

Syntéza hostů pro supramolekulární systémy na bázi kubanu

Bc. Kristýna Jelínková

Diplomová práce
2016



Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně
Fakulta technologická

Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně

Fakulta technologická

Ústav chemie

akademický rok: 2015/2016

ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Bc. Kristýna Jelínková**
Osobní číslo: **T14499**
Studijní program: **N2901 Chemie a technologie potravin**
Studijní obor: **Chemie potravin a bioaktivních látek**
Forma studia: **prezenční**

Téma práce: **Syntéza hostů pro supramolekulární systémy na bázi kubanu**

Zásady pro vypracování:

I. Teoretická část

1. Zpracovat literární rešerši zaměřenou na metody přípravy 1,4-disubstituovaného kubanu.
2. Zpracovat rešerši zaměřenou na vysoceafinitní hostující molekuly pro makrocikly na bázi cyklodextrinů (CD) a cucurbit[*n*]urilů (CB).
3. Navrhnout vhodný syntetický postup vedoucí k tritopickým hostujícím molekulám s centrálním kubanovým motivem.

II. Praktická část

1. Ověřit navrženou metodu přípravy v praxi.
2. U připravených cílových hostujících molekul prozkoumat vazebné chování s CB a CD makrocikly.

Rozsah diplomové práce:

Rozsah příloh:

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

Seznam odborné literatury:

Dle provedené literární rešerše.

[1] P. Branná a spol. Rotaxanes Capped with Host Molecules: Supramolecular Behavior of Adamantylated Bisimidazolium Salts Containing a Biphenyl Centerpiece. Chemistry – A European Journal, 2015, 21, DOI: 10.1002/chem.201501353.

[2] J. Černochová a spol. Determination of Intrinsic Binding Modes by Mass Spectrometry: Gas-Phase Behavior of Adamantylated Bisimidazolium Guests Complexed to Cucurbiturils. Chemistry – A European Journal, 2012, 18, 13633–13637.

[3] Diederich a spol. Modern Supramolecular Chemistry, Wiley-VCH, 2008 Weinheim.

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

Ústav chemie

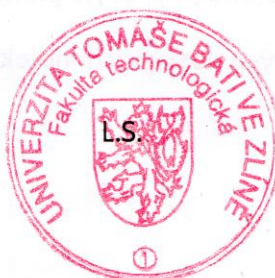
Datum zadání diplomové práce: **15. ledna 2016**

Termín odevzdání diplomové práce: **10. května 2016**

Ve Zlíně dne 15. ledna 2016



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



doc. Ing. Stanislav Kafka, CSc.
ředitel ústavu

Příjmení a jméno: *Jelínková Kristýna*

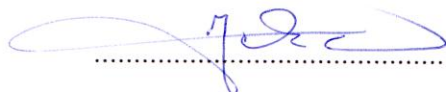
Obor: *Chemie potravin a bioaktivních látek*

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 10. 5. 2016



.....

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

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

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

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

(3) Do práva autorského také nezasahuje škola nebo školské či vzdělávací zařízení, užije-li nikoli za účelem přímého nebo nepřímého hospodářského nebo obchodního prospěchu k výuce nebo k vlastní potřebě dílo vytvořené žákem nebo studentem ke splnění školních nebo studijních povinností vyplývajících z jeho právního vztahu ke škole nebo školskému či vzdělávacímu 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 výtěžku jím dosaženého v souvislosti s užitím díla či poskytnutím licence podle odstavce 2 přiměřeně přispěl na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložily, a to podle okolností až do jejich skutečné výše; přitom se přihlédne k výši výtěžku dosaženého školou nebo školským či vzdělávacím zařízením z užití školního díla podle odstavce 1.

ABSTRAKT

Supramolekulární chemie je mezidisciplinární obor zabývající se nadmolekulárními strukturami a mezimolekulárními vztahy. Jeden ze základních konceptů supramolekulární chemie představují hostitel-host komplexy. Hostitelské molekuly, například cyklodextriny (CD) nebo kukurbit[*n*]urily (CB[*n*]), tvoří komplexy s hostujícími molekulami. Mezi nejzajímavější strukturní motivy, které mohou být součástí hostujících molekul, patří klecové uhlovodíky, například adamantan, diamantan nebo bicyklo[2.2.2]oktan. Deriváty těchto uhlovodíků tvoří s hostujícími molekulami velice stabilní supramolekulární komplexy.

Dalším klecovým uhlovodíkem je kuban, nicméně supramolekulární vlastnosti jeho derivátů nebyly doposud zkoumány. Kuban je syntetický uhlovodík tvořený uhlovodíkovou kostrou ve tvaru krychle skládající se z osmi atomů uhlíku a osmi atomů vodíku. Vazebné úhly C—C—C v molekule mají velikost přibližně 90°. Kuban byl poprvé syntetizován P. Eatonem a T. Coleem v roce 1964. Do té doby převládal názor, že kuban není možné připravit z důvodu velkého pnutí způsobeného malými vazebnými úhly. Přesto je molekula kubanu stabilní, neboť neexistuje žádná rozumná cesta rozpadu struktury a případné výsledné produkty by byly stále velmi napjaté.

Cílem této práce byla syntéza dikationtového ligandu obsahujícího 1,4-disubstituovaný derivát kubanu a vhodného pro supramolekulární komplexy. Devítistupňovou syntézou byla připravena dosud nepopsaná bisimidazoliová sůl obsahující kubanový motiv. Tento nový kubanový ligand byl zkoumán z hlediska chování a vlastností supramolekulárních komplexů s α -, β - a γ -cyklodextrinem a s kukurbit[6]urilem, kukurbit[7]urilem a kukurbit[8]urilem pomocí nukleární magnetické resonance, isotermické titrační kalorimetrie a hmotnostní spektrometrie. Bylo zjištěno, že kubanový ligand tvoří pouze velmi málo stabilní komplexy s cyklodextriny ($K < 10^2 \text{ M}^{-1}$). S CB[7] a CB[8] poskytl ligand inkluzní komplexy se stechiometrií 1:1 a asociačními konstantami $K_{\text{CB}[7]} = 4,89 \times 10^{11} \text{ M}^{-1}$ a $K_{\text{CB}[8]} = 1,58 \times 10^9 \text{ M}^{-1}$, zatímco komplex s CB[6] nebyl detekován žádnou z použitých metod.

Klíčová slova: kuban, klecové uhlovodíky, hostitel-host chemie

ABSTRACT

Supramolecular chemistry is an interdisciplinary field defined as chemistry beyond the molecules, bearing on organized entities of higher complexity that result from the association of two or more chemical species held together by intermolecular forces. One of the fundamental concepts is host-guest chemistry. Guest molecules can be included into internal cavities of the hosts; e.g., cyclodextrins (CD) or cucurbit[n]urils (CB[n]). The most interesting structures which can be a constituent of guest molecules are cage hydrocarbons, such as adamantane, diamantane or bicyclo[2.2.2]octane. Derivates of these hydrocarbons provide very stable supramolecular assemblies with suitable hosts.

The cubane is another intriguing cage hydrocarbon, however, its supramolecular properties haven't been studied yet. Cubane is the synthetic hydrocarbon with cube-like skeleton consisting of eight carbon atoms and eight hydrogen atoms. Bond angles C—C—C in molecule are about 90° to produce a substantial tension. Cubane was first synthesized by P. Eaton and T. Cole in 1964. Until then, the scientists think that cubane can't be prepared because of the very high tension-based free energy. However, cubane is stable because of lack of reasonable decomposition pathways and low-energy products.

The aim of this work is synthesis of dicationic ligand containing 1,4-disubstituted cubane moiety which could be capable of forming supramolecular complexes with CDs and CBs. Thus, new bisimidazolium salt consisting of cubane structure was prepared within nine steps procedure. The binding properties of prepared guest towards α -, β -, γ -cyclodextrin, cucurbit[6]uril, cucurbit[7]uril, and cucurbit[8]uril were studied by means of nuclear magnetic resonance spectroscopy, isothermal titration calorimetry and mass spectrometry. It was found that the new guest forms very weak complexes with cyclodextrins ($K < 10^2 \text{ M}^{-1}$). In contrast, it binds CB[7] and CB[8] to form inclusion complexes with 1:1 stoichiometry and association constants $K_{\text{CB}[7]} = 4,89 \times 10^{11} \text{ M}^{-1}$ and $K_{\text{CB}[8]} = 1,58 \times 10^9 \text{ M}^{-1}$. Unfortunately, complex with CB[6] was not detected by any method mentioned above.

Keywords cubane, cages hydrocarbons, host-guest chemistry

Ráda bych poděkovala vedoucímu své diplomové práce Mgr. Robertu Víchovi, Ph.D. za odborné vedení, cenné rady, připomínky, pomoc při interpretaci výsledků, trpělivost a čas, který mi věnoval.

Děkuji Ing. Zdeňce Pruckové, Ph.D. za měření ITC analýz a Ing. Michalu Rouchalovi, Ph.D. za měření ESI-MS.

Dále děkuji Ústavu chemie Přírodovědné fakulty MU v Brně za umožnění měření NMR spekter a Mgr. Lukášovi Maierovi, Ph.D. za technickou pomoc při měřeních. Děkuji prof. RNDr. Petru Klánovi, Ph.D. z PřF MU za zapůjčení fotochemického reaktoru a doc. Mgr. Markovi Nečasovi, Ph.D. z PřF MU za měření RTG difrakční analýzy.

Děkuji také celému kolektivu z laboratoře 409 z FT UTB za ochotu, výpomoc a rady během mého výzkumu.

Závěrem bych ráda poděkovala všem, kteří mě během studia jakýmkoli způsobem podpořovali.

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

OBSAH

ÚVOD.....	11
I TEORETICKÁ ČÁST	13
1 HOSTITELSKÉ MOLEKULY	14
1.1 CYKLODEXTRINY	14
1.1.1 Historie cyklodextrinů	14
1.1.2 Vlastnosti cyklodextrinů	15
1.1.3 Inkluzní komplexy	17
1.1.4 Modifikované cyklodextriny	18
1.1.5 Využití cyklodextrinů	19
1.2 KUKUBIT[N]URILY	20
1.2.1 Historie kukubit[n]urilů	20
1.2.2 Vlastnosti kukubit[n]urilů	21
1.2.3 Hostiel@host chemie	22
1.2.4 Modifikace kukubit[n]urilů	23
1.2.5 Využití kukurbit[n]urilů	24
1.3 SROVNÁNÍ CYKLODEXTRINŮ A KUKURBIT[N]URILŮ	25
1.4 ANALÝZA SUPRAMOLEKULÁRNÍCH KOMPLEXŮ	26
2 HOSTUJÍCÍ MOLEKULY	28
2.1 KLECOVÉ LIGANDY S VYSOKOU AFINITOU K CB[7]	28
2.1.1 Ferrocen	29
2.1.2 Bicyklo[2.2.2]oktan	29
2.1.3 Adamantan	30
2.1.4 Diamantan	31
2.2 HOSTUJÍCÍ MOLEKULY S VÍCE VAZEBNÝMI MÍSTY	33
3 KUBAN	35
3.1.1 Historie	35
3.1.2 Vlastnosti kubanu	37
3.1.3 Využití kubanu	37
II EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST	42
4 POUŽITÉ PŘÍSTROJE A VYBAVENÍ	43
5 PŘÍPRAVA 1,4-DIOXASPIRO[4.4]NONANU	45
6 PŘÍPRAVA ENDO-1,4-DIBROMTRICYKLO[5.2.1.0^{2,6}]DEKA-3,8-DIEN-5,10-DIONBISETHYLENKETALU	46
7 PŘÍPRAVA ENDO-1,4-DIBROMTRICYKLO[5.2.1.0^{2,6}]DEKA-3,8-DIEN-5,10-DIONU	48
8 PŘÍPRAVA KUBAN-1,4-DIKARBOXYLOVÉ KYSELINY	49
9 PŘÍPRAVA DIMETHYL-KUBAN-1,4-DIKARBOXYLÁTU	51
10 PŘÍPRAVA 4-HYDROXYMETHYLKUBAN-1-YLMETHANOLU	52
11 PŘÍPRAVA BIS-1,4-(BROMMETHYL)KUBANU	53
12 PŘÍPRAVA BIS-1,4-(IMIDAZOL-1-YLMETHYL)KUBANU	54
13 PŘÍPRAVA BIS-1,4-[(3-METHYL-1-IMIDAZOLO)METHYL]KUBAN DIJODIDU	55

14	PŘÍPRAVA 4-(ACETOXYMETHYL)KUBAN-1-YLMETHYL-ACETÁTU	56
15	PŘÍPRAVA 1-ALKYLIMIDAZOLU – MITSUNOBOVA REAKCE.....	57
15.1	PŘÍPRAVA 1-BUTYLIMIDAZOLU	57
15.2	PŘÍPRAVA 1-BUTYL-2-METHYLIMIDAZOLU	57
15.3	PŘÍPRAVA 1,5-BIS(IMIDAZOL-1-YL)PENTANU	57
16	PŘÍPRAVA TETRAFLUOROBORÁTOVÝCH SOLÍ.....	59
16.1	PŘÍPRAVA <i>N</i> -(1-ADAMANTYLMETHYL)IMIDAZOLIUM TETRAFLUOROBORÁTU	59
16.2	PŘÍPRAVA 1-(1-METHYLADAMANTYL)-3-BUTYLIMIDAZOLIUM TETRAFLUOROBORÁTU	59
III	VÝSLEDKY A DISKUZE	60
17	ÚVOD	61
18	SYNTECKÉ KROKY VEDOUcí K 4-HYDROXYMETHYL-KUBAN-1-YLMETHANOLU	62
18.1	PŘÍPRAVA 1,4-DIOXASPIRO[4.4]NONANU	62
18.2	PŘÍPRAVA <i>ENDO</i> -1,4-DIBROMTRICYKLO[5.5.1.0 ^{2,6}]DEKA-3,8-DIEN-5,10-DIONBISETHYLENKETALU	63
18.3	PŘÍPRAVA <i>ENDO</i> -1,4-DIBROMTRICYKLO[5.2.1.0 ^{2,6}]DEKA-3,8-DIEN-5,10-DIONU	65
18.4	PŘÍPRAVA KUBAN-1,4-DIKARBOXYLOVÉ KYSELINY	67
18.5	PŘÍPRAVA DIMETHYL-KUBAN-1,4-DIKARBOXYLÁTU	69
18.6	PŘÍPRAVA 4-HYDROXYMETHYLKUBAN-1-YLMETHANOLU	70
18.7	PŘÍPRAVA BIS-1,4(BROMMETHYL)KUBANU	72
19	PŘÍPRAVA NOVÝCH DERIVÁTŮ KUBANU VEDOUcíCH K CíLOVÝM BISSIMIDAZOLIOVÝM LIGANDŮM	74
19.1	PŘÍPRAVA 4-(ACETOXYMETHYL)KUBAN-1-YLMETHYL-ACETÁTU	74
19.2	PŘÍPRAVA BIS-1,4-(IMIDAZOL-1-YLMETHYL)KUBANU	75
19.2.1	Příprava z 4-(acetoxymethyl)kuban-1-ylmethylacetátu	77
19.3	PŘÍPRAVA 1-ALKYLIMIDAZOLU – MITSUNOBOVA REAKCE.....	78
19.4	PŘÍPRAVA TETRAFLUOROBORÁTOVÝCH SOLÍ.....	80
19.5	PŘÍPRAVA BIS-1,4-[(3-METHYL-1-IMIDAZOLO)METHYL]KUBAN DIJODIDU A JEHO SUPRAMOLEKULÁRNÍ CHOVÁNÍ.....	81
20	DALŠÍ CÍLE PRÁCE	88
	SHRNUTÍ A ZÁVĚR	90
	SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK	91
	SEZNAM OBRÁZKŮ	93
	SEZNAM TABULEK.....	95
	SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY.....	97

ÚVOD

Supramolekulární chemie je mezioborová disciplína zabývající se studiem nadmolekulárních útvarů. Důležitou roli při vzniku a stabilizaci supramolekulárních komplexů hrají nekovalentní interakce, jako jsou kation- π interakce, iontové interakce, vodíkové vazby, interakce ion-dipól, dipól-dipól, van der Waalsovy interakce a hydrofobní efekt.¹

Za zakladatele supramolekulární chemie jsou považováni Charles John Pedersen, Donald James Cram a Jean-Marie Lehn, kteří v roce 1987 získali Nobelovu cenu za práci v této oblasti v šedesátých a sedmdesátých letech dvacátého století; C. J. Pedersen za objevení crown-etherů, na jeho práci poté navázal D. J. Cram, který zavedl pojem hostitel-host chemie i J.-M. Lehn, který zavedl termín supramolekulární chemie a definoval jej jako chemii nadmolekulárních struktur a mezimolekulárních vazeb. V dnešní době nejsou crown-ethery, ani kryptandy, sferandy či karcerandy využívány tak, jak si vědci původně představovali. Přesto ve své době představovaly hlavní předmět zkoumání supramolekulárních chemiků, a díky jejich jednoduchosti mohly být definovány obecné principy vzniku nadmolekulárních útvarů různého druhu.²

V dnešní době supramolekulární komplexy nacházejí své uplatnění v řadě oblastí jako je biochemie, farmacie, organická chemie. Praktické uplatnění nacházejí jako senzory, katalyzátory, při vychytávání kontaminantů a jiných látek nebo při nakládání s jaderným odpadem.¹

Zajímavou částí supramolekulární chemie jsou klatráty. Tyto systémy jsou sice známy od druhé poloviny 19. století ale v dnešní době je s nimi spojena jedna z nejzajímavějších aplikací při určování molekulární struktury pomocí difrakce RTG záření. Klatráty jsou supramolekulární útvary složené z tzv. krystalických hub, což jsou organické sítě, které mají pravidelné uspořádání i pravidelnou velikost pórů a dobře krystalizují. Tyto póry mohou být následně zaplněny molekulami, které jsou vždy stejně orientovány, a proto lze tyto molekuly studovat pomocí rentgenové krystalografie. Tuto metodu studia struktury lze využít i u takových látek, které velmi neochotně krystalizují nebo nekrystalizují vůbec.³

Významnou disciplínou supramolekulární chemie je studium hostitel-host komplexů. Hostitelem může být cyklická molekula, například cyklodextrin nebo kukurbituril. Hostem je obvykle menší molekula nebo část molekuly, která s hostitelskou molekulou může tvořit hostitel-host komplexy. Vysoce afinitní ligandy pro hostitelské molekuly představují klecové uhlovodíky, jako je ferrocen, bicyklo[2.2.2]oktan, adamantan a diamantan.

Dalším zajímavým klecovým uhlovodíkem je kuban se sumárním vzorcem C_8H_8 . Vazby atomů uhlíků v kubanu tvoří krychli, proto je vazebný úhel C—C—C široký přibližně 90° . Vazebný úhel je menší než $109^\circ 28'$ pro uhlík v sp^3 hybridním stavu, a proto v molekule vzniká pnutí. Než byl kuban poprvé syntetizován v roce 1964 P. Eatonem a T. Coleem, vědci se domnívali, že kuban nelze syntetizovat právě kvůli velmi vysokému pnutí v molekule. Ukázalo se však, že kuban je poměrně stabilní, protože zřejmě neexistuje smysluplná cesta rozkladu, která by vedla k méně napjatým rozkladným produktům.

Cílem diplomové práce bylo ověřit a optimalizovat přípravu známých derivátů kubanu, které by mohly být vhodnými prekurzory pro syntézu supramolekulárních ligandů. Dále byla navržena a experimentálně provedena syntéza vedoucí k novým, dosud nepopsaným, 1,4-disubstituovaným derivátům kubanu.

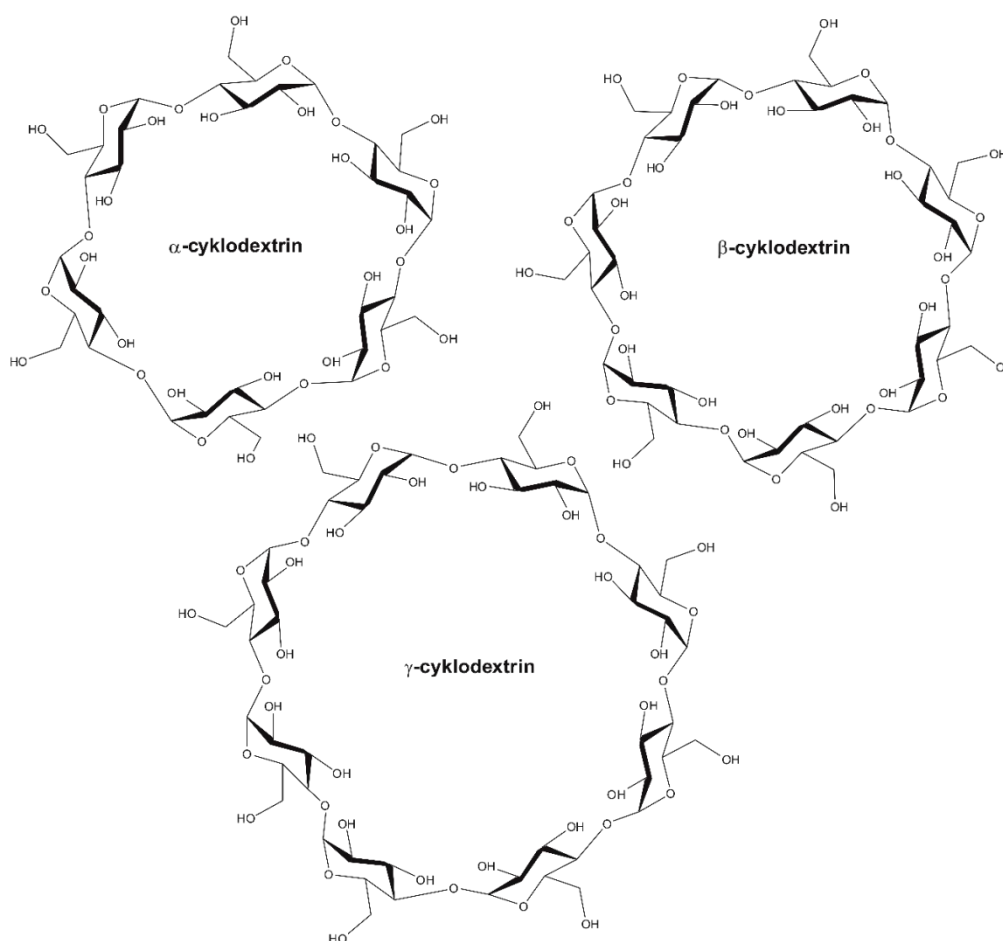
Teoretická část a část s diskuzí a výsledky jsou číslovány nezávisle na sobě.

I. TEORETICKÁ ČÁST

1 HOSTITELSKÉ MOLEKULY

1.1 Cyklodextriny

Cyklodextriny (CD) představují skupinu přírodních cyklických oligosacharidů, které jsou tvořeny D-glukopyranosovými jednotkami spojenými pomocí $\alpha(1\rightarrow4)$ glykosidické vazby. Podle počtu základních jednotek rozlišujeme jednotlivé typy CD: α -, β -, γ -cyklodextrin, které jsou zobrazeny na **Obrázku 1**.⁴



Obrázek 1: Nejběžnější přírodní cyklodextriny

1.1.1 Historie cyklodextrinů

První zmínka o cyklodextrinech pochází z roku 1981, kdy se francouzský chemik Antoine Villiers zabýval vlivem podmínek na fermentaci bramborového škrobu pomocí máselného kvašení bakterie *Bacillus amylobacter* (*Clostridium butyricum*) za vzniku směsi různých dextrinů. Villiers ze směsi dextrinů pomocí krystalizace získal malé množství krystalků, které vykazovaly rozdílné vlastnosti v porovnání s doposud známými dextriny.

Odlišně stáčely rovinu polarizovaného světla, byly obtížně rozpustné ve vodě, nebyly odolné ke kyselé hydrolýze a nevykazovaly redukční účinky. Tyto látky pojmenoval *cellulosine* pro jistou podobnost s celulózou. V dnešní době se předpokládá, že Villiers objevil právě α - a β -cyklodextrin.^{5,6}

Na začátku 20. století rakouský chemik Franz Schardinger studoval tepelně odolné mikroorganismy, které mohou negativně působit na lidské zdraví. Díky velkému počtu oblastí, kterým se věnoval, pomohl rovněž rozšířit znalosti chemie a degradace škrobu. V roce 1903 zjistil, že vysoce tepelně odolný druh bakterie *Bacillus macerans*, o kterém je v dnešní době známo, že produkuje enzym glukosyltransferasu, je schopen štěpit bramborový škrob za vzniku vedlejších krystalických produktů vykazujících stejné vlastnosti jako Villiersovy cellulosity. Jeho největší výtěžek byl 30 % krystalických dextrinů, kde převážnou část tvořil krystalický dextrin B (vykrytalizován z vody), menší část tvořil krystalický dextrin A (vykrytalizován z matečného roztoku po přidání malého množství alkoholu). Zjistil také, že tyto dextriny nejsou redukující, nejsou zkvasitelné kvasinkami, a předpokládal, že mají cyklickou strukturu.^{7,8}

Správná chemická struktura CD byla publikována v roce 1938 Freudenbergem, který je charakterizoval jako cyklické struktury složené z glukosových jednotek spojených $\alpha(1\rightarrow4)$ vazbou.⁹

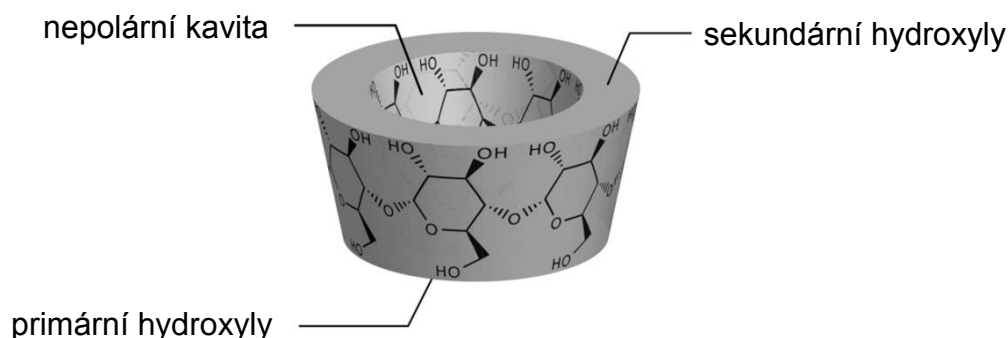
Cyklická struktura CD byla potvrzena až v roce 1965 pomocí RTG difrakční analýzy. Do roku 1970 byly CD málo využívané, protože byla nákladná jejich příprava. Poté, co byly vypracovány efektivní postupy v průmyslovém měřítku, došlo ke snížení ceny a k nárůstu produkce CD a CD i jejich deriváty se tak staly dostupnými pro využití v různých oblastech.¹⁰

1.1.2 Vlastnosti cyklodextrinů

Nejběžnější makrocyklické oligosacharidy jsou α -, β -, γ -cyklodextriny, skládající se z 6, 7 nebo 8 základních jednotek. Jsou také známy CD s 5, 9 i 10 základními jednotkami, které se značí pre- α -cyklodextrin, δ -cyklodextrin a ε -cyklodextrin. CD mají tvar komolého kužele. CD mají hydrofobní kavitu, díky které mohou vytvářet host@hostitelské supramolekulární struktury. Portály CD jsou hydrofilní, proto jsou CD rozpustné ve vodě.¹¹

Na **Obrázku 2** vidíme znázornění struktury CD. Kužel je tvořen uhlíkovou kostrou a glykosidickým atomem kyslíku. Primární hydroxylové skupiny glukosové jednotky jsou

umístěny na užším okraji kužele a sekundární hydroxyly na širším okraji. Primární hydroxylové skupiny na užším okraji, vázané přes $—C_6H_2—$ můstek, mohou rotovat, a tím zasahovat do prostoru kavity a omezit tak její velikost. Naproti tomu sekundární hydroxyly jsou vázané přímo k relativně rigidnímu pyranovému kruhu, a proto nemohou rotovat.¹¹



Obrázek 2: Schematické znázornění tvaru CD¹¹

Tabulka 1: Vybrané fyzikální vlastnosti a molekulové rozměry CD^{11,8,12}

Vlastnosti	α -CD	β -CD	γ -CD
počet glukosových jednotek	6	7	8
sumární vzorec	$C_{36}H_{60}O_{30}$	$C_{42}H_{70}O_{35}$	$C_{48}H_{80}O_{40}$
molekulová hmotnost	972,85	1134,99	1297,14
vnitřní průměr užšího okraje [Å]	4,4	5,8	7,4
vnitřní průměr širšího okraje [Å]	5,7	7,8	9,5
vnější průměr širšího okraje [Å]	13,7	15,3	16,9
výška [Å]	7,8	7,8	7,8
objem kavity [Å ³]	174	262	427
rozpustnost [g·dm ⁻³] 25 °C	145	18,5	232
typická hostitelská molekula	benzen, fenol	naftalen, sterol, adamantan	antracen

V **Tabulce 1** jsou uvedeny vybrané fyzikální vlastnosti a molekulové rozměry CD. Rozměry kavity předurčují afinitu CD k různým hostům.¹¹

1.1.3 Inkluzní komplexy

CD mají nepolární kavitu, polární portály, a ve vodném prostředí mohou tvořit inkluzní komplexy s hydrofobními hostujícími molekulami. Hnací silou je zpravidla hydrofobní efekt. Inkluzní komplexy vznikají nahrazením molekul vody uvnitř kavity příslušnou hostující molekulou.¹³

Schopnost CD tvořit inkluzní komplexy s hostujícími molekulami je závislá na dvou faktorech. Prvním z nich je sterický faktor a závisí na relativní velikosti CD a velikosti hostující molekuly nebo určité klíčové funkční skupiny na hostitelské molekule. Pokud je velikost hosta nevhodná, nemusí se do kavity hostitele správně vejít. Druhým kritickým faktorem jsou termodynamické vztahy mezi různými složkami systému (CD, host, rozpouštědlo). Aby mohl komplex vzniknout, je nezbytné, aby výsledný systém byl na nižší energetické úrovni než výchozí stav.¹⁴

Jsou známy čtyři energeticky příznivé interakce, které mohou napomáhat vzniku inkluzního komplexu $\text{hostitel}@\text{host}$:

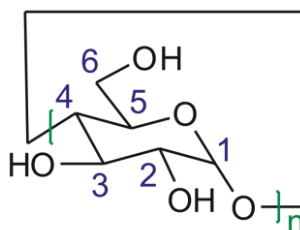
- vytěsnění polárních molekul vody z nepolární kavity hostitelské molekuly
- zvýšení počtu vodíkových vazeb mezi molekulami vody vytěsněnými z kavity hostitele a molekulami vody v okolí
- redukce repulsivních interakcí mezi hydrofobním hostem a vodným prostředím
- vznik van der Waalsových interakcí mezi hostitelem a hostující molekulou¹⁴

Vytěsnění molekul vody z kavity hostitele a inkluze hostující molekuly jsou teoreticky příznivé také z entropického hlediska.

