

STŘEDOŠKOLSKÁ ODBORNÁ ČINNOST

Obor č. 3: Chemie

Příprava nových ligandů na bázi adamantanu a studium jejich supramolekulárního chování vůči β -cyklodextrinu a cucurbit[7]urilu

**Josef Tomeček
Zlínský kraj**

Slavičín, 2017

STŘEDOŠKOLSKÁ ODBORNÁ ČINNOST

Obor č. 3: Chemie

Příprava nových ligandů na bázi adamantanu a studium jejich supramolekulárního chování vůči β -cyklodextrinu a cucurbit[7]urilu

Preparation of new adamantane-based ligands and study of their supramolecular behaviour towards β -cyclodextrin and cucurbit[7]uril

Autor: Josef Tomeček

Škola: Gymnázium Jana Pivečky a SOŠ Slavičín

Školní 822, 763 21, Slavičín

Kraj: Zlínský kraj

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

Slavičín, 2017

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem svou práci SOČ vypracoval samostatně a použil jsem pouze prameny a literaturu uvedené v seznamu bibliografických záznamů.

Prohlašuji, že tištěná verze a elektronická verze soutěžní práce SOČ jsou shodné.

Nemám závažný důvod proti zpřístupnění této práce v souladu se zákonem č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon) v platném znění.

Ve Slavičíně dne 9. 4. 2017

Poděkování

Na prvním místě bych chtěl velmi poděkovat svému vedoucímu Mgr. Robertu Víchovi, Ph.D., za trpělivost, cenné rady, připomínky a čas, který mi věnoval. Také děkuji za pomoc při analýze dat a zprostředkování měření NMR.

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

Přírodovědecké fakultě MU v Brně děkuji za umožnění měření NMR. Z této fakulty děkuji Mgr. Lukáši Majerovi, Ph.D., za technickou pomoc při měření NMR spekter a doc. Mgr. Marku Nečasovi, Ph.D., za provedení monokrystalové RTG difrakční analýzy.

Z Centra polymerních systémů UTB děkuji Mgr. Janu Víchovi, Ph.D., za optimalizaci modelů komplexů a výpočet komplexačních energií.

Dále bych chtěl poděkovat kolektivu laboratoře 409 za skvělou atmosféru a pomoc v laboratoři.

V neposlední řadě také děkuji Nadaci Jana Pivečky ve Slavičíně za finanční příspěvek pokrývající náklady spojené s dojížděním a stravováním v menze.

Anotace

Tato práce se zabývá přípravou dvou nových ligandů odvozených od adamantanu pro supramolekulární komplexy s β -cyklodextrinem (β -CD) a cucurbit[7]urilem (CB7). Připravené ligandy nesou kladně nabitou 1-methylimidazoliovou skupinu, která je spojena s adamantanovým skeletem prostřednictvím benzenového jádra, přičemž byly připraveny regioisomery *meta* a *para*. Hlavním motivem pro tuto strukturní obměnu byla snaha o vytvoření vazebného motivu pro CB7 s hodnotou asociační konstanty ležící mezi hodnotami pro velmi pevně vázaný 1-(1-adamantylmethyl)-3-methylimidazolium jodid ($K_a \sim 10^{12} \text{ M}^{-1}$) a ligandy s dlouhým spojovacím motivem mezi imidazolem a adamantanem ($K_a \sim 10^8 \text{ M}^{-1}$). Supramolekulární chování obou připravených látek bylo studováno pomocí nukleární magnetické rezonance, isotermální titrační kalorimetrie, hmotnostní spektrometrie a výpočetních metod. Pomocí těchto metod byly určeny stechiometrie, asociační konstanty, termodynamické vlastnosti a chování příslušných komplexů v plynné fázi. Geometrie komplexů s cucurbit[7]urilem byly optimalizovány na úrovni DFT (*density functional method*) a byly vypočítány energie spojené se vznikem komplexů. Naměřené hodnoty K_a nově připravených ligandů s CB7 $2,28 \cdot 10^{10} \text{ M}^{-1}$ pro *meta* a $2,65 \cdot 10^{10} \text{ M}^{-1}$ pro *para* splňují původní očekávání a tyto struktury tak vhodně doplňují portfolio vazebných motivů využitelných při konstrukci složitých vícevazebných ligandů. Navíc bylo zjištěno, že nový *para*-ligand tvoří s β -CD pravděpodobně nejstabilnější dosud známý komplex. Pozorovaná asociační konstanta vůči β -CD s *para* je $2,61 \cdot 10^6 \text{ M}^{-1}$, respektive $4,05 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1}$ pro *meta*. Pro srovnání, typické hodnoty asociační konstanty pro deriváty adamantanu se pohybují v rozmezí 10^3 – 10^4 M^{-1} .

Klíčová slova

cucurbit[n]uril; cyklodextrin; adamantan; hostitel–host; supramolekulární chemie

Annotation

This work is dealing with preparation of two new adamantane-based ligands which are able to form supramolecular complexes with β -cyclodextrin (β -CD) or cucurbit[7]uril (CB7). The new ligands bear positively charged 1-methylimidazolium moiety which is linked with adamantane skeleton by benzene ring. Two regioisomers, i.e. *meta* and *para*, were prepared. The main idea of this design was an effort to create new binding motifs that have values of association constants between the very strongly bound 1-(1-adamantylmethyl)-3-methylimidazolium iodide ($K_a \sim 10^{12} \text{ M}^{-1}$) and ligands with long linkers between imidazole and adamantane ($K_a \sim 10^8 \text{ M}^{-1}$). Supramolecular behaviour of the both prepared ligands was studied using nuclear magnetic resonance, isothermal titration calorimetry, mass spectroscopy and computational methods. Those methods brought insight into stoichiometry, association constants, thermodynamic parameters and behaviour of these complexes in the gas phase. In addition, the geometries complexes with CB7 were optimized at DFT (density functional method) level of theory and energy changes associated with the complex formation were computed. Determined values of association constants for CB7 $2,28 \cdot 10^{10} \text{ M}^{-1}$ for *meta* and $2,65 \cdot 10^{10} \text{ M}^{-1}$ for *para* met the initial expectations and these structures enrich the portfolio of binding motifs suitable for construction of complex ligands with multiple binding sites. What is more, it seems that the new *para*-ligand forms probably the most stable complex with β -cyclodextrin ever reported. The observed association constants with β -CD are $2,63 \cdot 10^6 \text{ M}^{-1}$ for *para* and $4,05 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1}$ for *meta*. For comparison, typical values of association constants for adamantane derivates are 10^3 – 10^4 M^{-1} .

Keywords

cucurbit[n]uril; cyclodextrin; adamantane; host–guest; supramolecular chemistry

Obsah

1	Úvod.....	9
2	Teoretická část	11
2.1	Supramolekulární chemie.....	11
2.2	Interakce v supramolekulární chemii	11
2.3	Studium inkluzních komplexů	13
2.3.1	Isotermální titrační kalorimetrie (ITC)	13
2.3.2	Nukleární magnetická rezonance (NMR)	14
2.4	Hostitel@host koncept a příklady makrocyclických akceptorů	16
2.5	Cyklodextriny.....	17
2.5.1	Základní informace	17
2.5.2	Inkluzní komplexy	18
2.5.3	Využití	18
2.6	Cucurbit[n]urily.....	20
2.6.1	Základní informace	20
2.6.2	Inkluzní komplexy	21
2.6.3	Potenciální využití	24
2.7	Srovnání cyklodextrinů a cucurbiturilů.....	26
2.8	Adamantan	27
2.8.1	Reaktivita	28
2.8.2	Výskyt.....	29
2.8.3	Využití	29
3	Praktická část	31
3.1	Metodika	31
3.2	Příprava 3-methylfenylmagnesium bromidu.....	32
3.3	Příprava 1-(3/4-methylfenyl)adamantanu	32
3.3.1	Cross-coupling s 3-methylfenylmagnesium bromidem.....	32
3.3.2	Katalýza AlCl ₃	33
3.3.3	Katalýza InCl ₃	33
3.4	Příprava 1-[3/4-(bromomethyl)fenyl]adamantanu	34
3.5	Příprava 1-[3/4-(1-adamantyl)benzyl]imidazolu	34
3.6	Příprava 1-[3-(1-adamantyl)benzyl]-3-methylimidazium jodidu a 1-[4-(1-adamantyl)benzyl]-3-methylimidazium jodidu.....	35

4	Výsledky a diskuze	37
4.1	Úvod.....	37
4.2	Syntéza ligandů	38
4.2.1	Příprava 1-(3/4-methylfenyl)adamantanu.....	38
4.2.2	Příprava 1-[3/4-(bromomethyl)fenyl]adamantanů.....	41
4.2.3	Příprava 1-[3/4-(1-adamantyl)benzyl]imidazolu	43
4.2.4	Příprava 1-[3-(1-adamantyl)benzyl]-3-methylimidazium jodidu a 1-[4-(1-adamantyl)benzyl]-3-methylimidazium jodidu.....	45
4.3	Supramolekulární chování připravených ligandů	46
4.3.1	Nukleární magnetická rezonance.....	46
4.3.2	Isotermální titrační kalorimetrie	49
4.3.3	Hmotnostní spektroskopie s ionizací elektrosprejem	50
4.3.4	Teoretické modely komplexů s CB7	52
5	Závěr	54
6	Použitá literatura	55
7	Seznam zkratk	61
8	Seznam obrázků, tabulek a schémat	62
9	Seznam příloh	65

1 ÚVOD

Supramolekulární chemie spojuje metody a poznatky několika klasických chemických oblastí a zabývá se nadmolekulárními uspořádáními. Zatímco v klasické chemii jsou významné kovalentní vazby, v supramolekulární chemii hrají klíčovou roli slabé, nekovalentní interakce. Ty mají nezastupitelné místo v biologických systémech, stačí zmínit interakce mezi substrátem a enzymem nebo strukturu proteinů či DNA. Není tedy divu, že biologické systémy jsou častou inspirací pro supramolekulární chemiky. Z oblasti enzymů, stojí za zmínku teorie zámku a klíče, kdy enzym (zámek) je svým vazebným místem komplementární jak tvarem, tak velikostí vazebného místa pro substrát (klíč). Zde lze vidět paralelu na běžný koncept v supramolekulární chemii, `hostitel@host`.

Jako `hostitel@host` komplexy označujeme komplexy složené z alespoň dvou nekovalentně držených molekul. Hostitelskými molekulami jsou často makrocyclické sloučeniny, které mají hydrofobní dutinu. Právě tato dutina poskytuje jedinečné mikroprostředí hostujícím molekulám (označované také jako ligandy) a značně ovlivňuje jejich vlastnosti. Mezi tyto sloučeniny patří například cyklodextriny a o něco novější cucurbiturily. Prvně zmíněné cyklodextriny již našly řadu uplatnění, například v potravinářství a farmacii. Na druhou stranu, cucurbiturily zatím na uvedení do průmyslové oblasti čekají, ale i přesto už byla nalezena řada možných aplikací, za zmínku stojí příprava nových materiálů, polymerů, zapouzdření léčiv a s tím spojený jejich cílený transport, příprava senzorů nebo molekulových reaktorů.

Nejčastěji používanými cyklodextriny a cucurbiturily jsou jejich sedmičlenné homology, jelikož velikost jejich dutiny je optimální pro velké množství ligandů. Stabilita těchto komplexů je vyjádřena asociační konstantou a pro optimální ligandy tvoří cyklodextrin středně stabilní agregáty s velikostí konstanty 10^3 – 10^4 M^{-1} . Komplexy s cucurbiturily jsou, nejen co se týče stability, značně rozmanitější, lze u nich získat ultrastabilní komplexy o asociační konstantě až 10^{17} M^{-1} . To je dokonce pevnější uspořádání, uvažujeme-li pouze nekovalentní interakce než lze najít v přírodě. Sedmičlenný cucurbituril tvoří extrémně pevné komplexy s deriváty klecových uhlovodíků, bicyklo[2.2.2]oktanu, adamantanu a diamantanu, nebo také ferrocenu, na něž jsou navázané kladně nabitě skupiny. Pro tyto komplexy činí hodnoty asociační konstanty 10^{12} – 10^{18} M^{-1} .

Umístíme-li kladně nabitou skupinu dál od uhlovodíkové klece, dosáhneme o pár řádů nižší asociační konstanty pro cucurbituril při zachování typické konstanty pro cyklodextriny. Takovéto ligandy jsou zajímavými modely pro potenciální použití jako vazebných motivů. Ligandy, jejichž asociační konstanty nejsou příliš vysoké, je možné reversibilně vázat a vytěsňovat z vhodných makrocyklů. Proto lze tyto vazebné motivy použít jako terminální vazebná místa složitějších molekul, které budou vykazovat určité vlastnosti, plnit určité funkce (například uvolnění bioaktivní látky), vyvolané navázáním/odvázáním makrocyklů.

Tato práce se zabývá přípravou dvou nových adamantanových ligandů, v jejichž struktuře je na adamantanový skelet navázané přes fenylmethylenový můstek navázané kladně nabitě

1-methylimidazolium a studiem jejich supramolekulárního chování s β -cyklodextriny a cucurbit[7]urily.

Teoretickou část práce lze rozdělit na supramolekulární, ta se zabývá interakcemi v supramolekulární chemii, metodami studia supramolekulárních komplexů a popisem cyklodextrinů a cucurbiturilů, a molekulární část, která se stručně zabývá chemií adamantanu. V praktické části jsou uvedeny syntetické postupy vedoucí k požadovaným ligandům a charakteristiky připravených látek. V diskuzní části s výsledky jsou uvedeny výsledky a poznámky k postupům, jež vedly k produktům, a hlavně je zde popsáno supramolekulární chování nových ligandů pomocí technik nukleární magnetické rezonance, isothermální titrační kalorimetrie, hmotnostní spektrometrie a také výpočetních metod.

2 TEORETICKÁ ČÁST

2.1 Supramolekulární chemie

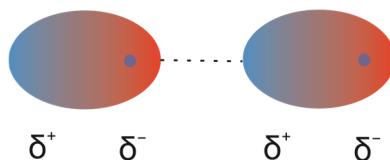
„Molekulární chemie, chemie kovalentní vazby, souvisí s odhalováním a ovládáním pravidel, která řídí struktury, vlastnosti a transformace molekulárních látek.

Supramolekulární chemii lze definovat jako *chemii nad molekulou*, nesoucí organizované entity vyšší komplexity, které vznikají asociací dvou a více chemických species držených dohromady intermolekulárními silami. Její rozvoj vyžaduje použití všech možností molekulární chemie kombinované s vhodnou manipulací nekovalentních interakcí za účelem tvorby supramolekulárních entit, supramolekul mají rýsy odvozené od těchto molekul samotných. Lze říci, že supramolekuly jsou molekulám a intermolekulární vazbě to, co jsou molekuly atomům a kovalentní vazbě.“ Toto napsal o supramolekulární chemii Jean Marie Lehn, který společně s Donaldem J. Cramem a Charlesem J. Pedersonem, obdržel v roce 1987 Nobelovu cenu za chemii za objev makrocyclů vykazující velkou specifitu k molekulám a iontům. [1]

V supramolekulární chemii hrají nezastupitelnou roli nekovalentní, reversibilní interakce. Přestože jsou slabé, jejich účinek se zpravidla sčítá a jsou zodpovědné i za prostorové uspořádání proteinů či DNA. Mezi tyto interakce patří vodíkové či halogenové vazby, elektrostatické interakce, π - π interakce a hydrofobní efekt. [2]

2.2 Interakce v supramolekulární chemii

Van der Waalovy síly souhrnně označují atraktivní intermolekulární interakce působící na větší vzdálenost. [3] Patří mezi ně interakce dipól–dipól, dipól–indukovaný dipól a indukovaný dipól–indukovaný dipól. Tyto poslední jmenované nejslabší síly se nazývají disperzní nebo také Londonovy interakce a nevyžadují přítomnost žádné permanentní polární struktury, a proto vždy přitažlivě působí mezi jakýmkoliv atomy či molekulami. [4] Podstatou je fluktuace elektronových hustot v atomových či molekulových orbitalech a tím vznik dočasněho parciálního kladného a záporného náboje, který generuje dočasný dipólový moment u další molekuly či atomu. Schematicky je tento jev znázorněn na Obrázku 1. Tyto interakce jsou vždy energeticky výhodné, protože indukované dipóly jsou orientované podle svého okolí.



Obrázek 1 Znázornění interakce indukovaný dipól-indukovaný dipól

Pokud mají molekuly permanentní dipól, tak nemusí být vždy orientovány výhodně. [4] Výsledkem pak zpravidla je o hodně menší vliv těchto interakcí ve srovnání s disperzními silami. Všechny tři zmíněné typy interakcí jsou uvedeny na Schématu 1.

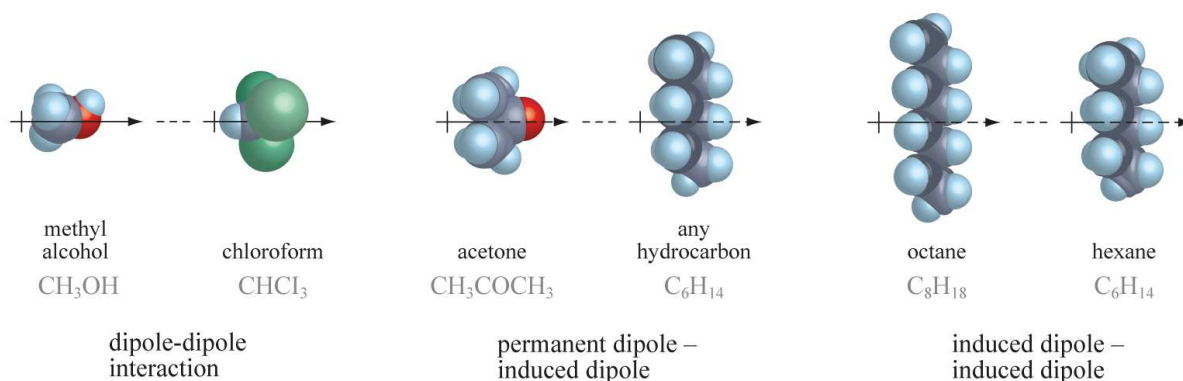


Schéma 1 Příklady van der Waalsových interakcí [3]

Míru disperzních interakcí silně ovlivňuje velikost indukovaného dipólu, ten je závislý na polarizovatelnosti. [4] Pokud jsou elektrony drženy pevně u jádra (hodně elektronů v malém prostoru), polarizovatelnost je nízká, typickým příkladem jsou sloučeniny fluoru, například SF_6 je plynný za pokojové teploty. Naproti tomu například jod je za pokojové teploty pevný (velké molekuly s relativně málo elektrony). Disperzní síly jsou také zodpovědné za držení molekul v kondenzované fázi při nízké teplotě.

Mezi další faktory podporující vznik supramolekulárních komplexů neodmyslitelně patří **hydrofobní efekt** (někdy nepřesně označovaný jako hydrofobní interakce). Z makroskopického hlediska jde o tendenci nepolárních látek minimalizovat kontakt s vodou, a to tvorbou samostatné fáze, nebo tvorbou agregátů. Voda totiž není dobrým rozpouštědlem pro nepolární látky a obráceně. [5] Toto chování lze pozorovat i na molekulární úrovni, například při vzniku micel. Jiný příklad je na Schématu 2. Nepolární látku znázorňuje modrý rotační elipsoid) a makrocyklus (v tomto případě ze vnějšku polární, avšak zevnitř hydrofobní) je vybarven oranžově. Obě molekuly jsou solvatovány molekulami vody (zelené kuličky). Při vzniku komplexu dochází k uvolnění vysoce energetických molekul vody z dutiny makrocyklu a desolvataci povrchu nepolární molekuly. Dochází tedy ke snížení repulsivních interakcí, což vede ke stabilizaci komplexu. [6] Molekuly uvnitř kavity jsou považovány za vysoce energetické proto, že jsou v nuceném kontaktu s hydrofobními stěnami kavity a jejich uvolnění je entropicky výhodné.

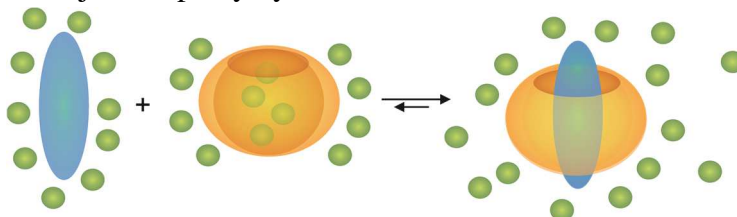
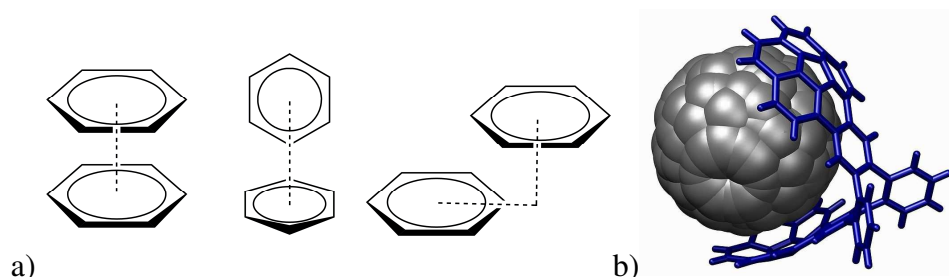


Schéma 2 Znázornění hydrofobního efektu u makrocyklu s nepolární kavitou

Vodíkové můstky patří mezi nejvýznamnější a také nejsilnější nekovalentní interakce. Vznikají mezi atomem vodíku vázaného na elektronegativní atom a atomem s volným elektronovým párem. [4] Lze díky nim vysvětlit vysoký bod var vody v porovnání s ostatními analogy 16. skupiny a podílejí se také zásadním způsobem struktury DNA, kde poutají komplementární řetězce k sobě prostřednictvím dvou vodíkových vazeb u páru adenin–thymin a tří vazeb u páru cytosin–guanin.

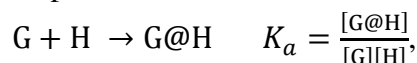
Patrové interakce či **π - π interakce** jsou atraktivní, nekovalentní síly mezi aromatickými molekulami. [7] Například molekuly benzenu v plynné fázi tvoří dimer ve tvaru T, jak lze vidět na Obrázku 2, který zachycuje i další možné typy patrových interakcí. Mají významný podíl na struktuře DNA a RNA, dokonce větší než vodíkové můstky mezi nukleovými bázemi. V supramolekulární chemii je zajímavým příkladem molekulová pinzeta, tvořící komplex například s fullerenem.



Obrázek 2 a) Sendvičové, T-shape a paralelní odsunuté uspořádání interakcí π - π b) Molekulová pinzeta s fullerenem C_{60} [7]

2.3 Studium inkluzních komplexů

Mezi klíčové vlastnosti, které nás zajímají u supramolekulárních uspořádání patří stechiometrie, geometrie (tedy vzájemná orientace hosta a hostitele v komplexu) a stabilita komplexů reprezentovaná asociační konstantou K_a . [8] Jedná se v podstatě o rovnovážnou konstantu, která je pro případ komplexu se stechiometrií 1 : 1 vyjádřena následující rovnicí:



Při hledání odpovědí na výše uvedené otázky se často kromě jiných metod používají rentgenová difrakční analýza (geometrie komplexu), hmotnostní spektrometrie (stechiometrie komplexu), nukleární magnetická rezonance (geometrie, stechiometrie i stabilita komplexu), isotermální titrační kalorimetrie (stechiometrie a stabilita komplexu) či spektroskopie v ultrafialové a viditelné oblasti (stechiometrie a stabilita komplexu).

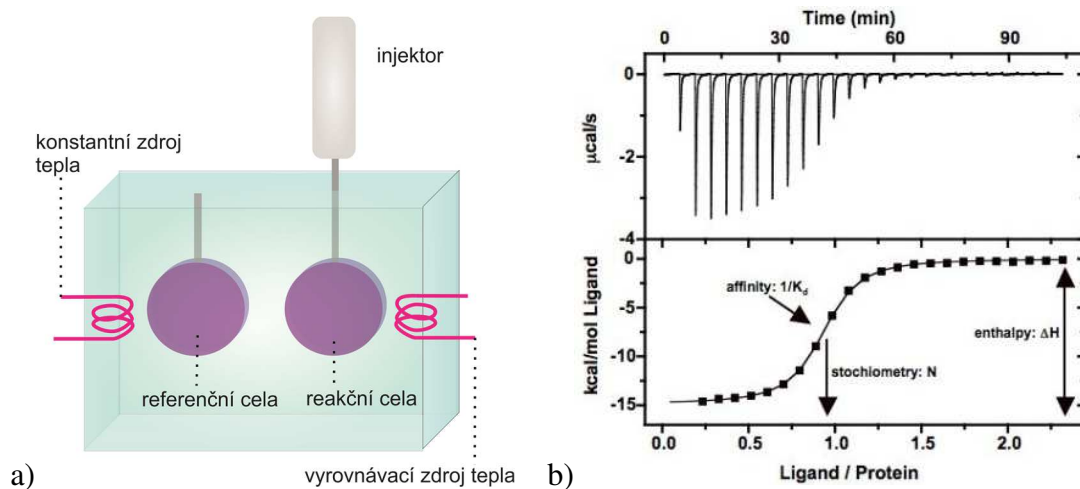
2.3.1 Isotermální titrační kalorimetrie (ITC)

ITC je fyzikální metoda, kterou lze měřit teplo uvolněné/spotřebované při postupné interakci zkoumaných látek. [8] Analýzou získaných dat lze získat hodnotu asociační konstanty, změnu Gibbsovy energie ΔG° a změnu entalpie ΔH° a entropie ΔS° odpovídající vzniku komplexu, tyto veličiny jsou ve vztahu vyjádřeném následující rovnicí:

$$\Delta G^\circ = -RT \ln K_a = \Delta H^\circ - T\Delta S^\circ$$

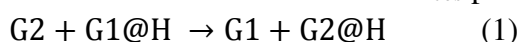
Na Obrázku 3a je naznačena konstrukce kalorimetru. V adiabaticky izolovaném plášti jsou umístěny dvě elektricky vyhřívané cely, jedna referenční s čistým rozpouštědlem, udržovaná při konstantní teplotě, a druhá se vzorkem. Reakční cela zaznamenává tepelné změny během přidávání druhé interagující látky injektorem a udržuje konstantní teplotu směsi. [8] Tepelné změny lze vynést do grafu a použitím matematického modelu vygenerovat titrační křivku s následujícími parametry, viz Obrázek 3b. Vzdálenost plat sigmoidální křivky odpovídá

reakční enthalpii, poloha inflexního bodu stechiometrii komplexu a směrnice tečny titrační křivky v inflexním bodě K_a .

