

# **Syntéza a studium supramolekulárních vlastností heteroditopického ligandu bázi imidazolia**

Bc. Michaela Sekaninová

---

Diplomová práce  
2021



Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně  
Fakulta technologická

---

Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně

Fakulta technologická

Ústav chemie

Akademický rok: 2020/2021

## ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Bc. Michaela Sekaninová**  
Osobní číslo: **T19482**  
Studijní program: **N0721A210005 Chemie potravin a bioaktivních látek**  
Studijní obor: **Chemie potravin a bioaktivních látek**  
Forma studia: **Prezenční**  
Téma práce: **Syntéza a studium supramolekulárních vlastností heteroditopického ligandu na bázi imidazolia**

### Zásady pro vypracování

#### I. Teoretická část

1. Charakteristika supramolekulárních komplexů typu hostitel-host a možnosti jejich stanovení.
2. Zpracování literární rešerše se zaměřením na více vazbené ligandy pro supramolekulární komplexy s cyklodextríny a cucurbit[n]urily.

#### II. Praktická část

1. Návrh syntetické strategie a ověření proveditelnosti navrhované postupu.
2. Příprava uvažovaného ligandu a provedení úplné strukturální charakteristiky všech připravených látek.
3. Studium supramolekulárního chování připraveného ligandu s cyklodextríny a cucurbit[n]urily.

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

Seznam doporučené literatury:

[1] DODZIUK, H.: Cyclodextrins and Their Complexes. 2006, Wiley.

[2] SCHALLEY, Ch. A.: Analytical Methods in Supramolecular Chemistry. 2007, Wiley.

[3] BRANNÁ, P., ČERNOCHOVÁ, J., ROUCHAL, M., KULHÁNEK, P., BABINSKÝ, M., MAREK, R., NEČAS, M., KURITKA, I., VÍCHA, R.: Cooperative Binding of Cucurbit[n]urils and beta-Cyclodextrin to Heteroditopic Imidazolium-Based Guests. The Journal of Organic Chemistry 2016, 81, 9595.

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

Datum zadání diplomové práce: **31. prosince 2020**

Termín odevzdání diplomové práce: **14. května 2021**

L.S.

---

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

---

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

Ve Zlíně dne 25. března 2021

## **PROHLÁŠENÍ AUTORA DIPLOMOVÉ PRÁCE**

Beru na vědomí, že:

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

### **Prohlašuji,**

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

Ve Zlíně dne:

Jméno a příjmení studenta:

.....  
podpis studenta

## ABSTRAKT

Cílem této práce bylo připravit alespoň jednu imidazoliovou sůl na bázi adamantanu, jejíž struktura doposud nebyla v literatuře popsána. Sloučeniny, které obsahují adamantanový skelet jsou využívány v supramolekulární chemii v systémech typu hostitel-host, kde mohou jako hostitelské molekuly sloužit cyklodextriny nebo cucurbit[*n*]urily. V rámci této diplomové práce byl 1-adamantyl(methylfenyl)keton podroben radikálové bromaci, jejíž produkt dále reagoval s ethan-1,2-dithiolem za vzniku 2-(1-adamantyl)-2-[4-(brommethyl)fenyl]-1,3-dithiolanu. Následné pokusy o desulfurizaci sloučeniny s dithiolanovým kruhem pomocí Ra-Ni či pomocí chloridu nikelnatého a tetrahydridoboritanu sodného neposkytovaly očekávaný produkt. Z důvodu nedostatečného množství výchozího ketonu bylo přistoupeno k jeho opětovné syntéze, tentokrát pomocí Friedelovy-Craftsovy acylace. Namísto očekávané sloučeniny však vznikl jako hlavní produkt nežádoucí 1-(4-methylfenyl)adamantan. Veškeré vzniklé produkty byly charakterizovány pomocí běžných instrumentálních metod, jako jsou například NMR či GC-MS.

Klíčová slova: adamantan, supramolekulární chemie, syntéza, komplexy hostitel-host, metody strukturní analýzy

## ABSTRACT

The aim of this thesis was to prepare at least one imidazolium salt bearing an adamantane moiety which has not been described in the literature yet. Compounds that contain the adamantane motive can be used in supramolecular chemistry, namely in host-guest systems in which cyclodextrins or cucurbit[*n*]urils can serve as host molecules. In this thesis, 1-adamantyl(methylphenyl)ketone was subjected to radical bromination, then the product reacted with ethane-1,2-dithiol to give 2-(1-adamantyl)-2-[4-(bromomethyl)phenyl]1,3-dithiolane. Subsequent attempts to desulfurize the dithiolane ring of the compound with Ra-Ni or nickel chloride and sodium borohydride did not yield the expected product. Due to an insufficient amount of the initial ketone, the synthesis had to be repeated, this time

through Friedel-Crafts acylation. However, instead of the expected compound, 1-(4-methylphenyl)adamantane was formed as an undesired product. All products were fully characterised by common instrumental methods, such as NMR or GC-MS.

Keywords: adamantane, supramolecular chemistry, synthesis, host-guest complexes, spectral methods.

Touto cestou bych ráda poděkovala Ing. Michalu Rouchalovi, Ph.D. za vedení diplomové práce, pomoc při zpracování výsledků, jeho podporu, příjemnou spolupráci a předání cenných zkušeností, které vedly k vypracování této práce.

Rovněž patří můj dík Ing. Anetce Závodné, Ing. Anetce Hromádkové, Ing. Peťovi Janovskému a celému kolektivu laboratoře 409 FT za vytvoření vhodných podmínek pro práci v laboratoři, předávání cenných rad a za pomoc při provádění experimentů a měření jejich výsledků pomocí GC-MS. Také děkuji RNDr. Lence Dastychové, Ph.D. za měření NMR spekter a konzultace při interpretaci získaných výsledků. Můj dík patří i doc. Mgr. Robertu Víchovi Ph.D. za konzultace a rady především při neúspěšných reakcích.

Děkuji svému partnerovi za trpělivost, podporu a vlídná slova nejen v těžkých chvílích. V neposlední řadě bych ráda poděkovala celému Ústavu chemie a také celému našemu kolektivu za pomoc, podporu a neuvěřitelné pracovní prostředí.

Prohlašuji, že odevzdaná verze bakalářské/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 CHARAKTERISTIKA SUPRAMOLEKULÁRNÍ CHEMIE</b> .....	<b>12</b>
1.2 ZÁKLADNÍ TYPY NEKOVALENTNÍCH INTERAKCÍ .....	13
1.2.1 Iontové vazby .....	15
1.2.2 Ion–dipólové interakce.....	16
1.2.4 Vodíková vazba.....	17
1.2.5 $\pi$ – $\pi$ interakce .....	19
1.2.6 Van der Waalsovy síly .....	20
1.3 SUPRAMOLEKULÁRNÍ KOMPLEXY TYPU HOSTITEL-HOST .....	21
1.3.1 Cyklodextriny.....	22
1.3.2 Cucurbit[ <i>n</i> ]urily (CB[ <i>n</i> ]).....	26
1.3.3 Rozdíl mezi CD a CB v hostitelské chemii.....	30
<b>2 MULTITOPICKÉ LIGANDY</b> .....	<b>32</b>
2.1 LINEÁRNÍ TRITOPICKÉ LIGANDY .....	32
2.2 HVĚZDICOVÉ TRITOPICKÉ LIGANDY .....	36
<b>II PRAKTICKÁ ČÁST</b> .....	<b>40</b>
<b>3 PŘÍSTROJE A VYBAVENÍ</b> .....	<b>41</b>
<b>4 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST</b> .....	<b>42</b>
4.1 RADIKÁLOVÁ BROMACE 1-ADAMANTYL(METHYLFENYL)KETONU .....	42
4.2 REAKCE SLOUČENINY 2 S ETHAN-1,2-DITHIOLEM .....	42
4.3 PŘÍPRAVA 1-(4-(BROMMETHYL)BENZYL)ADAMANTANU .....	43
4.3.1 Příprava Raneyova niklu .....	43
4.3.2 Reakce sloučeniny 3 s Ra-Ni .....	44
4.3.3 Reakce sloučeniny 3 chloridem nikelnatým a NaBH <sub>4</sub> .....	44
4.4 PŘÍPRAVA 1-ADAMANTANYL(METHYLFENYL)KETONU.....	44
4.4.1 Příprava Grignardova činidla .....	44
4.4.2 Zjištění koncentrace Grignardova činidla .....	45
4.4.3 Reakce adamantan-1-karbonylchloridu s Grignardovým činidlem .....	45
4.5 POKUSY O PŘÍPRAVU 1-ADAMANTANYL(METHYLFENYL)KETONU POMOCÍ FRIEDELovy-CRAFTSOVY ACYLACE .....	46
<b>5 DISKuze A VÝSLEDKY</b> .....	<b>48</b>
5.1 ÚVOD K DISKuzní ČÁSTI .....	48
5.2 PROVEDENÉ SYNTÉZY .....	49
5.2.1 Radikálová bromace sloučeniny 1 .....	49
5.2.2 Sulfurizace bromderivátu 2 .....	51
5.2.3 Desulfurizace sloučeniny 3 pomocí Ra-Ni .....	53



5.2.4	Desulfurizace sloučeniny 3 v přítomnosti chloridu nikelnatého a NaBH <sub>4</sub> .....	54
5.2.5	Syntéza 1-adamantyl(methylfenyl)methanonu .....	56
5.2.6	Pokusy o přípravu 1-adamantanyl(methylfenyl)ketonu pomocí Friedelovy-Craftsovy acylace .....	59
5.2.7	Další pokusy o syntézu 1-adamantyl(methylfenyl)methanonu.....	64
<b>ZÁVĚR .....</b>		<b>66</b>
<b>SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY.....</b>		<b>68</b>
<b>SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK.....</b>		<b>72</b>
<b>SEZNAM OBRÁZKŮ .....</b>		<b>73</b>
<b>SEZNAM TABULEK.....</b>		<b>75</b>

## ÚVOD

Supramolekulární chemie spojuje metody a znalosti několika klasických chemických oblastí, rovněž se zabývá nadmolekulárním uspořádáním. Zatímco v klasické chemii jsou významné kovalentní vazby, tak v supramolekulární chemii hrají hlavní roli nekovalentní interakce. Ty mají nezastupitelné místo v biologických systémech, jako například mezi DNA nebo strukturou proteinů či substrátem a enzymem. V oblasti enzymů, tedy stojí za zmínku teorie zámku a klíč, kdy enzym (zámek) je svým vazebným místem komplementární jak tvarem, tak velikostí vazebného místa pro substrát (klíč). Zde můžeme vidět analogii na běžný koncept v supramolekulární chemii, a to systému hostitel-host.

Multitopické ligandy znázorňují velmi zajímavé supramolekulární komponenty, které mohou vázat několik různých makrocyclů současně. Jejich význam spočívá zejména v popisu supramolekulárního chování jako jednotlivých vazebných míst, tak i ligandu jako celku. Multitopické ligandy totiž mohou obsazením jednoho vazebného místa makrocyclkem, především působením laterálních interakcí mezi jednotlivými makrocyclky. Také mohou ovlivnit afinitu zbylých vazebných míst. Znalosti vazebných možností multitopických ligandů jsou významným faktorem při přípravě funkčních supramolekulárních systémů, jako mohou být molekulární senzory, spínače či umělé enzymy.

V teoretické části této diplomové práce je první kapitola věnována charakteristice supramolekulární chemie, kde byla stručně popsána její historie a typy nekovalentních interakcí. Následně se zabývám tvorbou komplexů typu hostitel-host, kde jsou popsány hostitelské molekuly na bázi cyklodextrinu a cucurbit[*n*]urilu. Další kapitola je věnována multitopickým ligandům, které jsou rozdělné na lineární a hvězdicové tritopické ligandy. Jejich publikovaných výsledků v odborných časopisech, kde popisují studium supramolekulárního chování systému, v nichž jsou jako hostitelské molekuly cyklodextriny či cucurbit[*n*]urilu.

V praktické části se nachází výčet použitého přístrojového vybavení a následně jsou popsány postupy vedoucí k přípravě uvažovaných sloučenin, stejně jako výpis jejich spektrálních charakteristik. Podstatnou této části práce jsou komentovány výsledky získané v průběhu řešení této práce. Komentáře jsou, kvůli snadnější orientaci v textu případného čtenáře, doplněny spektry získaných pomocí metod strukturní analýzy.

## **I. TEORETICKÁ ČÁST**

# 1 CHARAKTERISTIKA SUPRAMOLEKULÁRNÍ CHEMIE

## 1.1 Stručná historie supramolekulární chemie

Supramolekulární chemie je multidisciplinární vědní obor ležící na pomezí chemie, biochemie, fyziky a vědě o materiálech. Základy tohoto oboru byly položeny před méně než 50 lety a v roce 1987 byla poprvé udělena Nobelova ceny za „supramolekulární chemii“. Toto ocenění získali tři vědci, kteří jsou považováni za zakladatele supramolekulární chemie, a to Donald J. Cram, Jean-Marie Lehn a Charles J. Pedersen. Každý z nich se zabýval studiem jiných typů supramolekulárních systémů, takže udělení Nobelovy ceny bylo formulováno poněkud obecněji, a sice „za vývoj a použití molekul se specifickými interakcemi a vysokou selektivitou“. Donald J. Cram zavedl pojem hostitelské chemie, kdy použil hostitelské molekuly, konkrétně crown-ethery a kryptandy k tvorbě supramolekulárních komplexů. Charles J. Pedersen syntetizoval skupinu sloučenin, které pro svou strukturu pojmenoval crown-ethery, což je volný pružný kruh atomů uhlíku přerušovaný v pravidelných intervalech atomy kyslíku. Změnou velikosti prstenů zjistil, že crown-ether váže ionty určitých kovových prvků ve středu „korunky“. Podle Jean-Marie Lehna byl zaveden pojem supramolekulární chemie, kterou definoval jako chemie nadmolekulárních struktur a mezimolekulárních vazeb. Za posledních 50 let syntetičtí chemici připravili mnoho hostitelských molekul, které jsou schopné selektivně rozpoznávat kationty, anionty či neutrální částice.<sup>1,2</sup>

Další Nobelova cena, která svojí povahou spadá do oblasti supramolekulární chemie byla udělena v roce 2016 třem vědcům za vytváření miniaturních molekulárních strojů. Jean-Pierre Sauvage učinil první krok, kdy „poručil“ dvěma kruhovým molekulám, aby se spojily do řetězu. Získané sloučeniny byly nazvány katenany. Druhý krok na poli molekulární nanorobotů vykonal Fraser Stoddart, který jako první syntetizoval rotaxan, což je makrocyclická molekula navlečená na osu (další zpravidla lineární molekulu), okolo které se pohybuje prstenec, na jejíž oba konce jsou navázány objemné skupiny (byl to základ „molekulárního autíčka“). Bernard Feringa má zase na kontě prvenství při vývoji syntézy molekulárního motoru. Výsledky jejich prací otevřely cestu k sestavování mnoha dalších pohyblivých prvků, jako jsou klouby, ložiska, táhla, pásky či spínače sestávajících nejen z relativně malých molekul, ale i komplexnějších systémů tvořených většími molekulami složenými ze stovek či tisíců atomů.<sup>3</sup>

Supramolekulární chemie se tedy zabývá studiem nadmolekulárních útvarů, které jsou drženy pohromadě za pomoci nekovalentních interakcí. Tyto síly jsou řádově slabší než kovalentní vazby mezi atomy, přesto je na nich založena veškerá část procesů probíhajících v živých organismech. Důležitou vlastností nekovalentních interakcí je princip aditivity. V soustavě dvou struktur, ve které je přítomno více slabých interakcí, celková síla vzájemné interakce úměrně roste. Při vzniku a stabilizaci supramolekulárních komplexů hrají důležitou roli nekovalentní interakce, jako jsou kation- $\pi$  interakce, iontové interakce, vodíkové vazby, interakce ion-dipól, dipól-dipól, van der Waalsovy interakce a hydrofobní efekt.

Útvary, jejichž uspořádání lze reverzibilně ovlivnit parametry roztoku (např. pH, typ rozpouštědla) nebo aplikací externího impulsu (např. elektromagnetické záření, změna teploty, elektrického proudu) se nazývají molekulární přepínače. Chemický impuls způsobující změnu na molekulární úrovni tak v případě vhodně zvoleného systému může vést i k makroskopicky pozorovatelnému efektu. Konstrukce takových systémů je výzvou v současném výzkumu supramolekulární chemie.<sup>4,5,6</sup>

Tato vědní disciplína se da stále považovat za relativně mladou. Přesto se již podařilo nalézt nemálo praktických aplikací, v nichž by mohlo být principů supramolekulární chemie využito. Své uplatnění supramolekulární chemie nachází při přípravě nových polymerů nebo materiálů. Další oblast, kde se uplatňují supramolekulární komplexy, je vývoj nových katalyzátorů a chemických senzorů. Oblasti s širokým aplikačním potenciálem pak představuje farmacie, v níž by mohlo být principů supramolekulární chemie využito při řízeném dopravování a/nebo postupném uvolňování léčiv v organismu. Na tomto místě nelze opomenout ani kosmetický nebo potravinářský průmysl, v němž by mohly sehrát supramolekulární systémy důležitou roli při maskování nežádoucích chutí či vůní.<sup>4,5,7</sup>

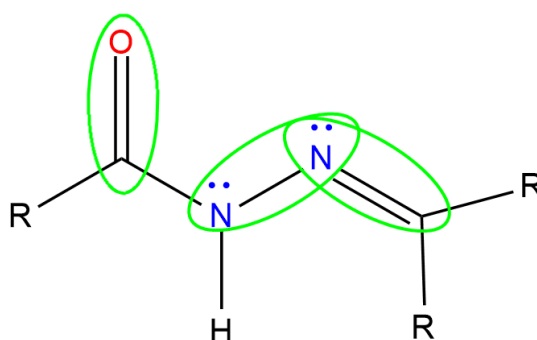
## 1.2 Základní typy nekovalentních interakcí

Nevazebné interakce i přesto, že jsou mnohem slabší než ty kovalentní, sehrávají v přírodě nezastupitelnou roli. Stručně řečeno, život by bez nich zkrátka nebyl možný. Jedním z klasických příkladů přítomnosti nekovalentních interakcí je voda, v níž tento typ interakcí způsobuje zcela odlišné chování ve srovnání s jinými systémy, které obsahují stejný počet elektronů (např. amoniak nebo methan). Dalším příkladem dokládajícím důležitost nekovalentních interakcí je jejich vliv na stabilizaci a strukturu

biomakromolekul, jako jsou nukleové kyseliny nebo proteiny. Například v deoxyribonukleové kyselině (DNA) se uplatňují hned tři typy nekovalentních interakcí, a sice iontové vazby, vodíkové vazby a  $\pi$ — $\pi$  interakce (tzv. patrové interakce DNA). Zatímco první dva typy byly známy od počátku rozluštění struktury DNA,<sup>8</sup> poslední z uvedených je příspěvkem české vědy, konkrétně týmu profesora Pavla Hobzy. Právě patrové interakce přispívají zásadním způsobem ke stabilizaci molekuly DNA, zatímco vodíkové vazby hrají prim v oblasti molekulového rozpoznávání (tedy párování bází nukleových kyselin). Nekovalentní interakce tedy hrají významnou roli v procesu molekulárního rozpoznávání, jednom z nejdůležitějších procesů v našem životě, který zajišťuje extrémně vysokou přesnost při tvorbě požadovaného komplexu.<sup>9,10</sup>

Kovalentní vazby se vytvářejí, když se dva subsystémy s nevyplněnými elektronickými skořápkami začnou překrývat. V tomto bodě se elektronová hustota mezi nimi zvyšuje a vytváří se vazba. Nejúčinnější překrytí vzniká v meziatomových vzdálenostech menších než 2 Å (1 Å =  $1 \times 10^{-10}$  m). Je známo, že nekovalentní interakce mohou vznikat na mnohem větší vzdálenosti, někdy na více než 10 Å, což ukazuje na existenci nějakého jiného zdroje přitažlivosti. Jedinou možností jsou elektrické a v menší míře magnetické vlastnosti systémů.<sup>9</sup> Vliv nekovalentních interakcí, jako jsou iontové vazby, vodíkové vazby, hydrofobní interakce a van der Waalsovy interakce, je důležitý v oblasti asymetrické katalýzy, chemického průmyslu a biochemie. V řadě vědeckých jevů hrají nekovalentní interakce významnou roli při zajišťování jedinečného designu krystalů a jejich uspořádání v různých krystalických mřížkách apod. Tyto interakce jsou, pro svůj nepopíratelný vliv v syntetické chemii a enzymatické katalýze, velmi dobře známé zejména v reakcích přenosu protonů. Dále mají pozitivní vliv při asymetrické přeměně organických látek. Čím větší schopnost tvorby nekovalentních interakcí molekula má, tím větší je její využití v různých oblastech vědy a techniky. Vliv sloučenin schopných tvořit vodíkové můstky, jako např. bifenyl, močovina, hydroxykyseliny, thiomčovina, kyselina fosforečná apod., je velmi cenný také v oblasti katalýzy. Ve srovnání s klasickými kovalentními vazbami jsou tyto přitažlivé síly velmi slabé, ale jejich vliv na biologické, chemické a především fyzikální vlastnosti organických sloučenin je výrazný. Podle mnoha kategorií organických sloučenin vykazují schopnost vzniku nekovalentních interakcí mezi sloučeninami, například hydrazony (Obrázek 1) jsou skupinou sloučenin s významným vlivem nekovalentních interakcí, jež jsou připisovány přítomnosti několika interaktivních poloh v jeho struktuře. Přítomnost těchto strukturních vlastností činí hydrazony

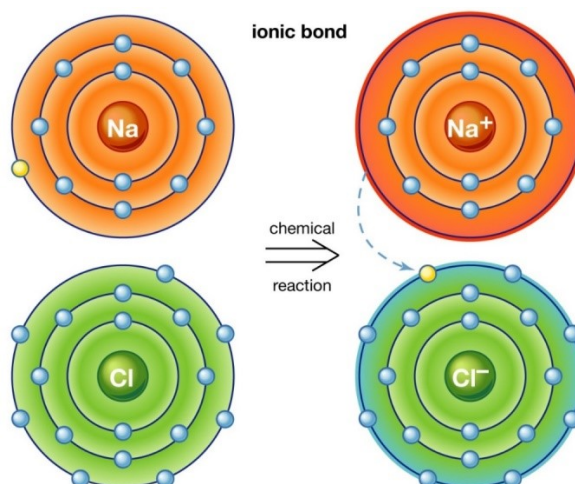
významnými organickými sloučeninami v medicíně. Tato kategorie sloučenin má potenciální využití jako antimikrobní, analgetické, protizánětlivé, antimalarické, protirakovinné, anti-HIV látky. Kromě medicínského významu stabilizují intermolekulární přitažlivé síly hydrazonů složení krystalů sloučenin. Metoda DFT (z angl. Density Functional Theory) je důležitá výpočetní metoda, která získala významné postavení při zkoumání mechanismů chemických reakcí a mohla by být také použita pro zkoumání nekovalentních interakcí v nově syntetizovaných sloučeninách. V poslední době byla pomocí DFT výpočtů úspěšně prozkoumána schopnost mnoha typů organických sloučenin, jako jsou monokarbonyl kurkuminoidy, arylsulfonylované pyrimidiny, deriváty chalkonu a N-aminothiomočoviny apod., vytvářet nekovalentní interakce.<sup>11,12,13</sup>



Obrázek 1: Strukturní vzorec funkční skupiny hydrazonu.