Malé molekuly, které svými rozměry odpovídají rozměrům kavity, obvykle tvoří inkluzní komplexy v poměru 1:1. Komplex je tedy složen z jedné hostitelské molekuly (CD) a z jedné molekuly hosta. V případech, kdy je molekula hosta větší než CD, může být host pouze částečně inkludován do jednoho CD. Pokud je hostující molekula výrazně větší, může dojít ke vzniku komplexu v poměru 2:1. Jsou také známy supramolekulární dentrytické komplexy, které mohou být složeny z jedné hostující molekuly obsahující velký počet vazebných míst a z odpovídajícího počtu hostitelských molekul CD.¹⁵

1.1.4 Modifikované cyklodextriny

Kromě přírodních CD existuje řada derivátů CD s navázanými rozličnými skupinami. Hlavní důvod, proč připravovat modifikované CD, je dosažení lepší rozpustnosti v různých rozpouštědlech a také imobilizace cyklodextrinů, které jsou využívány jako stacionární fáze pro kapalinovou či plynovou chromatografii.¹⁶



Obrázek 3: Židličková konformace základní jednotky CD

Všechny modifikace CD probíhají na hydroxylových skupinách. Na každou jednotku glukosy připadají 3 hydroxylové skupiny (viz **Obrázek 3**). Je obecně známo, že hydroxylové skupiny jsou nukleofilní povahy a v případě sacharidů jsou primární OH skupiny reaktivnější než sekundární. Deriváty CD mohou být persubstituované, náhodně substituované, selektivně více substituované nebo monosubstituované. Pro modifikace se nejčastěji využívá alkylace či acylace za vzniku etherů, respektive esterů.¹⁰

Monosubstituované deriváty CD, kdy je modifikována pouze jedna hydroxylová skupina, lze připravit jako směs tří možných izomerů, kdy separace jednotlivých izomerů je obtížná. Lze také připravit určitý izomer regioselektivně, kdy přednostně vzniká pouze jeden polohový izomer, avšak ani tato cesta není snadná. Při regioselektivní modifikaci CD se využívá odlišných vlastností jednotlivých hydroxylových skupin.^{10,17,18,19}

Primární hydroxylová skupina v poloze C6 je nejvíce bazická a nukleofilní. Tato skupina je nejméně stericky bráněna, a také díky své volné rotaci nejpřístupnější. Je tedy nejsnadněji modifikována. Hydroxylové skupiny v pozici C2 jsou naopak nejvíce kyselé, proto může být provedena selektivní modifikace za použití silné báze, kdy dochází k jejich deprotonaci. Vytvořený aniont je více nukleofilní než hydroxylová skupina v poloze C6. OH skupiny v pozici C3 jsou nejhůře přístupné a nejméně reaktivní. Při selektivní modifikaci této skupiny se využívá buď ochrany hydroxylových skupin (například acylací) v poloze C6 a C2, nebo se využívá činidlo, které inkluduje do kavity CD a své reakční centrum přiblíží právě k OH skupině v pozici C3.^{10,17,18,19}

1.1.5 Využití cyklodextrinů

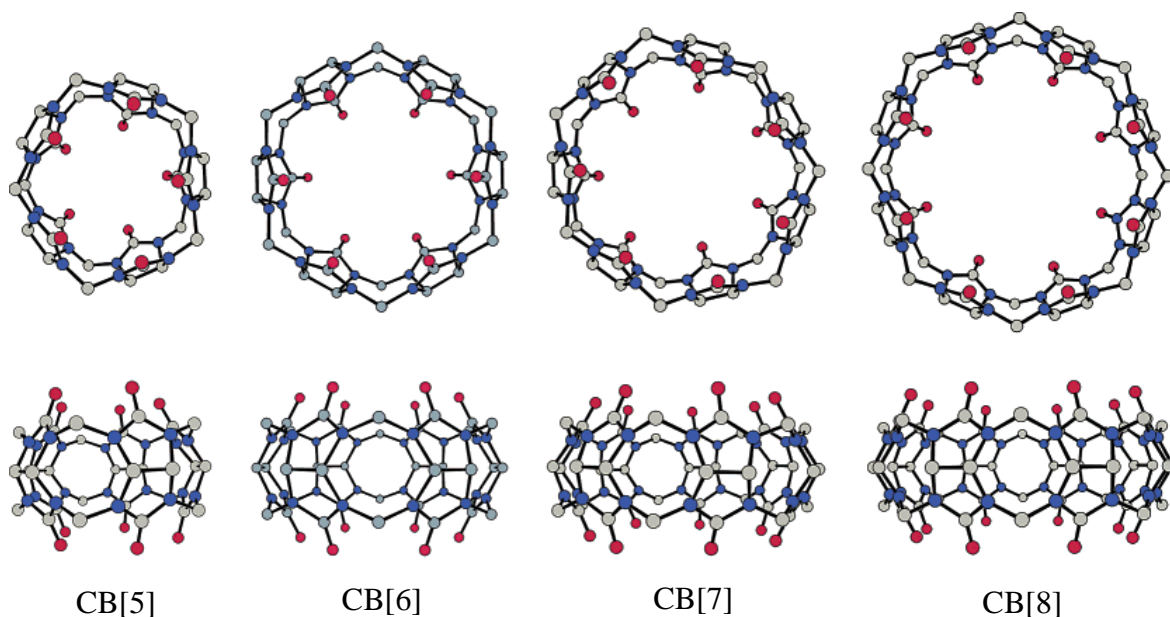
Výhodné změny vlastností hostující molekuly po vzniku inkluzního komplexu vedou k velkému množství aplikací v oblasti farmaceutické chemie, potravinářském průmyslu, v analytické chemii, v chemických syntézách a katalýze. Protože CD nejsou v používaných množstvích toxické, mohou být využity ve farmaceutickém i potravinářském průmyslu. Mohou být využity ke stabilizaci látek citlivých ke světlu nebo kyslíku, zlepšení rozpustnosti látek, převedení kapalných látek do pevné fáze, ochraně látek proti rozkladu mikroorganismy, maskování nežádoucích chutí a vůní, maskování pigmentů nebo barevných látek, dlouhodobé ochraně barev, atp.^{11,14,18}

CD jsou díky své struktuře rovněž široce využívány k separaci enantiomerů ve vysoko účinné kapalinové chromatografii nebo v plynové chromatografii. Na kolonách pro tyto účely bývá ve stacionární fázi imobilizován derivát CD.¹⁸

Ve farmacii se využívá vlastností CD například ke zrychlení transportu léčiv přes biologické membrány. V těchto aplikacích fungují CD jako nosiče lipofilních látek v polárním prostředí, zvyšuje se tak efektivní koncentrace a pravděpodobnost kontaktu léčiva s biologickými membránami. Volné CD zůstávají v polárním prostředí kde mohou být následně degradovány amylasou. Kromě nativních CD jsou využívány i jejich deriváty; sulfobutylether- β -cyclodextrin (SBE- β -CD), randomly-methylated- β -cyclodextrin (RM- β -CD), 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin (HP- β -CD) nebo 2-hydroxypropyl- γ -cyclodextrin. Jako příklad lékových forem na bázi cyklodextrinů používaných v klinické praxi můžeme uvést sodnou sůl SBE- β -CD v kombinaci s účinnou látkou voriconazolem, která se používá při infekčních plísňových onemocněních. Dále je využíván RM- β -CD v kombinaci s léčivem chloramphenicolem, který je součástí očních kapek. Léčivo hydrocortison v kombinaci s HP- β -CD je součástí ústních vod.^{14,18,19,20,21,22}

1.2 Kukubit[n]urily

Kukurbit[n]urily (CB[n]) jsou makrocyclické sloučeniny, u kterých je počet základních jednotek vyjádřen písmenem n . Základní jednotku tvoří glykoluril a formaldehyd v poměru 1:2. Na **Obrázku 4** jsou uvedeny RTG struktury homologů CB. Během syntéz bylo pomocí NMR a ESI-MS analýz potvrzeno, že reakční směs obsahuje skupinu CB[n] homologů, obvykle je zastoupen z ~10–15 % kukurbit[5]uril, ~50–60 % kukurbit[6]uril, ~20–25 % kukurbit[7]uril a z ~10–15 % kukurbit[8]uril.²³



Obrázek 4: RTG struktury CB[n] ($n=5-8$)²³

1.2.1 Historie kukubit[n]urilů

V roce 1905 popsali Behrend, Meyer a Rusche kyselé katalyzovanou kondenzaci (HCl, 100 °C) glykolurilu se dvěma ekvivalenty formaldehydu za vzniku produktu, který byl nerozpustný ve všech známých rozpouštědlech a mohl být krystalizován z H₂SO₄. Autoři však ve své době nemohli určit strukturu produktu.²⁴

Tento experiment o více než 75 let později, v roce 1981, zopakovali vědci Freeman, Mock a Shih. Pomocí rentgenové difrakční analýzy určili strukturu rigidního makrocyklu, jehož portály jsou lemovány karbonylovými kyslíky. Makrocyklus byl složen ze šesti jednotek glykolurilu a 12 jednotek formaldehydu. Tento cyklický hexamer pojmenovali jako kukurbituril. Analýzou NMR prokázali, že izolovaná látka tvoří inkluzní komplexy

s alkylamoniovými solemi, přičemž kladně nabitá část molekuly interaguje s karbonylovými kyslíky a uhlovodíkový řetězec solí zasahuje dovnitř dutiny makrocyklu.²⁵

Od identifikace CB[6] nebyla CB[n] věnována příliš velká pozornost. To se změnilo na začátku 21. století, kdy Kim a jeho skupina izolovali CB[5], CB[7], CB[8] a CB[5]@CB[10] jako vedlejší produkty syntézy CB[6]. Další významná vědecká skupina, v jejímž čele stojí Lyle Isaacs, se podrobně věnovala mechanismu syntézy CB[n].^{26,27}

Doposud největší izolovaný homolog CB[n] je CB[14] má stočenou strukturu a je důkazem, že během syntézy vznikají i větší makrocykly.²⁸

1.2.2 Vlastnosti kukubit[n]urilů

CB[n] jsou syntetické makrocyklické struktury, které mají tvar vydlabané dýně. Název kukurbituril je kvůli podobnosti s dýní odvozen z latinského *Cucurbitaceae*, čeleď tykvovité. Struktura CB[n] je tvořena jednotkami glykolurilu spojených methylenovými můstky. Na **Schématu 1** je uvedena obecná syntéza CB[n].

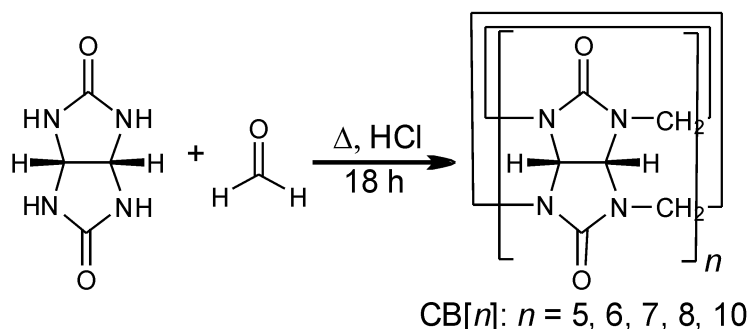


Schéma 1: Syntéza CB[n]

Kavita CB[n] je obdobně jako u CD lipofilní, a stejně jako CD, mohou CB[n] tvořit inkluzní komplexy s vhodnými hosty. Oba portály CB[n] jsou stejně široké a jsou lemovány karbonylovými kyslíky, které nesou parciální záporný náboj. Proto mohou CB[n] tvořit komplexy s kladně nabitými látkami, jako jsou amoniové soli, kationty kovů, oxoniové kationty a s donory vodíku jako jsou aminy nebo alkoholy.²³

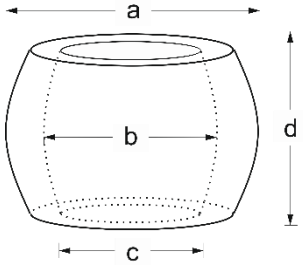
Rozpustnost CB[n] v běžných rozpouštědlech je nízká ($<10^{-5}$ M), kromě CB[5] a CB[7], jejichž rozpustnost ve vodě se pohybuje v rozmezí $2-3 \times 10^{-2}$ M. Tato hodnota je srovnatelná s rozpustností β -CD, která je $1,6 \times 10^{-2}$ M. CB[n] vykazují poměrně dobrou rozpustnost ve vodě v kyselém prostředí nebo v přítomnosti některých kationtů kovů (např. Na^+).²⁹

CB[n] ($n = 5, 6$ a 8) jsou teplotně stabilní až do teploty $420\text{ }^{\circ}\text{C}$ se nerozkládají. Výjimkou je CB[7], který se začíná rozkládat při teplotě nižší než $370\text{ }^{\circ}\text{C}$. V koncentrované HCl při $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ se CB[8] rozkládá na menší homology.²⁹

Stabilitu CB[n] lze odvodit z relativní deformační energie při cyklizaci. Nejvíce stabilní je CB[6] následovaný CB[7] s relativní deformační energií $\sim 4,19\text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$. CB[5] a CB[8] mají relativní deformační energii $21,2\text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ a $25,1\text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$. Čím více je číslo n vzdáleno od čísla 6, tím relativní deformační energie roste. Hodnoty relativní deformační energie odpovídají zastoupení jednotlivých homologů v reakční směsi a lze tak vysvětlit, proč jsou vyšší homology CB[n] přítomny v reakční směsi jen ve stopových množstvích.²³

V **Tabulce 2** jsou uvedeny vybrané charakteristiky homologů CB[n].

Tabulka 2: Rozměry homologů CB[n] ($n=5, 6, 7$ a 8)²³

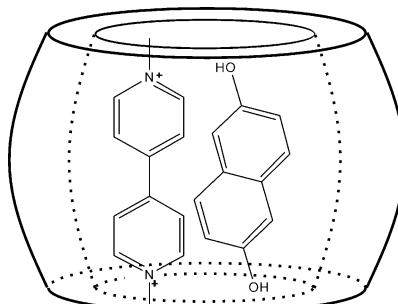
		CB[5]	CB[6]	CB[7]	CB[8]	CB[10]	
	vnější rozměr [Å]	a	13,1	14,4	16,0	17,5	20
	kavita [Å]	b	4,4	5,8	7,3	8,8	11,3–12,4
		c	2,4	3,9	5,4	6,9	9,5–10,6
	výška [Å]	d	9,1	9,1	9,1	9,1	9,1
	objem kavity [Å ³]	-	82	164	279	479	870

1.2.3 Hostiel@host chemie

CB[n] mají hydrofobní kavitu a dva stejně velké portály lemované polárními karbonylovými skupinami. Z čím většího počtu základních jednotek se skládají, tím větší mají kavitu, přičemž výška molekuly (vzdálenost protilehlých portálů) zůstává zachována. Velikost kavity a portálů je významná pro schopnost molekulárního rozpoznávání jednotlivých CB[n].²³

CB[5] může do své kavity inkludovat molekuly plynů, jako je např. N_2 , O_2 , Ar. Na portály se pak mohou vázat kationty kovů, např. Pb^{2+} , Ni^{2+} nebo NH_4^+ . CB[6] má kavitu větší, proto může tvořit komplexy s benzenem a některými jeho deriváty, s alkylamoniovými solemi nebo například s tetrahydrofuranem. Kavita CB[7] přibližně odpovídá svou velikostí kavitě β -CD. CB[7] může tedy tvořit velice pevné komplexy s deriváty adamantanu, ferrocenu, bicykloktanu, diamantanu. CB[8] tvoří komplexy s ještě

většími hostujícími molekulami, jakými může být například 1,4,8,11-terazacyklotetradekan, 1,4,7,10-tetraazacyklododekan; váže také aromatické CT komplexy (viz **Obrázek 5**).^{23,30}



Obrázek 5: Příklad CT komplexu v CB[8]

1.2.4 Modifikace kukubit[*n*]urilů

Modifikace CB[*n*] je prováděna nejčastěji proto, že CB[*n*] jsou velmi málo rozpustné ve vodě a běžných organických rozpouštědlech. Modifikaci CB[*n*] lze provést substitucí vodíků glykolurilu, které leží v ekvatoriální rovině makrocyklu, nebo atomů vodíku methylenového můstku.^{33,36}

Modifikaci CB[*n*] lze provést dvojím způsobem. Požadované substituenty je možné zavést na stavební jednotky (glykoluril nebo formaldehyd) před vlastní cyklizací nebo je možné modifikovat již hotový makrocyklus. Zásadním problémem prvního přístupu je vznik velmi komplikované směsi produktů s různou mírou substituce, ze které je izolace jednotlivých makrocyklů nemožná nebo velice pracná. Ve druhém případě je nesnadné docílit substituce pouze do požadovaného stupně.^{31,32,33} Nejperspektivnějším přístupem se zdá být obměna první možnosti kdy se cyklizace nesubstituovaného prekurzoru složeného například ze šesti glykolurilových jednotek dokončí pomocí vhodného aldehydu.³⁴

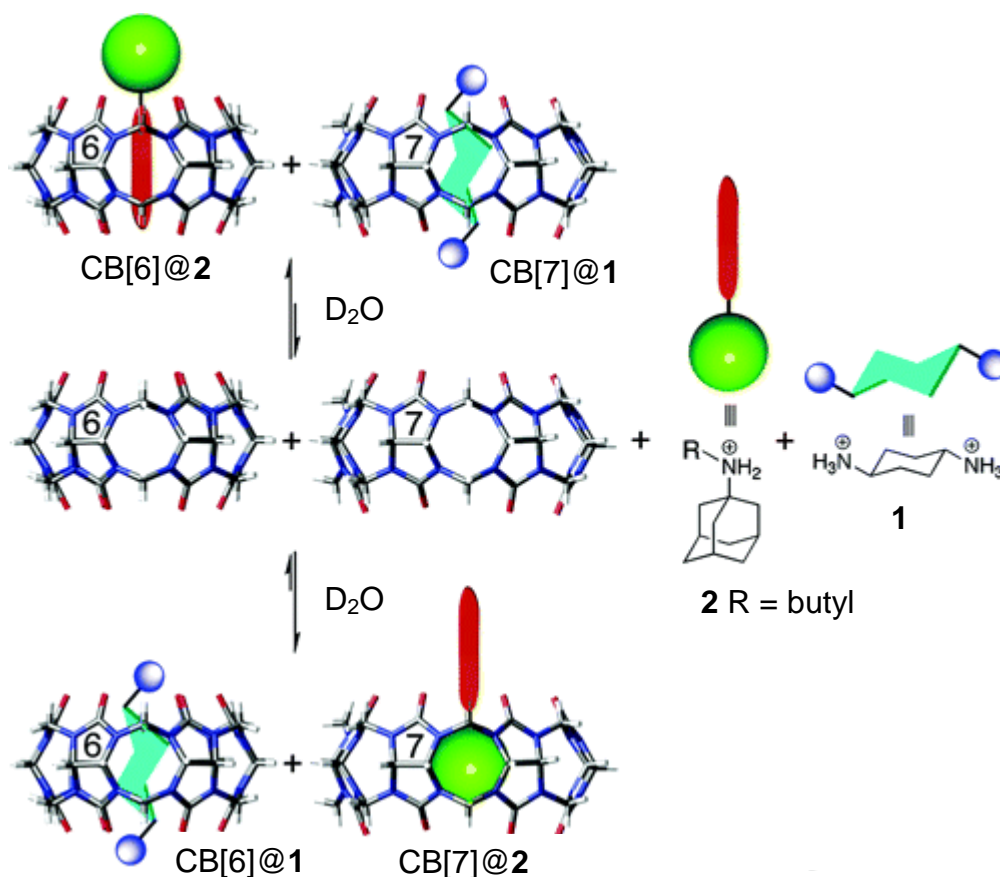
Je známa substituce v ekvatoriální rovině CB[*n*] a to methylem, ethylem, fenylem, tetramethylenem nebo aminoskupinou. Plně funkcionalizované CB[*n*] lze získat oxidací atomů vodíků v ekvatoriální rovině za vzniku hydroxylových skupin a jejich následnou modifikací. Takto byl například připraven per-allyloxy CB[6]. Byla popsána i příprava CB[6] monosubstituovaného na methylenovém můstku ethylfenylem. Tento monosubstituovaný derivát CB[6] byl však ze směsi izolován ve velmi nízkém výtěžku 0,2 %.^{35,36}

1.2.5 Využití kukurbit[*n*]urilů

I přesto, že CB[*n*] doposud nenalezly uplatnění v komerčních produktech, jsou intenzivně studovány možnosti aplikací v řadě odvětví. Mohou sloužit jako součást stacionárních chromatografických fází, k čištění odpadních vod, detekci iontů, ke stabilizaci barviv, jako molekulární reaktory, chemické senzory, v biomimetice, jako iontové kanály nebo mohou být využity k dopravě léčiv.³⁷

CB[*n*] jsou látky slabě rozpustné ve vodném prostředí, ale i přesto je lze využít ve farmacii pro distribuci léčiv v lidském těle. V lidském těle lze nalézt čtyři prostředí, ve kterých jsou CB[*n*] rozpustné. Je to krevní plazma, žaludeční, trávicí a nosní kapaliny. Vysoká koncentrace solí nebo kyselé prostředí těchto biologických médií znamená, že hostitel-host komplex CB[6] a léčiva, může být rozpuštěn v takových koncentracích, které jsou z hlediska účinnosti léčiva dostačující. Dalším důležitým faktem je, že karbonylové portály CB[*n*] tvoří komplexy s kationty kovů, které se v těchto tělních tekutinách nachází. Interakce s kationtem kovu pak může vytěsnit léčivo z makrocyklu.³⁷

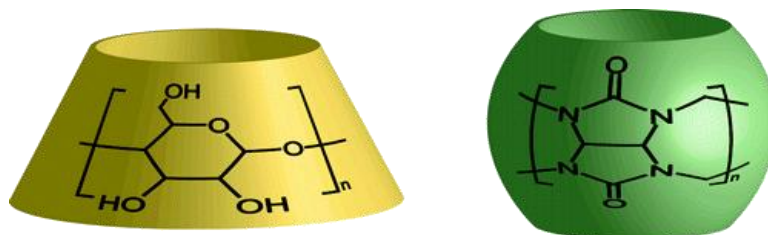
Ligandy s vysokou afinitou k CB[*n*] mohou tvořit zajímavé komplexy z hlediska dynamiky asociace či disociace. Pro tyto studie byly použity vysoce vazebné, vysoce selektivní systémy zahrnující heteroditopický ligand **2** s adamantylovým a butylovým místem a monotopický ligand 1,4-diaminocyklohexan (**1**) (**Obrázek 6**). Po přidání směsi CB[6] a CB[7] k roztoku výše uvedených ligandů nejprve došlo k rychlému vzniku komplexů CB[6]@**2** (CB[6] vázán na butylové místo) a CB[7]@**1**. Tato směs pak po dobu 56 dní dospěla k termodynamické rovnováze, ve které ligand **1** upřednostňuje CB[6] před CB[7] adamantanové vazebné místo ligandi **2** tvoří velice pevný komplex s CB[7]. Systémy s pomalou výměnou by mohly sloužit například k řízenému uvolňování léčiv.³⁸



Obrázek 6: Příklad kinetické versus termodynamické sebeskladby³⁸

1.3 Srovnání cyclodextrinů a kukurbit[n]urilů

Na **Obrázku 7** je schematicky znázorněna struktura CD a CB[n]. CD i CB[n] mají hydrofilní portály a hydrofobní kavitu, avšak CD má jeden portál širší a jeden užší. Naproti tomu molekuly CB jsou symetrické a mají oba portály stejně velké. Co se objemu kavity makrocyclů týče, α -CD má kavitu srovnatelnou s CB[6], β -CD s CB[7] a γ -CD s CB[8] (viz **Tabulku 1** a **2**). CB[n] mají v porovnání s CD více rigidní strukturu, mohou tedy s hostitelskými molekulami tvořit mnohem pevnější komplexy. Například hodnoty asociační konstanty K pro β -CD velice zřídka překračují hodnotu 10^6 M^{-1} , zatímco rozměrově odpovídající CB[7] vykazuje mnohem vyšší vazebnou afinitu až k 10^{17} M^{-1} .³⁹ Na druhou stranu rigidnější molekuly CB se méně ochotně přizpůsobují stericky náročnějším ligandům.



Obrázek 7: Schematické znázornění struktury CD a CB²³

1.4 Analýza supramolekulárních komplexů

K analýze komplexů jsou využívány různé metody. Mezi nejvýznamnější patří hmotnostní spektrometrie, rentgenová difrakční (XRD) analýza monokrystalu, prášková XRD analýza, elektrochemické metody (voltametrie), elektronová absorpce v UV/VIS oblasti, fluorescenční spektrometrie, titrační kalorimetrie (ITC) a nukleární magnetická resonance (NMR). V menší míře jsou také využívány metody, které nepřímou potvrzují přítomnost komplexu, například extrakce hostující molekuly z komplexu ve dvoufázovém systému kde CD je přechází do vodné fáze, zatímco hostující molekula do organického rozpouštědla. Další méně obvyklé metody používané k analýze supramolekulárních komplexů jsou například diferenční kompenzační kalorimetrie (DSC), termogravimetrická analýza, infračervená nebo Ramanova spektroskopie, optická rotační disperze, cirkulární dichroismus či kapilární elektroforéza.^{11,40}

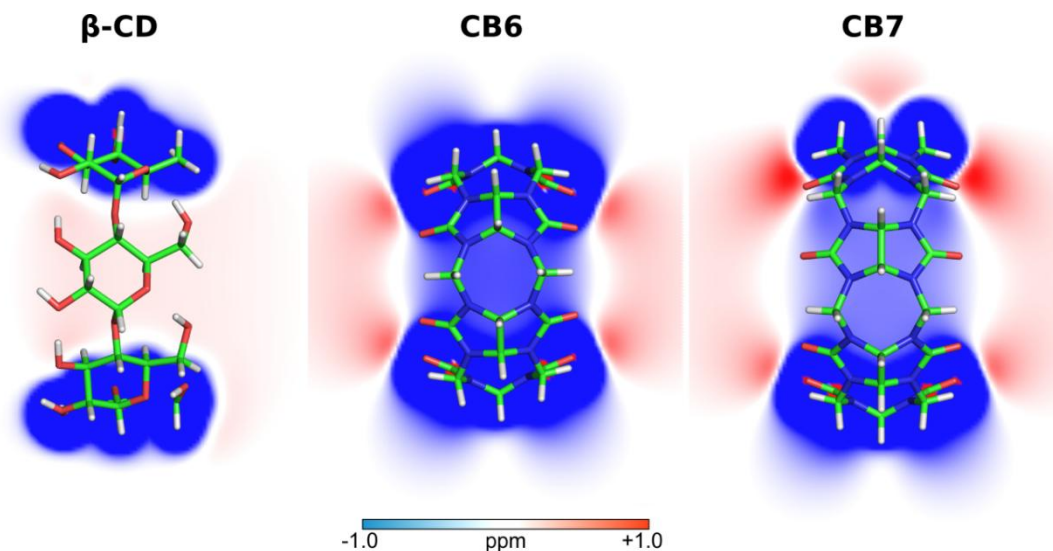
Tabulka 3: Možnosti a omezení vybraných metod

	Asociační konstanta	Stechiometrie	Geometrie
UV/VIS	Ano	Ano	Ne
NMR	Ano	Ano	Ano
ITC	Ano	Ano	Ne
RTG	Ne	Ano	Ano

Tabulka 3 shrnuje nejdůležitější vybrané metody pro studium supramolekulárních komplexů. Jednotlivé metody mohou poskytnout informace důležité pro charakteristiku komplexu. Žádná metoda však nedokáže zjistit velikost vazebné (asociační) konstanty, stechiometrii i geometrii komplexu zároveň. Proto jsou vždy využívány kombinace různých metody.

V hmotnostní spektrometrii jsou využívány techniky šetrné ionizace, mezi které patří ionizace elektrosprejem (ESI) nebo ionizace laserem za účasti matrice (MALDI). Tyto metody jsou vhodné pro velké molekuly, případně pro molekulární agregáty, a nedochází při nich k zániku slabých ne vazebných interakcí. Nedochází tedy k rozpadu supramolekulárních komplexů.⁴¹

V NMR spektrech lze pozorovat posun signálů pro hostitelské i hostující molekuly během vzniku supramolekulárního komplexu. Stínící, případně odstínující efekt hostitelských molekul je znázorněn na **Obrázku 8**.



Obrázek 8: Nezávislý chemický posun signálů jader β -CD, CB[6] a CB[7] na řezu procházejícím středem makrocyklu⁴²

Signály atomů hosta, které se nacházejí v kavitě CD, jsou více obvykle odstíněné a posouvají se tedy k vyšším hodnotám ppm. Pokud by se atomy hosta přiblížily k CD tak, že by se dostaly do blízkosti vnějšího obvodu makrocyklu, byly by více zastíněné, a jejich signály by se posunuly k nižším hodnotám ppm.⁴² V případě CB[*n*] dochází k zastínění atomů hosta, které se nacházejí v kavitě, a jejich signál se tedy posouvá k nižším hodnotám ppm. Pokud by se atomy hosta dostaly do blízkosti karbonylových portálů, došlo by k jejich odstínění, a signály by se posunuly k vyšším hodnotám ppm. V případě, že by molekula hosta byla větší, a její část se dostala do okolí vnějšího obvodu makrocyklu, signály těchto atomů by byly zastíněné a posunuly by se k nižším hodnotám ppm.⁴²

2 HOSTUJÍCÍ MOLEKULY

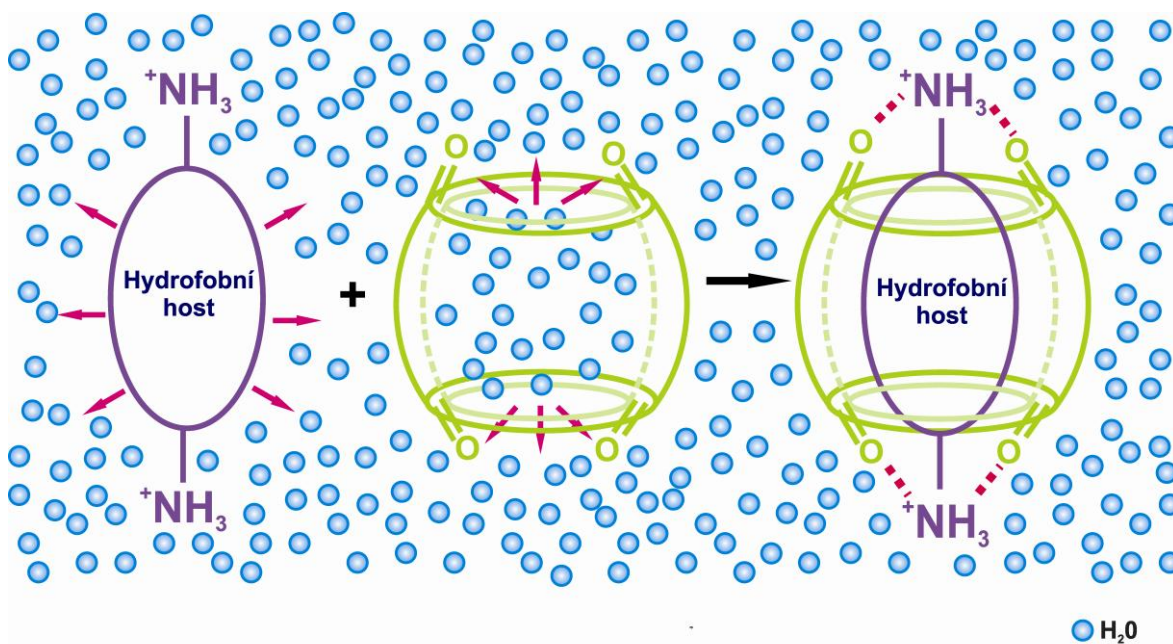
2.1 Klecové ligandy s vysokou afinitou k CB[7]

Ligandy odvozené od klecových uhlovodíků, mezi které lze zařadit bicyklo[2.2.2]oktan, adamantan nebo diamantan a od ferrocenu mají zpravidla vysokou afinitu k CB[7].

