5 ppm přítomen signál vodíkových atomů methylenového můstku spojujícího adamantanový motiv s imidazoliovým respektive benzimidazoliovým jádrem, čímž bylo potvrzeno zachování  $^2\text{H}$  značení sloučenin **4** a **5**.

Následná dvojitá kvarternizace sloučeniny **4** byla provedena dibrommethanem postupem uvedeným v diplomové práci.<sup>127</sup> Po cca 100 h reakce pod ochrannou argonovou atmosférou při 80 °C byla získána surová sloučenina **6**, která byla opakovaně promývána tetrahydrofuranem. Protože byly ve vzorku látky **6**, pomocí NMR, detekovány neidentifikované nečistoty, byla sloučenina **6** dále čištěna sloupcovou chromatografií na  $\text{Al}_2\text{O}_3$  s mobilní fází  $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$  (6:1, v:v). Toto dodatečné čištění mělo za následek nižší výtěžek 67 % čisté látky **6**. Sloučenina **7**

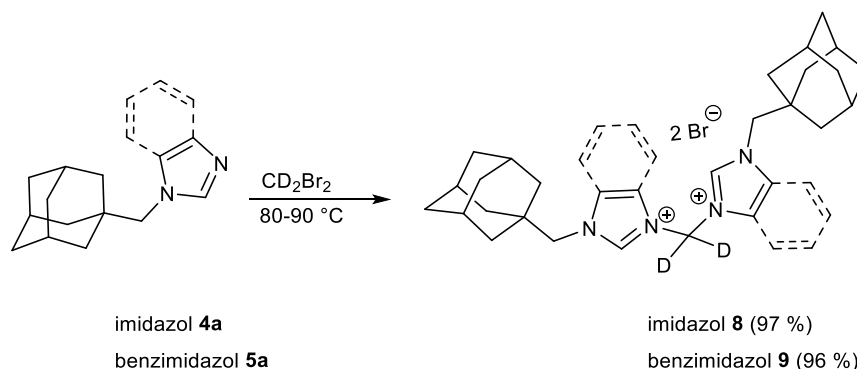
byla získána výše popsáním způsobem, bez nutnosti dodatečného čištění ve vý-  
těžku 80 %.

Náhrada vodíkových atomů methylenového můstku spojujícího adamantanový  
motiv s imidazoliem, či benzimidazoliem za atomy deuteria byla opět potvrzena  
pomocí  $^1\text{H}$  NMR. Metodou ESI-MS bylo také potvrzeno  $^2\text{H}$  značení sloučenin **6**  
a **7**.



**Schéma 24:** Dvojitá kvarternizace sloučenin **4** a **5** pomocí  $\text{CH}_2\text{Br}_2$ .

K syntéze sloučenin  $^2\text{H}$  značených na methylenovém můstku mezi (benz)imi-  
dazoliiovými jádry byly použity již připravené neznačené sloučeniny **4a** respek-  
tively **5a**. Dvojitou kvarternizací pomocí  $\text{CD}_2\text{Br}_2$  byly podle Schématu 25 přípra-  
veny sloučeniny **8** a **9**. Vzhledem k relativně vysoké ceně byl  $\text{CD}_2\text{Br}_2$ , který sou-  
časně sloužil jako reakční prostředí, recyklován oddestilováním za sníženého  
tlaku do předlohy chlazené kapalným dusíkem. Takto recyklovaný  $\text{CD}_2\text{Br}_2$  bylo  
možné bez problémů použít v dalších reakcích. Surové směsi byly dále promý-  
vány předestilovaným THF pomocí centrifugy. Sloučeninu **8** a **9** bylo nutné poté  
přečistit pomocí sloupcové chromatografie na  $\text{Al}_2\text{O}_3$  s mobilní fází  $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$   
(8:1, v:v), z důvodů přítomnosti blíže neidentifikovaných nečistot, jež byly dete-  
kovány pomocí NMR.



**Schéma 25:** Dvojitá kvarternizace sloučenin **4a** a **5a** pomocí  $\text{CD}_2\text{Br}_2$ .

Je známo, že vodíkové atomy na imidazoliovém kationtu v poloze 2 jsou snadno odštěpitelné. Například v  $\text{D}_2\text{O}$  při pokojové teplotě dochází k vymizení signálu C(2)—H imidazoliových solí během několika málo minut. Proto jsme se pokusili připravit ligandy selektivně značené na obou jádrech právě prostřednictvím přímé výměny vodíkových atomů za atomy deuteria.

Z důvodu lepší rozpustnosti benzimidazoliových ligandů, byly experimenty výměny H/D v poloze  $\beta$  zahájeny se sloučeninou **11a**. Neznačená sloučenina **11a** byla vždy před reakčním experimentem sušena na rotační odparce po dobu 1 h a poté profouknuta argonem. Reakční baňka byla bezprostředně před reakcí žíhána za vakua horkovzdušnou pistolí, z důvodu odstranění možné vlhkosti, která by mohla negativně ovlivnit výsledek.

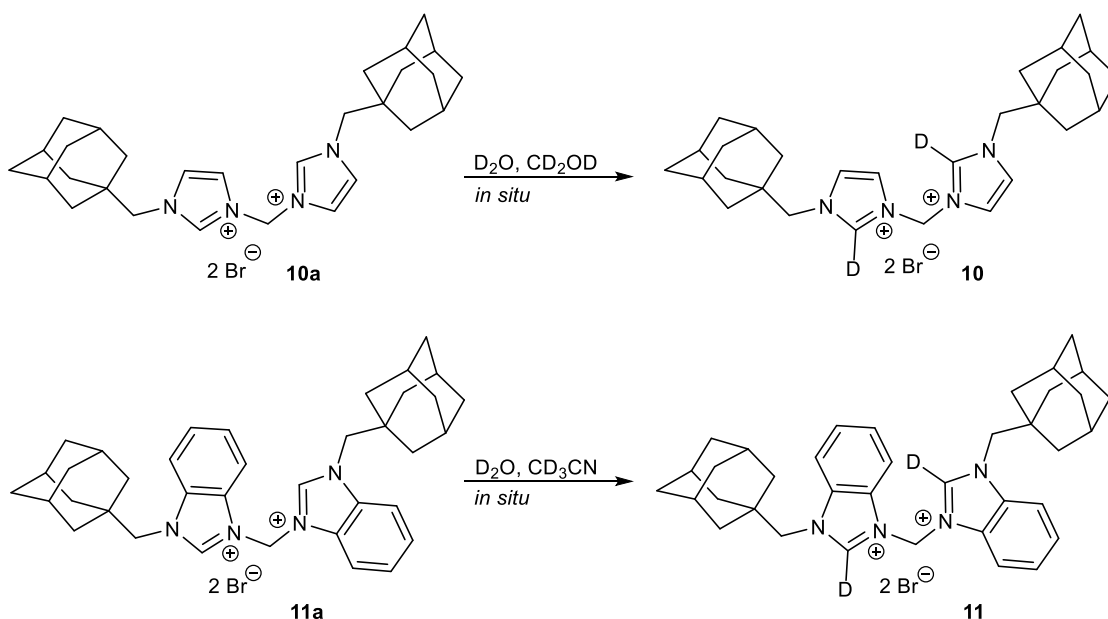
V prvním pokusu bylo 10 mg sloučeniny **11a** ponecháno reagovat v prostředí  $\text{D}_2\text{O}$ , při 50–60 °C za stálého míchání pod ochrannou argonovou atmosférou do druhého dne. Přebytek  $\text{D}_2\text{O}$  byl odstraněn na RVO za přídavků predestilovaného diethyletheru. Po sušení sloučeniny **11a** do konstantní hmotnosti, byla ihned analyzována pomocí ESI-MS. V hmotnostním spektru nebyla pozorována výměna atomů vodíků za atomy deuteria. V hmotnostním spektru byla pozorována nečistota o  $m/z$  359,3, která nebyla dále izolována ani identifikována.

V následujícím experimentu byla sloučenina **11a** rozpuštěna v D<sub>2</sub>O (1:12, *n:n*), k suspenzi bylo přidáno 5 μl DCl (20 % roztok v D<sub>2</sub>O). Komponenty byly ponechány reagovat při laboratorní teplotě, pod ochrannou argonovou atmosférou. Po 4 h byla reakce ukončena a reakční směs byla sušena do konstantní hmotnosti na RVO. Pomocí MS byla pozorována pouze částečná výměna a také nečistota o *m/z* 359,3.

K vyloučení možnosti, že neznámá nečistota pochází ze sloučeniny **11a**, bylo přistoupeno také k přípravě <sup>2</sup>H značené imidazoliové sloučeniny v poloze β z výchozí neznačené sloučeniny **10a**.

Sloučenina **10a** byla rozpuštěna v roztoku D<sub>2</sub>O:D<sub>2</sub>COOD (2:0,001, *v:v*). Reakční směs byla ponechána reagovat při laboratorní teplotě, pod ochrannou argonovou atmosférou do druhého dne. Reakční směs byla sušena na RVO do konstantní hmotnosti a ihned analyzována pomocí ESI-MS. V hmotnostním spektru byla opět pozorována pouze částečná výměna. V hmotnostním spektru byl přítomen fragment nečistoty o *m/z* 359,3. Z důvodů vyloučení původu znečištění byly metodou ESI-MS přezkoumány reakční činidla a rozpouštědla, která byla používána k analýze. Přítomnost fragmentu o *m/z* 359,3 byla potvrzena v rozpouštědle CD<sub>3</sub>OD, který byl použit k přípravě vzorku pro ESI-MS. Nízká pozorovaná míra výměny H/D mohla být způsobena kontaminací vlhkostí při manipulaci se vzorkem. Proto bylo přistoupeno k přípravě deuterovaných sloučenin *in situ*. Pro tyto účely nebylo nutné používat kyselé prostředí. Sloučenina **10a** byla rozpuštěna v 1 mol·dm<sup>-3</sup> přebytku směsi D<sub>2</sub>O:CD<sub>3</sub>OD (1:1, *v:v*) a pomocí ESI-MS byla prokázána kvantitativní přeměna látky **10a** na deuterovaný analog **10**. Sloučenina **11** byla získána rozpuštěním sloučeniny **11a** v D<sub>2</sub>O:CD<sub>3</sub>CN (1:1, *v:v*). Takto získané roztoky byly použity pro další experimenty. Na Schématu 26 je ilustrována *in situ* příprava deuterovaných sloučeniny v poloze β.

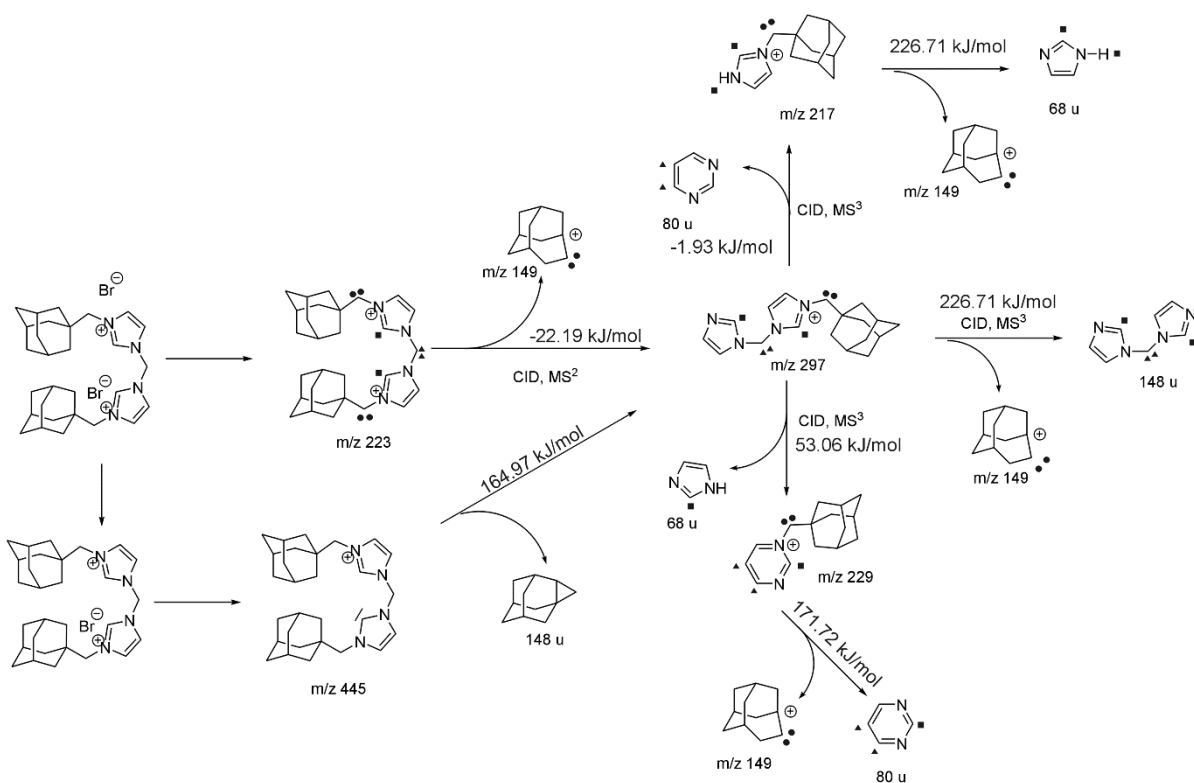




**Schéma 26:** Syntéza  $^2\text{H}$  značených sloučenin **10** a **11** *in situ* v poloze  $\beta$ .

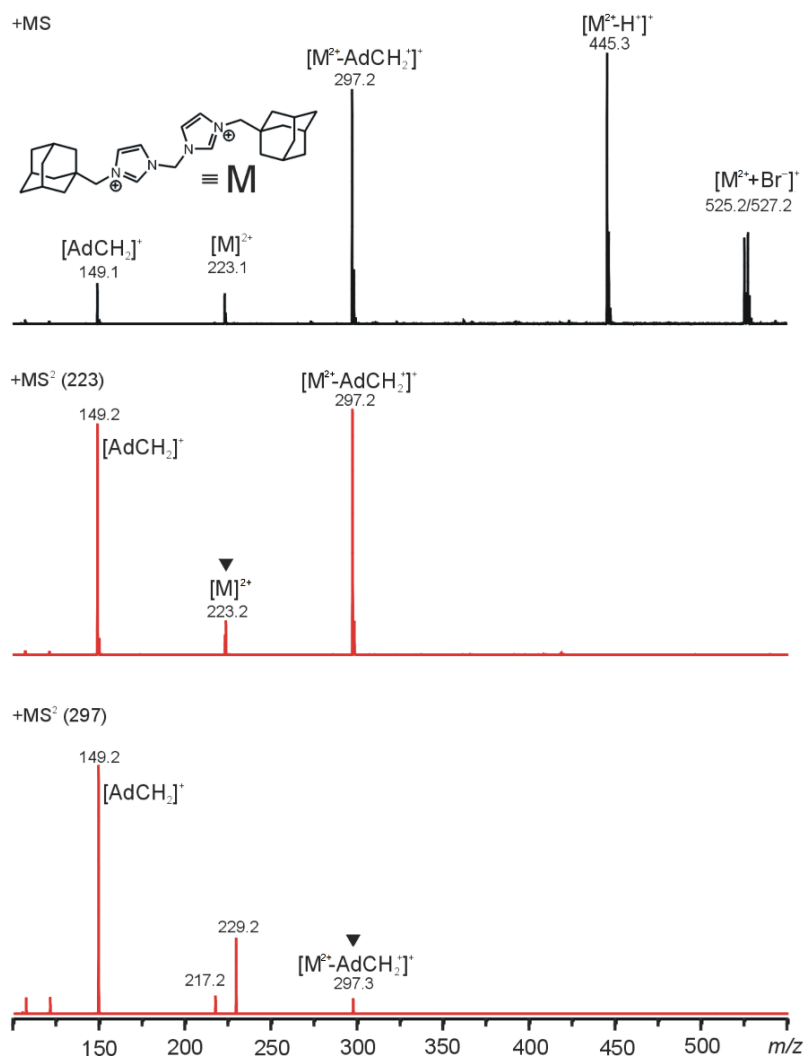
## 10.2 Studium fragmentačních cest selektivně $^2\text{H}$ značených bis(1-adamantylmethyl(benz)imidazoliových) solí

Na základě detailního studia fragmentace pozorované v tandemových spektrech ESI-MS značených bis(benz)imidazoliových solí, bylo navrženo schéma fragmentačních cest dikationtů těchto látek. Na Schématu 27 je znázorněna distribuce značení deuteriem symboly (plný čtverec, trojúhelník a kolečko pro polohy  $\alpha$ ,  $\beta$  a  $\gamma$ ). Exaktní hmotnost [u] pro nenabitě fragmenty a  $m/z$  hodnoty pro kladně nabitě ionty jsou uvedeny pro lepší přehlednost pro neznačené sloučeniny. Ve spektrech značených sloučenin pak byla přítomnost značení indikována přítomností adekvátních signálů s hodnotami  $m/z$  vyššími až o 4 u. Změna volné energie, spočítána pomocí molekulového modelování na úrovni DFT (density functional theory) je uvedena u příslušné reakční šipky.



**Schéma 27:** *Selektivní značení a jeho distribuce. Symboly ●, ■ a ▲ odpovídají předpokládané poloze D-atomů.*

Hmotnostní spektrum získané ESI-MS analýzou neznačeného bisimidazoliového ligandu, konkrétně sloučeniny **10a**, je uvedeno na Obrázku 29, přičemž signál fragmentovaný v tandemových spektrech je znázorněn plnou šipkou.



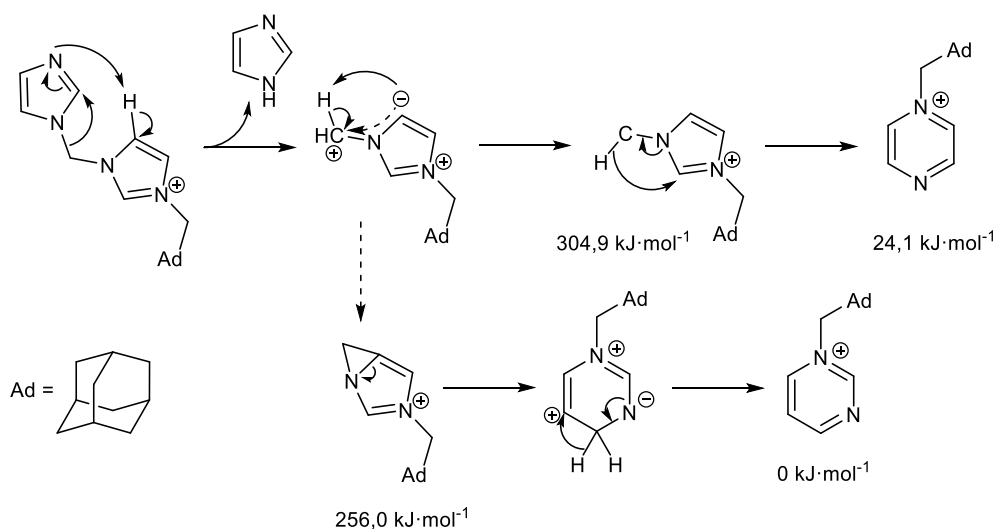
**Obrázek 29:** ESI-MS spektrum sloučeniny **10a** a) spektrum prvního řádu, b)  $MS^2$  spektrum signálu o  $m/z$  223, c)  $MS^3$  iontu o  $m/z$  297.

Ve spektru prvního řádu bylo pozorováno celkem pět základních signálů. Přiřazení struktur k jednotlivým iontům bylo provedeno na základě detailního studia jejich fragmentace pozorované v tandemových spektrech.

Fragmentace ( $MS^2$ ) iontu o  $m/z$  223 vedla k tvorbě dvou kladně nabitých produktových iontů o  $m/z$  149  $[C_{11}H_{17}]^+$  a  $m/z$  297  $[M^{2+}-AdCH_2]^+$ . Analýzou MS spekter značených analogů bylo potvrzeno, že methylenový můstek spojující adamantanovou klec a imidazoliový kationt přechází kompletně, tedy včetně obou H/D-atomů do fragmentu  $m/z$  149.

Na základě přítomnosti signálů ve spektrech třetího řádu značených sloučenin imidazoliových ligandů **6**, **8** a **10** byly navrženy tři možné fragmentační cesty rozpadu iontu o  $m/z$  297. Fragmentace ( $MS^3$ ) tohoto iontu vedla ke dvěma alternativním ztrátám neutrálních fragmentů 1*H*-imidazolu (68 u) nebo diazinu (80 u), nebo ke ztrátě jednou nabitého fragmentu  $[C_{11}H_{17}]^+$  o  $m/z$  149.

První možná fragmentační dráha iontu  $m/z$  297 vede ke ztrátě neutrálního 1*H*-imidazolu o 68 u a vzniku kationtu  $[AdCH_2^+ - C_4H_4N_2]^+$  o  $m/z$  229. Zajímavé je, že proton odstupujícího neutrálního fragmentu  $u=68$  nutně pochází z polohy C(4) nebo C(5) sousedního imidazoliového skeletu. Toto jsou jediné dvě polohy dostupné pro přenos H-atomu, které nebyly selektivně značeny. Přenos H-atomu z adamantanového skeletu, který také nebyl značen je vysoce nepravděpodobný. Adamantanová klec je od reakčního centra velmi vzdálena (nejbližší H-atom adamantanové klece je vzdálen deset vazeb od N-atomu odstupujícího imidazolu) a navíc v této souvislosti nebyla pozorována žádná přeměna klece adamantanu. Jiný původ H-atomů by se musel projevit přenosem značení z těchto poloh, což nebylo pozorováno. Tato fragmentace je pravděpodobně spojena s reorganizací sousedního imidazoliového kruhu, který po inkorporaci  $\gamma$ -methylenového můstku, přechází na derivát pyrimidinu (což naznačují volné energie možných uskupení). Možný mechanismus tvorby kladně nabitého fragmentu o  $m/z$  229 z fragmentu o  $m/z$  297 je znázorněn na Schématu 28.



**Schéma 28:** Návrh mechanismu tvorby fragmentu o  $m/z$  229.

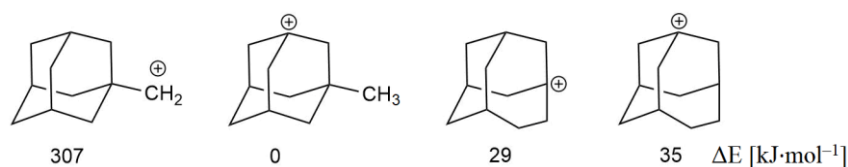
Následná fragmentace ( $MS^3$ ) iontu o  $m/z$  229 vedla ke ztrátě jednou kladně nabitého kationtu  $[C_{11}H_{17}]^+$  o  $m/z$  149 za vzniku neutrálního fragmentu  $C_4H_4N_2$  (80 u). Při této fragmentaci dochází ke stejné distribuci značení jako v primární fragmentaci iontu  $m/z$  223, tedy odstupuje pravděpodobně neutrální pyrimidin a vzniká homoadamantylový kation za inkorporace kompletního  $\alpha$ -metylenového můstku.

Druhá pozorovaná fragmentace iontu o  $m/z$  297 vedla k tvorbě neutrálního fragmentu bis(imidazol-1-yl)methanu ( $C_7H_8N_2$ , 148 u) značeného v polohách  $\beta$  a homoadamantylového kationtu  $m/z$  149  $[C_{11}H_{17}]^+$  nesoucího oba případné D-atomy z  $\alpha$ -polohy.

Poslední fragmentace iontu o  $m/z$  297 vedla k tvorbě jednou nabitého 1-(1-adamantylmethyl)-1*H*-imidazolia o  $m/z$  217, což bylo spojeno se ztrátou neutrálního diazinu (80 u). V tomto případě bylo pomocí sledování distribuce D-značení zjištěno, že imidazoliový kationt fragmentu  $m/z$  217 získal H/D-atom z polohy C(2) sousedního imidazolového skeletu, zatímco do fragmentu diazinu se zabudoval kompletní  $\gamma$ -metylenový můstek. Následnou fragmentací iontu o  $m/z$  217 došlo ke ztrátě  $[C_{11}H_{17}]^+$  a tvorbě 1*H*-imidazolu, přičemž značení příslušných poloh bylo zachováno.

Ve spektru prvního řádu byl také pozorován supramolekulární asociát molekulového dikationtu s bromidovým aniontem  $[M^{2+}+Br^-]^+$ , který ve spektru reprezentují dva signály v přibližném poměru 1:1 lišících se o 2 u, což odpovídá izotopům  $^{79}Br$  a  $^{81}Br$ . Byla také pozorována neutrální ztráta HBr, což vede k tvorbě iontu o  $m/z$  445. V této struktuře je jedno imidazoliové jádro nedotčeno, zatímco druhé přechází po odštěpení protonu na *N*-heterocyklický karben.

Jeden z nejčastěji odštěpujících se fragmentů jak u imidazoliových, tak u benzimidazoliových ligandů byl fragment o  $m/z$  149  $[C_{11}H_{17}]^+$ . Kladně nabitý fragment  $m/z$  149 vznikl díky elektrostatické repulzi mezi kladně nabitými částmi dikationtu  $m/z$  223. Ve spektrech stericky nebráněných ligandů komplexovaných v CB7 pak vznikal často neutrální fragment 148 u. Na základě hmotnostních spekter neznačených či selektivně značených ligandů a pomocí výpočtů, byl fragment o  $m/z$  149  $[C_{11}H_{17}]^+$  identifikován jako homoadamantan-1-yl (Obrázek 30). Neutrální fragment o  $m/z$  148 byl obdobně určen jako tetracyklo[4.3.1.1<sup>4,8</sup>.0<sup>1,3</sup>]undekan.

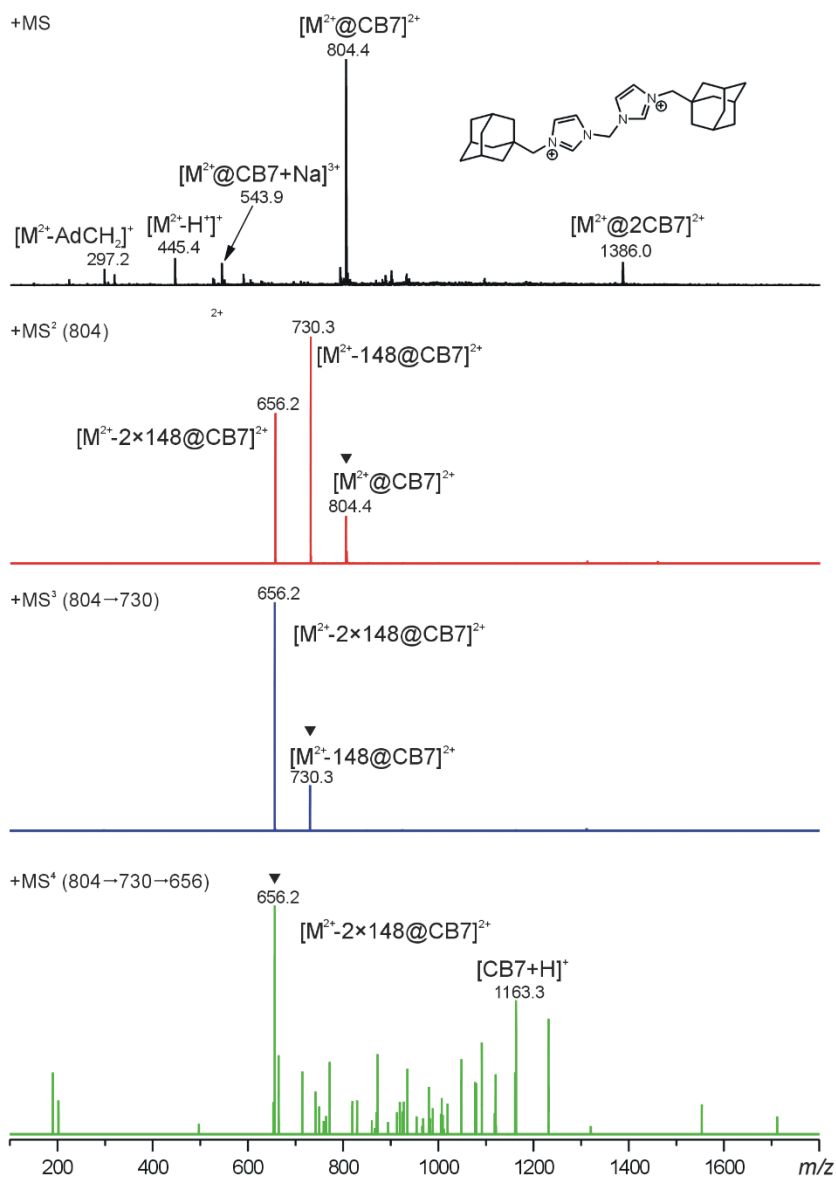


**Obrázek 30:** Možné struktury fragmentu  $[C_{11}H_{17}]^+$  o  $m/z$  149.

### 10.2.1 Fragmentace komplexu imidazoliového ligandu s CB7

Komplexace neznačených (benz)imidazoliových ligandů s CB7 byla studována pomocí  $^1H$  NMR. Fragmentační dráhy komplexů pak byly detailně studovány pomocí ESI-MS. Ze spekter  $^1H$  NMR bylo zjištěno, že CB7 se váže přednostně na adamantylový skelet a komplex je stabilizován interakcí jednoho portálu CB7 s kladně nabitým (benz)imidazoliovým kationtem. V případě přebytku CB7 v roztoku lze pozorovat navázání dvou makrocyclů CB7 na obě terminální adamantylová vazebná místa.<sup>137</sup>

Na Obrázku 31 je uvedeno tandemové hmotnostní spektrum komplexu neznámé sloučeniny **10a** s makrocyklem CB7. Ve spektru prvního řádu bylo pozorováno celkem pět významných signálů. Minoritní signál o  $m/z$  297 odpovídá iontu vzniklému rozpadem komplexu a následným rozštěpením dikationtu ligandu na kationt  $m/z$  149  $[C_{11}H_{17}]^+$  a kationt  $m/z$  297. Dále byl pozorován deprotonovaný adukt imidazoliového ligandu **10a** o  $m/z$  445  $[M^{2+}-H^+]^+$ , třikrát kladně nabitý sodný adukt komplexu ligandu **10a**@CB7 o  $m/z$  543  $[M^{2+}@CB7+Na^+]^{3+}$ , dvakrát kladně nabitý ion komplexu s ligandem **10a**@ CB7 o  $m/z$  804  $[M^{2+}+CB7]^{2+}$  a dvakrát nabitý ion ligandu **10a** se dvěma jednotkami CB7 o  $m/z$  1366  $[M^{2+}@2CB7]^{2+}$ .