### 1.2.1 Iontové vazby

Iontová vazba je typ vazby vytvořené z elektrostatické přitažlivosti, což znamená, že částice nesoucí opačný náboj se vzájemně přitahují, což lze popsat Coulombovým zákonem. Taková vazba (Obrázek 2) se tvoří, když jsou valenční (nejvzdálenější) elektrony jednoho atomu trvale přenášeny na jiný atom. Atom, který ztrácí elektrony, se stává kladně nabitým iontem (kation), zatímco ten, který je získá, se stane záporně nabitým iontem (anion).<sup>14,15</sup>



Obrázek 2: Příklad iontové vazby.<sup>15</sup>

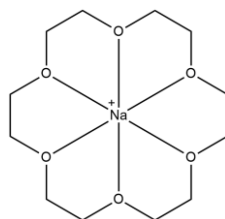
Výsledkem iontové vazby jsou sloučeniny známé jako iontové nebo elektrovalentní sloučeniny, jejichž příklady nejlépe dokládají sloučeniny vytvořené mezi nekovy a alkalickými kovy nebo kovy alkalických zemin. V iontových krystalických pevných látkách tohoto druhu elektrostatické síly je přitahování mezi opačnými náboji a odpuzování mezi podobnými náboji orientováno takovým způsobem, že každý pozitivní ion je obklopen zápornými ionty a naopak. Stručně řečeno, ionty jsou uspořádány tak, že kladné a záporné náboje se střídají a navzájem se vyrovnávají, přičemž celkový náboj celé látky je nulový. Velikost elektrostatických sil v iontových krystalech je značná. V souladu s tím mají tyto látky tendenci být tvrdé a netěkavé.

Iontová vazba je ve skutečnosti extrémním případem polární kovalentní vazby, která je výsledkem nerovného sdílení elektronů spíše než úplného přenosu elektronů. Iontové vazby se obvykle tvoří, když je rozdíl v elektronegativitách dvou atomů velký, zatímco kovalentní vazby se tvoří, když jsou elektronegativity podobné.<sup>14,15</sup>

### 1.2.2 Ion–dipólové interakce

Interakce ion–dipól jsou o trochu slabší než ion–ion interakce. U těchto interakcí je důležitá prostorová orientace dipólu vzhledem k náboji. Příkladem ion–dipólových interakcí může být tvorba komplexů mezi alkalickým kovem a crown-etherem, např. 18-crown-6 (Obrázek 3). Ion–dipólové síly jsou zapojeny v roztoku, kde je iontová sloučenina rozpuštěna v polárním rozpouštědle, jako je roztok soli (např. NaCl) ve vodě.<sup>14,16</sup>

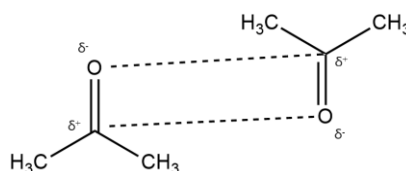




Obrázek 3: Příklad ion–dipólové interakce.

### 1.2.3 Dipól–dipólové interakce

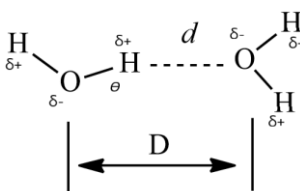
Tyto interakce jsou o trochu slabší než ion–dipólové interakce. Důležitou roli zde opět hraje relativní orientace dvou interagujících dipólů. Dipól–dipól interakce (Obrázek 4) vzniká u molekul, jejichž kovalentní vazby jsou polární. Permanentní dipóly představované jednotlivými molekulami se vzájemně silově ovlivňují. Opačně nabitě konce molekul se přitahují a stejně nabitě se odpuzují.<sup>13,16</sup>



Obrázek 4: Příklad interakce dipól–dipól.

### 1.2.4 Vodíková vazba

Vodíková vazba je nejběžnějším a také nejsilnějším typem nekovalentních interakcí. Jde o slabou interakci mezi atomem vodíku, ochuzeným o elektrony a jiným atomem, který má naopak nadbytek elektronů (tj. místem s vysokou elektronovou hustotou). Atom vodíku, který přišel o elektrony vzniká v případě, že je vodík vázán chemickou vazbou na tzv. elektronegativní atom. Nejčastější příklady vodíkových vazeb (Obrázek 5) mezi postranními skupinami molekul je  $X-H \cdots Y$ , kde X a Y jsou elektronegativní atomy (F, O, N nebo může být i C) a Y navíc obsahuje volné elektronové páry. Geometrická specifičnost je významnou vlastností vodíkové vazby. Pokud atomy X, H a Y mají lineární uspořádání, pak je tato vazba nejpevnější.<sup>15</sup>

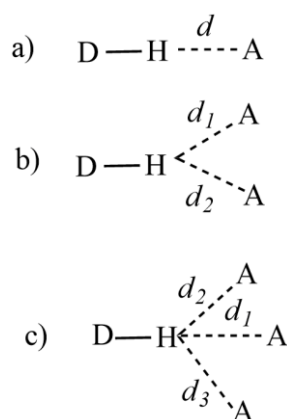
Obrázek 5: Vodíková vazba mezi dvěma molekulami vody. Definice geometrických parametrů:  $d$  = vzdálenost  $H \cdots O$ ,  $D$  = vzdálenost  $O \cdots O$ ,  $\theta$  = úhel  $O-H \cdots O$ .

Vodíkové vazby (Obrázek 6) označujeme jako můstky, když je donor vodíkového atomu vzdálen od akceptoru vodíkového atomu více než 2,7 Å a méně než 3,8 Å. Délka vodíkové vazby je asi 1 Å. Elektrostatické síly jsou základem těchto interakcí, ale uvádí se, že vodíkové vazby mají z 10 % kovalentní charakter. Akceptor má volný elektronový pár a donor má vlastnosti velmi slabé kyseliny. Jako donory se v biologických systémech vyskytují atomy O, N, C, méně pak atomy S. Akceptorem jsou opět atomy O, N a  $\pi$  elektrony aromatických systémů. Rozmezí pohybu vazebných energií vodíkových vazeb je uvedeno v Tabulce 1.<sup>17,18</sup>

Tabulka 1: Vazebné energie různých typů vodíkových vazeb.<sup>17,18</sup>

Typ vodíkové vazby	Vazebné energie
D—H···A	-12 až -40 kJ/mol
D—H··· $\pi$ elektrony	-8 až -16 kJ/mol
C—H···A	-8 až -16 kJ/mol
C—H··· $\pi$ elektrony	-2 až -4 kJ/mol

D = donor, A = akceptor

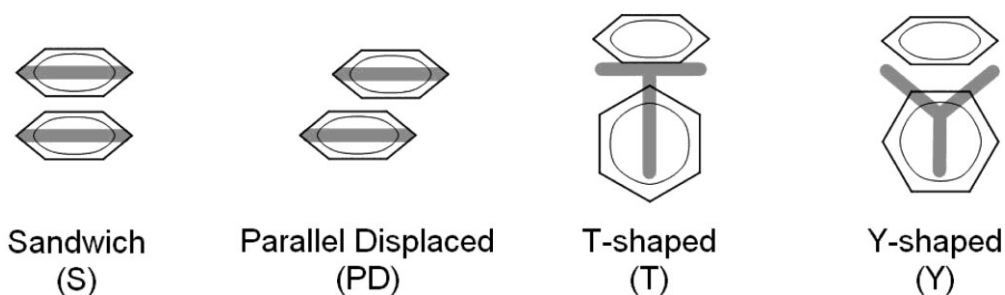


Obrázek 6: Různé typy vodíkových vazeb: a) normální vodíková vazba s jedním akceptorem; b) rozvětvená vodíková vazba; c) trifurkovaná vodíková vazba.

Další podmínkou je, že donor a akceptor svírají úhel menší než 90°. Molekuly s nenasycenými vazbami svírají pravý úhel. Vodíkové vazby jsou většinou lineární, ale existují výjimky jako například v paralelním  $\beta$  skládaném listu. V proteinech se vyskytují sítě, ve kterých je každý akceptor a donor součástí dvou vazeb.<sup>17,18,19</sup>

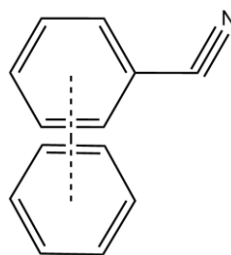
### 1.2.5 $\pi$ - $\pi$ interakce

Pomocí  $\pi$ - $\pi$  interakcí spolu reagují aromatické sloučeniny (tyto sloučeniny musí obsahovat konjugovaný systém  $\pi$ -vazeb, odpovídat Hückelovu pravidlu - počet  $\pi$ -elektronů musí splňovat podmínku vztahu  $4n+2$  a každý atom uhlíku musí být v hybridizaci  $sp^2$ ; např. benzen), heterocyklické sloučeniny, ale i nearomatické látky obsahující  $\pi$  elektrony, čímž se tyto látky stávají snadno polarizovatelnými. Reagují v zásadě dvěma způsoby, kterými jsou plocha-hrana (jedná se o  $C\cdots H\cdots\pi$  interakci, tedy elektrostatickou interakci kvadrupólu) a plocha-plocha (plochy jsou vzájemně posunuty). Tyto  $\pi$ - $\pi$  interakce jsou běžné v pevné fázi (v krystalové mřížce aromatických systému jako je benzen, naftalen apod.). Také jsou energeticky preferovány ve vodném prostředí, kde se navíc uplatňuje hydrofobní efekt. Takto vznikají vrstvené struktury, dvoj- a trojvrstvy (tzv.  $\pi$ -sendvič).<sup>20,21,22</sup>



Obrázek 7: Schéma znázorňující konformace benzenového dimeru: paralelní „sendvič“ tváří v tvář (S), paralelní posunutí (PD), kolmý tvar T (T) a kolmý tvar Y (Y).<sup>22</sup>

Na základě geometrie (Obrázek 7) lze  $\pi$ - $\pi$  interakce mezi dvěma aromatickými kruhy obecně rozdělit do tří kategorií, a to paralelní offset-face-to-face (PD), kolmé edge-to-face (T, Y) a lineárně paralelní „sendvičově“ face-to-face (S). Malé nesubstituované aromatické sloučeniny preferují geometrii ve tvaru T edge-to-face, zatímco substituované a velké mnohotvárné aromatické sloučeniny upřednostňují offset-face-to-face geometrii. Face-to-face geometrie je poměrně zřídka pozorována u dvou molekul stejné látky, nejedná se o energeticky výhodný stav. Pokud by se jednalo o dvě různé struktury, které by vykazovaly opačné parciální náboje nad/pod rovinou kruhu, je tato orientace naopak velmi výhodná (např. benzen – benzonitril).<sup>20,21,22</sup>



Obrázek 8:  $\pi$ - $\pi$  interakce mezi benzenem a benzonitrilem.

### 1.2.6 Van der Waalsovy síly

Van der Waalsovy síly jsou obecným termínem používaným k definování mezimolekulární přitažlivosti mezi molekulami. Jejich podstatou je působení mezi sousedícím jádrem a elektronovým obalem. Tyto síly jsou nejslabším typem nekovalentních interakcí. Existují dva druhy van der Waalsových sil, a to slabé Londonovy disperzní síly a silnější dipól–dipólové síly (kapitola 1.1.4).<sup>23,24</sup>

Londonovy disperzní (van der Waals) síly se týkají všech molekul, a ne pouze permanentních nebo nabitých dipólů. Jedná se o jedinou přitažlivou sílu vyskytující se v nepolárních systémech. Rozdělení elektronů kolem atomu nebo molekuly v čase osciluje a takto fluktuace tvoří elektromagnetické pole. Pokud se přiblíží další atom nebo molekula k tomuto elektromagnetickému poli, jejich oscilace se přizpůsobí částici první. Toto vede ke vzniku dočasného/indukovaného dipólu a díky tomu se budou částice přitahovat. Tento jev nenastává jen pro pohyb elektronů v molekule nebo atomu, ale i u pohybu iontů v roztoku nebo pohybu elektronů v kovech, vibračních a rotačních dipólů. Van der Waalsovy síly se účastní všech těchto pohybů. Větší částice tvoří silnější dipóly, jsou snadněji polarizovatelné a přitahují se tak silněji.<sup>23,24</sup>

Tabulka 2: Souhrnná tabulka typů nekovalentních interakcí a jejich vazebné síly.

Typ interakce	Pevnost vazby [ $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ]
<b>Ion—ion</b>	200–300
<b>Ion—dipól</b>	50–200
<b>Dipól—dipól</b>	5–50
<b>Vodíková vazba</b>	4–120
<b><math>\pi</math>—<math>\pi</math></b>	0–50
<b>van der Waalsovy</b>	0,5–5

### 1.3 Supramolekulární komplexy typu hostitel-host

Vytváření komplexů typu hostitel-host je částí supramolekulární chemie, ve které molekula hostitele interaguje s molekulou hosta (nebo její částí) nebo s kladně či záporně nabitým iontem. Prostřednictvím hostitel-host interakcí mohou být dvě a více chemických částí vzájemně snadno a reverzibilně spojeny, což poskytuje značné množství při konstrukci nových supramolekulárních struktur.<sup>25</sup> Hostitelské molekuly mají alespoň jednu společnou vlastnost, a to schopnost vázat do své kavity (ne všechny hostitelské molekuly obsahují kavitu) molekulu hosta pomocí slabých nekovalentních interakcí (viz kapitola 1.1.). Zpravidla se jedná o spřežení více typů nekovalentních vazeb, které se podílí na výsledné stabilitě vznikajícího supramolekulárního systému. Tvorba těchto komplexů je ústředním předmětem pro molekulární rozpoznávání. Hostitelskou složku lze považovat za větší molekulu, která zahrnuje menší hostující molekulu (iont). V biologických systémech se analogické termíny hostitel-host běžně označují jako enzym a substrát.<sup>1</sup>

Pro rozvoj systémů hostitel-host směrem k praktickým aplikacím splňuje změna okolního média, z roztoku na pevný povrch, několik nezbytných požadavků pro přepínání a fungování systémů hostitel-host. Již sama příroda nám dala příklad, co se týče vývoje živých tvorů od roztoku (oceán) po povrch (země) přes miliardy evolučních procesů. Nicméně obor hostitel-host přepínačů na pevných fázích nebo na dynamických rozhraních není však stále dostatečně vyvinutý ve srovnání se sofistikovanými molekulárně mechanickými systémy pozorovanými v přírodě.<sup>26,27</sup>

Mechanicky vzájemně propojené molekuly, jako jsou rotaxany, katenany a jejich prekurzory, které mohou sloužit jako supramolekulární přepínače, zahrnující také pseudorotaxany jsou molekulární stroje nebo jejich prototypy, jež jsou schopny reagovat na vnější stimuly jako například chemické či biologické podněty, světlo a redoxní reakce. Přepínání těchto hostitel-host komplexů na površích se stalo základním požadavkem pro syntetické molekulární stroje napodobující přírodní molekulární stroje jako například proteiny a jejich funkční systémy na površích molekulárních membrán. Dosavadní výzkum v materiálovém inženýrství a nanotechnologiích je zaměřen na vývoj nových kategorií materiálů a materiálů s novým či vícenásobným využitím v hostitel-host chemii z roztoku na povrch.<sup>26,28,29</sup>

Komplexy typu hostitel-host jsou významnou částí supramolekulární chemie. Hostitelem může být makrocyclická sloučenina, jako je cyklodextrin (CD) nebo

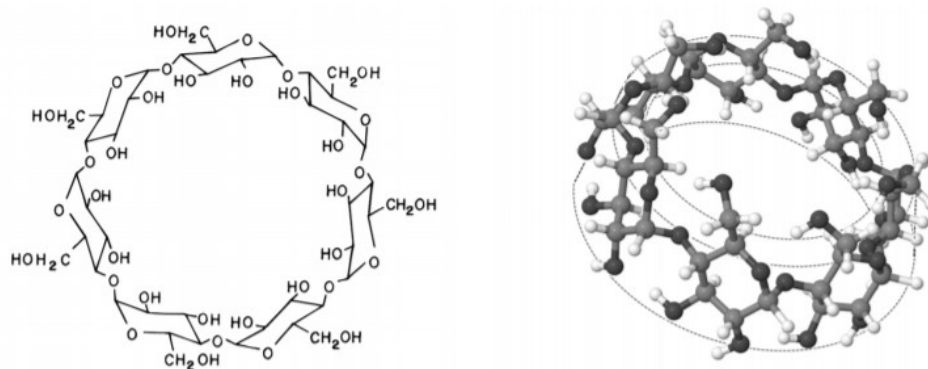
cucurbit[ $n$ ]uril (CB $n$ ). Tyto dva makrocykly si jsou podobné některými geometrickými parametry. Mají srovnatelnou velikost vnitřních kavit a podobné vazebné schopnosti při stejném počtu základních jednotek. Hostem je obvykle část molekuly nebo menší molekula, která s hostitelskou molekulou může tvořit komplexy hostitel-host. Vysoce afinitní ligandy pro hostitelské molekuly představují klecové uhlovodíky, jako je ferrocen, adamantan, diamantan nebo bicyklo[2.2.2]oktan.

V současné době se mnoho výzkumných skupin zabývá studiem supramolekulárních komplexů typu hostitel-host a jejich cílem je navrhnout a syntetizovat inteligentní supramolekulární systémy, které bude možné (do jisté míry) ovládat. Uplatnění tohoto principu se nabízí hlavně v lékařství a farmacii. Na Ústavu chemie FT UTB ve Zlíně se již dlouhá léta výzkumná skupina vedena doc. Mgr. Robertem Víchou, Ph.D. zabývá studiem schopností vytvářet stabilní inkluzní komplexy s cyklodextriny a cucurbiturily.

Potenciální uplatnění makrocyklických nosičů lze nalézt v syntézách, separacích, katalýzách a třeba při dopravě léčiv v organismu. Makrocyklický nosič, označovaný také jako kavítand (na rozdíl od jiné skupiny nosičů zahrnující uhlíkové nanočástice, nanotrubičky a dendrimery) je schopen dočasně navázat léčivo uvnitř své struktury. Zapouzdření léčiva uvnitř kavítandu může minimalizovat jejich degradaci, také může zvýšit specifitu léčiv a absorpci nádorovými buňkami prostřednictvím retenčního účinku a zvýšené permeability.<sup>30</sup>

### 1.3.1 Cyklodextriny

Cyklodextriny (CD) jsou cyklické oligosacharidy tvořené glukosovými jednotkami spojenými  $\alpha$ -(1 $\rightarrow$ 4) glykosidickými vazbami. První zmínka o těchto makrocyklech byla publikována v roce 1891, kdy A. Villiers popsal izolaci krystalické látky ze škrobu natráveného bakterií *Bacillus amylobacter*. Poté Schardinger prokázal, že použití teplotně odolných bakterií *Bacillus macerans* lze získat dvě složky, lišící se mimo jiné výslednou barvou jodového testu. Koncem třicátých let dvacátého století byla prokázána jejich cyklická molekulární struktura a stanovena jejich molekulová hmotnost. Dominantní složka u  $\alpha$ -cyklodextrinu je sloučenina s šesti glukosovými jednotkami v molekule,  $\beta$ -cyklodextrin (Obrázek 9) má v molekule sedmi glukosových jednotek a  $\gamma$ -cyklodextrin, který byl objeven o něco později, má osmičlenný kruh.<sup>31,32</sup>



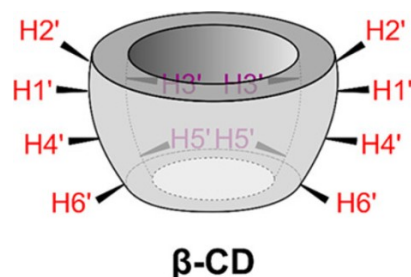
Obrázek 9: Strukturní vzorec (vlevo) a 3D struktura (vpravo)  $\beta$ -cyklodextrinu s naznačenou aproximací dutým komolým kuželem.<sup>31</sup>

Cyklodextriny jsou získávány z obnovitelných zdrojů jako je například škrob. Jejich toxicita je nízká a jsou biologicky degradabilní. Nativní CD byly také chemicky modifikovány, díky tomu bylo docíleno lepších katalytických a komplexačních vlastností a také byla zvýšena jejich rozpustnost. Staly se velmi zkoumanými stavebními bloky v supramolekulární chemii.<sup>33</sup>

Mohou vytvářet ve vodě rozpustné komplexy s nerozpustnými biologicky aktivními látkami/léčivými. Jejich trojrozměrná struktura se skládá z hydrofilní vnější oblasti tvořené velkým počtem hydroxylových skupin a vnitřního hydrofobního mikroprostředí. Schopnost tvořit komplexy s hydrofobními molekulami léčiv umožňuje zlepšit rozpustnost a stabilizaci molekuly farmaka. Cyklodextriny mají unikátní fyzikálně-chemické vlastnosti, které přispívají k pokračujícímu výzkumu tvorby komplexů s nerozpustnými látkami. Komplexy jsou tvořeny mezi molekulou léčiva a hydrofobní kavitou cyklodextrinů pomocí nekovalentních vazeb.<sup>34</sup>

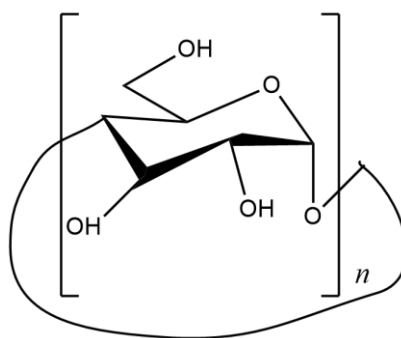
### **Struktura a vlastnosti cyklodextrinů**

Cyklodextriny zaujímají tvar komolého kužele s hydrofilním povrchem a hydrofobní dutinou. Průměr primárního užšího okraje a sekundárního širšího okraje závisí na počtu D-glukopyranozových jednotek.<sup>35</sup> Primární hydroxylová skupina uhlíku C6 na užším okraji a sekundární hydroxylové skupiny na uhlících C2 a C3 jsou umístěny na opačném širším okraji CD. Nepochopitelné atomy vodíku na uhlících C3 a C5 jsou umístěny ve vnitřní části dutiny (Obrázek 10). Hloubka dutiny je pro všechny CD a činí 7,8 Å.<sup>36</sup>



Obrázek 10: Schematické znázornění  $\beta$ -CD s vyznačením atomů vodíku.<sup>36</sup>

Struktura CD byla zkoumána v pevné fázi i v roztoku. V krystalech bylo pro každý ze tří uvedených homologů zjištěno několik strukturních forem, které se liší geometrií molekul a počtem přítomných molekul vod. V důsledku  ${}^4C_1$  židličkové konformace (Obrázek 11) glukopyranonových jednotek přebírá makrocyklus tvar dutého kornoutu nebo komolého kužele.<sup>36</sup>



Obrázek 11: Znázornění  ${}^4C_1$  židličkové konformace glukopyranonové jednotky cyklodextriny.

