

# Příprava supramolekulárních ligandů na bázi 3,9-diazapentacyklododekanu

Jiří Bítomský

---

Bakalářská práce  
2023



Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně  
Fakulta technologická

---

Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně

Fakulta technologická

Ústav chemie

Akademický rok: 2022/2023

# ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: Jiří Bítomský  
Osobní číslo: T19286  
Studijní program: B0721A210002 Technologie a hodnocení potravin  
Specializace: Chemie a analýza potravin  
Forma studia: Prezenční  
Téma práce: Příprava supramolekulárních ligandů na bázi 3,9-diazapentacyklododekanu

## Zásady pro vypracování

### I. Teoretická část

1. Průzkum odborné literatury na téma: přípravy substituovaných dihydropyridinů, fotocykloadice dihydropyridinu a modifikace 3,9-diazapentacyklododekanu.
2. Zpracování literární rešerše se zaměřením na možnosti syntézy a supramolekulární chování klecových uhlovodíků.

### II. Praktická část

1. Syntéza dihydropyridinů jako výchozích látek pro přípravu klecového uhlovodíku.
2. Fotocykloadice dihydropyridinu a následná modifikace s cílem vytvořit vhodné supramolekulární ligandy.
3. Průzkum supramolekulárních vlastností ligandů pomocí metod NMR, ITC a MS s makrocyclickými látkami jako cyklo-dextriny a cucurbit[n]urily.

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

Seznam doporučené literatury:

1. Sharma, V. K., Singh, S. K.: Synthesis, utility and medicinal importance of 1,2- and 1,4-dihydropyridines. RSC Advances 2017, 7(5), 2682-2732.
2. Coburger, C., Wollmann, J., Krug, M., Baumert, C., Seifert, M., Molnár, J., Lage, H., Hilgeroth, A.: Novel structure-activity relationships and selectivity profiling of cage dimeric 1,4-dihydropyridines as multidrug resistance (MDR) modulators. Bioorganic and Medicinal Chemistry 2010, 18(14), 4983-4990.
3. Fan, Q., Tan, H., Li, P., Yan, H.: Hetero-intermolecular [2+2] photocycloaddition of 1,4-dihydropyridines: a combined experimental and DFT study. New Journal of Chemistry 2018, 42(20), 16795-16805.

Vedoucí bakalářské práce: **Ing. Petr Janovský**  
Ústav chemie

Datum zadání bakalářské práce: **31. prosince 2022**

Termín odevzdání bakalářské práce: **19. května 2023**

L.S.

---

**prof. Ing. Roman Čermák, Ph.D.**  
děkan

---

**doc. Ing. Michal Rouchal, Ph.D.**  
ředitel ústavu

Ve Zlíně dne 28. února 2023

## PROHLÁŠENÍ AUTORA BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

Beru na vědomí, že:

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

**Prohlašuji,**

- že jsem na bakalářské práci pracoval samostatně a použítou literaturu jsem citoval. V případě publikace výsledků budu uveden jako spoluautor.
- že odevzdaná verze bakalářské práce a verze elektronická nahraná do IS/STAG jsou obsahově totožné.

Ve Zlíně, dne:

Jméno a příjmení studenta:

.....  
podpis studenta

## **ABSTRAKT**

Cílem této práce byla syntéza ligandu na bázi 3,9-diazaopentacyklododekanu a zkoumání jeho supramolekulárních vlastností. Jako výchozí látka byla vybrána kyselina nikotinová, která byla podrobena esterifikaci, kvarternizaci a redukci k syntéze 1,4-dihydropyridinu, který byl následně fotodimerován k přípravě požadovaného klecového dimeru.

Klíčová slova: fotodimerace, 1,4-dihydropyridin, hostitel-host chemie, klecový dimer, cyklodextrin, cucurbit[*n*]uril

## **ABSTRACT**

The primary objective of this thesis was to synthesize a ligand based on 3,9-diazapentacyclododecane and investigate its supramolecular properties. Nicotinic acid was selected as the initial compound, which underwent esterification, *N*-alkylation, and reduction to produce 1,4-dihydropyridine. The resulting compound was then subjected to photodimerization to yield the desired cage dimer.

Keywords: photodimerization, 1,4-dihydropyridine, host-guest chemistry, cage dimer, cyclodextrin, cucurbit[*n*]uril

Tímto bych chtěl poděkovat svému vedoucímu Ing. Petrovi Janovskému za pevné nervy, ochotu, cenné rady a jeho vzácný čas.

Dále bych chtěl poděkovat Ing. Filipovi Zatloukalovi, Ing. Václavu Kolaříkovi, Bc. Jiřímu Navrátilovi a Bc. Jakobovi Nikodemovi za cenné rady a pomoc při provádění experimentů.

Chtěl bych také poděkovat celému ústavu chemie za příjemné pracovní prostředí a ochotu.

V neposlední řadě bych chtěl poděkovat mým rodičům za podporu během studia.

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

# OBSAH

ÚVOD.....	8
<b>I TEORETICKÁ ČÁST .....</b>	<b>9</b>
<b>1 SUPRAMOLEKULÁRNÍ CHEMIE.....</b>	<b>10</b>
1.1 MAKROCYKLIČKÉ SLOUČENINY .....	11
1.1.1 Cyklodextriny.....	12
1.1.2 Cucurbit[ <i>n</i> ]urily.....	15
<b>2 DIHYDROPYRIDINY .....</b>	<b>19</b>
2.1 SYNTÉZA DIHYDROPYRIDINŮ .....	19
2.1.1 Syntéza 1,2-dihydropyridinu.....	19
2.1.2 Syntéza 1,4-dihydropyridinu.....	20
2.2 DIMERACE DIHYDROPYRIDINŮ .....	23
2.3 VYUŽITÍ DIHYDROPYRIDINŮ .....	24
<b>II PRAKTICKÁ ČÁST.....</b>	<b>26</b>
<b>3 POUŽITÉ PŘÍSTROJE.....</b>	<b>27</b>
<b>4 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST .....</b>	<b>28</b>
4.1 SYNTÉZA METHYL ESTERU KYSELINY NIKOTINOVÉ .....	28
4.2 SYNTÉZA 3-METHOXYKARBONYL-1-METHYLPYRIDINIUM JODIDOVÉ SOLI .....	28
4.3 SYNTÉZA 3-METHOXYKARBONYL-1-METHYL-1,4-DIHYDROPYRIDINU .....	29
4.4 SYNTÉZA 1,5-DIMETHOXYKARBONYL-3,9-DIMETHYL-3,9-DIAZAPENTACYKLODODEKANU .....	29
<b>III VÝSLEDKY A DISKUZE.....</b>	<b>30</b>
<b>5 DISKUZE .....</b>	<b>31</b>
5.1 ÚVOD K DISKUZNÍ ČÁSTI .....	31
5.2 ESTERIFIKACE KYSELINY NIKOTINOVÉ .....	32
5.3 SYNTÉZA PYRIDINIOVÉ SOLI .....	35
5.4 REDUKCE .....	37
5.5 DIMERACE.....	39
<b>ZÁVĚR .....</b>	<b>43</b>
<b>SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY.....</b>	<b>44</b>
<b>SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK.....</b>	<b>50</b>
<b>SEZNAM OBRÁZKŮ .....</b>	<b>51</b>
<b>SEZNAM TABULEK.....</b>	<b>53</b>

## ÚVOD

Studium hostitel-host komplexů je nedílnou součástí supramolekulární chemie. Schopnost hostitelské molekuly inkludovat do své kavity hostující molekulu je předmětem mnoha studií díky svému širokému využití jak v chemii, tak i mimo ni.

Klecové uhlovodíky jsou zajímavou skupinou molekul, která často figuruje v hostitel-host chemii. Jedná se o rigidní struktury, které mají vysoké vazebné konstanty a jejich chování v supramolekulárních systémech je dobře prostudované. Díky svým vlastnostem slouží jako vazebné motivy pro makrocyclické sloučeniny, jako jsou například cyklodextriny či cucurbit[*n*]urily.

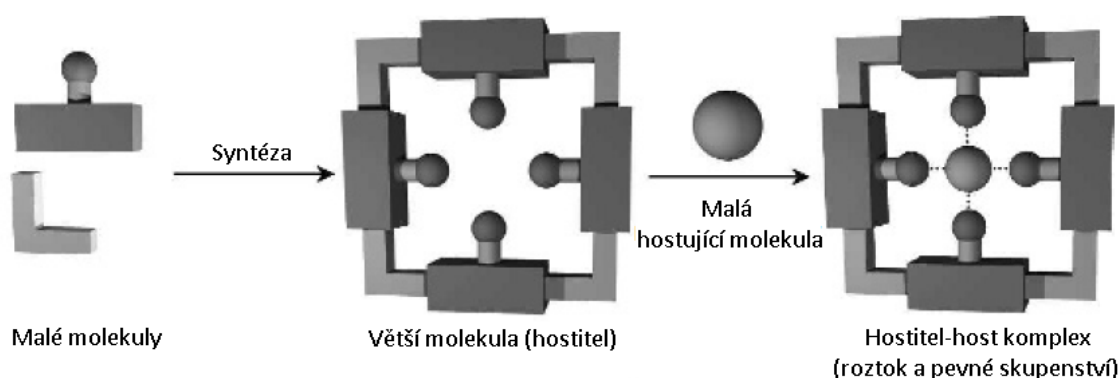
Proto bylo cílem této bakalářské práce syntéza ligandu odvozeného od 3,9-diazapentacyklododekan. Tento klecový uhlovodík, který vzniká fotodimerací 1,4-dihydropyridinu je velice zajímavý, neboť se může jednat o motiv s potenciálně vysokou vazebnou konstantou vůči CB7 či  $\beta$ -CD. U této sloučeniny ještě nebyly doposud prozkoumány její supramolekulární vlastnosti. Další z jeho pozitiv je jeho inhibiční účinek vůči proteázám HIV-1, díky čemuž je průzkum jeho komplexů s cyklodextriny a cucurbit[*n*]urily velice lukrativní.



## **I. TEORETICKÁ ČÁST**

## 1 SUPRAMOLEKULÁRNÍ CHEMIE

Supramolekulární chemii definoval jeden z jejích předních průkopníků Jean-Marie Lehn jako chemii nadmolekulárních uspořádání a mezimolekulárních vazeb využívajících slabé vazebné interakce.<sup>1</sup> Jedná se o multidisciplinární obor, který využívá poznatků jak z organické, tak i anorganické chemie, fyzikální chemie nebo biochemie.<sup>2</sup> Supramolekulární chemie se zaměřuje na syntézu a studium komplexů dvou a více molekul nebo iontů, které tvoří nadmolekulární útvary pomocí spontánních sekundárních interakcí, jako je například vodíková vazba.<sup>3</sup> Jednou z významných kategorií je hostitel-host chemie, která zkoumá interakce mezi hostitelskými a hostujícími molekulami, kdy hostitelská molekula je schopná právě tuto hostující molekuly uzavřít ve své kavitě pomocí nekovalentních vazeb (Obrázek 1).<sup>2</sup>



**Obrázek 1:** Ilustrace tvorby hostitel-host komplexu<sup>1</sup>

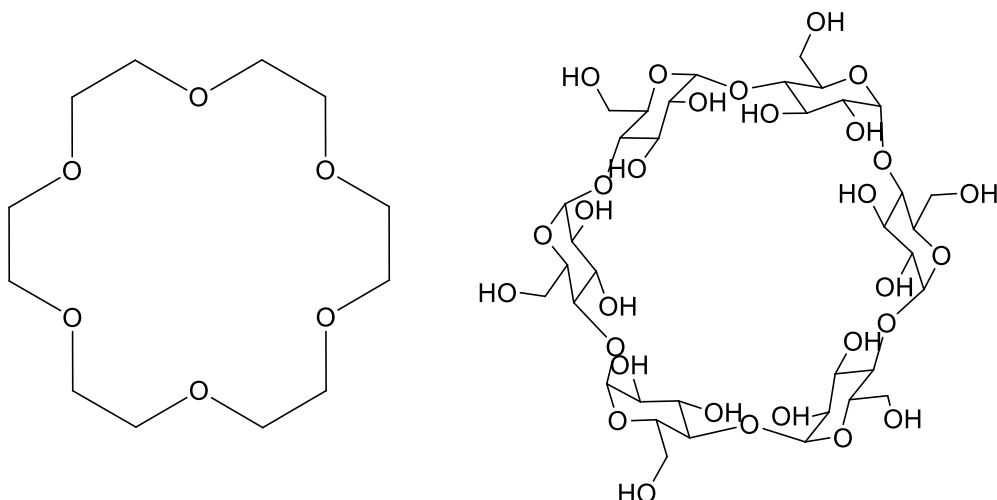
Mezi nekovalentní vazby patří interakce iont-iont, což je interakce dvou opačně nabitých iontů. Dále pak interakce ion-dipól vznikají mezi permanentně nabitými atomovými či molekulárními druhy a polárními nenabitými molekulami. Síla těchto interakcí je závislá na polaritě rozpouštědla, přičemž jsou nejvhodnější nepolární rozpouštědla. Dipól-dipól interakce vznikají mezi dvěma nebo více nenabitými polárními molekulami. Tyto vazby jsou nejsilnější v rozpouštědlech se stálým dipólovým momentem, jako je například chloroform nebo aceton. Nejvýznamnějším typem nekovalentních vazeb je však vodíková vazba, a to především v biologických systémech. Ta přispívá například ke stabilizaci proteinových struktur nebo ke tvorbě dvoušroubovicové DNA. Z tohoto hlediska je velice významná pro funkci mnoha biomolekul. Jedná se o interakce mezi atomem vodíku kovalentně vázaným k elektronegativnímu donoru a volnému elektronovému páru akceptoru. Vodíková vazba je slabá ve vodním prostředí, neboť samotné molekuly vody se účastní těchto interakcí jako donor i akceptor. Z tohoto důvodu jsou mnohem výhodnější pro tvorbu silných vodíkových

vazeb nepolární rozpouštědla. Mezi další nekovalentní interakce patří halogenové vazby, kation- $\pi$  a anion- $\pi$  interakce nebo patrové interakce mezi aromatickými systémy.<sup>3</sup> S nekovalentními vazbami úzce souvisí hydrofobní efekt. Jedná se o jev, kdy dochází k agregaci nepolárních molekul, nebo jejich částí, ve vodě. V supramolekulární chemii jsou například nedílnou součástí tvorby a stability makromolekulárních komplexů.<sup>4</sup>

Nobelovu cenu za chemii získali v roce 1987 Jean-Marie Lehn, Charles J. Pedersen a Donald J. Cram za vývoj a použití molekul, jako jsou například kryptandy, které byly navrženy ke specifickému a selektivnímu vázání kationtů, aniontů a neutrálních molekul. Jejich práce dala za vznik supramolekulární chemii.<sup>5-8</sup> V roce 2016 získali Nobelovu cenu Jean-Pierre Sauvage, Sir J. Fraser Stoddart a Bernard L. Feringa, a to za design a syntézu molekulárních strojů.<sup>9</sup>

## 1.1 Makrocyclické sloučeniny

Makrocyclické sloučeniny jsou molekuly, které mají cyklickou strukturu složenou z alespoň 12 atomů.<sup>10</sup> Z hlediska supramolekulární chemie je jejich objev přímo spjatý s jejími počátky, jelikož dokážou inkludovat do své kavity hostující molekuly. Od doby náhodného objevu crown etherů (Obrázek 2), které v roce 1967 objevil Charles Pedersen, zaznamenala chemie syntetických makrocyclů rychlý rozvoj.<sup>11</sup> O makrocycly je díky jejich strukturním vlastnostem veliký zájem v oblasti molekulárního rozpoznávání. To je klíčové například u umělých enzymů, jelikož přispívá k jejich vysoké selektivitě a účinnosti. Z tohoto důvodu jsou makrocycly využívány pro návrh bioinspirovaných katalyzátorů.<sup>12</sup> Své využití našly v tzv. molekulárních strojích, kde mohou figurovat jako jejich komponenty. Jedná se o komplexy, které mohou podléhat například reorganizaci v reakci na vnější podněty.<sup>13</sup>

