

Příprava supramolekulárních ligandů na bázi 1,3-difenyladamantanu

Bc. Kateřina Štěpánková

Diplomová práce
2019



Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně
Fakulta technologická

Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně

Fakulta technologická

Ústav chemie

akademický rok: 2018/2019

ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Bc. Kateřina Štěpánková**
Osobní číslo: **T17258**
Studijní program: **N2901 Chemie a technologie potravin**
Studijní obor: **Chemie potravin a bioaktivních látek**
Forma studia: **prezenční**

Téma práce: **Příprava supramolekulárních ligandů na bázi
1,3-difenyladamantanu**

Zásady pro vypracování:

1. Provést literární rešerši pomocí nástroje Reaxys a SciFinder a navrhnout racionální postup syntézy titulních látek.
2. Prakticky ověřit navržený postup syntézy.
3. Připravit sérii látek vhodných pro studium supramolekulárního chování.
4. Pomocí metod ITC, NMR a MS prozkoumat supramolekulární chování připravených ligandů s makrocikly na bázi cucurbit[5]urilů a cyklodextrinů.

Rozsah diplomové práce:

Rozsah příloh:

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

Seznam odborné literatury:

1. THORDARSON, P.: *Chemical Society Reviews* 2011, 40, 1305–1323.
2. HIROSE, K.: *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry* 2001, 39, 193–209.
3. FIELDING, L.: *Tetrahedron* 2000, 56, 6151–6170.

Vedoucí diplomové práce: **doc. Mgr. Robert Vícha, Ph.D.**
Ústav chemie

Datum zadání diplomové práce: **1. února 2019**

Termín odevzdání diplomové práce: **17. května 2019**

Ve Zlíně dne 28. února 2019

L.S.

doc. Ing. Roman Čermák, Ph.D.
děkan

Ing. Michal Rouchal, Ph.D.
ředitel ústavu

Příjmení a jméno:

Obor:

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že

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

Ve Zlíně

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

(1) Vysoká škola nevydělečně zveřejňuje disertační, diplomové, bakalářské a rigorózní práce, u kterých proběhla obhajoba, včetně posudků oponentů a výsledku obhajoby prostřednictvím databáze kvalifikačních prací, kterou spravuje. Způsob zveřejnění stanoví vnitřní předpis vysoké školy.

(2) Disertační, diplomové, bakalářské a rigorózní práce odevzdané uchazečem k obhajobě musí být též nejméně pět pracovních dnů před konáním obhajoby zveřejněny k nahlédnutí veřejnosti v místě určeném vnitřním předpisem vysoké školy nebo není-li tak určeno, v místě pracoviště vysoké školy, kde se má konat obhajoba práce. Každý si může ze zveřejněné práce pořizovat na své náklady výpisy, opisy nebo rozmnoženiny.

(3) Platí, že odevzdáním práce autor souhlasí se zveřejněním své práce podle tohoto zákona, bez ohledu na výsledek obhajoby.

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

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

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

(1) Škola nebo školské či vzdělávací zařízení mají za obvyklých podmínek právo na uzavření licenční smlouvy o užití školního díla (§ 35 odst. 3). Odpírá-li autor takového díla udělit svolení bez vážného důvodu, mohou se tyto osoby domáhat nahrazení chybějícího projevu jeho vůle u soudu. Ustanovení § 35 odst. 3 zůstává nedotčeno.

(2) Není-li sjednáno jinak, může autor školního díla své dílo užít či poskytnout jinému licenci, není-li to v rozporu s oprávněnými zájmy školy nebo školského či vzdělávacího zařízení.

(3) Škola nebo školské či vzdělávací zařízení jsou oprávněny požadovat, aby jim autor školního díla z výdělku jím dosaženého v souvislosti s užitím díla či poskytnutím licence podle odstavce 2 přiměřeně přispěl na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložily, a to podle okolností až do jejich skutečné výše; přitom se přihlídně k výši výdělku dosaženého školou nebo školským či vzdělávacím zařízením z užití školního díla podle odstavce 1.

ABSTRAKT

Cykloalkany, například adamantan, představují zajímavé stabilní skelety pro konstrukci silně afinitních hostujících molekul pro supramolekulární komplexy. 1,3-Difenyladamantan vzniká jako vedlejší produkt při přípravě fenyladamantanu a je možné jej využít pro přípravu potencionálních ligandů pro makrocykly jako jsou například cyklodextriny či cucurbiturily. Cílem práce bylo prozkoumat a optimalizovat metodu přípravy 1,3-difenyladamantanu, na jeho bázi následně syntetizovat dikationtový ligand, a ověřit jeho schopnost tvorby inkluzních komplexů s většími makrocykly. Byla provedena příprava 1,3-difenyladamantanu a následně syntéza 1,3-bis(4-nitrofenyl)adamantanu. Rovněž se podařilo syntetizovat 1,3-bis(4-aminofenyl)adamantan, který by mohl sloužit jako prekurzor pro přípravu bis(trialkylamoniodifenyl)adamantanových ligandů.

Klíčová slova: adamantan, Friedelova–Craftsova alkylace, bromace, hostitel-host supramolekulární systémy

ABSTRACT

Cycloalkanes, e.g., adamantane, represent interesting and stable scaffolds for construction of high-affinity guest molecules for supramolecular complexes. 1,3-Diphenyladamantane is formed as a by-product within preparation of phenyladamantane and can be used to prepare potential ligands for macrocycles such as cyclodextrins or cucurbiturils. The aim of this study was to investigate and optimize the preparation of 1,3-diphenyladamantane and synthesize dicationic ligand on its basis to verify the formation of inclusion complexes with larger macrocycles. 1,3-Diphenyladamantane was prepared and subsequently 1,3-bis(4-nitrophenyl)adamantane was synthesized. 1,3-Bis(4-aminophenyl)adamantane was also synthesized. This compound could be used as an interesting motif for the preparation of bis(trialkyldiammoniodiphenyl)adamantane ligands.

Keywords: adamantane, Friedel-Crafts alkylation, bromination, host-guest supramolecular systems

„Když všichni mluví o nemožnostech, hledej možnosti.“ — Tomáš Baťa

Upřímně bych chtěla poděkovat mému vedoucímu diplomové práce doc. Mgr. Robertu Víchovi, Ph.D. za odborné vedení, cenné rady, čas, trpělivost, a především za ochotu při zpracovávání této práce.

Dále mé poděkování patří RNDr. Lence Dastychové, Ph. D. a Ing. Lence Trhlíkové za provedení analýz mých vzorků.

Taktéž děkuji kolektivu z laboratoře 409 za jejich ochotu mi s čímkoliv pomoci a poradit.

Rovněž děkuji Ing. Michalovi Rouchalovi, Ph. D., který svou pozitivní energií dokázal zpříjemnit náladu celému Ústavu chemie.

Děkuji mým nejlepším přátelům, kteří museli trpět moje proměnlivé nálady.

V neposlední řadě bych chtěla poděkovat své rodině, která byla pro mne největší motivací a podporou.

Děkuji za finanční podporu poskytnutou z prostředků projektu Interní grantové agentury Univerzity Tomáše Bati ve Zlíně (č. projektu IGA/FT/2018/001).

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

OBSAH

| | |
|--|-----------|
| ÚVOD | 10 |
| I TEORETICKÁ ČÁST | 11 |
| 1 ADAMANTAN | 12 |
| 1.1 VYUŽITÍ ADAMANTANU Z HLEDISKA HOSTITEL – HOST CHEMIE | 12 |
| 2 HOSTITELSKÉ MOLEKULY | 14 |
| 2.1 CUCURBITURILY | 14 |
| 2.1.1 Syntéza | 15 |
| 2.1.2 Cucurbiturily v roli hostitelských molekul | 16 |
| 2.1.3 Aplikace cucurbit[<i>n</i>]urilů | 17 |
| 2.2 CYKLODEXTRINY | 18 |
| 2.2.1 Supramolekulární chování cyklodextrinů | 19 |
| 2.2.2 Aplikace cyklodextrinů | 20 |
| 2.3 SROVNÁNÍ CUCURBIT[<i>N</i>]URILŮ A CYKLODEXTRINŮ | 22 |
| 3 DIKATIONTOVÉ LIGANDY NA BÁZI 1,3-ADAMANTANU: SYNTÉZA A SUPRAMOLEKULARNÍ CHOVÁNÍ | 23 |
| 3.1 BISIMIDAZOLOVÉ LIGANDY | 23 |
| 3.2 1,3-BIS(TRIMETHYL-AMONIUM)ADAMANTAN DIODID | 25 |
| 3.3 1,3-BIS(4,5-DIHYDRO-1 <i>H</i> -IMIDAZOL-2-YL)-ADAMANTAN DIHYDROCHLORID | 26 |
| 3.4 1,3-DIAMINOADAMANTAN DIHYDROCHLORID | 27 |
| 3.5 SROVNÁNÍ S MONOSUBSTITUOVANÝMI ADAMANTANY | 27 |
| II PRAKTICKÁ ČÁST | 30 |
| 4 PŘÍSTROJE A VYBAVENÍ | 31 |
| 5 SYNTÉZA LÁTEK | 32 |
| 5.1 PŘÍPRAVA 1,3-DIBROMADAMANTANU | 32 |
| 5.2 PŘÍPRAVA 1,3-DIFENYLADAMANTANU | 33 |
| 5.3 SYNTÉZA 1,3-BIS(4-NITROFENYL)ADAMANTANU | 34 |
| 5.3.1 Redukce 1,3-bis(4-nitrofenyl)adamantanu Fe ve zředěné minerální kyselině HCl | 35 |
| 5.3.2 Katalytická hydrogenace 1,3-bis(4-nitrofenyl)adamantanu | 36 |
| 5.3.3 Syntéza 1,3-bis(4-nitrofenyl)adamantanu za použití acetanilidu | 37 |
| III VÝSLEDKY A DISKUZE | 38 |
| 6 ÚVOD DO DISKUZNÍ ČÁSTI | 39 |

| | | |
|--|--|-----------|
| 6.1 | SYNTÉZA 1,3-DIBROMADAMANTANU | 41 |
| 6.2 | SYNTÉZA 1,3-DIFENYLADAMANTANU | 43 |
| 6.3 | SYNTÉZA 1,3-BIS(4-NITROFENYL)ADAMANTANU | 47 |
| 6.4 | MOŽNOSTI PŘÍPRAVY 1,3-BIS(4-AMINOFENYL)ADAMANTANU | 48 |
| 6.4.1 | Redukce 1,3-bis(4-aminofenyl)adamantanu železem v kyselém prostředí..... | 48 |
| 6.4.2 | Katalytická hydrogenace 1,3-bis(4-aminofenyl)adamantanu | 50 |
| 6.4.3 | Syntéza 1,3-bis(4-aminofenyl)adamantanu za použití acetanilidu | 52 |
| ZÁVĚR | | 54 |
| SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY..... | | 55 |
| SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK..... | | 58 |
| SEZNAM OBRÁZKŮ | | 59 |
| SEZNAM TABULEK..... | | 60 |

ÚVOD

Supramolekulární chemie je vědou, která se zabývá molekulami s vysoce selektivními a strukturně specifickými interakcemi. Díky těmto vlastnostem jsou tyto molekuly schopné vytvářet přesně definované komplexní struktury. Vzájemné rozpoznávání a kompatibilita molekul je základem mnoha biologických procesů, jako je například navázání signálních molekul na receptor. Zkoumáním vlastností a faktorů, určující tvorbu těchto komplexů byl poskytnut nový pohled na fungování sloučenin, který přispěl k rozvoji nových syntéz. Takovým typickým příkladem je využití léčiv, která jsou koncipována tak, aby interagovala pouze na specifických místech v organismu na daném receptoru.

Důležitou oblastí supramolekulární chemie je koncept komplexů typu hostitel-host. Hostitelskou molekulou mohou být makrocycly, jako jsou například cucurbit[*n*]urily nebo cyklodextriny. Typickými hosty pak bývají menší molekuly představující klecové uhlovodíky, jako je například diamantan, ferrocen a adamantan.

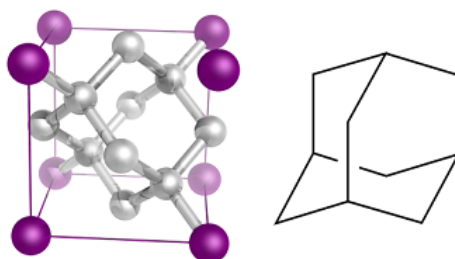
1,3-Difenyladamantan je možné využít pro přípravu potencionálních ligandů pro makrocycly s většími rozměry vnitřních kavit jako je například β -cyklodextrin či cucurbit[8]uril. Cílem této diplomové práce bylo prozkoumat a optimalizovat metodu přípravu této látky a následně syntetizovat dikationtový ligand na bázi právě tohoto derivátu.

Teoretická část práce je zaměřena na stručnou charakteristiku adamantanu, jenž tvoří základní skelet sloučenin syntetizovaných v této práci. Dalším tématem popsaným v této části, jsou jednotlivé příklady hostitelských molekul. Jelikož hlavním cílem této práce je příprava ligandu s 1,3-difenyladamantanovým skeletem, je teoretická část práce zaměřena rovněž na popis vlastností a možnosti přípravy 1,3-disubstituovaných derivátů adamantanu.

I. TEORETICKÁ ČÁST

1 ADAMANTAN

Adamantan je bezbarvá, krystalická chemická sloučenina s velmi rigidní strukturou a s vůní podobnou kafru. Se svou strukturou je nejjednodušším diamantoidem. Adamantanové molekuly se skládají ze tří spojených cyklohexanových prstenců uspořádaných v židličkové konformaci viz Obrázek 1.



Obrázek 1 Struktura adamantanu

Objeven byl v roce 1933 v hodonínské ropě prof. Stanislavem Landou¹ a díky svým specifickým vlastnostem našel uplatnění zejména ve farmacii²⁻⁴ a elektrotechnickém průmyslu.^{5,6}

V roce 1957 byla objevena elegantní metoda syntézy adamantanu spočívající v hydrogenaci dicyklopentadienu za účasti katalyzátoru PtO₂ a poté v transformaci na adamantan v přítomnosti vhodné Lewisovy kyseliny, jako například AlCl₃ (viz Schéma 1). Tato metoda je pro průmyslovou produkci adamantanu používána dodnes.⁷

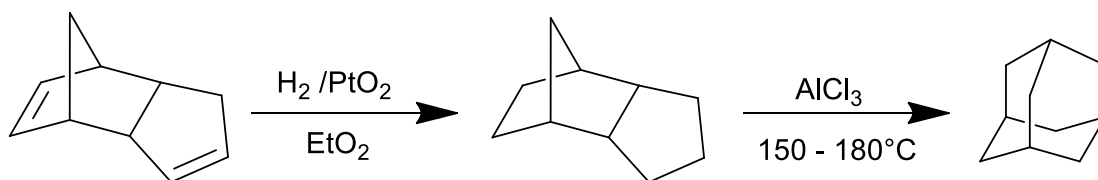


Schéma 1 Syntéza adamantanu

1.1 Využití adamantanu z hlediska hostitel – host chemie

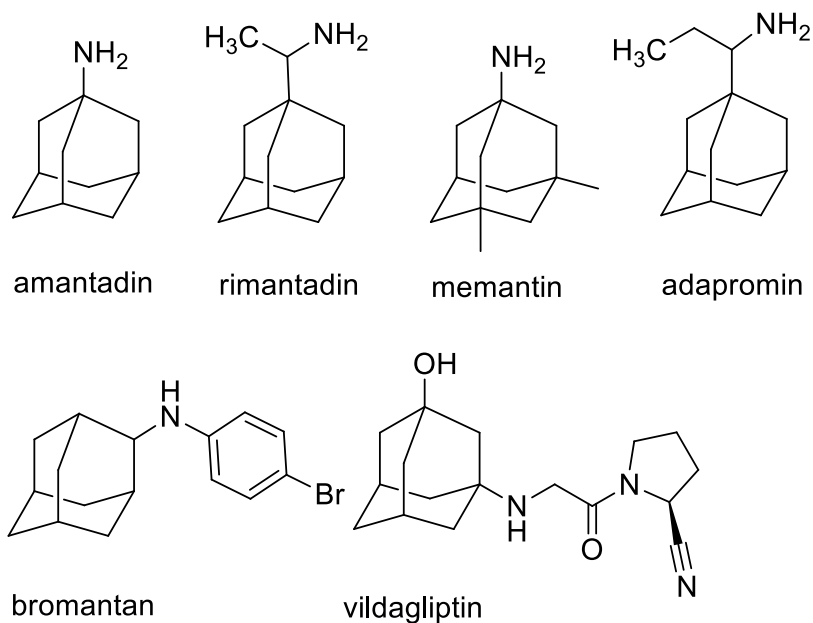
Adamantan je prakticky nerozpustný ve vodě, ale snadno rozpustný v nepolárních organických rozpouštědlech. Deriváty adamantanu se proto významně uplatnily zejména ve farmaceutickém průmyslu. Adamantanový skelet je dnes obvykle zaveden do struktur již aktivních léčiv ke zvýšení jejich lipofility. Důsledkem své vysoké lipofilnosti může být adamantan také začleněn do lipofilní části lipidové dvojvrstvy, která tvoří membrány, což je důležitý faktor pro přenos léčiv buněčnými membránami.^{8,9} Rigidní klec chrání funkční skupiny před metabolickým štěpením a tím zvyšuje stabilitu a cílenou distribuci léčiva v krevní plazmě.