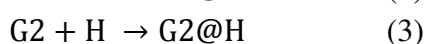


Obrázek 3 a) Konstrukce kalorimetru b) naměřená závislost uvolněného tepla na čase (nahore) a titrační křivka, kde je označen inflexní bod odpovídající stechiometrii, směrnice tečny křivky (na obrázku jako „affinity“, $K_a=1/K_d$) a změna enthalpie odpovídající tvorbě komplexu [9]

Pomocí ITC lze stanovit K_a s velkou přesností do hodnot 10^6 M^{-1} . Při vyšších hodnotách už experiment poskytuje příliš strmou sigmoidální křivku nevhodnou pro přesné určení směrnice odpovídající konstantě. [8] To lze vyřešit tak, že budeme titrovat v přítomnosti kompetitoru (G1) a tím určíme asociační konstantu K_{obs} pro reakci (1).



Z předem určené K_{a1} pro samotný kompetitor, odpovídající reakci (2), lze dopočítat K_{a2} pro samotný ligand G2 – reakce (3) podle níže uvedené rovnice (4), kde $[G1]_0$ odpovídá počáteční koncentraci kompetitoru [10].



$$K_{a2} = [G1]_0 K_{a1} K_{exp} \quad (4)$$

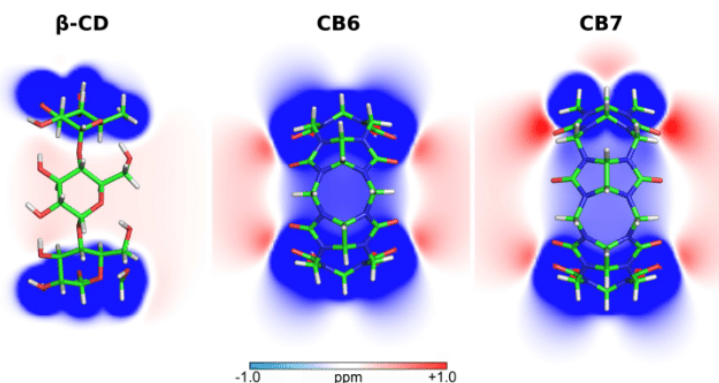
Je-li asociační konstanta extrémně vysoká, je nutné provádět kompetitivní titrační experimenty ve více krocích, optimálně tak, aby se afinity jednotlivých soutěžících molekul lišily přibližně o tři řády. [11]

2.3.2 Nukleární magnetická rezonance (NMR)

NMR hraje obrovskou roli při studiu supramolekulárních komplexů. Je to jediná metoda, kterou můžeme určit stechiometrii, K_a i vzájemné geometrické uspořádání ligandu a makrocyclu.

Ve spektrech lze pozorovat stínění, nebo odstínění NMR aktivních jader jak ligandu, tak makrocyclu. [12] Tyto teoreticky vypočítané posuny ^1H jsou znázorněny pro β -CD, CB6 a CB7 na Obrázku 4. Například je-li část ligandu uvnitř kavity cucurbiturilu, tak dochází k zastínění příslušných atomů vodíku, takže signály se posunou k nižším hodnotám ppm.

Atomy v blízkosti portálových karbonylů jsou naopak odstíněny, což se projevuje opačným posunem. Cyklodextriny naopak atomy umístěnými v kavitě odstiňují.

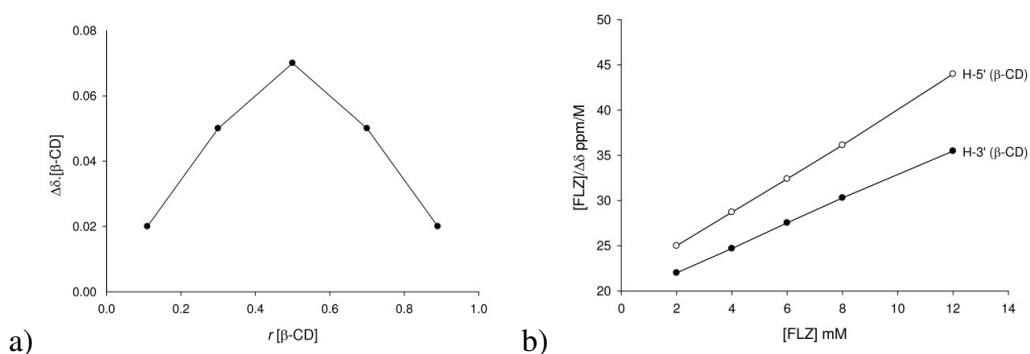


Obrázek 4 Vypočítané chemické posuny ligandů, které jsou komplexovány β -CD, CB6 a CB7 [12]

Důležitým výchozím bodem při používání NMR ke studiu komplexačních procesů je zjištění, zda komplexace probíhá (ve srovnání s rychlostí spektrometru) v rychlém, nebo pomalém módu. V případě pomalé výměny lze například vidět v ^1H NMR spektru signály jak samotného, tak zapouzdřeného ligandu. Toto chování je obvyklé pro cucurbit[n]urily. [12]

Pro cyklodextriny je naopak běžná rychlá výměna. Signály vázaného a nevázaného ligandu se „zprůměrují“. Ve spektrech pak během postupných přidávků titračního činidla pozorujeme posun signálů z pozic odpovídajících ligandu k pozicím signálů ligandu vázaného v komplexu. Stechiometrii těchto komplexů lze určit metodou kontinuálních variací, tzv. Job's plotu. [13] Při využití tohoto přístupu se připraví série roztoků, které se liší molárním zlomkem makrocycly, ale součet koncentrací makrocycly a ligandu je v každém vzorku stejný. Do grafu se následně vynese závislost rozdílu chemických posunů $\Delta\delta$

$(\Delta\delta_{\text{komplex}} - \Delta\delta_{\text{ligand}})$ vynásobená molárním zlomkem (ligandu, nebo makrocycly) x na molárním zlomku x (ligandu, nebo makrocycly). Maximum v tomto grafu odpovídá stechiometrii daného komplexu. Příklad Job's plotu je na Obrázku 5a:



Obrázek 5 a) Jobova metoda zachycující komplex se stechiometrií 1 : 1 (maximum se nachází v bodě $x=0,5$) [13] b) Scottova metoda, daný komplex vykazuje K_a $68,7 \text{ M}^{-1}$ [13]

Vyukazuje-li systém pomalou výměnu, asociační konstanty lze jednoduše ze spekter porovnáním integrálních intenzit komplexu a volného ligandu a hostitele. V případě vysokých K_a lze opět využít kompetitorů s tím rozdílem, že $K_{\text{obs}} = K_{a2}/K_{a1}$. [14] Při těchto experimentech jsou kompetitor i zkoumaná látka v nadbytku oproti makrocycly. U rychlé výměny je výpočet

K_a složitější a vychází ze závislosti změny chemického posunu na koncentraci titračního činidla. [13] Využívá se Scottovy metodu, jež vychází z následující rovnice:

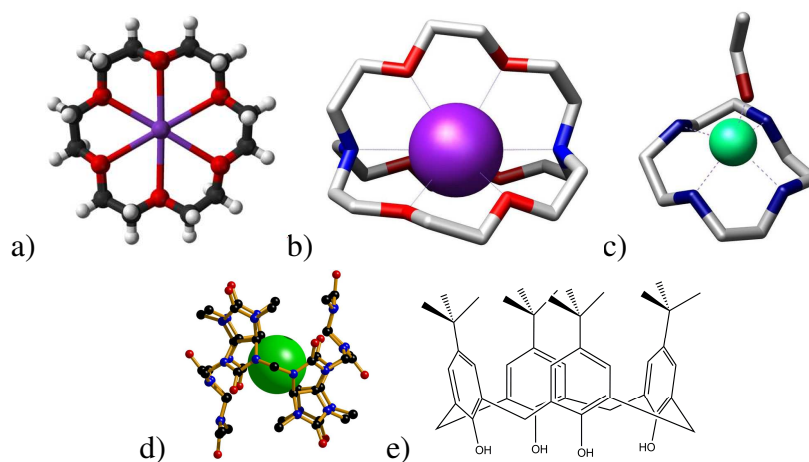
$$\frac{[\text{ligand}]}{\Delta\delta_{obs}} = \frac{[\text{ligand}]}{\Delta\delta_{max}} + \frac{\Delta\delta_{max}}{K_a}$$

kde [ligand] odpovídá molární koncentraci ligandu, $\Delta\delta_{obs}$ naměřenému rozdílu chemických posunů a $\Delta\delta_{max}$ maximálnímu rozdílu chemických posunů mezi volným ligandem a zcela komplexovaným ligandem. $1/\Delta\delta_{max}$ odpovídá směrnici křivky a průsečík s osou x vyjadřuje $\Delta\delta_{max}/K_a$. [13] Ukázka grafu, který dokresluje tuto metodu je na Obrázku 5b.

Prostorová uspořádání nám umožňují zkoumat dvoudimenzionální metody NMR založené na relaxaci jader přenosem magnetizace přes prostor (Overhauserův efekt). [15] Využívají se v ní metody ROESY a NOESY, přičemž častěji je užívaná ROESY, jelikož je vhodnější pro systémy s molekulovou hmotností kolem tisíce daltonů. Tyto metody zobrazují interakce atomů vodíku, které jsou navzájem fyzicky blízko do vzdálenosti přibližně 5 Å.

2.4 Hostitel@host koncept a příklady makrocyclických akceptorů

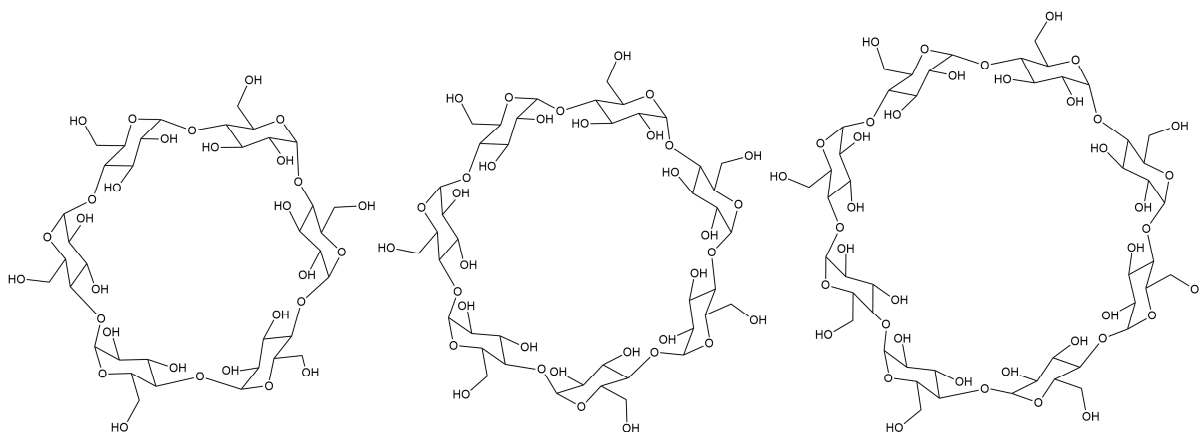
Jako *hostitel@host* (anglicky *host@guest*), neboli inkluzní komplexy označujeme uspořádání, kdy jedna molekula má kavitu (hostitel, většinou makrocyklus) a druhá (host, často označovaná jako ligand) je alespoň podstatnou částí vnořena do této kavity. [16] Tyto molekuly nejsou navzájem spojeny kovalentními vazbami a jsou drženy pouze slabými mezimolekulovými interakcemi. Mezi běžné makrocyclické sloučeniny plnící funkci hostitelů, patří například crownethery, kryptandy, cykleny, calixareny, cyklodextriny, cucurbiturily a bambusurily, struktury některých z nich jsou na Obrázku 6a–d. Cucurbiturily, crownethery, cykleny a zvláště kryptandy jsou schopny vázat s velkou afinitou kationty, na druhou stranu bambusurily silně vážou anionty. [17] [18] [19] [20] Calixareny a cyklodextriny jsou typické hostitelské molekuly pro neutrální ligandy. [21] V následujících třech podkapitolách se zaměřím na detailnější popis cyklodextrinů, cucurbiturilů a následně na jejich srovnání.



Obrázek 6 a) 18-crown-6-ether s K⁺ [17] b) [2.2.2]kryptand s K⁺ [19] c) cyklen s K⁺ a molekulou ethanolu [18] d) bambus[4]uril s Cl⁻ [20] e) *terc*-butylovaný calix[4]aren

2.5 Cyklodextriny

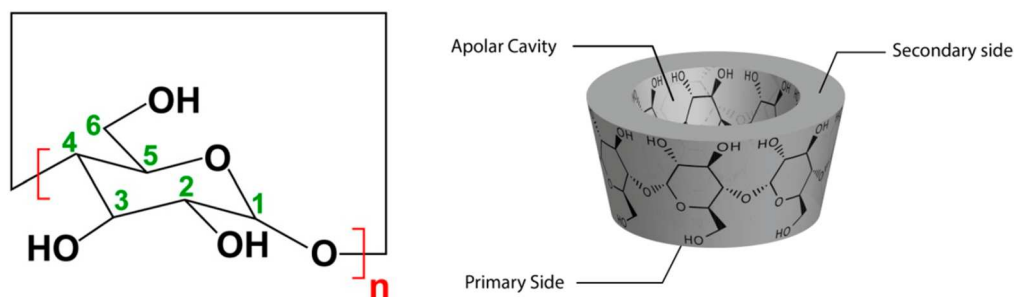
Cyklodextriny (CD) jsou makrocykly tvořené glukosovými jednotkami. Také bývají nazývány cykloamylozy či Shardingerovy dextriny. [22] Cyklodextriny poprvé zaznamenal Antoine Villiers v roce 1891 při studiu fermentace škrobu pomocí kultury *Bacillus amylobacter*. Při tomto procesu vznikají převážně lineární dextriny, od kterých se však izolované CD značně lišily, například odolností vůči kyselé hydrolyze, rozpustností ve vodě, krystalickou povahou nebo rovinou otáčení polarizovaného světla. Roku 1903 získal Shardinger dvě čisté krystalické látky, které měly podobné vlastnosti. Později izoloval organismus, *Bacillus macerans*, který produkoval tyto látky ve větším množství (25-30 %). Až o mnoho let později, v roce 1942 byla stanovena struktura α - a β -CD. Struktura osmičlenného homologu γ -CD byla potvrzena v roce 1948. Bylo zjištěno, že molekuly těchto látek jsou tvořeny 6, 7, respektive 8 glukosovými jednotkami, jak lze vidět na Obrázku 7. Jsou rovněž známy homology s 5, 9 i 10 jednotkami – označované jako pre- α -, δ - a ϵ -CD. Později byly nalezeny metody pro produkci ve velkém množství a zájem o tyto látky ještě vzrostl. Od poloviny minulého století našly řadu uplatnění jak ve výzkumu, tak v praxi.



Obrázek 7 Strukturální vzorce α -, β -, a γ -cyklodextrinu

2.5.1 Základní informace

Cyklodextriny nemají redukční účinky (díky 1→4 glysidovým vazbám a cyklické povaze nemají žádnou hemiacetalovou skupinu), jsou dobře rozpustné ve vodě a jsou odolné vůči hydrolyze. Výjimku v rozpustnosti tvoří β -CD. Nižší rozpustnost tohoto sedmičlenného zástupce lze vysvětlit stabilizací krystalické fáze díky přítomnosti několika intramolekulárních vodíkových vazeb. [22] Vstup do kavity je umožněn dvěma portály, ten užší je lemován primárními hydroxyly (C6), širší portál pak dvojnásobným počtem sekundárních hydroxylů (C2 a C3). Do dutiny směřují vodíky z C3 a C5 a etherické kyslíky tvořící glykosidovou vazbu. Číslování je uvedeno na Obrázku 8. Kavita je tedy hydrofobní, kdežto celá molekula z vnějšku je hydrofilní. Rozměry nejvýznamnějších homologů a jejich rozpustnosti jsou uvedeny v Tabulce 1. Mají n-četnou rotační osu, náleží tedy do bodové grupy C_{nv} , kde n odpovídá počtu glukosových jednotek.



Obrázek 8 Vzorec cyklodextrinu s číslováním atomů uhlíku a schématické znázornění prostorového uspořádání [23]

Cyklodextriny se připravují enzymatickou degradací škrobu pomocí enzymu cyklodextrin glycosyl transferasy (CGtransferasy) a jednotlivé oligomery lze oddělit postupným srážením, například s hexanem, fluorbenzenem a anthracenem, kdy dochází ke vzniku komplexů s α , β , respektive γ -CD. [22]

	α -CD	β -CD	γ -CD
průměr kavity [Å]	4,7–5,3	6–6,5	7,5–8,3
objem kavity [Å ³]	174	262	427
vnější průměr [Å]	14,6	15,4	17,5
výška [Å]	7,9	7,9	7,9
rozpustnost při 25 °C [g/(100 ml)]	14,5	1,85	23,2

Tabulka 1 Vybrané vlastnosti cyklodextrinů [24]

2.5.2 Inkluzní komplexy

Nejvýznamnější vlastností cyklodextrinů je jejich schopnost tvořit inkluzní komplexy. [22] Svou dutinou poskytují prostředí pro vhodně velké nepolární molekuly, nebo aspoň jejich části. Vazba v komplexu není permanentní, komplexy jsou v dynamické rovnováze. Hlavním hnací silou vzniku komplexů je hydrofobní efekt. Spolu s ním to je tvorba více vodíkových vazeb díky uvolnění molekul vody z kavity, redukce repulsivních interakcí mezi rozpouštědlem a hydrofobním ligandem, zvýšení hydrofobních interakcí mezi ligandem a kavitou CD (van der Waalsovy interakce) a v neposlední řadě také uvolnění prutů v cyklodextrinu a tím dosažení energeticky nižšího stavu.

2.5.3 Využití

V některých oblastech poskytuje enkapsulace molekul určitých látek řadu výhod a díky ní nacházejí CD a jejich deriváty mnoho aplikací. [22] Mezi tyto výhody získané komplexací patří zvýšení rozpustnosti, zvýšení stability vůči světlu a oxidaci kyslíkem, maskování nepříjemné chuti a zápachu, ochrana pigmentů. Pro tyto komplexační vlastnosti se využívají například v potravinářství, farmacii, zemědělství nebo kosmetickém průmyslu.

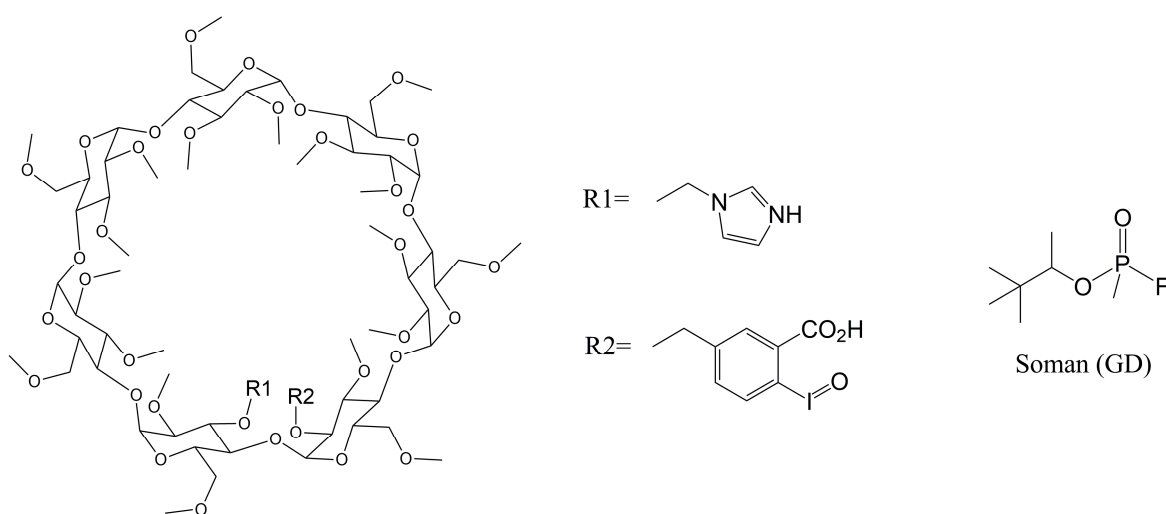
Jakožto chirální akceptory, lze využít imobilizované cyklodextriny jako stacionární fáze pro enantioselektivní chromatografie, a to jak pro vysoce účinnou kapalinovou (HPLC), plynovou (GC) a suprakritickou fluidní chromatografii (SFC). [23] Poslední zmíněná je ekologicky

šetřná, jelikož nepoužívá těkavá organická rozpouštědla a poskytuje rychlou a efektivní separaci. Na těchto chirálních fázích pak lze dělit samotné enantiomery bez nutnosti derivatizace, což výrazně šetří čas i náklady.

V potravinářství se CD využívají například ke snížení obsahu cholesterolu v mléce, mléčných produktech, másle a vejcích. CD dokážou odstranit až 80 % původního cholesterolu. [22] Používají se také jako konzervanty, například v majonézách, margarínech máslových krémech, kde zlepšují strukturu a stabilizují antioxidanty. Díky zapouzdření zodpovědných molekul v dutině cyklodextrinů je také umožněno maskování zápachu, nebo ochrana aromat během zpracování. [23]

Ve farmacii nabízí cyklodextriny, kromě zvýšení rozpustnosti a stability léčiv, zvýšení biodostupnosti, snazší transport membránami a maskování hořké chuti některých bioaktivních látek. [25] Pro tyto účely se využívají jak samotné CD, tak i jejich deriváty. Například nikotin může být aplikován osobám bojujícím se závislostí na kouření transdermálně či sublingválně (rozpuštěním pod jazykem) a to právě ve formě komplexu s β -CD. Ten je prodáván pod značkou *Nicorette*. Komplexy CD se užívají v řadě lékových formulací a lze je aplikovat perorálně, intravenózně, nosními spreji, očními kapkami a rektálně.

Kromě shora zmíněných aplikací využívajících vesměs pouze komplexační schopnosti CD, mohou jak nativní cyklodextriny, tak zejména jejich deriváty vykazovat, někdy i specifickou, katalytickou aktivitu. Jako příklad z poslední doby může sloužit první funkčně disubstituovaný permethylovaný β -CD, jež nese na jedné jednotce navázaný imidazol a na druhé jodosobenzoát. Struktura je znázorněná na Obrázku 9. [26] Tento derivát CD je schopný imitovat funkci enzymů a výrazně urychlovat hydrolýzu bojových plynů. Autoři testovali schopnost připraveného modifikovaného CD rozkládat Soman, což je velmi nebezpečný nervový jed, působící jako inhibitor acetylcholin esterázy. Doposud nebyly známy možnosti dekontaminace sliznic a zranění za fyziologických podmínek.



Obrázek 9 Difunkcionalizovaný β -CD jako umělý enzym a struktura Somanu (GD)

2.6 Cucurbit[n]urily

Cucurbiturily (CB), získané jako produkty kondenzace glykolurilu a formaldehydu v silně kyselém prostředí (viz Schéma 3), připravil jako první Eberhard Mayer v roce 1904. [27] Tento německý chemik zjistil, že připravený produkt rozpustný ve vodě a snadno tvoří komplexy s kationty alkalických kovů, protony a organickými barvivy. [28] Avšak až roku 1981 bylo zjištěno pomocí RTG difrakční analýzy, že se jedná o látku tvořenou šesti glykolurilovými jednotkami spojenými dvanácti methylenovými můstky. Tato struktura byla stanovena Mockem a jeho spolupracovníky, kteří ji také pojmenovali podle podobnosti s dýní (čeleď *cucurbitaceae*). Strukturní podoby CB7 jsou vyobrazeny na Obrázku 10a.

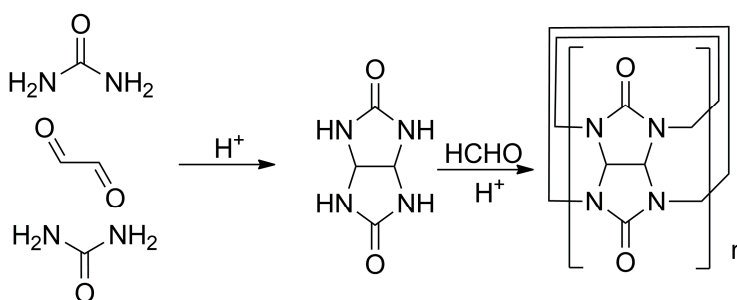
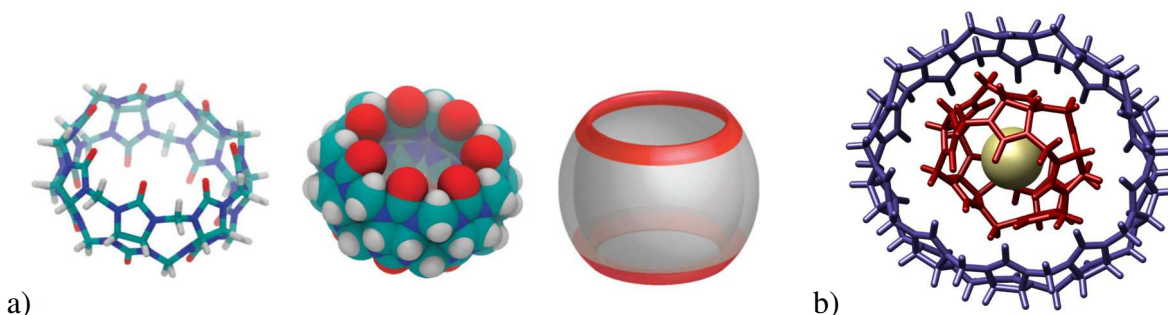


Schéma 3 Syntéza cucurbiturilů, n = 5, 6, 7, 8 a 10



Obrázek 10 a) Různá zobrazení reprezentující CB7 [6] b) Struktura Cl⁻@CB5@CB10 tvořící „molekulární gyroskop“ (určeno pomocí RTG difrakce) [29]

Později byly připraveny další homology tvořené pěti, sedmi, osmi, desíti i více glykolurilovými jednotkami (zkráceně CB[n] či CB_n), které vznikají společně s CB6. CB10 byl získán jako komplex, v jehož dutině byl inkludovaný CB5, viz Obrázek 10b. [29] Ukázalo se, že CB5 slouží jako templát při vzniku CB10. Na druhou stranu, devítičlenný homolog dosud nebyl izolován, ale bylo spočítáno, že by tvořil stabilní komplex s fullerenem C₆₀. [30] CB vznikají vždy ve směsi, kdy změnou podmínek lze ovlivnit poměr jednotlivých CB, nicméně vždy jako hlavní produkt vzniká CB6. [31] Kvůli náročné separaci a čištění jsou CB velmi drahé, přesto jsou pro své výjimečné vlastnosti, pro výzkum velmi zajímavé. [32]

2.6.1 Základní informace

Hlavním strukturním rysem cucurbiturilů jsou kromě jejich symetrické struktury (bodová grupa D_{nh}) vstupní portály lemované elektronegativními karbonylovými skupinami a velmi

rigidní kavita. [6] Do kavity nesměřují žádné vazby ani elektronové páry, nemůže se účastnit vodíkových vazeb, je tedy silně hydrofobní a vykazuje velmi nízkou polarizovatelnost. Elektrostatické potenciálové mapy na Obrázku 11 zobrazují elektronovou hustotu u portálu a v kavitě CB7.