Vysoké hodnoty asociačních konstant lze vysvětlit, je-li vzat v potaz hydrofobní efekt a ion-dipól interakce a zároveň je zanedbán rozdíl disperzních interakcí. Pak je hodnota celkové asociační konstanty dána součinem dílčích konstant:

1. hydrofobní efekt – přispívá hodnotou až 10^8 M^{-1}
2. desolvatace hydrofobního hosta, která je závislá na velikosti jeho hydrofobního povrchu – příspěvek v rozmezí $10^2\text{--}10^4 \text{ M}^{-1}$
3. obvykle dva, v ideálním případě v ose umístěné kladné náboje – příspěvek v řádu 10^3 M^{-1} pro každou ion-dipólovou interakci.⁵⁵

V konečném součtu všech příspěvků lze tedy získat konstantu $10^{10}\text{--}10^{18} \text{ M}^{-1}$. **Obrázek 9** znázorňuje vytěsnění molekul vody z kavity hostitele, inkluzi hostující molekuly do hostitelské, a ion-dipól interakci mezi hostem a hostitelem.⁵⁵



Obrázek 9: Schematické znázornění vzniku inkluzního komplexu

2.1.1 Ferrocen

Ferrocen byl objeven a popsán v roce 1951 v podstatě náhodou dvěma na sobě nezávislými badatelskými týmy. Prvenství lze připisat Samuelu A. Millerovi, Johnovi A. Tebbothovi a Johnovi F. Tremainovi z firmy British Oxygen Company Ltd.; druhým týmem byl Peter L. Pauson a Thomas J. Kealy na univerzitě v Duquense v USA, kteří tvrdí, že tuto novou látku připravili již v roce 1948. Jedna z metod přípravy ferrocenu z cyklopentadienu je zobrazena na **Schématu 2**. Substituenty na cyklopentadienidová jádra lze zavést například elektrofilní aromatickou substitucí. Ferrocen bývá řazen mezi organokovové sloučeniny, má sendvičovou strukturu, je tepelně stabilní a je velmi tolerantní k vlhkosti, kyslíku a některým reakčním činidlům. Samotný neutrální ferrocen tvoří inkluzní komplex s α -, β - i γ -CD v poměru 1:2, 1:1 a 1:1.^{43,44,45,46}

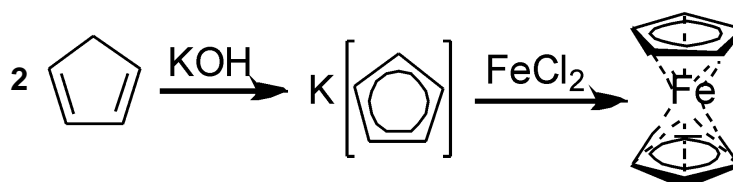


Schéma 2: Syntéza ferrocenu

Bylo zjištěno, že deriváty ferrocenu, které nesou záporný náboj (například ferrocenylkarboxylát), netvoří s CB[7] supramolekulární komplexy. Naopak, je-li hostující molekula kladně nabitá nebo neutrální, tvoří velice pevné komplexy s CB[7], viz **Tabulku 4**.⁴⁷

Tabulka 4: Asociační konstanty derivátů ferrocenu a CB[7] v H₂O při teplotě 298,15 K⁴⁸

	R ₁	R ₂	K [M ⁻¹]
	—CH ₂ OH	—H	(3,3 ± 0,5) × 10 ⁹
	—CH ₂ N ⁺ (CH ₃) ₃	—H	(4,1 ± 1,0) × 10 ¹²
	—CH ₂ N ⁺ (CH ₃) ₃	—CH ₂ N ⁺ (CH ₃) ₃	(3,2 ± 1,0) × 10 ¹⁵

2.1.2 Bicyklo[2.2.2]oktan

Bicyklo[2.2.2]oktan je nasycený bicyklický uhlovodík složený ze dvou cyklohexanových kruhů ve vaničkové konformaci s D_{3h} symetrií. Příprava axiálně disubstitovaného bicyklo[2.2.2]oktanu je zobrazena na **Schématu 3**.⁴⁹

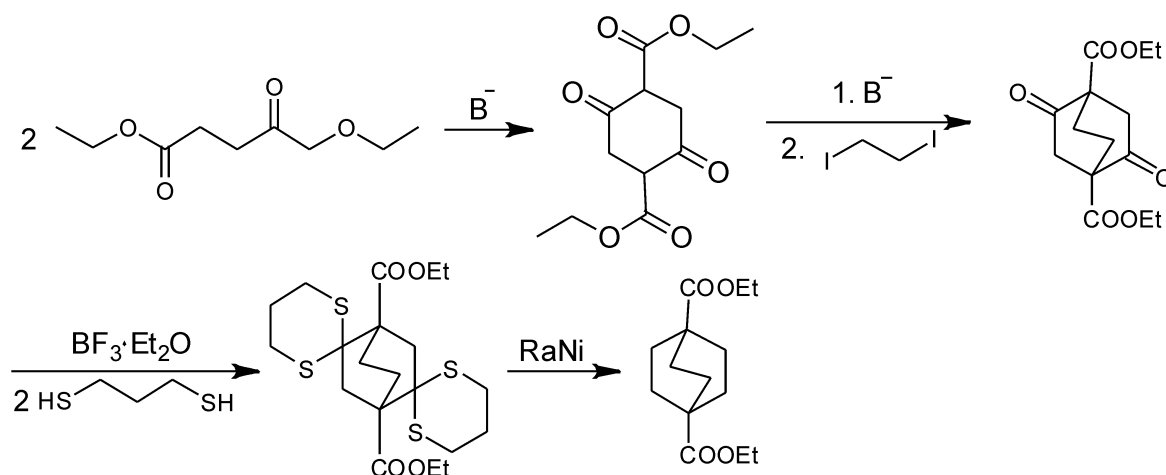


Schéma 3: Syntéza 1,4-disubstituovaného bicyclo[2.2.2]oktanu

Pro vznik supramolekulárních komplexů bicyclo[2.2.2]oktanu s hostitelskými molekulami je využíván derivát bicyclo[2.2.2]oktanu disubstituovaný v axiálních polohách 1 a 4 (viz **Tabulku 5**).

Tabulka 5: Asociační konstanty derivátů bicyclo[2.2.2]oktanu a CB[7] v H₂O při teplotě 298,15 K⁵⁰

	R	K [M ⁻¹]
	—CH ₂ OH	$(6,1 \pm 0,5) \times 10^9$
	—CH ₂ NH ₃ ⁺	$(2,0 \pm 0,5) \times 10^{14}$
	—CH ₂ NH ₂ ⁺ (CH ₂) ₃ NH(CH ₃) ₂ ⁺	$(1,2 \pm 0,5) \times 10^{15}$

2.1.3 Adamantan

Adamantan, systematickým názvem tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dekan, je řazen mezi diamantoidní uhlovodíky a je složen ze tří cyklohexanových kruhů v židličkové konformaci. Má velmi symetrickou (T_d) a rigidní strukturu.

V roce 1932 byl izolován z Hodonínské ropy ve velmi malém výtěžku 0,02–0,03 % a popsán prof. Stanislavem Landou. Snahu o syntézu adamantanu projevil již v roce 1922 Meerwein, který ovšem nebyl úspěšný. Po objevení adamantanu bylo vypracováno několik syntetických cest, jejichž společným znakem byl velmi nízký výtěžek finálního adamantanu. To se změnilo v roce 1957, kdy Schleyer připravil adamantan kyselým katalyzovaným

přesmykem hydrogenovaného produktu kondenzace cyklopentadienu ve výtěžku 15–20 % (viz **Schéma 4**). Substituenty do polohy 1 či 2 se zavádějí obvykle substitučními reakcemi na samotném adamantanu. Deriváty adamantanu byly také izolovány z rostlin využívaných v čínské medicíně, které patří do čeledi třezalkovitých.⁵¹⁵²

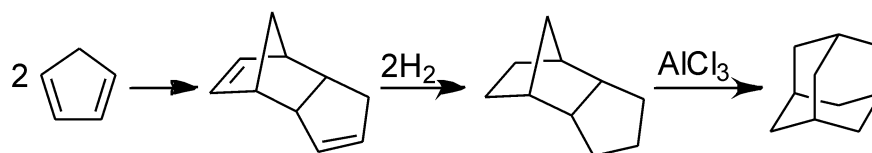


Schéma 4: Syntéza adamantanu

Adamantan nelze disubstituovat v ose, ale i monosubstituovaný derivát adamantanu se dvěma kladně nabitými atomy dusíku vykazuje vysokou asociační konstantu K srovnatelnou s disubstituovanými deriváty bicyklo[2.2.2]oktanu, viz **Tabulku 6**.

Tabulka 6: Asociační konstanty derivátů adamantanu a CB[7] v H_2O při teplotě 298,15 K

	R_1	R_2	$K [M^{-1}]$
	—OH	—H	$(2,3 \pm 0,8) \times 10^{10}$
	—NH ₃ ⁺	—H	$(1,7 \pm 0,8) \times 10^{14}$
	—CH ₂ NH ₃ ⁺	—H	$7,7 \times 10^{14}$
	—NH ₂ ⁺ (CH ₂) ₂ NH ₃ ⁺	—H	5×10^{15}
	—CH ₂ N ⁺ (CH ₃) ₃	—NH ₃ ⁺	$(1,0 \pm 0,3) \times 10^{14}$

2.1.4 Diamantan

Diamantan, systematicky pentacyklo[7.3.1.1^{4,12}.0^{2,7}.0^{6,11}]tetradekan, je klecový diamantoidní uhlovodík se strukturou dvou kondenzovaných adamantanových jader. Poprvé byl syntetizován v roce 1966 v 1 % výtěžku na univerzitě v Princetonu. Dnes jej lze připravit v poměrně vysokém výtěžku (kolem 90 %) z cyklohepta-1,3,5-trienu (viz **Schéma 5**). Deriváty diamantanu se opět, jako v případě adamantanu, připravují substitucí již existujícího diamantanového skeletu. Nutno podotknout, že substituenty do poloh 4 a 9 se zavádějí mnohem obtížněji než do poloh na ekvatoriálním cyklohexanovém kruhu.

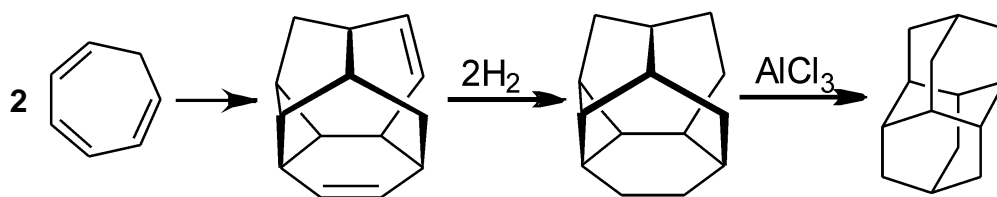
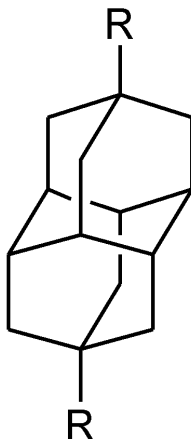


Schéma 5: Syntéza diamantanu

Doposud nejvyšší známá asociační konstanta s CB[7] byla naměřena právě s derivátem diamantanu. Dokonce převyšuje hodnotu přírodního komplexu biotin–avidin s asociační konstantou v rozmezí 10^{13} – 10^{15} M^{-1} .^{39,53}

Tabulka 7: Asociační konstanty derivátů diamantanu a CB[7] v H_2O při teplotě 298,15 K^{48,54}

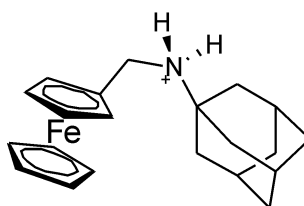
	R	$K [M^{-1}]$
	—H	4×10^9
	— NH_3Cl	3×10^{15}
	— NMe_3I	$7,2 \times 10^{17}$

Stojí za povšimnutí, že kvarterní trimethylamoniová skupina představuje lepší formu kationtového substituentu než primární amoniová skupina. Z hodnot asociačních konstant v **Tabulce 7** lze odvodit, že vodíkové vazby nepředstavují významnou hnací sílu během vytváření komplexu $hostitel@host$. Obecně se nepředpokládá, že by ve vodném roztoku vodíkové vazby mezi molekulou hostitele a hosta překonaly vodíkové vazby s molekulami vody.⁵⁵

2.2 Hostující molekuly s více vazebnými místy

Jsou známy ligandy pro supramolekulární systémy, které obsahují více vazebných míst pro hostující molekulu. Prvním takovým supramolekulárním systémem byl 1,4-disubstituovaný benzen s α -CD publikovaný Connorsem a Perdergastem v roce 1984.⁵⁶

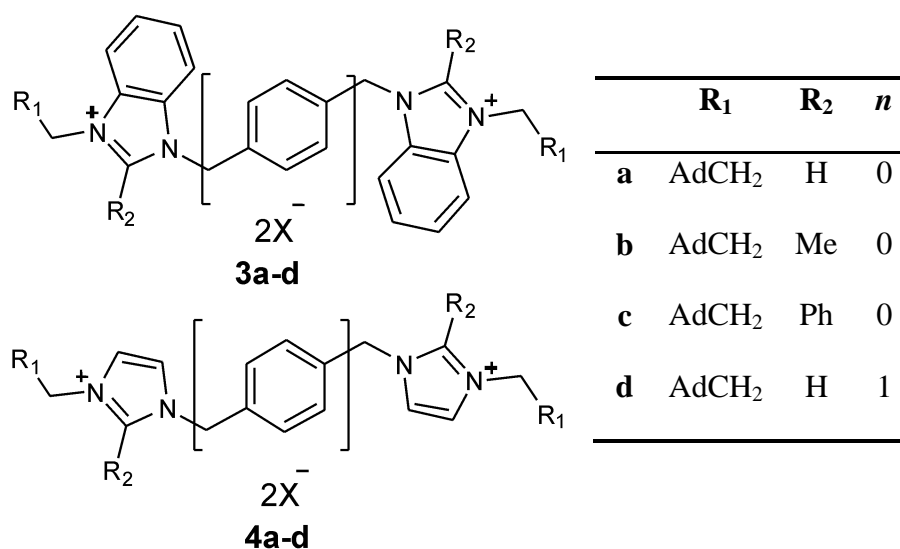
Zajímavým příkladem multitopického ligandu s vysoce afinitními vazebnými místy může být sloučenina obsahující ferrocenyl a adamantyl připravená skupinou profesora Kai-fera (**Obrázek 10**).⁵⁷



Obrázek 10: Ligand obsahující adamantyl a ferrocenyl

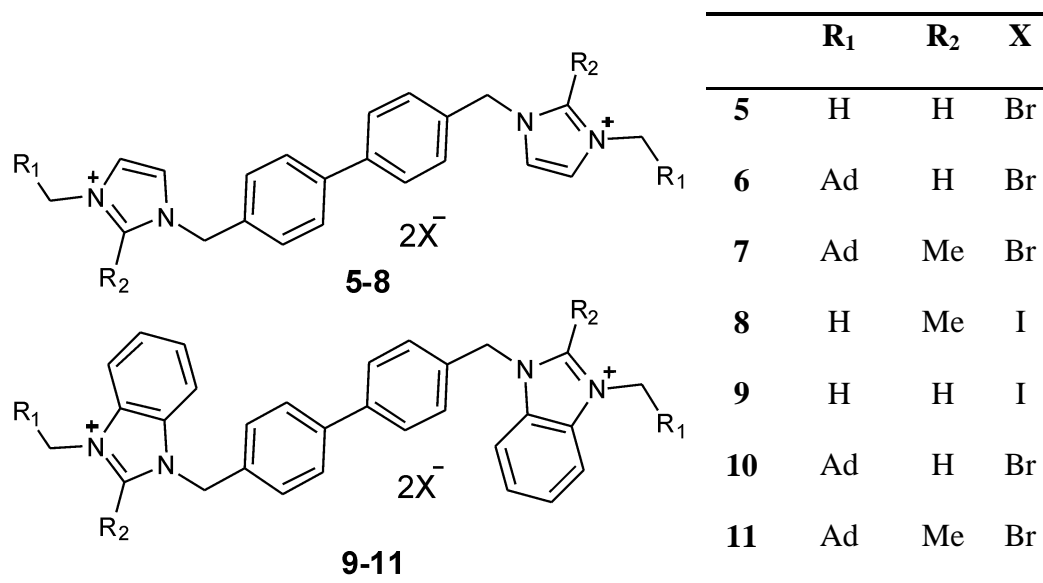
Autoři analýzou NMR spekter zjistili, že CB[7] se rychle váže na ferrocenyl i adamantyl za vzniku přibližně ekvimolární směsi dvou supramolekulárních komplexů. Po čase však začíná převažovat komplex s CB[7] vázaným na adamantyl, který zcela převládne po přibližně deseti hodinách. Přejít CB[7] z ferrocenyly na adamantyl přes kladný náboj na ligandu není pravděpodobný, muselo by dojít k deprotonaci skupiny. Zmíněná rovnováha se tedy musí zahrnovat dva kroky a to disociaci CB[7] z ferrocenyly a následné navázání na adamantyl. Tento proces lze urychlit přidáním dalšího množství CB[7] ke směsi komplexů. Za této situace se CB[7] může vázat na volné adamantylové místo v komplexu ferrocenyl@CB[7] což, vzhledem k repulzi portálů dvou jednotek CB[7] může podpořit disociaci CB[7] z ferrocenylového místa.⁵⁷

Dalším zajímavým příkladem lsupramolekulárního chování igandů s více vazebnými místy mohou být deriváty bisimidazoliových solí (**Obrázek 11**). Rozborem hmotnostních spekter bylo zjištěno, že v závislosti na objemnosti (benz)imidazoliových částí molekul se CB[7] po ose hostující molekuly nepohybuje vůbec (**3c** nebo **4c**) nebo se pohybuje jen omezeně (**3a** nebo **3b**) anebo se pohybuje volně přes celý ligand (**3d**, **4a**, **4b**, **4d**).⁵⁸



Obrázek 11: Deriváty bisimidazoliových solí pro supramolekulární komplexy I

Na jiném příkladu obdobných molekul obsahujících bifenyly umístěný ve středu ligandu (**Obrázek 12**) bylo ukázáno že centrální bifenyly ochotněji váže β -CD, je-li tento stabilizován pomocí objemných benzimidazoliových částí molekuly (struktury **9–11**). to v přebytku β -CD ve směsi vede, při zapojení obou terminálních vazebných míst, ke vzniku agregátu se stechiometrií 3:1. Naproti tomu u ligandů **6** a **7** malé imidazoliové jednotky β -CD na centrálním vazebném místě nestabilizují a v přebytku β -CD v roztoku tak dominuje komplex se stechiometrií 2:1.⁵⁹



Obrázek 12: Deriváty bisimidazoliových solí pro supramolekulární komplexy II

3 KUBAN

Kuban je syntetický klecový uhlovodík, který se skládá z osmi atomů uhlíku a osmi atomů vodíku, má tedy tvar krychle, která je jedním z Platonových těles. Předtím, než byl kuban syntetizován, se vědci domnívali, že jej není možné připravit z důvodu příliš velkého pnutí. I přes tuto skutečnost je ale kuban stabilní, protože neexistují rozumné cesty rozpadu struktury a výsledné produkty jsou stále velmi napjaté. Přesto, že není syntéza kubanu jednoduchá, kuban vzbuzuje ve vědcích zájem. Ti se snaží najít jeho uplatnění v oblasti polymerů nebo farmacie.

3.1.1 Historie

Kuban byl poprvé připraven v roce 1964 profesorem Phillipem E. Eatonem a Thomasem W. Colem. Pomocí deseti stupňové syntézy uvedené na **Schématu 6** připravili samotný kuban, jehož identita byla potvrzena pomocí MS, IČ, NMR a RTG analýzy monokrystalu.⁶⁰

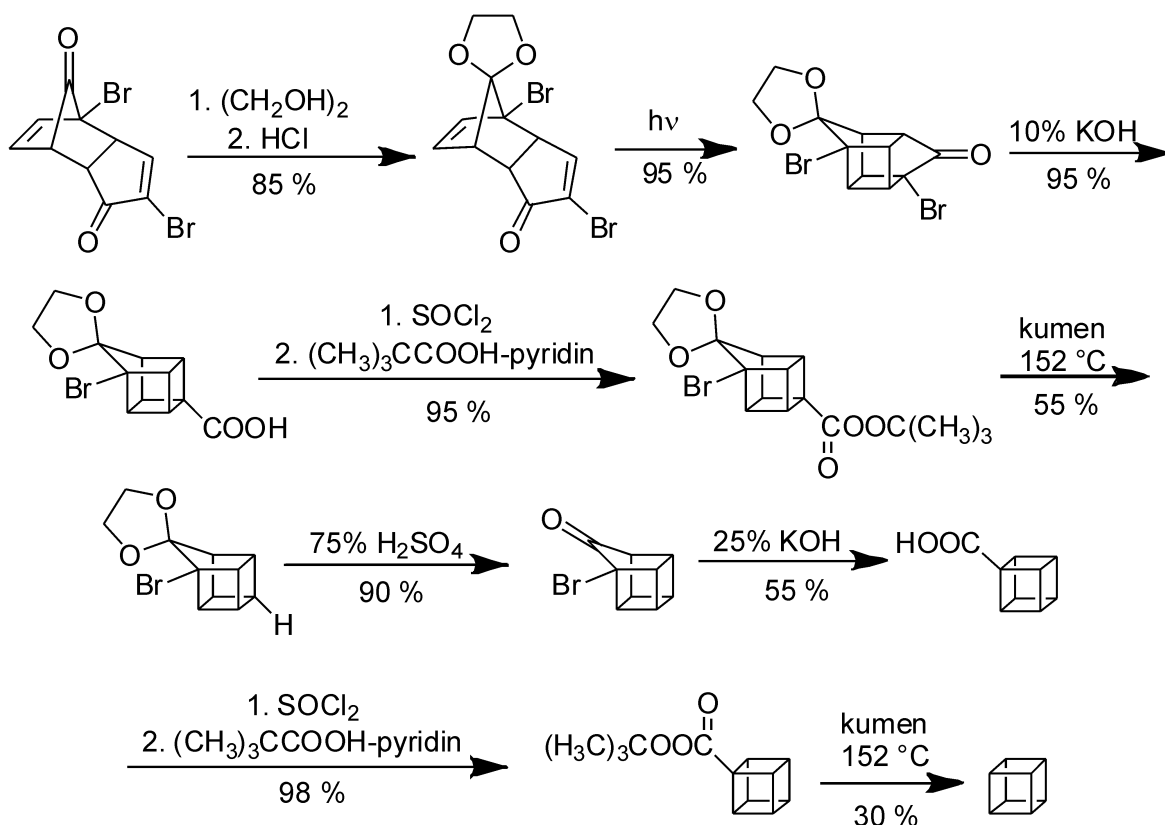


Schéma 6: Syntéza kubanu Phillipem E. Eatonem a Thomasem W. Colem

Tato syntéza byla brzy zjednodušena vědci N. B. Chapmanem, J. M. Keyem a K. J. Toynem v roce 1970. V pěti krocích připravili kuban-1,4-dikarboxylovou kyselinu, v šestém kroku syntézy vyrobili kuban, viz **Schéma 7**.⁶¹

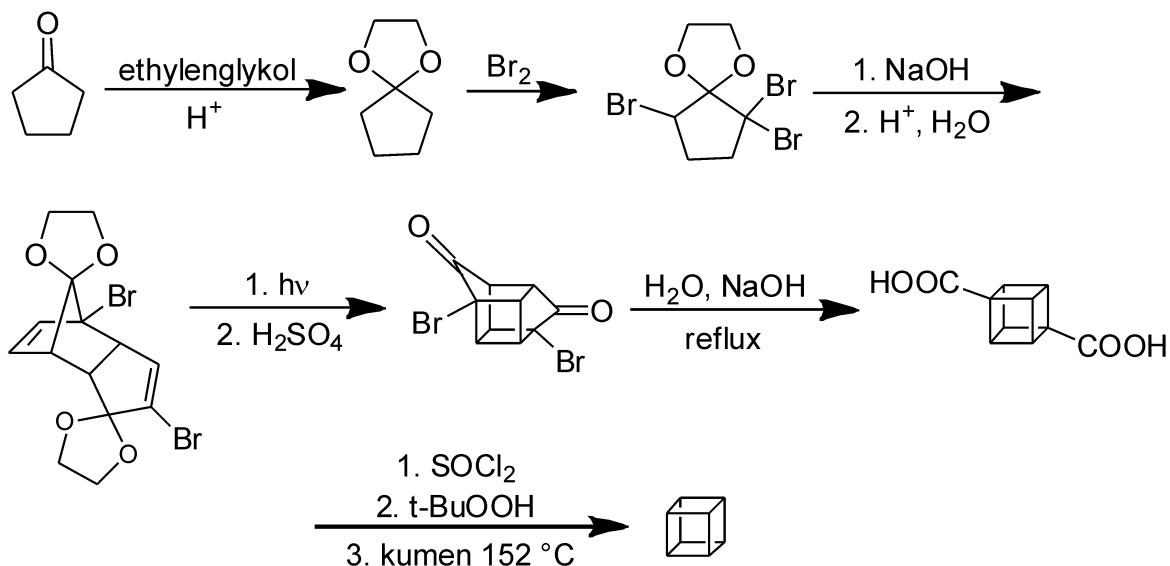


Schéma 7: Syntéza kubanu N. B. Chapmanem, J. M. Keyem a K. J. Toynem

Dalšími vědci, kteří představili novou syntetickou cestu vedoucí k molekule kubanu byli James C. Barborak, L. Watts a R. Pettit z Texaské Univerzity v roce 1966. Na **Schématu 8** si lze povšimnout, že intermediátem pro výrobu kubanu byla tentokrát kuban-1,3-dikarboxylová kyselina.⁶²

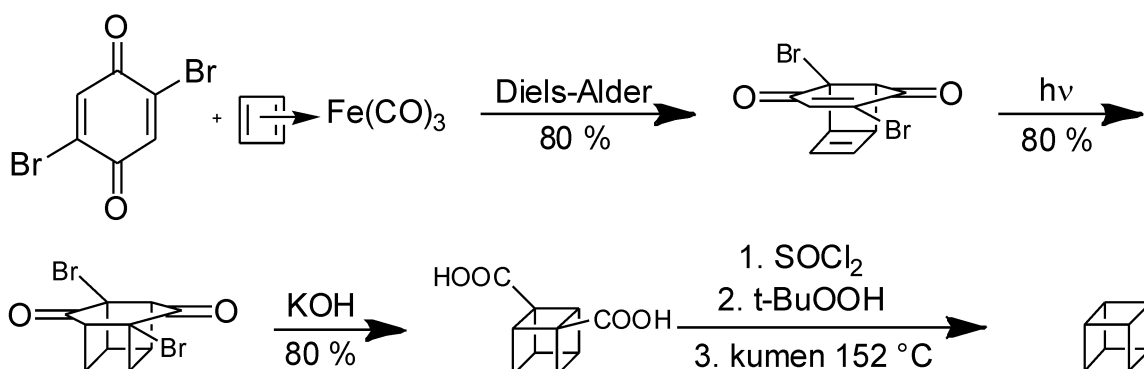
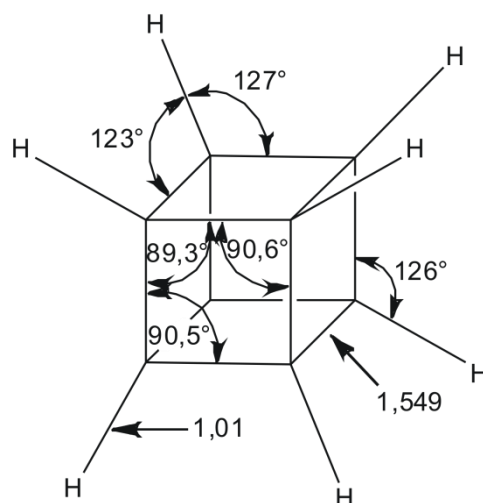


Schéma 8: Syntéza kubanu J. Barborakem, L. Wattsem a R. Pettitem

3.1.2 Vlastnosti kubanu

Systematický název kubanu je pentacyclo[4.2.0.0^{2,5}.0^{3,8}.0^{4,7}]oktan a vychází z názvosloví polycyklických sloučenin. Molekula kubanu má tvar krychle, kdy se v každém jejím vrcholu nachází atom uhlíku, na který připadá právě jeden atom vodíku. Kuban náleží do oktaedrální bodové grupy symetrie O_h . Vazebné úhly C—C—C v molekule kubanu jsou $\sim 90^\circ$ (viz **Obrázek 13**). Běžně tyto vazby vycházející z atomu uhlíku v hybridním stavu sp^3 svírají úhel $109^\circ 28'$. Menší vazebný úhel v molekule vytváří pnutí o velikosti $695 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$. Kuban tak ve své struktuře uchovává velké množství energie. Proto lze deriváty kubanu využít jako jedny z nejsilnějších nejaderných výbušnin. Kuban má jednu z nejvyšších hustot mezi uhlovodíky, $1,29 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$. Tato látka je teplotně stabilní a začíná se pomalu rozkládat při $200 \text{ }^\circ\text{C}$.⁶³

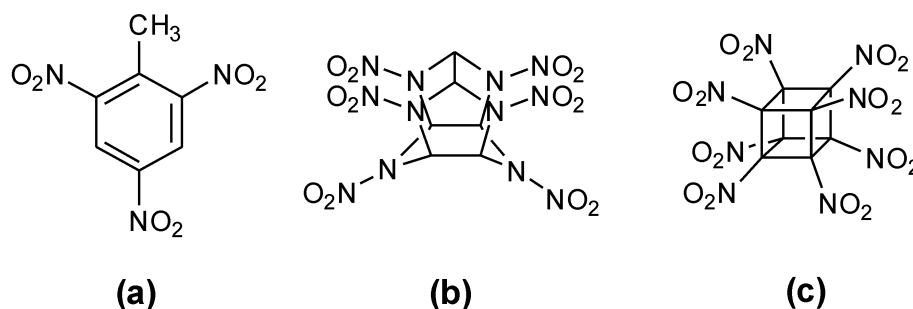


Obrázek 13: Geometrické parametry (Å, °) získané RTG difrakční analýzou monokrystalu.⁶⁴

Na **Obrázku 13** jsou znázorněny vazebné vzdálenosti a úhly v molekule kubanu. Vazebná vzdálenost C—C odpovídá cyklobutanovým derivátům.