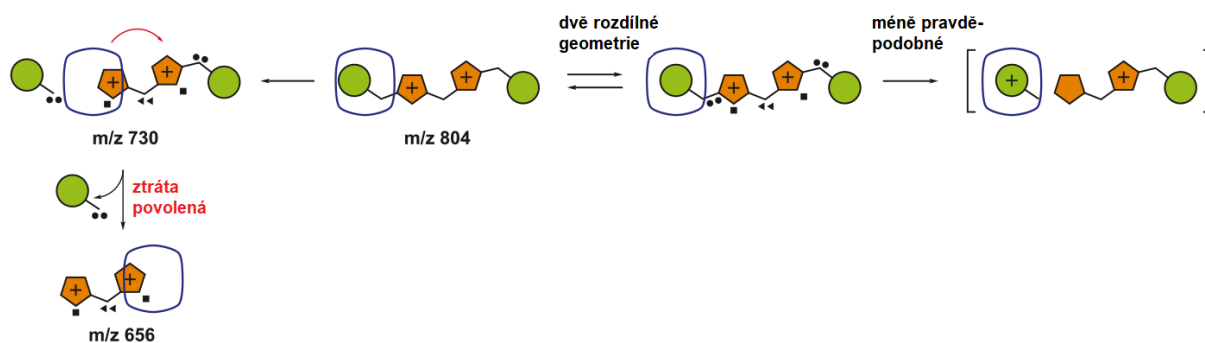


**Obrázek 31:** ESI-MS hmotnostní spektra komplexu  $10a@CB7$ . Signál fragmentovaného iontu v  $MS^n$  je ve spektrech označen šipkou.

CID fragmentace ( $MS^2$ ) iontu o  $m/z$  804 vedla k tvorbě dvou dvakrát nabitých produktových iontů,  $m/z$  730 a  $m/z$  656, což byl důsledek ztráty jednoho, respektive dvou neutrálních fragmentů o 148 u. Z toho lze usuzovat, že poté co byl vytvořen komplex  $10a@CB7$  ( $m/z$  804), dochází k fragmentaci ligandu jiným mechanismem než v případě ligandu volného, kdy je hlavní fragmentační dráhou elektrostatickou repulzí řízené odštěpení kladně nabitého fragmentu  $m/z$  149. Je velmi pravděpodobné, že stabilizace kladného náboje na imidazoliovém skeletu



je způsobena interakcí s portálovými karbonyly CB7. Druhé odštěpení neutrálního fragmentu 148 u z opačného konce ligandu ukazuje na to, že makrocyklu CB7 byl umožněn přesun podél osy molekuly na druhou stranu ligandu **10a**. Grafické znázornění mechanismu fragmentace je zobrazeno na Schématu 29.

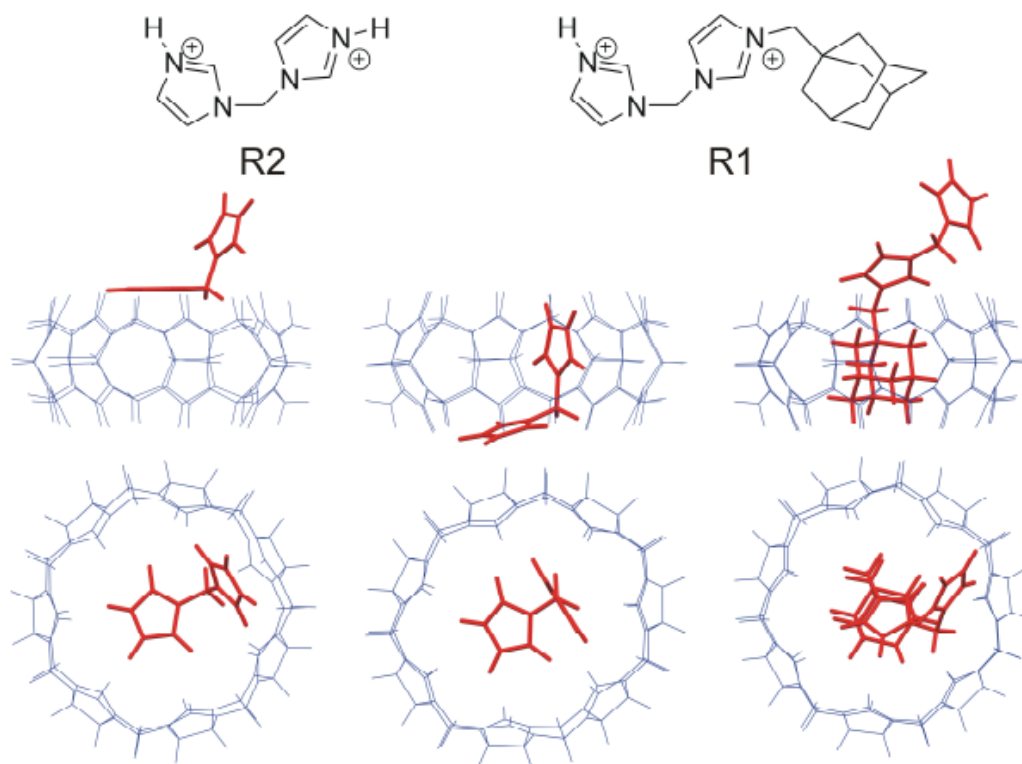


**Schéma 29:** Grafické znázornění fragmentace sloučeniny **10a** s CB7.

Při fragmentaci komplexu stericky náročnějšího benzimidazoliového ligandu **11a**, nebylo odštěpení neutrálního fragmentu 148 u pozorováno. Nejenže se tedy nemůže makrocyklus CB7 přesunout na opačný konec ligandu, ale musí existovat dva vazebné módy CB7 na ligandu. Jeden vazebný mód dominuje u stericky bráněných ligandů a produktem fragmentace je nabitý fragment  $m/z$  149, druhý mód pak dominuje u stericky nenáročných ligandů a během fragmentace dochází k odštěpení neutrálního fragmentu 148 u.

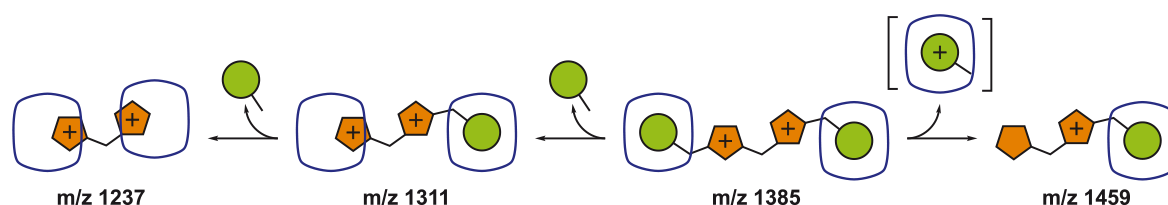
Otázkou zůstává, zdali vazebným módem podporujícím vznik neutrálního fragmentu 148 u není situace, kdy makrocyklus CB7 obsazuje střed molekuly ligandu a portály CB7 jsou obsazeny imidazolií kationty. Toto geometrické uspořádání je ale velmi nepravděpodobné, protože vzdálenost mezi imidazolií jádry je příliš krátká na to, aby obě jádra mohla být současně ve vhodných pozicích na protilehlých portálech CB7. Domníváme se, že agregát o  $m/z$  656 je spíše externí komplex, jak je naznačeno na Schématu 29. Tato hypotéza byla podpořena pomocí molekulového modelování a srovnáním volných energií možných kom-

plexů. Na Obrázku 32 jsou uvedeny dva možné komplexy R2@CB7, přičemž externí komplex je podle výpočtů stabilnější. Rovněž v případě fragmentu R2 naznačují výpočty, že CB7 obsazuje adamantanové vazebné místo, a nikoliv centrální pozici původního ligandu.



**Obrázek 32:** Grafické znázornění externího komplexu R2·CB7 (vlevo) a inkluzního komplexu R2@CB7 (uprostřed) a komplexu R1@CB7 (vpravo).

Další podporu hypotézy o externím uspořádání komplexu R2@CB7 je možno získat rozborem fragmentace komplexu ligandu **10a** se dvěma makrocycly CB7 (Schéma 30). Jednou z fragmentačních drah v tomto případě je opět dvojnásobná neutrální ztráta 148 u přičemž takto vzniklý dvakrát nabitý fragment R1 je stále v podobě agregátu se dvěma jednotkami CB7. V tomto případě je nemožné, aby uspořádání komplexu bylo jiné než externí.



**Schéma 30:** Grafické znázornění fragmentace sloučeniny **10a** s CB7 (1:2).

Rozbor distribuce značení během fragmentace komplexů značených ligandů s CB7 nenaznačil žádné odchylky od fragmentace popsané pro samotný ligand.

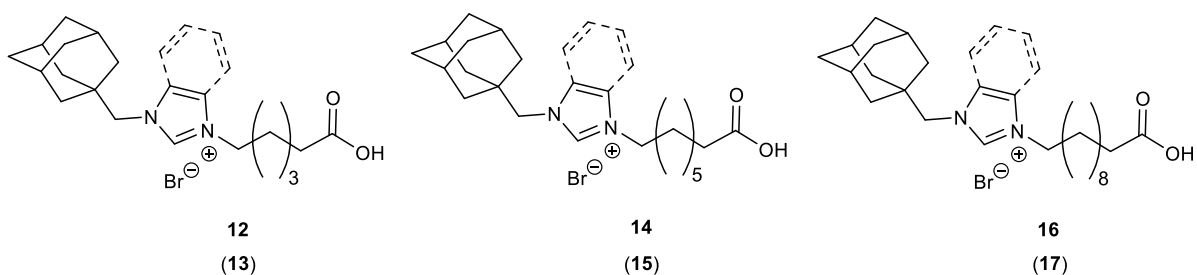
Z uvedeného plyne, že oba dva výše zmiňované různé vazebné módy CB7 na ligandu jsou spojeny s adamantanovým vazebným místem. Přestože adamantanová klec perfektně vyplňuje kavitu CB7, domníváme se, že v případě vazebného módu podporujícího odštěpení neutrálního fragmentu 148 u je adamantanová klec zanořena v kavitě hlouběji než v případě vazebného módu vedoucího ke vzniku nabitého fragmentu  $m/z$  149. Rozbor distribuce značení během fragmentace komplexů značených ligandů s CB7 nenaznačil žádné odchylky od fragmentace popsané pro samotný ligand.

## 11 SYNTÉZA A STUDIUM VAZEBNÝCH MOŽNOSTÍ pH RESPONSIVNÍCH LIGANDŮ

Jedním z možných způsobů, jak lze ovlivnit tvorbu či disociaci komplexu je vnější změna pH, popřípadě pD, pokud se studované systémy nacházejí v prostředí D<sub>2</sub>O. Několik vybraných systémů je detailněji popsáno v 6. kapitole teoretické části věnované pH responsivním ligandům.

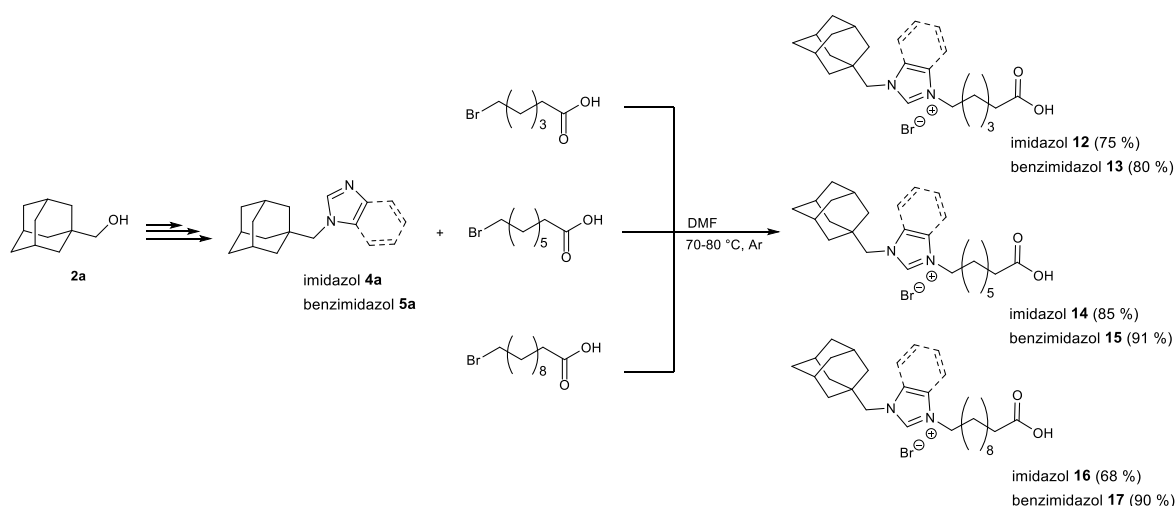
V rámci studia vazebných možností pH responsivních ligandů byly syntetizovány ligandy na bázi 1-(1-adamantylmethyl)-1*H*-(benz)imidazolia, kde na druhý atom dusíku je navázán postranní uhlovodíkový řetězec o délce C<sub>6</sub>, C<sub>8</sub> nebo C<sub>11</sub> zakončený karboxylovou skupinou. Struktura připravených ligandů tak obsahuje

permanentně kladně nabitou (benz)imidazoliovou část spojenou přes methylenový můstek s adamantanovým skeletem. Na druhém dusíkovém atomu je připojen uhlovodíkový řetězec zakončený karboxylovou funkční skupinou, kterou je možno dle zvoleného pH prostředí ponechat v protonované neutrální formě, nebo v disociované formě aniontu. Připravené deriváty karboxylových kyselin **12–17** jsou uvedeny na Obrázku 33.



**Obrázek 33:** pH responsivní deriváty karboxylových kyselin **12–17**.

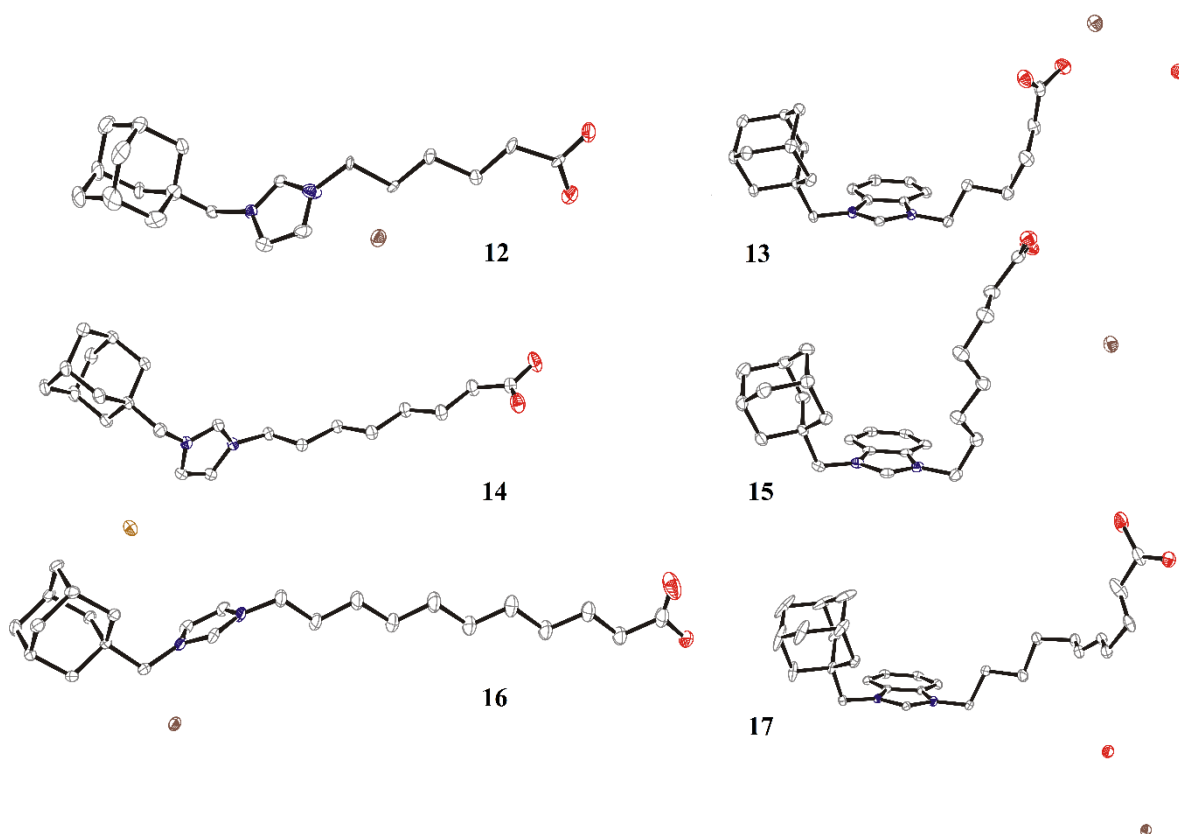
Na Schématu 31 je uvedena syntéza látek **12–17** zahrnující alkylation 1-(1-adamantylmethyl)-1*H*-(benz)imidzolu **4a** (**5a**) pomocí  $\omega$ -bromalkanové kyseliny. Reakce byly prováděny v DMF za zvýšené teploty 70–80 °C pod ochrannou argonovou atmosférou. Příslušná karboxylová kyselina byla za daných podmínek ponechána reagovat se sloučeninou **4a** nebo **5a**, po jejichž spotřebování byla reakce ukončena (monitorováno pomocí TLC).



**Schéma 31:** Syntéza derivátů karboxylových kyselin **12–17**.

Po ukončení reakce bylo přebytečné rozpouštědlo částečně odpařeno na RVO. Reakční směs byla převedena do centrifugační zkumavky a produkt byl vysrážen přídatkem čerstvě predestilovaného diethyletheru. Vzniklá směs byla opakovaně promývána diethyletherem a centrifugována při  $40\,000\text{ ot}\cdot\text{min}^{-1}$  po dobu 3 min a supernatant byl odebírán. Tento postup byl opakován s tím, že sraženina byla s minimem rozpouštědla vždy ponechána v centrifugační zkumavce. Poté byla sraženina v podobě suspenze v diethyletheru převedena do baňky a vysušena na RVO. Protože i po pečlivém promývání diethyletherem, byly metodou GC-MS detekovány zbytky rozpouštědla a výchozí sloučeniny **4a** respektive **5a**, bylo nezbytné látky **12–17** přečistit pomocí sloupcové chromatografie. Nakonec byly čisté látky **12–17** zbaveny zbytků rozpouštědel a vlhkosti sušením ve vysokém vakuu na olejové vývěvě. Výtěžky uvedené ve Schématu 31 odpovídají takto přečištěným produktům.

Struktura sloučenin **12–17** byla potvrzena běžnými spektroskopickými metodami (NMR, IR, MS). U všech derivátů karboxylových kyseliny se navíc podařilo vypěstovat monokrystal vhodný pro difrakční analýzu pomocí Röntgenova záření, čímž byla potvrzena struktura sloučenin **12–17** také v pevné fázi. Data řešených struktur jsou uvedeny v Příloze P1. Ve struktuře látek **12–17** v pevném stavu lze vypořadovat zajímavý jev. Zatímco u látek **12**, **14** a **16** je molekula v podstatě přímá, v případě látek **13**, **15** a **17** jsou molekuly zahnuté do podoby písmene U. *ORTEP* diagramy látek **12–17** jsou graficky zpracovány na Obrázku 34.



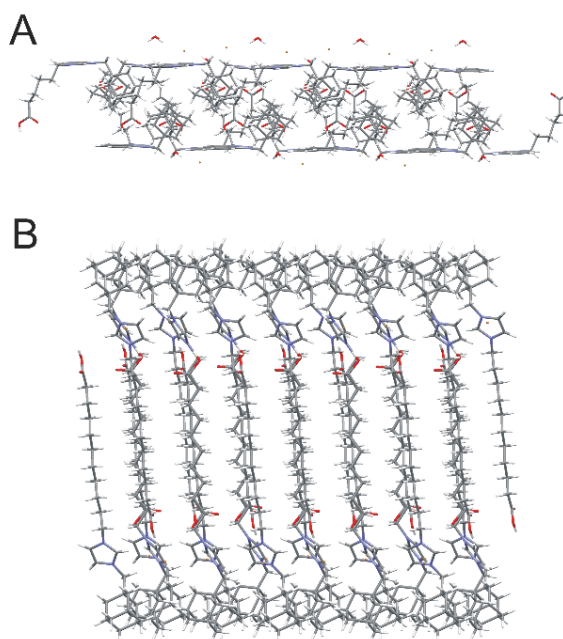
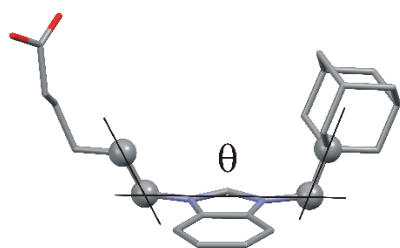
**Obrázek 34:** ORTEP diagramy sloučenin 12–17.

Geometricky lze tuto skutečnost demonstrovat například velikostí torzního úhlu, který definuje čtveřice C-atomů z nejbližšího okolí (benz)imidazoliového kruhu (bližší definice je patrná z obrázku v Tabulce 9). Tyto konformace molekul v krystalech zřejmě souvisejí s vysokou tendencí objemnějších benzimidazoliových kruhů orientovat se vůči sobě pomocí  $\pi \cdots \pi$  kationt interakcí. V krystalech látek **13**, **15** a **17** lze pozorovat střídající se vrstvy tvořené polárními částmi molekul se zřetelnou dvouvrstvou benzimidazoliových kruhů a vrstvy tvořené nepolárními zbytky molekul. Uspořádání těchto vrstev je kolmé na rovinu benzimidazoliových kruhů a tloušťka nepolární vrstvy  $d$  (měřeno jako vzdálenost rovin aromatických kruhů) koreluje s délkou alkylového zbytku:  $d_{13}=8,20$  Å;  $d_{15}=8,54$  Å;  $d_{17}=11,44$  Å. Ve struktuře krystalů látek s imidazoliovým kruhem lze rozeznat tři

vrstvy. Dvě vrstvy jsou lipofilní, tvořené v jednom případě výhradně adamantyl-methylovými substituenty a ve druhém výhradně alifatickými řetězci kyseliny-ových zbytků. Tyto lipofilní vrstvy jsou odděleny vrstvou polární, do které jsou orientovány karboxylové skupiny, bromidové anionty a imidazoliové kationty. Vrstvy jsou prakticky kolmé na paralelně uložené alifatické řetězce zbytků kyselin. Příklady struktury krystalů pro látku **13** a **16** jsou na Obrázku 35.

**Tabulka 9:** Torzní úhly pro látky **12–17**.

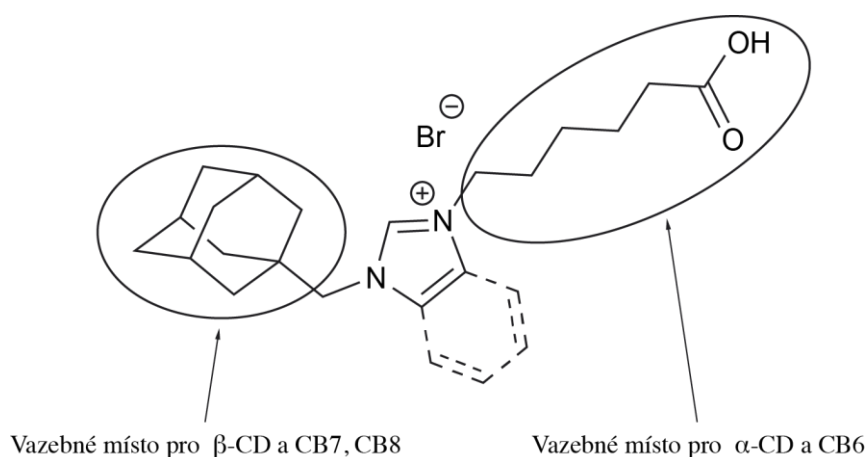
látka	$\Theta$ [°]
<b>12</b>	163,22
<b>13</b>	19,73
<b>14</b>	153,82
<b>15</b>	8,23
<b>16</b>	144,69
<b>17</b>	14,24



**Obrázek 35:** Struktura krystalu látky **13** (A) a **16** (B).

Vazebné možnosti připravených sloučenin **12–17** byly studovány v závislosti na pH prostředí s makrocycly  $\alpha$ -CD,  $\beta$ -CD, CB6, CB7, CB8. Možná vazebná

místa pro jednotlivé makrocykly jsou ilustrovány na Obrázku 36. Původně jsme se domnívali, že délka alkylového řetězce a zvolené pH prostředí bude mít zásadní vliv na vazebné chování jednotlivých forem ligandů s vybranými makrocyclickými sloučeninami. Připravené ligandy by pak mohly sloužit jako molekulární spínače řízené pH signálem, nebo by mohly být využity při kvantifikaci vzájemných interakcí mezi makrocykly vázanými na ligand. Vazebné možnosti byly studovány prostřednictvím instrumentálních metod NMR, ITC a ESI-MS.



**Obrázek 36:** Předpokládaná vazebná místa sloučenin 12–17.

Dříve než bylo přikročeno k samotným supramolekulárním experimentům, bylo nutné zjistit, při jakém pH se karboxylová skupina ligandů 12–17 vyskytuje v protonované nebo deprotonované formě, tedy zjistit hodnoty  $pK_a$  připravených kyselin.

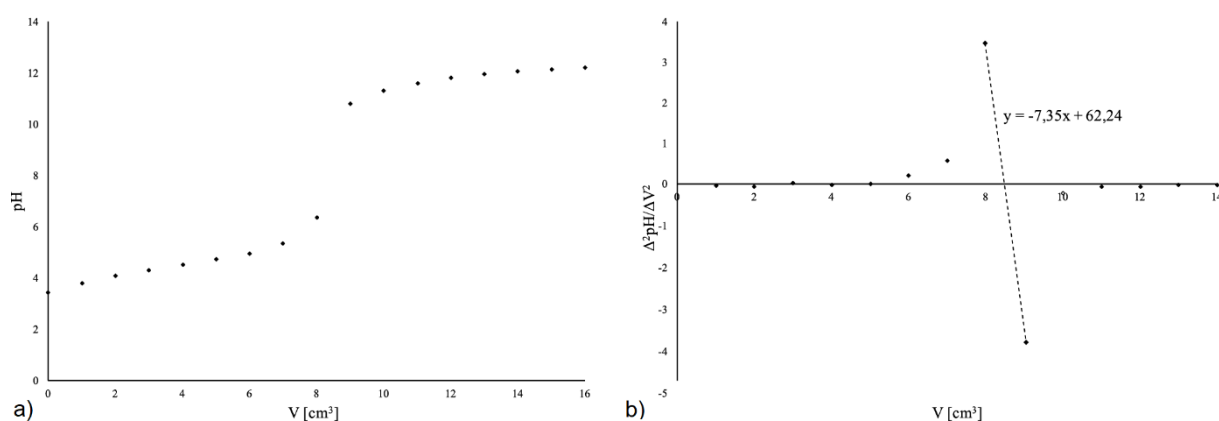
Disociační konstanta byla stanovena potenciometricky u všech látek 12–17. K titraci kyselin byl použit vždy čerstvě připravený roztok NaOH o koncentraci  $0,001 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$ . Jako příklad postupu může sloužit stanovení  $K_a$  pro látku 13. Vypočtené množství 41,2 mg sloučeniny 13 bylo rozpuštěno ve  $20 \text{ cm}^3$  destilované vody a titrováno odměrným roztokem NaOH. Průběh titrace sloučeniny 13 s odměrným roztokem NaOH je uveden na Shématu 32.