Obrázek 11 Mapy elektrostatického potenciálu CB7 [6]

Všechny cucurbiturily mají stejnou výšku, ale liší se poloměrem portálu a dutiny, a tedy pochopitelně i objemem dutiny. Tyto údaje jsou shrnuty v Tabulce 2. Odlišují se také značně svou rozpustností ve vodě. Homology se sudým počtem jednotek jsou méně rozpustné než ty s lichým počtem glykolurilových jednotek. [28] Rozpustnost CB5 a CB7 činí 20–30 mM, kdežto u CB6 a CB8 to je méně než 0,01 mM v čisté vodě. Rozpustnost lze zvýšit přítomností kationtů, například alkalických kovů nebo okyselením roztoku. Rozdíly v rozpustnosti lze vysvětlit odlišnou krystalovou strukturou. Homology CB6 a CB8 jsou stabilizované interakcemi CB/CB, které jsou silnější v porovnání s CB/voda, zatímco CB5 a CB7 jsou amorfní a interakce CB/voda převažují nad vzájemným působením makrocyklů. Pozoruhodné je také to, že všechny CB jsou prakticky nerozpustné v organických rozpouštědlech.

	CB5	CB6	CB7	CB8	CB10
průměr portálu [Å]	2,4	3,9	5,4	6,9	9,5–10,6
průměr kavity [Å]	4,4	5,8	7,3	8,8	11,3–12,4
objem kavity [Å ³]	82	164	279	479	870
vnější poloměr [Å]	13,1	14,4	16,0	17,5	20,0
výška [Å]	9,1	9,1	9,1	9,1	9,1

Tabulka 2 Srovnání jednotlivých CB [27]

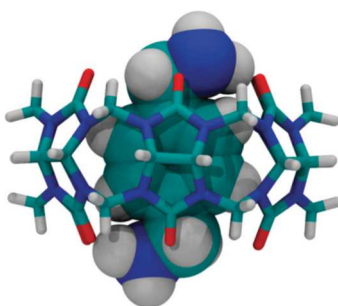
2.6.2 Inkluzní komplexy

Cucurbiturily tvoří ochotně komplexy jak díky své lipofilní kavité, tak díky svými karbonyly lemovanými portálům. Není proto překvapující, že poskytují velmi stabilní komplexy s látkami, které mají hydrofobní „jádro“ a na obou koncích nesou kladné náboje elektrostaticky interagující s negativně nabitými kyslíky portálů. [6] Ke stabilitě komplexů přispívá rovněž uvolnění vysoce energetických molekul vody z kavity. V následujících pár odstavcích se zaměřím na příklady komplexů s různými CBn, přičemž hlavní pozornost budu věnovat CB7.

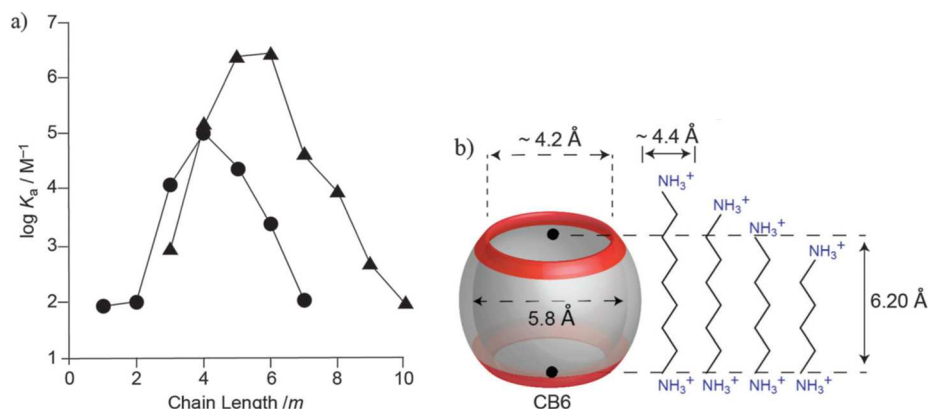
Nejmenší známý zástupce, CB5, nemá díky své malé dutině možnost inkorporovat větší molekuly. [27] K portálům se mohou vázat kationty alkalických kovů, kovů alkalických zemin, amonný kation, dvojmocné kationty jako Co²⁺, Ni²⁺, Cd²⁺, Cu²⁺ a další. [27] Je také zajímavé, že methylovaný analog (Me₁₀CB5 – místo deseti vodíků na rovině kolmé k hlavní

rotační ose CB jsou methyly), dokáže do své kavity inkorporovat některé plyny. V roztoku i pevné fázi je schopen enkapsulovat například N₂, O₂, Ar, N₂O, CO a CO₂. Jiné plyny mohou být inkorporovány pouze ve vodném roztoku. Mezi ně patří He, Ne, H₂, Kr, Xe a CH₄, přičemž Kr, Xe a CH₄ vyžadují k proniknutí přes portály zahřívání roztoku.

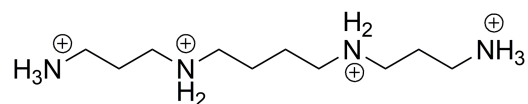
CB6 už může tvořit více komplexů, například s *p*-xylylendiamoniovým kationtem, což je první krystalograficky stanovený komplex s tímto homologem, viz Obrázek 12. [6] CB6 také dokáže tvořit komplexy s molekulami plynů, například s butanem či SF₆. Mimo jiné, tvoří komplexy s alifatickými aminy, zvláště pevné s těmi, které nesou na obou koncích kladně nabitě kvartérní amoniové skupiny. Na Obrázcích 13a a 13b je zobrazena závislost dekadického logaritmu asociační konstanty na počtu uhlíků v alifatickém řetězci. V grafu lze vidět, že nejstabilnější komplexy tvoří s α,ω -diaminy odvozenými od pentanu a hexanu. V těchto molekulách jsou kationty ve vhodné vzdálenosti pro interakce s portálovými karbonyly. CB6 tvoří také pevný komplex se sperminem (Obrázek 14), kde $\log K_a$ činí 10,73. [27]



Obrázek 12 Struktura enkapsulovaného *p*-xylylendiamonia v dutině CB7 [6]



Obrázek 13 a) Závislost $\log K_a$ na délce řetězce m , pro $H(CH_2)_mNH_3^+$ (●) a pro $^+H_3N(CH_2)_mNH_3^+$ (▲) b) Schematické zobrazení délky řetězce a výšky CB6, z čehož lze vidět, že pro $m=5, 6$ jsou kladné náboje ideálně vzdálené, tak aby interagovaly s karbonyly, což lze vidět i v grafu vlevo [6]



Obrázek 14 Protonovaná forma sperminu (s CB7 tvoří komplex s $\log K_a$ 8,68 [10])

CB7 dokáže tvořit komplexy s extrémně vysokými asociačními konstantami, dokonce vyššími než vykazuje avidin¹ vůči biotinu ($\sim 10^{15} \text{ M}^{-1}$). Tento přírodní komplex byl dlouho považována za nejstabilnější supramolekulární agregát. [10]

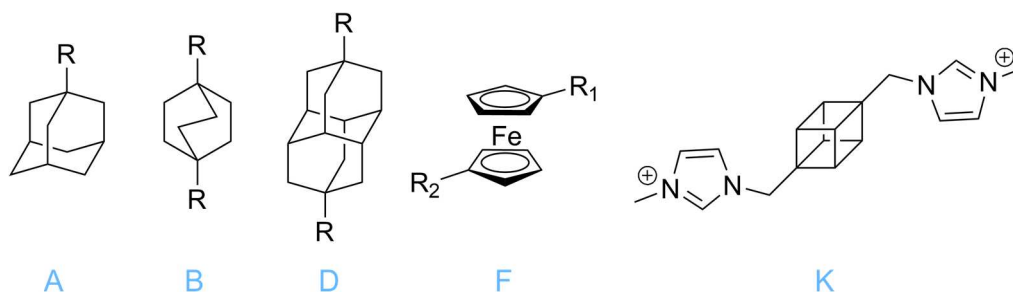
U CB7 můžeme jednotlivé příspěvky ke K_a , s ohledem pouze na hydrofobní efekt a ion–dipólové interakce, lze rozdělit na:

- odstranění vysoce-energetických molekul, až 10^8 M^{-1}
- desolvatace ligandu přispívá 10^2 – 10^4 M^{-1} v závislosti na velikosti hydrofobního povrchu
- umístění jedné či dvou, ideálně naproti sobě, trimethylamoniových skupin, 10^3 M^{-1} za každou. [6]

Tím můžeme teoreticky získat K_a s hodnotou až 10^{18} M^{-1} . Mezi ligandy, které tvoří ultra stabilní komplexy, patří látky odvozené od adamantanu [11], bicyklo[2.2.2]oktanu, ferrocenu [10] a diamantanu [14]. V Tabulce 3 jsou uvedené hodnoty K_a pro jednotlivé ligandy, jejichž struktury jsou znázorněny na Obrázku 15. Z uvedených hodnot je zřejmá závislost K_a na velikosti a tvaru ligandu, nejvyšší pro diamantan (14 atomů uhlíku) se dvěma kladnými náboji, nižší, ale i tak vysoké pro ferrocen (10 C), adamantan (10 C) a bicyklo[2.2.2]oktan (8 C). Za zmínku také stojí to, že adamantan tvoří srovnatelně stabilní komplexy, jako bicyklo[2.2.2]oktan a ferrocen nesoucí dvě kladně nabitě kvartérní amonia, přestože na něj nelze umístit dvě kladně nabitě skupiny v ose. Mezi tyto zajímavé klecové uhlovodíky můžeme zařadit nově i kuban, jehož dikationtový ligand byl nedávno připraven na Fakultě Technologické Univerzity Tomáše Bati ve Zlíně. [33] Hodnota K_a tohoto nového ligandu činí $4,89 \cdot 10^{11} \text{ M}^{-1}$ (na Obrázku 15 je jeho struktura označena jako K).

CB8, jehož dutina je $1,7\times$ větší než u CB7, dokáže tvořit inkluzní komplexy s ligandy už zmíněnými, avšak s nižšími K_a , což odpovídá tomu, že je dutina uhlovodíkovou klecí méně „zaplněná“. [27] Například pro zmíněný derivát kubanu je hodnota K_a $1,6 \cdot 10^9 \text{ M}^{-1}$ [33] a pro (1-adamanty)trimethylamonium $9,6 \cdot 10^{10} \text{ M}^{-1}$ [27]. Velmi zajímavou vlastností CB8 je tvorba ternárních agregátů se dvěma molekulami aromatických látek, které jsou v kavitě uspořádané sendvičovitě.

¹ Tetramerní protein, obsažený například ve vaječném bílku, vykazující velmi vysokou afinitu k biotinu.



Obrázek 15 Skupiny ligandů tvořící extrémně silné komplexy s CB7 a jeden derivát kubanu

	R	$\log K_a$	R	$\log K_a$	
A1	OH	10,36	B1	CH ₂ OH	9,79
A2	NH ₃ ⁺	14,23	B2	CH ₂ NH ₃ ⁺	14,30
A3	NH ₂ ⁺ (CH ₂) ₂ NH ₃ ⁺	15,7 *	B3	CH ₂ NH ₂ (CH ₂) ₃ NHMe ₂ ⁺	15,07

	R	$\log K_a$	R ₁	R ₂	$\log K_a$	
D1	NH ₃ ⁺	11,11	F1	CH ₂ OH	H	9,50
D2	NMe ₃ ⁺	15,32	F2	CH ₂ NMe ₃ ⁺	H	12,61
	NMe ₃ ⁺	17,9 *	F3	CH ₂ NMe ₃ ⁺	CH ₂ NMe ₃ ⁺	15,52

Tabulka 3 Hodnoty $\log K_a$ pro vybrané ligandy s CB7, označení odpovídají látkám z Obrázku 16, hodnoty byly měřeny pomocí ITC, převážně v přítomnosti pufrů, měření označené * byly určeny pomocí NMR v čisté D₂O

2.6.3 Potenciální využití

Přestože cucurbiturily ještě nejsou komerčně využívány, jsou intenzivně studovány a nabízí široké spektrum aplikací. Ať už se jedná o katalýzu, přípravu polymerů, použití jako stacionární fáze pro chromatografické kolony či transport léčiv. [27]

Enkapsulace molekul v dutině makrocyklu umožňuje také použití CB v katalýze. [27] Prvním popsáním příkladem je [3+2] cykloadice alkyne a azidu, viz Schéma 4. Tato reakce může být tímto způsobem urychlena až deset tisíckrát a být využita pro přípravu rotaxanových komplexů.

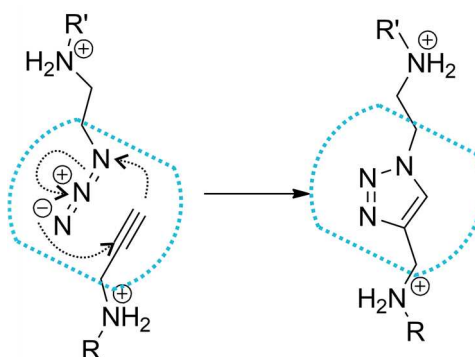


Schéma 4 Vznik 1,2,3-triazolu v dutině CB6

Selektivita fotochemických reakcí může být také zapouzdřením také dramaticky ovlivněna. Jako příklad lze uvést [2+2] cykloadici znázorněnou na Schématu 5. [27] Dalším zajímavým

příkladem může být chirální fotosenzitátor, který je schopen isomerovat *Z,Z*-cyklooktadien na chirální *E,Z*-cyklooktadien s enantiomerním přebytkem až 15,3 %! [34] Už samotná syntéza tohoto katalyzátoru využívá [3+2] dipolární cykloadici dialkynu s dvěma molekulami azidu, která je asistována CB6 v přítomnosti derivátu γ -CD. Příprava a reakce katalyzovaná tímto rotaxanovým derivátem je uvedena na Schématu 6.

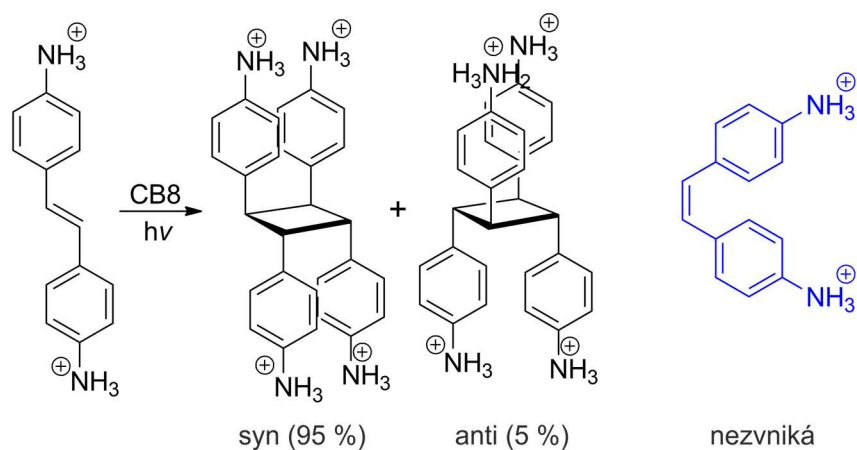


Schéma 5 Příklad ovlivnění selektivity fotochemických cykloadic, modře označený cis isomer vzniká v nepřítomnosti CB8

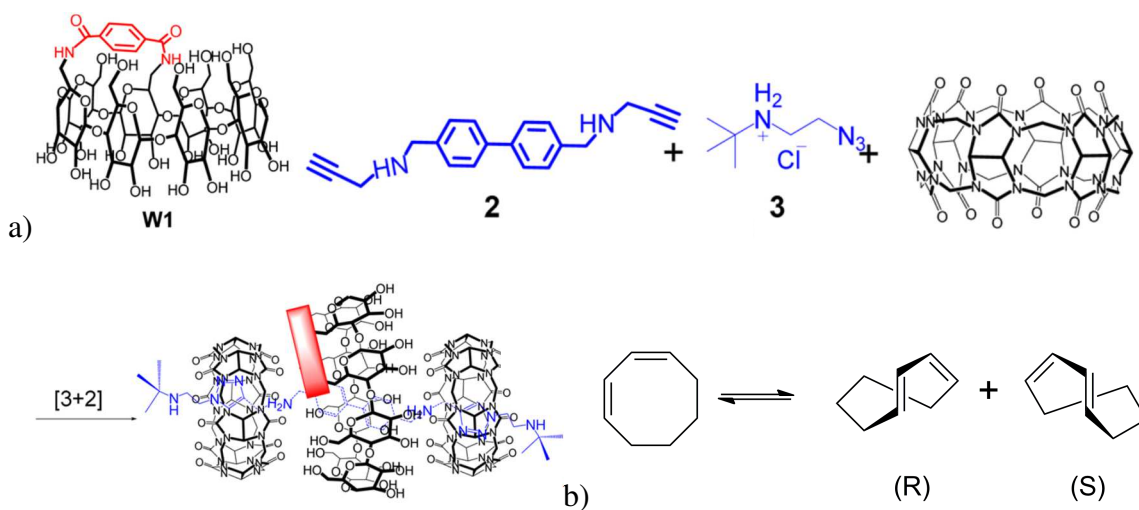


Schéma 6 a) příprava fotosenzitátoru z alkyne **2**, azidu **3**, která probíhá v přítomnosti derivátu γ -CD a CB6 [34] b) reakce ovlivněná tímto rotaxanem

Stejně jako u cyklodextrinů poskytuje komplexace léčiv v dutině cucurbiturilů řadu výhod, patří mezi ně zvýšení stability, často zvýšení rozpustnosti a kontrolované uvolňování léčiva. [35] Podstatné je také snížení vedlejších účinků. Nevýhodou může být nižší rozpustnost ve vodě, avšak hostitel-hostitelky komplexy mohou být rozpuštěny a transportovány v krevní plasmě, slinách, žaludečních, střevních a nosních tekutinách, ve kterých jsou rozpuštěny kationty solí. CB7 dokáže například tvořit komplexy s cisplatinou, snižovat její vedlejší účinky a umožňuje také perorální administraci (doposud byla možná jen intravenózně). Taktéž oxaliplatinu může být enkapsulována v dutině CB7, dokonce byly připraveny modifikované CB7 nesoucí navázaný biotin, čímž může být dosažen cílený transport do rakovinných buněk, které mají často na povrchu více receptorů pro biotin než zdravé buňky. [36]

CB mají také značný potenciál v přípravě polymerů či senzorů reagujících na změny pH, teploty, světla či enzymové aktivity. Rovněž se CB využívají pro přípravu modifikovaných nanočástic umožňujících cílený transport látek či léčiv. Jako příklad lze uvést nanočástice zlata, jež vykazují cytotoxické účinky a lze je využít proti buňkám rakoviny prsu (Schéma 7). [29] Na nanočásticích je vytvořena monovrstva polymeru zakončená hexandiamionovými skupinami, na něž jsou nekovalentně navázané CB7. Když jsou nanočástice maskované CB, tak nejsou toxické vůči buňkám. Poté, co se dostane nanočástice do cílové buňky, tak dojde přidavkem kompetitoru (1-aminoadamantanu) k odváznání CB7 a nanočástice začnou působit na rakovinné buňky.

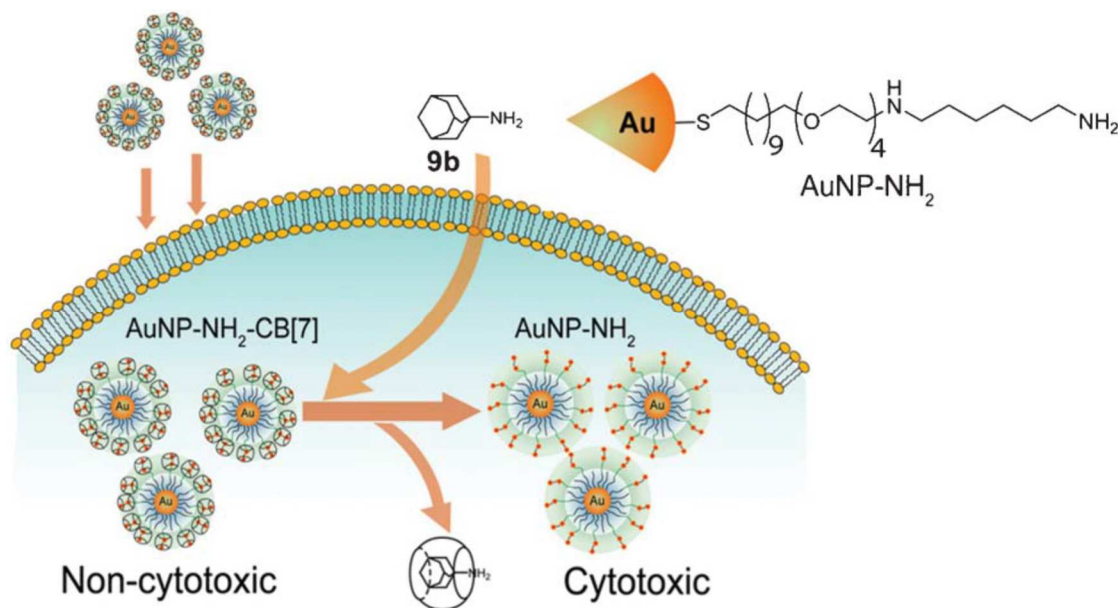
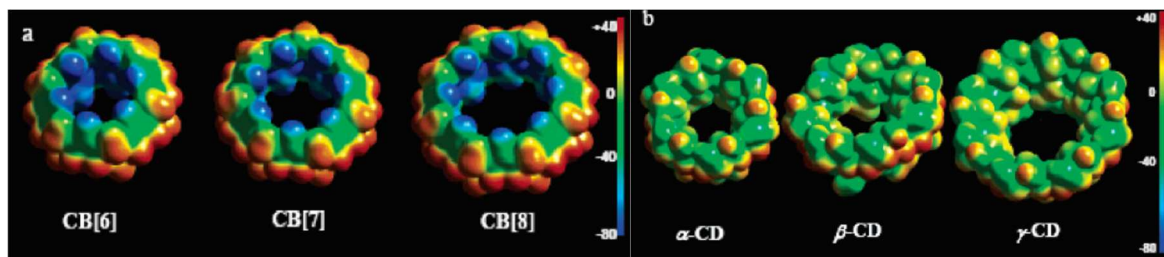


Schéma 7 Schéma působení zlatých nanočástic, vpravo nahoře lze vidět polymer, na který je navázaný CB6, chráněná nanočástice vstupuje do buňky a po přidavku amantadinu se stává nanočástice biologicky aktivní [29]

2.7 Srovnání cyklodextrinů a cucurbiturilů

Co se týče velikosti kavit, tak CB6, CB7 a CB8 mají srovnatelně velké kavity s α -CD, β -CD a γ -CD. [37] Cucurbiturily jsou velmi rigidní, symetrické a mají dva shodné portály. Naproti tomu cyklodextriny jsou chirální, mnohem flexibilnější a mají dva různé portály lišící se jak průměrem, tak chemickou povahou. Cyklodextriny se tedy dokáží přizpůsobit i objemnějším ligandům, ovšem netvoří tak stabilní komplexy jako CB. Je také zřejmé, že za tvorbu inkluzních komplexů cyklodextrinů s organickými a organokovovými sloučeninami zodpovídá hlavně uvolnění vysoce energeticky molekul vody z dutiny (tj. hydrofobní efekt). Opakem jsou cucurbiturily, kde kromě hydrofobního efektu, hrají významnou roli i elektrostatické interakce s karbonyly. Na Obrázku 16 jsou elektrostatické potenciály pro vybraných CB a CD.

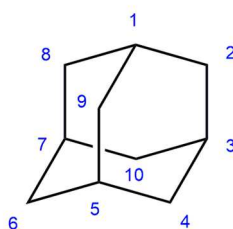


Obrázek 16 Mapy elektrostatických potenciálů cucurbiturilů a cyklodextrinů [37]

Tyto rozdíly lze ukázat na derivátech ferrocenu. Asociační konstanty pro β -CD se pohybují v rozmezích 10^3 – 10^4 M^{-1} , v případě CB7 naopak dosahují hodnot až 10^9 – 10^{13} M^{-1} , právě na těchto rozdílných hodnotách je opět vidět vliv kladně nabitých amoniových skupin. [37] Nelze ale říct, že by CB obecně byly lepšími hostiteli, CB jsou totiž daleko citlivější povahu ligandu. Například ferrocenkarboxylát nesoucí záporný náboj netvoří s CB7 komplex, přestože protonovaná (neutrální) forma ano. Cyklodextriny jsou na přítomnost nabitých skupin mnohem méně citlivé. Význam přítomnosti kladného náboje pro vazbu s CB lze také demonstrovat o čtyři řády vyšší stabilitou komplexu bis(amoniové) soli ferrocenu ve srovnání se samotným ferrocenem.

2.8 Adamantan

Adamantan je tricyklický uhlovodík o sumárním vzorci $C_{10}H_{16}$, který svou symetrickou strukturou (tetraedrickou – bodová grupa symetrie T_d), tvořící nejmenší opakující se jednotku diamantu, fascinoval chemiky po mnoho let. [38] Jeho struktura je tvořena třemi cyklohexany v židličkové konformaci (Obrázek 17) a je řazen mezi klecové uhlovodíky. Adamantan tvoří bezbarvé kubické krystalky s vysokým bodem tání (270 °C) a jeho zápach připomíná kafr.



