

# Syntéza nového tritopického ligandu na bázi 1-fenyladamantanu

Bc. Petr Janovský

---

Diplomová práce  
2019



Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně  
Fakulta technologická

---

Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně

Fakulta technologická

Ústav chemie

akademický rok: 2018/2019

## ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: Bc. Petr Janovský  
Osobní číslo: T17252  
Studijní program: N2901 Chemie a technologie potravin  
Studijní obor: Chemie potravin a bioaktivních látek  
Forma studia: prezenční

Téma práce: Syntéza nového tritopického ligandu na bázi 1-fenyladamantanu

Zásady pro vypracování:

### I. Teoretická část

1. Průzkum odborné literatury a návrh vhodné syntetické strategie vedoucí k titulní sloučenině
2. Zpracování literární rešerše se zaměřením na možnosti syntézy a supramolekulární chování tritopických ligandů

### II. Praktická část

1. Ověření proveditelnosti navrhovaného postupu
2. Příprava uvažovaného ligandu v množství nezbytně nutném pro supramolekulární studie
3. Studium supramolekulárního chování ligandu s makrocycly na bázi cyklodextrinů a cucurbiturilů

Rozsah diplomové práce:

Rozsah příloh:

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

Seznam odborné literatury:

1. DODZIUK, H.: Cyclodextrins and Their Complexes. Weingem: WILEY-VCH Verlag GmbH & Co., 2006. ISBN 3-527-31280-3.
2. SCHALLEY, CH. A.: Analytical Methods in Supramolecular Chemistry. Weingem: WILEY-VCH Verlag GmbH & Co., 2007. ISBN 9783527315055.
3. HAN, Z., ZHOU, Q., LI, Y.: Self-assembled (pseudo)rotaxane and polyrotaxane through host-guest chemistry based on the cucurbituril family. Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry 2018, 92, 81-101.
4. BIEDERMANN, F., SCHNEIDER, H.-J.: Experimental Binding Energies in Supramolecular Complexes. Chem. Rev. 2016, 116, 5216-5300.

Vedoucí diplomové práce: **Ing. Michal Rouchal, Ph.D.**  
Ústav chemie

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

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

Ve Zlíně dne 28. února 2019

L.S.

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

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

Příjmení a jméno: .....

Obor: .....

## PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že

- beru na vědomí, že odevzdáním diplomové/bakalářské práce souhlasím se zveřejněním své práce podle zákona č. 111/1998 Sb. o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších právních předpisů, bez ohledu na výsledek obhajoby <sup>1)</sup>;
- 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 <sup>2)</sup>;
- beru na vědomí, že podle § 60 <sup>3)</sup> 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 <sup>3)</sup> 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 .....

.....

---

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

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

(2) Disertační, diplomové, bakalářské a rigorózní práce odevzdané uchazečem k obhajobě musí být též nejméně pět pracovních dnů před konáním obhajoby zveřejněny k 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.

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

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

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

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

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

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

## **ABSTRAKT**

Primárním cílem předložené diplomové práce bylo navrhnout postup přípravy tritopického ligandu na bázi 1-fenyladamantanu a následně provést jeho syntézu. Sloučeniny obsahující adamantanový skelet jsou využívány jako ligandy v supramolekulárních systémech typu hostitel-host, v nichž jako hostitelé zpravidla vystupují cyklodextriny a/nebo cucurbit[n]urily. Připravený tritopický ligand obsahuje v terminálních pozicích dva 1-fenyladamantanový motivy vzájemně spojené, přes sekundární aminoskupinu hexylovým linkerem. Tento flexibilní „střed“ molekuly umožňuje jistou rotaci a pohyb obou „ramen“ obsahující vazebná místa. V budoucnu budou prozkoumány supramolekulární vlastnosti připraveného ligandu při tvorbě komplexů typu hostitel-host s cyklodextriny a cucurbit[n]urily.

Klíčová slova: adamantan, tritopický ligand, syntéza, supramolekulární chemie, cyklodextrin, cucurbit[n]uril, metody strukturní analýzy

## **ABSTRACT**

The aim of this thesis was to propose the synthetic procedure leading to tritopic ligand based on 1-phenyladamantane and then synthesize this compound. Ligands bearing adamantane moiety can be used in supramolecular systems as guests capable to form a stable complexes with cyclodextrins and/or cucurbit[n]urils. Prepared tritopic ligand contains two 1-phenyladamantane motives in its terminal position which are connected together via secondary amine groups with hexyl linker. This flexible centerpiece of the molecule allows some sort of rotation and movement of both „arms“ with binding site. Further work will be focused on study of supramolecular properties of prepared ligand, especially the capability of formation host-guest complexes with cyclodextrins and cucurbit[n]urils.

Keywords: adamantane, tritopic ligand, synthesis, supramolecular chemistry, cyclodextrin, cucurbit[n]uril, spectral methods

Rád bych poděkoval svému vedoucímu Ing. Michalu Rouchalovi Ph.D. za vedení práce, cenné rady, příjemnou spolupráci a neskutečný smysl pro humor. Dále děkuji Ing. Hedě Surmové za to, že vždy dokázala pomoci a poradit nejen při práci v laboratoři a doc. Mgr. Robertu Víchovi Ph.D. za rady a měření NMR. Děkuji také celému našemu kolektivu za pomoc, podporu a neuvěřitelné pracovní prostředí (především Simonce, Anetce a Tereze). Děkuji své partnerce za trpělivost, neutuchající podporu a vlídná slova nejen v těžkých chvílích. V neposlední řadě bych rád poděkoval celému Ústavu chemie.

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

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

# OBSAH

<b>ÚVOD</b> .....	<b>10</b>
<b>I TEORETICKÁ ČÁST</b> .....	<b>11</b>
<b>1 SUPRAMOLEKULÁRNÍ CHEMIE</b> .....	<b>12</b>
1.1 NEKOVALETNÍ INTERAKCE .....	13
1.1.1 Iontové a dipólové interakce .....	14
1.1.2 Vodíkové vazby .....	15
1.1.3 $\pi$ – $\pi$ interakce .....	16
1.1.4 Kation– $\pi$ interakce .....	17
1.1.5 Van der Waalsovi síly .....	18
1.1.6 Hydrofobní efekt .....	18
1.2 HOSTITEL-HOST CHEMIE.....	19
1.2.1 Makrocyclické sloučeniny .....	20
1.2.2 Studium hostitel-host komplexů pomocí analytických metod .....	28
<b>2 TRITOPICKÉ LIGANDY</b> .....	<b>32</b>
2.1 LINEÁRNÍ TRITOPICKÉ LIGANDY .....	32
2.2 HVĚZDICOVÉ TRITOPICKÉ LIGANDY .....	37
<b>II PRAKTICKÁ ČÁST</b> .....	<b>41</b>
<b>3 PŘÍSTROJE A VYBAVENÍ</b> .....	<b>42</b>
<b>4 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST</b> .....	<b>43</b>
4.1 SYNTÉZA 1-FENYLADAMANTANU.....	43
4.2 NITRACE 1-FENYLADAMANTANU .....	43
4.3 SYNTÉZA 1-ADAMANTYL-4-AMINOBEZENU .....	44
4.3.1 Metoda A: redukce 1-adamantyl-4-nitrobenzenu .....	44
4.3.2 Metoda B: syntéza <i>N</i> -(4-(1-adamantanyl)fenyl)acetamidu a jeho hydrolyza.....	45
4.4 SYNTÉZA 4-ADAMANTYL- <i>N</i> -METHYLANILINU.....	47
4.5 SYNTÉZA DICHLORIDU KYSELINY ADIPOVÉ .....	48
4.6 SYNTÉZA <i>N</i> <sup>1</sup> , <i>N</i> <sup>6</sup> -BIS(4-(1-ADAMANTYL)FENYL)AMIDU KYSELINY ADIPOVÉ .....	49
4.7 SYNTÉZA <i>N</i> <sup>1</sup> , <i>N</i> <sup>6</sup> -BIS(4-(1-ADAMANTANYL)FENYL)HEXAN-1,6-DIAMINU .....	49
<b>III VÝSLEDKY A DISKUZE</b> .....	<b>51</b>
<b>5 DISKUZE</b> .....	<b>52</b>
5.1 ÚVOD K DISKUZI.....	52
5.2 SYNTÉZA 1-FENYLADAMANTANU.....	53
5.3 SYNTÉZA 1-ADAMANTYL-4-NITROBEZENU .....	55
5.4 SYNTÉZA 1-ADAMANTYL-4-AMINOBEZENU .....	57
5.4.1 Redukce 1-adamantyl-4-nitrobenzenu .....	57
5.4.2 Syntéza <i>N</i> -(4-(1-adamantanyl)fenyl)acetamidu a jeho hydrolyza .....	59



5.5	REAKCE AMINODERIVÁTU 3 S 1,6-DIBROMHEXANEM.....	64
5.6	SYNTÉZA 4-ADAMANTYL- <i>N</i> -METHYLANILINU.....	65
5.7	REAKCE SLOUČENINY 5 S 1,6-DIBROMHEXANEM .....	67
5.8	SYNTÉZA DICHLORIDU KYSELINY ADIPOVÉ .....	69
5.9	SYNTÉZA <i>N</i> <sup>1</sup> , <i>N</i> <sup>6</sup> -BIS(4-(ADAMANTAN-1-YL)FENYL)AMIDU KYSELINY ADIPOVÉ .....	70
5.10	SYNTÉZA <i>N</i> <sup>1</sup> , <i>N</i> <sup>6</sup> -BIS(4-(ADAMANTAN-1-YL)FENYL)HEXAN-1,6-DIAMINU.....	72
5.11	VÝHLEDY DO BUDOUCNA .....	74
<b>ZÁVĚR .....</b>		<b>76</b>
<b>SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY.....</b>		<b>77</b>
<b>SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK.....</b>		<b>83</b>
<b>SEZNAM OBRÁZKŮ .....</b>		<b>84</b>
<b>SEZNAM TABULEK.....</b>		<b>86</b>

## ÚVOD

Supramolekulární chemie patří mezi mladší obory a nelze ji definovat jako čistě chemický obor. Důvodem je, že zasahuje i do dalších vědních disciplín, a to jak aplikacemi, tak jevy, na kterých staví. Nekovalentní interakce, které jsou základním kamenem hostitel-host chemie jsou naprosto nezbytné pro fungování života na zemi. Právě toto spojuje supramolekulární chemii s biologii, fyzikou, molekulární biologii a dalšími obory. Nekovalentní interakce umožňující vznik hostitel-host komplexu mají oproti kovalentním vazbám mnoho výhod (převážně nižší energetické nároky) a je možné je i do jisté míry ovlivňovat. A právě těchto jevů využívají supramolekulární katalyzátory, které je možné kontrolovat například chemickým prostředím nebo fyzikálními faktory (zářením, teplotou apod.).<sup>1,2</sup>

Adamantan je polycyklický uhlovodík přirozeně se vyskytující v ropě a zemním plynu spolu s dalšími diamantoidy. Poprvé byl izolován v roce 1933 z hodonínské ropy. Vzhledem k jeho velikosti, rigiditě a fyzikálně-chemickým vlastnostem je vhodným vazebným motivem pro tvorbu supramolekulárních komplexů s cyklodextriny (CD) a cucurbit[*n*]urily (CB).<sup>1,3</sup>

Aby bylo možné navrhnout konkrétní supramolekulární systém, je nutné studovat chování celého spektra různých ligandů s makrocyclickými sloučeninami. V této práci je popsána syntéza ligandu obsahujícího tři vazebná místa. Jedná se o derivát 1-fenyladamantanu, který je symetricky substituovaný na hexan-1,6-diamin. Právě ony adamantanové motivy v terminálních pozicích a alifatický střed molekuly jsou vazebnými místy pro makrocyclické sloučeniny (CD, CB<sub>*n*</sub>). Takto uspořádané tritopické ligandy mohou s CD a/nebo CB<sub>*n*</sub> vytvářet supramolekulární systémy, v nichž budou jednotlivé makrocycly obsazovat jimi preferovaná vazebná místa. Jak již bylo uvedeno, alifatický „střed“ molekuly umožňuje rotaci kolem jednoduché vazby. Prozkoumání vazebného chování tohoto ligandu může pomoci objasnit, zdali bude vzniklý komplex natolik stabilní, že tuto rotaci zastaví anebo naopak ohýbající se „ramena“ molekuly nedovolí „nasunutí“ makrocycly na alifatickou část molekuly.

## **I. TEORETICKÁ ČÁST**

## 1 SUPRAMOLEKULÁRNÍ CHEMIE

Supramolekulární chemie je multidisciplinární vědní obor zasahující, mimo chemie, i do fyziky a biologie. Jean-Marie Lehn tento obor definoval jako „nadmolekulární chemii“ (z angl. „chemistry beyond the molecule“). Toto označení je výstižné, a to z toho důvodu, že se supramolekulární chemie zaměřuje na syntézu a studium systémů skládajících se ze dvou a více molekul a/nebo iontů, které jsou vzájemně poutány prostřednictvím relativně slabých nekovalentních interakcí. Se supramolekulárními komplexy se lze celkem běžně setkat například v biochemii, kdy jako příklady takových systémů mohou být uvedeny nukleové kyseliny či enzymy.<sup>1,2</sup>

Studium supramolekulárních komplexů odstartovalo okolo roku 1960. Ovšem vzhledem k tomu, že supramolekulární chemie provází veškeré přírodní vědy, dá se předpokládat, že se vědci tohoto oboru dotýkali již dříve. Například již v roce 1810 Sir Humphrey Davy objevil klatrát chloru. Klatrát je molekula plynu imobilizovaná v mřížce či dutině větší molekuly a tento komplex tak lze považovat za supramolekulární systém.<sup>3</sup>

V roce 1987 byla udělena první Nobelova cena za „supramolekulární chemii“, kdy tato byla rovným dílem, tedy 1/3, sdílena třemi vědci, a sice Donaldem J. Cramem, Jean-Marie Lehmem a Charlesem J. Pedersenem. Každý z oceněných se zabýval studiem jiných typů supramolekulárních systémů, snad z toho důvodu je odůvodnění udělení Nobelovy ceny formulováno poněkud obecněji (což není nikterak neobvyklé), a sice „za vývoj a použití molekul se specifickými interakcemi a vysokou selektivitou“. Jednalo se o začátek tzv. hostitel–host chemie (z angl. host-guest chemistry, dále viz kapitola 1.2). V práci Donalda J. Crama byly použity hostitelské molekuly (crown-ethery a cryptandy) k tvorbě supramolekulárních komplexů s kationty ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Li}^+$ ) nebo k separaci enantiomerů aminokyselin.<sup>2</sup>

Druhá Nobelova cena za „supramolekulární chemii“ byla udělena v roce 2016 za „návrh a syntézu molekulárních strojů“ a i v tomto případě byla rovným dílem rozdělena mezi tři vědce. Těmi byli Jean-Pierre Sauvage (syntéza katenanů), Sir James Fraser Stoddart (syntéza rotaxanů) a Bernard L. Feringa (syntéza molekulárních strojů). Molekulární přístroje jsou komplexy na bázi rotaxanů, které dokážou konat pohyb či mechanickou práci na základě vnějších podmětů (elektrický proud, záření). V této práci byly navrhнуты a vytvořeny struktury konající pohyb podobný svalovému stahu, molekulární motory a další.<sup>4</sup>

Supramolekulární chemii lze i v roce 2019 považovat za stále relativně mladou vědní disciplínu. Přesto se již podařilo dospět k praktickým aplikacím, v nichž se principů supramolekulární chemie využívá. Jako příklad lze uvést farmacii, kdy onu aplikaci představuje cílená doprava léčiv,<sup>5-9</sup> potravinářský či kosmetický průmysl. Své uplatnění nachází supramolekulární chemie také při přípravě nových polymerů<sup>10</sup> nebo materiálů.<sup>11,12</sup> Důležitými oblastmi, v nichž se uplatňují supramolekulární komplexy, je vývoj nových katalyzátorů<sup>13-15</sup> a chemických senzorů.<sup>16,17</sup>

## 1.1 Nekovalentní interakce

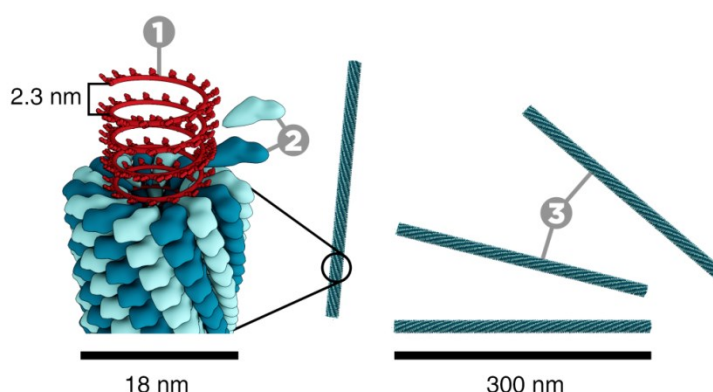
Nekovalentní interakce zahrnují spektrum přitažlivých, ale i odpudivých sil obecně slabších než jsou vazby kovalentní (Tabulka 1). Síla kovalentní vazby se pohybuje od 150 kJ·mol<sup>-1</sup> (vazba I—I) až k hodnotám 1000 kJ·mol<sup>-1</sup> (vazba C=O).<sup>18</sup>

Tabulka 1: Typy a síla nekovalentních interakcí

Typ interakce	Síla vazby [kJ·mol <sup>-1</sup> ]	Typ interakce	Síla vazby [kJ·mol <sup>-1</sup> ]
<b>Ion—ion</b>	200–300	Kationt— $\pi$	5–80
<b>Ion—dipól</b>	50–200	$\pi$ — $\pi$	0–50
<b>Dipól—dipól</b>	5–50	Van der Waalsovi síly	<5
<b>Vodíková vazba</b>	4–120	Hydrofobní efekt	0,1–0,2/Å <sup>2</sup>

Nekovalentní interakce se od klasické kovalentní vazby zřetelně liší. Mimo výše zmíněnou sílu těchto interakcí je zde důležitá i vzdálenost. Zatímco kovalentní vazba vzniká mezi systémy vzdálenými od sebe 2 Å a méně, nekovalentní interakce mohou existovat i na vzdálenost 10 Å (a více). Dalším důležitým rozdílem je změna elektronové hustoty. Při vzniku kovalentní vazby dochází k překrytí elektronových obalů a elektronová hustota mezi nově vázanými atomy se zvýší. U nekovalentních interakcí se elektronová hustota nemění a nedochází zde k překrytí elektronových obalů. Hnací silou vzniku komplexů pomocí nekovalentních interakcí je nižší energetický stav, z čehož plyne vyšší stabilita. Energie komplexu je tedy nižší než součet energií jednotlivých samotných systémů. Existují samozřejmě i výjimky, kdy energetický stav komplexu může být vyšší, a to v případě, že dojde k poklesu entropie. Tento jev je možné sledovat například u hydrofobního efektu.<sup>21</sup>

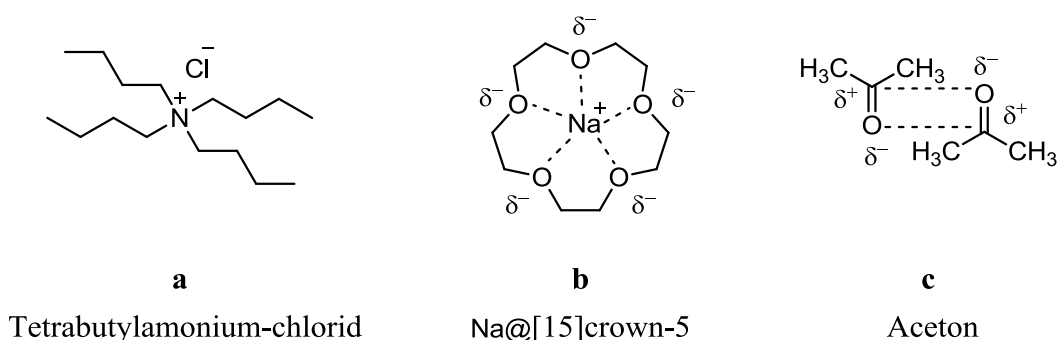
Přestože síla nekovalentních interakcí je nižší než je tomu u běžných kovalentních vazeb v organických molekulách, jejich příspěvek je například v biologických systémech nezanedbatelný.<sup>19</sup> Pravděpodobně nejvíce výmluvný příklad představuje dvoušroubovice DNA. Dva řetězce nukleových kyselin, jejichž purinové a pyrimidinové báze se přitahují právě díky vodíkovým vazbám, jsou schopny vytvořit velmi kompaktní a stabilní komplex. K tomu přispívá další typ nekovalentní interakce, a to  $\pi$ – $\pi$  interakce mezi dvěma nad sebou se nacházejícími bázemi nukleových kyselin, kteréžto jsou aromatické, čímž je tento typ nekovalentní interakce umožněn.<sup>20</sup> Nekovalentní interakce v biologických systémech jsou důležité také pro proteiny. Struktura  $\alpha$ -helixu je do značné míry ovlivněna prostřednictvím intramolekulárních vodíkových vazeb, struktura  $\beta$ -skládaného listu zase naopak díky intermolekulárním vazbám s dalším proteinem. Jiným příkladem samoskladby (z angl. self-assembly) vyskytujícím se v přírodě může být struktura viru tabákové mozaiky (Obrázek 1). Ten je tvořen 2130 proteinovými jednotkami, z nichž každá sestává ze 158 aminokyselin spirálovitě obklopující RNA obsahující 6390 nukleotidů. To všechno je sbaleno do tyčinkovitého tvaru o velikosti  $300 \times 18$  nm.<sup>1</sup>



**Obrázek 1:** RNA (1), protein (2) a virus tabákové mozaiky (3).

### 1.1.1 Iontové a dipólové interakce

Iontové a dipólové interakce je možné rozdělit do tří kategorií: ion–ion, ion–dipól, dipól–dipól. Tyto interakce jsou elektrostatického původu, což znamená, že částice nesoucí opačný se vzájemně přitahují, což lze popsat Coulombovým zákonem. Jak lze vidět v Tabulce 1, nejsilnější interakce vzniká mezi dvěma ionty, tato iontová vazba může být silnější než běžná vazba kovalentní. Ionty mají obecně vyšší hustotu náboje než dipóly. Patří mezi elektrostatické interakce a přitažlivá síla vzniká v důsledku přítomnosti nabitých částic nesoucích permanentně opačný náboj.<sup>3</sup>



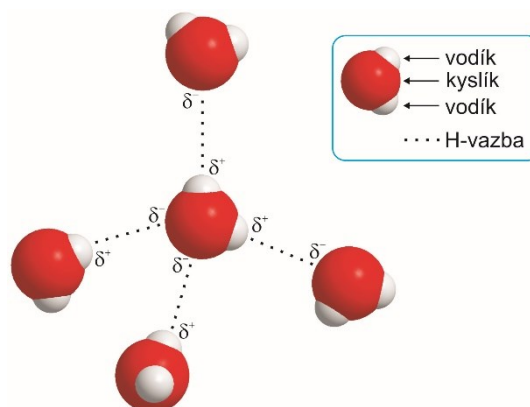
**Obrázek 2:** Příklady iontových a dipólových interakcí

a) ion-ion, b) ion-dipól, c) dipól-dipól

### 1.1.2 Vodíkové vazby

Vodíková vazba je co do výskytu pravděpodobně nejrozšířenějším typem nekovalentní interakce. Vzniká mezi atomem vodíku, který je umístěn vedle elektronegativnějšího atomu než je vodík (např. O, N, F), tedy donoru vodíkové vazby a akceptorem vodíkové vazby, což je též elektronegativní atom, který má navíc nevazebné elektronové páry (např. O, N, F), případně se může jednat o systém s elektrony v delokalizovaných (aromatických) orbitalech (např. benzen). Akceptor vodíkové vazby nemusí být jen jeden, může jich být i více.<sup>19,22</sup>

Vodíková vazba vzniká na základě přesunu náboje z nevazebného elektronového páru akceptoru (případně z  $\pi$ -molekulového orbitalu) na antivazebný orbital  $\sigma^*$  donoru. Toto zvýšení elektronové hustoty v antivazebných orbitalech způsobí prodloužení a oslabení vazby D–H. Hnací silou vzniku vodíkové vazby je tedy zvýšení dipól–dipól atrakce mezi akceptorem a donorem právě v důsledku zvýšení délky vazby D–H. Tento typ vodíkové vazby se nazývá vazba s červeným posunem, protože změna délky vazby (její prodloužení) způsobí zmenšení vazebné vibrace (posun vibrační frekvence k nižším hodnotám v infračerveném spektru). Posun v infračerveném spektru dosahuje u středně silných vodíkových vazeb o 5 až 25 % a prodloužení vazby D–H o 0,01 až 0,2 Å.<sup>19,23,24</sup>



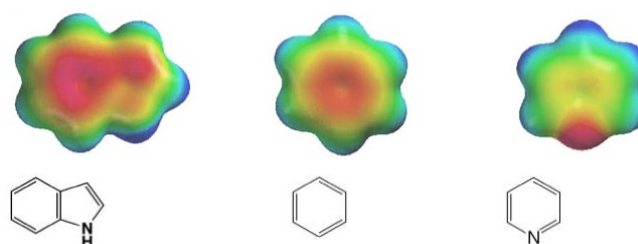
**Obrázek 3:** Vodíkové vazby mezi molekulami vody.

Jiný typ vodíkové vazby se nazývá vodíková vazba s modrým posuvem, dříve nevhodně nazývaná anti-vodíková vazba, dnes obecně známá jako nepravá vodíková vazba. Zde dochází naopak ke zkrácení délky vazby a její zesílení D–H. Tento typ vazby objasnil výzkum českého fyzikálního chemika profesora Pavla Hobzy, který jej poprvé popsal a experimentálně prokázal v publikaci z roku 1998.<sup>25</sup> Zde, oproti klasické vodíkové vazbě, nedochází k posunu elektronové hustoty do antivazebných orbitalů donoru, ale do vedlejší části molekuly, která se přímo neúčastní vzniku vodíkové vazby. To má za následek reorganizaci a výše zmíněné zkrácení vazby D–H.<sup>24,25</sup> Silná vodíková vazba s modrým posuvem vzniká například mezi trifluormethanem a methanolem ( $\text{F}_3\text{CH}\cdots\text{OHCH}_3$ ), kde byl naměřen modrý posun  $47\text{cm}^{-1}$  nebo mezi iontem  $\text{X}^-$  a  $\text{CH}_3\text{Y}$  ( $\text{X} = \text{Cl}$ ,  $\text{Y} = \text{Br}$  nebo  $\text{X}^-$ ,  $\text{Y} = \text{I}$ ) posun až  $100\text{cm}^{-1}$ .<sup>24</sup>

### 1.1.3 $\pi$ – $\pi$ interakce

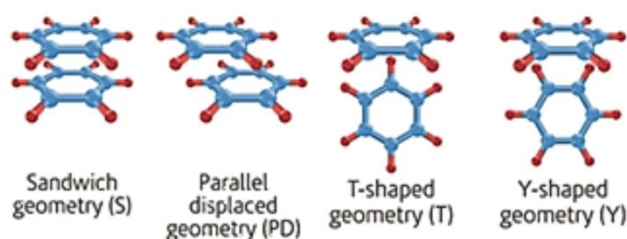
Dalším typem nekovalentních interakcí jsou  $\pi$ – $\pi$  interakce. Vyskytují se například v molekule DNA (tzv. patrové interakce DNA vznikající mezi nad sebou umístěnými dusíkatými bázemi nukleových kyselin) či v proteinech obsahujících aromatické aminokyseliny. Ke vzniku tohoto typu nekovalentní interakce dochází u aromatických systémů (převážně u aromatických uhlovodíků), heterocyklických sloučenin, ale i nearomatických látek obsahujících  $\pi$  elektrony (například ethylen). Tyto systémy obvykle obsahují delokalizované  $\pi$  elektrony, čímž se tyto látky stávají snadno polarizovatelnými. Polarizovatelnost se mění v závislosti na substituentech přítomných na aromatickém jádře.<sup>26</sup>





**Obrázek 4:** Elektronová hustota aromatických systémů.

V důsledku polarizovatelnosti a tedy nerovnoměrné elektronové hustotě, tvoří aromatické systémy dipól respektive multipól. Například benzen tvoří kvadrupól, nad a pod úrovní kruhu je elektronová hustota nejvyšší (Obrázek 4) a na „vrcholcích“ kruhu je nejnižší. Tento jev vede k elektrostatické atrakci mezi těmito systémy, podobně jako u iontových a dipólových interakcí (kapitola 1.1.1). Dochází tedy k „natáčení kruhů“ oblastmi s opačně orientovanou elektronovou hustotou k sobě. Existují tři základní geometrické motivy orientace kruhů k sobě a to offset-face-to-face (PD), edge-to-face (T a Y) a face-to-face (S). Orientace kruhů face-to-face se u dvou molekul stejné látky objevuje jen výjimečně, nejedná se o energeticky výhodný stav. Ovšem v případě dvou různých struktur, které by vykazovali opačné parciální náboje nad/pod rovinou kruhu, je tato orientace naopak velmi výhodná (například benzen—benzonitril či benzen—hexafluorbenzen).<sup>26,27</sup>



**Obrázek 5:** Možná geometrická uspořádání dvou molekul benzenu vzájemně se přitahujících pomocí  $\pi$ – $\pi$  interakce.