3.1.3 Využití kubanu

Struktura kubanu je velmi napjatá, uchovává velké množství energie. Proto byly připraveny nitroderiváty kubanu, které lze zařadit mezi jedny z nejsilnějších výbušnin. V **Tabulce 8** jsou srovnány vybrané vlastnosti trinitrotoluenu (TNT), 2,4,6,8,10,12-hexanitro-2,4,6,8,10,12-hexaazaisowurtzitanu (CL-20) a oktanitrokubanu (ONC); struktury sloučenin jsou uvedeny na **Obrázku 14**.^{63,65}



Obrázek 14: Struktura TNT, CL-20 a ONC

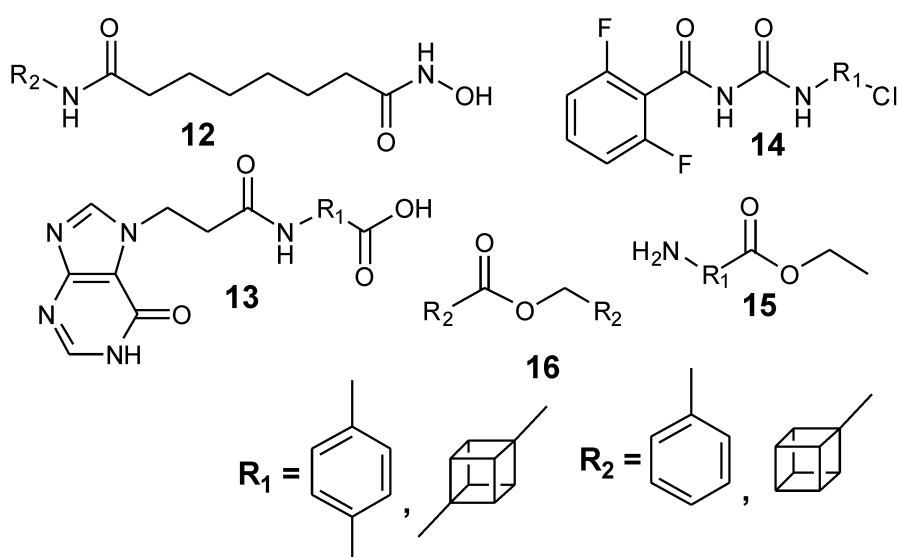
Tabulka 8: Vybrané vlastnosti TNT, CL-20 a ONC⁶⁵

Látka	Hustota [$\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$]	Detonační rychlost [$\text{mm}\cdot\text{ms}^{-1}$]	Detonační tlak [kbar]
TNT	1,6	7	190
CL-20	2	9,4	420
ONC	2,1	10,1	500

Vědci se snaží nalézt uplatnění derivátů kubanu i v oblasti farmacie. Nedávno byla ověřena Eatonova hypotéza, že benzen může být nahrazen kubanem, protože kuban má z určitého úhlu pohledu přibližně stejné rozměry jako benzen, jak lze vidět na **Obrázku 15**. Navíc kuban v porovnání s benzenem není toxický.⁶⁶

Obrázek 15: 2D a 3D diagonální pohled na kuban (vlevo) a benzen (vpravo)⁶⁶

Byly vytipovány léčivé látky a látky využívané v zemědělství, které obsahují benzenové jádro (**Obrázek 16**). Paralelně k těmto látkám byly připraveny odpovídající kubanové analogy a byla zkoumána jejich účinnost v porovnání s komerčně dostupnými látkami s benzenovým jádrem.⁶⁶



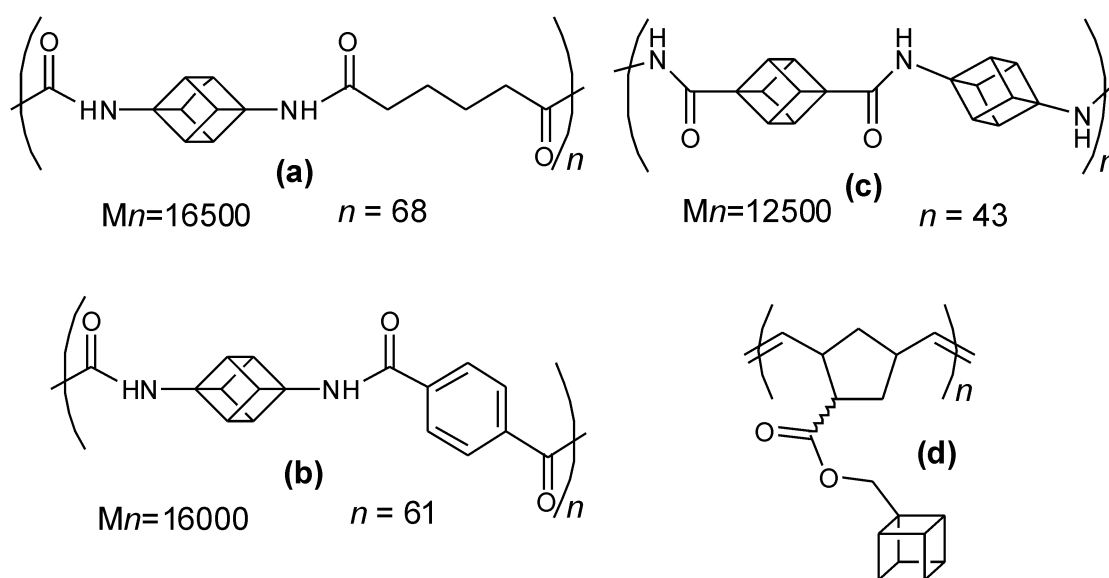
Obrázek 16: Látky používané ve farmacii a zemědělství a jejich kubanové analogy

Prvním příkladem může být léčivá látka SAHA (*N*-hydroxy-*N'*-fenyloktandiamid) odvozená od struktury **12** na **Obrázku 16** používaná proti nádorovým onemocněním a její a kubanový analog s navrženým názvem SUBACUBE. V tomto případě kubanový derivát vykazoval stejnou účinnost jako SAHA. Jiná látka, Leteprinim, je využívána k léčbě Alzheimerovy nebo Parkinsonovy choroby. Kubanový analog pojmenovaný Letepricube v vykazoval dokonce lepší vlastnosti, než používaný Leteprinim. Třetím příkladem je struktura **14**. Obsahuje-li látka benzenový kruh, jedná se o pesticid Diflubenzuron. Jeho kubanový analog vykazoval vyšší účinnost v porovnání s látkou obsahující benzen. Čtvrtou látkou v pořadí s číslem **15** je anestetikum Benzokain. Analog Cubokain vykazoval stejné lokální anestetické účinky. Posledním příkladem je struktura **16**. S benzenovým jádrem je látka nazývána Benzylbenzoát, který je využíván k léčbě svrabu. Kubanový derivát Cubylcubát, stejně jako analogy v jejichž molekulách byl kubanem nahrazen pouze jeden benzenový kruh, bohužel nebyly tolik účinné jako původní Benzylbenzoát. Tyto nové poznatky mohou vést k obměně dříve používaných léčiv.⁶⁶

K dalším oblastem uplatnění kubanových sloučenin patří podvojně vrstevnaté hydroxydy (LDH), které tvoří důležitou skupinu vrstevnatých materiálů s širokým spektrem využití. Své uplatnění nacházejí ve farmacii, například slouží jako nosiče léčiv, mohou chránit molekulu DNA během manipulace nebo vitaminy C a E citlivé k oxidaci či tepelné a světelné degradaci. Anionty kuban-1,4-dikarboxylové kyseliny se mohou začlenit do

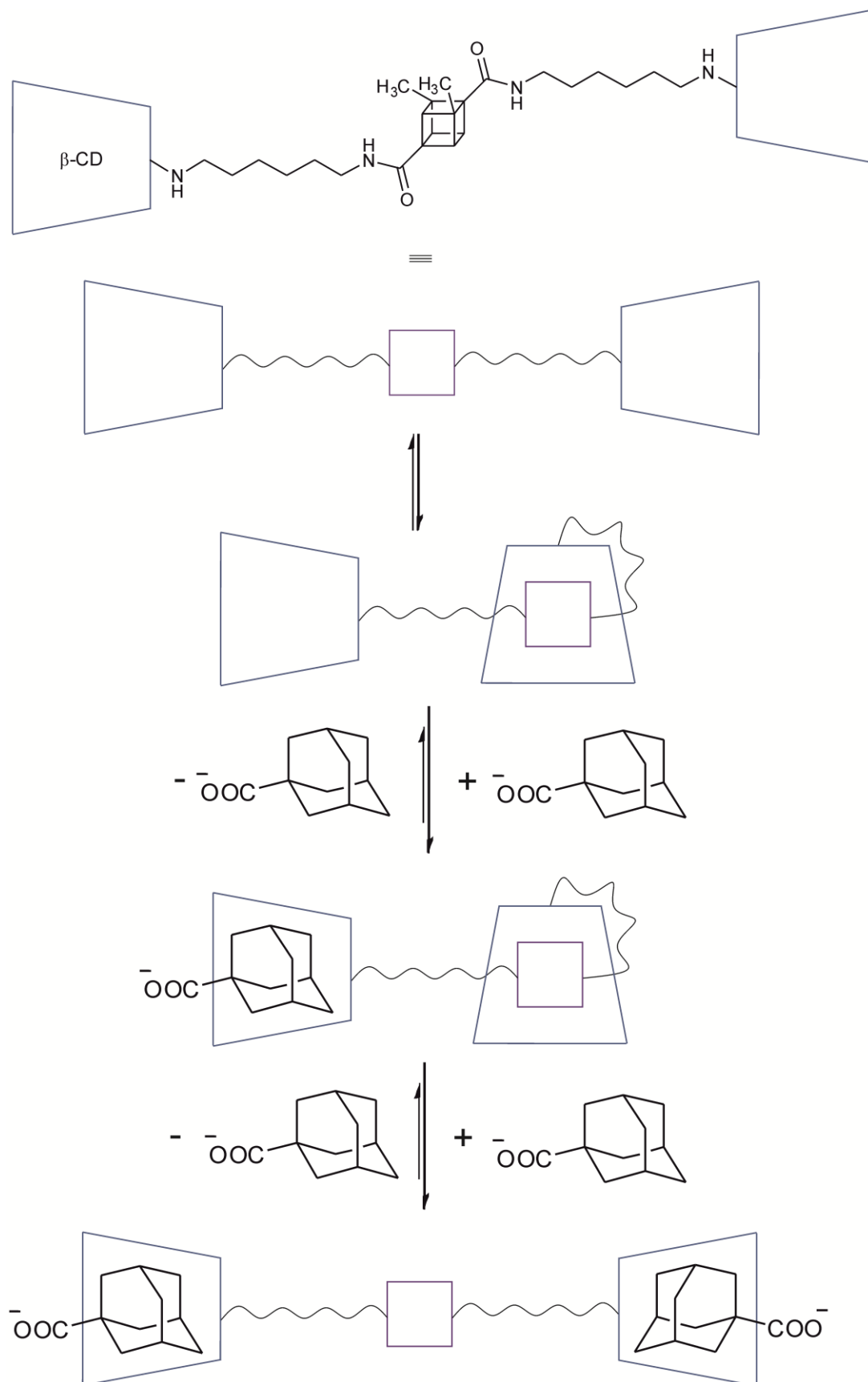
Zn₂Al-LDH, který přestavuje anorganickou hostitelskou molekulu za vzniku interkalátu.^{67,68}

Rovněž polymery, které obsahují kubanový motiv, přitahují pozornost v důsledku jedinečných tepelných a fyzikálních vlastností kubanu. Avšak problémem může být nízká rozpustnost, která je způsobena nedostatkem volné otáčivosti systému, pokud je kuban součástí polymerního řetězce. To může způsobit vysrážení polymeru z roztoku a předčasně ukončit polymeraci. Byly připraveny polymery, které obsahují kubanový skelet v hlavním řetězci, struktury **a**, **b**, **c** na Obrázku 17; nebo vedlejším řetězci, struktura **d** na **Obrázku 17**.⁶⁹



Obrázek 17: Příklady připravených polymerů obsahujících kubanový skelet

Poslední příklad využití kubanových derivátů patří do klasické hostitel-host chemie. Byl připraven modifikovaný β -CD, kdy součástí substituentu byl derivát kubanu (viz **Obrázek 18**) Tato molekula v D₂O vytvořila intramolekulární komplex kubanu s β -CD. Avšak po přidání adamantan-1-karboxylátu došlo k disociaci kubanového vazebného místa a β -CD, přičemž β -CD vytvořil stabilnější komplex s derivátem adamantanu.⁶⁹

**Obrázek 18:** Hostitel-host interakce β -CD modifikovaného kubanovým skeletem

II. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

4 POUŽITÉ PŘÍSTROJE A VYBAVENÍ

Teploty tání byly měřeny na Koflerově bloku a nejsou korigovány.

Pro analýzu reakčních směsí byl použit plynový chromatograf s kvadrupólovým hmotnostním detektorem (GC-MS) Shimadzu QP2010, kolona EQUITY1 (30 m × 0,32 mm × 1,0 μm). Teplotní program: metoda *a*) 100 °C/5min; 25 °C/min; 250 °C, metoda *b*) 50 °C/5 min; 20 °C/min; 250 °C, není-li uvedeno jinak, byla použita metoda *a*). Jako nosný plyn bylo použito He při konstantní lineární rychlosti 48 cm/s; iontový zdroj 200°C, 70 eV.

Spektra NMR byla měřena na přístroji BRUKER ASCEND 500 při frekvenci 500,11 MHz pro ¹H a 125,75 MHz pro ¹³C. Interními standardy byla rozpouštědla ¹H: δ(reziduální CHCl₃) = 7,27 ppm; δ([D₅]DMSO) = 2,50 ppm; δ(DHO) = 4,75 ppm ¹³C: δ(CDCl₃) = 77,23 ppm; δ([D₆]DMSO) = 39,52 ppm. Pro interpretaci spekter NMR byly použity zkratky: s (singlet), d (dublet), dd (dublet dubletů), t (triplet), m (multiplet).

Infračervená (IR) spektra byla měřena na přístroji iS 10, Smart omni – Transmission technikou KBr tablet; počet skenů: 32, rozlišení 2 cm⁻¹ rozsah: 400–4000 cm⁻¹. Pro popis intenzity absorpčních pásů IR spekter byly použity následující zkratky: w (slabá), m (střední), s (silná).

Monokrystalová RTG difrakční analýza byla provedena na difraktometru KUMA KM-4 CCD nebo Oxford Diffraction Xcalibur (Sapphire2).

Asociační konstanty a další termodynamické parametry byly stanoveny pomocí isothermické titrační mikrokolorimetrie na přístroji VP-ITC od společnosti MicroCal, LLC (USA). Roztoky byly před měřením odplyněny na odplyňovacím přístroji s termostatem ThermoVac od firmy MicroCal, LLC (USA). Titrace byly prováděny při 303 K v destilované vodě, koncentrace ligandů byla přibližně 0,5 mM, koncentrace hostitelských molekul 0,05 mM. Každé stanovení bylo korigováno hodnotami zředovacích tepel, která byla změřena pro všechny experimenty. Naměřené hodnoty byly vyhodnoceny programem Origin 7.

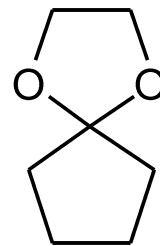
Pro fotochemické reakce byl použit cca 300 cm³ reaktor se středně-tlakou rtuťovou výbojkou o výkonu 125 W stíněnou borosilikátovým sklem.

Použitá rozpouštědla a činidla byla získána z komerčních zdrojů a byla používána bez další úpravy, není-li uvedeno jinak.

Pro tenkovrstvou chromatografii (TLC) byly použity vrstvy Alugram[®] Sil G/UV₂₅₄ od firmy Macherey Nagel, pro sloupcovou chromatografii pak silikagel 60–200 μm od firmy VWR Chemicals.

5 PŘÍPRAVA 1,4-DIOXASPIRO[4.4]NONANU

Do baňky bylo odměřeno 455 cm³ cyklopentanonu (5,14 mol), 364 cm³ ethan-1,2-diolu (6,19 mol) a 910 cm³ benzenu. Tato směs byla spolu s Dowexem 50WX4-5 zahřívána k varu, s využitím azeotropního nástavce k zachycení vznikajících molekul vody, pod dobu 12 hodin. Reakční směs žluté barvy byla ochlazená na pokojovou teplotu, zfiltrována, promyta 433 cm³ 4% roztoku NaOH a 910 cm³ nasyceného roztoku NaCl, a vysušena nad Na₂SO₄. Po odfiltrování sušidla byl pomocí vakuové odparky odpařen benzen. Ze zbylého roztoku byl pomocí vakuové destilace při teplotě 47 °C a tlaku 18 torr získán 1,4-dioxaspiro[4.4]nonan jako bezbarvá kapalina.



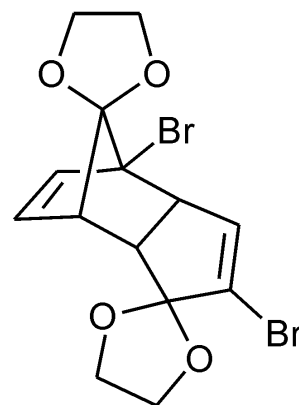
Výtěžek: 415 cm³ (73 %)

EI-MS: 41(8); 42(7); 55(31); 56(12); 67(6), 97(6); 99(100); 100(16); 124(4) m/z(%).

¹H NMR (CDCl₃): δ = 1,60(m, 4H, CH₂); 1,70(m, 4H, CH₂); 3,82(s, 4H, OCH₂) ppm.

6 PŘÍPRAVA ENDO-1,4-DIBROMTRICYKLO[5.2.1.0^{2,6}]DEKA-3,8-DIEN-5,10-DIONBISETHYLENKETALU

V trojhrdlé baňce bylo k 80 cm³ suchého dioxanu přidáno 20 g 1,4-dioxaspiro[4.4]nonanu (0,156 mol) pod N₂. Směs byla ochlazená na 10–15 °C a po kapkách bylo přidáváno 80 cm³ bromu (0,99 mol). Brom byl zaváděn pod hladinu reakční směsi, aby se zabránilo nárůstu oranžových jehličkovitých krystalů na vnitřní straně baňky, a také aby se zabránilo ztrátám bromu. Během přidávání bromu se barva reakční směsi postupně měnila na červenohnědou. Po přidání bromu byla směs profukována



proudem N₂ tak, aby došlo k zajištění odvodu vznikajícího HBr. Po ukončení bromace byl další reakční krok zahájen přidáním roztoku NaOH. Hydroxid sodný (35 g) byl rozpuštěn v 175 cm³ methanolu a vzniklý roztok byl k reakční směsi přidáván tak, aby teplota reakční směsi nepřekročila 10 °C. Reakční směs byla vařena po dobu 16 hodin, poté byla nalita na led (254 g), zfiltrována a pevný podíl byl promyt 286 cm³ vody a 24 cm³ vychlazeného methanolu. Získaný produkt byl rozmělněn a promyt v horkém ethanolu (cca 500 cm³), zchlazen na –10 °C a zfiltrován. Byl získán bezbarvý krystalický prášek.

Výtěžek: 22,6 g (65 %)

Bod tání: 174–176 °C

EI-MS: 43(14); 44(8); 45(26); 50(24); 51(70); 52(10); 53(97); 54(6); 57(7); 62(10); 63(29); 64(9); 65(22); 73(67); 74(13); 75(28); 76(27); 77(64); 78(7); 79(25); 87(9); 88(8); 89(20); 90(18); 91(13); 92(5); 97(46); 98(5); 101(28); 102(100); 103(15); 104(10); 105(62); 113(11); 114(17); 115(25); 116(8); 117(7); 118(16); 119(7); 123(7); 127(5); 128(12); 129(62); 130(50); 131(13); 143(6); 145(7); 146(5); 149(18); 157(19); 158(29); 159(5); 173(9); 174(10); 181(7); 183(9); 201(12); 202(5); 209(16); 210(5); 211(15); 227(7); 235(6); 237(7); 245(6); 253(13); 255(11); 281(5); 317(5); 325(22); 327(23); 359(38); 360(5); 361(74); 362(11); 363(38) m/z(%).

¹H NMR (CDCl₃): δ = 2,72(t, J = 2,0 Hz, 1H, CH); 3,08(m, 1H, CH); 3,50(dd, J = 7,3; 4,7 Hz, 1H, CH); 3,95(dd, J = 7,3; 2,0 Hz, 4H, dioxolan); 4,18(m, 4H, dioxolan);

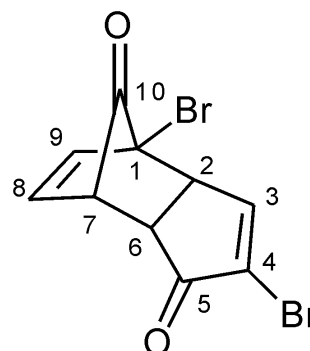
5,84(d, J = 6,4 Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CBr}$); 6,07(d, J = 2,0 Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}-\text{CBr}$); 6,19(dd, J = 6,3; 3,7 Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}-\text{Br}$) ppm.

^{13}C NMR (CDCl_3): δ = 47,51; 49,84; 55,97; 65,46; 65,55; 66,49; 66,63; 68,01; 115,93; 126,31; 128,36; 132,77; 133,29; 134,72 ppm.

IČ (KBr): 474(w); 552(w); 601(w); 641(w); 726 (m); 744(m); 767(s); 836(w); 849(w); 886(w); 901(w); 928 (m); 955(m); 973(s); 984(s); 1010(s); 1031(s); 1048(s); 1085(w); 1109(m); 1153(s); 1172(w); 1191(w); 1214(m); 1233(m); 1248(m); 1272(s); 1292(m); 1318(w); 1472(w); 1572(w); 1617(w); 1655(w); 1686(w); 1719(w); 2891(w); 2987(w); 3056(w); 3448(w) cm^{-1} .

7 PŘÍPRAVA ENDO-1,4-DIBROMTRICYKLO[5.2.1.0^{2,6}]DEKA-3,8-DIEN-5,10-DIONU

Endo-1,4-dibromtricyklo[5.2.1.0^{2,6}]deka-3,8-dien-5,10-dionbisethylenketal (20 g, 0,05 mol) byl pomalu přidáván do 64 cm³ koncentrované H₂SO₄ tak, aby teplota nepřesáhla 25 °C. Směs během přidávání výchozí látky začala žloutnout, a poté tmavnout na hnědou barvu. Po přidání výchozí látky byla směs míchána při pokojové teplotě po dobu 24 hodin, následně byla nalita na led (170 g) a vysrážený podíl byl zfiltrován a promyt vodou (2 × 28 cm³). Pevný podíl byl krystalizován ze směsi ethyl-acetátu a hexanu v poměru 1:1 (v:v).



Výtěžek: 14,4 g (74 %)

Bod tání: 156–158 °C

EI-MS: 49(5); 50(34); 51(55); 52(7); 53(37); 62(8); 63(10); 74(20); 75(27); 76(17); 77(39); 90(8); 91(7); 101(15); 102(100); 103(16); 130(8); 181(12); 183(12); 209(33); 210(8); 211(32); 212(6); 288(4); 290(8); 292(4) m/z(%).

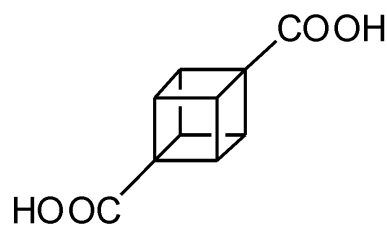
¹H NMR (CDCl₃): δ = 3,20(t, J = 5,7 Hz, 1H, H6); 3,53(m, 1H, H2); 3,59(t, J = 4,1 Hz, 1H, H7); 6,25(d, J = 6,9 Hz, 1H, H9); 6,36(m, 1H, H8); 7,67(d, J = 2,9 Hz, 1H, H3) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃): δ = 44,34; 47,54; 49,23; 60,59; 130,05; 134,11; 134,38; 156,59; 192,55; 197,22 ppm.

IČ (KBr): 448(w); 510(w); 578(w); 620(w); 654(w); 686(s); 723(s); 755(w); 771(m); 834(w); 858(w); 886(m); 945(w); 986(m); 995(m); 1054(w); 1110(m); 1152(w); 1182(m); 1220(m); 1263(m); 1289(m); 1300(m); 1324(w); 1556(w); 1582(m); 1720(s); 1791(s); 1810(s); 2937(w); 2952(w); 3083(w); 3416(w) cm⁻¹.

8 PŘÍPRAVA KUBAN-1,4-DIKARBOXYLOVÉ KYSELINY

V 260 cm³ methanolu bylo rozpuštěno 8,67 g *endo*-1,4-dibromtricyklo[5.2.1.0^{2,6}]deka-3,8-dien-5,10-dionu (27 mmol) a bylo přidáno 1,7 cm³ koncentrované HCl. Tato směs byla míchána a probublávána proudem dusíku po dobu 30 minut. Poté byla ozařována střednětlakou UV lampou o výkonu 125 W ve fotochemickém reaktoru, který byl chlazen vodou. Po dokončení konverze byl methanol odpařen na vakuové rotační odparce. Pevný podíl byl rozpuštěn v 104 cm³ vody a roztok byl zahříván pod zpětným chladičem po dobu 1 hodiny. Následně byla směs zchlazena na pokojovou teplotu, bylo do ní přidáno 26 g NaOH a byla zahřívána pod zpětným chladičem po dobu 4 hodin. Směs byla ochlazená ledovou lázní a poté byla pomalu za míchání nalita na směs 208 g ledu a 57 cm³ koncentrované HCl tak, aby teplota nepřesáhla 5 °C. Vysrážený hnědý pevný podíl byl zfiltrován a pomocí NMR analýzy byl identifikován jako kuban-1,4-dikarboxylová kyselina. Filtrát byl nasycen NaCl, organické látky byly extrahovány směsí ethyl-acetátu a tetrahydrofuranu 1:1 (v:v) a po odpaření rozpouštědel na vakuové rotační odparce byla získána druhá frakce produktu. Podle analýz NMR se nejčastěji jednalo o meziprodukt reakce, v některých případech byla získána další kuban-1,4-dikarboxylová kyselina.



Výtěžek: 2,1 g (36 %)

Bod tání: 209–211 °C

¹H NMR (DMSO): δ = 4,11(s, 6H, CH); 12,32(s, 2H, COOH) ppm.

¹³C NMR (DMSO): δ = 39,69(CH); 55,49(C); 172,29(COOH) ppm.

IČ (KBr): 732(w); 854(w); 1111(w); 1250(m); 1288(m); 1368(s); 1436(w); 1628(s); 1691(s); 1888(w); 2564(w); 3001(w) ⁻¹.

Kromě kuban-1,4-dikarboxylové kyseliny byla krystalizací přímo z reakční směsi izolována látka charakterizována pomocí bodu tání, EI-MS a NMR jejíž struktura byla potvrzena RTG difrakční analýzou (viz diskuzní část):

Bod tání: 126–127° C

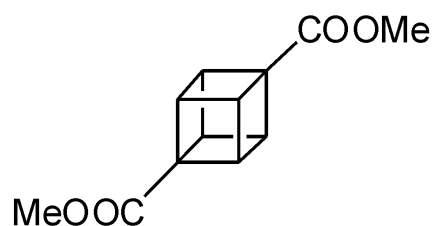
¹H NMR (CDCl₃): δ = 2,74(m, 2H); 3,19(m, 2H); 3,23(m, 2H); 3,41(s, 3H, OCH₃), 3,43(s, 3H, OCH₃) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃): δ = 45,15; 45,34; 51,13; 51,59; 52,77; 60,81; 11,87 ppm.

EI-MS: 45(5); 50(5); 51(16); 53(14); 55(5); 59(25); 63(6); 65(8); 72(8); 75(14); 76(8); 77(12); 79(11); 88(5); 89(5); 90(5); 91(8); 99(5); 101(10); 101(10); 102(36); 103(100); 104(7); 105(12); 115(13); 116(6); 117(5); 118(6); 129(16); 130(10); 145(16); 149(5); 151(5); 157(12); 158(8); 161(8); 173(15); 174(5); 189(5); 201(7); 211(7); 216(8); 217(6); 232(5); 233(40); 234(6); 247(12); 248(22); 254(9); 295(5); 297(5); 326(29), 327(5); 328(29); 239(5); 408(5) m/z(%).

9 PŘÍPRAVA DIMETHYL-KUBAN-1,4-DIKARBOXYLÁTU

V 13 cm³ methanolu bylo rozpuštěno 0,5 g kuban-1,4-dikarboxylové kyseliny (0,25 mmol), byl přidán Dowex 50WX4-5 promytý methanolem, a reakční směs byla zahřívána pod zpětným chladičem po dobu 24 hodin. Následně byla směs za horka zfiltrována a filtrát byl odpařen. Byl získán hnědý prášek. Čištění surového bylo provedeno pomocí sublimace (3 torr, 115–125 °C) a byla získána bezbarvá pevná látka.



Výtěžek: 0,25 g (50 %)

Bod tání: 156–158 °C

EI-MS: 50(18); 51(21); 52(7); 53(9); 59(41); 63(13); 65(7); 74(9); 75(17); 76(20); 77(31); 78(5); 79(5); 89(12); 90(12); 91(18); 92(5); 101(21); 102(65); 103(24); 104(5); 105(42); 115(27); 116(8); 117(13); 118(30); 119(6); 129(30); 130(9); 132(7); 133(100); 134(11); 135(7); 145(11); 146(6); 160(26); 161(17); 163(7); 189(9); 220(4) m/z(%).

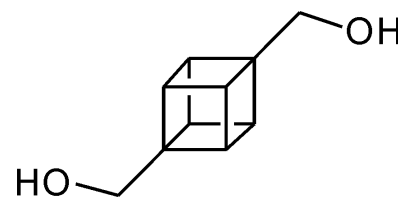
¹H NMR (CDCl₃): δ = 3,71(s, 6H, CH₃); 4,23(s, 6H, CH) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃): δ = 47,29(CH); 51,78(CH₃); 56,00(C); 172,12(CO) ppm.

IČ (KBr): 431(m); 614(w); 732(w); 790(m); 824(m); 837(w); 844(m); 913(m); 969(w); 1031(m); 1093(s); 1199(s); 1221(s); 1326(s); 1441(s); 1721(s); 2852(w); 2955(w); 3002(m); 3422(w) cm⁻¹.

10 PŘÍPRAVA 4-HYDROXYMETHYLKUBAN-1-YLMETHANOLU

Ke směsi 0,5 g dimethyl-kuban-1,4-dikarboxylátu (2,3 mmol) a 30 cm³ suchého tetrahydrofuranu bylo při pokojové teplotě pod argonem pomalu přidáváno 0,25 g LiAlH₄ (6,6 mmol). Následně byla reakční směs zahřívána pod zpětným chladičem po dobu 20 minut a poté míchána po dobu 10 hodin při pokojové teplotě. Byl přidán ethyl-acetát (8 cm³), aby byl bezpečně rozložen přebytečný LiAlH₄, a poté nasycený roztok Na₂SO₄ za vzniku bílých shluků. Směs byla zfiltrována a filtrát vysušen nad Na₂SO₄ do druhého dne a následně bylo rozpouštědlo odpařeno na vakuové rotační odparce. Bezbarvý pevný podíl byl krystalizován z hexanu.



Výtěžek: 350 mg (94 %)

Bod tání: 176–177 °C

EI-MS:40(10); 41(16); 42(11); 50(9); 51(30); 52(7); 53(13); 55(34); 63(14); 65(31); 66(8); 67(6); 68(5); 77(86); 78(30); 80(6); 81(6); 82(5); 89(17); 90(7); 91(53); 92(6); 102(11); 103(47); 104(9); 105(65); 106(5); 107(33); 115(100); 116(18); 117(51); 118(10); 119(6); 128(13); 129(5); 131 (10); 133(5); 145(7); 146(5)m/z(%).