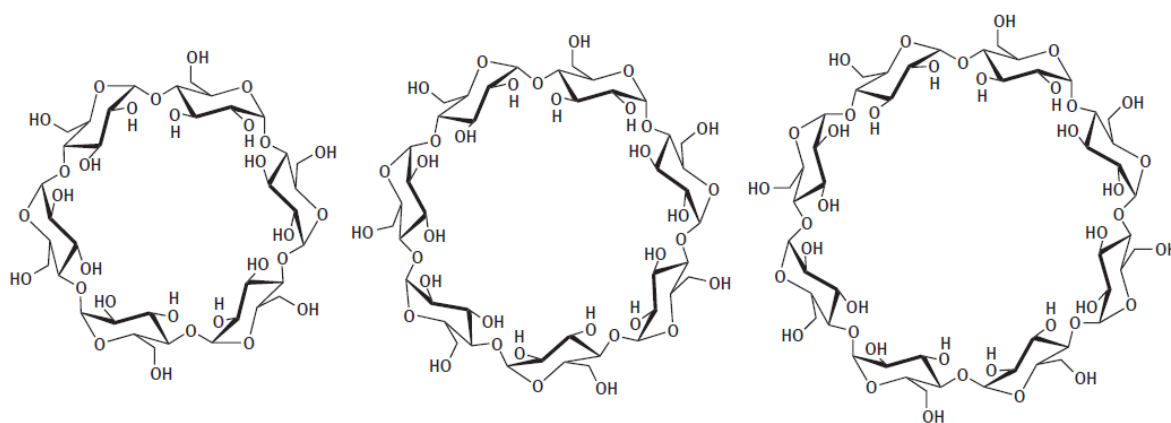


**Obrázek 2:** Struktura crownetheru a cyklodextrinu (zleva)

Mezi další makrocykly patří kupříkladu cyklodextriny (Obrázek 2), cucurbit[ $n$ ]urily, calix[ $n$ ]areny, resorcin[ $n$ ]areny nebo pillar[ $n$ ]areny.<sup>11</sup>

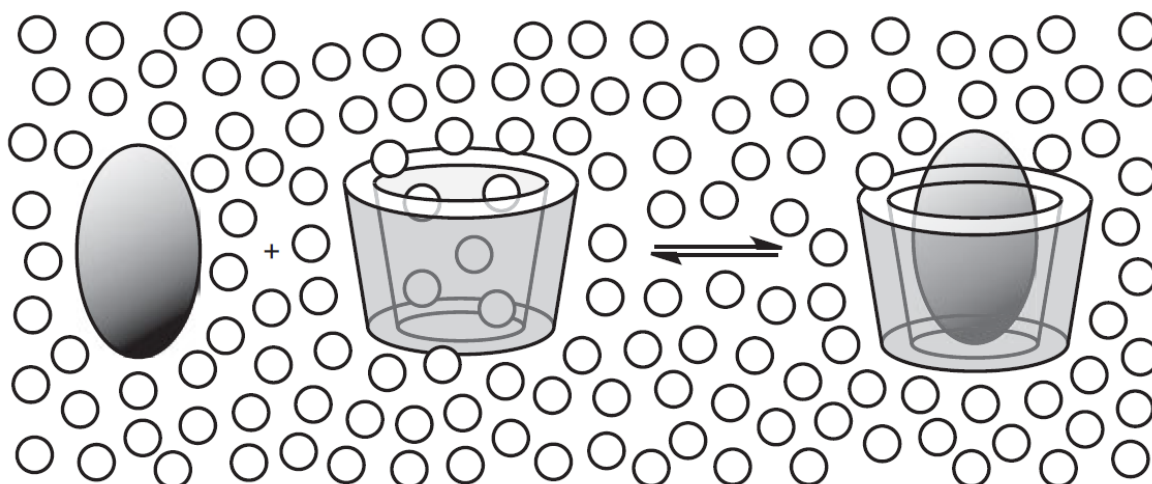
### 1.1.1 Cyklodextriny

Cyklodextriny (CD) jsou cyklické oligosacharidy složené z glukopyranózových jednotek, které jsou spojené  $\alpha$ -(1,4) vazbami.<sup>14</sup> Mají klecovou strukturu, kdy se jejich jádro skládá z rozměrově stabilní hydrofobní kavity, do které mohou inkludovat hostující molekuly za vzniku supramolekulárního komplexu.<sup>15,16</sup>



**Obrázek 3:** Struktura  $\alpha$ -cyklodextrinu,  $\beta$ -cyklodextrinu a  $\gamma$ -cyklodextrinu (zleva)

Cyklodextriny nejlépe tvoří inkluzní komplexy ve vodě. V té jsou nejenom dobře rozpustné, ale také je v ní tvorba komplexů aktivně podporována molekulami rozpouštědla, protože ke stabilitě komplexů přispívá převážně hydrofobní efekt (Obrázek 4).<sup>3</sup> Cyklodextriny tedy mohou tvořit komplexy s nepolárními látkami, ionty, nebo dokonce radikály.



**Obrázek 4:** Schéma popisující inkluzi organické hostující molekuly v dutině cyklodextrinu<sup>3</sup>

Své uplatnění nachází především ve farmacii, potravinářství, chemii, chromatografii, katalýze, biotechnologii, zemědělství, kosmetice, hygieně, medicíně, textilu a životním prostředí.<sup>14</sup> Cyklodextriny se ve větším měřítku prosadili až 80. letech 20. století, i přes to, že byly známy již přes 120 let. Toto rozšíření využití cyklodextrinů bylo umožněno výrobou tří nativních forem. Jako nativní formy se v tomto případě označují  $\alpha$ -,  $\beta$ - a  $\gamma$ -cyklodextriny (Obrázek 3).

**Tabulka 1:** Strukturní parametry kavity CD

Druh CD	Vnější průměr	Průměr portálu	Výška
$\alpha$ -CD	5,3	4,7	7,9
$\beta$ -CD	6,5	6	7,9
$\gamma$ -CD	8,5	7,5	7,9

Tyto cyklodextriny se již v roce 1984 vyráběly ve vysoce čisté formě, což snížilo jejich cenu a výrazně prospělo k jejich rozvoji.<sup>15</sup> Cyklodextriny jsou stabilní ve vodných alkalických roztocích, ale jsou náchylné k hydrolytickému štěpení za silně kyselých podmínek. Jsou však mnohem méně náchylné vůči kyselé katalyzované hydrolyze než srovnatelné lineární dextriny.<sup>17</sup>

#### 1.1.1.1 Příprava cyklodextrinů

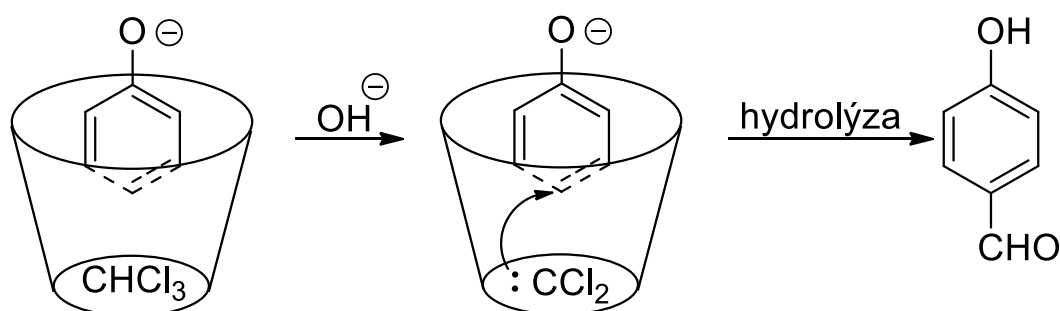
Cyklodextriny se připravují enzymatickou degradací škrobu pomocí cyklodextrin glykosyltransferázy při teplotách v rozmezí 30-90 °C. Několik mikroorganismů je schopna produkovat tento enzym, kupříkladu *Bacillus macerans*, *Bacillus megaterium*, *Bacillus subtilis*, *Bacillus firmus*, *Bacillus circulans*, *Klebsiella pneumoniae* nebo *Klebsiella oxycota*.

Z konverzní hmoty se separují vzniklé cyklodextriny, které dále se purifikují.<sup>14</sup> K izolaci a čištění konkrétního cyklodextrinu se mimo krystalizace používá například srážení organickými rozpouštědly, které je sice efektivní, ale zcela nevhodné pro cyklodextriny následně použití v potravinách. Mezi další používané purifikační metody patří chromatografie, adsorpce, nebo membránové a filtrační metody. Výběr použité metody závisí na typu požadovaného cyklodextrinu. Kupříkladu  $\beta$ -cyklodextrin je oproti  $\alpha$ - a  $\gamma$ -cyklodextrinům mnohem hůře rozpustný ve vodě a díky tomu je jeho čištění relativně snadné a tudíž méně nákladné. Vyskytující se nečistoty mohou být necyklické dextriny, nebo nechtěné typy cyklodextrinů.<sup>18</sup>

### 1.1.1.2 Využití cyklodextrinů

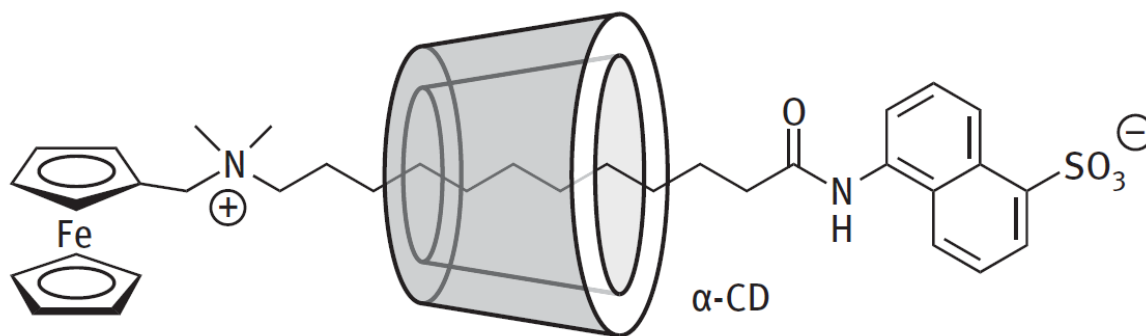
Cyklodextriny našly své využití například ve farmacii. Zde se využívají jako pomocné látky v lékové formě, kdy vznikem komplexu dojde například ke zlepšení rozpustnosti.<sup>19</sup> V kosmetice se  $\beta$ -cyklodextrin používá v zubních pastách, kde komplexuje organické peroxidy.<sup>20</sup> V domácnosti se cyklodextriny a jejich deriváty používají například ve sprejích pohlcujících zápach.<sup>21</sup> Své využití našly také v potravinách, kde se kupříkladu  $\beta$ -cyklodextrin využívá k odstranění cholesterolu z másla.<sup>14</sup>

Cyklodextriny mohou být použity jako katalyzátory (Obrázek 5). Primárním cílem dřívějších studií bylo použít cyklodextriny právě jako jednoduché modely přirozeně se vyskytujících enzymů a lépe pochopit jejich vysokou specifitu a rychlý reakční čas.<sup>22</sup> S postupem času se však studie cyklodextrinů přeměrovaly k vývoji užitečných katalyzátorů pro praktické aplikace, jako například pro selektivní syntézy.<sup>16</sup>



**Obrázek 5:** Mechanismus *para*-selektivní formylace fenolu katalyzovaná cykodextrinem<sup>16</sup>

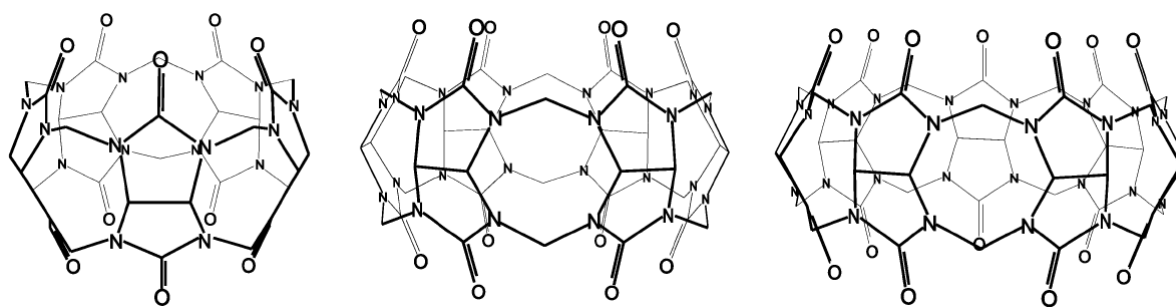
Své uplatnění nacházejí jako komponenty supramolekulárních strojů. Mezi tyto supramolekulární stroje, které ve své struktuře mají zakomponované cyklodextriny lze zařadit rotaxany (Obrázek 6), pseudorotaxany a katenany.<sup>16</sup>



**Obrázek 6:** Ilustrace rotaxanu obsahující  $\alpha$ -cyklodextrin ve své struktuře<sup>3</sup>

### 1.1.2 Cucurbit[*n*]urily

Cucurbit[*n*]urily (CBn) jsou cyklické oligomery glykourilu s methylenovými můstky, jejichž tvar připomíná dýni.<sup>23</sup> Jsou to symetrické makrocyclické sloučeniny, jejichž kavita je hydrofobní a portály, které jsou lemované karbonylovými kyslíky nesou parciální záporný náboj. V porovnání s ostatními hostitelskými molekulami mají cucurbit[*n*]urily velmi rigidní strukturu.<sup>24</sup>



**Obrázek 7:** Molekulární struktura CB5, CB6 a CB7 (zleva)

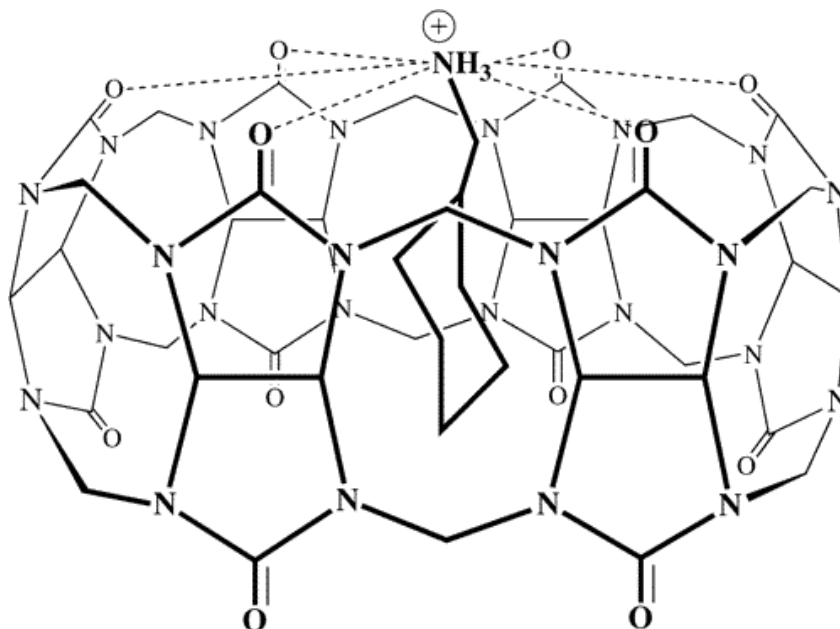
Mezi základní cucurbit[*n*]urily patří homology s 5, 6, 7 a 8 glykourilovými jednotkami (Obrázek 7), které se od sebe odlišují šířkou kavit, přičemž výška cucurbit[*n*]urilů je vždy stejná (Tabulka 2).<sup>25</sup>

**Tabulka 2:** Strukturální parametry kavity CBn

Druh CBn	Vnější průměr	Průměr portálu	Výška
CB5	4,4	2,4	9,1
CB6	5,8	3,9	9,1
CB7	7,3	5,4	9,1
CB8	8,8	6,9	9,1

Díky různým velikostem kavit a selektivitě vůči substrátům figurují cucurbit[*n*]urily jako hostující molekuly (Obrázek 8) v supramolekulárních systémech. Hydrofilní portály mohou

vázat například kovové kationty, kdežto hydrofobní kavita může pojmout nepolární organické látky jako například barviva. Dále tvoří cucurbit[*n*]urily velmi stabilní komplexy s permanentně nabitými nebo protonovanými alkyl/aryl aminy.<sup>26</sup>