#### 1.1.4 Kation– $\pi$ interakce

$\pi$  systémy nemusí interagovat pouze mezi sebou, další skupinou nekovalentních interakcí jsou kation– $\pi$  interakce, v nichž je kladně nabitý ion elektrostaticky přitahován k oblasti vyšší elektronové hustoty aromatického systému (u benzenu nad/pod rovinou kruhu). K aromatickému systému jsou silně vázány převážně alkalické kovy ( $\text{Li}^+ \cdots \text{benzen} = 160 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ,  $\text{N}(\text{CH}_3)_4^+ \cdots \text{benzen} = 40 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ). I zde lze pozorovat jistý vliv substituentů na

sílu vazby. Zatímco halogeny a jiné elektronakceptorní skupiny jsou silně deaktivující,  $\text{NH}_2$  skupina má naopak pozitivní vliv na sílu vazby.<sup>28</sup>

Objevení toho jevu pomohlo k navržení syntetických receptorů a katalyzátorů. Struktury podobné crown-etherům s aromatickým systémem je možné použít jako receptory pro kationty alkalických kovů<sup>29</sup> nebo jako regioselektivní katalyzátory.<sup>30</sup>

### 1.1.5 Van der Waalsovi síly

Van der Waalsovi síly patří mezi slabší nekovalentní interakce. Dříve tento pojem zahrnoval i iontové a dipólové interakce, dnes se ovšem tyto pojmy rozlišují a Van der Waalsovi síly znamenají disperzní síly (nebo Londonovy disperzní síly).<sup>31,32</sup>

Van der Waalsovi (nebo Londonovy disperzní) síly se týkají všech molekul a ne pouze nabitých nebo permanentních dipólů. Vycházejí z teorie, že rozdělení elektronů kolem atomu nebo molekuly v čase osciluje a tyhle fluktuace tvoří elektromagnetické pole. Když se další molekula nebo atom přiblíží k tomuto elektromagnetickému poli, její oscilace se přizpůsobí částici první. Tím vznikne dočasný/indukovaný dipól a tyto částice se budou přitahovat. Tento jev nenastává jen pro pohyb elektronů v atomu nebo molekule, ale i u vibračních a rotačních dipólů, pohybu iontů v roztoku nebo pohybu elektronů v kovech. Všechny tyto pohyby se účastní Van der Waalsových sil. Záleží také na velikosti atomu a v případě molekul i na jejich tvaru (respektive ploše). Větší částice jsou snadněji polarizovatelné, tvoří silnější dipóly, a přitahují se tak silněji.<sup>31,32</sup>

Van der Waalsovi (Londonovy disperzní) síly přispívají rovněž ke skupenství látek. Například molekuly bromu  $\text{Br}_2$  a chloru  $\text{Cl}_2$  jsou podobného tvaru a jsou stejně nepolární, přesto je chlor za pokojové teploty plyný, zatímco brom kapalný. Důvodem je velikost obou látek, kdy disperzní síly mezi většími molekulami bromu jsou vyšší než u menšího chloru a jsou evidentně dost silné, aby látka byla za této teploty kapalinou. V případě dostatečného snížení teploty, do bodu, kdy disperzní síly budou větší než s teplotou snižující se kinetická energie, látka se stane pevnou.<sup>31</sup>

### 1.1.6 Hydrofobní efekt

Hydrofobní efekt je další z řady nekovalentních interakcí. Z informací uvedených v Tabulce 1 se může zdát, že je tato interakce velmi slabá, ovšem v přírodě i v supramolekulární chemii je nenahraditelná. Díky hydrofobnímu efektu je umožněno fungování membrán buněk a transport látek přes ně, formování micel, svinutí proteinů,

chromatografické dělení látek a v neposlední řadě tvorba hostitel-host komplexů (kapitola 1.2).<sup>33</sup>

Hydrofobní interakce se vyskytují pouze ve vodném prostředí a pro nepolární látky. Nepolární látky mají ve vodném prostředí tendenci se „shlukovat“, není totiž energeticky výhodné, aby byly rozptýlené a obklopené molekulami vody kvůli nepříznivé změně entropie. Stav s nižší energií je za těchto podmínek tedy takový, kdy hydrofobní molekuly jsou v kontaktu s vodou co nejméně. Další hnací silou hydrofobního efektu je tvorba vodíkových vazeb mezi molekulami vody. Molekuly vody, které jsou v kontaktu s nepolární látkou, nemohou tvořit tolik vodíkových vazeb, jako kdyby byly obklopeny pouze dalšími molekulami vody. To opět přispívá ke shlukování nepolárních látek k sobě a snížení povrchu, se kterým je nepolární látka s vodou v kontaktu.<sup>33,34,35</sup>

## 1.2 Hostitel-host chemie

Hostitel-host chemie je jednou z mnoha „oblastí“ supramolekulární chemie. Zaměřuje se především na studium tvorby a stability inkluzních komplexů. Tyto komplexy se skládají alespoň z jedné molekuly hosta a jedné molekuly hostitele, ovšem není neobvyklé, že je komplex tvořen větším počtem molekul hostitelů na jednu molekulu hosta (viz kapitola 2) a naopak.<sup>1</sup>

Hostitelské molekuly jsou povětšinou struktury obsahující kavitu (makrocyclické sloučeniny, kapitola 1.2.1), ale mohou to být i lineární molekuly (podandy), které dokážou molekulu hosta obemknout. Hostitel může mít jedno, ale i více vazebných míst (například bis-*ns*-CB10), zde se podobně jako u enzymů může projevit alosterický efekt. Aby mohla být molekula hosta inkludována uvnitř kavity hostitele, musí splňovat určité podmínky. Jedná se např. o velikost a geometrii molekuly hosta, elektronovou hustotu nebo přítomnost náboje. Obvyklé vazebné motivy představují klecové uhlovodíky (adamantan, diamantan, kuban a další), případně heterocyclické sloučeniny obsahující jeden a více atomů dusíku (např. imidazol a jeho deriváty).<sup>1,36</sup>

Hostitel-host komplexy mohou reagovat na různé vnější podmínky (pH, teplotu, UV záření). Cílem mnoha výzkumných skupin zabývajících se studiem supramolekulárních komplexů typu hostitel-host je v současné době navrhnout a syntetizovat inteligentní supramolekulární systémy, které bude možné, do jisté míry, ovládat. Využití toho principu se nabízí hlavně v lékařství a farmacii.<sup>40</sup>

S hostitel-host komplexy se lze relativně hojně setkat v živých systémech. Jedním z nejznámějších v přírodě se vyskytujících je komplex avidin-biotin. Ten stále patří mezi nejpevněji vázané komplexy, přičemž hodnota vazebné konstanty (v 0,2 M roztoku uhličitanu amonného při 25 °C) činí  $\sim 7 \cdot 10^{14} \text{ M}^{-1}$ .<sup>36</sup> V současné době se jedná o velmi dobře prostudovaný supramolekulární systém, který díky svým specifickým vlastnostem (vysoká selektivita, hodnota asociační konstanty apod.) nachází mnohostranné využití, například při imunologickém stanovení látek,<sup>37</sup> v molekulární biologii,<sup>38</sup> imobilizaci biomolekul a další.<sup>39</sup> V biologických systémech je příkladů hostitel-host komplexů bezpočet. Převážně celý enzymatický systém, protilátky imunitního systému nebo receptory nervového systému jsou plné příkladů komplexů s vysokou selektivitou a v případě enzymů s vysokou katalytickou aktivitou.<sup>15</sup> První syntetické inkluzní komplexy začaly být zkoumány kolem roku 1967, kdy byla opublikována práce o syntéze crown-etherů.<sup>41</sup>

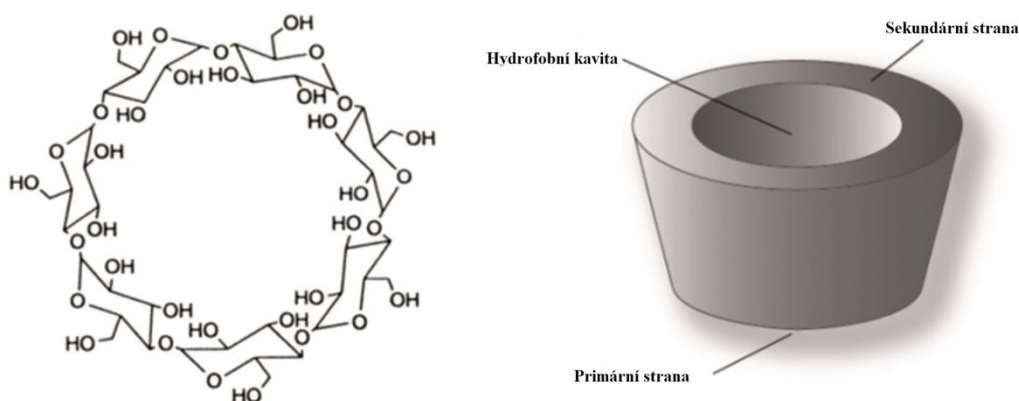
Vznik komplexu může vést ke změně fyzikálně-chemických vlastností molekuly hosta, a to v závislosti na prostředí, polaritě, typu hostitele atp. Mění se rovněž reaktivita hosta, která je, vzhledem ke zvýšené stabilitě, obvykle nižší, ovšem hostitel se může zachovat také jako „umělý enzym“ v důsledku čehož se reaktivita hosta zvýší. Dále se rapidně snižuje rychlost difúze, těkavost a sublimace. Dochází ke změně rozpustnosti (například zvýšení hydrofilie komplexu hydrofobní látky s CD) a může nastat změna chromatografické mobility.<sup>42</sup>

### 1.2.1 Makrocyclické sloučeniny

Oblíbenou a v dnešní době relativně širokou skupinu látek, které lze použít jako hostitelské molekuly, představují makrocyclické sloučeniny. Tyto cyklické sloučeniny mají vazebné místo umístěné uvnitř kavity. Oproti acyklickým hostitelským molekulám jsou komplexy s makrocyclickými sloučeninami termodynamicky stabilnější, protože prochází méně konformačními změnami při vzniku komplexu.<sup>3</sup> Na následujících stranách budou ve stručnosti představeny dva typy hostitelských molekul hojně používané pro studium komplexů hostitel-host, a sice cyklodextriny a cucurbit[*n*]urily.

#### *Cyklodextriny*

Cyklodextriny patří mezi oligosacharidy, povětšinou složené z 6,7 nebo 8 glukózových jednotek spojených  $\alpha$ -1-4 glykosidickými vazbami. Dle počtu monomerních jednotek se označují  $\alpha$ -CD (6 glukózových jednotek),  $\beta$ -CD (7 glukózových jednotek) a  $\gamma$ -CD (8 glukózových jednotek) a bývají označovány jako tzv. nativní cyklodextriny.<sup>43</sup>



**Obrázek 6:** Strukturní vzorec a schematické znázornění  $\beta$ -cyklodextrinu.

Tvar cyklodextrinu je možné popsat jako kónický kužel s kavitou (Obrázek 6). Důsledkem  ${}^4C_1$  konformace glukopyranózových jednotek cyklodextrinu jsou sekundární hydroxylové skupiny orientovány směrem k „širšímu“ portálu, zatímco primární hydroxylové skupiny míří na stranu opačnou. Právě volná rotace primárních hydroxylových skupin kolem vazby je důvodem, proč je průměr této strany kavity menší než strany se sekundárními hydroxylovými skupinami. Vnitřní část kavity cyklodextrinů je nepolární, protože je tvořena pouze uhlovodíkovou částí molekul glukózy a atomy kyslíku etherových vazeb. V cyklodextrinech se vyskytují intramolekulární vodíkové vazby mezi hydroxylovou skupinou atomu uhlíku C2 a hydroxylovou skupinou atomu uhlíku C3 přilehlé glukózosvé jednotky. Tento pás vodíkových vazeb ovlivňuje některé vlastnosti cyklodextrinů. Nejvíce intramolekulárních vodíkových vazeb lze pozorovat u  $\beta$ -CD, což způsobuje jeho vyšší rigiditu, ve srovnání s ostatními nativními CDs, a jeho nízkou rozpustnost ve vodě (viz Tabulka 2).<sup>43,44</sup>

Cyklodextriny byly poprvé popsány v roce 1891 Francouzem Antoniem Villiersem. Tomu se povedlo izolovat vedlejší produkt metabolismu škrobu bakterie *Bacillus amylobacter*, který kvůli podobnosti s celulózą, nazval „cellulosine“. Od té doby byly cyklodextriny studovány podrobněji. Na začátku 20. století bylo zjištěno, že existují dvě formy cyklodextrinů ( $\alpha$ -CD a  $\beta$ -CD), a byla popsána jejich separace, čištění a identifikace (např. jejich různou barevnou reakcí na jodový test). V období druhé světové války byla objasněna struktura cyklodextrinů a také byl objeven třetí zástupce ze skupiny nativních cyklodextrinů, tedy  $\gamma$ -CD.<sup>43,44,45</sup>

Cyklodextriny mohou tvořit komplexy s velkým spektrem organických, anorganických, organokovových, neutrálních, kladně i záporně nabitých látek a dokonce i s radikály. Přesto pevnější komplexy tvoří s kladně nabitými látkami.<sup>43</sup>

Vzhledem k některým vlastnostem cyklodextrinů, jako rozpustnost ve vodě, objem a rozměry kavity, její hydrofobicita a další, tvoří ve vodném prostředí stabilní hostitel-host komplexy s nepolárními látkami nebo jejich nepolárními částmi. Pro hydrofobní látku v polárním prostředí vody je energeticky výhodnější vytvořit s CD komplex a být v hydrofobním prostředí kavity. V roztoku často dochází k utvoření určité rovnováhy mezi kompleťovanou a volnou formou molekuly hosta.<sup>42,46</sup>

Skupina nativních CDs byla v posledních desetiletích rozšířena o tzv. syntetické nebo modifikované CDs, které byly připraveny s cílem zvýšit stabilitu komplexů, rozpustnost nebo efektivitu transportu léčiv. Mezi takové typy hostitelských molekul patří (2-hydroxypropyl)- $\beta$ -/ $\gamma$ -CD, náhodně methylovaný  $\beta$ -CD (průměrně 1,8 substituentů na jednotku glukózy), sulfobutylether  $\beta$ -CD a další. Substituované CDs mohou mít velmi odlišné vlastnosti ve srovnání s CDs nativními. Například rozpustnost (2-hydroxypropyl)- $\beta$ -CD ve vodě (při průměrném počtu 0,65 substituentů na jednotku glukózy) je cca  $60 \text{ g}\cdot\text{ml}^{-1}$ , zatímco u nesubstituovaného  $\beta$ -CD je to jen  $1,85 \text{ g}\cdot\text{ml}^{-1}$ .<sup>46,47</sup>

Tabulka 2: Vlastnosti a rozměry cyklodextrinů.

	$\alpha$ -CD	$\beta$ -CD	$\gamma$ -CD
<b>Počet jednotek</b>	6	7	8
<b><math>M_r</math> [<math>\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}</math>]</b>	972	1135	1297
<b>Rozpustnost ve vodě 25°C [<math>\text{g}\cdot 100\text{ml}^{-1}</math>]</b>	14,5	1,85	23,2
<b>Průměr kavity [Å]</b>	4,7–5,3	6,0–6,5	7,5–8,3
<b>Výška [Å]</b>	7,9±0,1	7,9±0,1	7,9±0,1
<b>Průměr vnějšího obvodu [Å]</b>	14,6±0,4	15,4±0,4	17,5±0,4
<b>Objem kavity [Å<sup>3</sup>]</b>	174	262	427

Jedno z prvních komerčních využití CD bylo zavedeno v Japonsku v roce 1976, kdy se začaly prodávat léčiva s obsahem cyklodextrinů (prostaglandin E<sub>2</sub>/ $\beta$ -CD). Od té doby se osvědčilo použití komplexů typu hostitel-host, v nichž jako hostitel vystupuje některý s CDs v řadě aplikací. Jako příklad lze uvést transport léčiv, stabilizaci hydrofobních látek,

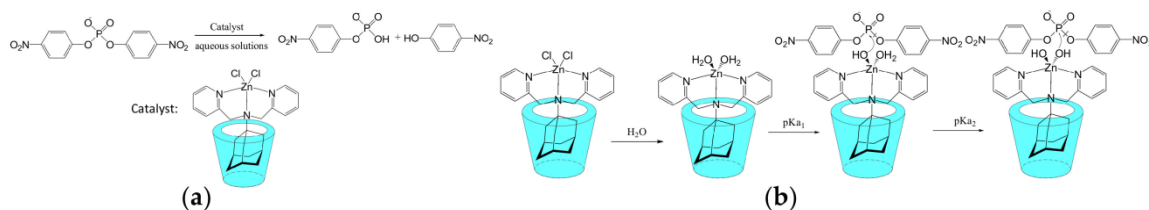
zvýšení jejich biologické dostupnosti, zlepšení rozpustnosti léčiv ve vodě, ochranu molekuly hosta před zářením nebo maskování hořké chuti.<sup>46,47</sup>

Cyklodextriny nenacházejí uplatnění pouze ve farmaceutickém průmyslu. V oblasti základního výzkumu se mnoho výzkumných skupin v posledních letech zabývá možností využití cyklodextrinů při vývoji nových katalyzátorů, respektive při zlepšování katalytické aktivity již známých a v organické syntéze používaných katalyzátorů. Díky svým vlastnostem rovněž poskytují nové možnosti při provádění chemických reakcí. Cyklodextriny byly úspěšně použity k vytvoření celé řady katalyzátorů nebo alternativních reakčních cest. Například reakce v dvoufázových systémech nebo hydrogelech.<sup>48</sup>

Existuje celé spektrum reakcí, v nichž mohou cyklodextriny vystupovat jako katalyzátory. Jako příklad lze uvést oxidaci aldehydu kyseliny skořicové na benzaldehyd katalyzovanou  $\beta$ -CD, fotoredukci aromatických nitro sloučenin pomocí  $\text{TiO}_2$  a  $\beta$ -CD,<sup>49</sup> nebo Dielsovu-Alderovu reakci cyklopentadienu s nenasyceným polyesterem ve vodném prostředí, která byla katalyzována methylovaným  $\beta$ -CD.<sup>49,50</sup>

Zlepšení katalytické aktivity za přítomnosti cyklodextrinu v reakční směsi může být zapříčiněno některými vlastnostmi těchto makrocyclických sloučenin. Může se jednat např. o zvýšení rozpustnosti substrátu ve vodě a tedy možnosti použití vody jako reakčního média i pro hydrofobní látky, tvorbu vodíkových vazeb hydroxylových skupin a tedy udržení hosta v určité poloze, čímž je umožněn snazší přístup katalyzátoru k aktivnímu místu nebo naopak inkudace části molekuly uvnitř kavity cyklodextrinu a umožnění neinkudované části dané látky se reakce účastnit.<sup>49</sup>

Jako katalyzátor je možné využít také přímo komplex typu hostitel-host. Na Obrázku 7 je uveden příklad hydrolýzy esteru, kdy katalyzátor obsahující ve své struktuře adamantanový skelet je, díky přítomnosti adamantanu v molekule, komplexován v kavitě cyklodextrinu. Tento katalytický systém na bázi hostitel-host komplexu, vykazoval vyšší katalytickou aktivitu (rychlostní konstanta  $\sim 6,0 \cdot 10^{-4}$  (pH=9,0) a  $\sim 2,2 \cdot 10^{-3}$  (pH=10,4) za laboratorní teploty) ve srovnání s katalyzátorem neobsahujícím adamantanový skelet (rychlostní konstanta  $\sim 3,0 \cdot 10^{-4}$  (pH=9,0), při pH > 9,2 reakce neprobíhala), a to pravděpodobně díky dodatečné stabilizaci organokovového katalyzátoru (koordinační sloučenina na bázi  $\text{ZnCl}_2$  a *N,N'*-bis(2-pyridylmethyl)amantadinu) a hydroxylovými skupinami CD.<sup>51</sup>

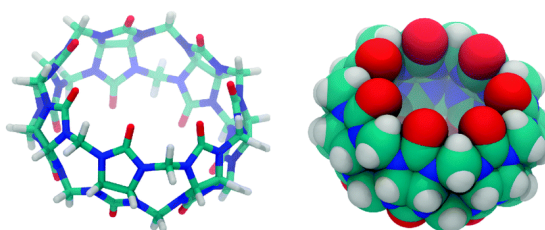


**Obrázek 7:** Hydrolyza esteru pomocí hostitel-host komplexu.<sup>49,51</sup>

Cyklodextriny mohou být použity rovněž při separaci chirálních sloučenin nebo ovlivnění stereoselektivity chemických reakcí. Jako příklad lze uvést chloraci toluenu, která je-li prováděna „standardním“ způsobem (Cl<sub>2</sub>, FeCl<sub>3</sub>, 10 °C v přebytku toluenu), poskytuje *ortho*- a *para*-chlortoluen (~1:1,5), ale když je tato reakce prováděna ve vodě v přítomnosti β-CD, vzniká jako jediný produkt *para*-chlortoluen. Důvodem je, že *ortho*-chlortoluen je objemnější než druhý izomer oproti objemu kavity β-CD.<sup>1,52</sup>

### **Cucurbit[n]urily**

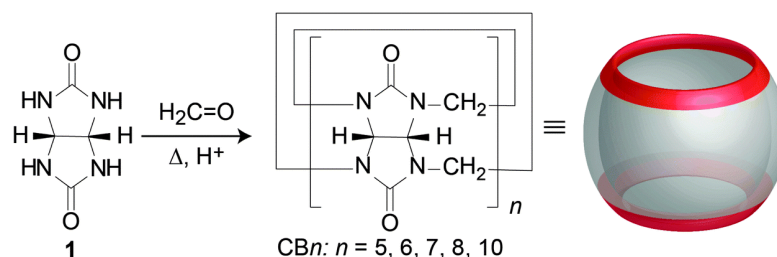
Dalším typem makrocyclických sloučenin jsou cucurbit[n]urily (CB<sub>n</sub>), které nejsou, tak jako cyklodextriny, složeny z glukózových jednotek, nýbrž z jednotek glykourilových, které jsou spojeny methylenovými můstky. Oproti CD se dále liší tvarem. Zatímco CD jsou kuželovité, cucurbit[n]urily jsou symetrické a jejich tvar připomíná soudek (Obrázek 8) nebo dýni, podle níž ostatně získaly své pojmenování (*Cucurbitaceae* znamená tykvovitě). Cucurbiturily se běžně označují zkratkou CB<sub>n</sub>, kde *n* odpovídá počtu monomerních jednotek (*n* = 4 až 12).<sup>53</sup>



**Obrázek 8:** Tyčinkový a kalotový model cucurbit[7]urilu.

Syntéza CB<sub>n</sub>s byla poprvé publikována již v roce 1905, ale jejich struktura byla popsána až o celých 76 let později.<sup>54</sup> Jak lze vidět na Obrázku 9, CB<sub>n</sub>s jsou syntetizovány kondenzací glykourilu a formaldehydu v silně kyselém prostředí (HCl nebo 9 M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), za zvýšené teploty (80–100 °C) po dobu 10 až 100 hodin. Produkty této reakce jsou CB[5] (~10–15 %), CB[6] (~50–60 %), CB[7] (~20–25 %), CB[8] (~10–15 %) a ve stopovém množství CB[9–11] a CB[5]@CB[10].<sup>53,54,55</sup>





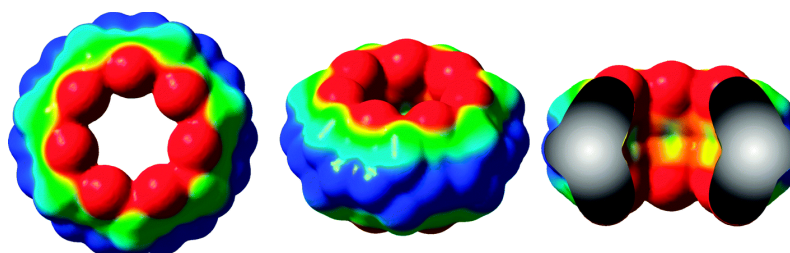
**Obrázek 9:** Schéma syntézy cucurbit[ $n$ ]urilů.<sup>53</sup>

Hlavním produktem této reakce je CB[6], a to díky nulové deformační energii ( $\Delta E = 0,00 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ ). Deriváty obsahující méně než 5 a více než 8 glykourilových jednotek vznikají ve znatelně menším množství z důvodu jejich vysoké deformační energie (Tabulka 3).<sup>55</sup>

Tabulka 3: Deformační energie CBns po cyklizaci.<sup>55</sup>

	CB[4]	CB[5]	CB[7]	CB[8]	CB[9]	CB[10]	CB[11]	CB[12]
$\Delta E [\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}]$	+23,03	+5,06	+1,14	+5,86	+12,87	+21,41	+31,03	+41,43

Struktura cucurbit[ $n$ ]urilu je symetrická a oba portály jsou lemovány atomy kyslíku karbonylové skupiny, což znamená, že je na těchto portálech vyšší elektronová hustota. Kavita je nepolární, neobsahuje žádné funkční skupiny nebo volné elektronové páry mířící dovnitř kavity a je složena pouze z glykourilových jader spojených methylenovými skupinami. Zbytek elektronové hustoty na atomech dusíku je delokalizován směrem ke karbonylovým skupinám, což přispívá k hydrofobicitě kavity. Tato skladba neumožňuje tvorbu vodíkových vazeb uvnitř kavity CB.<sup>53,55</sup>

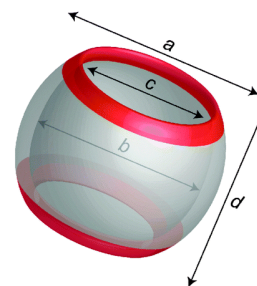


**Obrázek 10:** Elektronová hustota CB7.<sup>53</sup>

Rozměry CBns (Tabulka 4) se podobají rozměrům cyklodextrinů se stejným počtem jednotek.<sup>53</sup>

Tabulka 4: Rozměry cucurbit[*n*]urilů.

