

Příprava adamantylových ditopických ligandů pro supramolekulární systémy

Marek Bukovský

Bakalářská práce
2018



Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně
Fakulta technologická

Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně

Fakulta technologická

Ústav inženýrství polymerů

akademický rok: 2017/2018

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Marek Bukovský**
Osobní číslo: **T15222**
Studijní program: **B2808 Chemie a technologie materiálů**
Studijní obor: **Polymerní materiály a technologie**
Forma studia: **prezenční**

Téma práce: **Příprava adamantylových ditopických ligandů pro supramolekulární systémy**

Zásady pro vypracování:

1. Provést literární rešerši v souvislosti se zadaným tématem.
2. Návrh možné přípravy a vlastní syntéza adamantylových ditopických ligandů s využitím poznatků získaných literární rešerší.
3. Vyhodnocení výsledků a závěr.

Rozsah bakalářské práce:

Rozsah příloh:

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

Seznam odborné literatury:

1. Chemické databáze (Reaxys, SciFinder a pod.)

2. Citační databáze (Web of Science, Scopus)

Vedoucí bakalářské práce:

RNDr. Lenka Dastychová, Ph.D.

Ústav chemie

Datum zadání bakalářské práce:

2. ledna 2018

Termín odevzdání bakalářské práce:

18. května 2018

Ve Zlíně dne 1. března 2018



doc. Ing. František Buňka, Ph.D.
děkan



doc. Ing. Tomáš Sedláček, Ph.D.
ředitel ústavu

Příjmení a jméno: Baxovský Marek

Obor: Polymerní materiály a technologie

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že

- beru na vědomí, že odevzdáním diplomové/bakalářské práce souhlasím se zveřejněním své práce podle zákona č. 111/1998 Sb. o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších právních předpisů, bez ohledu na výsledek obhajoby¹⁾;
- beru na vědomí, že diplomová/bakalářská práce bude uložena v elektronické podobě v univerzitním informačním systému dostupná k nahlédnutí, že jeden výtisk diplomové/bakalářské práce bude uložen na příslušném ústavu Fakulty technologické UTB ve Zlíně a jeden výtisk bude uložen u vedoucího práce;
- byla jsem seznámena s tím, že na moji diplomovou/bakalářskou práci se plně vztahuje zákon č. 121/2000 Sb. o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon) ve znění pozdějších právních předpisů, zejm. § 35 odst. 3²⁾;
- beru na vědomí, že podle § 60³⁾ odst. 1 autorského zákona má UTB ve Zlíně právo na uzavření licenční smlouvy o užití školního díla v rozsahu § 12 odst. 4 autorského zákona;
- beru na vědomí, že podle § 60³⁾ odst. 2 a 3 mohu užít své dílo – diplomovou/bakalářskou práci nebo poskytnout licenci k jejímu využití jen s předchozím písemným souhlasem Univerzity Tomáše Bati ve Zlíně, která je oprávněna v takovém případě ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které byly Univerzitou Tomáše Bati ve Zlíně na vytvoření díla vynaloženy (až do jejich skutečné výše);
- beru na vědomí, že pokud bylo k vypracování diplomové/bakalářské práce využito softwaru poskytnutého Univerzitou Tomáše Bati ve Zlíně nebo jinými subjekty pouze ke studijním a výzkumným účelům (tedy pouze k nekomerčnímu využití), nelze výsledky diplomové/bakalářské práce využít ke komerčním účelům;
- beru na vědomí, že pokud je výstupem diplomové/bakalářské práce jakýkoliv softwarový produkt, považuji se za součást práce rovněž i zdrojové kódy, popř. soubory, ze kterých se projekt skládá. Neodevzdání této součásti může být důvodem k neobhájení práce.

Ve Zlíně 14. 5. 2018



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

²⁾ Vysoká škola nezávisle rozhoduje o zveřejnění diplomové, bakalářské a disertační práce, u kterých je právo autorské, včetně použití a uvolnění a výsledek obhajoby prostřednictvím ústavů kvalifikačních prací, které spravuje. Způsob zveřejnění stanoví měřítko výsledek obhajoby.

³⁾ Vysoká škola nezávisle rozhoduje o zveřejnění diplomové, bakalářské a disertační práce, u kterých je právo autorské, včetně použití a uvolnění a výsledek obhajoby prostřednictvím ústavů kvalifikačních prací, které spravuje. Způsob zveřejnění stanoví měřítko výsledek obhajoby.

(2) Diplomová, diplomová, bakalářská a rigorózní práce odpracované uchazečem k obhajobě musí být již nejméně pět pracovních dnů před konáním obhajoby veřejně k nahlédnutí veřejnosti v místě užitelnosti: učitelské přípravky vysoké školy nebo u jiných užitelných a užitých pracovních užitelných škol, kde se má konat obhajoba práce. Školaf a může se veřejně práce používat na své náklady užitky, nikdy však komerčně.

(3) Práci ve veřejném zájmu autor souhlasí se zveřejněním své práce podle tohoto zákona, bez ohledu na výslovné odvolání.

⁴ zákon č. 121/2000 Sb. o právu autorském, o právu souvisejícím s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon) ve znění pozdějších právních předpisů, § 35 odst. 3.

(2) Do práva autorského také nepatříme škola nebo škola či vzdělávací zařízení, užitky a užitky za účelem přímého nebo nepřímého komerčního nebo obchodního prospěchu k výuce nebo k vlastní potřebě dle ustanovení zákona nebo studentem ke splnění školních nebo studijních povinností, vyjadřující z jiného učitelova učitelova škola nebo školství nebo zdravotního zařízení (škola či škola).

³ zákon č. 121/2000 Sb. o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon) ve znění pozdějších právních předpisů, § 50 Školní zákon.

(1) Škola nebo škola či vzdělávací zařízení mají za obvyklých podmínek právo na uzavření licenční smlouvy o užití školního díla (§ 35 odst. 3). Školní dílo autor schvaluje dle svého uvážení bez věcného omezení, pokud se tyto osoby osvědčí vzhledem k výslovnému právu nebo v soudě. Ustanovení § 35 odst. 3 není omezením.

(2) Může školní dílo, může autor školního díla své dílo užití či poskytnout jinému užitku, není to v rozporu s právním předpisem školy nebo školství či vzdělávacího zařízení.

(3) Škola nebo škola či vzdělávací zařízení jsou oprávněny užívat dílo, kdy jin autor školního díla z výjimečně jin důvodů v souvislosti s užitím díla či poskytnutím licence podle ustanovení 2 písmeno b) přičítá na úroveň nákladů, která se vynaloží dílo užívat, a to podle okolností až do jejího stavu (ne však ohledem se ohledem k její výjimečně důležitosti škola nebo školství či vzdělávacího zařízení z užití školního díla podle ustanovení 3.

ABSTRAKT

Cílem této práce je syntéza nové látky, 1,3-bis(methoxyadamantylmethyl)-5-aminobenzenu, za účelem jejího následného využití jako guest molekuly v rámci inkluzních komplexů. Vzhledem ke struktuře látky jsou v teoretické části shrnuty poznatky o etherech a dále o syntéze anilinových a adamantanových derivátů, ve kterých figuruje etherová skupina obdobně, jako v titulní sloučenině. V rámci experimentální části práce byla provedena syntéza látek nezbytných pro přípravu cílové látky a také následné pokusy o samotnou syntézu finální sloučeniny.

Klíčová slova: Adamantan, Anilin, Ethers, Hostující molekula, Inkluzní komplexy

ABSTRACT

Objective of this work is the synthesis of a new substance, 1,3-bis(methoxyadamantylmethyl)-5-aminobenzene with a purpose of its consecutive use as a guest molecule in inclusion complexes. Regarding the structure of the substance, in the theoretical part of this thesis is summarized the knowledge about ethers, then synthesis of aniline and adamantane derivatives, where figures an ether group on the similar basis as in the target substance. Within experimental part, there was executed a preparation of necessary precursors and following attempts of synthesis of the target substance.

Keywords: Adamantane, Aniline, Ethers, Host molecule, Host-guest complexes

Slovo autora

„Svět nepatřil nikomu, kdo nebyl hráč.“ – Michal Horáček

Během získávání výsledků a psaní této práce jsem se nejednou cítil jako fiktivní postava Arnolda J. Rimmera z kultovního seriálu Červený trpaslík, jehož pocity a postoje během psaní odborné práce bych si dovolil odcitovat: *„V odpověď na otázku: „Co nám červené spektrum napovídá o kvasarech?“ je řada termínů, jež je třeba definovat. Co je to spektrum, proč má červenou barvu, proč je červené a proč je tak často spojováno s kvasary? ... Co je to hergot kvasar?“* Doufám však, že zde moje podobnost s jeho osobou končí, neboť na rozdíl od něj jsem já během práce mezery ve vzdělání zaplňoval a docházel k poznání.

Poděkování

Po tomto odlehčení, za které doufám nebudu pranýřován, bych si dovolil poděkovat všem, díky nimž bylo možné tuto práci vypracovat.

V první řadě chci vyjádřit dík RNDr. Lence Dastychové, Ph.D. za vedení mé bakalářské práce, užitečné rady, zájem a pomoc v situacích, kdy jsem nevěděl kudy kam. Také bych rád poděkoval za toleranci mé nešikovnosti, mhouření očí při nedokonalostech a zejména za pochopení nelehkých situací, které může život někdy připravit.

Dále bych rád poděkoval Mgr. Robertu Víchovi, Ph.D. za měření NMR spekter a rady při práci v laboratoři.

Dalším v pořadí, na koho nesmím zapomenout, je Ing. Lenka Trhlíková, již chci poděkovat za měření GC-MS.

Také bych chtěl vzpomenout celý kolektiv Ústavu chemie, který vytvářel příjemné prostředí při práci v laboratoři.

Vzhledem k tomu, že by tento výčet mohl vydat na několik stran, už jen zmíním svého spolubydlícího za tisk práce a toleranci mých psychických výlevů při psaní a svou rodinu, která mne vždy vší silou podporovala.

Na ty, na které se nedostalo, nezapomínám. Každý, kdo hrál v posledních třech letech v mém životě roli, má svůj díl na dokončení práce. Děkuji.

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

OBSAH

ÚVOD.....	10
I TEORETICKÁ ČÁST	11
1 ETHERY	12
1.1 OBECNÉ A FYZIKÁLNÍ VLASTNOSTI.....	12
1.2 CHEMICKÉ VLASTNOSTI A REAKTIVITA	13
1.2.1 Cyklické ethery	15
1.3 SYNTÉZA ETHERŮ.....	16
2 AROMATICKÉ AMINY	19
2.1 AROMATICKÉ AMINY S METHOXYARYLOVOU SKUPINOU V POLOZE PARA	19
2.2 4-[(BENZYLOXY)METHYL]ANILIN	20
2.3 4,4'-(OXYDIMETHANDIYL)ANILIN	21
3 DERIVÁTY ADAMANTANU S METHOXYARYLOVOU SKUPINOU NA PRVNÍM UHLÍKU	22
3.1 4-(((ADAMANTAN-1-YL)METHOXY)METHYL)PYRIDINE-2,6- DIKARBOXYLOVÁ KYSELINA	22
3.2 ADAMANTYLMETHYL(ETHYNYL) ETHER	24
II PRAKTICKÁ ČÁST	26
4 PŘÍSTROJE A VYBAVENÍ	27
5 SUPRAMOLEKULÁRNÍ SYSTÉMY	28
6 PŘÍPRAVA 1-(BROMMETHYL)ADAMANTANU	30
6.1 REDUKCE ADAMANTAN-1-KARBOXYLOVÉ KYSELINY	30
6.2 BROMACE 1-ADAMANTYLMETHANOLU	31
7 PŘÍPRAVA (5-NITROBENZEN-1,3-DIYL)DIMETHANOLU	32
8 SYNTÉZA 1,3-BIS(METHOXYADAMANTYLMETHYL)-5- NITROBENZENU	34
III VÝSLEDKY A DISKUZE	37
9 PŘÍPRAVA 1-(BROMMETHYL)ADAMANTANU	38
10 PŘÍPRAVA (5-NITROBENZEN-1,3-DIYL)DIMETHANOLU	40
11 PŘÍPRAVA 1,3-BIS(METHOXYADAMANTYLMETHYL)-5- NITROBENZENU	47
12 PŘÍPRAVA 1,3-BIS(METHOXYADAMANTYLMETHYL)-5- AMINO BENZENU	52
ZÁVĚR	53
SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	54
SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK	58
SEZNAM OBRÁZKŮ	59
SEZNAM TABULEK	60

ÚVOD

Supramolekulární chemie je dynamicky se rozvíjející obor chemie, díky jejíž principům funguje spousta věcí okolo nás. Kdyby měl být zvolen jeden příklad za všechny, není třeba váhat s odpovědí a můžeme hned určit DNA. Právě její specifická nadmolekulární struktura dvojité šroubovice existuje díky principům supramolekulární chemie. Tento příklad však není jediným, který má reálné využití. Skutečnosti, kterými se tento obor zabývá, hrají klíčovou roli např. při technologii tzv. chytrých materiálů, jejichž vlastnosti se mění s okolními podmínkami¹, nebo katalýze.² Přesto je ale asi tou nejprogresivnější oblastí, kde se tyto principy uplatňují, medicína. Zde vystupují zejména při dopravě léčivé látky z místa podání na dané místo účinku.³ Cíl této práce, syntéza nové hostitelské molekuly pro supramolekulární komplex, byl vybrán z toho důvodu, že se touto vědeckou oblastí zabývá Ústav chemie na Fakultě technologické, UTB ve Zlíně, na němž byla tato práce provedena.

Vzhledem ke struktuře cílové sloučeniny, v níž zastává důležitou pozici etherová skupina, jsou v teoretické části práce shrnuty poznatky o etherech, ať už z hlediska fyzikálních, či chemických vlastností nebo z hlediska jejich přípravy. Dále se zmiňuji o derivátech anilinu a adamantanu, ve kterých vystupuje etherová skupina analogickým způsobem, jako právě v cílové sloučenině. I u nich byla mým primárním zájmem jejich syntéza.

V začátku praktické části stručně nastiňuji možné podoby inkluzních komplexů, v nichž by se mohla cílová sloučenina vyskytovat. Dále v experimentální části figuruje deskripce syntézy nezbytných prekurzorů pro syntézu finální látky. Konkrétně se jedná o popis syntézy 1-(brommethyl)adamantanu, (5-nitrobenzen-1,3-diyl)dimethanolu a 1,3-bis(methoxyadamantylmethyl)-5-nitrobenzenu.

I. TEORETICKÁ ČÁST

1 Ethers

1.1 Obecné a fyzikální vlastnosti

Ethers jsou látky, v jejichž vzorci vystupuje bifunkční skupina $-O-$, obecný vzorec etherů je pak $R-O-R$. Uhlovodíkové zbytky, jež jsou na etherovou skupinu navázány mohou být stejné, pak hovoříme o jednoduchých etherech (např. diethylether), anebo různé a tyto sloučeniny pak označujeme jako smíšené ethers (např. methyl(ethyl)ether).⁴ Z hlediska fyzikálního se dá o etherech říci, že nevynikají velkou teplotní stabilitou, ba naopak většina běžně používaných, lehčích etherů je silně těkavá.⁵ Zejména při porovnání s alkoholy, jež jsou vzhledem k etherům izomerní, lze pozorovat velké rozdíly mezi teplotami varu. Důvodem těchto rozdílů je neschopnost etherů tvořit vodíkové můstky.⁶ Jak je vidno v **Tabulce 1**, rozdíl mezi teplotami varu mezi analogickými ethers a alkoholy (co se týká molekulové hmotnosti) klesá s délkou uhlíkového řetězce, jenž v dané sloučenině figuruje. Tento trend je důsledkem vzrůstajícího množství Van der Waalsových interakcí mezi řetězci na úkor vodíkových můstků.⁶

Tabulka 1: Tabulka znázorňující pokles rozdílu teplot varu mezi izomerními ethers a alkoholy v závislosti na délce uhlíkového řetězce ^{7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14}

Alkohol	Teplota varu [°C]	Ether	Teplota varu [°C]	Rozdíl v teplotách varu [°C]
Ethanol	78	Dimethylether	-24	102
Propan-1-ol	97	Ethyl(methyl)ether	8	89
Butan-1-ol	118	Diethylether	35	83
Pentan-1-ol	138	Ethyl(propyl)ether	64	74

Při manipulaci s těkavými ethery musíme brát v potaz jejich silnou výbušnost a hořlavost. Tyto vlastnosti jsou dány nízkým bodem vzplanutí, jak je znázorněno v **Tabulce 2**. Všechny z uvedených látek spadají do I. třídy nebezpečnosti, která je určena pro látky s bodem vzplanutí do hodnoty 21 °C.¹⁸

Tabulka 2: Body vzplanutí a třídy nebezpečnosti významných etherů^{11, 12, 13, 15, 16, 17}

Látka	Bod vzplanutí [°C]	Třída nebezpečnosti
Dimethylether	-41	I.
Methyl(ethyl)ether	-37	
Diethylether	-45	
Oxiran	-20	
Dioxan	12	
Tetrahydrofuran	-14	