Obrázek 17 Struktura adamantanu a číslování atomů

Adamantan byl poprvé objeven v hodonínské ropě, když zůstal jako krystalický produkt po destilaci ropných frakcí. [39] Nachází se zde společně se svými methylovanými a ethylovanými deriváty. Avšak výtěžek izolace z ropy činil pouze 0,02–0,03 %. [40] Zajímavá je také otázka původu adamantanu v ropě. Když vznikala ropa, tak za nepřístupu kyslíku působením hornin jako jsou hlinitokřemičitany a hydratovaný oxid hlinitý mohlo docházet k přesmykům ropných uhlovodíků vedoucím k adamantanu. K těmto procesům docházelo při teplotách až 230 °C, tlacích větších než 69 MPa a zmíněné minerály působily jako Lewisovy kyseliny. Landa také provedl experiment, v němž použil ropnou frakci, ze které už byl izolovaný adamantan a která po přidavku chloridu hlinitého poskytla další porci adamantanu. V jiné souvislosti bylo ukázáno, že spousta látek, například cyklohexan,

cholesterol či parafín, poskytují po působení Lewisových kyselin význačné množství adamantanu a alkyladamantanů.

Izolace z ropy ovšem nebyla dostačující a řada chemiků se pokusila o chemickou syntézu adamantanu. Prvním z nich byl Meerwein, který však neuspěl, podařilo se mu ale připravit derivát bicyklo[3.2.1]nonanu, označovaný často jako Meerweinův ester (první látka na Schématu 7), který byl později pro syntézu adamantanu využíván. [38] Samotný adamantan se poprvé podařilo připravit Prelogovi. Celkový výtěžek byl ovšem pouhých 0,3 %. Tento postup byl upravován a Stetter zvýšil výtěžek až na 6,5 %. (Syntéza je naznačena na Schématu 8). [39]

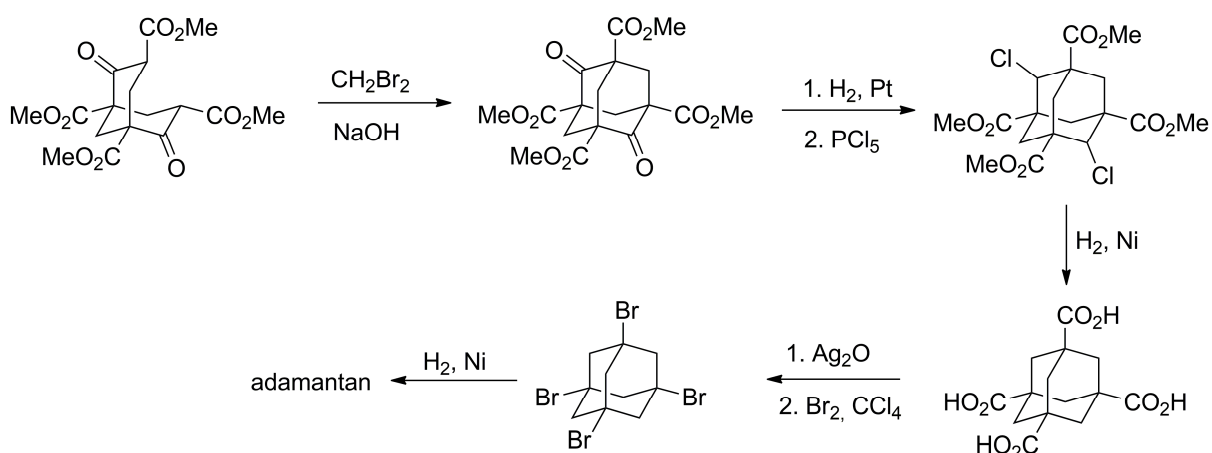


Schéma 8 Schéma Stetterovy syntézy

Poději, když Schleyer studoval isomeraci *endo*-tetrahydridoocyklopentadienu na stabilnější *exo* isomer, tak pozoroval vznik adamantanu ve výtěžku okolo deset procent, viz Schéma 9. [38] Tento postup byl vylepšen, nahrazením konvenčního AlCl_3 superkyselinami a ultrazvukem a dosahované výtěžky činily až 98 %. Z ekonomických důvodů se však k současné průmyslové produkci adamantanu využívá stále původní levný chlorid hlinitý.

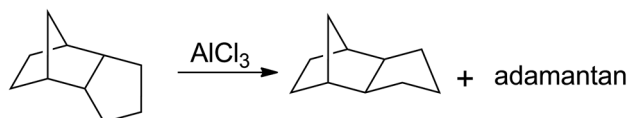


Schéma 9 Schéma isomerace *endo*-tetrahydridoocyklopentadienu

2.8.1 Reaktivita

Pro uhlovodíky obecně platí, že jsou málo reaktivní. Adamantan však tvoří v mnoha ohledech výjimku, může totiž relativně ochotně reagovat za tvorby kationtů, nebo i radikálově. Častější jsou reakce v poloze 1 než 2 a to právě díky stabilitě příslušných karbokationtů. Adamantan poskytuje velmi stabilní kation, stabilnější než obvyklé terciární kationty. [39] Tuto stabilizaci lze vysvětlit tak, že laloky sp vazeb CH ostatních můstkových uhlíků směřují dovnitř a zvyšují stabilitu kationtu, jak je naznačeno na Schématu 10a. Zajímavým kationtem je také

5,7-dehydroadamantan-1,3-diylový dikation, jehož příprava je naznačena na Schématu 10b. Vyskytuje se v něm čtyřcenterní dvouelektronová vazba, označovaná také jako třídimenzionální aromaticita nebo homoaromaticita

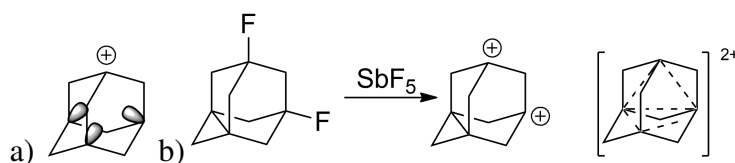
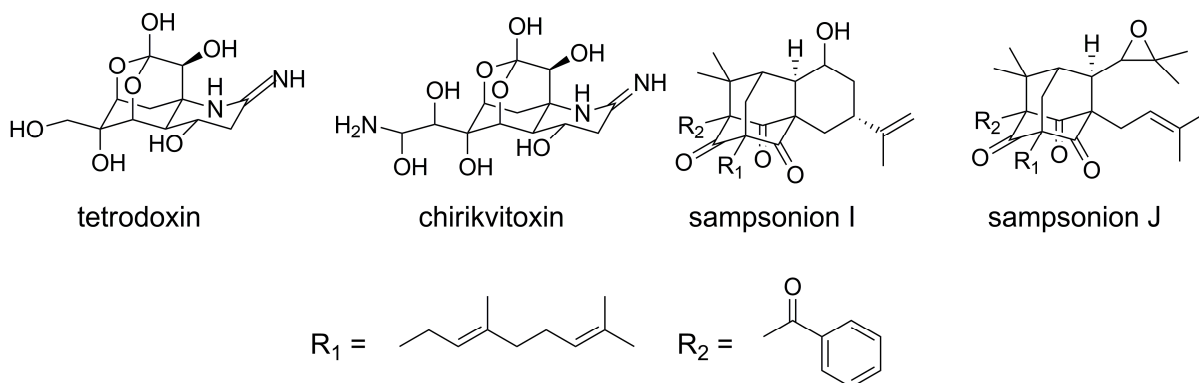


Schéma 10 a) Adamantan-1-yllový kation b) Příprava 5,7-dehydroadamant-1,3-diylového dikationtu

Adamantan lze například bromovat, kdy volbou podmínek lze zvolit, kolik terciárních pozic bude substituováno. Například refluxem s bromem vzniká 1-bromoadamantan, zatímco za katalýzy $AlBr_3$ vzniká až 1,3,5,7-tetrabromoadamantan. [39] Adamantan i připravené bromidy také mohou podstoupit i Friedelovu-Craftsovu alkylation, acylaci a další reakce.

2.8.2 Výskyt

Kromě ropy se samotný adamantan v přírodě v podstatě nevyskytuje, přesto existují výjimky v podobě jeho derivátů. [40] Například mezi heteroadamantany patří tetrodotoxin, což je toxin dokonce nebezpečnější než KCN, produkovaný rybami rodu *Fugu*. Podobný je také chirikvitoxin, který prodující žáby rodu *Atelopus*. (Obrázek 18). Později byly také objeveny deriváty samotného adamantanu, mezi ně patří například sampsonion I a J (Obrázek 18). Tyto byly objeveny v čínské třezalce *Hipericum sampsonii* a látky jsou zajímavé vzhledem ke známým virostatickým účinkům aminoadamantanů a virostatickým účinkům třezalek nezávisle objevených tradičním léčením.

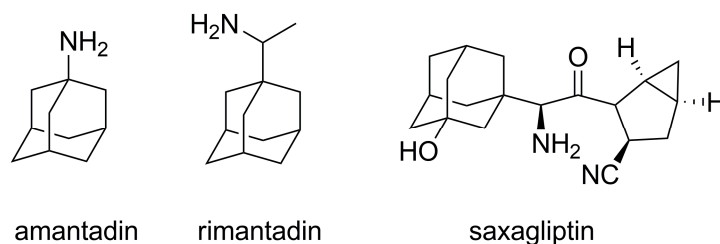


Obrázek 18 Přírodně vyskytující se deriváty adamantanu a heteroadamantanu

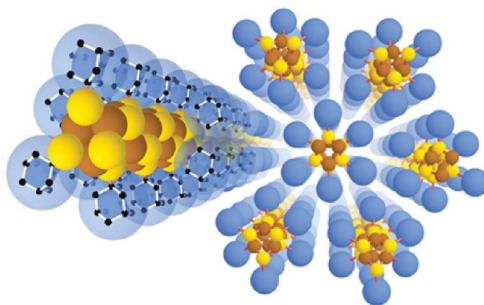
2.8.3 Využití

Spíše než samotný adamantan, nachází praktické uplatnění jeho deriváty. Zřejmě nejdůležitější oblastí je farmaceutický průmysl. [41] Prvním derivátem s prokázanými biologickými účinky byl amantadin, později následoval rimantadin. Oba zmíněné se používaly proti chřipce. Avšak od roku 2016 se už nevyužívají kvůli rezistenci vůči chřipkovým kmenům. Jako další příklad lze zmínit saxagliptin, který slouží jako

antidiabetikum, snižuje tedy hladinu krevního cukru. [42] Zmíněné biologicky aktivní deriváty adamantanu jsou na Obrázcích 19. Druhou velmi významnou skupinou aplikací sloučenin adamantanu je využití pro optoelektronické a další materiály. Z poslední doby lze uvést příklad samoskladných nanodrátků na bázi 1-adamantylsulfidu měďného. [43] Z této látky byly samoskladnými procesy připraveny drátky mající anorganické vodivé jádro obsahující atomy mědi a síry. Tento střed je poté lemován po celé délce adamantanovými klecemi, které jsou kovalentně vázané na síru a tvoří jakousi izolaci drátku. Uspořádání lze vidět na Obrázku 20.



Obrázek 19 Vybrané biologicky aktivní deriváty adamantanu



Obrázek 20 Příklad metal-organického chalkogenidového nanodrátku s elektricky vodivým jádrem [43]

3 PRAKTICKÁ ČÁST

3.1 Metodika

Použité chemikálie a rozpouštědla pochází z komerčních zdrojů a není-li uvedeno jinak, nebyly dále přečišťovány.

Průběh reakcí byl pozorován pomocí plynového chromatografu s plamenově ionizačním detektorem (GC–FID), nebo hmotnostním detektorem (GC–MS). **GC–FID**: Shimadzu 2010, kolona Supelco SLB-5ms (30 m × 0,25 mm × 0,25 μm). Teplotní program: 100 °C 7 min; 25 °C·min⁻¹; 250 °C 32 min; nosný plyn N₂. **GC–MS**: Shimadzu QP2010, kolona EQUITY1 (30 m × 0,32 mm × 1,0 μm). Teplotní program: 100 °C 7 min; 25 °C·min⁻¹; 250 °C 37 min; nosný plyn He.

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

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

Teploty tání byly měřeny na Koflerově bloku a nejsou korigovány.

Měření ITC bylo prováděno na přístroji VP-ITC od společnosti MicroCal, LLC. Roztoky byly před měřením odplyněny na přístroji ThermoVac od MicroCal, LLC. Titrace byly prováděny při 30 °C v destilované vodě. Data byla vyhodnocena v programu MicroCal Origin 7.0 za použití modelu „*One Set of Binding Sites*“.

NMR spektra byla měřena na přístroji BRUKER ASCEND 500 při frekvenci 500,11 MHz pro ¹H a 125,75 MHz pro ¹³C. Jako reference byly zvoleny signály reziduálních rozpouštědel, pro ¹H: δ(CHCl₃) = 7,27 ppm; δ(H₂O) = 4,75 ppm; δ(DMSO-*d*₆) = 2,50; pro ¹³C: δ(CHCl₃) = 77,23 ppm; δ(DMSO-*d*₆) = 39,52 ppm. Pro popis signálů byly použity následující zkratky: s (singlet), d (dublet), m (multiplet) a t (triplet).

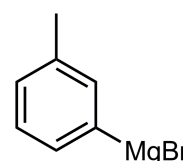
Hmotnostní spektra byla naměřena použitím iontové pasti amaZon X (Bruker Daltonics) hmotnostní spektrometru ionizací elektrosprejem. Samotné imidazoliové soli o koncentraci 0,5 μg·cm⁻³ v MeOH : H₂O (1 : 1, v : v) byly dávkovány konstantní rychlostí 4 μl·min⁻¹, ostatní parametry měření: napětí elektrospreje -4,2 kV, napětí výstupní kapiláry 140 V, teplota sušícího plynu 220 °C, rychlost proudu sušícího plynu 6 dm³·min⁻¹ a tlak rozprašovacího plynu 55,16 kPa. Hostitel–host komplexy byly měřeny ve vodě, kde koncentrace β-CD a ligandu činily 25 μM, respektive 12,5 μM při měřeních s CB7 a ligandy, vzorky byly dávkovány konstantní rychlostí 4 μl·min⁻¹, ostatní parametry měření: napětí elektrospreje -4 kV, napětí výstupní kapiláry -30–140 V, teplota sušícího plynu 300 °C, rychlost proudu sušícího plynu 6 dm³·min⁻¹ a tlak rozprašovače 206,84 kPa. V těchto

experimentech byl použit dusík jako sušící a rozprašovací plyn. Tandemová MS spektra byla naměřena po izolaci požadovaných iontů za využití kolizí indukované disociace s heliem jako kolizním plynem.

RTG difrakční data byla naměřena pomocí difraktometru Rigaku MicroMax-007 s HF rotující anodou. Bylo použito záření Mo K α při teplotě krystalu 120 K. Pro sběr dat a jejich primární zpracování byly použity programy CrystalClear a CrysAlisPro. Struktura byla řešena přímou metodou a optimalizována pomocí plno-maticové metody nejmenších čtverců za pomoci programů *SHELXT* a *SHELXL*. Polohy všech atomů kromě vodíkových byly optimalizovány anisotropicky, vodíkové atomy byly dosazeny do teoretických optimálních poloh dle daného atomu. Obrázky prezentované v práci byly vytvořeny pomocí programu ORTEP-III (1.0.3) a Mercury 3.8.

3.2 Příprava 3-methylfenylmagnesium bromidu

Do suché 50cm³ baňky (400 °C, vakuum) bylo naváženo 0,3643 g (15 mmol) rozetřených hořčíkových hoblin a pár krystalků jodu. Baňka byla krátce žhána horkovzdušnou pistolí (200 °C). Následně bylo přidáno 20 cm³ suchého Et₂O. Přes septum bylo injekční stříkačkou dávkováno 1,22 cm³ 3-bromtoluenu (10 mmol), nejprve bylo přidáno pár kapek a reakční směs byla zahřívána. Pokud nedošlo k dočasnému odbarvení roztoku, bylo přidáno pár kapek roztoku CH₃I v Et₂O (1 : 10, v : v). Po přidání výchozího bromidu byla reakční směs hodinu refluxována. Po vychladnutí byl hnědý roztok převeden kanylou do suchého odměrného válce naplněného argonem.

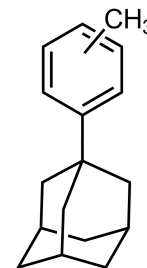


Přibližná koncentrace Grignardova činidla byla stanovena titrací. 1 cm³ byl odpipetován do 20 cm³ standardního roztoku HCl (~0,1M), bylo přidáno pár kapek fenolftaleinu a výsledná směs byla titrována standardním roztokem NaOH (~0,1M). Titrace byla provedena dvakrát.

3.3 Příprava 1-(3/4-methylfenyl)adamantanu

3.3.1 Cross-coupling s 3-methylfenylmagnesium bromidem

Do 25cm³ vysušené baňky byl přes septum pomocí kanyly přiveden roztok 3-methylfenylmagnesium bromidu (cca 5,2 mmol) v Et₂O. Et₂O byl odpařen prouděním argonové atmosféry a zbytky rozpouštědla byly odpařeny pomocí vakua za opatrného zahřívání. K suchému Grignardovu činidlu bylo injekční stříkačkou přidáno 0,3746 g (1,74 mmol) 1-bromadamantanu rozpuštěného v 5 cm³ suchého DCM. Vzniklá směs byla refluxována 8 hodin. Reakce byla po ukončení přidáním 10 cm³ 1M HCl, vodná fáze byla extrahována DCM (2×15 cm³), spojené organické fáze byly promyty destilovanou vodou (2×15 cm³) a nasyceným roztokem NaCl (15 cm³). Organické frakce byly vysušeny pevným Na₂SO₄. Rozpouštědlo bylo odpařeno na RVO za získání žlutohnědého oleje. Surový produkt byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie za použití PE jako mobilní fáze. Složení jednotlivých frakcí bylo pozorováno pomocí TLC. Bylo získáno 0,2087 g (výtěžek 53 %) mikrokrytalického bezbarvého prášku.



3.3.2 Katalýza AlCl₃

Do suché baňky o objemu 50cm³ naplněné argonem bylo naváženo 45 mg (0,34 mmol) chloridu hlinitého, následně bylo přidáno 2,0463 g (9,51 mmol) 1-bromadamantanu a 25 cm³ suchého toluenu. Reakční směs byla míchána pod atmosférou argonu při teplotě -3 °C (směsí voda/led/NaCl). Průběh reakce byl monitorován pomocí GC-FID. Po vymizení signálů výchozí látky (90 min) byla reakce ukončena přidáním 15 cm³ 10% NaHCO₃, a vodná fáze byla třikrát protřepána EA (3×10 cm³). Spojené organické fáze byly dvakrát promyty destilovanou vodou (2×15 cm³), následně nasyceným roztokem NaCl (15 cm³) a organická fáze byla vysušena pevným Na₂SO₄. Rozpouštědlo bylo odpařeno na vakuové rotační odparce za získání nažloutlého mikrokrytalického prášku. Surový produkt byl přečištěn stejně jak bylo popsáno v kapitole 3.3.1. Bylo získáno 1,1560 g (výtěžek 77 %) bezbarvého mikrokrytalického prášku.

3.3.3 Katalýza InCl₃

Do předem vysušené 25cm³ baňky s magnetickým míchadlem naplněné argonem bylo naváženo 19,6 mg (0,082 mmol) InCl₃·H₂O. Následně bylo injekční stříkačkou teflonovou kanylou přidáno 5 cm³ chloridu thionylu. Směs byla refluxována 30 minut a přebytečný SOCl₂ byl vydestilován do nasyceného roztoku NaOH. Do druhé vysušené baňky bylo naváženo 0,3611 g (1,68 mmol) 1-bromadamantanu, který byl následně rozpuštěn v 5 cm³ čerstvě vysušeného toluenu. Injekční stříkačkou byl tento roztok přidán přes septum k suchému katalyzátoru, přičemž baňka byla chlazená směsí voda/led. Po 5 minutách byla baňka zahřata na olejové lázni, jejíž teplota byla udržována na 30 °C. Reakce byla ukončena výše opsaným způsobem, když po 17 hodinách nebyla v reakční směsi přítomna výchozí látka (dle GC-FID). Bylo získáno 0,3529 g (výtěžek 94 %) velmi lehce nažloutlého mikrokrytalického prášku.

Níže uvedené charakteristiky byly získány z reakčních směsí, kde identita látky **1b** byla potvrzena pomocí ¹H NMR spektra směsi, v níž byla dominantní látka **1b** (>95 %).

1-(3-methylfenyl)adamantan (**1a**)

GC-MS: 41 (14); 65 (7); 67 (5); 77 (13); 79 (17); 91 (22); 940 (27); 105 (21); 115 (13); 117 (6); 128 (11); 132 (15); 141 (9); 153 (5); 154 (10); 155 (7); 169 (100); 170 (21); 183 (14); 226 (77); 227 (15) m/z (%).

1-(4-methylfenyl)adamantan (**1b**)

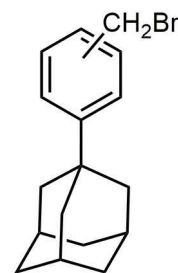
GC-MS: 41 (12); 65 (7); 77 (11); 79 (13); 91 (20); 94 (13); 105 (21); 115 (13); 133 (7); 141 (7); 153 (5); 154 (10); 155 (6); 169 (100); 170 (19); 183 (12); 226 (73); 227 (14) m/z (%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ: 7,28 (2H, d, *J*=8,1 Hz); 7,15 (2H d, *J*=8,5 Hz); 2,34 (3H, s); 2,11 (3H, m); 1,93 (6H, m); 1,79 (6H, m) ppm.

3.4 Příprava 1-[3/4-(bromomethyl)fenyl]adamantanu

Do vysušené baňky o objemu 25 cm³ naplněné argonem bylo naváženo 0,3070 g směsi **1a** a **1b** (1,36 mmol), následně bylo přidáno 0,2514 g *N*-bromosukcinimidu (1,41 mmol), katalytické množství dibenzoylperoxidu a 5 cm³ CCl₄. Reakční směs byla refluxována pod chladičem v inertní argonové atmosféře. Reakční směs byla ozařována 60W wolframovou žárovkou. Po hodině byla reakce ukončena, sukcinimid byl odfiltrován na fritě a tetrachlormethan byl odpařen na odparce za získání žlutého oleje. Surový produkt byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie (mobilní fáze PE). Bylo získáno 0,2411 g velmi lehce žlutého prášku (výtěžek 71 %).

Níže uvedené charakteristiky byly získány z reakčních směsí, kde identita látky **2b** byla potvrzena pomocí ¹H NMR spektra směsi, v níž byla dominantní látka **2b** (>95 %).



1-[3-(bromomethyl)fenyl]adamantan (**2a**)

Teplota tání: 68–71 °C

GC–MS: 77 (7); 79 (12); 91 (15); 93 (5); 94 (5); 128 (8); 129 (6); 141 (6); 167 (10); 169 (13); 225 (100); 226 (27); 304 (4); 306 (4) m/z (%).

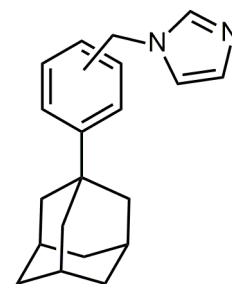
1-[4-(bromomethyl)fenyl]adamantan (**2b**)

GC–MS: 41 (6); 77 (5); 79 (6); 91 (13); 104 (5); 105 (9); 115 (8); 131 (11); 167 (6); 168 (6); 169 (10); 225 (100); 226 (24); 304 (2); 306 (2) m/z (%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,35 (4H, s); 4,51 (2H, s); 2,11 (3H, m); 1,92 (6H, m); 1,78 (6H, m) ppm.

3.5 Příprava 1-[3/4-(1-adamantyl)benzyl]imidazolu

Baňka o objemu 25 cm³ s magnetickým míchadélkem byla vysušena žháním ve vakuu a naplněna argonem. Disperze NaH v minerálním oleji 0,0597 g (60%, 1,49 mmol) byla proprána suchým pentanem. Přidáním 3 cm³ DMF byla připravena disperze NaH. Do srdcové baňky naplněné argonem bylo naváženo 0,1006 g imidazolu (1,48 mmol) a poté bylo přidáno 5 cm³ suchého DMF. Čirý roztok imidazolu byl postupně dávkován injekční stříkačkou do disperze NaH a vzniklá směs byla míchána 15 minut. Následně bylo přidáno 0,2981 g (0,98 mmol) směsi **2a** a **2b** rozpuštěné v 3 cm³ DMF. Reakční směs byla míchána při teplotě olejové lázně 120–130 °C. Reakce byla monitorována pomocí TLC, po čtyřech hodinách vymizely skvrny výchozích látek a reakce byla ukončena přidáním 20 cm³ ledové vody. Vzniklá směs byla pětkrát extrahována DCM (5×20 cm³), spojené organické podíly byly dvakrát promyty vodou (2×20 cm³), poté nasyceným roztokem NaCl (20 cm³) a byly vysušeny pevným Na₂SO₄. Rozpouštědla byla odpařena na RVO a žlutý mikrokrytalický prášek byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie (mobilní fáze CHCl₃ : EA, 1 : 1, v : v). Po dvou přečištěních bylo



získáno 0,1367 g **3b** (izolovaný výtěžek 48 %). (Tento postup vycházel z reakce v prvním kroku katalyzované InCl_3).

Vycházelo-li se ze směsi o hmotnosti 0,4165 g, která byla v prvním reakčním kroku katalyzována AlCl_3 , bylo získáno 80 mg **3a** (izolovaný výtěžek 20 %).

1-[3-(1-adamantyl)benzyl]imidazol (**3a**)

Teplota tání: 52–54 °C

ESI-MS (m/z): 293,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); 585,4 ($2\text{M}+\text{H}^+$). MS^2 : 293,2→225,1 ($\text{Ad}-\text{PhCH}_2^+$).

GC-MS: 41 (7); 76 (7); 79 (10); 91 (15); 105 (13); 115 (6); 117 (6); 128 (8); 131 (10); 167 (8); 225 (100); 292 (41) m/z (%).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7,79 (1H, s); 7,32 (2H, m); 7,18 (1H, s), 7,13 (1H, s); 6,98 (1H, d, $J=7,3$ Hz); 6,94 (1H, s); 5,16 (2H, s); 2,10 (3H, s); 1,88 (6H, m); 1,77 (6H, m) ppm.

^{13}C NMR: (126 MHz, CDCl_3) δ : 152,2 (C); 136,8 (CH); 134,9 (C); 128,6 (CH); 128,0 (CH); 124,8 (CH); 124,4 (CH); 123,8 (CH); 119,2 (CH); 51,3 (CH_2); 42,8 (CH_2); 36,4 (CH_2); 36,0 (C); 28,6 (CH_2) ppm.