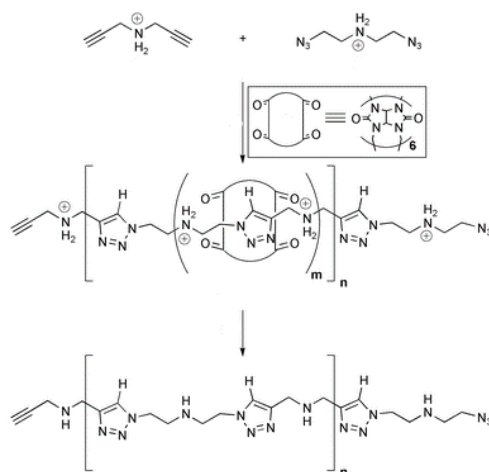
		CB[5]	CB[6]	CB[7]	CB[8]
<b>Vnější průměr [Å]</b>	a	13,1	14,4	16,0	17,5
<b>Průměr kavity [Å]</b>	b	4,4	5,8	7,3	8,8
<b>Průměr portálu [Å]</b>	c	2,4	3,9	5,4	6,9
<b>Výška [Å]</b>	d	9,1	9,1	9,1	9,1
<b>Objem kavity [Å<sup>3</sup>]</b>	-	82	164	279	479



Cucurbit[*n*]urily jsou tedy vhodnými makrocyclickými sloučeninami na to, aby zaujaly roli hostitele. Vzhledem k jejich struktuře a vlastnostem je hnací silou vzniku komplexu hydrofobní efekt a tedy uvolnění molekul vody z kavity. Dále je to ion–dipólová interakce mezi karbonylovými skupinami na portálech a kationty (například organické amoniové soli nebo kovy). Dalším vazebným příspěvkem jsou vodíkové vazby, ty sice nemohou vzniknout v kavité, ale karbonylové skupiny na portálech mohou být akceptory vodíkových vazeb.<sup>56</sup> Komplexy s CBns tedy vznikají nejlépe ve vodném prostředí (hydrofobní efekt) o nižším pH (protonovaná forma amoniových skupin), což navíc zvyšuje rozpustnost CBns ve vodě.<sup>57</sup>

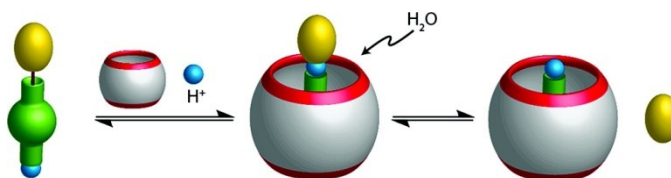
Podobně jako cyklodextriny by mohly i cucurbit[*n*]urily nalézt uplatnění v medicíně, nových materiálech, katalyzátorech nebo v systémech zajišťujících cílenou dopravu léčiv. Například komplex CB[7] s pyrazin-2-karboxamidem nebo isonikotinhydrazidem, které se používají na léčbu tuberkulózy, vykazuje zvýšenou stabilitu a biologickou dostupnost než léčiva samotná. Komplex 2,4,7-triamino-6-fenylpteridinu, který má protinádorovou aktivitu, s CB[7] vykazuje zvýšení poločasu rozpadu z 1,42 h na 2,62 h, ve srovnání s léčivem samotným.<sup>58</sup> Dalším příkladem je cisplatina, která se používá jako chemoterapeutikum, u něhož jsou popsány relativně silné nežádoucí účinky. Cisplatina tvoří stabilní komplexy s CB[7], které by mohlo být možné využít na efektivní dopravu léčiva do cílových orgánů, snížení jeho toxicity a/nebo zvýšení aktivity.<sup>59</sup>

CBns je rovněž možné využít jako katalyzátory chemických reakcí. Jako příklad lze uvést katalýzu 1,3-cykloadice využívané při syntéze oligotriazolů, v němž jako katalyzátor, poutající uvnitř kavity amoniové kationty, sloužil CB[6].<sup>60</sup>



**Obrázek 11:** Schéma 1,3-cykloadice s CB[6].

Dobrou katalytickou aktivitu vykazují CB $n$ s také v případě kyselý hydrolyzy amidů, oximů a karbamátů (Obrázek 12). V případě, že tyto látky obsahují vhodné vazebné motivy (například fenyl) umístěné v dostatečné vzdálenosti od místa hydrolyzy, tak aby funkční skupina účastníci se reakce (například amid) byla v blízkosti portálů CB $n$ s, snadněji dochází k navázání protonu na karbonyl a nukleofilnímu ataku molekuly vody. Meziprodukt nesoucí kladný náboj je stabilizovaný portály cucurbit[ $n$ ]urilu.<sup>61</sup>



**Obrázek 12:** Schéma hydrolyzy s CB.

Ve snaze zlepšit vlastnosti cucurbit[ $n$ ]urilů byly připraveny jejich deriváty. Dekamethylcucurbit[5]uril (Me<sub>10</sub>CB[5]) byl popsán v roce 1992, přičemž jeho syntéza vycházela dimethylglykourilu. Oproti běžným CB $n$ s nemá sice lepší vlastnosti, ale zajímavá je jeho schopnost silně vázat molekuly středně velkých plynů (N<sub>2</sub>, O<sub>2</sub>, N<sub>2</sub>O, CO<sub>2</sub>, Ar, NO a CO), plyny menší (He, Ne a H<sub>2</sub>) nebo větší (Kr, Xe a CH<sub>4</sub>) než je průměr portálu Me<sub>10</sub>CB[5] neváže. Z toho důvodu se nabízí možnost využití Me<sub>10</sub>CB[5] jakožto molekulového síta.<sup>55</sup> Dalším příkladem mohou být deriváty cyklohexan <sub>$n$</sub> cucurbit[ $n$ ]urilu (např. CyH<sub>5</sub>CB[5] a CyH<sub>6</sub>CB[6]), které vykazují vyšší rozpustnost v organických rozpouštědlech a také (v případě CB[6]) až 170× vyšší rozpustnost ve vodě.<sup>53</sup> Zajímavým derivátem je tzv. invertovaný cucurbit[ $n$ ]uril (iCB[ $n$ ]), který má jednu glykourilovou jednotku otočenou vzhledem k ostatním glykourilům. To má za následek změnu polarity, respektive tvorbu permanentního dipólového momentu, menší objem kavity, ale i vyšší

selektivitu při použití iCB[n] jako receptoru.<sup>62</sup> V průběhu posledních 20ti let byla připravena řada „modifikovaných“ CBns. Jako příklad lze uvést difenylcucurbit[n]uril, hemicucurbit[n]uril nebo monosubstituované cucurbit[n]urily.<sup>53</sup>

### 1.2.2 Studium hostitel-host komplexů pomocí analytických metod

Vzhledem k tomu, kam všude supramolekulární chemie zapadá, z jakých směrů se na ní dá pohlížet a kolik způsoby ji popsat, může být složité vybrat, jakými metodami tento obor zkoumat. V hostitel-host chemii se používají stejné analytické nástroje jako v organické a/nebo fyzikální chemii. Zpravidla je nezbytné určit sílu, s jakou jsou hostitel a host poutaní, orientaci molekuly hosta v kavitě hostitele, stechiometrické poměry a další.<sup>62</sup>

#### *Izotermální titrační kalorimetrie*

Kalorimetrie je prostá, ale nenahraditelná analytická metoda. Měřením změny energie (ve formě tepla) v reakci na chemickou a/nebo fyzikální změnu lze vypočítat entalpii ( $\Delta H$ ), Gibbsovu energii ( $\Delta G$ ) a entropii ( $\Delta S$ ). V případě vzniku hostitel-host komplexu je to energetická charakteristika vazby (respektive vzniku komplexu). Probíhá-li měření za různých teplot, je možné vypočítat tepelnou kapacitu ( $\Delta C_p^0$ ). Ta umožňuje stanovení vazebné konstanty za různých teplot.<sup>62,65</sup>

Vazebná konstanta ( $K_a$ ) je typ rovnovážné konstanty, který lze popsat jako poměr rychlostní konstanty vzniku komplexu ( $k_{+1}$ ) a rychlostní konstanty jeho zániku ( $k_{-1}$ ), což je obrácená hodnota disociační konstanty ( $K_d$ ). Tuto rovnici lze vyjádřit i poměrem koncentrací komplexu [HG] a součinu koncentrací hosta [G] a hostitele [H].<sup>63</sup>

$$K_a = \frac{k_{+1}}{k_{-1}} = \frac{1}{K_d} = \frac{[HG]}{[H] \times [G]} \quad (1)$$

Vazebná (asociační) konstanta se stala jedním ze základních parametrů sloužících k popisu vlastností supramolekulárních komplexů, kdy v tomto případě je definována „síla“ vazby mezi hostem a hostitelem. Také je to porovnávací kritérium pro určení selektivity vzniku komplexů typu hostitel-host. Vazebná konstanta je závislá na teplotě a souvisí s termodynamickými parametry (entropie ( $\Delta S$ ), entalpie ( $\Delta H$ ) a Gibbsova energie ( $\Delta G$ )). Závislost vazebné konstanty na termodynamických parametrech lze vyčíst z Van't Hoffovy křivky. Stanovení vazebné konstanty by mělo být nedílnou součástí studia komplexů typu hostitel-host.<sup>62</sup>

$$\Delta G \equiv -RT \ln K \quad (2)$$

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

$$\rightarrow \ln K = -\frac{\Delta H}{R} \cdot \frac{1}{T} + \frac{\Delta S}{R} \quad (4)$$

### ***Hmotnostní spektrometrie***

Hmotnostní spektrometrie (MS, z angl. mass spectrometry) je další analytická metoda, která našla uplatnění i v supramolekulární chemii. Patří mezi důležité metody strukturní analýzy a to nejen v organické chemii, ale i biochemii,<sup>67</sup> buněčné biologii,<sup>68</sup> potravinářské chemii,<sup>69</sup> lékařství a farmacii,<sup>70</sup> dokonce i ve zkoumání vesmíru<sup>71</sup> a ve velkém množství dalších aplikací.<sup>66</sup> Hmotnostní spektrometrie funguje na principu ionizace organických i anorganických látek a jejich následné separace na základě poměru jejich hmotnosti k náboji ( $m/z$ ). Hmotnostní spektrometr se skládá z iontového zdroje, hmotnostního analyzátoru a detektoru. Veškeré měření probíhá v plynné fázi a ve vysokém vakuu (vyjma ionizace uskutečňované pomocí měkkých ionizačních technik). Existuje mnoho způsobů ionizace látek lišící se primárně tím, zda probíhá ionizace za vakua či atmosférického tlaku. Hmotnostní analyzátor je část hmotnostního spektrometru odpovědná za separaci a případně fragmentaci iontů.<sup>62,66,72</sup> Mezi základní hmotnostní analyzátory patří sektorový analyzátor, kvadrupól, iontová past nebo time-of-flight analyzátor. Také detektorů je v hmotnostní spektrometrii, stejně jako u ostatních komponent, více druhů. Nejzákladnějším detektorem je tzv. „Faraday cup“, dále se používá například elektronový násobič, fotonásobič a další. Hmotnostní spektrometr je cenný analytický nástroj, přičemž jeho aplikační potenciál se zvyšuje, je-li spojen s některou separační analytickou technikou, např. kapalinovou (LC-MS) nebo plynovou chromatografií (GC-MS).<sup>62,66,72</sup>

V supramolekulární chemii se MS používá pro charakterizaci komplexů v plynné fázi, kdy ze získaných výsledků lze poukazovat na stechiometrii daného supramolekulárního systému, stabilitu komplexu a v neposlední řadě, pomocí tandemové hmotnostní spektrometrie, lze navrhovat geometrii studovaných komplexů.<sup>62</sup>

### ***Nukleární magnetická rezonance***

Další analytická metoda hojně používaná při studiu komplexů typu hostitel-host, je nukleární magnetická rezonance (NMR). Zde je využíván silný supravodivý magnet ke generování homogenního magnetického pole. Jádra atomů (s nenulovým spinem) v tomto

poli reagují tím, že emitují elektromagnetický signál o určité frekvenci (rezonance), emitovaná frekvence závisí na chemickém okolí.<sup>73,74,75</sup>

V supramolekulární chemii má NMR mnohostranné využití. Vzhledem k tomu, že je možné  $^1\text{H}$  NMR spektra kvantifikovat, lze pomocí této metody určit vazebnou konstantu za použití NMR titrace a/nebo Job's plotu. Po vzniku komplexu dochází ke změně chemického posunu, a to převážně u molekuly hosta. Vznik vodíkových vazeb, nebo přítomnost elektronegativních skupin (například karbonyly na portálu  $\text{CB}[n]$ ) způsobí změnu elektronové hustoty kolem přítomných atomů vodíku (zastínění/odstínění) a změnu ve frekvenci signálu. Pomocí NMR je možné určit například polohu hosta v kavitě (geometrii komplexu), stechiometrické poměry hosta a hostitele nebo vazebnou konstantu komplexu.<sup>74,75</sup>

### ***Rentgenová difrakční krystalografie***

Rentgenová difrakční krystalografie je analytický nástroj poskytující nejdetailnější strukturní popis molekuly nebo komplexu. Pro měření je nutné mít kvalitní monokrystal s dostatečnou periodicitou v krystalové mřížce, jinak není měření možné. Periodicita je ovlivněna způsobem a okolnostmi růstu krystalu, ať už spontánním nebo indukovaným uspořádáním a nebo desolvací molekul. Síla difrakce je dále ovlivněna skladbou molekuly. Zjednodušeně lze říci, že čím těžší atomy, tím větší bude síla difrakce. Pro zjednodušené stanovení síly difrakce ( $dp$ ) se používá poměr molární hmotnosti ( $M_r$ ) a počtu atomů v molekule ( $N$ ).<sup>62,76</sup>

$$dp = \frac{M_r}{N} \quad (5)$$

V průběhu provádění samotného měření je monokrystal upevněn do goniometru přístroje (difraktometru), který během měření rotuje tak, aby rentgenové paprsky směřovaly neustále do středu krystalu. Paprsky jsou od krystalu rozptýleny do detektoru, který poté vyhodnocuje naměřená data z úhlů a intenzit odražených paprsků.<sup>62,76</sup>

Pro vyhodnocení dat je vhodné stanovení nejmenší jednotky (buňky), což je 3D jednotka, které odpovídá uspořádání atomů v krystalu a po znásobení také tvar krystalu. Tyto buňky mohou mít jen určité geometrické tvary definované šesti proměnnými (délky stran  $a$ ,  $b$ ,  $c$  a úhly  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ). Vzhledem k symetrii krystalu existuje sedm základních buněk a to trinitrické, monoklinické, ortorombické, tetragonální, hexagonální, trigonální a kubické.<sup>62,76</sup>

Rentgenová krystalografie představuje jedinou metodu poskytující informace, pomocí nichž lze určit přesnou strukturu zkoumané látky, a proto ji lze označit za nesmírně důležitý analytický nástroj. Nepoužívá se jen pro strukturní charakterizaci organických látek, ale také biomolekul. V supramolekulární chemii je tato metoda důležitá pro popis komplexů v pevné fázi.<sup>62</sup>

## 2 TRITOPICKÉ LIGANDY

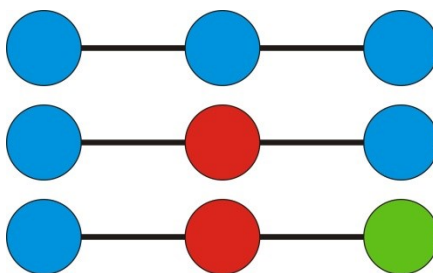
Ligandy vystupující v supramolekulární chemii v roli hostujících molekul, mohou obsahovat více než jedno vazebné místo. Takové ligandy lze označit jako multitopické, kdy na základě v nich se vyskytujících vazebných motivů, mohou být homotopické a heterotopické. Zvyšující se topicita je zpravidla doprovázena vyšší strukturní složitostí a náročnějším prostorovým uspořádáním molekuly hosta (nelineární struktura). Tritopické ligandy mohou být lineární, ale mohou být rovněž uspořádány do tvaru trojúhelníku (respektive hvězdy) a podobně.<sup>77</sup>

Multitopické ligandy nacházejí momentálně uplatnění převážně v polymerech, hydrogelech, organokovových komplexech (MOF, z angl. Metal-organic framework) a supramolekulárních přístrojích.<sup>77,78</sup>

Vhodnými vazebnými motivy multitopických ligandů jsou klecové uhlovodíky (adamantan, diamantan, bicyklo[2.2.2]oktan) a/nebo deriváty ferrocenu, často doprovázené kladně nabitými amoniovými skupinami nebo permanentně kladně nabitými dusíkatými heterocykly (imidazolium, benzimidazolium, pyridinium apod.).<sup>79</sup>

### 2.1 Lineární tritopické ligandy

Lineární tritopické ligandy mají uspořádané vazebné motivy na hlavním řetězci. Dle typu těchto vazebných motivů mohou vykazovat uspořádání typu A–A–A, A–B–A a A–B–C (viz Obrázek 13). Uspořádání typu A–B–A je časté u pseudorotaxanů.<sup>79</sup>

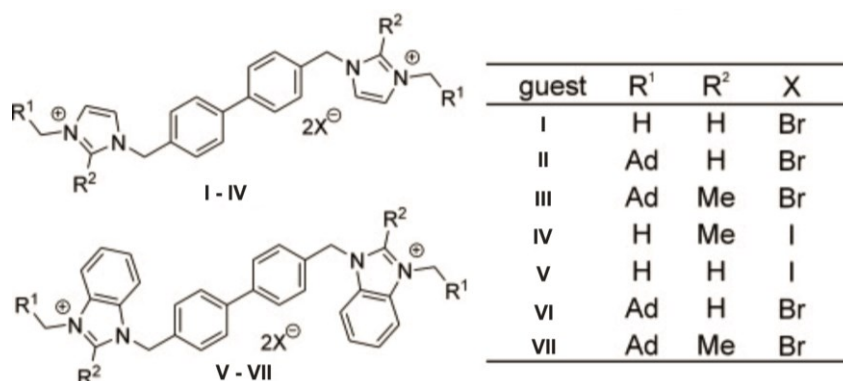


**Obrázek 13:** Možné uspořádání lineárních tritopických ligandů.

Jako příklad uspořádání typu A–B–A lze uvést heterotritopické ligandy, v jejichž struktuře byl centrálním vazebným motivem bifenylyl, který je vhodným vazebným místem pro CB[7] nebo  $\beta$ -CD. Bifenylyl byl v polohách 4,4' substituován methylenovými můstky napojenými na (benz)imidazolium. V terminálních pozicích ligandu byla umístěna buďto stericky

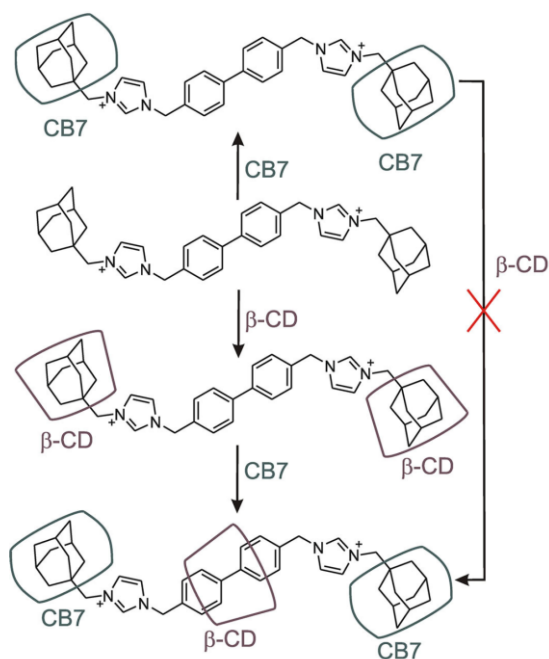


neobjemná methylová skupina, nebo adamantanový skelet navázaný na atom dusíku (benz)imidazoliového „kruhu“ přes methylenový můstek.<sup>80</sup>



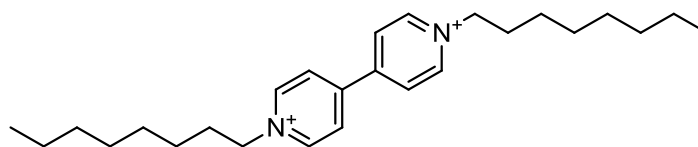
**Obrázek 14:** Struktura publikovaného lineárního tritopického ligandu.

Dle NMR titrace tvořil ligand **II** komplex se dvěma molekulami  $\beta$ -CD navázanými na obou 1-adamantylových motivech umístěných v terminálních pozicích (**II**@( $\beta$ -CD<sub>2</sub><sup>Ad</sup>)). Ani v přebytku hostitele netvořil tento ligand komplex s  $\beta$ -CD v poměru 1:3. Po přidání CB[7] došlo k posunu  $\beta$ -CD po ligandu a jeho navázání na centrální bifenylovou část (Obrázek 15). K tomuto posunu došlo z důvodu navázání cucurbit[7]urilů na 1-adamantyly, se kterými tvoří stabilnější komplex (**II**@(CB7<sub>2</sub><sup>Ad</sup>,  $\beta$ -CD<sup>BiPh</sup>)).  $\beta$ -CD byl tímto „uchycen“ na ligandu mezi dvěma CB[7], čímž došlo ke vzniku rotaxanu, v němž v roli pomyslných „zátek“ zabraňujících vyvlečení  $\beta$ -CD z ligandu, vystupovaly hostující molekuly, a sice cucurbit[7]urily. Při opačném postupu, tedy vytvoření komplexu se dvěma CB[7] a teprve následném přidáním  $\beta$ -CD rotaxan nevznikl. Pravděpodobně z důvodu, že pohyb (výměna) CB[7] navázaných na adamantanových motivech je značně omezený a CB[7] „nepustí“  $\beta$ -cyklodextrin na bifenylovou centrální část ligandu.<sup>80</sup>



**Obrázek 15:** Schéma znázorňující postup vzniku rotaxanu.

Dalším příkladem lineárního tritopického ligandu je derivát viologenu  $N,N'$ -dioktyl-4,4'-bipyridinium (OV, Obrázek 16). Zde se, podobně jak ve výše zmíněném článku, zaměřili autoři na vliv přítomnosti různých makrocyclických sloučenin na vznik komplexu a jejich pohybu po ligandu.<sup>81</sup>



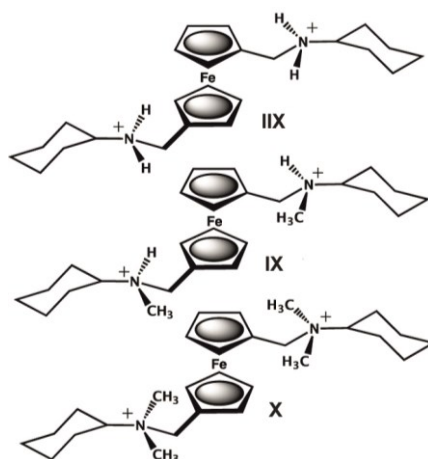
**Obrázek 16:**  $N,N'$ -dioktyl-4,4'-bipyridinium.

Při  $^1\text{H}$  NMR titraci OV s CB[7] (až ke 2,4 ekvivalentům) docházelo k dělení a posunu signálu v alifatické oblasti, zatímco signály pyridinu v aromatické oblasti zůstávaly beze změny. Autoři z těchto dat vyvodili, že byl vytvořen komplex 1:2  $\text{OV@CB7}_2^{\text{Okt}}$ . Tedy, cucurbit[7]urily byly navázány na oktylové části molekuly, zatímco centrální viologen zůstal neobsazený. Po přidání  $\alpha$ -CD (12 ekviv.) došlo k posunu signálů v aromatické oblasti k nižším hodnotám ppm a v alifatické oblasti naopak k vyšším hodnotám ppm. Z toho lze usuzovat, že CB[7] se přesunul z alifatického vazebného místa (oktylu) na viologen a  $\alpha$ -CD se navázaly na oktyly, kde předtím byly navázány cucurbit[7]urily. Tím

došlo ke vzniku komplexu 1:3 (respektive 1:1:2)  $OV@(\alpha\text{-CD}_2^{\text{Okt}}, \text{CB7}^{\text{Vio}})$ . Autoři v práci uvádí, že byl-li  $\alpha\text{-CD}$  použit v koncentraci nižší než 12 ekviv., nedocházelo k „přetlačení“  $\text{CB}[7]$  na viologenové jádro.<sup>81</sup>

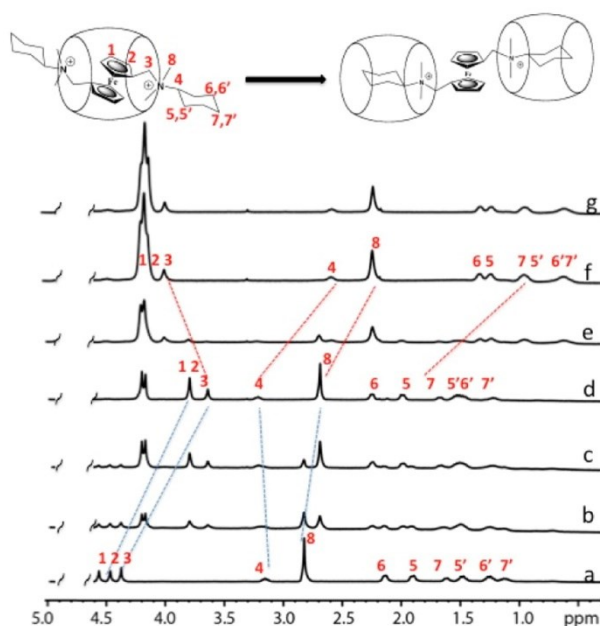
Pro porovnání bylo za stejných podmínek prozkoumáno vazebné chování  $N,N'$ -dibenzyl-4,4'-bipyridinia,  $N,N'$ -dibutyl-4,4'-bipyridinia a  $N,N'$ -dimethyl-4,4'-bipyridinia. Ovšem u žádného ze studovaných ligandů nebyl pozorován komplex v poměru 1:3. V případě ligandů obsahujících butyl nebo benzyl došlo k navázání  $\text{CB}[7]$  na vedlejší řetězce, ale po přidání  $\alpha\text{-CD}$  nedošlo k posunu na bipyridiniovou část. V případě methylového derivátu se  $\text{CB}[7]$  naopak navázal na centrální část okamžitě a přidavek  $\alpha\text{-CD}$  nevyvolal žádnou změnu.<sup>81</sup>

Jiným příkladem lineárního heterotritopického hosta je ligand na bázi ferrocenu (Obrázek 17). V předmětné publikaci byla zkoumána schopnost tvorby supramolekulárního komplexu s  $\text{CB}[7]$  u série tří látek, lišících se počtem methylových skupin na sekundární amino skupině, a to pomocí  $^1\text{H}$  NMR a cyklické voltametrie. V případě prvních dvou látek (sloučeniny **II** a **IX**, Obrázek 17) docházelo ke vzniku komplexu ve stechiometrickém poměru 1:1. Cucurbit[7]uril se vždy vázal na ferrocen, a to i v případě, byl-li ve směsi přítomen v přebytku. V případě kvarternizovaného ligandu **X** byly získané výsledky odlišné. Během cyklické voltametrie bylo zjištěno, již po přidání 1 ekvivalentu  $\text{CB}[7]$ , že ferrocen není uvnitř kavity, tak jak tomu bylo v předchozích případech, ale že  $\text{CB}[7]$  je navázán na jednom z cyklohexylových motivů umístěných v terminálních polohách. Nejedná se ovšem o termodynamicky výhodný stav, protože po 4 hodinách došlo k přesunu  $\text{CB}[7]$  na ferrocen. Tato skutečnost byla poté ověřena i pomocí NMR a ESI-MS. Při pokusech s vyšší koncentrací  $\text{CB}[7]$  ovšem nedocházelo ke vzniku komplexu 1:2 nebo 1:3.<sup>82</sup>



**Obrázek 17:** Tritopický ligand s ferrocenovým jádrem.

Z toho důvodu byla prozkoumána vazba ligandů do CB[8]. V případě ligandu **IIX** a **IX** byl průběh stejný jako s CB[7], vznikal tedy komplex 1:1 a CB[8] byl, dle posunu k nižším hodnotám ppm v NMR spektru, navázán na ferrocen. V případě látky **X** byl průběh stejný do 1 ekvivalentu CB[8].<sup>82</sup>



**Obrázek 18:** NMR titrace ligandu na bázi ferrocenu s CB[8].

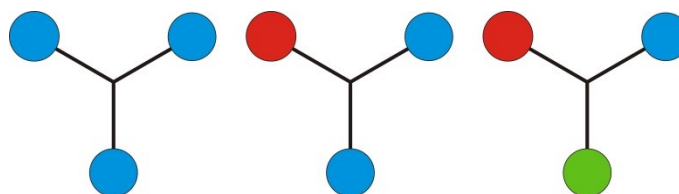
Legenda: a) 0; b) 0,44; c) 0,88; d) 1,0; e) 1,8; f) 2,6; g) 3,5 ekvivalentů CB[8].