Co se týká rozpustnosti ve vodě, je tato vlastnost u etherů limitována.⁵ Ethery, které ve svém řetězci obsahují maximálně tři uhlíky, ve vodě rozpustné jsou a to proto, že jsou schopny s molekulami vody vytvářet vodíkové můstky, konkrétně pak na volných elektronových párech vyskytujících se u atomu kyslíku. Jak již bylo naznačeno, rozpustnost klesá s počtem uhlíků, jež se v daném etheru vyskytují a to právě díky nižší četnosti mezimolekulárních interakcí mezi etherovou skupinou a vodíky v molekulách vody. Výrazně lépe rozpustné jsou ethery v méně polárních látkách, jako jsou třeba alkoholy, aceton nebo benzen. To souvisí s polaritou samotných etherů, ty jsou lehce polární. Více, než podobné alkyly, ale určitě méně, než podobné alkoholy, estery nebo amidy. Cyklické ethery jako tetrahydrofuran, dioxan či oxiran jsou s vodou plně mísitelné a to kvůli tomu, že kyslík, který se podílí na tvorbě vodíkových můstků, je v těchto látkách výrazně méně krytý okolními atomy.⁶

1.2 Chemické vlastnosti a reaktivita

Co se týká vlastností chemických, etherový kyslík disponuje dvěma neváznými elektronovými páry, a proto ethery spadají do kategorie zásad, ať už dle teorie Lewisovy, nebo Brønsted-Lowryho.^{6, 22, 23} Reakčním centrem je buď samotná etherová skupina, na kterou působí elektrofil, nebo uhlík vyskytující se vedle etherové skupiny, který je náchylný vůči nukleofilním substitucím, ať už S_N1, či S_N2.¹⁹ Ethery samotné jsou slabými nukle-

ofilními činidly.⁶ S kyselinami, Lewisovskými (BF_3) a Brönsted-Lowryho (HCl), pak reagují následujícím způsobem:

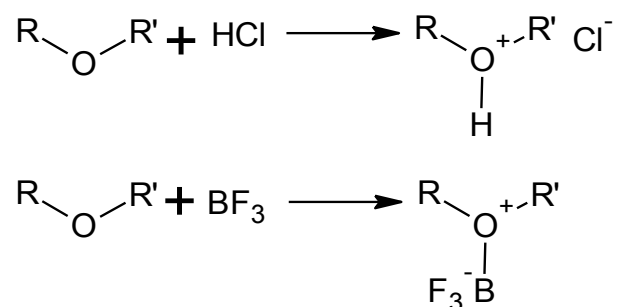


Schéma 1: Reakce etherů s Brönsted-Lowryho a Lewisovskými kyselinami⁶

Jak je tedy vidno, při první reakci získáváme oxoniovou sůl, konkrétně dialkyloxonium chlorid, kdežto ve druhém případě je produktem koordinační sloučenina bortrifluoridetherát.

Při iontových reakcích ethery vystupují jako nukleofilní činidla a při alkylosti z nich získáváme trialkyloxoniové soli, významná alkylační činidla.⁶

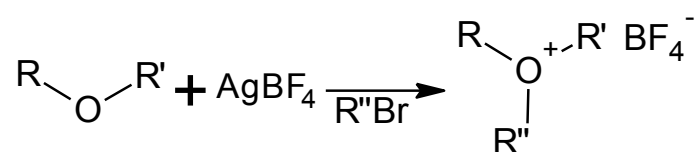


Schéma 2: Reakční schéma alkylace etherů

Další reakcí, o které je vhodné se zmínit je štěpení etherů kyselinami. Při štěpení etherů Brönsted-Lowryho kyselinami, čili těmi, které mají odštěpitelný, kyselý vodík²², získáme dva produkty, haloalkan a alkohol (viz. **Schéma 3**). Tato reakce probíhá na základě mechanismu bimolekulární nukleofilní substituce $\text{S}_{\text{N}}2$.⁶

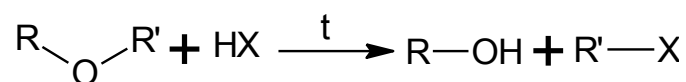
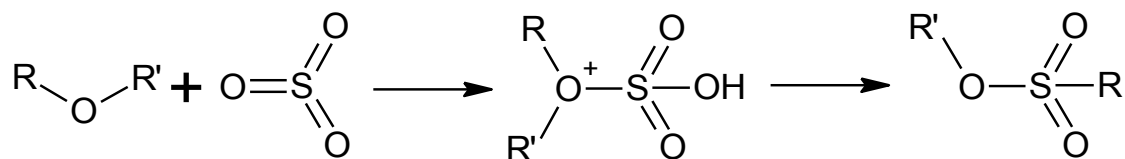
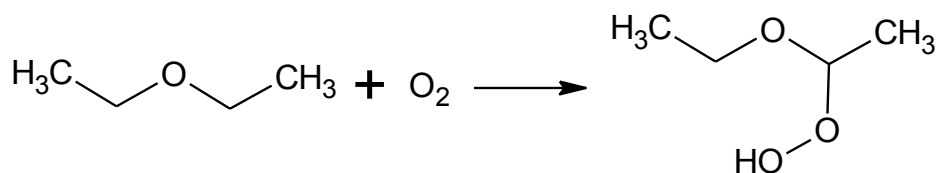


Schéma 3: Štěpení etheru Brönsted-Lowryho kyselinou

Ethery však lze štěpit i Lewisovskými kyselinami, těmi, které nemohou poskytnout vodík, ale mohou akceptovat elektronový pár.²³ Nejrozšířenější reakcí tohoto typu je štěpení etheru oxidem sírovým za vzniku dialkylsulfátu (viz. **Schéma 4**).⁵

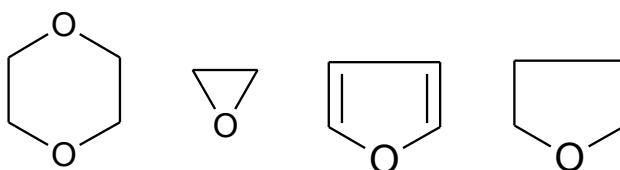
**Schéma 4:** Štěpení etherů Lewisovskou kyselinou

Ethery podléhají i oxidaci a to za vzniku hydrogenperoxidové skupiny na sp^3 uhlíku. Reakční schéma bude uvedeno na příkladu oxidace diethyletheru.²⁴

**Schéma 5:** Oxidace diethyletheru

1.2.1 Cyklické ethery

Strukturně zajímavým druhem etherů jsou ethery cyklické, např. dioxan, oxiran, furan, či tetrahydrofuran. Reakce, kterým cyklické ethery podléhají a samotná reaktivita těchto látek se ale nijak dramaticky neliší od etherů lineárních. Výjimku však tvoří oxiran. Ten se oproti většině ostatních cyklických etherů vymyká tím, že jeho kruh obsahuje jen tři členy. Vazby mezi jednotlivými molekulami jsou tedy v tomto kruhu silně napjaté a tak jsou reakce oxiranu doprovázeny snahou o vytvoření acyklické sloučeniny, která je stabilnější. Zvýšená tendence otevírat kruh má u oxiranu za následek zvětšenou reaktivitu.⁶

**Obrázek 1:** Strukturální vzorce některých cyklických etherů.

Zprava: dioxan, oxiran, furan, tetrahydrofuran

Jednou z reakcí, již oxiran za vyšší teploty podléhá, je izomerace, kdy vzniká acetaldehyd.²⁰

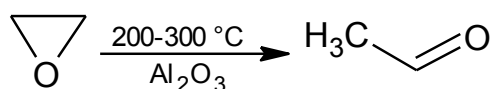


Schéma 6: Reakční schéma izomerace oxiranu

Štěpením oxiranu je možné získat spoustu derivátů, jako třeba alkoholy, či kyseliny. Samotné štěpení probíhá při reakci s vodou za vyšší teploty, přičemž je možné tuto hydrolyzu katalyzovat a to jak zásadami, tak i kyselinami. Nejvyšší efektivity (až 90%) tato reakce dosahuje při výrazném nadbytku vody při neutrálním, či lehce kyselém pH.⁶ Tato reakce je z průmyslového hlediska dosti významná, neboť ethylenglykol má velmi širokou oblast využití, ať už jako součást chladících kapalin, nebo jako výchozí látka při výrobě polyesterových vláken. Každý rok se takto vyrobí zhruba 7 milionů tun ethylenglykolu.²¹

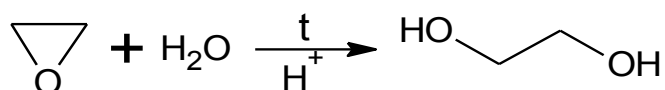


Schéma 7: Reakční schéma hydrolyzy oxiranu

Reaktivita oxiranu je určitě zajímavým tématem, kterému by se dalo věnovat ještě několik stran, z hlediska této práce by to však bylo značné odbočení mimo žádaný záběr. Z dalších mnoha reakcí oxiranu zmíním např. výrobu triethanolaminu²⁵, dioxanu²⁶, či ethanolu²⁶.

1.3 Syntéza etherů

Metod přípravy etherů je celá řada. Jedná se o alkylation alkoholátů, resp. fenolátů v případě přípravy cyklických etherů; dehydrataci alkoholů; adici alkoholů na alkeny, či alkyeny a nukleofilní substituci, známou jako Williamsonova syntéza.⁶ Průmyslově nejrozšířenější metodou přípravy etherů je právě Williamsonova syntéza⁶, reakce patřící do třídy nukleofilní substituce druhého řádu, S_N2. Při této reakci využíváme jako výchozí látku alkoholát, resp. fenolát sodný, který jsme získali reakcí alkoholu se sodíkem, potažmo reakcí fenolu s hydroxidem sodným. Fakt, že k přípravě fenolátů stačí hydroxidy a dokonce i uhličitany, kdežto k přípravě alkoholátů je nutné zapojit alkalický kov, je způsoben kladným mezomerním efektem u fenolátů, který má za následek vyšší reaktivitu sloučeniny.²³ Příprava těchto látek je demonstrována na příkladu fenolu a ethanolu v **Schématu 8**.

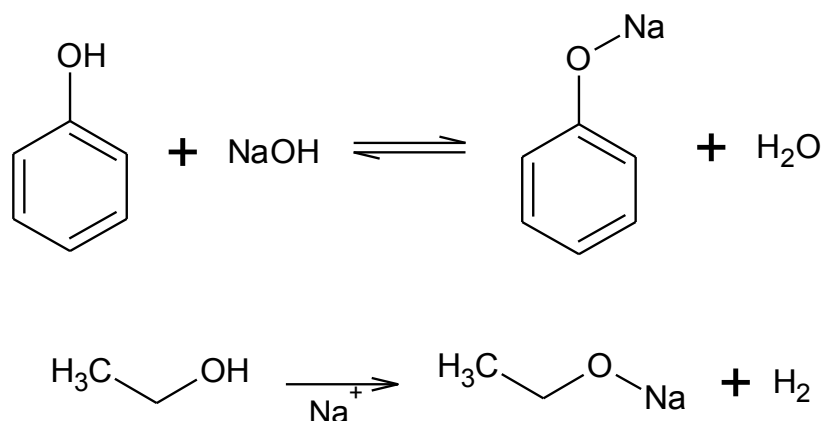


Schéma 8: Příprava fenolátu a ethanolátu sodného, látek potřebných pro Williamsonovu syntézu

Samotná Williamsonova syntéza je, jak bylo výše zmíněno, reakce třídy $\text{S}_{\text{N}}2$, konkrétně se jedná o nukleofilní substituci halogenderivátu alkoholátem/fenolátem. V příkladu zobrazeném ve **Schématu 9** je uvedena syntéza ethyl(methyl)etheru z ethanolátu sodného a methylodidu.⁵

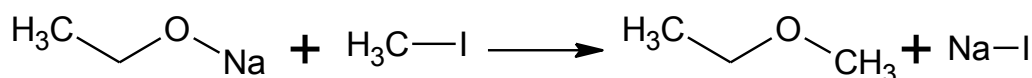


Schéma 9: Williamsonova syntéza ethyl(methyl)etheru

Další z možností syntézy etherů je dehydratace alkoholů kyselinou sírovou. Těto metody se s oblibou využívá při přípravě diethyletheru (**Schéma 10**) a dalších nižších symetrických etherů.⁶

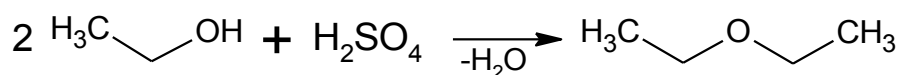


Schéma 10: Dehydratace ethanolu kyselinou sírovou za vzniku diethyletheru

Etery je také možno připravit adicí alkoholů na alkeny, či alkyny. Při adici na alkeny je tato reakce znovu katalyzována kyselinou sírovou (**Schéma 11**), kdežto adice na alkyny je katalyzována hydroxidem draselným (**Schéma 12**).⁶

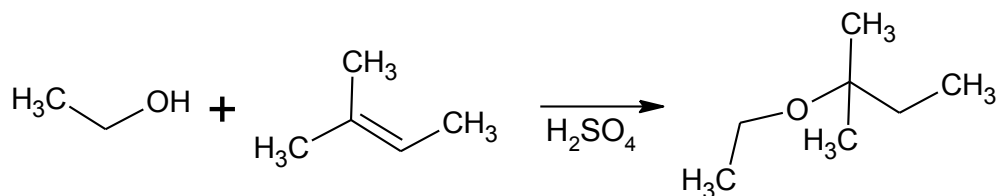


Schéma 11: Adice ethanolu na 2-methylbut-2-en za vzniku 2-ethoxy-2-methylbutanu

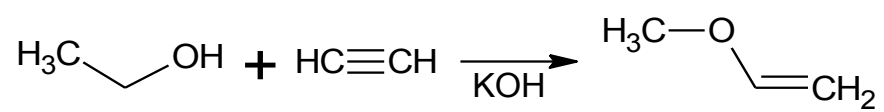


Schéma 12: Adice ethanolu na ethyn za vzniku ethenyl(methyl)etheru

2 Aromatické aminy

Aromatické aminy jsou takové látky, jejichž aminová skupina NH_2 je navázána na aromatické jádro. Podobně jako u alifatických aminů je centrem reaktivity těchto sloučenin volný elektronový pár na dusíku. Jedná se také o dobrá nukleofilní činidla. Acidobazické vlastnosti aromatických aminů se odvíjí jednak od počtu (tedy zda se jedná o primární, sekundární, či terciární amin) a podoby uhlovodíkových zbytků navázaných na dusík, ale také od přítomnosti ostatních substituentů na aromatickém jádru. Obecně se však dá tvrdit, že pH aromatických aminů je nižší (méně zásadité), než u aminů alifatických. Tato vlastnost je způsobena tím, že volný elektronový pár na dusíku působí v rámci systému konjugovaných vazeb v benzenovém jádře. Další z významných vlastností těchto látek je nízká odolnost vůči oxidaci, přičemž oxidace může probíhat jak na aminoskupině, tak na benzenovém jádře.⁶ Mezi nejvýznamnější a nejznámější zástupce patří anilin (výroba barviv, léčiv, polyuretanů)²⁷, methyldianilin (výroba polyuretanů, součást epoxidových pryskyřic)²⁸, kyselina para-aminobenzoová (játra, kvasinky, melasa, výroba azobarviv)²⁹, či luminol (forenzika – detekce krevních skvrn).³⁰

2.1 Aromatické aminy s methoxyarylovou skupinou v poloze para

Syntéza etherů anilinu je ve většině případů složena ze dvou kroků a stejným způsobem byl navržen postup i v mé práci. Obecným postupem je zpravidla nejprve uskutečnění reakce, jíž chceme dosáhnout navázání etherové skupiny na takový derivát, ve kterém nevystupuje aminoskupina, ale např. nitroskupina, nitrilová skupina nebo například i halogen a v následné druhé reakci je cílem nahradit onu funkční skupinu, popř. atom námi požadovanou aminoskupinou. Důvodem, proč se využívá tohoto postupu a ne přímé alkylace amoniaku, je náročná kontrola nad stupněm alkylace.³¹ Nově vzniklý primární amin je totiž silnějším nukleofilem a docházelo by tedy k tvorbě sekundárních a terciárních aminů. Reakcí prvního typu je nepřeberné množství a jejich podstata a průběh se liší na základě daného produktu. Chemická podstata druhé reakce se odvíjí od podoby prekurzoru, záleží pochopitelně na konkrétní funkční skupině, která v prekurzoru vystupuje, např. když je onou funkční skupinou nitroskupina, reakcí pro získání anilinového derivátu je redukce. Jedním z těchto případů je i poslední plánovaný krok v rámci syntézy cílové sloučeniny této práce.

V následujících kapitolách budou uvedeny příklady syntéz některých anilinových derivátů, ve kterých figuruje etherová skupina obdobně, jako v cílové látce celé práce.