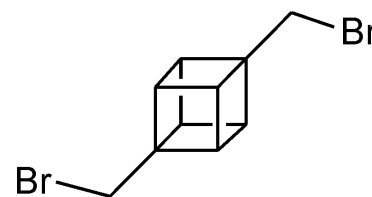
¹H NMR (DMSO): δ = 3,49(d, J = 5,3, 4H, CH₂); 3,64(s, 6H, CH); 4,40(t, J = 5,4, 2H, OH) ppm.

¹³C NMR (DMSO): δ = 43,61; 59,61; 62,35 ppm.

IČ (KBr):617(w); 841(w); 863(w); 935(w); 1004(m); 1018(m); 1107(w); 1144(w); 1190(w); 1257(w); 1328(w); 1367(w); 1430(w); 2848(w); 2900(w); 2929(w); 2954(m); 2973(w); 2985(w); 3175(m) cm⁻¹.

11 PŘÍPAVA BIS-1,4-(BROMMETHYL)KUBANU

Roztok 208 mg 4-hydroxymethylkuban-1-ylmethanolu ($1,3 \text{ mmol}$) v 13 cm^3 dichlormethanu byl vychlazen na $-3 \text{ }^\circ\text{C}$. Poté byl k reakční směsi přidán 1 g CBr_4 ($3,0 \text{ mmol}$) a po dobu 20 min byl přidáván 1,1 g trifenylfosfinu ($4,2 \text{ mmol}$). Reakční směs byla míchána 3 hodiny při $0 \text{ }^\circ\text{C}$, nalita do 63 cm^3 pentanu vychlazeného na $0 \text{ }^\circ\text{C}$ a celá směs byla míchána při $0 \text{ }^\circ\text{C}$ po dobu 20 minut, poté byla zfiltrována. Filtrát byl odpařen a pevný medovitý podíl byl promyt vychlazeným pentanem $3 \times 13 \text{ cm}^3$. Byl získán hnědý prášek.



Výtěžek: viz Výsledky a diskuze

Bod tání: $63\text{--}65 \text{ }^\circ\text{C}$

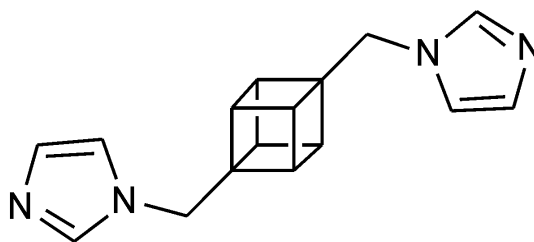
EI-MS: 50(8); 51(24); 52(6); 63(13); 64(15); 65(35); 77(14); 78(8); 89(5); 91(25); 102(5); 115(59); 116(17); 121(21); 128(54); 129(100); 144(27); 146(26) m/z(%).

$^1\text{H NMR}$ (DMSO): $\delta = 3,66(\text{s}, 4\text{H}, \text{CH}_2)$; $3,72(\text{s}, 6\text{H}, \text{CH})$ ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (DMSO): $\delta = 36,3$; $44,4$; $58,5$ ppm.

12 PŘÍPRAVA BIS-1,4-(IMIDAZOL-1-YLMETHYL)KUBANU

Do baňky pod argonem bylo naváženo 1,571 g imidazolu (25,64 mmol), a poté bylo přidáno 10 cm³ suchého DMF. Směs byla míchána a chlazena ledovou lázní. K této směsi bylo po malých dávkách přidáváno 584 mg hydridu sodného (24,36 mmol)



po dobu 20 minut. Po přidání veškerého množství NaH byla reakční směs míchána dalších 20 minut, aby byl veškerý přidaný NaH spotřebován na aktivaci imidazolu. Bis-1,4-(brommethyl)kuban (310 mg, 1,07 mmol) rozpuštěný v minimálním množství DMF byl přidán do baňky s aktivovaným imidazolem. Tato směs byla míchána v ledové lázni několik hodin a poté uložena pod argonem při teplotě 0–5 °C (v lednici). Po 60 dnech byla směs naředěna vodou a organický podíl byl extrahován do dichlormethanu, který byl vysušen nad Na₂SO₄ a druhý den odpařen. Nezareagovaný imidazol byl od produktu oddělen pomocí sloupcové chromatografie s mobilní fází ethyl-acetát a produkt byl z kolony vymyt směsí methanol:chloroform 1:1 (v:v). Frakce obsahující produkt byly spojeny a odpařeny. Byla získána bezbarvá krystalická látka.

Výtěžek: 63 mg (22 %)

Bod tání: 157–160 °C

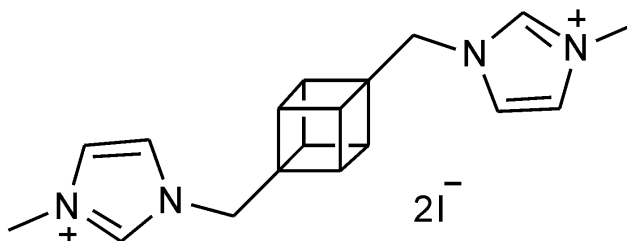
¹H NMR (DMSO): δ = 3,76(s, 1H, CH); 4,40(s, 2H, CH₂); 7,50(s, 1H, IM); 7,59(s, 1H, IM); 8,76(s, 1H, NHN) ppm.

¹³C NMR (DMSO): δ = 43,00; 49,25; 56,90; 121,49; 121,91; 135,53 ppm.

IČ (KBr): 543(w); 625(w); 661(m); 682(w); 728(m); 751(w); 769(m); 802(w); 809(m); 833(w); 856(w); 907(m); 1029(w); 1041(w); 1068(w); 1075(w); 1111(w); 1114(w); 1190(w); 1228(m); 1285(m); 1322(w); 1357(w); 1384(m); 1428(w); 1504(m); 1576(w); 1620(w); 2927(w); 2952(m); 2966(w); 2983(m); 3105(w); 3127(w); 3142(w), 3423(w) cm⁻¹.

13 PŘÍPRAVA BIS-1,4-[(3-METHYL-1- IMIDAZOLO)METHYL]KUBAN DIJODIDU

Do vyžíhané baňky bylo pod argonem převedeno 63 mg bis-1,4-(imidazol-1-ylmethyl)kubanu (0,24 mmol), bylo přidáno 5 cm³ suchého DMF a 34 μl methyljodidu (0,55 mmol). Tato směs byla míchána při



pokožkové teplotě po dobu tří dnů. Do reakční směsi byl přidán diethylether, přičemž došlo k vysrážení pevného podílu, který byl izolován a promyt dalším podílem diethyletheru pomocí centrifugace.

Výtěžek: 85 mg (65 %)

Bod tání: 277–279 °C

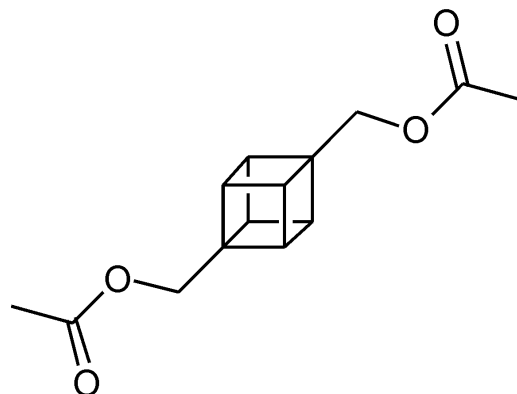
ESI-MS: 279,1 [M²⁺–Me⁺]⁺; 293,1[M²⁺–H⁺]⁺; 421,0 [M²⁺+I⁻]⁺ m/z.

¹H NMR (DMSO): δ = 3,79(s, 6H); 3,87(s, 6H); 4,45(s, 4H, CH₂); 7,72(s, 2H, N(CH)₂N); 7,72(s, 2H, N(CH)₂N); 9,05(s, 2H, NCHN) ppm.

IČ (KBr): 623(w); 634(w); 356(w); 755(w); 873(w); 1051(w); 1159(m); 1234(w); 1493(w); 1598(w); 1603(w); 1304(w); 2941(w); 2974(w); 3050(w); 3091(w); 3134(w); 3442(m) cm⁻¹.

14 PŘÍPRAVA 4-(ACETOXYMETHYL)KUBAN-1-YLMETHYL- ACETÁTU

Do baňky bylo naváženo 183 mg 4-hydroxymethylkuban-1-ylmethanolu (1,12 mmol), který byl rozpuštěn v 20 cm³ čerstvě předestilovaného tetrahydrofuranu, a poté byla směs chlazená ledovou lázní. Bylo přidáno 271 mg triethylaminu (2,68 mmol) a 251 mg acetanhydridu (2,46 mmol). Reakční směs byla míchána v teplotním rozmezí 0–5 °C. Reakční směs byla promyta vychlazenou vodou a organický podíl byl extrahován do vychlazeného dichlormethanu (3 × 20 cm³). Spojené organické podíly byly vysušeny nad Na₂SO₄ a poté odpařeny. Byla získána bezbarvá pevná látka.



Výtěžek: 191,3 mg (66 %)

Bod tání: 98–99 °C

EI-MS (*metoda b*): 43(100); 77(5); 91(10); 108(6); 115(21); 116(9); 117(19); 118(5); 128(29); 129(7); 131(5); 145(5) m/z(%).

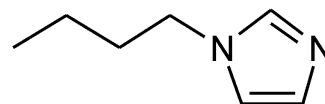
¹H NMR (CDCl₃): δ = 2,07(s, 4H, CH₂), 3,79(s, 6H, CH); 4,23(s, 6H, CH₃CO) ppm.

IČ (KBr): 530 (w); 889(w); 976(m); 1031(s); 1128 (w); 1147(w); 1201(m); 1240(s); 1261(s); 1369(m); 1390(m); 1470(m); 1731(s); 2875(w); 2933(w); 2994(m); 3438(w) cm⁻¹.

15 PŘÍPRAVA 1-ALKYLIMIDAZOLU – MITSUNOBOVA REAKCE

15.1 Příprava 1-butylimidazolu

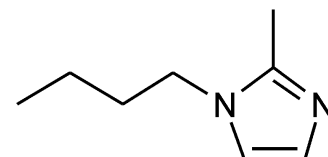
Aparatura byla nejprve pod vakuem vyžihána na 150° C, poté bylo do baňky ochlazené na laboratorní teplotu přidáno 144 mg imidazolu (2,15 mmol), 200 mg butan-1-olu (2,70 mmol) a 915 mg trifenyfosfinu (3,49 mmol) vše bylo rozpuštěno ve 20 cm³ suchého CH₂Cl₂ a mícháno při pokojové teplotě po dobu 10 minut. Poté byla směs chlazena ledovou lázní. V jiné baňce vypláchnuté argonem bylo naváženo 537 mg ditertbutylazodikarboxylátu (2,33 mmol), který byl rozpuštěn v malém množství CH₂Cl₂ a pomocí kanyly přes septum byl po kapkách přidáván do reakční směsi tak, aby nedocházelo k jejímu přehřátí. Ledová lázeň byla odstraněna a obsah baňky byl míchán při pokojové teplotě 2,5 hodiny. Složení směsi bylo analyzováno pomocí GC-MS, izolace produktu nebyla provedena.



EI-MS: 40(19); 41(61); 42(15); 52(9); 53(8); 54(40); 55(88); 56(8); 67(6); 68(32); 69(20); 81(95); 82(100); 95(5); 96(5); 97(91); 98(6); 124(47); 125(5) m/z(%).

15.2 Příprava 1-butyl-2-methylimidazolu

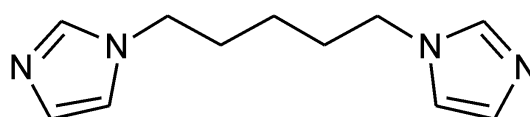
Za stejných podmínek, stechiometrických poměrů a stejným postupem byl z 2-methylimidazolu a butan-1-olu připraven 1-butyl-2-methylimidazol.



EI-MS: 41(18); 42(12); 54(14); 55(100); 68(12); 81(18); 82(9); 93(5); 95(23); 96(22); 111(7); 123(7); 138(29) m/z(%).

15.3 Příprava 1,5-bis(imidazol-1-yl)pentanu

Do baňky vyžihané pod vakuem na 150° C bylo pod argonem přidáno 201 mg imidazolu (2,95 mmol), 200 mg pentan-1,5-diolu (1,92 mmol) a 1,240 g trifenyfosfinu a vše bylo rozpuštěno ve 20 cm³ suchého CH₂Cl₂. Tato směs byla chlazená ledovou lázní. Do jiné baňky pod argonem bylo naváže-

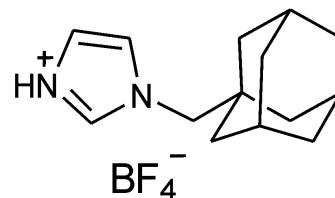


no 748 mg ditertbutylazodikarboxylátu (3,25 mmol), který byl rozpuštěn v malém množství CH_2Cl_2 a pomocí kanyly byl po kapkách přidáván do reakční směsi tak, aby bylo zabráněno přehřátí směsi. Po přidání činidla byla ledová lázeň odstraněna a reakční směs byla míchána při pokojové teplotě po dobu 2,5 hodin. Průběh reakce byl sledován pomocí GC-MS metodou, avšak nebyla detekován žádný signál odpovídající očekávanému produktu reakce.

16 PŘÍPRAVA TETRAFLUOROBORÁTOVÝCH SOLÍ

16.1 Příprava *N*-(1-adamantylmethyl)imidazolium tetrafluoroborátu

Do baňky bylo naváženo 228 mg 1-(1-adamantylmethyl)imidazolu (0,93 mmol), který byl rozpuštěn ve 2 cm³ methanolu. Směs byla chlazená ledovou lázní a bylo přidáno 67 μl 50% HBF₄. Po 25 min byl methanol i voda odpařeny, obsah baňky byl sušen v exikátoru nad oxidem fosforečným a poté za sníženého tlaku pomocí olejové vývěvy.

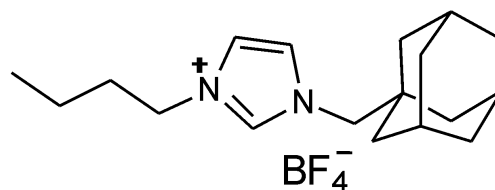


Výtěžek: 267 mg (88 %)

¹H NMR (DMSO): δ = 1,44(m, 6H, Ad); 1,62(m, 6H, Ad); 1,97(s, 3H, Ad); 3,92(s, 2H, CH₂); 7,65(s, 1H, N(CH₂)₂N); 7,70(s, 1H, N(CH₂)₂N); 9,04(s, 1H, NCHN), 14,30 (s, 1H, N⁺H)ppm.

16.2 Příprava 1-(1-methyladamantyl)-3-butyylimidazolium tetrafluoroborátu

K 20 mg *N*-(1-adamantylmethyl)imidazolium tetrafluoroborátu (0,09 mmol) byl pod argonem přidán 1 cm³ suchého acetonitrilu, 49 mg trifenylofosfinu, 43 μl butan-1-olu a 36 mg diizopropylazodikarboxylátu. Reakční směs měla žlutou barvu a byla míchána při pokojové teplotě po dobu 15 hodin. Poté byl k reakční směsi přidán diethylether a voda. Organický podíl byl oddělen a vodná fáze byla extrahována diethyletherem. Spojené organické podíly byly sušeny nad Na₂SO₄ a rozpouštědlo bylo odpařeno. Pevný podíl byl analyzován pomocí NMR. Naměřené spektrum se shodovalo se spektrem výchozí látky. Lze se tedy domnívat, že nedošlo k navázání butylu na 1-methyladamantylimidazolium tetrafluoroborát.



III. VÝSLEDKY A DISKUZE

17 ÚVOD

Cílem této diplomové práce bylo připravit deriváty kubanu, u kterých lze předpokládat vznik supramolekulárního komplexu s CB[7] nebo β -CD ve vodném prostředí a ve kterých by klec kubanu mohla být využita jako centrální vazebné místo. Jako základní skelet byl zvolen 1,4-disubstituovaný kuban, protože právě tento derivát je substituovaný v protilehlých vrcholech uhlíkové krychlové kostry, a proto lze u něj předpokládat snadnou inkluzi do kavity hostitelské molekuly s protilehlými substituenty vyčnívajícími z protilehlých portálů. Na základě rozboru literárních zdrojů byl vybrán postup dle N. B. Chapmana a spol. (zjednodušení původní Eatonovy a Coleovy syntézy) vedoucí k molekule kubanu, jehož prekurzorem byla právě kuban-1,4-dikarboxylová kyselina.⁶¹ Část této syntetické cesty byla zkoumána již v rámci bakalářské práce, kdy se podařilo zvládnout syntézu až do stádia dimethyl-kuban-1,4-dikarboxylátu. Ve smyslu řešení zadání diplomové práce byla pozornost věnována zopakování již zvládnuté přípravy, ovšem ve výrazně větším měřítku a dále průzkum reakcí vedoucích od dimethylkuban-1,4-dikarboxylátu k cílovým bisiimidazoliovým ligandům.

Schéma 9 zobrazuje postup přípravy 1,4-disubstituovaného kubanu, až po bis-1,4-(brommethyl)kuban, vychází z literárně dostupných zdrojů,^{70,71,72} kubanové deriváty imidazolu nejsou v literatuře popsány.

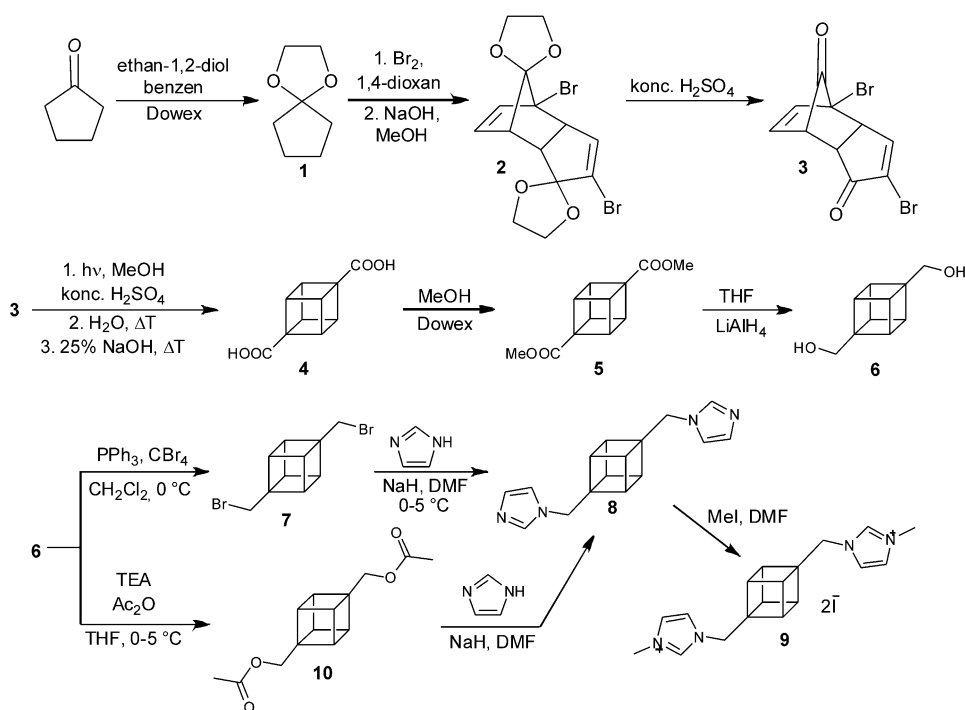


Schéma 9: Syntéza 1,4-disubstituovaného kubanového ligandu

18 SYNTETICKÉ KROKY VEDOUcí K 4-HYDROXYMETHYL-KUBAN-1-YLMETHANOLU

18.1 Příprava 1,4-dioxaspiro[4.4]nonanu

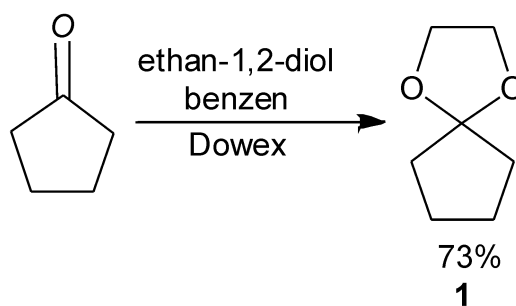


Schéma 10: Syntéza 1,4-dioxaspiro[4.4]nonanu

Požadovaný produkt byl získán azeotropní destilací směsi cyklopentanonu, ethan-1,2-diolu a benzenu za katalýzy kyselou pryskyřicí Dowex 50WX4-5, viz **Schéma 10**. V bakalářské práci byl místo benzenu používán jako rozpouštědlo toluen kvůli nižší toxicitě. Avšak toluen má vyšší bod varu a bylo obtížné jej z reakční směsi beze zbytku oddestilovat. Izolace produktu byla sice možná, ale bylo nutné provádět opakovanou frakční destilaci, což vedlo k výrazným ztrátám produktu. Proto byl při opakování této reakce použit benzen. Průběh reakce byl monitorován pomocí GC-MS, kde byl pozorován úbytek ethylenglykolu a přírůstek produktu. Reakční směs byla zahřívána do té doby, dokud nebylo podle GC-MS analýzy prokázáno vymizení výchozího ethylenglykolu. Po odpaření benzenu následovala vakuová destilace na vpichové koloně dlouhé 70 cm. Byl jímán předkap, který obsahoval převážně benzen. Destilační zbytek obsahoval malé množství výchozích látek. Největší střední podíl obsahoval čistý produkt **1**, který byl získán při tlaku 18 torr a teplotě par 47 °C. Výtěžek reakce čistého produktu **1** byl 73 %.

18.2 Příprava *endo*-1,4-dibromtricyklo[5.5.1.0^{2,6}]deka-3,8-dien-5,10-dionbisethylenketalu

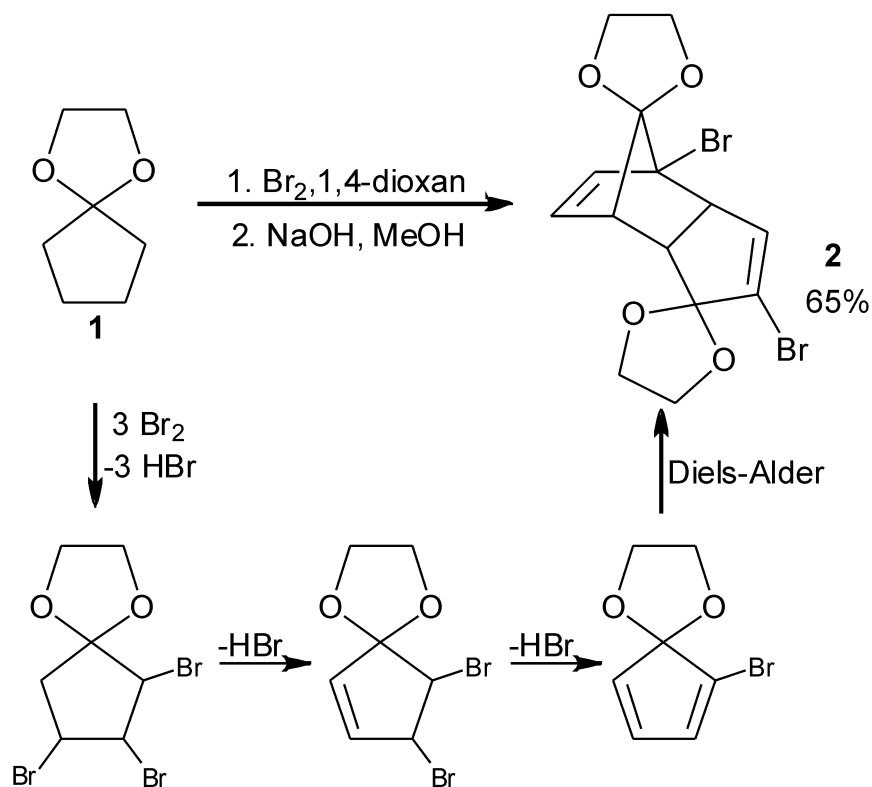
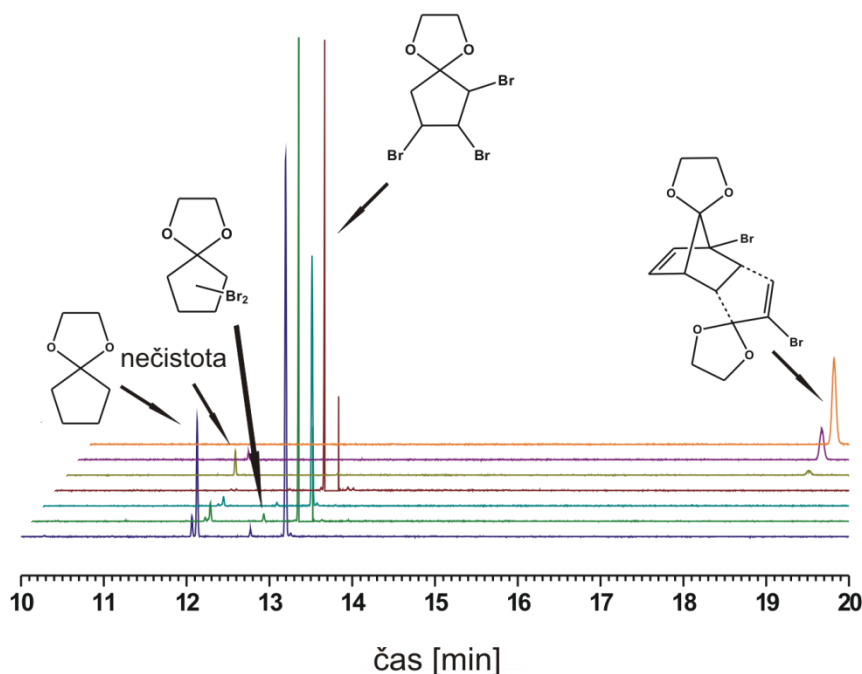


Schéma 11: Syntéza *endo*-1,4-dibromtricyklo[5.5.1.0^{2,6}]deka-3,8-dien-5,10-dionbisethylenketalu

Přeměna ketalu **1** na cykloadiční produkt **2** probíhá bez izolace meziproduktů ve čtyřech krocích, jak je uvedeno na **Schématu 11**. Prvním krokem je bromace výchozí látky pomocí elementárního bromu. Zalkalizování reakční směsi pomocí NaOH v methanolu způsobuje postupnou dehydrobromaci a během následného zahřívání reakční směsi nastává Dielsova–Alderova cykloadice.

Průběh bromace byl sledován pomocí GC-MS. Reprezentativní chromatogramy reakční směsi ukazuje **Obrázek 19**. Bylo důležité, aby během bromace vznikl tribromderivát. Nežádoucí byla přítomnost nedostatečně nabromované výchozí látky, stejně tak jako byl nežádoucí přebromovaný tetrabromderivát. Po dokončení bromace výchozí látky byla reakční směs zahřívána tak dlouho, dokud Dielsova–Alderova cykloadice nedospěla do rovnováhy, která je výrazně posunuta ve prospěch látky **2**.

Byla-li reakce provedena z menšího množství výchozí látky (například z 20 g), odpovídá postup výše uvedenému. V případě, kdy bylo výchozí látky sto a více gramů, bylo nutné postup mírně upravit.



Obrázek 19: Záznam bromace a Dielsova–Alderova cykloadice z plynového chromatografu

Dioxan byl bezprostředně před reakcí vysušen, destilací s Na a k zabránění vlhnutí byl použit nástavec s KOH. K nadestilovanému dioxanu byl do reaktoru pod dusíkovou atmosférou přidán ethylenketal **1**. Směs byla míchána mechanickým míchadlem a byla chlazená ledovou lázní na teplotu 10–15 °C. Brom byl pomalu zaváděn pomocí přikapávací nálevky teflonovou trubičkou přímo pod hladinu reakční směsi. Pokud byl brom do reakční směsi přikapáván tak, že páry bromu byly v kontaktu s vnitřním prostředím reaktoru, docházelo k velmi rychlé tvorbě barevného komplexu brom-dioxan. Tento komplex nebylo možné beze zbytku dopravit do reakční směsi, a tím docházelo ke ztrátám bromočního činidla, nehledě na ucpání stopky přikapávací nálevky. Vznikající HBr byl jímán do 10% roztoku NaOH. Po přidání vypočítaného množství bromu byla reakční směs červenohnědá, nicméně podle GC-MS analýzy nebyla bromace dokončena, neboť kromě tribromderivátu obsahovala reakční směs i méně bromované meziprodukty. Proto byla reakční směs míchána po dobu 12 hodin při laboratorní teplotě, a poté znovu analyzována pomocí GC-MS. Po uvedené době již reakční směs obsahovala pouze tribromderivát. Následovalo přidání roztoku NaOH v methanolu při teplotě do 10 °C, kdy postupně docházelo k odbarvování směsi na světlé béžovou a opětovnému tmavnutí směsi

na hnědou. Po přidání veškerého množství roztoku NaOH byla reakční směs vařena a bylo kontrolováno pH, které má být zásadité. Bylo-li pH neutrální, bylo přidáno další množství NaOH. Výrazně se prodloužila doba nutná ke kompletnímu převedení meziprojektu na produkt Dielsovy–Alderovy cykloadice, a to z původních 16 hodin (20 g výchozí látky) na 90 hodin (100 g výchozí látky). Vznikající produkt je v reakčním prostředí nerozpustný a postupně docházelo k jeho srážení. Proto bylo třeba důkladného míchání. Průběh reakce byl monitorován pomocí GC-MS, a reakční směs byla vařena do vymizení píku tribromderivátu. Po dokončení cykloadice byla reakční směs nalita na led, avšak nedošlo k očekávanému vysrážení filtrovatelného produktu, ale ke vzniku emulze. Z této emulze byl poté produkt extrahován ethyl-acetátem. Získané podíly ethyl-acetátu byly zahuštěny na vakuové rotační odparce a pevný podíl byl zfiltrován. Pevný podíl byl analyzován pomocí GC-MS, a obsahoval-li kromě produktu i nečistotu (viz **Obrázek 19**), byl rozmělněn v horkém ethanolu, ochlazen ledovou lázní, a pevný podíl byl od ethanolu oddělen filtrací. Takto přečištěný produkt dle GC-MS analýzy nečistotu již neobsahoval. Obvykle se výtěžek této reakce pohyboval okolo 60 %.