Při vyšších poměrech makrocyklu docházelo k posunu signálu ferrocenu na hodnoty blízké volného ligandu (Obrázek 18). Při 2 ekvivalentech CB8 byl pozorován jednoznačný posun

signálů cyklohexylových jednotek a tedy potvrzen vznik komplexu  $X@CB8_2^{Cyhex}$ . Ovšem ani zde nedocházelo ke vzniku komplexu 1:3. Autoři předpokládají, že důvodem absence vzniku komplexu ve stechiometrickém poměru 1:3 je repulze, k níž dochází mezi portály cucurbit[*n*]urilů vzhledem k jejich blízkosti při obsazení všech tří vazebných míst.<sup>82</sup>

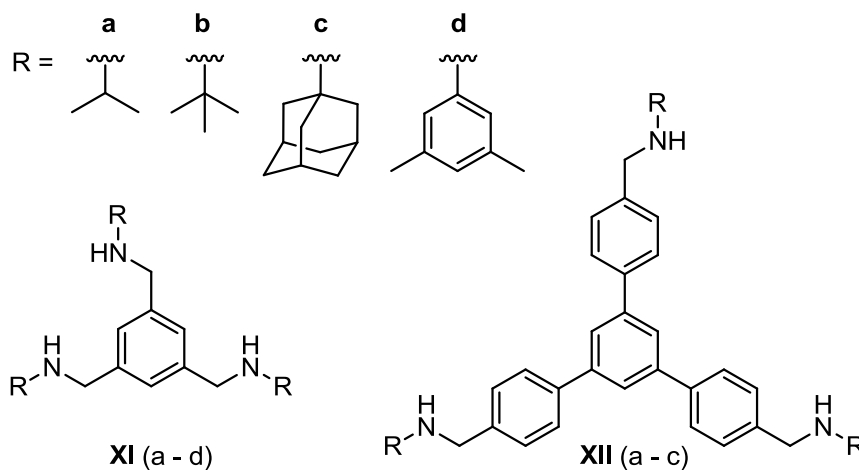
## 2.2 Hvězdicové tritopické ligandy

Hvězdicové tritopické ligandy mají vazebná místa umístěna na vedlejších řetězcích vycházejících z jednoho bodu (s virtuální lokální symetrií středového bodu  $D_{3h}$ ,  $C_{2v}$  nebo  $C_s$ ). Hvězdicové ligandy se používají například pro síťování polymerů. Ligandy mohou být homo i heterotritopické, možné uspořádání je vidět na Obrázku 19.<sup>78,79</sup>



**Obrázek 19:** Schéma možného uspořádání homo a heterotritopických ligandů.

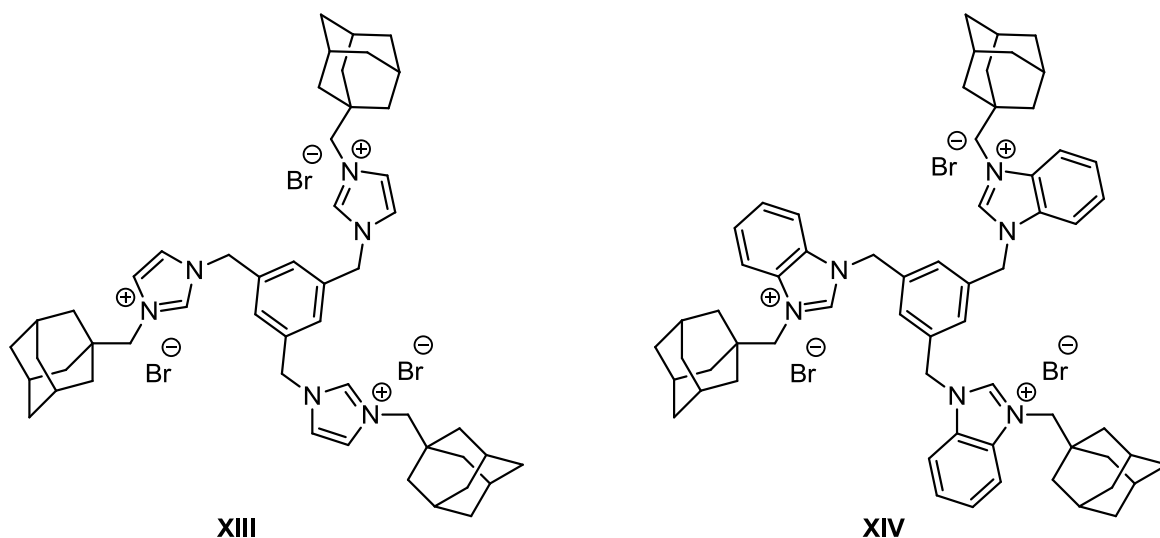
V roce 2015 byl publikován článek popisující syntézu série  $C_3$  tritopických hvězdicových ligandů a studium jejich komplexace s cyklodextriny. Středovým bodem ligandu byl 1,3,5-trisubstituovaný benzen, na který byly navázány různé vazebné motivy (Obrázek 20) přes amino skupinu. Byly připraveny dvě série látek vzájemně se lišící přítomností dalšího benzenového jádra mezi ústředním 1,3,5-trisubstituovaným benzenem a amino skupinou.<sup>83</sup>



**Obrázek 20:** Tritopické ligandy na bázi 1,3,5-trisubstituovaného benzenu.

Připravené tritopické ligandy byly následně zkoumány ve směsích s  $\alpha$ -CD,  $\beta$ -CD,  $\gamma$ -CD, permethyl- $\beta$ -CD a permethyl- $\gamma$ -CD (v poměru 1:3) pomocí UV/Vis, izotermální titrační kalorimetrie a  $^1\text{H}$  NMR. Autoři ovšem uvádí, že relevantní data byla naměřena pouze s  $\beta$ -CD, ostatní makrocyclické sloučeniny nevytvářely se studovanými ligandy komplexy. Největší změny signálu byly pozorovány u ligandů **XII(a)**, **XII(b)**, **XII(c)** a **XI(c)**, což byly veškeré ligandy obsahující prodloužené rameno o benzenové jádro a jeden z kratších ligandů obsahující adamantan jako vazebný motiv. V případě ligandů **XII(a)** a **XII(b)** bylo zjištěno, že cyclodextrin nebyl navázán přímo na terminální alkylové skupině.<sup>83</sup>

Dalším příkladem hvězdicových tritopických ligandů představují sloučeniny, které podobně jako v případě výše uvedených lineárních tritopických ligandů, mají do své struktury zakomponovaný 1,3,5-trisubstituovaný benzen, tentokrát však spojený přes methylenový můstek na (benz)imidazolium. V terminálních pozicích pak byly umístěny 1-adamantylové skupiny.<sup>84</sup>



**Obrázek 21:** Hvězdicový tritopický ligand s (benz)imidazoliovým motivem.

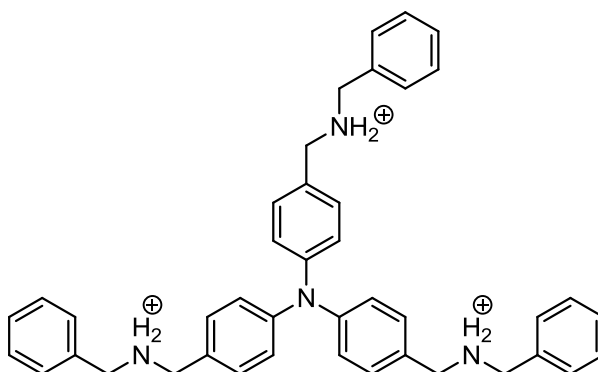
Podobně jako v předchozím případě, i tyto ligandy mají rovinu symetrie  $C_3$  a jejich základem je 1,3,5-trisubstituovaný benzen (Obrázek 21). V tomto článku se autoři zaměřili na studium komplexů s CB[7] a  $\beta$ -CD. Během  $^1\text{H}$  NMR titrace ligandu **XIII** byl potvrzen vznik komplexu **XIII**@(CB7)<sub>3</sub>. Obdobné data byly naměřeny i pro druhý ligand s benzimidazolovým motivem (**XIV**). Ten též tvořil komplex s CB7 v poměru 1:3. Ovšem

jeho vazebná konstanta byla 74krát nižší, pravděpodobně z důvodu sterického stínění většího benzimidazolu.<sup>84</sup>

V případě použití  $\beta$ -CD byly výsledky podobné pro oba ligandy. Pomocí  $^1\text{H}$  NMR a ITC byl potvrzen vznik komplexu 1:3. Vazebná konstanta byla u obou komplexů s  $\beta$ -CD velmi blízká, přesto asi o 3 až 5 řádů nižší než u komplexů s CB7. Pro cyclodextriny, které jsou více flexibilní než cucurbit[ $n$ ]urily není objemnější benzimidazol takovou překážkou.<sup>84</sup>

Při pokusu s CB[7] a  $\beta$ -CD zároveň se ukázalo, že při navázání dvou CB[7] na dvě z vazebných míst se na třetí volné místo dokáže navázat  $\beta$ -CD, čímž vznikl komplex **XIII**@(CB<sub>7</sub>, $\beta$ -CD). Při opačném postupu, tedy navázáním dvou  $\beta$ -CD a následným navázáním CB[7], taktéž vznikl komplex v poměru 1:3 (**XIII**@( $\beta$ -CD<sub>2</sub>,CB7). Vzhledem k tomu, že CB[7] tvoří s tímto ligandem stabilnější komplex, tak při zvýšení koncentrace CB[7] došlo k výměně  $\beta$ -CD za CB[7] na všech vazebných místech.<sup>84</sup>

Dalším příkladem hvězdicových tritopických ligandů, jehož komplexy s makrocyclickými sloučeninami byly prozkoumány, je derivát trifenylaminu (Obrázek 22). I tento ligand vykazuje  $C_3$  symetrii, středovým bodem je atom dusíku a vazebným motivem jsou benzylaminy. V tomto článku se autoři zaměřili na studium komplexů tohoto ligandu s cyclodextriny a cucurbit[ $n$ ]urily.<sup>85</sup>



**Obrázek 22:** Hvězdicovitý tritopický ligand na bázi trifenylaminu.

Při  $^1\text{H}$  NMR titraci tohoto ligandu s CB[7] bylo zjištěno, že tvoří komplex v poměru 1:3. Vazebná konstanta komplexu byla, ve srovnání s výše zmíněnými komplexy nízká, s hodnotou  $1 \cdot 10^2 \text{ M}^{-1}$ . Podobně tvořil tento ligand komplex v poměru 1:3 také s  $\beta$ -CD, vazebná konstanta tohoto komplexu byla trochu srovnatelná jako v případě komplexu

s CB[7] ( $K = 3,4 \cdot 10^2 \text{ M}^{-1}$ ). V tomto případě se tedy ukázalo, že hvězdicové homotritopické ligandy, jejichž středem je atom dusíku (nikoliv benzenové jádro), mohou tvořit komplexy v poměru 1:3 bez toho, aby se makrocyclické sloučeniny mezi sebou ovlivňovaly.<sup>85</sup>



## **II. PRAKTICKÁ ČÁST**

### 3 PŘÍSTROJE A VYBAVENÍ

Teploty tání ( $t_t$ ) byly měřeny na Koflerově bloku a nejsou korigovány

Průběh reakcí a čistota produktů byly monitorovány pomocí tenkovrstvé chromatografie (TLC), desky typu ALUGRAM SIL G/UV<sub>254</sub> od firmy Macherey-Nagel. Dále byl pro tyto potřeby použit plynový chromatograf s hmotnostně-spektrometrickou detekcí (GC-MS) spojený s kvadrupólovým hmotnostním detektorem Shimadzu GCMS-QP2010 s kolonou EQUITY 1 (30 m × 0,32 mm × 1,0 μm). Pro všechny analýzy byl zvolen následující teplotní program: 100 °C/7 min; 25 °C/min s teplotou nástřiku 250 °C za konstantní lineární rychlosti 52,4 cm/s. Nosný plynem bylo He, iontový zdroj: 200 °C, 70 eV.

ESI-IT-MS experimenty byly prováděny na hmotnostním spektrometru s iontovou pastí amaZon X (Bruker Daltonics) za použití elektrospreje jako iontového zdroje. Měření byla prováděna jak v pozitivním, tak v negativním skenovacím módu. Do iontového zdroje byly vzorky přiváděny kovovou kapilárou při konstantním průtoku 3 μl min<sup>-1</sup>. Ostatní parametry měření byly následující: napětí na kapiláře ± 4,2 kV; teplota sušícího plynu (220 °C); průtok sušícího plynu (6 dm<sup>3</sup> min<sup>-1</sup>); tlak rozprašovacího plynu (55,16 kPa). Jako sušící a rozprašovací plyn byl použit dusík. Tandemová hmotnostní spektra byla, po izolaci vybraného iontu, měřena za pomoci kolizní indukované disociace (CID), přičemž jako kolizní plyn bylo použito helium.

Infračervená spektroskopie (IR) byla provedena na přístroji Spektrometr FTIR ALPHA – T (Bruker), kdy jednotlivé vzorky byly měřeny v podobě KBr tablet. Legenda zápisu signálů IR spekter: s (silný), m (střední), w (slabý).

<sup>1</sup>H NMR spektra byla měřena na přístroji JEOL ECZ 400 při frekvenci 399,78 MHz a BRUKER ASCEND 500 s pracovní frekvencí 500,11 MHz. Interním standardem bylo rozpouštědlo <sup>1</sup>H:  $\delta_{(\text{reziduální CHCl}_3)} = 7,27 \text{ ppm}$ ;  $\delta_{(\text{reziduální DMSO})} = 2,50 \text{ ppm}$ . Pro zápis signálů z NMR spekter byly použity zkratky: s (singlet), d (doublet), m (multiplet).

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

## 4 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

### 4.1 Syntéza 1-fenyladamantanu

V baňce o objemu 50 cm<sup>3</sup> byl v 12,5 cm<sup>3</sup> suchého benzenu rozpuštěn 1-bromadamantan (1,0 g, 4,67 mmol). Baňka byla chlazena směsí voda-led-NaCl tak, aby teplota lázně byla nad teplotou tání benzenu, tedy mezi 5 až 8 °C a byla v ní po celou dobu udržována inertní argonová atmosféra. Do vzniklého roztoku bylo přidáno 250 mg (0,18 mmol) AlCl<sub>3</sub>. Reakční směs byla míchána při teplotě 5 °C. Průběh reakce byl monitorován pomocí GC-MS. Reakce byla ukončena přidáním 10 cm<sup>3</sup> 10% vodného roztoku NaHCO<sub>3</sub> a vodná fáze byla opakovaně extrahována ethyl-acetátem (3 × 10 cm<sup>3</sup>). Spojené organické podíly byly promyty destilovanou vodou (2 × 15 cm<sup>3</sup>), nasyceným roztokem NaCl (2 × 10 cm<sup>3</sup>) a sušeny nad bezvodým síranem sodným. Po odpaření rozpouštědla na rotační vakuové odparce byly získány bezbarvé krystaly. Surová směs byla přečištěna pomocí sloupcové chromatografie (SiO<sub>2</sub>, mobilní fáze: petrolether/CHCl<sub>3</sub>, 49/1, v/v).

#### 1-Fenyladamantan (1)

Titulní látka byla získána v podobě bezbarvého krystalického prášku ve výtěžku 702 mg (70 %);  $t_f = 78\text{--}80$  °C.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,62 (m, 6H, CH<sub>2</sub>(Ad)), 1,81 (m, 6H, CH<sub>2</sub>(Ad)), 2,00 (m, 3H, CH(Ad)), 7,13 (m, 2H, Ph), 7,29 (m, 3H, Ph) ppm.

IR (KBr): 3020(w), 2925 (s), 2906 (s), 2848 (s), 2681 (w), 1599 (w), 1495 (w), 1446 (m), 1345 (m), 1024 (m), 752 (s), 695 (s), 533 (m) cm<sup>-1</sup>.

GC-EI-MS ( $t_R = 14,0$  min): 41 (9), 77 (13), 79 (13), 91 (21), 94 (26), 95 (3), 115 (11), 128 (8), 129 (7), 141 (6), 142 (5), 154 (8), 155 (100), 156 (22), 169 (11), 212 (M<sup>+</sup>, 60), 213 (11)  $m/z$  (%).

### 4.2 Nitrace 1-fenyladamantanu

Reakce probíhala v dvouplášťovém reaktoru, který byl napojen na kryostat nastavený na teplotu -10 °C. Do vychlazeného reaktoru bylo napipetováno 13,5 cm<sup>3</sup> acetanhydridu. Mezitím byla připravena nitrační směs, a to přidáním 0,30 cm<sup>3</sup> H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> do 5,50 cm<sup>3</sup> HNO<sub>3</sub>. Takto připravená nitrační směs byla za stálého míchání po kapkách přikapávána do acetanhydridu umístěného v reaktoru tak, aby teplota uvnitř reaktoru nepřesáhla 10 °C. Po

přidání veškeré nitrační směsi k acetanhydridu (cca 1 h) byla do reaktoru opatrně přidána směs 1-fenyladamantanu (1,2 g, 5,65 mmol) rozsuspendovaného v 10 cm<sup>3</sup> acetanhydridu (cca 30 min). Reakce byla sledována pomocí TLC (SiO<sub>2</sub>, mobilní fáze: petrolether/ethylacetát, 2/1, v/v). Po spotřebování veškerého množství výchozí látky byla reakce ukončena přidáním asi 10 g ledové tříště a 1,16 M K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10 cm<sup>3</sup>) do neutrální reakce. Vodná fáze byla extrahována diethyletherem (3 × 20 cm<sup>3</sup>), získané spojené organické podíly promyty destilovanou vodou (2 × 20 cm<sup>3</sup>) a nasyceným roztokem chloridu sodného (2 × 20 cm<sup>3</sup>). Organická fáze byla sušena nad bezvodým síranem sodným.

### 1-Adamantyl-4-nitrobenzen (2)

Po odpaření rozpouštědla na vakuové rotační odparce byl získán požadovaný produkt v podobě nažloutlých jemných jehlicovitých krystalků ve výtěžku 1,3 g (90 %);  $t_f = 78-80$  °C. Získaný produkt byl použit do další reakce bez nutnosti jakékoliv purifikace.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1,80 (m, 6H, CH<sub>2</sub>(Ad)), 1,94 (m, 6H, CH<sub>2</sub>(Ad)), 2,14 (m, 3H, CH(Ad)), 7,52 (d,  $J = 9,2$  Hz, 2H, Ph), 8,17 (d,  $J = 8,9$  Hz, 2H, Ph) ppm.

IR (KBr): 2907 (s), 2852 (s), 2674 (w), 1731 (w), 1603 (w), 1593 (m), 1518 (s), 1451 (m), 1347 (s), 1180 (w), 1112 (m), 1032 (w), 865 (w), 849 (m), 812 (w), 750 (m), 695 (m), 523 (m) cm<sup>-1</sup>.

GC-EI-MS ( $t_R = 19,8$  min): 41 (43), 51 (6), 53 (11), 55 (13), 63 (5), 65 (14), 67 (20), 77 (33), 78 (14), 79 (51), 80 (6), 81 (7), 90 (7), 91 (31), 92 (8), 93 (36), 94 (68), 95 (10), 102 (6), 103 (5), 105 (7), 106 (22), 107 (15), 115 (30), 116 (9), 117 (7), 118 (8), 127 (11), 128 (21), 129 (9), 130 (5), 133 (24), 135 (16), 141 (13), 152 (12), 153 (20), 154 (65), 155 (16), 168 (8), 170 (88), 171 (15), 184 (8), 187 (10), 199 (10), 200 (50), 201 (32), 214 (17), 227 (63), 228 (13), 241 (8), 257 (M<sup>+</sup>, 100), 258 (17)  $m/z$  (%).

## 4.3 Syntéza 1-adamantyl-4-aminobenzenu

### 4.3.1 Metoda A: redukce 1-adamantyl-4-nitrobenzenu

V baňce o objemu 100 cm<sup>3</sup> bylo pomocí horkovzdušné pistole rozpuštěno 0,80 g 1-adamantyl-4-nitrobenzenu (3,11 mmol) v 30 cm<sup>3</sup> methanolu. Do vzniklého roztoku bylo následně přidáno 10 cm<sup>3</sup> kyseliny chlorovodíkové (vodný roztok, 1/1 v/v) a 200 mg (3,5 mmol) železa (v podobě jemného prášku pod obchodním označením „pentakarbonylované železo“). Reakční směs byla refluxována pod zpětným chladičem

a po spotřebování veškerého železa (30 min) byla přidána další porce (200 mg). Reakce byla monitorována pomocí TLC (SiO<sub>2</sub>, mobilní fáze: petrolether/ethyl-acetát, 2/1, v/v). Po spotřebování veškeré výchozí látky byla reakce ukončena přidáním 10% vodného roztoku NaOH (20 cm<sup>3</sup>) do alkalické reakce. Vodná fáze byla extrahována směsí petrolether/ethyl-acetát, 2/1, v/v (6 × 20 cm<sup>3</sup>). Spojené organické podíly byly promyty destilovanou vodou (6 × 20 cm<sup>3</sup>), nasyceným roztokem NaCl (3 × 20 cm<sup>3</sup>) a sušeny síranem sodným.

### 1-Adamantyl-4-aminobenzen (3)

Požadovaný produkt byl získán v podobě světle hnědého krystalického prášku ve výtěžku 550 mg (78 %);  $t_i = 119\text{--}121\text{ }^\circ\text{C}$ . Získaný produkt byl použit do další reakce bez nutnosti jakékoliv purifikace.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  1,67 (m, 6H, CH<sub>2</sub>(Ad)), 1,74 (m, 6H, CH<sub>2</sub>(Ad)), 1,98 (m, 3H, CH(Ad)), 4,71 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6,64 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H, Ph), 6,95 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H, Ph) ppm.

IR (KBr): 3405 (m), 3372 (m), 3179 (w), 3028 (w), 3013 (w), 2899(s), 2844 (s), 2672 (w), 1998 (w), 1624 (s), 1517 (s), 1449 (m), 1344 (m), 1281 (m), 1249 (w), 1188 (m), 1102 (m), 832 (m), 805 (s), 540 (m) cm<sup>-1</sup>.

GC-EI-MS ( $t_R = 16,9\text{min}$ ): 41(7), 65 (6), 77 (9), 79 (9), 91 (11), 93 (8), 106 (19), 117 (6), 118 (9), 130 (6), 133 (27), 143 (5), 144 (5), 170 (100), 171 (15), 227 (M<sup>+</sup>,83), 228 (16) *m/z* (%).

### 4.3.2 Metoda B: syntéza *N*-(4-(1-adamantanyl)fenyl)acetamidu a jeho hydrolyza

#### Syntéza *N*-(4-(1-adamantanyl)fenyl)acetamidu

Do baňky o objemu 50 cm<sup>3</sup> bylo naváženo 0,8g bezvodého ZnCl<sub>2</sub>, který byl po dobu jedné hodiny sušen pod vakuem při teplotě 300 °C. Do vychladlé baňky s argonovou atmosférou byl přidán acetanilid (0,63 g, 4,65 mmol) a 1-bromadamantan (1,0 g, 4,65 mmol) rozpuštěný v 20 cm<sup>3</sup> dichlorethanu. Reakční směs byla refluxována pod zpětným chladičem po dobu 20 hodin. Reakční směs se postupně rozdělila na dvě fáze. Spodní fáze byla plastická sraženina a vrchní fáze dichlorethan. Reakce byla monitorována pomocí GC-MS a po spotřebování výchozí látky, byla reakce ukončena. Vrchní dichloethanová fáze byla slita a zbylá sraženina byla rozpuštěna v CHCl<sub>3</sub> (pomocí ultrazvukové lázně) a promyta 1 M HCl (2 × 20 cm<sup>3</sup>), destilovanou vodou (5 × 20 cm<sup>3</sup>) a nasyceným roztokem

NaCl ( $2 \times 20 \text{ cm}^3$ ). Organická část byla sušena nad síranem sodným a poté odpařena na rotační vakuové odparce.

#### ***N*-(4-(1-adamantanyl)fenyl)acetamid (4)**

Požadovaný produkt byl získán v podobě hnědého krystalického prášku ve výtěžku 650 mg (52 %);  $t_f = 128\text{--}130 \text{ }^\circ\text{C}$ .

**$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1,72 (m, 6H,  $\text{CH}_2(\text{Ad})$ ), 1,83 (m, 6H,  $\text{CH}_2(\text{Ad})$ ), 2,01 (s, 3H,  $\text{NHCOCH}_3$ ), 2,03 (m, 3H,  $\text{CH}(\text{Ad})$ ), 7,25 (d,  $J = 8,7 \text{ Hz}$ , 2H, Ph), 7,48 (d,  $J = 8,7 \text{ Hz}$ , 2H, Ph), 9,80 (s, 1H,  $\text{NHCOCH}_3$ ) ppm.

**IR** (KBr): 3305 (m), 3187 (s), 3116 (s), 3050 (s), 2904 (s), 2848 (s), 2656 (w), 1672 (s), 1604 (s), 1542 (s), 1515 (s), 1450 (m), 1405 (m), 1373 (m), 1327 (m), 1314 (m), 1271 (w), 1016 (w), 839 (s), 809 (0), 741 (s), 543 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

**GC-EI-MS** ( $t_R = 25,5\text{min}$ ): 41 (10), 43 (32), 65 (7), 77 (10), 79 (13), 91 (14), 92 (7), 93 (13), 105 (5), 106 (20), 115 (8), 117 (6), 118 (8), 128 (6), 130 (7), 132 (7), 133 (31), 143 (6), 144 (6), 170 (93), 171 (16), 175 (7), 184 (6), 212 (31), 213 (6), 227 (60), 228 (12), 269 ( $\text{M}^+$ , 100), 270 (20)  $m/z$  (%).

#### **Hydrolyza *N*-(4-(1-adamantanyl)fenyl)acetamidu**

Do baňky o objemu  $100 \text{ cm}^3$  bylo naváženo 0,6 g *N*-(4-(1-adamantanyl)fenyl)acetamidu a opatrně napipetováno  $50 \text{ cm}^3$  4 M vodného roztoku  $\text{H}_2\text{SO}_4$ . Reakční směs byla silně zahřívána pod zpětným chladičem (na teplotu kolem  $200 \text{ }^\circ\text{C}$ ). Reakce byla monitorována pomocí GC-MS. Po 6 hodinách byla reakce ukončena (po vymizení signálu výchozí látky). Do zchlazené reakční směsi byl opatrně přidán led a 10% vodný roztok NaOH až do silně zásaditého pH (kontrolováno pH papírkem). Alkalická směs byla extrahována ethylacetátem ( $4 \times 20 \text{ cm}^3$ ) a spojené organické podíly promyty destilovanou vodou ( $4 \times 20 \text{ cm}^3$ ), nasyceným roztokem NaCl ( $2 \times 20 \text{ cm}^3$ ) a poté sušeny nad síranem sodným.

#### **1-Adamantyl-4-aminobenzen (3)**

Po odpaření rozpouštědla na rotační vakuové odparce bylo získáno 460 mg (90 %) titulní sloučeniny ve formě hnědého krystalického prášku.

Spektrální charakteristiky plně korespondovaly s navrženou strukturou. Jelikož je výpis spektrálních charakteristik součástí kapitoly 4.3, nebudou na tomto místě data opětovně uváděna.

#### 4.4 Syntéza 4-adamantyl-*N*-methylanilinu

Do baňky o objemu 100 cm<sup>3</sup> vysušené proudem inertního plynu (Ar) a vychlazené směsí voda-led-NaCl na teplotu 0 °C, bylo přes septum přidáno 0,5 g 1-adamantyl-4-aminobenzenu (2,20 mmol) rozpuštěného v 25 cm<sup>3</sup> suchého THF. Následně bylo do baňky přidáno 0,45 cm<sup>3</sup> *N,N*-diisopropylethylaminu (2,59 mmol) a 0,25 cm<sup>3</sup> ethylesteru kyseliny chlormravenčí (2,45 mmol). Poté byla reakční směs míchána při teplotě 0 °C po dobu 30 minut. Následně byla reakční směs míchána dalších 20 hodin za laboratorní teploty. Průběh reakce byl monitorován TLC (SiO<sub>2</sub>, mobilní fáze: petrolether/ethyl-acetát, 7/10, v/v). V okamžiku indikace spotřebování výchozí látky (nebyla pozorována skvrna výchozí látky na TLC), byla reakce ukončena přidáním 20 cm<sup>3</sup> 1M HCl. Vodná fáze byla extrahována ethyl-acetátem (3 × 20 cm<sup>3</sup>), spojené organické podíly byly promyty destilovanou vodou (2 × 15 cm<sup>3</sup>), nasyceným roztokem NaCl (3 × 15 cm<sup>3</sup>) a vysušeny nad bezvodým síranem sodným. Po odpaření rozpouštědla na rotační vakuové odparce bylo získáno 540 mg meziproductu (v podobě světle hnědého krystalického prášku), který byl ihned ponechán reagovat s komplexním hydridem, a sice Li[AlH<sub>4</sub>] s cílem získat titulní sloučeninu.

Do baňky o objemu 25 cm<sup>3</sup> vychlazené pomocí směsí voda-led-NaCl na teplotu 0 °C bylo naváženo 167 mg Li[AlH<sub>4</sub>] (4,40 mmol), k němuž bylo přidáno 2 cm<sup>3</sup> bezvodého THF. Vzniklá směs byla za stálého chlazení míchána pod inertní argonovou atmosférou. V baňce o objemu 20 cm<sup>3</sup> vysušené inertním plynem (Ar) bylo rozpuštěno 0,54 g získaného meziproductu v bezvodém THF (5 cm<sup>3</sup>). Přes septum, pomocí teflonové kanyly, byla tato směs opatrně přikapávána do reakční směsi. Deset minut po přidání výchozí látky byla ledová lázeň nahrazena lázní olejovou a tato byla postupně zahřívána na 70 °C. Reakční směs tedy byla refluxována a to po dobu 2 hodin. Průběh reakce byl monitorován pomocí TLC (SiO<sub>2</sub>, mobilní fáze: petrolether/ethyl-acetát, 7/10, v/v) a poté, co nebyla na TLC pozorována skvrna představující výchozí látku, byla reakce ukončena opatrným přidáním cca 10 g ledu, 5 cm<sup>3</sup> destilované vody a 5 cm<sup>3</sup> 10% vodného roztoku NaOH. Zneutralizovaná reakční směs byla zfiltrována a filtrát extrahován ethyl-acetátem

( $3 \times 20 \text{ cm}^3$ ). Spojené organické podíly byly promyty destilovanou vodou ( $2 \times 20 \text{ cm}^3$ ), nasyceným roztokem NaCl ( $2 \times 20 \text{ cm}^3$ ) a sušeny nad bezvodým síranem sodným.

#### 4-Adamantyl-*N*-methylanilin (5)

Po odpaření organických podílů na RVO byl získán požadovaný produkt v podobě hnědého krystalického prášku ve výtěžku 500 mg (93 %);  $t_t = 105\text{--}108 \text{ }^\circ\text{C}$ . Získaný produkt byl použit do další reakce bez nutnosti jakékoliv purifikace.