2.2 4-[(benzyloxy)methyl]anilin

Cílem první části přípravy této sloučeniny je získání meziprojektu. Tímto meziprojektu je benzyl(4-chlorobenzyl) ether. Reakci, ve které vzniká tato látka, popisuje ve své práci Suzuki³² a probíhá následovně. K suspenzi bezvodého tin(II) trifluoromethansulfonátu (104,2 mg; 0,25 mmol) a benzyloxy-trimethylsilanu (90,2 mg; 0,50 mmol) v acetonitrilu je přidán benzaldehyd ethylen acetal (37,5 mg; 0,25 mmol) a allyltrimethylsilan (40,0 mg; 0,35 mmol). Po uplynutí této doby je reakční směs zneutralizována nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a organické podíly jsou vyextrahovány do dichlormethanu. Dichlormethanový roztok je poté ještě promyt brinem a vysušen síranem sodným. Po odpaření rozpouštědla je získán požadovaný produkt, benzyl 4-chlorobenzyl ether, o výtěžku 93%.

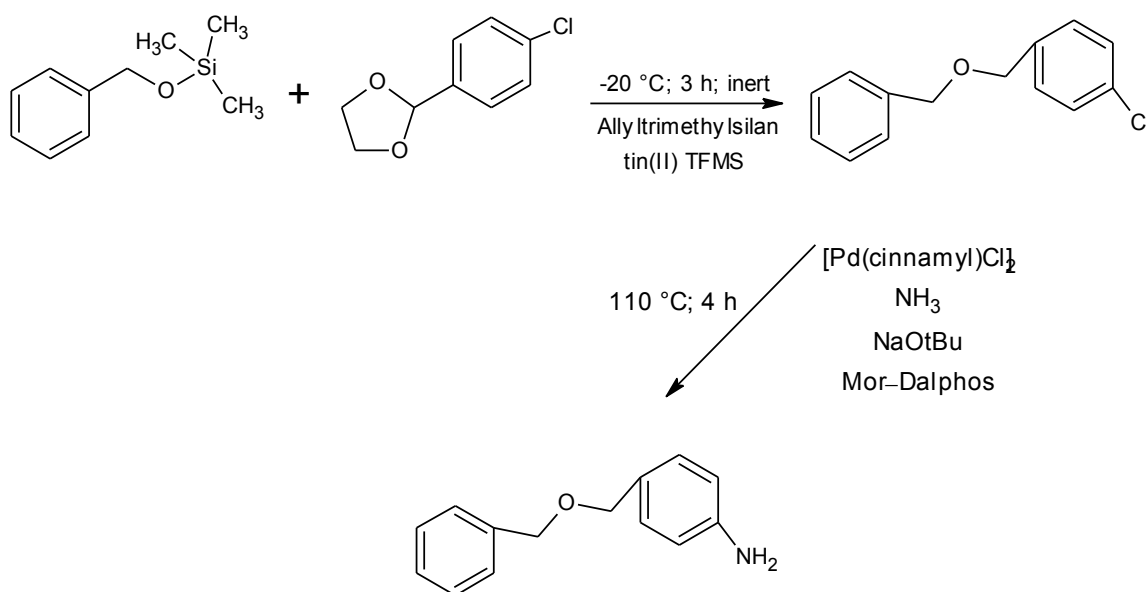


Schéma 13: Reakční schéma přípravy 4-[(benzyloxy)methyl]anilinu

Ve druhé části reakce dochází k záměně chlóru, který je navázán na prvním uhlíku, za aminoskupinu. Tato záměna se provádí cross-couplingovou reakcí katalyzovanou kovovými komplexy. Tato reakce probíhá ve třech krocích: oxidativní adice, transmetalace a redukční eliminace. Bohužel reaktivita chlóru v tomto případě není, oproti např. jiným halogenům (I, Br), vysoká. Dalším případným úskalím při tomto typu reakce je výběr správného metalokovového komplexu, kvůli velmi široké škále komplexů na bázi Ni a Pd.

Pro tuto reakci byl jako katalyzátor zvolen $[\text{Pd}(\text{cinnamyl})\text{Cl}]_2$. Ten se v množství 0,15 mol přidá k 1,00 molu výchozí látky, společně s 3 moly amoniaku, 2 moly NaOtBu a 0,75 mol di(1-adamantyl)-2-morfolinofenylfosfanu, také známým pod názvem MorDalphos.³³

2.3 4,4'-(oxydimethandiyl)anilin

Při přípravě této látky vycházíme z bis(4-nitrobenzyl) etheru, komerčně dostupné látky, tudíž odpadá nutnost získání meziprojektu a provádění dvou reakcí. Samotná reakce je poměrně jednoduchá redukce.³⁴ Výchozí látka o navážce 10 g je redukována 9 ml 100% hydrátem hydrazinu a 5ml 95% ethanolu. Jako redukční činidlo je přidán Raneyův nikl. Reakční nádoba je pak intenzivně promíchávána. Celá reakce je ukončena poté, co se v reakční směsi vysráží žlutá olejovitá kapalina. V tomto bodě je reakční směs zhydrolyzována a mrazem se získají krystalky 4,4'-(oxydimethandiyl) anilinu. Výtěžek této reakce není nijak vysoký, pohybuje se kolem 65%.

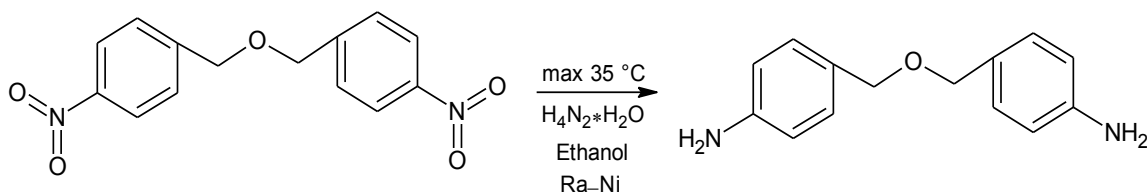
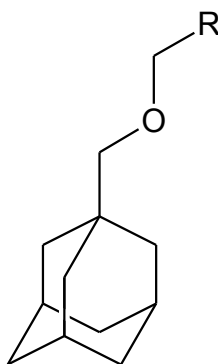


Schéma 14: Reakční schéma redukce bis(4-nitrobenzyl) etheru

3 Deriváty adamantanu s methoxyarylovou skupinou na prvním uhlíku

Třetí pasáž teoretické části této bakalářské práce je věnována syntéze takových derivátů adamantanu, ve kterých vystupuje, podobně jako v konečné sloučenině celé práce, etherová skupina, na níž je z jedné strany navázán adamantylmethyl a ze strany druhé methylen a jakýkoliv jiný zbytek (**Obrázek 2**).



Obrázek 2: Obecný vzorec sloučenin, jejichž syntéza je znázorněna v této kapitole

Mnohé deriváty adamantanu a to nejen ty, ve kterých vystupuje etherová skupina, jsou buď využívány jako terapeutika nebo jsou díky své biologické aktivitě zatím jen předmětem dalšího zkoumání. Biologická aktivita, jíž mohou adamantanové deriváty disponovat, je různorodá a paleta konečného využití je skutečně pestrá. Může se jednat o účinek antibakteriální, antimikrobiální, ale i antirevmatický, či antidiabetikální aj. Druhou častou výzkumnou oblastí, ve které budou následující látky figurovat, je objasňování mechanismů a prohlubování znalostí o konkrétních syntézách, či katalýzách.³⁵

3.1 4-(((adamantan-1-yl)methoxy)methyl)pyridine-2,6-dikarboxylová kyselina

Jedním ze zajímavých adamantanových derivátů, ve kterém je zakomponována etherová skupina je 4-(((adamantan-1-yl)methoxy)methyl)pyridine-2,6-dikarboxylová kyselina. Tento derivát je prekurzorem vanadového komplexu, jehož syntézu i využití blíže specifikuje Schmidt A. a kol.³⁶ Hlavním cílem práce, ve které syntéza této látky figuruje, je studie katalytického chování vanadových komplexů v rámci selektivní dehydroperoxidace cyklohexyl hydroperoxidu na keton. Syntéza této dikarboxylové kyseliny je pak poslední reakcí před syntézou jednoho ze zkoumaných vanadových komplexů.

Samotná příprava pak vychází z 1-adamantylmethanolu, konkrétně následujícím způsobem: Ze všeho nejdříve se nechá rozpustit $(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2\text{O}$ (462 μl , 2,75 mmol) v suchém dichlormetanu a tento roztok se nechá zchladit na teplotu 0 °C. V dalším množství suchého dichlormetanu se rozpustí další dva reaktanty, dimethyl 4-(hydroxymethyl)pyridin-2,6-dikarboxylát (444 mg, 1,97 mmol) a triethylamin (246 μl , 1,76 mmol). Po tomto kroku se nechá reakční směs za stálého míchání pomalu dojít na pokojovou teplotu, v níž bude míchána po další jednu hodinu. Po uplynutí jedné hodiny do této reakce vstupuje již dříve zmíněný 1-adamantylmethanol, konkrétně v navážce 6,74 g (41,60 mmol), znovu rozpuštěný v suchém dichlormetanu. Reakční směs je míchána dalších 40 minut, po jejichž uplynutí je do baňky znovu vpraven triethylamin (1,57 ml, 11,30 mmol). Takto upravená reakční směs se nechá za stálého míchání reagovat přes noc a následující den je z baňky odpařeno rozpouštědlo. Pozůstatek po odpaření je následně rozpuštěn ve 100 ml vody a vytřepán do n-hexanu. Směs s n-hexanem se poté nechá znovu odpařit a bílá pevná látka, jež v baňce zůstala, je smíchána s roztokem KOH (8,5 g) v metanolu. Reakční směs je za pokojové teploty míchána další hodinu a po této operaci je znovu odpařeno rozpouštědlo. Pevná látka, která v reakční baňce po odpaření rozpouštědla zůstala, je smíchána se 150 ml 2M roztoku NaOH a 150 ml ethyl-acetátu. Směs je intenzivně míchána po dobu desíti minut, načež je extrahována do ethyl-acetátu. Do zbylé vodní fáze je pro získání všech organických podílů přidán dichlormetan, nato se provede korekce pH na hodnotu 3 a směs je vytřepána do dichlormetanu. Roztok dichlormetanu se zkombinuje s dříve získaným roztokem ethyl-acetátu, vysuší MgSO_4 a finálním odpařením obou rozpouštědel se získá v poměrně mizerném podílu 25% bílá pevná látka, požadovaná 4-(((adamantan-1-yl)methoxy)methyl)pyridin-2,6-dikarboxylová kyselina (170 mg, 0,49 mmol).

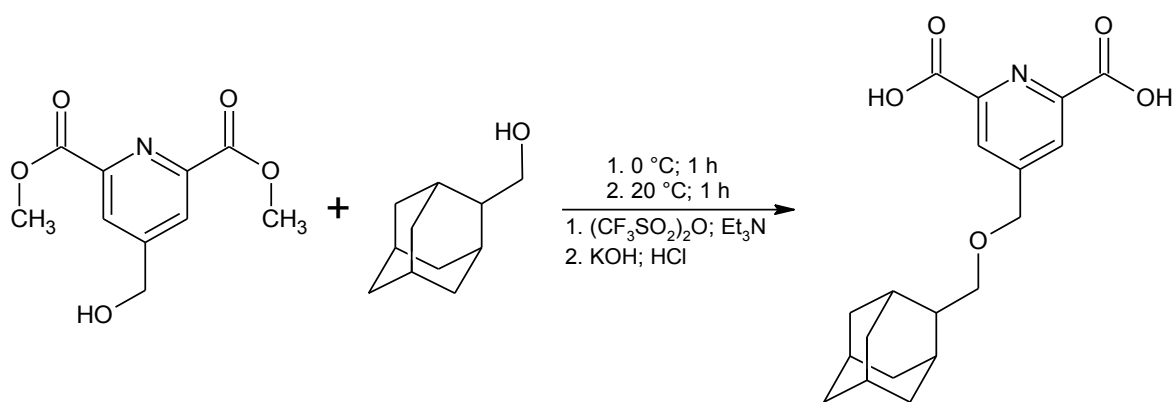


Schéma 15: Reakční schéma syntézy 4-(((adamantan-1-yl)methoxy)methyl)pyridine-2,6-dikarboxylové kyseliny

Jak je z postupu syntézy zřejmé, jedná se o poměrně náročnou reakci, ať už využitím širokého spektra sloučenin a rozpouštědel, či časovou náročností. Když se k tomu navíc přidá i nízký výtěžek reakce, lze dojít k názoru, že celková efektivita této reakce není valná. V práci, ve které reakce figuruje, je však tento krok zcela klíčový a zatím není známa jiná cesta, po které by se mohl vznik 4-(((adamantan-1-yl)methoxy)methyl)pyridine-2,6-dikarboxylové kyseliny ubírat.

3.2 Adamantylmethyl(ethynyl) ether

Syntézou sloučenin, ve kterých vystupuje etherová skupina a na ni navázaný adamantylmethyl se ve své práci zabývá i Sharma S. a kol.³⁷ I zde je látkou, od níž veškeré reakce začínají, 1-adamantylmethanol, cílem uvedené reakce je pak získání adamantylmethyl(ethynyl) etheru. Ten v této publikaci zastává významnou roli. Je totiž jedním z ligandů, který je později navázán na 6-triazolyl-2,3,6-trideoxy hex-2-enopyranosid-4-ulozu, látku, která je styčným bodem a centrem celé práce. Nedá se říct, že by však byl jen jedním z mnoha ligandů, který byl v rámci tohoto výzkumu syntetizován. Ba naopak, právě sloučenina, v níž figuroval, se projevovala nejslibněji vzhledem k in vitro pokusům týkajících se aktivity vůči bakteriálním a houbovým patogenním kmenům. Konkrétně při pokusech antifungální aktivity vůči nejčastějším kmenům plísní vykazovala dokonce leckdy lepší výsledky, než některé látky, jež jsou obsažené v běžně dostupných medikamentech (Clotrimazol, Flucanazol). Její využití v oblasti léčiv by tedy mohlo být předmětem dalších zkoumání.

Reakce začíná rozpuštěním již zmíněného 1-adamantylmethanolu (997,56 mg; 6,0 mmol) v bezvodém tetrahydrofuranu a po zchlazení na 0 °C, přidáním hydridu sodného (100,80 mg; 4,2 mmol). Po kompletním uvolnění vodíku je na čas přidat skutečně velmi malé množství katalyzátoru, jímž je iodid tetrabutylammonný a druhý reagent, propargyl bromid (1,3 ml; 14,4 mmol). Následně je směs ponechána ladem k plynulému dosažení pokojové teploty a míchána po 24 hodin, načež je zalita ledovou vodou a promíchávána dalších 15 minut. Tímto krokem je reakce ukončena, je však nezbytné reakční směs ještě vyextrahovat do ethyl-acetátu, organický podíl vysušit, evaporovat rozpouštědlo a získanou látku vyčistit kolonovou chromatografií. Celkový výtěžek adamantylmethyl(ethynyl) etheru se pohybuje kolem pouhopouhých 8%, tj. při zadaných navážkách 101,53 mg, resp. 0,4978 mmol.

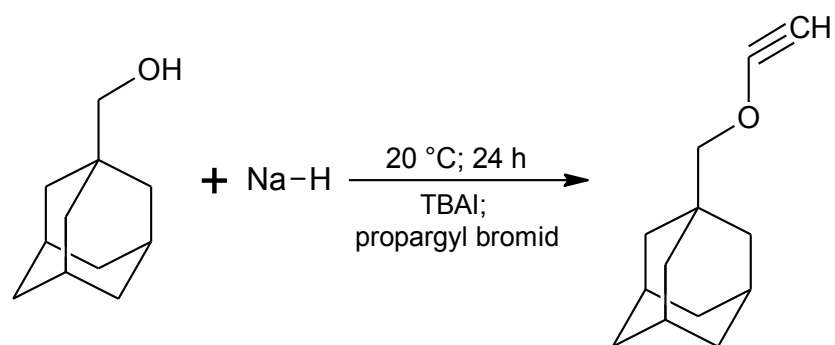


Schéma 16: Reakční schéma syntézy adamantylmethyl(ethenyl) etheru

II. PRAKTICKÁ ČÁST

4 Přístroje a vybavení

Teploty tání, jež jsou v rámci této práce uvedeny, byly naměřeny na bodotávku Büchi Melting Point B-540 a nejsou korigovány. TLC, která byla využívána pro orientační analýzu jednotlivých sloučenin, byla prováděna na deskách Alugram Sil G/UV₂₅₄. Tyto desky vyrobila firma Macherey-Nagel. Mobilní fáze byla směs petrolether/ethyl-acetát (5:3). Kvantitativní analýza reakčních směsí byla provedena na plynovém chromatografu s hmotnostní detekcí Shimadzu GCMS-QP2010. Ve výpisech signálů z hmotnostních spekter jsou uvedeny hodnoty signálů s relativním zastoupením nejméně 5%, krom molekulových iontů. Hodnoty intenzit fragmentů jsou uvedeny v závorce za hodnotou m/z . ¹H NMR spektra byla měřena na přístroji Bruker Avance 300 při frekvenci 300,13 MHz. Jako interní standard bylo používáno rozpouštědlo δ (reziduální CHCl₃)=7,27 ppm.