18.3 Příprava *endo*-1,4-dibromtricyklo[5.2.1.0^{2,6}]deka-3,8-dien-5,10-dionu

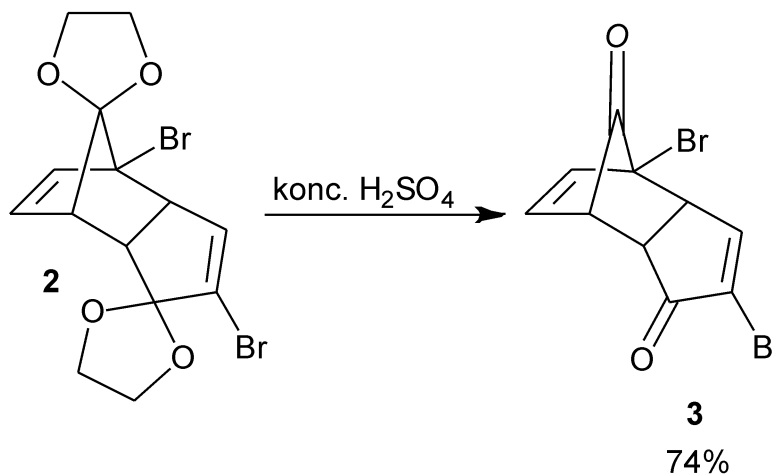
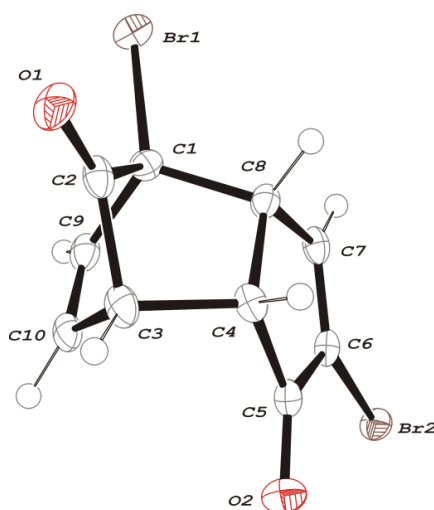


Schéma 12: Syntéza *endo*-1,4-dibromtricyklo[5.2.1.0^{2,6}]deka-3,8-dien-5,10-dionu

Výchozí látka **2** byla po malých dávkách přidávána do konc. H₂SO₄ tak, aby teplota nepřekročila 25 °C. Pomocí analýzy GC-MS byl sledován úbytek výchozí látky a nárůst signálu s hmoou odpovídající produktu. Reakce probíhající dle **Schématu 2**, které

obsahovaly větší množství výchozí látky trvaly déle než v literatuře uvedených 24 hodin. Po vylití na led byl získán surový prokut, který byl analyzován pomocí NMR. V rozporu s GC-MS analýzou byly v ^1H NMR spektru patrné signály výchozího ketalu **2**, který by v následujícím kroku mohl také podléhat fotochemické cyklizaci, a proto bylo třeba surový produkt přechistit pomocí krystalizace ze směsi ethyl-acetát:hexan (1:1, v:v). Produkt **3** přečištěný krystalizací byl opět analyzován pomocí NMR a výchozí látka **2** již detekována nebyla. Takto bylo získáno 11,4 g (74 %) produktu **3**. Byla také provedena difrakční RTG analýza monokrystalu (viz **Obrázek 20**), která potvrzuje *endo* konfiguraci látky **3**, která je zcela zásadní pro následující fotochemickou cyklizaci. Případný *exo* isomer cyklizaci nepodléhá. Monokrystal byl získán během krystalizace (čištění) surového produktu.



Obrázek 20: ORTEP diagram *endo*-1,4-dibromtricyclo[5.2.1.0^{2,6}]deca-3,8-dien-5,10-dionu

18.4 Příprava kuban-1,4-dikarboxylové kyseliny

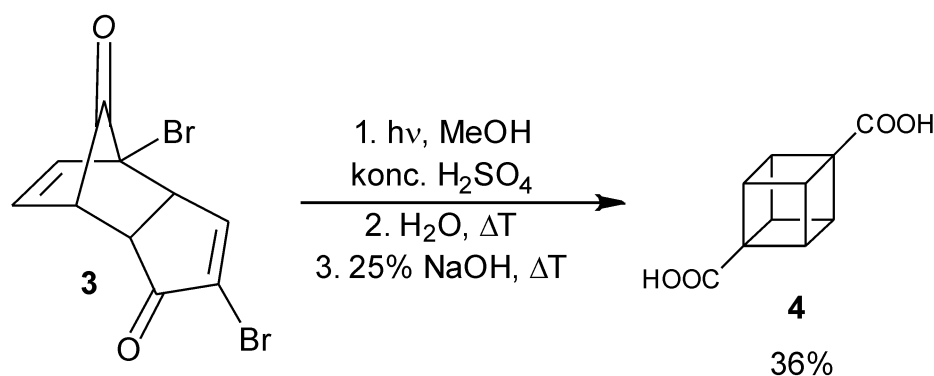


Schéma 13: Syntéza kuban-1,4-dikarboxylové kyseliny

Příprava kuban-1,4-dikarboxylové kyseliny probíhá dle **Schématu 13**. Jednotlivé reakční kroky jsou rozkresleny na **Schématu 14**. Reakční směs byla nejprve ozařována středně-tlakou rtuťovou výbojkou o výkonu 125 W ve fotochemickém reaktoru chlazeném vodou. Světlo UV lampy bylo filtrováno borosilikátovým sklem. Průběh fotochemické $2\pi+2\pi$ cykloadice byl monitorován pomocí GC-MS analýz, kdy byl pozorován úbytek výchozí látky **3** a nárůst signálu s hmotou odpovídající zacyklenému meziproductu. Následovala Favorského kontrakce kruhu v alkalickém prostředí po dobu 4 hodin. Průběh byl opět monitorován pomocí GC-MS a reakční směs byla zahřívána dokud z chromatogramu nevymizel signál zacykleného meziproductu. Po vylití na led byla vysrážena kuban-1,4-dikarboxylová kyselina. Filtrát byl nasycen NaCl a zbylý organický podíl byl extrahován směsí ethyl-acetát:tetrahydrofuran (1:1, v:v), vysušen nad Na₂SO₄ a odpařen. Získané pevné podíly hnědé barvy byly zkoumány pomocí NMR. Na základě rozboru ¹H NMR spekter byl vysrážený podíl identifikován jako kuban-1,4-dikarboxylová kyselina, neboť ve ¹H NMR spektru byly přítomny pouze dva signály, z nichž jeden s hodnotou přibližně 4 ppm odpovídá CH skupině na kubanovém skeletu, a druhý, výrazně odstíněný, signál odpovídá OH skupině. Vyextrahovaný podíl byl dle analýz NMR nejčastěji směs kuban-1,4-dikarboxylové kyseliny a meziproductu po cyklizaci v různém poměru. Proto byla takto získaná směs látek znovu podrobena podmínkám Favorského přesmyku. Obvykle bylo takto možné získat dalších až 36 % výtěžku požadované dikarboxylové kyseliny **4**.

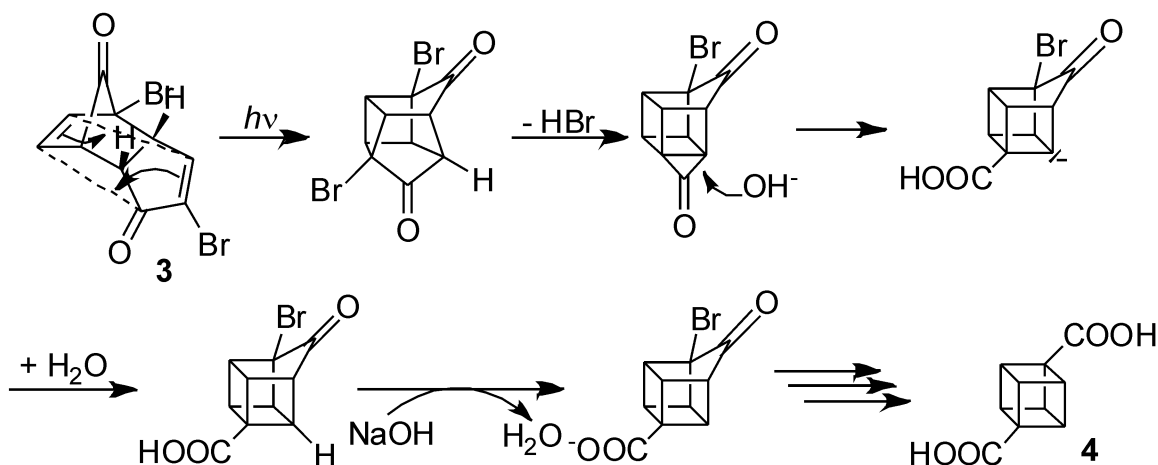
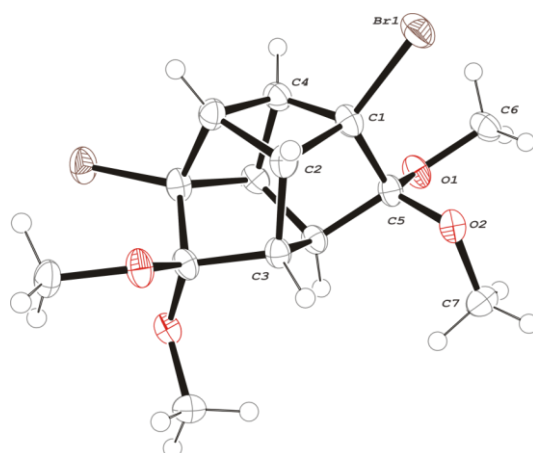


Schéma 14: Mechanismus syntézy kuban-1,4-dikarboxylové kyseliny

Ve dvou případech bylo během ochlazování reakční směsi po Favorského přesmyku pozorováno vysrážení pevného podílu a nárůst malých krystalků na vnitřní straně baňky. Tato látka byla izolována z reakční směsi filtrací (reakční směs byla dále zpracována výše uvedeným postupem). Získaný pevný podíl byl analyzován pomocí GC-MS, kde byl pozorován signál dosud neznámé látky. Proto byla provedena analýza NMR, pomocí které byla navržena struktura látky **11**. Látka **11** samovolně vykrytalizovala za vzniku monokrystalu, který mohl být následně podroben difrakční RTG analýze. Výsledek difrakční RTG analýzy potvrdil strukturu navrženou na základě rozboru NMR spekter.

Látka **11** na **Obrázku 21** pravděpodobně vzniká až po fotochemickém kroku, tedy během Favorského kontrakce. Lze se domnívat, že příčinou vzniku látky **11** mohlo být nedostatečné odpaření methanolu po ozařování, protože během odpařování rozpouštědla se tvořila pěna a úplné odpaření metanolu bylo problematické. V dalším kroku mohl nastat nukleofilní atak MeOH na karbonyly zacykleného meziprojektu za vzniku dimethylacetalu. Této komplikaci se dá předejít důsledným odpařením methanolu v příslušném kroku.



Obrázek 21: ORTEP diagram sloučeniny **11**. Struktura má krystalograficky vnucenou dvojitou osu symetrie.

18.5 Příprava dimethyl-kuban-1,4-dikarboxylátu

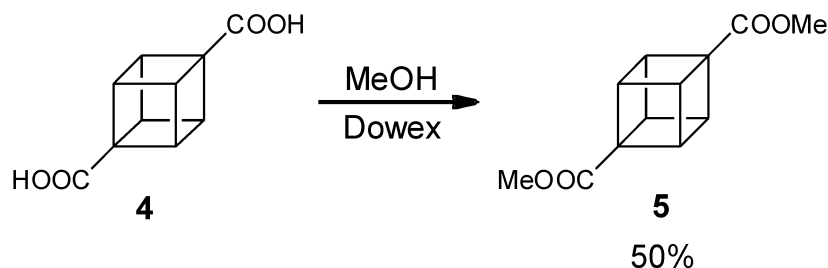
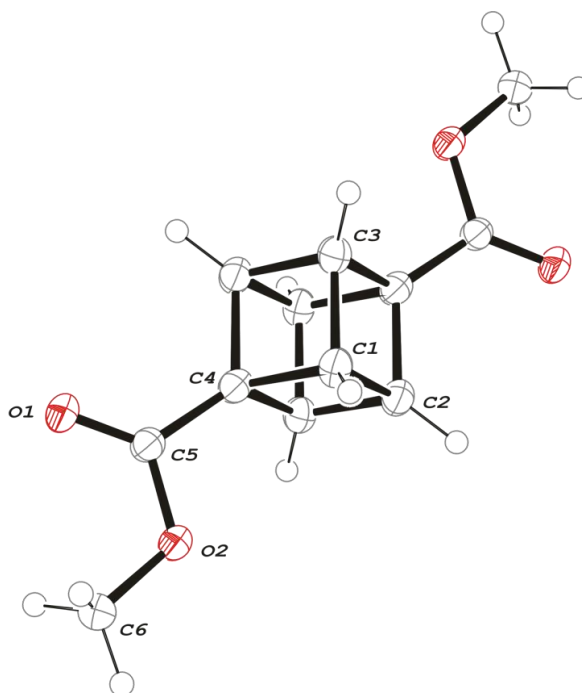


Schéma 15: Syntéza dimethyl-kuban-1,4-dikarboxylátu

Výchozí látka **4** byla rozpuštěna v čerstvě předestilovaném methanolu a spolu s katalyzátorem Dowex byla tato reakční směs vařena po dobu 24 hodin, viz **Schéma 15**. Po zfiltrování katalyzátoru a odpaření methanolu byl získán hnědý prášek, který bylo třeba přechistit pomocí sublimace. Výtěžky sublimace se pohybovaly okolo 85 %. Byla získána bezbarvá pevná látka, která byla analyzována pomocí NMR, kdy počet i posun signálů v ^1H i ^{13}C NMR spektrech odpovídal očekávání a literatuře.⁷⁰ Výtěžek čistého produktu **5** se pohyboval okolo 50 %. V NMR kvetě se následně podařilo vypěstovat monokrystal, který byl analyzován pomocí RTG difrakční analýzy. Byla tak potvrzena struktura látky **6** (**Obrázek 22**). Dimethylkuban-1,4-dikarboxylát má krystalograficky vnucený střed symetrie nacházející se ve středu kubanové klece.



Obrázek 22: ORTEP diagram dimethyl-kuban-1,4-dikarboxylátu

18.6 Příprava 4-hydroxymethylkuban-1-ylmethanolu

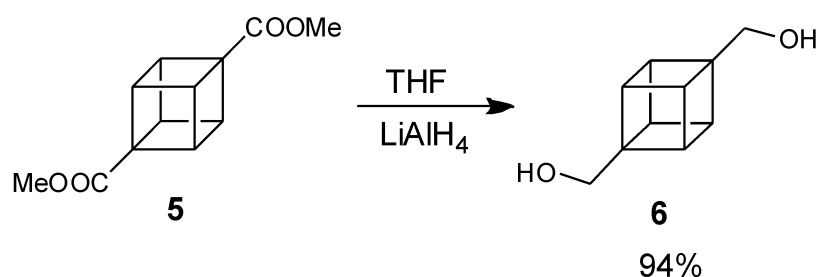
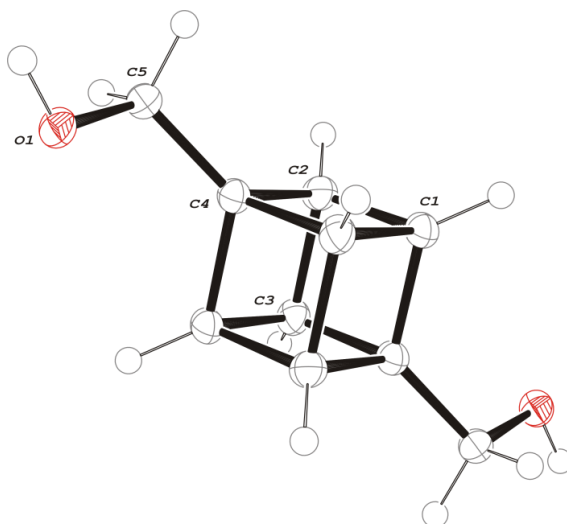


Schéma 16: Syntéza 4-hydroxymethylkuban-1-ylmethanolu

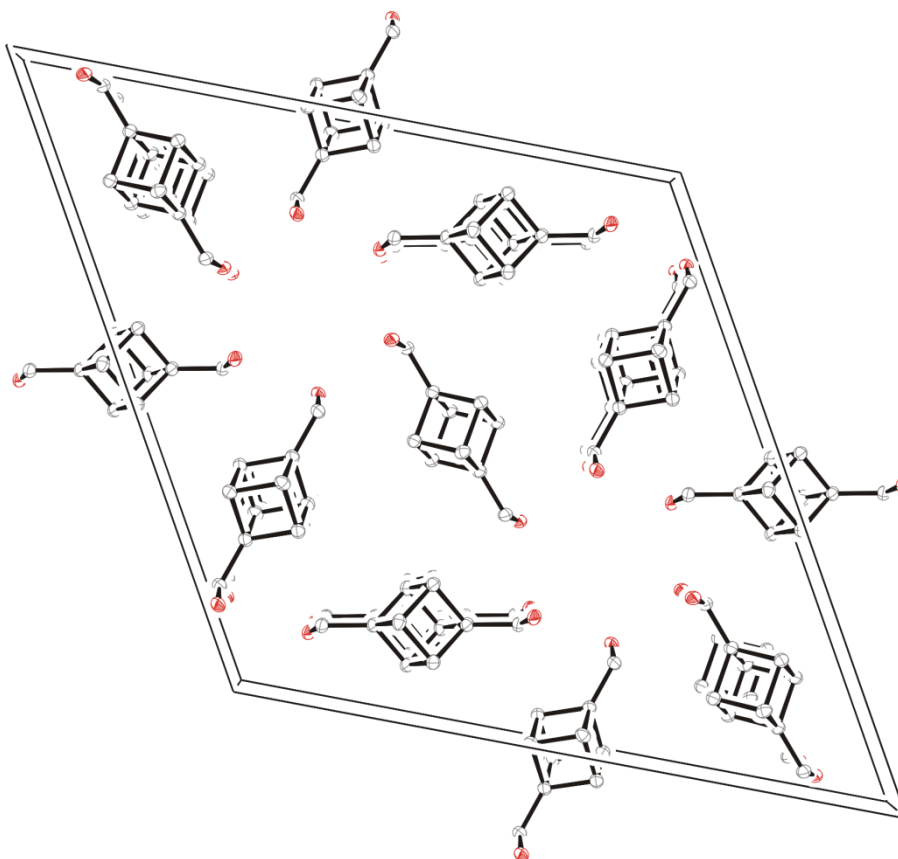
Na **Schématu 16** je zobrazena syntéza látky **6**. Reakce byla prováděna pod ochrannou argonovou atmosférou. Výchozí látka **5** byla rozpuštěna v čerstvě předestilovaném THF. K roztoku látky **5** byl po malých dávkách přidáván LiAlH_4 za chlazení vodní lázní. Následoval záhřev pod zpětným chladičem po dobu 20 minut a poté byla směs míchána při pokojové teplotě. Průběh reakce byl monitorován pomocí GC-MS a reakční směs byla míchána, dokud z chromatogramu nevymizel signál odpovídající látce **5**. Současně docházelo k nárůstu signálu, jehož hmotnostní spektrum obsahovalo fragmenty charakteristické pro deriváty kubanu. Nutno podotknout, že molekulový signál nebyl ve spektru pozorován,

ostatně jako u většiny ostatních kubanových derivátů zkoumaných v této práci pomocí EI-MS. Následně byl ke směsi přidán ethyl-acetát a nasycený vodný roztok Na_2SO_4 , což způsobilo postupné zrůžovění a následné odbarvení reakční směsi. Po filtraci, vysušení a odpaření byl získán surový produkt, který byl krystalizován z ethyl-acetátu za vzniku bezbarvých monokrystalů vhodných pro RTG difrakční analýzu. Obvykle výtěžky tohoto kroku přesahovaly 90 %.



Obrázek 23: ORTEP diagram 4-hydroxymethylkuban-1-ylmethanolu

4-Hydroxymethylkuban-1-ylmethanol krystalizuje v trigonální (klencové) soustavě a molekula obsahuje krystalograficky vnučený střed symetrie, viz **Obrázek 23**. V základní stavební jednotce jsou jednotlivé molekuly spořádány tak, že hydroxylové skupiny šesti molekul směřují k sobě a jsou spojeny vodíkovými vazbami, viz **Obrázek 24**. V krystalu jsou jednotlivé vrstvy položeny přesně v zákrytu na sobě a vodíkovými vazbami spojené kyslíkové atomy tvoří ve směru osy c kanálky o průměru 5,255 Å.



Obrázek 24: Uspořádání 4-hydroxymethylkuban-1-ylmethanolu v základní stavební jednotce

18.7 Příprava bis-1,4(brommethyl)kubanu

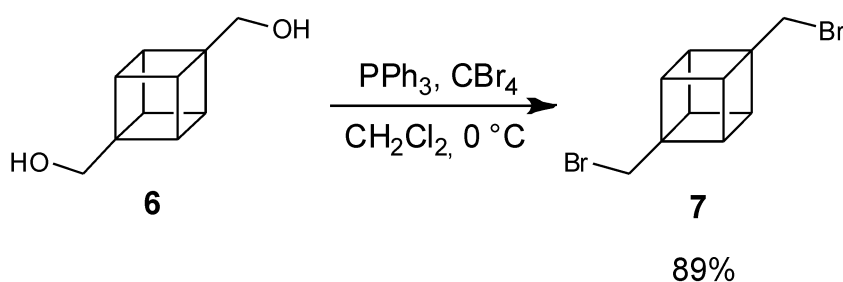


Schéma 17: Syntéza bis-1,4-(brommethyl)kubanu

Obvykle se k výměně OH skupiny alkoholů za halogen používá nukleofilní substituce v kyselém prostředí. Dle struktury substrátu a podmínek reakce pak převládá mechanismus S_N1 nebo S_N2 , přičemž participaci jednoho z nich nelze zcela vyloučit. S ohledem na stabilitu kubanových derivátů představuje zejména S_N1 mechanismus zásadní problém. Jakmile totiž dojde k vygenerování kationtu na uhlíku vázaném na kubanovou klec, dojde velmi

rychle k přesmyku a inkorporaci tohoto atomu uhlíku do klece. Proto je nezbytné hledat takové reakční postupy a podmínky, které nevyžadují kyselé prostředí. Navíc se zdá být látka **7** náchylná k termickému rozkladu a je tedy rovněž vhodné provádět reakce za nižších teplot. Proto byla k substituci OH skupin za Br zvolena Appeleho bromace probíhající již za nízkých teplot.

Syntéza látky **7** probíhala za teploty do 0 °C. Průběh reakce byl monitorován pomocí GC-MS, kde byl opět sledován úbytek výchozí látky a nárůst jiného signálu s hmotnostním spektrem odpovídajícím kubanovému derivátu. Jakmile nebyla v reakční směsi dle analýzy GC-MS přítomna výchozí látka, byla reakce zpracována, přičemž byla teplota opět udržována teplota kolem 0 °C. Získaný produkt byl analyzován pomocí NMR, kde se ukázalo, že látka **7** je nestabilní a za laboratorní teploty dochází k jejímu rozkladu. NMR spektrum bylo porovnáno s literárně dostupnými zdroji a kromě jiných signálů (pravděpodobně produkt(y) přesmyku) obsahovalo také signály odpovídající látce **7**. Protože pomocí GC-MS je možné posoudit čistotu surového produktu **7**, byl tento dibromid připraven vždy bezprostředně před následujícím krokem a byl uchován v lednici, aby se zamezilo jeho degradaci. Z tohoto důvodu nebyl počítán výtěžek čisté látky, avšak výtěžek surového produktu se pohyboval okolo 90 %.

19 PŘÍPRAVA NOVÝCH DERIVÁTŮ KUBANU VEDOUCÍCH K CÍLOVÝM BISSIMIDAZOLIOVÝM LIGANDŮM

19.1 Příprava 4-(acetoxymethyl)kuban-1-ylmethyl-acetátu

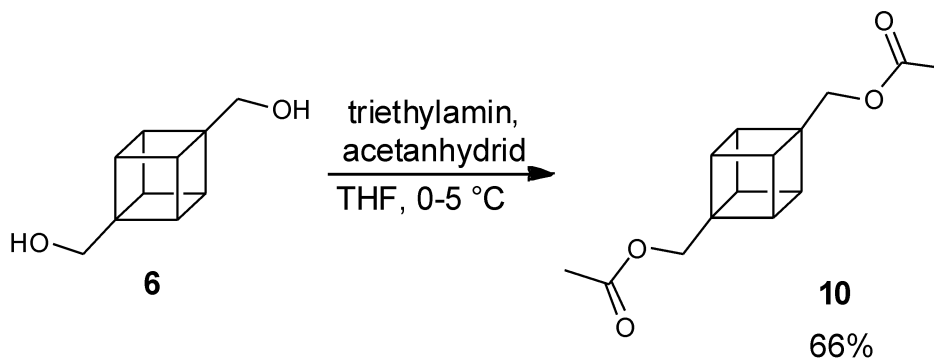
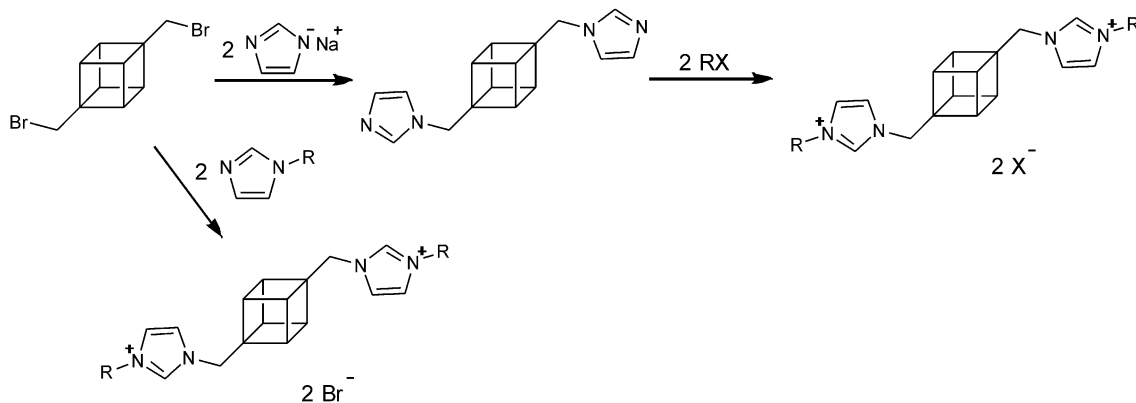


Schéma 18: Syntéza 4-(acetoxymethyl)kuban-1-ylmethyl-acetátu

Protože bis-1,4-(brommethyl)kuban se ukázal jako nestabilní, byla ověřována i alternativní syntetická cesta vedoucí k bisimidazoliovým derivátům kubanu. Hydroxyskupiny látky **6** byly acetylovány za vzniku dobře odstupujících acetátových skupin, viz Schéma 18.

Většina acetylací pomocí acetanhydridu je podle literatury prováděna v dichlormethanu. Avšak látka **6** je v CH₂Cl₂ nerozpustná, proto bylo hledáno jiné vhodné rozpouštědlo, ve kterém by byly rozpustné všechny složky reakční směsi. Na základě rozpustnosti všech komponent byl jako nejvhodnější vybrán tetrahydrofuran. Acetylace látky **6** probíhala v teplotním rozmezí 0–5 °C po několik desítek dnů, její průběh byl monitorován pomocí GC-MS, kde bylo možné sledovat acetylaci nejprve jedné hydroxylové skupiny, a poté acetylaci druhé OH skupiny. Po prvním zpracování reakční směsi byla provedena analýza pomocí NMR, a bylo zjištěno, že během izolace produktu, pravděpodobně při promývání vodou, dochází k hydrolyze acetylové skupiny zpět na hydroxyskupinu. Proto byla izolovaná bezbarvá pevná látka znovu podrobena podmínkám acetylace. Po druhém zpracování se podařilo určit čistotu produktu pomocí GC-MS analýzy, přičemž směs obsahovala 90 % požadované látky **10** a zbylých 10 % tvořil meziprodukt s jednou acetylovou skupinou. Vzhledem k evidentní labilitě látky **10** nebylo prováděno další čištění produktu. V případě, že tato látka **10** bude pro další postup zajímavá a bude nutné ji připravovat ve větším množství nebo častěji, bude nutné optimalizovat zpracování reakční směsi.

19.2 Příprava bis-1,4-(imidazol-1-ylmethyl)kubanu

Schéma 19: Možné přístupy k syntéze bisimidazoliových solí z prekursoru **7**

Přípravu požadovaných cílových bis imidazoliových derivátů kubanu z látky **7** lze provést dvěma způsoby (viz **Schéma 19**). V prvním přístupu je možné nejprve provést alkylation imidazolu látkou **7** a následně reakcí s alkylačním činidlem kvarternizovat imidazolové atomy dusíku za vzniku finálního produktu. Tento přístup je delší, zahrnuje dva reakční stupně, nicméně umožňuje pracovat s deriváty kubanu za mírnějších podmínek. Druhý postup počítá s přípravou požadovaného alkylimidazolu (obsahujícího budoucí terminální alkyl), který v jediném kroku může reagovat v poměru 2:1 s látkou **7** za vzniku požadované bisimidazoliové soli. Tento způsob je tedy kratší (vzhledem k derivátu kubanu) ale kvarternizace obvykle vyžaduje vyšší teploty (přes 100 °C v DMF nebo DMSO) a občas i velmi dlouhé reakční doby. Vzhledem k výše popsané nestabilitě látky **7** je na místě obava, zdali by se za těchto drsných podmínek nerozložila dříve než by mohla efektivně zreagovat na požadovaný produkt. Z uvedených důvodů byla dána přednost prvnímu, zdlouhavějšímu, ale šetrnějšímu postupu.