**Schéma 32:** Titrace sloučeniny **13** odměrným roztokem NaOH.

Bod ekvivalence byl stanoven pomocí druhé derivace titrační křivky, kdy záporně vzatý dekadický logaritmus disociační konstanty  $pK_a$  je roven pH při spotřebě poloviny množství odměrného roztoku NaOH v bodě ekvivalence. Při pH prostředí pod danou hodnotou  $pK_a$  je možné předpokládat výraznou dominanci protonované formy, naopak při pH nad hodnotou  $pK_a$  bude v roztoku převažovat disociovaná forma kyseliny. Na Obrázku 37 je znázorněna závislost pH roztoku kyseliny **13** na spotřebě odměrného roztoku NaOH o koncentraci  $0,001 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$ . Pomocí druhé derivace potenciometrické křivky, byl určen inflexní bod, který v oblasti bodu ekvivalence nabývá nulové hodnoty.

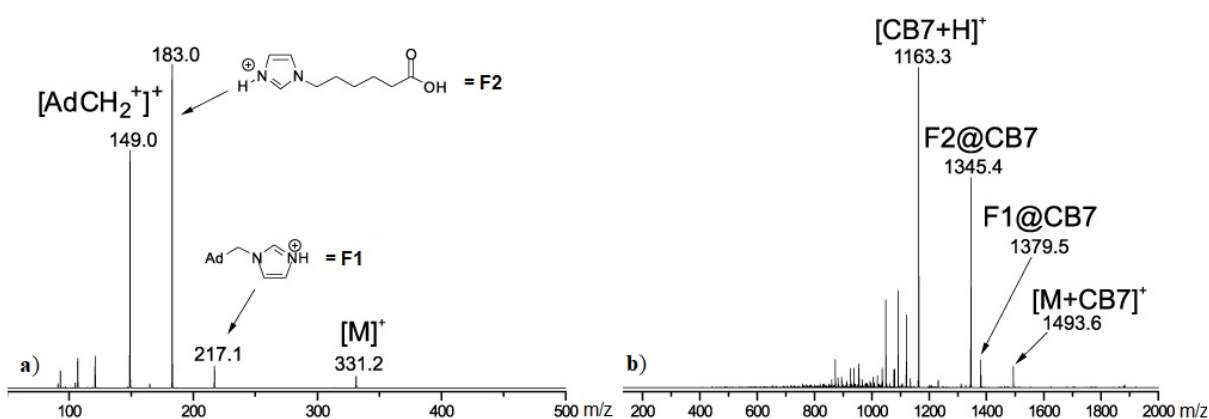


**Obrázek 37:** a) Závislost pH roztoku sloučeniny **13** na objemu odměrného roztoku NaOH o koncentraci  $0,001 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$ . b) Druhá derivace potenciometrické křivky v oblasti bodu ekvivalence.

Vznik komplexů ligandů **12–17** s vybranými makrocycly byl nejprve studován pomocí hmotnostní spektroskopie.

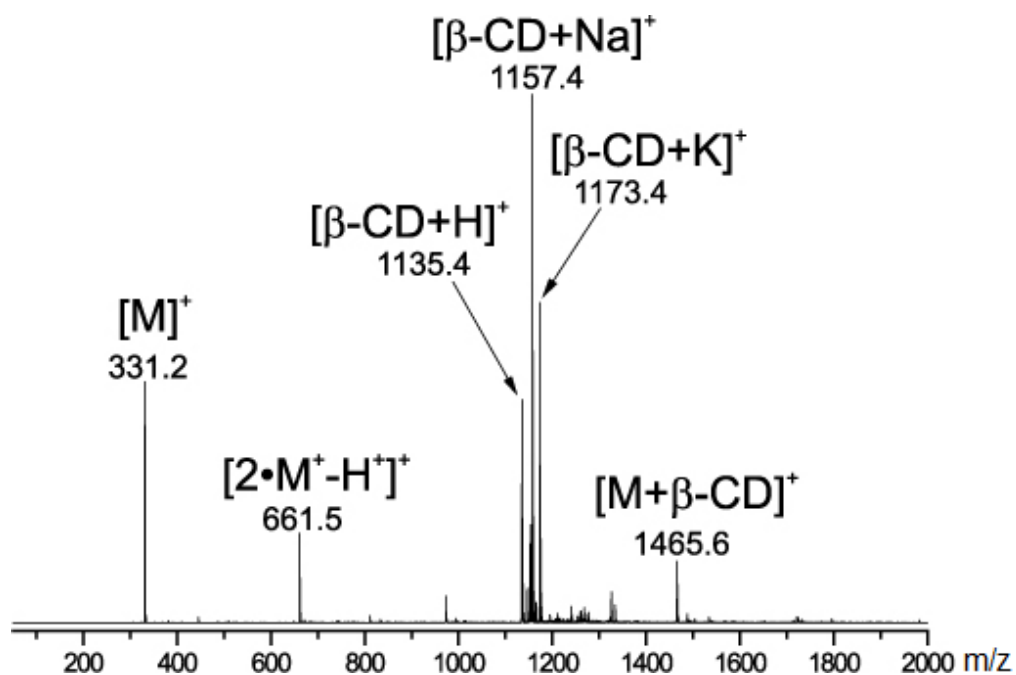
Na Obrázku 38a je znázorněn výsledek ESI-MS analýzy sloučeniny **12**, konkrétně fragmentace ( $\text{MS}^3$ ) molekulového iontu o  $m/z$  331. Neutrální ztráta alka-

nového řetězce, pravděpodobně klasickou eliminací za vzniku dvojné vazby, vedla k tvorbě produktového iontu **F1** o  $m/z$  217. Ion o  $m/z$  183 (**F2**) vznikl alternativní fragmentační drahou, tedy odštěpením neutrálního fragmentu AdCH o  $m/z$  148. Ion  $m/z$  149 vzniká následnou fragmentací ( $MS^3$ ) iontu **F1**. Při analýze směsi sloučeniny **12** s CB7 byly pozorovány signály agregátu **F2@CB7** ( $m/z$  1345) a **F1@CB7** ( $m/z$  1379), jak je patrné z Obrázku 38b. Přítomnost komplexu **F2@CB7** je z hlediska zamýšlených supramolekulárních studií významná, protože naznačuje možnou vazbu makrocyclu CB7 na alifatický řetězec fragmentu.



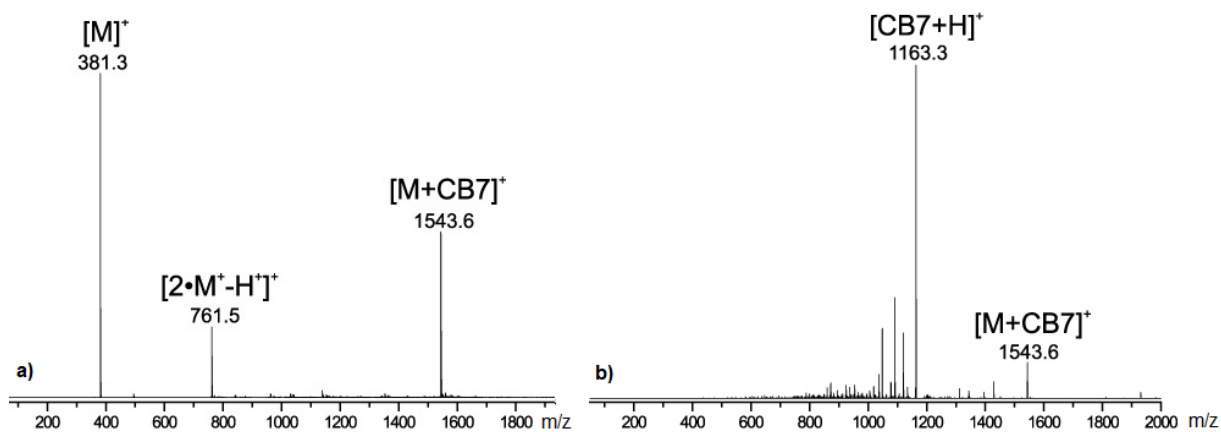
**Obrázek 38:** ESI-MS hmotnostní spektrum sloučeniny **12** a)  $MS^3$  spektrum fragmentů iontu o  $m/z$  331, b) MS spektrum směsi sloučeniny **12** s CB7.

Ekvimolární směs ligandu **12** s  $\beta$ -CD (Obrázek 39) ve spektru prvního řádu v pozitivním skenovacím módu poskytovala celkem šest signálů, které byly určeny jako molekulární ion  $[M]^+$  o  $m/z$  331, jedenkrát deprotonovaný adukt dimeru  $[2 \cdot M^+ - H^+]^+$ , protonovaná molekula  $\beta$ -CD, sodný respektive draselný adukt  $\beta$ -cyklodextrinu  $[\beta\text{-CD} + Na^+/K^+]^+$  a komplex  $[13^+ @ \beta\text{-CD}]^+$  o  $m/z$  1465. Intenzita signálu komplexu o  $m/z$  1465  $[13^+ @ \beta\text{-CD}]^+$  je nižší z důvodu velkého zředění analyzovaného vzorku.



**Obrázek 39:** ESI-MS spektrum prvního řádu směsi sloučeniny **12** s  $\beta$ -CD.

Na rozdíl od spektra komplexu sloučeniny **12**@CB7 byly v hmotnostním spektru prvního řádu směsi sloučeniny **13** s CB7 pozorovány pouze tři signály, jak je patrné z Obrázku 40a. Nejintenzivnější signál o  $m/z$  381 odpovídá kladně nabitě molekule ligandu **13**, signál o  $m/z$  1543 náleží komplexu  $[M^+@CB7]^+$  a signál o  $m/z$  761 odpovídá jedenkrát deprotonovanému aduktu dimeru ligandu  $[2 \cdot M^+ - H^+]^+$ . Fragmentace ( $MS^2$ ) iontu odpovídajícímu komplexu  $[M^+@CB7]^+$  vedla pouze k tvorbě fragmentu protonované formy CB7 o  $m/z$  1163 (Obrázek 40b), na rozdíl od hmotnostního spektra sloučeniny **12** s CB7, kde byla pozorována komplexace fragmentů s CB7. Ukazuje se tedy, že v plynné fázi má povaha kationtové části ligandu pravděpodobně vliv na vazebné možnosti komplexu, což se projevuje odlišným způsobem fragmentace komplexu.



**Obrázek 40:** ESI-MS spektrum směsi ligandu **13** s CB7 a) spektrum prvního řádu, b) MS<sup>2</sup> spektrum fragmentů iontu o m/z 1543.

Vazebné chování ligandů **12–17** s CB6–8,  $\alpha$ -CD,  $\beta$ -CD bylo dále studováno pomocí <sup>1</sup>H NMR titrací v neutrálním (pD $\approx$ 7), zásaditém (pD $\approx$ 9,6) a kyselém (pD=1,9–2,0) prostředí. Hodnota pH roztoků byla udržována pomocí pufrů NaOH/H<sub>3</sub>BO<sub>3</sub> respektive DCl/KCl v D<sub>2</sub>O. Pro přípravu pufrů byly použity nedeuterované sloučeniny, ale vzhledem k relativně nízké koncentraci nerušila tato skutečnost interpretaci NMR spekter.

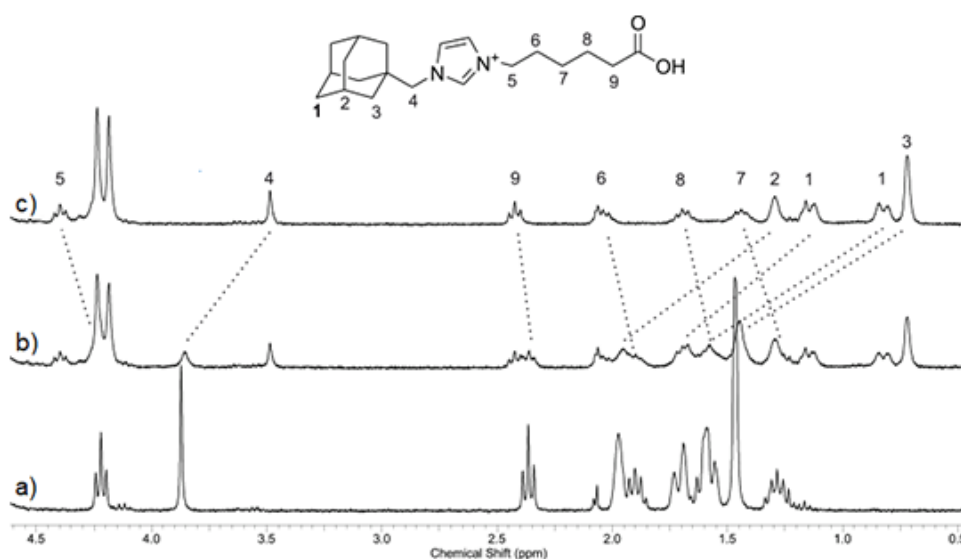
Vznik ternárních komplexů byl studován pomocí <sup>1</sup>H NMR se sloučeninou **14** v prostředí D<sub>2</sub>O. Záměrně byl vybrán imidazoliový derivát, protože u objemnějšího benzimidazolia hrozí možné zkreslení výsledku z důvodu sterické zábrany v portálu makrocyclů.

Bez ohledu na zvolené pH bylo očekáváno navázání CB7, CB8 a  $\beta$ -CD na adamantylmethylenovou část molekul ligandů **12–17**. Toto chování bylo také potvrzeno titračními <sup>1</sup>H NMR experimenty.

V kyselém prostředí, kdy je karboxylová skupina v protonované formě, byla předpokládána vazba menších jednotek makrocyclů CB6 a  $\alpha$ -CD na uhlovodíkovou část řetězce ligandů **12–17**. V zásaditém prostředí, nad hodnotu pK<sub>a</sub> studova-

ných sloučenin **12–17**, by pak měla být vazba CB6,  $\alpha$ -CD na uhlovodíkový řetězec nepreferovaná, z důvodu silné elektrostatické repulze mezi záporně nabitou karboxylovou skupinou na uhlovodíkovém řetězci ligandu **12–17** a karbonylovými, respektive hydroxylovými skupinami na portálu makrocyclu. Tyto předpoklady také byly částečně potvrzeny provedenými experimenty.

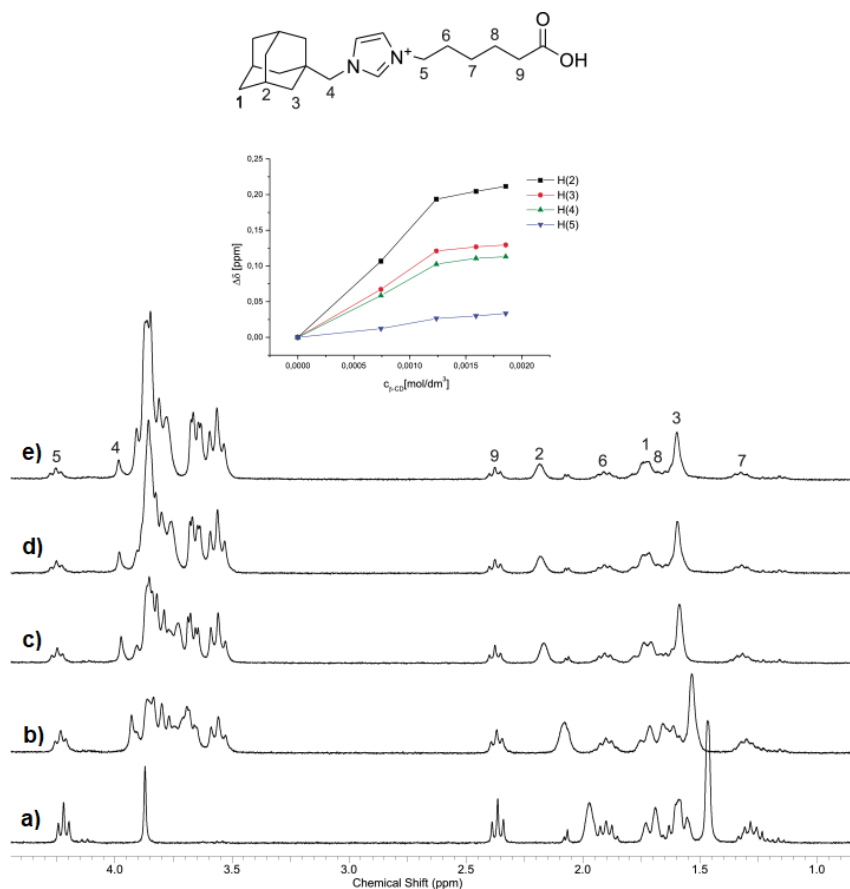
Na Obrázku 41 je znázorněn průběh  $^1\text{H}$  NMR titrace ligandu **12** s CB7 v kyselém prostředí. Po přidavku jednoho ekvivalentu makrocyclu CB7 bylo pozorováno zřetelné zastínění protonů z adamantylmethylové části molekuly ligandu **12**. Naopak H-atomy  $\text{C}_6$ -uhlovodíkového řetězce byly odstíněny. Z uvedeného pozorování lze usoudit, že adamantylový substituent se nachází v kavitě, zatímco alkylový řetězec leží blízko portálu makrocyclu CB7. Identické chování ligandu **12** vůči CB7 bylo také pozorováno v zásaditém prostředí.



**Obrázek 41:**  $^1\text{H}$  NMR titrace ligandu **12** pomocí CB7 v kyselém prostředí ( $pD \approx 2$ , DCI/KCl v  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $30^\circ\text{C}$ ) a) ligand **12**, b) 0,5 ekvivalentu CB7, c) 1 ekvivalent CB7.

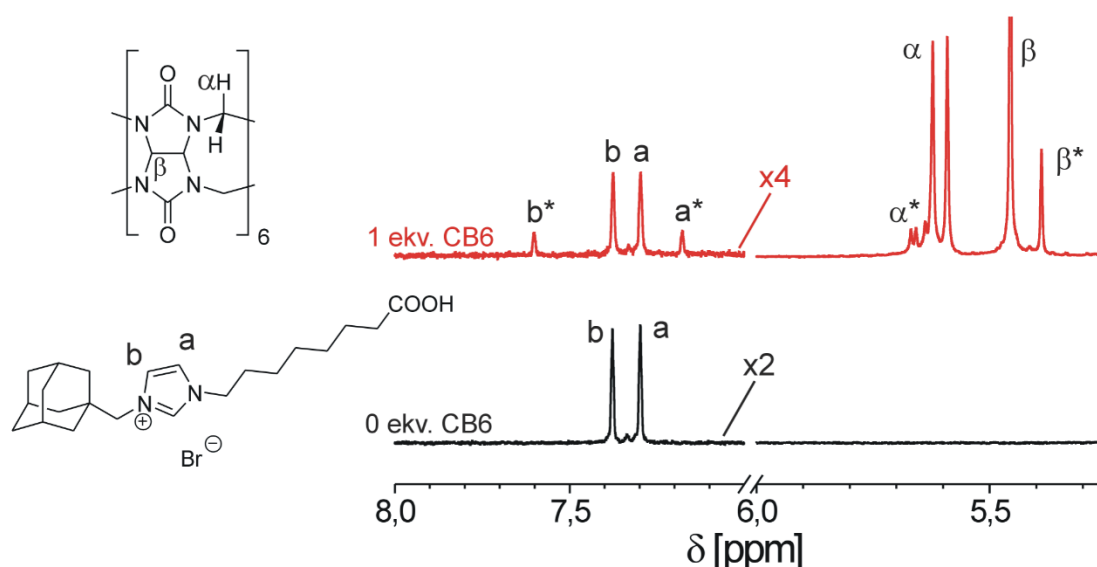
V případě titrace ligandu **12** s  $\beta$ -CD (Obrázek 42) bylo zaznamenáno odstínění protonů adamantylmethylenové části molekuly, tedy vnoření této části ligandu do

kavity  $\beta$ -CD. Analogická data byla také zaznamenána během  $^1\text{H}$  NMR titrace benzimidazoliové sloučeniny **13** s  $\beta$ -CD.



**Obrázek 42:**  $^1\text{H}$  NMR titrace ligandu **12** pomocí  $\beta$ -CD v kyselém prostředí ( $\text{pD} \approx 2$ ,  $\text{DCI/KCl}$  v  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $30^\circ\text{C}$ ) a) ligand **12**, b) 0,5 ekvivalentu  $\beta$ -CD, c) 1 ekvivalent  $\beta$ -CD, d) 1,5 ekvivalentu  $\beta$ -CD, e) 2 ekvivalenty  $\beta$ -CD.

Během titrace sloučeniny **12** s CB6 pomocí  $^1\text{H}$  NMR v kyselém prostředí, nebyl pozorován vznik nové sady signálů, která by potvrdila komplexaci uhlovodíkového řetězce sloučeniny **12** do kavity CB6. Během titrace ligandu **14** s CB6 v kyselém prostředí byl pozorován vznik nové sady signálů, která mohla odpovídat komplexované alifatické části ligandu. Nicméně relativní intenzita této sady odpovídala pouze 20,5 % navázání sloučeniny **14** s CB6, což naznačuje nečekaně nízkou hodnotu asociační konstanty ( $K = 2,8 \times 10^2 \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$ ).  $^1\text{H}$  NMR titrace sloučeniny **14** s CB6 v kyselém prostředí je uvedena na Obrázku 43.



**Obrázek 43:**  $^1\text{H}$  NMR titrace sloučeniny **14** pomocí **CB6** v kyselém prostředí ( $pD \approx 2$ ,  $\text{DCI}/\text{KCl}$  v  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $30^\circ\text{C}$ ), \* signály patřící komplexu **14**@**CB6**.

V neutrálním prostředí bylo procento vázaného makrocyclu **CB6** na ligand **14** pouze 16 %. Podle očekávání, nebylo v zásaditém prostředí navázání **CB6** pozorováno, zřejmě z důvodu značné elektrostatické repulze mezi záporně nabitou karboxylovou skupinou ligandu **14** a karbonylovými portály **CB6**.

V neutrálním prostředí bylo pozorováno navázání  $\alpha$ -**CD** na uhlovodíkový řetězec ligandu **14**.

Dále byly pomocí  $^1\text{H}$  NMR titrací v neutrálním prostředí zkoumány ternární systémy. Pro tyto experimenty byl opět využit imidazoliový ligand **14** a hostitelské makrocyclky **CB7**,  $\alpha$ -**CD** a  $\beta$ -**CD**.

Jak již bylo předesláno výše, ternární komplexy byly studovány s ligandem **14** a makrocyclickými jednotkami **CB7**,  $\alpha$ -**CD** a  $\beta$ -**CD** v prostředí  $\text{D}_2\text{O}$ . Pro tyto experimenty byly použity následující kombinace makrocyclů: **CB7** +  $\beta$ -**CD** a  $\beta$ -**CD** +  $\alpha$ -**CD**. Po přidavku 1 ekvivalentu **CB7** k ligandu **14** byl pozorován posun signálů adamantanové klece směrem k nižším hodnotám ppm, zatímco signály uhlovodíkového řetězce byly posunuty k vyšším hodnotám ppm. Z chemických po-

sunů ligandu **14** lze usuzovat, že klec adamantanu je uvnitř kavity CB7. Po přidavku 2 ekvivalentů  $\alpha$ -CD byl pozorován zřetelný posun signálů uhlovodíkového řetězce k vyšším hodnotám ppm, což potvrzuje navázání  $\alpha$ -CD na C(8) řetězec ligandu **14**. Identické vazebné chování bylo také pozorováno při komplexaci ligandu **14** s CB7 a  $\beta$ -CD s tím rozdílem, že navázání uhlovodíkového řetězce do kavity  $\beta$ -CD bylo pozorováno již po přidavku 1 ekvivalentu  $\beta$ -CD. Imidazoliový ligand **14** byl také titrován makrocykly  $\alpha$ -CD a  $\beta$ -CD. Po přidavku 5 ekvivalentů  $\alpha$ -CD bylo pozorováno odstínění atomů uhlovodíkového řetězce a po přidavku 1 ekvivalentu  $\beta$ -CD byl také pozorován posun signálů atomů klece adamantanu směrem k vyšším hodnotám ppm, což značí navázání  $\beta$ -CD na objemnou adamantylovou část molekuly ligandu **14** a navázání  $\alpha$ -CD na alifatickou lineární část ligandu **14**.

Při komplexačním titračním  $^1\text{H}$  NMR pokusu s  $\text{C}_{11}$  ligandem **16** nebyla prokázána vazba CB6 na uhlovodíkový řetězec. Vazby makrocyklů CB7 nebo  $\beta$ -CD podle očekávání probíhaly na objemnější část molekuly, tedy adamantylmethylenovou část.

V neposlední řadě byly stanoveny termodynamické parametry interakce ligandů **12–17** s CB7,  $\alpha$ -CD,  $\beta$ -CD pomocí isothermální titrační kalorimetrie (ITC). Asociační konstanta ligandů **12–17** s CB7 nebyla přesně stanovena, protože nebyl nalezen vhodný kompetitor. Nicméně z dat je patrné, že asociační konstanta je vyšší jak  $10^7 \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$ . K zajištění potřebného pH byly použity následující pufrы:  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{NaOH}/\text{H}_3\text{BO}_3/\text{KCl}$ ,  $\text{H}_3\text{PO}_4^{2-}/\text{HPO}_4^{2-}$ ,  $\text{CH}_3\text{COOH}/\text{CH}_3\text{COONa}$ , roztok  $\text{HCl}$ .

Experimentální data asociačních konstant ligandu **12** a **13** s  $\beta$ -CD, získaná pomocí ITC jsou shrnuta v Tabulce 10. V zásaditém prostředí je asociační konstanta obou studovaných ligandů **12** a **13** nepatrně vyšší, než je tomu v kyselém prostředí.

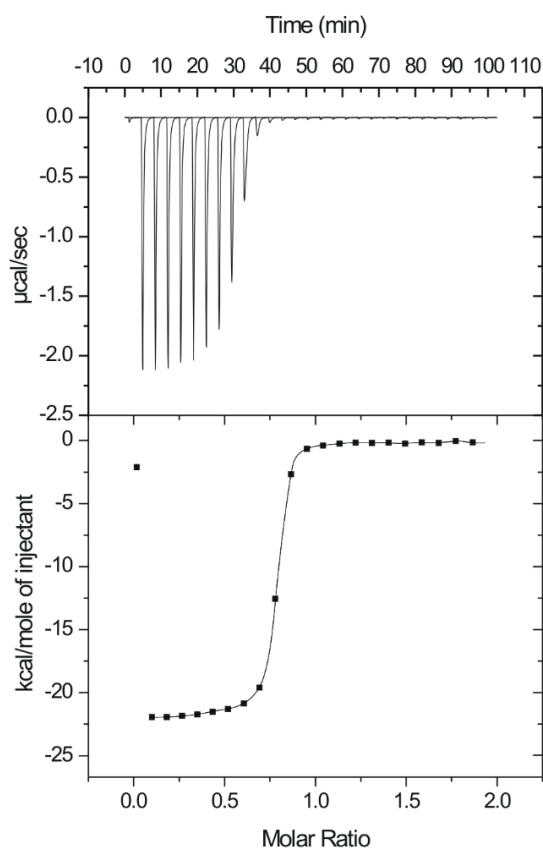
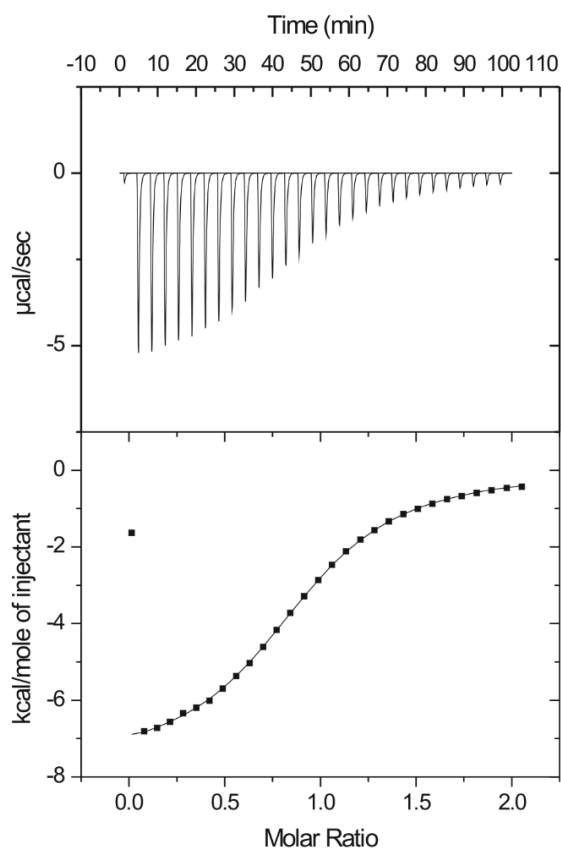
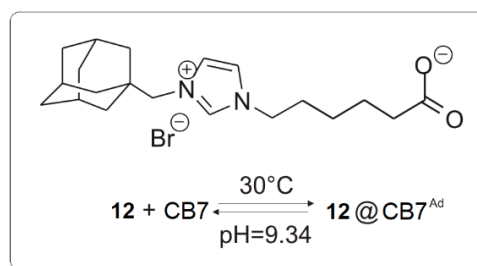
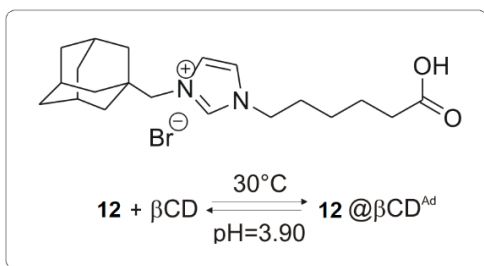


**Tabulka 10:** Termodynamická data komplexace ligandů **12** a **13** při teplotě 303,15 K.

Hostitel	Host	pH	<i>n</i>	$K_a$ [dm <sup>3</sup> ·mol <sup>-1</sup> ]	$-\Delta H$ [kJ·mol <sup>-1</sup> ]	$-\Delta S$ [J·mol <sup>-1</sup> K <sup>-1</sup> ]	$-\Delta G$ [kJ·mol <sup>-1</sup> ]
β-CD <sup>a</sup>	12	9,34	0,922	5,10×10 <sup>4</sup>	31,00	12,14	27,32
β-CD <sup>b</sup>	12	3,9	0,914	3,98×10 <sup>4</sup>	31,87	17,08	26,70
β-CD <sup>a</sup>	13	9,41	1,010	3,61×10 <sup>4</sup>	25,71	-2,42	26,45
β-CD <sup>b</sup>	13	3,9	1,040	2,62×10 <sup>4</sup>	26,00	1,18	25,64

<sup>a</sup> NaOH/H<sub>3</sub>BO<sub>3</sub>/KCl, <sup>b</sup> CH<sub>3</sub>COOH/CH<sub>3</sub>COONa

Na Obrázku 44 je uveden záznam titrace získaný pomocí ITC. Vlevo je uvedena titrace ligandu **12** s β-CD v kyselém prostředí, vpravo je průběh titrace ligandu **12** s CB7 v zásaditém prostředí. Surová data v horní části Obrázku 44 představují závislost změny tepla za daný časový úsek. Na počátku titrace je hodnota signálu největší, což značí nadbytek hostitelské molekuly β-CD respektive CB7. V průběhu titrace ligandu **12** pomocí β-CD či CB7 jsou vazebná místa makrocyclu obsazována ligandem do stavu, kdy se v roztoku nachází přebytek volného ligandu. Ve spodní části grafu jsou integrované hodnoty píků, přičemž vzdálenost plat křivky odpovídá reakční enthalpii.