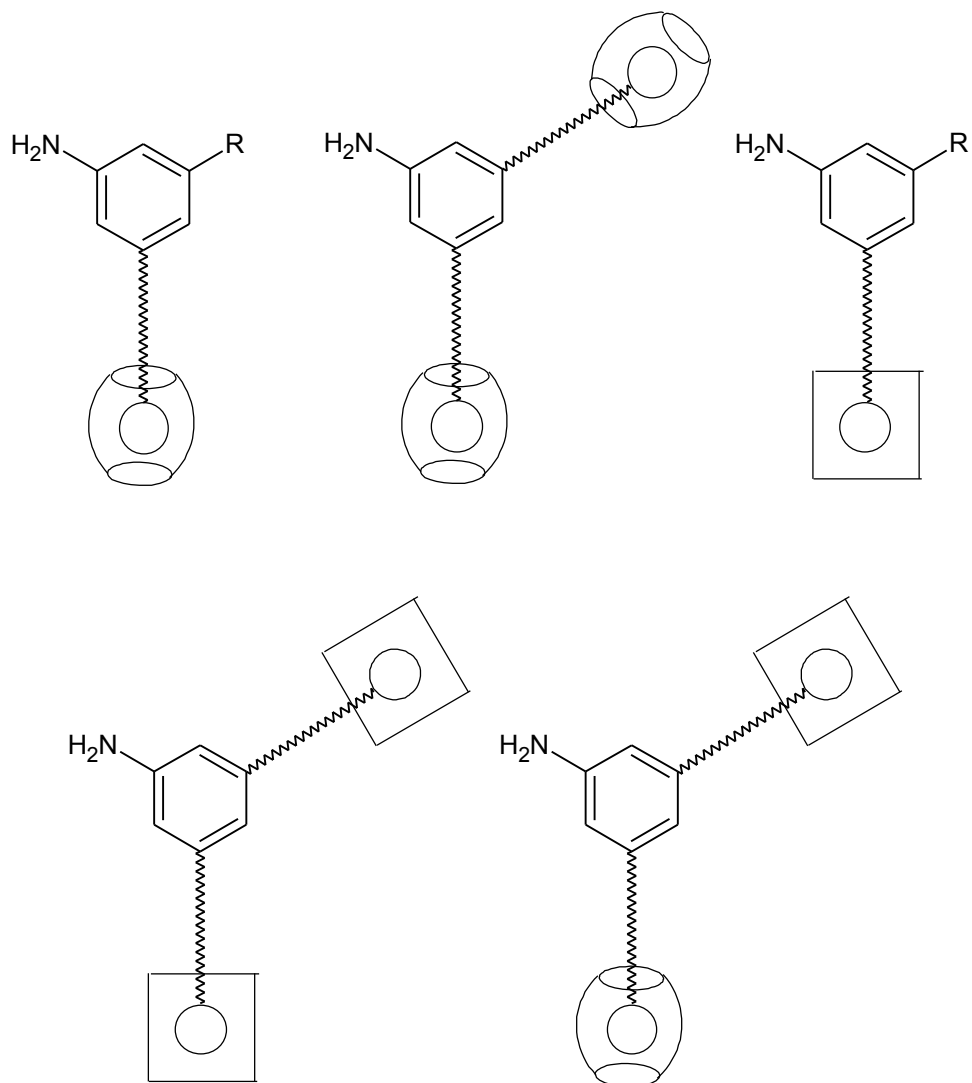
Výchozí látky, adamantan-1-karboxylová kyselina, 5-nitroisofthalová kyselina a všechna použitá rozpouštědla a činidla byly získány z komerčních zdrojů (adamantan-1-karboxylová kyselina – Sigma Aldrich; 5-nitroisofthalová kyselina – Alfa Aesar) bez dalších úprav.

5 Supramolekulární systémy

Jak je uvedeno již v názvu celé práce, tato sloučenina je syntetizována pro supramolekulární systémy, konkrétně pro inkluzní komplexy. Ty jsou tvořeny dvěma, či více molekulami, jejichž vzájemná nadmolekulární struktura je definována pomocí nekovalentních interakcí. Těmito interakcemi jsou vodíkové můstky, iontové vazby, van der Waalsovy síly a hydrofobní interakce. Dvěma základními typy molekul vystupujících v inkluzním komplexu jsou molekula host (hostitelská) a molekula guest (hostující). Host molekula bývá většinou větší a je schopna do svého středu pojmout menší guest molekulu. Mezi takové látky patří např. cucurbit[n]urily, nebo α , β , a γ cyklodextrin.³⁸ Právě nad těmito host molekulami uvažujeme při vytváření inkluzních komplexů, ve kterých by vystupoval jako guest molekula 1,3-bis(methoxyadamantylmethyl)-5-aminobenzen. Schématické ukázky podoby těchto komplexů můžete vidět na **Obrázku 3**.

Guest molekulami mohou být i polymerní látky. Tvorbou inkluzních komplexů, ve kterých figurují makromolekuly jako guest molekuly se ve své práci zabýval Harada.^{39, 40} Ten zkoumal takové komplexy, jejichž host molekulou jsou cyklodextriny. Zajímavým poznatkem je, že ne všechny polymery se mohou účastnit tvorby komplexů se všemi třemi typy cyklodextrinů (α , β , γ). Tyto typy se vzájemně liší počtem glukózových zbytků (6, 7, 8) v prstenci a tedy i velikostí kavity, již pro inkluzní komplex vytváří.

Harada se zabýval také přípravou supramolekulárních hydrogelů, látek schopných zadržet vodu.^{41, 42} Touto schopností disponují na základě povrchového napětí a kapilárního efektu. Tyto hydrogely se dělí do dvou skupin, na základě toho, jaká část polymerního řetězce je zabudována do kavity. Hydrogely první skupiny jsou tvořeny polypseudorotaxany nasunutím makrocyclické molekuly (host) na samotný polymerní řetězec. V hydrogelech druhé skupiny figuruje inkluzní komplex na bočních řetězcích polymeru.



Obrázek 3: Schématické znázornění návrhu podoby inkluzních komplexů s využitím 1,3-bis(methoxyadamantylmethyl)-5-aminobenzenu jako guest molekuly. Čtvereček – cyclodextrin; Ovál – cucurbit[n]uril

6 Příprava 1-(brommethyl)adamantanu

Vzhledem k faktu, že jednou z reakcí při syntéze finální látky je nukleofilní substituce typu S_N2 , jejímž produktem je ether, na jehož etherovou skupinu je z jedné strany navázán adamantylmethyl, je nutné syntetizovat výchozí látku této substituce, jíž je právě 1-(brommethyl)adamantan. Příprava této látky proběhla dle dříve popsanych postupů.

6.1 Redukce adamantan-1-karboxylové kyseliny

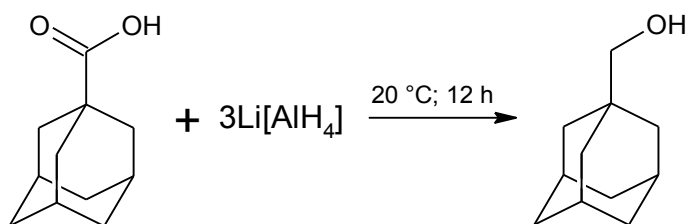


Schéma 17: Reakční schéma redukce adamantan-1-karboxylové kyseliny

Tato reakce již byla dříve zapsána a publikována.⁴³ Ze všeho nejdříve bylo v baňce smícháno 100 ml suchého diethyletheru s pomalu přidávanými 2,6 g (67,2 mmol) Li[AlH₄]. Během nadcházejících dvaceti minut, během kterých byla reakční směs chlazená směsí voda/led pro uvolňování vodíku, bylo do baňky zavedeno 4,0 g (22,2 mmol) adamantan-1-karboxylové kyseliny. Po tomto kroku byla celá suspenze pomalu přivedena na laboratorní teplotu, na níž byla tři hodiny míchána, načež byla refluxována po dobu osmi hodin. Celý tento proces probíhal v inertní atmosféře. Při zpracovávání produktu po ukončení reakce bylo do směsi obezpečně přidáno 7,5 ml H₂O, 7,5 ml NaOH a 22,5 ml H₂O přesně v daném pořadí. Směs vytvořila bezbarvou suspenzi, kterou bylo potřeba přefiltrovat a následně filtrát promýt 1,16 M vodným roztokem K₂CO₃. Vzhledem k promytí vodným roztokem bylo nutné směs vysušit pomocí síranu sodného a následně odpařit rozpouštědlo, čímž byl získán produkt ve formě bílého prášku. Výtěžek reakce byl 85%, množství získaného 1-adamantylmethanolu bylo 3,1g.

GC-MS ($t_R=11,6$ min) $m/z(\%)$: 166 (M^+ , 4); 136 (AdH, 11); 135 (Ad, 100); 107 (9); 93 (18); 91 (6); 81 (5); 79 (18); 77 (5); 67 (9); 55 (5); 41 (6).

6.2 Bromace 1-adamantylmethanolu

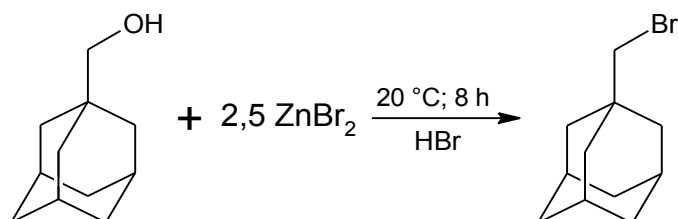


Schéma 18: Reakční schéma bromace 1-adamantylmethanolu

I tato reakce proběhla dle dříve publikovaného postupu.⁴⁴ Do 250 ml baňky s kulatým dnem bylo vpraveno 54,3 ml HBr a následně 10,7 g ZnBr₂ a 3,1 g 1-adamantylmethanolu. ZnBr₂ se v HBr hned rozpustil a bylo možné pozorovat změnu zbarvení roztoku z čiré na tmavě žlutou, až lehce nahnědlou. 1-adamantylmethanol se v roztoku kompletně rozpustil až po zhruba jedné hodině. V průběhu osmihodinového trvání reakce, během níž byl roztok míchán, se v baňce postupně vytvořily dvě fáze, organická a anorganická. Ta organická postupně ztrácela na objemu na úkor vzniku hnědé krystalické krusty na hladině reakční směsi. Tato krusta byla po ukončení reakce rozbita a celá směs byla extrahována do 4x10 ml diethyletheru. Po vyextrahování byl roztok 1-(brommethyl)adamantanu v diethyletheru sušen pomocí Na₂SO₄ a následně odpařen na rotační vakuové odparce. Výsledný produkt měl podobu hnědých krystalů a hmotnost 3,9 g. Výtěžek reakce byl tedy 91%.

GC-MS ($t_R=12,4$ min) m/z (%): 230 ($(^{81}\text{Br}) \text{M}^+$, 1); 228 ($(^{79}\text{Br}) \text{M}^+$, 1); 149 (AdCH₂, 5); 136 (AdH, 11); 135 (Ad, 100); 107 (9); 93 (15); 91 (8); 81 (5); 79 (16); 77 (6); 67 (7); 41 (9).

7 Příprava (5-nitrobenzen-1,3-diyl)dimethanolu

Druhou látkou nezbytnou pro provedení substituce s cílem vytvořit etherovou sloučeninu, která by byla prekurzorem finální látky, je alkohol, konkrétně (5-nitrobenzen-1,3-diyl)dimethanol. Tato látka byla připravena redukcí 5-nitroisofthalové kyseliny. Reakce byla postupně vedena dvěma metodami, tou první opakovaně neúspěšně, tou druhou již úspěšně.

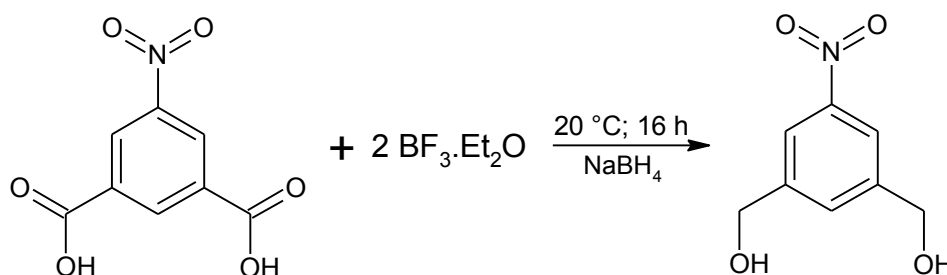


Schéma 19: Reakční schéma první metody redukce 5-nitroisofthalové kyseliny

Zprvu byl (5-nitrobenzen-1,3-diyl)dimethanol syntetizován dle tohoto, dříve publikovaného postupu.⁴⁵ V trojhrdlé baňce byla rozpuštěna 5-nitroisofthalová kyselina (0,3 g; 1,42 mmol) v 10 ml suchého tetrahydrofuranu. Do tohoto roztoku bylo přidáno 0,4 g (2,84 mmol) etherátu fluoridu boritého. Během následující hodiny bylo dále potřeba přidat do baňky tetrahydridoboritan sodný (73,4 mg; 1,94 mmol). Reakční směs byla po celou dobu trvání reakce míchána za pokojové teploty pod ochrannou inertní atmosférou. Po úspěšném smíchání těchto reaktantů byla reakční směs míchána přes noc, načež do ní bylo přidáno 10 ml ethanolu. Pro extrakci do organického rozpouštědla a separaci fází bylo do baňky přidáno 60 ml diethyletheru a 20 ml vody. Celá směs byla důkladně protřepána a organická fáze byla oddělena od anorganické. Do organické fáze bylo na závěr přidáno 30 ml hydrogenuhličitanu sodného pro neutralizaci celého systému. Po této poslední operaci byl roztok předsušen síranem sodným a zbaven rozpouštědla, čímž byl získán (5-nitrobenzen-1,3-diyl)dimethanol.

K této metodě redukce 5-nitroisofthalové kyseliny bylo přistoupeno z důvodu poměrné časové nenáročnosti, možnosti provedení za laboratorní teploty a snadnému zpracování směsi po ukončení reakce. Jak již bylo řečeno výše, tímto způsobem cesta nevedla. Analýza za příčin figuruje v další kapitole.

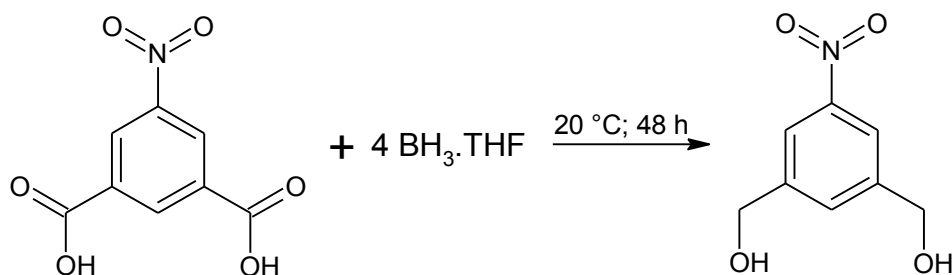


Schéma 20: Reakční schéma druhé metody redukce 5-nitroisofthalové kyseliny

Druhou metodou, jak získat (5-nitrobenzen-1,3-diyl)dimethanol se dříve zabýval Nandre K. P. a kol.⁴⁶ Prvním krokem je vytvoření suspenze 5-nitroisofthalové kyseliny (0,3 g; 1,42 mmol) a 10 ml bezvodého tetrahydrofuranu a její následné zchlazení na 0 °C. Takto zchlazená směs se začne míchat a během následující hodiny se do ní opatrně po kapkách přidá 1M tetrahydrofuranový roztok boranu (0,49 g; 5,69 mmol). Poté se nechá tato směs plynule přejít do laboratorní teploty, při níž je míchána dalších 48 hodin, načež je do ní vpraveno 10 ml vody a celý obsah baňky je zfiltrován. Pevné částice zachycené ve filtru rozpustíme v ethyl acetátu, promyjeme nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a brinem. Oddělíme organickou a anorganickou fází a tu organickou předsušíme síranem sodným a necháme odpařit na rotační vakuové odparce. Tímto získáme nažloutlou krystalickou látku o hmotnosti 0,21 g. Výtěžek reakce byl 96%, teplota tání pak 91-92 °C.

¹H NMR (CDCl₃): δ: 4, 83 (s, 4H, CH₂); 7, 72 (s, 1H, OH); 8,16 (s, 3H; C₆H₃)⁴⁶

8 Syntéza 1,3-bis(methoxyadamantylmethyl)-5-nitrobenzenu

Vzhledem k tomu, že jsme v předchozích krocích získali obě výchozí látky, 1-(brommethyl)adamantan i (5-nitrobenzen-1,3-diyl)dimethanol, mohli jsme přistoupit k samotné syntéze 1,3-bis(methoxyadamantylmethyl)-5-nitrobenzenu, poslednímu meziprojektu při přípravě 1,3-bis(methoxyadamantylmethyl)-5-aminobenzenu.