IR: $\tilde{\nu}$: 3100 (w); 2902 (s); 2846 (s); 1606 (w); 1587 (w); 1504 (m); 1449 (m); 1392 (w); 1343 (w); 1318 (w); 1278 (w); 1225 (m); 1106 (m); 1073 (m); 1027 (m); 975 (w); 905 (w); 806 (w); 736 (m); 699 (m); 663 (m); 634 (w) cm^{-1} .

1-[4-(1-adamantyl)benzyl]imidazol (**3b**)

Teplota tání: 152–154 °C

ESI-MS (m/z): 293,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); 585,4 ($2\text{M}+\text{H}^+$). MS^2 : 293,2→225,1 ($\text{Ad}-\text{PhCH}_2^+$).

GC-MS: 41 (7); 77 (6); 91 (13); 105 (11); 115 (7); 128 (6); 131 (9); 225 (100); 292 (17) m/z (%).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8,23 (1H, s); 7,38 (2H, d, $J=8,2$ Hz); 7,18 (3H, s+d, $J=8,4$ Hz); 6,98 (1H, s); 5,22 (2H, s); 2,11 (3H, m); 1,90 (6H, m); 1,78 (6H, m) ppm.

^{13}C NMR: (126 MHz, CDCl_3) δ : 152,6 (C); 136,6 (CH); 131,8 (C); 127,9 (CH); 126,0 (CH); 120,1 (CH); 51,9 (CH_2); 43,3 (CH_2); 37,0 (CH_2); 36,5 (C); 26,1 (CH) ppm.

IR: $\tilde{\nu}$: 3741 (m); 3448 (m); 3098 (w); 3052 (w); 3023 (w); 2905 (s); 2848 (s); 1636 (w); 1507 (m); 1231 (m); 1231 (m); 1107 (w); 1079 (w); 1032 (w); 1016 (w); 976 (m); 968 (w); 907 (m); 800 (m); 758 (w); 735 (m); 661 (w); 626 (w); 535 (m) cm^{-1} .

3.6 Příprava 1-[3-(1-adamantyl)benzyl]-3-methylimidazium jodidu a 1-[4-(1-adamantyl)benzyl]-3-methylimidazium jodidu

Do 25 cm^3 baňky bylo naváženo 83,9 mg imidazolu **3a** (0,29 mmol) a bylo přidáno 5 cm^3 suchého toluenu. Baňka byla připojena na chladič a byla propláchnuta inertní argonovou atmosférou. Následně bylo přidáno 50 μl (0,80 mmol) jodmethanu. Reakce byla míchána za pokojové teploty a její průběh byl sledován pomocí TLC. Když ani po 72 hodinách nebylo pozorováno kompletní vymizení výchozí látky **3a**, bylo přidáno k reakční směsi dalších 50 μl CH_3I . Po dalších 12 hodinách už nebyla výchozí látka detekována a reakce byla ukončena

přidáním 2 cm³ suchého Et₂O. Vzniklá sraženina byla pětkrát promyta Et₂O za pomoci centrifugy (30000 rpm, 5 min). Následně byly zbytky Et₂O odpařeny na RVO a bylo získáno 88,4 mg (výtěžek 70 %) bezbarvé látky.

1-[4-(1-adamantyl)benzyl]-3-methylimidazium jodid (4b)

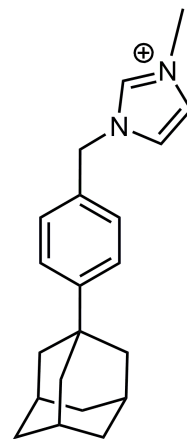
Teplota tání: 162–164 °C

ESI-MS: 307,2 (M⁺). MS²: 307,2→225,1 (Ad—PhCH₂⁺).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 10,34 (1H, s); 7,41 (4H, s); 7,30 (1H, s); 7,22 (1H, s); 5,50 (2H, s); 4,10 (3H, s); 2,10 (3H, m); 1,89 (6H, m); 1,77 (6H, m) ppm.

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ: 153,2 (C); 137,9 (CH); 129,4 (C); 128,9 (CH); 126,2 (CH); 123,3 (CH); 121,8 (CH); 53,7 (CH₂); 43,0 (CH₂); 37,2 (CH₃); 36,6 (CH₂); 36,3 (C); 28,8 (CH) ppm.

IR: ν: 3440 (s); 3080 (w); 2903 (s); 2849 (s); 1567 (m); 1450 (w); 1144 (s); 813 (m); 768 (w); 710 (w); 657 (w); 623 (m); 539 (m) cm⁻¹.



Stejným postupem byla připravena látka **4a**. 0,0556 g (0,19 mmol) **3a** poskytlo 0,0509 g (0,17 mmol) (výtěžek 87 %) bezbarvého mikrokryalického produktu.

1-[3-(1-adamantyl)benzyl]-3-methylimidazium jodid (4a)

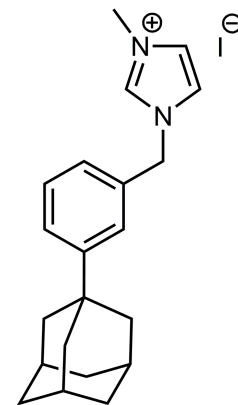
Teplota tání: 171–173 °C

ESI-MS (m/z): 307,2 (M⁺). MS²: 307,2→225,1 (Ad—PhCH₂⁺).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9,20 (1H, s); 7,81 (1H, s); 7,70 (1H, s); 7,48 (1H, s); 7,39 (1H, d, *J*=8,1 Hz); 7,20 (1H, d, *J*=7,3 Hz); 7,35 (1H, t, 7,55); 5,39 (2H, s); 3,86 (3H, s); 2,07 (3H, m); 1,86 (6H, m); 1,74 (6H, m) ppm.

¹³C NMR: (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 151,9 (C); 136,6 (CH); 134,7 (C); 128,9 (CH); 125,6 (CH); 125,3 (CH); 125,2 (CH); 124,1 (CH); 122,4 (CH); 52,4 (CH₂); 42,6 (CH₂); 36,2 (CH₂); 36,0 (C); 36,0 (CH₃); 28,4 (CH); ppm.

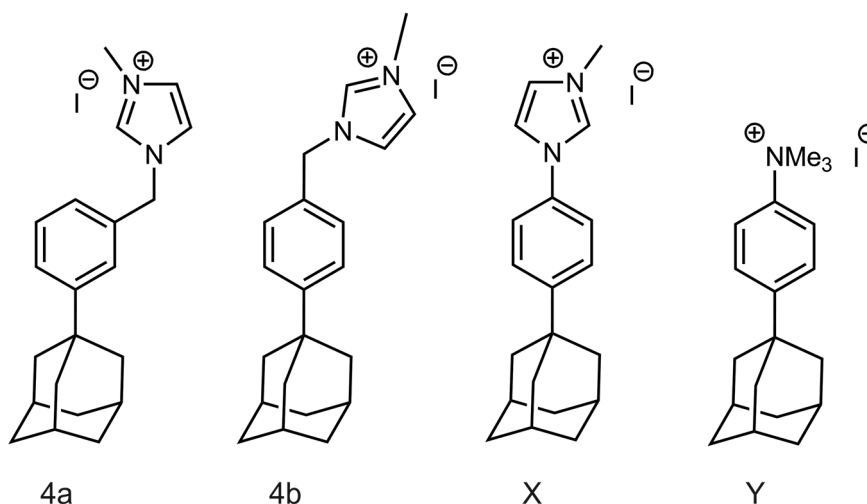
IR: ν: 3855 (w); 3753 (w); 3745 (w); 3126 (w); 3076 (s); 2971 (w); 2923 (s); 2911 (s); 2895 (s); 2848 (s); 1605 (w); 1508 (w); 1489 (w); 1448 (m); 1372 (w); 1344 (w); 1319 (w); 1171 (w); 1151 (s); 1103 (w); 980 (w); 816 (m); 745 (s); 707 (m); 616 (s) cm⁻¹.



4 VÝSLEDKY A DISKUZE

4.1 Úvod

Cílem této práce bylo připravit dva ze čtyř ligandů, jejichž struktury jsou uvedeny na Obrázku 21, a prozkoumat jejich schopnosti tvořit komplexy s CB7 a β -CD. Obvyklé hodnoty asociačních konstant pro nenabitě deriváty adamantanu s CB7 dosahují řádu 10^8 M^{-1} . Ligandy s kladně nabitou skupinou optimálně vzdálenou od adamantanové klece pak dosahují hodnot K_a s CB7 10^{12} – 10^{15} M^{-1} . Nové ligandy mají společné to, že kladně nabitá skupina není v přímé blízkosti klece adamantanu, tudíž lze očekávat nižší K_a s CB7, řádově 10^9 – 10^{10} M^{-1} . Naproti tomu v případě cyklodextrinů byly očekávány konstanty typické pro deriváty adamantanu, tudíž 10^3 – 10^4 M^{-1} . [44] Tyto nové ligandy jsou tedy zajímavými modely a vazebnými motivy použitelnými ve složitějších vícevazebných ligandech.



Obrázek 21 Série ligandů s potenciálním uplatněním jako terminální skupiny pro přípravu složitějších uspořádání

Pro přípravu ligandů **4a** a **4b**, byla navržena čtyřkroková syntéza. Na Schématu 11 lze vidět retrosyntetickou analýzu vedoucí k ligandu **4b**. Požadovanou imidazoliovou sůl **4b** lze připravit alkylací imidazolu **3b** jodmethanem. Látku **3b** je možno získat nukleofilní substitucí bromidu imidazolidovým aniontem. Bromid **2b** se dá připravit radikálovou bromací uhlovodíku **1b**, jež lze připravit Friedelovou-Craftsovou alkylací komerčně dostupného 1-bromadamantanu toluenem. Postup vedoucí k ligandu **4a** je analogický. Protože směs regioisomerů **1a/1b** a **2a/2b** nebylo možné racionálně rozdělit, byly syntézy až do fáze imidazolů provedeny se směsí obou isomerů. Získaná směs isomerů látky **3** byla rozdělena a imidazoly byly samostatně alkylovány jodmethanem za zisku **4a**, respektive **4b**. Byly rovněž učiněny pokusy o získání směsi látek **1a** a **1b** s výraznou převahou jednoho z isomerů.

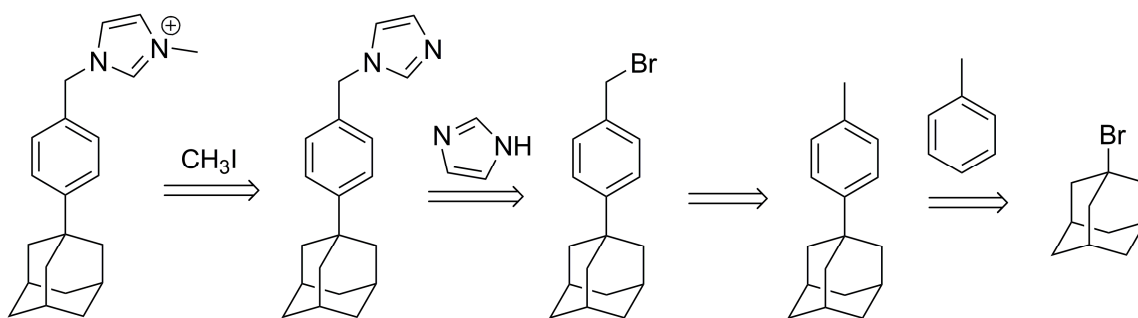


Schéma 11 Retrosyntetická analýza postupu vedoucího k ligandu **4b**

V rámci udržení snahy o přehlednost, jsou některá naměřená data uvedena v přílohách, a ne přímo v textu. Jedná se konkrétně ^1H a ^{13}C NMR spektra připravených ligandů a některých meziproduktů vedoucích k jejich přípravě, pak to jsou dále další spektra a tepelné záznamy z ITC zachycující supramolekulární chování připravených ligandů. Zpravidla jsou data zachycující jeden ligand uvedeny v diskuzní části a na druhý ligand je odkázáno do příloh, jelikož vykazovaly velmi podobné chování.

4.2 Syntéza ligandů

4.2.1 Příprava 1-(3/4-methylfenyl)adamantanu

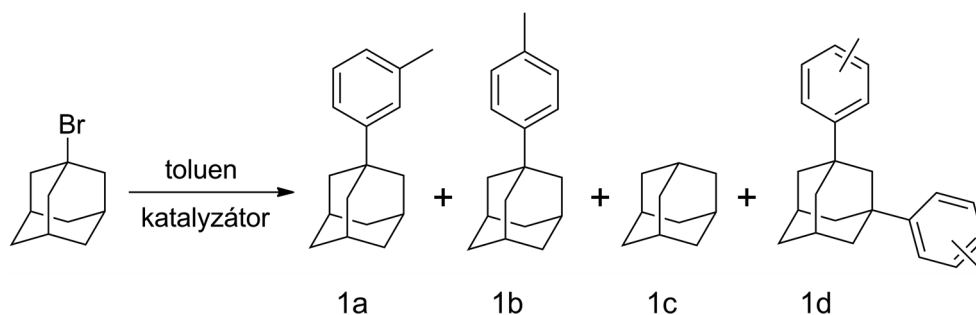


Schéma 12 Produkty alkylatione toluenu 1-bromadamantanu

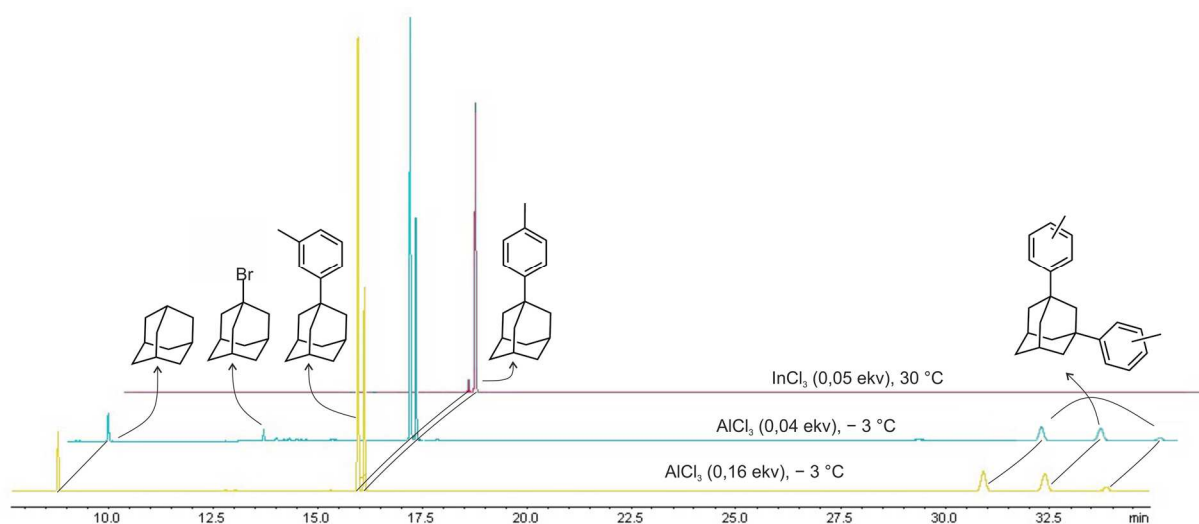
Katalyzátor (mol. ekv)	Teplota [°C]	Reakční doba [hod]	1a [%]	1b [%]	1c [%]	1d* [%]
InCl_3 (0,05)	30	17	5	95	<1	<1
AlCl_3 (0,16)	25	2	27	13	44	16
AlCl_3 (0,16)	-3	2	35	16	15	33
AlCl_3 (0,04)	-3	2	55	35	3	7
AlBr_3 (0,16)	25	3	–	–	–	–
ZnCl_2 (0,17)	55	4	–	–	–	–
ZnBr_2 (0,15)	55	4	–	–	–	–
Grignard**	40	8	75	18	2	4

Tabulka 4 Zastoupení jednotlivých produktů po alkylatione (relativně dle GC), * směs *para-para*, *meta-para* a *meta-meta*, **odpovídá cross-couplingu s Grignardovým činidlem

Tolyladamantany **1a** a **1b** byly připraveny Friedelovou-Craftsovou alkylatione toluenu 1-bromadamantanem (toluen sloužil i jako rozpouštědlo). Tato reakce je známá a byla již

popsána v řadě publikací. Zpravidla při ní vzniká směs regioisomerů *meta* a *para*. Isomer *ortho* vzniká kvůli sterickým důvodům jen ve velmi malém množství, pokud vůbec. Přítomnost isomeru *meta* je poněkud zvláštní, neboť methylový substituent toluenu by měl řídit elektrofilní substituci do poloh *para* a *ortho*. Navíc bylo spočítáno, že energetická stabilita, jak kationtových intermediátů i produktů klesá v řadě *para* > *meta* > *ortho*. [45] Již dříve však bylo prokázáno, že *meta* isomer není primárním produktem elektrofilní alkylace, ale že při laboratorní teplotě vzniká až následným přesmykem, 4→3 přesunem adamantanu působením Lewisových kyselin. [46] Je zřejmé, že povaha katalyzátoru hraje při této reakci kritickou roli. Velmi slabé Lewisovy kyseliny (například $ZnCl_2$) nedokážou aktivovat bromadamantan a reakce vůbec neběží. Při použití silnější, ale stále relativně slabé Lewisovy kyseliny, dominuje *para* isomer, vznikající jako kinetický produkt. Mezi tyto katalyzátory patří například $InCl_3$, $InBr_3$, $Ga(OSO_2CF_3)_3$ a $Ga(OSO_2C_2F_4H)_3$. [45] [47] [48] Naopak použijeme-li silnější kyselinu, například $B(OSO_2CF_3)_3$ či klasický $AlCl_3$ vzniká termodynamická směs *para* a *meta* (nutno podotknout, že vznik *meta* isomeru je v rozporu s výše uvedenou teoreticky vypočítanou stabilitou jednotlivých isomerů). Účinkem silných kyselin vznikají další nežádoucí produkty, intermolekulárním hydridovým přenosem samotný adamantan a pak také směs ditolyldamantanů. [46] Poněkud překvapivým bylo zjištění, že použití $AlBr_3$, považovaného za relativně silnou Lewisovskou kyselinu, nevedlo vůbec k reakci.

Za zmínku stojí, že jako katalyzátory lze využít i karbonyly přechodných. Například pentakarbonyl železa poskytuje výhradně *para* derivát². [49] Značnou nevýhodou, kvůli které také nebyla tato varianta vyzkoušena, je vysoká toxicita karbonylových komplexů.



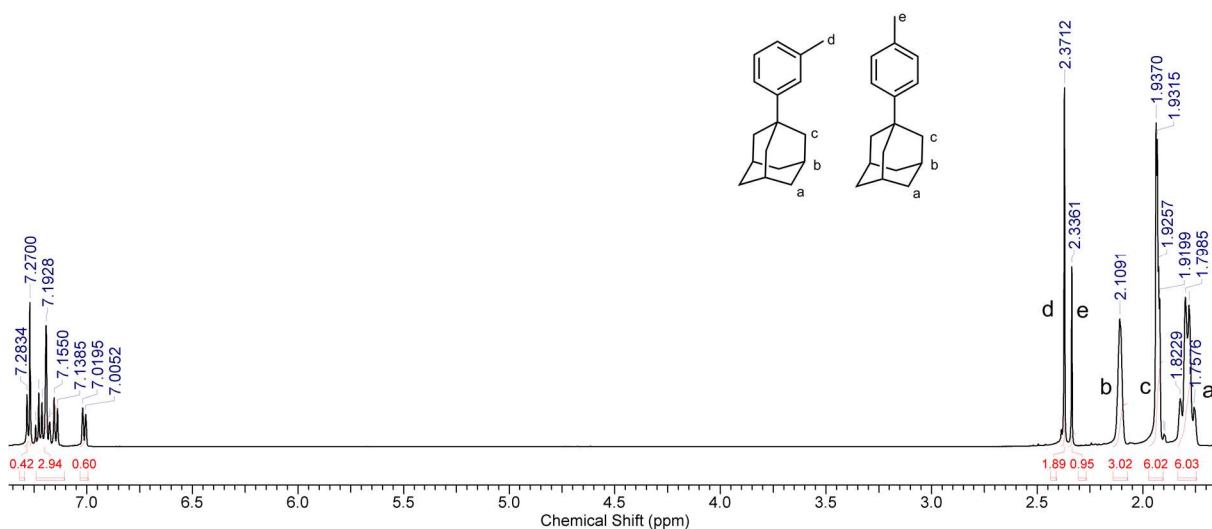
Obrázek 22 Vybrané chromatogramy zachycující alkylation s $InCl_3$ a $AlCl_3$

Pro přípravu směsi **1a** a **1b** byly vyzkoušeny jako katalyzátory $AlCl_3$, $AlBr_3$, $ZnCl_2$ a $ZnBr_2$. Zinečnaté soli, společně s bromidem hlinitým, za zvolených podmínek nereagovaly. Chlorid hlinitý už reakci umožňoval. Nicméně bylo potřeba upravit reakční podmínky tak, aby

² Para derivát je komerčně dostupný, avšak jeho cena je přehnaně vysoká, kolem čtyř tisíc korun za 100 mg (zdroj: <http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/s19462?lang=en®ion=CZ>)

vznikalo méně vedlejších produktů. Jako výhodné se ukázalo provádět tuto reakci s použitím 0,04 molárních ekvivalentů (2,5 hmotnostních procent v přepočtu na navážku 1-bromoadamantanu) za chlazení směsí voda/led/NaCl. Jednotlivé zastoupení vznikajících produktů bylo určeno pomocí GC–FID a pro vybrané reakce jsou tyto hodnoty vypsány výše v Tabulce 4. Na Obrázku 22 jsou zobrazeny vybrané chromatogramy zachycující poměry mezi produkty.

Surové produkty těchto alkylačních reakcí byly přečištěny pomocí sloupcové chromatografie, kdy byly jednotlivé frakce sledovány pomocí TLC (mobilní fáze petrolether). Tímto způsobem byly odděleny frakce obsahující nežádoucí komponenty (adamantan, 1-bromadamantan a ditolyldamantany) a požadované tolyldamantany. Další rozdělení obou požadovaných isomerů **1** se nezdařilo z důvodů velmi malých rozdílů v retenčních faktorech obou isomerů ve všech vyzkoušených systémech. Níže je uvedeno ¹H NMR spektrum tolyldamantanové frakce získané z reakce katalyzované AlCl₃, tedy směsí **1a/1b**. Z integrálních intenzit lze spočítat poměr mezi jednotlivými isomery jako 2 : 1 ve prospěch isomeru *meta*:



Obrázek 23 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) spektrum směsí **1a** a **1b**

Pro přípravu alkylačního produktu s dominujícím *para* isomerem, **1b**, byl použit chlorid inditý. Protože však byl InCl₃ dostupný pouze ve formě hydrátu, bylo nutné jej vysušit pomocí SOCl₂. Po půlhodině refluxu byl SOCl₂ oddestilován kanylou přes septum v proudu argonu do nasyceného roztoku NaOH, aby byl rozložen a nevolňovaly se korozivní plyny SO₂ a HCl. Samotná reakce byla provedena podle předem popsaného postupu. [47] Po 17 hodinách byla reakce ověřena pomocí GC–FID, směs byla zpracována a surový produkt použit do další reakce bez dalšího přečištění. Získaný surový produkt obsahoval více než 95 % *para* a jeho ¹H NMR spektrum je v Příloze 1.

Zatímco téměř čistý isomer **1b** byl dostupný reakcí katalyzovanou InCl₃, najít takové podmínky, při nichž by vznikal výhradně, nebo alespoň ve výrazném přebytku isomer **1a**, se nepodařilo. Proto byl pro přípravu samotného **1a** vyzkoušen cross-coupling s Grignardovým činidlem podle postupu uvedeného v literatuře [50]. Nicméně, kromě kýženého isomeru byly

v reakční směsi pozorovány pomocí GC–MS také produkty oxidace Grignardova činidla, adamantan, isomer *para* a v množství cca 1 % i isomer *ortho* (případně se mohlo jednat o 2-tolyladamantan, izolace a identifikace nebyla provedena) a ditolyladamantany. Zastoupení složek v reakční směsi po osmi hodinách reakce je uvedeno v Tabulce 4. Malé množství *ortho* derivátu neovlivnilo nijak negativně další reakce, ani dělení imidazolů. Přesto považuji použití AlCl_3 za výhodnější, minimálně z časových a praktických důvodů.