**Obrázek 44:** Záznam ITC měření ligandu **12** kyselém prostředí při pH 3,90 s  $\beta$ -CD (vlevo) a v zásaditém prostředí při pH 9,34 s CB7 (vpravo) při teplotě 303,15 K.

V Tabulce 11 jsou shrnuty výsledky komplexačních experimentů ligandu **14** a **15** s  $\beta$ -CD  $\alpha$ -CD ve vodě, v zásaditém a kyselém prostředí. U všech provedených experimentů s ligandem **14** a  $\beta$ -CD dosahuje asociační konstanta hodnot řádově  $10^4 \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$ , přičemž nejvyšší asociační konstanta  $K_{\beta\text{-CD}} = 4,39 \times 10^4 \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$  byla dosažena v čisté vodě. V prostředí pufru  $\text{H}_2\text{PO}_4^-/\text{HPO}_4^{2-}$  je asociační konstanta nepatrně nižší  $K_{\beta\text{-CD}} = 4,29 \times 10^4 \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$ , což může být dáno přítomností fosfátových iontů, které mohou částečně obsadit kavitu makrocyklu, a tím snížit vazebnou interakci s ligandem.

Ligand **14** tvoří pevnější komplex s  $\beta$ -CD, než s  $\alpha$ -CD, což je v souladu s pevnější vazbou adamantanového místa v kavitě  $\beta$ -CD přičemž komplexy derivátů lineárních alkanu s  $\alpha$ -CD jsou obvykle méně stabilní.<sup>138</sup> Asociační konstanta ligandu **14** s  $\alpha$ -CD je  $10\times$  až  $100\times$  nižší než asociační konstanta téhož ligandu s  $\beta$ -CD. Komplex ligandu **14** s  $\alpha$ -CD je nepatrně stabilnější v kyselém prostředí, méně stabilní je v neutrálním prostředí při pH 6,95. Je ale nutno podotknout, že tyto rozdíly jsou velmi malé, prakticky v řádu experimentální chyby. Ligand **14** tvoří nejstabilnější komplex s  $\beta$ -CD v neutrálním prostředí, nejméně je stabilní v kyselém prostředí při pH 3,98.

Benzimidazoliový ligand **15** je rovněž stabilnější v případě, kdy je hodnota pH vyšší než  $pK_a$ . Tedy, stabilita komplexu je vyšší v prostředí pufru  $H_2PO_4^-/HPO_4^{2-}$ , kde byla zjištěna hodnota  $K_{\beta-CD}=2,46\times 10^4 \text{ dm}^3\cdot\text{mol}^{-1}$ , zatímco v neutrálním prostředí, v čisté  $H_2O$ , byla zjištěna hodnota  $K_{\beta-CD}=2,46\times 10^4 \text{ dm}^3\cdot\text{mol}^{-1}$ .

**Tabulka 11:** Termodynamická data komplexace ligandu **14** a **15** s  $\alpha$ -CD a  $\beta$ -CD při teplotě 303,15 K.

Hostitel	Host	pH	$n$	$K_a$ [dm <sup>3</sup> ·mol <sup>-1</sup> ]	$-\Delta H$ [kJ·mol <sup>-1</sup> ]	$-\Delta S$ [J·mol <sup>-1</sup> K <sup>-1</sup> ]
$\beta$ -CD <sup>a</sup>	14	7	1,08	$4,39 \times 10^4$	28,33	4,52
$\beta$ -CD <sup>b</sup>	14	6,95	1,09	$4,29 \times 10^4$	28,69	5,95
$\beta$ -CD <sup>c</sup>	14	9,36	1,05	$4,03 \times 10^4$	29,24	8,29
$\beta$ -CD <sup>d</sup>	14	3,98	1,01	$3,00 \times 10^4$	30,53	14,99
$\beta$ -CD <sup>e</sup>	14	3,24	1,02	$3,58 \times 10^4$	30,93	14,86
$\alpha$ -CD <sup>a</sup>	14	7	1,52	$1,24 \times 10^3$	17,33	2,09
$\alpha$ -CD <sup>b</sup>	14	6,95	1,01	$2,72 \times 10^2$	19,9	19,05
$\alpha$ -CD <sup>d</sup>	14	3,98	1,09	$3,81 \times 10^2$	17,74	9,13
$\beta$ -CD <sup>a</sup>	15	7	1,02	$2,46 \times 10^4$	28,81	0,11
$\beta$ -CD <sup>d</sup>	15	3,98	0,992	$2,07 \times 10^4$	28,11	0,01
$\beta$ -CD <sup>b</sup>	15	6,83	1,06	$2,84 \times 10^4$	25,98	$4,52 \cdot 10^4$

<sup>a</sup> H<sub>2</sub>O, <sup>b</sup> H<sub>2</sub>PO<sup>4-</sup>/HPO<sub>4</sub><sup>2-</sup>, <sup>c</sup> NaOH/H<sub>3</sub>BO<sub>3</sub>/KCl, <sup>d</sup> CH<sub>3</sub>COOH/CH<sub>3</sub>COONa, <sup>e</sup> roztok HCl

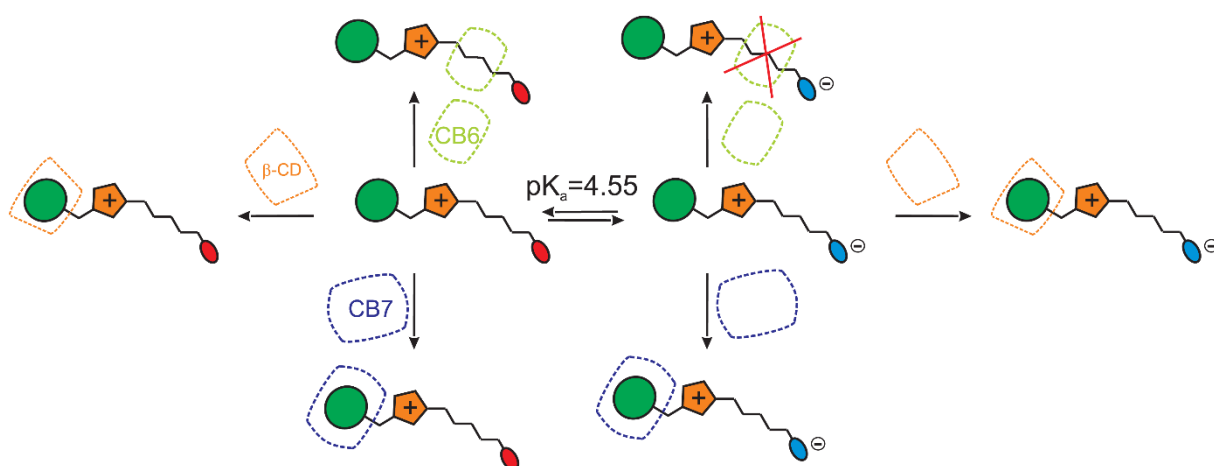
Termodynamická data komplexace ligandů **16** a **17** jsou přehledně shrnuta v Tabulce 12. Nejpevnější komplex byl zaznamenán mezi ligandem **16** a  $\beta$ -CD při pH=6,83, tedy v bazickém prostředí, kdy je ligand ve své deprotonované formě. Nejméně pevný komplex tvořil ligand **16** s  $\beta$ -CD v čisté vodě. Naopak benzimidazoliový ligand **17** tvořil nejstabilnější komplex ve vodě. V kyselém a zásaditém prostředí byl komplex ligandu **17** s  $\beta$ -CD méně stabilní. Vzhledem k časovým možnostem, nebyly další experimenty prováděny, ale pozornost si v budoucnu zaslouhuje systém ligandu **17** a  $\beta$ -CD v H<sub>2</sub>O, kde hodnota parametru  $n=1,52$  naznačuje možnou přítomnost agregátů s vyšší stechiometrií, než je 1:1. Tento experiment bude nutné opakovat a vyloučit tak nahodilou chybu.

**Tabulka 12:** Termodynamická data komplexace ligandu **16** a **17** s  $\beta$ -CD při teplotě 303,15 K.

Hostitel	Host	pH	$n$	$K_a$ [dm <sup>3</sup> ·mol <sup>-1</sup> ]	$-\Delta H$ [kJ·mol <sup>-1</sup> ]	$-\Delta S$ [J·mol <sup>-1</sup> K <sup>-1</sup> ]
$\beta$ -CD <sup>a</sup>	16	7	1,07	$2,74 \times 10^4$	34,33	0,028
$\beta$ -CD <sup>b</sup>	16	6,83	0,948	$3,20 \times 10^4$	31,07	0,016
$\beta$ -CD <sup>c</sup>	16	3,96	0,796	$3,10 \times 10^4$	32,95	0,023
$\beta$ -CD <sup>a</sup>	17	7	1,52	$1,24 \times 10^3$	17,33	-2,09
$\beta$ -CD <sup>b</sup>	17	6,95	1	$2,72 \times 10^2$	19,9	19,05
$\beta$ -CD <sup>c</sup>	17	3,98	1	$3,81 \times 10^2$	17,74	9,13

<sup>a</sup> H<sub>2</sub>O, <sup>b</sup> H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub><sup>-</sup>/HPO<sub>4</sub><sup>2-</sup>, <sup>c</sup> CH<sub>3</sub>COOH/CH<sub>3</sub>COONa

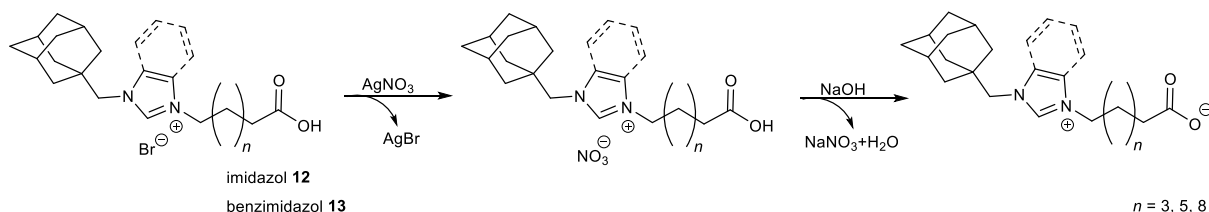
Souhrnné Schéma 33 graficky ilustruje supramolekulární chování derivátů karboxylových kyselin **12–17** v závislosti na pH vnějšího prostředí. Dle předpokladu, s adamantylmethylenovou částí molekuly sloučenin **12–17** interagovaly makrocykly  $\beta$ -CD, CB7 a CB8, a to bez ohledu na pH zvoleného prostředí. Nejmenší makrocyklus z řady cucurbit[ $n$ ]urilů, CB6, nebyl vázán na uhlovodíkový řetězec sloučeniny **12** a **16**. Velmi slabá interakce CB6 s C<sub>8</sub> uhlovodíkovým řetězcem sloučeniny **14** byl pozorována v kyselém a neutrálním prostředí ( $K \approx 10^2$  dm<sup>3</sup>·mol<sup>-1</sup>). Vazebné chování CB8 se sloučeninami **12–17** je analogické s interakcí CB7. Z důvodu zachování přehlednosti Schématu 33 není makrocyklus CB8 zahrnut.



*Schéma 33: Supramolekulární chování sloučenin 12–17 v závislosti na pH.*

## 11.1 Příprava zwitterionických solí

Byly provedeny předběžné pokusy o přípravu zwitterionických solí příslušných derivátů karboxylových kyselin 12–17. Snahou bylo získat (benz)imidazoliové deriváty bez bromidových iontů, kde kladný náboj imidazolia intramolekulárně kompenzuje disociovaná karboxylová skupina. Navržený postup přípravy zwitterionických solí je uveden na Schématu 34. Požadované deriváty s deprotonovanou karboxylovou skupinou mohly být dále využity ke komplexačním experimentům s cykloextriny či cucurbit[*n*]urily.



*Schéma 34: Navržené schéma syntézy zwitterionických solí derivátů karboxylových kyselin 12–17.*

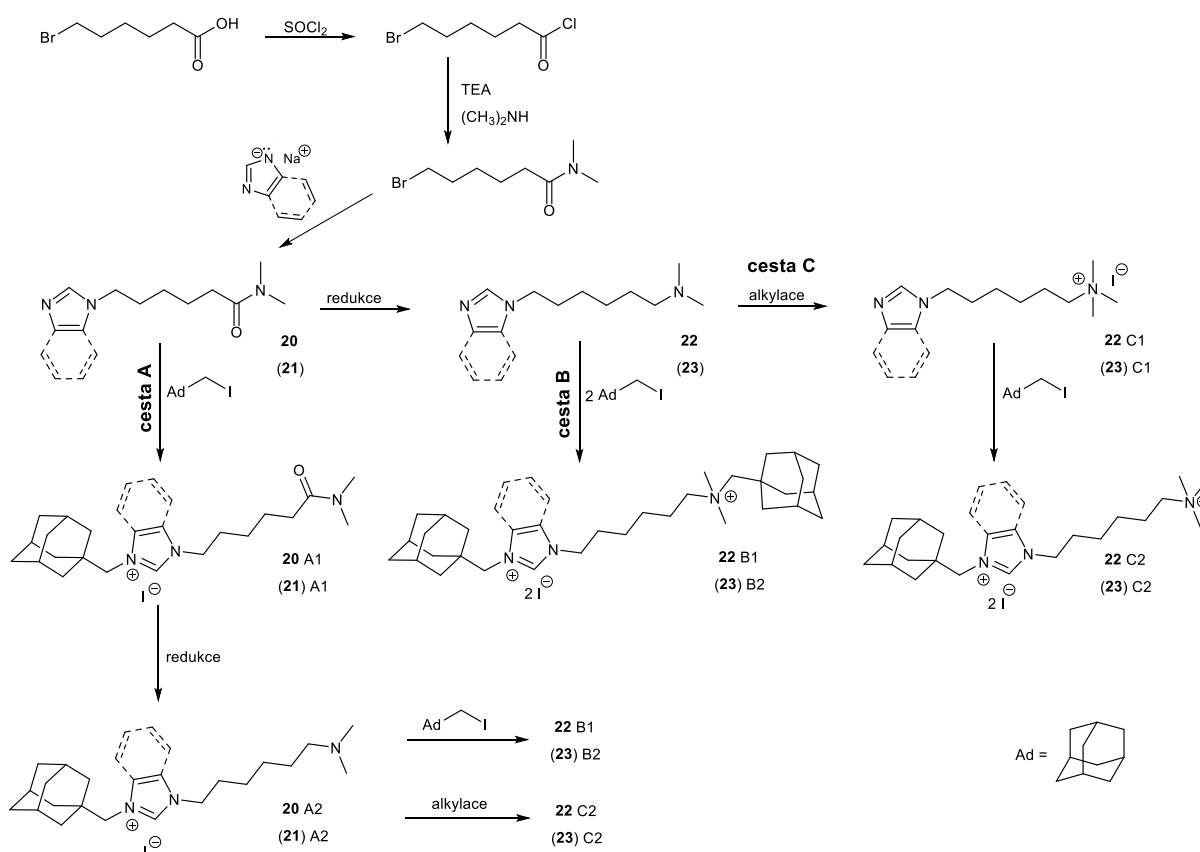
Příslušná karboxylová kyselina 12–17 byla rozpuštěna v destilované vodě za laboratorní teploty pomocí ultrazvukové lázně. Přidáním dusičnanu stříbrného došlo k vysrážení bromidu stříbrného. Sraženina byla od roztoku oddělena centrifugací při 40 000 ot·min<sup>-1</sup>. Supernatant byl odebírán a zalkalizován 5% roztokem NaOH. Vzniklá sraženina byla opět oddělena od roztoku centrifugací. Sraženina

byla vymyta z centrifugační zkumavky a sušena na RVO. Pomocí metody  $^1\text{H}$  NMR ovšem nebyla jednoznačně prokázána úspěšná deprotonace terminální karboxylové skupiny, protože ve  $^1\text{H}$  NMR spektru byl stále pozorován široký singlet v oblasti 9–12 ppm.

Byla také provedena série krystalizačních experimentů, jak krystalizace volným odpařováním rozpouštědla při laboratorní teplotě, tak krystalizace z roztoku nasyceného při vyšší teplotě, ovšem monokrystal požadované zwitteriontové struktury nebyl získán.

## **11.2 Syntéza derivátů adamantylmethyl(benz)imidazolia s amidovým či amoniovým zakončením**

V rámci studia pH responsivních ligandů byly rovněž provedeny pokusy o syntézu sloučenin, které vedle permanentně kladně nabitě imidazoliové či benzimidazoliové jednotky spojené přes methylenový můstek s adamantylovým skeletem, obsahují aminovou či amidovou skupinu. Obdobně jako u imidazoliových solí modifikovaných karboxylovou funkční skupinou, i v tomto případě byla snaha zavést do struktury aminovou skupinu na konci alkylového řetězce různé délky vázaného na druhý N-atom (benz)imidazolia. Předběžný průzkum syntetických cest byl prováděn na nejdostupnějším  $\text{C}_6$  derivátu, jak je podrobně diskutováno dále. Kompletní syntetická strategie, která však nebyla z časových důvodů zcela realizována, je nastíněna na Schématu 35. Zamýšlené reakce, které by mohly vést k zisku požadovaných nových sloučenin, jsou rozvržené do tří cest A, B a C.



**Schéma 35:** Plán syntézy derivátů adamantanu s kvarterní amoniovou skupinou.

Sloučeniny s terminální amoniovou skupinou by mohly být zajímavé z hlediska supramolekulárního chování vůči vybraným makrocyclům ze skupiny cucurbit[*n*]urilů či cyklodextrinů. Kladně nabitá skupina, jak je známo, umožňuje silnou vazbu ligandů zejména vůči cucurbit[*n*]urilům. Navíc lze náboj amoniové skupiny prostřednictvím změny pH prostředí modifikovat ve smyslu protonace či deprotonace, což může mít zásadní vliv na supramolekulární chování. Naproti tomu, je imidazoliová část molekuly v celém rozsahu pH kladně nabitá.

Navržené multitopické ligandy mohou interagovat s jedním vhodně zvoleným makrocyclkem nebo se dvěma jednotkami zvoleného makrocyclku, přičemž jedna jednotka je vázána na adamantylovém a druhá na alkylovém vazebném místě (obdobně jako je naznačeno u kyselin **12–17** na Obrázku 36). Následně může docházet k disociaci makrocyclku vázaného na lineárním alkylovém místě, kdy bude změnou pH odstraněn náboj na terminální amoniové skupině



a elektrostatická repulze mezi portály CB7 převáží nad stabilizujícím vlivem jediného zbylého kationtového místa.

Struktura navržených prekurzorů umožňuje začlenění druhého adamantylového místa na amoniovém konci (Schéma 35, struktury **22** a **23**). Za předpokladu, že alkylová spojka mezi vazebnými místy ligandu je dostatečně dlouhá na to, aby elektrostatické repulze mezi portály CB7 byla minimální, je možná vazba dvou jednotek CB7 na obě adamantylmethylová místa molekuly.

Kromě elektrostaticky podmíněné repulze mezi dvěma portály CB $n$  je možné v rámci multitopických ligandů pozorovat i stabilizaci supramolekulární struktury prostřednictvím interakce mezi CD-CD nebo CB-CD, kde dochází k vzájemné interakci karbonylových, případně hydroxylových, kyslíkových atomů jednoho makrocyclu a hydroxylových skupin portálu druhého makrocyclu (O $\cdots$ H—O).<sup>139</sup> Pak tedy, za předpokladu, že CB7 se váže na adamantylové místo molekuly, může dojít k navázání  $\beta$ -CD na lineární alifatický řetězec k posílení vazby s CB7. Jako vhodné molekuly pro studium tohoto způsobu kooperace mezi makrocyclky mohou posloužit ligandy **20** (**21**)-A1 nebo **20** (**21**)-A2.

Navržená cesta A (Schéma 35) představuje kvarternizaci látky **21/22** pomocí například 1-(jodmethyl)adamantanu za vzniku sloučeniny **21**-A1 a **22**-A1. Tímto způsobem by bylo možné zavést do struktury adamantanovou klec a současně kvarternizovat imidazolový skelet. Následná redukce terminální dimethylamínové skupiny vedoucí k acidobazicky aktivní trialkylaminové skupině by musela být prováděna za relativně mírných podmínek, aby nedošlo k narušení imidazoliového skeletu. Z tohoto hlediska představuje jistý problém zejména relativně slabě vázaný proton v poloze C(2) na imidazoliovém kruhu. Alkyací sloučeniny **20**-A2 či **20**-A2 pomocí 1-(jodmethyl)adamantanu by bylo možno připravit sloučeniny **21**-B1 (**23**)-B1 se dvěma adamantylovými vazebnými místy, sloučeniny

s terminální kvarterní amoniovou skupinou by bylo možno připravit také alkylací sloučenin **22**, **23**, **20-A2**, **21-A2** pomocí jodmethanu.

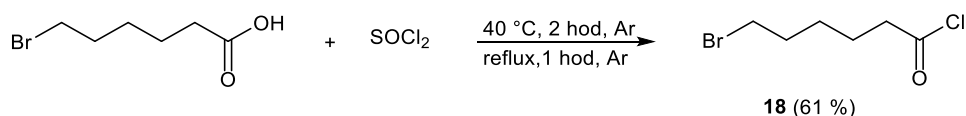
Z již zredukované sloučeniny **22** nebo **23** vedou dvě cesty B a C, umožňující syntézu sloučeniny **22-B1** nebo **23-B1** respektive **22-C3** nebo **23-C3** za využití vhodných alkylačních činidel a postupů.

Cestou B by bylo možno v jednom kroku uskutečnit s využitím přebytku 1-(jodmethyl)adamantanu dvojitou kvarternizací, a to jak na jádro (benz)imidazolu, tak na aminové terminální skupině. Tímto by ve struktuře ligandu vznikla dvě různá kationtová místa odvozená od adamantanu.

K zisku sloučeniny **22-C2** (**23**)-C2 by bylo nutno nejprve sloučeninu **22** či **23** alkylovat například jodmethanem a ve druhém kroku 1-(jodmethyl)adamantanem. Tato cesta by ovšem vyžadovala nalezení dostatečně selektivních podmínek, případně efektivních separačních postupů.

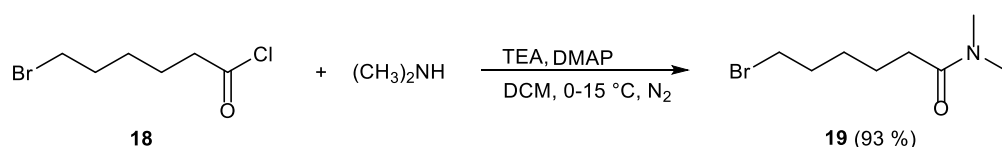
### 11.2.1 Syntéza výchozích *N,N*-dimethylhexanamidů

Sloučenina *N,N*-dimethyl-6-bromhexanamid (**20**) není komerčně dostupná, proto bylo nejprve přistoupeno k její dvou krokové syntéze. Chlorid 6-bromhexanové kyseliny (**18**) byl připraven mírně modifikovaným postupem z komerčně dostupné 6-bromhexanové kyseliny (Schéma 36).<sup>129</sup> Do předem vyžíhané a argonem propláchnuté baňky byla odpipetována 6-bromhexanová kyselina, která byla nejprve ponechána roztát na vodní lázni o teplotě 25–30 °C, z důvodu lepší manipulace a minimalizace ztrát a do reakční baňky byl přidán thionylchlorid. Poté, co byla výchozí 6-bromhexanová kyselina spotřebována (monitorováno pomocí GC-MS), byl přebytečný thionylchlorid z reakční směsi oddestilován při 80 °C. Surový produkt **18** byl získán v podobě nažloutlého oleje, který již nebyl dále upravován nebo čištěn.



**Schéma 36:** Chlorace 6-bromhexanové kyseliny.

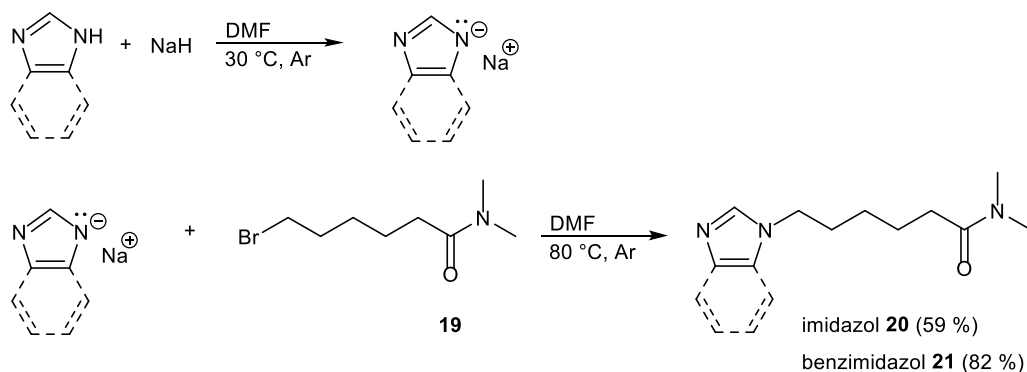
Ve druhém reakčním kroku (Schéma 37) byla provedena reakce acylchloridu **18** s dimethylaminem. Protože je dimethylamin za normálních podmínek plyn (b.v.=7 °C), byl připraven předem reakcí dimethylamin hydrochloridu s NaOH. Tato příprava byla provedena v aparatuře sestávající z reakční baňky s předloženým DCM, sušící trubice naplněné pevným hydroxidem sodným a baňky obsahující pevný NaOH. Jednotlivé části byly propojeny přes septa pomocí teflonových kanyl. Vodný roztok dimethylamin hydrochloridu byl po částech přikapáván do baňky obsahující NaOH. Jakmile byla reakční baňka s dichlormethanem saturována plynem zásaditého charakteru, byl přes septum, za stálého míchání k vychlazenému roztoku Me<sub>2</sub>NH v DCM, přidán 4-dimethylaminopyridin a triethylamin. Příslušný acylhalogenid **18** byl poté do reakční směsi pomalu přikapáván injekční stříkačkou. Během přidávání, byla pozorována pozvolná změna bezbarvého roztoku na světle oranžovou suspenzi. Po spotřebování výchozí sloučeniny **18** (monitorováno metodou GC-MS) byla reakce ukončena a směs přefiltrována přes fritu. Produkt reakce **19** byl získán v podobě nažloutlého oleje po vakuové destilaci (10 torr, 135 °C).