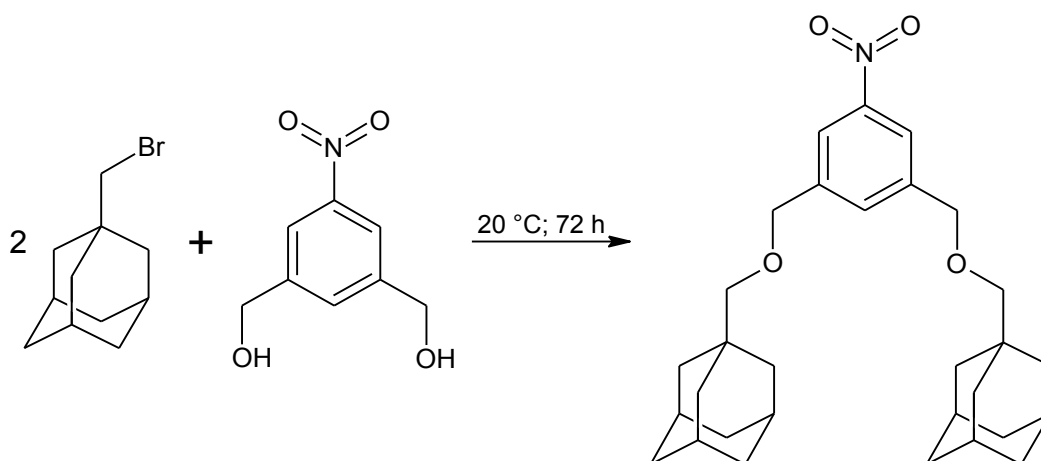


Schéma 21: Reakční schéma první metody syntézy 1,3-bis(methoxyadamantylmethyl)-5-nitrobenzenu

Tato reakce neprobíhala dle předem publikovaného postupu, ale vycházelo se při ní z do jisté míry analogické reakce. Bohužel zdroj této reakce byl zatracen a nemohu jej tedy doložit. Analogické reakce byly v oné publikaci provedeny pro široké spektrum sloučenin s velmi slušnou úspěšností, a proto byla tato publikace vybrána za vzor. V tomto případě bylo postupováno následovně: V reakční baňce byl rozpuštěn (5-nitrobenzen-1,3-diyl)dimethanol (43 mg; 0,235 mmol) v toluenu, do tohoto roztoku byl přidán 1-(brommethyl)adamantan (108 mg; 0,470 mmol). Alkohol se v toluenu okamžitě rozpustil, 1-(brommethyl)adamantan nikoliv. Celá směs měla být za stálého míchání přivedena k varu, jenže při zvýšení teploty na 80 °C hnědé krystaly 1-(brommethyl)adamantanu zčernaly. Od ohřevu tedy bylo upuštěno a tak byla reakční směs míchána za laboratorní teploty po dobu 72 hodin. Celá reakce probíhala pod inertní atmosférou. Po uplynutí této doby bylo možné pozorovat změny v baňce, konkrétně zsednutí dříve černých kusů 1-(brommethyl)adamantanu a zakalení reakční směsi. Šedé kusy byly mechanicky odstraněny a roztok byl zfiltrován. Filtrát byl zahuštěn a bylo možné v něm pozorovat vznik žlutých krystalů. S ohledem na tento poznatek byl k zahuštěnému filtrátu přidán diethylether a

tento roztok byl vystaven pomalé krystalizaci, z níž byl získán velký žlutohnědý krystal o velikosti 8 mm.

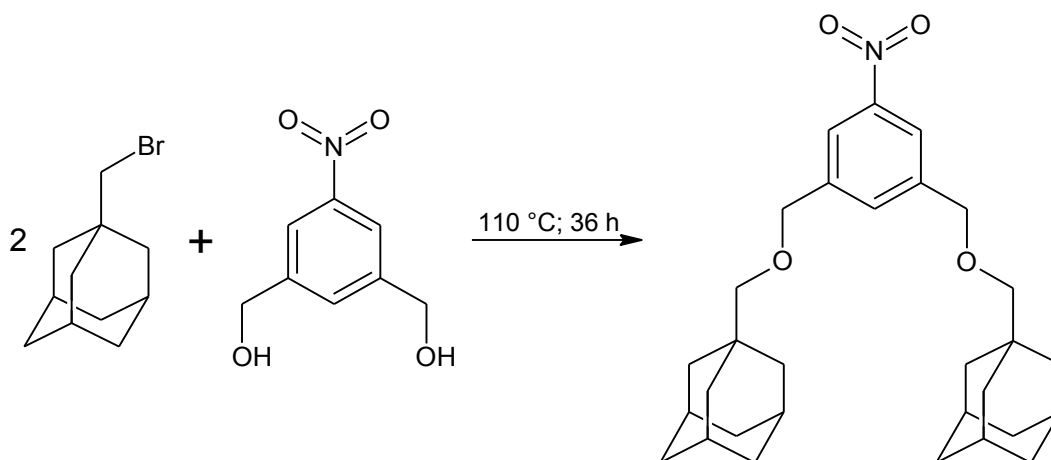


Schéma 22: Reakční schéma druhé metody syntézy 1,3-bis(methoxyadamantylmethyl)-5-nitrobenzenu

Druhá metoda syntézy 1,3-bis(methoxyadamantylmethyl)-5-nitrobenzenu probíhala podobně jako ta první a znovu se opírala o stejnou práci. Rozdíl však spočíval ve vyšší teplotě, při níž reakce probíhala a v kratší době jejího trvání. V reakční nádobě byl znovu připraven roztok (5-nitrobenzen-1,3-diol)dimethanolu (43 mg; 0,235 mmol) v toluenu, tentokrát suchém. Do baňky byl přidán 1-(bromomethyl)adamantan (108 mg; 0,470 mmol), který se v toluenu nerozpustil. Obsah baňky byl dále nepřetržitě míchán a přetržitě refluxován, konkrétně v intervalu 9 hodin refluxování, 15 hodin míchání za laboratorní teploty. Reakce byla ukončena po celkem 96 hodinách, z čehož během 36 hodin byla reakční směs podrobena varu. Celá reakce probíhala pod inertní atmosférou. V baňce se znovu vyskytovaly tři frakce. Toluenový roztok, šedý prášek a hnědý pozůstatek na stěnách baňky. Toluenový roztok s šedým práškem byl zfiltrován, načež byl filtrát zahuštěn. V zahuštěném roztoku bylo opětovně možné pozorovat tvorbu žlutých krystalů. I v tomto případě byl k zahuštěnému filtrátu přidán diethylether a roztok byl vystaven pomalé krystalizaci, z níž byly získány žlutohnědé krystaly o velikosti 2-4 mm.

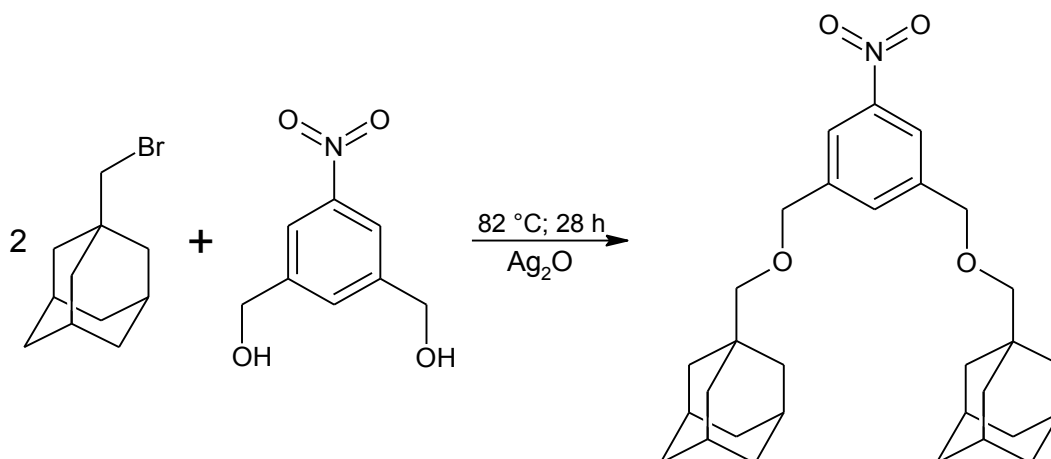
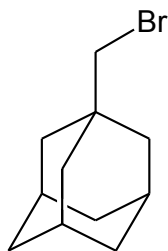


Schéma 23: Reakční schéma metody syntézy 1,3-bis(methoxyadamantylmethyl)-5-nitrobenzenu s využitím oxidu stříbrného

Třetí způsob syntézy titulní látky byl veden odlišným způsobem a byl inspirován syntézou hexyl(4-nitrobenzyl) etheru, již se zabýval Xiang a kol.⁴⁷ Do reakční nádoby byl zprvu vložen 1-(bromomethyl)adamantan (77,9 mg; 0,34 mmol) a (5-nitrobenzen-1,3-diyl)dimethanol (56,3 mg; 0,17 mmol) a tyto dvě látky byly rozpuštěny v acetonitrilu. Do tohoto roztoku byl následně vpraven oxid stříbrný (40 mg; 0,17 mmol) a reakce mohla započnout. Vzhledem k tomu, že se při reakci vyvíjela jako vedlejší produkt voda, nebylo nutné tuto reakci provádět pod inertní atmosférou. Bylo však nezbytné ochránit reakční směs od světelného záření a to kvůli fotosensibilitě oxidu stříbrného. Reakce byla míchána po dobu 152 hodin, z čehož 28 hodin při teplotě varu rozpouštědla (82 °C) a zbylých 124 hodin za laboratorní teploty. Reakční směs byla poté černá a na stěnách baňky byl ulpělý černý prášek. Směs byla zfiltrována, jenže po odpaření rozpouštědla se z roztoku znovu vyloučilo velké množství černého prášku. Vedle tohoto prášku bylo možné pozorovat i bílé krystalky. Do baňky byl tedy přidán čistý CCl₄, ve kterém byly bílé krystalky rozpuštěny. Roztok CCl₄ byl z baňky odňat a odpařen na vakuové odparce. Roztok nebyl odpařen dokonale, ale přesto se na stěnách baňky vytvářely nažloutlé krystalky. Teplota tání těchto krystalků byla stanovena na 86-87 °C

III. VÝSLEDKY A DISKUZE

9 Příprava 1-(brommethyl)adamantanu



Obrázek 4: 1-(brommethyl)adamantan

Syntéza této látky byla nezbytná pro vznik 1,3-bis(methoxyadamantylmethyl)-5-nitrobenzenu. Tato sloučenina sice je dostupná z komerčních zdrojů, ale vzhledem k finanční náročnosti jejího pořízení byla navržena příprava využívající její prekurzor, adamantan-1-karboxylovou kyselinu, jež byl k dispozici.

Cesta k získání titulní látky vede skrze dva kroky. Prvním je redukce karboxylové skupiny na alkohol a druhým je bromace 1-adamantylmethanolu (**Schéma 24**).

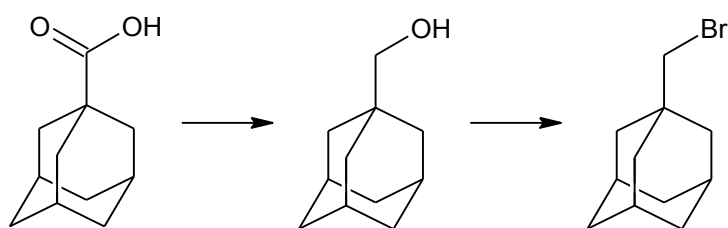
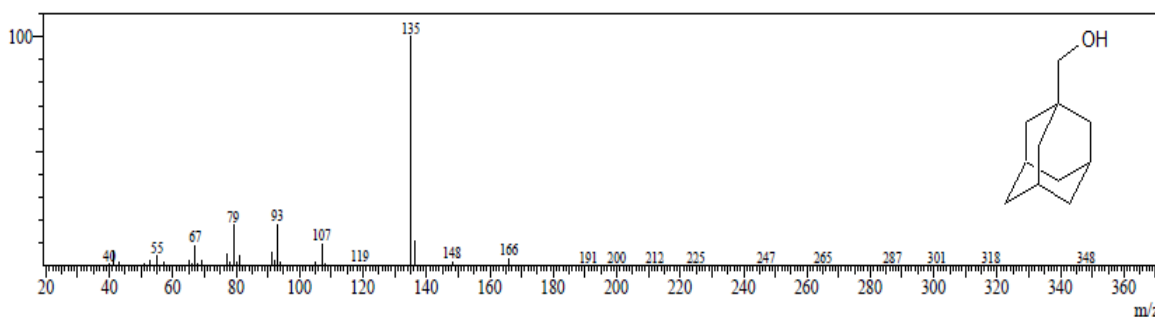


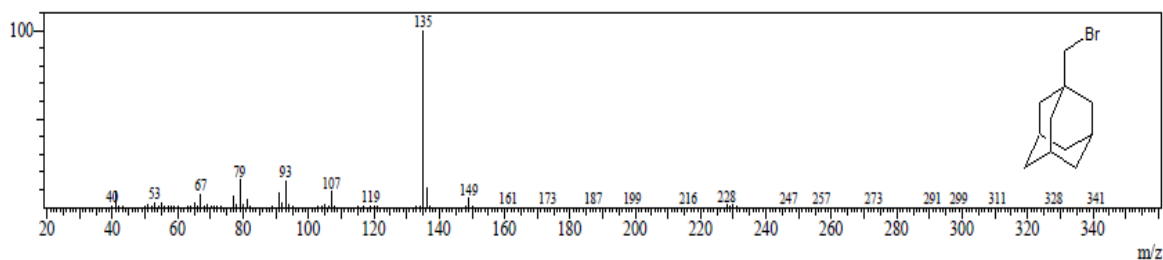
Schéma 24: Zjednodušené schéma přípravy 1-(brommethyl)adamantanu

V prvním kroku byla kyselina, v prostředí bezvodého diethyletheru a pod inertní atmosférou, podrobena redukci pomocí $\text{Li}[\text{AlH}_4]$. Reakce trvala dvanáct hodin a po celou dobu byla reakční směs refluxována. Produkt reakce byl získán ve výtěžku 85% a pro jeho analýzu byla využita hmotnostní spektrometrie (**Obrázek 5**). Výsledek analýzy byl porovnán s přechozími spektry naměřenými na našem ústavu.⁴⁸ Porovnání potvrdilo úspěšné provedení reakce.



Obrázek 5: Záznam GC-MS 1-adamantylmethanolu

Druhým krokem v rámci syntézy 1-(brommethyl)adamantanu byla bromace 1-adamantylmethanolu. Bromace probíhala pomocí kyseliny bromovodíkové za přítomnosti ZnBr_2 . Délka reakce byla dvanáct hodin a vzhledem k uvolňování vody během procesu bromace mohla reakce probíhat v normální atmosféře. K analýze produktu, který jsme získali ve velmi slušném výtěžku 91%, byla znovu využita hmotnostní spektrometrie.

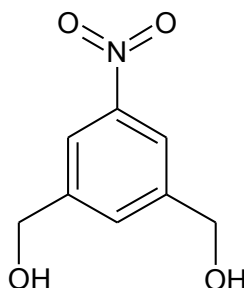


Obrázek 6: Záznam GC-MS 1-(brommethyl)adamantanu

I syntéza této látky se v rámci naší výzkumné skupiny už nejednou uskutečnila a tak bylo ověření analýzy provedeno srovnáním s dříve naměřenými spektry.⁴⁸ Porovnání potvrdilo úspěšné provedení reakce.

10 Příprava (5-nitrobenzen-1,3-diyl)dimethanolu

Druhou nezbytnou sloučeninou, pro syntézu 1,3-bis(methoxyadamantylmethyl)-5-nitrobenzenu je (5-nitrobenzen-1,3-diyl)dimethanol.