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,77 (m, 6H,  $\text{CH}_2(\text{Ad})$ ), 1,89 (m, 6H,  $\text{CH}_2(\text{Ad})$ ), 2,09 (m, 3H,  $\text{CH}(\text{Ad})$ ), 2,86 (s, 3H,  $\text{NHCH}_3$ ), 6,74 (d,  $J = 8,8 \text{ Hz}$ , 2H, Ph), 7,24 (d,  $J = 8,9 \text{ Hz}$ , 2H, Ph) ppm.

**IR** (KBr): 3400 (m), 2906 (s), 2847 (m), 2521 (w), 1614 (m), 1519 (s), 1449 (w), 1343 (w), 1309 (w), 1269 (w), 1193 (w), 1154 (w), 1109 (w), 826 (w), 802 (s), 541 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

**GC-EI-MS** ( $t_R = 18,1 \text{ min}$ ): 41 (7), 77 (9), 79 (7), 91 (10), 115 (5), 120 (17), 147 (20), 169 (11), 184 (96), 240 (6), 241 ( $\text{M}^+$ , 100), 242 (18)  $m/z$  (%).

### 4.5 Syntéza dichloridu kyseliny adipové

Do vysušené baňky bylo napipetováno  $2,4 \text{ cm}^3 \text{ SOCl}_2$  (32,58 mmol), baňka byla pod inertní argonovou atmosférou a chlazená směsí voda-led-NaCl. Postupně bylo přidáno 2 g kyseliny adipové (13,69 mmol) v 8 porcích za stálého míchání a chlazení. Hodinu po přidání poslední dávky kyseliny adipové byla ledová lázeň odstavena a reakční směs byla postupně zahřívána k refluxu pod zpětným chladičem. Po 3 hodinách refluxu, kdy nebyl na olejové zátce spatřen žádný vývin plynu, byly přidány další  $2 \text{ cm}^3 \text{ SOCl}_2$  a směs byla další 2 hodiny refluxována. Když opět nebyl patrný vývin  $\text{SO}_2$ , byl zbytek thionylchloridu oddestilován a směs byla hodinu profoukávána argonem.

#### Dichlorid kyseliny adipové (6)

Po destilaci a sušení proudem argonu bylo získáno 2,45 g (98 %) tmavě hnědé kapaliny.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,79 (m, 4H,  $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$ ), 2,95 (m, 4H,  $\text{COCH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{CO}$ ) ppm.



#### 4.6 Syntéza $N^1, N^6$ -bis(4-(1-adamantyl)fenyl)amidu kyseliny adipové

Vysušená baňka o objemu 50 cm<sup>3</sup> opatřená septem, přes které byl zaveden přívod inertního plynu, byla ponořena do ledové lázně (voda-led-NaCl). Do baňky bylo přes septum jehlou přidáno 0,2 cm<sup>3</sup> triethylaminu (2 mmol) a 400 mg 1-adamantyl-4-aminobenzenu (1,76 mmol) rozpuštěného ve 3 cm<sup>3</sup> suchého dichlormethanu. Ve vialce bylo rozpuštěno 150 mg (0,82 mmol) dichloridu kyseliny adipové v 2 cm<sup>3</sup> suchého dichlormethanu. Reakční směs byla míchána a za stálého chlazení byl přes septum jehlou pomalu přikapáván rozpuštěný adipoyl dichlorid (po dobu 30 minut). 10 minut po přidání veškerého dichloridu kyseliny adipové byla ledová lázeň odstavena, baňka byla zadělána chlorkalciovým uzávěrem a reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě přes noc. Průběh reakce byl monitorován pomocí TLC (SiO<sub>2</sub>, mobilní fáze: petrolether/ethyl-acetát, 2/1, v/v). Po zreagování veškerého 1-adamantyl-4-aminobenzenu byla reakční směs přelita do kádinky s diethyletherem a vysrážené krystaly byly zfiltrány na fritě a vysušeny.

#### $N^1, N^6$ -bis(4-(1-adamantyl)fenyl)amid kyseliny adipové (7)

Požadovaný produkt byl získán v podobě světle hnědého krystalického prášku ve výtěžku 380 mg (77 %);  $t_f = 197\text{--}199\text{ }^\circ\text{C}$ .

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  1,58 (m, 4H, CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1,69 (m, 12H, CH<sub>2</sub>(Ad)), 1,79 (m, 12H, CH<sub>2</sub>(Ad)), 2,00 (m, 6H, CH(Ad)), 2,27 (m, 4H, COCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO), 7,21 (d,  $J = 8,7$  Hz, 4H, Ph), 7,46 (d,  $J = 8,7$  Hz, 4H, Ph), 9,29 (s, 2H, PhNHCO) ppm.

IR (KBr): 3302 (m), 3260 (m), 3106 (w), 2976 (m), 2929 (s), 2903 (s), 2847 (m), 2756 (m), 2739 (m), 2678 (s), 2625 (m), 2604 (m), 2530 (m), 2493 (m), 1662 (s), 1598 (s), 1525 (s), 1475 (s), 1399 (m), 1311 (w), 1264 (w), 1171 (w), 1036 (m), 839 (w), 807 (m), 543 (w) cm<sup>-1</sup>.

#### 4.7 Syntéza $N^1, N^6$ -bis(4-(1-adamantanyl)fenyl)hexan-1,6-diaminu

100 mg  $N^1, N^6$ -bis(4-(1-adamantanyl)fenyl)amidu kyseliny adipové (0,18 mmol) bylo rozpuštěno v 2 cm<sup>3</sup> suchého THF v baňce o objemu 25 cm<sup>3</sup> s nástavcem se svíslou odbočkou. Nástavec byl opatřen přívodem inertního plynu a septem. Baňka byla chlazená směsí voda-led-NaCl. Do vzniklého roztoku bylo přes septum jehlou postupně přikapáváno 0,71 cm<sup>3</sup> 1M BH<sub>3</sub>-THF (0,71 mmol). Reakční směs byla chlazená po dobu dalších

10 minut, poté byla ledová lázeň nahrazena lázní olejovou a reakční směs byla zahřívána k refluxu. Průběh reakce byl monitorován pomocí TLC ( $\text{SiO}_2$ , mobilní fáze chloroform/petrolether/ethyl-acetát, 1/1/1, v/v) a poté co nebyla patrná skvrna představující výchozí látku (po 7 hodinách), byla reakce ukončena přidáním  $15 \text{ cm}^3$  10% vodného roztoku  $\text{NaHCO}_3$ . Do reakční směsi bylo přidáno  $10 \text{ cm}^3$  diethyletheru a byla míchána po dobu 1 hodiny. Směs byla přelita do děličky a vodná fáze byla extrahována diethyletherem ( $2 \times 10 \text{ cm}^3$ ). Spojené organické podíly byly promyty nasyceným vodným roztokem vinanu sodno-draselného ( $3 \times 10 \text{ cm}^3$ ), 5% vodným roztokem  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  ( $3 \times 10 \text{ cm}^3$ ), nasyceným roztokem  $\text{NaCl}$  ( $3 \times 10 \text{ cm}^3$ ) a byly sušeny nad bezvodým síranem sodným. Po odpaření rozpouštědla na rotační vakuové odparce byly pevné podíly překrytalizovány z dichlormethanu.

#### ***N*<sup>1</sup>,*N*<sup>6</sup>-bis(4-(1-adamantanyl)fenyl)hexan-1,6-diamin (8)**

Požadovaný produkt byl získán v podobě světle šedého krystalického prášku ve výtěžku 88 mg (92 %);  $t_f = 183\text{--}186 \text{ }^\circ\text{C}$ .

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  1,38 (m, 4H,  $\text{NHCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ ), 1,53 (m, 4H,  $\text{NHCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ ), 1,70 (m, 12H,  $\text{CH}_2(\text{Ad})$ ), 1,78 (m, 12H,  $\text{CH}_2(\text{Ad})$ ), 2,02 (m, 6H,  $\text{CH}(\text{Ad})$ ), 2,96 (m, 4H,  $\text{NHCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ ), 5,24 (s, 2H,  $\text{PhNHCH}_2$ ), 6,48 (d,  $J = 8,4 \text{ Hz}$ , 4H, Ph), 7,03 (d,  $J = 8,4 \text{ Hz}$ , 4H, Ph) ppm.

IR (KBr): 3412 (m), 3054 (w), 2926 (s), 2903 (s), 2847 (s), 2677 (w), 2656 (w), 1615 (s), 1519 (s), 1477 (m), 1448 (m), 1405 (w), 1313 (m), 1264 (m), 1193 (m), 1091 (m), 1034 (w), 976 (w), 827 (m), 803 (s), 733 (w), 543 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

### **III. VÝSLEDKY A DISKUZE**

## 5 DISKUZE

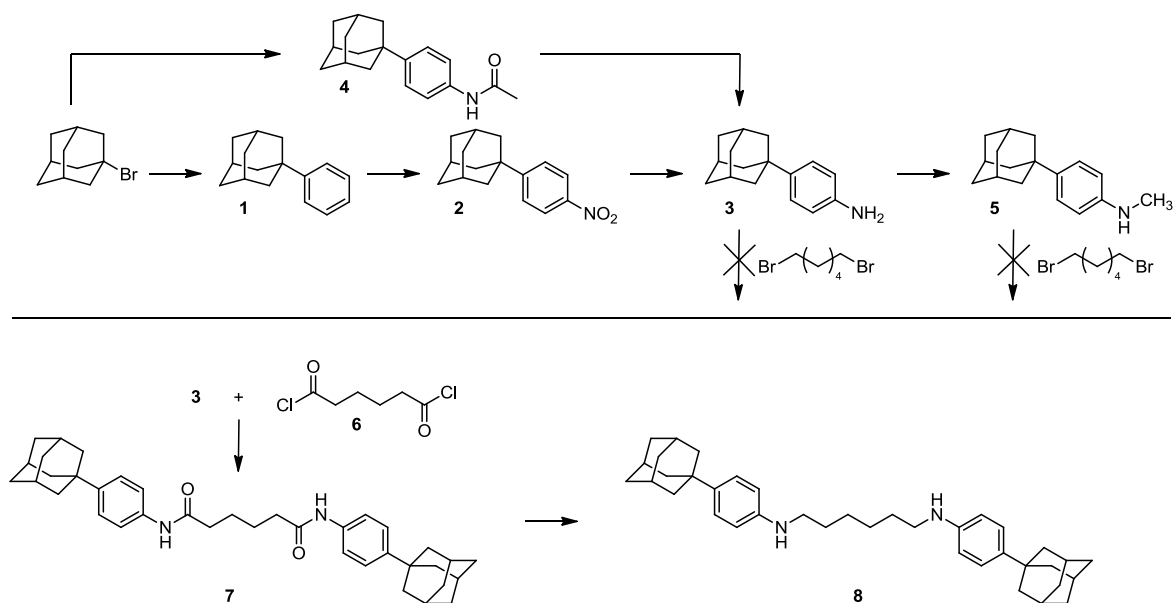
### 5.1 Úvod k diskuzi

Předložená diplomová práce zapadá svoji tematikou do problematiky, jíž je dlouhodobě věnována pozornost ve výzkumné skupině doc. Roberta Víchy. Přesněji řečeno se jedná o syntézu a studium supramolekulárního chování sloučenin, které by mohly vystupovat jakožto ligandy v systémech typu hostitel-host.

V případě této práce bylo cílem připravit tritopický ligand obsahující v obou terminálních pozicích 1-fenyladamantanové substituenty vzájemně spojené přes sekundární aminovou skupinu alifatickým, přesněji řečeno, hexylovým linkerem.

V případě úspěšné syntézy bylo v dalším kroku uvažováno o prozkoumání supramolekulárního chování uvažovaného ligandu ve vztahu ke dvěma typům hostitelským molekul, a sice cyklodextrinům a cucurbiturilům.

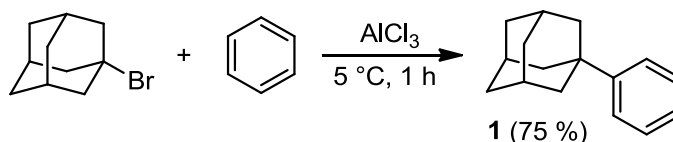
V následujících kapitolách budou detailně popsány veškeré syntetické postupy, které byly použity pro dosažení vytyčeného cíle, kdy hned na začátku diskuze je na místě uvést, že primárně zvolená syntetická strategie se ukázala být jako nevhodná, resp. se pomocí navržených syntéz nepodařilo připravit uvažovaný ligand. Proto byly navrženy a následně vyzkoušeny strategie nové. Obecné schéma provedených reakcí je znázorněno na Obrázku 23. Průběh jednotlivých syntéz je rovněž doplněn o komentář výsledků získaných pomocí spektrálních metod, na základě nichž byla navrhována struktura izolovaných sloučenin.



**Obrázek 23:** Obecné schéma provedených reakcí.

## 5.2 Syntéza 1-fenyladamantanu

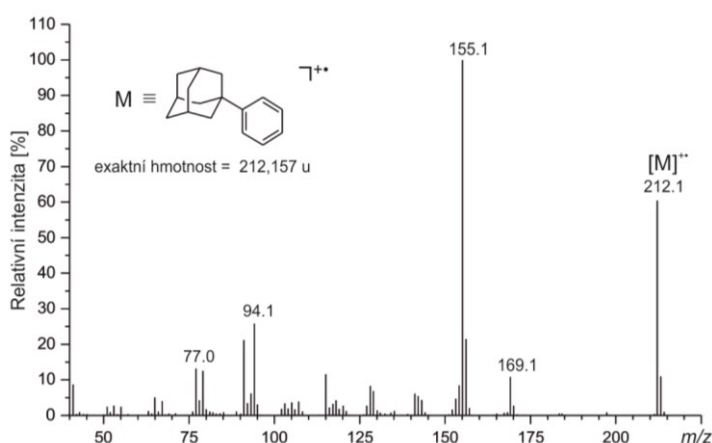
Syntéza sloučeniny **1** byla uskutečněna Friedelovou-Craftsovou alkylací 1-bromadamantanu na benzen v přítomnosti chloridu hlinitého jakožto katalyzátoru (Obrázek 24).



**Obrázek 24:** Friedelova-Craftsova alkylace.

Tento typ reakce obvykle probíhá dle předpokladů a i za nízkých teplot, tedy při teplotě cca 5 °C, bývá reakční doba velmi krátká, přibližně 1 až 2 hodiny. Toho jest důkazem, že i pouhé 2,5 % (molární) AlCl<sub>3</sub> přítomné v reakční směsi postačují k tomu, aby alkylace probíhala. Vzhledem k použití tak malého množství katalyzátoru je důležité, aby byl chlorid hlinitý suchý a minimalizoval se jeho kontakt se vzdušnou vlhkostí. Reakční směs musí být po celou dobu udržována pod inertní atmosférou (v našem případě pod argonovou atmosférou) a při teplotě kolem 5 °C. Nižší teplota není žádoucí, protože reakčním médiem je benzen, jehož teplota tuhnutí je právě 5 °C. Reakce byla uskutečňována při již zmiňované nízké teplotě, s cílem minimalizovat vznik nežádoucích vedlejších produktů. Průběh reakce byl monitorován pomocí GC-MS, přičemž bylo zjištěno, že vyjma požadovaného 1-fenyladamantanu, se v reakční směsi vyskytovaly nežádoucí vedlejší produkty. Jednalo se o 1,3-difenyladamantan (relativní zastoupení dle GC-MS činilo 10–20 %), adamantan (relativní zastoupení dle GC-MS činilo 5–10 %) a v menší míře 1,3,5-trifenyladamantan (stopové množství). Přestože výchozí sloučeninou byl „monobromcykloalkyl“, docházelo, pravděpodobně z důvodu migrace náboje ze vzniklého karbokationtu, k navázání benzenu i na jiný atom uhlíku. Naopak 1,4-diadamantalybenzen v této reakci nevznikal, protože benzen byl použit v několikanásobném přebytku ve srovnání s 1-bromadamantanem. Důvod přítomnosti samotného adamantanu v reakční směsi není zcela zřejmý, může být ovšem spjatý se vznikem nežádoucího 1,3-difenyladamantanu. Reakce byla prováděna opakovaně, přičemž v některých případech bylo pozorováno (v chromatogramech získaných pomocí GC-MS), že při úbytku výchozí látky (vyjádřeném plochou příslušného píku v chromatogramu) nedocházelo k nárůstu požadovaného produktu, nýbrž nežádoucího 1,3-difenyladamantanu. V okamžiku spotřebování veškeré výchozí látky byla reakce ukončena, reakční směs zpracována

a podrobena purifikaci pomocí sloupcové chromatografie. Největší překážkou bylo právě zdárné provedení sloupcové chromatografie, kterou bylo občas nutné uskutečnit opakovaně. Jednotlivé frakce získané během sloupcové chromatografie byly naneseny na TLC destičky a monitorovány pomocí UV lampy, protože obě látky tvořící největší podíl směsi, tedy 1-fenyladamantan (**1**) a 1,3-difenyladamantan je možné tímto způsobem detekovat. Pouze v případech, kdy reakční směs obsahovala zbytky výchozí látky, bylo TLC v kombinaci s UV zářením jako monitorovací metoda neefektivní, protože 1-bromadamantan (z důvodu absence  $\pi$  elektronů) není viditelný na TLC s UV detekcí. Jako mobilní fáze byla použita směs petrolether/chloroform, 49/1, v/v. Pomocí sloupcové chromatografie bylo možné získat sloučeninu **1** v 98% chromatografické čistotě (dle GC-MS), takže izolovaný výtěžek průměrně činil 75 %. Výchozí látku bylo možné také oddělit pomocí krystalizace, rozpuštěním směsi v horkém acetonu, následným zchlazením na teplotu  $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$  v mrazáku a filtrací vzniklých krystalů. Tato metoda ovšem nebyla dostatečně efektivní pro oddělení nežádoucích produktů od sloučeniny **1**.

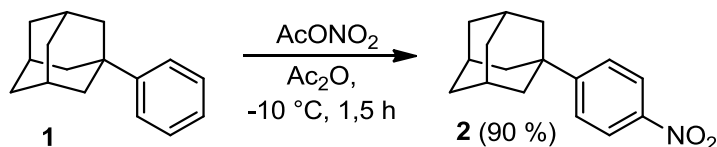


**Obrázek 25:** EI-MS spektrum sloučeniny **1**.

V EI-MS spektru sloučeniny **1** (Obrázek 25) byl pozorován signál o  $m/z$  212 odpovídající její exaktní hmotnosti. Z relativní intenzity tohoto iontu lze usuzovat na jeho relativně vysokou stabilitu za podmínek EI-MS. Základním píkem, tedy iontem s nejvyšší relativní intenzitou ve spektru, byl ion o  $m/z$  155, jehož struktura však zůstává neobjasněna. Očekávaný signál o  $m/z$  135 odpovídající 1-adamantylu byl sice ve spektru pozorován, avšak jeho relativní intenzita činila pouhé 2 %. V neposlední řadě byl ve spektru pozorován ion o  $m/z$  77 odpovídající aromatické části ( $\text{C}_6\text{H}_5$ ) sloučeniny **1**.

### 5.3 Syntéza 1-adamantyl-4-nitrobenzenu

Dalším krokem při přípravě uvažovaného ligandu, byla nitrace sloučeniny **1**, uskutečněná za podmínek uvedených na Obrázku 26.

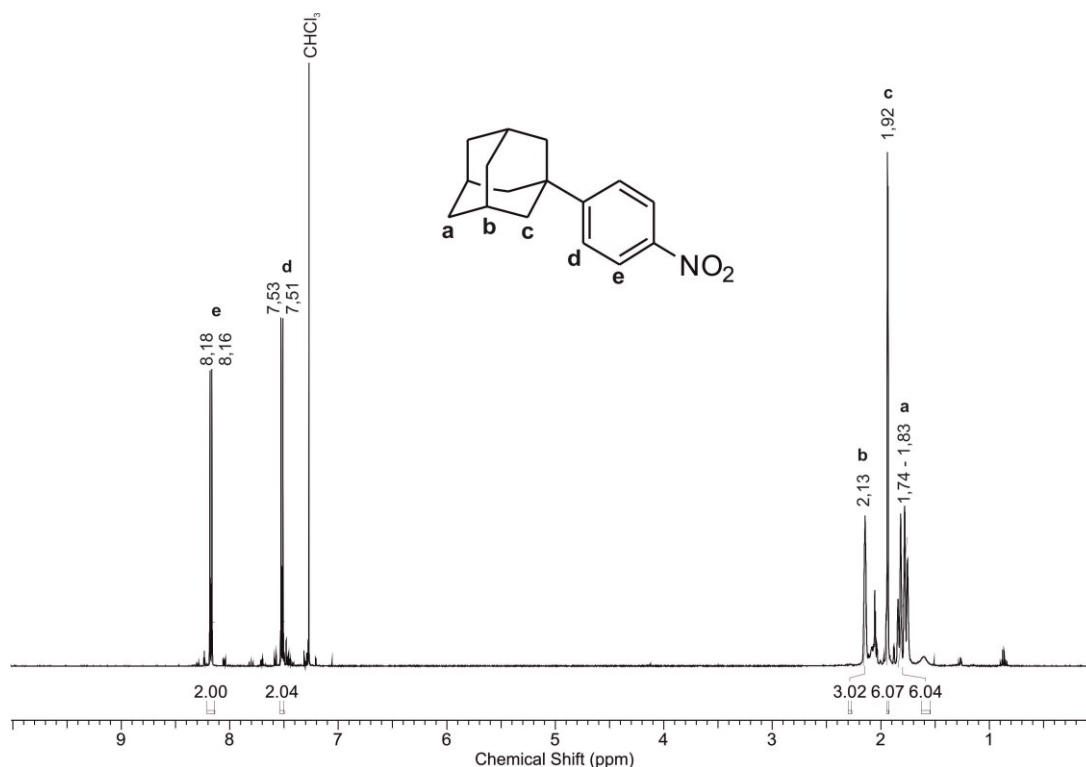


**Obrázek 26:** Nitrace 1-fenyladamantanu.

Tato reakce musí probíhat za nízkých teplot, a proto byl použit dvouplášťový reaktor chlazený kryostatem. Nitraci lze charakterizovat jako elektrofilní aromatickou substituci. Alkylová skupina na benzenovém jádře posunuje elektronovou hustotu do polohy *ortho*- a *para*- takže by zde měly vznikat oba dva izomery. Ovšem adamantan je velmi objemný substituent a stericky brání *ortho*- polohu, takže v této reakci byl pozorován vznik pouze jediného, a sice *para*- izomeru.

Pro potřeby této práce byla jako nitrační směs zvolena kombinace  $\text{HNO}_3$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$  a acetanhydridu, ze které vzniká nitrační činidlo, acetyl nitrát. Jak bylo uvedeno v kapitole 4.2, nitrační směs byla přikapávána do zchlazeného acetanhydridu přítomného v reaktoru, přičemž každé přidání směsi  $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$  do acetanhydridu mělo za následek zvýšení teploty. Přidání celého množství nitrační směsi trvalo cca 1 hodinu. Do vzniklého roztoku byla následně přidávána směs sloučeniny **1** v acetanhydridu, který byl zároveň také reakčním médiem. S ohledem na nízkou rozpustnost sloučeniny **1** v acetanhydridu bylo nutné látku dispergovat pomocí ultrazvukové lázně a tuto disperzi přikapávat do reaktoru obsahujícího nitrační směs v acetanhydridu, což trvalo obvykle asi 30 minut. Reakční směs byla polotuhé konzistence (z důvodu výše zmíněné špatné rozpustnosti látky **1**) a proto bylo nutné ji velmi důrazně míchat. Průběh reakce bylo možné monitorovat pomocí TLC s UV detekcí, přičemž přibližně po 90 minutách po přidání veškeré výchozí látky bylo pozorováno její úplně spotřebování. Poté bylo nutné opatrně neutralizovat zbytky kyselin přítomných v reakční směsi (10% vodným roztokem NaOH a ledovou tříští). Po zpracování obsahovala směs stále malé množství acetanhydridu, který bylo nutné odstranit, a to jeho odpařením na rotační vakuové odparce za zvýšené teploty (bod varu  $140\text{ }^\circ\text{C}$ ). Sloučenina **2** byla získána v čistotě nevyžadující žádnou další purifikaci, jelikož při samotné reakci nedocházelo ke vzniku žádných vedlejších produktů. Izolovaný výtěžek se

pohyboval zpravidla okolo 90 % a produkt měl vzhled žlutých jehlicovitých krystalů. Struktura sloučeniny **2** byla potvrzena pomocí běžných metod strukturní analýzy.

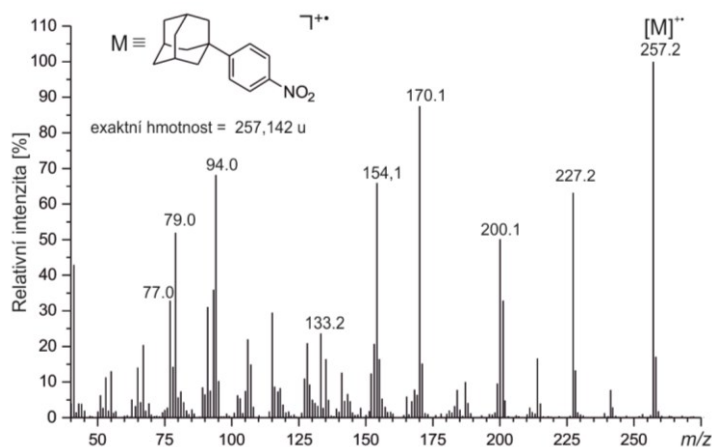


**Obrázek 27:**  $^1\text{H}$  NMR spektrum sloučeniny **2**.

Na Obrázku 27 je uvedeno  $^1\text{H}$  NMR spektrum sloučeniny **2**, v jehož alifatické oblasti (1,74–2,13 ppm) byly pozorovány tři signály odpovídající atomům vodíku pocházejících z adamantanového skeletu (Obrázek 27, „a, b, c“). V aromatické oblasti se nacházely dva signály určené jako atomy vodíku benzenové jádra. Jak je patrné z výše uvedeného obrátku, nacházely se ve spektru dva dublety, kdy ten označený písmenem „d“ (7,52 ppm) odpovídá atomům vodíku umístěným blíže adamantanovému motivu, zatímco signál označený písmenem „e“ (8,17 ppm) značí atomy vodíku aromatického jádra nacházející se blíže nitro skupině.

V EI-MS spektru sloučeniny **2** (Obrázek 28) byl pozorován signál o  $m/z$  257 vystupující nejen v roli molekulového iontu, ale rovněž základního píku, jelikož jeho relativní intenzita činila 100 %. Fragment odpovídající 1-adamantylu či 1-fenyladamantanu ve spektru pozorován nebyl. Signál o  $m/z$  170, jehož relativní intenzita činila bezmála 90 %, se nepodařilo jednoznačně identifikovat, zajímavé ovšem je, že se tento ion objevoval také v hmotnostních spektrech sloučenin **3** a **4**.



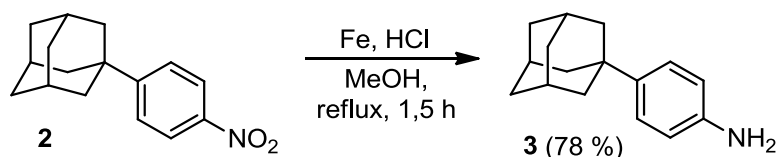


Obrázek 28: EI-MS spektrum nitroderivátu 2.