**Schéma 37:** Syntéza sloučeniny **19** z výchozí sloučeniny 6-bromhexanoyl chloridu.

V následujících krocích, uvedených na Schématu 38, bylo přistoupeno k syntéze imidazoliového (**20**) či benzimidazoliového (**21**) derivátu s dimethylamidovou koncovou skupinou. 1H-imidazol či 1H-benzimidazol byl ponechán reagovat s hydridem sodným v DMF při 50 °C, 30 min, pod ochrannou argonovou atmo-

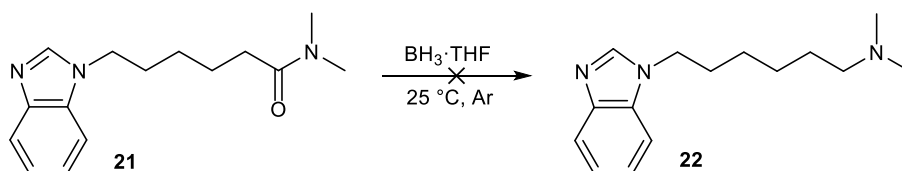
sférou, čímž byla připravena sodná sůl 1*H*-imidazolu, popřípadě 1*H*-benzimidazolu, která dále reagovala se sloučeninou **19**, při teplotě 80–90 °C, pod ochrannou argonovou atmosférou. Metodou GC-MS byla detekována spotřeba bromderivátu **19** a reakce byla ukončena.



**Schéma 38:** Syntéza (benz)imidazoliové sloučeniny s dimethylamidovou skupinou.

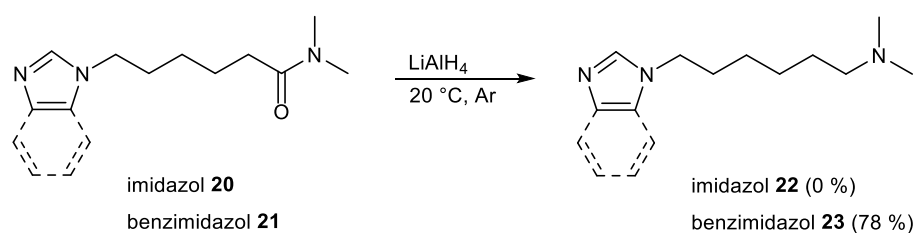
### 11.2.2 Redukce amidové skupiny

V dalším kroku, uvedeném na Schématu 39, bylo přistoupeno k redukci amidové skupiny sloučeniny **21** redukčním činidlem  $BH_3 \cdot THF$  ( $1 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$ ). Redukční činidlo, ve 2 ekvivalentním nadbytku, bylo přidáváno po částech do reakční směsi za stálého chlazení. Po 24 hodinách byl pozorován vznik bezbarvé sraženiny. Metodou GC-MS bylo detekováno spotřebování výchozí sloučeniny **21** a reakce byla ukončena přidavkem  $2,5 \text{ cm}^3 \text{ NaOH}$  ( $3 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$ ). Reakční směs byla extrahována pomocí AcOEt, promyta vodou a přečištěna pomocí sloupcové chromatografie na silikagelu s mobilní fází  $CHCl_3 : MeOH$  (16:1, v:v). Metodou  $^1H$  NMR nebyl potvrzen požadovaný produkt redukce.



**Schéma 39:** Redukce sloučeniny **21** pomocí boranu.

Redukce amidové skupiny látky **21** lze také uskutečnit pomocí redukčního činidla  $\text{LiAlH}_4$ . Schéma 40 ilustruje redukcí sloučeniny **21** pomocí  $\text{LiAlH}_4$  při laboratorní teplotě v THF pod argonovou ochrannou atmosférou. Po 24 h reakce bylo pozorováno ve spektru získaného pomocí metody GC-MS zreagování výchozí sloučeniny **21**. Pomocí  $^1\text{H}$  NMR byla potvrzena struktura požadovaného produktu **23**, nicméně tento postup selhal v případě redukce amidu **20**. Vznik imidazolového derivátu **22** nebyl prokázán žádnou dostupnou spektroskopickou metodou ( $^1\text{H}$  NMR či ESI-MS).



*Schéma 40: Redukce diethylamidové skupiny pomocí  $\text{LiAlH}_4$ .*

Z časových důvodů nebyly redukce amidů a následné pokusy přípravy derivátů adamantanu s kvarterní amoniovou skupinou dokončeny.

## 12 SYNTÉZA VAZEBNÝCH MÍST ODVOZENÝCH OD DERIVÁTŮ FENYLDIAMANTANU NEBO FENYLADAMANTANU

### 12.1 Optimalizace syntézy diamantanu

Lipofilní klec diamantanu téměř dokonale vyplňuje kavitu CB7. Velmi vysoká asociační konstanta  $K_{\text{CB7}}=7,2 \times 10^{17} \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$   $\text{C}_3$  souměrného derivátu diamantanu, konkrétně 4,9-bis(trimethylamonium)diamantanu, byla změřena vůči CB7 v neutrálním prostředí  $\text{D}_2\text{O}$ .<sup>22</sup> Vysoká symetrie a vzdálenost amoniové skupiny od vrcholových uhlíků diamantanu C(4) a C(9) významně přispívá k posílení ion–dipólových interakcí, a tím k navýšení asociační konstanty. Hodnotu asociační konstanty vůči diamantanovým ligandům lze ovlivnit substitucí vhodnou funkční

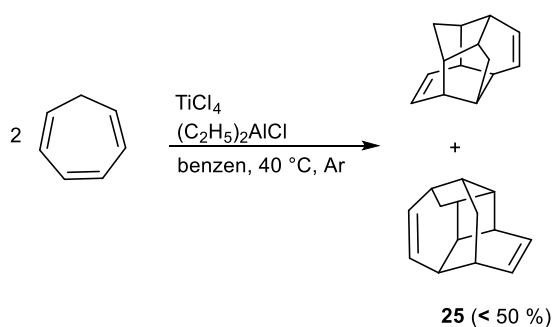
skupinou, vzdáleností kladně nabitě skupiny od portálů makrocyklu, a také umístěním zvolených substituentů v ose či mimo podélnou osu diamantanové klece.

Vytyčeným cílem tohoto projektu bylo zjistit, do jaké míry bude ovlivněna hodnota asociační konstanty, bude-li jako spojka mezi kladně nabitou amoniovou skupinou a klecí diamantanu zvolena fenylová skupina.

Byla zpracována literární rešerše strategie syntézy diamantanu a následně bylo nutné optimalizovat podmínky vybraných reakcí. Možné cesty syntézy klecového uhlovodíku diamantanu jsou shrnuty v teoretické části disertační práce v kapitole 4.1 Syntéza základního skeletu diamantanu.

Jako první krok syntézy byl vybrán postup podle Turečka.<sup>103</sup> Metoda přípravy, dle původního článku, poskytuje relativně vysoké výtěžky diamantanu, až 89 %.

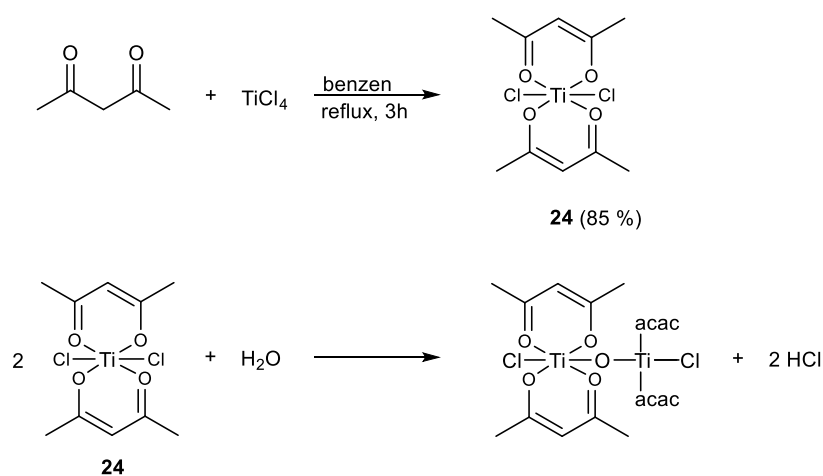
V prvním reakčním kroku, uvedeném na Schématu 41, byl v benzenu dimerován 1,3,5-cykloheptatrien v přítomnosti katalyzátoru chloridu titaničitého a diethylaluminium chloridu. Po 6 h reakce byla metodou GC-MS detekována směs dienu **25**. Směs byla přečištěna sloupcovou chromatografií (silikagel, petrolether) a byly získány bezbarvé krystaly produktu dimerace (**25**) pentacyklo[7.5.0.0<sup>2,8</sup>.0<sup>5,14</sup>.0<sup>7,11</sup>]tetradeka-3,12-dien a pentacyklo[8.4.0.0<sup>3,7</sup>.0<sup>4,14</sup>.0<sup>6,11</sup>]tetradeka-8,12-dien, nicméně výtěžek reakce byl menší jak 50 %.



*Schéma 41: Homodimerace 1,3,5-cykloheptatrienu dle Turečka.*

Z důvodu nízkého výtěžku směsi sloučenin **25** a nepříjemné manipulace s velmi silnou, dýmavou Lewisovskou kyselinou  $\text{TiCl}_4$  (po kontaktu  $\text{TiCl}_4$  se vzdušnou vlhkostí dochází k rozkladu Lewisovské kyseliny na nepříjemně agresivní  $\text{HCl}$  a neškodný  $\text{TiO}_2$ ), byla hledána alternativní cesta syntézy.<sup>140</sup>

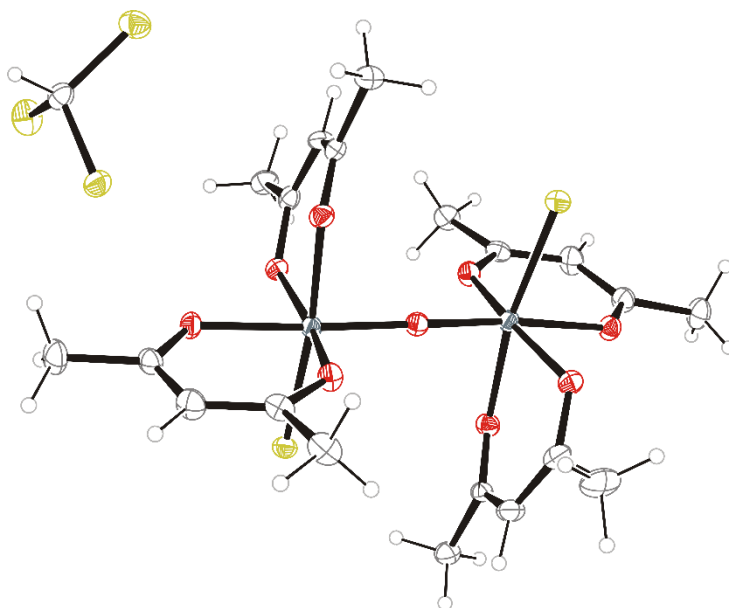
Jako mnohem výhodnější se ukázala syntéza dle D'yakonova.<sup>104</sup> V tomto postupu se nepoužívá přímo  $\text{TiCl}_4$  ale předem připravený, krystalický bis(acetylacetonáto)dichlorotitaničitý komplex. Tento katalyzátor pro homodimerizaci 1,3,5-cykloheptatrienu není komerčně dostupný, a proto bylo nejprve přistoupeno k jeho syntéze. Syntéza titaničitého komplexu je uvedena na Schématu 42. Koor-dinační komplex byl syntetizován dle mírně modifikovaného postupu uvedeného v literatuře.<sup>132</sup> Požadovaný titaničitý komplex byl syntetizován z pentan-2,4-di-onu a chloridu titaničitého refluxováním v benzenu. Vysrážený produkt byl izo-lován ze směsi filtrací pod argonovou atmosférou. Žlutý pevný podíl byl promý-ván petroletherem a sušen za vakua do konstantní hmotnosti.



**Schéma 42:** Syntéza titaničitého komplexu **24** a jeho částečná hydrolyza.

Struktura titaničitého komplexu byla potvrzena NMR, elementární analýzou a také pomocí difrakce Röntgenova záření na vypěstovaném monokrystalu. Z křivky po měření NMR spekter byl prostým odpařením chloroformu získán monokrystal, který ovšem odpovídal látce vznikající reakcí připraveného titaničitého

komplexu s vodou (Schéma 42). *ORTEP* digram získané struktury je uveden na Obrázku 45. Tato reakce je známa a stejná přeměna byla již v literatuře popsána.<sup>141</sup>

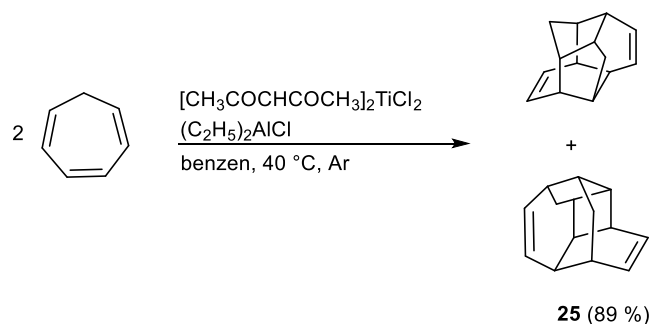


**Obrázek 45:** *ORTEP* diagram částečně hydrolyzovaného titaničitého komplexu **24**.

Na Schématu 43 je uvedena mírně modifikovaná D'yakonova metoda syntézy směsi sloučenin **25**, která vychází opět z 1,3,5-cykloheptatrienu a využívá bis(acylacetonáto)dichlorotitaničitý komplex a diethylaluminium chlorid.<sup>104</sup>

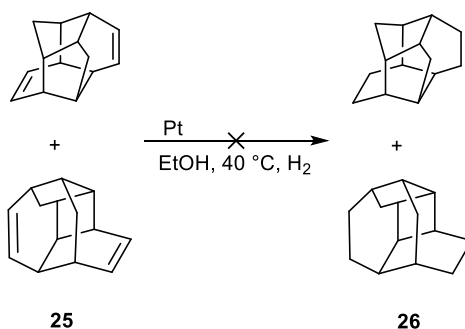
Reakce byla prováděna v tlakové nádobě ACE-Pressure tube a byla monitorována pomocí metody GC-MS. Po 6 h byl výchozí 1,3,5-cykloheptatrien spotřebován. Reakční směs byla ochlazená na laboratorní teplotu a poté byla vlita do vysoké kádinky s ethanolem a zahuštěna na vakuové odparce. Reakční směs byla zbavena pevného anorganického podílu filtrací přes silikagelový sloupec za proplachování petroletherem. Čistá směs sloučenin **25** byla získána ve výtěžku 89 %, což je výrazně více než bylo dosaženo metodou dle Turečka.





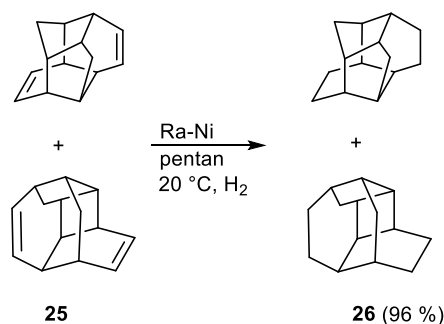
**Schéma 43:** Homodimerace 1,3,5-cykloheptatrienu na směs sloučenin **25**.

V druhém kroku byly dienové produkty Dielsovy–Alderovy reakce **25** redukovány. Hydrogenace byla provedena dle mírně modifikovaného postupu podle Turečka<sup>103</sup> (Schéma 44). Jako katalyzátor hydrogenační reakce byla použita platina. Po 72 h reakce probíhající za zvýšené teploty byl metodou GC-MS zaznamenán ve větší míře vznik neznámé nežádoucí látky. Struktura nežádoucího produktu nebyla dále studována.



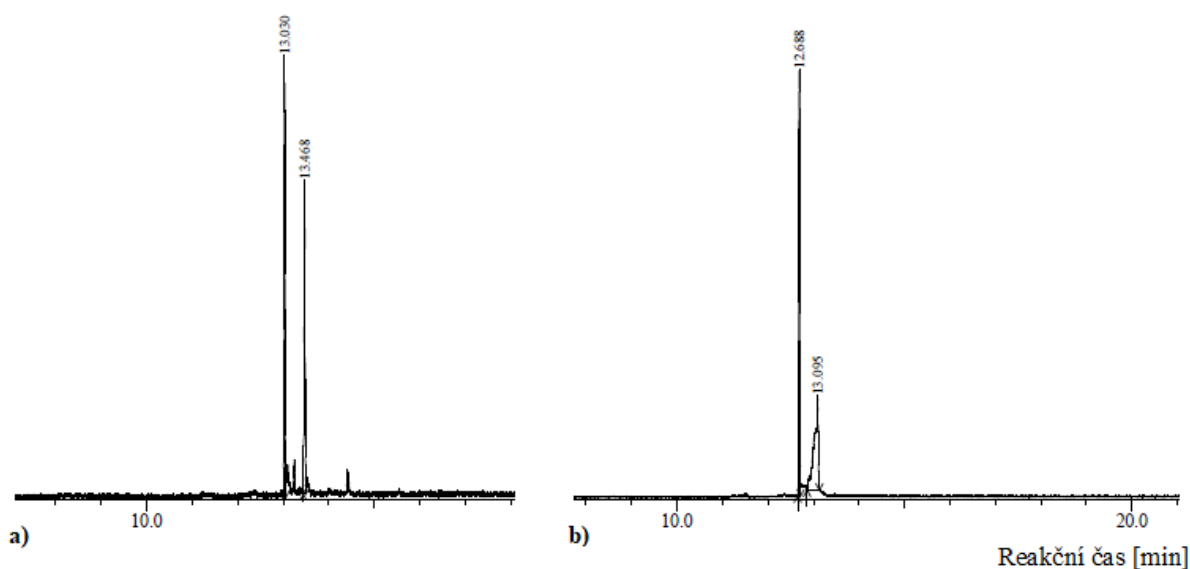
**Schéma 44:** Redukce směsi cyklopentadienů (**25**) pomocí platiny.

Vzhledem k neúspěšné redukci směsi sloučenin **25** a vysoké pořizovací ceně platinového katalyzátoru, bylo přistoupeno k redukci pomocí podstatně levnějšího Raneyova niklu. Reakce byla prováděna v pentanu, ve vodíkové atmosféře za normálního tlaku podle Schématu 45.



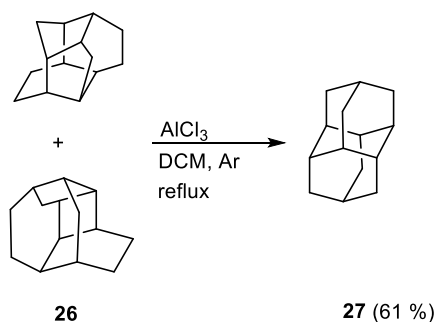
**Schéma 45:** Redukce směsi cyklopentadienů **25** pomocí Raneyova niklu v pentanu.

Po 24 hodinách reakce, bylo metodou GC-MS detekováno kompletní spotřebování směsi isomerů **25** (Obrázek 46) a vznik požadované směsi isomerů **26** (Obrázek 46b). Reakční směs byla zpracována filtrací přes skládaný filtr a odfiltrovaný Ra-Ni byl důkladně propláchnut hexanem. Směs sloučenin **26** byla získána ve vysokém výtěžku 96 %.



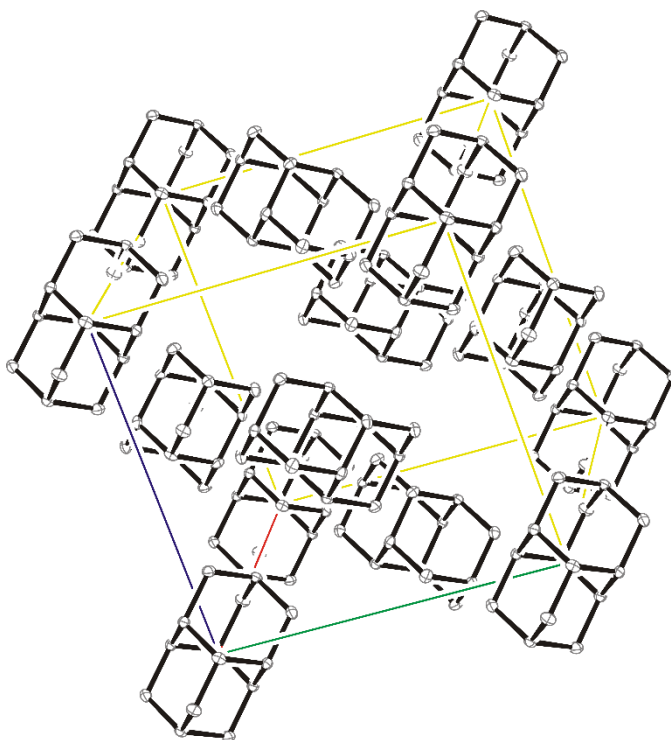
**Obrázek 46:** Část záznamu GC-MS směsi isomerů a) **25**, b) **26**.

Následná isomerace směsi látek **26** byla provedena dle mírně modifikovaného postupu podle Turečka<sup>103</sup> (Schéma 46). Směs isomerů **26** byla ponechána reagovat v přítomnosti 20 % AlCl<sub>3</sub> v DCM. Reakční směs byla refluxována a průběh reakce byl monitorován GC-MS. Požadovaný produkt diamantan (**27**) byl získán ve výtěžku 61 %.



**Schéma 46:** Isomerace směsi sloučenin **26** na diamantan (**27**).

Rekrystalizací surového diamantanu z pentanu lze získat oktaedrické krystaly diamantanu, které krystalují v kubické soustavě s plošně centrovanou mřížkou (Obrázek 47), což je u organických sloučenin neobvyklé.

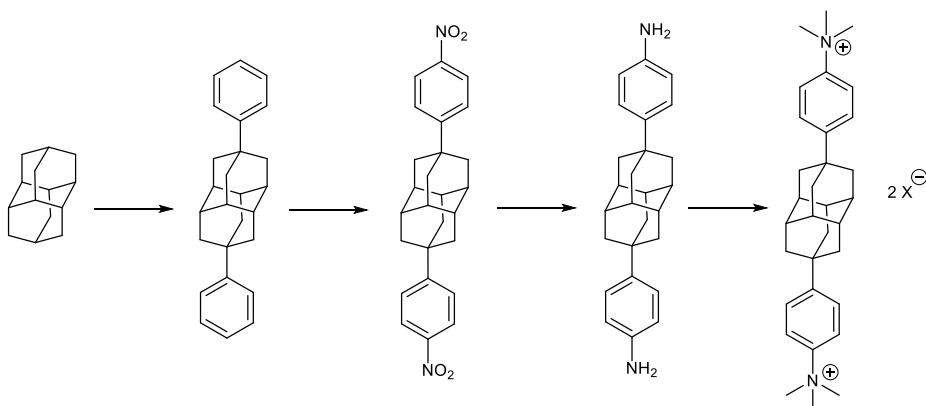


**Obrázek 47:** Krystalová struktura diamantanu v kubické soustavě.

## 12.2 Syntéza disubstituovaných derivátů diamantanu

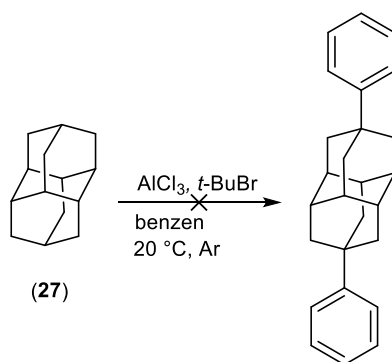
Na Schématu 47 je uvedena strategie syntézy konečného derivátu diamantanu disubstituovaného v polohách C(4) a C(9). Nitrace fenylových skupin byla zamýšlena po prvním kroku Friedelovy–Craftsovy alkylace benzenu. Redukcí nitro

skupin a následnou dvojitou kvarternizací amoniových skupin by byl připraven požadovaný derivát diamantanu.



**Schéma 47:** Rozvržení čtyř-krokové syntézy konečného produktu.

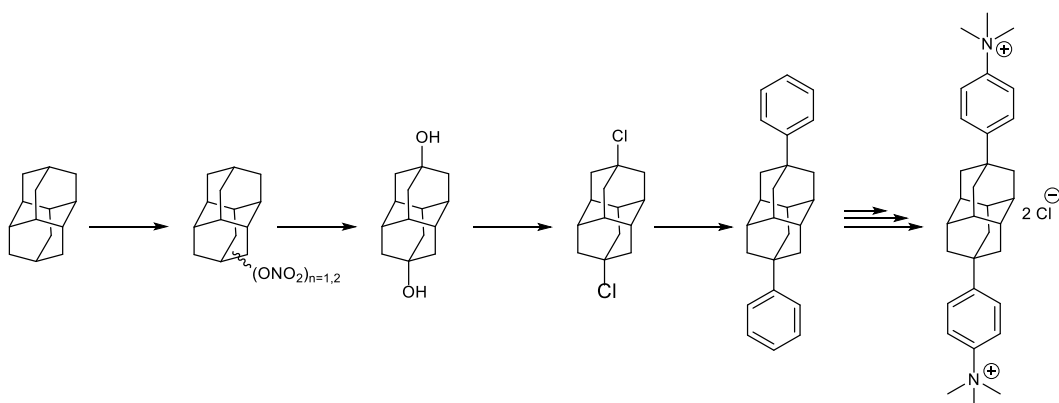
Nejprve byly zahájeny pokusy syntézy 4,9-difenyldiamantanu podle mírně modifikovaného postupu dle Garcii-Garibaye, který získal požadovaný produkt ve velmi uspokojivém 94% výtěžku (Schéma 48).<sup>142</sup> Ve vyžíhané baňce v inertní argonové atmosféře byl v benzenu postupně rozpuštěn diamantan (1 ekvivalent) s  $\text{AlCl}_3$  (0,1 ekvivalentu). Do vzniklého světle žlutého roztoku bylo přidáno 2,5 ekvivalentu *tert*-butylbromidu. Po 15 min reakce bylo pozorováno zhnědnutí reakční směsi. Plyn generovaný v průběhu reakce byl kanylou jímán do kádinky s nasyceným roztokem  $\text{NaHCO}_3$ . Po 8 h reakce byla pomocí GC-MS detekována spotřeba výchozího diamantanu (**27**). Reakce byla ukončena přidavkem DCM a směs byla dále promývána kyselinou chlorovodíkovou (1:1, v:v). Organické podíly byly následně promyty  $3 \times 10 \text{ cm}^3$  5%  $\text{NaHCO}_3$ ,  $3 \times 10 \text{ cm}^3$   $\text{H}_2\text{O}$  a sušeny nad  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  do druhého dne. Reakční směs byla čištěna sloupcovou chromatografií na silikagelu pomocí mobilní fáze chloroform:hexan (4:6, v:v). Analýzou získaných frakcí pomocí  $^1\text{H}$  NMR ovšem nebyl potvrzen vznik požadovaného produktu.



**Schéma 48:** Friedelova–Craftsova alkylace benzenu.

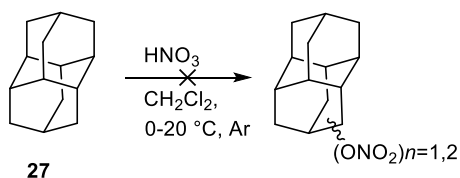
Neúspěšný pokus o přípravu 4,9-bifenyldiamantanu byl opakován, nyní dle mírně modifikovaného postupu dle Yokoyamy, který uvádí výtěžek 94 %.<sup>143</sup> Uvedený postup byl také patentován.<sup>109</sup> Reaktanty byly přidávány do reakční směsi za stálého míchání a chlazení směsí voda/led v uvedeném pořadí a poměru: diamantan (1,1 ekvivalentu),  $\text{AlCl}_3$  (0,1 ekvivalentu), *t*-BuBr (3,1 ekvivalentu). Reakční směs byla míchána pod ochrannou argonovou atmosférou. Po 24 hodinách nebyl pomocí metody GC-MS pozorován úbytek diamantanu a reakce byla ukončena. Analýzou  $^1\text{H}$  NMR ovšem nebyl potvrzen vznik požadovaného produktu.

Po neúspěšné arylaci diamantanu do axiálních poloh C(4) a C(9), bylo přistoupeno k vyzkoušení strategie uvedené na Schématu 49. Prvním krokem tohoto postupu bylo zavedení nitrátové skupiny na skelet diamantanu do polohy C(4) a C(9) metodou popsanou v časopise *European Journal of Organic Chemistry*.<sup>108</sup> Vznik nitrátů a následná hydrolýza dle Fokina je již podrobně popsána v teoretické části disertační práce, v kapitole 4.2, a proto již zde není podrobně komentována. Podle původního článku lze hydroxyderiváty diamantanu od sebe separovat pomocí sloupcové chromatografie či rekrystalizace z hexanu. V předposledním kroku je chlorderivát převeden Friedelovou–Craftsovou alkylací na 4,9-difenyldiamantan. Následný postup nitrace, redukce nitro skupin a získání požadovaného kvarterního amoniového derivátu diamantanu je již popsán dříve (Schéma 47).