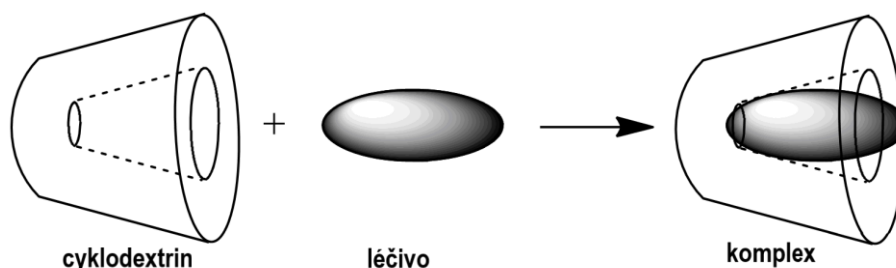
Struktura CD umožňuje tvorbu komplexů hostitel-host s celou řadou molekul jako jsou kationty či anionty, malé molekuly,<sup>37</sup> polymerní řetězce<sup>38,39</sup> a proteiny.<sup>40</sup> Disociace a tvorba komplexu hostitel-host úzce souvisí a termodynamickými a kinetickými vlastnostmi komplexů, okolními podmínkami, jako je teplota a pH, a v neposlední řadě s velikostí hostitelské molekuly a molekuly hosta.<sup>36</sup> Vzhledem k rozdílným velikostem dutin jednotlivých homologů, má každý CD schopnost tvořit komplexy typu hostitel-host s jinými molekulami hosta. Komplexy host@CD mohou vznikat v poměru 1:1, 1:2 nebo 2:1 v závislosti na velikosti CD a zapouzdřené molekuly. Škála molekul vhodných pro zapouzdření do dutiny CD je velmi rozmanitá (např. mastné kyseliny, alkoholy, aldehydy, ketony a mnoho dalších).<sup>41</sup> Vazebné konstanty mezi CD a hostujícími molekulami jsou nižší než je tomu v případě cucurbit[ $n$ ]urilu. Například asociční konstanta mezi adamantanovými deriváty a  $\beta$ -CD je zhruba  $10^4$ – $10^5$   $M^{-1}$ . Hnacími silami při tvorbě



komplexu jsou van der Waalsovy síly a hydrofobní interakce mezi vnitřním povrchem cyklodextrinového kruhu a hydrofobními místy molekuly hosta.<sup>42</sup>

### ***Tvorba komplexů typů hostitel-host***

Schopnost tvořit stabilní inkluzní komplexy (Obrázek 12) je nejvýznamnější vlastností CD. Komplexy v podobě hostitel-host komplexů tvoří s různými molekulami v pevném, kapalném i v plynném stavu pomocí molekulárního systému. V těchto komplexech je hostující molekula zachycena v dutině CD hostitelské molekuly. Tento proces probíhá nejčastěji ve vodě nebo ve směsi vody a jiného polárního rozpouštědla, ale může probíhat i na rozhraní pevné a plynné fáze. Závisí především na velikosti hostitele a charakteru hosta.<sup>41</sup> Komplexy zahrnující CD spolu s hydrofobními molekulami jsou schopné proniknout do tkáně těla a tam uvolnit biologicky aktivní látky.<sup>43</sup> CD a hostující molekula jsou k sobě poutány pomocí van der Waalsových sil, hydrofobních interakcí a vodíkových vazeb.<sup>44</sup>



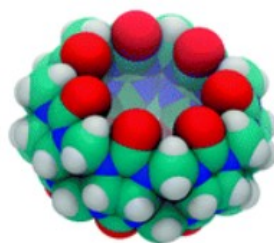
*Obrázek 12: Schematické znázornění CD jako nosiče léčiv.*

Tvorba inkluzních komplexů má významný vliv na fyzikálně-chemické vlastnosti hostujících molekul, protože jsou dočasně uzavřeny v CD dutině. Tím vznikne prostor pro modifikaci těchto včleněných hostujících molekul. Jedná se například o fyzikální izolaci nekompatibilních sloučenin, chromatografické separace, kontrolu těkavosti a sublimace, zvýšenou rozpustnost vysoce nerozpustných molekul, stabilizaci oxidačně labilních molekul a kontrolované uvolňování léčiv.<sup>45</sup>

Fyzikálně-chemickými metodami byly stanoveny termodynamické parametry a asociační konstanty několika tisíc inkluzních komplexů převážně s nativními CD. Orientace hosta v kavitě CD je zpravidla studována v roztoku za pomoci vhodné metody NMR, např. NOESY nebo ROESY.

### 1.3.2 Cucurbit[ $n$ ]urily (CB[ $n$ ])

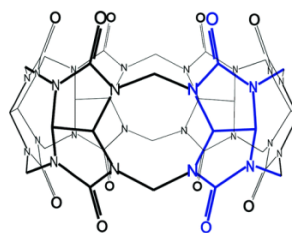
Cucurbit[ $n$ ]uril (Obrázek 13) byl poprvé syntetizován R. Behrendem a jeho kolegy v roce 1905, kdy byl získán kondenzační reakcí glykolurilu a formaldehydu v silně kyselém roztoku, kdy získali krystalickou pevnou látku. Molekula byla schopna tvořit komplexy s celou řadou látek (např. s kyselinou hexachlorplatičitou, methylenovou modří), avšak její struktura zůstala skryta.<sup>46</sup> Její chemická struktura byla odhalena až téměř o osmdesát let později W. L. Mockem po komplexaci se síranem vápenatým.<sup>47</sup> Tento typ makrocyclického nosiče je známý relativně krátkou dobu, ale oproti cyklodextrinům zaznamenal velmi rychlý rozvoj v supramolekulární chemii. Byla připravena řada derivátů CB[ $n$ ] a dnes se zkoumá jejich využití v katalýze a přípravě molekulových strojů nebo k dopravě léčiv v organismu.<sup>48</sup>



Obrázek 13: Kalotový model CB[7].<sup>49</sup>

#### ***Struktura a vlastnosti cucurbit[ $n$ ]urilu***

Symbol „ $n$ “ udává počet glykolurilových jednotek v makrocycly (Obrázek 14), které jsou spojeny pomocí methylenových můstků.<sup>36</sup> CB[ $n$ ] mají válcovitý tvar s kavitou uvnitř, jejich podoba se dá přirovnat k vydlabané dýni. Jedná se o achirální molekuly, které na rozdíl od CD mají ekvatoriální rovinu symetrie. Přesto mohou být syntetizovány v mnoha velikostech ( $n = 5, 6, 7, 8, 10$  nebo  $14$  glykolurilových podjednotek). Tyto makrocycly tvoří velmi stabilní hostitel-host komplexy s kladně nabitými molekulami jako je imidazolium, amonium, bipyridinium apod. Komplexy jsou vázány pomocí vodíkových vazeb, iont–dipól a hydrofobní interakce.<sup>50</sup>

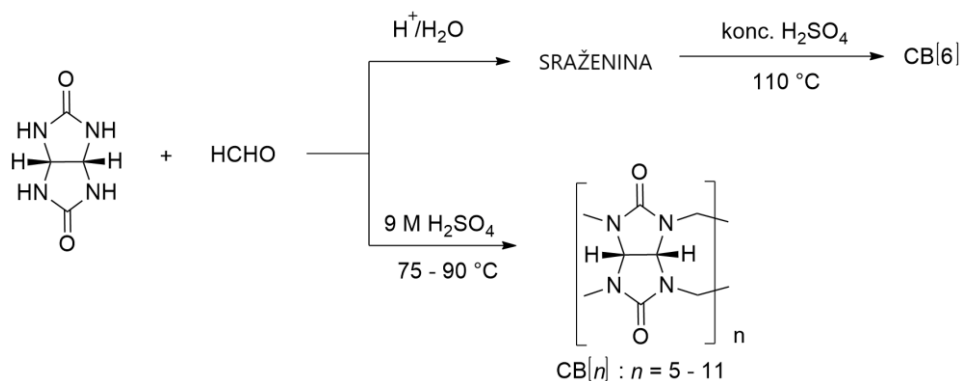
CB $n$  ( $n = 5, 6, 7, 8, 10, 14$ )*Obrázek 14: Molekulární struktura CB[n].<sup>49</sup>*

CB[ $n$ ] mají glykolurilové jednotky vázané přes atom dusíku methylenovými můstky. Homology CB[5]–CB[8] byly charakterizovány pomocí RTG (rentgenové krystalografické) difrakce a dalšími spektroskopickými metodami. Co se týče rozměrů kavit CB[6]–CB[8], tyto jsou obdobné jako je tomu v případě  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -CD.<sup>51</sup> S rostoucím počtem  $n$  jednotek v makrocyklu se zvětšuje i rozměr vnitřní kavity. Zatímco se výška od CB[5] k CB[8] nemění, průměr vstupního otvoru se zvětšují více než 2,5krát.<sup>52</sup>

CB[ $n$ ] mají hydrofobní kavitu, která je schopna vázat jak kationty, tak neutrální molekuly. Tyto makrocykly jsou omezeně rozpustné ve vodě a prakticky nerozpustné v běžných organických rozpouštědlech. Rozpustnost ve vodě se odvíjí od počtu glykolurilových jednotek, zatímco CB[ $n$ ] se sudým počtem  $n$  ( $n = 6, 8, 10$ ) jsou rozpustné špatně, ty s lichým počtem  $n$  ( $n = 5, 7$ ) jsou rozpustné dobře. Rozpustnost makrocyklu ve vodě lze zlepšit přidáním hosta, se kterým makrocyklus tvoří komplex, snížením pH roztoku nebo přidávkem solí alkalických kovů. Kovové ionty navázané na karbonylových skupinách CB[ $n$ ] portálů většinou snižují vazebné konstanty hostitel-host komplexů. CB[ $n$ ] vykazují značnou odolnost vůči oxidačním činidlům a jsou vysoce termicky stabilní.<sup>46,48</sup>

### **Syntéza cucurbit[ $n$ ]urilu**

První úspěšnou syntézou, která byla provedena v roce 1905 Behrendem vznikl první CB[ $n$ ], jenže tehdejší metody nedokázaly odhalit jeho přesnou strukturu.<sup>46</sup> Až o mnoho let později, v roce 1981, byla struktura identifikována jako CB[6] pomocí monokrystalové rentgenové difrakční analýzy.<sup>47</sup> CB[6] (Obrázek 15) tedy vzniká jako hlavní produkt smícháním glykolurilu s mírným přebytkem formaldehydu v koncentrované kyselině sírové a jejich následným refluxem (110 °C) až několik hodin.<sup>46</sup>



Obrázek 15: Syntéza homologů CB[6] kondenzací glykolurilu a formaldehydu za kyselých podmínek a syntetický postup pro různé deriváty cucurbiturilu.

Po dalších deseti letech se podařilo syntetizovat první pětičlenný  $\text{Me}_{10}\text{CB}[5]$ <sup>53</sup> a roce 2000 byly poprvé izolovány CB[5], CB[7] a CB[8].<sup>54</sup> Krátce poté byl úspěšně syntetizován CB[10], který byl schopen pojmout CB[5].<sup>55</sup> Směs nesubstituovaných CB[n] různých velikostí lze získat za stejných podmínek jako u klasické syntézy CB[6], s tím rozdílem, že se při této reakci používá koncentrovaná kyselina sírová.

Zvolením vhodné separace lze získat čisté CB[n]. Úspěšná izolace jednotlivých CB[n] se zakládá na využití jejich různé rozpustnosti ve vodě a směsích vody s různými kyselinami. Některé ze získaných frakcí pak mohou být přečištěny pomocí frakční krystalizace z různě koncentrovaných kyselin a jiné se čistí pomocí chromatografie na iontoměniči, kde k eluci slouží směs vody, kyseliny octové a chlorovodíkové. Pro odstranění drobných nečistot lze využít zředěné kyseliny, anebo rekrystalizaci z vody.<sup>56,57</sup>

Substituované CB[n] se separují trochu jinak. Především se separace liší v závislosti na rozpustnosti, ale principiálně se využívá stejných technik. Obecný návod, jak získat čistý CB[n] tedy neexistuje. Nalezení fungující procedury je při přípravě nových derivátů zásadní. Efektivní využití afinitní chromatografie založené na polymeru nesoucím alkyldiamoniové skupiny slouží pouze pro oddělení derivátů CB[6]. Tímto způsobem se podařilo izolovat derivát CB[6], kterého bylo v původní směsi pouze 0,2 %. Pro izolaci CB[7] lze využít rekrystalizaci z iontové kapaliny, kterou lze snadno recyklovat a proces opakovat.<sup>58,59</sup>

### **Supramolekulární vlastnosti cucurbit[n]urilu**

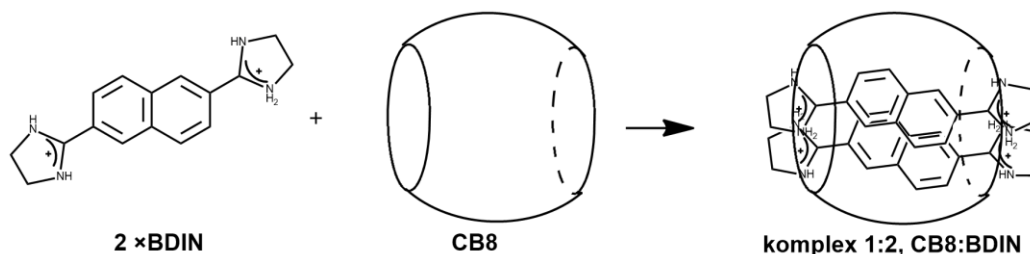
CB[n] mají obecnou schopnost vázat kationty i neutrální molekuly.<sup>60</sup> Na komplexaci se nejvíce podílí hydrofobní efekt a ion–dipólová interakce karbonylových atomů kyslíků umístěných na portálu daného CB[n] s příslušným kationtem.

CB[5] je nejmenší homolog, který váže uvnitř kavity pouze malé molekuly, jako jsou acetylen, O<sub>2</sub>, N<sub>2</sub> a vzácné plyny, silně váže kationty (například NH<sub>4</sub><sup>+</sup>, Pb<sup>2+</sup>). Tyto ionty nemohou vstoupit do kavity, ale zůstávají vázány na karbonylovém atomu kyslíku, který je umístěn na portálu CB[*n*].<sup>48,51</sup>

Oproti tomu CB[6] tvoří velmi stabilní komplexy s alkyldiamoniovými ionty (NH<sub>3</sub><sup>+</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), u kterých závisí hodnota asociační konstanty mimo jiné na délce alkylového řetězce. Hydrofobní kavita totiž interaguje s řetězcem a záporně nabitě okraje s amoniiovými skupinami. Méně stabilní komplexy tvoří s protonovanými aromatickými aminy, například *p*-methylbenzylamin. Také může zapouzdřit neutrální molekuly benzenu nebo tetrahydrofuranu ve vodném roztoku.<sup>48,60</sup>

CB[7] váže řadu molekul, mezi něž patří kladně nabitě i neutrální aromatické sloučeniny, metaloceny (například ferrocen, bicyklooktan, adamantan a mnoho dalších). Vytváří stabilnější komplexy s aromatickými sloučeninami a také komplexy vznikají rychleji, než v případě CB[6]. S alifatickými molekulami vytváří CB[7] méně stabilní komplexy než CB[6]. CB[7] vytváří binární komplexy se stechiometrií 1:1 s protonovanými adamantylaminu nebo 2,6-bis(4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl)naftalenem (**BDIN**).<sup>48,51</sup>

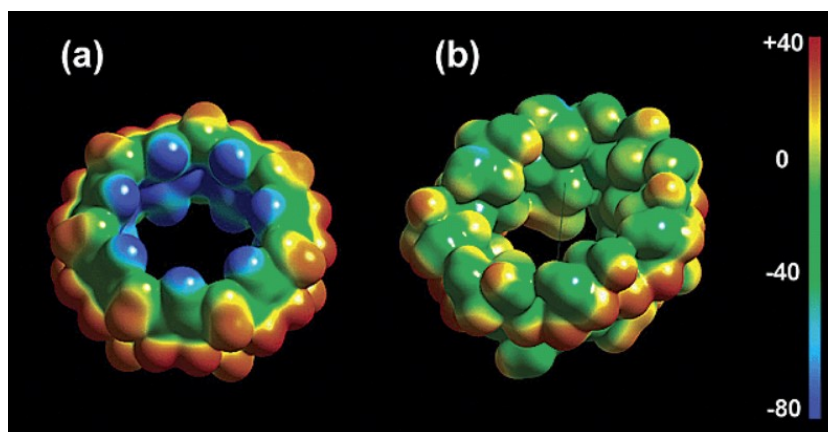
CB[8] si zachovává podobné vlastnosti jako jeho nižší homology, ale kvůli objemné kaviti je schopen vázat i dvě molekuly **BDIN** (Obrázek 16) současně. Mohou tedy vznikat ternární komplexy se stechiometrií 1:2 (CB[8]:BDIN). Se dvěma různými hostujícími molekulami, jako je například *N,N*-dimethyl-4,4'-bipyridini (**MV**<sup>2+</sup>) a 2,6-dihydroxynaftalen (**HN**) může CB[8] tvořit ternární komplex se stechiometrií 1:1:1. Molekula CB[8] může vytvářet komplexy i s jinými rozměrnými makrocycly jako je cyklen, cyklam a jejich komplexy přechodných kovů.<sup>48,51</sup>



Obrázek 16: Komplexace dvou molekul **BDIN** v kaviti **CB[8]**.

### 1.3.3 Rozdíl mezi CD a CB v hostitelské chemii

CB[ $n$ ] váže hosty různých velikostí podobně jako CD, ale obě rodiny hostitelů se zásadně liší v hostitel-host interakcích vycházejících z odlišných funkčních skupin lemující vstupní okraj kavit. Hydroxylové skupiny, které obklopují vstupy do kavity CD mohou přispět k navázání hosta zejména prostřednictvím vodíkové vazby, karbonylové skupiny na okrajích CB[ $n$ ] umožňují interakce typu ion–dipól, hosté jsou také schopni přes vodíkové vazby koordinace na kovové ionty. Obrázek 18 porovnává vypočítané rozdíly v hodnotách elektrostatického potenciálu (ESP) mezi CB[7] s  $\beta$ -CD. Z obrázku je jasné patrné, že oblast v CB[ $n$ ], která je lemována karbonylovými atomy kyslíků, je výrazně negativní. Za povšimnutí rovněž stojí, že vnitřní povrch kavity je pozitivní, zatímco vnější povrch je negativní. V případě CD jsou okraje i kavity téměř neutrální. V důsledku toho CB[ $n$ ] přednostně váží hosty s kladným nábojem, zatímco CD preferují neutrální molekuly hosta.<sup>51</sup>



Obrázek 17: Elektrostatický potenciál povrchu (a) CB[7] a (b)  $\beta$ -CD.<sup>52</sup>

CB[ $n$ ] i CD mají hydrofobní kavitu a hydrofilní portály, avšak CD má jeden portál širší a jeden užší. Na rozdíl tomu CB[ $n$ ] jsou symetrické a mají oba portály stejně velké. Objem kavity  $\alpha$ -CD je srovnatelný s CB[6],  $\beta$ -CD s CB[7] a  $\gamma$ -CD s CB[8] (Tabulka 3). Molekula CD má v porovnání s CB[ $n$ ] méně rigidní strukturu, mohou tedy s hostitelskými molekulami tvořit mnohem slabší komplexy. Hodnoty asociační konstanty  $K$  pro  $\beta$ -CD velice zřídka překračují hodnotu  $10^6 \text{ M}^{-1}$ , zatímco v případě CB[7] může dosáhnout vazebná afinita hodnoty až k  $10^{17} \text{ M}^{-1}$  (a to i v případě navázání stejné molekuly hosta do kavity každého z uvedených makrocyklů).<sup>51,61</sup>

Tabulka 3: Vybrané fyzikální vlastnosti cyklodextrinů a cucurbit[*n*]urilů.<sup>51,61</sup>

	$\alpha$ -CD	$\beta$ -CD	$\gamma$ -CD	CB[6]	CB[7]	CB[8]
Počet základních jednotek	6	7	8	6	7	8
Výška [Å]	7,9	7,9	7,9	9,1	9,1	9,1
Vnitřní průměr kavity [Å]	–	–	–	5,8	7,3	8,8
Průměr okraje [Å]	4,7 <sup>a</sup>	6,0 <sup>a</sup>	7,5 <sup>a</sup>	3,9	5,4	6,9
Průměr okraje [Å]	5,3 <sup>b</sup>	6,5 <sup>b</sup>	8,3 <sup>b</sup>	–	–	–
Objem kavity [Å]	174	262	427	164	279	479
Rozpustnost [mg·ml <sup>-1</sup> ]	145	18,5	232	0,0179	34,9	0,0132

<sup>a</sup> průměr užšího portálu, <sup>b</sup> průměr širšího portálu CD

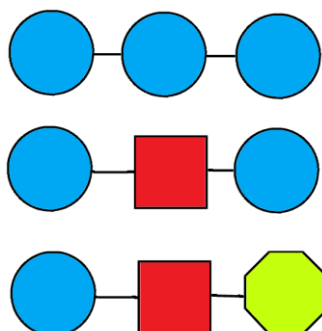
## 2 MULTITOPICKÉ LIGANDY

V supramolekulární chemii se mohou v roli hostujících molekul vyskytovat ligandy obsahující ve své struktuře více než jedno vazebné místo. Tyto ligandy se zpravidla označují jako multitopické, případně jako vícevazebné. Zvyšující se topicita je zpravidla doprovázena náročnějším prostorovým uspořádáním molekuly hosta a vyšší strukturní složitostí. Ditopické ligandy mají v podstatě jen dvě možná uskupení, a to hetero a homoditopické zástupce. U tritopických ligandů, se třemi vazebnými motivy v molekule, je situace komplikovanější. Vazebná místa mohou být uspořádána lineárně nebo mohou být rovněž uspořádána do tvaru trojúhelníku (hvězdy) a mohou být stejná nebo různá.<sup>62,63</sup>

Klecové uhlovodíky (adamantan, diamantan, bicyklo[2.2.2]oktan, aj.) jsou vhodnými vazebnými motivy multitopických ligandů. Totéž platí také pro deriváty ferrocenu, které jsou často doprovázeny kladně nabitými amoniovými skupinami nebo permanentně kladně nabitými dusíkatými heterocykly (např. (benz)imidazolium, pyridinium).<sup>64</sup>

### 2.1 Lineární tritopické ligandy

Tyto tritopické ligandy mají uspořádány vazebné motivy na hlavním řetězci. Podle typu vazebných motivů mohou tyto vykazovat uspořádání typu A–A–A, A–B–A nebo A–B–C (Obrázek 18). Lineární uspořádání tritopických ligandů lze využít jako molekulární senzory reagující na chemické podněty.<sup>64</sup>

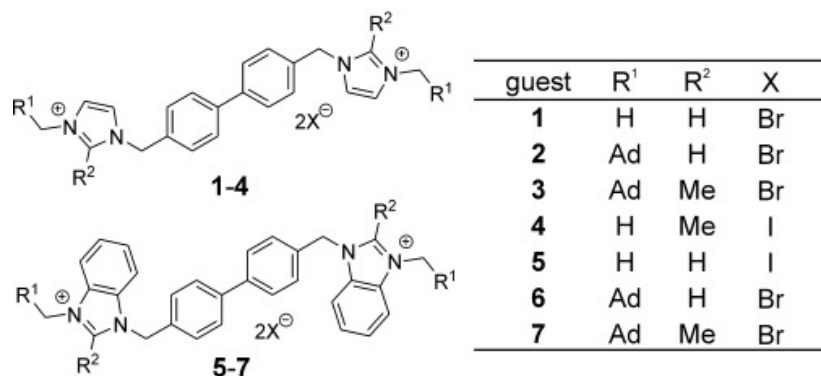


Obrázek 18: Možnosti uspořádání lineárních tritopických ligandů.