## 5.4 Syntéza 1-adamantyl-4-aminobenzenu

### 5.4.1 Redukce 1-adamantyl-4-nitrobenzenu

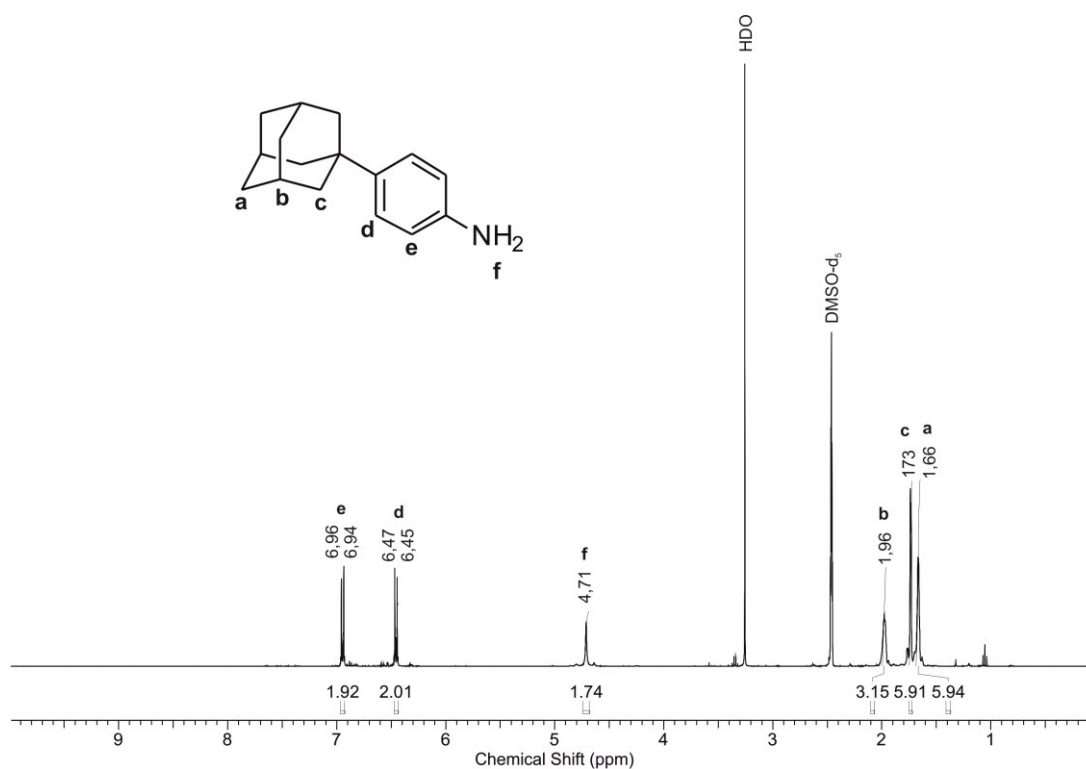
Po úspěšné nitraci látky 1 následovala redukce vzniklého nitroderivátu 2 na odpovídající aminoderivát 3 (Obrázek 29). Nitro skupiny jsou obecně snadno redukovatelné i bez použití katalytické hydrogenace a proto bylo k redukci použito železo a kyselina chlorovodíková.



Obrázek 29: Redukce nitroderivátu 2 na aminoderivát 3.

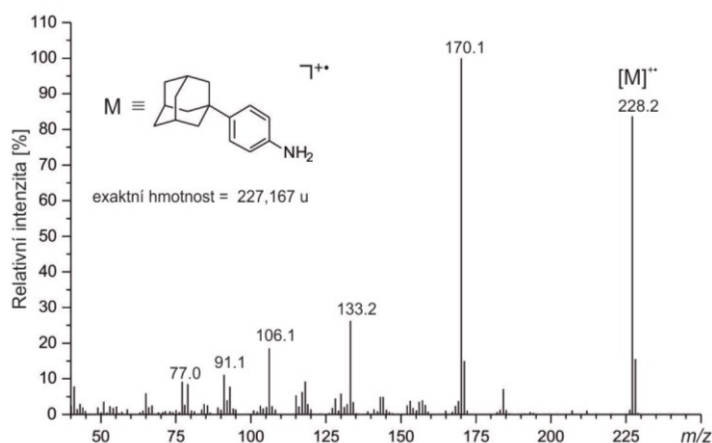
Samotná reakce probíhala bez jakýchkoliv komplikací. Před jejím započítím bylo pouze nezbytné pro úplné rozpuštění výchozího nitroderivátu 2 v methanolu použít horkovzdušnou pistol. Následně byla do vzniklého roztoku přidána zředěná kyselina chlorovodíková (1/1, v/v), která byla použita v přebytku z důvodu udržení nízkého pH v reakční směsi a práškové železo. Po celou dobu reakce byla barva reakční směsi zelená a průzračná (z důvodu vznikajícího  $\text{FeCl}_2$ ) a byl pozorován vývin  $\text{H}_2$ . Podobně jako v případě nitrace, mohl být i průběh této reakce monitorován pomocí TLC protože látky 2 a 3 jsou viditelné na TLC pod UV světlem. Po zreagování veškeré výchozí látky byla reakce ukončena alkalizací 10% vodným roztokem NaOH. Jako nejproblematičtější část reakce jako celku, se ukázalo být zpracování reakční směsi. Po alkalizaci došlo k vysrážení vzniklého  $\text{FeCl}_2$ , z průzračné zelené kapaliny se stal tmavě zelený gel a extrakce do

organického rozpouštědla byla velmi obtížná. Organická a vodná fáze se v dělicí nálevce rozdělily velmi pomalu a podstatná část produktu zůstávala ve vodné fázi (respektive gelu). Proto bylo nutné provádět extrakci do organického rozpouštědla opakovaně. Jinou variantou bylo alkalizovat reakční směs na  $\text{pH} = \sim 9$ . Při této hodnotě  $\text{pH}$  se nevysrážel  $\text{FeCl}_2$ , ale vzniklý amin se uvolnil ve formě volné báze, takže jej bylo možné extrahovat do organického rozpouštědla. Bylo ovšem nutné alkalizovat směs opatrně s častým kontrolováním  $\text{pH}$ , jelikož při nižším  $\text{pH}$  zůstal produkt ve formě amoniové soli, při vyšším docházelo k vysrážení  $\text{FeCl}_2$ . Filtrovat vysrážený  $\text{FeCl}_2$  ze směsi nebylo efektivní, protože ve filtračním koláči zůstal zbytek produktu. Po odpaření zpracované reakční směsi byly získány hnědé krystaly. V některých případech byl produkt po odpaření získán ve formě oleje, namísto hnědých krystalů. Pokud tato situace nastala, bylo nutné olej rozpustit v  $\text{CHCl}_3$  nebo  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a opětovně odpařit. V průběhu této reakce nedocházelo ke vzniku nežádoucích produktů, snad vyjma 1-adamantylalkoholu, jehož relativní zastoupení v reakční směsi však činilo, dle GC-MS, maximálně 5 %. Struktura sloučeniny **3** byla navržena na základě výsledků získaných pomocí spektrálních metod.



Obrázek 30:  $^1\text{H}$  NMR spektrum sloučeniny **3**.

V  $^1\text{H}$  NMR spektru látky **3** (Obrázek 30) byly, stejně jako v případě sloučeniny **2**, pozorovány tři signály v alifatické oblasti, kdy tyto byly opět určeny jakožto atomy vodíku pocházející z adamantanového motivu (Obrázek 30, „a–c“). Obdobné sady signálů byly pozorovány také v aromatické oblasti, kde se nacházely dva dublety odpovídající atomům vodíku *para* substituovaného benzenového jádra (signály označené písmeny „d“ a „e“). Nutno podotknout, že ve srovnání s nitroderivátem **2**, lze v případě sloučeniny **3** pozorovat značný posun signálů atomů vodíku benzenové jádra k nižším hodnotám ppm, a to o 0,73 ppm pro atomy vodíku „d“ a o 0,97 ppm pro atomy vodíku „e“. Dalším, a do jisté míry zcela zásadním, rozdílem pak byla přítomnost singletu v oblasti 4,71 ppm, který odpovídal dvěma atomům vodíku z primární aminoskupiny navázané na aromatickém jádře. Na tomto místě se jako nezbytné jeví uvést, že bylo-li měření  $^1\text{H}$  NMR spektra sloučeniny **3** prováděno v  $\text{CDCl}_3$  (namísto  $\text{DMSO-d}_6$ ), nebyl signál odpovídající atomům vodíku primární aminoskupiny ve spektru pozorován, pravděpodobně z důvodu výměny atomů vodíků aminoskupiny za deuterium z rozpouštědla.



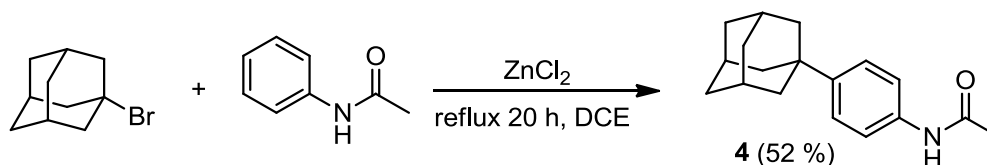
**Obrázek 31:** EI-MS spektrum aminoderivátu **3**.

V EI-MS spektru sloučeniny **3** (Obrázek 31) byl snadno detekován molekulový ion (228  $m/z$ ), poskytující další důkaz o její struktuře. Základní pík (170  $m/z$ ) se nepodařilo s jistotou charakterizovat, mohlo by se však jednat o benzenové jádro prosté aminoskupiny s částečně fragmentovaným adamantanovým skeletem ( $\text{C}_{13}\text{H}_{14}^+$ ).

#### 5.4.2 Syntéza *N*-(4-(1-adamantanyl)fenyl)acetamidu a jeho hydrolyzá

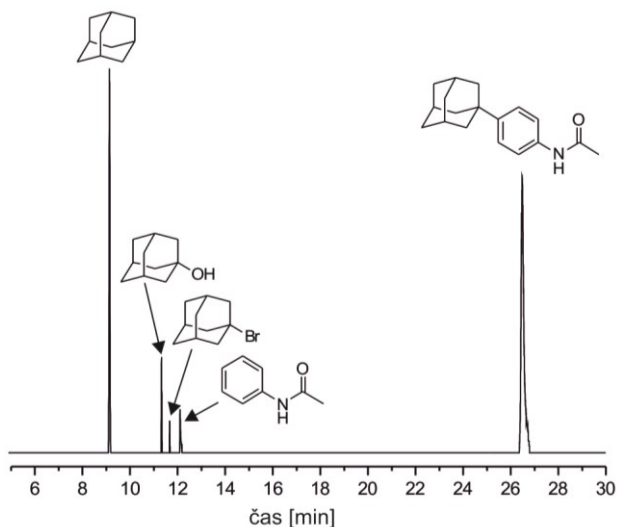
Jako alternativní cesta vedoucí k přípravě aminoderivátu **3** byla navržena dvojstupňová syntéza sestávající z alkylace následované hydrolyzou, čímž by, ve srovnání s původně

navrženou syntetickou strategií, zahrnující alkylaci, nitraci a redukci (kapitola 4.1 – 4.3) došlo ke snížení počtu reakčních kroků ze tří na dva.



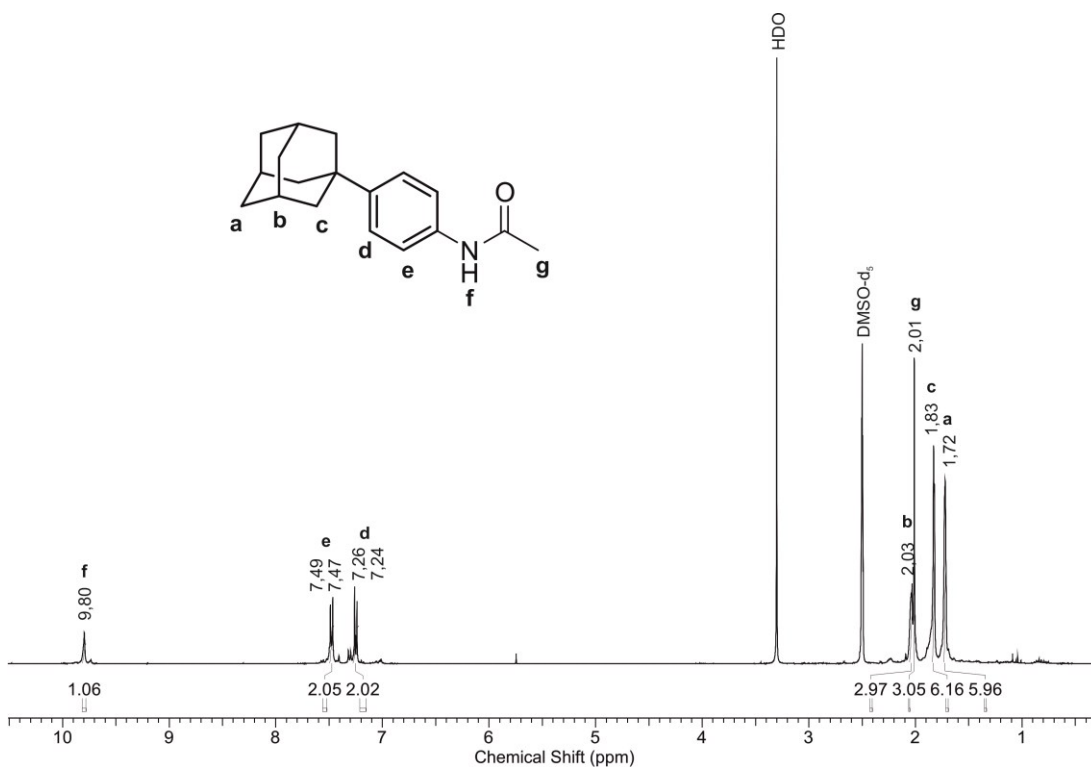
**Obrázek 32:** Friedelova-Craftsova alkylace acetanilidu.

V prvním kroku byl ponechán reagovat 1-bromadamantan s acetanilidem v přítomnosti chloridu zinečnatého jakožto katalyzátoru (Obrázek 32). Z důvodu značné hygroskopicity musel být ZnCl<sub>2</sub> nejprve vysušen, což bylo provedeno jeho umístěním do baňky s kulatým dnem, která byla napojena na membránovou vývěvu a postupně zahřívána na teplotu 300 °C po dobu 1 hodiny. Jako rozpouštědlo pro samotnou reakci byl zvolen dichlorethan (DCE), protože má vyšší bod varu než dichlormethan nebo chloroform. Acetanilid a 1-bromadamantan (rozpuštěné v DCE) byly přidány do zchladlé baňky obsahující vysušený ZnCl<sub>2</sub> pod inertní argonovou atmosférou. Průměrná doba, po kterou byla reakční směs refluxována, činila cca 20 hodin. Protože se ZnCl<sub>2</sub> nerozpouští v DCE, byl ve směsi dispergován a po pár hodinách refluxu se usadil na dně baňky (i přes důrazné míchání reakční směsi) a začal tvořit polotuhou sraženinu, která, jak se později ukázalo, obsahovala většinu produktu. Průběh reakce byl monitorován pomocí GC-MS, přičemž nebyl pozorován vznik 1,3-disubstituovaného adamantanu (jako tomu bylo v případě syntézy 1-fenyladamantanu), pravděpodobně z toho důvodu, že acetanilidu bylo v reakční směsi ekvimolární množství. Po ukončení reakce bylo přistoupeno ke zpracování reakční směsi, kdy nejprve byla organická fáze z reakční směsi odlita a dále byla zpracovávána jen ona plastická sraženina. Po odlití rozpouštědla se tato sraženina (při kontaktu se vzduchem) stala velmi rychle tuhou a bylo tedy nutné ji rozpustit v chloroformu (pomocí ultrazvukové lázně). Po odpaření zpracované organické fáze na rotační vakuové odparce byly získány hnědé krystaly.



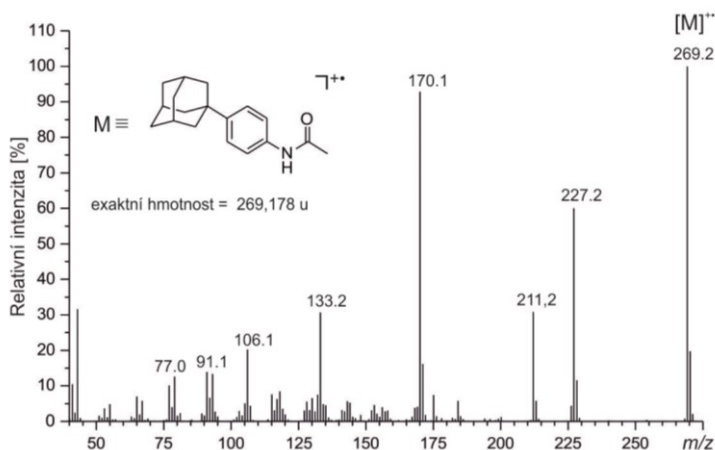
**Obrázek 33:** Část chromatogramu reakční směsi průběhu reakce.

Z chromatogramu uvedeného na Obrázku 33 je patrné, že reakční směs obsahovala nejen požadovaný produkt (relativní zastoupení dle GC-MS činilo cca 60 %), ale také zbytky nezreagovaných reaktantů, tedy acetanilid (~ 5 %) a 1-bromadamantanu (~ 3 %). Mimoto byly v reakční směsi detekovány také dva nežádoucí produkty, a sice adamantan (~ 25 %) a 1-adamantylalkohol (~ 7 %). Požadovaný produkt byl získán ve výtěžku 52 % a jeho struktura byla potvrzena pomocí NMR a MS.



**Obrázek 34:**  $^1\text{H}$  NMR spektrum sloučeniny 4.

V  $^1\text{H}$  NMR spektru látky **4** (Obrázek 34) byly v alifatické oblasti (1,72–2,01 ppm) pozorovány signály atomů vodíku pocházejících z adamantanového skeletu. Oproti  $^1\text{H}$  NMR spektru nitroderivátu **2**, byl ve spektru sloučeniny **4** navíc v alifatické oblasti (2,03 ppm) přítomen signál odpovídající třem atomům vodíku acetylové skupiny ( $\text{COCH}_3$ ). Signál atomu vodíku amidové skupiny ( $\text{PhNHCO}$ ) byl posunut až k 9,80 ppm, a to z důvodu jeho značného odstínění acetylovou skupinou.



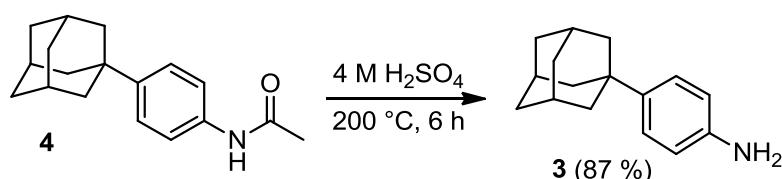
Obrázek 35: EI-MS spektrum látky **4**.

V EI-MS spektru sloučeniny **4** byl molekulový ion (269  $m/z$ ) zároveň základním píkem (Obrázek 35). V průběhu fragmentace dochází k neutrální ztrátě  $\text{C}_2\text{H}_2\text{O}$  (42  $m/z$ ) za vzniku iontu o  $m/z$  227 a dále ke ztrátě acetamidové skupiny ( $\text{C}_2\text{H}_4\text{NO}$ , 58  $m/z$ ) poskytující signál o  $m/z$  211 odpovídající 1-fenyladamantanu. Ve spektru byl opět pozorován neidentifikovatelný signál o  $m/z$  170.

S ohledem na průměrný výtěžek, v němž byl získán požadovaný produkt a relativně dlouhý reakční čas, byly provedeny pokusy o optimalizaci této metody. Nejprve bylo přistoupeno k nahrazení  $\text{ZnCl}_2$  jinou Lewisovou kyselinou, kdy byly postupně vyzkoušeny  $\text{FeCl}_3$ ,  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{AlBr}_3$  a  $\text{ZnBr}_2$ , ale bohužel s žádným z těchto katalyzátorů reakce vůbec neprobíhala. Při použití kombinace dvou katalyzátorů reakce též neprobíhala, pokud ovšem nebyl přítomný  $\text{ZnCl}_2$ . Dále bylo přistoupeno ke změně rozpouštědla. Logickým krokem bylo použití nitrobenzenu, který se doporučuje jako vhodné reakční médium pro alkylation a  $\text{ZnCl}_2$  se v něm rozpouští. Bod varu nitrobenzenu je 211  $^\circ\text{C}$ , což umožňovalo provádět reakci při vyšších teplotách než v případě dichlorethanu, jehož bod varu činí 84  $^\circ\text{C}$ . Nicméně, dle provedené analýzy GC-MS nebyly v reakční směsi přítomny ani stopy požadovaného produktu. Dalším použitým rozpouštědlem byl tetrahydrofuran, ale ani

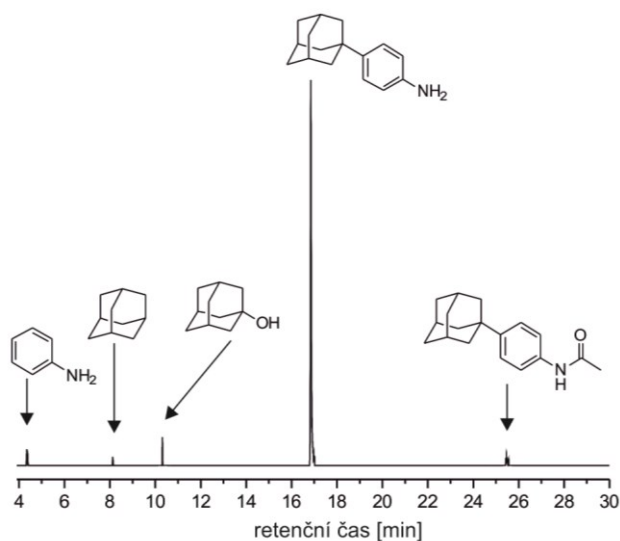
v tomto rozpouštědle reakce neprobíhala, přestože i v THF je  $\text{ZnCl}_2$  rozpustný. V dichlormethanu a chloroformu reakce probíhala, ale výtěžky nebyly vyšší než při použití dichlorethanu.

Po přípravě acetamidu **4** následovala jeho hydrolýza s cílem získat aminoderivát **3**. Amid **4** byl hydrolyzován (kyselou hydrolýzou) pomocí zředěné kyseliny sírové (Obrázek 36). Alkalická hydrolýza se pro tyto účely nejevila vhodná.



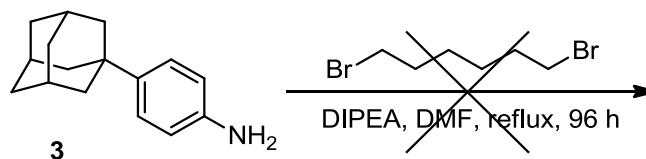
**Obrázek 36:** Hydrolýza látky **4**.

Při samotném provádění reakce bylo do baňky obsahující výchozí amid **4** přidáno  $50\text{ cm}^3$  4 M  $\text{H}_2\text{SO}_4$  a reakční směs byla zahřívána pod zpětným chladičem. Acetamid **4** není ve zředěné kyselině sírové rozpustný, ovšem produkt hydrolýzy, sloučenina **3**, rozpustná je. Díky této skutečnosti je možné monitorovat průběh reakce dle množství nerozpuštěných částic nacházejících se v baňce, přesto ale byl průběh reakce monitorován pomocí GC-MS. Před ukončením reakce obsahovala reakční směs, dle GC-MS, 90 % produktu, zbylých 10 % tvořil anilin, adamantan, 1-adamantylalkohol a nezreagovaný zbytek výchozí látky **4** (Obrázek 37). Reakce byla ukončena alkalizací roztoku, aby se vzniklá amoniová sůl uvolnila do podoby volné báze a bylo možné ji extrahovat do organického rozpouštědla.



**Obrázek 37:** GC-MS chromatogram průběhu hydrolýzy.

### 5.5 Reakce aminoderivátu **3** s 1,6-dibromhexanem



**Obrázek 38:** Neúspěšná syntéza cílové sloučeniny.

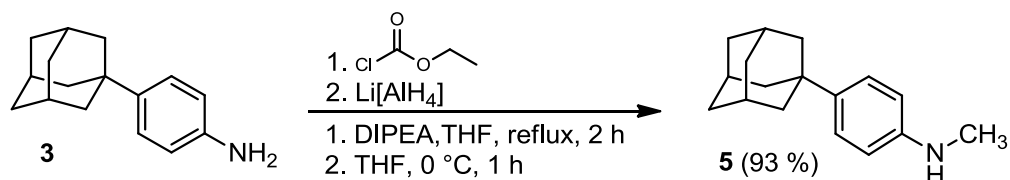
Následujícím krokem, který měl již vést k přípravě uvažovaného ligandu, byla *N*-alkylace 1,6-dibromhexanu na aminoderivát **3** a to pomocí postupu převzatého z literatury.<sup>86</sup> Reakce probíhala v *N,N*-dimethylformamidu s třemi ekvivalenty aminu **3** oproti 1,6-dibromhexanu a jako báze katalyzující reakci byl použit *N,N*-diisopropylethylamin (DIPEA) (Obrázek 38). Průběh reakce byl monitorován pomocí TLC, kdy až po 48 hodinách refluxu byla pozorována změna, přičemž na TLC destičce byly pozorovány 3 skvrny, z nichž jedna odpovídala výchozí sloučenině **3**. Vzhled reakční směsi se po prvních 6 hodinách refluxu rapidně změnil z průzračně oranžové na černou, která se již dále neměnila. Po dalších 48 hodinách refluxu byla reakce ukončena. Výchozí látka byla ve směsi stále obsažena (dle TLC), protože ale byla tato použita v přebytku, nebylo možné určit, zdali je reakce hotová. Reakční směs byla zpracována extrakcí ethyl-acetátem a po odpaření na RVO bylo získáno 90 mg hnědé olejovité směsi. Směs, která dle TLC obsahovala tři látky, byla podrobena purifikaci pomocí sloupcové chromatografie (SiO<sub>2</sub>, mobilní fáze: petrolether/ethyl-acetát, 2/1, v/v). Ze tří skvrn detekovaných pomocí TLC byla oddělena pouze jedna, kdy bylo vyizolováno 30 mg čisté látky neznámé struktury. Zbylé dvě látky, tedy výchozí aminoderivát **3** a druhá neznámá látka, nebylo možné oddělit. Jediná izolovaná sloučenina byla podrobena <sup>1</sup>H NMR analýze, avšak ze získaného spektra nebylo možné jednoznačně určit, o jakou látku se jedná. Proto byla tato sloučenina analyzována pomocí ESI-MS, kdy ani v pozitivním ani v negativním skenovacím módu nebyly pozorovány žádné relevantní signály, z čeho lze usuzovat, že předmětnou sloučeninu nebylo možné za podmínek dané metody ionizovat. Logickým předpokladem bylo, že 1,6-dibromhexan se váže C<sup>1</sup> i C<sup>6</sup> koncem na amino skupinu jedné molekuly sloučeniny **3**. Avšak data potvrzující tuto hypotézu nejsou toho času k dispozici.

S ohledem na výše uvedené, bylo rozhodnuto připravit *N*-methyl derivát sloučeniny **3** a ten následně podrobit reakci s 1,6-dibromhexanem s tím, že použití sekundárního aminu by mohlo výše popsanému jevu zabránit.



## 5.6 Syntéza 4-adamantyl-*N*-methylanilinu

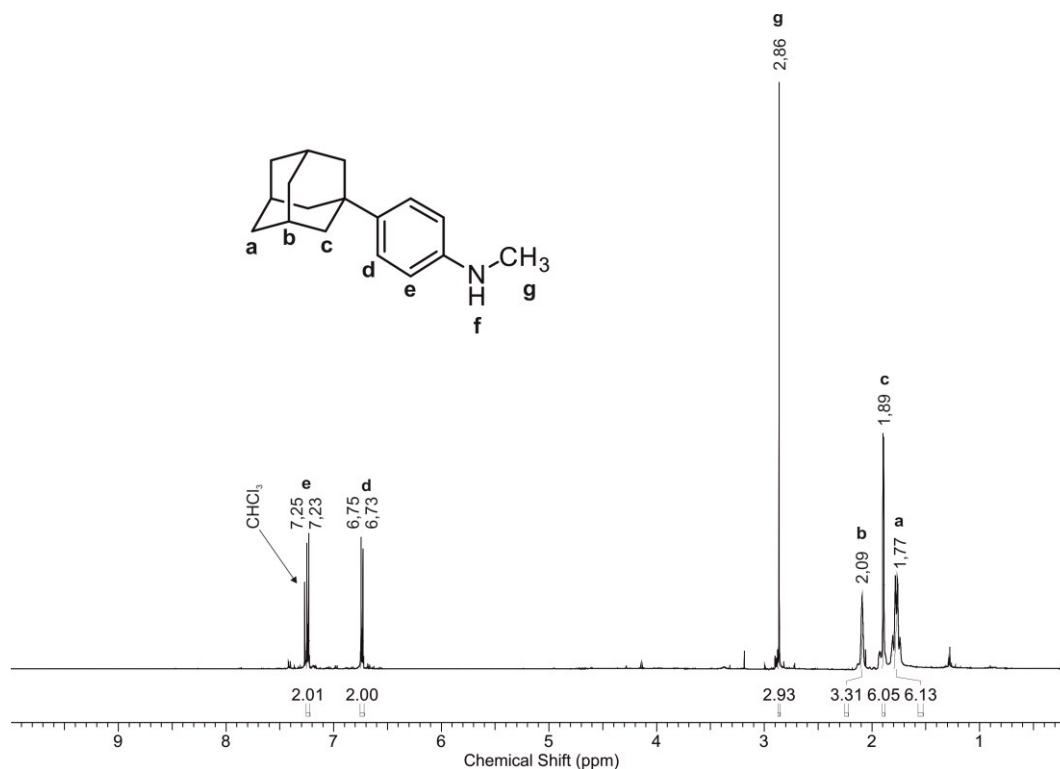
Methylace aminoderivátu **3** probíhala ve dvou krocích. Methylačním činidlem nebyl jodmethan, jak je obvykle zvykem, nýbrž ethyl ester kyseliny chlormravenčí (Obrázek 39).