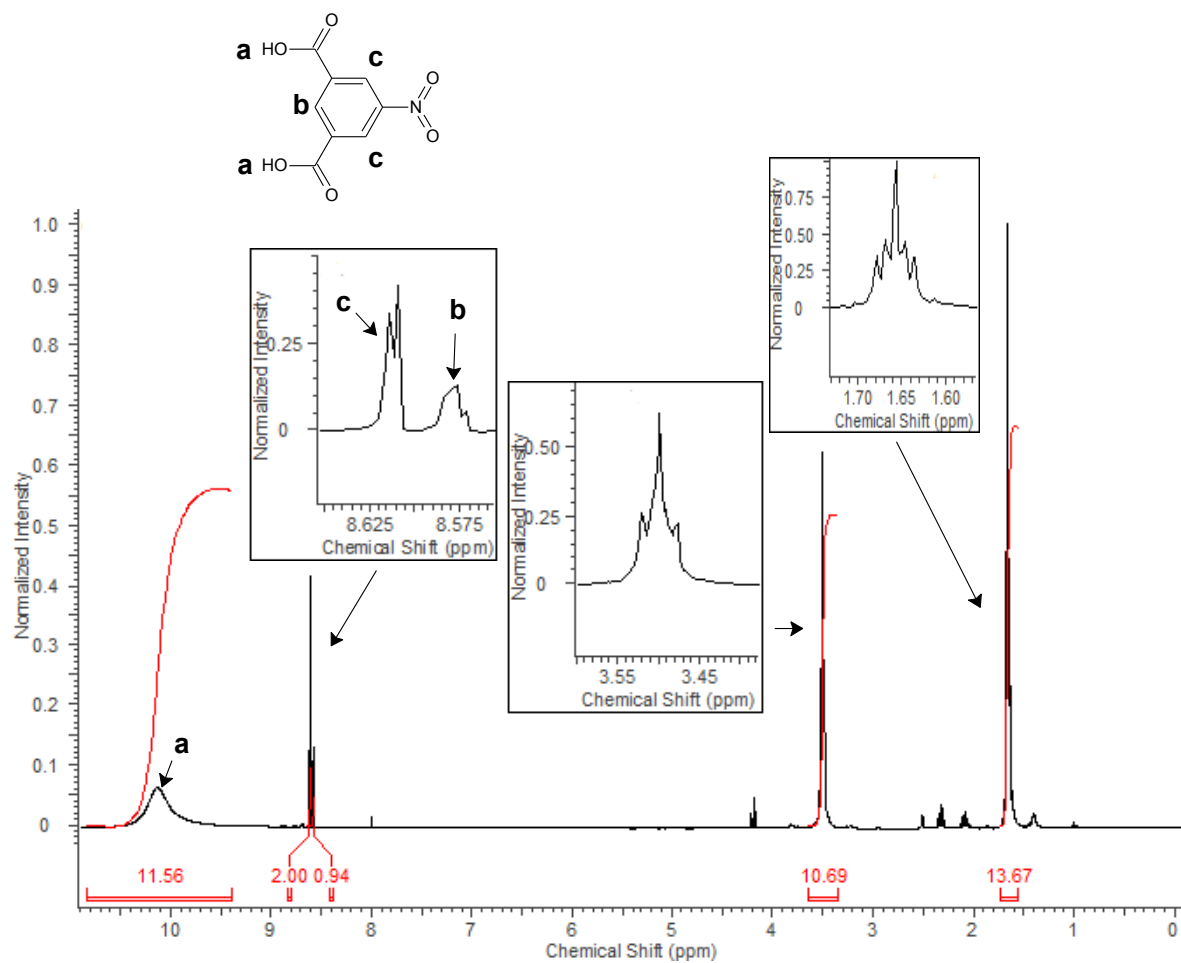


Obrázek 7: (5-nitrobenzen-1,3-diyl)dimethanol

Tato látka není komerčně dostupná a tak bylo nutné ji syntetizovat. Výchozí látkou k její přípravě je 5-nitroisofthalová kyselina, kterou je k získání produktu třeba redukovat. Tímto krokem jsem v rámci své práce strávil většinu času, neboť se během něj vyskytly potíže. První metodou přípravy (5-nitrobenzen-1,3-diyl)dimethanolu, jíž jsem se věnoval, byla redukce fluoridem boritým (**Schéma 19**). Pro analýzu produktu reakce již nebylo možné využívat GC-MS tak, jako tomu bylo při přípravě 1-(brommethyl)adamantanu, ale bylo nezbytné analyzovat vzorky pomocí metody NMR. To proto, že bychom nemohli vyloučit přítomnost iontové sloučeniny, která by zanesla kolonu GC-MS, v případném vzorku.

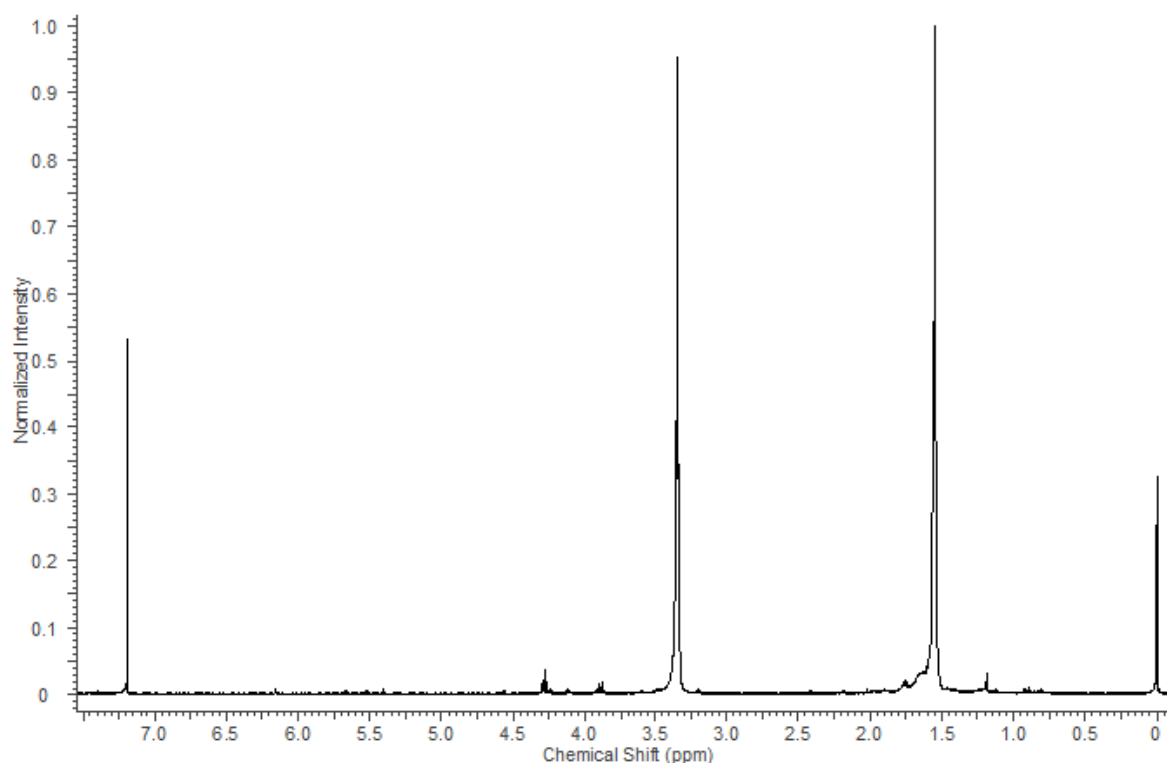
Reakce byla provedena celkem čtyřikrát, pokaždé s navážkami kyseliny v oblasti desetin gramu a pokaždé analýza ^1H NMR odhalila neúspěšné uskutečnění reakce.

Poprvé z důvodu mé chybné manipulace při přidávání etherátu fluoridu boritého do směsi, která měla za následek nedostatečné množství redukčního činidla v baňce, což vyústilo v neuskutečnění redukce. Potvrzení neúspěchu vidíme na **Obrázku 8**, kde v oblasti chemického posunu $\delta=1,66$ a $3,50$ ppm vidíme multiplet a triplet odpovídající signálům tetrahydrofuranu a dále pak v oblasti $\delta=8,58$ a $8,61$ ppm signály reprezentující vodíky v aromatickém jádře (**b** a **c**). Poslední signál se vyskytuje v oblasti $\delta=10,13$ ppm. Ten patří kyselým vodíkům v karboxylové skupině (**a**). Jeho integrální intenzita sice nekoresponduje s hodnotou integrální intenzity vodíků **c**, to však může být způsobeno rozpouštědlem. Rozpouštědlem, v němž byl vzorek disolvován byl CDCl_3 .



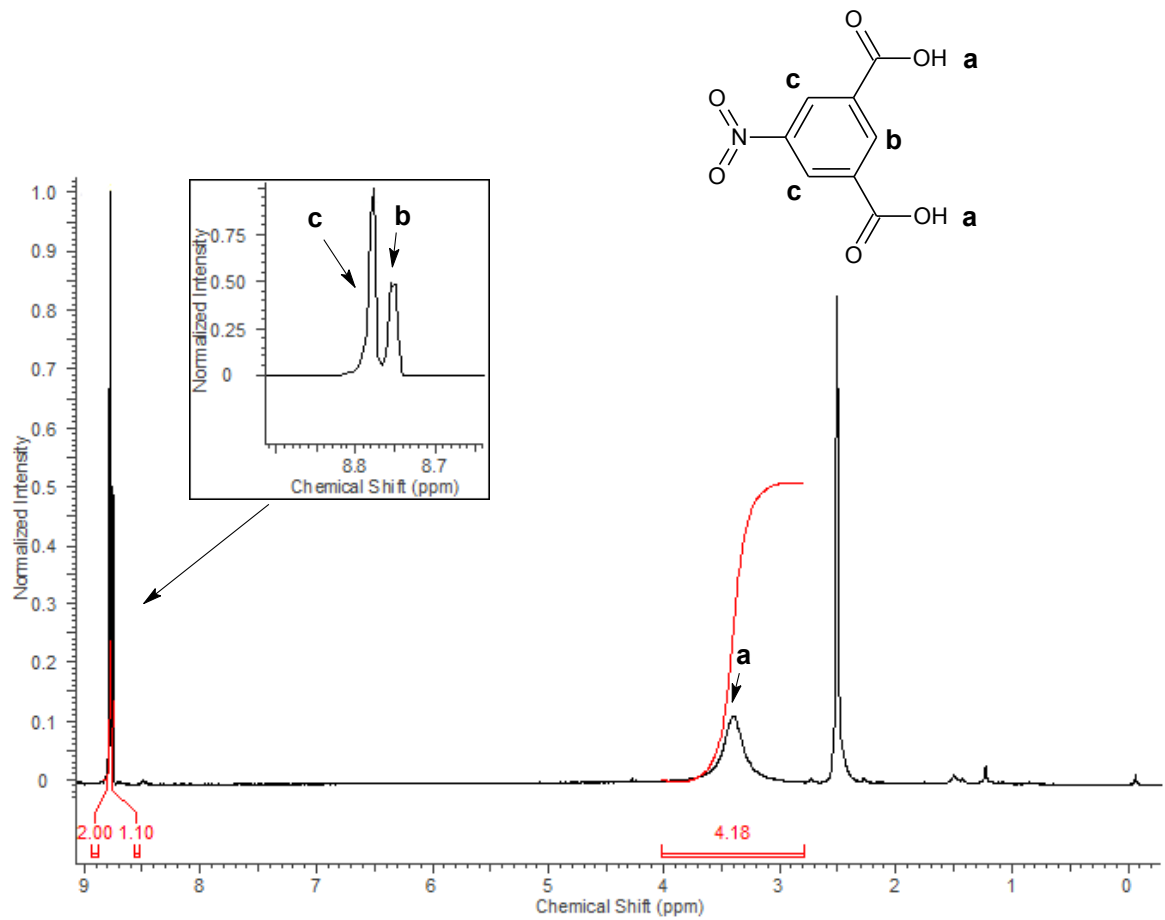
Obrázek 8: ^1H NMR spektrum analyzující výsledek první redukce 5-nitroisofthalové kyseliny

Při druhém pokusu tkvěla potíž v tom, že po uskutečnění reakce stála reakční směs netknuta v digestoři po dobu sedmi dní, během nichž patrně došlo k nežádoucím následným reakcím a tedy ke znehodnocení produktu. Tato myšlenková úvaha byla podepřena detekcí skvrn při TLC, kdy se lišil záznam na tenké vrstvě bezprostředně po provedení reakce od záznamu, který byl udělán s oním sedmidenním časovým odstupem. Definitivní potvrzení tohoto faktu přinesla analýza na ^1H NMR (**Obrázek 9**). Toto spektrum obsahuje čtyři signály. Prvním ($\delta=0,00$ ppm) je signál odpovídající silikonovému tuku. V oblasti $\delta=1,55$ ppm a $\delta=3,34$ ppm, lze spatřit multiplet a triplet. Tyto údaje hovoří pro výskyt tetrahydrofuranu ve vzorku. Poslední signál se vyskytuje v oblasti $\delta=7,27$ ppm a značí výskyt rozpouštědla (CDCl_3), v němž byl vzorek disolvován. Vzhledem k faktu, že ani jeden signál nereprezentuje žádnou sloučeninu mimo rozpouštědla a silikonový tuk, nepovažuji za nezbytné signály integrovat. Látky, které jsme si přáli detekovat, se ve vzorku zjevně nevyskytovaly. Za moment, kdy se ze směsi vyloučily, si troufám označit extrakci.



Obrázek 9: ^1H NMR spektrum analyzující výsledek druhé redukce 5-nitroisofthalové kyseliny

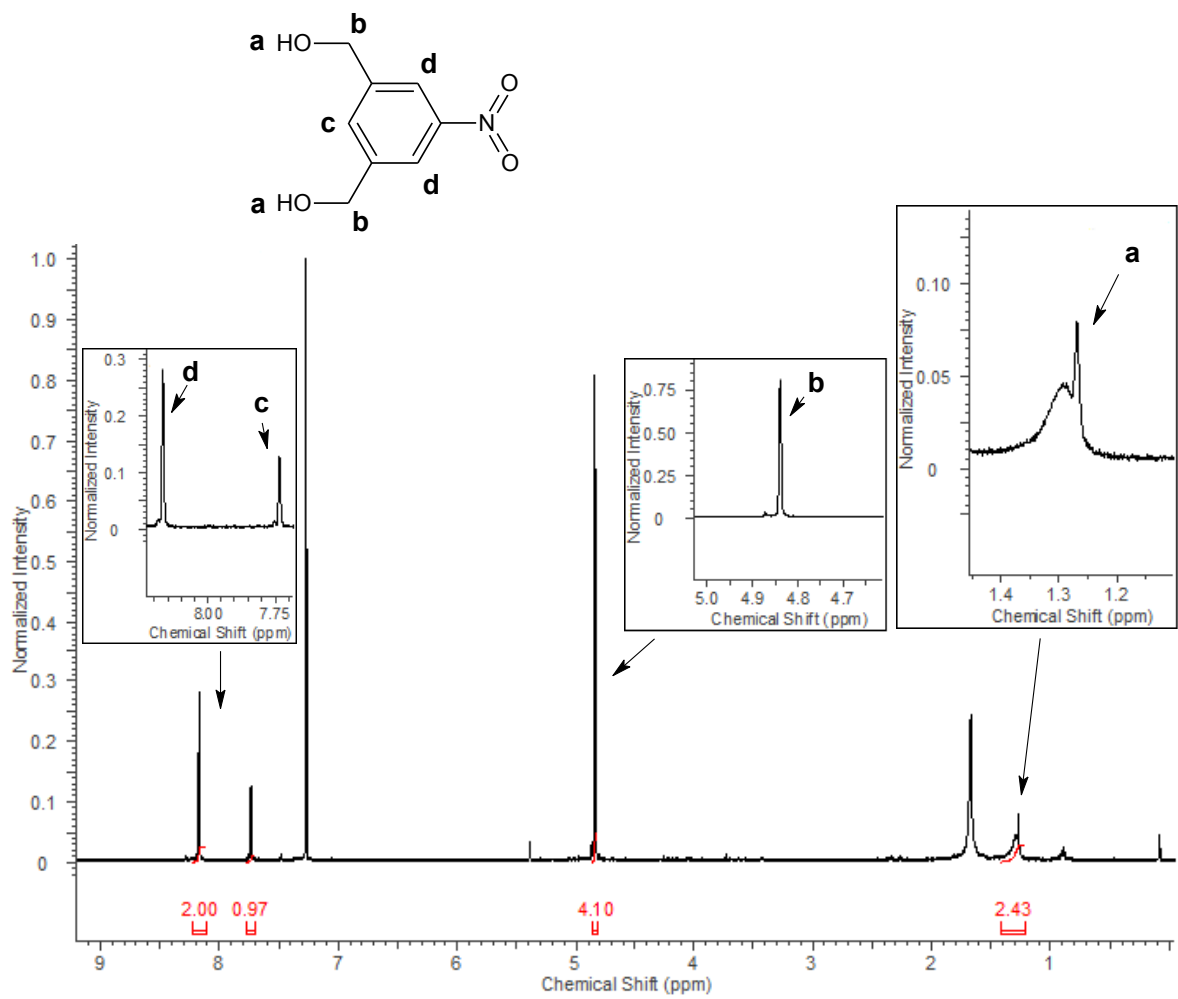
Při třetím redukování 5-nitroisofthalové kyseliny jsem se vyvaroval oběma chybám, jež figurovaly v předchozích pokusech. Zpracování směsi také proběhlo bezproblémově. Při orientační analýze pomocí TLC se však na destičce objevil stejný obrazec (bod na spodku destičky, rozmazaná šmouha na vrchu) po poreakčním zpracování směsi, jako před ním. Tato skutečnost vedla k myšlence, že reakce sice proběhla úspěšně, neboť se záznam lišil oproti záznamu, který byl získán při chromatografii výchozí látky (bod uprostřed destičky), avšak neutralizace směsi a odstranění anorganických podílů už tak úspěšné nebylo, neboť z ní nebyly odstraněny nežádoucí vedlejší produkty reakce. Tento předpoklad byl však vyvrácen pomocí ^1H NMR, z jejíhož spektra (**Obrázek 10**) je zřejmé, že se ve vzorku znovu vyskytovala výchozí látka. Ve spektru totiž v oblasti chemického posunu $\delta=3,41$ ppm evidujeme signál odpovídající kyselým vodíkům (**a**) a v oblasti $\delta=8,75$ a $8,78$ ppm pozorujeme signály odpovídající vodíkům v aromatickém jádře (**b** a **c**). Integrální intenzita vodíků **a** sice nekoresponduje s integrální hodnotou vodíků **c**, to však může být způsobeno interakcemi s rozpouštědly. Posledním významný signál se vyskytuje v oblasti $\delta=2,50$ ppm a tento singlet odpovídá výskytu dimethylsulfoxidu ve vzorku. Přestože spektrum potvrzuje výskyt stejné látky jako spektrum na **Obrázku 8**, tak se tato spektra vzájemně liší, zejména polohou kyselých vodíků, která je rozdílná o $6,72$ ppm. Tento fakt je patrně způsoben přítomností jiných rozpouštědel v jednotlivých vzorcích. Rozpouštědlo, které bylo použité pro tento vzorek, byl CDCl_3 .