Pseudorotaxany jsou třídou rotaxanů, které se mohou disociovat na své dvě složky, aniž by porušily kovalentní vazby, jelikož vnitřní lineární molekula neobsahuje na koncích objemnou skupinu, která by uzavřela okolní cyklus v jeho poloze. Často mají uspořádání lineárního typu A–B–A. Další příklad tohoto typu uspořádání byl pozorován u heterotritopických ligandů (Obrázek 19), v jejichž struktuře byl centrálním motivem

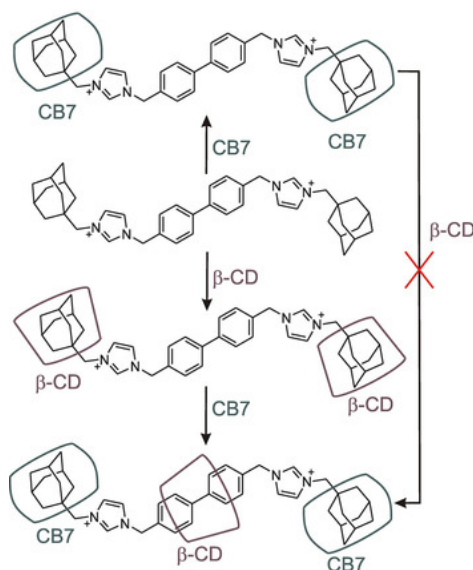


bifenyl, který je vhodným vazebným místem pro CB[7] nebo  $\beta$ -CD. Bifenyl byl v polohách 4,4' substituovaný methylenovými můstky, které byly napojeny na (benz)imidazolium. V terminálních pozicích ligandu byl umístěn adamantanový skelet navázaný na atom dusíku (benz)imidazoliového „kruhu“ přes methylenový můstek nebo stericky neobjemná methylová skupina.<sup>65</sup>



Obrázek 19: Struktury publikovaných bisimidazolových hostů (tritopických ligandů).<sup>65</sup>

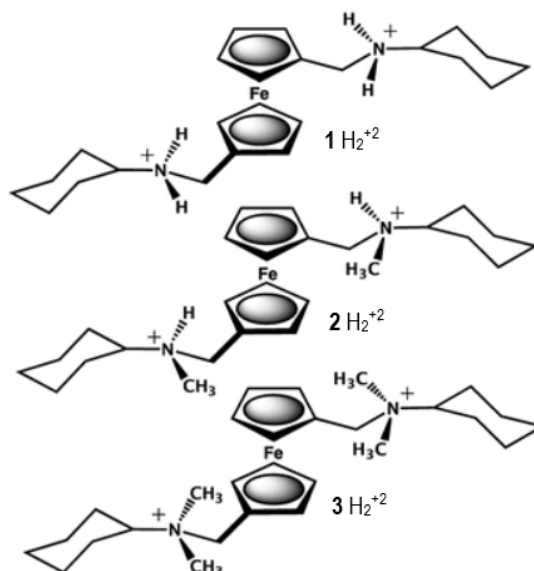
Z výsledků získaných pomocí nukleární magnetické rezonance bylo zřejmé, že ligand **2** tvoří komplex se dvěma molekulami  $\beta$ -CD navázanými na obou 1-adamantylových motivech umístěných v terminálních pozicích ( $2@(\beta\text{-CD})_2^{\text{Ad}}$ ). Po přidání dvou ekvivalentů CB[7] k této směsi došlo k posunutí jedné molekuly  $\beta$ -CD po ose ligandu a jeho navázání na centrální bifenylovou část (druhý  $\beta$ -CD byl z komplexu vyvázán). Tento posun nastal z důvodu navázání CB[7] na terminální konce obsahující 1-adamantyl, se kterými tvoří stabilnější komplex ( $2@(\text{CB}[7])_2^{\text{Ad}}, \beta\text{-CD}^{\text{BiPh}}$ ).  $\beta$ -CD se tímto navázal na ligand mezi dvěma CB[7], čímž došlo ke vzniku rotaxanu (Obrázek 20), ve kterém zabraňuje vyvlečení  $\beta$ -CD z ligandu.<sup>65</sup>



Obrázek 20: Znázornění vzniku rotaxanu.<sup>65</sup>

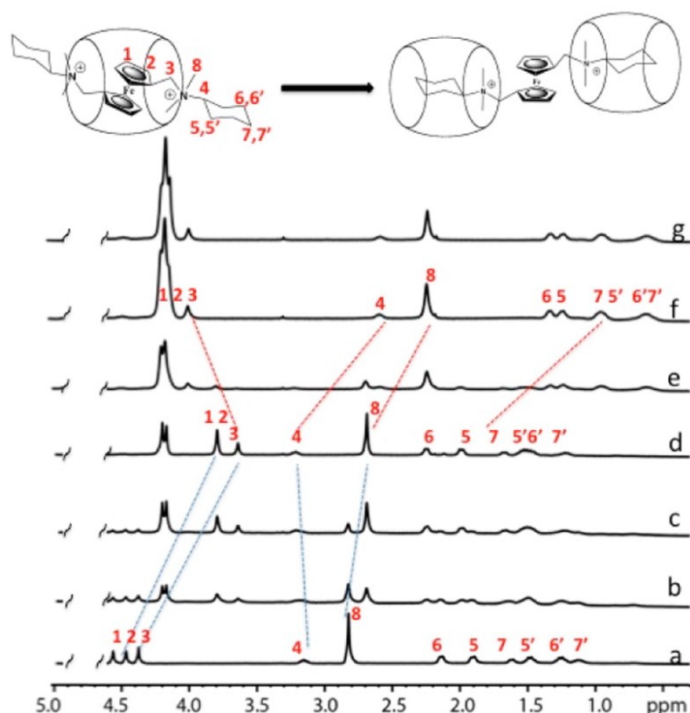
V případě opačném postupu, kdy byl nejprve vytvořen ternární komplex ligandu **2** se dvěma CB[7] a poté byl přidán  $\beta$ -CD, rotaxan nevznikl. A to pravděpodobně z toho důvodu, že pohyb CB[7] navázaných na adamantanových motivech je velmi omezený a CB[7] neumožní navlečení  $\beta$ -CD na bifenylovou centrální část ligandu.<sup>65</sup>

Dalším příkladem, a to jako heterotritopického lineárního hosta, je ligand na bázi ferrocenu. V této publikaci byla studována schopnost tvorby supramolekulárního komplexu s CB[7]. Studie byla provedena na sérii tří látek, které se lišily počtem methylových skupin na (původně) sekundární aminové skupině. Supramolekulární chování jednotlivých ligandů bylo studováno pomocí  $^1\text{H-NMR}$ , cyklické voltametrie a ESI-MS (hmotnostní spektrometrie s elektrosprejovou ionizací). V případě látek **1**  $\text{H}_2^{+2}$  a **2**  $\text{H}_2^{+2}$  (Obrázek 21) docházelo ke vzniku komplexu s CB[7] ve stechiometrickém poměru 1:1. CB[7] se vždy vázal na ferrocen, a to i v případě, že byl ve směsi přítomen v přebytku. V případě kvarternizovaného ligandu **3**  $\text{H}_2^{+2}$ , byly získané výsledky odlišné. Během cyklické voltametrie bylo zjištěno, a to už po přidání 1,0 ekvivalentu CB[7], že ferrocen není uvnitř kavity, tak jak tomu bylo v předchozích případech. Ukázalo se, že CB[7] je navázan na jednom z cyklohexylových motivů umístěných v terminálních polohách. Nejednalo se o termodynamicky výhodný stav, protože po 4 hodinách došlo k přesunu CB[7] na ferrocen. Tato skutečnost byla poté ověřena i pomocí NMR a ESI-MS. Ani při pokusech s vyšší koncentrací CB[7] nedošlo ke vzniku komplexu se stechiometrií 1:2 nebo 1:3.<sup>66</sup>



Obrázek 21: Heterotritopické ligandy na bázi ferrocenu.<sup>66</sup>

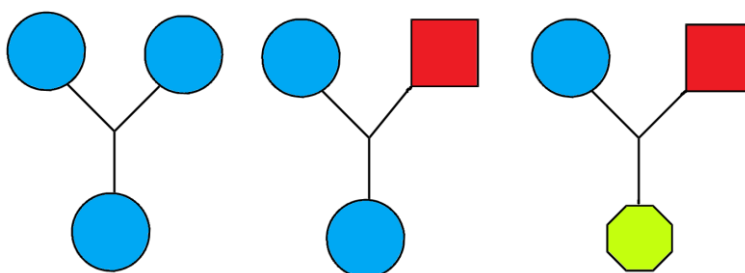
Proto se autoři rozhodli prostudovat supramolekulární chování výše popsaných ligandů s CB[8], a to pomocí NMR titrací. V případě ligandu **1**  $H_2^{+2}$  a **2**  $H_2^{+2}$  byl průběh stejný jako s CB[7], vznikal tedy komplex 1:1. Z posunů atomů vodíku z ferrocenového kruhu (signály 1, 2, 3) k nižším hodnotám ppm, bylo zřejmé, že je CB[8] navázán právě na ferrocenu. V případě látky **3**  $H_2^{+2}$  byl průběh stejný do 1 ekvivalentu CB[8] (Obrázek 22d). Při vyšších poměrech makrocyklu docházelo k posunu atomů vodíku pocházejících z ferrocenu (1, 2, 3) na hodnoty blízké volného ligandu. Při 2 ekvivalentech CB[8] byl pozorován jednoznačný posun signálů atomů vodíku cyklohexylových jednotek a také methylových skupin k nižším hodnotám ppm (Obrázek 22f) a tím potvrzen vznik komplexu **3**@(CB8)<sub>2</sub>, v němž jsou oba makrocykly umístěny na terminálních cyklohexylových vazebných místech. Jenže ani v tomto případě nedocházelo ke vzniku komplexu 1:3. Autoři předpokládali, že důvodem absence vzniku komplexu o sterechiometrické poměru 1:3 je repulze, ke které dochází mezi portály CB[*n*] vzhledem k jejich blízkosti při obsazení všech tří vazebných míst.<sup>66</sup>



Obrázek 22:  $^1\text{H}$ -NMR spektrum titrace heterotritopického ligandu na bázi ferrocenu s CB[8]. (a) 0 (b) 0,44, (c) 0,88, (d) 1,0, (e) 1,8, (f) 2,6 a (g) 3,5 ekv. CB8.<sup>66</sup>

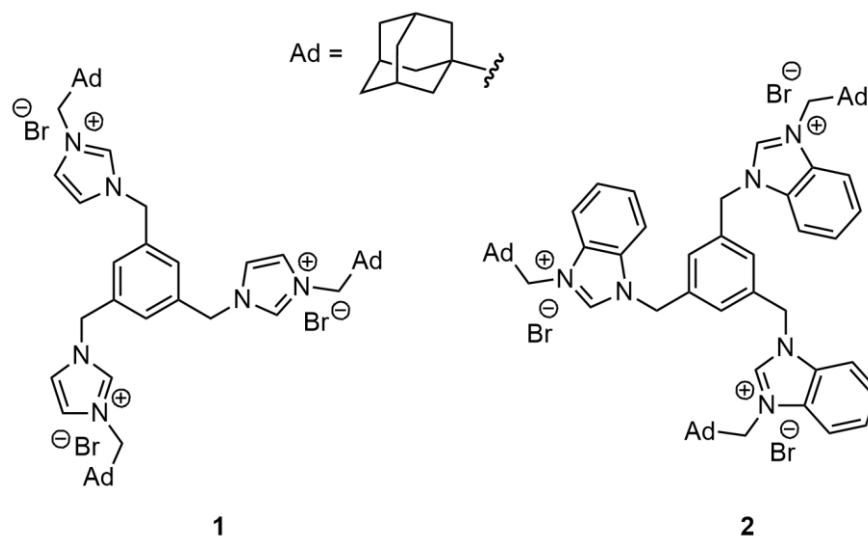
## 2.2 Hvězdicové tritopické ligandy

Vazebná místa hvězdicových tritopických ligandů jsou umístěna na vedlejších řetězcích vycházejících z jednoho bodu, s virtuální lokální symetrií středového bodu  $D_{3h}$ ,  $C_{2v}$  nebo  $C_s$ . Uspořádání hvězdicových tritopických ligandů je možné využít pro síťování polymerů modifikovaných vhodnými makrocykly. Možné uspořádání homo a heterotritopických ligandů je uvedeno na Obrázku 23.<sup>63,64</sup>



Obrázek 23: Možnosti uspořádání homo a heterotritopických ligandů

Příklad hvězdicových tritopických ligandů představují sloučeniny, které mají do své struktury zakomponovaný 1,3,5-trisubstituovaný benzen spojený přes methylenový můstek na (benz)imidazolium. Na terminální pozicích se pak usadily 1-adamantylové motivy.<sup>67</sup>

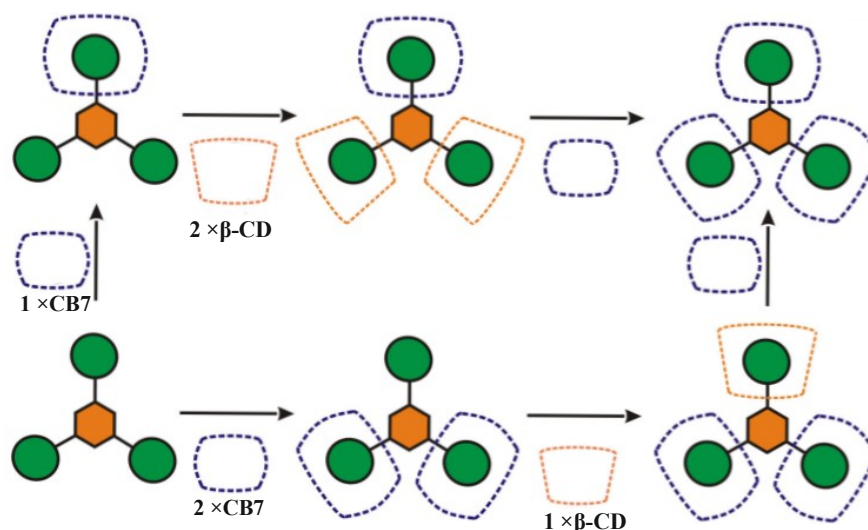


Obrázek 24: Hvězdicové tritopické ligandy s (benz)imidazoliovým motivem.

Tyto ligandy mají rovinu symetrie  $C_3$  a jejich základem je 1,3,5-trisubstituovaný benzen. V tomto článku se autoři zabývali studiem komplexů s CB[7] a  $\beta$ -CD. Pomocí  $^1\text{H}$  NMR titrace ligandu **1** (Obrázek 24, vlevo) byl potvrzen vznik komplexu  $1@(\text{CB}[7])_3$ . Podobná data byla naměřena i pro druhý ligand s benzimidazolovým motivem **2** (Obrázek 24, vpravo). Ten taktéž tvořil komplex s CB[7] v poměru 1:3. Jenže jeho vazebná konstanta byla 74krát nižší, pravděpodobně díky sterickému stínění většího benzimidazolu.<sup>67</sup>

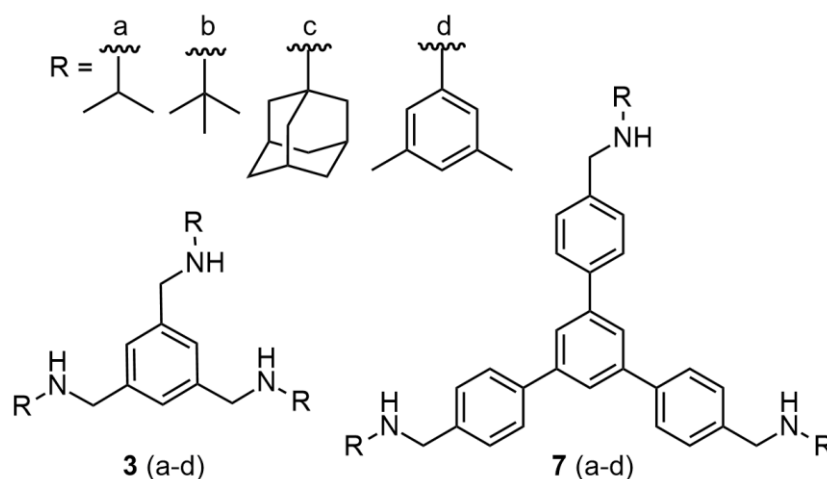
V případě  $\beta$ -CD byly výsledky podobné pro oba ligandy. Pomocí protonové nukleární magnetické rezonance a izotermální titrační kalorimetrie byl potvrzen vznik komplexu 1:3 ( $1/2@ \beta\text{-CD}$ ). Vazebná konstanta byla u obou komplexů s  $\beta$ -CD velmi blízká, ale přesto asi o 3 až 5 řádů nižší než u komplexů s CB[7]. Pro CD, které jsou víc flexibilní než CB[ $n$ ] nepředstavuje objemnější benzimidazol takovou překážkou.<sup>67</sup>

Při pokusu s  $\beta$ -CD a CB[7], který probíhal zároveň, se ukázalo, že dvě molekuly CB[7] se navázaly na dvě vazebná místa ze tří (Obrázek 25). Na to třetí volné místo se dokázal navázat  $\beta$ -CD, čímž vznikl komplex  $1@(\text{CB}[7])_2, \beta\text{-CD}$ . Při opačném postupu, tedy primárním navázáním dvou molekul  $\beta$ -CD a následným navázáním CB[7], taktéž vznikl komplex v poměru 1:3 ( $1@(\beta\text{-CD})_2, \text{CB}[7]$ ). Protože 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>67</sup>



Obrázek 25: Grafické znázornění navázání CB7 a  $\beta$ -CD na molekulu hosta.<sup>67</sup>

Dalším příklad je publikován v článku popisující syntézu série  $C_3$  tritopických hvězdicových ligandů a studium jejich komplexace s CD. Středovým bodem hvězdicového ligandu byl opět 1,3,5-trisubstituovaný benzen (Obrázek 26), na který byly navázány různé vazebné motivy přes sekundární aminovou skupinu. Dále byly připraveny dvě série látek, které se vzájemně lišily přítomností dalšího benzenového jádra mezi 1,3,5-trisubstituovaným benzenem a amino skupinou.<sup>68</sup>

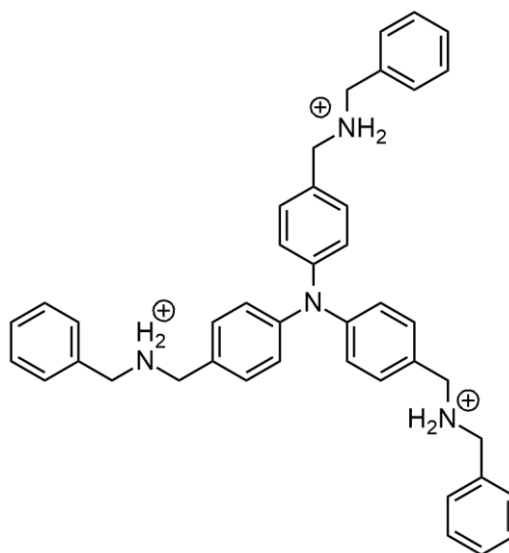


Obrázek 26: Tritopické hvězdicové ligandy na bázi 1,3,5-trisubstituovaného benzenu.

Připravené tritopické ligandy byly zkoumány ve směsích s  $\alpha$ -CD,  $\beta$ -CD,  $\gamma$ -CD, permethyl- $\beta$ -CD a permethyl- $\gamma$ -CD. Režimy interakcí byly studovány pomocí UV/Vis spektrometrie, ITC,  $^1\text{H}$  NMR a 2D-NMR (NOESY). Autoři uvedli, že relevantní data byla naměřena pouze s  $\beta$ -CD. Další makrocyclické sloučeniny nevytvářely se studovanými ligandy supramolekulární komplexy. Největší změny signálu byly pozorovány u ligandů

**3c, 7a, 7b a 7c.** Tyto ligandy obsahovaly prodloužené rameno o benzenové jádro a jeden z kratších ligandů obsahující adamantan jako vazebný motiv. V případě ligandů **7a** a **7b** bylo zjištěno, že CD nebyl navázán na terminální alkylové skupině ale na aromatickou část ramene.<sup>68</sup>

Jiný příklad hvězdicového tritopického ligandu, který tvoří komplexy s makrocyclickými sloučeninami, představují deriváty trifenylaminů (Obrázek 27). Středovým bodem je atom dusíku a vazebným motivem jsou benzylaminy. Tento ligand vykazuje  $C_3$  symetrii, stejně jako výše popsané tritopické hvězdicové ligandy. Také v tomto článku byly studovány komplexy tohoto ligandu s CD a CB[ $n$ ]. Bylo zjištěno, že tento hvězdicový ligand tvoří s CB[7] komplex v poměru 1:3. Vazebná konstanta tohoto komplexu byla, ve srovnání s výše zmíněnými komplexy, nízká ( $K = 1 \cdot 10^2 \text{ M}^{-1}$ ). Dál tvořil tento ligand komplex s  $\beta$ -CD v poměru 1:3, kdy vazebná konstanta tohoto komplexu byla více srovnatelná s předchozími komplexy a CB[7] ( $K = 3,4 \cdot 10^2 \text{ M}^{-1}$ ). V této studii se tedy ukázalo, že hvězdicové homotritopické ligandy, které mají ve středu atom dusíku mohou tvořit komplexy v poměru 1:3 bez toho, aby se makrocyclické sloučeniny mezi sebou nějak ovlivňovaly.<sup>69</sup>



Obrázek 27: Homotritopický hvězdicový ligand na bázi trifenylaminu.

## **II. PRAKTICKÁ ČÁST**



### 3 PŘÍSTROJE A VYBAVENÍ

Teploty tání ( $t_f$ ) uvedené v diplomové práci byly měřeny na Koflerově bloku a nejsou korigovány. Tenkovrstvá chromatografie (TLC) vyžívaná pro monitorování reakcí a zjišťování čistoty produktů byla prováděna na deskách typu Alugram Sil G/UV<sub>254</sub> firmy Macherey-Nagel. Jako stacionární fáze pro sloupcovou chromatografii byl použit silikagel od firmy Macherey-Nagel. Jako mobilní fáze byla použita směs petrolether/ethyl-acetát v poměrech (4/1, 8/1, 16/1, v/v).

Pro kvalitativní analýzu reakčních směsí a ověření chromatografické čistoty připravených látek byla použita plynová chromatografie spojená s hmotnostním spektrometrem vybaveným kvadrupólovým hmotnostním analyzátozem Shimadzu GC-MS QP2010. Plynový chromatograf byl vybavený kolonou EQUITY 1 (30 m × 0,32 mm × 1,0 μm). Pro všechny analýzy byl zvolen následující teplotní program: 100 °C/7 min; 30 °C/min a teplotou nástřiku 250 °C. Nosný plyn byl He a iontový zdroj měl 200 °C, 70 eV. Všechny tyto analýzy byly prováděny za lineární konstantní rychlosti 52 cm/s. Ve výpisy signálů z hmotnostních spekter jsou uvedeny hodnoty iontů s relativním zastoupením nejméně 5 %, vyjma molekulových iontů. Hodnoty intenzit vybraných fragmentů jsou uvedeny v závorce za hodnotou  $m/z$ .

Infračervená spektra (IR) byla měřena pomocí přístroje Spektrometr FTIR ALPHA-T (Bruker) a to v podobě KBr tablet. Při výpisu spekter z IR byla použita následující legenda, která charakterizovala intenzitu absorpčních pásů: s (silný), m (střední), w (slabý) nebo také šířku: b (široký pás).

Nukleární magnetická rezonance byla prováděna na přístroji JEOL JNM-ECZ 400R/S3 pracujícím při frekvenci 399,78 MHz (<sup>1</sup>H) a 100,53 MHz (<sup>13</sup>C). Chemické posuny v <sup>1</sup>H a <sup>13</sup>C NMR spektrech jsou uváděny v jednotkách ppm. Jako inertní standardy byla používána rozpouštědla (<sup>1</sup>H:  $\delta$ (reziduální DMSO-*d*<sub>5</sub>) = 2,50 ppm;  $\delta$ (reziduální CHCl<sub>3</sub>) = 7,27 ppm; <sup>13</sup>C:  $\delta$ (reziduální CDCl<sub>3</sub>) = 77,16 ppm). Pro účel interpretace vodíkových spekter byly využity následující zkratky: s (singlet), d (dublet), t (triplet), m (multiplet).

Reakční činidla, rozpouštědla a výchozí adamantan-1-karboxylová kyselina pro syntézy byly získány z komerčních zdrojů a použity bez dalších úprav, není-li uvedeno jinak.

## 4 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

### 4.1 Radikálová bromace 1-adamantyl(methylfenyl)ketonu

1-Adamantyl(methylfenyl)keton **1** (1,6 g; 6,289 mmol) byl rozpuštěn v 15 cm<sup>3</sup> bezvodého tetrachlormetanu. Do směsi byl přidán *N*-bromsukcinimid (1,2 g; 6,461 mmol). Reakce byla iniciována přidáním katalytického množství dibenzoylperoxidu a ozařována po dobu 3 hodin wolframovou lampou. Reakční směs byla refluxována, vznikající páry rozpouštědla kondenzovány pomocí chladiče a celá aparatura byla uzavřena chlorkalciovým uzávěrem. Průběh reakce byl monitorován pomocí TLC. Po spotřebování veškeré výchozí látky byl sukcinimid odfiltrován za sníženého tlaku. Získaný filtrát odpařen na rotační vakuové odparce (RVO). Surový produkt, který měl podobu nažloutlých krystalků, byl přečištěn sloupcovou chromatografií.