Díky svým rozměrům a objemnosti může být adamantan zaveden do hostitelských molekul, například cyklodextrinů. Komplexace s β -cyklodextrinem našlo své využití zejména ve farmaceutické aplikaci, kde přispívá ke zvyšování rozpustnosti, stability a dostupnosti biologických léčiv v lidském těle.¹⁰

Z hlediska medicínské aplikace je věnována značná pozornost derivátům adamantanu. Prvním známým derivátem, který našel své uplatnění ve farmacii je amantadin, používaný jako antivirotikum proti různým kmenům chřipky a později i k léčbě Parkinsonovy choroby.¹¹ Převažující kmeny viru chřipky již však vyvinuly rezistenci na amantadin.¹²

Mezi další léčiva adamantanových derivátů patří například memantin, využívaný k léčbě Alzheimerovy choroby, dále pak adapromin (antivirotikum), bromantan (anxiolytikum), rimantadin (antivirotikum) či vildagliptin (antidiabetikum) viz (Obrázek 2).²

Svůj význam deriváty adamantanu uplatnily také v polymerní chemii, kde jejich včlenění do hlavního polymerního řetězce má za následek zlepšení některých fyzikálně-chemických vlastností polymeru (například oxidační a tepelnou stabilitu).¹³



Obrázek 2 Vybrané deriváty adamantanu používané ve farmacii

2 HOSTITELSKÉ MOLEKULY

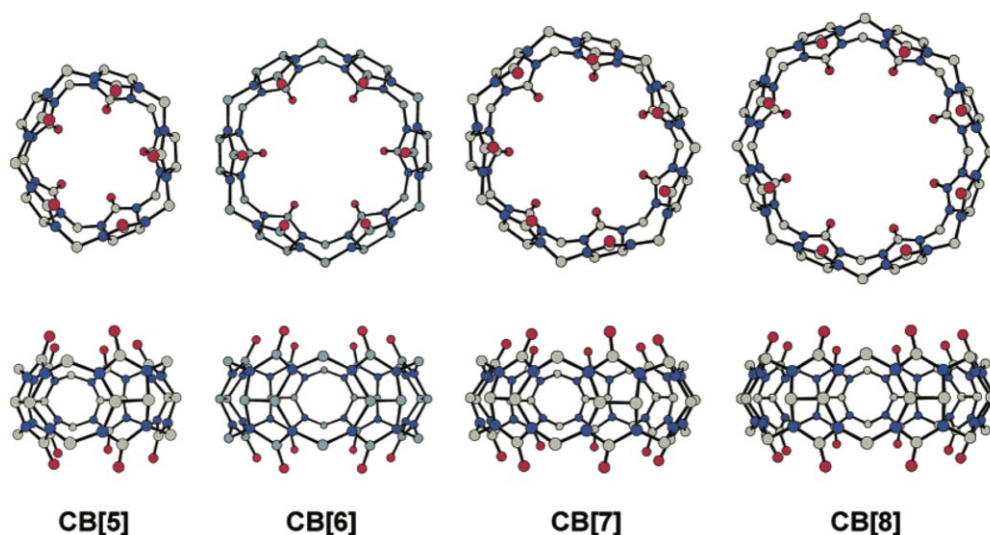
2.1 CUCURBITURILY

Cucurbit[*n*]urily jsou makrocyclické sloučeniny složené z glykolurilových jednotek, jež jsou spojené methylenovými můstky. Počet jednotek glykolurilu je vyjádřen písmenem „*n*“ v názvu makrocyklu, kde s jejich počtem se zvětšuje i rozměr vnitřní kavity. Název těchto látek je odvozen na základě podobnosti molekul s dýní z čeledi tykvovitých rostlin (*cucurbitaceae*).

Cucurbit[*n*]urily lze taktéž označovat ve zkrácené podobě jako CB_n .^{14,15} Vzhledem ke schopnosti vázat neutrální nebo kladně nabitě molekuly se tato skupina látek významně uplatnila především při tvorbě komplexů v hostitel-host chemii.^{14,16}

CB6 byl poprvé syntetizován už v roce 1905 Robertem Behrendem kyselou katalyzovanou kondenzací glykolurilu a formaldehydu.¹⁷ Struktura této látky však byla objasněna až v roce 1981, kdy byl původní Behrendův experiment opakován vědcem Mockem a jeho týmem a výsledný produkt byl popsán pomocí analýzy difrakce Röntgenova záření.¹⁸

Zájem o CB_n rodinu dramaticky vzrostl až v novém století objevením čtyř nových homologů CB5, CB7 a CB8 a CB_{10} Kimem Kimoonem (viz Obrázek 3).¹⁴ V následujících letech se pak především zefektivněním procesu syntézy těchto makrocyklů zabýval se svoji vědeckou skupinou Lyle Isaacs.¹⁵



Obrázek 3 Rentgenové struktury CB_n ($n = 5-8$) seshora a z boku.¹⁵

Jedním z možných omezení homologů CB_n je jejich relativně špatná rozpustnost v běžných rozpouštědlech ($c \cong 10^{-5}$ M). CB_5 a CB_7 vykazují jen mírnou rozpustnost ve vodě ($2-3 \times 10^{-2}$ M), což je srovnatelné s rozpustností β -CD ($1,6 \times 10^{-2}$ M). Obecně je však rozpustnost cucurbit[n]urilů nižší, než je tomu u cyklodextrinů. Jelikož karbonylové skupiny, jež lemují portály CB_n jsou slabými bázemi, rozpustnost $CB_5 - CB_8$ je vyšší ve vodě v kyselém prostředí. Homology cucurbit[n]urilů jsou rovněž teplotně stabilní ve svých pevných formách, a to až do 420°C u CB_n ($n=5, 6, 8$), CB_7 začíná tát už při 370°C . Zahřívání CB_8 v koncentrované HCl na 100°C vede ke vzniku jeho menších homologů.^{16,19}

2.1.1 Syntéza

V současné době syntéza cucurbit[n]urilů vychází ze základních principů první syntézy CB_6 z roku 1905, tedy z kyselě katalyzované reakce glykolurilu s formaldehydem. Reakcí za použití HCl tak vznikají lineární oligomerní produkty, které cyklizují. Nastavením vhodných podmínek lze mírně měnit složení surové směsi a zastoupení jednotlivých homologů.¹⁶ Reakcí 9M H_2SO_4 při teplotách $75-90^\circ\text{C}$ po dobu 24 hodin vznikla směs obsahující $\sim 10-15\%$ CB_5 , $\sim 50-60\%$ CB_6 , $\sim 20-25\%$ CB_7 , $\sim 10-15\%$ CB_8 a pouze stopová množství homologů s vyšším počtem základních jednotek (CB_n , $n=9-11$) (viz Schéma 2). Hlavním faktorem ovlivňující významné množství požadovaných vyšších homologů je tedy nižší reakční teplota, než která je použita v konvenční syntéze CB_6 ($> 110^\circ\text{C}$).^{14,16, 19}

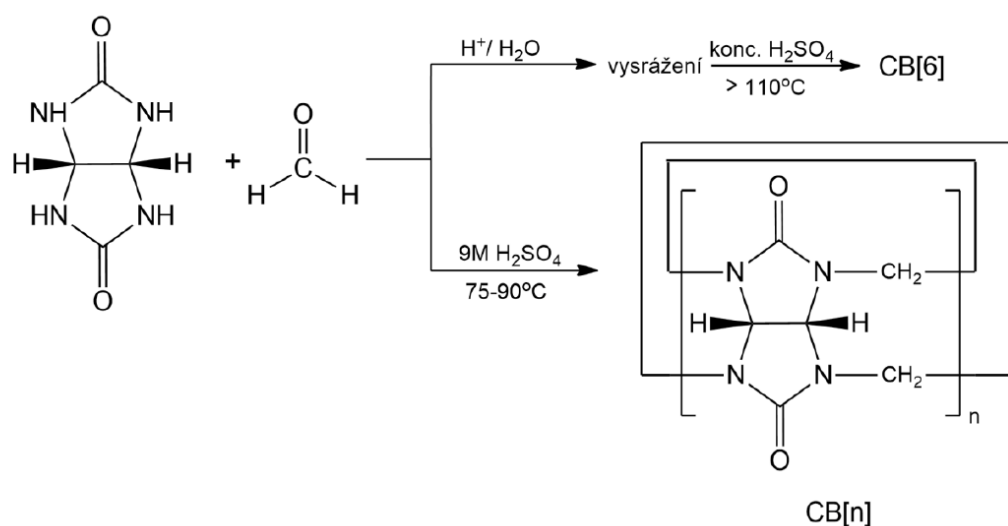


Schéma 2 Syntéza cucurbit[n]urilů

Homology CB jsou pak odděleny v čisté formě využitím frakční krystalizace a na základně rozdílné rozpustnosti za použití různých systémů rozpouštědel, jako například aceton – voda nebo methanol – voda. Nové homology CB5, CB7 a CB8 byly pak charakterizovány pomocí různých spektroskopických metod, jako je elektrosprejová ionizace (ESI) ^1H NMR, a difrakce Röntgenova záření na monokrystalu.^{16,19}

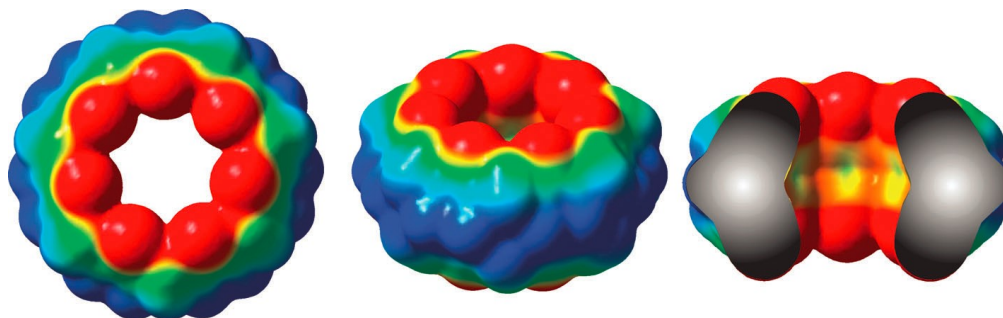
Obtížná separace nastává však u CB10, kde důvodem je tvorba inkluzního komplexu s CB5.²⁰ Oddělení od CB5 probíhá za použití melamin-diaminového hosta s vyšší afinitou k CB10, který je schopný CB5 vytěsnit. Melamin-diaminový host je poté oddělen od CB10 reakcí s acetanhydridem, který převádí kladně nabitě amoniové skupiny na neutrální amidy.²¹

2.1.2 Cucurbiturily v roli hostitelských molekul

Rozhodujícím parametrem při tvorbě supramolekulárních komplexů s hosty jsou rozměry molekul jednotlivých homologů CB_n . Stabilita vzniklých komplexů je zapříčiněna zejména hydrofobním efektem a kombinací ion-dipólových a vodíkových interakcí.¹⁹

K vysoké afinitě ($K_a=10^4-10^{17} \text{ M}^{-1}$) těchto makrocyclů k ligandům taktéž významně přispívá lipofilní charakter kvity spolu s dvěma hydrofilními karbonylovými portály. Karbonylové skupiny interagují s hosty právě prostřednictvím dipólových a vodíkových vazeb. Lipofilní charakter kvity naproti tomu vede k hydrofobním interakcím projevující se při tvorbě komplexů ve vodě, kdy hostující molekula má tendenci vnikat do nepolárního prostředí kvity.

Klíčovou roli v molekulárním rozpoznávání může také hrát rozložení parciálního náboje hostitelských molekul. Na Obrázku 4 je vizualizován tzv. elektrostatický povrchový potenciál (EPP), kde oblast karbonylových skupin nese negativní parciální náboj, kdežto uvnitř kvity je rozložení elektronové hustoty neutrální až kladné. V důsledku tohoto jevu CB_n vykazuje vyšší afinitu ke kationtovým hostům.^{19,22}



Obrázek 4 Mapa elektrostatického potenciálu (horní a boční pohled) CB7, odhalující záporně nabitě karbonylové portály (v červené barvě)

2.1.3 Aplikace cucurbit[*n*]urilů

Supramolekulárních vlastností cucurbit[*n*]urilů lze využít v mnoha různých chemických odvětvích. Komplexační vlastnosti těchto látek se uplatňují například při stabilizaci barviv, kde prostředí s nízkou polaritou poskytované cucurbit[*n*]urilem vede například ke zvýšenému jasů, fotostabilitě, prodloužení životnosti fluorescence nebo solvatochromismu.^{23,24}

Díky komplexačním schopnostem se CB_{*n*} významně uplatnily jako nosiče nerozpustných léčiv. Potenciál této aplikace byl prozkoumán s cucurbit[7]urilem, který tvoří inkluzní komplex s účinnou látkou proti rakovině oxaliplatinou (eloxatin).²⁵ Navzdory své obtížné izolaci byl CB7 použit především kvůli své lepší rozpustnosti ve vodě a adekvátní velikosti dutiny, která je schopna pojmout molekulu léčiva. Výsledný komplex vykazoval zvýšenou stabilitu a selektivitu, což přispělo ke snížení výskytu vedlejších účinků.²⁵

Cucurbit[*n*]urily byly také zkoumány jako supramolekulární katalyzátory. Například CB8 tvoří komplex 2:1 (host: hostitel) s dihydrochloridem (*E*)-diaminostilbenu.²⁶ Těsná blízkost a optimální orientace dvou molekul hosta uvnitř dutiny zvyšuje rychlost fotochemické cyklizace za vzniku cyklobutanového dimeru s 19:1 stereoselektivitou pro *syn* konfiguraci. V nepřítomnosti CB8 vůbec nedochází k cyklizační reakci, a je pozorována pouze izomerace *E* izomeru na *Z* izomer.^{27,28}

Dále se tyto makrocycly uplatňují jako chemické senzory a pomáhají při detekci iontů.²⁹ Také bývají používány při čištění odpadních vod jako součást stacionární fáze při chromatografii.³⁰ Největší využití mají ale cucurbit[*n*]urily při dopravě léčiv.³¹

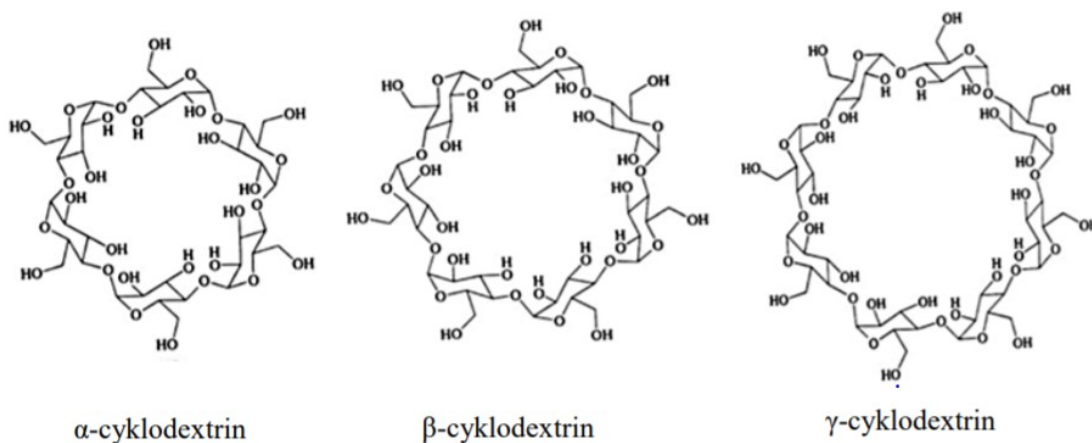
2.2 CYKLODEXTRINY

Cyklodextriny jsou skupinou cyklických oligosacharidů sestávající z glukopyranózových podjednotek spojených α - (1,4) vazbami. Jsou také známé jako cykloamylózy, cyklomaltózy nebo Schardingerovy dextriny.³² Jsou produkovány jako výsledek intramolekulární transglykosylační reakce během degradace škrobu enzymem cyklodextrin-glukanotransferázou (CGTáza).³³

Cyklodextriny byly poprvé objeveny v roce 1891, kdy A. Villiers popsal izolaci krystalické látky ze škrobu natráveného bakteriemi *Bacillus amylobacter*.³⁴ V roce 1904 byly následně Schardingerem s využitím bakterií *Bacillus macerans* získány dvě složky, α -cyklodextrin, složený ze 6 glukózových jednotek v molekule a β -cyklodextrin, který má v molekule 7 glukózových jednotek (viz Obrázek 5).^{35,36} Tyto látky se liší taktéž ve výsledcích jodového testu, kde se α -cyklodextrin zbarvuje do modra, kdežto β -cyklodextrin poskytuje s jodem nahnědlý produkt.³⁷ Struktura těchto sloučenin byla potvrzena až v roce 1942 pomocí difrakce Röntgenova záření na monokrystalu.³⁸ Později byl také objeven γ -cyklodextrin, nesooucí v kruhu 8 glukózových jednotek, jehož struktura byla potvrzena v roce 1948.^{39,40}

Cyklodextriny s menším počtem glukózových jednotek jako CD3 a CD4 enzymaticky nevznikaly kvůli značnému pnutí kruhu, a proto nebyly synteticky dostupné. Metody chemické syntézy byly prezentovány až v publikaci Ikuta a spol. z roku 2019.⁴¹

Synteticky byl připraven taktéž „pre- α -cyklodextrin” či cyklopentakis-[(1 \rightarrow 4)- α -D-glukopyranosyl] s pěti glukózovými jednotkami. Cyklodextriny s větším počtem glukózových jednotek než 8 rovněž existují, ale jejich příprava a čištění jsou obtížné.^{33,42}