**Obrázek 8:** Inkluzní komplex CB6 s kladně nabitým cyklohexylmethylamonium sulfátem<sup>27</sup>

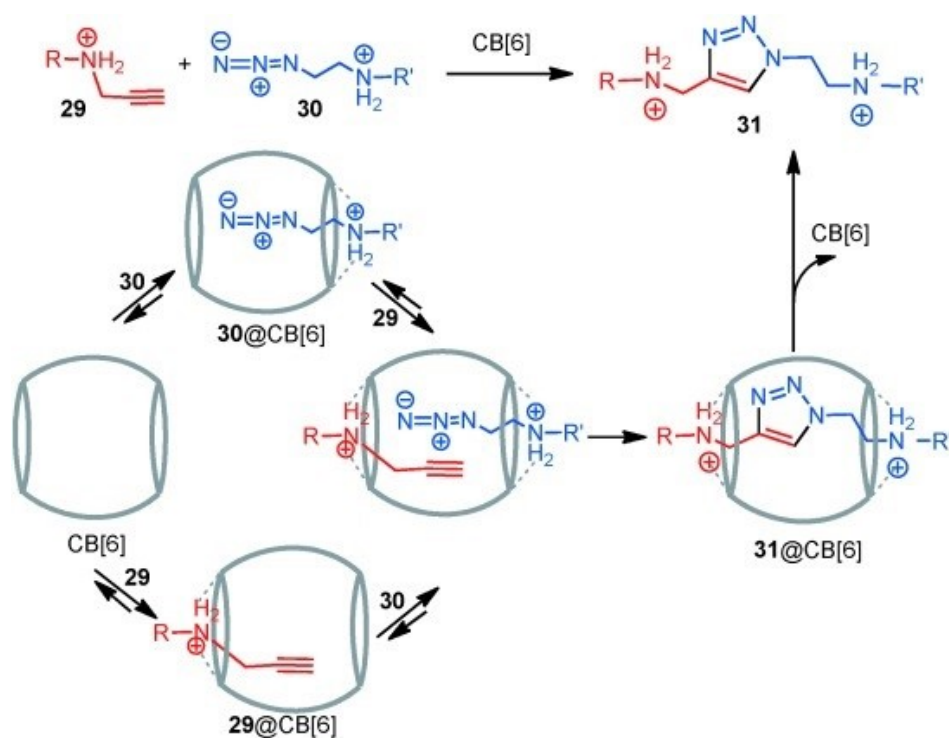
### 1.1.2.1 Syntéza cucurbit[*n*]urilů

První syntéza cucurbit[*n*]urilu byla provedena v roce 1905, kdy byl syntetizován cucurbit[6]uril jako těžko rozpustný „kondenzační produkt“. Ještě dnes jsou cucurbit[*n*]urily syntetizovány pomocí variací starého postupu, kdy dochází ke kondenzaci glukourilu a formaldehydu za kyselé katalýzy. Modifikací této prvotní syntézy (snížením teploty na 80-100 °C za přítomnosti ředěné HCl či 9M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) bylo možné zvýšit zastoupení ostatních homologů, a to cucurbit[5]urilu, cucurbit[7]urilu či cucurbit[8]urilu, kdy cucurbit[6]uril zůstal nejvíce zastoupeným produktem.<sup>24</sup> Pro následnou izolaci a čištění se využívá rozdílná rozpustnost daných cucurbit[*n*]urilů s následnou rekrystalizací. Zatímco CB5 a CB7 jsou alespoň částečně rozpustné ve vodě, CB6 a CB8 jsou prakticky nerozpustné v čisté H<sub>2</sub>O. Proto je možné tyto dvě skupiny od sebe efektivně separovat. Následně se využívá například různé rozpustnosti v 50% methanolu pro separaci CB7 od CB5. Větší homolog (CB8) se od CB6 separuje na základě různé rozpustnosti v ředěných kyselinách. Tímto způsobem lze efektivně získat čisté formy všech přítomných cucurbit[*n*]urilů.<sup>28</sup>



### 1.1.2.2 Využití cucurbit[n]urilů

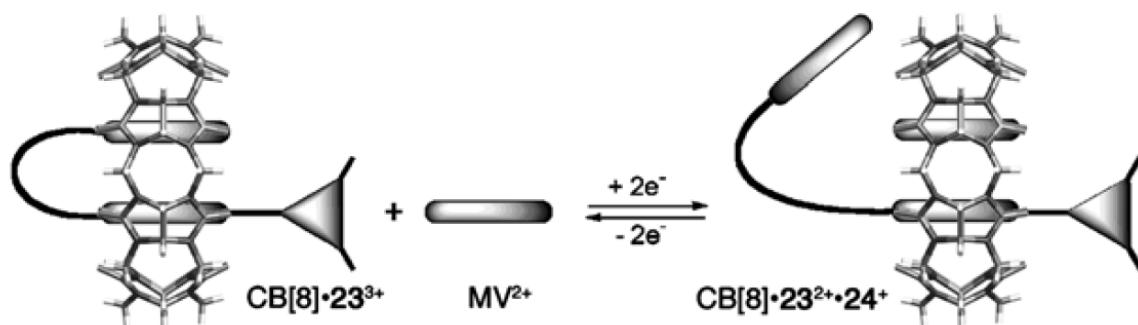
Cucurbit[n]urily mají široké využití díky svým vlastnostem tvořit velmi stabilní komplexy ve vodném prostředí. Lze je například využít jako katalyzátory fotochemických reakcí<sup>29</sup> nebo [3+2] cykloadice (Obrázek 9).<sup>30</sup>



**Obrázek 9:** Schéma 1,3-dipolární cykloadice katalyzovaná pomocí CB6<sup>30</sup>

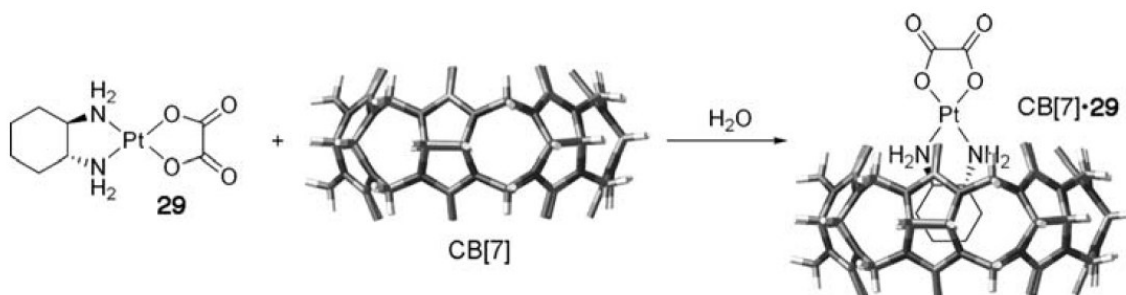
CBn lze dále například využít ke komplexaci indikátorových barviv, jako kupříkladu kongo červeň a methylenová modř. Dále byl zkoumán účinek CB6, který dokázal chránit nadšroubovicovou DNA před enzymatickým štěpením. Byl rovněž zkoumán jako součást komplexu, který je schopný figurovat jako přenašeč genů.<sup>23</sup>

Podobně jako cyklodextriny lze cucurbit[n]urily použít u supramolekulárních strojů, kdy jsou CBn použity jako hostitelské molekuly. Například CB8 byl využit díky svým vlastnostem současně vázat dva aromáty ke konstrukci molekulárního stroje tvarem připomínající smyčku (Obrázek 10). Tento systém je plně reverzibilní mezi složenou a rozloženou formou pomocí chemických podnětů.<sup>31</sup>



**Obrázek 10:** Molekulární stroj na bázi cucurbit[8]urilu<sup>31</sup>

Z farmaceutického hlediska je o CBn velký zájem, především jakožto potenciální přenašeč protirakovinných látek. Bylo zjištěno, že CB7 a CB8 dokážou upravit vlastnosti protirakovinných látek na bázi platiny. Například vzniklý 1:1 komplex CB7 a oxaliplatin (Obrázek 11) prodloužil životnost této látky z pouhých 6 h až na 1 rok.<sup>31</sup>



**Obrázek 11:** Tvorba komplexu CB7-oxaloplatin<sup>31</sup>

## 2 DIHYDROPYRIDINY

Dihydropyridiny jsou skupinou molekul odvozené od pyridinu. Teoreticky existuje 5 isometrických forem, avšak mezi nejznámější a nejpoužívanější patří 1,2-dihydropyridin a 1,4-dihydropyridin (Obrázek 12).



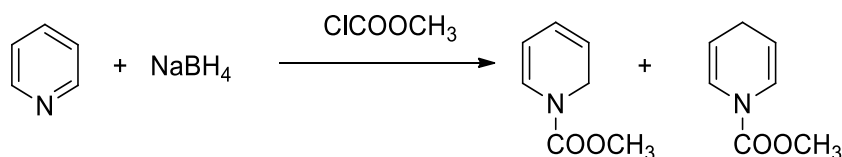
**Obrázek 12:** Struktura 1,2-dihydropyridinu a 1,4-dihydropyridinu

### 2.1 Syntéza dihydropyridinů

Substituované dihydropyridiny jsou většinou připraveny buď cyklizačními reakcemi, nebo pomocí redukce pyridinových iontů.<sup>32</sup>

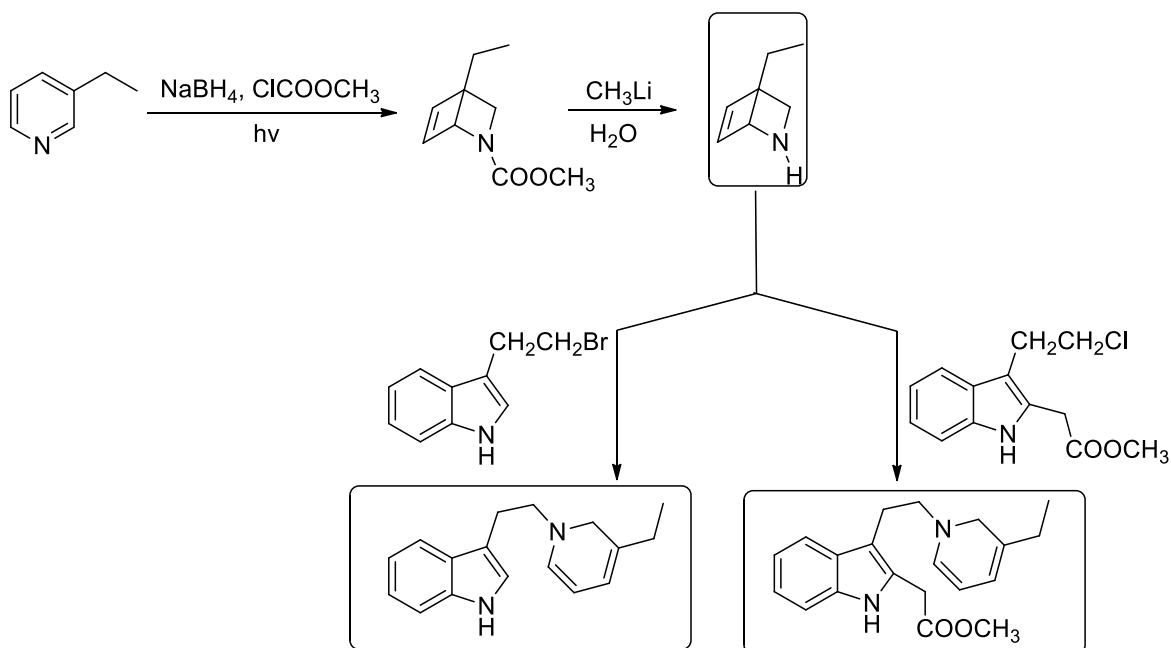
#### 2.1.1 Syntéza 1,2-dihydropyridinu

V roce 1972 byla popsána syntéza 1,2-dihydropyridinu, a to redukcí substituovaného pyridinu pomocí  $\text{NaBH}_4$  (Obrázek 13). V reakci vznikla směs 1,2- a 1,4-dihydropyridinů, přičemž snížením teploty bylo možné snížit zastoupení nežádoucího 1,4-dihydropyridinu na 2-4 %.<sup>33</sup>



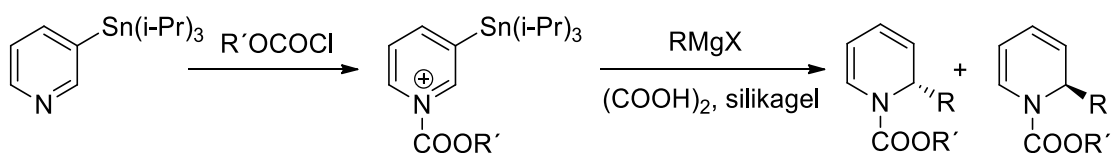
**Obrázek 13:** Syntéza 1,2-dihydropyridinu redukcí pyridinu<sup>33</sup>

Konkrétně syntéza 1,2-dihydropyridinů z 3-ethyl pyridinu pomocí výše uvedeného postupu je velmi důležitá, jelikož tímto postupem lze syntetizovat mnohem komplexnější 1,2-dihydropyridiny (Obrázek 14), které pak slouží k přípravě syntetických alkaloidů, jako je například Strychnin.<sup>33</sup>



**Obrázek 14:** Syntéza 1,2-dihydropyridinu z 3-ethyl pyridinu<sup>33</sup>

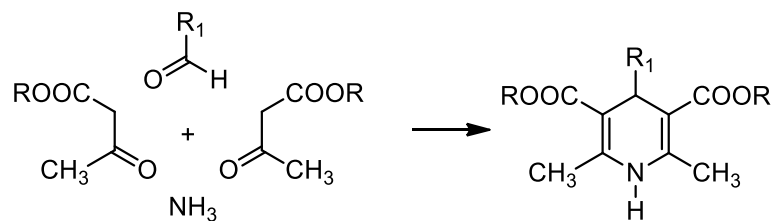
Asymetrický 1,2-dihydropyridin lze například syntetizovat z *N*-acyl pyridiniové soli, která následně reaguje s různými Grignardovými činidly (například  $\text{PhMgCl}$ , *p*- $\text{MePhMgBr}$  či  $\text{VinylMgBr}$ ). Tímto postupem lze získat 2-substituované 1,2-dihydropyridiny (Obrázek 15), které našly své využití při syntéze alkaloidů, jako např. piperidin, indolizidin nebo quinolizidin.<sup>34</sup>



**Obrázek 15:** Syntéza 1,2-dihydropyridinu z *N*-acyl pyridiniové soli<sup>34</sup>

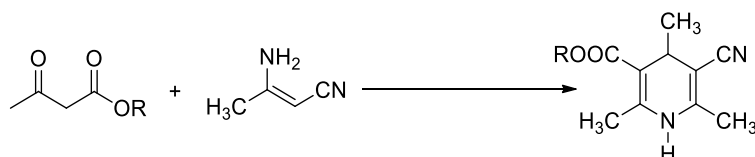
### 2.1.2 Syntéza 1,4-dihydropyridinu

První syntéza 1,4-dihydropyridinu byla popsána Arturem Hantzchem v roce 1882. Zjistil, že v procesu syntézy pyridinu tříšložkovou kondenzační reakcí octoového esteru, aldehydu a amoniaku vzniká 1,4-dihydropyridin, který lze snadno izolovat (Obrázek 16). Od té doby byla tato reakce úspěšně využívána k syntéze 1,4-dihydropyridinu a byla trefně pojmenována „Hantzschova syntéza dihydropyridinu“.<sup>35,36</sup>



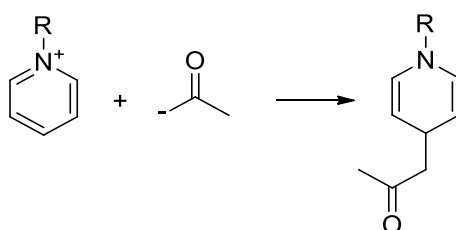
**Obrázek 16:** Hantzschova syntéza 1,4-dihydropyridinu<sup>35</sup>

Hantzschovu syntézu lze efektivně provést také pomocí pekařských kvasnic za mírných reakčních podmínek. Po extrakci, vysušení, zakonzentrování a rekrystalizaci lze tímto postupem získat čisté produkty ve výtěžcích 46-70 %. Z hlediska syntézy je tato reakce zajímavá, jelikož v závislosti na zvolených reaktantech lze tímto postupem syntetizovat jak symetrické, tak i nesymetrické 1,4-dihydropyridiny (Obrázek 17).<sup>37</sup>



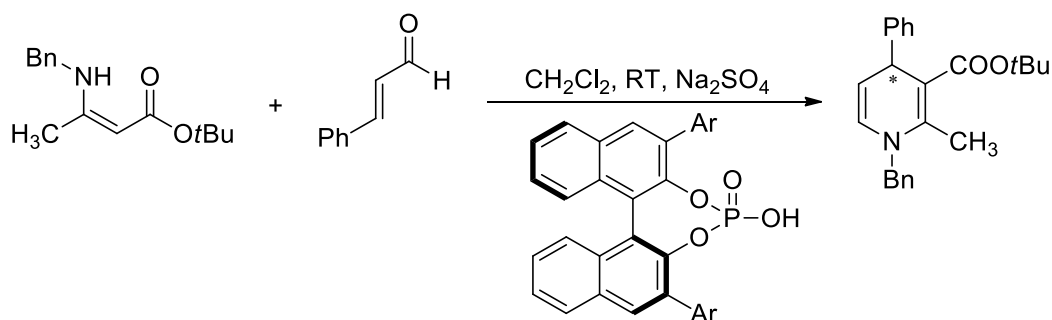
**Obrázek 17:** Hantzschova syntéza katalyzovaná pekařskými kvasnicemi<sup>37</sup>