#### 1-Adamantyl[4-(brommethyl)fenyl]methanon (**2**)

Titulní látka byla získána v podobě nažloutlého oleje ve výtěžku 0,9 g (43 %);  $t_f < 25$  °C

<sup>1</sup>H NMR (DMSO):  $\delta$  1,66 (m, 6H, CH<sub>2</sub>(Ad)); 1,87 (m, 6H, CH<sub>2</sub>(Ad)); 1,98 (m, 3H, CH(Ad)); 4,69 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>Br); 7,47 (d,  $J = 8,2$  Hz, 2H, Ph); 7,51 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H, Ph) ppm.

GC-MS ( $t_R = 24,4$  min): 67 (6), 79 (16), 91 (7), 93 (16), 107 (9), 117 (21), 135 (Ad, 100), 136 (AdH, 11), 332 ([<sup>79</sup>Br]M<sup>+</sup>, < 1), 334 ([<sup>81</sup>Br]M<sup>+</sup>, < 1)  $m/z$  (%).

IR (KBr): 2903 (s), 2850 (m), 1665 (s), 1605 (w), 1451 (w), 1404 (w), 1275 (m), 1243 (m), 1227 (m), 1206 (w), 987 (w), 846 (w), 618 (w) cm<sup>-1</sup>.

### 4.2 Reakce sloučeniny **2** s ethan-1,2-dithiolem

Výchozí brom derivát **2** (0,9 g; 2,695 mmol) byl rozpuštěn v 12 cm<sup>3</sup> dichlormethanu. Do vzniklého roztoku byl přes septum přidán ethan-1,2-dithiol (0,39 g; 4,231 mmol). Reakční směs byla chlazená v ledové vodní lázni (H<sub>2</sub>O, led, NaCl) na 0 °C a míchána po dobu 30 minut při této teplotě. Po uplynulém čase byl do reakce přes septum přidán pomocí injekční stříkačky po kapkách etherát fluoridu boritého (0,81 g; 5,672 mmol). Reakce probíhala za stálého míchání při laboratorní teplotě, dokud TLC neindikovala kompletní spotřebování výchozí látky. Po ukončení reakce byla reakční směs zředěna 20 cm<sup>3</sup> dichlormethanu a převedena do dělicí nálevky, v níž byla organická fáze

promyta 5 % vodným roztokem hydroxidu sodného ( $3 \times 10 \text{ cm}^3$ ). Následně byla promyta nasyceným roztokem chloridu sodného ( $2 \times 10 \text{ cm}^3$ ) a vysušena nad síranem sodným. Surový produkt byl získán po odpaření rozpouštědla pomocí rotační vakuové odparky.

### 2-(1-Adamantyl)-2-[4-(brommethyl)fenyl]-1,3-dithiolan (3)

Čistý produkt byl získán pomocí krystalizace ze směsi dichlormethan/hexan v podobě šedých krystalů ve výtěžku 0,43 g (37 %);  $t_f = 174\text{--}176 \text{ }^\circ\text{C}$ .

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,52–1,62 (m, 6H,  $\text{CH}_2(\text{Ad})$ ); 1,80 (m, 6H,  $\text{CH}_2(\text{Ad})$ ); 1,97 (m, 3H,  $\text{CH}(\text{Ad})$ ); 2,97–3,01 (m, 2H,  $\text{SCH}_2$ ); 3,23–3,28 (m, 2H,  $\text{SCH}_2$ ); 4,51 (s, 2H,  $\text{PhCH}_2\text{Br}$ ); 7,44 (d,  $J = 8,7 \text{ Hz}$ , 2H, Ph); 7,73 (d,  $J = 8,4 \text{ Hz}$ , 2H, Ph) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  29,9 (CH); 34,2 ( $\text{CH}_2$ ); 37,5 ( $\text{CH}_2$ ); 39,5 ( $\text{CH}_2$ ); 40,7 ( $\text{CH}_2$ ); 42,1 (C); 87,8 (C); 128,1 (CH); 132,2 (CH); 136,9 (C); 144,8 (C) ppm.

**IR** (KBr): 2904 (s), 2849 (m), 1503 (w), 1405 (w), 1343 (w), 1275 (w), 1229 (w), 1105 (w), 978 (w), 836 (w), 656 (w), 639 (w), 605 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

( $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{BrS}_2$ ) vyp. složení: 58,67 % C; 6,15 % H; 15,66 % S  
exp. složení: 58,61 % C; 5,76 % H; 15,76 % S

## 4.3 Příprava 1-(4-(brommethyl)benzyl)adamantanu

### 4.3.1 Příprava Raneyova niklu

Při přípravě Raneyova niklu používaného pro desulfurizaci bylo postupováno podle metody uvedené v literatuře. Ve  $100 \text{ cm}^3$  Erlenmeyerově baňce se zábrusem bylo za stálého chlazení (voda/led/ $\text{NaCl}$ ) a míchání rozpuštěno 2,68 g (67 mmol) hydroxidu sodného v  $10 \text{ cm}^3$  vody. Do vzniklého roztoku bylo během 45 minut přidáno 1,0 g Ra-Ni po malých dávkách tak, aby se pomalu vyvíjel vodík. Po přidání veškerého Ra-Ni byla směs 12 hodin míchána při laboratorní teplotě. Takto připravená silně bazická suspenze byla následně promyta destilovanou vodou do neutrálního pH. Po posledním promytí destilovanou vodou byla směs promyta  $10 \times 10 \text{ cm}^3$  organického rozpouštědla použitého pro danou reakci a poté dalšími dvěma porcemi příslušného rozpouštědla zbaveného vody běžným sušícím postupem.

### 4.3.2 Reakce sloučeniny 3 s Ra-Ni

Příslušná výchozí látka (0,1 g; 0,23 mmol) byla rozpuštěna v 5 cm<sup>3</sup> dioxanu a do vzniklého roztoku byl přidán Ra-Ni ve velkém nadbytku. Roztok byl intenzivně míchán a refluxován pod ochrannou argonovou atmosférou. Průběh reakce byl monitorován pomocí GC-MS a TLC. V případě nevýznamného posunu reakce směrem k požadovanému produktu byla přidána další dávka Ra-Ni. Po ukončení reakce byl kapalný podíl oddělen od Ra-Ni pomocí filtrace, zředěn 10 cm<sup>3</sup> vody a extrahován 3 × 15 cm<sup>3</sup> diethyletheru. Spojené organické podíly byly promyty 2 × 10 cm<sup>3</sup> nasyceného roztoku NaCl. Organický podíl byl vysušen nad síranem sodným. Následně bylo rozpouštědlo odpařeno pomocí RVO.

### 4.3.3 Reakce sloučeniny 3 chloridem nikelnatým a NaBH<sub>4</sub>

Výchozí látka (0,15 g; 0,36 mmol) byla v 50 cm<sup>3</sup> baňce rozpuštěna v 10 cm<sup>3</sup> směsi methanol/tetrahydrofuran v poměru 8:2, (v:v). Do reakční směsi byl přidán NiCl<sub>2</sub> · 6 H<sub>2</sub>O (0,43 g, 1,8 mmol) a NaBH<sub>4</sub> (0,21 g, 5,43 mmol). Reakční směs byla intenzivně míchána při laboratorní teplotě a pod zpětným chladičem kvůli úniku vodíku z NaBH<sub>4</sub>. Průběh reakce byl monitorován pomocí TLC. Po ukončení reakce byla reakční směs zfiltrována přes celit a poté promyta 2 × 10 cm<sup>3</sup> methanolu. K filtrátu byla přidána voda, která byla extrahována 3 × 10 cm<sup>3</sup> ethyl-acetátu. Organický podíl byl sušen nad síranem sodným a následně bylo odpařeno rozpouštědlo pomocí RVO.

### 2-(1-adamantyl)-2-(4-methylfenyl)-1,3-dithiolan (4)

Titulní látka byla získána v podobě nažloutlého prášku ve výtěžku 0,09 g (61 %);  
 $t_f = 65\text{--}67\text{ }^\circ\text{C}$

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1,54–1,59 (m, 6H, CH<sub>2</sub>(Ad)); 1,82 (m, 6H, CH<sub>2</sub>(Ad)); 1,96 (m, 3H, CH(Ad)); 2,34 (s, 3H, PhCH<sub>3</sub>); 2,96–3,04 (m, 2H, SCH<sub>2</sub>); 3,21–3,29 (m, 2H, SCH<sub>2</sub>); 7,06 (d,  $J = 8,1$  Hz, 2H, Ph); 7,64 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H, Ph) ppm.

## 4.4 Příprava 1-adamantanyl(methylfenyl)ketonu

### 4.4.1 Příprava Grignardova činidla

Veškerá Grignardova činidla byla připravena reakcí příslušného halogenderivátu s hořčíkovými hoblinami a jódem (1 zrno) v bezvodém diethyletheru pod ochrannou atmosférou argonu. V jednom případě byla reakční směs chlazená z důvodu vyšší

reaktivity použitého halogenderivátu (benzylbromid), zatímco u méně reaktivních halogenderivátů (4-bromtoluen) bylo nutné reakční směs mírně zahřívat. Po přidání veškerého množství halogenderivátu byla reakční směs refluxována. Po 24 hodinách kdy byl roztok Grignardova činidla uchován v temnu, byl převeden pomocí teflonové kanyly do odměrného válce a byla stanovena jeho koncentrace.

#### 4.4.2 Zjištění koncentrace Grignardova činidla

Do titrační baňky bylo odpipetováno 10 cm<sup>3</sup> HCl o koncentraci  $c_{HCl}$  (0,1933 mol·l<sup>-1</sup>) a 1 cm<sup>3</sup> Grignardova činidla. Poté bylo přidáno pár kapek fenolftaleinu (3–4 kapky) a následně titrováno odměrným roztokem NaOH o koncentraci  $c_{NaOH}$  (0,0909 mol·l<sup>-1</sup>). Titrace byla provedena dvakrát a koncentrace Grignardova činidla byla vypočítána podle vzorce:

$$c_{Gr} = (V_{HCl} \cdot c_{HCl}) - (V_{NaOH} \cdot c_{NaOH}) [mol \cdot l^{-1}]$$

#### 4.4.3 Reakce adamantan-1-karbonylchloridu s Grignardovým činidlem

Do trojhrdlé baňky o objemu 100 cm<sup>3</sup> bylo přidáno 25 cm<sup>3</sup> vysušeného tetrahydrofuranu a postupně přidány jednotlivé katalyzátory: chlorid lithný, chlorid hlinitý a chlorid měďný v uvedeném pořadí a molárních poměrech 2:1:1, přičemž každý z katalyzátorů byl do směsi přidán až po rozpuštění toho předchozího. Následně byl přidán adamantan-1-karbonylchlorid v jedné porci a reakční směs byla chlazená v ledové vodní lázni po dobu 30 minut. Za stálého míchání bylo do reakční směsi převedeno kanylou přes septum Grignardovo činidlo. Reakční směs byla chlazená ještě 15 minut a po uplynulém čase byla směs ještě dalších 80 minut míchána za laboratorní teploty. Následně po 80 minutách bylo do reakční směsi přes septum injekční stříkačkou přidáno po kapkách 25 cm<sup>3</sup> 1 M HCl a dalších 15 minut byla směs intenzivně míchána.

Poté byla reakční směs kvantitativně převedena do 250 cm<sup>3</sup> dělicí nálevky a vodní fáze byla extrahována 3 × 30 cm<sup>3</sup> diethyletheru. Spojené organické podíly byly následně promyty 3 × 30 cm<sup>3</sup> 1 M K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> a dále ještě 3 × 10 cm<sup>3</sup> 3 M NH<sub>4</sub>Cl. Organický podíl byl sušen nad bezvodým síranem sodným. Rozpouštědlo bylo další den odpařeno RVO.

## 4.5 Pokusy o přípravu 1-adamantanyl(methylfenyl)ketonu pomocí Friedelovy-Craftsovy acylace

### Metoda A:

Do 10 cm<sup>3</sup> baňky byl přidán adamantan-1-karbonylchlorid (0,25 g, 1,26 mmol) a pomocí pipety přidán 1 cm<sup>3</sup> bezvodého toluenu. Reakční směs byla míchána pod ochrannou atmosférou a byl do ní přidán chlorid inditý. Reakce byla zahřívána na 100 °C a byla monitorována pomocí TLC. Po ukončení reakce byla převedena reakční směs do dělicí nálevky a promyta 3 × 10 cm<sup>3</sup> hydrogenuhličitanu sodného s ethyl-acetátem. Organický podíl bych sušen nad síranem sodným a následující den rozpouštědlo bylo odpařeno pomocí RVO.

### Metoda B:

Do 10 cm<sup>3</sup> baňky byl přidán adamantan-1-karbonylchlorid (0,25 g, 1,26 mmol) a pomocí mikropipety bylo přidáno 0,14 cm<sup>3</sup> toluenu. Reakční směs byla míchána pod ochrannou atmosférou a byl do ní přidán oxid zinečnatý (0,05 g, 0,63 mmol). Reakce probíhala za laboratorní teploty a byla monitorována pomocí TLC. Po ukončení reakce byla reakční směs převedena do dělicí nálevky a promyta 3 × 10 cm<sup>3</sup> hydrogenuhličitanu sodného s ethyl-acetátem. Organický podíl bych sušen nad síranem sodným a následující den bylo rozpouštědlo odpařeno pomocí RVO.

### 1-(4-methylfenyl)adamantan (6a)

**Metoda A:** produkt byl získán v podobě bezbarvých krystalků ve výtěžku 0,116 g (40 %);  $t_f = 75-79$  °C.

**Metoda B:** produkt byl získán v podobě našedlých krystalků ve výtěžku 0,114 g (40 %);  $t_f = 75-79$  °C.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1,79 (m, 6H, CH<sub>2</sub>(Ad)); 1,93 (m, 6H, CH<sub>2</sub>(Ad)); 2,11 (m, 3H, CH(Ad)); 2,34 (s, 3H, PhCH<sub>3</sub>); 7,15 (d,  $J = 8,1$  Hz, 2H, Ph); 7,28 (d,  $J = 8,1$  Hz, 2H, Ph) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  21,2 (CH<sub>3</sub>); 29,3 (CH); 36,2 (C); 37,2 (CH<sub>2</sub>); 43,61 (CH<sub>2</sub>); 125,0 (CH); 129,1 (CH); 135,2 (C); 148,8 (C) ppm.

**GC-MS** ( $t_R = 14,7$  min): 41 (10), 65 (6), 77 (10), 79 (12), 91 (19), 94 (13), 105 (19), 115 (11), 132 (33), 141 (8), 154 (9), 169 (100), 170 (18), 183 (12), 226 ( $M^+$ , 66), 227 (13)  $m/z$  (%).

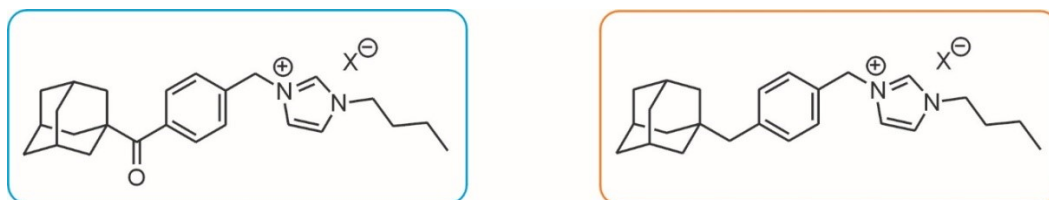
**IR** (KBr): 2905 (s), 2847 (m), 1696 (s), 1513 (w), 1449 (w), 1342 (w), 1250 (m), 1102 (m), 1016 (m), 975 (w), 826 (w), 797 (w), 688 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

( $C_{17}H_{22}$ )      vyp. složení: 90,20 % C; 9,80 % H  
                  exp. složení: 89,88 % C; 9,83 % H

## 5 DIZKUZE A VÝSLEDKY

### 5.1 Úvod k diskuzní části

Předložená diplomová práce zapadá svojí povahou do vědecko-výzkumné činnosti, již se dlouhodobě zabývá výzkumná skupina pod vedením doc. Mgr. Roberta Víchy, PhD. Především se jedná o syntézu sloučenin, které by mohly vystupovat jako ligandy pro supramolekulární systémy typu hostitel-host. Tato práce navazuje na moji bakalářskou práci a také na výsledky práce publikované v roce 2016 v časopise *The Journal of Organic Chemistry*,<sup>70</sup> v níž je popsána syntéza heteroditopických ligandů na bázi imidazoliových solí a detailně studováno jejich supramolekulární chování ve vztahu k  $\beta$ -cyklodextrinu a cucurbit[6/7]urilu. Nejzajímavější výsledky byly získány pro ligand obsahující mezi adamantanovým motivem a imidazoliem delší spojku, skládající se z 1,4-disubstituovaného benzenového jádra spojeného pomocí karbonylu s adamantanem a pomocí methylenového můstku s imidazoliem, na který byl z druhé strany navázán butylový substituent (Obrázek 28, vlevo). Tento ligand byl podnětem pro návrh struktury sloučeniny s mírně modifikovanou strukturou lišící se od původní sloučeniny methylenovým linkerem spojujícím adamantanový skelet s benzenovým jádrem místo karbonylu (Obrázek 28, vpravo).



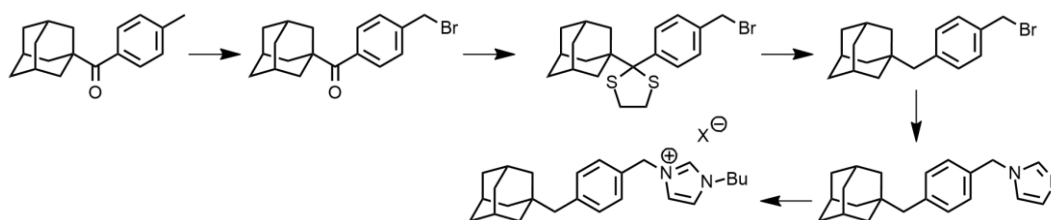
Obrázek 28: Publikovaná struktura (vlevo), uvažovaný ligand (vpravo.)

Byla navržena syntetická cesta vedoucí k uvažovanému ligandu (Obrázek 25), v níž byl 1-adamantyl(4-methylfenyl)methanon podroben radikálové bromaci a poté sulfurizaci. Následovat měla desulfurizace, která již nebyla provedena v rámci projektu bakalářské práce, a proto byly jasné další kroky při zpracování práce diplomové v navazujícím magisterském studiu. Dále mělo dojít k navázání imidazolu a v posledním kroku ke kvarternizaci za vzniku uvažovaného ligandu.

Sulfurizace, která byla provedena, jako poslední krok v rámci předešlého bakalářského studia, poskytla uvažovaný produkt s velmi malým výtěžkem a nepříliš



vysokou čistotou, proto bylo nezbytné syntézu opakovat, a to počínaje radikálovou bromací výchozího ketonu **1**.



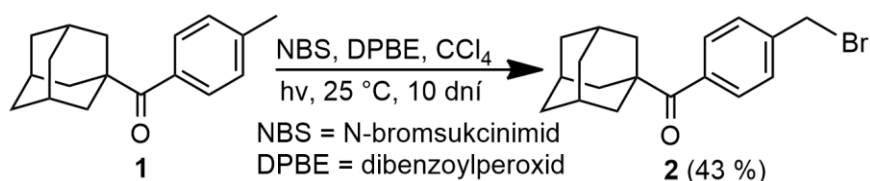
Obrázek 29: Návrh syntetické cesty vedoucí k uvažovanému ligandu.

## 5.2 Provedené syntézy

V následujících kapitolách budou detailně popsány veškeré syntetické postupy, jakož i výsledky jednotlivých syntéz uskutečněných v průběhu řešení diplomové práce. Průběh jednotlivých syntéz je rovněž doplněn o komentář výsledků získaných pomocí spektrálních metod (GC-MS, NMR), na základě nichž byla navrhována struktura připravených sloučenin a potvrzena jejich čistota.

### 5.2.1 Radikálová bromace sloučeniny **1**

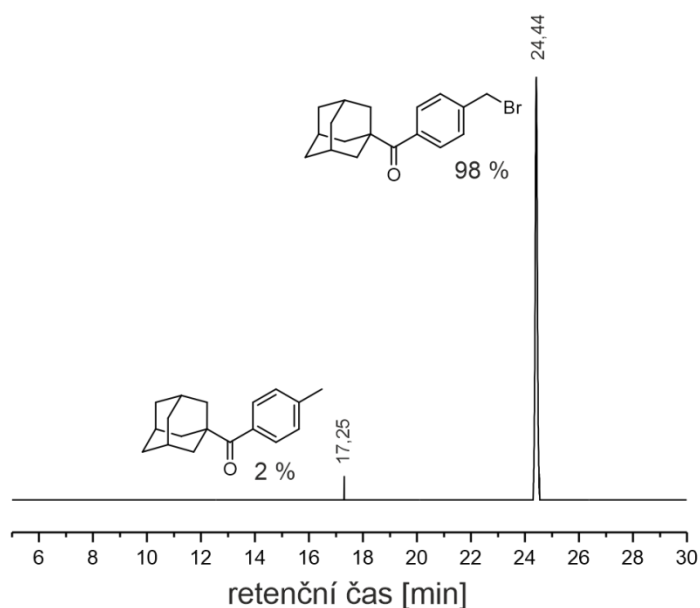
Reakce probíhala radikálovým způsobem, kdy jako bromační činidlo byl použit *N*-bromsukcinimid (NBS). Reakce byla iniciována katalytickým množstvím dibenzoylperoxidu a ozářením wolframovou žárovkou (Obrázek 30). Průběh reakce byl monitorován pomocí TLC, kdy po 5 dnech byl do reakční směsi přidán další podíl NBS (0,5 ekv.) Protože ani po 10 dnech nebylo pozorováno úplné spotřebování výchozího ketonu **1**, byla reakce ukončena a reakční směs zpracována.



Obrázek 30: Radikálová bromace 1-adamantyl(methylfenyl)methanonu.

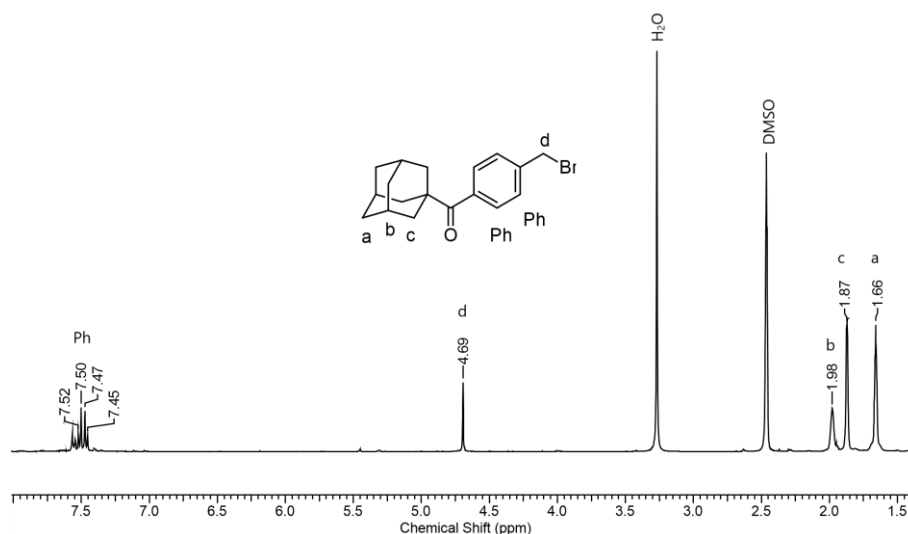
Produkt byl následně analyzován pomocí GC-MS, kdy z chromatogramu (Obrázek 31) bylo vidět, že sestává ze dvou látek, které byly, na základě jejich hmotnostních spekter a retenčních časů, určeny jako výchozí keton **1** a požadovaný bromderivát **2**. Relativní zastoupení výchozího ketonu **1** a bromderivátu **2** bylo v poměru 2:98. Obě sloučeniny bylo

nutné odseparovat, a to za použití sloupcové chromatografie. Po několikerém čištění surového produktu byl získán požadovaný bromderivát **2** ve výtěžku 43 %.