Obrázek 10: ^1H NMR spektrum analyzující výsledek třetí redukce 5-nitroisofthalové kyseliny

Vzhledem k tomu, že z předchozích pokusů bylo definováno, že příčiny neúspěchu tkví ve zpracování reakční směsi, došlo v tomto kroku po konzultaci ke změnám. Suspenze tedy nebyla extrahována do diethyletheru, ale do petrol-etheru a neutralizace organického podílu neproběhla pomocí hydrogenuhličitanu sodného tak, jak je uvedeno v **Kapitole 7**, str. 32, ale uhličitanem sodným a to z důvodu jeho vyššího pH. Reakce proběhla odpovídajícím způsobem, ale právě při závěrečné neutralizaci došlo k nečekanému vývoji, kdy se uhličitan sodný v roztoku nerozpustil. Po tomto dílčím neúspěchu došlo k orientační analýze pomocí TLC, kde byl znovu znázorněn pravděpodobný výskyt nejen (5-nitrobenzen-1,3-diyl)dimethanolu, ale i jiných, nežádoucích látek.

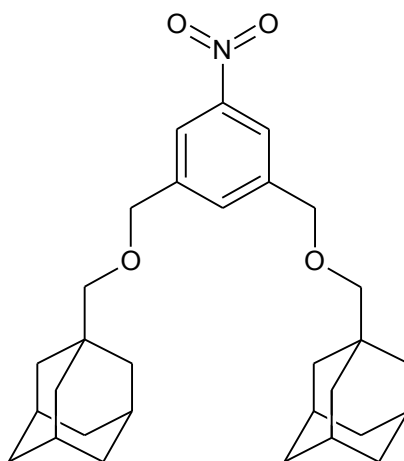
Po několika neúspěšných pokusech bylo přistoupeno k jiné metodě, jíž bychom měli získat žádaný produkt. Rozdílem mezi reakcemi, který je na první pohled zřejmý, bylo využití jiného redukčního činidla. V předchozí metodě se jednalo o fluorid boritý, kdežto při této metodě byl využit boran. Reakce proběhla zcela dle návodu, bez jakýchkoliv potíží během celého procesu (**Kapitola 7**, s. 32). Výtěžek reakce byl takřka kvantitativní, bylo totiž dosaženo skvělých 96%. Analýza produktu byla provedena pomocí ^1H NMR, spektrum z měření lze vidět níže (**Obrázek 11**). Na něm je zobrazeno 5 hlavních signálů. Signál v oblasti $\delta=1,27$ ppm reprezentuje vodíky v OH skupinách (**a**). Svou integrální intenzitou tomu sice neodpovídá, ale to je dáno špatným vykreslením signálu. Druhý signál se vyskytuje v oblasti $\delta=1,67$ ppm, což značí výskyt vody v měřeném vzorku. Signál v oblasti $\delta=4,84$ ppm odpovídá vodíkům v methylenech (**b**). Čtvrtý signál ($\delta=7,27$ ppm) zastupuje rozpouštědlo, v němž byl vzorek disolvován (CDCl_3). V oblasti chemického posunu $\delta=7,73$ a $8,17$ ppm lze spatřit signály potvrzující výskyt vodíků v aromatickém jádře (**c** a **d**). Analýza tedy potvrdila správné provedení reakce a zisk (5-nitrobenzen-1,3-diyl)dimethanolu.



Obrázek 11: ^1H NMR spektrum analyzující výsledek páté (úspěšné) redukce 5-nitrosoftalové kyseliny

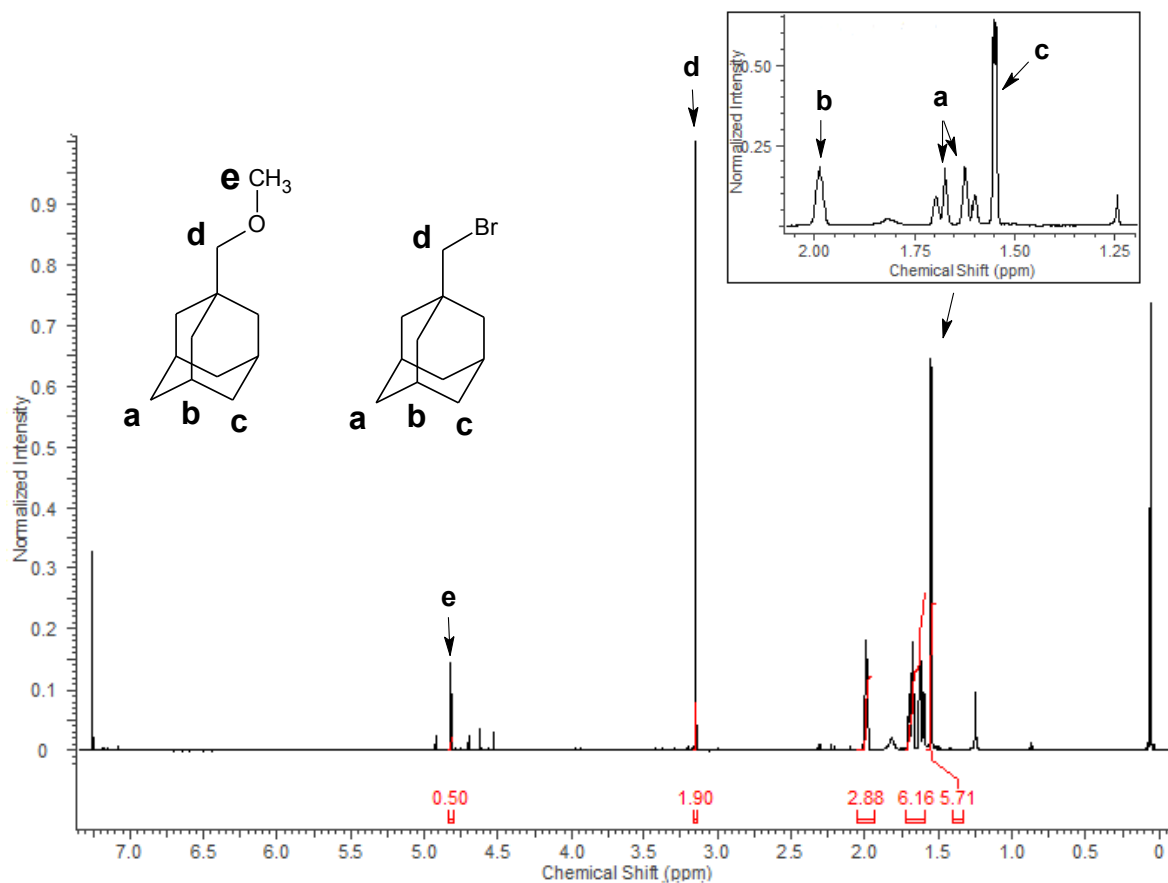
11 Příprava 1,3-bis(methoxyadamantylmethyl)-5-nitrobenzenu

Po úspěšné přípravě předchozích dvou látek bylo možno přistoupit k syntéze 1,3-bis(methoxyadamantylmethyl)-5-nitrobenzenu.



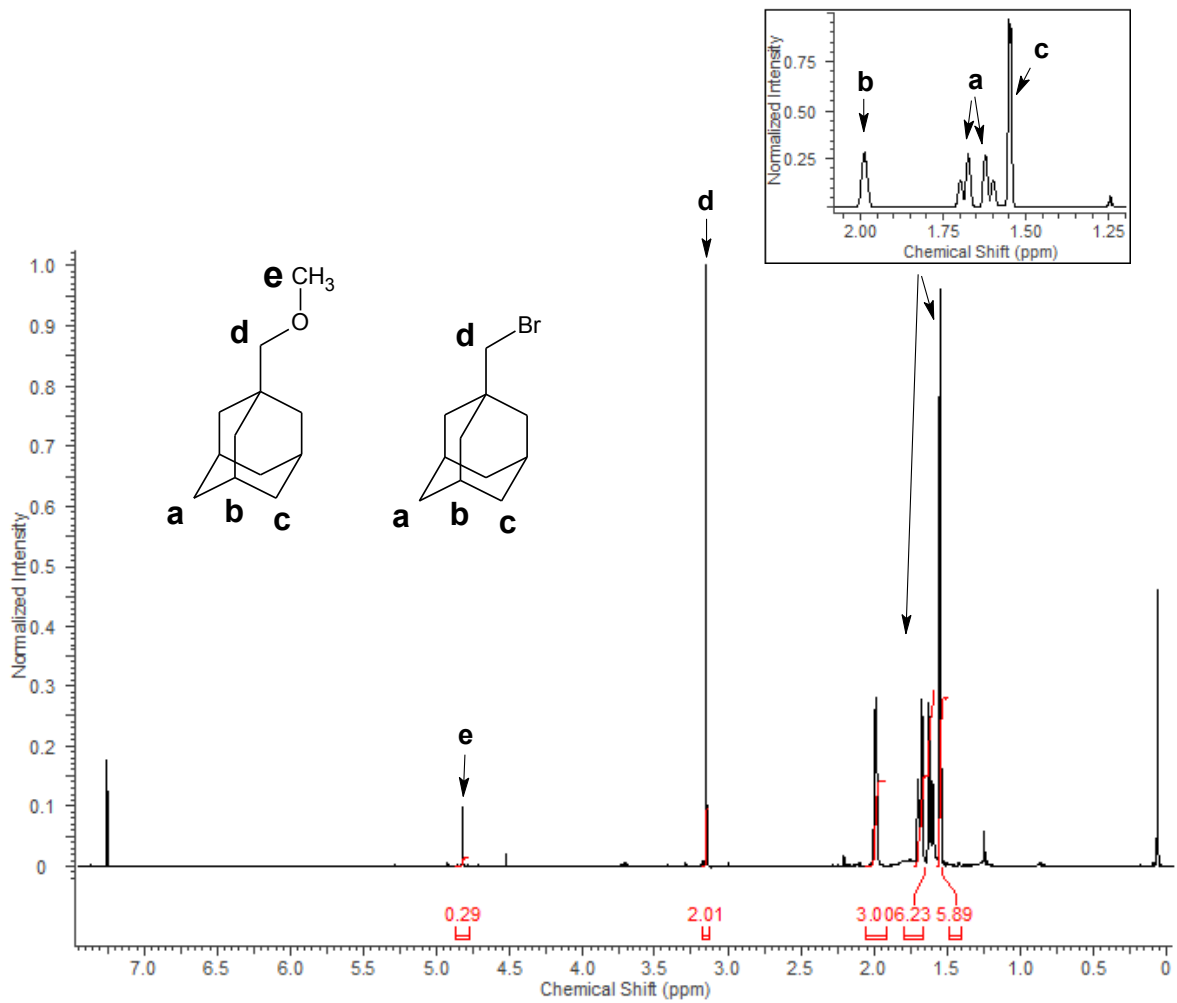
Obrázek 12: 1,3-bis(methoxyadamantylmethyl)-5-nitrobenzen

Po rešerši do jisté míry analogických reakcí byla jako první metoda zvolena ta nej-jednodušší, co se týká počtu reaktantů a náročnosti přípravy. Do baňky byl vložen 1-(brommethyl)adamantan, (5-nitrobenzen-1,3-diy)dimethanol a suchý tetrahydrofuran a celá tato nehomogenní směs se nechala reagovat za laboratorní teploty po dobu 72 hodin. Reakční směs byla poté zpracována (viz. **Kapitola 8**, str. 35) a nechala se pomalu krystalizovat v diethyletheru. Touto krystalizací jsme získali nahnědlý krystal o velikosti zhruba 8 mm. Tento bezproblémový průběh a zejména podobné chování při zpracovávání reakční směsi, jako při syntéze této látky druhou metodou, vybízeli k optimismu. Ten však byl předčasný, analýza pomocí ^1H NMR odhalila, že reakce neproběhla požadovaným způsobem. Jsme sice schopni ve spektru detekovat adamantylmethyl (**a**: $\delta=1,58-1,71$ ppm; **b**: $\delta=1,99$ ppm; **c**: $\delta=1,55$ ppm; **d**: $\delta=3,15$ ppm), ale zároveň se v něm nevyskytují signály vypovídající o přítomnosti aromatické skupiny. V oblasti $\delta=4,83$ ppm vidíme signál, který svým posunem odpovídá methylenu (**e**), jenž se vyskytuje ve výchozím (5-nitrobenzen-1,3-diy)dimethanolu. Tento signál však má sníženou integrální intenzitu. To by mohlo značit menšinový výskyt adamantylmethyl(methyl)etheru ve vzorku. Ve spektru se vyskytují ještě tři významné peaky. První ($\delta=0,07$ ppm) značí výskyt silikonového tuku ve vzorku., druhý ($\delta=1,25$ ppm) značí výskyt vody ve vzorku a třetí ($\delta=7,27$ ppm) signalizuje rozpouštědlo (CDCl_3), v němž byla zkoumaná látka disolvována.



Obrázek 13: ^1H NMR spektrum analyzující výsledek první syntézy 1,3-bis(methoxyadamantylmethyl)-5-nitrobenzenu

Ani druhá metoda syntézy titulní látky nebyla nikterak náročná, navíc se v mnohém podobala metodě první a tak byly obě reakce provedeny paralelně. Výrazný rozdíl mezi těmito dvěma metodami tkví v rozdílné teplotě během reakce. Zatímco v prvním případě vše probíhalo za laboratorní teploty, zde při teplotě 82 °C, zato však o polovinu kratší dobu (36 hodin). Proces zpracování reakční směsi po uplynutí dané doby proběhl stejně jako v předchozím případě, ať už co se týká jednotlivých kroků nebo chování sloučeniny. Bohužel podobnost obou metod pokračovala i v rámci ^1H NMR analýzy. Znovu jsme schopni ve spektru (**Obrázek 14**) detekovat adamantylmethyl (**a**: $\delta=1,58-1,71$ ppm; **b**: $\delta=1,99$ ppm; **c**: $\delta=1,55$ ppm; **d**: $\delta=3,15$ ppm), ale zároveň se v něm opětovně nevyskytují signály vypoovídající o přítomnosti aromatické skupiny. I v tomto spektru vidíme v oblasti $\delta=4,83$ ppm signál o snížené integrální intenzitě, který svým posunem odpovídá methylenu (**e**), jenž se vyskytuje ve výchozím (5-nitrobenzen-1,3-diyl)dimethanolu. Znovu tedy přichází v úvahu výskyt adamantylmethyl(methyl)etheru ve vzorku. Ve spektru se vyskytují ještě tři významné peaky. První ($\delta=0,07$ ppm) značí výskyt silikonového tuku ve vzorku., druhý ($\delta=1,25$ ppm) značí výskyt vody ve vzorku a třetí ($\delta=7,27$ ppm) signalizuje rozpouštědlo (CDCl_3), v němž byla zkoumaná látka disolvována.



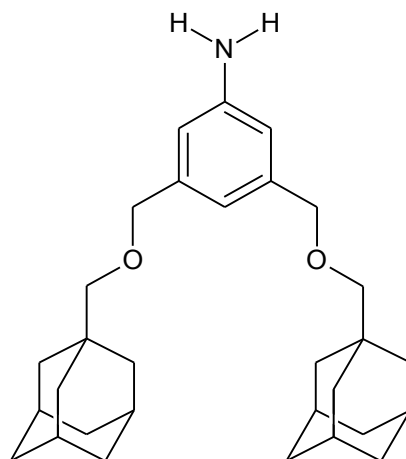
Obrázek 14: ^1H NMR spektrum analyzující výsledek druhé syntézy 1,3-bis(methoxyadamantylmethyl)-5-nitrobenzenu

Třetí cesta, po níž se ubírala syntéza titulní sloučeniny, už nevykazuje podobnost s předchozími pokusy. Při vstupu totiž nevidujeme dvě výchozí látky, ale tři. K původním dvěma přibyl oxid stříbrný. Ten reaguje s uvolňujícím se bromovodíkem za vzniku bromidu stříbrného a vody. Vzhledem k tomu, že během reakce vzniká voda, není nutné ji provádět pod inertní atmosférou, či se suchým rozpouštědlem. Co naopak nutné je, je zajištění co možná nejmenšího přístupu světla do reakční směsi. To proto, že jednou z vlastností oxidu stříbrného je fotosensibilita. 1-(brommethyl)adamantan a (5-nitrobenzen-1,3-diyl)dimethanol se v acetonitrilu úspěšně rozpustili, oxid stříbrný dle očekávání nikoliv. Po 28 hodinách vaření byla reakční směs ponechána netknuta v digestoři po dobu měsíce a půl. Bylo vyhodnoceno, že by tato prodleva neměla s reakční směsí nic provést. Přesto bylo možné po této době pozorovat v reakční baňce změny. Suspenze totiž zčernala a na stěnách baňky ulpíval černý prášek. To bylo patrně způsobeno světelným rozkladem bromidu stříbrného na brom a stříbro. Po zpracování reakční směsi jsme získali nažloutlé krystalky. Jedinou vlastností, krom struktury a barvy, kterou jsme měřením získali, byla teplota tání, která měla hodnotu 86-87 °C. Analýza ^1H NMR zatím nebyla z časových důvodů provedena. V tomto bodě byla experimentální práce prozatím pozastavena.