Dále se můžou 1,4-dihydropyridiny syntetizovat Kröhnkeho postupem. Při této syntéze se využívá působení nukleofilů na *N*-substituované pyridiniové soli (Obrázek 18). Podle síly a charakteru nukleofilů se poté dá určit, na jaké pozici se budou vázat. Při této syntéze se využívají silné nukleofily, které se vážou na  $\gamma$ -uhlík. Tento postup je z hlediska syntézy zajímavý, jelikož představuje užitečný způsob vytváření nových C-C vazeb za vzniku  $\gamma$ -substituovaných 1,4-dihydropyridinů.<sup>38</sup>



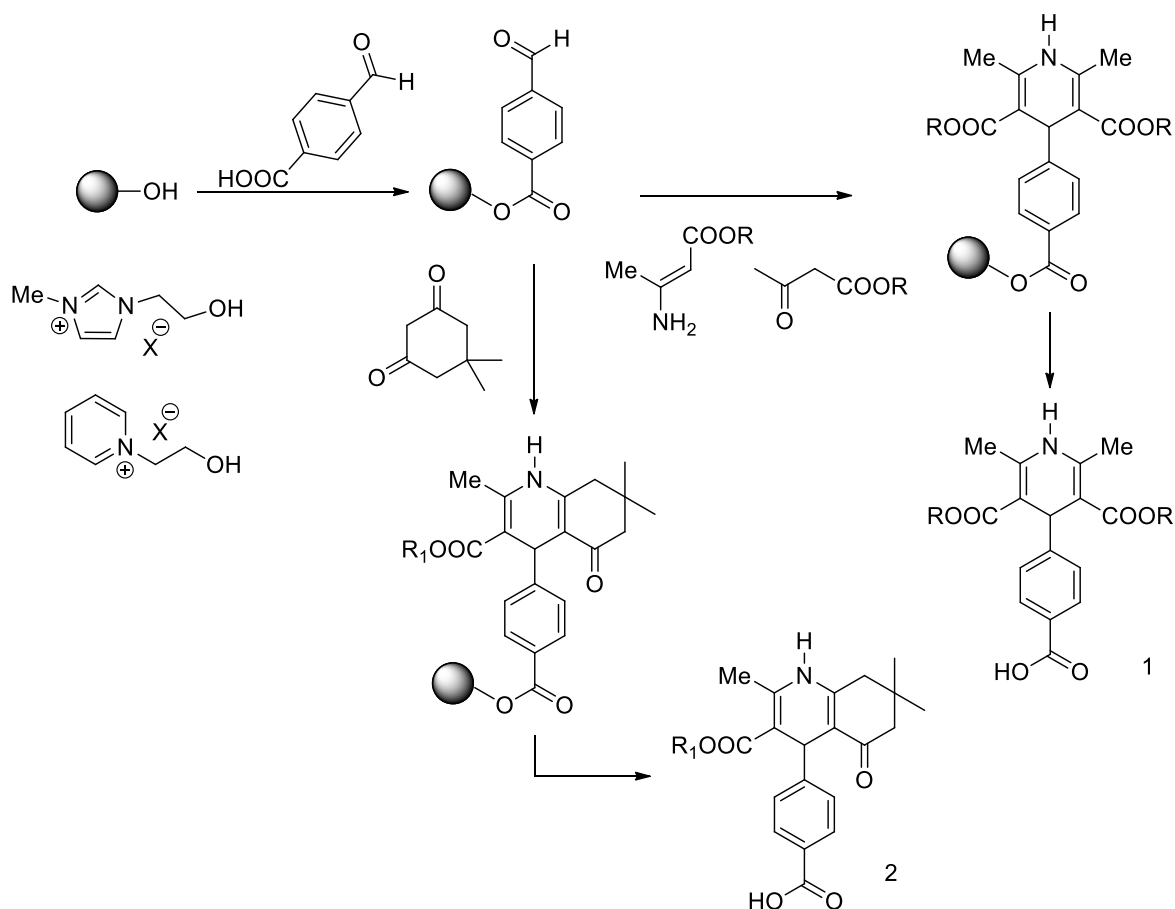
**Obrázek 18:** Syntéza 1,4-dihydropyridinu Kröhnkeho postupem<sup>38</sup>

Pomocí různých druhů chirálních Brønstedových kyselin lze provést enantiometricky selektivní syntézu 1,4-dihydropyridinu (Obrázek 19).<sup>39</sup>



**Obrázek 19:** Enantiometricky selektivní syntéza 1,4-dihydropyridinu pomocí Brønstedových kyselin<sup>39</sup>

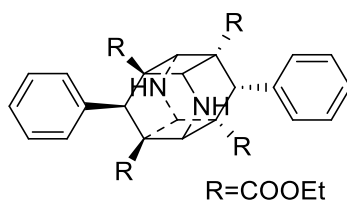
Další způsob přípravy 2,6-disubstituovaných 1,4-dihydropyridinů je reakce na pevné fázi za využití mikrovlnného ohřevu spolu s iontovými kapalinami. Molekula 1 byla syntetizována pomocí kondenzace aldehydů s  $\beta$ -ketoesterem (ethyl-acetoacetátu nebo methyl-acetoacetátu) a aminokrotonátem nebo  $\text{NH}_4\text{OAc}$  za použití mikrovlnného záření (120 °C, 10 minut). Produkty vázané na pevnou fázi z těchto reakcí byly podrobeny štěpení pomocí transesterifikace, zmýdelněním a následným okyselením byla získána sloučenina 1. Syntéza sloučeniny 2 probíhala podobně jako ve výše uvedeném případě. Zde ovšem docházelo ke kondenzaci aldehydu s  $\beta$ -ketoesterem, dimedonem a  $\text{NH}_4\text{OAc}$  za použití stejných podmínek a mikrovlnném záření. Po transesterifikaci a následném zmýdelněním byla získána látka 2 (Obrázek 20).<sup>40</sup>



**Obrázek 20:** Syntéza 1,4-dihydropyridinu pomocí iontových kapalin mikrovlnným záhřevem na pevné fázi<sup>40</sup>

## 2.2 Dimerace dihydropyridinů

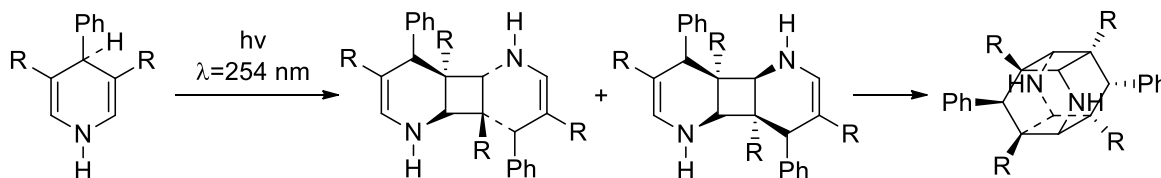
1,4-dihydropyridiny našli svojí roli i ve fotochemii. Svou pozornost si získaly především ty, které na 2 a 6 uhlíku nemají navázané substituenty. Z těchto dihydropyridinů byl syntetizován například klecový 3,9-diazatetraasteran, u kterého byl prokázán účinek vůči HIV. Díky těmto biologickým vlastnostem jsou dnes klecové dimery 1,4-dihydropyridinu předmětem výzkumu ve farmacii.<sup>41</sup>



**Obrázek 21:** Struktura 3,9-diazatetraasteranu<sup>41</sup>

Při fotodimeraci dihydropyridinů zpravidla probíhá dvojitá [2+2] fotocykloadice ze dvou totožných monomerů. Tato reakce byla publikována u 3,5-dikarboxylových derivátů

1,4-dihydropyridinu, které podléhají „head-to-tail“ dvojité [2+2] fotocykloadici, kdy v prvním kroku dochází ke vzniku anti-/syn-dimerů. Následnou intramolekulární [2+2] fotodimerací vzniklého syn-dimeru lze získat klecový dimer (Obrázek 22).<sup>42</sup>



**Obrázek 22:** Průběh fotodimerace 3,5-dikarboxylových derivátů 1,4-dihydropyridinu<sup>42</sup>

V průběhu výzkumu těchto klecových dimerů byla snaha co nejlépe optimalizovat průběh reakce. Optimální průběh reakce byl dosažen použitím acetonitrilu jako rozpouštědla, ozařováním pomocí 400W rtuťové lampy při vlnové délce  $\lambda > 290$  nm po dobu 3 hodin a přítomností maleimidu jako fotoiniciátoru, který byl vůči dihydropyridinu v poměru 3:1.<sup>42</sup>

Katalyzátorem pro fotodimeraci 1,4-dihydropyridinů byl použit i  $\gamma$ -CD, jehož kavita je dostatečně prostorná pro dvě molekuly dihydropyridinu. Přidáním cyklodextrinu jako katalyzátoru uvádějí autoři zvýšení výtěžku z 41 % na 80 %.<sup>43</sup>

Klecové dimery našly své uplatnění ve farmaci, především u cytostatik. Jedním z hlavních problémů u léčby rakoviny či HIV je mnohočetná rezistence k lékům. Ta může být způsobena membránovými efluxními pumpami, jako je například P-glykoprotein. Ten dokáže částečně transportovat cytostatika z buněk, než se dostanou do cytosolu, díky čemuž negativně ovlivňují jejich účinek.<sup>44</sup> Jako účinné inhibitory P-glykoproteinu se ukázaly právě dimery dihydropyridinů, konkrétně bishydroxymethyl-substituovaný dimer 1,4-dihydropyridinu. Dále jsou důležité jemu příbuzné tetrabishydroxymethyl-substituované dimery, protože figurují jako inhibitory proteáz viru HIV.<sup>45</sup>

### 2.3 Využití dihydropyridinů

Od první syntézy dihydropyridinů trvalo dalších 80 let, než došlo k prvnímu testování biologických vlastností těchto sloučenin. Z hlediska využití má 1,4-dihydropyridin mnohem větší význam než druhý izomer. Lze ho využít jako blokátor vápníkových kanálků. Tyto blokátory jsou zodpovědné především za srdeční oběh krve. Jedná se o jedno z nejznámějších a nejvýznamnějších využití, díky čemuž je mnoho dnes již využívaných blokátorů vápníkového kanálu založeno na bázi 1,4-dihydropyridinu.<sup>46</sup> Ve farmaci se zkoumají jeho vlastnosti jako potenciální léčiva vůči hypersenzitivitě<sup>47</sup>, rakovině<sup>48</sup>, tuberkulóze<sup>49</sup> a epilepsii<sup>48</sup>. Například nesymetrický 1,4-dihydropyridin byl zkoumán právě



v souvislosti s léčbou rakoviny. Jeho účinek byl zkoumán jakožto inhibitor mnohočetné rezistence k lékům, podobně jako klecové dimery dihydropyridinu.<sup>50</sup>

Dříve často přehlížený 1,2-dihydropyridin také našel své uplatnění. Ve farmacii ho lze aplikovat při syntéze alkaloidů, kdy se používá jako prekurzor při syntéze 2-azabicyklo[2,2,2]oktanových alkaloidů.<sup>51</sup>

V oblasti chemie jsou dihydropyridiny používány například jako redukční činidla. Je to hlavně proto, že 1,4-dihydropyridin je brán jako syntetický strukturní protějšek dvou přirozeně se vyskytujících forem, NADH a NAD<sup>+</sup>. Při redukčních reakcích dihydropyridiny figurují jako zdroj vodíku vázající se na substrát za následné oxidace pyridinu na pyridinové či pyridiniové soli.<sup>52</sup>

## **II. PRAKTICKÁ ČÁST**

### 3 POUŽITÉ PŘÍSTROJE

Pro analýzu produktů a meziproduktů reakcí byla využita nukleární magnetická rezonance prováděná na přístroji JEOL JNM-ECZ 400R/S3 pracujícího při frekvenci 399,78 MHz pro  $^1\text{H}$ . Jako inertní standardy byly použity  $^1\text{H}$   $\delta(\text{HDO}) = 4,75$  ppm a  $^1\text{H}$   $\delta(\text{CDCl}_3) = 7,27$  ppm.

Dále byl využit plynový chromatograf spojený s kvadrupólovým hmotnostním detektorem Shimadzu GCMS-QP2010 s kolonou EQUITY 1 (30 m  $\times$  0,32 mm  $\times$  1,0  $\mu\text{m}$ ). Pro analýzy byl zvolen teplotní program: 100  $^\circ\text{C}/7$  min; 30  $^\circ\text{C}/\text{min}$  s teplotou nástřiku 250  $^\circ\text{C}$ . Nosný plyn: He, iontový zdroj: 200  $^\circ\text{C}$ , 70 eV. Všechny GC-MS analýzy byly provedeny za lineární konstantní rychlosti 52,4 cm/s. Ve výpisech signálů z hmotnostních spekter jsou uvedeny hodnoty signálů s relativním zastoupením nejméně 5 %, vyjma molekulových iontů. Hodnoty intenzit vybraných fragmentů jsou uvedeny v závorce za hodnotou m/z

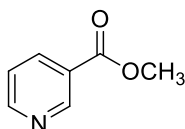
Tenkvrstvá chromatografie byla prováděna na deskách typu Alugram Sil G/UV254 firmy Macherey-Nagel. Jako stacionární fáze pro sloupcovou chromatografii byl použit silikagel od firmy Macherey-Nagel.

Mikrovlnami asistované syntézy byly realizovány na mikrovlnném reaktoru Discovery SP od firmy CEM. Reakce byly prováděny v roztoku a za zvýšeného tlaku.

## 4 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

### 4.1 Syntéza methyl esteru kyseliny nikotinové

2 g (16,2 mmol) kyseliny nikotinové byly nasypány do 35cm<sup>3</sup> zkumavky, do které bylo přidáno 26 cm<sup>3</sup> bezvodného methanolu. Tato směs se následně homogenizovala za postupného přidavku 0,6 cm<sup>3</sup> (11,1 mmol) koncentrované kyseliny sírové. Po minutové homogenizaci byla zkumavka s reakční směsí vložena do mikrovlnného reaktoru a zahřívána na 110 °C (75 W) po dobu 60 minut. Po reakci byla reakční směs neutralizována pomocí 1M NaHCO<sub>3</sub> do slabě bazického pH. Následně byla směs extrahována do dichlormethanu (3 × 30 cm<sup>3</sup>) a spojené organické podíly byly promyty destilovanou vodou (2 × 30 cm<sup>3</sup>), nasyceným roztokem NaCl (2 × 30 cm<sup>3</sup>) a vysušeny bezvodným Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Po odpaření pomocí vakuové rotační odparky byla titulní látka (**1**) získána v podobě světlé sraženiny ve výtěžku 16 %.

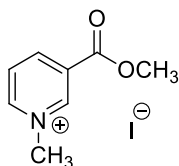


<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 3,95 (s, 3H); 7,38 (t, 1H); 8,29 (d, 1H); 8,77 (d, 1H); 9,22 (s, 1H) ppm

EI-MS: 50 (28), 51 (60), 52 (11), 53 (6), 77 (9), 78 (96), 79 (7), 105 (8), 106 (100), 107 (7), 136 (28), 137 (51), 138 (6) *m/z* (%)

### 4.2 Syntéza 3-methoxykarbonyl-1-methylpyridinium jodidové soli

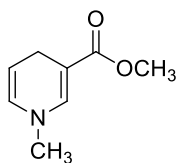
Ve zkumavce do mikrovlnného reaktoru o objemu 10 cm<sup>3</sup> bylo přidáno 0,91 g (7 mmol) methyl esteru kyseliny nikotinové (**1**) rozpuštěného ve 2 cm<sup>3</sup> suchého acetonitrilu. Do této směsi bylo přidáno 0,62 cm<sup>3</sup> jodmethanu (10,6 mmol) za dostatečného míchání. Zkumavka byla vložena do mikrovlnného reaktoru a zahřívána na 110 °C (200 W) po dobu 60 minut. Po uplynutí reakční doby byla ochlazená směs následně odpařena na rotační vakuové odparce a titulní látka (**2**) byla získána v podobě nažloutlých krystalů ve výtěžku 98 %.



$^1\text{H NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , 400 MHz):  $\delta$  4,00 (s, 3H); 4,31 (s, 3H); 8,17 (t, 1H); 8,97 (m, 2H); 9,37 (s, 1H) ppm

### 4.3 Syntéza 3-methoxykarbonyl-1-methyl-1,4-dihydropyridinu

V baňce s kulatým dnem bylo rozpuštěno 1,02 g (3,65 mmol) pyridiniové soli (**2**) a 1,95 g hydrogenuhličitanu sodného (21,9 mmol) ve 35 cm<sup>3</sup> odplyněné destilované vody. Do této směsi bylo přidáno 2,55 g Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (14,5 mmol) a následně 35 cm<sup>3</sup> odplyněného ethyl-acetátu. Reakce probíhala v baňce pod inertní atmosférou bez přístupu světla za intenzivního míchání po dobu 60 minut při pokojové teplotě. Po uplynutí stanovené doby byla reakční směs extrahována do odplyněného ethyl-acetátu (3 × 20 cm<sup>3</sup>) a spojené organické podíly byly promyty odplyněnou destilovanou vodou (3 × 20 cm<sup>3</sup>), odplyněným nasyceným roztokem NaCl (3 × 20 cm<sup>3</sup>) a vysušeny pomocí Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Po odpaření na rotační vakuové odparce byla titulní látka (**3**) získána v podobě oranžového oleje ve výtěžku 91 %.