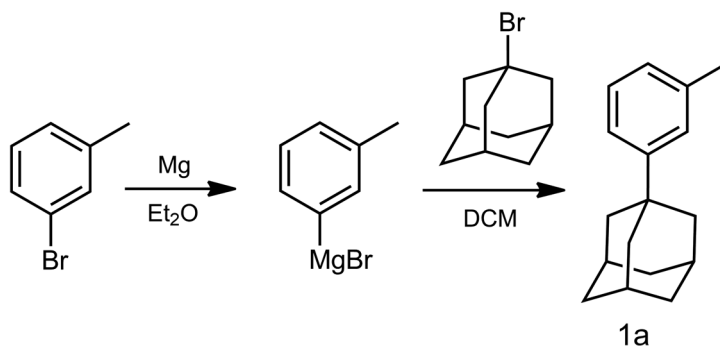


Schéma 13 Předpokládaný průběh cross-couplingu 3-methylfenylmagnesium bromidu s AdBr

4.2.2 Příprava 1-[3/4-(bromomethyl)fenyl]adamantanů

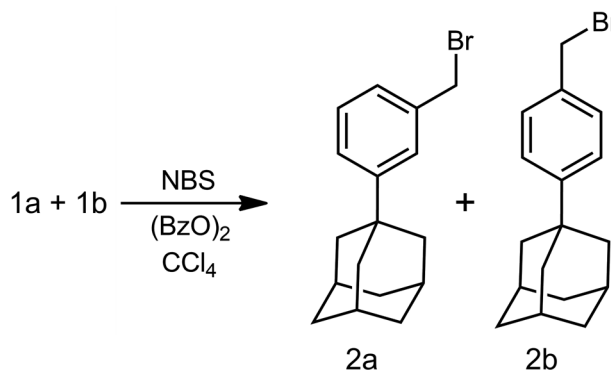


Schéma 14 Radikálová bromace směsi 1a a 1b

Bromace připravených tolyladamantanů byla provedena radikálově za použití *N*-bromosukcinimidu a iniciace katalytickým množstvím dibenzoylperoxidu. Reakce byla iniciována termicky (reflux) a fotochemicky (60W wolframová žárovka). Při těchto podmínkách byla udržována po celou reakční dobu. Jako rozpouštědlo byl použit tetrachlormethan, ve kterém je NBS i vznikající sukcinimid nerozpustný, což umožňuje po ukončení reakce snadné odfiltrování na fritě a zjednodušení separace surového produktu pomocí sloupcové chromatografie. Při použití tetrachlormethanu lze také vizuálně hodnotit průběh reakce, NBS má totiž vyšší hustotu než rozpouštědlo a sukcinimid nižší. Reakce se má za ukončenou, když veškerý pevný podíl, je pozorován, jak plave na hladině. Reakce lze sledovat i pomocí TLC nebo GC. Průběh reakce je nutné pečlivě monitorovat, protože ještě před spotřebou veškeré výchozí látky dochází zpravidla ke vzniku nežádoucího geminálního dibromderivátu. Úplné konverze výchozí látky tak není radno za každou cenu

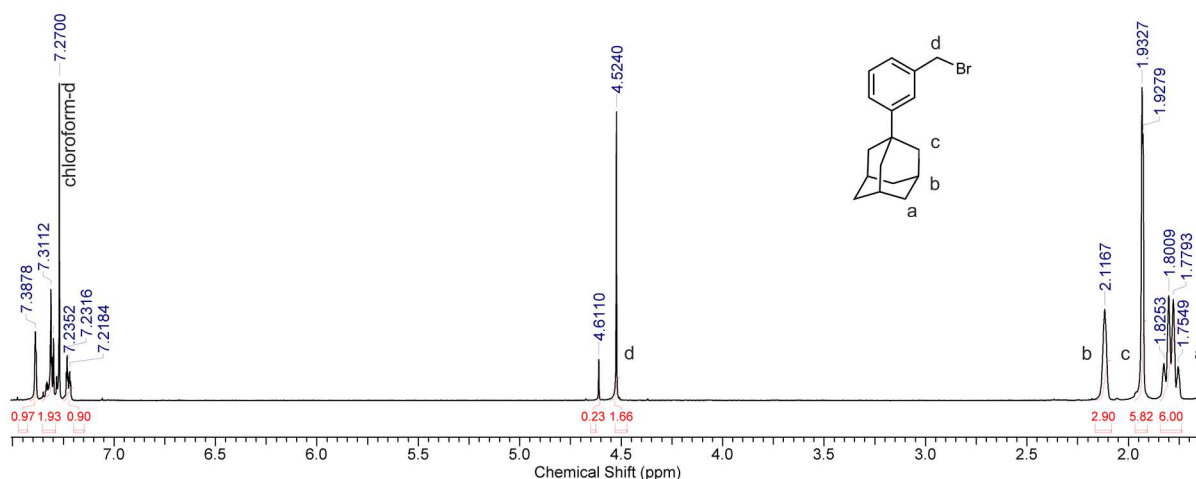
docilovat přidáváním další porce NBS. Po odpaření rozpouštědla byl získán surový produkt v podobě žlutého oleje, který byl přečištěn na koloně. Po odpaření frakcí, kde se nacházely produkty byl získán nažloutlý olej, ve kterém stáním přes noc narostly krystaly. Ze směsi, ve které převažoval *meta* derivát, byl odebrán monokrystal a struktura *meta* derivátu byla potvrzena pomocí RTG difrakční analýzy (Obrázek 25).

Syntéza látky **2b** již byla popsána v uvedené patentové literatuře [51]. Autoři v ní dosáhli podobného výtěžku (59 %). Rozdílná byla ovšem reakční doba. Zatímco autoři původní práce uvádějí reakční dobu 6,5 h, nám se podařilo reakci ukončit vždy do dvou hodin. Avšak je nutné podotknout, že ve zmíněném patentu se vycházelo z většího množství výchozí látky.

Látka **2a** v literatuře popsána není. Protože se nám nepodařilo připravit dostatečné množství této látky v dostatečné čistotě, nemohla být provedena úplná spektrální charakterizace. Kromě již zmíněné difrakční analýzy, která nade vší pochybnost potvrdila požadovanou strukturu, bylo změřeno i ^1H a ^{13}C NMR spektrum. Z protonového spektra zobrazeného na Obrázku 23 je patrné, že vzorek sice obsahuje přibližně 12 % neznámé nečistoty (dle signálů CH_2 skupin v oblasti okolo 4,5 ppm) ale majoritní signály odpovídají požadované látce **2a**. Přestože se nejedná o „čisté“ spektrum, uvádím níže výpisy chemických posunů, které se mi podařily přiřadit (z ^1H , ^{13}C , HSQC a HMBC spekter):

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ : 7,39 (1H, m); 7,32 (2H, m); 7,23 (1H, m); 4,52 (2H, s); 2,12 (3H, m), 1,93 (6H, m), 1,74 (6H, m) ppm.

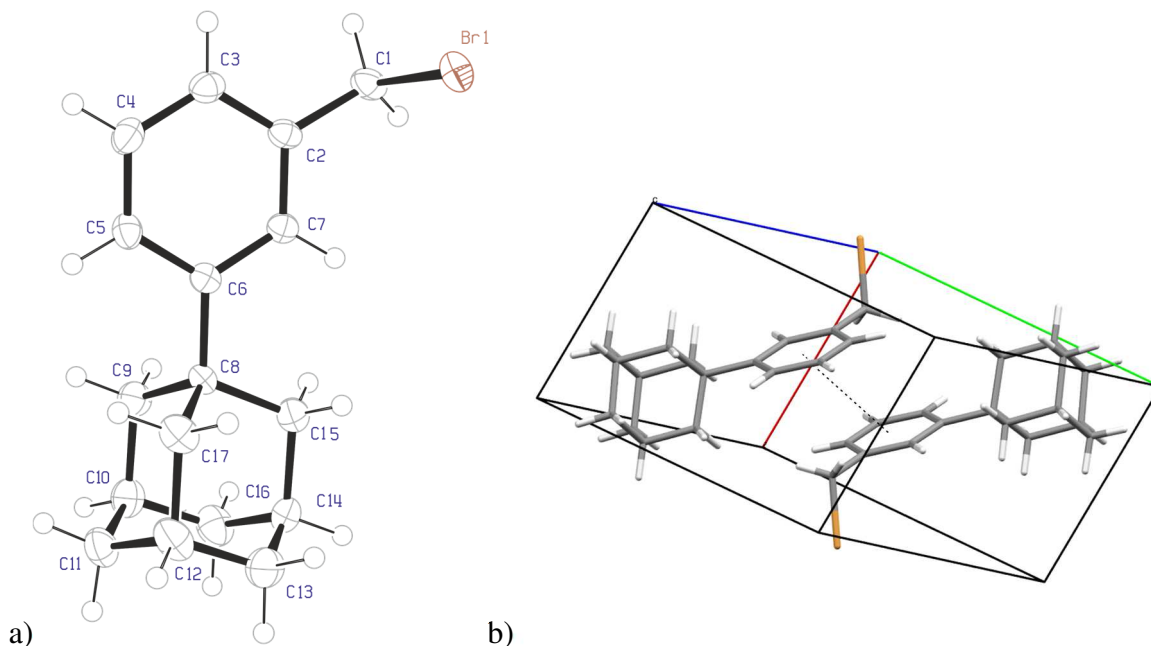
^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3): δ : 152,0; 137,4; 128,5; 126,2; 125,7; 125,1; 43,1; 36,75; 36,8; 34,3; 28,9 ppm.



Obrázek 24 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) kontaminované látky **2b**

Struktura látky **2a** byla jednoznačně potvrzena díky RTG difrakční analýze odebraného monokrystalu. Níže je uveden ORTEP diagram (Obrázek 25a) a základní stavební jednotka (Obrázek 25b). Je dobře patrné, že molekuly látky **2a** jsou vázány prostřednictvím π - π

interakce mezi benzenovými jádry (spojnice středů benzenových jader je vyznačena černou tečkovanou úsečkou).



Obrázek 25 a) ORTEP diagram a b) základní stavební jednotka krystalu **2a**

4.2.3 Příprava 1-[3/4-(1-adamantyl)benzyl]imidazolu

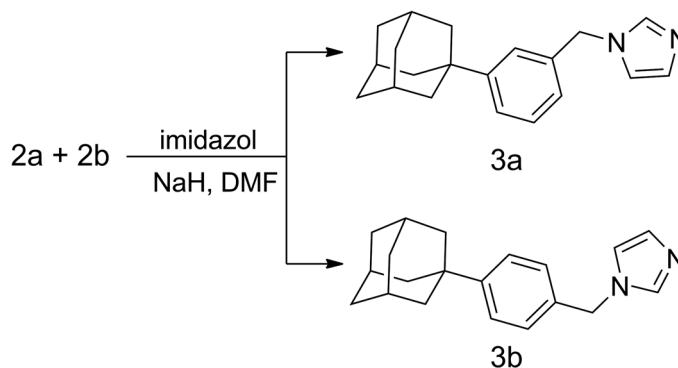


Schéma 15 Substituce bromidů **2a** a **2b** imidazolem

Nukleofilní substitucí směsí bromidů **2a** a **2b** imidazoliovým aniontem byly připraveny imidazoly **3a** a **3b**. Reakce byla prováděna v DMF, jelikož bylo potřeba polární organické rozpouštědlo, ve kterém bude rozpustný deprotonovaný imidazol a výchozí bromidy. Roztok s deprotonovaným imidazolem byl připraven postupným přidáváním roztoku imidazolu v DMF do disperze NaH v DMF, přičemž byl pozorován vývoj vodíku. Komerčně dostupná 60% disperze NaH v minerálním oleji byla před použitím proprána suchým pentanem. Po deprotonaci imidazolu byla po 15 minutách přidána směs **2a** a **2b** rozpuštěná v DMF. Reakční směs byla refluxována a průběh reakce byl sledován pomocí TLC, nebo GC-FID, dokud nevyzimely skvrny/píky odpovídající výchozím látkám. Po ukončení byla reakční směs extrahována DCM. Extrakce byla provedena pětkrát, jelikož DMF je rozpustný jak v DCM, tak i ve vodě. Po odpaření byl surový produkt přečištěn pomocí sloupcové chromatografie.

Pomocí TLC byla hledána vhodná směs rozpouštědel, ve které by byla možná separace **3a** a **3b**. Nejvýhodnější se ukázala být směs CHCl_3 a EA v objemovém poměru 1 : 1.

Samotné dělení na koloně nebylo jednoduché, protože zóny jednotlivých produktů výrazně „tailovaly“. Nejprve kolonu opouštěl **3a**, následně směs **3a** a **3b** a poté samotný **3b**. Navíc bylo na kolonu možné nanášet jen relativně malé množství vzorku (cca 0,1–0,3 g surového produktu) a bylo nutné zvolit vyšší délku sloupce silikagelu (cca 30 cm) kvůli dosažení smysluplné separace. Frakce v jednotlivých zkumavkách byly tedy tak zředěné, že nebylo možné průběh sledovat pomocí TLC. Byla však možná analýza pomocí GC–FID, kdy do vialek byly dávkovány přímo nezředěné frakce z kolony. Nevýhodou tohoto postupu byla jeho zdlouhavost, při zvolené metodě GC–FID trvala jedna analýza 45 minut. Izolovaný výtěžek látky **3b** (48 %) uvedený v praktické části je pouze orientační a odpovídá množství látky po provedení dvou separací směsi pocházející z reakce katalyzované InCl_3 . Z časových důvodů jsem se nesnažil o dosažení nejvyššího možného výtěžku, ale spíše o získání dostatečného množství pro další reakci. Výtěžek izolace jedné separace směsi, která obsahovala převážně *meta* derivát po jedné koloně činil 20 %. V dalších separacích byly frakce bohatší na *meta* a frakce bohatší na *para* z více experimentů spojeny a určit skutečné výtěžky nebylo možné. Proto jsou uváděné výtěžky zdánlivě nízké.

Připravené imidazoly byly charakterizovány pomocí ^1H , ^{13}C NMR spektroskopie (signály byly přiřazeny pomocí HSQC, HMBC a NOESY spekter), ESI–MS, GC–MS, IR a bodu tání. ^1H a ^{13}C NMR jsou uvedeny v Přílohách 3, 4, 5 a 6.

V ESI–MS spektru prvního řádu (MS^1) látky **3b** byl pozorován ion $293,2^+$, který odpovídá protonovanému produktu. Tento ion fragmentuje (MS^2) ztrátou neutrálního imidazolu za vzniku iontu $225,2^+$. Vzniklý derivát benzylového kationtu se může stabilizovat přesmykem na tropiliový kation. Tato fragmentační dráha je zachycena na Schématu 16. Chování derivátu **3a** bylo obdobné.

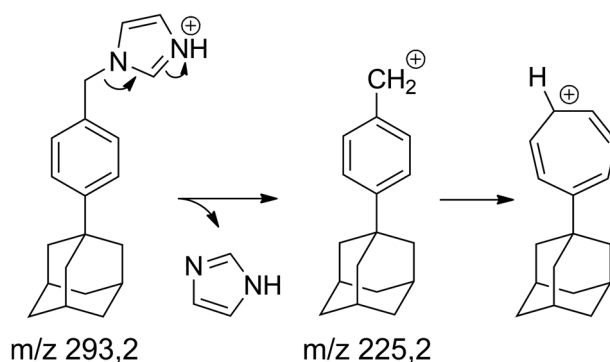


Schéma 16 Pravděpodobná fragmentace iontu $[3b+H]^+$

4.2.4 Příprava 1-[3-(1-adamantyl)benzyl]-3-methylimidazium jodidu a 1-[4-(1-adamantyl)benzyl]-3-methylimidazium jodid

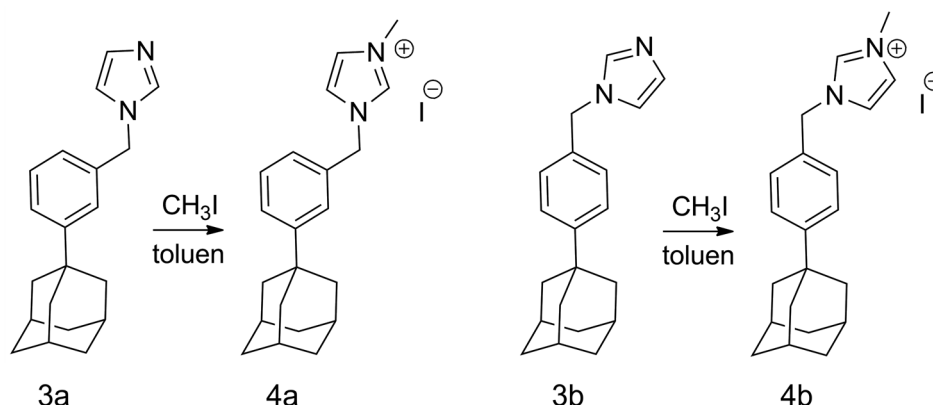


Schéma 17 Alkylace imidazolů **3a** a **3b**

Vzhledem malému množství čistých imidazolů **3a** a **3b** byla zvolena co nejšetnější metoda methylace pomocí CH₃I. Jako rozpouštědlo byl použit toluen a reakce byla prováděna při laboratorní teplotě, aby nedocházelo k případným dalším alkylacím způsobeným relativně vysokou reaktivitou CH₃I. Jelikož produkt není rozpustný v nepolárních rozpouštědlech, byl již po několika hodinách pozorován vznik bezbarvého zákalu. Vzhledem k tomu, že toluen pravděpodobně dobře nesolvuje tranzitní stav, probíhala reakce pomalu, v tomto případě několik dní. Její průběh byl pozorován pomocí TLC (mobilní fáze CHCl₃:EA, 1:1). Reakce byla ukončena po vymizení skvrny výchozí látky. Následně byl produkt kvantitativně vysrážen přidáním predestilovaného Et₂O a přečištěn triturací za pomoci centrifugy. Na tomto místě je dobré poznamenat, že je nezbytné použít Et₂O. Produkt je v tomto rozpouštědle nerozpustný, kdežto zbytky potenciálně přítomné výchozí látky ano. Když byl vyzkoušen THF, čištění probíhalo zdánlivě bezproblémově, dokud nebyla suspenze odpařena na RVO. Po odpaření byly získány kapičky oleje, které nešly dále odpařit, a to ani pokud byla látka znovu vysrážena suchým etherem. Po opakovaném přečištění na centrifuze a odpaření rozpouštědla byl opět získán olej. Takové chování mohla způsobit voda přítomná v THF, ale vzhledem k tomu, že byl použit čerstvě sušený THF skladovaný nad molekulovým sítem, je tato eventualita velmi nepravděpodobná. Vzhledem k volné mísitelnosti THF a vody však mohlo dojít ke zvlhnutí směsi během manipulace. Po této zkušenosti byl pro tyto účely používán výhradně sušený Et₂O.

Připravené imidazoliové soli byly charakterizovány pomocí ¹H a ¹³C NMR spektroskopie (signály přiřazeny pomocí HSQC, HMBC a NOESY spekter), ESI-MS, IR a byly změřeny jejich body tání. NMR spektra jsou uvedena v Přílohách 7, 8, 9 a 10.

V tandemových hmotnostních spektrech prvního řádu (MS¹) byl v obou případech detekován molekulový ion m/z 307,2, který po izolaci fragmentoval (MS²) ztrátou 1-methylimidazolu. Byl tedy pozorován jedenkrát nabitý ion o m/z 225,2. Tato fragmentace je pro látku **4b** naznačena na Schématu 18. Látka **4a** se chovala analogicky.

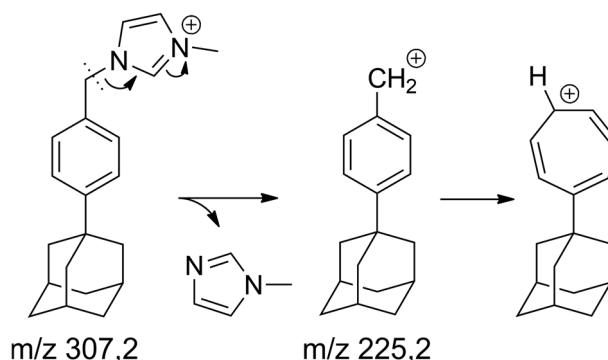
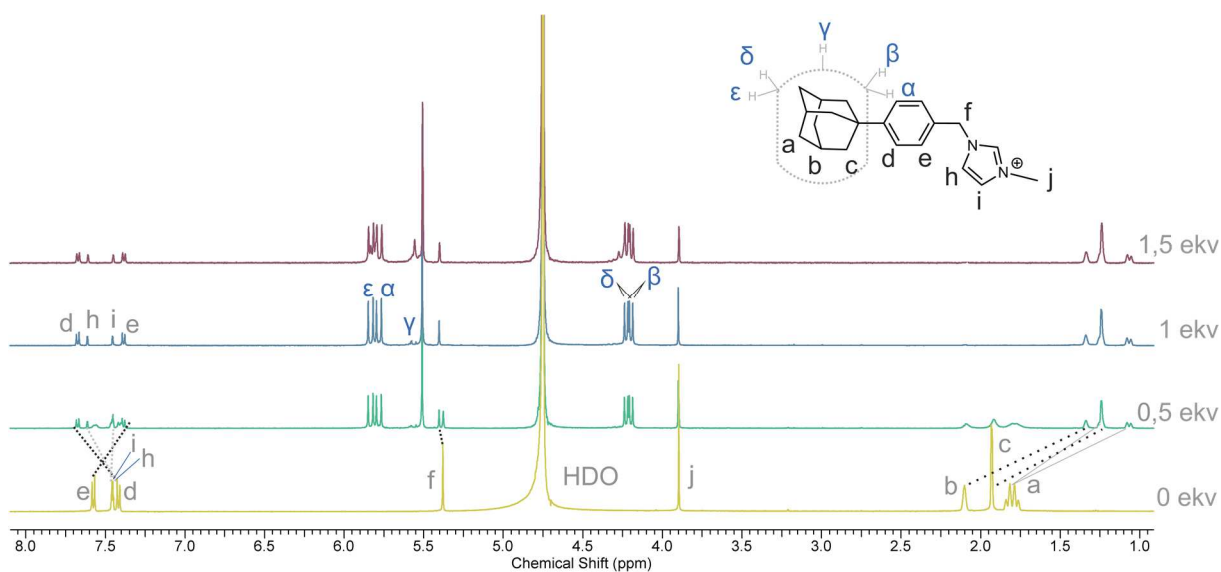


Schéma 18 Pravděpodobná fragmentace **4b**

4.3 Supramolekulární chování připravených ligandů

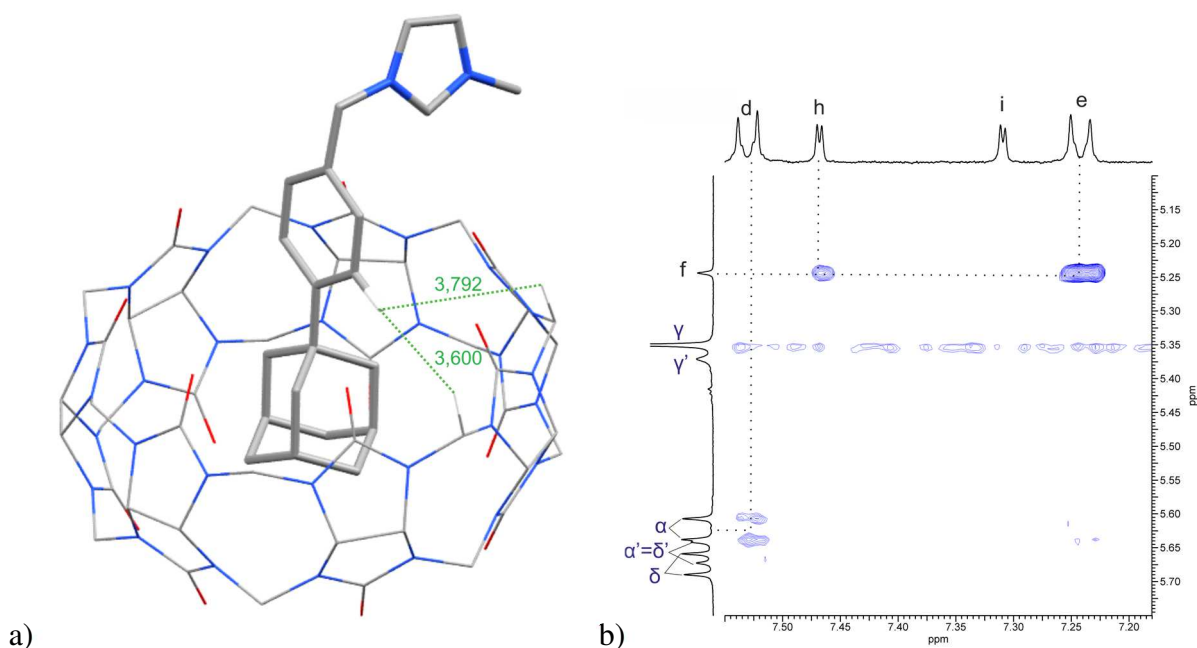
4.3.1 Nukleární magnetická rezonance

Supramolekulární chování obou připravených ligandů bylo nejprve studováno pomocí ^1H NMR titrací s CB7 a β -CD. Na Obrázku 26 jsou patrné změny v ^1H spektrech během postupného přidávání CB7 k roztoku ligandu **4b**. Po přidavku půl ekvivalentu makrocyklu byla pozorována nová sada signálů, odpovídající komplexanému ligandu. Tento komplex tedy vykazuje pomalou výměnu. Z daleka nejvíce lze posun způsobený enkapsulací ligandu pozorovat u vodíků adamantanové klece, které jsou v komplexu silně zastíněné. Z tohoto výrazného posunu lze usoudit, že adamantanová část ligandu se nachází uvnitř kavity CB7. Vzhledem k úplnému vymizení signálů nekomplexovaného ligandu po přidání jednoho ekvivalentu CB7, lze soudit, že stechiometrie komplexu **4b**@CB7 je 1 : 1. Na Obrázku 26 jsou označeny i vodíky makrocyklu, které byly přiřazeny pomocí ROESY. Vzhledem k přítomnosti benzenového jádra pouze v jednom z portálů lze odlišit protony methylenových můstků směřující do portálu (α , ϵ) a ven z portálu (β , δ). Protony α a β náleží portálu obsazenému ligandem, zatímco protony β a δ leží na volném portálu. Ve spektru směsi obsahující 1,5 ekvivalentu CB7 lze pak pozorovat i sadu signálů volného CB7.



Obrázek 26 ^1H NMR titrace ligandu **4b** s CB7

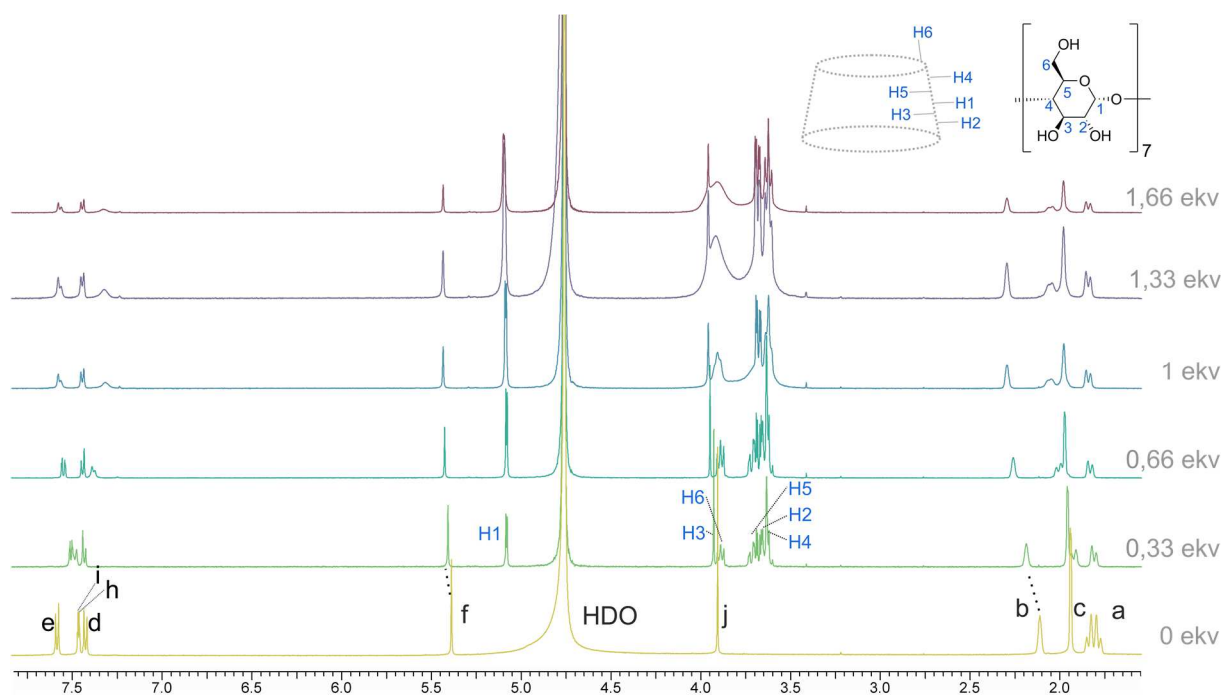
V ROESY spektru směsi obsahující 1,5 ekvivalentu CB7 (Obrázek 27b) byla dokonce objevena i interakce mezi vodíkem na fenylu ligandu (označen jako d) a α vodíkem makrocyklu. Prostorová interakce těchto atomů vodíku je patrná na modelu komplexu **4b**@CB7 (Obrázek 27a), kde nejkratší vzdálenost mezi nimi činí 3,6 Å. Je nutno ale poznamenat, že ligand se v komplexu může otáčet kolem podélné osy, jinak bychom viděli ve spektrech více signálů makrocyklu.