**Schéma 49:** Strategie syntézy vycházející z nitrace diamantanu (27).

Pokus o přípravu dinitrátu diamantanu byl proveden mírně modifikovaným postupem dle literatury<sup>108</sup> (Schéma 50). V trojhrdlé baňce byl v DCM rozpuštěn diamantan. Za stálého chlazení směsí voda-led byla do reakční baňky opatrně přidána po kapkách 100% kyselina dusičná. Po veškerém přidavku kyseliny, byla reakční směs ponechána temperovat na laboratorní teplotu. Po 2 hodinách bylo pozorováno ztmavnutí reakční směsi na tmavě hnědý roztok. Po 72 h nitrace však nebyl pomocí GC-MS pozorován úbytek výchozí látky, proto byla reakce ukončena. Neúspěch této reakce může být připsán na vrub kvalitě 100% kyseliny dusičné. Autoři v původní studii uvádí dýmavou 100% kyselinu dusičnou, zatímco my jsme použili komerčně dostupnou „žlutou“ >90% kyselinu dusičnou.

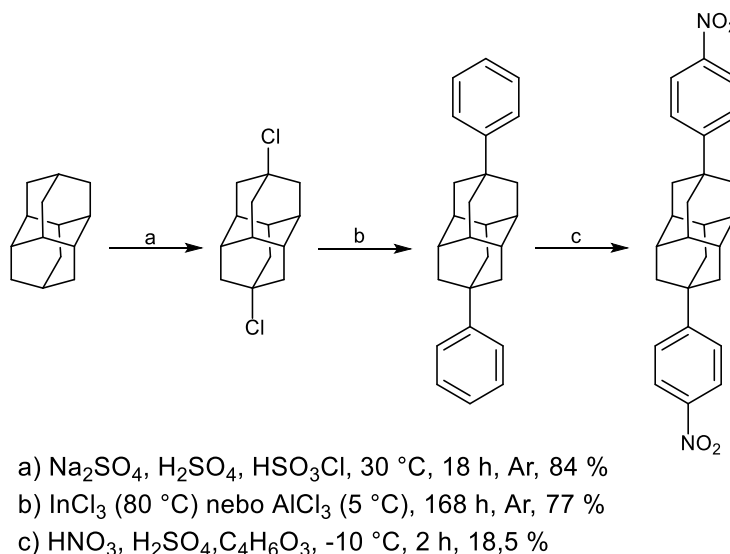


**Schéma 50:** Nitrace diamantanu (27).

Z časových důvodů musely být pokusy o přípravu axiálně disubstituovaného diamantanu zastaveny.

V návaznosti na tuto disertační práci byla, po konzultaci s prof. Mlinarić-Majerski úspěšně zvládnuta příprava 4,9-bis(4-nitrofenyl)diamantanu (Schéma 51).

Výsledky popsala B. Kočí ve své diplomové práci Příprava a studium supramolekulárních vlastností 4,9-bis(4-aminofenyl)diamantanu.<sup>144</sup> Klíč k úspěchu tkvěl v přímé chloraci diamantanu za pomoci kyseliny chlorsírové.<sup>107</sup>



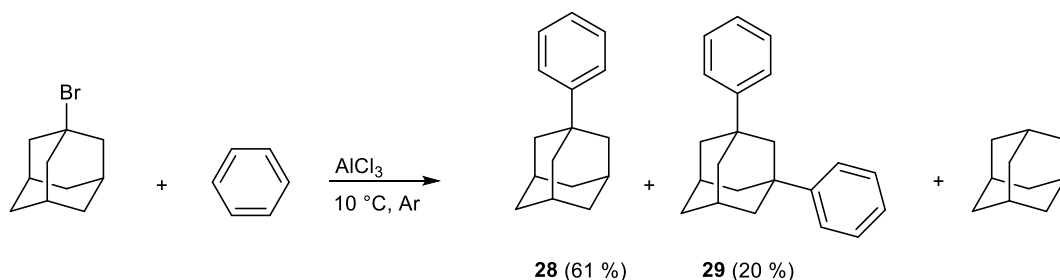
*Schéma 51: Postup přípravy 4,9-bis(4-nitrofenyl)diamantanu.*

### 12.3 Syntéza 1-fenyladamantanu a 1,3-bisfenyladamantanu

Stejně jako v případě derivátů diamantanu nás zajímalo, jak oddálení kationtového substituentu od adamantanové klece ovlivní afinitu takových ligandů vůči cucurbit[*n*]urilům a cyklodextrinům. Proto byly připraveny ligandy s 1-adamantylfenylovým motivem nesoucí v poloze C(4) amoniovou nebo terciální amoniovou skupinu.

Při přípravě cílových látek byla prvním krokem syntézy Friedelova–Craftsova elektrofilní aromatická substituce na benzenu, která se běžně provádí pomocí Lewisových kyselin, jako je například:  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{ZnBr}_2$ ,  $\text{ZnCl}_2$ ,  $\text{AlBr}_3$ ,  $\text{FeBr}_3$ ,  $\text{InCl}_3$ ,  $\text{SnCl}_4$ ,  $\text{TiCl}_4$ . Z uvedených kyselin byly vyzkoušeny tři dostupné Lewisovy kyseliny:  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{AlBr}_3$ ,  $\text{ZnBr}_2$ . Experimenty bylo prokázáno, že bromidové Lewisovy kyseliny, jako  $\text{ZnBr}_2$ ,  $\text{AlBr}_3$  jsou nedostatečnými katalyzátory studované alkylace a požadovaný produkt nevzniká ani po 24 hodinách reakce při laboratorní teplotě.

Zkrácení reakční doby bylo dosaženo použitím chloridu hlinitého, kdy požadované produkty **28** a **29** vznikly po 1 h reakce při chlazení reakční baňky směsí voda/led (Schéma 52).



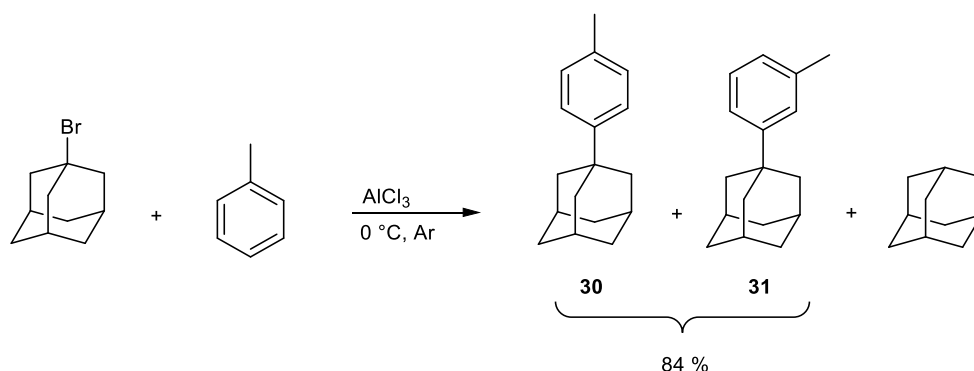
*Schéma 52: Friedelova–Craftsova alkylace benzenu.*

Z chromatogramu získaného metodou GC-MS je patrné, že poměr vznikajících složek je 2:1 ve prospěch požadovaného monosubstituovaného adamantanu, tedy ve prospěch sloučeniny **28**. Nežádoucí difenylový derivát **29** vzniká ve větší míře při vyšší koncentraci  $\text{AlCl}_3$  ve směsi či při vyšší teplotě.<sup>145</sup> Mechanismus vzniku látky **29** není v literatuře popsán. Je ale známo, že alkylace do  $n+1$  stupně probíhá i v případě, kdy je výchozí látkou 1,3-dibromadamantan (vzniká ve významné míře 1,3,5-trifenyladamantan) či 1,3,5-tribromadamantan, kdy vzniká i tetrafenylový derivát. Kromě látek **28** a **29** byl v surové reakční směsi pomocí metody GC-MS také detekován vedlejší produkt adamantan, který byl izolován pomocí sloupcové chromatografie společně s látkami **28** a **29**. Protože se nepodařilo optimalizací reakčních podmínek (teplota, množství  $\text{AlCl}_3$ ) zcela potlačit vznik derivátu **29** ani adamantanu, byl požadovaný 1-fenyladamantan izolován pomocí sloupcové chromatografie ve výtěžku 61 %. Vedlejší produkt 1,3-difenyladamantan byl dále rovněž studován jako potenciální centrální vazebný motiv.

Druhým studovaným substrátem pro alkylační reakce byl toluen. V tomto případě poskytovala Friedelova–Craftsova alkylace, využívající 1-bromadamantan jako alkylační činidlo a chlorid hlinitý jako katalyzátor, směs regioisomerů **30** a **31** (Schéma 53). Ze spektra  $^1\text{H}$  NMR byla patrná dominance isomeru **31** vůči



isomeru **30**, v poměru 2:1. Jednotlivé isomery již od sebe dále nebyly separovány. Obdobné reakce studoval v minulosti Olah,<sup>146</sup> který zjistil, že *meta* derivát vzniká sekundárně isomerací *para* derivátu. Další práce jiných členů naší výzkumné skupiny v této oblasti odhalila, že poměr derivátů **30** a **31** lze významně ovlivnit ve prospěch isomeru **30** například použitím  $\text{InCl}_3$  namísto  $\text{AlCl}_3$  a vhodně zvolenou teplotou. Naproti tomu  $\text{AlBr}_3$  byl shledán neúčinným katalyzátorem a po 24 h reakce nebyl metodou GC-MS detekován vznik produktu **30** ani **31**.

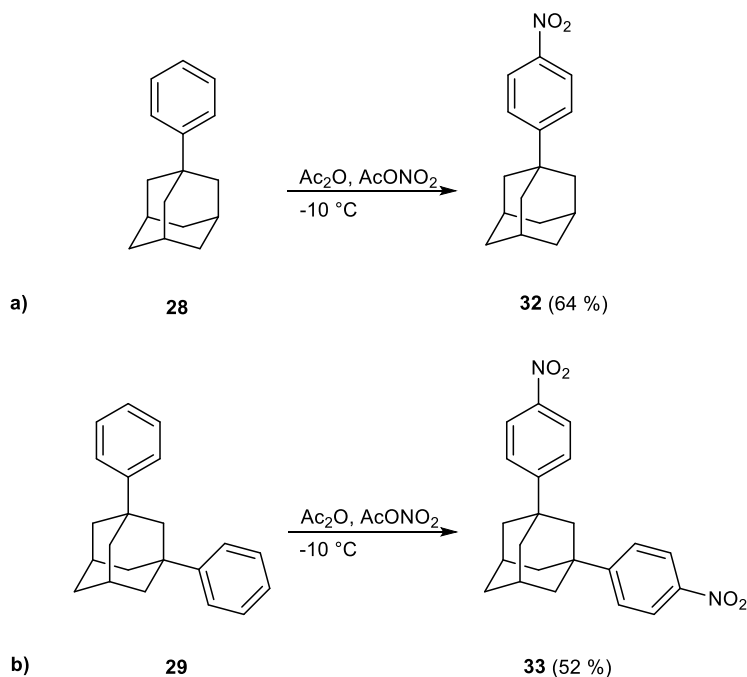


**Schéma 53:** Friedelova–Craftsova alkylace toluenu s využitím 1-bromadamantanu.

## 12.4 Syntéza nitroderivátů a jejich redukce

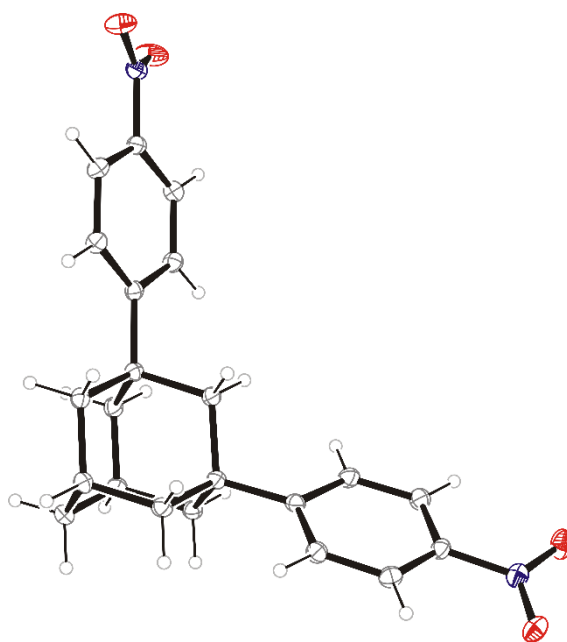
Nitrace (Schéma 54a) byla prováděna mírným nitračním činidlem  $\text{AcONO}_2$  neboť při použití klasické nitrační směsi může docházet k oxidaci adamantanového skeletu. Protože příprava acetyl-nitrátu vyžaduje pečlivé dodržování nízkých teplot, byla reakce prováděna ve dvouplášťové rekční baňce temperované na teplotu  $-10\text{ }^\circ\text{C}$  pomocí externí cirkulace chladicí kapaliny kryostatu. K anhydridu kyseliny octové byla po malých částech přidána směs kyseliny dusičné a malé množství kyseliny sírové. Vznik acetyl-nitrátu byl indikován prudkým nárůstem uvolňovaného tepla, přičemž teplota směsi byla udržována rychlostí přidávání  $\text{HNO}_3$  pod  $10\text{ }^\circ\text{C}$ . Výchozí sloučenina **28** byla suspendována v  $4\text{ cm}^3$   $\text{Ac}_2\text{O}$  a opatrně temperována na vodní lázni ( $20\text{--}25\text{ }^\circ\text{C}$ ). Poté byla po malých dávkách přidávána do rekční směsi v reaktoru tak, aby teplota nepřesáhla  $-10\text{ }^\circ\text{C}$ . Směs byla intenzivně míchána magnetickým míchadlem, ovšem po zatuhnutí směsi musela být

směs promíchána manuálně pomocí magnetické tyčinky. Reakce byla ukončena poté, kdy metodou GC-MS byla detekována spotřeba výchozí sloučeniny **28**. Reakční směs byla pomalu zahřáta na laboratorní teplotu a nalita na ledovou tříšť. Požadovaný produkt **32** byl získán pomocí sloupcové chromatografie. Pomocí  $^1\text{H}$  NMR spektroskopie bylo v surovém produktu detekováno i malé množství (<5%) *ortho* derivátu. Výše uvedeným postupem, ze sloučeniny **29**, byla také syntetizována sloučenina **33** rovněž s nitroskupinami v polohách *para* (Schéma 54b). Konečný produkt reakce byl detekován pomocí TLC. Konkrétně byly porovnány hodnoty retenčních faktorů výchozí sloučeniny **29** a požadované sloučeniny **33**. Retenční faktor ( $R_f$ ) výchozí sloučeniny **29** byl  $R_f=0,56$ , zatímco retenční faktor sloučeniny **33** byl  $R_f=0,12$ .



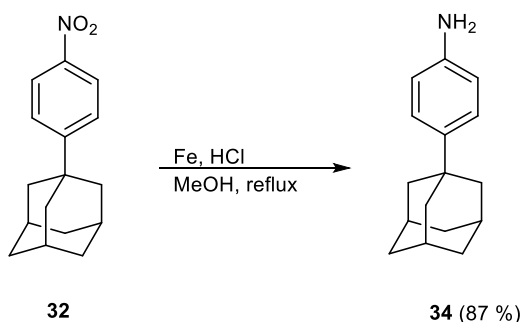
**Schéma 54:** Syntéza nitrofenylových derivátů adamantanu **32** a **33**.

Struktura sloučeniny **33** byla také potvrzena v pevné fázi pomocí difrakce Röntgenova záření. *ORTEP* diagram sloučeniny **33** je uveden na Obrázku 48.



**Obrázek 48:** ORTEP diagram sloučeniny **33**.

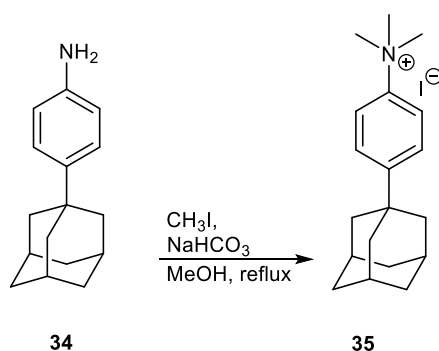
Následující reakce byly z časových důvodů prováděny pouze se sloučeninou **32**. V předposledním reakčním kroku syntézy kvarterního amoniového ligandu následovala redukce nitro skupiny monosubstituovaného derivátu adamantanu **32** (Schéma 55). Reakcí kyseliny chlorovodíkové (1:1, v:v) s práškovým železem vznikal vodík, který redukoval nitroskupinu příslušného nitroderivátu **32** za vzniku amoniového derivátu **34**·HCl. Látka **34** pak byla získána po alkalizaci reakční směsi extrakcí.



**Schéma 55:** Redukce 1-(4-nitrofenyl)adamantanu (**32**).

V posledním reakčním kroku (Schéma 56) byl připraven ligand 4-(1-adamantyl)fenyltrimethylamonium jodid (**35**). Postup syntézy byl převzat z literatury popisující přípravu obdobně disubstituovaného derivátu diamantanu.<sup>107</sup>

Sloučenina **34** byla ponechána reagovat s nadbytkem jodmethanu v mírně zásaditém prostředí, které bylo zajištěno hydrogenuhličitanem sodným v methanolu. Reakční směs byla refluxována a po 8 h byla výchozí sloučenina **34** spotřebována (monitorováno GC-MS metodou). Látka **34** byla ze směsi získána srážením horkým acetonem. Pomocí  $^1\text{H NMR}$  a titrační kalorimetrie však bylo prokázáno, že domněle čistý produkt stále obsahuje značný podíl anorganických solí, proto bylo nutné provést další čistící operaci. Surový produkt byl tedy dispergován v chloroformu, sraženina byla sedimentována pomocí centrifugace a supernatant byl oddělen pipetou. Tento postup byl několikrát opakován, spojené chloroformové podíly byly odpařeny a takto byl získán lehce nažloutlý mikrokrystallický produkt, který byl dostatečně čistý pro následující supramolekulární studie. Popsaný postup čištění byl optimalizován a realizován Josefem Tomečkem, který na projektu spolupracoval v rámci SVOČ.



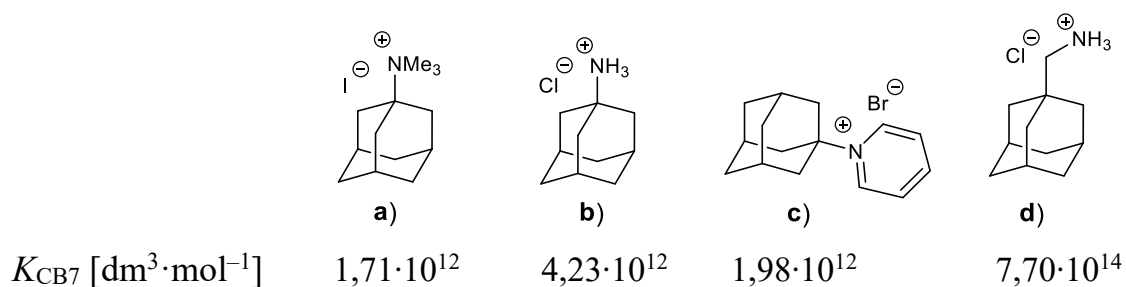
*Schéma 56: Syntéza kvarterní amoniové soli adamantanu 35.*

## 12.1 Komplexace kvarterní amoniové soli adamantanu

Vhodným umístěním kladného náboje v molekule hosta, lze významně ovlivnit sílu ion–dipólových interakcí, H-můstků mezi karbonylovým portálem cucurbit[*n*]urilu a hostující molekulou. Hydrofobní klec adamantanu ideálně vyplňuje kavitu CB7, což je další faktor, který ovlivňuje výši asociační konstanty. Asociační konstanta cucurbit[*n*]urilů vůči kladně nabitě hostující molekule může nabývat hodnot řádově  $10^7$ – $10^{17} \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$ .<sup>112</sup> Naopak při interakci s cyklodextriny

kladný náboj hostitelské molekuly minimálně ovlivňuje hodnotu asociační konstanty, která řádově nabývá hodnot  $10^3$ – $10^5$   $\text{dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$ .<sup>83</sup>

Na Obrázku 49 jsou uvedeny příklady derivátů adamantanu **a–d** vykazující vysokou asociační konstantu vůči CB7, řádově  $K_{\text{CB7}}=10^{12}$ – $10^{14}$   $\text{dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$ . Hostující deriváty adamantanu jsou substituovány amoniiovou skupinou (sloučeniny **a**, **b**, **d**) nebo pyridiniovou skupinou v poloze C(1) (sloučenina **c**).<sup>117,115</sup> Substituce amoniiové skupiny v případě sloučeniny **a**) nepatrně snižuje asociační konstantu ve srovnání se sloučeninou **b**), kde amoniiová skupina není substituovaná. Prodloužením vzdálenosti mezi kladně nabitou amoniiovou skupinou a klecí adamantanu o methylenový můstek (sloučenina **d**) byla maximalizována ion–dipólová interakce mezi amoniiovou skupinou a karbonylovým portálem hostitelského makrocyklu CB7. Asociační konstanta sloučeniny **d**) pak převyšovala 100× hodnotu  $K_{\text{CB7}}$  sloučenin **a**), **b**), **c**).



**Obrázek 49:** Deriváty adamantanu s vysokou asociační konstantou k CB7.

Naším cílem bylo syntetizovat a studovat vliv objemnější spojky 1,4-fenylenu, na výši asociační konstanty vůči CB7 a  $\beta$ -CD. V Tabulce 13 jsou uvedeny termodynamické parametry interakce ligandu **35** s hostitelskými molekulami CB7 a  $\beta$ -CD. V případě titrace s CB7 byl použit jako kompetitor 1-hexyl-3-methylimidazolium chlorid. Z naměřených asociačních konstant ligandu **35** s CB7 a  $\beta$ -CD, jasně vyplývá, že ligand tvoří pevnější komplex s CB7 než s  $\beta$ -CD. Vyšší konstantu stability lze vysvětlit vhodnější velikostí hostitelské molekuly a jeho hosta.

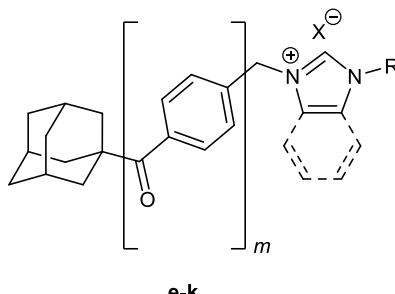
Navíc jsou zde uplatňovány ion–dipólové interakce mezi portálem makromolekuly a kladně nabitou amoniovou skupinou.

**Tabulka 13:** Termodynamická data komplexace ligandu **35** s CB7 a  $\beta$ -CD v destilované vodě při teplotě 303,15 K.

Hostitel	$n$	$K_a$ [ $\text{dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$ ]	$-\Delta H$ [ $\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ ]	$-T\Delta S$ [ $\text{J} \cdot \text{mol}^{-1} \text{K}^{-1}$ ]	$-\Delta G$ [ $\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ ]
CB7	$0,97 \pm 0,11$	$(3,4 \pm 0,8) \times 10^{10}$ <sup>a</sup>	$80,8 \pm 1,3$	19,70	$61 \pm 3$
$\beta$ -CD	$0,98 \pm 0,03$	$(7,9 \pm 0,2) \times 10^5$	$35,8 \pm 1,7$	1,60	$34,22 \pm 0,07$

<sup>a</sup> kompetitor 1-hexyl-3-methylimidazolium chlorid

Vliv geometrie molekul na výši asociační konstanty byl již dříve pozorován při studiu vazebných interakcí hostitelských molekul  $\beta$ -CD a CB7 s hostujícími imidazoliiovými či benzimidazoliiovými deriváty adamantanu (**e–k**).<sup>147</sup> Klec adamantanu byla s jádrem (benz)imidazolia spojena pomocí krátké methylenové nebo dlouhé 1,4-fenylenkarbonylové spojky. Struktura sloučenin (**e–k**) je uvedena na Obrázku 50. Hostitelská molekula CB7 i  $\beta$ -CD interagovala s adamantylovým vazebným místem molekuly (**e–k**). Z této studie je zřejmé, že velikost spojky i geometrie molekul významně ovlivňuje hodnotu asociační konstanty vůči CB7. Protože mnou připravený ligand **35** ve své struktuře nemá (benz)imidazoliiové jádro, budu porovnávat pouze vliv velikosti spojky na výši asociační konstanty sloučenin **e–k** ze studie (cit.<sup>147</sup>) a sloučeniny **d**) ze studie (cit.<sup>117</sup>).



**e-k**

typ hosta	host	$m$	R	X
imidazoliiový	<b>e</b>	0	Me	I
	<b>f</b>	0	Bu	Br
	<b>g</b>	1	Me	I
	<b>h</b>	1	Bu	Br
benzimidazoliiový	<b>i</b>	0	Me	I
	<b>j</b>	0	Bu	Br, I, MsO
	<b>k</b>	1	Bu	MsO

**Obrázek 50:** Studované sloučeniny **e–k**.

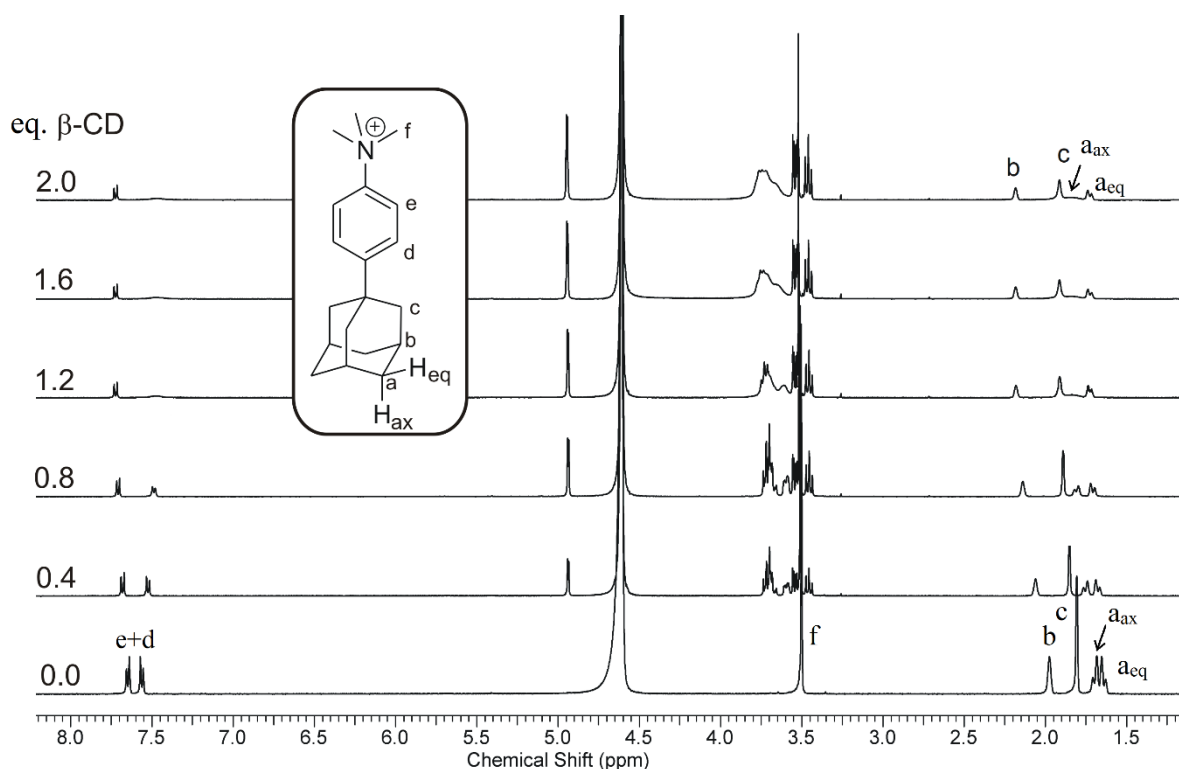
Asociační konstanta sloučenin **e–k** a **d**) vůči  $\beta$ -CD nabývala hodnot  $K_{\beta\text{-CD}}=10^4\text{--}10^5 \text{ dm}^3\cdot\text{mol}^{-1}$ . Asociační konstanta komplexu sloučeniny **35** s  $\beta$ -CD je řádově stejná  $10^5 \text{ dm}^3\cdot\text{mol}^{-1}$ . Z hodnot  $K_{\beta\text{-CD}}$  vyplývá, že velikost spojky nemá podstatný vliv na hodnotu asociační konstanty při interakci výše zmíněných sloučenin s  $\beta$ -CD.