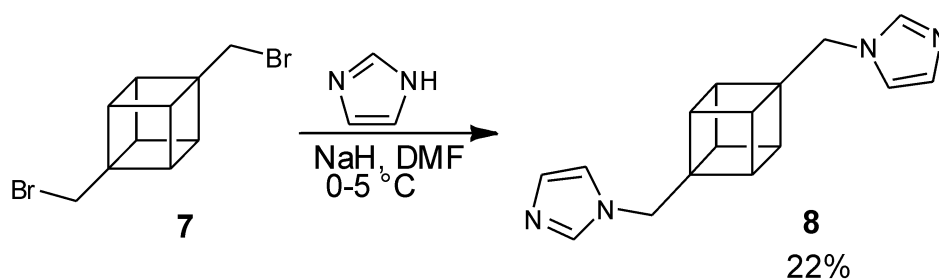
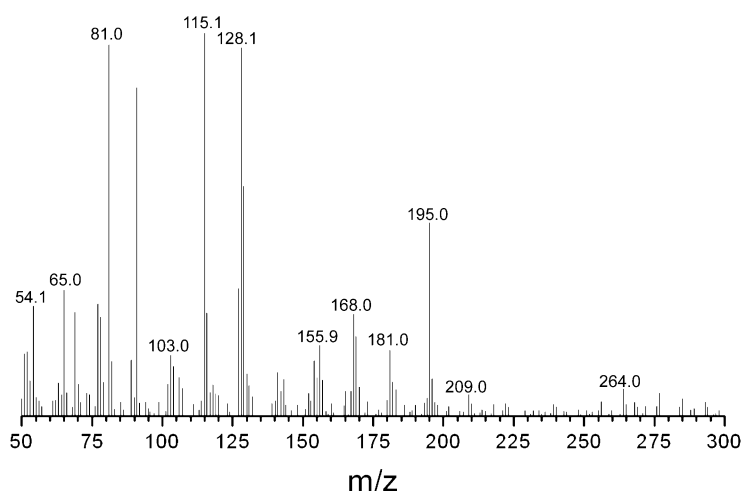


Schéma 20: Syntéza bis-1,4-(imidazol-1-ylmethyl)kubanu I

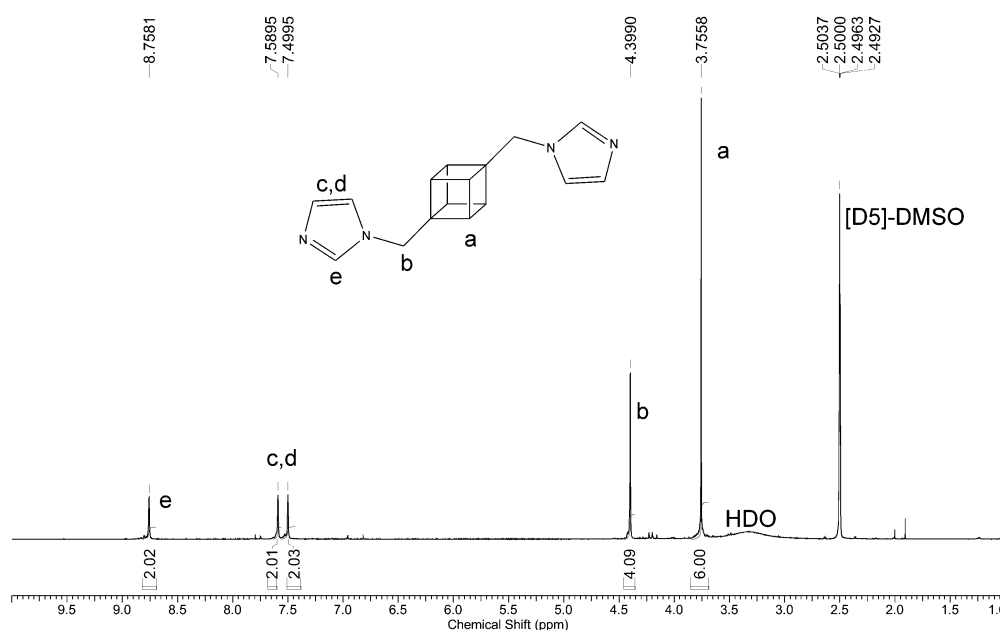
Nejprve tedy byla provedena syntéza látky **8** dle **Schématu 20**. Průběh této reakce byl sledován pomocí CG-MS, kdy bylo pozorováno k vymizení signálu výchozí látky a nárůstu signálu, jehož hmota by mohla odpovídat látce **8**. Následovalo zpracování reakční směsi; promytí vodou, které mělo odstranit DMF, a vyextrahování organického podílu do dichlormethanu. Po odpaření dichlormethanu zůstalo v baňce velké množství DMF. Baňka byla i s obsahem uložena do lednice při teplotě 0–5 °C, a po delší době byl pokus o zpracování reakční směsi zopakován s tím rozdílem, že pro extrakci organického podílu byl použit ethyl-acetát. Po odpaření rozpouštědla byla získána bezbarvá pevná látka. TLC analýza ukazovala dvě komponenty, z nichž jedna byla imidazol, druhá byla neznámá. GC-MS analýza potvrdila přítomnost imidazolu a látky, jejíž hmotnostní spektrum odpovídalo očekávanému produktu (molekulový pík m/z 264), viz **Obrázek 25**. Tyto dvě látky od



Obrázek 25: Hmotnostní spektrum z EI-MS analýzy látky **8**

sebe byly odděleny pomocí sloupcové chromatografie. Nejprve byl v mobilní fázi ethyl-acetátu oddělen imidazol, a poté změnou mobilní fáze na methanol:chloroform (1:1, v:v)

byla eluována druhá látka. Z frakcí obsahující druhou látku bylo odpařeno rozpouštědlo a byla získána bezbarvá krystalická látka o hmotnosti 63 mg (22 %, počítáno na dibromid **7**). Pomocí analýzy ^1H NMR spektra (viz **Obrázek 26**) byla potvrzena struktura látky **8**. Ve spektru kromě signálů $[\text{D}_5]\text{DMSO}$ a HDO pozorujeme singletový signál při 3,76 ppm, který odpovídá chemickému posunu vodíkových atomů kubanové klece. Další singletový signál při cca 4 ppm náleží CH_2 skupině methylenového můstku. Zbylé tři singletové signály v aromatické oblasti spektra mají posuny charakteristické pro navázaný imidazol. Úplné přiřazení signálů aromatických vodíků c a d bude provedeno pomocí NOESY (případně ROESY) experimentů. Můžeme očekávat interakci mezi vodíky kubanové klece a bližším z vodíků c a d.



Obrázek 26: ^1H NMR (500 MHz; DMSO; 303,15 K) spektrum bis-1,4-(imidazol-1-ylmethyl)kubanu

19.2.1 Příprava z 4-(acetoxymethyl)kuban-1-ylmethylacetátu

V určitou fázi řešení zadání diplomové práce panovala obava, zdali bude možné využít k syntéze látky **8** původně navržený dibromid **7**. Proto bylo provedeno několik experimentů s cílem využít k přípravě látky **8** buď přímo alkohol **6**, případně nějaký vhodný derivát stabilnější než dibromid **7**. Připravit klíčový meziprodukt **8** je teoreticky možné i z látky **10**. Přístupem obdobným tomu, jež byl popsán výše v kapitole 19.2., tedy reakcí látky **10** s aktivovaným imidazolem za odstoupení dvou acetátových aniontů (**Schéma 21**).

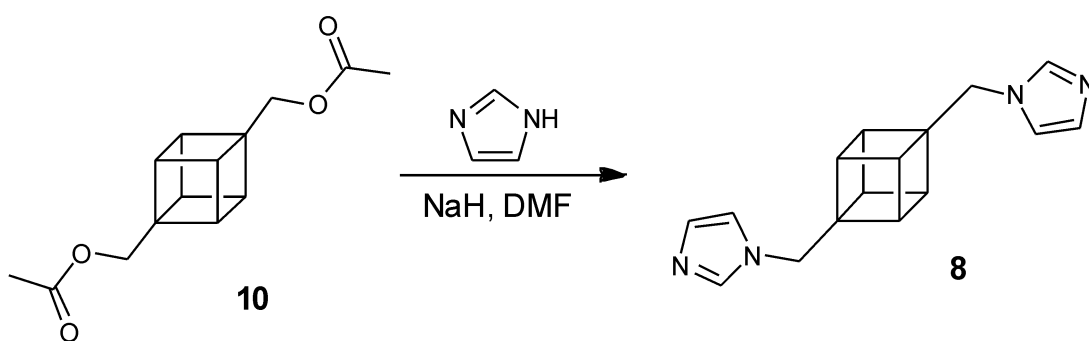


Schéma 21: Syntéza bis-1,4-(imidazol-1-ylmethyl)kubanu II

Reakce byla míchána nejprve při pokojové teplotě. Průběh reakce byl sledován pomocí GC-MS. Podle analýz nedocházelo k žádným změnám reakční směsi. Proto byla teplota zvýšena na 50 °C. Po zvýšení teploty analýzy ukázaly, že dochází pouze k hydrolyze produktu. Proto bylo zahřívání zastaveno a výchozí látka **10** byla izolována dříve, než došlo zcela k její hydrolyze. Reakční směs byla vytřepána s vodou a organický podíl byl extrahován do ethyl-acetátu, který byl odpařen na vakuové rotační odparce a získaný pevný podíl byl opět podroben podmínkám acetylace. K nežádoucí hydrolyze došlo patrně v důsledku použití nepřiliš suchého DMF. Tato reakce bude v budoucnu opakována.

19.3 Příprava 1-alkylimidazolu – Mitsunobova reakce

Jako jeden z alternativních syntetických způsobů, jak připravit požadované deriváty kubanu vhodné pro supramolekulární komplexy, je Mitsunobova reakce. Výhodou tohoto přístupu je, že klíčová látka **8** by mohla být připravena přímo z alkoholu **6**. Jedná se o nukleofilní substituci mechanismem S_N2, při které se využívá trifenylofosfin a radikálové činidlo, často diisopropylazodikarboxylát (DIPAD). V této práci byl však použit ditertbutylazodikarboxylát. Poměrně komplikovaným sledem reakcí vzniká anion kyselější reakční komponenty (v našem případě imidazolu) a trifenyloxoniová sůl z PPh₃ a alkoholu. v posledním kroku pak anion nukleofilně napadá oxoniovou sůl za vzniku požadovaného produktu a POPh₃.

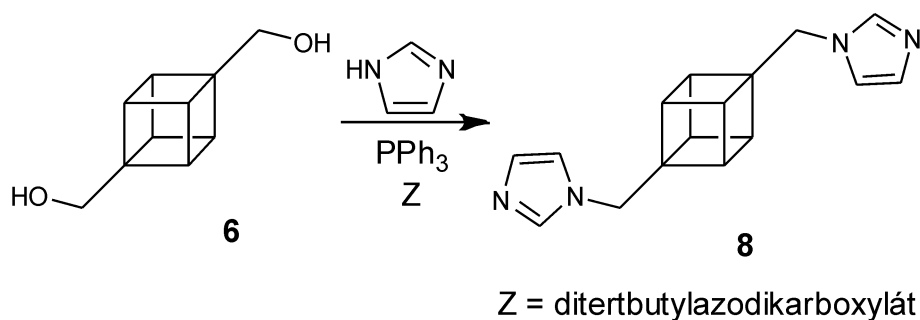


Schéma 22: Alternativní možnost přípravy látky 8

V literatuře je popsána Mitsunobova alkylace imidazolu.⁷³ Abychom šetřili vzácný kubanový diol byly nejprve provedeny modelové reakce imidazolu a 2-methylimidazolu s butan-1-olem (Schéma 23). Průběh reakcí byl sledován pomocí GC-MS a v obou případech byla pozorována látka s odpovídajícím hmotnostním spektrem. Protože tyto reakce byly pouze modelové, nebyly produkty izolovány a dále charakterizovány, nicméně tyto dva experimenty lze hodnotit jako úspěšné.

Látka 6 ovšem obsahuje dvě hydroxylové skupiny. Proto byl analogicky místo butan-1-olu zvolen jako další modelová látka pentan-1,5-diol. Reakce byla opět sledována pomocí GC-MS. Narozdíl od předchozích reakcí s monofunkčním butanolem nebyl v tomto případě detekován signál odpovídající očekávanému 1,5-bis(imidazol-1-yl)pentanu. Od další optimalizace reakčních podmínek pro dioly bylo zatím upuštěno, protože se látku 9 podařilo připravit původně zamýšlenou cestou.

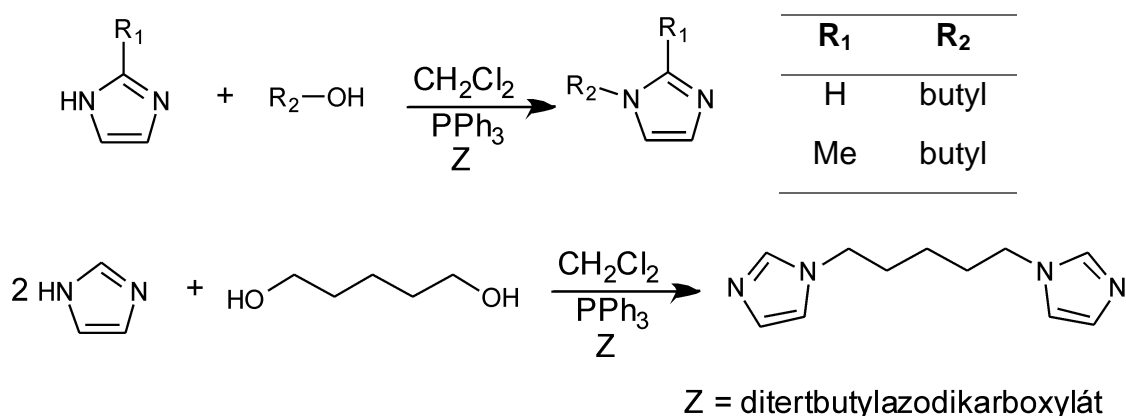


Schéma 23: Mitsunobova reakce imidazolu s alkoholem

19.4 příprava tetrafluoroborátových solí

Poslední studovaná alternativní přeměna alkoholu **6** přímo na požadované bisimidazoliové soli je zobrazena na **Schématu 24**. V prvním kroku je třeba připravit tetrafluoroborátovou sůl. V druhém kroku pak může dojít ke kvarternizaci imidazolového dusíku alkoholem za podmínek Mitsunobovy reakce.

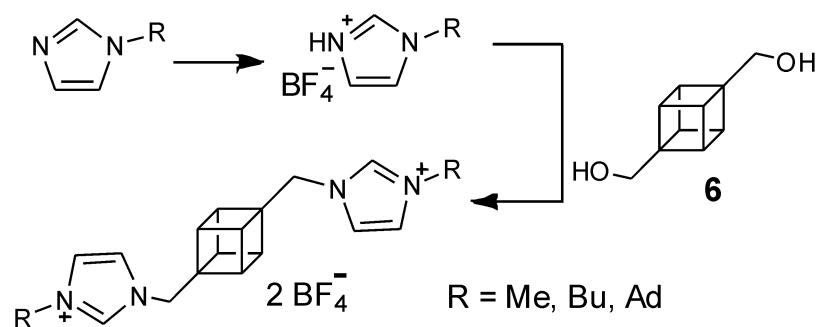
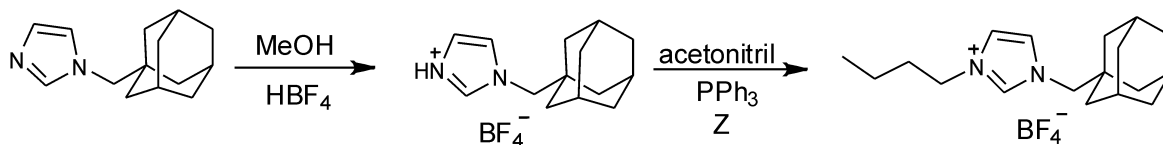


Schéma 24: Alternativní cesta syntézy s využitím tetrafluoroborátových solí

Nejprve byl tedy učiněn pokus o přípravu *N*-(1-adamantylmethyl)imidazolium tetrafluoroborátu, viz **Schéma 25**. Průběh reakce byl sledován pomocí NMR. Pokud byla reakce provedena podle návodu z literatury⁷⁴, byly v ¹H NMR spektru kromě signálů očekávaného produktu pozorovány i signály výchozí látky. Její obsah byl vypočítán z integrálních intenzit příslušných píků a odpovídal 30 %. Proto byl přidán 30% nadbytek HBF₄ a následná analýza NMR potvrdila téměř čistý produkt.

Pro další krok byl jako modelový alkohol opět zvolen butan-1-ol. Průběh reakce byl sledován pomocí NMR. Požadovaná látka však nebyla ve zpracované reakční směsi nalezena.



Z = ditertbutylazodikarboxylát

Schéma 25: Příprava tetrafluoroborátových solí

19.5 příprava bis-1,4-[(3-methyl-1-imidazolo)methyl]kuban diiodidu a jeho supramolekulární chování

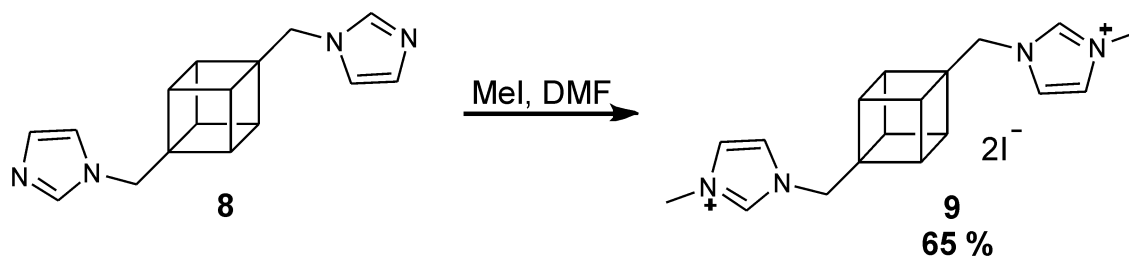
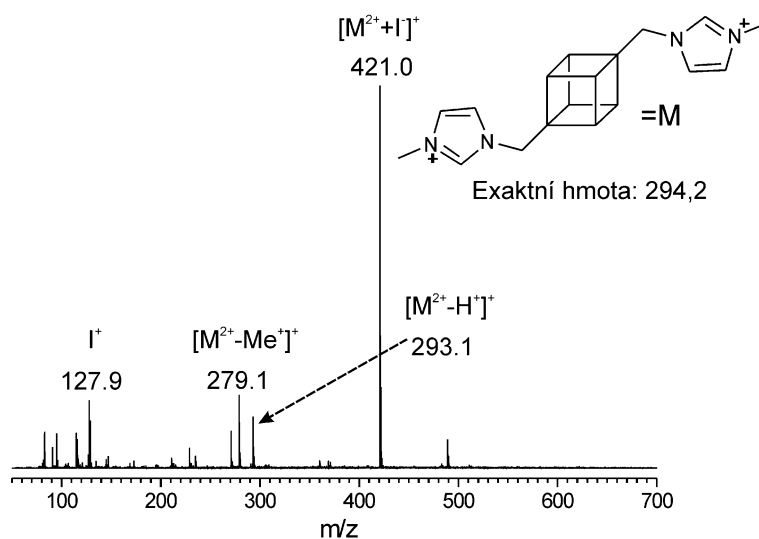


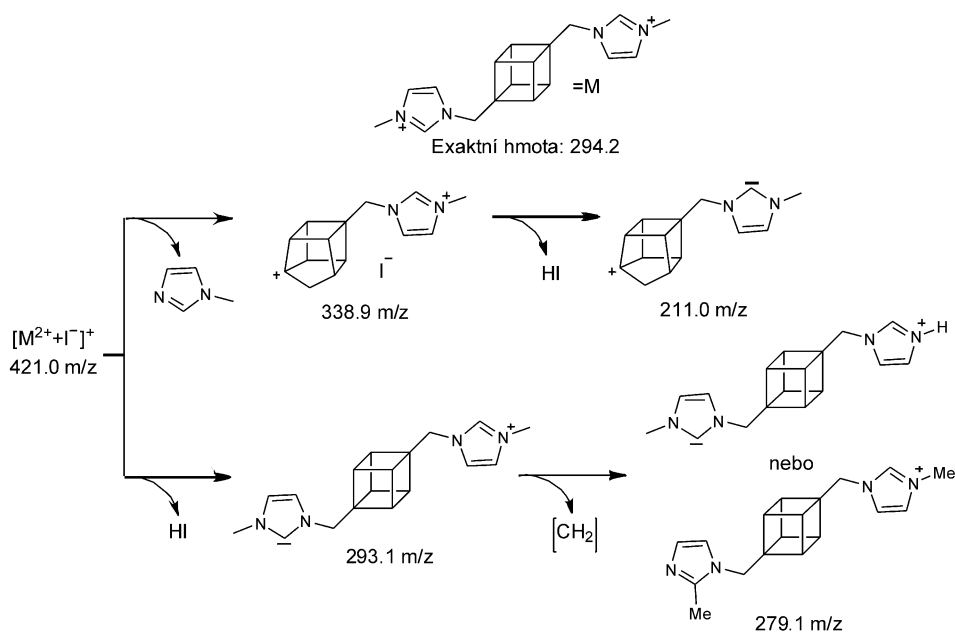
Schéma 26: Syntéza bis-1,4-[(3-methyl-1-imidazolo)methyl]kuban diiodidu

Látka **8** připravená z dibromidu **7** byla v závěru řešení zadání diplomové práce využita pro přípravu modelového ligandu pro supramolekulární systémy dle **Schématu 26**. Vzhledem k limitovanému množství látky **8** (cca 60 mg) byl zvolen, dle dřívějších zkušeností s jinými podobnými imidazolovými deriváty, nejlépe dostupný methylovaný ligand **9**. Reakce se obvykle provádí v nepolárním prostředí a bisimidazoliová sůl přímo vypadává z reakční směsi. Látka **9** je ovšem v nepolárních rozpouštědlech (toluen, THF, Et₂O) velmi málo rozpustná, a proto byla reakce provedena v suchém DMF. Průběh reakce byl sledován pomocí TLC s mobilní fází MeOH:chloroform 1:1 (v:v), kdy bylo pozorováno vymizení skvrny odpovídající výchozí látce **8** a objevení skvrny velmi polární látky, která se v uvedeném systému držela na startu. Toto chování je charakteristické pro imidazoliové soli. Na základě tohoto výsledku byla reakce ukončena vysrážením produktu přidávkem Et₂O a získaný pevný podíl byl charakterizován nejprve pomocí analýzy ESI-MS, a poté i pomocí IČ a NMR. Analýza NMR i ESI-MS potvrdila strukturu očekávaného produktu. Bylo získáno 85 mg (65 %) látky **9**.



Obrázek 27: ESI-MS spektrum prvního řádu ligandu **9**

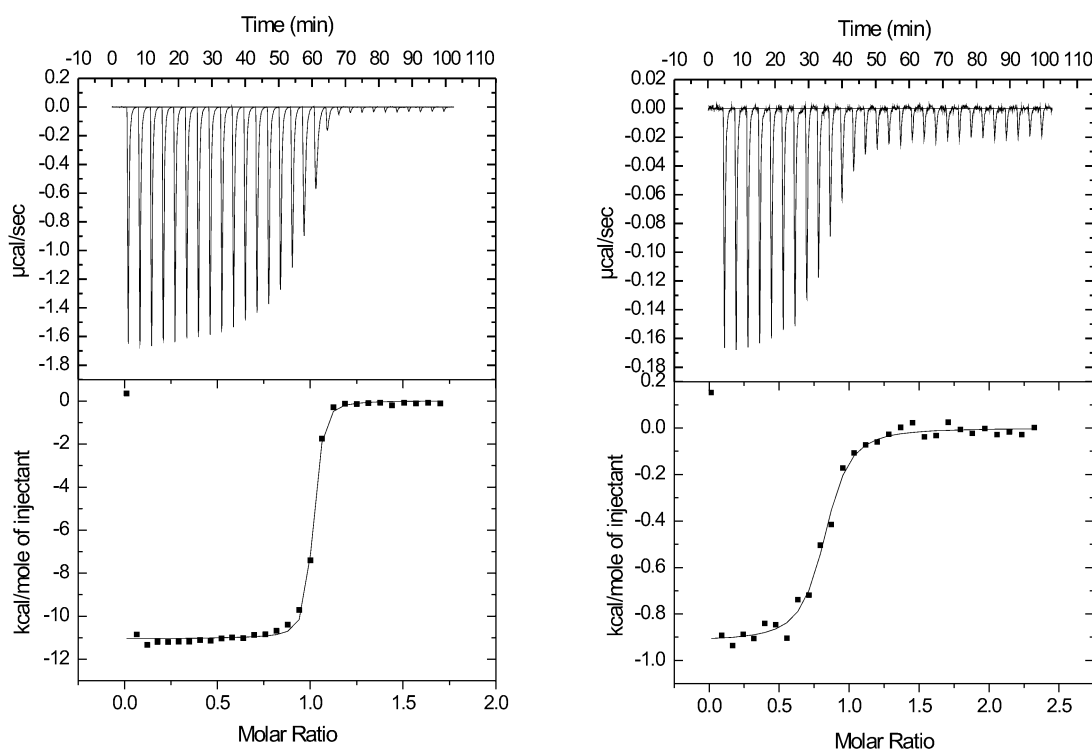
Na **Obrázku 27** je zobrazeno hmotnostní spektrum (ESI) prvního řádu látky **9**. K důležitým signálům jsou přiřazeny možné odpovídající ionty. Očekávaný signál m/z 147 pro dvakrát nabitý molekulární ion sice ve spektru pozorován není, ale jako potvrzení očekávané látky lze vnímat signály m/z 293 a m/z 421. První z nich může náležet produktu eliminace HI z agregátu $M^{2+}+I^-$ a právě tomuto agregátu můžeme přiřadit druhý zmíněný signál. Byla také změřena spektra druhého a třetího řádu, a na základě interpretace přítomných signálů byla navržena fragmentační cesta potvrzující očekávanou strukturu ligandu, viz **Obrázek 28**.



Obrázek 28: Fragmentace ligandu **9** na základě analýzy ESI-MS

Interakce ligandu **9** s kukurbit[n]urily ($n=6-8$) a s α , β a γ cyklodextriny byly studovány pomocí isothermické titrační kalorimetrie (ITC), NMR a ESI-MS. ITC je termodynamická metoda, pomocí které lze zjistit množství uvolněného nebo naopak spotřebovaného tepla při interakci molekul. Z naměřených dat je možné získat informaci o reakční stechiometrii n , hodnotu asociační konstanty K , vazebnou entalpii ΔH a entropii ΔS . Vzhledem k očekávaným hodnotám asociačních konstant byly pomocí ITC studovány pouze interakce s CB[7] a CB[8]. Na druhou stranu tyto očekávané hodnoty přesahují možnosti přímé ITC metody, a proto byl zvolen přístup využívající kompetitivity. Hodnoty termodynamických parametrů získané kompetitivní titrací pro interakci ligandu **9** s hostitelskými molekulami CB[7] a CB[8] jsou uvedeny v **Tabulce 10**. Jako kompetitor byl v případě CB[7] použit 1,6-hexamethylendiamin dihydrochlorid a pro titraci s CB[8] methylviologen dichlorid. S CB[7] a CB[8] poskytl ligand inkluzní komplexy s asociačními konstantami $K_{CB7} = 4,89 \times 10^{11} \text{ M}^{-1}$ a $K_{CB8} = 1,58 \times 10^9 \text{ M}^{-1}$. Ligand tedy tvoří pevnější komplex s CB[7] než s CB[8]. Vyšší asociační konstantu s CB[7] lze vysvětlit vhodnější velikostí hosta a hostitelské molekuly. I přesto velikost asociační konstanty s CB[7] nedosahuje hodnot naměřených pro obdobné deriváty adamantanu či bicyklo[2.2.2]oktanu (Vícha R. et al, nepublikované výsledky). Důvodem může být větší kompaktnost kabanové klece, která pak nevyplňuje zcela ideálně kavitu CB[7].

Závislost změny uvolněného tepla po přidavku roztoku hostující molekuly a integrované hodnoty, tedy závislost změny entalpie na molárním poměru, jsou uvedeny na **Obrázku 29**. Poloha inflexního bodu sigmoidální křivky udává stechiometrii komplexu. Lze vidět, že ligand **9** tvoří komplexy v poměru 1:1 s CB[7] i s CB[8].



Obrázek 29: Výsledky ITC měření pro ligand **9** s CB[7] (vlevo) a CB[8] (vpravo) v destilované vodě při teplotě 303,15 K.

Tabulka 9: Termodynamická data komplexace ligandu **9** při teplotě 303,15 K

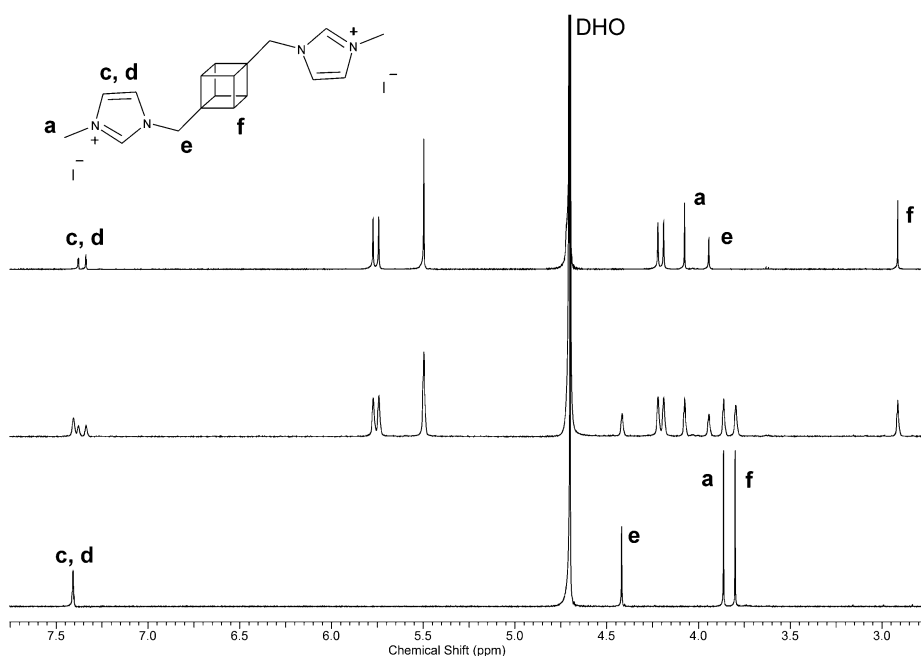
Hostitel	n	K [M^{-1}]	ΔH [$kJ \cdot mol^{-1}$]	ΔS [$J \cdot mol^{-1} K^{-1}$]	ΔG [$kJ \cdot mol^{-1}$]
CB[7] ^a	0,989±0,002	4,89·10 ¹¹ ±4,70·10 ⁶	-76,1±0,3	-26,97	-67,84
CB[8] ^b	0,801±0,009	1,58·10 ⁹ ±5,78·10 ⁵	-31,7±0,1	71,80	-53,38

a) kompetitor 1,6-hexamethylendiamin dihydrochlorid; b) kompetitor methylviologen dichlorid

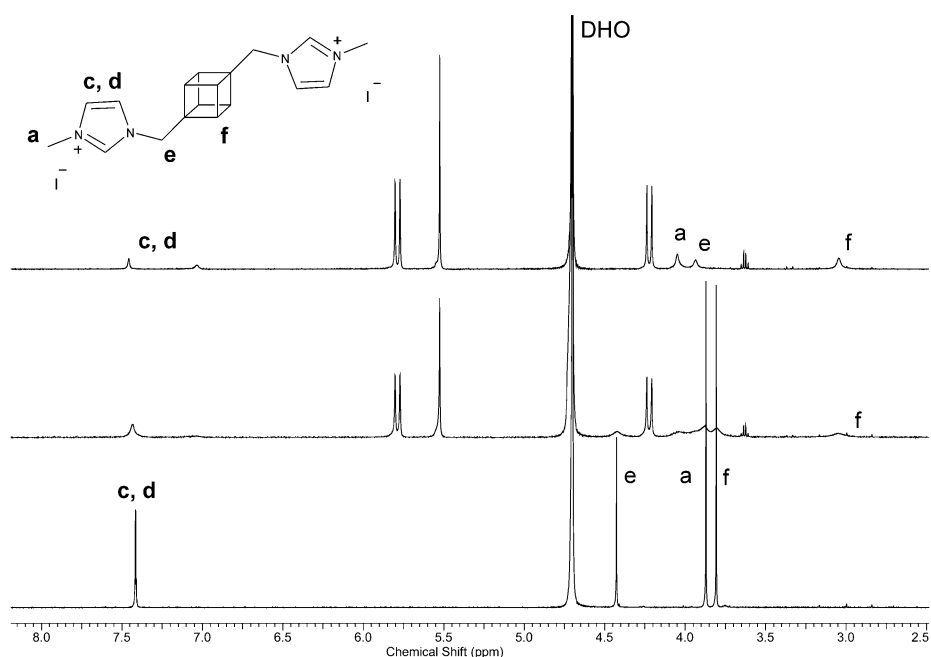
Vznik komplexů ligandu **9** s CB[7] a CB[8] byl rovněž potvrzen pomocí ¹H NMR spektroskopie. Na **Obrázku 30** a **31** jsou znázorněny NMR titrace s CB[7] a CB[8]. Signály jsou přiřazeny k atomům vodíků ligandu s tím, že zatím nebyly blíže určeny signály c a d. Neoznačené signály odpovídají atomům vodíku hostitelské molekuly. V obou případech lze pozorovat po přidání 0,5 molárního ekvivalentu hostitelské molekuly novou sadu signálů odpovídající komplexované molekule ligandu. Zatímco atomy vodíků z centrálního kubenového skeletu a methylenových můstků se nachází při vyšším poli (příslušné H-atomy

jsou zastíněné), signály terminálních methylů jsou posunuty k nižšímu poli a odpovídající atomy jsou tedy odstíněné. Z těchto posunů signálů lze usuzovat, že se 1,4-disubstituovaný kuban inkluduje do kavity hostitele a methylové skupiny se nacházejí v blízkosti karbonylových portálů.