Příštím krokem pro dosažení cíle bude analýza ^1H NMR pro poslední zmíněnou látku. V závislosti na úspěšnosti reakce nastanou dva možné scénáře. Prvním je zopakování pokusu tímto způsobem. V případě opětovného neúspěchu by bylo třeba provést syntézu jinou cestou. Nabízí se varianta s využitím triethylaminu, jakožto zásady neutralizující bromovodík za vzniku triethylamin hydrobromidu. V rámci této reakce lze využít jako katalyzátor DBU. Obdobné reakce publikoval Reznikov.^{49, 50}

12 Příprava 1,3-bis(methoxyadamantylmethyl)-5-aminobenzenu

Poslední reakcí pro získání látky, jejíž syntéza byla zvolena jako cíl této práce, je redukce nitroskupiny na pátém uhlíku aromatické skupiny na aminoskupinu. Touto změnou získáme kýžený 1,3-bis(methoxyadamantylmethyl)-5-aminobenzen.



Obrázek 15: 1,3-bis(methoxyadamantylmethyl)-5-aminobenzen

Metod této redukce je opravdu nepřehledné množství, jednou z nich by mohlo být provedení v kyselém prostředí (zředěná kyselina chlorovodíková nebo sírová) za přítomnosti přechodných kovů (Fe, Zn) jako redukčních činidel.⁶ Další možností může být redukce vodíkem za přítomnosti katalyzátorů (Pd, Ni)⁶, nebo redukce tetrahydridoboritanem sodným.⁶

ZÁVĚR

V rámci této práce byl vytýčen jeden hlavní a druhý na něj navazující cíl. Tím prvním byla syntéza nové látky 1,3-bis(methoxyadamantylmethyl)-5-aminobenzenu, jež má najít své využití v rámci supramolekulární chemie, konkrétně v oblasti host-guest komplexů. Druhým, následným cílem byla právě tvorba oněch inkluzních komplexů a zkoumání jejich vlastností (např. asociační konstanty).

První cíl obsahoval několik mezikroků. Jednak přípravu 1-(brommethyl)adamantanu z jeho prekursoru, adamantan-1-karboxylové kyseliny, přes jeho redukcí na 1-adamantylmethanol a následnou bromaci alkoholu. Struktura těchto látek byla potvrzena pomocí hmotnostní spektrometrie (**Obrázek 5 a 6**). Druhým mezikrokem byla redukce 5-nitroisofthalové kyseliny na (5-nitrobenzen-1,3-diyl)dimethanol. Úspěšné provedení reakce bylo ověřeno metodou ^1H NMR (**Obrázek 11**). Třetím úkonem, jež bylo třeba vykonat před získáním samotné cílové sloučeniny, byla syntéza 1,3-bis(methoxyadamantylmethyl)-5-nitrobenzenu z látek, které jsme získali v předchozích krocích (1-(brommethyl)adamantan a (5-nitrobenzen-1,3-diyl)dimethanol). Ta byla provedena třemi metodami, z nichž první dvě skončily neúspěchem, který doložila analýza pomocí ^1H NMR (**Obrázek 13 a 14**) a u produktu třetí metody byla zatím změřena jen teplota tání. Tímto krokem byla prozatím ukončena experimentální práce a cíl tedy nebyl splněn. Posledním krokem v syntéze cílové látky by byla redukce nitroskupiny na pátém uhlíku benzenového jádra, jejíž metody byly nastíněny.

V momentě, kdy by byl úspěšně dokončen první cíl, bychom mohli plynule přejít k plnění cíle druhého, jímž byla stanovena příprava a zkoumání vlastností inkluzních komplexů, ve kterých by cílová látka vystupovala jako guest molekula. Vzhledem k tomu, že tato část práce nemohla být provedena, neboť jsme nesyntetizovali požadovanou guest molekulu, byla aspoň podoba těchto komplexů navržena v úvodu experimentální části.

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

1. **P., Wang.** *Smart Materials for Advanced Environmental Applications*: RSC, 2016.
2. **R., Choudhury et al.** *Journal of Organic Chemistry*. 78, 2013, Sv. 5, stránky 1824-1832.
3. **L-A., Carmen, A. Concheiro.** *Smart Materials for Drug Delivery: Complete Set*: RSC, 2013.
4. **A. D., McNaught, A., Wilkinson.** Ethers. *Compendium of Chemical Terminology*. Oxford : Blackwell Scientific Publications, 1997.
5. **A., Janeczková, P., Klouda.** *Organická chemie*. Ostrava : Nakladatelství Pavel Klouda, 1998.
6. **J., McMurry.** *Organická chemie*. Praha : VŠCHT, 2015.
7. **Severochema.** Bezpečnostní list – Lih technický. *www.severochema.cz*. [Online] 2014. http://www.severochema.cz/files/bezpecnostni-listy/Lih_technicky.pdf
8. **PENTA chemicals.** Bezpečnostní list – n-propylalkohol. *www.pentachemicals.eu*. [Online] 2010. https://www.pentachemicals.eu/bezp_listy/p/bezplist_124.pdf.
9. **PENTA chemicals.** Bezpečnostní list – n-butylalkohol. *www.pentachemicals.eu*. [Online] 2010. https://www.pentachemicals.eu/bezp_listy/b/bezplist_4.pdf.
10. **PENTA chemicals.** Bezpečnostní list – n-amylalkohol. *www.pentachemicals.eu..*. [Online] 2010. https://www.pentachemicals.eu/bezp_listy/a/bezplist_302.pdf.
11. **Praxair.** Dimethyl Ether – Safety Data Sheet. *www.praxair.com*. [Online] 2015. <http://www.praxair.com/-/media/documents/sds/dimethyl-ether-c2h6o-safety-data-sheet-sds-p4589.pdf?la=en>.
12. **Clearsynth.** Material Safety Data Sheet – Ethyl methyl ether. *www.chemblink.com*. [Online] https://www.chemblink.com/MSDS/MSDSFiles/540-67-0_Clear%20Synth.pdf.
13. **Penta chemicals.** Bezpečnostní list – diethylether. *www.pentachemicals.eu*. [Online] 2010. https://www.pentachemicals.eu/bezp_listy/d/bezplist_10.pdf.
14. **TCI America.** Ethyl n-Propyl Ether – Material Safety Data Sheet. *www.us.vwr.com*. [Online] 2005.

https://us.vwr.com/store/asset?assetURI=https://us.vwr.com/stibo/hi_res/eng_us/53/60/8265360.pdf

15. **AIR Products**. Bezpečnostní list – Ethylenoxid. *www.humpolak.cz*. [Online] 2001. <https://www.humpolak.cz/obj/Ethylenoxid.pdf>.

16. **Penta Chemicals**. Bezpečnostní list – 1,4-dioxan. *www.pentachemicals.eu*. [Online] 2010. https://www.pentachemicals.eu/bezp_listy/d/bezplist_256.pdf.

17. **Penta Chemicals**. Bezpečnostní list – Tetrahydrofuran. *www.pentachemicals.eu*. [Online] 2010. https://www.pentachemicals.eu/bezp_listy/t/bezplist_243.pdf.

18. **Z., Trávníčková**. Nařízení (ES) č. 1272/2008 o klasifikaci a označování látek a směsí = nařízení CLP. *www.szu.cz*. [Online] 2018. <http://www.szu.cz/tema/pracovni-prostredi/navrh-narizeni-ghs-o-klasifikaci-a-oznacovani-latek-a-smesi-1>.

19. **J., Hanusek**. *Organická chemie*. Pardubice : Fakulta chemicko-technologická, 2010.

20. **A. A., Petrov, H. V., Balian**. Chapter 4. Ethers. *Organic Chemistry*. Petrohrad : autor neznámý, 2002.

21. **S., Rebsdát, D., Mayer**. Ethylene Glycol. *Ullman's Encyclopedia of Industrial Chemistry I*. 2000.

22. **J. N., Brönsted**. Einige Bemerkungen über den Begriff der Säuren und Basen. *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas*. 42, 1923, Sv. 8, stránky 718-728.

23. **A. D., McNaught, A., Wilkinson**. *IUPAC. Compendium of Chemical Terminology*. Oxford . 1997.

24. **S., Di Tommaso et al**. Oxidation mechanism of diethyl ether: a complex process for a simple molecule. *Physical Chemistry Chemical Physics*. 13, 2011, Sv. 32.

25. **Himtek Engineering**. Technology of ethanolamine. *www.himtek.ru*. [Online] 2005. <http://himtek.ru/en/tekhnologii/tekhnologiya-proizvodstva-etanolaminov/>.

26. **P. V., Zimakov, O. H., Dymant**. Chapter II. Chemical properties of ethylene oxide. *Ethylene oxide*. 1967, stránky 57-85.

27. **T., Kahl et al**. Aniline . [autor knihy] John Wiley and Sons. *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*. 2007.

28. **ECHA**. Background document for 4,4'-Diaminodiphenylmethane. 2009.

29. **J. L., Heller.** Para-aminobenzoic acid. *www.medlineplus.gov*. [Online] 2017. <https://medlineplus.gov/ency/article/002518.htm>.
30. **W., Specht.** Die Chemiluminescenz des Hämins, ein Hilfsmittel zur Auffindung und Erkennung forensisch wichtiger Blutspuren. *Angewandte Chemie*. 50, 1937, Sv. 8, stránky 155-157.
31. **E., Karsten et al.** Amines, Aliphatic. *Ullmann's Encycloedia of Industrial Chemistry*. 2000.
32. **T., Suzuki et al.** Novel reactions of ethylene acetals with silyl-substituted nucleophiles. A mild and efficient procedure for the synthesis of homoallyl alkyl ethers and unsymmetrical dialkyl ethers. *Synthetic Communications*. 29, 1999, Sv. 8, stránky 1263-1269.
33. **R. J., Lundgren. et al.** A P,N-Ligand for Palladium-Catalyzed Ammonia Arylation: Coupling of Deactivated Aryl Chlorides, Chemoselective Arylations, and Room Temperature Reactions. *Angewandte Chemie*. 49, 2010, stránky 4071-4074.
34. **A., Furst et al.** Reductions with Hydrazine Hydrate Catalyzed by Raney Nickel. 11. Aromatic Nitro Compounds to Intermediate Products. *Journal of the American Chemical Society*. 79, 1957, stránky 5492-5493.
35. **J. Liu et al.** The many faces of the adamantyl group in drug design. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 46, 2011, stránky 1949-1963.
36. **A., Robinson et al.** *Journal of Undergraduate Chemical Research*. 1, 2002, stránky 157-159. Citováno v **A., Schmidt.** Synthesis of Mono- and Dinuclear Vanadium Complexes and Their Reactivity toward Dehydroperoxidation of Alkyl Hydroperoxides. *Inorganic chemistry*. 56, 2017, Sv. 3, stránky 1319-1332.
37. **S., Sharma et al.** Synthesis of 2,3,6-trideoxy sugar triazole hybrids as potential new broad spectrum antimicrobial agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2014, Sv. 83, stránky 474-489.
38. **J-M., Lehn.** *Supramolecular Chemistry: Concepts and Perspectives*. 2006. ISBN: 9783527607433.
39. **A., Harada.** Preparation and structures of supramolecules between cyclodextrins and polymers. *Coordination Chemistry Reviews*. 148, 1996, stránky 115-133.

40. **A., Harada et al.** Cyclodextrin-Based Supramolecular Polymers. *Advances in Polymer Science*. 2005, stránky 1-43.
41. **A., Harada.** *Supramolecular Polymer Chemistry*. Wiley- VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2012. stránky 29-50. ISBN: 9783527639786.
42. **A., Harada.** Supramolecular polymers based on cyclodextrins. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*. 44, 2006, stránky 5113-5119.
43. **R., Vícha et al.** Influence of catalytic system composition on formation of adamantane containing ketones. *Tetrahedron*. 61, 2005, Sv. 1, stránky 83-88.
44. **Z., Kozubková.** *Příprava aminů pro cílenou modifikaci léčiv a studium jejich komplexů s cyklodextriny*. Zlín : UTB ve Zlíně, 2008. Diplomová práce.
45. **T., Almen et al.** *Preparation of iodinated benzenes as X-ray contrast media*. US 5993780 A USA, 1999.
46. **K. P., Nandre et al.** A phosphonic acid appended naphthalene diimide motif for self-assembly into tunable nanostructures through molecular recognition with arginine in water. *Chemical Communications*. 49, 2013, Sv. 48, stránky 5444-5446.
47. **Y., Xiang.** *Amide derivatives as sphingosine kinase 1 inhibitors and their preparation, pharmaceutical compositions and use in the treatment of diseases*. WO 2010033701 2010.
48. **A., Čablová.** *Příprava bis(1-adamantyl)imidazoliových solí s anionty dikarboxylových kyselin*. UTB ve Zlíně. Zlín : UTB, 2012. Diplomová práce .
49. **Reznikov A. N. et al.** Synthesis of adamantylalkyl tosyloxymethylphosphonates. *Russian Journal of General Chemistry*. 79, 2009, Sv. 8, stránky 1755-1757.
50. **Reznikov A. N. et al.** Synthesis of 1-adamantylalkyl alcohols. *Russian Journal of Organic Chemistry*. 46, 2010, Sv. 11, stránky 1741-1742.

SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK

Ad	1-adamantyl
AdH	Adamantan
DBU	(1, 8-Diazabicyklo[5, 4, 0]undec-7-en)
DNA	Deoxyribonukleová kyselina
GC	Plynová chromatografie
MS	Hmotnostní spektrometrie
NaOtBu	Tert-butoxid sodný
NMR	Nukleární magnetická rezonance
Ra-Ni	Raneyův nikl
S _N 1	Nukleofilní substituce prvního řádu
S _N 2	Nukleofilní substituce druhého řádu
TBAI	Tetrabutylamonium jodid
TFMS	Trifluoromethylsulfonát
THF	Tetrahydrofuran
TLC	Chromatografie na tenké vrstvě
t _R	Retenční čas

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1: Strukturní vzorce některých cyklických etherů.	15
Obrázek 2: Obecný vzorec sloučenin, jejichž syntéza je znázorněna v této kapitole	22
Obrázek 3: Schématické znázornění návrhu podoby inkluzních komplexů s využitím 1,3-bis(methoxyadamantylmethyl)-5-aminobenzenu jako guest molekuly. <i>Čtvereček – cyklodextrin; Ovál – cucurbit[n]uril</i>	29
Obrázek 4: 1-(brommethyl)adamantan.....	38
Obrázek 5: Záznam GC-MS 1-adamantylmethanolu	38
Obrázek 6: Záznam GC-MS 1-(brommethyl)adamantanu	39
Obrázek 7: (5-nitrobenzen-1,3-diyl)dimethanol.....	40
Obrázek 8: ¹ H NMR spektrum analyzující výsledek první redukce 5-nitroisofthalové kyseliny	41
Obrázek 9: ¹ H NMR spektrum analyzující výsledek druhé redukce 5-nitroisofthalové kyseliny	42
Obrázek 10: ¹ H NMR spektrum analyzující výsledek třetí redukce 5-nitroisofthalové kyseliny	44
Obrázek 11: ¹ H NMR spektrum analyzující výsledek páté (úspěšné) redukce 5- nitroisofthalové kyseliny	46
Obrázek 12: 1,3-bis(methoxyadamantylmethyl)-5-nitrobenzen	47
Obrázek 13: ¹ H NMR spektrum analyzující výsledek první syntézy 1,3- bis(methoxyadamantylmethyl)-5-nitrobenzenu	48
Obrázek 14: ¹ H NMR spektrum analyzující výsledek druhé syntézy 1,3- bis(methoxyadamantylmethyl)-5-nitrobenzenu	50
Obrázek 15: 1,3-bis(methoxyadamantylmethyl)-5-aminobenzen	52

SEZNAM TABULEK

Tabulka 1: Tabulka znázorňující pokles rozdílu teplot varu mezi izomerními ethery a alkoholy v závislosti na délce uhlíkového řetězce ^{7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14}	12
Tabulka 2: Body vzplanutí a třídy nebezpečnosti významných etherů ^{11, 12, 13, 15, 16, 17}	13