Naproti tomu, velikost spojky a geometrie ligandů **e–k** měla zásadní vliv na hodnoty asociačních konstant s hostitelskou makromolekulou CB7.

Asociační konstanta  $K_{\text{CB7}}$  imidazoliových derivátů s krátkou spojkou, tedy sloučeniny **e**), **f**) nabývala velmi vysokých hodnot řádově  $10^{11}\text{--}10^{12} \text{ dm}^3\cdot\text{mol}^{-1}$ . Přítomnost dlouhé spojky imidazoliových derivátů **g**), **h**) asociační konstantu významně snížila,  $K_{\text{CB7}}$  pak nabývala hodnot v řádu  $10^8 \text{ dm}^3\cdot\text{mol}^{-1}$ .

Asociační konstanta  $K_{\text{CB7}}$  benzimidazoliových sloučenin **i–k** byla výrazně nižší řádově  $10^8\text{--}10^9 \text{ dm}^3\cdot\text{mol}^{-1}$ , z důvodu přítomnosti objemného benzimidazoliového jádra, které je strukturně objemnější než imidazoliové jádro. Pokles asociačních konstant benzimidazoliových derivátů v porovnání s imidazoliovými deriváty byl také pozorován ve studii publikované v *European Journal of Chemistry*.<sup>139</sup> V přítomnosti dlouhé spojky hodnota asociační konstanty sloučenin **j**) a **k**) poklesla  $10\times$ . Ve srovnání s asociační konstantou komplexu látky **d**) s CB7, je patrné, že delší 1,4-fenylenová spojka sloučeniny **35** má za následek pokles asociační konstanty  $K_{\text{CB7}}$  až  $10\,000\times$ . Lze ale konstatovat, že hodnota  $K_{\text{CB7}}\approx 10^{10} \text{ dm}^3\cdot\text{mol}^{-1}$  pro ligand **35** splnila naše původní očekávání, neboť v souladu s délkou spojky mezi adamantanovou klecí a kationtovým místem, leží prakticky uprostřed intervalu vytyčeném krátkou, optimální spojkou v případě sloučeniny **d**) (Obrázek 49),  $K_{\text{CB7}}\approx 10^{14} \text{ dm}^3\cdot\text{mol}^{-1}$ , a relativně velmi dlouhou spojkou sloučeniny **g**) (Obrázek 50) s  $K_{\text{CB7}}\approx 10^8 \text{ dm}^3\cdot\text{mol}^{-1}$ .

Vznik komplexu ligandu **35** s  $\beta$ -CD byl také potvrzen pomocí  $^1\text{H}$  NMR spektroskopie. Na Obrázku 51 je znázorněna  $^1\text{H}$  NMR titrace ligandu **35** pomocí  $\beta$ -CD. Po přidavku prvního 0,5 ekvivalentu hostitelské molekuly lze pozorovat odstínění atomů vodíků patřící adamantanové kleci, což signalizuje, že tato část molekuly je uvnitř kavity  $\beta$ -CD, signály atomů H(d) se nacházejí v blízkosti karbonylových portálů. Po přidání více jak jednoho ekvivalentu hostitelské molekuly  $\beta$ -CD bylo pozorováno rozšíření signálů vodíků H(e), H( $a_{\text{ax}}$ ).



**Obrázek 51:**  $^1\text{H}$  NMR titrace sloučeniny **35** pomocí  $\beta$ -CD.

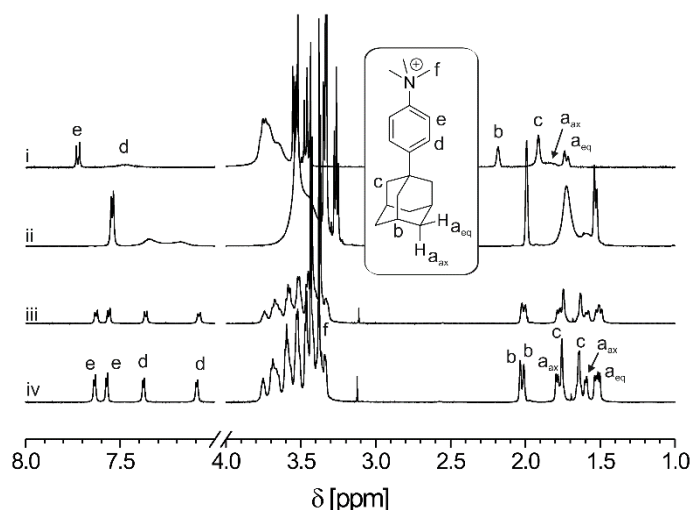
Toto nečekané rozšíření signálů naznačovalo středně rychlou dynamiku přechodu jednoho geometrického uspořádání komplexu v druhý. Možné geometrické uspořádání těchto dvou typů komplexů později poskytlo molekulové modelování.

Abychom objasnili původ rozšířených signálů během titrace, byly také provedeny pokusy o optimalizaci podmínek  $^1\text{H}$  NMR titrace ligandu **35** s  $\beta$ -CD. Byl zkoumán vliv teploty a složení rozpouštědla.



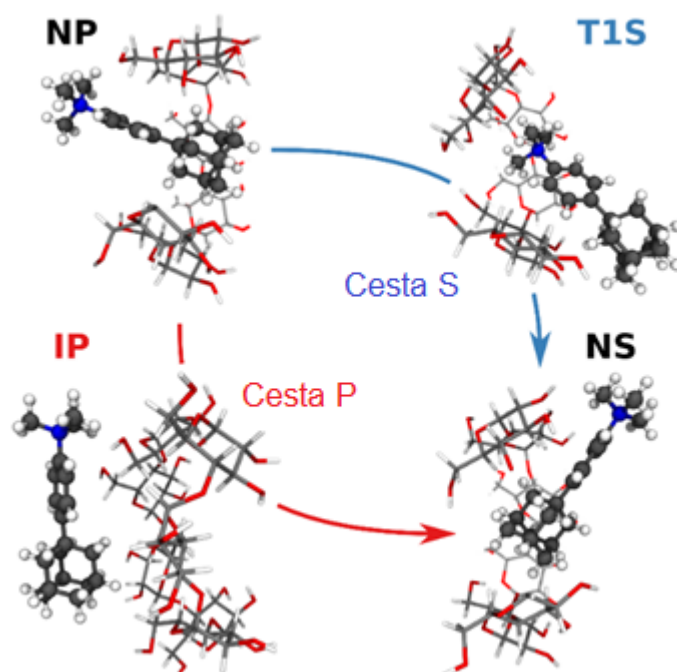
Zatímco zvyšování teploty měření vedlo pouze k nepatrnému zaostření signálů, při teplotě 278 K v prostředí D<sub>2</sub>O bylo pozorována separace signálu H(d). Ostatní signály ligandu i β-CD byly stále pouze rozšířené, případně nebyly separovány vůbec. Další snižování teploty nebylo vzhledem k teplotě tání rozpouštědla možné. Proto bylo přistoupeno k měření <sup>1</sup>H NMR směsi ligandu **35** a β-CD ve směsi rozpouštědel DMSO-*d*<sub>6</sub>: D<sub>2</sub>O, která, při vhodně nastaveném poměru obou složek (1:0,5, *n:n*) tuhne při velmi nízké teplotě 133 K. Ovšem v tomto směsném rozpouštědle nebyl nalezen optimální poměr DMSO-*d*<sub>6</sub> a D<sub>2</sub>O tak, aby bylo možné uskutečnit měření v rozmezí nízkých teplot 253–273 K, a aby bylo dosaženo vůbec jakékoliv separace signálů. To bylo patrně zapříčiněno nižším uplatněním hydrofobního efektu v méně polárním prostředí. Stabilita komplexu tak výrazně klesla a dost možná byly změnou prostředí ovlivněny i vazebné módy komplexu.

Druhou vyzkoušenou možností bylo provést titrační experiment v roztoku soli. Vzhledem k požadavku na dosažení co možná nejnižší teploty byl zvolen CaCl<sub>2</sub>. Na Obrázku 52 jsou zobrazena <sup>1</sup>H NMR spektra směsí ligandu **35** s β-CD při teplotách v rozsahu 303–273 K. Jak je z obrázku patrné, postupným snižováním teploty bylo dosaženo zostření a separaci signálů patřící ligandu **35**. Detailní rozlišení signálů ligandu **35** bylo dosaženo za použití NMR přístroje s vyšším rozlišením 950 MHz, v prostředí 30% CaCl<sub>2</sub> v D<sub>2</sub>O při teplotě 273 K (Obrázek 52iv). Na základě intenzit signálů přiřazených vodíků sloučeniny **35**, konkrétně H(e) a H(f) bylo určeno, že se jedná o směs ligandu **35** s β-CD v poměru 1:1. Zdvojení signálů H(e) a H(f) také podpořilo hypotézu o dvojitým možným uspořádání ligandu **35** v kavitě β-CD.



**Obrázek 52:**  $^1\text{H}$  NMR spektra směsi 1:1 sloučeniny **35** s  $\beta$ -CD, i)  $\text{D}_2\text{O}$ , 303 K, 500 MHz, ii)  $\text{D}_2\text{O}$ , 278 K, 700 MHz, iii) 30 %  $\text{CaCl}_2$  v  $\text{D}_2\text{O}$ , 273 K, 700 MHz, iv) 30 %  $\text{CaCl}_2$  v  $\text{D}_2\text{O}$ , 273 K, 950 MHz.

Aby bylo možné zjistit orientaci ligandu **35** v kavitě  $\beta$ -CD, bylo přistoupeno k molekulově-dynamickým (MD) simulacím, pomocí nichž bylo potvrzeno dvojnásobné uspořádání komplexu. Tyto simulace prováděli spolupracovníci z MU v Brně a zde jsou pouze shrnuty nejdůležitější poznatky. Bylo zjištěno, že amoniiová skupina může být orientována směrem k primárnímu kraji  $\beta$ -CD (geometrie NP) nebo může být ligand otočena a amoniiová skupina pak směřuje k sekundárnímu okraji  $\beta$ -CD (geometrie NS). Vzhledem k velikosti hostující molekuly **35** a vnitřních rozměrů  $\beta$ -CD, není možné, aby k otočení ligandu **35** docházelo uvnitř kavity  $\beta$ -CD. Dalšími simulacemi byly odhaleny dvě možné cesty transformace  $\text{NS} \leftrightarrow \text{NP}$ , jak je ukázáno na Obrázku 53. Identita komplexů byla posléze potvrzena detailním rozбором NOESY spekter.



**Obrázek 53:** Možné geometrické struktury ligandu 35 s  $\beta$ -CD získané na základě výpočtů volné povrchové energie. Uhlíkové atomy ligandu 35 jsou znázorněny světle šedou barvou, uhlíkové atomy  $\beta$ -CD jsou tmavě šedé, O-atomy červeně, N-atomy modře.

## ZÁVĚR

Nejdůležitější poznatky disertační práce jsou shrnuty do následujících bodů.

- Pomocí nově připravených selektivně  $^2\text{H}$  značených bis(1-adamantylmethyl(benz)imidazoliových) solí byly zjištěny nové informace týkající se fragmentačních cest rozpadu hostujících molekul pomocí kolizně indukované disociace v iontové pasti. Dva z nejčastěji odstupujících fragmentů, jak v případě imidazoliových tak benzimidazoliových ligandů, byl neutrální fragment 148 u  $[\text{C}_{11}\text{H}_{17}]$  a jednou kladně nabitý fragment o  $m/z$  149  $[\text{C}_{11}\text{H}_{17}]^+$ . Neutrální fragment  $[\text{C}_{11}\text{H}_{17}]$  148 u byl pozorován zejména v tandemových hmotnostních spektrech bis(1-adamantylmethylimidazoliových) solí, jejíž struktura molekuly dovoluje volný pohyb hostující molekuly CB7 po ose ligandu. Sledováním distribuce D atomů z methylenového můstku ligandu bylo prokázáno, že během fragmentace dochází k transferu H-atomu z adamantanové klece na zbytek ligandu, zatímco oba H/D-atomy methylenového můstku zůstávají v odstupujícím fragmentu 148 u. V případě stericky objemných benzimidazoliových derivátů není posun CB7 po molekule možný a dochází k odštěpení fragmentu o  $m/z$  149  $[\text{C}_{11}\text{H}_{17}]^+$ . Přestože je adamantanová klec považována za téměř ideální výplň kavity CB7, naše výsledky naznačují, že různé fragmentační dráhy jsou spojeny s možností oscilace adamantanové klece uvnitř kavity CB7. Byla rovněž pozorována zajímavá fragmentace methylimidazoliové centrální části ligandu, kdy dochází k migraci H/D-atomů z imidazolového na imidazoliový kruh.

- Podařilo se připravit dvě série imidazoliových a benzimidazoliových pH responsivních ligandů nesoucí permanentně kladně nabitou (benz)imidazoliovou skupinu spojenou přes methylenový můstek s adamantanovým skeletem. Na druhý atom dusíku (benz)imidazolia byl napojen  $\text{C}_6$ ,  $\text{C}_8$  respektive  $\text{C}_{11}$  uhlovodíkový řetězec zakončený karboxylovou skupinou, která je citlivá na změny pH

prostředí. Větší hostující molekuly CB7, CB8 a  $\beta$ -CD se vázaly na objemnou adamantylmethylovou část molekuly v celém rozsahu pH. Hostitelská molekula  $\alpha$ -CD se vázala na uhlovodíkový řetězec. V rozporu s očekáváním bylo vazebné chování CB6 vůči ligandům **12–17** v kyselém prostředí. Tyto ligandy jsou při daném pH v nedisociované formě, karboxylová funkce tedy nenesou záporný náboj a vazbě CB6 na alifatický řetězec by nemělo nic bránit. Pomocí  $^1\text{H}$  NMR však bylo prokázáno, že CB6 se váže pouze na delší řetězce  $\text{C}_8$  a  $\text{C}_{11}$ , a to pouze velmi slabě ( $K \approx 10^2 \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$ ). Tato slabá interakce znemožnila další zamýšlené supra-molekulární studie systémů s vyšším počtem různých makrocyclických sloučenin v roztoku. Interakce CB6 s ligandem mohla být oslabena kationty obsaženými v pufru. Rovněž je možné, že karboxylová skupina se silně elektronegativními atomy kyslíku je natolik elektronově bohatá, že i v neutrální formě dochází k významné repulzi s karbonyly portálu CB6.

Asociační konstanta ligandů **12–17** s CB7 nebyla jednoznačně určena, protože nebyl nalezen vhodný kompetitor k těmto experimentům. Z doposud získaných dat pouze vyplývá, že hodnoty asociačních konstant  $K_{\text{CB7}}$  řádově větší, jak  $10^7 \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$ . Asociační konstanta cyklodextrinů  $\alpha$ -CD respektive  $\beta$ -CD byla stanovena pomocí ITC a pohybovala se řádově v  $10^4 \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$ . Struktura všech pH responsivních ligandů byla také potvrzena v pevné fázi pomocí RTG analýzy. Je zajímavé, že všechny tři ligandy odvozené od imidazolu měly v pevné fázi lineární uspořádání molekul, zatímco všechny tři deriváty benzimidazolu měly molekuly zahnuté do tvaru písmene „U“ s benzimidazolovým skeletem v ohybu struktury.

- V rámci posledního projektu byla optimalizována syntéza komerčně nedostupného klecového uhlovodíku diamantanu. Prvním krokem syntézy byla homodimerace 1,3,5-cykloheptatrienu, ovšem z důvodu nižšího výtěžku (méně jak

50 %) a zejména kvůli nepříjemné manipulaci s dýmavým  $\text{TiCl}_4$ , byla homodimerace prováděna pomocí bis(acetylacetonáto)dichlorotitaničitého komplexu a diethylaluminium chloridu. V dalším hydrogenačním kroku byl původně publikovaný platinový katalyzátor, který se ukázal jako nefunkční, úspěšně nahrazen Raneyovým niklem. Požadovaný konečný produkt diamantan byl získán isomerací katalyzovanou  $\text{AlCl}_3$ . Celkový výtěžek optimalizované tříkrokové syntézy byl uspokojivých 52 % a diamantan byl pro další potřeby výzkumné skupiny připraven v množství desítek gramů.

- Dále byly syntetizovány ligandy s adamantylfenylovým motivem nesoucím v *para* poloze vůči 1-adamantylovému substituentu amoniovou a kvarterní amoniovou skupinu. Asociační konstanta 4-(1-adamantyl)-*N,N,N*-trimethylanilinium jodidu vůči CB7 byla  $K_{\text{CB7}}=3,4 \times 10^{10} \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$ . Vůči hostující molekule  $\beta$ -CD měl tento ligand překvapivě vysokou asociační konstantu  $K_{\beta\text{-CD}}=7,9 \times 10^5 \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$ . Při titračních  $^1\text{H}$  NMR experimentech v prostředí 30 %  $\text{CaCl}_2$  v  $\text{D}_2\text{O}$  při 273 K byly pozorovány dvě odlišná geometrická uspořádání komplexu s  $\beta$ -CD. Pomocí molekulární dynamické simulace kombinované s NOESY NMR experimenty byly oba typy komplexu potvrzeny a identifikovány. Tyto poznatky jsou velmi významné pro návrh a syntézu nových vícevazebných komponent supramolekulárních systémů.

PŘÍLOHA P1: RTG DATA

Sloučenina	1	24	27	12	13	14	15
empirický vzorec	C <sub>11</sub> H <sub>17</sub> Br	C <sub>21</sub> H <sub>29</sub> Cl <sub>5</sub> O <sub>9</sub> Ti <sub>2</sub>	C <sub>14</sub> H <sub>20</sub>	C <sub>20</sub> H <sub>31</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	C <sub>24</sub> H <sub>35</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	C <sub>22</sub> H <sub>35</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	C <sub>26</sub> H <sub>37</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>2</sub>
molární hmotnost (g·mol <sup>-1</sup> )	229,16	698,49	188,30	-	461,44	439,44	489,49
barva; tvar	bezbarvý; blok	bezbarvý; blok	bezbarvý; blok	bezbarvý; blok	bezbarvý; blok	bezbarvý; blok	bezbarvý; blok
rozměry krystalu	0,40×0,40×0,30	0,20×0,10×0,10	0,20×0,15×0,15	0,20×0,15×0,20	0,02×0,02×0,15	0,25×0,20×0,15	0,20×0,15×0,15
teplota měření (K)	120 (2)	120 (2)	120 (2)	120 (2)	120 (2)	120 (2)	120 (2)
krystalová soustava	monoklinická	monoklinická	kubická	monoklinická	monoklinická	monoklinická	monoklinická
prostorová grupa	<i>C</i> 2/ <i>m</i>	<i>P</i> 2 <sub>1</sub> / <i>n</i>	<i>Pa</i> -3	<i>P</i> 2 <sub>1</sub> / <i>c</i>	<i>P</i> 21/ <i>n</i>	<i>P</i> 21/ <i>n</i>	<i>P</i> 2 <sub>1</sub> / <i>c</i>
rozměry základní buňky (Å, °)	<i>a</i> = 10,7250(3) <i>b</i> = 7,0066(3) <i>c</i> = 13,4479(4) $\alpha$ = 90 $\beta$ = 101,801(3) $\gamma$ = 90	<i>a</i> = 8,8578(4) <i>b</i> = 22,2834(9) <i>c</i> = 15,5103(7) $\alpha$ = 90 $\beta$ = 101,604(4) $\gamma$ = 90	<i>a</i> = 9,9904(10) <i>b</i> = 9,9904(10) <i>c</i> = 9,9904(10) $\alpha$ = 90 $\beta$ = 90 $\gamma$ = 90	<i>a</i> = 21,5837(11) <i>b</i> = 7,0200(2) <i>c</i> = 15,4759(7) $\alpha$ = 90 $\beta$ = 101,604(4) $\gamma$ = 90	<i>a</i> = 14,6577(2) <i>b</i> = 10,87820(10) <i>c</i> = 14,8222(2) $\alpha$ = 90 $\beta$ = 102,932(2) $\gamma$ = 90	<i>a</i> = 25,2534(5) <i>b</i> = 6,6710(10) <i>c</i> = 31,1789(5) $\alpha$ = 90 $\beta$ = 112,628(2) $\gamma$ = 90	<i>a</i> = 9,822141(2) <i>b</i> = 21,4721(4) <i>c</i> = 11,4291(2) $\alpha$ = 90 $\beta$ = 100,984(2) $\gamma$ = 90
objem (Å <sup>3</sup> )	989,19(6)	2998,9(2)	997,123(17)	2194,15(16)	2303,45(5)	4848,23(16)	2366,73(8)
<i>Z</i>	4	4	4	4	4	8	4
<i>D<sub>x</sub></i> (g cm <sup>-3</sup> )	1,539	1,547	1,254	-	1,383	1,368	1,374
$\mu$ (mm <sup>-1</sup> )	4,099	1,022	0,070	-	1,812	1,881	1,762
absorpční korekce	0,480 to 1,000	0,798 to 1,000	0,169 to 1,000	-	0,846 to 1,00	0,745 to 1,000	0,540 to 1,000
<i>F</i> (000)	472	1424	416	-	1008	2088	1032
$\theta$ rozsah (°)	3,10 to 24,98	2,93 to 25,35	4,08 to 25,27	-	3,412 to 25,349	3,135 to 25,35	3,18 to 25,35
kompletnost vzhledem k $\theta$ (%)	0,999	0,991	0,997	-	0,989	0,991	0,990
<i>h, k, l</i>	-12 ≤ <i>h</i> ≤ 12 -8 ≤ <i>k</i> ≤ 4 -15 ≤ <i>l</i> ≤ 15	-10 ≤ <i>h</i> ≤ 8 -26 ≤ <i>k</i> ≤ 26 -18 ≤ <i>l</i> ≤ 18	-11 ≤ <i>h</i> ≤ 12 -9 ≤ <i>k</i> ≤ 12 -10 ≤ <i>l</i> ≤ 12	-	-17 ≤ <i>h</i> ≤ 17 -13 ≤ <i>k</i> ≤ 13 -16 ≤ <i>l</i> ≤ 17	-30 ≤ <i>h</i> ≤ 30 -8 ≤ <i>k</i> ≤ 8 -37 ≤ <i>l</i> ≤ 37	-11 ≤ <i>h</i> ≤ 11 -24 ≤ <i>k</i> ≤ 25 -13 ≤ <i>l</i> ≤ 13
naměřená reflexní maxima	5102	15227	4539	-	4166	42975	13517
unikátní reflexní maxima	951 [ <i>R</i> (int)=0,0144]	4451 [ <i>R</i> (int)=0,0304]	301 [ <i>R</i> (int)=0,0298]	-	13238 [ <i>R</i> (int)=0,0183]	8779 [ <i>R</i> (int)=0,0243]	4291 [ <i>R</i> (int)=0,0179]
unikátní reflexní maxima <i>s I</i> ≥ 2σ( <i>I</i> )	900	4451	274	-	3842	8027	3964
počet parametrů	64	342	22	-	278	525	281
shoda vzhledem k <i>F</i> <sup>2</sup>	1,081	1,152	1,272	-	1,041	1,031	1,047
konečné <i>R</i> indexy [ <i>I</i> ≥ 2σ( <i>I</i> )]	<i>R</i> <sub>1</sub> = 0,0167, <i>wR</i> <sub>2</sub> = 0,0477	<i>R</i> <sub>1</sub> = 0,0569, <i>wR</i> <sub>2</sub> = 0,1503	<i>R</i> <sub>1</sub> = 0,0439, <i>wR</i> <sub>2</sub> = 0,1393	-	<i>R</i> <sub>1</sub> = 0,0266, <i>wR</i> <sub>2</sub> = 0,0695	<i>R</i> <sub>1</sub> = 0,0330, <i>wR</i> <sub>2</sub> = 0,0847	<i>R</i> <sub>1</sub> = 0,0264, <i>wR</i> <sub>2</sub> = 0,0678
<i>R</i> indexy (všechna data)	<i>R</i> <sub>1</sub> = 0,0177, <i>wR</i> <sub>2</sub> = 0,0478	<i>R</i> <sub>1</sub> = 0,0662, <i>wR</i> <sub>2</sub> = 0,1655	<i>R</i> <sub>1</sub> = 0,0475, <i>wR</i> <sub>2</sub> = 0,1429	-	<i>R</i> <sub>1</sub> = 0,0299, <i>R</i> <sub>2</sub> = 0,0715	<i>R</i> <sub>1</sub> = 0,0367, <i>wR</i> <sub>2</sub> = 0,0874	<i>R</i> <sub>1</sub> = 0,0291, <i>wR</i> <sub>2</sub> = 0,0698
Residuální nejvyšší pík a nejnižší údolí (e Å <sup>-3</sup> )	0,280 and -0,289	1,356 and -0,653	0,237 and -0,190	-	0,315 and -0,288	0,710 and -0,546	0,372 and -0,316

**PŘÍLOHA P1: RTG DATA**

Compound	16	17	33
empirický vzorec	C <sub>25</sub> H <sub>41</sub> Br <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	C <sub>29</sub> H <sub>43</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>
molární hmotnost (g·mol <sup>-1</sup> )	481,52	531,58	378,41
barva; tvar	bezbarvý; blok	bezbarvý; blok	bezbarvý; blok
rozměry krystalu	0,25×0,15×0,15	0,30×0,20×0,20	0,25×0,20×0,20
teplota měření (K)	120 (2)	120(2)	120(2)
krystalová soustava	monoklinická	monoklinická	monoklinická
prostorová grupa	<i>P</i> 21/ <i>c</i>	<i>C</i> 2/ <i>c</i>	<i>P</i> 21/ <i>n</i>
rozměry základní buňky (Å, °)	<i>a</i> = 32,8408(7) <i>b</i> = 6,6139(10) <i>c</i> = 11,3306(3) $\alpha$ = 90 $\beta$ = 98,676(2) $\gamma$ = 90	<i>a</i> = 30,9885(11) <i>b</i> = 13,9069(5) <i>c</i> = 13,1276(5) $\alpha$ = 90 $\beta$ = 91,666(3) $\gamma$ = 90	<i>a</i> = 9,5709(2) <i>b</i> = 13,4411(2) <i>c</i> = 14,5673(3) $\alpha$ = 90 $\beta$ = 103,979(2) $\gamma$ = 90
objem (Å <sup>3</sup> )	2432,91(9)	5655,0(4)	1818,49(6)
<i>Z</i>	1	8	4
<i>D<sub>x</sub></i> (g cm <sup>-3</sup> )	0,250	1,291	1,382
$\mu$ (mm <sup>-1</sup> )	1,713	1,485	0,096
absorpční korekce	0,558 to 1,000	0,664 to 0,755	0,976 to 0,981
<i>F</i> (000)	1024	2336	800
$\theta$ rozsah (°)	3,137 to 25,35	2,22 to 25,35	3,031 to 25,349
kompletnost vzhledem k $\theta$ (%)	0,997		
<i>h, k, l</i>	-39 ≤ <i>h</i> ≤ 39 -7 ≤ <i>k</i> ≤ 7 -12 ≤ <i>l</i> ≤ 13	-11 ≤ <i>h</i> ≤ 11 -12 ≤ <i>k</i> ≤ 12 -10 ≤ <i>l</i> ≤ 12	-11 ≤ <i>h</i> ≤ 11 -15 ≤ <i>k</i> ≤ 16 -17 ≤ <i>l</i> ≤ 17
naměřená reflexní maxima	12397	17677	11339
unikátní reflexní maxima	4337[ <i>R</i> (int)=0,0266]	5134[ <i>R</i> (int)=0,0457]	3310[ <i>R</i> (int)=0,020]
unikátní reflexní maxima <i>s</i> <i>I</i> ≥ 2σ( <i>I</i> )	4140	4460	2885
počet parametrů	272	379	253
shoda vzhledem k <i>F</i> <sup>2</sup>	1,064	1,050	1,044
konečné <i>R</i> indexy [ <i>I</i> ≥ 2σ( <i>I</i> )]	<i>R</i> <sub>1</sub> = 0,0358, <i>wR</i> <sub>2</sub> = 0,0948	<i>R</i> <sub>1</sub> = 0,0404, <i>wR</i> <sub>2</sub> = 0,1043	<i>R</i> <sub>1</sub> = 0,0359, <i>wR</i> <sub>2</sub> = 0,0890
<i>R</i> indexy (všechna data)	<i>R</i> <sub>1</sub> = 0,0373, <i>wR</i> <sub>2</sub> = 0,0934	<i>R</i> <sub>1</sub> = 0,0472, <i>wR</i> <sub>2</sub> = 0,1097	<i>R</i> <sub>1</sub> = 0,0418, <i>wR</i> <sub>2</sub> = 0,0931
Residuální nejvyšší pík a nejhlubší údolí (e Å <sup>-3</sup> )	0,584 and -1,136	0,679 and -0,380	0,229 and -0,172



## CURRICULUM VITAE

**Jméno a příjmení:** Andrea Čablová

**Datum narození:** 6. 6. 1987

**Místo narození:** Zlín

### Zaměstnání:

**2018-2020** Technik R&D ve VISCOFAN CZ s.r.o., České Budějovice

**2017-2018** Laborantka R&D laboratoře ve VISCOFAN CZ s.r.o., České Budějovice

### Vzdělání:

**2012-dosud** *Doktorské studium:* UTB ve Zlíně, Fakulta technologická,  
Studijní obor: Technologie potravin

**2010-2012** *Inženýrské studium:* UTB ve Zlíně, Fakulta technologická,  
Studijní obor: Chemie potravin a bioaktivních látek – ukončeno státní závěrečnou zkouškou

**2007-2010** *Bakalářské studium:* UTB ve Zlíně, Fakulta technologická,  
Studijní obor: Chemie a technologie potravin – ukončeno státní závěrečnou zkouškou

**2002-2006** Střední průmyslová škola mlékárenská Kroměříž  
Studijní obor: Analýza potravin – ukončeno státní maturitní zkouškou

## Spolupráce na projektech

Grant Interní grantové agentury UTB ve Zlíně:

**IGA/FT/2016/001** Multitopické ligandy pro pokročilé systémy.

**IGA/FT/2015/005** Syntéza a charakterizace molekulárních komponent a studium vlastností souvisejících supramolekulárních systémů (hlavní řešitel).