Obrázek 5 Chemická struktura jednotlivých cyklodextrinů

2.2.1 Supramolekulární chování cyklodextrinů

Glukózové jednotky dávají cyklodextrinům specifický prstencovitý tvar dutého komolého kuželu, přičemž volné hydroxylové skupiny se nacházejí na jeho okrajích – primární (na uhlících 6) na užším a sekundární (na uhlících 2 a 3) na širším. Nepolární vodíkové atomy a etherové atomy kyslíku (na uhlících 3 a 5) jsou naopak uvnitř molekul (viz Obrázek 5).⁴³ Výsledkem je molekula s hydrofilním vnějším povrchem, která se může rozpouštět ve vodě, a nepolární dutina, která poskytuje hydrofobní matici. S rozměrem cyklodextrinů polarita dutiny klesá, tedy od γ - po α -cyklodextrin, kde u β -cyklodextrinu odpovídá ethanolu.⁴⁴ Díky této dutině jsou cyklodextriny schopny tvořit inkluzní komplexy s celou řadou hydrofobních hostujících molekul.^{40,45,46}

Schopnost cyklodextrinů vytvořit inkluzní komplexy s hostujícími molekulami je dána dvěma hlavními faktory. Prvním z nich je sterický efekt, který je dán kompatibilitou hosta k cyklodextrinu nebo specifických interakcí mezi povrchovými atomy. Druhým kritickým faktorem jsou termodynamické interakce mezi různými složkami systému (cyklodextrin, host, rozpouštědlo).⁴⁷

Komplexace je prováděna většinou ve vodném roztoku, nebo na rozhraní plynné a pevné fáze. Hlavní hnací silou tvorby komplexu je uvolňování molekul vody, kdy nepolární host je přemístěn z polárního vodného prostředí do hydrofobní kavity, kde následkem toho je vytlačení vody z nepolární dutiny do vodného polárního prostředí.^{48,49}

Oproti cucurbit[*n*]urilům, kde za tvorbu stabilního komplexu je zodpovědná kombinace hydrofobních a elektrostatických interakcí,⁴⁹ u cyklodextrinů jsou hostitelské molekuly v makrocycly stabilizovány zejména van der Waalsovými silami, hydrofobními interakcemi nebo disperzními silami.⁵⁰

Nejběžnější je vznik komplexu v poměru 1:1, kdy rozměry hosta a kavity cyklodextrinu jsou přibližně stejné. V případě, že je velikost hosta větší než rozměr kavity cyklodextrinu, je host inkludován do jednoho či více cyklodextrinů pouze částečně.⁴⁵

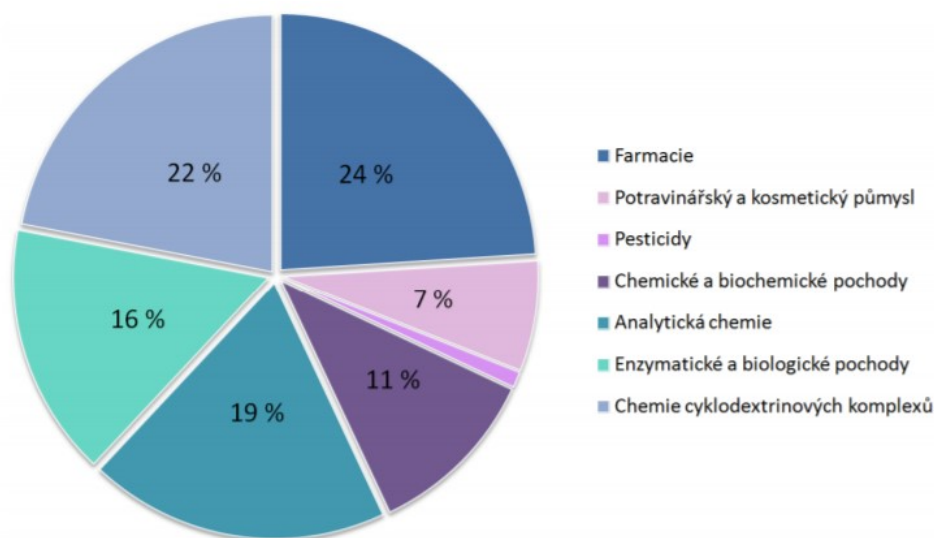
Množina potenciálních hostů pro molekulární enkapsulaci v cyklodextrinech je velmi různorodá a zahrnuje sloučeniny jako jsou aldehydy, ketony, alkoholy, organické kyseliny, mastné kyseliny, aromáty, plyny a polární sloučeniny jako jsou například oxokyseliny a aminy a další.^{38,45}

Zatímco výška cyklodextrinové dutiny je stejná pro všechny tři typy, počet jednotek glukózy určuje vnitřní průměr dutiny a její objem. Na základě těchto rozměrů může α -cyklodextrin může pojmout molekuly s nízkou molekulovou hmotností nebo sloučeniny s alifatickými postranními řetězci, β -cyklodextrin bude komplexovat aromáty a heterocykly a γ -cyklodextrin může obsahovat větší molekuly, jako jsou makrocycly a steroidy. Nejpevnější komplexy s cyklodextriny vůbec tvoří β -CD s deriváty adamantanu, triamantanu, případně steroidy.⁴⁵

2.2.2 Aplikace cyklodextrinů

Komplexotvornost cyklodextrinů nachází široké uplatnění zejména ve farmacii, potravinářství nebo kosmetice.⁵¹ Molekuly skryté v dutině cyklodextrinu jsou prakticky vyčleněny z interakcí v roztoku.⁵² Tato skutečnost může vést například ke zlepšení rozpustnosti látek, stabilizaci látek citlivých na světlo nebo kyslík, fixaci velmi těkavých látek, modifikaci kapalných látek do prášků, k ochraně proti degradaci látek mikroorganismy, maskování nepříjemného pachu a chuti či maskování pigmentů a barevných látek.^{53,54}

Dále se s aplikacemi cyklodextrinů lze setkat taktéž v nanotechnologiích či supramolekulární chemii, kde se využívá inkluzní komplexace jako hnací síly samoskladby definovaných supramolekulárních struktur.^{37,55}



Obrázek 6 Grafické znázornění využití cyklodextrinů v jednotlivých sférách⁵⁶

Kosmetický průmysl

Hlavními výhodami cyklodextrinů v tomto sektoru jsou stabilizace, kontrola zápachu a zlepšování procesu při přeměně kapalně složky na pevnou formu. Těchto vlastností se využívá

například při výrobě dlouhotrvajících vůní v kosmetických přípravcích, kdy při interakci hosta s cyklodextrinem se vytváří vyšší energetickou bariéra, která znemožňuje odpařování vonné složky představující hosta.⁵⁷ Povrchově aktivní látka 2-hydroxypropyl- β -cyklodextrin poskytuje taktéž zlepšenou antimikrobiální aktivitu. Použití nachází také při přípravě opalovacích krémů, kde kavita CD omezuje interakci mezi UV filtrem a pokožkou a snižuje tak vedlejší účinky přípravku.⁵⁸

Potravinářství

Většina přírodních a umělých příchutí jsou těkavými oleji nebo kapalinami a komplexace s cyklodextriny poskytuje slibnou alternativu ke konvenčním zapouzdřovacím technologiím používaným pro stabilizaci nebo zlepšení chuti.⁵⁹ Molekuly cyklodextrinu našly své uplatnění také například při odstraňování cholesterolu z živočišných produktů či fenolových sloučenin z ovocných a zeleninových šťáv. Vysoká stabilita za vysokých teplot je u cyklodextrinů využívána při zpracování potravin během technologických procesů.⁶⁰ β -Cyklodextrin, vzhledem k jeho netoxicitě, je jednou z povolených přídatných látek potravin, kde nese označení E459, a slouží jako stabilizátor. Cyklodextriny jsou rovněž aplikovány během přibarvování potravin, s cílem dosáhnout stejné barvy a chuti s použitím menšího množství aditiv.^{61,62}

Farmacie

Ve farmaceutickém průmyslu se cyklodextriny používají k inkorporaci léčiva špatně rozpustného ve vodě, za vzniku inkluzního komplexu s dobrou rozpustností. Léčivá látka musí mít určitou úroveň rozpustnosti ve vodě, aby mohla být snadno dodána do buněčné membrány, ale musí být dostatečně hydrofobní, aby membránou procházela. Zlepšení biologické dostupnosti zvyšuje farmakologický účinek umožňující snížení dávky podávaného léčiva.

Své výhody uplatňuje také při stabilizaci účinných látek, snížení těkavosti molekuly léčiva či maskování pachů a hořkých chutí. V praxi se často uplatňuje 2-hydroxypropyl- β -cyklodextrin, využívaný například ke snížení nepříjemné chuti ibuprofenu.⁶³

Zemědělství a chemický průmysl

Cyklodextriny tvoří komplexy s celou řadou zemědělských chemikálií včetně herbicidů, insekticidů, fungicidů, repelentů, feromonů a regulátorů růstu. Mohou hrát významnou úlohu v životním prostředí, pokud jde o solubilizaci organických kontaminantů, odstranění organických polutantů a těžkých kovů z půdy, vody a atmosféry.⁶⁴

V chemickém průmyslu jsou cyklodextriny široce používány k separaci izomerů a enantiomerů, ke katalyzování reakcí, k podpoře různých procesů a k odstraňování nebo detoxifikaci odpadních materiálů.⁶⁵

Aplikace cyklodextrinů bývá rozšířena chemickou modifikací reaktivních hydroxylových skupin, lokalizované na okraji molekuly. Modifikace těchto hydroxylových skupin má za následek změnu vlastností cyklodextrinu, jako je například zvýšení rozpustnosti ve vodě, což se významně uplatňuje zejména u β -cyklodextrinu, který má rozpustnost téměř o řád nižší než zbylé dva cyklodextriny.^{40,66} Zájem roste o chemicky modifikované cyklodextriny, jako je například hydroxypropyl- β -cyklodextrin a sulfobutylether- β -cyklodextrin, používané v lékových formách, kosmetice a toaletním průmyslu.⁶⁷ Substituované funkční skupiny také působí při molekulárním rozpoznávání. Tato vlastnost se používá například pro cílenou distribuci léčiv, ale i v analytické chemii, kde modifikované CD vykazují zvýšenou enantioselektivitu, oproti nativním CD.³²

2.3 Srovnání cucurbit[*n*]urilů a cyklodextrinů

Významným rozdílem u těchto skupin makrocyclů ovlivňujícím supramolekulární chování při tvorbě komplexů je jejich tvar. Cucurbiturily jsou tvořeny velmi rigidním skeletem a mají symetrické portály, naproti tomu cyklodextriny jsou chirální a relativně flexibilní. Díky těmto vlastnostem jsou molekuly cyklodextrinů schopné se přizpůsobit různým tvarům a velikostem hostujících molekul a jsou tedy méně selektivní než cucurbiturily. Komplexy však nejsou tak stabilní jako s cucurbiturily. Srovnání asociačních konstant komplexů s deriváty adamantanu ukazuje, že zatímco u β -CD komplexů se pohybuje v řádech 10^{3-5} M^{-1} , kdežto u CB7 hodnoty dosahují 10^{9-16} M^{-1} .^{68,69}

Dalším významný rozdíl spočívá ve způsobu stabilizace komplexů, kde cyklodextriny tvoří komplexy zejména na základě hydrofobního efektu.⁵³ Naproti tomu u komplexů s cucurbiturily jsou důležitou součástí elektrostatické interakce případně kladně nabitých ligandů s karbonyly portálů.⁴⁹ Velikostmi kavit jsou CB6, CB7 a CB8 velmi podobné makrocyclům α -CD, β -CD a γ -CD.^{19,38}

3 DIKATIONTOVÉ LIGANDY NA BÁZI 1,3-ADAMANTANU: SYNTÉZA A SUPRAMOLEKULARNÍ CHOVÁNÍ

Inkluzní komplexy cucurbiturilových makrocyclů a kationtových hostů, které jsou odvozené od uhlovodíkových klecí nebo ferrocenu byly v posledních dvou desetiletích středem zájmu v host-hostitelské chemii díky jejich velmi vysoké stabilitě.^{68,69}

Dle doposud známých informací, supramolekulární chování kationtových ligandů, jejichž centrální část je tvořena 1,3-disubstituovaným adamantanem, bylo popsáno pouze u několika příkladů. Důvodem mohou být možné pochybnosti o vhodnosti využití adamantového skeletu pro konstrukci centrálního vazebného motivu. Nejvhodnější ligandy pro cucurbiturilové makrocycly se vyznačují centrální hydrofobní částí, která zaplňuje kavitu a dvěma kationtovými substituenty orientovanými v ose ligandu, umožňující ion – dipolové interakce současně na obou protilehlých portálech. Není tak překvapením, že dosud nejsilnější interakce mezi synteticky připraveným ligandem a hostitelem byla popsána pro systém diamantan-4,9-bis(trimethylammonium) a CB7 s asociační konstantou v řádu 10^{17} M^{-1} v čisté vodě.⁷⁰ Tato hodnota asociační konstanty K_a převyšuje 100× hodnotu K_a páru avidin–biotin.⁷¹ Adamantan však disubstituovat axiálně nelze, jelikož maximální možný dihedrální úhel mezi dvěma substituenty v bridgeheadových pozicích je $109^\circ 27'$. Následkem toho tyto substituenty mohou kolidovat se stěnou makrocyclu v případném komplexu. Jiné disubstituce jsou velmi obtížně synteticky dostupné.⁷²

Adamantová klec se substituenty v poloze 1,3 však byla začleněna do makrocyclických molekul a využita jako zahnutý motiv, což umožňuje přípravu makrobicyklických derivátů cyclenu a cyklamu⁷³, kryptandů⁷⁴, makrocyclických laktamů vázající squarine⁷⁵ a adamantanofany.⁷⁶

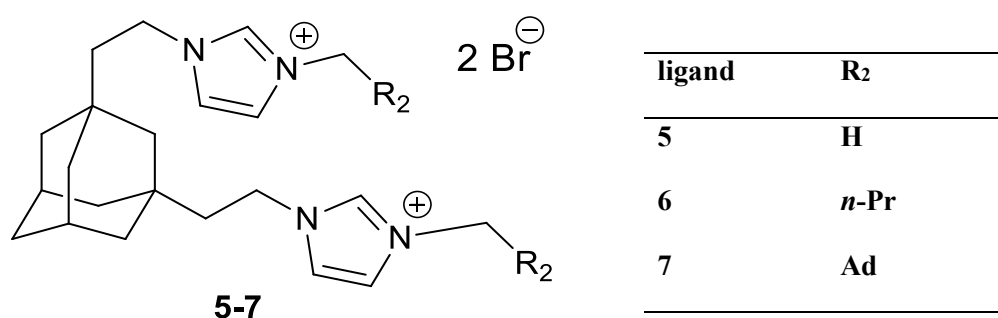
1,3-Disubstituovaný adamantan byl také použit jako vhodný spojovník pro čtyřnásobné vodíkové vazebné motivy, které jsou schopné samouspořádávání do cyklopentamerických komplexů.⁷⁷

3.1 Bisimidazolové ligandy

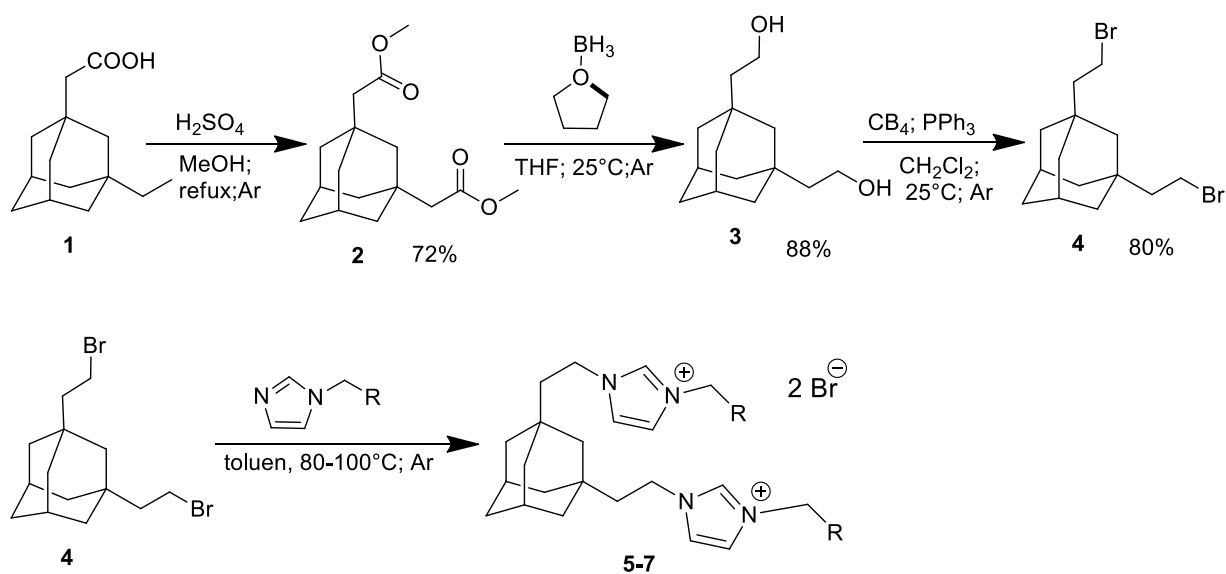
Ve studii B. Babjakové a spol. byly syntetizovány celkem tři ligandy, jak je ukázáno na Obrázku 7.⁷² Pro přípravu centrálního motivu byla jako výchozí látka použita komerčně dostupná dikarboxylová kyselina **1**, která byla následně převedena sledem esterifikace, redukce

a Appeleho reakce na sloučeninu **4** s celkovým výtěžkem 71 %. Finálním krokem byla reakce sloučeniny **4** se třemi různými 1-alkylimidazoly s celkovým výtěžkem 43 – 70 % vzniklých bisimidazolových dibromidů (viz Obrázek 8). Sloučenina **5** představuje model ligandu s centrálním vazebným místem odvozeným od adamantanu, kdežto **6** a **7** obsahují dodatečná vazebná místa *n*-butyl a 1-adamantylmetyl, které vykazují odlišnou afinitu k jednotlivým hostům.