Obrázek 31: Chromatogram surového produktu po radikálové bromaci ketonu **1**.

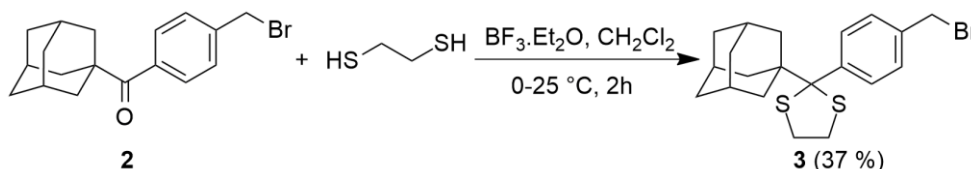
Struktura sloučeniny **2** byla také potvrzena pomocí protonové nukleární magnetické rezonance (Obrázek 32). V alifatické části spektra byly pozorovány signály odpovídající atomům vodíku z adamantanového motivu a v aromatické oblasti byly signály atomů vodíku z 1,4-disubstituovaného benzenového jádra. V případě signálu atomů vodíku methylenového můstku spojujícího benzenové jádro a atom bromu, byl tento pozorován jako singlet, konkrétně v oblasti 4,69 ppm.



Obrázek 32:  $^1\text{H}$  NMR spektrum sloučeniny **2**.

### 5.2.2 Sulfurizace bromderivátu **2**

V dalším kroku byla provedena reakce bromderivátu **2** s ethan-1,2-dithiolem s cílem nahradit oxo skupinu na atomu uhlíku spojujícího adamantanový motiv s aromatickým jádrem dithiolanovým kruhem. Reakce byla katalyzována etherátem fluoridu boritého ( $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ) a byla prováděna v dichlormethanu ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) při teplotě  $0\text{--}25\text{ }^\circ\text{C}$  (Obrázek 33).



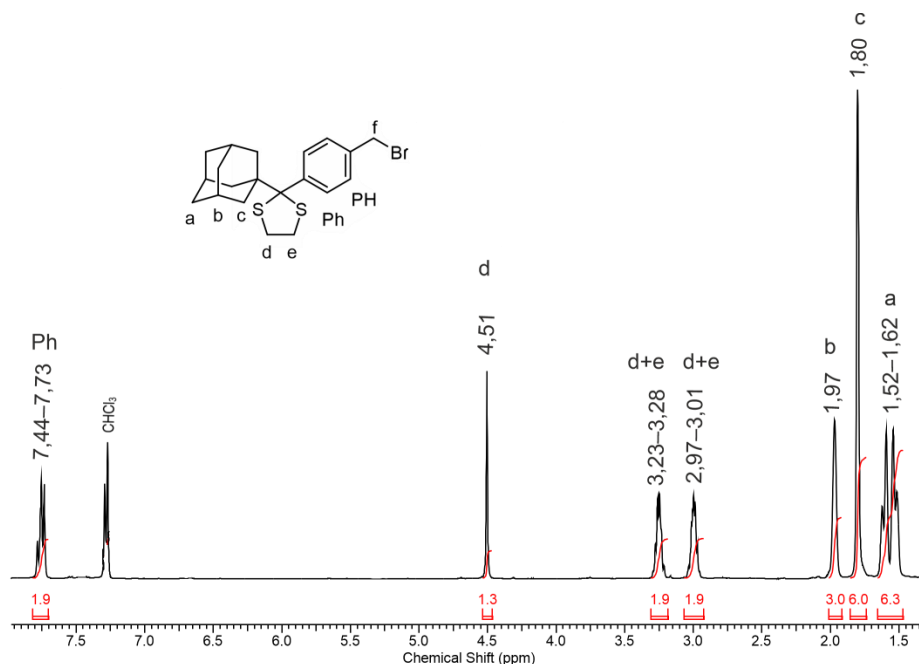
Obrázek 33: Sulfurizace sloučeniny **2**.

Průběh reakce byl monitorován pomocí TLC, kdy již po 2 hodinách bylo pozorováno úplné spotřebování výchozí sloučeniny **2**. Reakce byla ukončena a reakční směs zpracována. Surový produkt byl přečištěn krystalizací pomocí směsi dichlormethan/hexan.

Získaný produkt nebyl podroben analýze pomocí GC-MS, protože již z bakalářské práce vím, že v získaném chromatogramu nebyl pozorován žádný pík. Pravděpodobně tomu tak je z důvodu relativně vysoké molekulové hmotnosti a snad i nízké těkavosti této látky.

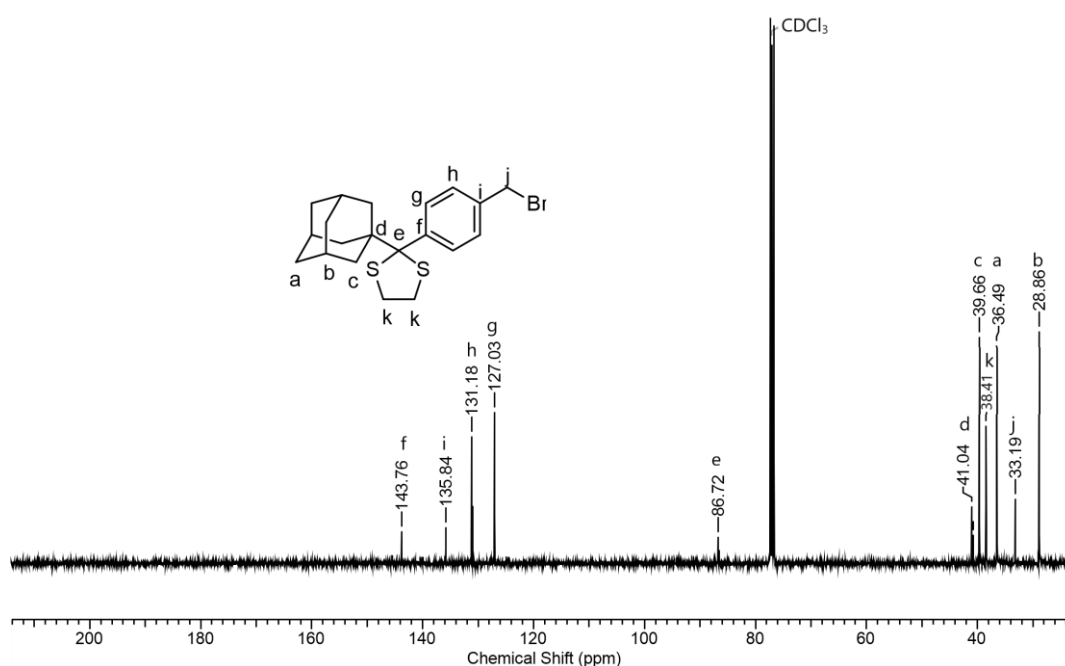
Produkt byl tedy analyzován pomocí NMR. V  $^1\text{H}$  NMR spektru sloučeniny **3** (Obrázek 34) byly, vyjma signálů pozorovaných u bromderivátu **2**, detekovány dva nové

signály (v podobě multiplétů) s chemickými posuny 2,97–3,01 a 3,23–3,28 ppm, které odpovídají atomům vodíku z CH<sub>2</sub> skupiny nacházejících se na dithiolanovém kruhu.



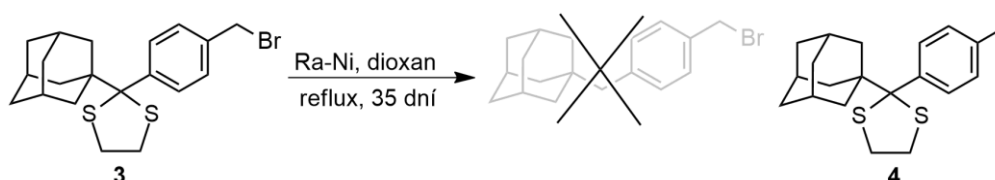
Obrázek 34: <sup>1</sup>H NMR spektrum sloučeniny 3.

Dále byl produkt analyzován i pomocí <sup>13</sup>C NMR. V tomto spektru (Obrázek 35) byl ověřen počet atomů uhlíku této sloučeniny a potvrzeno, že dithiolanový kruh se nachází na methylenovém můstku spojujícím adamantanový motiv s benzenovým jádrem, kdy posun tohoto signálu se rovnal 86,7 ppm. Zároveň ve spektru nebyl pozorován signál atomu uhlíku obsahujícího oxo skupinu (cca 210 ppm), čímž bylo taktéž potvrzeno její nahrazení dithiolanovým kruhem.

Obrázek 35:  $^{13}\text{C}$  NMR spektrum sloučeniny 3.

### 5.2.3 Desulfurizace sloučeniny 3 pomocí Ra-Ni

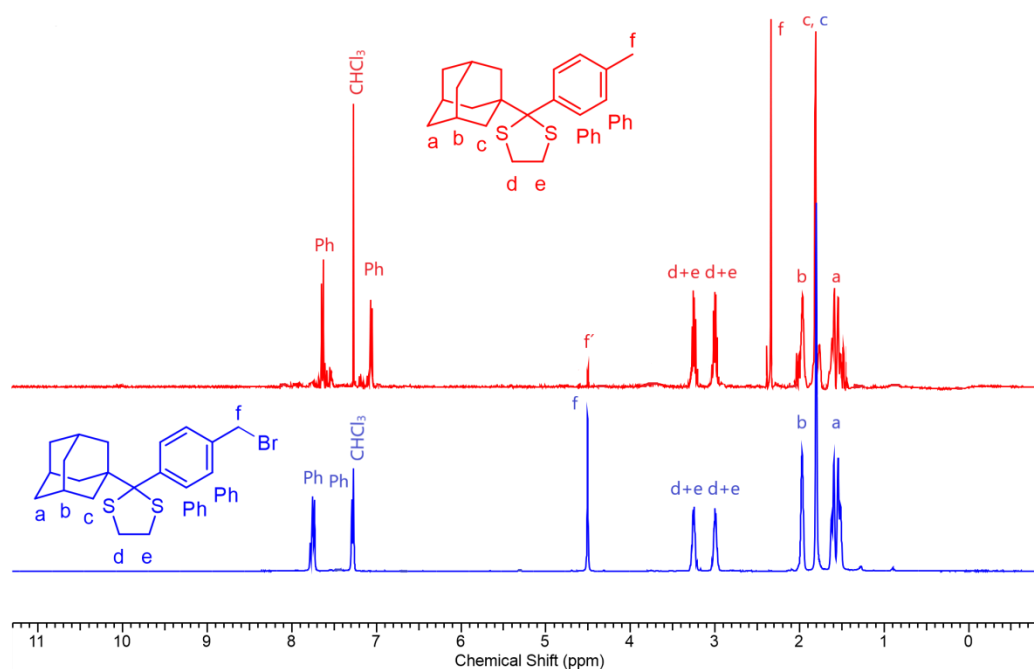
Následně bylo přistoupeno k desulfurizaci sloučeniny 3. Jako první byla vyzkoušena Mozingova desulfurizace, která byla v naší výzkumné skupině již několikrát úspěšně provedena, a to na sloučeninách strukturně příbuzných.<sup>71</sup> Reakce tedy byla provedena pomocí již popsaného postupu, a to pomocí předem připraveného Ra-Ni v bezvodém dioxanu a pod ochrannou argonovou atmosférou (Obrázek 36). Reakční směs byla refluxována, přičemž Ra-Ni se používal ve velkém nadbytku vůči výchozí sloučenině 3. Při nevýznamné posunu reakční směsi směrem k požadovanému produktu, byla po 48 hodinách přidána další dávka Ra-Ni. Reakce byla průběžně monitorována pomocí TLC a GC-MS, ovšem ani po 35 dnech nedošlo k žádnému významnému posunu a reakce byla ukončena jako neúspěšná.  $\text{CDCl}_3$



Obrázek 36: Desulfurizace sloučeniny 3.

Po zpracování reakční směsi byla vyizolovaná sloučenina analyzována pomocí  $^1\text{H}$  NMR, která prokázala, že došlo k odštěpení atomu bromu navázaného na methylenové

skupině vázané k aromatickému jádru. Na Obrázku 37 jsou uvedena  $^1\text{H}$  NMR spektra výchozí sloučeniny **3** (modré spektrum) a produktu získaného její desulfurizací pomocí Ra-Ni (červené spektrum). Jak je z obrázku patrné, ve spektru produktu po desulfurizaci se nachází dvě sady signálů, kdy signál odpovídající dvěma atomům vodíku umístěných mezi aromatickým jádrem a atomem bromu (4,50 ppm) výchozí sloučeniny **3** má, ve srovnání se signálem označeným v červeném spektru písmenem „f“ (2,25 ppm), podstatně nižší intenzitu. Vzájemný poměr obou signálů činil (2:98). Singlet „f“ v červeném spektru se nacházející v oblasti 2,25 ppm velmi pravděpodobně pochází z methylové skupiny vázané na aromatickém jádře. Z uvedeného vyplývá, že během reakce došlo k odštěpení atomu bromu a nahrazení methylenové skupiny za skupinu methylovou. Zároveň je patrné, že v reakční směsi zůstalo malé množství nezreagované výchozí sloučeniny. Proto byla hledána jiná cesta vedoucí k desulfurizaci sloučeniny **3**.

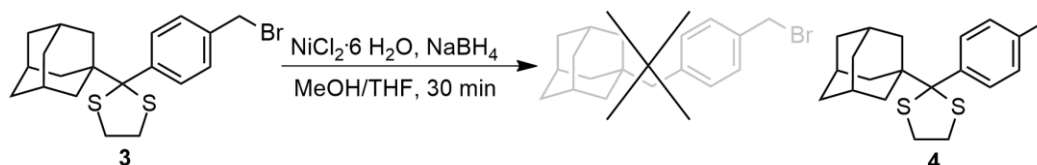


Obrázek 37:  $^1\text{H}$  NMR spektrum výchozí sloučeniny **3** (modré) a produktu **4** její reakce s Ra-Ni (červené).

#### 5.2.4 Desulfurizace sloučeniny **3** v přítomnosti chloridu nikelnatého a $\text{NaBH}_4$

Kvůli neúspěšné desulfurizaci pomocí Ra-Ni bylo nutné najít jinou metodu, díky které by bylo docíleno přípravy kýženého produktu. Jako vhodná metoda byla vybrána desulfurizace prováděná v přítomnosti chloridu nikelnatého a  $\text{NaBH}_4$  dříve publikovaná v časopisu *Synthetic Communications*.<sup>72</sup> Reakce probíhala ve směsi rozpouštědel

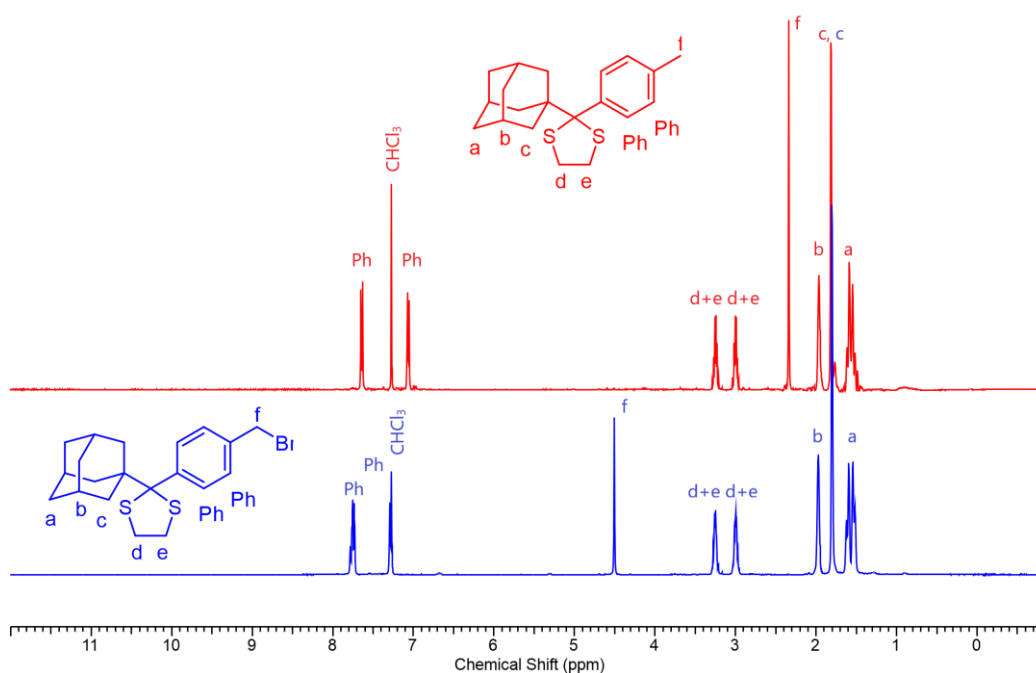
methanol/tetrahydrofuran v poměru 8:2 (v:v) za laboratorní teploty. Do reakční směsi byl přidán chlorid nikelnatý hexahydrát a následně tetrahydridoboritan sodný (Obrázek 38).



Obrázek 38: Desulfurizace sloučeniny 3

Reakce byla monitorována pomocí TLC, kdy byla viditelná spotřeba výchozí látky, již po půl hodině. Reakční směs byla zpracována, organické podíly vysušeny nad síranem sodným a odpařeny na RVO. Jako produkt byl získán žlutý krystalický prášek. Ten byl analyzován pomocí NMR, kde byla pozorována stejná změna jak v případě předchozí desulfurizace pomocí Ra-Ni, tentokrát však při úplné konverzi výchozí sloučeniny 3.

Na Obrázku 39 jsou opět uvedena  $^1\text{H}$  NMR spektra výchozí sloučeniny 3 (modré spektrum) a produktu získaného její desulfurizací v přítomnosti  $\text{NiCl}_2$  a  $\text{NaBH}_4$  (červené spektrum). Jak je z obrázku patrné, tak ve spektru izolovaného produktu (červené spektrum) se již nenachází signál v oblasti 4,50 ppm ( $\text{PhCH}_2\text{Br}$ ), ale pouze singlet odpovídající třem atomům vodíku v oblasti 2,25 ppm ( $\text{PhCH}_3$ ).

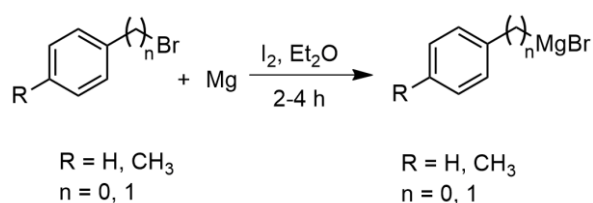


Obrázek 39:  $^1\text{H}$  NMR spektrum výchozí sloučeniny 3 (modré) a produktu její reakce s  $\text{NiCl}_2$  a  $\text{NaBH}_4$  (červené).

### 5.2.5 Syntéza 1-adamantyl(methylfenyl)methanonu

V následujících týdnech bylo nutné vrátit se zpět téměř na začátek, protože už mi nezbývalo příliš velké množství výchozí sloučeniny **3** pro uvažovanou desulfurizaci, kdy výše popsané reakce bohužel neposkytly uvažovaný produkt. Chlorace adamantan-1-karboxylové kyseliny nebyla potřeba, protože produkt této reakce byl uchován v exikátoru, proto bylo přistoupeno k přípravě 1-adamantyl(methylfenyl)ketonu (**1**).

Tato syntéza v sobě zahrnuje dva kroky, přičemž v tom prvním je zapotřebí připravit 4-methylmagnesiumbromid, a to reakcí odpovídajícího halogenderivátu s hořčíkem v prostředí bezvodého diethyletheru (Obrázek 40). Jenže ani tento krok nebyl ponechán bez komplikací a tak začal boj s přípravou tohoto činidla. Níže bude uveden popis všech provedených experimentů, jejichž cílem bylo odpovídající Grignardovo činidlo připravit.



Obrázek 40: Příprava Grignardova činidla.

**Pokus 1:** Reakce byla iniciována přidáním malého množství resublimovaného jodu, což po zahřátí baňky obsahující hořčík (v podobě hořčíkových hoblin), přineslo chtěný efekt v podobě vývinu růžových par. Typickým znakem tohoto typu reakcí by mělo být jejich samovolné zahřívání, doprovázené varem nízkovroucího diethyletheru (Et<sub>2</sub>O). Tento efekt však nebyl pozorován ani po přidání 4-bromtoluenu (rozpuštěného v diethyletheru). Proto bylo do reakční směsi opatrně přidáno několik krystalků chloridu rtuťnatého, což zapříčinilo odbarvení reakční směsi, ale ne její samovolné zahřívání. Reakce byla dál podpořena přidáním několika kapek jodmethanu, ale ani po jeho přidavku nebyla pozorována žádná změna ve spontánním zahřívání směsi. Z tohoto důvodu byla reakční směs refluxována po dobu 3 hodin. Poté byla reakční směs převedena kanylou do odměrného válce, který byl překryt aluminiíovou fólií a ponechána v něm stát přes noc. Poté byla pomocí acidobazické titrace stanovena koncentrace, která vyšla záporně. Tudíž bylo zřejmé, že se příprava Grignardova činidla nezdařila.



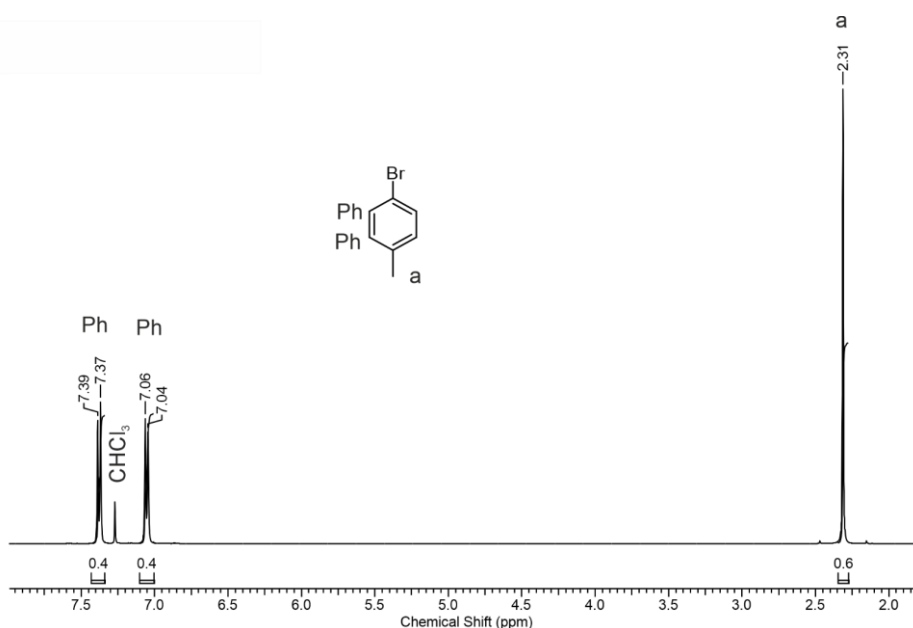
**Pokus 2:** Vzhledem k výše popsanému nezdaru bylo v tomto případě přistoupeno k ještě pečlivější přípravě reakční aparatury, včetně důkladnějšího vysušení použitého rozpouštědla ( $\text{Et}_2\text{O}$ ). Reakční aparatura byla důkladně zbavena možné vlhkosti pomocí horkovzdušné pistole a vakua. Reakce byla zahájena přidáním malého množství resublimovaného jodu do baňky obsahující hořčnaté hobliny a zahřátím aparatury, což přineslo chtěný efekt. Poté bylo do baňky přidáno přibližně 15 % objemu  $\text{Et}_2\text{O}$  a malé množství jodmethanu, reakční směs začala mírně vřít. Proto byl k reakční směsi pozvolna přidáván  $\text{Et}_2\text{O}$ . Následně byl 4-bromtoluen (rozpuštěný v  $\text{Et}_2\text{O}$ ) postupně přidáván do reakce, jenže reakce se již samovolně nezahřívala a tak byla opět podpořena záhřevem v olejové lázni. Po dobu 3 hodin byla reakční směs ponechána refluxovat. Nakonec byla reakční směs převedena do odměrného válce a v něm ponechána přes noc. Poté byla provedena acidobazická titrace, jejíž výsledek poukazoval na neúspěch reakce.