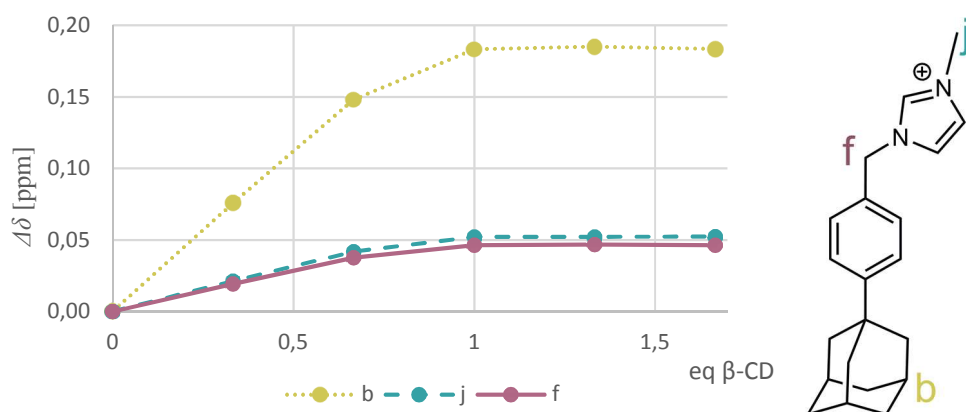
Obrázek 27 a) Model komplexu **4b**@CB7 s vyznačenou interakcí mezi makrocyklem a ligandem – délka je v Å (10^{-10} m) a b) část ROESY spektra zachycující tuto interakci, signály makrocyklu označené čárkou odpovídají samotnému CB7

Na druhou stranu, β -cyklodextrin vykazoval rychlou výměnu vůči NMR časové škále. Na Obrázku 28 jsou vyobrazena spektra získaná během ^1H NMR titrace **4b** β -cyklodextrinem. Lze pozorovat jak s přibývajícím podílem β -CD ve směsi se postupně posouvají signály samotného protonů adamantanové klece ligandu. Opět lze usuzovat, že právě tato část je zapouzdřena v dutině CD. Rozdíly chemických posunů získaných titrací vybraných atomů vodíku v různé míře komplexovaného a samotného ligandu v závislosti na molárních ekvivalentech přidaného CD jsou vyneseny do grafu na Obrázku 29. Komplex vykazuje stechiometrii 1 : 1, což lze vidět z NMR titrace, kde dochází k nápadnému zlomu o přidavku jednoho ekvivalentu CD. Stechiometrie byla také potvrzena nezávisle provedeným experimentem využívající Jobovu metodu, tento graf lze vidět na Obrázku 30. Maximum závislosti odpovídá molárnímu zlomku ligandu v komplexu.

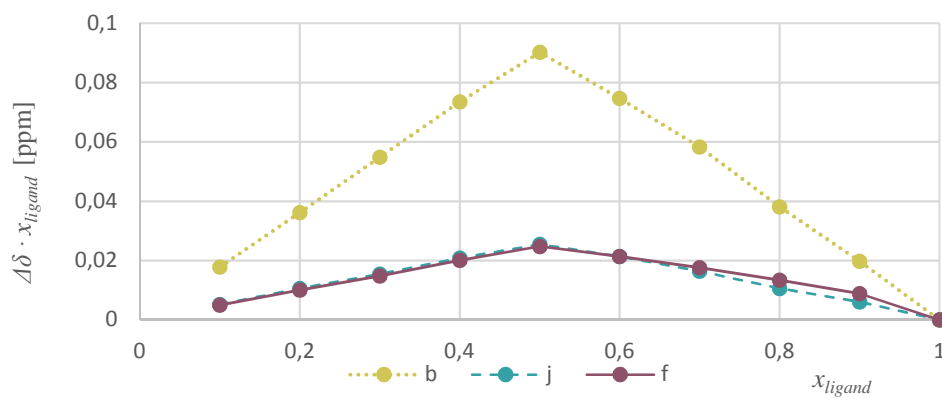
Obdobně se choval ligand i **4a**. Záznam z titrace s CB7 se je uveden v Příloze 11. Titrace s β -CD je zachycena v Příloze 12 a graf závislosti komplexací indukovaných chemických posunů vybraných atomů vodíku na množství přidaných ekvivalentů CD lze vidět v Příloze 13. Oba komplexy vykazují stechiometrii 1 : 1 a lze usuzovat, že adamantan je opět zapouzdřen v dutině makrocyklů.



Obrázek 28 ^1H NMR titrace **4b** s β -CD



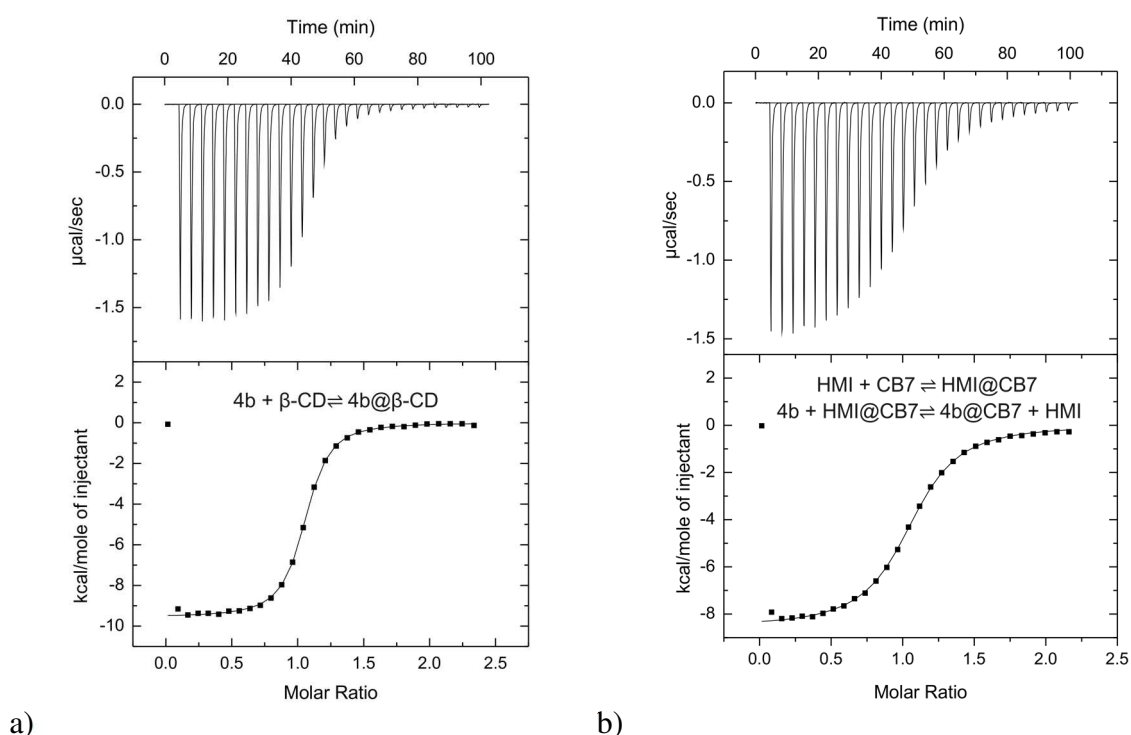
Obrázek 29 Graf závislosti komplexací indukovaných chemických posunů vybraných atomů ligandu **4b** na ekvivalentech přidaného β -CD



Obrázek 30 Job's plot získaný pro systém **4b** + β -CD

4.3.2 Isotermální titrační kalorimetrie

Termodynamické parametry interakcí souvisejících se vznikem komplexů připravených ligandů s β -CD a CB7 byly určeny pomocí ITC. Měření interakcí s cyklodextrinem poskytly velmi zajímavé výsledky. Asociační konstanta ligandu **4a** vůči β -CD činí $3,82 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1}$ a vůči **4b** dokonce $2,63 \cdot 10^6 \text{ M}^{-1}$. Tyto konstanty, zejména pak druhá uvedená, jsou neobvykle vysoké. Byly sice již pozorovány komplexy β -CD s konstantami o řádu 10^5 M^{-1} [52] [53] [54], ale vyšší dosud publikovány nebyly³. Dokonce ani deriváty diamantanu a triamantanu⁴ netvoří tak stabilní komplexy s β -CD. [54] Záznam titrace ligandu **4b** s β -CD je uveden na Obrázku 31a, záznam titrace **4a** je v Příloze 14a.



Obrázek 31 a) Záznam měření **4b** s β -CD b) Titrace **4b** a CB7 v přítomnosti 1-hexyl-3-methylimidazolum chloridu jako kompetitoru

Měření s CB7 bylo vzhledem k očekávané vyšší K_a nutné provádět v přítomnosti kompetitoru. Nejprve byl vyzkoušen α -fenylalanin, ale ten se ukázal nebýt dostatečně silný. To se zjišťuje tak, že se titrace opakuje desetinásobkem kompetitoru a experimentální hodnota K_a musí desetkrát klesnout (viz rovnice (4) v sekci 2.3.1). Pokud se hodnota experimentální K_a v opakovaném experimentu nezmění, je nutné použít silnější kompetitor (nebo ještě vyšší koncentraci kompetitoru, což je však limitované častými nežádoucími agregačními procesy

³ V jedné publikaci jsme našli, že 3-methylbenzoová kyselina vytváří komplex s β -CD o $\log K_a 7 \pm 2$, přičemž samotní autoři upozorňovali na velkou možnou chybu této hodnoty. Hodnota pK_a totiž přesahuje mez, za kterou už nelze pomocí ITC pracovat dostatečně přesně. [54] Nicméně, při pokusu o zopakování tohoto experimentu jsme nebyli úspěšní a už podle samotného záznamu námi provedené titrace lze oprávněně pochybovat o vzniku komplexu za daných experimentálních podmínek.

⁴Jeden z derivátů triamantanu tvoří nejstabilnější komplex s γ -CD, jeho K_a činí $1,5 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1}$. [53]

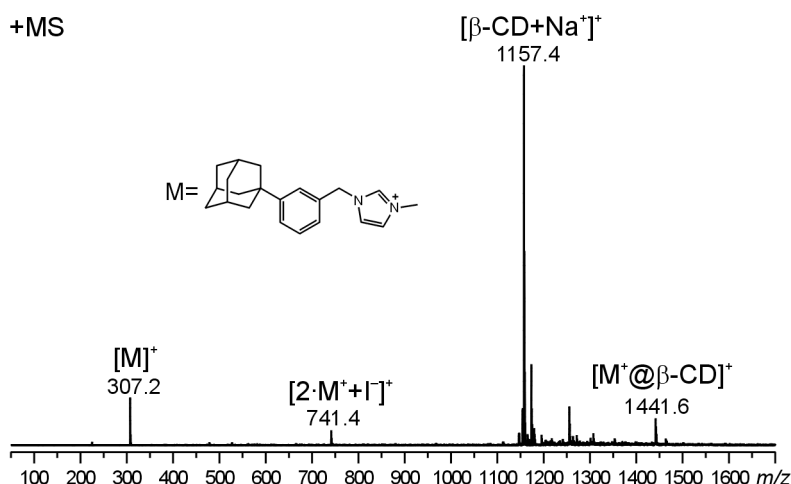
při vyšších koncentracích). Následně byl tedy použit 1-hexyl-3-methylimidazolium chlorid, se kterým měření probíhala hladce. Tepelný záznam titrace ligandu **4b** s CB7 v přítomnosti kompetitoru lze vidět na Obrázku 31b, respektive pro ligand **4a** v Příloze 14b. Asociační konstanty komplexů obou ligandů s CB7 byly řádu 10^{10} M^{-1} , což velmi dobře odpovídá předpokladu s nímž byl tento projekt zahájen. Všechny termodynamické parametry zjištěné metodou ITC jsou shrnuty v Tabulce 5.

	$K [\text{M}^{-1}]$	n	$\Delta H^\circ [\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}]$	$\Delta S^\circ [\text{J}\cdot\text{K}^{-1}\cdot\text{mol}^{-1}]$
4a + β -CD	$(4,05 \pm 0,17) \cdot 10^5$	$1,060 \pm 0,033$	$-36,1 \pm 0,7$	$-11,8 \pm 2,2$
4b + β -CD	$(2,61 \pm 0,11) \cdot 10^6$	$1,070 \pm 0,040$	$-39,9 \pm 0,1$	$-9,09 \pm 0,44$
4a + CB7	$(2,28 \pm 1,04) \cdot 10^{10}$	$1,025 \pm 0,035$	$-83,2 \pm 1,1$	$-51,8 \pm 14,6$
4b + CB7	$(2,65 \pm 0,57) \cdot 10^{10}$	$1,055 \pm 0,005$	$-78,1 \pm 0,8$	$-7,3 \pm 5,0$

Tabulka 5 Naměřené termodynamické parametry vybraných systémů ve vodě při 30 °C

4.3.3 Hmotnostní spektroskopie s ionizací elektrosprejem

Hmotnostní spektrometrií bylo studováno chování těchto komplexů v plynné fázi. Signály očekávaných komplexů vykazovaly neobvykle nízké intenzity, a to i přes jejich poměrně vysoké asociační konstanty. To může být způsobeno ne zcela ideálními podmínkami v ESI zdroji, které by snad bylo možné ještě optimalizovat. Díky tomu byla potřeba použít vyšší koncentrace ligandu a makrocyclu. Na druhou stranu, vyšší koncentrace umožnily detekci také jednou nabitého agregátu m/z 741,4, který se vyskytuje ve vzorcích s β -CD a pravděpodobně odpovídá iontu $[2\text{M}^+ + \text{I}^-]^+$. Na Obrázku 32 je zobrazeno spektrum směsi **4a** s β -CD. Nejvyšší intenzitu ve spektru má sice pík, který odpovídá pravděpodobně $[\text{Na}^+ @ \beta\text{-CD}]^+$, nicméně byl detekován i jednou nabitý iont m/z 1441,6, který může odpovídat komplexu $[\text{M}^+ @ \beta\text{-CD}]^+$. Ve spektru je také vidět signál m/z 307,2 pravděpodobně příslušející kationtu samotného ligandu $[\text{M}^+]^+$.



Obrázek 32 ESI-MS spektrum **4a** s β -CD (1 : 1, 25 μM)

Měření bylo provedeno rovněž s CB7 a byl detekován ion $\text{M}^+ @ \text{CB7}$ o m/z 1469,5. Tento ion byl úspěšně izolován a bylo naměřeno také tandemové spektrum MS^2 . Pozorované signály pak naznačují následující možnou fragmentační dráhu: $[\text{M}^+ @ \text{CB7}]^+$ ztrácí methylimidazol za

vzniku iontu m/z 1374,5 $[M^+@CB7-68]^+$, který ale podle velikosti intenzity signálu není příliš stabilní. Benzylový kation navázaný na adamantan nacházející se v dutině makrocyklu pak může odtrhnout hydridový anion z makrocyklu. Signál m/z 1161,3 je možné tedy vysvětlit jako $[CB7-1]^+$. Nelze ani vyloučit přesmyk benzylového kationtu na tropiliový (viz kapitola 4.2.3), což by mohlo vést ke stabilizaci tohoto komplexu. Na Schématu 19 je nakreslena zmíněná fragmentace a na Obrázku 33 MS^1 a MS^2 spektra směsi **4a** s CB7.

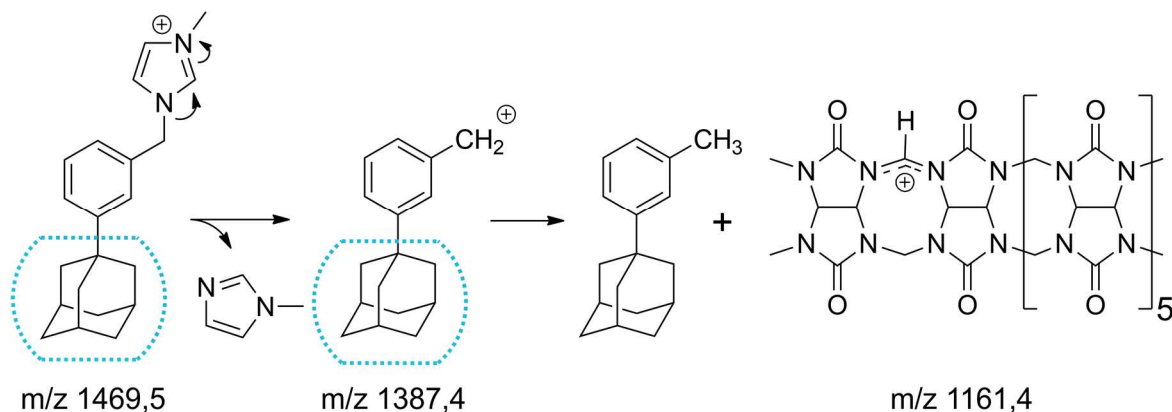
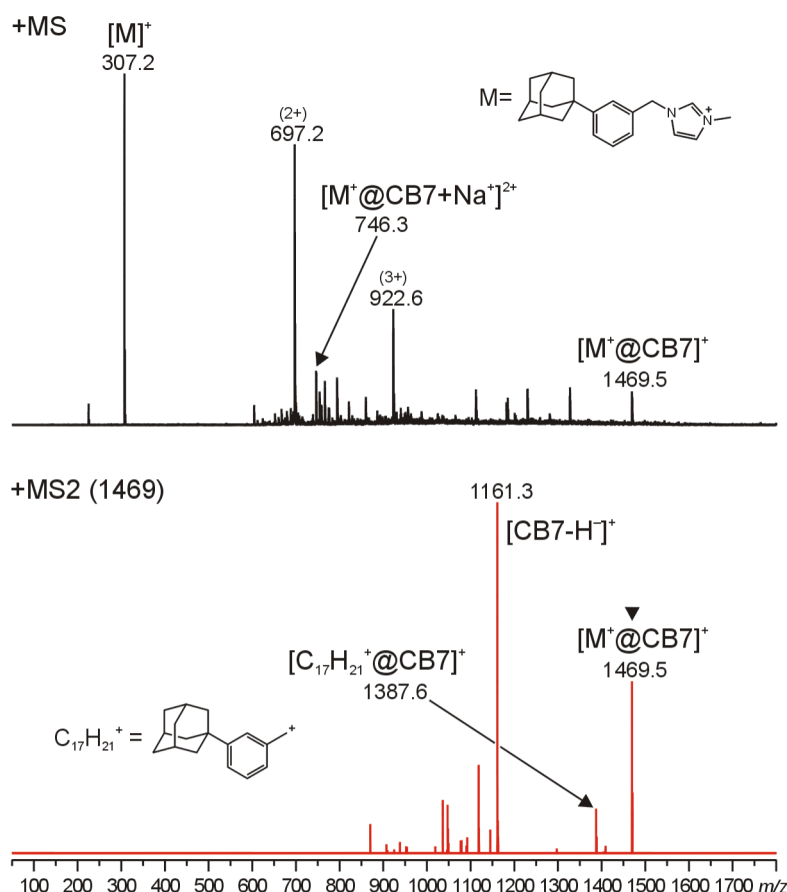


Schéma 19 Možná fragmentace $[M@CB7]^+$



Obrázek 33 Tandemová MS spektra **4a** s CB[7] (1 : 1, 12,5 μ M)

Ztráta hydridového aniontu je relativně neobvyklá u organických sloučenin, ale v případě komplexů adamantylovaných bisbenzimidazoliových ligandů s CB7 již byla pozorována. [55]

V tomto případě se jednalo o komplex nestabilního benzimidazolmethylového kationtu, který se zachoval jako silný akceptor hydridu. Tato reakce, naznačená na Schématu 20a, byla také ověřena DFT výpočty a byla vymodelována struktura vzniklého kationtu $[\text{CB7-H}]^+$, jak lze vidět na Schématu 20b.

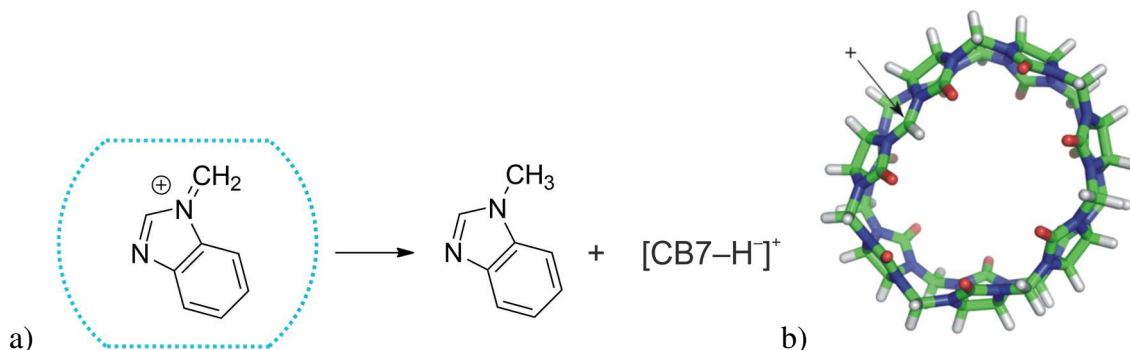


Schéma 20 a) První pozorovaný případ vzniku $[\text{CB7-1}]^+$ v plynné fázi b) model $[\text{CB7-1}]^+$ [55]

Hmotnostní spektra směsi **4b** s β -CD a **4b** s CB7 jsou velmi podobná těm, které byly výše popsány, jsou tedy uvedeny v Příloze 15 a 16. Za povšimnutí stojí nižší intenzita signálu m/z 1378,6 ve směsi **4b** s CB7, což by mohlo ukazovat nižší stabilitu tohoto iontu ve srovnání s *meta* derivátem.

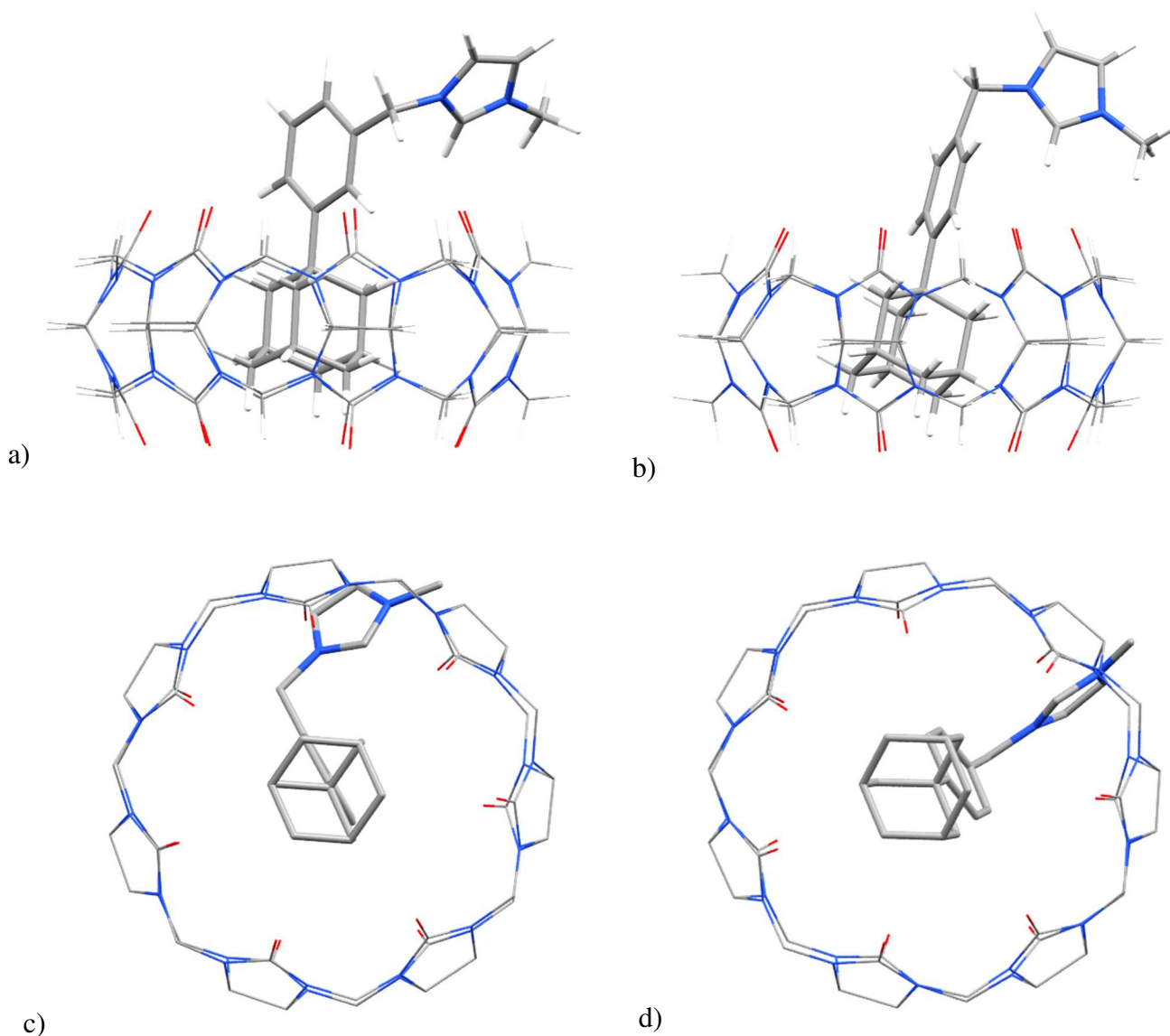
4.3.4 Teoretické modely komplexů s CB7

Pomocí DFT metod byly optimalizovány komplexy ligandů **4a** a **4b** s CB7 a byly vypočítány energetické hladiny jak samotných ligandů a CB7, tak obou komplexů. Tyto energie byly odečteny a byla získána energie odpovídající vzniku komplexu. Absolutní hodnoty těchto energií jsou uvedeny v Tabulce 6. Tyto energie jsou zde také vztaženy vůči teoreticky nejméně stabilnímu komplexu X@CB7 .