Za předpokladu možného sterického bránění imidazoliových kruhů v okolí portálů hostitelských molekul byl k navázání imidazoliových jednotek na centrální adamantan zvolen flexibilní ethylenový můstek.

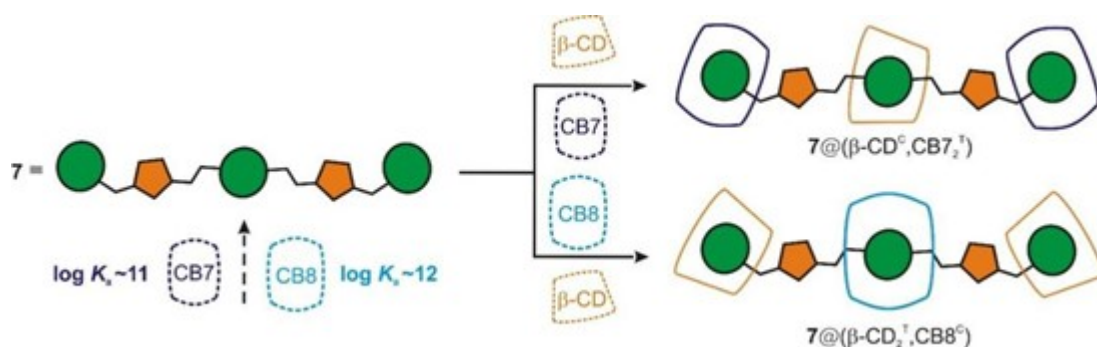


Obrázek 7 Struktura bisimidazolových dibromidů



Obrázek 8 Schéma přípravy bisimidazolových ligandů

Výsledkem této studie bylo zjištění silné afinity centrálního místa k CB7 ($K_a \sim 10^{11} \text{ M}^{-1}$) a zejména k CB8 ($K_a \sim 10^{12} \text{ M}^{-1}$). Agregací konstanty hosta **5** k β -CD a CB7 byly porovnatelné s těmi získanými pro monosubstituované deriváty adamantanu. Vhodně nastavená afinita terminálních (T) míst umožnila ligandům **6** a **7** tvořit ternární komplexy v rotaxanovém uspořádání ve vodném prostředí (viz Obrázek 9). Ligandy **6** a **7** tvořily komplexy, ve kterých je β -CD jednotka uzamčena v centrální pozici (C) dvěma makrocycly CB7 nebo CB8 na terminálních koncích. Opačným případem byla schopnost tvořit komplex s inverzním uspořádáním makrocyklů, tedy CB8 na centrálním místě uzavřenými dvěma jednotkami β -CD na terminálních pozicích.⁷²



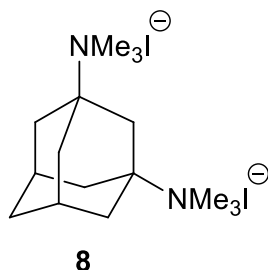
Obrázek 9 Vznik ternárního komplexu $7@(-\beta\text{-CD}^{\text{C}}, \text{CB7}_2^{\text{T}})$ a $7@(-\beta\text{-CD}_2^{\text{T}}, \text{CB8}^{\text{C}})$

3.2 1,3-bis(trimethyl-amonium)adamantan diodid

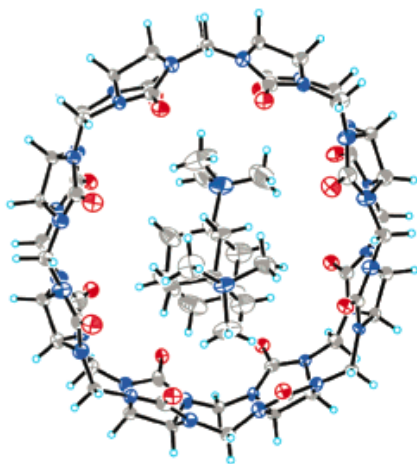
1,3-Bis(trimethyl-amonium)adamantan diodid (**8**) byl připraven alkylací 1,3-aminoadamantanu jodmethanem s celkovým výtěžkem 86%.⁷⁸ Hodnota asociční konstanty pro CB7 byla stanovena $K_a = 6,42 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$ (v 50 mM $\text{CD}_3\text{CO}_2\text{Na}/\text{D}_2\text{O}$) a pro CB8 je $K_a = 1,11 \times 10^{11} \text{ M}^{-1}$ (v 50 mM $\text{CD}_3\text{CO}_2\text{Na}/\text{D}_2\text{O}$).

Dle difrakční analýzy Röntgenova záření na monokrystalu je sloučenina se svými velkými trimethylamoniovými substituenty komplementární k dutině CB8, avšak není v ní umístěna symetricky. Jedna z N^+Me_3 skupin je umístěna v dutině kavity, kdežto druhá je lokalizovaná vně. Zajímavým aspektem struktury komplexu $2@\text{CB8}$ je tzv. elipsoidní deformace. Tato deformace byla vypočítána měřením délky krátkých a dlouhých os elipsy proložené atomy v rovníkové oblasti CB8 (krátká, 12,3 Å; dlouhá, 13,7 Å) a atomy karbonylových portálů

(krátká 9,20 Å; dlouhá, 10,5 Å). Tato strukturální změna není dána změnou geometrie glukourilových jednotek, které udržují O—O vzdálenost typicky pozorovatelnou u nekomplexovaných cucurbiturilů, ale rozevřením methylenových můstků.⁷⁸



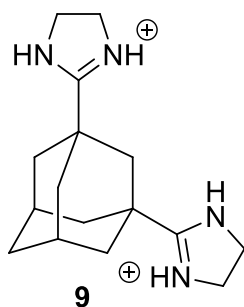
Obrázek 10 1,3-bis(trimethyl-ammonium) adamantan



Obrázek 11 Struktura komplexu 8@CB8 dle RTG difrakční analýzy

3.3 1,3-bis(4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl)-adamantan dihydrochlorid

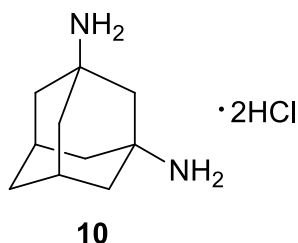
Oproti monosubstituovanému 1-(4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl)-adamantanu, který se váže pevně uvnitř kavity CB7, 1,3-bis(4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl)adamantan **9** je příliš velký pro tvorbu komplexu s CB7. Podobně jako u předchozího amoniového adamantanu bylo dle výsledků ¹H NMR zjištěno, že jeden z dihydroimidazolových kruhů se nachází v dutině, kdežto druhý kruh je lokalizován mimo kavitu. Hodnota asociační konstanty pro komplex s CB7 je $K_a = 1 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$ (ve vodě). Syntéza tohoto hosta vycházela z dikarboxylové kyseliny reagující s dihydrochloridem ethylendiaminu pod argonem. Výtěžek se pohyboval kolem 68–94 %.⁷⁹



Obrázek 12 1,3-bis(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)-adamantan

3.4 1,3-diaminoadamantan dihydrochlorid

1,3-Diaminoadamantan (**10**) se váže dovnitř kavity CB7 s hodnotou asoiační konstanty $K_a = 2,06 \times 10^8 \text{ M}^{-1}$ (v 50 mM $\text{CD}_3\text{CO}_2\text{Na}/\text{D}_2\text{O}$). I přes podobnou N—N vzdálenost a náboj, disubstituovaný 1,3-bis(trimethylamonium)adamantan a 1,3-diaminoadamantan vykazují pozoruhodně odlišnou afinitu. Jak už bylo zmíněno dříve, 1,3-bis(trimethylamonium)adamantan se svou velikostí a objemnými NMe_3^+ skupinami převyšuje objem dutiny CB7 a tvoří pouze exkluzní komplex na rozdíl od méně objemného 1,3-diaminoadamantanu tvořícího inkluzní komplex s CB7. Hodnoty asoiačních konstant pro komplex s CB8 však nebyly prozatím publikovány.⁷⁹

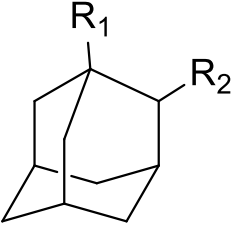


Obrázek 13 1,3-diaminoadamantan dihydrochlorid

3.5 Srovnání s monosubstituovanými adamantany

Vazebné afinity monosubstituovaných adamantanů tvořící komplex s CB7 dosahují hodnot, s kterými je možné se setkat u nejsilnějších přírodních 1:1 komplexů (viz tabulka1).⁸⁰

Tabulka 1 Hodnoty asociačních konstant derivátů adamantanu s CB7 v H₂O

| | R ₁ | R ₂ | K [M ⁻¹] |
|---|---|------------------------------|----------------------|
|  | H | H | 7 × 10 ⁹ |
| | H | NH ₃ ⁺ | 1 × 10 ¹⁴ |
| | OH | H | 2 × 10 ¹⁰ |
| | NH ₃ ⁺ | H | 2 × 10 ¹⁴ |
| | CH ₂ NH ₃ ⁺ | H | 8 × 10 ¹⁴ |
| | NMe ₃ ⁺ | H | 2 × 10 ¹² |
| | NH ₂ ⁺ (CH ₂) ₂ NH ₃ ⁺ | H | 5 × 10 ¹⁵ |
| | CH ₂ N ⁺ (CH ₃) ₃ | NH ₃ ⁺ | 1 × 10 ¹⁴ |

Dle hodnot asociačních konstant lze říci, že monosubstituované deriváty adamantanu tvoří daleko stabilnější komplexy s CB7 než je tomu u disubstituovaných derivátů adamantanu. Hodnoty vazebných konstant 1,3-disubstituovaného adamantanu jsou naopak větší než je tomu u komplexů podobných ligandů s cyklodextriny. Asociační konstanta 1,3-disubstituovaného derivátu je vyšší u větších homologů CB8. Vyšší hodnoty konstant s většími homology cucurbiturilů byly shledány u ligandů s delším řetězcem mezi adamantanovou klecí a kladně nabitými částmi molekuly.

Tabulka 2 Shrnutí asociačních konstant vybraných derivátů adamantanu substituovaných v polohách 1,3 (50 mM NaOAc pufru)

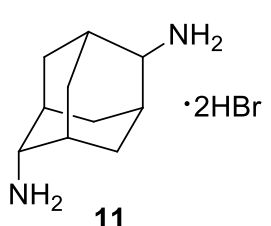
| R | CB7 [M ⁻¹] | CB8 [M ⁻¹] |
|-----------------------------------|------------------------|------------------------|
| (NHMe ₂) ₂ | 1,2 × 10 ⁶ | 1,3 × 10 ¹¹ |
| (NMe ₃) ₂ | 6,4 × 10 ⁴ | 1,1 × 10 ¹¹ |
| NH ₂ | 6,4 × 10 ⁸ | – |

Jak již bylo zmíněno, adamantan disubstituovat axiálně nelze. Důvodem je struktura adamantanové klece, kde vzhledem k její zahnuté struktuře se disubstituované adamantany uplatňují zejména v komplexech s většími makrocikly.

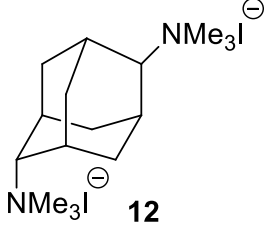
Adamantový skelet je obvykle disubstituován v poloze 1,3. Tyto látky jsou nejnázve synteticky dostupné. Polohy substituentů mohou být i na jiných místech (viz Tabulka 3),⁸¹ avšak substituce do těchto poloh je obtížná.

Tabulka 3 Hodnoty asociačních konstant derivátů adamantanu substituovaných v polohách 2,6 (v 50 mM NaOAc pufru)

| ligand | CB7 [M ⁻¹] | CB8 [M ⁻¹] |
|-----------|------------------------|------------------------|
| 11 | $1,9 \times 10^{12}$ | $4,7 \times 10^8$ |
| 12 | $3,3 \times 10^{13}$ | $5,2 \times 10^{10}$ |



11



12

Hodnoty asociačních konstant 2,6-disubstituovaných derivátů adamantanu uvedených v tabulce 3 ukazují, že tyto deriváty se výrazně pevněji vážou do kavit hostitele CB7, než do kavit hostitele CB8. Tento poznatek může být přisuzován velikosti adamantanového skeletu substituovaného právě v poloze 2,6 (velikost kavity=147 Å³), která je více kompatibilní s CB7 (velikost kavity= 279 Å³), než je tomu u CB8(velikost kavity= 479 Å³). Tímto se 2,6-disubstituované deriváty liší od derivátů disubstituovaných v polohách 1,3 (Tabulka 2), které se naopak vyznačují silnější afinitou k CB8.

Všeobecně jsou však asociační konstanty 2,6-disubstituovaných derivátů k CB7 téměř srovnatelné s těmi monosubstituovanými, kde například 1- AdNH₂(CH₂)₂NH₃ tvoří komplex s CB7 s $K_a = 2,4 \times 10^{13} \text{ M}^{-1}$ a 2,6-Ad(NMe₃)₂ s CB7 s $K_a = 3,3 \times 10^{13} \text{ M}^{-1}$ (v D₂O v pufru NaO₂CCD₃, 50 mM).

II. PRAKTICKÁ ČÁST

4 PŘÍSTROJE A VYBAVENÍ

Chemikálie a rozpouštědla použita pro syntézy byla získána z komerčních zdrojů. K práci byly použity bez dalších úprav, není-li uvedeno jinak.

Teploty tání byly naměřeny na Koflerově bloku a nejsou korigovány.

Pro sledování průběhu reakcí a čistoty produktů byl používán plynový chromatograf s kvadrupólovým hmotnostním detektorem (GC-MS) Shimadzu QP2010, kolona EQUITY 1 (30 m × 0,32 mm × 0,1 mm). Teplotní program: 100 °C/7 min; 25 °C/min; 250 °C/17 min; 250 °C/70 min. Jako nosný plyn bylo použito He při konstantní lineární rychlosti 52,4 cm/s; iontový zdroj 200 °C, 70 eV.

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

NMR spektra byla měřena na přístroji JEOL ECZ400R/S3 při frekvenci 399.8 MHz pro ¹H a 100,6 MHz pro ¹³C. Jako reference byly použity signály reziduálních rozpouštědel pro ¹H: δ(CHCl₃)=7,27 ppm; δ(HDO)=4,75 ppm; δ(DMSO-*d*₅)=2,50 ppm a rozpouštědel pro ¹³C: δ(CDCl₃)=77,2 ppm; δ(DMSO-*d*₆)=39,5 ppm. Pro popis signálů byly použity následující zkratky: s (singlet), d (dublet), t (triplet) a m (multiplet).

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

5 SYNTÉZA LÁTEK

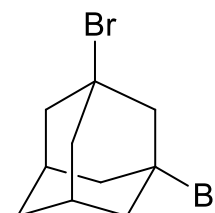
5.1 Příprava 1,3-dibromadamantanu

Do baňky pod inertní argonovou atmosférou bylo odměřeno 14,5 cm³ (281 mmol) bromu a za stálého míchání bylo přidáno 364 mg (6,5 mmol) Fe. Směs byla udržována chlazená a míchána následujících 30 min, kdy v průběhu této doby bylo po malých dávkách přidáváno celkem 5 g (36,5 mmol) čistého adamantanu. Vzniklý HBr v důsledku probíhající substituce adamantanu byl zachytáván do nádoby naplněné 5% NaOH. Reakce byla takto ponechána další 2 h. Reakční směs byla nalita na jemně nadrcený led s Na₂SO₃ a míchána do odbarvení bromu. Po rozpuštění veškerého ledu byla provedena extrakce vodné fáze ethyl-acetátem (4×20 cm³) v dělicí nálevce. Spojené organické podíly byly propláchnuty ethyl-acetátem (1×10 cm³) a nechány sušeny nad Na₂SO₄. Po odfiltrování sušidla bylo pomocí vakuové odparky odpařeno rozpouštědlo a surový produkt byl překrystalován z propan-2-olu. Filtrací byl získán čistý 1,3-dibromadamantan.

Název 1,3-dibromadamantan

Výtěžek 7,15 g (67 %)

Bod tání m.p. = 109–111°C
(lit.⁸²; methanol, m.p. =
110–111°C)



IR (KBr): 477 (w); 695 (s); 775 (w); 818 (s); 936 (w); 955 (m); 998 (m); 1021 (s); 1108 (w); 1237 (w); 1288 (s); 1316 (m); 1340 (m); 1451 (w); 2855 (m); 2921 (s); 2947 (m) cm⁻¹.

GC-MS: 65 (24); 77 (27), 91 (53); 105 (29); 119 (5); 133 (64); 157 (6), 177 (3); 213 (100) m/z (%).

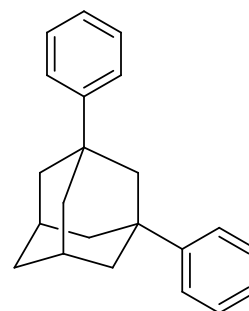
¹H NMR (DMSO): δ = 1,66 (m, 2H); 2,20 (m, 2H); 2,28 (m, 8H); 2,84 (m, 2H) ppm.