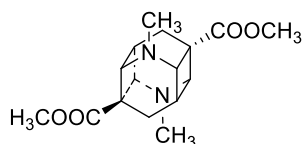


$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  2,9 (s, 3H); 3,06 (d, 2H); 3,66 (s, 3H); 4,74 (q, 1H); 5,6 (d, 1H); 6,95 (s, 1H) ppm

**EI-MS**: 41 (11), 42 (20), 51 (7), 52 (7), 53 (13), 65 (12), 66 (11), 67 (12), 78 (11), 92 (32), 93 (24), 94 (30), 122 (39), 138 (72), 139 (6), 152 (100), 153 (53) *m/z* (%)

### 4.4 Syntéza 1,5-dimethoxykarbonyl-3,9-dimethyl-3,9-diazapentacyklododekanu

0,1134 g (0,74 mmol) 1,4-dihydropyridinu (**3**) se rozpustilo v 90 cm<sup>3</sup> odplyněného acetonitrilu. Roztok byl přidán do fotoreaktoru a reakční směs byla ozařována pomocí nízkotlaké rtuťové výbojky (125 W). Fotodimerace probíhala při pokojové teplotě po dobu 18 hodin, po kterých byla reakce ukončena. Reakční směs byla zahuštěna na odparce a separována pomocí sloupcové chromatografie (petrolether:ethyl-acetát 5:1 až 1:1). Titulní látka (**4**) nebyla izolována.

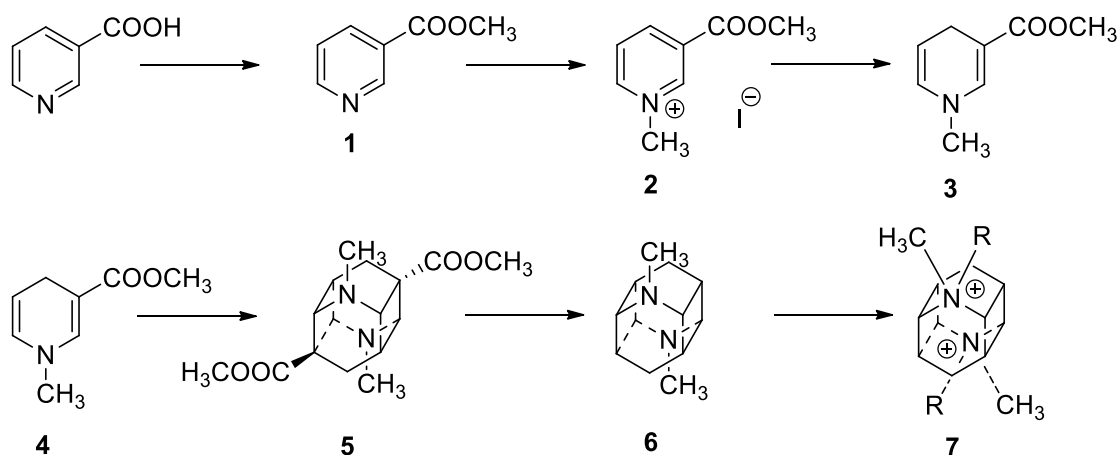


### **III. VÝSLEDKY A DISKUZE**

## 5 DISKUZE

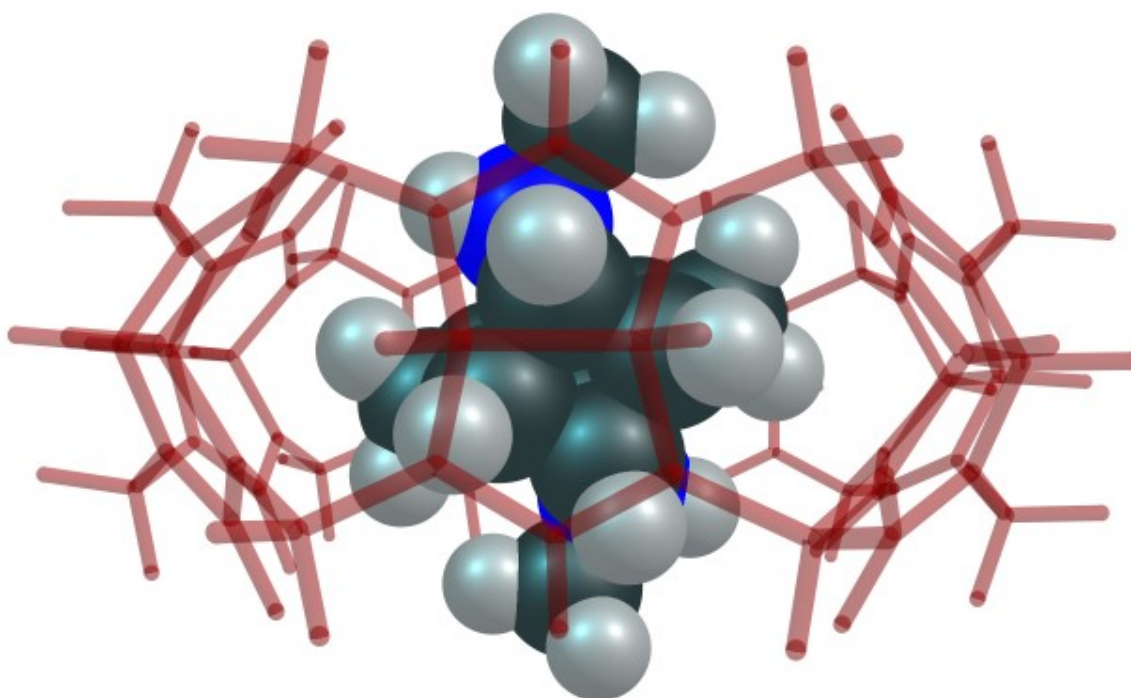
### 5.1 Úvod k diskuzní části

Cílem této práce byla syntéza ligandu na bázi 3,9-diazapentacyklododekanu. Tento klecový uhlovdík je možné syntetizovat pomocí fotocykloadice 1,4-dihydropyridinu. Dle provedené rešerše byla navržena syntéza cílového 3,9-diazapentacyklododekanu. Z nastudované literární rešerše bylo zjištěno, že k syntéze požadovaného klecového uhlovdíku je nutné syntetizovat 1,4-dihydropyridin, který není substituovaný na 2 a 6 uhlíku. Přestože lze 1,4-dihydropyridin snadno a efektivně syntetizovat pomocí již léta ověřené Hantzschovy syntézy, právě poloha substituentů si žádala zvolit jiný postup syntézy. V důsledku toho byla jako výchozí látka navrhnutá kyselina nikotinová, která je substituovaná pouze na 3 uhlíku, a proto je vhodným prekurzorem 3-substituovaného 1,4-dihydropyridinu, který může být následně podroben fotocykloadici. Vzniklý klecový dimer, který stále obsahuje karboxylové skupiny bude podroben hydrolyze esteru a dekarboxylaci. Cílovou sloučeninou bude tedy *N*-methylenovaný klecový uhlovdík, který bude moci být dále substituován na dusíku pomocí kvarternizace.



**Obrázek 23:** Navržený plán syntézy

Vzniklý požadovaný klecový dimer představuje zajímavý ligand pro cucurbit[*n*]urily a cyklodextriny. Vzhledem k velikosti klecového uhlovdíku a vhodně umístěným dusíkům se dá očekávat, že by se mohlo jednat o vazebný motiv s vysokou vazebnou konstantou, především v případě CB7. Jak bylo zmíněno výše, substituovaný 3,9-diazapentacyklododekan má určitou biologickou aktivitu, a proto je průzkum supramolekulárních komplexů tohoto motivu ještě lukrativnější.



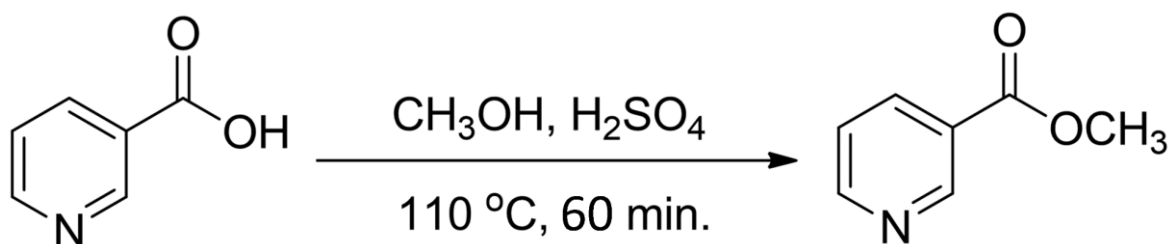
**Obrázek 24:** GFN2-xTB model komplexu cílového motivu s CB7

V následujících kapitolách budou detailně popsány použité syntetické postupy provedené v rámci této bakalářské práce. V rámci diskuze jednotlivých kroků jsou komentovány i výsledky získané z použitých spektrálních metod.

## 5.2 Esterifikace kyseliny nikotinové

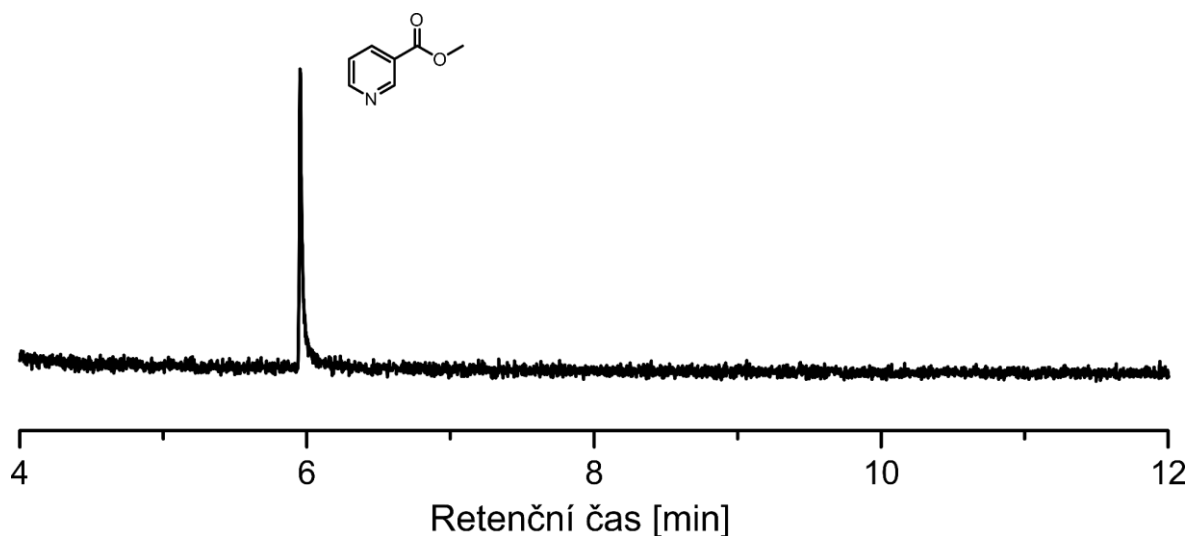
Prvním krokem této bakalářské práce byla syntéza methyl esteru kyseliny nikotinové a pro úspěšné provedení následujících reakcí bylo nutné syntetizovat dostatečné množství titulóvní látky. Vybrána byla Fischerova esterifikace pomocí methanolu, který zároveň slouží jako rozpouštědlo. Tato reakce byla nutná, jelikož je nutné chránit karboxylovou skupinu, protože volné protony by mohly ovlivnit pozdější fotodimeraci. Pro rychlejší průběh reakce byl využit mikrovlnný reaktor, díky čemuž esterifikace probíhala pouhých 60 minut. Po esterifikaci bylo nutné směs neutralizovat pomocí  $\text{NaHCO}_3$  pro uvolnění pyridiniové soli jako volné báze. Tímto bylo také možné separovat případné zbytky nezreagované výchozí látky, čímž produkt nevyžadoval žádnou další purifikaci.





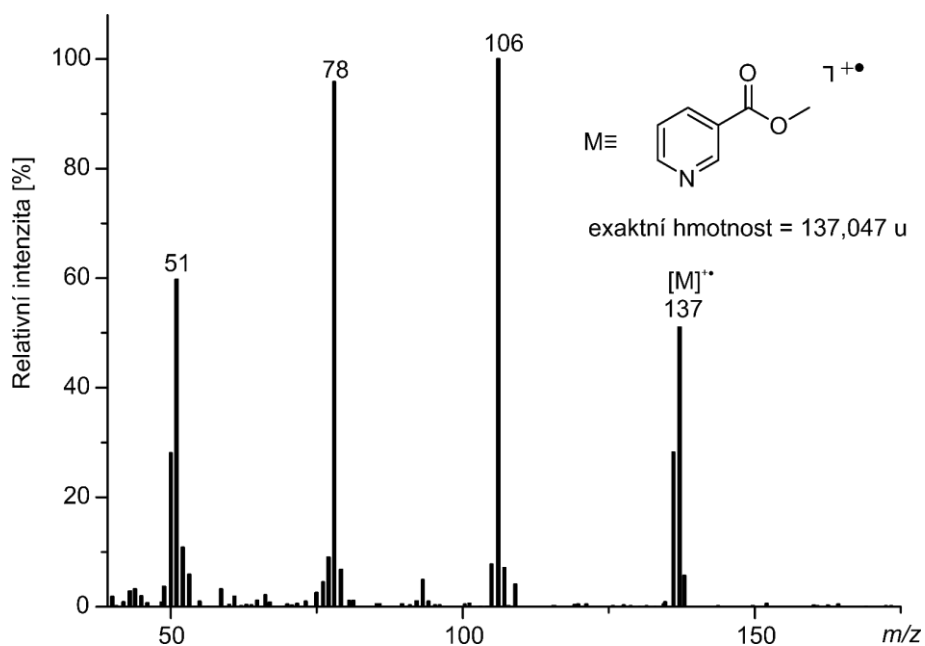
**Obrázek 25:** Esterifikace kyseliny nikotinové

Bohužel první reakce přinesla mnohá úskalí, jelikož titulní látka byla získána ve velice malých výtěžcích, přestože se jedná o známou a spolehlivou reakci s očekávaným výtěžkem 90 %. Nakonec bylo však usouzeno, že neuspokojivé výsledky byly pravděpodobně zaviněny špatnou manipulací při extrakci a/nebo promývání spojených organických podílů, jelikož se v surové reakční směsi nacházel pouze produkt a konverze byla tedy kompletní, jak bylo zjištěno pomocí  $^1\text{H}$  NMR. Z tohoto důvodu bylo nutné esterifikaci mnohokrát opakovat.



**Obrázek 26:** Chromatogram z průběhu esterifikace

Průběh reakce byl průběžně monitorován pomocí GC-MS a TLC. Jak lze vidět z obrázku 26, methyl ester kyseliny nikotinové je jediným produktem reakce po 60 minutách v mikrovlnném reaktoru.



**Obrázek 27:** Hmotnostní spektrum methyl esteru kyseliny nikotinové

Ve hmotnostním spektru (EI-MS) je mimo molekulového píku (137  $m/z$ ) také základní pík o hodnotě 106  $m/z$ , který vzniká fragmentací, respektive odštěpením  $\text{CH}_3\text{O}\cdot$ . Signál 78  $m/z$  zase náleží pyridinovému kation radikálu po odštěpení substituentu na 3 uhlíku.