**IGA/FT/2014/002** Multikomponentní supramolekulární systémy.

**IGA/FT/2013/008** Syntéza a fyzikálně-chemické vlastnosti molekulárních komponent pro supramolekulární systémy na bázi adamantanu (hlavní řešitel projektu).

## Publikace v SCI časopisech

J. Tomeček, **A. Čablová**, A. Hromádková, J. Novotný, R. Marek, I. Durník, P. Kulhánek, Z. Prucková, M. Rouchal, L. Dastychová, R. Vícha: Revealing two distinct binding modes of 1-adamantylphenyl-based guests and  $\beta$ -cyclodextrin complexes with micromolar dissociation constants. *Chemistry—A European Journal*, **2020**, odesláno k posouzení do redakce.

**A. Čablová**, B. Hanulíková, M. Rouchal, R. Vícha: Gas-Phase Fragmentation of 1-Adamantylbisimidazolium Salts and their Complexes with Cucurbit[7]uril Studied Using Selectively  $^2\text{H}$  Labelled Guest Molecules. *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, **2017**, *31*, 1510–1518.

J. Černochová, **A. Čablová**, M. Rouchal, M. Nečas, R. Vícha: 1-(Bromomethyl)adamantane. *Acta Crystallographica*, **2011**, *E67*, o1820.

L. Buňková, F. Buňka, G. Mantlová, **A. Čablová**, I. Sedláček, P. Švec, V. Pachlová a S. Kráčmar: The Effect of Ripening and Storage Conditions on the Distribution of Tyramine, Putrescine and Cadaverine in Edam-cheese. *Food Microbiology*, **2010**, 27, 880–888.

### **Příspěvky na mezinárodních konferencích**

**A. Čablová**, Z. Prucková, M. Rouchal, R. Vícha: Synthesis and Properties of pH Responsive Imidazolium-Based Guests, 16. *Tetrahedron Symposium*, Berlin, Germany, **2015**.

**A. Čablová**, M. Rouchal, R. Vícha: Gas-Phase Fragmentation of Cucurbit[7]uril-Complexes With Selectively <sup>2</sup>H-Labeled Bisimidazolium Salts, 15. *Österreichische Chemietage 2013*, Graz, Austria, **2013**.

**A. Čablová**, J. Černochová, M. Rouchal, P. Branná, M. Nečas, R. Marek, L. Dastychová, V. Kašpárková, M. Lipárová, I. Kuřitka, R. Vícha: Dicationic 1-Adamantylmethylimidazolium-Based Dumbbell-Like Ligands for Host-Guest Systems, 14. *Österreichische Chemietage 2011*, Linz, Austria, **2011**.

## SEZNAM ZKRATEK

Ac	acetyl
Acac	acetylacetonát
AcOEt	ethyl-acetát
Ad	1-adamantyl
atm	jednotka atmosférického tlaku
BU	bambusuril
CB <sub><i>n</i></sub>	cucurbit[ <i>n</i> ]uril
CD	cyclodextrin
CGTáz	glukosyltransferázy
CID	kolizně indukovaná disociace
DCM	dichlormethan
DEE	diethylether
DFT	density functional theory
DMAP	4-dimethylaminopyridin
DMF	dimethylformamid
DMSO	dimethylsulfoxid
ESI-MS	hmotnostní spektrometrie s ionizací pomocí elektrospreje
FTIR	infračervená spektroskopie
GC-MS	plynová chromatografie s hmotnostní spektronií
GLY	glykoluril
IR	infračervená spektroskopie
ITC	isotermální titrační kalorimetrie
Me	methyl
MS	hmotnostní spektrum
NMR	nukleární magnetická rezonance
ot·min <sup>-1</sup>	otáčky za minutu
PE	petrolether
Ph	fenyl
ppm	parts per million

$R_f$	retenční faktor
rpm	revolution per minute
RTG	Röntgenova difrakční analýza
RVO	rotační vakuová odparka
<i>t</i> -Bu	2-methylpropan-2-yl
TEA	triethylamin
THF	tetrahydrofuran
TLC	tenkovrstvá chromatografie
$t_R$	retenční čas
$T_t$	teplota tání
$T_v$	teplota varu
UV/VIS	ultrafialovo-viditelná spektroskopie

## SEZNAM LITERATURY

- 1 Fischer, E.: *Nutr. Rev.* **1976**, *34*, 284–286.
- 2 Moore, C.; Pressman, B. C.: *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1964**, *15*, 562–567.
- 3 Kolthoff, I. M.: *Anal. Chem.* **1979**, *51*, 1–22.
- 4 Pedersen, C. J.: *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 7017–7036.
- 5 Cram, D. J.; Cram, J. M.: *Science (80-. )*. **1974**, *183*, 803–809.
- 6 Lehn, J. M.: *Acc. Chem. Res.* **1978**, *11*, 49–57.
- 7 Lehn, J. M.: *Angew. Chemie - Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 89–112.
- 8 Yang, H.; Yuan, B.; Zhang, X.: *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 2106–2115.
- 9 Wilson, S. R.; Mistra, R. N.: *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 4905–4906.
- 10 Švec, J.; Nečas, M.; Šindelář, V.: *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2010**, *49*, 2378–2381.
- 11 A. Villiers: *Compt. Rend. Fr. Acad. Sci.* **1891**, *112*, 435–438.
- 12 Behrend, R.; Meyer, E.; Rusche, F.: *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1905**, *339*, 1–37.
- 13 Nassimbeni, L. R.: *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 631–637.
- 14 Lee, J. W.; Samal, S.; Selvapalam, N.; Kim, H.-J.; Kim, K.: *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 621–630.
- 15 Buschmann, H.; Jansen, K.; Meschke, C.: *J. Solution Chem.* **1998**, *27*, 135–140.
- 16 Choudhury, S. D.; Mohanty, J.; Pal, H.; Bhasikuttan, a C.: *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1395–1401.
- 17 Haav, K.; Kadam, S.; Toom, L.; Gale, P.; Busschaert, N.; Wenzel, M.; Hiscock, J. R.; Kirby, I. L.; Haljasorg, T.; Lõkov, M.; Leito, I.: *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 7796–7808.
- 18 Houk, K. N.; Leach, A. G.; Kim, S. P.; Zhang, X.: *Angew. Chemie - Int. Ed.*

**2003**, 42, 4872–4897.

- <sup>19</sup> Atwood, J. L.; Steed, J. W.: *Encyclopedia of Supramolecular Chemistry*; Taylor&Francis Group, Boca Raton, Florida, 2004, ISBN 0-8247-4724-0, **2004**.
- <sup>20</sup> Hirose, K.: *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2001**, 39, 193–209.
- <sup>21</sup> Yoon, H. C.; Hong, M. Y.; Kim, H. S.: *Langmuir* **2001**, 17, 1234–1239.
- <sup>22</sup> Cao, L.; Šekutor, M.; Zavalij, P. Y.; Mlinarić-Majerski, K.; Glaser, R.; Isaacs, L.: *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2014**, 53, 988–993.
- <sup>23</sup> Steed, J. W.; Turner, D. R.; Wallance, K. J.: *Core Concepts in Supramolecular Chemistry and Nanochemistry*; John Wiley & Sons/John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK, 2007. ISBN 978-0-470-85866-0.
- <sup>24</sup> Jacobs, A.; Nassimbeni, L. R.; Nohako, K. L.; Su, H.; Taljaard, J. H.: *Cryst. Growth Des.* **2008**, 8, 1301–1305.
- <sup>25</sup> Ma, X.; Wei, Z.; Xiong, X.; Jiang, Y.; He, J.; Zhang, S.; Fang, X.; Zhang, X.: *Talanta* **2012**, 93, 252–256.
- <sup>26</sup> Schalley, C.: *Analytical Methods in Supramolecular Chemistry*; WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, 2007, ISBN 978-3-527-31505-5.
- <sup>27</sup> Freeman, W. A.; Mock, W. L.; Shih, N.-Y.: *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 7367–7368.
- <sup>28</sup> Flinn, A.; Hough, G. C.; Stoddart, F. J.; Williams, D. J.: *Angew. Chemie - Int. Ed.* **1992**, 31, 1475–1477.
- <sup>29</sup> Kim, J.; Jung, I.-S.; Kim, S.-Y.; Lee, E.; Kang, J.-K.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K.; Kim, K.; Hyojadong, S.; Korea, R.: *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 540–541.
- <sup>30</sup> Day, A. I.; Blanch, R. J.; Arnold, A. P.; Lorenzo, S.; Lewis, G. R.; Dance, I.: *Angew. Chem.* **2002**, 114, 285–287.
- <sup>31</sup> Liu, S.; Zavalij, P. Y.; Isaacs, L.: *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 16798–

16799.

- <sup>32</sup> Cheng, X. J.; Liang, L. L.; Chen, K.; Ji, N. N.; Xiao, X.; Zhang, J. X.; Zhang, Y. Q.; Xue, S. F.; Zhu, Q. J.; Ni, X. L.; Tao, Z.: *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2013**, *52*, 7252–7255.
- <sup>33</sup> Li, Q.; Qiu, S.-C.; Zhang, J.; Chen, K.; Huang, Y.; Xiao, X.; Zhang, Y.; Li, F.; Zhang, Y.-Q.; Xue, S.-F.; Zhu, Q.-J.; Tao, Z.; Lindoy, L. F.; Wei, G.: *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4020–4023.
- <sup>34</sup> Isaacs, L.: *Chem. Commun.* **2009**, *6*, 619–629.
- <sup>35</sup> Zhang, J.; Xi, Y. Y.; Li, Q.; Tang, Q.; Wang, R.; Huang, Y.; Tao, Z.; Xue, S. F.; Lindoy, L. F.; Wei, G.: *Chem. - An Asian J.* **2016**, *11*, 2250–2254.
- <sup>36</sup> Zhang, J.; Tang, Q.; Gao, Z. Z.; Huang, Y.; Xiao, X.; Tao, Z.: *J. Phys. Chem. B* **2017**, *121*, 11119–11123.
- <sup>37</sup> Li, Q.; Zhou, J.; Sun, J.; Yang, J.: *Tetrahedron Lett.* **2019**, *60*, 151022.
- <sup>38</sup> Cong, H.; Ni, X. L.; Xiao, X.; Huang, Y.; Zhu, Q.-J.; Xue, S.-F.; Tao, Z.; Lindoy, L. F.; Wei, G.: *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 4335–4364.
- <sup>39</sup> Jiao, D.; Scherman, O. A.: *Green Chem.* **2012**, *14*, 2445–2449.
- <sup>40</sup> Day, A.; Arnold, A. P.; Blanch, R. J.; Snushall, B.: *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8094–8100.
- <sup>41</sup> Huang, W. H.; Zavalij, P. Y.; Isaacs, L.: *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2007**, *46*, 7425–7427.
- <sup>42</sup> Huang, W.; Liu, S.; Zavalij, P. Y.; Isaacs, L.: *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14744–14745.
- <sup>43</sup> Lucas, D.; Minami, T.; Iannuzzi, G.; Cao, L.; Wittenberg, J. B.; Anzenbacher, P.; Isaacs, L.: *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 17966–17976.
- <sup>44</sup> Bardelang, D.; Udachin, K. A.; Leek, D. M.; Margeson, J. C.; Chan, G.; Ratcliffe, C. I.; Ripmeester, J. A.: *Cryst. Growth Des.* **2011**, *11*, 5598–5614.
- <sup>45</sup> Lagona, J.; Mukhopadhyay, P.; Chakrabarti, S.; Isaacs, L.: *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2005**, *44*, 4844–4870.



- 46 Karcher, S.; Kornmüller, A.; Jekel, M.: *Water Res.* **2001**, *35*, 3309–3316.
- 47 Nau, W. M.; Florea, M.; Assaf, K. I.: *Isr. J. Chem.* **2011**, *51*, 559–577.
- 48 Assaf, K. I.; Nau, W. M.: *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 394–418.
- 49 Davis, F.; Higson, S.: *Cucurbiturils, in Macrocycles: Construction, Chemistry and Nanotechnology Applications*; John Wiley and Sons, Ltd., Chichester, UK, 2011, ISBN: 978-0-470-71462-1.
- 50 Buschmann, H. J.; Cleve, E.; Jansen, K.; Schollmeyer, E.: *Anal. Chim. Acta* **2001**, *437*, 157–163.
- 51 Miyahara, Y.; Abe, K.; Inazu, T.: *Angew. Chemie - Int. Ed* **2002**, *41*, 3020–3023.
- 52 Kellersberger, K. A.; Anderson, J. D.; Ward, S. M.; Krakowiak, K. E.; Dearden, D. V.: *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11316–11317.
- 53 Mock, W. L.; Shih, N. Y.: *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4440–4446.
- 54 Ko, Y. H.; Kim, E.; Hwang, I.; Kim, K.: *Chem. Commun.* **2007**, *13*, 1305–1315.
- 55 Barrow, S. J.; Kasera, S.; Rowland, M. J.; Del Barrio, J.; Scherman, O. A.: *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 12320–12406.
- 56 Schardinger, F. Z.: *Z. Unters. Nahr. Genussm.* **1903**, *6*, 865–880.
- 57 Freudenberg, K.; Meyer-Delius, M.: *Wien. Klin. Wochenschr.* **1904**, *17*, 207–209.
- 58 Saenger, W.: *Angew. Chemie - Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 344–362.
- 59 Loftsson, T.; Duchêne, D.: *Int. J. Pharm.* **2007**, *329*, 1–11.
- 60 Freudenberg, K.; Jacobi, R.: *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1935**, *518*, 102–108.
- 61 Freudenberg, K.; Meyer-Delius, M.: *Berichte Dtsch. Chem. Ges.* **1938**, *71*, 1596–1600.
- 62 French, D.; Rundle, R. E.: *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, *64*, 1651–1653.
- 63 Cramer, F.: *Angew. Chemie* **1952**, *64*, 437–447.

- 64 Freudenberg, K.; Cramer, F.; Plieninger, H.: Germany, Patent No. 895,769,5, 1953.
- 65 Hirose, T.; Yamamoto, H. Y.: Japanese, Patent No. 55480, 2001.
- 66 Fujiwara, T.; Tanaka, N.; Kobayashi, S.: *Chem. Lett.* **1990**, 739–742.
- 67 Binder, F.; Huberb, O.; August, B.: *Gene* **1986**, 47, 269–277.
- 68 Wind, R. D.; Liebl, W.; Buitelaar, R. M.; Penninga, D.; Spreinat, A.; Dijkhuizen, L.; Bahl, H.: *Appl. Environ. Microbiol.* **1995**, 61, 1257–1265.
- 69 Yoshiaki, Y.; Kouno, K.; Inui, T.: Eur. Patent No. EP0017242B1, 1983.
- 70 Szente, L.; Szemán, J.: *Anal. Chem.* **2013**, 85, 8024–8030.
- 71 Alak, A.; Armstrong, D. W.: *Anal. Chem.* **1986**, 58, 582–584.
- 72 Jin, Z.-Y.: *Cyclodextrin Chemistry*; World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd. Jiangsu, China, 2013, ISBN 978-981-4436-79-3.
- 73 Lebrilla, C. B.: *Acc. Chem. Res.* **2001**, 34, 653–661.
- 74 Jin, Z.-Y.: *Cyclodextrin Chemistry: Preparation and Application*; World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd., Toh Tuck, Singapore, 2013, ISBN 978-981-4436-79-3.
- 75 Loftsson, T.; Brewster, M. E.: *J. Pharm. Sci.* **1996**, 85, 1017–1025.
- 76 Szejtli, J.: *Chem. Rev.* **1998**, 98, 1743–1753.
- 77 Xu, Y.; Zhou, X.; Bai, Y.; Wang, J.; Wu, C.; Xu, X.; Jin, Z.: *Carbohydr. Polym.* **2014**, 102, 66–73.
- 78 Ikuta, D.; Hirata, Y.; Shinnosuke, W.; Shimada, H.; Yusuke, T.; Yuri, K.; Kazutada, I.; Takara, H.; Matsumoto, S.; Yamada, H.: *Science (80-. )*. **2019**, 364, 674–677.
- 79 Del Valle, E. M. M.: *Process Biochem.* **2004**, 39, 1033–1046.
- 80 Manakker, F. Van De; Vermonden, T.; Nostrum, C. F. V. C.; Hennink, W. E.: *Biomacromolecules* **2009**, 10, 3157–3175.
- 81 Chernykh, E. V.; Brichkin, S. B.: *High Energy Chem.* **2010**, 44, 83–100.
- 82 Zhang, Z.; Luo, Y.; Chen, J.; Dong, S.; Yu, Y.; Ma, Z.; Huang, F.: *Angew.*

*Chemie - Int. Ed.* **2011**, *50*, 1397–1401.

- 83 Harries, D.; Rau, D. C.; Parsegian, V. A.: *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2184–2190.
- 84 Volkov, S.; Kumprecht, L.; Buděšínský, M.; Lepšík, M.; Dušek, M.; Kraus, T.: *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 2980–2985.
- 85 Rajewski, R. A.; Stella, V. J.: *J. Pharm. Sci.* **1996**, *85*, 1142–1169.
- 86 Shityakov, S.; Salmas, R. E.; Durdagi, S.; Roewer, N.; Förster, C.; Broscheit, J.: *J. Mol. Struct.* **2017**, *1134*, 91–98.
- 87 Saokham, P.; Loftsson, T.: *Int. J. Pharm.* **2017**, *516*, 278–292.
- 88 Shimpi, S.; Chauhan, B.; Shimpi, P.: *Acta. Pharm.* **2005**, *55*, 139–156.
- 89 Loftsson, T.; Brewster, M. E.: *J. Pharm. Sci.* **2012**, *101*, 3019–3081.
- 90 Conceição, J.; Adeoye, O.; Cabral-Marques, H. M.; Lobo, J. M. S.: *Drug Discov. Today* **2018**, *23*, 1274–1284.
- 91 Landa, S.; Macháček, V.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1933**, *5*, 1–5.
- 92 Wingert, W. S.: *Fuel* **1992**, *71*, 37–43.
- 93 Gund, T. M.; Nomura, M.; Schleyer, P. v. R.: *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 2987–2994.
- 94 Fokina, N. A.; Tkachenko, B. A.; Dahl, J. E. P.; Carlson, R. M. K.; Fokin, A. A.; Schreiner, P. R.: *Synthesis (Stuttg.)* **2012**, *44*, 256–264.
- 95 Cupas, C.; Schleyer, P. v R.; Trecker, D. J.: *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 917–918.
- 96 Gund, M. T.; Williams, Z. J. Van; Osawa, E.; Shchleyer, P. v. R.: **1970**, *44*, 3877–3880.
- 97 Kulazhanov, K. S.; Omarkulov, T. O.; Suleimenova, M. S.: *Eurasian ChemTech. J.* **2002**, *4*, 277–284.
- 98 Olah, G. A.; Wu, A. H.; Farooq, O.; Surya Prakash, G. K.: *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1450–1451.
- 99 Farooq, O.; Farnia, S. M. F.; Stephenson, M.; Olah, G. A.: *J. Org. Chem.*

- 1988**, 53, 2840–2843.
- 100 Cho, S. Y.; Jeong, S. J.; Kim, S. J.; Chun, H. S.: *Korean J. Chem. Eng.* **2003**, 20, 387–391.
- 101 Courtney, T.; Johnston, D. E.; McKervey, M. A.; Rooney, J. J.: *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1972**, 0, 2691–2696.
- 102 Schwertfeger, H.; Fokin, A. A.; Schreiner, P. R.: *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2008**, 47, 1022–1036.
- 103 Tureček, F.; Hanuš, V.; Sedmera, P.; Antropiusová, H.; Mach, K.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1981**, 46, 1474–1485.
- 104 Dzhemilev, U. M.; Kadikova, G. N.; Kolokol'tsev, D. I.; D'yakonov, V. A.: *Tetrahedron* **2013**, 69, 4609–4611.
- 105 Archibald, T. G.; Malik, A. A.; Baum, K.: United States, Patent No. 5,166,313, 1992.
- 106 Davis, M. C.; Liu, S.: *Synth. Commun.* **2006**, 36, 3509–3514.
- 107 Šekutor, M.; Molčanov, K.; Cao, L.; Isaacs, L.; Glaser, R.; Mlinarić-Majerski, K.: *European J. Org. Chem.* **2014**, 2014, 2533–2542.
- 108 Fokina, N. A.; Tkachenko, B. A.; Merz, A.; Serafin, M.; Dahl, J. E. P.; Carlson, R. M. K.; Fokin, A. A.; Schreiner, P. R.: *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2007, 4738–4745.
- 109 Yokoyama, Y.; Gushiken, T.; Ubukata, T.: US 8,614,348 B2.
- 110 Chern, Y.; Shiue, H.-C.: *Chem. Mater.* **1998**, 10, 210–216.
- 111 Jeon, W. S.; Moon, K.; Park, S. H.; Chun, H.; Ko, Y. H.; Lee, Y.; Lee, E. S.; Samal, S.; Selvapalam, N.; Rekharsky, M. V.; Sobransingh, D.; Inoue, Y.; Kaifer, A. E.; Kim, K.; Jeon, W. S.; Moon, K.; Park, S. H.; Chun, H.: *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 12984–12989.
- 112 Shetty, D.; Khedkar, J. K.; Park, K. M.; Kim, K.: *Chem. Soc. Rev.* **2015**, 44, 8747–8761.
- 113 Liping, C.; Šekutor, M.; Zavalij, P. Y.; Mlinarić-Majerski, K.; Robert, G.;

- Isaacs, L.: *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 1006–1011.
- 114 Sigwalt, D.; Šekutor, M.; Cao, L.; Zavalij, P. Y.; Hostaš, J.; Ajani, H.; Hobza, P.; Mlinarić-Majerski, K.; Glaser, R.; Isaacs, L.: *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 3249–3258.
- 115 Liu, S.; Ruspic, C.; Mukhopadhyay, P.; Chakrabarti, S.; Zavalij, P. Y.; Isaacs, L.: *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15959–15967.
- 116 Babjaková, E.; Branná, P.; Kuczyńska, M.; Rouchal, M.; Prucková, Z.; Dastychová, L.; Vícha, J.; Vícha, R.: *RSC Adv.* **2016**, *6*, 105146–105153.
- 117 Moghaddam, S.; Yang, C.; Rekharsky, M.; Ko, Y. H.; Kim, K.; Inoue, Y.; Gilson, M. K.: *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 3570–3581.
- 118 Jelinková, K.; Surmová, H.; Matelová, A.; Rouchal, M.; Prucková, Z.; Dastychová, L.; Nečas, M.; Vícha, R.: *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2698–2701.
- 119 Rekharsky, M. V.; Mori, T.; Yang, C.; Ko, Y. H.; Selvapalam, N.; Kim, H.; Sobransingh, D.; Kaifer, A. E.; Liu, S.; Isaacs, L.; Chen, W.; Moghaddam, S.; Gilson, M. K.; Kim, K.; Inoue, Y.: *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2007**, *104*, 20737–20742.
- 120 Xue, M.; Yang, Y.; Chi, X.; Yan, X.; Huang, F.: *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 7398–7501.
- 121 Balzani, V.; Credi, A.; Raymo, F. M.; Stoddart, J. F.: *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2000**, *39*, 3348–3391.
- 122 Angelos, S.; Yang, Y. W.; Patel, K.; Stoddart, J. F.; Zink, J. I.: *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2008**, *47*, 2222–2226.
- 123 Mikulů, L.; Michalicova, R.; Iglesias, V.; Yawer, M. A.; Kaifer, A. E.; Lubal, P.; Šindelář, V.: *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 2350–2355.
- 124 Mock, W. L.; Pierpont, J.: *J. Am. Chem. Soc. Commun.* **1990**, *0*, 1509–1511.
- 125 Kaifer, A. E.; Kwangyul, M.: *Org. Lett.* **2004**, *6*, 185–188.
- 126 Šindelář, V.; Silvi, S.; Kaifer, A. E.: *Chem. Commun.* **2006**, *0*, 2185–2187.

- 127 Čablová, A.: Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně, **2012**.
- 128 Baughman, T. W.; Sworen, J. C.; Wagener, K. B.: *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10943–10948.
- 129 Takeuchi, K.; Akiyama, F.; Miyazaki, T.; Kitagawa, I.; Okamoto, K.: *Tetrahedron* **1987**, *43*, 701–710.
- 130 Tazaki, M.; Okada, K.; Yakata, K.; Nakano, K.; Sakai, M.; Yonemitsu, T.: *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2000**, *167*, 239–249.
- 131 Zhou, J.; Fu, C. G.: *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12527–12530.
- 132 Korchagina, S. K.; Rybakova, L. F.; Parkhomenko, O. L.; Sadovskaya, N. V.; Mikhailyuk, A. A.: *Inorg. Mater.* **2009**, *45*, 287–290.
- 133 Aminov, R. I.; Khusnutdinov, R. I.: **2017**, Vol. 53.
- 134 Li, H.; Breen, C. P.; Seo, H.; Jamison, T. F.; Fang, Y. Q.; Bio, M. M.: *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1338–1341.
- 135 Ghorai, S. K.; Jin, M.; Hatakeyama, T.; Nakamura, M.: *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1066–1069.
- 136 Ambartsumyan, A. A.; Vasil'eva, T. T.; Chakhovskaya, O. V.; Mysova, N. E.; Kochetkov, K. A.: *Russ. J. Org. Chem.* **2014**, *50*, 752–754.
- 137 Černochová, J.; Branná, P.; Rouchal, M.; Kulhánek, P.; Kuřitka, I.; Vícha, R.: *Chem. - A Eur. J.* **2012**, *18*, 13633–13637.
- 138 Rekharsky, M. V.; Inoue, Y.: *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1875–1917.
- 139 Branná, P.; Rouchal, M.; Prucková, Z.; Dastychová, L.; Lenobel, R.; Pospíšil, T.; Maláč, K.; Vícha, R.: *Chem. - A Eur. J.* **2015**, *21*, 11712–11718.
- 140 Akhtar, M. K.; Vemury, S.; Pratsinis, S. E.: *AIChE J.* **1994**, *40*, 1183–1192.
- 141 D'yakonov, V. A.; Kadikova, G. N.; Khalilov, L. M.; Dzhemilev, U. M.: *Russ. Chem. Bull.* **2011**, *60*, 499–502.
- 142 Karlen, S. D.; Ortiz, R.; Chapman, O. L.; Garcia-Garibay, M. A.: *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *127*, 6554–6555.
- 143 Gushiken, T.; Ujiie, S.; Ubukata, T.; Yokoyama, Y.: *Bull. Chem. Soc. Jpn.*

**2011**, *84*, 269–282.

<sup>144</sup> Kočí, B.: Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně, **2018**.

<sup>145</sup> Štěpánková, K.: **2019**, 10–60.

<sup>146</sup> Olah, G. A.; Farooq, O.; Farnia, S. M. F.; Wu, A.: *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1516–1522.

<sup>147</sup> Branná, P.; Černochová, J.; Rouchal, M.; Kulhánek, P.; Babinský, M.; Marek, R.; Nečas, M.; Kuřitka, I.; Vícha, R.: *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 9595–9604.

Andrea Čablová

**Syntéza a studium fyzikálně-chemických vlastností 1-adamantylimidazoliových ligandů pro supramolekulární komplexy s cucurbit[*n*]urily a cyclodextriny**

Synthesis and study of physicochemical properties of 1-adamantylimidazolium ligands for supramolecular complexes with cucurbit[*n*]urils and cyclodextrins

Disertační práce

Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně

nám. T. G. Masaryka 5555, 760 01 Zlín

Náklad: 7

Sazba: Andrea Čablová

Publikace neprošla jazykovou ani redakční úpravou

2020