5.2 Příprava 1,3-difenyldamantanu

Do baňky vystavené proudu argonu byl odměřen 1 g (3,4 mmol) 1,3-dibromadamantanu, 40 cm³ (448 mmol) vysušeného benzenu a katalyzátor AlCl₃ (45 mg, 0,34 mmol – 10 % mol na 1,3-dibromadamantan). Reakční směs byla udržována za kontrolované nízké teploty (5–10 °C) po dobu 4 h. Následně byla směs zpracována nalitím na led a extrakcí pomocí ethylacetátu.

Spojené organické podíly byly promyty opakovaně H₂O a Na₂CO₃, vysušeny za pomoci Na₂SO₄ a následně bylo rozpouštědlo odpařeno na vakuové odparce. Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií (silikagel/PE:CHCl₃, 49:1, V:V)

| | |
|-----------------|---------------------|
| Název | 1,3-difenyldamantan |
| Výtěžek | 611 mg (61 %) |
| Bod tání | 99–101 °C |



IČ (KBr): 533 (m); 699 (s); 754 (m); 802 (s); 1019 (s); 1097 (s); 1261 (s); 1345 (w); 1444 (m); 1494 (m); 1599 (w); 1677 (w); 2361 (w); 2849 (m); 2904 (s); 2963 (m); 3056 (w) cm⁻¹.

GC-MS: 55(3); 65(7); 79(21); 91(100); 103(10); 119(13); 129(19); 141(16); 155(58); 170(18); 197(52); 215(8); 231(14); 288 (96) m/z (%).

¹H NMR (CDCl₃): δ = 1,8 (s, 2H); 1,9 (m, 10H); 2,3 (s, 2H); 7,4 (m, 10H) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃): δ = 29,8; 36,1; 37,5; 42,5; 49,1; 125,2; 126,0; 128,5; 151,0 ppm

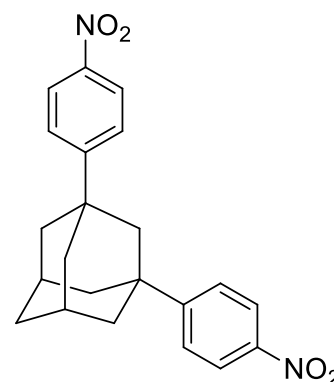
5.3 Syntéza 1,3-bis(4-nitrofenyl)adamantanu

Do kryostatu, který byl vychlazen na teplotu $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ byl přidán acetanhydrid v množství $5,8\text{ cm}^3$. Souběžně byla připravena nitrační směs smícháním $3,4\text{ cm}^3\text{ HNO}_3$ a $0,2\text{ cm}^3$ koncentrované H_2SO_4 . Tato směs byla přidávána po malých dávkách (v průběhu 1 h) do acetanhydridu tak, aby teplota nepřekročila $10\text{ }^{\circ}\text{C}$. Následně bylo do této směsi postupně přidáno 500 mg 1,3-difenyladamantanu dispergovaného v 5 cm^3 acetanhydridu. Reakční směs byla udržována při teplotě pod $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ celkem 4 h. Do výsledné suspenze byl přidán led. Organický podíl byl extrahován pomocí ethyl-acetátu v dělicí nálevce, a následně vysušen pomocí Na_2SO_4 . Rozpouštědlo bylo odpařeno na vakuové odparce. Výsledkem byl produkt žluté barvy.

Název 1,3-bis(4-nitrofenyl)adamantan

Výtěžek 360 mg (72 %)

Bod tání 158–160 $^{\circ}\text{C}$

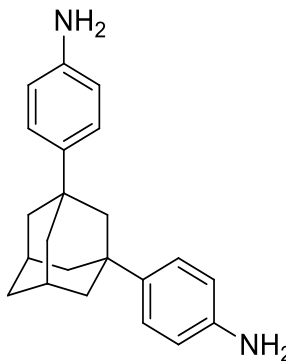


IC (KBr): 698 (w); 740 (w); 855 (m); 1113 (w); 1350 (s); 1510 (s); 1594 (m); 2853 (w); 2898 (m) cm^{-1} .

$^1\text{H NMR}$ (DMSO): $\delta = 1,87$ (s, 2H); 1,94 (m, 10H); 2,29 (s, 2H); 7,72 (d, $J=9,28$ Hz, 4H); 8,17 (d, $J= 9,25$ Hz, 4H) ppm.

5.3.1 Redukce 1,3-bis(4-nitrofenyl)adamantanu Fe ve zředěné minerální kyselině HCl

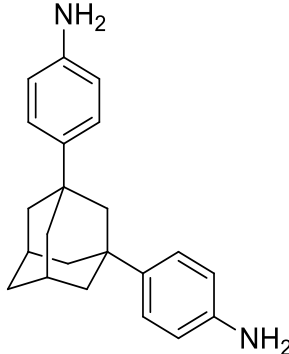
Do 500 cm³ baňky byl ve 116 cm³ (4 mmol) methanolu rozpuštěn výchozí produkt 1,3-bis(4-nitrofenyl)adamantan v množství 770 mg (2 mmol). Do vzniklého roztoku byla přidána HCl (1:1 s vodou) v množství 23 cm³ (4mmol) a železo v množství 454 mg (8 mmol). Reakční směs byla takto refluxována pod zpětným chladičem. Průběžně po cca 5 h bylo přidáno další množství železa (454 mg). V tomto množství bylo železo do reakční směsi přidáno celkem 3×. Průběh reakce byl monitorován pomocí TLC. Po vymizení výchozí látky, který byl spotřebován za vzniku produktu se reakční směs nechala zchladit na laboratorní teplotu. Do směsi byl přidán NaOH, kde důsledkem toho došlo k vysrážení. Směs byla následně zfiltrována pomocí Büchnerovy nálevky. Filtrát byl posléze extrahován od železa diethyletherem. Výsledkem byl produkt hnědé barvy.

| | | |
|-----------------|---------------------------------|--|
| Název | 1,3-bis-(4-aminofenyl)adamantan |  |
| Výtěžek | 70 mg (10,1 %) | |
| Bod tání | — | |

¹H NMR (DMSO): δ = 1,23 (m, 2H); 1,68(m, 2H); 1,77 (m, 8H); 2,18(m, 2H); 6,49 (d, J=8,5 Hz,4H); 7,01 (d, J=8,7 Hz,4H) ppm

5.3.2 Katalytická hydrogenace 1,3-bis(4-nitrofenyl)adamantanu

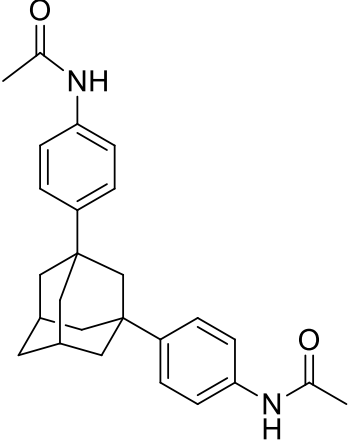
Do baňky propláchnuté argonem bylo odměřeno 200 mg (0,5 mmol) 1,3-bis(4-nitrofenyl)adamantanu, 15 cm³ (0,26 mol) ethanolu a 27,6 mg (0,3 mmol) katalyzátoru Pd/C (10% mol Pd). Do baňky byl poté v průběhu 20 h za stálého míchání zaváděn H₂. Reakční směs byla monitorována pomocí TLC. Směs byla zfiltrována pomocí Büchnerovy nálevky. Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií (silikagel/CHCl₃).

| | | |
|-----------------|---------------------------------|---|
| Název | 1,3-bis-(4-aminofenyl)adamantan |  |
| Výtěžek | 70 mg (10,1 %) | |
| Bod tání | – | |

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ = 1,23 (m, 2H); 1,68(m, 2H); 1,77 (m, 8H); 2,18(m, 2H); 6,49 (d, *J*=6,5 Hz,4H); 7,01 (d, *J*=6,5 Hz,4H) ppm

5.3.3 Syntéza 1,3-bis(4-nitrofenyl)adamantanu za použití acetanilidu

Do dvouhrdlé baňky propláchnuté argonem bylo přidáno 200 mg (0,7 mmol) 1,3-dibromadamantanu a dichlormethan v množství 5 cm³ (15 mmol). Následně byl přidán acetanilid v množství 340 mg (2,5 mmol). Do této míchající se směsi byl přidán předem vyžíhaný chlorid zinečnatý v množství 40 mg (0,3 mmol). Reakční směs byla míchána a refluxována po dobu 24 h. Následně byla reakční směs zchlazena na laboratorní teplotu. Výsledkem byl olejovitý produkt, který se vyloučil z dichlormethanu. Dichlormethan byl následně slit, a k produktu bylo přidáno 2 ml (9,3 mmol) dimethylformamidu. Takto vzniklý roztok byl nalit do kádinky s vodou a míchán do doby, než vznikla sraženina. Posléze byl filtrací získán produkt zelené barvy.

| | | |
|-----------------|--------------------------------------|--|
| Název | 1,3-bis(4-acetylaminofenyl)adamantan |  |
| Výtěžek | — | |
| Bod tání | — | |

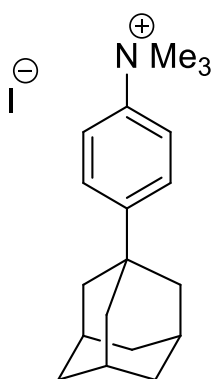
III. VÝSLEDKY A DISKUZE

6 ÚVOD DO DISKUZNÍ ČÁSTI

Příprava navrženého cílového ligandu doplňuje a po chemické stránce celkem přesně kopíruje již zvládnutou přípravu analogického monokationového ligandu (viz Obrázek 14). K přípravě monokationového ligandu vedla snaha o vyladění vazebných afinit adamantanových ligandů k cyklodextrinům a cucurbiturilům tak, aby mohly být tyto vazebné motivy využity pro konstrukci komplikovanějších hostujících molekul (ligandů). V prvním kroku přípravy tohoto monokationového ligandu však vznikalo nezanedbatelné množství 1,3-difenyldamantanu, což vedlo k myšlence vytvořit ligand na bázi právě tohoto 1,3-disubstituovaného derivátu, který by mohl výrazně preferovat vazbu v kavitách objemnějších makrocyclů. Nežádoucím interakcím kationtových částí ligandu s makrocylem (jak je popsáno v teoretické části) by měly bránit poměrně dlouhé postranní řetězce. Tím by měly být umožněny vyšší asociační konstanty s již zmíněnými většími makrocycly, především γ -CD a CB8. Podobných 1,3-disubstituovaných adamantanů bylo popsáno jen velmi málo a často se jednalo o ligandy s krátkými spojovacími motivy.

Na základě rozboru literárních zdrojů byl navržen a částečně realizován syntetický postup zobrazený na Schématu 3.

Meziprodukty syntéz byly analyzovány pomocí infračervené spektroskopie, hmotností spektrometrie a nukleární magnetické resonance.



Obrázek 14 Monokationový ligand

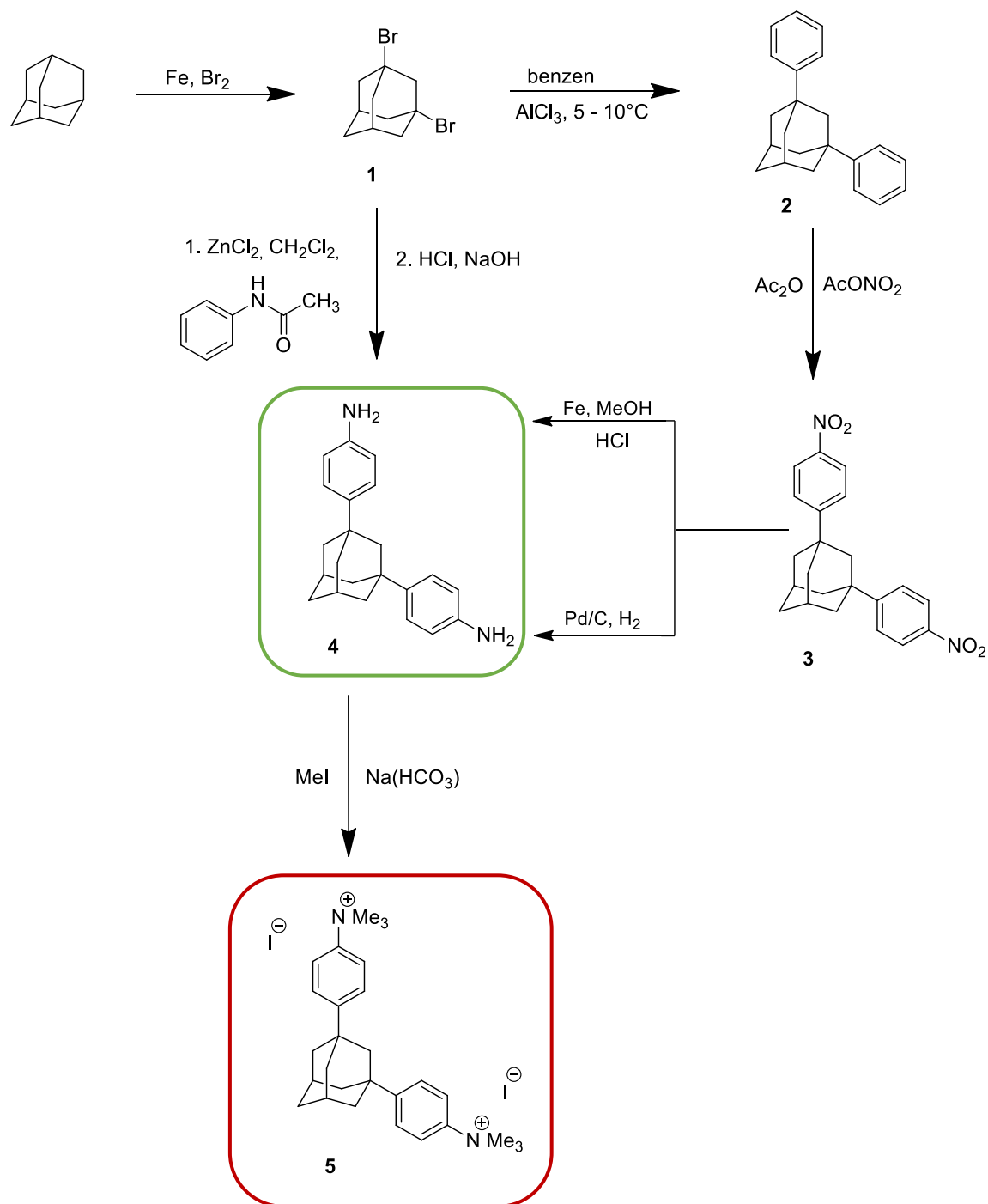


Schéma 3 Návrh syntézy ligandu na bázi 1,3-difenyladamamantanu

6.1 Syntéza 1,3-dibromadamantanu

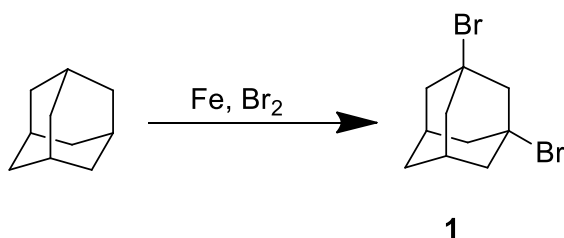
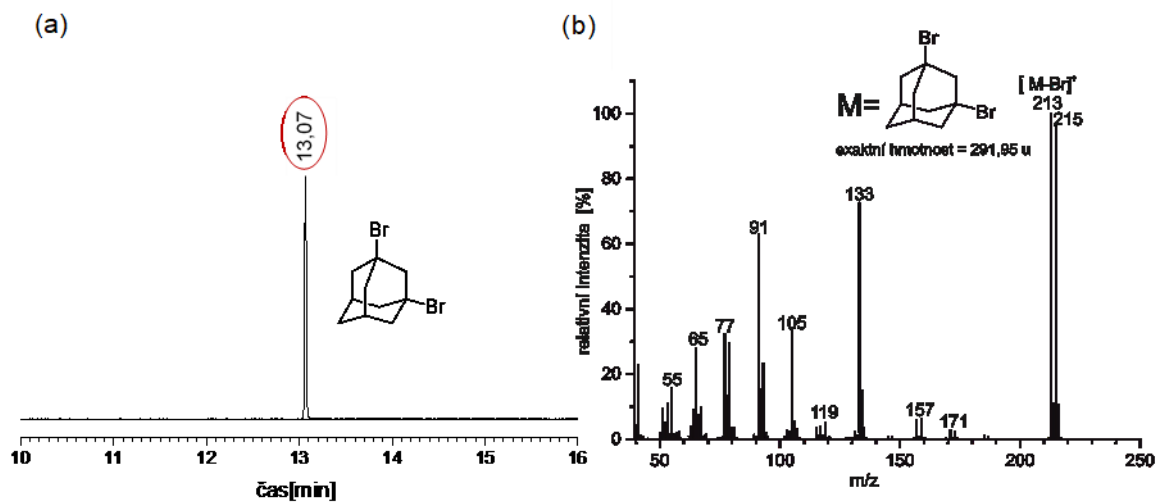


Schéma 4 Syntéza 1,3-bromadamantanu

Přeměny adamantanu na produkt **1** bylo dosaženo halogenací působením FeBr₃, který vzniká reakcí Fe s Br₂ za nízké teploty. Důležitým aspektem bylo, aby při reakci vznikal adamantan disubstituovaný v polohách 1 a 3. Pročež bylo nutné nechat zreagovat samotný železný prach s bromem ještě před přidáním adamantanu k vytvoření samotné Lewisovy kyseliny jakožto selektivního katalyzátoru. Adamantan byl poté do směsi přidáván průběžně po menších dávkách.