Byla rovněž provedena titrace s CB[6], nicméně nebyl pozorován žádný posun signálů a z toho lze usoudit, že komplex **9**@CB[6] za uvedených podmínek nevzniká. Dále byly provedeny NMR titrace s α -, β -, γ -CD. V případě β -CD byl pozorován velmi malý posun signálu kubanových vodíkových atomů, nicméně získaná data neumožnila vypočítat hodnotu K . Protože však k interakci zřejmě dochází, lze odhadnout velikost $K < 10^2 \text{ M}^{-1}$, s α - a γ -CD nebyla detekována žádná interakce.



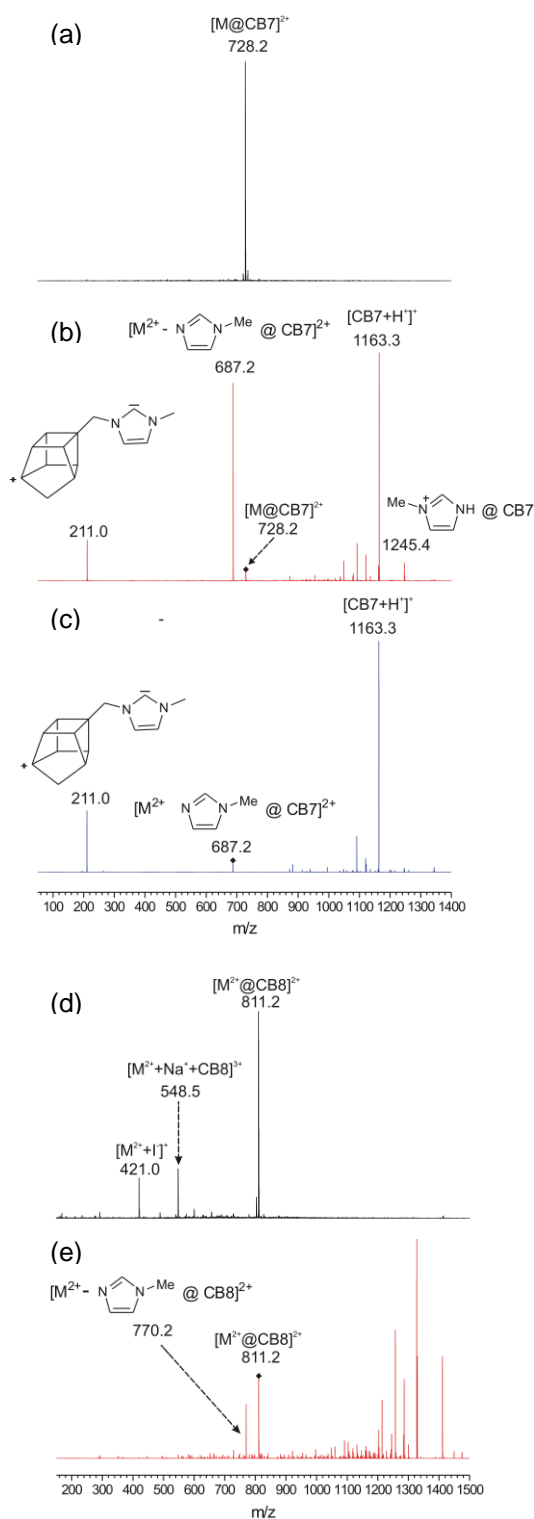
Obrázek 30: NMR titrace ligandu **9** pomocí CB[7]



Obrázek 31: NMR titrace ligandu (**9**) pomocí CB[7]

Poslední metoda použitá ke studiu komplexů ligandu **9** byla hmotnostní spektrometrie. Na **Obrázku 28** jsou zobrazena ESI-MS spektra prvního a druhého řádu směsi ligandu **9** s CB[7] a CB[8]; ve spektru MS^1 (a) je přítomen signál odpovídající komplexu dikationtu ligandu **9** s CB[7]. Ionty s hmotností 728,2 m/z byly zachyceny v iontové pasti a byla zkoumána jejich další fragmentace. Jak lze vidět ve spektru MS^2 (b) a MS^3 (c) hlavní fragmentační kanál zahrnuje nejprve rozpad ligandu uvnitř kavity CB[7] za vzniku fragmentu m/z 687 a následnou disociaci na CB[7]+H⁺ a deprotonovaný zbytek ligandu m/z 211. Část **Obrázku 28** (d) představuje spektrum prvního řádu směsi ligandu **9** s CB[8], ve kterém je přítomen signál m/z 811,2, který odpovídá komplexu **9**@CB[8]. Signál m/z 548,5 odpovídající agregátu **9**@CB[8] se sodným kationtem.

Signály odpovídající očekávaným komplexům ligandu **9** s β -CD ani s CB[6] nebyly ve spektrech příslušných směsí pozorovány.



Obrázek 32:ESI-MS spektrum směsi ligandu 9

s CB[7]: MS¹ (a), MS² (b) a MS³ (c) a spektrum směsi ligandu 9 s CB[8]: MS¹ (d) a MS² (e).

20 DALŠÍ CÍLE PRÁCE

Pomocí analýz ESI-MS, ITC a NMR bylo zjištěno, že ligand **9** tvoří komplexy s CB[7] a CB[8], zatímco komplexy s α -, β -, γ -CD a CB[6] nebyly pozorovány. Naměřené asociační konstanty **9** s CB[7] a CB[8] byly nižší, než se původně očekávalo. Z těchto důvodů bude v budoucnosti věnována pozornost přípravě ligandů s jinou strukturou kationtového motivu, případně s delším řetězcem mezi kubanem a imidazoliiovými kruhy. Nové ligandy na bázi kubanu lze připravit například podle **Schématu 27**, kde je objemné imidazolium nahrazeno amoniem. Rotace objemných substituentů kolem jednoduché vazby totiž může bránit vzniku inkluzního komplexu. Druhá možnost (viz **Schéma 28**) je prodloužení můstku mezi kubanem a kladně nabitou částí molekuly o jednu $-\text{CH}_2-$ skupinu. Tím může být kladný náboj ligandu lépe umístěn do blízkosti karbonylových portálů a afinita hostitelské molekuly k ligandu může vrůst.

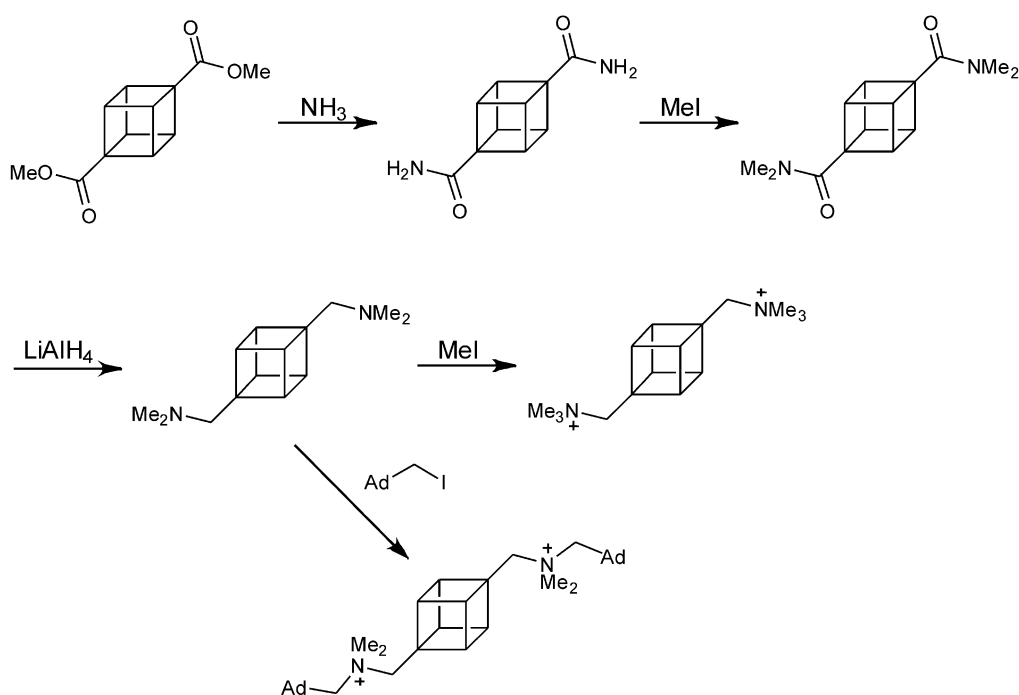


Schéma 27: Návrh syntézy vedoucí k novým supramolekulárním kubanovým ligandům I

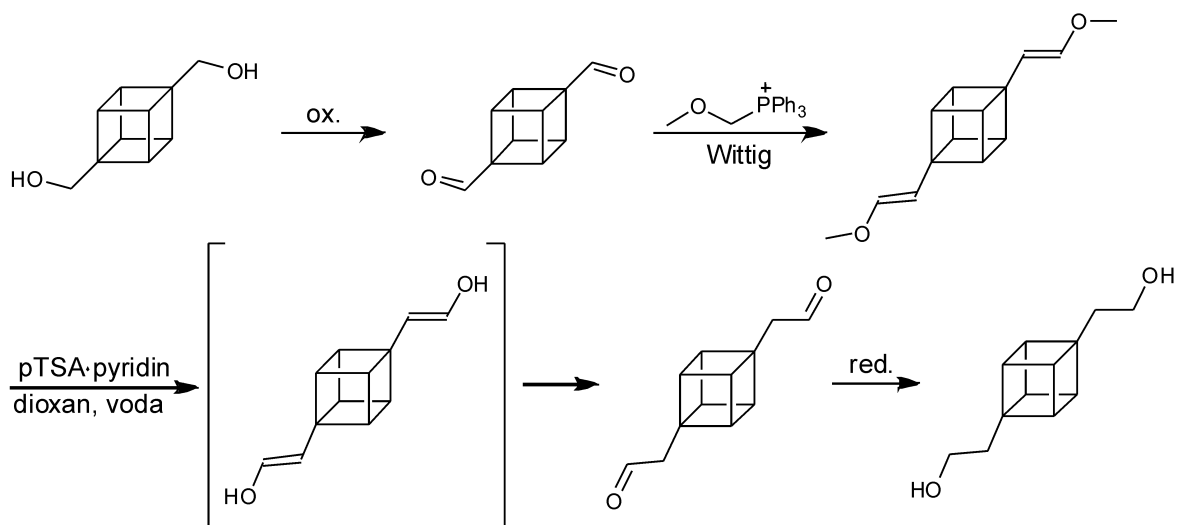


Schéma 28: Návrh syntézy vedoucí k novým supramolekulárním kubanovým ligandům II

SHRNUTÍ A ZÁVĚR

Cílem této práce byla příprava 1,4-disubstituovaného derivátu kubanu vhodného pro následnou syntézu dikationtových hostů. Syntetická cesta vedoucí k již popsanému bis-1,4-(brommethyl)kubanu vyžadovala řadu modifikací a optimalizací, které jsou popsány v diskuzní části. Devíti stupňovou syntézou byl připraven bisimidazoliový ligand na bázi kubanu **9**. Následoval průzkum supramolekulárního chování tohoto ligandu s hostitelskými molekulami α -, β - a γ -CD a CB[6], CB[7] a CB[8] pomocí analýzy ESI-MS, NMR a ITC dat. Na základě výsledků těchto analýz bylo zjištěno, že látka **9** tvoří pouze velmi málo stabilní komplex s β -CD s asociační konstantou $K < 10^2 \text{ M}^{-1}$. Komplexy ligandu s α - a γ -CD nebyly detekovány žádnou z použitých metod. S CB[7] a CB[8] tvoří ligand inkluzní komplexy se stechiometrií 1:1 a asociačními konstantami $K_{\text{CB7}} = 4,89 \times 10^{11} \text{ M}^{-1}$ a $K_{\text{CB8}} = 1,58 \times 10^9 \text{ M}^{-1}$, zatímco komplex s CB[6] nebyl detekován. Dále byly navrženy postupy vedoucí k novým ligandům na bázi kubanu s méně objemným kationtovým motivem nebo s prodlouženým spojovacím můstkem mezi kubanovým skeletem a kationtovou částí.

SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK

Ad	adamantan
CB[n]	kukurbit[n]uril
CD	cyklodextrin
CG-MS	plynová chromatografie s hmotnostní spektrometrií
CL-20	2,4,6,8,10,12-hexanitro-2,4,6,8,10,12-hexaazaisowurtzitan
CT	charge transfer
DIPAD	diisopropylazodikarboxylát
DMF	dimethylformamid
DMSO	dimethylsulfoxid
DNA	deoxyribonukleotidová kyselina
DSC	diferenční kompenzační kalorimetrie
EI-MS	hmotnostní spektrometrie s elektronovou ionizací
ESI-MS	hmotnostní spektrometrie s ionizací pomocí elektrospreje
HP- β -CD	2-hydroxypropyl- β -cyklodextrin
IČ	infračervená spektroskopie
IM	imidazol
ITC	isotermální titrační kalorimetrie
LDH	podvojně vrstevnaté hydroxidy
MALDI	ionizace laserem za účasti matrice
NMR	nukleární magnetická rezonance
ONC	oktanitrokuban
pTSA-pyridin	paratoluensulfonát pyridinia
RM- β -CD	randomly-methylated- β -cyklodextrin
RTG	rentgenová

SBE- β -CD	sulfobutylether- β -cyklodextrin
TEA	triethylamin
THF	tetrahydrofuran
TLC	tenkovrstvá chromatografie
TNT	trinitrotoluen
XRD	rentgenová difrakce

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1: Nejběžnější přírodní cyklodextriny	14
Obrázek 2: Schematické znázornění tvaru CD ¹¹	16
Obrázek 3: Židličková konformace základní jednotky CD	18
Obrázek 4: RTG struktury CB[n] (n=5–8) ²²	20
Obrázek 5: Příklad CT komplexu v CB[8]	23
Obrázek 6: Příklad kinetické versus termodynamické sebeskladby ³⁷	25
Obrázek 7: Schematické znázornění struktury CD a CB ²³	25
Obrázek 8: Nezávislý chemický posun signálů jader β-CD, CB[6] a CB[7] na řezu procházejícím středem makrocyklu	27
Obrázek 9: Schematické znázornění vzniku inkluzního komplexu	28
Obrázek 10: Ligand obsahující adamantyl a ferrocenyl	33
Obrázek 11: Deriváty bissimidazoliových solí pro supramolekulární komplexy I	34
Obrázek 12: Deriváty bisimidazoliových solí pro supramolekulární komplexy II	34
Obrázek 13: Geometrické parametry (Å, °) získané RTG difrakční analýzou monokrystalu	37
Obrázek 14: Struktura TNT, CL-20 a ONC	38
Obrázek 15: 2D a 3D diagonální pohled na kuban (vlevo) a benzen (vpravo) ⁶⁵	38
Obrázek 16: Látky používané ve farmacii a zemědělství a jejich kubanové analogy	39
Obrázek 17: Příklady připravených polymerů obsahujících kubanový skelet	40
Obrázek 18: Hostitel-host interakce β-CD modifikovaného kubanovým skeletem	41
Obrázek 19: Záznam bromace a Dielsova–Alderova cykloadice z plynového chromatografu	64
Obrázek 20: ORTEP diagram <i>endo</i> -1,4-dibromtricyklo[5.2.1.0 ^{2,6}]deka-3,8-dien- 5,10-dionu	66
Obrázek 21: ORTEP diagram sloučeniny 11 . Struktura má krystalograficky vnucenou dvojčetnou osu symetrie	69
Obrázek 22: ORTEP diagram dimethyl-kuban-1,4-dikarboxylátu	70
Obrázek 23: ORTEP diagram 4-hydroxymethylkuban-1-ylmethanolu	71
Obrázek 24: Uspořádání 4-hydroxymethylkuban-1-ylmethanolu v základní stavební jednotce	72
Obrázek 25: Hmotnostní spektrum z EI-MS analýzy látky 8	76

Obrázek 26: ^1H NMR (500 MHz; DMSO; 303,15 K) spektrum bis-1,4-(imidazol-1-ylmethyl)kubanu.....	77
Obrázek 27: ESI-MS spektrum prvního řádu ligandu 9	82
Obrázek 28: Fragmentace ligandu 9 na základě analýzy ESI-MS	82
Obrázek 29: Výsledky ITC měření pro ligand 9 s CB[7] (vlevo) a CB[8] (vpravo) v destilované vodě při teplotě 303,15 K.....	84
Obrázek 30: NMR titrace ligandu 9 pomocí CB[7]	85
Obrázek 31: NMR titrace ligandu (9) pomocí CB[7].....	86
Obrázek 32: ESI-MS spektrum směsi ligandu 9 s CB[7]: MS^1 (a), MS^2 (b) a MS^3 (c) a spektrum směsi ligandu 9 s CB[8]: MS^1 (d) a MS^2 (e).	87

SEZNAM TABULEK

Tabulka 1: Vybrané fyzikální vlastnosti a molekulové rozměry CD ⁸	16
Tabulka 2: Rozměry homologů CB[n] (n=5, 6, 7 a 8) ²²	22
Tabulka 3: Možnosti a omezení vybraných metod.....	26
Tabulka 4: Asociační konstanty derivátů ferrocenu a CB[7] v H ₂ O při teplotě 298,15 K	29
Tabulka 5: Asociační konstanty derivátů bicyklo[2.2.2]oktanu a CB[7] v H ₂ O při teplotě 298,15 K	30
Tabulka 6: Asociační konstanty derivátů adamantanu a CB[7] v H ₂ O při teplotě 298,15 K	31
Tabulka 7: Asociační konstanty derivátů diamantanu a CB[7] v H ₂ O při teplotě 298,15 K ⁴⁷	32
Tabulka 8: Vybrané vlastnosti TNT, CL-20 a ONC ⁶⁴	38
Tabulka 10: Termodynamická data komplexace ligandu 9 při teplotě 303,15 K	84

SEZNAM SCHÉMÁT

Schéma 1: Syntéza CB[<i>n</i>]	21
Schéma 2: Syntéza ferrocenu	29
Schéma 3: Syntéza 1,4-disubstituovaného bicyklo[2.2.2]oktanu	30
Schéma 4: Syntéza adamananu	31
Schéma 5: Syntéza diamantanu.....	32
Schéma 6: Syntéza kubanu Phillipem E. Eatonem a Thomasem W. Colem	35
Schéma 7: Syntéza kubanu N. B. Chapmanem, J. M. Keyem a K. J. Toynem.....	36
Schéma 8: Syntéza kubanu J. Barborakem, L. Wattsem a R. Pettitem.....	36
Schéma 9: Syntéza 1,4-disubstituovaného kubanového ligandu	61
Schéma 10: Syntéza 1,4-dioxaspiro[4.4]nonanu.....	62
Schéma 11: Syntéza <i>endo</i> -1,4-dibromtricyklo[5.5.1.0 ^{2,6}]deka-3,8-dien-5,10-dionbisethylenketalu.....	63
Schéma 12: Syntéza <i>endo</i> -1,4-dibromtricyklo[5.2.1.0 ^{2,6}]deka-3,8-dien-5,10-dionu	65
Schéma 13: Syntéza kuban-1,4-dikarboxylové kyseliny	67
Schéma 14: Mechanismus syntézy kuban-1,4-dikarboxylové kyseliny	68
Schéma 15: Syntéza dimethyl-kuban-1,4-dikarboxylátu	69
Schéma 16: Syntéza 4-hydroxymethylkuban-1-ylmethanolu	70
Schéma 17: Syntéza bis-1,4-(brommethyl)kubanu	72
Schéma 18: Syntéza 4-(acetoxymethyl)kuban-1-ylmethyl-acetátu	74
Schéma 19: Možné přístupy k syntéze bisimidazoliových solí z prekursoru 7	75
Schéma 20: Syntéza bis-1,4-(imidazol-1-ylmethyl)kubanu I	76
Schéma 21: Syntéza bis-1,4-(imidazol-1-ylmethyl)kubanu II.....	78
Schéma 22: Alternativní možnost přípravy látky 8	79
Schéma 23: Mitsunobova reakce imidazolu s alkoholem	79
Schéma 24: Alternativní cesta syntézy s využitím tetrafluoroborátových solí.....	80
Schéma 25: Příprava tetrafluoroborátových solí.....	80
Schéma 26: Syntéza bis-1,4-[(3-methyl-1-imidazolo)methyl]kuban diiodidu	81
Schéma 27: Návrh syntézy vedoucí k novým supramolekulárním kubanovým ligandům I.....	88
Schéma 28: Návrh syntézy vedoucí k novým supramolekulárním kubanovým ligandům II	89

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- ¹ Lehn, J.-M. *Supramolecular Chemistry*; Anton, U., Ed. VCH Weinheim **1995**; 1–9.
- ² Stibor, I. *Chem. Listy* **2009**, *103*, 260–265.
- ³ Kolář, M. H. *Vesmír* **2014**, *93*, 569–570.
- ⁴ Valente, A. J. M.; Carvalho, R. A.; Sördeman, O.; *Langmuir* **2015**, *31*, 6314–6320.
- ⁵ Villiers A. *Compt. Rendu* **1891**, 546.
- ⁶ Villiers A. *Compt. Rendu* **1891**, 470–471.
- ⁷ Schardinger, F. Z. *Unters. Nahr. Genussm.* **1903**, *6*, 865.
- ⁸ Crini, G.; *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 10940–10975.
- ⁹ Freudenberg, K.; Meyer-Delius, M. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1938**, *71*, 1596.
- ¹⁰ Hybl, A.; Rundle, R. E.; Williams, D. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 2779–2788.
- ¹¹ Saenger, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 344.
- ¹² Harada Group [cit. 2016-5-8] Dostupné z WWW <<https://www.chem.sci.osaka-u.ac.jp/lab/harada/eng/eng/research/01.html>>
- ¹³ Tabushi, *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 66.
- ¹⁴ Valle, E. M. M. *Process Biochemistry* **2004**, *39*, 1033–1046.
- ¹⁵ Michels, J. J.; Baars, M. W. P. L, Meijer, E. W.; Huskens, J.; Reinhoudt, D. N. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **2000**, *2*, 1914–1918.
- ¹⁶ Khan, A. B.; Forgo, P.; Stine, K. J.; D'Souza V. T. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1977–1996.
- ¹⁷ Saenger, W.; Noltemeyer, M.; Manor, P. C.; Hingerty, B.; Klar, B. *Bioorg. Chem.* **1976**, *5*, 187.
- ¹⁸ Tian, S.; Zhu, H.; Forgo, P.; D'Souza V. T. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2624–2630.
- ¹⁹ Jindřich, J.; Tišlerová, I. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9054–9055.
- ²⁰ Kublik, H.; Bock, T. K.; Schreier, H.; Müller, B. W. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **1996**, *42*, 320–324.
- ²¹ van Dorne, H. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **1993**, *39*, 133–139.
- ²² Das, S. K.; Rajabalaya, R.; David, S.; Gani, N.; Khanam, J.; Nanda, A. *RJPBCS* **2013**, *4*, 1694–1720.
- ²³ Lee, J. W.; Samal, S.; Selvapalam, N.; Kim, H.-J.; Kim, K. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 621–630.
- ²⁴ Behrend, R.; Meyer, E.; Rusche, F. *Liebigs Ann. Chem.* **1905**, *339*, 1–40.

- ²⁵ W. A. Freeman, W. L. Mock, N. Y. Shih *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 7367–7368.
- ²⁶ Kim, J.; Jung, I.-S.; Kim, S.-Y.; Lee, E.; Kang, J.-K.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K.; Kim, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 540.
- ²⁷ Isaacs, L.; Park, S.-K.; Liu, S.; Ko, Y. H.; Selvapalam, N.; Kim, Y.; Kim, H.; Zavalij, P. Y. Kim, G.-H.; Lee, H.-S.; Kim, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1800–18001.
- ²⁸ Cheng, X.-J.; Liang, L.-L.; Chen, K.; Ji, N.-N.; Xiao, X.; Zhang, J.-X.; Zhang, Y.-Q.; Xue, S.-F.; Zhu, Q.-J.; Ni, X.-L.; Zhu, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7252–7255.
- ²⁹ Day, A.; Arnold, A. P.; Blanch, R. J.; Snushall, B. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8094–8100.
- ³⁰ Barrow, J. S.; Kasera, S.; Rowland, M. J.; del Barrio, J.; Scherman, O. A. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 12320–12406.
- ³¹ Jon, S. Y.; Selvapalam, N.; Oh, D. H.; Kang, J.-K.; Kim, S.-Y.; Jeon, Y. J.; Lee, J. W.; Kim, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10186–10187.
- ³² Cao, L.; Isaacs, L. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3072–3075.
- ³³ Zhao, N.; Lloyd, G. O.; Scherman, O. A. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 3070–3072.
- ³⁴ Wittenberg, J. B.; Zavalij, P. Y.; Isaacs, L. *Angewandte Chemie – International Edition* **2013**, *52*, 3690–3694.
- ³⁵ Gilberg, L.; Khan, M. S. A.; Enderesova, M.; Sindelar, V. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2446–2449.
- ³⁶ Burnett, C. A.; Lagona, J.; Wu, A.; Shaw, J. A.; Coady, D.; Fettinger, J. C.; Day, A. I.; Isaacs, L. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 1961–1970.
- ³⁷ Walker, S.; Oun, R.; McInnes, F. J.; Wheate, N. J. *Israel Journal of Chemistry* **2011**, *51*, 616–624.
- ³⁸ Mukhopadhyay, P.; Zavalij, P. Y.; Isaacs, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14093–14102.
- ³⁹ Shetty, D.; Khedkar, J. K.; Park, K. M.; Kim, K. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 8747–8761.
- ⁴⁰ Gomez, M. E.; Kaifer, A. *Journal of Chemical Education*, **1992**, *69*, 502–505.
- ⁴¹ Hedges, A. R. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 2035–2044.
- ⁴² Branná, P.; Černochová, J.; Rouchal, M.; Kulhánek, P.; Babinkský, M.; Marek, R.; Nečas, M.; Kuřitka, I.; Vícha, R. *Chem. Eur. J.* **2016**, odesláno do redakce.
- ⁴³ Štěpnička, P. *Chem. Listy* **2008**, *102*, 791–794.
- ⁴⁴ Harada, A. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 456–464.
- ⁴⁵ Arrayás, R. G.; Adrio, J.; Carratero, J. C. *Agnew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7674–7715.
- ⁴⁶ Štěpnička, P. *Chem. Listy* **2008**, *102*, 791–794.

- ⁴⁷ Jeon, W. S.; Moon, K.; Park, S. H.; Chun, H.; Ko, Y. H.; Lee, J. Y.; Lee, E. S.; Samal, S.; Selvapalam, N.; Rekharsky, M. V.; Sindelar, V.; Sobransingh, D.; Inoue, Y.; Kaifer, A. E.; Kim, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12984–12989.
- ⁴⁸ Rekharsky, M. V.; Mori, T.; Yang, Ch.; Ko, Y. H.; Selvapalam, N.; Kim, H.; Sobransingh, D.; Kaifer, E. A.; Liu, S.; Isaacs, L.; Chen, W.; Moghaddam, S.; Gilson, M. K.; Kim, K.; Inoue, Y. *PNAS* **2007**, *104*, 20737–20742.
- ⁴⁹ Greengard, *Org. Synth.* **1932**, *12*, 26.
- ⁵⁰ Moghaddam, S.; Yang, Ch.; Rekharsky, M.; Ko, Y. H.; Kim, K.; Inoue, Y.; Gilson, M. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 3570–3581.
- ⁵¹ Hu, L.-H.; Sim, K.-Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7999–8002.
- ⁵² Vícha, R.; Potáček, M. *Chem. Listy* **2004**, *98*, 68–74.
- ⁵³ Gund, T. M.; Osawa, E.; Williams, V. Z.; Schleyer, P. V. R. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 2979–2987.
- ⁵⁴ Cao, L.; Šekutor, M.; Zavalij, P. Y.; Mlinarić-Majerski, K.; Glaser, R.; Isaacs, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 988–993.
- ⁵⁵ Assaf, K. I.; Nau, W. M. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 394–418.
- ⁵⁶ Connors, K. A.; Pendergast, D. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 7607–7614.
- ⁵⁷ Tootoonchi, M. H.; Yi, S.; Kaifer, A. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 10804–10809.
- ⁵⁸ Černochová, J.; Branná, P.; Rouchal, M.; Kulhánek, P.; Kuřitka, I.; Vícha, R. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 13633–13637.
- ⁵⁹ Branná, P.; Rouchal, M.; Prucková, Z.; Dastychová, L.; Lenobel, R.; Pospíšil, T.; Maláč, K.; Vícha, R. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 11712–11718.
- ⁶⁰ Eaton, P. E.; Cole, T. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 3157–3158.
- ⁶¹ Chapman, N. B.; Key, J. M.; Toyne, K. J. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 3860–3867.
- ⁶² Barborak, J. C.; Watts, L.; Pettit, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 1328–1329.
- ⁶³ Eaton, P. E.; Zhang, M.-X. *Propellants, Explosives, Pyrotechnics* **2002**, *27*, 1–6.
- ⁶⁴ Fleischer, E. B. *Communications to the Editor* **1964**, *86*, 3889–3890.
- ⁶⁵ Applications for cubane [cit. 2016-5-8] Dostupné z WWW <<http://www.chm.bris.ac.uk/webprojects2004/hook/applications/index.html>>
- ⁶⁶ Chalmers, B. A.; Xing, H.; Houston, S.; Clark, Ch.; Ghassabian, S.; Kuo, A.; Cao B.; Reitsma, A.; Murray, C.-E. P.; Stok, J. E.; Boyle, G. M.; Pierce, C. J.; Littler, S. W.; Winkler, D. A.; Bernhardt, P. V.; Passay, C.; De Voss, J. J.; McCarthy, J.; Parsons, P. G.;

- Walter, G. H.; Smith, M. T.; Cooper, H. M.; Nilsson, S. K.; Tsanaktsidis, J.; Savage, G. P.; Williams, C. M. *Agnew. Chem.* **2016**, *128*, 3644–3649.
- ⁶⁷ Rad, F. A.; Rezvani, Z. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 67384–67393.
- ⁶⁸ Jakubíková, B.; Kovanda, F. *Chem. Listy* **2010**, *104*, 906–912.
- ⁶⁹ Biegasiewicz, K. F.; Griffiths, J. R.; Savage, G. P.; Tsanaktsidis, J., Priefer, R. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 6719–6745.
- ⁷⁰ Bliese, M; Tsanaktsidis *Aust. J. Chem.* **1997**, *50*, 189–192.
- ⁷¹ Ingalbse, M. L.; St. Denis, J. D.; Gleason, J. L. *Synthesis* **2010**, *1*, 98–102.
- ⁷² Eaton, P. E.; Yip, Y. Ch. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7692–7697.
- ⁷³ Bhagwat, S. S.; Gude, C. *Tetrahedron Letters* **1994**; *35*; 1847–1850.
- ⁷⁴ Petit, S.; Azzous, R.; Fruit, C.; Bischoff, L.; Marsais, F. *Tetrahedron Letters* **2008**, *49*, 3663–3665.