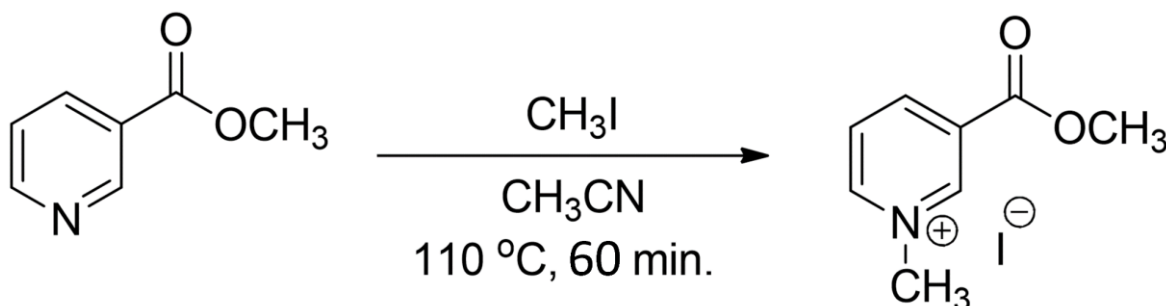
**Obrázek 28:** <sup>1</sup>H NMR spektrum methyl esteru kyseliny nikotinové

K potvrzení přítomnosti požadované látky a ke strukturní charakterizaci byla použita nukleární magnetická rezonance. Jedná se o známou a zkoumanou látku, tudíž je možné <sup>1</sup>H spektra porovnat s literaturou. Jak lze vypořádat z obrázku 28, ve spektru se mimo čtyř signálů v aromatické oblasti, které patří 3-substituovanému pyridinu, nacházel jeden signál v alifatické oblasti. Tento singlet s posunem 3,95 ppm (e) odpovídá vodíku methylu navázaného na karboxylovou skupinu. Singlet s posunem 9,22 ppm (a) byl přiřazen vodíku na 2. uhlíku. Multiplet s posunem 7,38 ppm byl přiřazen vodíkům na 4. uhlíku a zbylé dva multiplety s posunem 8,29 ppm (c) a 8,77 ppm (b) náležejí vodíkům na 5. a 6. uhlíku.

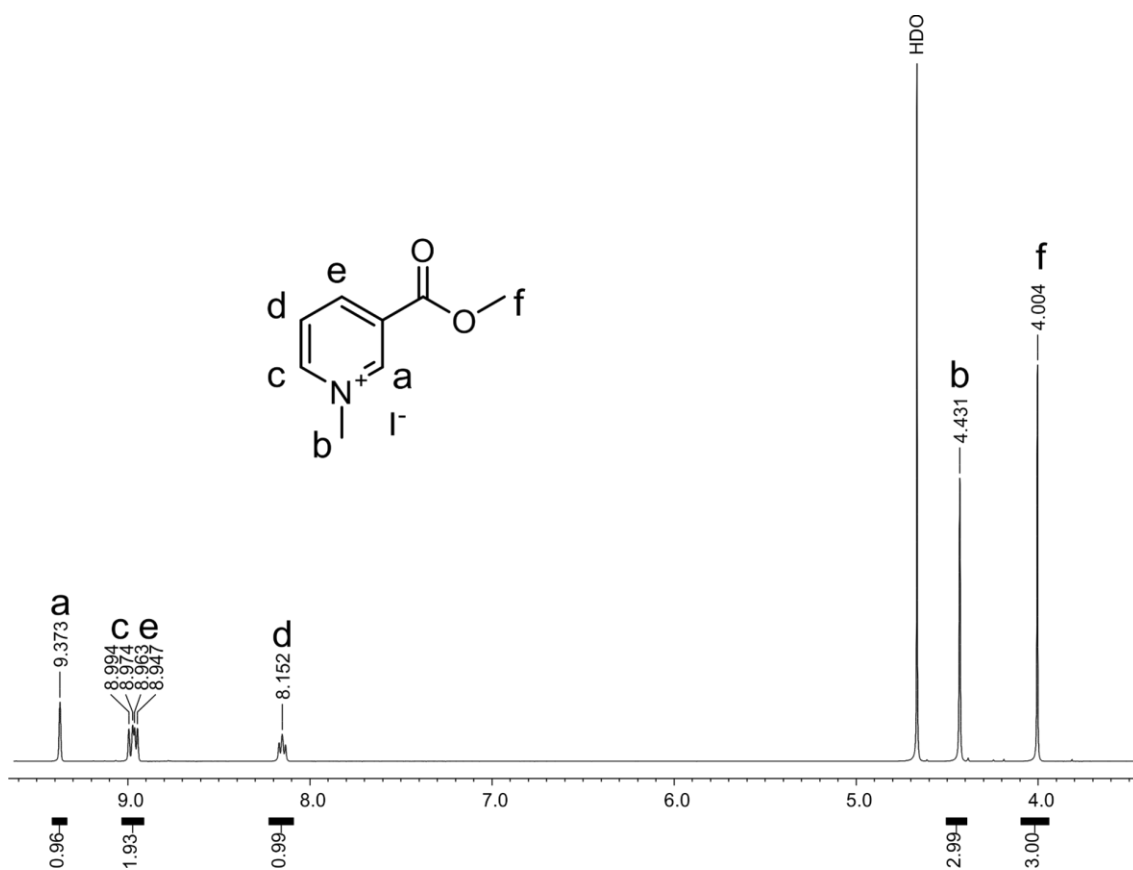
### 5.3 Syntéza pyridiniové soli

Methyl ester kyseliny nikotinové bylo nutné následně kvarternizovat za vzniku pyridiniové soli, která slouží jako prekurzor 1,4-dihydropyridinu. Substituent zavedený v tomto kroku bude tedy obsažen i ve finální struktuře. Nejen z toho důvodu byla proto vybrána methylová skupina jako nejjednodušší alkylový substituent. Jako methylační činidlo byl použit jodmethan. Reakce probíhala stejně jako esterifikace v mikrovlnném reaktoru, jelikož se může jednat o časově náročnou reakci. Za pomoci mikrovlnného záření proběhla úplná

konverze a nebylo tedy nutné produkt dále purifikovat. Produkt reakce byl analyzován pomocí  $^1\text{H}$  NMR.



**Obrázek 29:** Kvarternizace methyl esteru kyseliny nikotinové

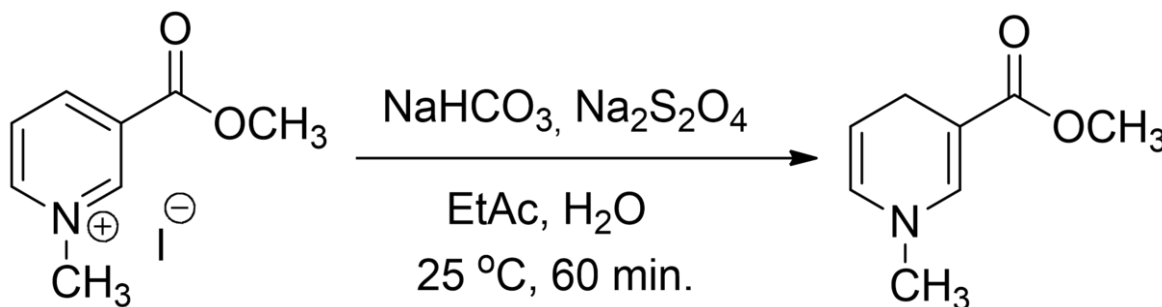


**Obrázek 30:**  $^1\text{H}$  NMR spektrum pyridiniové soli

V  $^1\text{H}$  NMR spektru (obrázek 30) izolovaného produktu je oproti výchozí látce (Obrázek 28) navíc jeden signál s posunem 4,31 ppm (b) v alifatické oblasti, který náleží vzniklému *N*-methylu. Vzhledem k přítomnosti kladného náboje ve struktuře produktu došlo k posunu signálu v aromatické oblasti k vyšším hodnotám ppm. Singlet s posunem 9,37 ppm (a) byl přiřazen vodíku na 2. uhlíku. Multiplet s posunem 8,15 ppm (d) náležel vodíku na 5. uhlíku a multiplet s posunem 8,97 ppm (c,e) byl přiřazen vodíkům na 4. a 6. uhlíku.  $^1\text{H}$  NMR spektrum souhlasí s literaturou.

## 5.4 Redukce

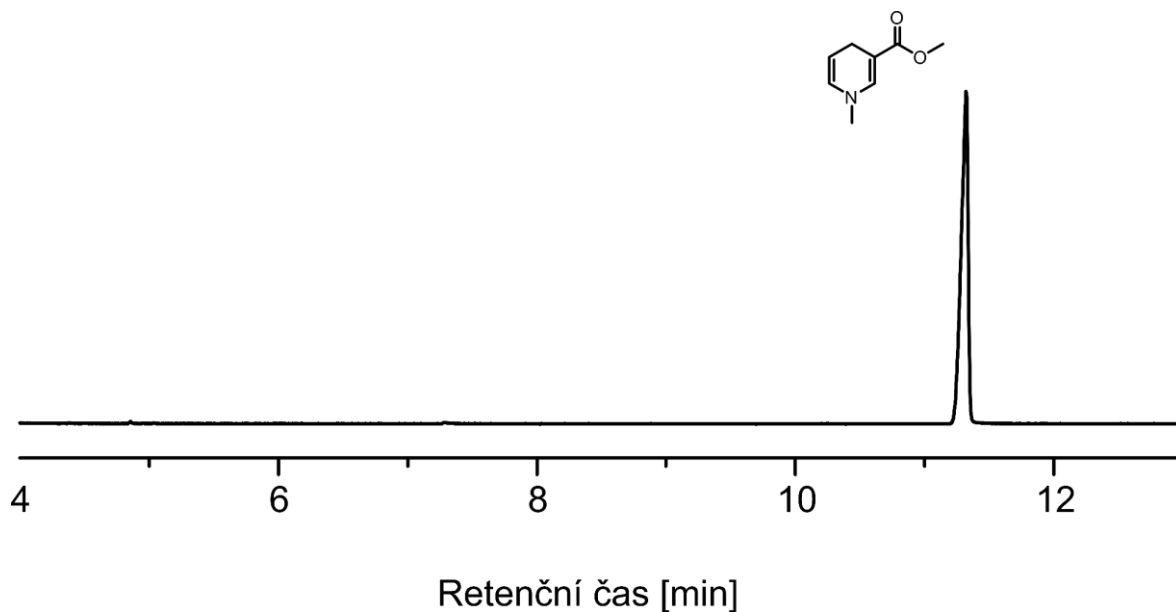
Redukce kvarterní amoniové soli byla klíčovou reakcí, jelikož jejím produktem byl 1,4-dihydropyridin. Z hlediska syntézy se jedná o velice zajímavou reakci, jelikož konjugované dvojné vazby je velice obtížné redukovat. V případě výchozí látky této reakce je redukce možná, protože její konjugace je narušena, neboť volný elektronový pár dusíku se již nemůže zapojit do konjugace. Redukčním činidlem byl  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ , což je relativně slabé redukční činidlo, přesto samotná redukce trvala pouze hodinu. Podmínky této reakce byly optimalizovány a reakce probíhala ve dvoufázovém prostředí, kdy použitá rozpouštědla byly ethyl-acetát a voda. Výchozí pyridiniová sůl je dobře rozpustná ve vodě a produkt je naopak dobře rozpustný v organických rozpouštědlech. Po redukci tedy přechází vznikající 1,4-dihydropyridin do organické fáze, čímž se značně omezí další nežádoucí redukce. V porovnání se výtěžek reakce za použití dvoufázového systému rozpouštědel zlepšil o 33 % vůči reakci, která probíhala pouze v  $\text{H}_2\text{O}$ .



**Obrázek 31:** Redukce kvarterní amoniové soli

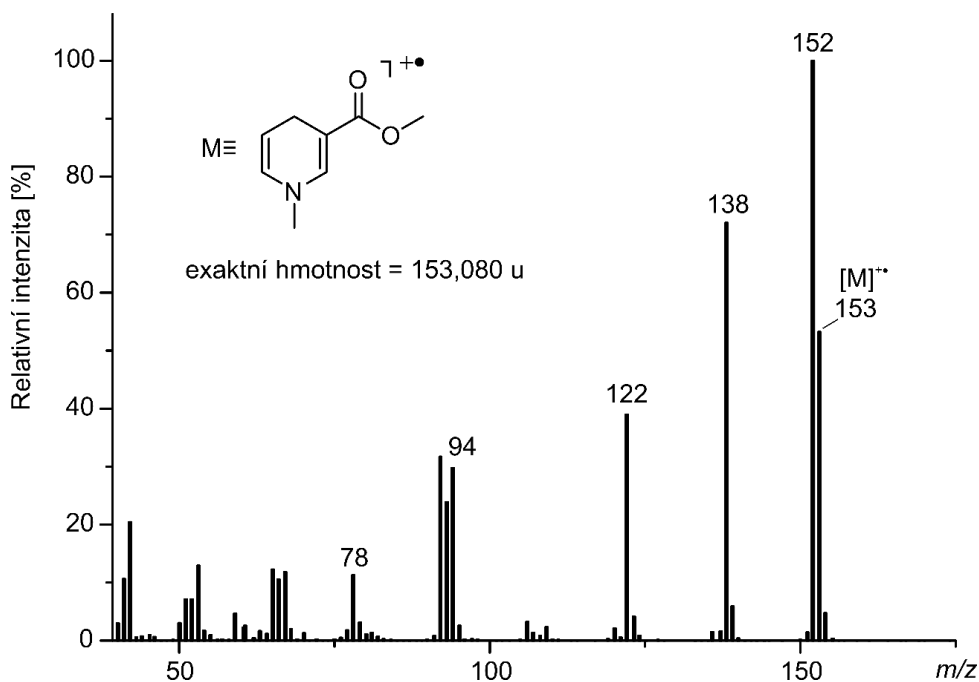
Výsledný produkt je možné zpětně oxidovat na pyridiniovou sůl a je nutné jej tedy chránit před kyslíkem. Proto byla všechna použitá rozpouštědla odplyněna (pomocí vakua a ultrazvuku) a reakce probíhala pod inertní atmosférou a za nepřístupu světla. Produkt byl značně nestabilní, a proto bylo ideální jej hned použít do další reakce, případně jej po krátkou dobu skladovat při  $-30\text{ °C}$ .

Pro sledování průběhu reakce bylo použito GC-MS, přičemž dihydropyridin byl jediným produktem reakce. Pro analýzu produktu bylo využito  $^1\text{H}$  NMR a EI-MS.



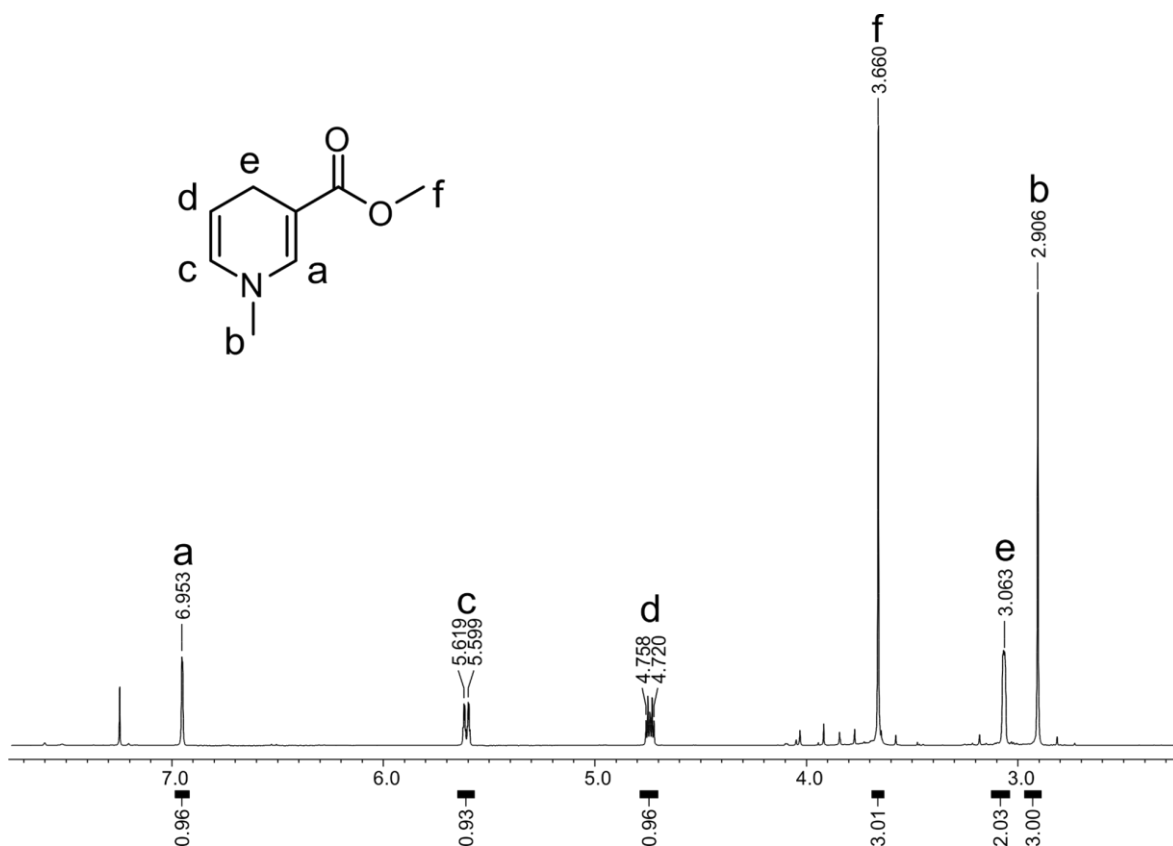
**Obrázek 32:** Chromatogram z průběhu redukce

Průběh reakce byl monitorován pomocí GC-MS, ovšem výchozí pyridiniovou sůl není možné analyzovat pomocí plynové chromatografie. Proto bylo možné pomocí této techniky pouze stanovit čistotu produktu či identifikovat případné vedlejší produkty.