Tato reakce již byla provedena a popsána v publikaci Degtyarenka a spol.⁸³ Nicméně v našem případě výsledek reakce oproti původní literatuře nebyl tak pozitivní, obzvláště udávaný 96% výtěžek byl oproti námi získanému výtěžku rozdílný. Byl získán maximálně 67% výtěžek, přestože stechiometrické poměry, stejně tak i teplota reakce, zůstaly zachovány. Možným vlivem zapříčiňujícím nižší výtěžek může být množství vstupujícího adamantanu, jež v publikaci činilo 137,1 g, kdežto při našich pokusech bylo operováno s množstvím 5 g (67% výtěžek), 7 g (42% výtěžek). Vznikající produkt byl však velmi čistý. Průběh reakce byl sledován pomocí GC-MS.

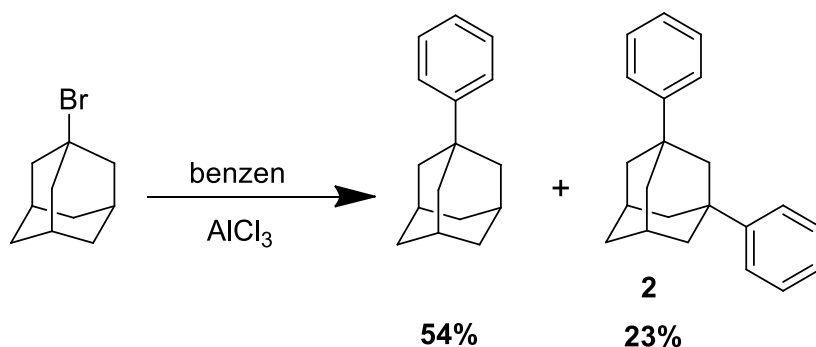
Přítomnost produktu první reakce získaného bromací adamantanu byla potvrzena píkem, kterému v chromatogramu mu náleží retenční čas 13,07 min (Obrázek 15a). Hmotnostní spektrum (Obrázek 15b) pak obsahuje molekulové píky charakteristické pro očekávaný produkt. Pík m/z 213 odpovídá molekulovému iontu po odštěpení atomu bromu.



Obrázek 15 Část záznamu GC-MS 1,3-dibromladamantanu (a), hmotnostní spektrum látky 1 získané metodou EI-MS (b).

6.2 Syntéza 1,3-difenyladamantanu

Před syntézou látky **1** byla snaha o optimalizaci syntézy látky **2** z 1-bromadamantanu tak, aby vznikal požadovaný difenylderivát ve vyšším procentuálním množství. Měřeným parametrem bylo množství přidaného katalyzátoru, kde s vyšším přidavkem AlCl_3 byl v surovém produktu procentuálně více zastoupen monofenylový derivát, popřípadě jeho izomery. Tato reakce probíhala alkylací benzenu adamantanem (viz Obrázek 16).



Obrázek 16 Syntéza 1,3-difenyladamantanu z 1-bromadamantanu

Protože se reakci vycházející z 1-bromadamantanu nepodařilo optimalizovat, bylo rozhodnuto vyzkoušet alkylaci 1,3-dibromadamantanu za použití FeBr_3 (viz předchozí kapitola).

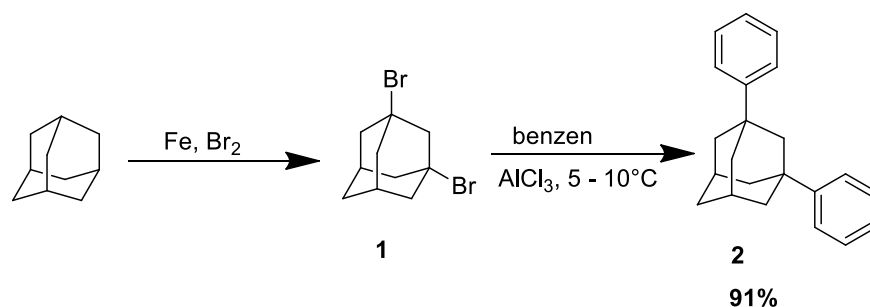
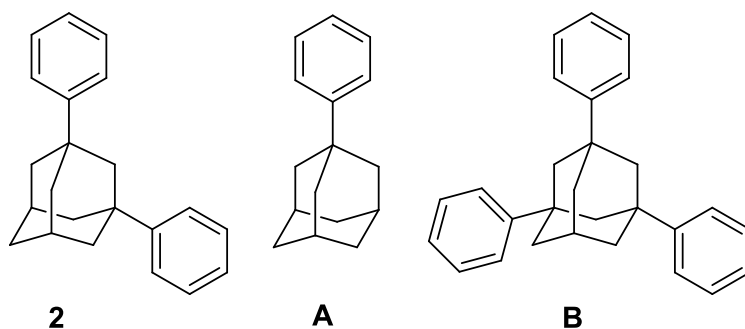


Schéma 5 Syntéza 1,3-difenyladamantanu z 1,3-dibromadamantanu

Produkt **2** byl získán z látky **1** klasickou Friedelovou–Craftsovou metodou alkylací benzenu adamantanem. Reakce byla prováděna celkem šestkrát. Průběh a výsledky byly sledovány pomocí GC-MS. Vždy vznikala směs s různým zastoupením tří produktů – monosubstituovaného (**A**), disubstituovaného (**2**) a trisubstituovaného adamantanu (**B**) (viz *Obrázek 16*).



Obrázek 17 Vznikající fenyladamantany

Zastoupení těchto produktů bylo ovlivněno teplotou, množstvím látky **1** vstupující do reakce a zejména množstvím použitého katalyzátoru AlCl_3 (Tabulka 2).

Reakce byla nejprve prováděna z 500 mg látky **1**, za přídavku 10 % (0,1 molárního ekvivalentu vzhledem k látce **2** AlCl_3 při pokojové teplotě po dobu 4 hodin. Dle GS-MS byl vzniklý produkt téměř čistý, kde požadovaná látka **2** byla ve směsi zastoupena ze 67 %. Dále byla ve směsi zastoupena nezreagovaná výchozí látka **1** (28 %).

Reakce byla opakována z 200 mg výchozí látky **1**, ovšem tentokrát, s cílem dosažení lepšího poměru látek ve vznikající směsi, byla teplota udržována v rozmezí 5–10 °C. Reakce probíhala za významně vyššího přídavku katalyzátoru AlCl_3 (100 %_{mol}) v důsledku špatného stechiometrického přepočtu, díky němuž byl negativně ovlivněn výsledek. Ve vzniklé směsi byla námi cílená látka **2** zastoupena pouze ze 40 %, naopak významně byl zastoupen produkt **B** s 52 %. Ze 6 % byla pak zastoupena nezreagovaná výchozí látka **1**. Zbytek byly nečistoty.

Reakce byla dále prováděna se vstupujícím množstvím 1 g látky **1** a 10 % AlCl_3 . Teplota byla pozorně udržována v rozmezí 5–10 °C po dobu 9 hodin. Výsledná směs obsahovala 91 % cílené látky **2**. Stejně tak tomu bylo i se vstupujícím množstvím 200 mg výchozí látky **1**, kde zastoupení látky **2** bylo opět 91%

Reakce byla zopakována ještě dvakrát, nyní s 1,5 g látky **1**. Opět bylo přidáno 10 % AlCl_3 a reakce byla udržována při teplotách do 5 °C. Důsledkem toho reakce probíhala převážně za vzniku produktu **2**, nicméně pomalou rychlostí. Dle GC-MS po 4 hodinách zreagovala pouze 1/3 výchozí látky, proto bylo do reakční směsi přidáno dalších 20 % katalyzátoru AlCl_3 . Reakce běžela další 4 hodiny. Výsledkem byl surový produkt obsahující 80 % látky **2**, 4 % látky **A** a 5 % látky **B**.

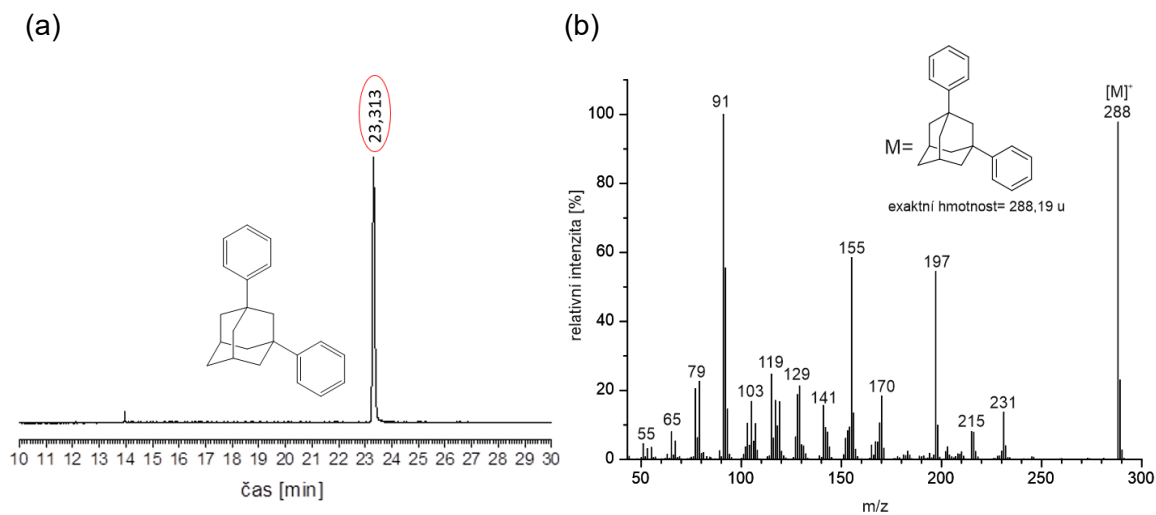
Je zřejmé, že povaha katalyzátoru hraje při této reakci kritickou roli. Reakce byla provedena i s daleko slabší Lewisovou kyselinou $ZnCl_2$, která ovšem nedokázala aktivovat 1,3-dibromadamantan a reakce tedy vůbec neběžela. Důležitým kritériem je taktéž kvalita samotného katalyzátoru. $AlCl_3$ není homogenní a postupem času hydrolyzuje, i to i přes to, že je uchovávan pod inertní atmosférou. Je proto možné, že přidané množství do každé reakční směsi se mohlo lišit v důsledku nezjistitelného podílu příslušných hydroxidů.

Produkty s významným množstvím látky **2** byly následně smíchány a společně podrobeny sloupcové chromatografii, díky níž byl izolován čistý produkt **2**. Výsledky různých provedení reakce ukázaly nejvhodnější podmínky pro získání nejvyššího výtěžku produktu **2**. Nejvyšší výtěžek požadované látky **2** se podařilo dosáhnout s 10 % $AlCl_3$, s pečlivě střeženou hodnotou teploty v rozmezí 5–10 °C udržované po dobu 8 h. Co se dalších zkoušených reakcí týče, došlo ke zjištění, že významně vyšší množství katalyzátoru může negativně ovlivnit výsledek reakce z hlediska vyššího procentuálního zastoupení nežádoucích vedlejších produktů **A** a **B**.

Tabulka 2 Přehled reakčních podmínek použité v syntéze 1,3-difenyladamantanu

| Výchozí množství látky 1 | Teplota | Množství katalyzátoru | Zastoupení látky 2 ve směsi dle GC-MS |
|---------------------------------|------------------|-----------------------|--|
| 500 mg | Pokožová teplota | 10 % _{mol} | 67 % |
| 200 mg | 5–10 °C | 100 % _{mol} | 40 % |
| 1 g | 5–10 °C | 10 % _{mol} | 91 % |
| 200 mg | 5–10 °C | 10 % _{mol} | 91 % |
| 1,5 g | 5–10 °C | 30 % _{mol} | 80 % |

Produktu **2** patří v chromatogramu pík 23,31 min (Obrázek 18a) V hmotnostním spektru látky náleží m/z molekulový pík 288 (Obrázek 18b).



Obrázek 18 Část záznamu GC-MS čistého 1,3-difenyladamantanu (a), hmotnostní spektrum látky získané metodou EI-MS (b).

6.3 Syntéza 1,3-bis(4-nitrofenyl)adamantanu

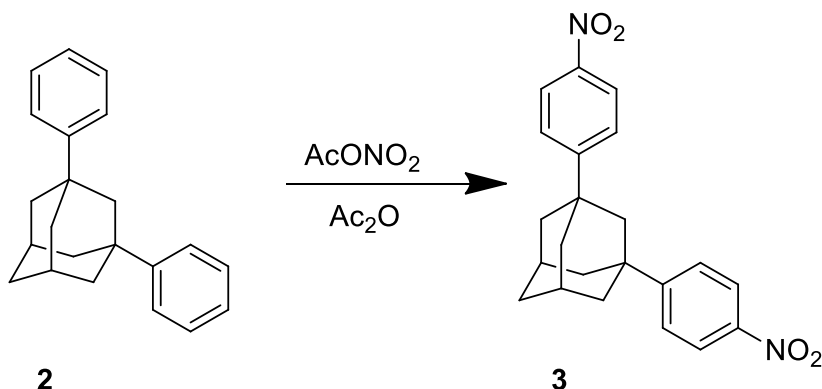
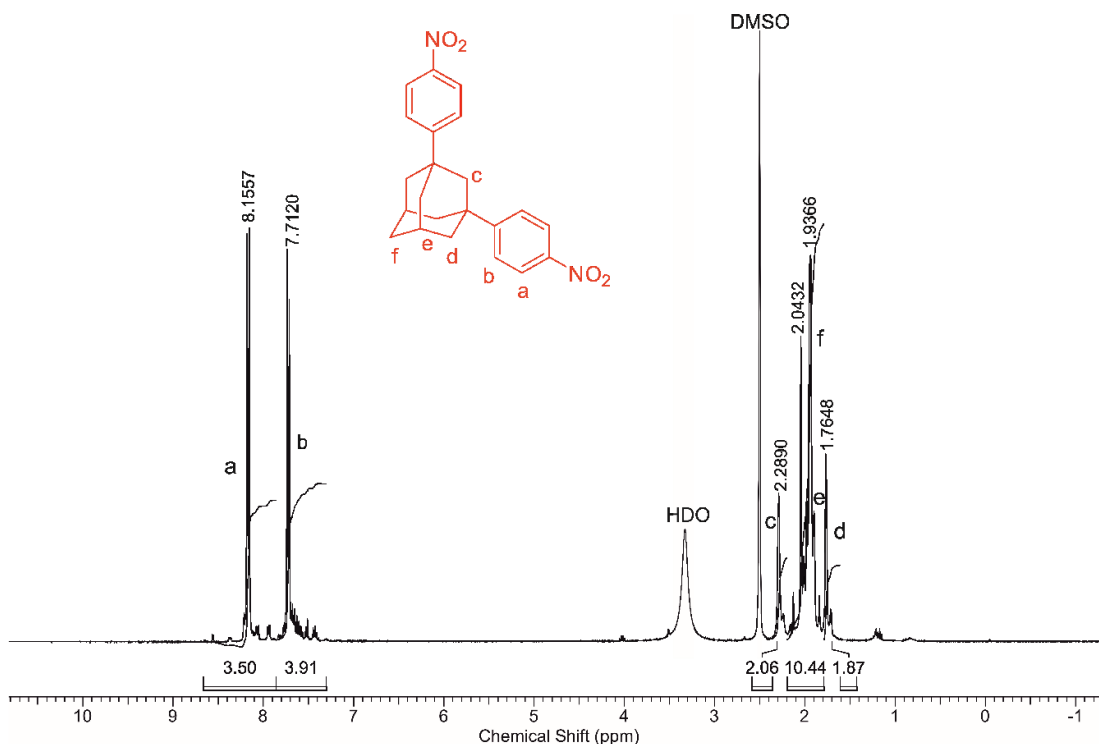


Schéma 6 Syntéza 1,3-bis(4-nitrofenyl)adamantanu z 1,3-difenyladamantanu

Příprava produktu **3** vycházela z látky **2** a to klasickou elektrofilní aromatickou substitucí prostřednictvím acetyl-nitrátu vzniklého nitrační směsí HNO_3 , H_2SO_4 a acetanhydridu. Zcela obecně pojata, nitrace jsou reakcemi silně exotermními, proto u této syntézy bylo velmi důležité hlídat teplotu, především při přidávání HNO_3 a H_2SO_4 k acetanhydridu. Reakce tedy probíhala v kryostatů při teplotách až -10°C . Důsledkem nízké teploty vznikla suspenze, kterou bylo nutné průběžně promíchávat. Po 3 hodinách byl selektivně získán produkt **3**. Výtěžek reakce byl 72 %. Identifikace produktu **3** byla provedena pomocí ^1H NMR spektra (viz Obrázek 19).



Obrázek 19 $1\text{D } ^1\text{H}$ -NMR spektrum sloučeniny **3**

V protonovém spektru sloučeniny **3** byly v alifatické oblasti pozorovány signály odpovídající atomům vodíku CH (signál e) a CH₂ (signály d, f, c) pocházejících z adamantanového skeletu. Dále se v protonovém NMR spektru sloučeniny **3** nacházely signály v oblasti 7,72 ppm a 8,17 ppm, které byly pozorovány jako dublety a příslušely vodíkovým atomům z fenylových kruhů (signál a bližší k NO₂ a signál b bližší k adamantanovému skeletu).