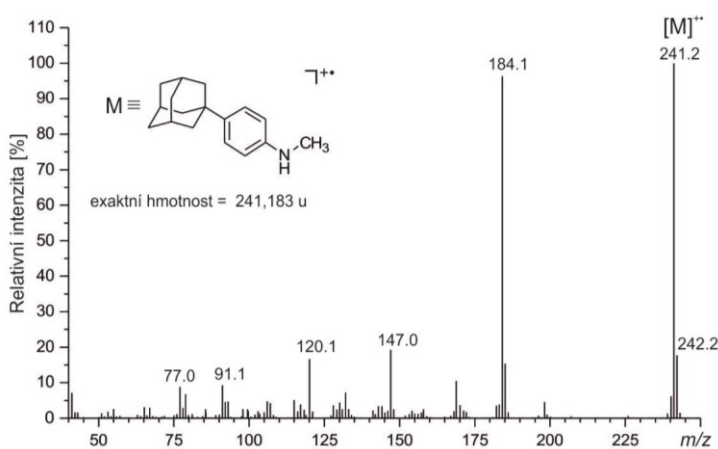
**Obrázek 39:** Methylace látky **3**.

Ethyl-chlor formiát je sice látkou jedovatou, ale umožňuje methylovat aromatické aminy na sekundární aminy bez rizika tvorby terciárních aminů nebo dokonce kvarterních amoniových solí. Prvním krokem byla *N*-alkylace ethyl-chlor formiátu na sloučeninu **3**. Reakce probíhala v silně alkalickém prostředí (DIPEA) prostředí za použití bezvodého THF, pod inertní atmosférou argonu po dobu asi 20 hodin. Po zpracování reakční směsi byl získán meziprodukt v podobě hnědého krystalického prášku, jehož struktura nebyla blíže studována. Lze se ovšem domnívat, že by se mohlo jednat o ethyl-(4-(adamantan-1-yl)fenyl)karbamát. Tento meziprodukt byl ihned po jeho získání použit do druhého reakčního kroku, kterým byla redukce.

Ta probíhala opět pod inertní atmosférou argonu, protože redukčním činidlem byl Li[AlH<sub>4</sub>], který agresivně reaguje s vodou. Proto byla baňka s Li[AlH<sub>4</sub>] rozpuštěným v THF uzavřena septem a po celou dobu reakce byl jehlou přiváděn argon. Přes septum byl kanylou postupně přikapáván produkt z prvního kroku rozpuštěný v THF, kdy každé přidání bylo doprovázeno mírným pěněním reakční směsi. Po přidavku veškeré výchozí látky byla směs refluxována po dobu 2 hodin a poté byla reakce ukončena přidáním 1 M HCl a vysrážené pevné podíly zfiltrány za sníženého tlaku. Filtrát byl zpracován a dle postupu uvedeného v kapitole 4.4 a požadovaný produkt **5** byl získán v podobě nahnědlých krystalků. Struktura připravené sloučeniny byla navržena dle výsledků získaných pomocí spektrálních metod.

Obrázek 40:  $^1\text{H}$  NMR spektrum látky 5.

V  $^1\text{H}$  NMR spektru sloučeniny 5 (Obrázek 40) byly v alifatické oblasti pozorovány signály atomů vodíku adamantanového motivu. Dále se v alifatické oblasti (2,86 ppm) objevil jeden nový signál odpovídající atomům vodíku z methylové skupiny. V aromatické oblasti byly přítomny dva dublety představující atomy vodíku benzenové jádra. Vzorek byl měřen v  $\text{CDCl}_3$ , proto nebyl ve spektru pozorován signál odpovídající atomu vodíku sekundární aminoskupiny.



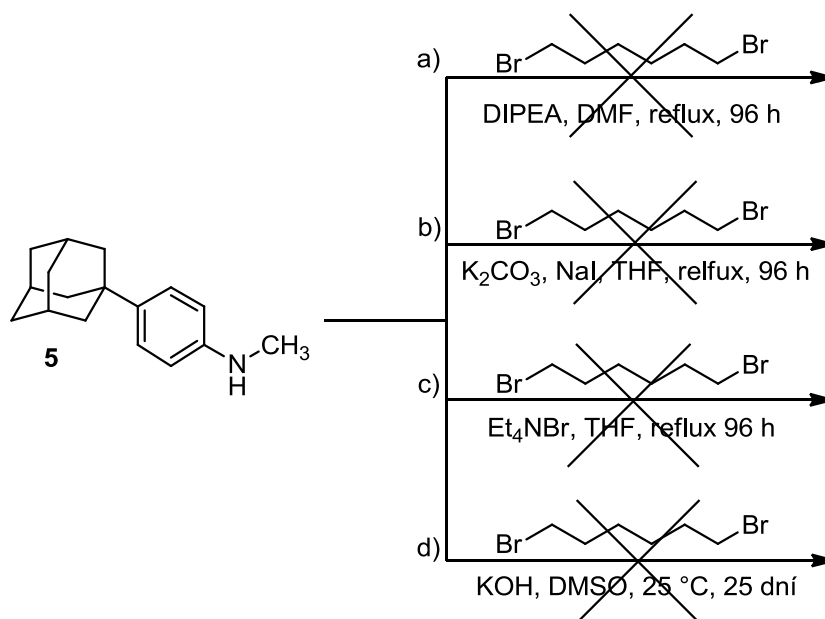
Obrázek 41: EI-MS hmotnostní spektrum látky 5.

Molekulový ion (a zároveň i základní pík) pozorovaný v EI-MS spektru sloučeniny **5** (Obrázek 41) odpovídal svojí hodnotou  $m/z$  exaktní molekulové hmotnosti uvažované sloučeniny. Výsledek této analytické metody tedy potvrdil předpoklad o struktuře připravené látky přijatý na základě výsledků  $^1\text{H}$  NMR analýzy.

### 5.7 Reakce sloučeniny **5** s 1,6-dibromhexanem

Po neúspěšném pokusu o syntézu uvažovaného ligandu prostřednictvím reakce aminoderivátu **3** s 1,6-dibromhexanem, byl jako výchozí látka použit *N*-methyl derivát **5**.

První vyzkoušená reakce (Obrázek 42a) byla provedena za stejných podmínek jako v případě aminoderivátu **3** (kapitola 5.5). A i průběh reakce byl obdobný, reakční směs po pár hodinách zhoustla a ztmavla a až po cca 10 hodinách refluxu se na TLC objevila další skvrna. Jediný rozdíl byla chybějící třetí skvrna na TLC, po celou dobu reakce ukazovala TLC jen dvě skvrny, přičemž jedna odpovídala výchozí látce. Po 96ti hodinách byla reakce ukončena a zpracována. Zde nebyl produktem černý olej, ale černá polotuhá krystalická látka. Tato směs byla podrobena opět separaci na sloupcové chromatografii. Po dvou sloupcových chromatografiích se podařilo izolovat cca 10 mg hnědého oleje, který byl podroben další purifikaci a analyzován pomocí  $^1\text{H}$  NMR. Ovšem ani zde nebyly výsledky uspokojivé. Z NMR spektra nebylo možné určit strukturu látky a dokonce chyběly signály atomů vodíku benzenových jader výchozí látky.



**Obrázek 42:** Neúspěšné syntézy cílové sloučeniny.

Po dalším neúspěšném pokusu byla reakce uskutečněna za jiných podmínek, které byly převzaty z literatury.<sup>87</sup> Zde byla použita anorganická báze ( $K_2CO_3$ ), NaI a 2 ekvivalenty výchozího *N*-methylderivátu **5**, kdy rozpouštědlem byl tetrahydrofuran (Obrázek 42b). Po ukončení reakce a zpracování reakční směsi bylo získáno 30 mg hnědo-oranžového oleje. Z TLC však bylo patrné, že se jedná o směs čtyř látek, včetně látky výchozí. Proto bylo nutné směs přečistit pomocí sloupcové chromatografie. Po několika sloupcových chromatografiích byly získány tři již dále neoddělitelné frakce. Ty byly podrobeny analýze na nukleární magnetické rezonanci, kdy ani v jednom případě nebyl identifikován uvažovaný produkt. Ve dvou ze tří spekter dokonce nebyly pozorovány signály atomů vodíku pocházejících z adamantanového skeletu. Strukturu žádné ze sloučenin se nepodařilo s jistotou určit.

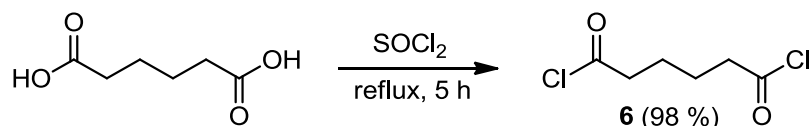
Další pokus o syntézu probíhal opět v tetrahydrofuranu, přičemž jako zásada byl použit  $Et_4NBr$  (Obrázek 42c). Reakční směs po pár hodinách refluxu změnila barvu na tmavě hnědou a na TLC byly pozorovány tři skvrny, včetně výchozí látky. Po 96 hodinách byla reakce ukončena, i když byla výchozí látka v reakční směsi stále obsažena. Po separaci na sloupcové chromatografii byly izolovány tři frakce, přičemž jedna obsahovala i výchozí látku, kterou nebylo možné oddělit.  $^1H$  NMR spektra neukázala stopy produktu v žádné z izolovaných frakcí a strukturu izolovaných látek taktéž nebylo možné určit.

Posledním pokusem syntetizovat cílovou sloučeninu z 1,6-dibromhexanu, byla reakce prováděna v DMSO s 4 Å molekulovým sítem a zásadou zde bylo KOH (Obrázek 42d). Tento postup byl převzat z literatury,<sup>88</sup> kde byl použit pro syntézu látky strukturně podobné naší cílové sloučenině. Tato reakce probíhala za laboratorní teploty po dobu 25 dní. Reakční směs měla podobu šedé, velmi husté kapaliny. Dle TLC ovšem nedocházelo v reakční směsi ke vzniku byť jediné sloučeniny, a to ani při zahřátí na 120 °C po dobu 10 hodin.

Není zcela zřejmé, proč v žádné z výše komentovaných reakcí nedocházelo ke vzniku uvažovaného produktu. Amino skupina látky **3** podléhá nukleofilní substituci s alkyl halogenem, jak bylo ověřeno v jiných reakcích. Přesto reakce s 1,6-dibromhexanem neposkytovala kýžený produkt a pokud ano, tento nebylo ve směsi vedlejších produktů možné identifikovat. Nevyzkoušenou alternativou byla aplikace silnější báze (například NaH nebo BuLi). Po těchto zkušenost bylo zvažováno opustit 1,6-dibromhexan a reakci vyzkoušet s kyselinou adipovou nebo hexan-1,6-diolem, kdy první volbou byla kyselina adipová.

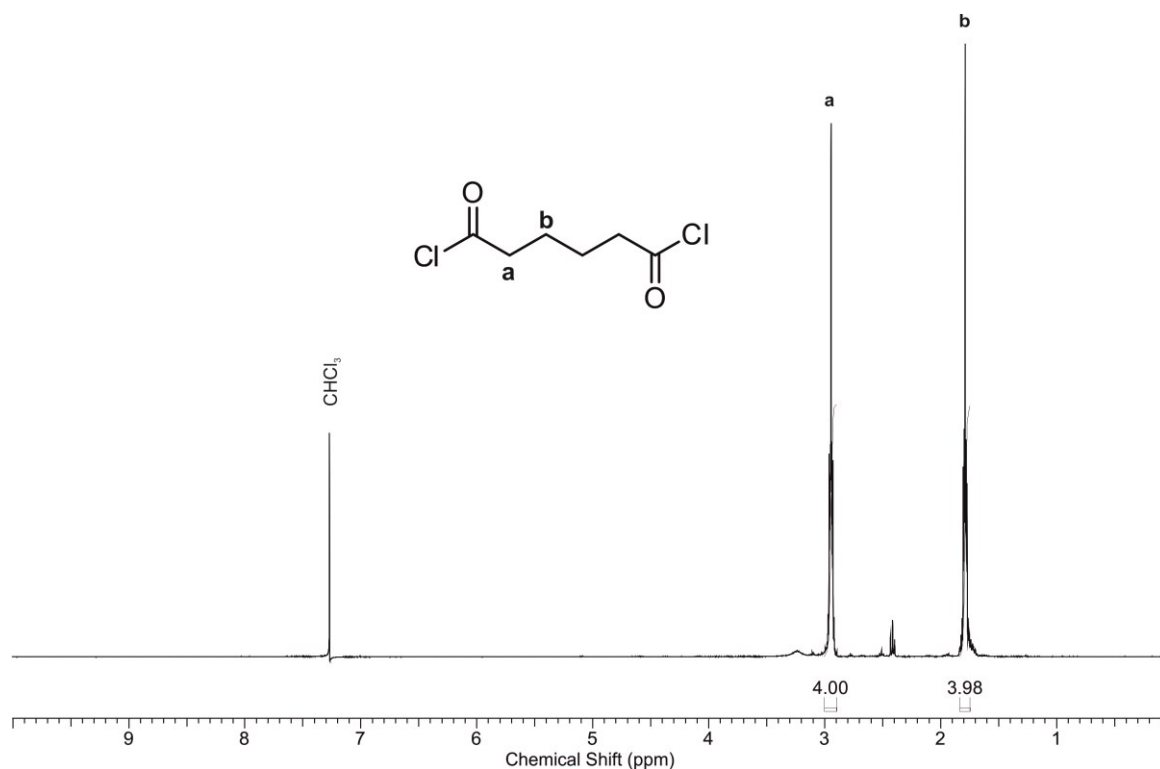
## 5.8 Syntéza dichloridu kyseliny adipové

Po neúspěšných pokusech o syntézu uvažovaného ligandu pomocí reakcí s 1,6-dibromhexanem popsanych v předešlých kapitolách, byla navržena alternativní cesta. Cílem bylo syntetizovat „amid kyseliny adipové“, který by byl následně zredukován na odpovídající sekundární amin. Z toho důvodu byl v prvním kroku připraven dichlorid kyseliny adipové (**6**), a to reakcí kyseliny adipové s  $\text{SOCl}_2$  (Obrázek 43).



**Obrázek 43:** Příprava dichloridu kyseliny adipové.

Z důvodu snadnějšího zpracování probíhala reakce za vyloučení rozpouštědla, tedy pouze v thionyl chloridu, který se rozkládá na  $\text{SO}_2$  a  $\text{HCl}$ , jež jsou plynné. Vzhledem k tomu, že jak uvažovaný produkt reakce, tak thionyl chlorid, jsou za laboratorní teploty kapalné, nepředstavovala absence rozpouštědla žádný problém. Protože  $\text{SOCl}_2$  silně reaguje s vodou, aparatura musela být vysušená a reakce probíhala v inertní atmosféře argonu. Průběh reakce nebylo možné monitorovat pomocí GC-MS, jelikož sloučenina **6** je silně kyselá a pro měření by vzorek musel být derivatizován na methyl ester a pochopitelně ani pomocí TLC pod UV světlem, protože neobsahuje žádné  $\pi$  elektrony. Ovšem tato reakce je obstojně popsána v literatuře a její průběh bylo možné monitorovat sledováním vývoje plynu z reakční směsi na olejové zátce. Poté, co nebyl po dobu 1 hodiny sledován žádný vývin plynu a vzhled reakční směsi zůstával beze změn, byla reakce ukončena. Reakční směs nebylo nutné zpracovávat obvyklým způsobem a produkt extrahovat do organického rozpouštědla. Pouze nezreagovaný zbytek thionyl chloridu byl oddestilován na destilační aparatuře, přičemž z objemu zbylého  $\text{SOCl}_2$  bylo možné předpokládat, že veškerá kyselina adipová byla konvertována na odpovídající dichlorid. Produkt po destilaci byl po dobu 1 hodiny profoukáván argonem pro úplné vysušení. Sloučenina **6** byla získána ve formě hnědé, neprůhledné kapaliny v téměř kvantitativním výtěžku.

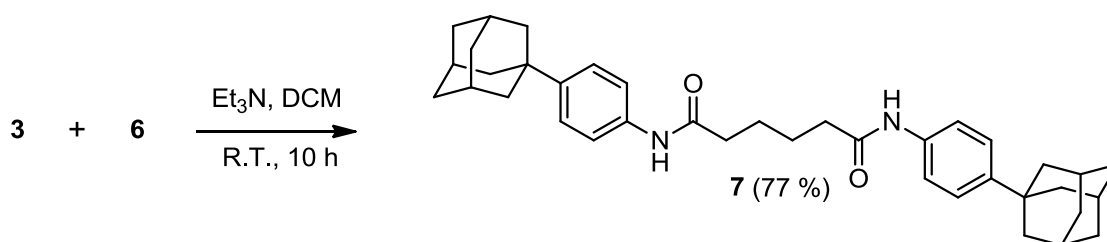


Obrázek 44:  $^1\text{H}$  NMR spektrum látky 6.

$^1\text{H}$  NMR spektrum (Obrázek 44) dichloridu kyseliny adipové (6) obsahovalo dva signály v alifatické oblasti. Signál s chemickým posunem 1,74 ppm náleží atomům vodíku methylenové skupiny na třetím atomu uhlíku, signál s chemickým posunem 2,98 ppm pak atomům vodíku na  $\text{C}^2$ . Signály jsou od sebe dost vzdálené, protože vodíky druhého uhlíku jsou odstíněny karbonyl chloridem.

### 5.9 Syntéza $N^1, N^6$ -bis(4-(adamantan-1-yl)fenyl)amidu kyseliny adipové

Po úspěšném pokusu o syntézu dichloridu kyseliny adipové (6) popsáném v předcházející kapitole, byla tato sloučenina ponechána reagovat s aminoderivátem 3 s cílem připravit požadovaný amid 7 (Obrázek 45).

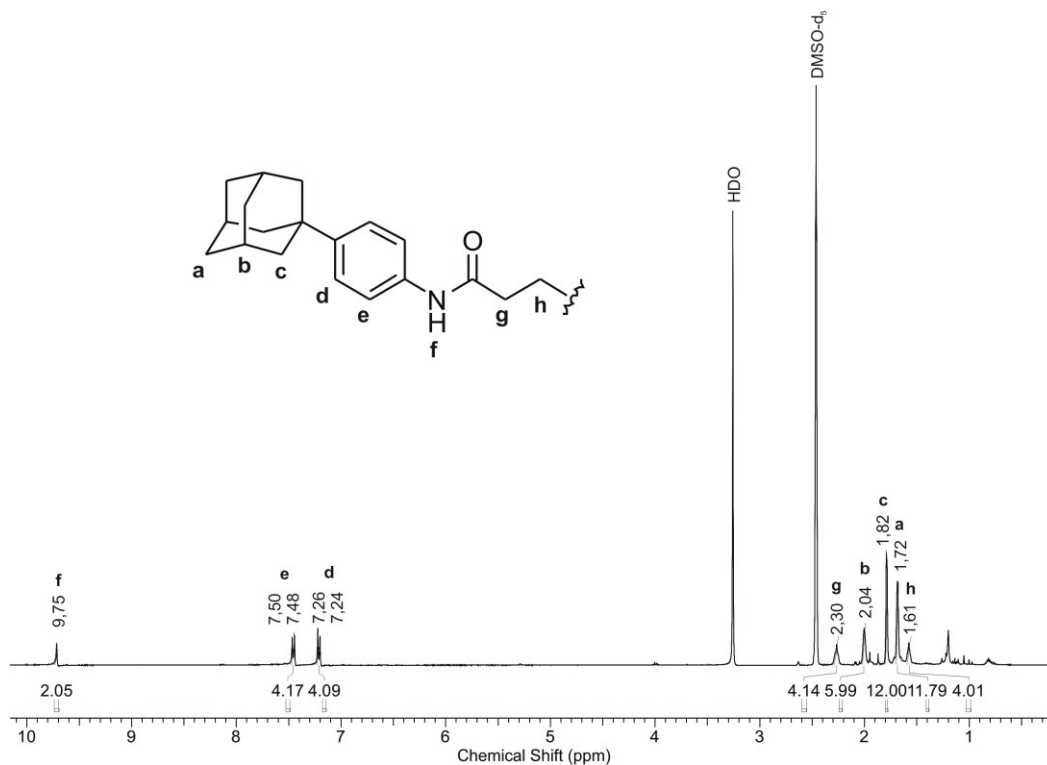


Obrázek 45: Příprava amidu kyseliny adipové.

Oproti předchozím zkušenostem s pokusy syntetizovat symetricky substituovaný  $N^1, N^6$ -hexan-1,6-diamin, probíhala tato reakce až překvapivě snadno. Pro omezení kontaktu se vzdušnou vlhkostí, probíhala reakce pod inertní argonovou atmosférou v baňce chlazené ledem a opatřené septem, jelikož bylo nutné přikapávat reaktanty postupně, k čemuž byla použita stříkačka opatřená jehlou. Přes septum byl do baňky postupně přidán  $Et_3N$  a sloučenina **3** rozpuštěná v suchém dichlormethanu, který byl zvolen jako reakční médium, protože jsou v něm všechny použité látky dobře rozpustné a reakce probíhala za laboratorní teploty, takže nízký bod varu průběh reakce neovlivňoval. Poté byl do reakční směsi přidán dichlorid **6**. Přestože je dichlorid **6** kapalný, tak vzhledem k velmi malému použitému množství (150 mg), vysoké hustotě ( $1,25 \text{ g/cm}^3$ ) a nutnosti přesnosti ve smyslu množství této látky přidané do reakční směsi, se jako efektivnější jevílo použít váhy namísto odměřování pomocí mikropipety. V případě, že by dichloridu **7** bylo do reakce použito více, než odpovídá molárnímu poměru 1:2, hrozilo, že by vznikal nežádoucí produkt ( $N^1$ -(4-(1-adamantan-1-yl)fenyl)-6-chlorhexanamid) a z toho důvodu byl výchozí amin **3** v reakční směsi přítomný v přebytku. Přesně navážená látka **6** byla rozpuštěna ve  $2 \text{ cm}^3$  suchého dichlormethanu z důvodu snadnější manipulace. Takto připravené směs byla přes septum pomalu přikapávána do reakční směsi, která byla stále profoukávána argonem. I přes chlazení reakční směsi docházelo k pozvolnému odpařování DCM, pravděpodobně kvůli proudu inertního plynu do reakční směsi přiváděného. Proto muselo být rozpouštědlo v případě potřeby přes septum doplněno, aby reakční směs byla stále kapalná. 30 minut po přidání sloučeniny **6** byla ledová lázeň odstavena a septum bylo nahrazeno chlorkalciovým uzávěrem. Takto zajištěná reakční směs byla ponechána míchat za laboratorní teploty přes noc (cca 18 hodin). Průběh reakce byl monitorován pomocí TLC, přičemž byly pozorovány tři skvrny, z nichž jednou byl výchozí amin **3**. Po spotřebování výchozího aminu, byla reakce ukončena přelitím reakční směsi do kádinky se suchým diethyletherem, kdy ihned došlo k vysrážení pevných podílů, které byly zfiltrány a vysušeny. Dle  $^1\text{H}$  NMR se jednalo o požadovaný amid **7** získaný ve výtěžku 77 % a v čistotě nevyžadující další purifikaci.

V  $^1\text{H}$  NMR spektru (Obrázek 46) bylo pozorováno celkem 8 signálů, protože sloučenina **7** je symetrická. V alifatické oblasti (1,72 až 2,04 ppm) byly přítomny signály patřící atomům vodíku z adamantanového skeletu. Dále byly v této oblasti zaznamenány signály dvou methylenových skupin s chemickým posunem 1,61 ppm (atomy vodíku „h“) a 2,30 ppm (atomy vodíku „g“), které jsou odstíněny blízkou amidovou vazbou. V aromatické

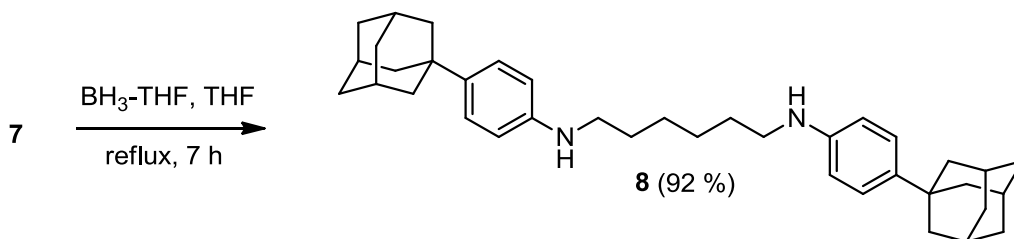
oblasti byly pozorovány dva dublety odpovídající atomům vodíků označených písmeny „d“ a „e“. Atom vodíku amidové skupiny („f“) je silně odstíněný, proto byl pozorován v oblasti 9,75 ppm, podobně jako v případě  $^1\text{H}$  NMR spektra látky 4.



Obrázek 46:  $^1\text{H}$  NMR spektrum látky 7.

### 5.10 Syntéza $N^1, N^6$ -bis(4-(adamantan-1-yl)fenyl)hexan-1,6-diaminu

Posledním krokem vedoucím k přípravě uvažovaného ligandu na bázi 1-fenyladamantanu, byla redukce amidu 7 na odpovídající amin. Ta byla provedena pomocí boranu v tetrahydrofuranu (Obrázek 47).



Obrázek 47: Redukce amidu 7.

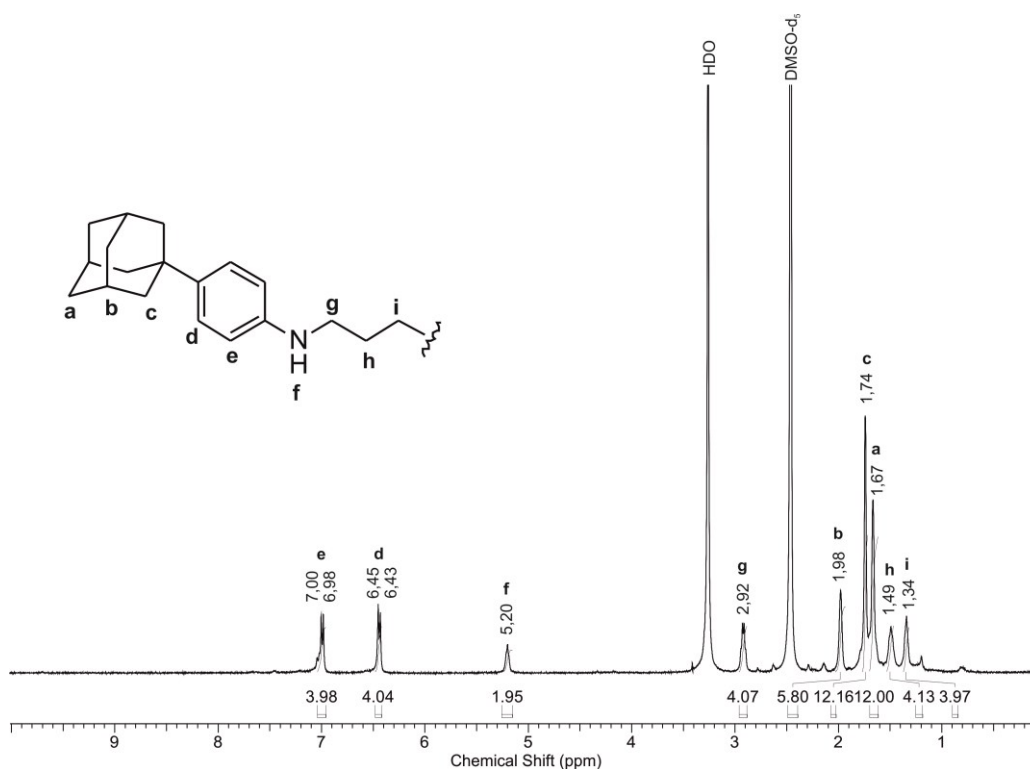
Reakce probíhala v baňce s nástavcem se svislou odbočkou, aby bylo možné zároveň udržovat inertní argonovou atmosféru a přes septum přikapávat  $\text{BH}_3\text{-THF}$ . Použití nástavec



je efektivnější než provádět oba úkony přes jediné septum, jako tomu bylo v případě přechodných reakcí. Baňka obsahující amid **7** rozpuštěný v THF, byla chlazená ledem a přes septum v nástavci byl stříkačkou přikapáván  $\text{BH}_3\text{-THF}$ . Poté byla ledová lázeň odstavena a reakce byla zahřívána olejovou lázní k refluxu. Průběh reakce byl monitorován pomocí TLC, přičemž byly pozorovány tři skvrny, z nichž jednou byl výchozí amid **7**. Reakce byla, po vymizení skvrny výchozí látky, ukončena přidáním vody a diethyletheru a směs byla míchána dalších 60 minut. Vodná fáze byla poté extrahována do diethyletheru. Po odpaření organické fáze byl získán světle hnědý viskózní olej.