**Pokus 3:** Stejně jako v případě předcházejícího pokusu, bylo i v tomto případě nejprve důkladně vysušeno jak rozpouštědlo, tak také reakční aparatura. Reakce byla iniciována malým množstvím resublimovaného jodu, který byl přidán k hořčnatým hoblinám, a to vše bylo zahřáto na  $170\text{ }^\circ\text{C}$  pomocí horkovzdušné pistole. Následně bylo do baňky postupně přidáno rozpouštědlo a přibližně  $1/3$  z celkového množství 4-bromtoluenu (rozpuštěného v  $\text{Et}_2\text{O}$ ). Reakční směs byla zbarvena do žluta, ale spontánní zahřívání neprobíhalo. Pro podporu reakce bylo přidáno malé množství jodmethanu a zbytek bromderivátu. Barva ani samovolné zahřívání reakční směsi nebylo změněno, a tak bylo přidáno několik krystalků chloridu rtuťnatého, což zapříčinilo obarvení reakční směsi, ale spontánní zahřívání stále neprobíhalo. Reakční směs proto byla další 3 hodiny refluxována. Po ukončení reakce bylo patrné, že hořčnaté hobliny nebyly výrazně poškozeny, a tak nebyla reakční směs ponechána stát přes noc v odměrném válci a rovnou byla ukončena, jako neúspěšná.

**Pokus 4:** S ohledem na dosavadní neúspěchy byl použit jiný hořčík (v podobě hořčnatých hoblin), který byl dostupný na Ústavu chemie. Samotná reakce byla iniciována přidáním malého množství resublimovaného jodu, který po zahřátí na  $170\text{ }^\circ\text{C}$  vyvolal růžové páry. Následně bylo do aparatury přidáno cca 20 % z celkového množství 4-bromtoluenu a bezvodý  $\text{Et}_2\text{O}$ . Po přidání veškerého 4-bromtoluenu byla reakční směs bez známek samovolného zahřívání, a tak pro podporu reakce bylo použito malé množství jodmethanu, který reakční směs odbarvil, ale k spontánnímu záhřevu stále nedocházelo. Reakční směs

byla ponechána refluxovat po dobu 3 hodin v olejové lázni. Po ukončení reakce bylo vidět, že hořečnaté hobliny byly netknuté, proto byla reakce opět považována za neúspěšnou.

**Pokus 5:** Další možnou změnou, s cílem ověřit vhodnost používaného postupu, bylo použít jiný halogenderivát, konkrétně benzylbromid. Začátek reakce probíhal stejně jak doposud, pomocí resublimovaného jodu a hořečnatých hoblin, což vedlo k očekávanému efektu (vývin růžových par). Dále bylo do směsi přidáno přibližně 10 % benzylbromidu (z celkového vypočítaného množství) a bezvodý Et<sub>2</sub>O. Poté byl do reakční směsi po malých dávkách přidán zbytek benzylbromidu, přičemž se reakční směs zbarvila do hněda, ale spontánní var nebyl pozorován. Proto bylo do reakční směsi přidáno malé množství jodmethanu (50 μl), což zapříčinilo nejen odbarvení reakční směsi, ale také započítí jejího spontánního zahřívání. Proto byla reakční směs chlazená v ledové lázni. Reakce byla ukončena po 2 hodinách refluování, reakční směs převedena kanylou do odměrného válce a ponechána v něm stát přes noc. Poté byla pomocí acidobazická titrace stanovena jeho koncentrace, která prokázala úspěšnou přípravu požadovaného benzylmagnesiumbromidu.



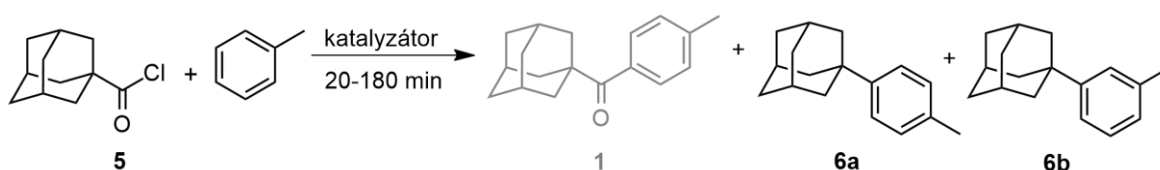
Obrázek 41: <sup>1</sup>H NMR spektrum výchozího 4-bromtoluenu.

S ohledem na výše uvedené bylo usouzeno, že bude nezbytné zakoupit nový 4-bromtoluen. A to přesto, že výsledky provedených analýz (GC-MS a <sup>1</sup>H NMR) potvrdily, že se skutečně jedná o 4-bromtoluen, jak je patrné z Obrázku 41. V <sup>1</sup>H NMR spektru výchozí látky použité pro výše popisované experimenty byl v oblasti 2,31 ppm pozorován singlet odpovídající třem atomům vodíku methylové skupiny umístěné na

aromatickém jádře a dále pak dva dublety v oblasti 7,04–7,06 a 7,37–7,39 ppm potvrzující para substituci aromatického jádra.

### 5.2.6 Pokusy o přípravu 1-adamantanyl(methylfenyl)ketonu pomocí Friedelovy-Craftsovy acylace

Během čekání na dodání nového 4-bromtoluenu bylo rozhodnuto vyzkoušet jiné možnosti přípravy uvažovaného ketonu **1**, a to pomocí výchozích látek toho času dostupných na Ústavu chemie. Po průzkumu literatury byla jako vhodná metoda vybrána Friedelova-Craftsova acylace (Obrázek 42), kdy jako inspirace posloužila publikace zveřejněná v časopise *Tetrahedron Letters*.<sup>73</sup> V dané studii popisovali autoři provádění Friedelovy-Craftsovy acylace v toluenu za katalýzy chloridem inditým. Jako další možný katalyzátor, jehož použití bylo po potřebě Friedelovy-Craftsovy acylace v literatuře popsáno, se ukázal být oxid zinečnatý.<sup>74</sup>



Obrázek 42: Obecné schéma Friedelovy-Craftsovy acylace adamantan-1-karbonylchloridu.

**Pokus 1:** Reakce probíhala pod ochrannou argonovou atmosférou, kdy se výchozí látka **5** spolu s bezvodým toluenem míchaly za laboratorní teploty. Samotná reakce byla katalyzována použitím 1,0 ekvivalentu  $\text{InCl}_3$ . Po 1 hodině byly pozorovány vysrážené krystalky po obvodu baňky a byla provedena TLC analýza, která neprokázala spotřebu výchozí látky **5** (na TLC nebyly pozorovány žádné nově vznikající „skvrny“). Reakce běžela další 2 hodiny, ale po monitorování pomocí TLC a GC-MS (Tabulka 4, pokus 1), které neprokázaly žádné změny, byla ukončena jako neúspěšná.

**Pokus 2:** Samotná reakce probíhala při 100 °C, kdy výchozí látka **5** reagovala s bezvodým toluenem pod ochrannou argonovou atmosférou. Reakce byla iniciována použitím 1,0 ekvivalentu chloridu inditého. Po 2 hodinách refluxování bylo provedeno monitorování průběhu reakce pomocí TLC, kdy byl pozorován vznik několika sloučenin. Reakce byla ukončena, reakční směs zpracována a výsledný surový produkt byl podroben

analýze na GC-MS (Tabulka 4, pokus 2) a také  $^1\text{H}$  NMR analýze, kdy byla ve velkém přebytku prokázána tvorba sloučeniny **6a**.

**Pokus 3:** Kvůli nepříliš vysokému výtěžku, v němž byla poskytnuta sloučenina **6a** v předchozí reakci, byla reakční aparatura předem vysušena pomocí horkovzdušné pistole a vakua. Reakce probíhala obdobně při 100 °C a pod ochrannou argonovou atmosférou, kdy byla tentokrát katalyzována použitím 0,1 ekvivalentu chloridu inditého. Dále byla 2 hodiny refluxována. Po provedení TLC analýzy bylo zřejmé, že opět dochází ke vzniku vícero produktů. Proto byla reakce ukončena, reakční směs zpracována a analyzována pomocí GC-MS (Tabulka 4, pokus 3) a NMR. Z výsledků obou analýz bylo prokázáno, že v daleko větším přebytku vzniká sloučenina **6a** oproti kýženému produktu **1**.

**Pokus 4:** Další pokus začínal obdobně, vysušením reakční aparatury pomocí horkovzdušné pistole a vakua. Reakce probíhala pod ochrannou argonovou atmosférou a při teplotě 100 °C, bylo přidáno ještě menší množství chloridu inditého, a to 0,01 ekvivalentu. S monitorováním pomocí TLC bylo započato již po půl hodině, kdy bylo vidět, že vzniká požadovaný produkt i sloučenina **6a**. Reakce byla nadále monitorována po dobu 2 hodin, ovšem k žádné další změně nedocházelo, proto byla ukončena. Reakční směs byla zpracována a surový produkt byl podroben GC-MS analýze (Tabulka 4, pokus 4), kde byla pozorována jako hlavní produkt sloučenina **6a**. Uvažovaný keton **1** se ve směsi nacházel ve velmi malém množství (1 %, podle GC-MS).

**Pokus 5:** Tentokrát bylo před samotnou reakcí přistoupeno k vysušení chloridu inditého (0,01 ekviv.) pomocí thionylchloridu při teplotě 70 °C a pod ochrannou argonovou atmosférou. Následně byla do baňky přidána výchozí látka **5** a bezvodý toluen. Jako v předešlých pokusech, reakce probíhala při 100 °C a pod ochrannou argonovou atmosférou. Reakční směs byla monitorována pomocí TLC každé půl hodiny po dobu 2 hodin. Kýžený keton byl v reakční směsi detekován ve velmi malém množství (1 %, dle GC-MS) oproti sloučenině **6a** (Tabulka 4, pokus 5).

**Pokus 6:** V dalším experimentu byla snížena teplota reakce na 50 °C, jinak vše probíhalo stejně jak v pokusu č. 5. Tedy katalyzátor byl nejprve vysušen pomocí thionylchloridu, následně k němu byla přidána výchozí látka **5** a bezvodý toluen. Reakce probíhala 2 hodiny a každou půl hodinu byla monitorována pomocí TLC, kdy bylo vidět, že opět

vznikla sloučenina **6a** a požadovaný keton **1**. GC-MS (Tabulka 4, pokus 6) prokázalo přebytek sloučeniny **6a**, velmi malé množství *meta* derivátu **6b** a ketonu **1**, ale i nespotřebovanou výchozí látku **5**.

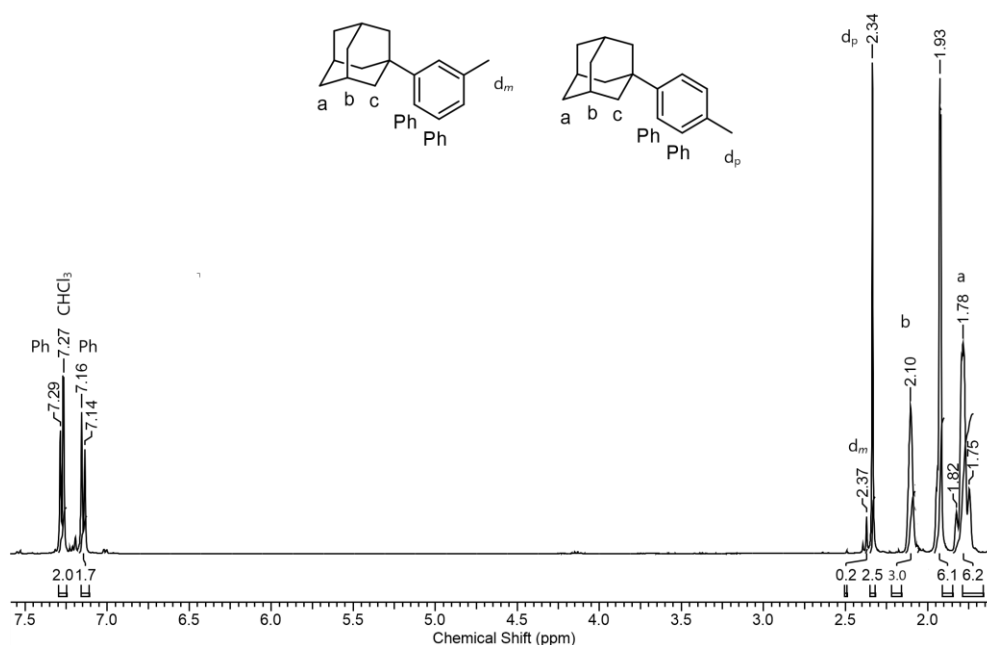
**Pokus 7:** V tomto pokusu byl použit jiný katalyzátor, než tomu bylo ve výše uvedených experimentech, a sice oxid zinečnatý.<sup>74</sup> Do předem vysušené aparatury byl nejprve přidán bezvodý toluen, k němu katalyzátor (0,2 ekviv.) a jako poslední výchozí látka **5**. Reakce probíhala při laboratorní teplotě a pod ochrannou argonovou atmosférou. Po 20 minutách byla reakce ukončena, protože se z reakční směsi stala pevná hmota. Reakční směs byla zpracována a podrobena GC-MS analýze, která prokázala, že nebyla spotřebována výchozí látka **5** (Tabulka 4, pokus 7).

**Pokus 8:** Při tomto pokusu bylo postupováno obdobně, jak s chloridem inditým, s tím rozdílem, že reakce probíhala při 100 °C. Samotná reakce probíhala v předem vysušené aparatuře, kdy nejprve byla do baňky přidána výchozí látka **5**, následně bezvodý toluen, a nakonec byl do reakční směsi přidán oxid zinečnatý (0,2 ekviv.). Po 2 hodinách byla reakční směs podrobena analýze pomocí TLC, reakční směs zpracována a surový produkt podroben GC-MS analýze, která prokázala vznik sloučeniny **6a** (Tabulka 4, pokus 8).

Tabulka 4: Souhrnná tabulka pokusů o Friedelovu-Craftsovu acylaci adamantan-1-karbonylchloridu.

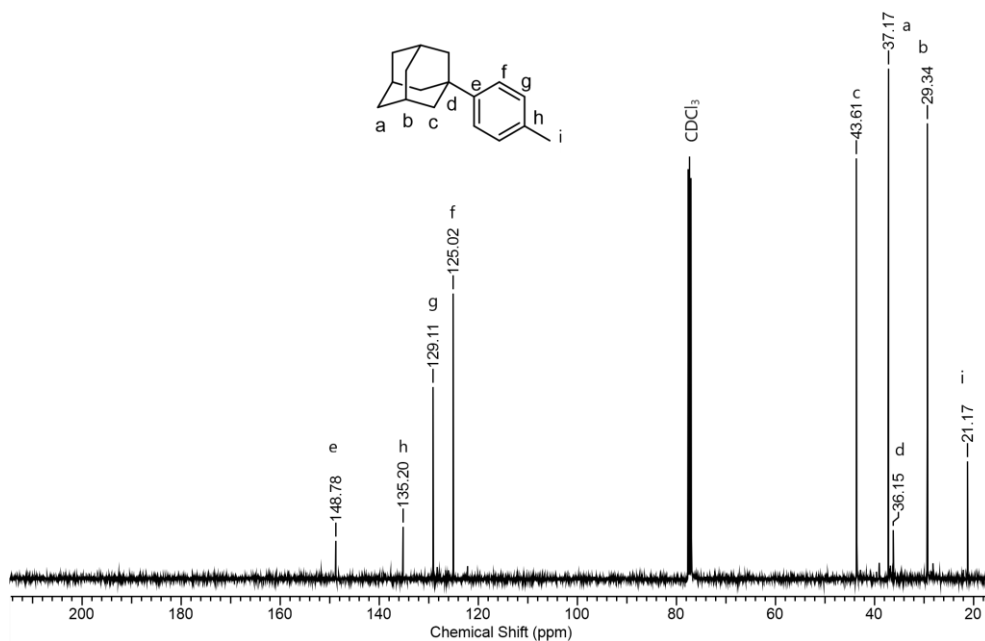
Pokus	Katalyzátor (ekviv.)	Teplota (°C)	Reakční doba (min)	GC-MS (%)				Poměr 6a:6b
				1	5	6a	6b	
1	InCl <sub>3</sub> (1,0)	r. t.	180	0	63	16	21	43:57
2	InCl <sub>3</sub> (1,0)	100	120	3	0	91	6	94:6
3	InCl <sub>3</sub> (0,1)	100	180	2	0	93	5	95:5
4	InCl <sub>3</sub> (0,01)	100	180	1	11	82	6	93:7
5	InCl <sub>3</sub> (0,01)	100	120	1	15	78	6	93:7
6	InCl <sub>3</sub> (0,1)	50	120	3	1	90	6	94:6
7	ZnO (0,2)	r. t.	20	0	1	96	3	97:3
8	ZnO (0,2)	50	120	0	2	95	3	97:3

Z níže uvedeného  $^1\text{H}$  NMR spektra získaného z reakce katalyzované  $\text{InCl}_3$  je patrné, že v průběhu reakce vznikla směs isomerů **6a** a **6b**. Z integrálních intenzit lze spočítat poměr mezi jednotlivými isomery, který činil 93:7 ve prospěch isomeru *para*. V tomto spektru byl v oblasti 2,34 ppm, pozorován singlet odpovídající třem atomům vodíku methylové skupiny v poloze *para* umístěné na aromatickém jádře sloučeniny **6a**. Signál s posunem 2,37 ppm odpovídal atomům vodíku methylové skupiny v *meta* poloze navázané na aromatickém jádře sloučeniny **6b** a dále pak dva dublety převažujícího *para* izomeru v oblasti 7,14–7,16 a 7,27–7,29 ppm.



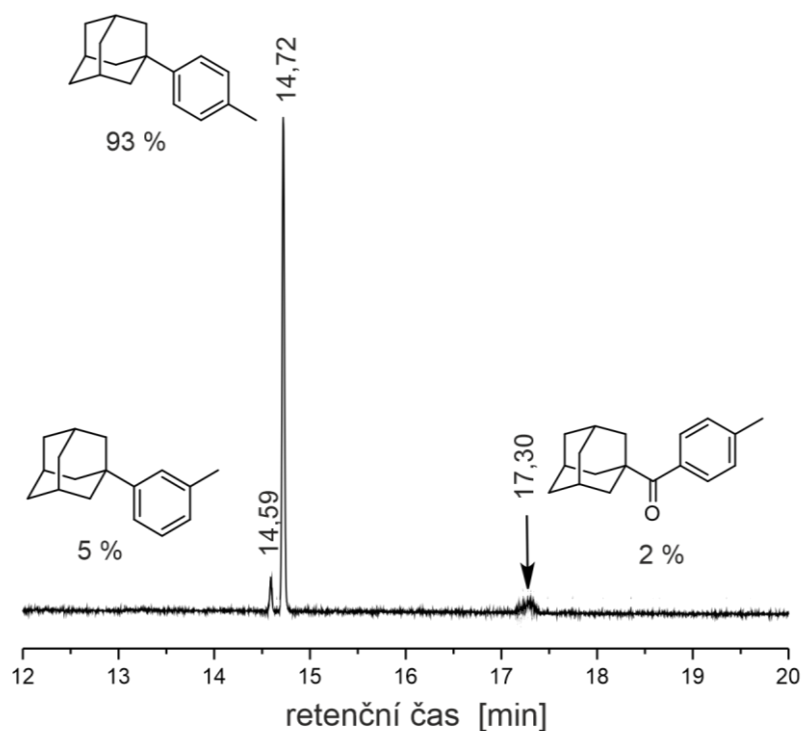
Obrázek 43:  $^1\text{H}$  NMR spektrum směsi sloučenin **6a** a **6b**.

$^{13}\text{C}$  NMR spektrem (Obrázek 44) byl ověřen počet atomů uhlíků, který odpovídal sloučenině **6**. Zároveň ve spektru nebyl pozorován signál atomu uhlíku obsahujícího oxo skupinu (cca 210 ppm), což lze považovat za další přímý důkaz hovořící o vzniku sloučeniny **6**.



Obrázek 44:  $^{13}\text{C}$  NMR spektrum sloučeniny **6a**.

Jak je patrné z chromatogramu uvedeného na Obrázku 45, v průběhu reakce docházelo ke vzniku požadovaného ketonu **1**, ovšem ve velmi malém množství. Jako hlavní produkt byla ve směsi produktů přítomna sloučenina **6a** a v nižším malém množství také *meta* derivát **6b**.

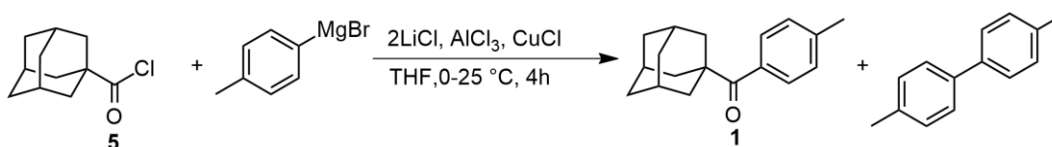


Obrázek 45: Chromatogram produktů po Friedelově-Craftsově acylaci.

### 5.2.7 Další pokusy o syntézu 1-adamantyl(methylfenyl)methanonu

Konečně dorazil nový 4-bromtoluen, proto byly ukončeny acylační experimenty a byla provedena další sada pokusů o přípravu Grignardova činidla, které se již zdály podle stanovené koncentrace pomocí acidobazické titrace býti úspěšnými.

Samotná reakce byla iniciována jedním zrnkem resublimovaného jodu, který byl přidán k hořčíku (v podobě hořečnatých hoblin). Následně bylo přidáno 20 % 4-bromtoluenu (rozpuštěného v diethyletheru) a veškeré množství diethyletheru. Poté bylo do reakční směsi přidáno několik kapek jodmethanu pro podporu spontánního záhřevu, což se nestalo, ale reakční směs se obarvila. Následně byl do reakční směsi postupně přidáván zbytek 4-bromtoluenu. Po tomto přídávku bylo aplikováno malé množství jodmethanu, což podpořilo odbarvení reakční směsi, ale ke spontánnímu záhřevu stále nedocházelo. Proto bylo do reakční směsi opatrně přidáno pár krystalků chloridu rtuťnatého, díky kterému došlo k započetí mírného samovolného záhřevu reakce. Reakční směs byla po dobu 2 hodin refluxována a nakonec bylo Grignardovo činidlo převedeno kanylou do odměrného válce a ponecháno v něm stát přes noc. Následně byla pomocí acidobazické titrace stanovena jeho koncentrace tak, aby mohlo být přistoupeno k samotné přípravě uvažovaného ketonu.



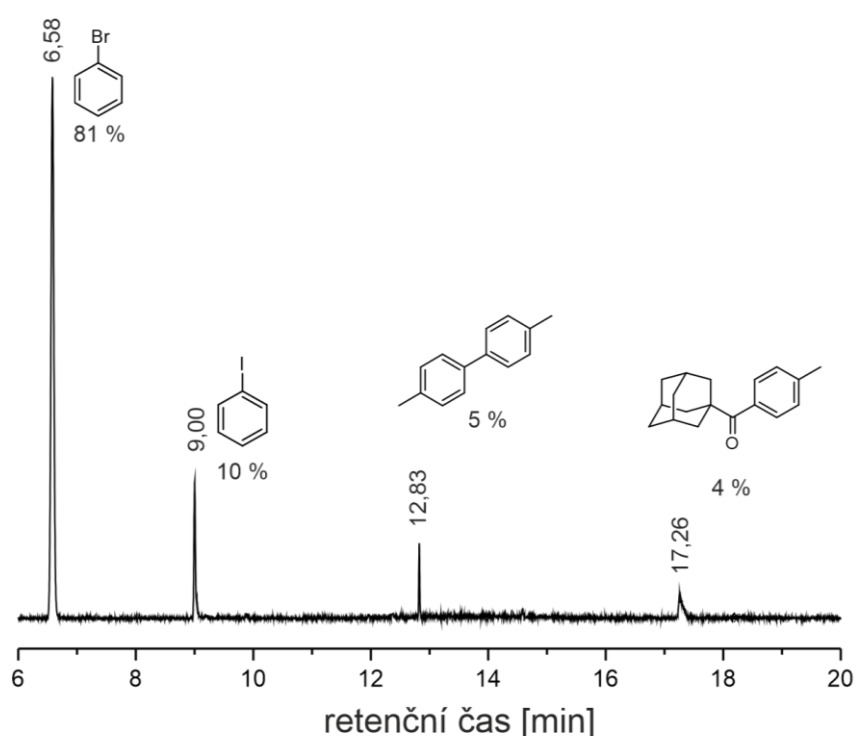
Obrázek 46: Syntéza 1-adamantyl(methylfenyl)methanonu.