6.4 Možnosti přípravy 1,3-bis(4-aminofenyl)adamantanu

V rámci diplomové práce byly vyzkoušeny celkem tři možnosti přípravy 1,3-bis(4-aminofenyl)adamantanu. První provedenou syntézou byla klasická redukce nitroskupin na aminoskupiny pomocí železa v kyselém prostředí, dále pak katalytická hydrogenace nitroskupin na aminoskupiny prostřednictvím Pd, a posléze patentovaná syntéza vycházející přímo z 1,3-dibromadamantanu, který byl použit k alkylnaci acetanilidu.

6.4.1 Redukce 1,3-bis(4-aminofenyl)adamantanu železem v kyselém prostředí

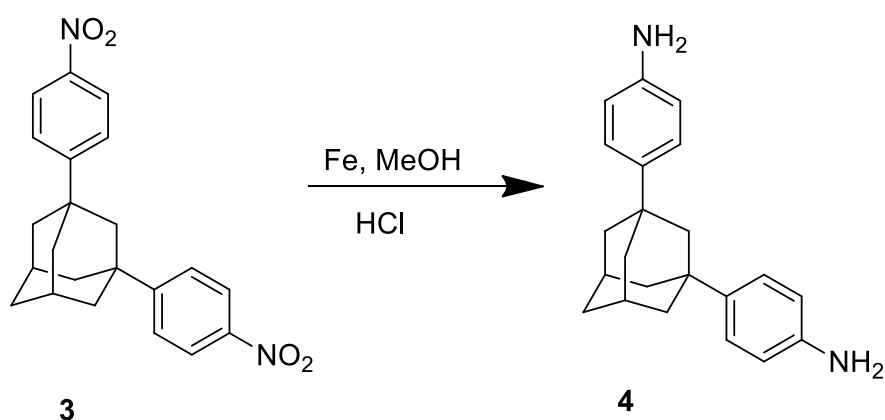
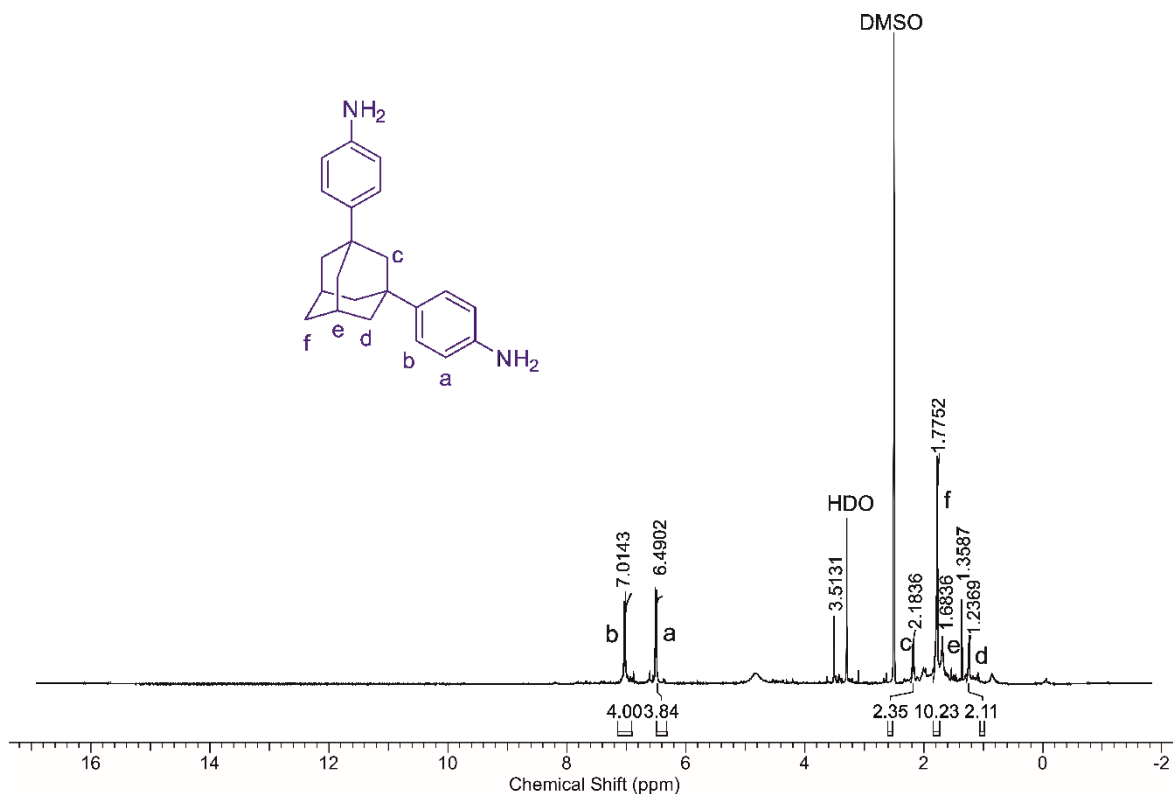


Schéma 7 Syntéza 1,3-bis(4-aminofenyl)adamantanu z 1,3-bis(4-nitrofenyladamantanu)redukci

Aromatické aminy vznikají vlivem redukčního prostředí vytvořeného atomárním vodíkem, který je produkován *in situ* reakcí vhodného kovu a kyseliny. Vhodnými kovy jsou například zinek, železo či cín. Redukci nitrosloúčenin zásadně ovlivňuje taktéž pH v průběhu reakce. Pro přípravu aminů je důležité, aby pH bylo po celou reakční dobu nižší než 7. Běžně jsou používány zředěné minerální kyseliny HCl či H₂SO₄. Při vyšším pH mohou vznikat jiné dusíkaté deriváty, například hydrazosloúčeniny nebo hydroxylaminy.

Pro naši syntézu byla použita kyselina chlorovodíková a pentakarbonylové železo. Látka **3** byla nejprve rozpuštěna v methanolu, a následně byla přidána zředěná HCl a Fe. Takto vzniklá reakční směs byla refluxována po dobu 24 hodin. Po tuto dobu byl průběh reakce monitorován pomocí TLC, která indikovala vymizení veškeré výchozí látky. V průběhu této doby bylo po každých 8 hodinách přidána další dávka železa, které se postupně spotřebovávalo za vzniku FeCl₂. Po spotřebování výchozí látky **3** byla reakce ukončena. Reakční směs byla alkalizována NaOH a následně zfiltrována. Požadovaný produkt byl vymýván z pevných anorganických sloučenin železa pomocí diethyletheru. Izolace produktu však byla, pravděpodobně díky vznikajícím komplexům se železem, relativně obtížná. Celkový výtěžek činil pouze 10 %.

Vzniklý produkt byl identifikován pomocí ¹H NMR spektra (viz Obrázek 20). V aromatické oblasti protonového spektra sloučeniny **4** byl oproti sloučenině **3** zaznamenán rozdíl chemického posunu obou dubletů téměř o 1 ppm. Posuny jsou zapříčiněny především rozdílným elektronovým vlivem jednotlivých funkčních skupin, kde k nižšímu poli jsou posunuty signály protonů benzenového jádra nesoucího silně elektronakceptorní nitroskupinu. Naopak podle očekávání volný elektronový pár na dusíkovém atomu NH₂ skupiny se zapojuje mezoerním efektem do konjugace s elektrony na jádře. Vodíkové atomy fenylenové skupiny jsou tak více stíněny a příslušné signály posunuty k vyššímu poli. Je nutné přihlídnout ke skutečnosti, že vodíky aminoskupin poskytují signál při variabilním chemickém posunu – poloha signálu silně závisí na rozpouštědle, eventuálně na aciditě. V D₂O tento signál mizí v důsledku intermolekulární výměny vodíkových atomů za deuterium, případně se rozšiřuje v důsledku vodíkové vazby s molekulami rozpouštědla.

Obrázek 20 1D ¹H-NMR spektrum sloučeniny 4

6.4.2 Katalytická hydrogenace 1,3-bis(4-aminofenyl)adamantanu

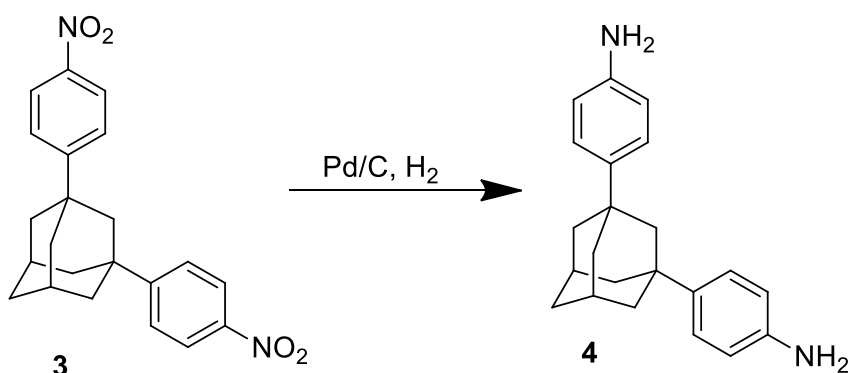
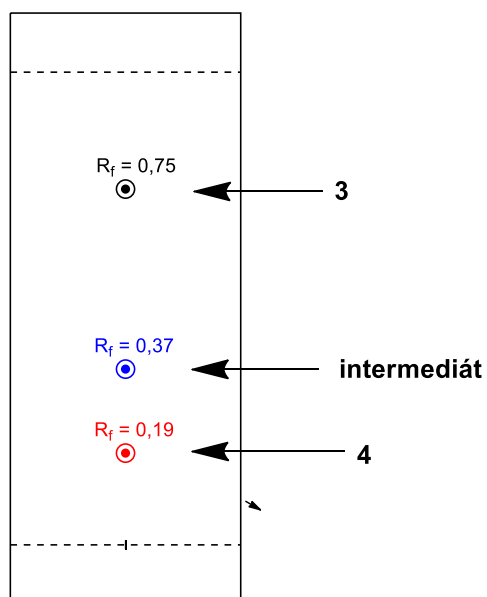


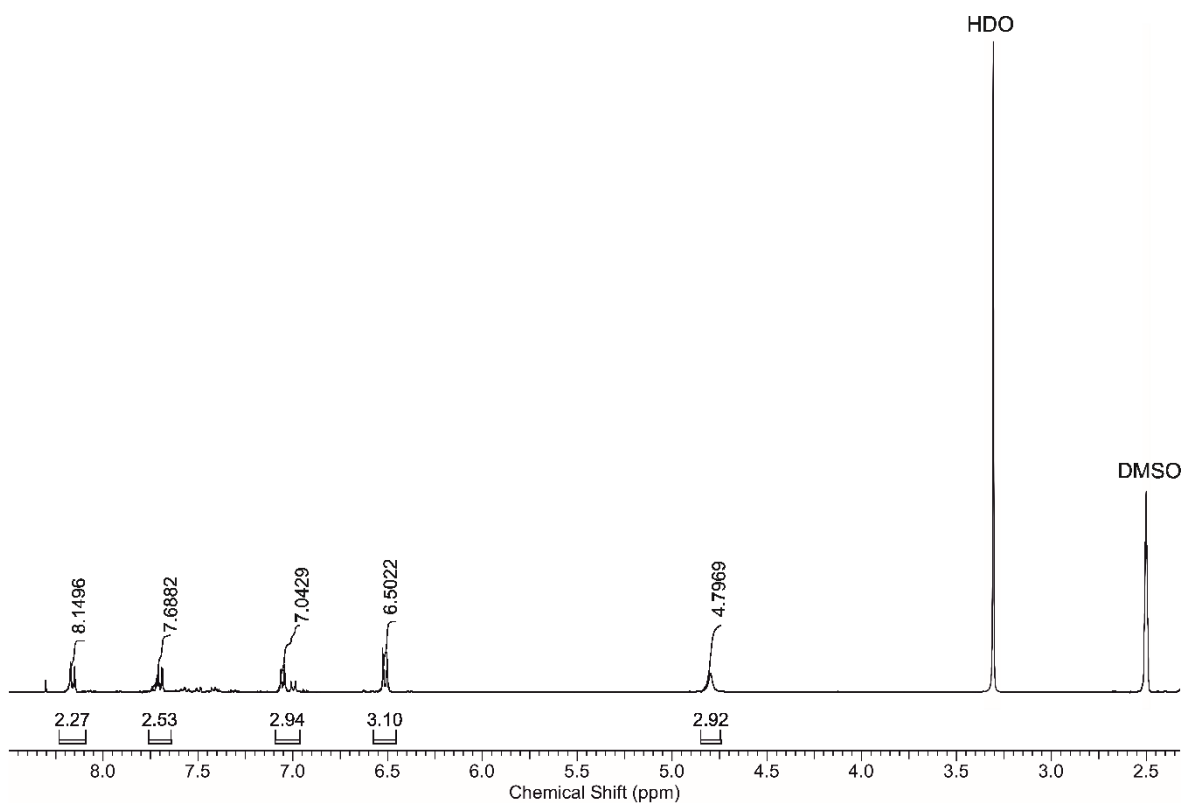
Schéma 8 Syntéza 1,3-bis(4-aminofenyl)adamantanu z 1,3-bis(4-nitrofenyl)adamantanu

Vzhledem k obtížné izolaci látky 4 z předchozí reakce provedené konvenční metodou za použití Fe v kyselém prostředí byla analogicky provedena redukce nitroskupin katalytickou hydrogenací. Katalytická hydrogenace může probíhat za použití různých redukčních činidel, například plynným vodíkem za katalýzy oxidem platičitým či niklem. V našem případě byla zvolena redukce pomocí plynného vodíku na palladiovém katalyzátoru imobilizovaném na

aktivním uhlí. Palladium se komerčně dodává na nosiči (5 %, 10 % Pd/C). Palladium stejně tak jako platina na nosičích jsou pro hydrogenaci vysoce aktivními katalyzátory. Reakce probíhá poměrně rychle, a přitom naprosto selektivně. Při výběru rozpouštědla bylo nutné vzít v úvahu, že kromě plynného vodíku musí být rozpuštěn i produkt **4**, proto byl pro reakci zvolen ethanol. Výchozí látka **3** se v ethanolu rozpouštěla omezeně, avšak důležité bylo, aby zejména produkt **4** zůstal v roztoku, kvůli snadnější separaci od katalyzátoru Pd/C. Průběh reakce byl monitorován prostřednictvím TLC a porovnáván se standardy výchozí látky **3** a požadovaného aminu. Jako mobilní fáze byl použit CHCl_3 . Na TLC bylo možné pozorovat jak nezreagovanou výchozí látku **3**, tak další skvrny (viz Obrázek 21). Spodní z nich byla dle standardu identifikována jako požadovaný diamin. Druhá skvrna může být intermediátem, který má redukovanou pouze jednu nitroskupinu.



Obrázek 21 Výsledek tenkovrstvé chromatografie (TLC) po katalytické hydrogenaci sloučeniny **3** (sloučenina **4** – červeně, intermediát – modře)



Obrázek 22 Přibližná oblast $1D^1H$ -NMR spektra indikující vzniklý intermediát

6.4.3 Syntéza 1,3-bis(4-aminofenyl)adamantanu za použití acetanilidu

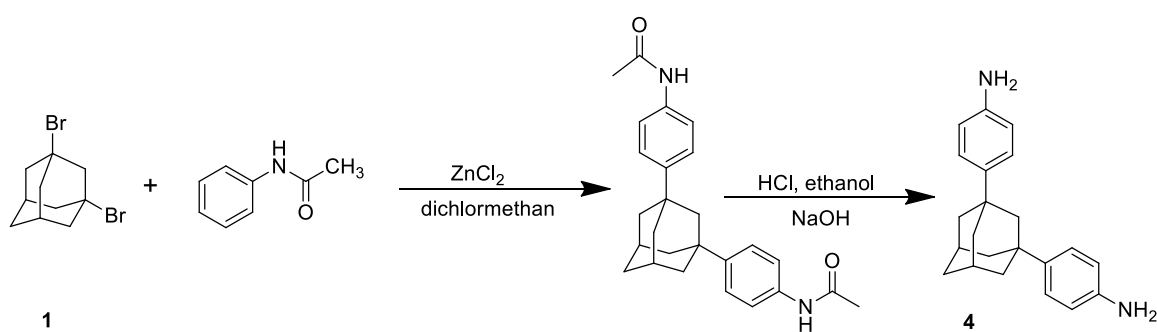
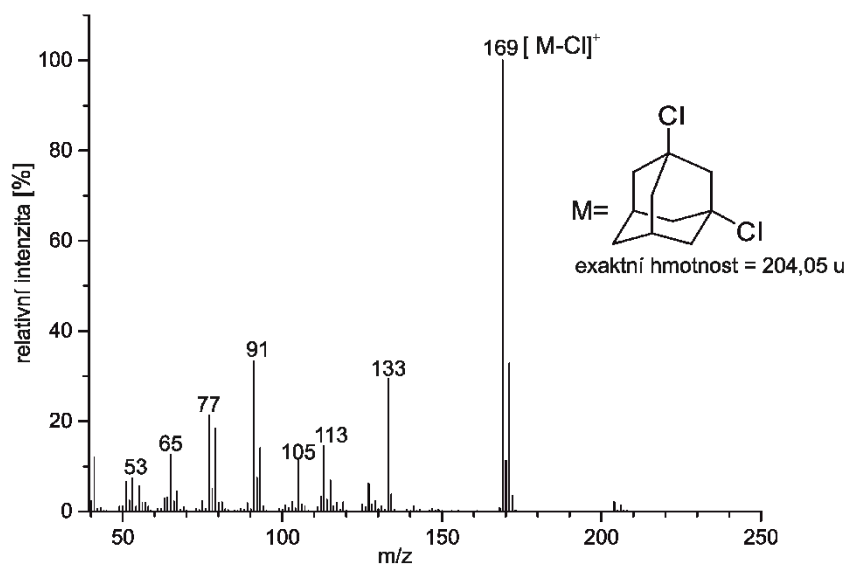


Schéma 9 Syntéza 1,3-bis(4-aminofenyl)adamantanu z 1,3-dibromadamantanu za použití acetanilidu

Syntéza látky **6** byla již popsána v uvedené patentované literatuře.⁸⁴ K provedení této reakce nás vedlo primárně zjednodušení celé syntézy, která vychází ze sloučeniny **1** a vede rovnou k acetylovanému derivátu 1,3-bis(4-aminofenyl)adamantanu. Dalším aspektem, který nás

vedl k uskutečnění této syntézy, byl udáváný 92,6% výtěžek. Bohužel, reakce v našem případě nedopadla vůbec optimisticky. Průběh reakce byl monitorován pomocí plynové chromatografie, která nám prokázala vznik 1,3-dichloradamantanu (viz Obrázek 23). Předpokládá se, že vznik 1,3-dichloradamantanu, který byl zastoupen z 95 %, nastal konverzí reakcí 1,3-dibromadamantanu s katalyzátorem ZnCl_2 . I přes zachovanou reakční dobu uvedenou v literatuře (24 h) reakce nepokročila, a cílený produkt nevznikl.