Přestože dle TLC směs obsahovala pouze jedinou látku, v  $^1\text{H}$  NMR spektru byly jasně viditelné nečistoty. Proto byla směs purifikována sloupcovou chromatografií ( $\text{SiO}_2$ , mobilní fáze: petrolether/ethyl-acetát/chloroform, 1/1/1, v/v). Na TLC za stejných podmínek byl retenční faktor produktu  $R_f = 0,86$ , bohužel na sloupcové chromatografii byla situace jiná. Jen část produktu dokázala projít kolonou. Dále pravděpodobně docházelo na koloně k chemické reakci, jelikož frakce pocházející z kolony obsahovala, dle  $^1\text{H-NMR}$ , více nečistot než před použitím sloupcové chromatografie. Další možností bylo použití  $\text{Al}_2\text{O}_3$  jako stacionární fáze nebo krystalizace produktu. Po neúspěšných pokusech s  $\text{Al}_2\text{O}_3$  bylo rozhodnuto přistoupit ke krystalizaci. Směs v baňce byla rozpuštěna v minimálním množství dichlormethanu (cca  $2\text{ cm}^3$ ) a proudem inertního plynu bylo rozpouštědlo pomalu odpařováno do doby, než se začali objevovat krystaly. Poté byla baňka uskladněna při teplotě  $-18\text{ }^\circ\text{C}$  po dobu několika hodin. Zfiltrované a vysušené krystaly byly analyzovány pomocí  $^1\text{H}$  NMR. (Obrázek 48).

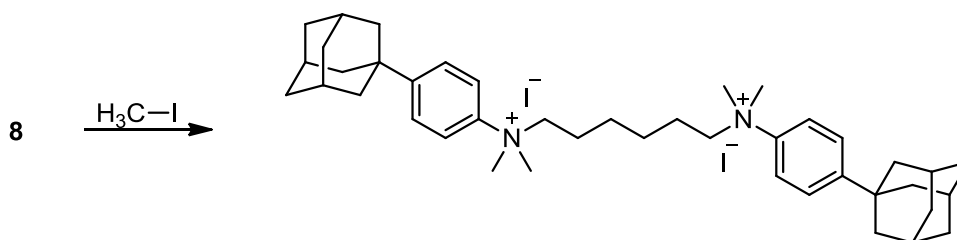
V alifatické oblasti byly opět viditelné signály atomů vodíku z adamantanového skeletu (1,53–2,02 ppm). Dále byly v alifatické oblasti pozorovány signály methylenových skupin hexylového linkeru. V oblasti 5,24 ppm byl přítomný signál odpovídající sekundárnímu aminu, kterýžto vykazoval před redukcí chemický posun 9,75 ppm (viz Obrázek 46). V aromatické oblasti (6,48–7,03 ppm) byly detekovány dva dublety náležící atomům vodíku benzenového jádra. Po redukcí amidové vazby na sekundární amin se posunuly signály atomů vodíku benzenového jádra i methylenových skupin k nižším hodnotám ppm.



Obrázek 48:  $^1\text{H}$  NMR spektrum sloučeniny **8**.

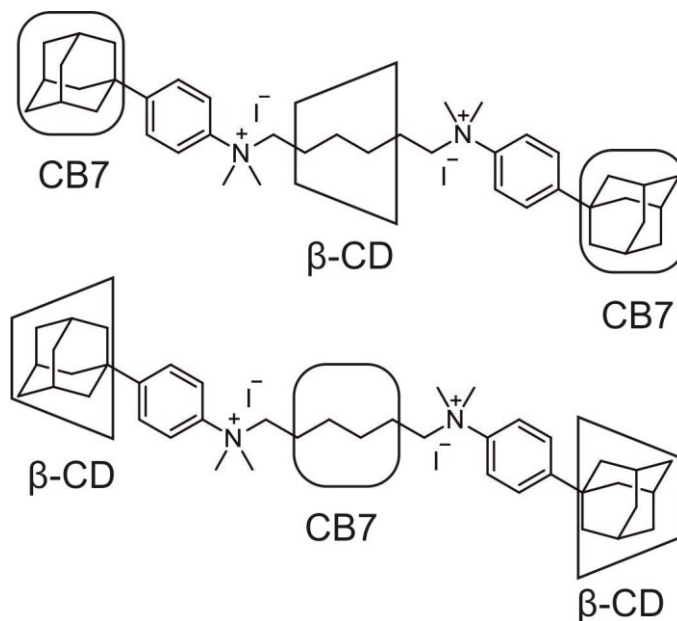
### 5.11 Výhledy do budoucna

Je více než pravděpodobné, že úspěšnou syntézou sloučeniny **8**, popsanou v této diplomové práci, nebude tento „projekt“ ukončen, ale právě naopak, bude v něm dále pokračováno. Dalším, zcela logickým krokem, by mohla být kvarternizace sloučeniny **8**, např. pomocí jodmethanu (Obrázek 49), čímž by došlo k vytvoření dikationtu s permanentním nábojem, což by mohlo být zajímavé zejména s ohledem na tvorbu supramolekulárních komplexů této látky s cyklodextriny a převážně pak s cucurbit[ $n$ ]urily, které tvoří stabilnější komplexy právě s kladně nabitými ligandy.



Obrázek 49: Kvarternizace sloučeniny **8**.

Poté co bude kvarternizovaný ligand úspěšně syntetizován a jeho struktura a čistota bude potvrzena pomocí běžně dostupných metod strukturní analýzy, bude možné přejít ke studiu jeho schopnosti vytvářet supramolekulární komplexy s cyklodextriny a/nebo cucurbiturily. Ačkoliv nelze zcela předjímat chování předmětného ligandu, lze usuzovat, že by mohl být schopen „pojmout“ až tři hostitelské molekuly, jak je naznačeno na Obrázku 50.



**Obrázek 50:** Možné uskupení komplexů typu hostitel-host.

## ZÁVĚR

V této diplomové práci byla zdárně provedena syntéza cílové molekuly, a to i přesto že bylo nutné modifikovat původně navržený postup, v rámci něhož bylo uvažováno s použitím 1,6-dibromhexanu. Není jasný důvod, proč tato reakce za daných podmínek neposkytovala požadovaný produkt, přestože byl postup převzat z literatury. Z tohoto důvodu byla navržena alternativní syntetická strategie vycházející z dichloridu kyseliny adipové, přičemž tato se ukázala být jako velmi efektivní a nenáročná. I přesto, že si nově navržený postup žádal jeden reakční krok navíc (oproti původně navrženému), nepředstavovalo to žádnou zásadní komplikaci. Jisté vylepšení si žádá snad jen postup při purifikaci finální sloučeniny **8**, kdy jeho krystalizace poskytovala produkt v dostatečné čistotě, nikoliv však v uspokojivých výtěžcích.

V průběhu řešení této diplomové práce byly rovněž modifikovány postupy přípravy derivátu 1-fenyladamantanu a byla navržena alternativní cesta syntézy 1-adamantyl-4-aminobenzenu vycházející z 1-bromadamantanu a acetanilidu. Výtěžky, v nichž byly izolovány požadované produkty, byly srovnatelné s těmi z primárně navržené strategie sestávající z alkylace, nitrace a redukce.

Dalším syntetickým krokem, o němž je možné uvažovat, je kvarternizace sloučeniny **8**, protože permanentní kationty tvoří stabilnější komplexy s CD a CBn.

Finální sloučenina pak bude sloužit jako ligand a budou prozkoumány její supramolekulární vlastnosti. Z důvodu časové náročnosti provádění těchto analýz nejsou tyto bohužel součástí předložené diplomové práce.

## SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- <sup>1</sup> Dodziuk, H. *Introduction to supramolecular chemistry*, 1st ed.; Kluwer Academic Publishers: Boston, c2002.
- <sup>2</sup> Cram, D. J. *Angewandte Chemie International Edition in English* **1988**, 27 (8), 1009-1020
- <sup>3</sup> Steed, J. W.; Turner, D. R.; Wallace, K. J. *Core concepts in supramolecular chemistry and nanochemistry*; John Wiley: Hoboken, NJ, c2007.
- <sup>4</sup> Richards, V. *Nature Chemistry* **2016**, 8 (12), 1090-1090.
- <sup>5</sup> Guo, D. S.; Liu, Y. *Accounts of Chemical Research* **2014**, 47 (7), 1925-1934.
- <sup>6</sup> Liu, Z.; Sun, X.; Nakayama-Ratchford, N.; Dai, H. *ACS Nano* **2007**, 1 (1), 50-56
- <sup>7</sup> Bae, Y.; Fukushima, S.; Harada, A.; Kataoka, K. *Angewandte Chemie* **2003**, 115 (38), 4788-4791.
- <sup>8</sup> Saleh, N. 'il; Koner, A. L.; Nau, W. M. *Angewandte Chemie* **2008**, 120 (29), 5478-5481.
- <sup>9</sup> Li, J.; Ni, X.; Leong, K. W. *Journal of Biomedical Materials Research* **2003**, 65A (2), 196-202.
- <sup>10</sup> Aida, T.; Meijer, E. W.; Stupp, S. I. *Science* **2012**, 335 (6070), 813-817.
- <sup>11</sup> Hirst, A. R.; Escuder, B.; Miravet, J. F.; Smith, D. K. *Angewandte Chemie International Edition* **2008**, 47 (42), 8002-8018.
- <sup>12</sup> Nierengarten, J. *Chemistry – A European Journal* **2000**, 6, (3667-3670).
- <sup>13</sup> Lehn, J. -M. *Science* **1985**, 227 (4689), 849-856.
- <sup>14</sup> Gianneschi, N. C.; Nguyen, S. B. T.; Mirkin, C. A. *Journal of the American Chemical Society* **2005**, 127 (6), 1644-1645.
- <sup>15</sup> *Supramolecular Catalysis*, 1st ed.; van Leeuwen, P. W. N. M., Ed.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co.: Weinheim, Germany, 2008.
- <sup>16</sup> Palacios, M. A.; Nishiyabu, R.; Marquez, M.; Anzenbacher, P. *Journal of the American Chemical Society* **2007**, 129 (24), 7538-7544.
- <sup>17</sup> Yeung, M. C. -L.; Yam, V. W. -W. *Chemical Society Reviews* **2015**, 44 (13), 4192-4202.

- <sup>18</sup> Wulfsberg, G. *Inorganic chemistry*, 3rd ed.; University Science Books: Sausalito, Calif., c2000; p .
- <sup>19</sup> Müller-Dethlefs, K.; Hobza, P. *Chemical Reviews* **2000**, *100* (1), 143-168.
- <sup>20</sup> Šponer, J.; Hobza, P. *Biopolymers* **2002**, *61*, 3-31.
- <sup>21</sup> Černý, J.; Hobza, P. *Physical Chemistry Chemical Physics* **2007**, *9* (39).
- <sup>22</sup> Atwood, J. L.; Steed, J. W. *Encyclopedia of supramolecular chemistry*, 1st ed.; M. Dekker: New York, c2004; p 654(Hydrogen Bonding).
- <sup>23</sup> Joseph, J.; Jemmis, E. D. *Journal of the American Chemical Society* **2007**, *129* (15), 4620-4632.
- <sup>24</sup> Hobza, P.; Havlas, Z. *Chemical Reviews* **2000**, *100* (11), 4253-4264
- <sup>25</sup> Hobza, P.; Špirko, V.; Selzle, H. L.; Schlag, E. W. *The Journal of Physical Chemistry A* **1998**, *102* (15), 2501-2504.
- <sup>26</sup> Atwood, J. L.; Steed, J. W. *Encyclopedia of supramolecular chemistry*, 1st ed.; M. Dekker: New York, c 2004; p 1077 ( $\pi$ - $\pi$  interactions: Theory and Scope).
- <sup>27</sup> Sinnokrot, M. O.; Sherrill, C. D. *Journal of the American Chemical Society* **2004**, *126* (24), 7690-7697.
- <sup>28</sup> Atwood, J. L.; Steed, J. W. *Encyclopedia of supramolecular chemistry*, 1st ed.; M. Dekker: New York, c 2004; p 214 (Cation-  $\pi$ Interactions).
- <sup>29</sup> Gokel, G. W.; Barbour, L. J.; Ferdani, R.; Hu, J. *Accounts of Chemical Research* **2002**, *35* (10), 878-886.
- <sup>30</sup> Yamada, S.; Morita, C. *Journal of the American Chemical Society* **2002**, *124* (28), 8184-8185.
- <sup>31</sup> Atwood, J. L.; Steed, J. W. *Encyclopedia of supramolecular chemistry*, 1st ed.; M. Dekker: New York, c2004; p 1551 (van der Waals Forces).
- <sup>32</sup> Parsegian, V. A. *Van der Waals Forces*; Cambridge University Press: Cambridge, **2005**; p .
- <sup>33</sup> Atwood, J. L.; Steed, J. W. *Encyclopedia of supramolecular chemistry*, 1st ed.; M. Dekker: New York, c 2004; p 674(Hydrophobic Effects).
- <sup>34</sup> Huque, E. M. *Journal of Chemical Education* **1989**, *66* (7).

- <sup>35</sup> Southall, N. T.; Dill, K. A.; Haymet, A. D. J. *The Journal of Physical Chemistry B* **2002**, *106* (3), 521-533.
- <sup>36</sup> Ko, Y. H.; Hwang, I.; Lee, D. -W.; Kim, K. *Israel Journal of Chemistry* **2011**, *51* (5-6), 506-514.
- <sup>37</sup> Bayer, E. A.; Wilchek, M. In *Methods of Biochemical Analysis*; Methods of Biochemical Analysis; John Wiley: Hoboken, NJ, USA, 1980; pp 1-45.
- <sup>38</sup> Guesdon, J. L.; Ternynck, T.; Avrameas, S. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry* **2017**, *27* (8), 1131-1139.
- <sup>39</sup> Yang, Q.; Liu, X. -Y.; Ajiki, S. -ichi; Hara, M.; Lundahl, P.; Miyake, J. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications* **1998**, *707* (1-2), 131-141.
- <sup>40</sup> Mantooth, S. M.; Munoz-Robles, B. G.; Webber, M. J. *Macromolecular Bioscience* **2019**, *19* (1).
- <sup>41</sup> Pedersen, C. J. *Journal of the American Chemical Society* **1967**, *89* (10), 2495-2496.
- <sup>42</sup> Szejtli, J. *Chemical Reviews* **1998**, *98* (5), 1743-1754.
- <sup>43</sup> *Cyclodextrins and Their Complexes*, 1st ed.; Dodziuk, H., Ed.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co.: Weinheim, FRG, 2006; p .
- <sup>44</sup> Atwood, J. L.; Steed, J. W. *Encyclopedia of supramolecular chemistry*, 1st ed.; M. Dekker: New York, c2004; p 399(Cyklodextrins).
- <sup>45</sup> Jansook, P.; Ogawa, N.; Loftsson, T. *International Journal of Pharmaceutics* **2018**, *535* (1-2), 272-284.
- <sup>46</sup> Loftsson, T.; Duchene, D. *International Journal of Pharmaceutics* **2007**, *329* (1-2), 1-11.
- <sup>47</sup> Jambhekar, S. S.; Breen, P. *Drug Discovery Today* **2016**, *21* (2), 356-362.
- <sup>48</sup> Hapiot, F.; Menuel, S.; Ferreira, M.; Léger, B.; Bricout, H.; Tilloy, S.; Monflier, E. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering* **2017**, *5* (5), 3598-3606.
- <sup>49</sup> Bai, C.; Tian, B.; Zhao, T.; Huang, Q.; Wang, Z. *Molecules* **2017**, *22* (9).
- <sup>50</sup> Alupej, V.; Alupej, I. C.; Ritter, H. *Macromolecular Rapid Communications* **2005**, *26* (1), 40-45.

- <sup>51</sup> Zhou, Y. -H.; Chen, L. -Q.; Tao, J.; Shen, J. -L.; Gong, D. -Y.; Yun, R. -R.; Cheng, Y. *Journal of Inorganic Biochemistry* **2016**, *163*, 176-184.
- <sup>52</sup> Makogon Yu. F. *Chemical Geology* **1988**, *7*, 41-41.
- <sup>53</sup> Assaf, K. I.; Nau, W. M. *Chemical Society Reviews* **2015**, *44* (2), 394-418.
- <sup>54</sup> Freeman, W. A.; Mock, W. L.; Shih, N. Y. *Journal of the American Chemical Society* **1981**, *103* (24), 7367-7368.
- <sup>55</sup> Lee, J. W.; Samal, S.; Selvapalam, N.; Kim, H. -J.; Kim, K. *Accounts of Chemical Research* **2003**, *36* (8), 621-630.
- <sup>56</sup> Márquez, C.; Hudgins, R. R.; Nau, W. M. *Journal of the American Chemical Society* **2004**, *126* (18), 5806-5816.
- <sup>57</sup> Atwood, J. L.; Steed, J. W. *Encyclopedia of supramolecular chemistry*, 1st ed.; M. Dekker: New York, c2004p 391(Cucurbituril, Its Homologues, and Derivatives).
- <sup>58</sup> Ma, X.; Zhao, Y. *Chemical Reviews* **2015**, *115* (15), 7794-7839.
- <sup>59</sup> Wheate, N. J.; Buck, D. P.; Day, A. I.; Collins, J. G. *Dalton Trans* **2006**, No. 3, 451-458.
- <sup>60</sup> Krasia, T. C.; Steinke, J. H. G. *Chemical Communications* **2002**, No. 1, 22-23
- <sup>61</sup> Klöck, C.; Dsouza, R. N.; Nau, W. M. *Organic Letters* **2009**, *11* (12), 2595-2598.
- <sup>62</sup> Schalley, C. A. *Analytical methods in supramolecular chemistry*, 2nd completely rev. and enlarged ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2012; p .
- <sup>63</sup> Miller, D. D. *Journal of Medicinal Chemistry* **1998**, *41* (12), 2172-2172.
- <sup>64</sup> Brynn Hibbert, D.; Thordarson, P. *Chemical Communications* **2016**, *52* (87), 12792-12805.
- <sup>65</sup> Thordarson, P. *Chem. Soc. Rev* **2011**, *40* (3), 1305-1323.
- <sup>66</sup> Hoffmann, E. de; Stroobant, V. *Mass spectrometry: principles and applications*, 3rd ed.; J. Wiley: Hoboken, NJ, c2007; p .
- <sup>67</sup> Aebersold, R.; Mann, M. *Nature* **2003**, *422* (6928), 198-207.
- <sup>68</sup> Beverly, M.B.; Voorhees, K.J.; Hadfield, T.L. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **1999**, *13*, (2320-2326).



- <sup>69</sup> Cooper, H. J.; Marshall, A. G. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **2001**, *49* (12), 5710-5718.
- <sup>70</sup> Zuccato, E.; Chiabrando, C.; Castiglioni, S.; Calamari, D.; Bagnati, R.; Schiarea, S.; Fanelli, R. *Environmental Health* **2005**, *4* (1).
- <sup>71</sup> Fenselau, C.; Caprioli, R.; Nier, A. O.; Hanson, W. B.; Seiff, A.; Mcelroy, M. B.; Spencer, N. W.; Duckett, R. J.; Knight, T. C. D.; Cook, W. S.; Biemann, K.; Oro, J.; Toulmin, P.; Orgel, L. E.; Nier, A. O.; Anderson, D. M.; Simmonds, P. G.; Flory, D.; Diaz, A. V.; Rushneck, D. R.; Biller, J. A.; Owen, T.; Biemann, K. *Journal of Mass Spectrometry* **2003**, *38* (1), 1-10.
- <sup>72</sup> Hesse, M. *Angewandte Chemie International Edition* **2004**, *43* (35), 4552-4552.
- <sup>73</sup> Keeler, J. *Understanding NMR spectroscopy*, 2nd ed.; John Wiley: Chichester, U.K., 2010; p .
- <sup>74</sup> Pastor, A.; Martínez-Viviente, E. *Coordination Chemistry Reviews* **2008**, *252* (21-22), 2314-2345.
- <sup>75</sup> Hunter, C.; Packer, M. *J.Chemistry – A European Journal* **1999**, *5*(1891-1897).
- <sup>76</sup> Ladd, M.; Palmer, R. *Structure Determination by X-ray Crystallography*; Springer US: Boston, MA, 2003; p .
- <sup>77</sup> Alkaş, A.; Cornelio, J.; Telfer, S. G. *Chemistry – An Asian Journal* **2018**, *14* (8), 1167-1174.
- <sup>78</sup> Badjić, J. D.; Nelson, A.; Cantrill, S. J.; Turnbull, W. B.; Stoddart, J. F. *Accounts of Chemical Research* **2005**, *38* (9), 723-732.
- <sup>79</sup> Vícha, R.; Jelínková, K.; Rouchal, M. *Israel Journal of Chemistry* **2018**, *58* (3-4), 215-224.
- <sup>80</sup> Branná, P.; Rouchal, M.; Prucková, Z.; Dastychová, L.; Lenobel, R.; Pospíšil, T.; Maláč, K.; Vícha, R. *Chemistry - A European Journal* **2015**, *21* (33), 11712-11718.
- <sup>81</sup> Liu, Y.; Li, X. -Y.; Zhang, H. -Y.; Li, C. -J.; Ding, F. *The Journal of Organic Chemistry* **2007**, *72* (10), 3640-3645.
- <sup>82</sup> Li, W.; Kaifer, A. E. *Organometallics* **2013**, *32* (20), 6091-6097.

- <sup>83</sup> Bednaříková, T.; Tošner, Z.; Horský, J.; Jindřich, J. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry* **2015**, *81* (1-2), 141-152.
- <sup>84</sup> Kulkarni, S. G.; Prucková, Z.; Rouchal, M.; Dastychová, L.; Vícha, R. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry* **2016**, *84* (1-2), 11-20.
- <sup>85</sup> Mandal, A. K.; Suresh, M.; Das, P.; Das, A. *Chemistry - A European Journal* **2012**, *18* (13), 3906-3917.
- <sup>86</sup> Hwang, J. Y.; Kim, H. -Y.; Jo, S.; Park, E.; Choi, J.; Kong, S.; Park, D. -S.; Heo, J. M.; Lee, J. S.; Ko, Y.; Choi, I.; Cechetto, J.; Kim, J.; Lee, J.; No, Z.; Windisch, M. P. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2013**, *70*, 315-325.
- <sup>87</sup> Lijuan, M. A. O. *Multifunctional synergistic macromolecular anti-oxidation stabilizer and preparation method and use thereof*, **2015**. Patent: WO2016095735.
- <sup>88</sup> Tidwell, R. R.; Bakunova, S. M.; Bakunov, S.; Patrick, D. A. *Synthesis and antiprotozoal activity of dicationic 3,5-diphenylisoxazoles*, **2006**. Patent US7951827B2.

**SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK**

CBn	cucurbit[ <i>n</i> ]uril
CD	cyklodextrin
DCE	dichlorethan
DCM	dichlormethan
DIPEA	diisopropylethylamin
DMF	dimethylformamid
DMSO	dimethylsulfoxid
EI-MS	hmotnostní spektrometrie s elektronovou ionizací
ESI- MS	hmotnostní spektrometrie s elektrosprejem
GC	plynový chromatograf
ITC	isotermální titrační kalorimetrie
MS	hmotnostní spektrometrie
NMR	nukleární magnetická rezonance
THF	tetrahydrofuran
TLC	tenkovrstvá chromatografie

## SEZNAM OBRÁZKŮ

<b>Obrázek 1:</b> RNA (1), protein (2) a virus tabákové mozaiky (3). .....	14
<b>Obrázek 2:</b> Příklady iontových a dipólových interakcí a) ion-ion, b) ion-dipól, c) dipól-dipól .....	15
<b>Obrázek 3:</b> Vodíkové vazby mezi molekulami vody. ....	16
<b>Obrázek 4:</b> Elektronová hustota aromatických systémů. ....	17
<b>Obrázek 5:</b> Možná geometrická uspořádání dvou molekul benzenu vzájemně se přitahujících pomocí $\pi$ – $\pi$ interakce. ....	17
<b>Obrázek 6:</b> Strukturní vzorec a schematické znázornění $\beta$ -cyklodextrinu. ....	21
<b>Obrázek 7:</b> Hydrolýza esteru pomocí hostitel-host komplexu. ....	24
<b>Obrázek 8:</b> Tyčinkový a kalotový model cucurbit[7]urilu. ....	24
<b>Obrázek 9:</b> Schéma syntézy cucurbit[ <i>n</i> ]urilů. ....	25
<b>Obrázek 10:</b> Elektronová hustota CB7. ....	25
<b>Obrázek 11:</b> Schéma 1,3-cykloadice s CB[6]. ....	27
<b>Obrázek 12:</b> Schéma hydrolýzy s CB. ....	27
<b>Obrázek 13:</b> Možné uspořádání lineárních tritopických ligandů. ....	32
<b>Obrázek 14:</b> Struktura publikovaného lineárního tritopického ligandu. ....	33
<b>Obrázek 15:</b> Schéma znázorňující postup vzniku rotaxanu. ....	34
<b>Obrázek 16:</b> <i>N,N'</i> -dioktyl-4,4'-bipyridinium. ....	34
<b>Obrázek 17:</b> Tritopický ligand s ferrocenovým jádrem. ....	36
<b>Obrázek 18:</b> NMR titrace ligandu na bázi ferrocenu s CB[8]. Legenda: a) 0; b) 0,44; c) 0,88; d) 1,0; e) 1,8; f) 2,6; g) 3,5 ekvivalentů CB[8]. ....	36
<b>Obrázek 19:</b> Schéma možného uspořádání homo a heterotritopických ligandů. ....	37
<b>Obrázek 20:</b> Tritopické ligandy na bázi 1,3,5-trisubstituovaného benzenu. ....	37
<b>Obrázek 21:</b> Hvězdicový tritopický ligand s (benz)imidazoliovým motivem. ....	38
<b>Obrázek 22:</b> Hvězdicovitý tritopický ligand na bázi trifenylaminu. ....	39
<b>Obrázek 23:</b> Obecné schéma provedených reakcí. ....	52
<b>Obrázek 24:</b> Friedelova-Craftsova alkylace. ....	53
<b>Obrázek 25:</b> EI-MS spektrum sloučeniny <b>1</b> . ....	54
<b>Obrázek 26:</b> Nitrace 1-fenyladamantanu. ....	55
<b>Obrázek 27:</b> <sup>1</sup> H NMR spektrum sloučeniny <b>2</b> . ....	56
<b>Obrázek 28:</b> EI-MS spektrum nitroderivátu <b>2</b> . ....	57
<b>Obrázek 29:</b> Redukce nitroderivátu <b>2</b> na aminoderivát <b>3</b> . ....	57

<b>Obrázek 30:</b> $^1\text{H}$ NMR spektrum sloučeniny <b>3</b> .....	58
<b>Obrázek 31:</b> EI-MS spektrum aminoderivátu <b>3</b> .....	59
<b>Obrázek 32:</b> Friedelova-Craftsova alkylace acetanilidu.....	60
<b>Obrázek 33:</b> Část chromatogramu reakční směsi průběhu reakce.....	61
<b>Obrázek 34:</b> $^1\text{H}$ NMR spektrum sloučeniny <b>4</b> .....	61
<b>Obrázek 35:</b> EI-MS spektrum látky <b>4</b> .....	62
<b>Obrázek 36:</b> Hydrolýza látky <b>4</b> .....	63
<b>Obrázek 37:</b> GC-MS chromatogram průběhu hydrolýzy.....	63
<b>Obrázek 38:</b> Neúspěšná syntéza cílové sloučeniny.....	64
<b>Obrázek 39:</b> Methylace látky <b>3</b> .....	65
<b>Obrázek 40:</b> $^1\text{H}$ NMR spektrum látky <b>5</b> .....	66
<b>Obrázek 41:</b> EI-MS hmotnostní spektrum látky <b>5</b> .....	66
<b>Obrázek 42:</b> Neúspěšné syntézy cílové sloučeniny.....	67
<b>Obrázek 43:</b> Příprava dichloridu kyseliny adipové.....	69
<b>Obrázek 44:</b> $^1\text{H}$ NMR spektrum látky <b>6</b> .....	70
<b>Obrázek 45:</b> Příprava amidu kyseliny adipové.....	70
<b>Obrázek 46:</b> $^1\text{H}$ NMR spektrum látky <b>7</b> .....	72
<b>Obrázek 47:</b> Redukce amidu <b>7</b> .....	72
<b>Obrázek 48:</b> $^1\text{H}$ NMR spektrum sloučeniny <b>8</b> .....	74
<b>Obrázek 49:</b> Kvarternizace sloučeniny <b>8</b> .....	74
<b>Obrázek 50:</b> Možné uskupení komplexů typu hostitel-host.....	75

**SEZNAM TABULEK**

Tabulka 1: Typy a síla nekovalentních interakcí .....	13
Tabulka 2: Vlastnosti a rozměry cyklodextriny.....	22
Tabulka 3: Deformační energie CBns po cyklizaci. ....	25
Tabulka 4: Rozměry cucurbit[ <i>n</i> ]urilů. ....	26