Toho mělo být docíleno reakcí sloučeniny 4 s 4-methylfenylmagnesiumbromidem v prostředí bezvodého THF, kdy do reakční směsi byly postupně přidávány tři katalyzátory, a sice chlorid lithný, chlorid hlinitý a chlorid měďný (Obrázek 46). Katalyzátory byly do reakční směsi přidávány v uvedeném pořadí, přičemž další katalyzátor byl přidán vždy po rozpuštění toho předchozího. Po ukončení reakce byla reakční směs zpracována a sušena nad bezvodým síranem sodným. Získaný surový produkt byl podroben GC-MS analýze, která nepotvrdila vznik uvažovaného ketonu, ale brombenzenu a jodbenzenu. Nejspíš kvůli použití katalyzátorů, které nebyly patřičně suché, protože jsou velmi náchylné na vlhkost.

Tato reakce byla zopakována ještě jednou, ale s ověřenými katalyzátory, což potvrdilo i správné barvení reakční směsi po rozpuštění každého katalyzátoru. Surový



produkt byl analyzován pomocí GC-MS analýzy, která prokázala vznik několika sloučenin (Obrázek 47). Vyjma očekávaného produktu a běžně se vyskytujícího vedlejšího produktu této cross-couplingové reakce, tedy 4,4'-dimethylbifenyly, byl v reakční směsi ve značném množství přítomen brombenzen a jodbenzen. Vznik posledních dvou sloučenin byl nejspíš zapříčiněn nedokonalou přípravou Grignardova činidla. Získaný surový produkt, už nebyl podroben purifikaci pomocí sloupcové chromatografie, ať už kvůli menšímu obsahu kýženého ketonu oproti ostatním sloučeninám, tak z důvodu časové tísně, který byl vyhrazen řešení této diplomové práce.



Obrázek 47: GC-MS cross-couplingové reakce sloučeniny 5 s 4-methylfenylmagnesiumbromidem.

## ZÁVĚR

Předložená diplomová práce navazuje na moji práci bakalářskou a vychází ze zaměření vědecko-výzkumné skupiny doc. Mgr. Roberta Víchy, Ph.D.. Práce dále navazuje na publikaci zveřejněnou v roce 2016 redakcí časopisu *The Journal of Organic Chemistry*, v níž je popsána syntéza série heteroditopických ligandů na bázi imidazoliových solí. Struktura ligandu, jehož syntéza měla být provedena v rámci této diplomové práce, se od ligandu již publikovaného liší pouze absencí oxo skupiny mezi adamantanovým motivem a 1,4-disubstituovaným benzenem, kdy tato skupina měla být nahrazena methylenovou spojkou.

Jako první byla provedena radikálová bromace ketonu **1** za použití *N*-bromsukcinimidu. Produkt této reakce byl opakovanou purifikací přečištěn pomocí sloupcové chromatografie a použit pro reakci s ethan-1,2-dithiolem poskytující požadovaný dithiolan **3**. Následovala Mozingova desulfurizace dithiolanu **3** pomocí Ra-Ni, během níž však nedošlo k odstranění dithiolanového kruhu, ale k odštěpení atomu bromu což bylo potvrzeno pomocí <sup>1</sup>H NMR. Poté byla vyzkoušena desulfurizace pomocí chloridu nikelnatého a NaBH<sub>4</sub>, avšak s úplně stejným výsledkem jako tomu bylo v předchozím případě.

Kvůli nedostatku výchozí sloučeniny **3** bylo nutné se vrátit zpět na začátek, avšak ne na úplný začátek, protože 1-adamantylkarbonylchlorid byl k dispozici již z dřívějšíka. Dalším krokem tedy byla příprava ketonu **1** pomocí reakce Grignardova činidla s chloridem adamantan-1-karboxylové kyseliny. Jenže ani příprava toliko potřebného Grignardova činidla se nevyhnula komplikacím, které byly patrně zapříčiněny výchozím 4-bromtoluenem. Tento se jevil dle výsledků získaných pomocí analýzy GC-MS a NMR jako bezproblémový, proto lze uvažovat o tom, že nebyl dostatečně suchý, ale naopak byl „kontaminován“ vzdušnou vlhkostí, která znemožňovala úspěšnou přípravu Grignardova činidla.

Proto bylo přistoupeno ke změně syntetické strategie, a sice připravit požadovaný keton **1** pomocí Friedelovy-Craftsovy acylace. Ačkoliv tyto pokusy vedly ke vzniku očekávaného ketonu **1**, tento byl v reakční směsi zastoupen v minoritním množství, zatímco produktem majoritním byl *para* substituovaný derivát **6a**, doprovázený druhým regioisomerem, a sice *meta* derivátem **6b**. Struktura obou sloučenin, které byly

identifikovány jako 1-(3/4-methylfenyl)adamantan byla potvrzena pomocí GC-MS, *para* derivát byl charakterizován rovněž pomocí  $^1\text{H}$  NMR.

Z uvedeného plyne, že nebyl připraven požadovaný ligand a nemohly být tedy prozkoumány jeho supramolekulární vlastnosti. Na druhou stranu bylo zjištěno neočekávané chování brom derivátu **3** při desulfurizačních reakcích, kdy namísto očekávaného produktu vznikala sloučenina **4**. Dále pak bylo experimentálně ověřeno, že použití Friedelových-Craftsových acylací neposkytuje uvažovaný keton **1**, nýbrž deriváty **6a** a **6b** s tím, že sloučenina **6a** vzniká v reakční směsi jakožto hlavní produkt.

## 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> Richards, V. *Nature Chemistry*. **2016**, *8* (12), 1090–1090.
- <sup>4</sup> Guo, D. S.; Liu, Y. *Accounts of Chemical Research*, **2014**, *47* (7), 1925–1934.
- <sup>5</sup> Lehn, J.-M. Anton, U., Ed. VCH Weinheim. **1995**; 1–9.
- <sup>6</sup> Stibor, I. *Chem. Listy*. **2009**, *103*, 260–265.
- <sup>7</sup> Kolář, M. H. *Vesmír*. **2014**, *93*, 569–570.
- <sup>8</sup> Watson, J. D., Crick, F. H. C.: A structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature* **1953** *171*, 737–738.
- <sup>9</sup> Černý, J.; Hobza, P. *Physical Chemistry Chemical Physics*. **2007**, *9* (39).
- <sup>10</sup> Hobza, P. *Chem. Listy* **2008**, *102*, 884–888.
- <sup>11</sup> Khalid, M.; Ali, A.; Khan M. U. *Journal of Molecular Structure*. **2021**.
- <sup>12</sup> Steiner T. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 48–76.
- <sup>13</sup> Ali A.; Khalid M.; Abid S.; Iqbal J.; Tahir M. N.; Rauf Raza A.; Zukerman-Schpector J.; Paixao M. W. *Appl. Organomet. Chem.*, **2020**, *34* (3), 5399.
- <sup>14</sup> Steed, J. W.; Turner, D. R.; Wallace, K. J. John Wiley: Hoboken, NJ, **2007**, 320.
- <sup>15</sup> Britannica, The Editors of Encyclopaedia. "Ionic bond". *Encyclopedia Britannica*. **2020**.
- <sup>16</sup> Schalley, Ch. *Journal of the American Chemical Societ.* **2008**, *130* (1), 382–383.
- <sup>17</sup> Zeikus, G.; Vieille, C. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*. **2001**, *65* (1), 1–43.
- <sup>18</sup> Wood, E. J. *Biochemistry and Molecular Biology Education*. **2004**, *32* (6), 421–423.
- <sup>19</sup> Steiner, T. *Angewandte International Edition Chemie*. **2002**, *41* (1), 48–76.
- <sup>20</sup> Lhoták, P.; Stibor, I. *Molekulový design*. **1997**, 267.
- <sup>21</sup> Thakuria, R.; Nath, N. K.; Saha, B. K. *Journal of the American Chemical Society*. **2019**, *19* (2), 523–528.
- <sup>22</sup> N. T. Skipper et al.: *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 5735.
- <sup>23</sup> Schalley, Ch. *Journal of the American Chemical Societ.* **2008**, *130* (1), 382–383.

- <sup>24</sup> Gokel, G. W.; Barbour, L. J.; Ferdani, R.; Hu, J. *Accounts of Chemical Research*. **2002**, *35* (10), 878–886.
- <sup>25</sup> Ma, X.; Zhao, Y. *Chem. Rev.*, **2015**, *115* (15), 7794–7839.
- <sup>26</sup> Yang, Ying-Wei; Sun, Yu-Long; Song, N. *Acc. Chem. Res.*, **2014**, *47*, 1950–1960.
- <sup>27</sup> Ariga, K.; Ito, H.; Hill, J. P. *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, *41*, 5800–5835.
- <sup>28</sup> Fahrenbach, A. C.; Warren, S. C.; Incorvati, J. T.; Avestro, A.-J.; Barnes, J. C.; Stoddart, J. F.; Grzybowski, B. A. *Adv. Mater.*, **2013**, *25*, 331–348.
- <sup>29</sup> Pathem, B. K.; Claridge, S. A.; Zheng, Y. B.; Weiss, P. S. *Rev. Phys. Chem.* **2013**, *64*, 605–630.
- <sup>30</sup> Wheate, N. J. *Journal of Inorganic Biochemistry* **2008**, *102* (12), 2060–2066.
- <sup>31</sup> Horský, J.; Jindřich, J. *Chem. Listy*, **2013**, *107*, 769–776.
- <sup>32</sup> Nakagawa, T.; Ueno, K.; Kashiwa, M.; Waranabe, J. *Tetrahedron Letters*, **1994**, *35*, 1921–1924.
- <sup>33</sup> G. Crini, M. Morcellet, *Journal of Separation Science*. **2002**, *25*, 789–813.
- <sup>34</sup> Sikharam, S.; Egan, T.D.; Kern, S.E. Cyclodextrins as new formulation entities and therapeutic agents. *Current Opinion in Anaesthesiology*. **2005**, *18*, 392–395.
- <sup>35</sup> Pinho, E.; Grootveld, M.; Soares, G.; Henriques, M. *Carbohydrate Polymers*. **2014**, *101*, 121–135.
- <sup>36</sup> Chyba, J.; Novák, M.; Munzarová, P.; Novotný, J.; Marek, R. *Inorg. Chem.* **2018**, *57* (15), 8735–8747.
- <sup>37</sup> Rekharsky, M. V.; Inoue, Y. Complexation Thermodynamics of Cyclodextrins. *Chem. Rev.* **1998**, *98* (5), 1875–1918.
- <sup>38</sup> Nepogodiev, S. A.; Stoddart, J. F. Cyclodextrin-Based Catenanes and Rotaxanes. *Chem. Rev.* **1998**, *98* (5), 1959–1976.
- <sup>39</sup> Wenz, G.; Han, B.-H.; Müller, A. Cyclodextrin Rotaxanes and Polyrotaxanes. *Chem. Rev.* **2006**, *106* (3), 782–817.
- <sup>40</sup> Irie, null; Uekama, null. Cyclodextrins in Peptide and Protein Delivery. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **1999**, *36* (1), 101–123.
- <sup>41</sup> Schmid, G. *Trends Biotechnol* **1989**, *9* (7), 244–248.
- <sup>42</sup> Yu, G.; Jie, K.; Huang, F. *Chem. Rev.* **2015**, *115* (15), 7240–7303.
- <sup>43</sup> Fahrenbach, A. C.; Warren, S. C.; Incorvati, J. T.; Avestro, A.-J.; Barnes, J. C.; Stoddart, J. F.; Grzybowski, B. A. *Adv. Mater.*, **2013**, *25*, 331–348.

- <sup>44</sup> Pathem, B. K.; Claridge, S. A.; Zheng, Y. B.; Weiss, P. S. *Rev. Phys. Chem.* **2013**, *64*, 605–630.
- <sup>45</sup> Harata, K. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1803–1827 .
- <sup>46</sup> Behrend, R.; Meyer, E.; Rusche, F. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1905**, *339* (1), 1–37.
- <sup>47</sup> Freeman, W. A.; Mock, W. L.; Shih, N. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103* (24), 7367–7368.
- <sup>48</sup> Lagona, J.; Mukhopadhyay, P.; Chakrabarti, S.; Isaacs, L. The Cucurbit[n]Urils Family. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44* (31), 4844–4870.
- <sup>49</sup> Assaf, K. I.; Nau, W. M. *Chemical Society Reviews* **2015**, *44* (2), 394–418.
- <sup>50</sup> Cheng, X.-J.; Liang, L.-L.; Chen, K.; Ji, N.-N.; Xiao, X.; Zhang, J.-X.; Zhang, Y.-Q.; Xue, S.-F.; Zhu, Q.-J.; Ni, X.-L.; et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52* (28), 7252–7255.
- <sup>51</sup> Lee, J. W.; Samal, S.; Selvapalam, N.; Kim, H. J.; Kim, K. *Acc. Chem. Res.*, **2003**, *36*, 621–630.
- <sup>52</sup> Day, A.; Arnold, A. P.; Blanch, R. J.; Snushall, B. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8094–8100.
- <sup>53</sup> Flinn, A.; Hough, G. C.; Stoddart, J. F.; Williams, D. J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 1475–1477.
- <sup>54</sup> Kim, J.; Jung, I.-S.; Kim, S.-Y.; Lee, E.; Kang, J.-K.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K.; Kim, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 540–541.
- <sup>55</sup> Day, A. I.; Blanch, R. J.; Arnold, A. P.; Lorenzo, S.; Lewis, G. R.; Dance, I.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 275–277.
- <sup>56</sup> Sasmal, S.; Sinha, M. K.; Keinan, E. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1225–1228.
- <sup>57</sup> Isaacs, L.; Park, S.-K.; Liu, S.; Ko, Y. H.; Selvapalam, N.; Kim, Y.; Kim, H.; Zavalij, P. Y.; Kim, G.-H.; Lee, H.-S. et al., *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18000–18001.
- <sup>58</sup> Zhang, D.-Q.; Sun, T.; Zhang, Y.-Q.; Xue, S.-F.; Zhu, Q.-J.; Zhang, J.-X.; Tao, Z. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2015**, *2015*, 318–323.
- <sup>59</sup> Jiao, D.; Zhao, N.; Scherman, O. A. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 2007–2009
- <sup>60</sup> Isaacs, L. *Chem. Commun.* **2009**, *0* (6), 619–629.
- <sup>61</sup> Shetty, D.; Khedkar, J. K.; Park, K. M.; Kim, K. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 8747–8761.
- <sup>62</sup> Alkaş, A.; Cornelio, J.; Telfer, S. G. *Chemistry – An Asian Journal* **2018**, *14* (8), 1167–1174.
- <sup>63</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>64</sup> Vícha, R.; Jelínková, K.; Rouchal, M. *Israel Journal of Chemistry* **2018**, *58* (3-4), 215–224.

- <sup>65</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>66</sup> Li, W.; Kaifer, A. E. *Organometallics* **2013**, *32* (20), 6091–6097.
- <sup>67</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>68</sup> Bednaříková, T.; Tošner, Z.; Horský, J.; Jindřich, J. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry* **2015**, *81* (1-2), 141–152.
- <sup>69</sup> Mandal, A. K.; Suresh, M.; Das, P.; Das, A. *Chemistry - A European Journal* **2012**, *18* (13), 3906–3917.
- <sup>70</sup> Branná, P.; Černochová, J.; Rouchal, M.; et al. *The Journal of Organic Chemistry* **2016**, 9595–9604.
- <sup>71</sup> Vícha, R.; Rouchal, M.; Kozubková, Z.; Kuřitka I.; Marek, R.; Branná, P.; Čmelík, R. *Supramolecular Chemistry*. **2011**, *23* (10), 663–677.
- <sup>72</sup> Khurana, J. M.; Magoo, D. *Synthetic Communications* **2010**, *40*, 2908–2913.
- <sup>73</sup> Jang, D. O.; Moon, K. S.; Cho, D. H.; Kim, J-G. *Tetrahedron Letters* **2006**, *47*, 6063–6066.
- <sup>74</sup> Sarvari, M. H.; Sharghi, H.; *J. Org Chem.* **2004**, *69*, 6953–6956.

**SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK**

CB <sub>n</sub>	cucurbit[ <i>n</i> ]uril
CD	cyklodextrin
CHCl <sub>3</sub>	chloroform
DMSO	dimethylsulfoxid
Et <sub>2</sub> O	diethylether
GC-MS	plynová chromatografie s hmotnostně-spektrometrickou detekcí
IR	infračervená spektroskopie
NMR	nukleární magnetické rezonance
Ra-Ni	raneyův nikl
RVO	rotační vakuová odparka
THF	tetrahydrofuran
TLC	chromatografie na tenké vrstvě
<sup>1</sup> H NMR	protonová nukleární magnetická rezonance
<sup>13</sup> C NMR	uhlíková nukleární magnetická rezonance



## SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1: Strukturní vzorec funkční skupiny hydrazonu. ....	15
Obrázek 2: Příklad iontové vazby. <sup>15</sup> .....	16
Obrázek 3: Příklad ion–dipólové interakce. ....	17
Obrázek 4: Příklad interakce dipól–dipól. ....	17
Obrázek 5: Vodíková vazba mezi dvěma molekulami vody. Definice geometrických parametrů: $d$ = vzdálenost $H\cdots O$ , $D$ = vzdálenost $O\cdots O$ , $\theta$ = úhel $O—H\cdots O$ . ....	17
Obrázek 6: Různé typy vodíkových vazeb: a) normální vodíková vazba s jedním akceptorem; b) rozvětvená vodíková vazba; c) trifurkovaná vodíková vazba. ....	18
Obrázek 7: Schéma znázorňující konformace benzenového dimeru: paralelní „sendvič“ tváří v tvář (S), paralelní posunutí (PD), kolmý tvar T (T) a kolmý tvar Y (Y). <sup>22</sup> .....	19
Obrázek 8: $\pi$ – $\pi$ interakce mezi benzenem a benzonitrilem. ....	20
Obrázek 9: Strukturní vzorec (vlevo) a 3D struktura (vpravo) $\beta$ -cyklodextrinu s naznačenou aproximací dutým koloým kuželem. <sup>31</sup> .....	23
Obrázek 10: Schematické znázornění $\beta$ -CD s vyznačením atomů vodíku. <sup>36</sup> .....	24
Obrázek 11: Znáornění ${}^4C_1$ židličkové konformace glukopyranonové jednotky cyklodextriny. ....	24
Obrázek 12: Schematické znázornění CD jako nosiče léčiv. ....	25
Obrázek 13: Kalotový model CB[7]. <sup>49</sup> .....	26
Obrázek 14: Molekulární struktura CB[n]. <sup>49</sup> .....	27
Obrázek 15: Syntéza homologů CB[6] kondenzací glykolurilu a formaldehydu za kyselých podmínek a syntetický postup pro různé deriváty cucurbiturilu. ....	28
Obrázek 16: Komplexace dvou molekul BDIN v kavitě CB[8]. ....	29
Obrázek 17: Elektrostatický potenciál povrchu (a) CB[7] a (b) $\beta$ -CD. <sup>52</sup> .....	30
Obrázek 18: Možnosti uspořádání lineárních tritopických ligandů. ....	32
Obrázek 19: Struktury publikovaných bisimidazolových hostů (tritopických ligandů). <sup>65</sup> ...	33
Obrázek 20: Znáornění vzniku rotaxanu. <sup>65</sup> .....	34
Obrázek 21: Heterotritopické ligandy na bázi ferrocenu. <sup>66</sup> .....	35
Obrázek 22: ${}^1H$ -NMR spektrum titrace heterotritopického ligandu na bázi ferrocenu s CB[8];. (a) 0 (b) 0,44, (c) 0,88, (d) 1,0, (e) 1,8, (f) 2,6 a (g) 3,5 ekv. CB8. <sup>66</sup> .....	36
Obrázek 23: Možnosti uspořádání homo a heterotritopických ligandů .....	36
Obrázek 24: Hvězdicové tritopické ligandy s (benz)imidazoliovým motivem. ....	37
Obrázek 25: Grafické znázornění navázání CB7 a $\beta$ -CD na molekulu hosta. <sup>67</sup> .....	38
Obrázek 26: Tritopické hvězdicové ligandy na bázi 1,3,5-trisubstituovaného benzenu. ....	38
Obrázek 27: Homotritopický hvězdicový ligand na bázi trifenylaminu. ....	39
Obrázek 28: Publikovaná struktura (vlevo), uvažovaný ligand (vpravo.) .....	48
Obrázek 29: Návrh syntetické cesty vedoucí k uvažovanému ligandu. ....	49

<i>Obrázek 30: Radikálová bromace 1-adamantyl(methylfenyl)methanonu.</i>	49
<i>Obrázek 31: Chromatogram surového produktu po radikálové bromaci ketonu 1.</i>	50
<i>Obrázek 32: <sup>1</sup>H NMR spektrum sloučeniny 2.</i>	51
<i>Obrázek 33: Sulfurizace sloučeniny 2.</i>	51
<i>Obrázek 34: <sup>1</sup>H NMR spektrum sloučeniny 3.</i>	52
<i>Obrázek 35: <sup>13</sup>C NMR spektrum sloučeniny 3.</i>	53
<i>Obrázek 36: Desulfurizace sloučeniny 3.</i>	53
<i>Obrázek 37: <sup>1</sup>H NMR spektrum výchozí sloučeniny 3 (modré) a produktu 4 její reakce s Ra-Ni (červené).</i>	54
<i>Obrázek 38: Desulfurizace sloučeniny 3</i>	55
<i>Obrázek 39: <sup>1</sup>H NMR spektrum výchozí sloučeniny 3 (modré) a produktu její reakce s NiCl<sub>2</sub> a NaBH<sub>4</sub> (červené).</i>	55
<i>Obrázek 40: Příprava Grignardova činidla.</i>	56
<i>Obrázek 41: <sup>1</sup>H NMR spektrum výchozího 4-bromtoluenu.</i>	58
<i>Obrázek 42: Obecné schéma Friedelovy-Craftsovy acylace adamantan-1-karbonylchloridu.</i>	59
<i>Obrázek 43: <sup>1</sup>H NMR spektrum směsi sloučenin 6a a 6b.</i>	62
<i>Obrázek 44: <sup>13</sup>C NMR spektrum sloučeniny 6a.</i>	63
<i>Obrázek 45: Chromatogram produktů po Friedelově-Craftsově acylaci.</i>	63
<i>Obrázek 46: Syntéza 1-adamantyl(methylfenyl)methanonu.</i>	64
<i>Obrázek 47: GC-MS cross-couplingové reakce sloučeniny 5 s 4-methylfenylmagnesiumbromidem.</i>	65

**SEZNAM TABULEK**

Tabulka 1: Vazebné energie různých typů vodíkových vazeb. <sup>17,18</sup> .....	18
Tabulka 2: Souhrnná tabulka typů nekovalentních interakcí a jejich vazebné síly. ....	20
Tabulka 3: Vybrané fyzikální vlastnosti cyklodextrinů a cucurbit[ <i>n</i> ]urilů. <sup>52,62</sup> .....	31
Tabulka 4: Souhrnná tabulka pokusů o Friedelovu-Craftsovu acylaci adamantan-1-karbonylchloridu. ....	61