**Obrázek 33:** Hmotnostní spektrum 1,4-dihydropyridinu

V EI-MS spektru je očividný molekulový pík 153  $m/z$ , základní pík 152  $m/z$  je pravděpodobně částečně oxidovaná látka po ztrátě jednoho atomu vodíku. Pík 138  $m/z$  připadá fragmentu po odštěpení methylové skupiny a 122  $m/z$  po odštěpení  $CH_3O\cdot$ .

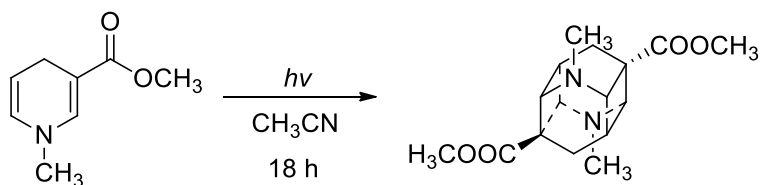


Obrázek 34: <sup>1</sup>H NMR spektrum 1,4-dihydropyridinu

V alifatické oblasti <sup>1</sup>H NMR 1,4-dihydropyridinu lze vidět dva singlety, které přísluší methylovým skupinám. Vzhledem k zániku kladného náboje a aromatického systému došlo k razantnímu posunu signálu *N*-methylu (b) a také k posunu vodíku z dihydropyridinového kruhu (a, c, d). Signál s posunem 3,06 ppm náleží nově vzniklé methylenové skupině (e). Singlet v aromatické oblasti s posunem 6,95 ppm (a) byl přiřazen vodíku na 2. uhlíku. Dublet s posunem 5,6 ppm (c) byl přiřazen vodíku na 6. uhlíku a multiplet s posunem 4,74 ppm (d) byl přiřazen vodíku na 5. uhlíku. <sup>1</sup>H NMR spektrum bylo porovnáno s literaturou.

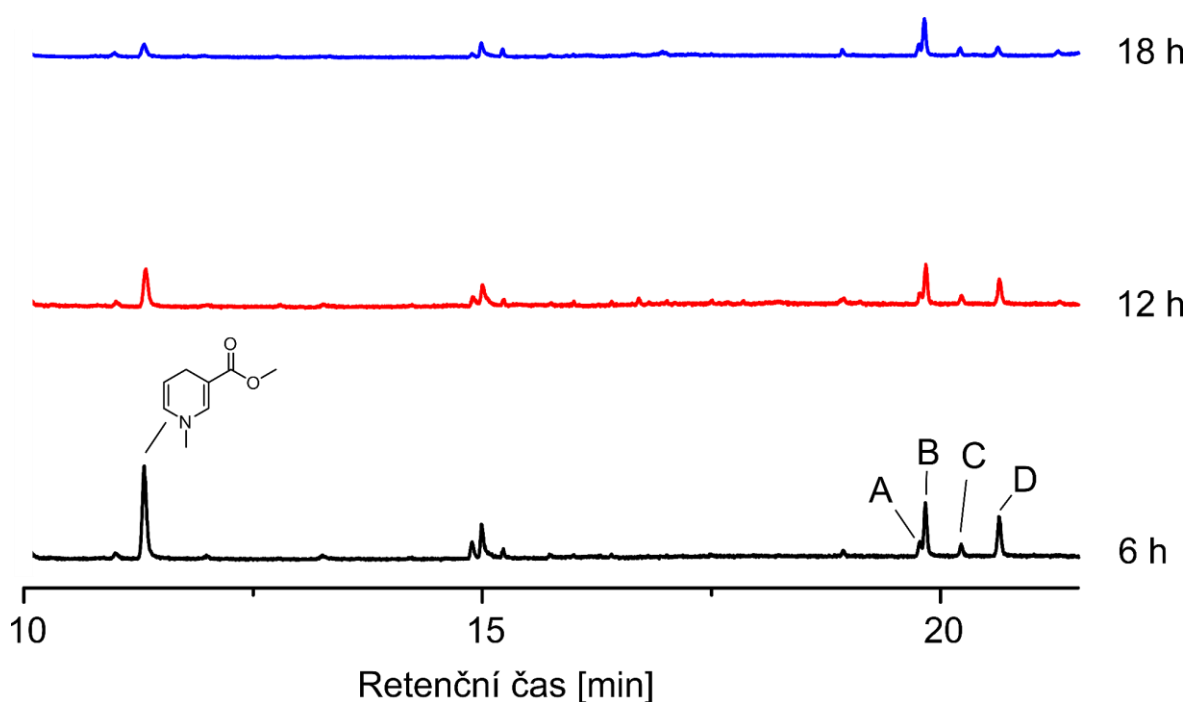
## 5.5 Dimerace

Poslední reakcí provedenou během bakalářské práce byla fotodimerace 1,4-dihydropyridinu. Z dosavadních literárních znalostí byl navržen postup, kdy požadovaná cykloadice probíhala ve fotoreaktoru za využití rtuťové lampy jako zdroje UV a acetonitrilu jako rozpouštědla.



**Obrázek 35:** Fotodimerace 1,4-dihydropyridinu

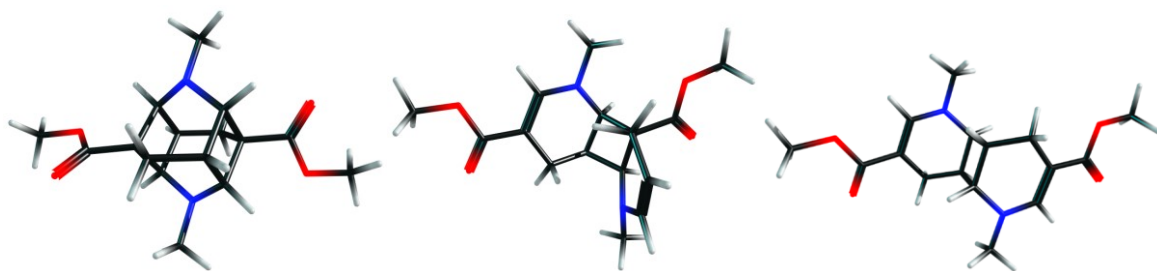
Reakce probíhala po dobu 18 hodin a byla monitorována pomocí GC-MS, přičemž v jejím průběhu vzniklo množství meziproduktů a vedlejších produktů, jelikož dimerace probíhá ve dvou stupních, jak bylo zmíněno výše. Již po 6 hodinách reakce byla patrná přítomnost nových látek v chromatogramu.



**Obrázek 36:** Chromatogramy z průběhu fotodimerace

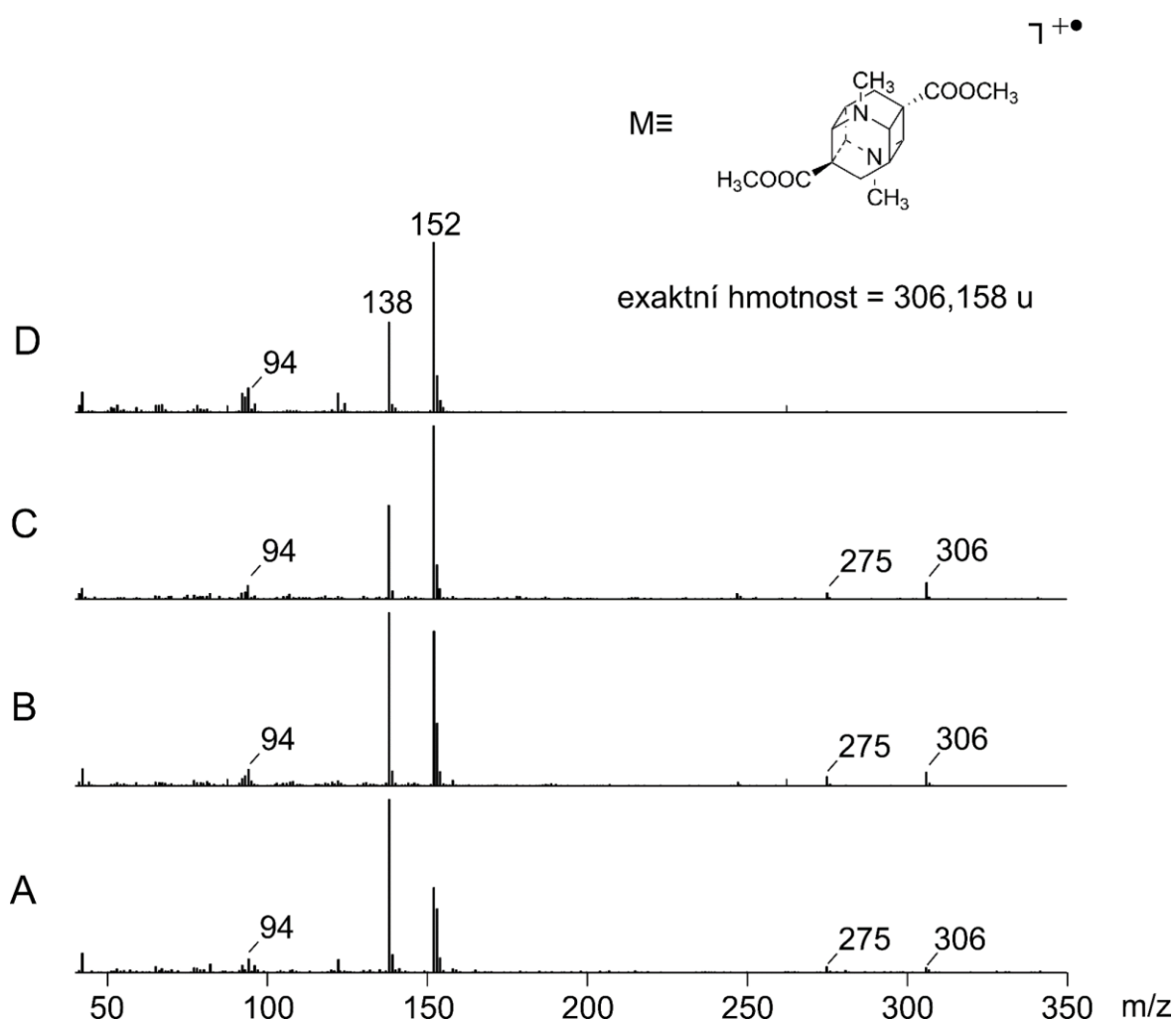
Mimo výchozí látku se ve směsi objevují tři látky v 15 minutě, které nebylo pomocí MS možné identifikovat. Pravděpodobně se jedná o vedlejší produkty, jelikož mají fragmentační vzorec podobný výchozí látce. Důležitými (mezi)produkty jsou čtyři látky (A, B, C a D), které mají retenční čas kolem 20 minut. Dle známého mechanismu je možné očekávat tři sloučeniny s identickými  $m/z$ , a to *syn*-/*anti*-meziprodukt a samotný produkt reakce (Obrázek 37).





**Obrázek 37:** GFN2-xTB optimalizované struktury produktu dimerace, *syn*- a *anti*-meziprojektu (zleva)

V průběhu reakce docházelo ke změně poměru těchto čtyř komponent, kdy se zvyšovalo zastoupení komponenty B, která by mohla být očekávaným produktem.



**Obrázek 38:** Hmotnostní spektra produktů fotodimerace

EI-MS spektra zmíněných komponent mají velmi podobná MS spektra. Složky A, B a C obsahují molekulový pík 306  $m/z$ , což je exaktní hmota očekávaného produktu a stejně tak obou meziprojektů. Sloučenina D pík o této hodnotě  $m/z$  nemá. Přesto obsahuje signály vyšší než exaktní hmotnost výchozí látky (153  $m/z$ ) a může se tedy jednat i o vedlejší

produkt. Všechny uvedené složky měly fragmentační vzorec velmi podobný výchozí látce (3) (Obrázek 33). Následně byla snaha požadované produkty separovat pomocí sloupcové chromatografie, avšak titulní látka separována nebyla ani po opakované sloupcové chromatografii. Reakce byla provedena pouze jednou.

## ZÁVĚR

Cílem této bakalářské práce byla syntéza ligandu na bázi 3,9-diazapentacyklododekanu a zkoumat jeho vlastnosti v rámci hostitel-host chemie. Navržen byl ligand odvozený od 3,9-diazatetraasteranu, díky jeho potenciálu jako vazebného motivu pro CD a CBn.

Byla provedena modifikovaná syntéza 1,4-dihydropyridinu sestávající se z esterifikace, kvarternizace a redukce, který byl následně podroben fotodimeraci k přípravě klecového dimeru. Ač samotná fotodimerace proběhla úspěšně, nepovedlo se separovat produkt reakce. Z tohoto důvodu nedošlo k realizaci jak dalších kroků navržené strategie syntézy cílového ligandu, tak ke zkoumání supramolekulárních vlastností této látky s cyklodextriny a cucurbit[*n*]urily.

**SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY**

- [1] STEED, Jonathan W. a J. L. ATWOOD, 2009. *Supramolecular chemistry*. Second edition. Chichester: Wiley. ISBN 978-0-470-51233-3.
- [2] *Core Concepts in Supramolecular Chemistry and Nanochemistry*, 2007. Chichester: Wiley. ISBN 978-0470858677.
- [3] Stefan Kubik. *Supramolecular Chemistry*. Berlin, 2021. ISBN 978-3-11-059560-4
- [4] SUN, Qiang, 2022. The Hydrophobic Effects: Our Current Understanding. *Molecules*. **27**(20). ISSN 1420-3049. Dostupné z: doi:10.3390/molecules27207009
- [5] DIETRICH, B., J.M. LEHN a J.P. SAUVAGE, 1969. Les Cryptates. *Tetrahedron Letters*. **10**(34), 2889-2892. ISSN 00404039. Dostupné z: doi:10.1016/S0040-4039(01)88300-3
- [6] PEDERSEN, Charles J., 1967. Cyclic polyethers and their complexes with metal salts. *Journal of the American Chemical Society*. **89**(10), 2495-2496. ISSN 0002-7863. Dostupné z: doi:10.1021/ja00986a052
- [7] PEDERSEN, Charles J., 1967. Cyclic polyethers and their complexes with metal salts. *Journal of the American Chemical Society*. **89**(26), 7017-7036. ISSN 0002-7863. Dostupné z: doi:10.1021/ja01002a035
- [8] CRAM, Donald J., 1988. The Design of Molecular Hosts, Guests, and Their Complexes (Nobel Lecture). *Angewandte Chemie International Edition in English*. **27**(8), 1009-1020. ISSN 0570-0833. Dostupné z: doi:10.1002/anie.198810093
- [9] VAN NOORDEN, Richard a Davide CASTELVECCHI, 2016. World's tiniest machines win chemistry Nobel. *Nature*. **538**(7624), 152-153. ISSN 0028-0836. Dostupné z: doi:10.1038/nature.2016.20734
- [10] YUDIN, Andrei K., 2015. Macrocycles: lessons from the distant past, recent developments, and future directions. *Chemical Science*. **6**(1), 30-49. ISSN 2041-6520. Dostupné z: doi:10.1039/C4SC03089C
- [11] LIU, Zhichang, Siva Krishna Mohan NALLURI a J. Fraser STODDART, 2017. Surveying macrocyclic chemistry: from flexible crown ethers to rigid

- cyclophanes. *Chemical Society Reviews*. **46**(9), 2459-2478. ISSN 0306-0012. Dostupné z: doi:10.1039/C7CS00185A
- [12] SHANG, Jie, Yao LIU a Tiezheng PAN, 2021. Macrocycles in Bioinspired Catalysis: From Molecules to Materials. *Frontiers in Chemistry*. **9**. ISSN 2296-2646. Dostupné z: doi:10.3389/fchem.2021.635315
- [13] ERBAS-CAKMAK, Sundus et al., 2015. Artificial Molecular Machines. *Chemical Reviews*. **115**(18), 10081-10206. ISSN 0009-2665. Dostupné z: doi:10.1021/acs.chemrev.5b00146
- [14] WIMMER, Thomas, 2000. *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*. Vol. 11. Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. ISBN 3527306730.
- [15] CRINI, Grégorio, 2014. Review: A History of Cyclodextrins. *Chemical Reviews*. **114**(21), 10940-10975. ISSN 0009-2665. Dostupné z: doi:10.1021/cr500081p
- [16] DODZIUK, Helena, ed., 2006. *Cyclodextrins and Their Complexes*. Wiley. ISBN 9783527312801. Dostupné z: doi:10.1002/3527608982
- [17] LOFTSSON, Thorsteinn a Mar MASSON, 2001. Cyclodextrins in topical drug formulations: theory and practice. *International Journal of Pharmaceutics*. **225**(1-2), 15-30. ISSN 03785173. Dostupné z: doi:10.1016/S0378-5173(01)00761-X
- [18] BIWER, A., G. ANTRANIKIAN a E. HEINZLE, 2002. Enzymatic production of cyclodextrins. *Applied Microbiology and Biotechnology*. **59**(6), 609-617. ISSN 0175-7598. Dostupné z: doi:10.1007/s00253-002-1057-x
- [21] UEKAMA, Kaneto et al., 1979. Improvements of Dissolution Characteristics and Chemical Stability of 16,16-Dimethyl-trans- $\Delta^2$ -prostaglandin E1 Methyl Ester by Cyclodextrin Complexation. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. **68**(8), 1059-1060. ISSN 00223549. Dostupné z: doi:10.1002/jps.2600680838
- [22] BIANCHI, Ugo Piero, Claudio CAVALLOTTI a Antonella ANTONINI, 1998. *Compositions based on peroxyacids: Use of phthalimido-peroxycarboxylic acids in the adduct form with cyclodextrins for preparing cosmetic formulations*. Italy. EP 0 895 777 A2. Uděleno 10.02.1999. Zapsáno 29.07.1998.
- [21] TRINH, Toan et al., Feb. 5, 1996. *UNCOMPLEXED CYCLODEXTRIN SOLUTIONS FOR ODOR CONTROL ON NANIMATE SURFACES*. United States of America. US 5 668 097. Uděleno Sep. 16, 1997. Zapsáno Feb. 5, 1996.