Obrázek 23 Hmotnostní spektrum získaného produktu reakce sloučeniny 1 s acetanilidem získané metodou ESI

ZÁVĚR

Cílem diplomové práce bylo prozkoumat syntetickou cestu vedoucí k supramolekulárním ligandům na bázi 1,3-difenyladamantanu. Difenyladamantanový skelet byl vybrán pro svoji rigiditu a tím jasně definovanou vzdálenost mezi kationtovými skupinami. Geometrické parametry adamantanového skeletu s navázanými fenoly byly shledány vhodným základem pro tvorbu komplexů s většími homology makrocyklů na bázi cyklodextrinů a cucurbiturilů. Na základě prozkoumané literatury byl navržen syntetický postup a byla provedena příprava 1,3-dibromadamatanu (**1**), který sloužil jako výchozí látka pro syntézu 1,3-difenyladamantanu (**2**), jakožto klíčového intermediátu k syntéze dalších sloučenin. 1,3-Difenyladamantan (**2**) byl podroben nitraci za vzniku produktu **3**, který byl pak dále převeden na 1,3-bis(4-aminofenyl)adamantan celkem třemi způsoby – redukcí látky **3** pomocí Fe v kyselém prostředí, katalytickou hydrogenací látky **3** pomocí Pd/C a posléze syntézou látky **1** s acetanilidem. Z těchto tří metod se pro vznik požadovaného 1,3-bis(4-aminofenyladamantanu) nejvíce jevila katalytická hydrogenace pomocí Pd/C, která zaznamenala nejvyšší výtěžek požadované látky. Kromě požadovaného diaminu může být však přítomen i meziproduct, jenž má redukovanou pouze jednu nitroskupinu. Nicméně množství této látky nebylo dle TLC vysoké, a ukazuje se tedy, že redukce vodíkem na Pd/C může být vhodnou alternativou k obtížně proveditelné redukci látky **3** pomocí železa v kyselém prostředí. Zisk látky **4** byl však posledním zvládnutým krokem z plánované syntézy. Chybějícím krokem byla následná kvarternizace pomocí jodmethanu, kde u takto vzniklého ligandu by dále byla zkoumána schopnost tvorby komplexu s makrocykly.

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- ¹ Landa S., Macháček V.: *Collection of Czechoslovak Chemical Communications* 1933, 5, 1.
- ² Spasov, A, Khamidova.T.: *Pharmaceutical Chemistry Journal* 2000, 34(1), 1–7.
- ³ Weinstock, D., Zuccotti, G.: *JAMA*. 2006 295(8), 934–936.
- ⁴ Leong, J., Pranker, J.: *Journal of Pharmaceutical Sciences* 2015, 104(4), 1492–1498.
- ⁵ Vícha, R., Potáček, M.: *Chemické listy* 2004, 2, 68–74.
- ⁶ Jeong, Y., Lee, Y.; *Thin Solid Films* 2002, 417(1), 171–174.
- ⁷ Schlhryer, P., Von Schleyer, P.: *Journal of the American Chemical Society* 1957, 79, 12329.
- ⁸ Vícha, R., Rouchal, M.: *Supramolecular Chemistry* 2011, 23(10), 663–677.
- ⁹ Wanka, L., Iqbal, K.: *Chemical Reviews* 2013, 113(5), 3516–3604
- ¹⁰ Štimac, A., Šekutor, M.: *Molecules* 2017, 22(2), 297–310
- ¹¹ Blanpied, T., Clarke, R.: *Journal of Neuroscience* 2005, 25(13), 3312–3322.
- ¹² Nelson, M., Simonsen I.: *Virology* 2009, 388(2), 270–278.
- ¹³ Zhao, Q., Wenhui, A.: *Synthetic Metals* 2009, 159(12), 1153–1157.
- ¹⁴ Kim, J., Jung, I.: *Journal of the American Chemical Society* 2000, 122(3), 540–541.
- ¹⁵ Lagona, J., Mukhopadhyay P.: *Angewandte Chemie International Edition* 2005, 44(31), 4844–4870.
- ¹⁶ Assaff, K., Werner N.: *Chemical Society Reviews* 2014, 44(2), 394–418.
- ¹⁷ Behrend, R., Meyer, E.: *Liebigs Annalen der Chemie* 1905, 339, 1–40.
- ¹⁸ Freeman, W., Mock, W.: *Journal of the American Chemical Society* 1981, 103(24), 7367–7368.
- ¹⁹ Samal, S., Selvapalam, N.: *Accounts of Chemical Research* 2003, 36(8), 621–630.
- ²⁰ Day, A., Blanch, R.: *Angewandte Chemie International Edition* 2002, 41(2), 275–277.
- ²¹ Liu, S., Zavalij, P.: *Journal of the American Chemical Society* 2005, 127(48), 16798–16799.
- ²² Lu, J., Lin, J.: *Coordination Chemistry Reviews* 2013, 257(7-8), 1334–1356.
- ²³ Masson, E., Ling, X.: *RSC Advances*. 2012, 2(4), 1213–1247.
- ²⁴ Mohanty, J.: *Encyclopedia of Polymer Science and Technology* 2015, 1–31.
- ²⁵ Wheate, N., Limantoro Ch.: *Supramolecular Chemistry* 2016, 28(9-10), 849–856.
- ²⁶ Sang Jong Jon, Y., Young Ho ko: *Chemical Communications* 2001, 19, 1938–1939.
- ²⁷ Pattabiraman, M., Natarajan A.: *Chemical Communications* 2005, 36, 4542–4544.
- ²⁸ Maddipatla, M., Kaanumalle L.: *Langmuir* 2007, 23(14), 7545–7554.

- ²⁹ Walker, S., Oun, R.: *Israel Journal of Chemistry* 2011, 51(5–6), 616–624.
- ³⁰ Kimoon, K., Selvapalam, N.: *Chemical Society Reviews* 2007, 36, 267–279.
- ³¹ Shonagh, W., McInnes, F.: *Israel Journal of Chemistry* 2011, 51, 616–624.
- ³² Eastburn, S., Eatsburn B.: *Biotechnology Advances* 1994, 12(2), 325–339.
- ³³ Szejtli, J.: *Chemical Reviews* 1998, 98(5), 1743–1753
- ³⁴ Loftsson, T.; Duchêne, D.: *International Journal of Pharmaceutics* 2007, 329, 1–11.
- ³⁵ Schardinger, F. Wien. Klin. *Wiener klinische Wochenschrift* 1904, 17, 207.
- ³⁶ Loftsson, T.; Kurkov, S. V.: *International Journal of Pharmaceutics* 2013, 453, 167–180.
- ³⁷ Harada, A.: *Accounts of Chemical Research* 2001, 34, 456–464.
- ³⁸ Szejtli, J.: *Cyclodextrin Technology* Kluwer Academic Publishers: Netherlands, 1998.
- ³⁹ Brewster, M. E.; Loftsson, T.: *Advanced Drug Delivery Reviews* 2007, 59, 645–666.
- ⁴⁰ Horský, J., Jindřich J.: *Chemické Listy* 2013, 107, 769–776.
- ⁴¹ Ikuta, D., Hirata Y.: *Science (New York, N.Y.)* 2019, 364(6441), 674–677.
- ⁴² Freudenberg, K.; Cramer, F. *Z. Naturforsch* 1948, 3b, 464.
- ⁴³ van de Manakker F., Vermonden T.: *Biomacromolecules*, 2009, 10, 3157.
- ⁴⁴ Abu-Zied O. K.: *The Journal of Physical Chemistry B*, 2010, 114, 1069.
- ⁴⁵ Del Valle, E., Martin, M.: *Process Biochemistry* 2004, 39(9), 1033–1046.
- ⁴⁶ Connors K. A.: *Chemical Reviews*, 1997, 97, 1325.
- ⁴⁷ Crini, G.: *Chemical Reviews* 2014, 114(21), 10940–10975.
- ⁴⁸ Liu, B.; Zhou, H.; Zhou, S.; Yuan, J.; *European Polymer Journal* 2015, 63–81.
- ⁴⁹ Jansook, P., Ogawa N.: *International Journal of Pharmaceutics* 2018, 535(1–2), 272–284.
- ⁵⁰ Valente, A. J. M.; Söderman, O.: *Advances in Colloid and Interface Science* 2014, 205, 156–176.
- ⁵¹ Szejtli J.: *Pure and Applied Chemistry*, 2004, 76, 1825.
- ⁵² Schmid, G.: *Trends in Biotechnology* 7.1989, 244–248.
- ⁵³ Tiwari, G., Tiwari R.: *Journal of Pharmacy*.2010, 2(2), 72–79.
- ⁵⁴ Singh, M., Sharma, R.: *Biotechnology Advances* 2002, 20(5), 341–359.
- ⁵⁵ Wenz G., Han B.-H., Muller A.: *Chemical Reviews* 2006, 106, 782.
- ⁵⁶ KOČÍ, B. Tvorba supramolekulárních komplexů mezi surfaktanty a cyklodextriny. Baka-lářská práce. Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně, Fakulta technologická. 2017.
- ⁵⁷ Buschmann, H., Schollmeyer, E.: *Journal of Cosmetic Science* 2002, 53(3). 185–191.
- ⁵⁸ Scalia, S., Villani, S.: *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 1999, 51(12), 1367–1374.
- ⁵⁹ R.A. Hedges.: *Chemical Reviews* 1998, 98, 2035–2044.

- ⁶⁰ Rodal, S., Skretting G.: *Molecular Biology of the Cell* 1999, 10 (4), 961–974.
- ⁶¹ Astray, G., Gonzalez-Barreiro, J.: *Food Hydrocolloids* 2009, 23(7), 1631–1640.
- ⁶² Babička, L. Přídavné látky v potravinách. *Potravinářská komora České republiky*. Praha, 2012
- ⁶³ Krejzová, E., Bělohav, Z.: *Chemické Listy* 2014, 108, 17–24.
- ⁶⁴ Hedges, A.: *Chemical Reviews* 1998, 98(5), 2035–2044.
- ⁶⁵ Motoyama, A., Suzuki, A.: *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 2002, 28(1), 97–106.
- ⁶⁶ Brewster, M., Davis M.: *Nature Reviews Drug Discovery* 2004, 3(12), 1023–1035.
- ⁶⁷ Bottari, C; Comez, L.: *Journal of Raman Spectroscopy* 2018, 49(6), 1076–1085.
- ⁶⁸ Barrow, S., Kasera S.: *American Chemical Society* 2015, 115(22), 12320–12406.
- ⁶⁹ Rekharsky, M., Inoue, Y.: *Chemical Reviews* 1998, 98(5), 1875–1917.
- ⁷⁰ Cao, L., Šekutor, M.: *Angewandte Chemie International Edition* 2014, 53(4), 988–993.
- ⁷¹ Šekutor, M., Molčanov, K.: *European Journal of Organic Chemistry* 2014, 2014(12). 2533–2542.
- ⁷² Babjáková, E., Branná P.: *RSC Advances* 2016, 6, 105146-105153.
- ⁷³ Kobelev, S., Alexei, D.: *Arkivoc* 2012, 2012(7), 196.
- ⁷⁴ Šumanovac, R., Despotovic T.: *Tetrahedron* 2013, 69(49), 10610–10620.
- ⁷⁵ Collins, C., Johnson, A.: *New Journal of Chemistry* 2014, 38(8), 3992–3998.
- ⁷⁶ Mlinaric-Majerski, K., Pavlovic, D.: *Tetrahedron Letters* 1996, 37(28), 4829–4832.
- ⁷⁷ Keizer, H., Gonzalez, J.: *Chemistry a European Journal* 2005, 11(16), 4602–4608.
- ⁷⁸ Liu, S., Ruspic Ch.: *Journal of the American Chemical Society* 2005, 127(45), 15959–15967.
- ⁷⁹ Hettiarachchi, D, Macartney, D.: *Canadian Journal of Chemistry* 2006, 84(6), 905–914.
- ⁸⁰ Moghaddam, S., Yang Ch.: *Journal of the American Chemical Society* 2011, 133(10), 3570–3581.
- ⁸¹ Sigwalt, D., Šekutor M.: *Journal of the American Chemical Society* 2017, 139 (8), 3249–3258.
- ⁸² Khusnutdinov, R., Shchadneva, N.: *Russian Journal of Organic Chemistry* 2015, 51 (2), 184–187.
- ⁸³ Degtyarenko, A., Handke M.: *Dalton Transactions* 2014, 43(22), 8530–8542
- ⁸⁴ Zhiwei, F., Xingang, P.: Method for Preparing Aromatic Diamine Containing Adamantane Structure. Patent, 2018

SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK

| | |
|-----------------|---|
| Ac | Acetyl |
| GGT-asa | Cyklodextrin glukosyltransferasa |
| CD | Cyklodextrin |
| CB _n | Cucurbit[<i>n</i>]uril |
| DMF | Dimethylformamid |
| DMSO | Dimethylsulfoxid |
| EA | Ethyl-acetát |
| GC-MS | Plynová chromatografie s hmotnostní detekcí |
| NMR | Nukleární magnetická resonance |
| TLC | Tenkovrstvá chromatografie |
| IČ | Infračervená spektrometrie |
| ESI | Elektrosprejová ionizace |
| UV | Ultrafialové záření |
| PE | Petrolether |

SEZNAM OBRÁZKŮ

| | |
|--|----|
| Obrázek 1 <i>Struktura adamantanu</i> | 12 |
| Obrázek 2 <i>Vybrané deriváty adamantanu používané ve farmacii</i> | 13 |
| Obrázek 3 <i>Rentgenové struktury C_{Bn} (n = 5–8) seshora a z boku.¹⁵</i> | 14 |
| Obrázek 4 <i>Mapa elektrostatického potenciálu (horní a boční pohled) CB7, odhalující záporně nabitě karbonylové portály (v červené barvě)</i> | 17 |
| Obrázek 5 <i>Chemická struktura jednotlivých cyklodextrinů</i> | 18 |
| Obrázek 6 <i>Grafické znázornění využití cyklodextrinů v jednotlivých sférách</i> | 20 |
| Obrázek 7 <i>Struktura bisimidazolových dibromidů</i> | 24 |
| Obrázek 8 <i>Schéma přípravy bisimidazolových ligandů</i> | 24 |
| Obrázek 9 <i>Vznik ternárního komplexu 7@(-β-CD^C, CB72^T) a 7@(-β-CD2^T, CB8^C)</i> 25 | 25 |
| Obrázek 10 <i>1,3-bis(trimetyl-ammonium) adamantan</i> | 26 |
| Obrázek 11 <i>Struktura komplexu 8@CB8 dle RTG difrakční analýzy</i> | 26 |
| Obrázek 12 <i>1,3-bis(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)-adamantan</i> | 27 |
| Obrázek 13 <i>1,3-diaminoadamantan dihydrochlorid</i> | 27 |
| Obrázek 14 <i>Monokationtový ligand</i> | 39 |
| Obrázek 15 <i>Část záznamu GC-MS 1,3-dibromladamantanu (a), hmotnostní spektrum látky 1 získané metodou EI-MS (b)</i> | 42 |
| Obrázek 16 <i>Syntéza 1,3-difenyladamantanu z 1-bromadamantanu</i> | 43 |
| Obrázek 17 <i>Vznikající fenyladamantany</i> | 44 |
| Obrázek 18 <i>Část záznamu GC-MS čistého 1,3-difenyladamantanu (a), hmotnostní spektrum látky získané metodou EI-MS (b)</i> | 46 |
| Obrázek 19 <i>1D ¹H-NMR spektrum sloučeniny 3</i> | 47 |
| Obrázek 20 <i>1D ¹H-NMR spektrum sloučeniny 4</i> | 50 |
| Obrázek 21 <i>Výsledek tenkovrstvé chromatografie (TLC) po katalytické hydrogenaci sloučeniny 3 (sloučenina 4 – červeně, intermediát – modře)</i> | 51 |
| Obrázek 22 <i>Přibližná oblast 1D ¹H-NMR spektra indikující vzniklý intermediát</i> ...52 | 52 |
| Obrázek 23 <i>Hmotnostní spektrum získaného produktu reakce sloučeniny 1 s acetanilidem získané metodou ESI</i> | 53 |

SEZNAM TABULEK

Tabulka 1 *Hodnoty asociačních konstant derivatů adamantanu s CB7 v H₂O.....28*

Tabulka 2 *Přehled reakčních podmínek použité v syntéze 1,3-difenyladamantanu ..45*