- [22] BRESLOW, Ronald et al., 1980. Improved acylation rates within cyclodextrin complexes from flexible capping of the cyclodextrin and from adjustment of the substrate geometry. *Journal of the American Chemical Society*. **102**(2), 762-770. ISSN 0002-7863. Dostupné z: doi:10.1021/ja00522a054
- [23] LAGONA, Jason et al., 2005. The Cucurbit[n]uril Family. *Angewandte Chemie International Edition*. **44**(31), 4844-4870. ISSN 1433-7851. Dostupné z: doi:10.1002/anie.200460675
- [24] ASSAF, Khaleel I. a Werner M. NAU, 2015. Cucurbiturils: from synthesis to high-affinity binding and catalysis. *Chemical Society Reviews*. **44**(2), 394-418. ISSN 0306-0012. Dostupné z: doi:10.1039/C4CS00273C
- [25] ISAACS, Lyle, 2009. Cucurbit[n]urils: from mechanism to structure and function. *Chem. Commun.* (6), 619-629. ISSN 1359-7345. Dostupné z: doi:10.1039/B814897J
- [26] PINJARI, Rahul V., Jayshree K. KHEDKAR a Shridhar P. GEJJI, 2010. Cavity diameter and height of cyclodextrins and cucurbit[n]urils from the molecular electrostatic potential topography. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*. **66**(3-4), 371-380. ISSN 0923-0750. Dostupné z: doi:10.1007/s10847-009-9657-z
- [27] MÁRQUEZ, César, Robert R. HUDGINS a Werner M. NAU, 2004. Mechanism of Host–Guest Complexation by Cucurbituril. *Journal of the American Chemical Society*. **126**(18), 5806-5816. ISSN 0002-7863. Dostupné z: doi:10.1021/ja0319846
- [28] BARDELANG, David et al., 2011. Cucurbit[ n ]urils ( n = 5–8): A Comprehensive Solid State Study. *Crystal Growth & Design*. **11**(12), 5598-5614. ISSN 1528-7483. Dostupné z: doi:10.1021/cg201173j
- [29] JON, Sang Yong et al. A facile, stereoselective [2 + 2] photoreaction mediated by cucurbit[8]uril. *Chemical Communications*. (19), 1938-1939. ISSN 13597345. Dostupné z: doi:10.1039/b105153a
- [30] PEMBERTON, Barry C. et al., 2012. From Containers to Catalysts: Supramolecular Catalysis within Cucurbiturils. *Chemistry - A European Journal*. **18**(39), 12178-12190. ISSN 09476539. Dostupné z: doi:10.1002/chem.201202083
- [31] HUANG, Wei-Hao, Simin LIU a Lyle ISAACS, 2008. Cucurbit[n]urils. *Modern Supramolecular Chemistry*. Weinheim, Germany, 113-142. ISBN 9783527621484. Dostupné z: doi:10.1002/9783527621484.ch4
- [32] SHARMA, Vivek K. a Sunil K. SINGH, 2017. *RSC Advances*. **7**(5), 2682-2732. ISSN 2046-2069. Dostupné z: doi:10.1039/C6RA24823C

- [33] FOWLER, Frank W., 1972. Synthesis of 1,2- and 1,4-dihydropyridines. *The Journal of Organic Chemistry*. **37**(9), 1321-1323. ISSN 0022-3263. Dostupné z: doi:10.1021/jo00974a009
- [34] COMINS, Daniel L., Hao HONG a James M. SALVADOR, 1991. An efficient asymmetric synthesis of 1-acyl-2-alkyl-1,2-dihydropyridines. *The Journal of Organic Chemistry*. **56**(26), 7197-7199. ISSN 0022-3263. Dostupné z: doi:10.1021/jo00026a004
- [35] HANTZSCH, A., 1881. Condensationsprodukte aus Aldehydammoniak und ketonartigen Verbindungen. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*. **14**(2), 1637-1638. ISSN 0365-9496. Dostupné z: doi:10.1002/cber.18810140214
- [36] XOCHICALE-SANTANA, Leonardo et al., 2021. Microwave assisted organic syntheses (MAOS): The green synthetic method. *Handbook of Greener Synthesis of Nanomaterials and Compounds*. Elsevier, 491-542. ISBN 9780128219386. Dostupné z: doi:10.1016/B978-0-12-821938-6.00015-3
- [37] LEE, Jung Hwan, 2005. Synthesis of Hantzsch 1,4-dihydropyridines by fermenting bakers' yeast. *Tetrahedron Letters*. **46**(43), 7329-7330. ISSN 00404039. Dostupné z: doi:10.1016/j.tetlet.2005.08.137
- [38] KRÖHNKE, Fritz, 1953. Synthesen mit Hilfe von Pyridiniumsalzen. *Angewandte Chemie*. **65**(24), 605-606. ISSN 00448249. Dostupné z: doi:10.1002/ange.19530652402
- [39] MOREAU, Julie et al., 2007. Metal-free Brønsted acids catalyzed synthesis of functional 1,4-dihydropyridines. *Tetrahedron Letters*. **48**(49), 8647-8650. ISSN 00404039. Dostupné z: doi:10.1016/j.tetlet.2007.10.040
- [40] LEGEAY, Jean-Christophe, Jean Jacques VANDEN EYNDE a Jean Pierre BAZUREAU, 2005. Ionic liquid phase technology supported the three component synthesis of Hantzsch 1,4-dihydropyridines and Biginelli 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones under microwave dielectric heating. *Tetrahedron*. **61**(52), 12386-12397. ISSN 00404020. Dostupné z: doi:10.1016/j.tet.2005.09.118
- [41] ZHU, Xiaohe et al., 2009. Synthesis and X-ray Crystallographic Analysis of 1,4-dihydropyridine Photodimerization. *Journal of Photopolymer Science and Technology*. **22**(3), 379-384. ISSN 0914-9244. Dostupné z: doi:10.2494/photopolymer.22.379
- [42] AL-JALAL, Nader et al., 2016. Photochemistry of 1,4-Dihydropyridine Derivatives: Diradical Formation, Delocalization and Trapping as a Route to Novel Tricyclic and Tetracyclic Nitrogen Heterocyclic Ring Systems. *Molecules*. **21**(7). ISSN 1420-3049. Dostupné z: doi:10.3390/molecules21070866

- [43] SUN, Wuji, Qiangwen FAN a Hong YAN, 2018. Manipulating [2 2] photodimerization of 1,4-dihydropyridines within  $\gamma$ -cyclodextrin. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*. **359**, 33-39. ISSN 10106030. Dostupné z: doi:10.1016/j.jphotochem.2018.03.046
- [44] COBURGER, Claudius et al., 2010. *Novel structure–activity relationships and selectivity profiling of cage dimeric 1,4-dihydropyridines as multidrug resistance (MDR) modulators*. **18**(14), 4983-4990. ISSN 09680896. Dostupné z: doi:10.1016/j.bmc.2010.06.004
- [45] RICHTER, Martin, József MOLNÁR a Andreas HILGEROTH, 2006. Biological Evaluation of Bishydroxymethyl-Substituted Cage Dimeric 1,4-Dihydropyridines as a Novel Class of P-Glycoprotein Modulating Agents in Cancer Cells. *Journal of Medicinal Chemistry*. **49**(9), 2838-2840. ISSN 0022-2623. Dostupné z: doi:10.1021/jm058046w
- [46] A Systematic Review on 1, 4-Dihydropyridines and its Analogues: An Elite Scaffold, 2021. *Biointerface Research in Applied Chemistry*. **12**(3), 3117-3134. ISSN 2069-5837. Dostupné z: doi:10.33263/BRIAC123.31173134
- [47] ZHOU, Kai et al., 2011. Synthesis and antihypertensive activity evaluation in spontaneously hypertensive rats of nitrendipine analogues. *Medicinal Chemistry Research*. **20**(8), 1325-1330. ISSN 1054-2523. Dostupné z: doi:10.1007/s00044-010-9477-0
- [48] SIRISHA, Kalam, Garlapati ACHAIHAH a Vanga Malla REDDY, 2010. Facile Synthesis and Antibacterial, Antitubercular, and Anticancer Activities of Novel 1,4-Dihydropyridines. *Archiv der Pharmazie*. **343**(6), 342-352. ISSN 03656233. Dostupné z: doi:10.1002/ardp.200900243
- [49] FASSIHI, Afshin et al., 2009. Synthesis and antitubercular activity of novel 4-substituted imidazolyl-2,6-dimethyl-N3,N5-bisaryl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxamides. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **44**(8), 3253-3258. ISSN 02235234. Dostupné z: doi:10.1016/j.ejmech.2009.03.027
- [50] KREUTZER, David, Christoph RITTER a Andreas HILGEROTH, 2020. Novel Nonsymmetrical 1,4-Dihydropyridines as Inhibitors of Nonsymmetrical MRP-Efflux Pumps for Anticancer Therapy. *Pharmaceuticals*. **13**(7). ISSN 1424-8247. Dostupné z: doi:10.3390/ph13070146
- [51] NAKANO, Hiroto et al., 2010. A novel chiral oxazolidine organocatalyst for the synthesis of an oseltamivir intermediate using a highly enantioselective Diels–Alder



reaction of 1,2-dihydropyridine. *Chemical Communications*. **46**(26). ISSN 1359-7345.

Dostupné z: doi:10.1039/c0cc00110d

[52] ZATTONI, Ingrid F. et al., 2019. 1,4-Dihydropyridine/BF<sub>3</sub>OEt<sub>2</sub> for the reduction of imines: Influences of the amount of added BF<sub>3</sub>OEt<sub>2</sub> and the substitution at N-1 and C-4 of the dihydropyridine ring. *Tetrahedron Letters*. **60**(40). ISSN 00404039. Dostupné z: doi:10.1016/j.tetlet.2019.151129

**SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK**

CB<sub>n</sub> cucurbit[*n*]uril

CD cyklodextrin

NMR nukleární magnetická rezonance

GC-MS plynová chromatografie s hmotnostně-spektrometrickým detektorem

EI-MS hmotnostní spektrometrie s elektronovou ionizací

TLC tenkovrstvá chromatografie

## SEZNAM OBRÁZKŮ

<b>Obrázek 1:</b> Ilustrace tvorby hostitel-host komplexu <sup>1</sup> .....	10
<b>Obrázek 2:</b> Struktura crownetheru a cyklodextrinu (zleva) .....	12
<b>Obrázek 3:</b> Struktura $\alpha$ -cyklodextrinu, $\beta$ -cyklodextrinu a $\gamma$ -cyklodextrinu (zleva).....	12
<b>Obrázek 4:</b> Schéma popisující inkluzi organické hostující molekuly v dutině cyklodextrinu <sup>3</sup> .....	13
<b>Obrázek 5:</b> Mechanismus <i>para</i> -selektivní formylace fenolu katalyzovaná cykodextrinem <sup>16</sup> .....	14
<b>Obrázek 6:</b> Ilustrace rotaxanu obsahující $\alpha$ -cyklodextrin ve své struktuře <sup>3</sup> .....	15
<b>Obrázek 7:</b> Molekulární struktura CB5, CB6 a CB7 (zleva) .....	15
<b>Obrázek 8:</b> Inkluzní komplex CB6 s kladně nabitým cyklohexylmethyllumonium sulfátem <sup>27</sup> .....	16
<b>Obrázek 9:</b> Schéma 1,3-dipolární cykloadice katalyzovaná pomocí CB6 <sup>30</sup> .....	17
<b>Obrázek 10:</b> Molekulární stroj na bázi cucurbit[8]urilu <sup>31</sup> .....	18
<b>Obrázek 11:</b> Tvorba komplexu CB7-oxaloplatin <sup>31</sup> .....	18
<b>Obrázek 12:</b> Struktura 1,2-dihydropyridinu a 1,4-dihydropyridinu .....	19
<b>Obrázek 13:</b> Syntéza 1,2-dihydropyridinu redukcí pyridinu <sup>33</sup> .....	19
<b>Obrázek 14:</b> Syntéza 1,2-dihydropyridinu z 3-ethyl pyridinu <sup>33</sup> .....	20
<b>Obrázek 15:</b> Syntéza 1,2-dihydropyridinu z <i>N</i> -acyl pyridiniové soli <sup>34</sup> .....	20
<b>Obrázek 16:</b> Hantzschova syntéza 1,4-dihydropyridinu <sup>35</sup> .....	21
<b>Obrázek 17:</b> Hantzschova syntéza katalyzovaná pekařskými kvasnicemi <sup>37</sup> .....	21
<b>Obrázek 18:</b> Syntéza 1,4-dihydropyridinu Kröhnkeho postupem <sup>38</sup> .....	21
<b>Obrázek 19:</b> Enantiometricky selektivní syntéza 1,4-dihydropyridinu pomocí Brønstedových kyselin <sup>39</sup> .....	22
<b>Obrázek 20:</b> Syntéza 1,4-dihydropyridinu pomocí iontových kapalin mikrovlnným záhřevem na pevné fázi <sup>40</sup> .....	23
<b>Obrázek 21:</b> Struktura 3,9-diazatetraasteranu <sup>41</sup> .....	23
<b>Obrázek 22:</b> Průběh fotodimerace 3,5-dikarboxylových derivátů 1,4-dihydropyridinu <sup>42</sup> .....	24
<b>Obrázek 23:</b> Navržený plán syntézy.....	31
<b>Obrázek 24:</b> GFN2-xTB model komplexu cílového motivu s CB7.....	32
<b>Obrázek 25:</b> Esterifikace kyseliny nikotinové .....	33
<b>Obrázek 26:</b> Chromatogram z průběhu esterifikace.....	33
<b>Obrázek 27:</b> Hmotnostní spektrum methyl esteru kyseliny nikotinové .....	34
<b>Obrázek 28:</b> <sup>1</sup> H NMR spektrum methyl esteru kyseliny nikotinové.....	35
<b>Obrázek 29:</b> Kvarternizace methyl esteru kyseliny nikotinové .....	36
<b>Obrázek 30:</b> <sup>1</sup> H NMR spektrum pyridiniové soli.....	36

---

<b>Obrázek 31:</b> Redukce kvarterní amoniové soli .....	37
<b>Obrázek 32:</b> Chromatogram z průběhu redukce .....	38
<b>Obrázek 33:</b> Hmotnostní spektrum 1,4-dihydropyridinu .....	38
<b>Obrázek 34:</b> <sup>1</sup> H NMR spektrum 1,4-dihydropyridinu.....	39
<b>Obrázek 35:</b> Fotodimerace 1,4-dihydropyridinu.....	40
<b>Obrázek 36:</b> Chromatogramy z průběhu fotodimerace .....	40
<b>Obrázek 37:</b> GFN2-xTB optimalizované struktury produktu dimerace, <i>syn</i> - a <i>anti</i> -meziproduktu (zleva).....	41
<b>Obrázek 38:</b> Hmotnostní spektra produktů fotodimerace .....	41

**SEZNAM TABULEK**

**Tabulka 1:** Strukturní parametry kavity CD..... 13

**Tabulka 2:** Strukturní parametry kavity CBn..... 15