	4a	4b	X	Y
Vypočítaná změna energie [$\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$]	365,9	391,0	292,3	385,6
Relativní energie vůči X [$\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$]	73,6	98,7	0	93,3

Tabulka 6 Energetické změny související se vznikem komplexů $\text{CB}[7]$ s **4a**, respektive **4b**, **X** a **Y**. Struktury látek **X** a **Y** jsou na Obrázku 21.

Na Obrázcích 34a-d jsou energeticky minimalizované struktury komplexů **4a@CB7** a **4b@CB7**. Na první pohled si lze všimnout, že ligand **4b** je více odkloněn od vertikální osy než **4a**. Lze to vysvětlit samotnou konstitucí ligandů, *meta* derivát, oproti *para* derivátu, má kladně nabitý imidazoliový kruh blíže k portálům. Proto se musel právě *para* ligand mírně odklonit od osy, aby umožnil přiblížení kladného imidazolia k portálu a vytvoření více atraktivních elektrostatických interakcí. Zajímavé je, že přiblížení imidazolia k portálu nelze docílit posunutím celého ligandu podél virtuální C_7 osy CB7, tedy benzenovým kruhem hlouběji do kavity. To je zřejmě dáno téměř dokonalou geometrickou komplementaritou adamantanové klece a kavity CB7.



Obrázek 34 a) Vymodelovaná energetická minima pro **4a@CB7**, b) respektive **4b@CB7**. c) Pohled zespu na **4a@CB7** a d) **4b@CB7**, atomy vodíku byly pro přehlednost vynechány.

Z analýzy doposud získaných experimentálních (ITC) a teoretických (DFT) hodnot interakčních energií zatím nevyplývá jednoznačná shoda experimentu a teorie. Například komplex **4b@CB7** by měl být teoreticky výrazně stabilnější než **4a@CB7**, naměřené asociační konstanty jsou ovšem velmi podobné. Tato neshoda je zřejmě způsobena nedostatečnou úrovní teorie provedených výpočtů a pravděpodobně bude nezbytné teoretické hodnoty zpřesnit zavedením explicitního rozpouštědla.

5 ZÁVĚR

Cílem této práce bylo připravit dva nové ligandy odvozené od adamantanu a prozkoumat jejich schopnosti vytvářet supramolekulární komplexy s β -cyklodextrinem a cucurbit[7]urilem. Zásadním očekáváním byly hodnoty dekadických logaritmů asociačních konstant těchto nových ligandů s CB7 ležící blízko středu intervalu 8–12. Což jinými slovy znamená, že nové ligandy měly vykazovat afinitu k CB7 vyšší než nenabitě adamantanové ligandy, ale nižší než kationtové ligandy s plně uplatněnou ion-dipolovou interakcí v portálu CB7. Požadované ligandy byly úspěšně připraveny syntézou o čtyřech krocích a jejich struktury byly potvrzeny spektrálními metodami (NMR, MS, IR).

Supramolekulární chování získaných ligandů bylo studováno metodami nukleární magnetické rezonance, isotermální titrační kalorimetrie a v plynné fázi hmotnostní spektroskopii s ionizací elektrosprejem. Byl potvrzen vznik komplexů, které vykazovaly stechiometrii 1 : 1. U komplexů s cucurbit[7]urilem byly naměřeny očekávané hodnoty asociačních konstant, a to v řádu 10^{10} M^{-1} . Na druhou stranu, komplexy s cyklodextrinem předčily očekávání. Očekávané hodnoty byly v řádech 10^3 – 10^4 M^{-1} , avšak u *meta* derivátu byla naměřena hodnota $3,82 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1}$ a *para* derivát dokonce vykazuje K_a $2,63 \cdot 10^6 \text{ M}^{-1}$. To je dle rešerše literatury doposud nejvyšší známá hodnota asociační konstanty pro β -cyklodextrin.

U *para* derivátu byla pozorována v ROESY spektru, ne zcela obvyklá, interakce mezi vodíkovými atomy ligandu a makrocyclu, svědčící o stabilitě a relativní rigiditě tohoto komplexu. V plynné fázi oba ligandy ve směsi s cucurbiturilem fragmentovaly nepříliš častým způsobem, a to za odtržení hydridového aniontu z cucurbiturilu za vzniku fragmentu, $[\text{CB7-H}^-]^+$. Toto chování už bylo pozorováno i v jiných systémech.

U komplexů s cucurbiturilem byly také optimalizovány jejich struktury a spočítány energie spojené s jejich vznikem.

Připravené ligandy mají díky svým středním afinitám vůči CB7 a nečekaně silným afinitám k β -CD vysoký potenciál jako vazebné motivy pro přípravu složitějších supramolekulárních uspořádání. Získané výsledky budou v nejbližší době publikovány v renomovaném impaktovaném časopise. Výsledky tohoto projektu budou také prezentovány v červnu 2017 na 5. Mezinárodní cucurbiturilové konferenci v Brně (5th ICCB).

6 POUŽITÁ LITERATURA

- [1] LEHN, Jean-Marie. Supramolecular Chemistry—Scope and Perspectives Molecules, Supermolecules, and Molecular Devices(Nobel Lecture). *Angewandte Chemie International Edition in English* [online]. 1988, **27**(1), 89-112 [cit. 2017-02-10]. DOI: 10.1002/anie.198800891. ISSN 0570-0833. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/anie.198800891>
- [2] Supramolecular chemistry. In: *Wikipedia: the free encyclopedia* [online]. San Francisco (CA): Wikimedia Foundation, 2001- [cit. 2017-02-10]. Dostupné z: https://en.wikipedia.org/wiki/Supramolecular_chemistry
- [3] EREMIN, Vadim V. Van der Waals interaction. *Glossary of NANOTEchnolgy and related TERMMS* [online]. [cit. 2017-02-12]. Dostupné z: <http://eng.thesaurus.rusnano.com/wiki/article619>
- [4] KEELER, James a Peter WOTHERS. *Chemical structure and reactivity: an integrated approach*. 2nd ed. New York: Oxford University Press, c2014. ISBN 9780199604135.
- [5] BRESLOW, Ronald, Kevin GROVES a M. U. MAYER. The hydrophobic effect as a mechanistic tool. *Pure and Applied Chemistry* [online]. 1998, **70**(10), - [cit. 2017-02-11]. DOI: 10.1351/pac199870101933. ISSN 1365-3075. Dostupné z: <http://www.degruyter.com/view/j/pac.1998.70.issue-10/pac199870101933/pac199870101933.xml>
- [6] ASSAF, Khaleel I. a Werner M. NAU. Cucurbiturils: from synthesis to high-affinity binding and catalysis. *Chem. Soc. Rev* [online]. 2015, **44**(2), 394-418 [cit. 2016-12-23]. DOI: 10.1039/C4CS00273C. ISSN 0306-0012. Dostupné z: <http://xlink.rsc.org/?DOI=C4CS00273C>
- [7] Stacking (chemistry). In: *Wikipedia: the free encyclopedia* [online]. San Francisco (CA): Wikimedia Foundation, 2001- [cit. 2017-03-01]. Dostupné z: [https://en.wikipedia.org/wiki/Stacking_\(chemistry\)](https://en.wikipedia.org/wiki/Stacking_(chemistry))
- [8] SCHALLEY, Christoph A. *Analytical methods in supramolecular chemistry*. 2nd completely rev. and enlarged ed. Weinheim: Wiley-VCH, 2012. ISBN 3527644164.
- [9] Isothermal Titration Calorimeter. *University of Oulu* [online]. Finnland, 2017 [cit. 2017-01-28]. Dostupné z: <http://www.oulu.fi/biocenter/biophysical-protein-analysis/itc>
- [10] REKHARSKY, M. V., T. MORI, C. YANG, et al. A synthetic host-guest system achieves avidin-biotin affinity by overcoming enthalpy-entropy compensation. *Proceedings of the National Academy of Sciences* [online]. 2007, **104**(52), 20737-20742 [cit. 2016-12-25]. DOI: 10.1073/pnas.0706407105. ISSN 0027-8424. Dostupné z: <http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0706407105>

- [11] MOGHADDAM, Sarvin, Cheng YANG, Mikhail REKHARSKY, Young Ho KO, Kimoon KIM, Yoshihisa INOUE a Michael K. GILSON. New Ultrahigh Affinity Host–Guest Complexes of Cucurbit[7]uril with Bicyclo[2.2.2]octane and Adamantane Guests: Thermodynamic Analysis and Evaluation of M2 Affinity Calculations. *Journal of the American Chemical Society* [online]. 2011, **133**(10), 3570-3581 [cit. 2016-12-25]. DOI: 10.1021/ja109904u. ISSN 0002-7863.
Dostupné z: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ja109904u>
- [12] BRANNÁ, Petra, Jarmila ČERNOCHOVÁ, Michal ROUCHAL, et al. Cooperative Binding of Cucurbit[n]urils and β -Cyclodextrin to Heteroditopic Imidazolium-Based Guests. *The Journal of Organic Chemistry* [online]. 2016, **81**(20), 9595-9604 [cit. 2017-01-28]. DOI: 10.1021/acs.joc.6b01564. ISSN 0022-3263.
Dostupné z: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acs.joc.6b01564>
http://pubs.acs.org/doi/suppl/10.1021/acs.joc.6b01564/suppl_file/jo6b01564_si_001.pdf
- [13] UPADHYAY, Santosh a Gyanendra KUMAR. NMR and molecular modelling studies on the interaction of fluconazole with β -cyclodextrin. *Chemistry Central Journal* [online]. 2009, **3**(1), 9- [cit. 2017-03-11]. DOI: 10.1186/1752-153X-3-9. ISSN 1752-153x.
Dostupné z: <http://ccj.springeropen.com/articles/10.1186/1752-153X-3-9>
- [14] CAO, Liping, Marina ŠEKUTOR, Peter Y. ZAVALIJ, Kata MLINARIĆ-MAJERSKI, Robert GLASER a Lyle ISAACS. Cucurbit[7]uril·Guest Pair with an Attomolar Dissociation Constant. *Angewandte Chemie International Edition* [online]. 2014, **53**(4), 988-993 [cit. 2016-12-25]. DOI: 10.1002/anie.201309635. ISSN 14337851.
Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/anie.201309635>
- [15] Two-dimensional nuclear magnetic resonance spectroscopy. In: *Wikipedia: the free encyclopedia* [online]. San Francisco (CA): Wikimedia Foundation, 2001- [cit. 2017-03-11].
Dostupné z: https://en.wikipedia.org/wiki/Two-dimensional_nuclear_magnetic_resonance_spectroscopy
- [16] Inclusion compound (inclusion complex). *IUPAC Compendium of Chemical Terminology* [online]. Research Triangle Park, NC: IUPAC, 2009 [cit. 2017-02-11]. DOI: 10.1351/goldbook.I02998. ISBN 0-9678550-9-8.
Dostupné z: <http://goldbook.iupac.org/I02998.html>
- [17] Crown ether. In: *Wikipedia: the free encyclopedia* [online]. San Francisco (CA): Wikimedia Foundation, 2001- [cit. 2017-02-11].
Dostupné z: https://en.wikipedia.org/wiki/Crown_ether
- [18] Cyclen. In: *Wikipedia: the free encyclopedia* [online]. San Francisco (CA): Wikimedia Foundation, 2001- [cit. 2017-02-11]. Dostupné z: <https://en.wikipedia.org/wiki/Cyclen>
- [19] Cryptand. In: *Wikipedia: the free encyclopedia* [online]. San Francisco (CA): Wikimedia Foundation, 2001- [cit. 2017-02-11]. Dostupné z: <https://en.wikipedia.org/wiki/Cryptand>
- [20] Research. *Supramolecular chemistry group* [online]. Brno, 2016 [cit. 2017-02-11].
Dostupné z: <http://www.sci.muni.cz/supramolecular/research.html>

- [21] Calixarene. In: *Wikipedia: the free encyclopedia* [online]. San Francisco (CA): Wikimedia Foundation, 2001- [cit. 2017-02-11].
Dostupné z: <https://en.wikipedia.org/wiki/Calixarene>
- [22] DEL VALLE, E.M.Martin. Cyclodextrins and their uses: a review. *Process Biochemistry* [online]. 2004, **39**(9), 1033-1046 [cit. 2016-12-28].
DOI: 10.1016/S0032-9592(03)00258-9. ISSN 13595113.
Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0032959203002589>
- [23] CRINI, Grégorio. Review: A History of Cyclodextrins. *Chemical Reviews* [online]. 2014, **114**(21), 10940-10975 [cit. 2016-12-28]. DOI: 10.1021/cr500081p. ISSN 0009-2665.
Dostupné z: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/cr500081p>
- [24] CONNORS, Kenneth A. The Stability of Cyclodextrin Complexes in Solution. *Chemical Reviews* [online]. 1997, **97**(5), 1325-1358 [cit. 2016-12-28]. DOI: 10.1021/cr960371r. ISSN 0009-2665. Dostupné z: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/cr960371r>
- [25] DAVIS, Mark E. a Marcus E. BREWSTER. Cyclodextrin-based pharmaceuticals: past, present and future. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2014, **3**, 1023-1035.
DOI: 10.1038/nrd1576. ISSN 1474-1776.
Dostupné také z: <http://www.nature.com/nrd/journal/v3/n12/full/nrd1576.html>
- [26] LETORT, S., D. MATHIRON, T. GREL, C. ALBARET, S. DAULON, F. DJEDAÏNI-PILARD, G. GOUHIER a F. ESTOUR. The first 2 IB ,3 IA -heterodifunctionalized β -cyclodextrin derivatives as artificial enzymes. *Chem. Commun* [online]. 2015, **51**(13), 2601-2604 [cit. 2017-03-01]. DOI: 10.1039/C4CC09189B. ISSN 1359-7345.
Dostupné z: <http://xlink.rsc.org/?DOI=C4CC09189B>
- [27] BARROW, Steven J., Setu KASERA, Matthew J. ROWLAND, Jesús DEL BARRIO a Oren A. SCHERMAN. Cucurbituril-Based Molecular Recognition. *Chemical Reviews* [online]. 2015, **115**(22), 12320-12406 [cit. 2016-12-23].
DOI: 10.1021/acs.chemrev.5b00341. ISSN 0009-2665.
Dostupné z: <http://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.chemrev.5b00341>
- [28] The World of Cucurbiturils - From Peculiarity to Commodity. *Israel Journal of Chemistry* [online]. 2011, **51**(5-6), 492-494 [cit. 2016-12-23]. DOI: 10.1002/ijch.201100052. ISSN 00212148. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/ijch.201100052>
- [29] MASSON, Eric, Xiaoxi LING, Roymon JOSEPH, Lawrence KYEREMEH-MENSAH a Xiaoyong LU. Cucurbituril chemistry: a tale of supramolecular success. *RSC Adv* [online]. 2012, **2**(4), 1213-1247 [cit. 2016-12-23]. DOI: 10.1039/C1RA00768H. ISSN 2046-2069.
Dostupné z: <http://xlink.rsc.org/?DOI=C1RA00768H>
- [30] FILETI, Eudes, Guilherme COLHERINHAS a Thaciana MALASPINA. Predicting the properties of a new class of host-guest complexes: C 60 fullerene and CB[9]cucurbituril. *Phys. Chem. Chem. Phys* [online]. 2014, **16**(41), 22823-22829 [cit. 2016-12-23].

DOI: 10.1039/C4CP03299C. ISSN 14639076.

Dostupné z: <http://xlink.rsc.org/?DOI=C4CP03299C>

[31] DAY, Anthony, Alan P. ARNOLD, Rodney J. BLANCH a Barry SNUSHALL. Controlling Factors in the Synthesis of Cucurbituril and Its Homologues. *The Journal of Organic Chemistry* [online]. 2001, **66**(24), 8094-8100 [cit. 2016-12-23]. DOI: 10.1021/jo015897c. ISSN 0022-3263.

Dostupné z: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jo015897c>

[32] KIM, Jaheon, In-Sun JUNG, Soo-Young KIM, Eunsung LEE, Jin-Koo KANG, Shigeru SAKAMOTO, Kentaro YAMAGUCHI a Kimoon KIM. New Cucurbituril Homologues: Syntheses, Isolation, Characterization, and X-ray Crystal Structures of Cucurbit[*n*]uril (*n* = 5, 7, and 8). *Journal of the American Chemical Society* [online]. 2000, **122**(3), 540-541 [cit. 2016-12-23]. DOI: 10.1021/ja993376p. ISSN 00027863.

Dostupné z: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ja993376p>

[33] JELÍNKOVÁ, Kristýna. *Syntéza hostů pro supramolekulární systémy na bázi kubanu*. Zlín, 2016. Vedoucí práce Vícha Robert.

[34] YAN, Zhiqiang, Qinfei HUANG, Wenting LIANG, Xingke YU, Dayang ZHOU, Wanhua WU, Jason J. CHRUMA a Cheng YANG. Enantiodifferentiation in the Photoisomerization of (Z, Z)-1,3-Cyclooctadiene in the Cavity of γ -Cyclodextrin–Cucurbit[6]uril-Wheeled [4]Rotaxanes with an Encapsulated Photosensitizer. *Organic Letters* [online]. 2017, **19**(4), 898-901 [cit. 2017-03-11]. DOI: 10.1021/acs.orglett.7b00057. ISSN 1523-7060. Dostupné z: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acs.orglett.7b00057>

[35] WALKER, Shonagh, Rabbab OUN, Fiona J. MCINNES a Nial J. WHEATE. The Potential of Cucurbit[*n*]urils in Drug Delivery. *Israel Journal of Chemistry* [online]. 2011, **51**(5-6), 616-624 [cit. 2016-12-25]. DOI: 10.1002/ijch.201100033. ISSN 00212148. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/ijch.201100033>

[36] CAO, Liping, Gaya HETTIARACHCHI, Volker BRIKEN a Lyle ISAACS. Cucurbit[7]uril Containers for Targeted Delivery of Oxaliplatin to Cancer Cells. *Angewandte Chemie International Edition* [online]. 2013, **52**(46), 12033-12037 [cit. 2016-12-25]. DOI: 10.1002/anie.201305061. ISSN 14337851. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/anie.201305061>

[37] JEON, Woo Sung, Kwangyul MOON, Sang Hyun PARK, et al. Complexation of Ferrocene Derivatives by the Cucurbit[7]uril Host: A Comparative Study of the Cucurbituril and Cyclodextrin Host Families. *Journal of the American Chemical Society* [online]. 2005, **127**(37), 12984-12989 [cit. 2016-12-25]. DOI: 10.1021/ja052912c. ISSN 0002-7863. Dostupné z: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ja052912c>

[38] OLAH, George A., ed. *Cage Hydrocarbons*. 10. United States of America: John Wiley, 1990 [cit. 30.12.2016]. ISBN 0-471-62292-3.

[39] FORT, JR, Raymond C. *Adamantane: The Chemistry of Diamond Molecules*. 10. United States of America: Marcel Dekker, 1976 [cit. 30.12.2016]. ISBN 0-8247-6305-X.

[40] VÍCHA, Robert a Milan POTÁČEK. Kde roste adamantan. *Chemické listy*. 2004, **98**(2), 68-74. ISSN 0009-2770 [cit. 30.12.2016].

Dostupné také z: http://www.chemicke-listy.cz/docs/full/2004_02_01.pdf

[41] Adamantane. In: *Wikipedia: the free encyclopedia* [online]. San Francisco (CA): Wikimedia Foundation, 2001- [cit. 2016-12-31]. Dostupné z:

https://en.wikipedia.org/wiki/Adamantane#cite_note-50

[42] Saxagliptin. In: *Wikipedia: the free encyclopedia* [online]. San Francisco (CA): Wikimedia Foundation, 2001- [cit. 2016-12-31].

Dostupné z: <https://en.wikipedia.org/wiki/Saxagliptin>

[43] YAN, Hao, Fei Hua LI, Chunjing JIA, et al. Hybrid metal–organic chalcogenide nanowires with electrically conductive inorganic core through diamondoid-directed assembly. *Nature Materials*. 2017, **16**, 349-355. DOI: 10.1038/nmat4823.

[44] BRANNÁ, Petra, Michal ROUCHAL, Zdeňka PRUCKOVÁ, Lenka DASTYCHOVÁ, René LENOBEL, Tomáš POSPÍŠIL, Kamil MALÁČ a Robert VÍCHA. Rotaxanes Capped with Host Molecules: Supramolecular Behavior of Adamantylated Bisimidazolium Salts Containing a Biphenyl Centerpiece. *Chemistry - A European Journal* [online]. 2015, **21**(33), 11712-11718 [cit. 2017-03-16]. DOI: 10.1002/chem.201501353. ISSN 09476539.

Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/chem.201501353>

[45] LAALI, Kenneth K., Viorel D. SARCA, Takao OKAZAKI, Aaron BROCK a Paul DER. Triflic acid-catalyzed adamantylation of aromatics in [BMIM][OTf] ionic liquid; synthetic scope and mechanistic insight. *Organic & Biomolecular Chemistry* [online]. 2005, **3**(6), 1034- [cit. 2017-03-08]. DOI: 10.1039/b416997b. ISSN 1477-0520.

Dostupné z: <http://xlink.rsc.org/?DOI=b416997b>

[46] OLAH, George A., Omar FAROOQ, S. Morteza F. FARNIA a An Hsiang WU. Aromatic substitution. 58. Boron tris(triflate)-catalyzed adamantylation of benzene and toluene with 1- and 2-haloadamantanes and adamantanoyl chlorides. Isomerization of phenyl- and tolyladamantanes. *The Journal of Organic Chemistry* [online]. 1990, **55**(5), 1516-1522 [cit. 2017-03-08]. DOI: 10.1021/jo00292a027. ISSN 0022-3263.

Dostupné z: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jo00292a027>

[47] MOSSET, Paul a René GRÉE. Indium-Catalyzed Friedel-Crafts Alkylation of Monosubstituted Benzenes by 1-Bromoadamantane. *Synlett* [online]. 2013, **24**(09), 1142-1146 [cit. 2017-03-08]. DOI: 10.1055/s-0032-1316909. ISSN 0936-5214.

Dostupné z: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0032-1316909>

[48] PRAKASH, G. K. Surya, Thomas MATHEW, Chiradeep PANJA, Aditya KULKARNI, George A. OLAH a Mark A. HARMER. Tetrafloric Acid (1,1,2,2-Tetrafluoroethanesulfonic Acid, HC2F4SO3H) and Gallium Tetraflorate as Effective Catalysts in Organic Synthesis. *Advanced Synthesis & Catalysis* [online]. 2012, **354**(11-12), 2163-2171 [cit. 2017-03-08]. DOI: 10.1002/adsc.201200111. ISSN 16154150.

Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/adsc.201200111>

- [49] AMBARTSUMYAN, A. A., T. T. VASIL'eva, O. V. CHAKHOVSKAYA, N. E. MYSOVA a K. A. KOCHETKOV. Iron pentacarbonyl, efficient promoter of aromatic compounds alkylation with bromoadamantane. *Russian Journal of Organic Chemistry* [online]. 2014, **50**(5), 752-754 [cit. 2017-03-27]. DOI: 10.1134/S1070428014050236. ISSN 1070-4280. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1134/S1070428014050236>
- [50] OHNO, Masatomi, Kazuo SHIMIZU, Kenichi ISHIZAKI, Tadashi SASAKI a Shoji EGUCHI. Cross-coupling reaction of tert-alkyl halides with Grignard reagents in dichloromethane as a non-Lewis basic medium. *The Journal of Organic Chemistry* [online]. 1988, **53**(4), 729-733 [cit. 2017-03-08]. DOI: 10.1021/jo00239a005. ISSN 0022-3263. Dostupné z: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jo00239a005>
- [51] *Carbamate derivatives of lactam based n-acylethanolamine acid amidase (naaa) inhibitors*. US 20160068482 A1.
- [52] KULKARNI, Shantanu Ganesh, Zdeňka PRUCKOVÁ, Michal ROUCHAL, Lenka DASTYCHOVÁ a Robert VÍCHA. Adamantylated trisimidazolium-based tritopic guests and their binding properties towards cucurbit[7]uril and β -cyclodextrin. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry* [online]. 2016, **84**(1-2), 11-20 [cit. 2017-03-16]. DOI: 10.1007/s10847-015-0577-9. ISSN 1388-3127. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s10847-015-0577-9>
- [53] BRANNÁ, Petra, Jarmila ČERNOCHOVÁ, Michal ROUCHAL, et al. Cooperative Binding of Cucurbit[n]urils and β -Cyclodextrin to Heteroditopic Imidazolium-Based Guests. *The Journal of Organic Chemistry* [online]. 2016, **81**(20), 9595-9604 [cit. 2017-03-16]. DOI: 10.1021/acs.joc.6b01564. ISSN 0022-3263. Dostupné z: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acs.joc.6b01564>
- [54] VOSKUHL, Jens, Mark WALLER, Sateesh BANDARU, Boryslav A. TKACHENKO, Carlo FREGONESE, Birgit WIBBELING, Peter R. SCHREINER a Bart Jan RAVOO. Nanodiamonds in sugar rings: an experimental and theoretical investigation of cyclodextrin–nanodiamond inclusion complexes. *Organic & Biomolecular Chemistry* [online]. 2012, **10**(23), 4524- [cit. 2017-03-16]. DOI: 10.1039/c2ob06915f. ISSN 1477-0520. Dostupné z: <http://xlink.rsc.org/?DOI=c2ob06915f>
- [56] LEWIS, Edwin A. a Lee D. HANSEN. Thermodynamics of binding of guest molecules to α - and β -cyclodextrins. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* [online]. 1973, (15), 2081-2085 [cit. 2017-03-16]. DOI: 10.1039/P29730002081. ISSN 0300-9580. Dostupné z: <http://xlink.rsc.org/?DOI=P29730002081>
- [55] ČERNOCHOVÁ, Jarmila, Petra BRANNÁ, Michal ROUCHAL, Petr KULHÁNEK, Ivo KUŘITKA a Robert VÍCHA. Determination of Intrinsic Binding Modes by Mass Spectrometry: Gas-Phase Behavior of Adamantylated Bisimidazolium Guests Complexed to Cucurbiturils. *Chemistry - A European Journal* [online]. 2012, **18**(43), 13633-13637 [cit. 2017-03-10]. DOI: 10.1002/chem.201201444. ISSN 09476539. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/chem.201201444>

7 SEZNAM ZKRATEK

Ad	1-adamantyl
Bz	benzoyl
CB	cucurbituril
CD	cyklodextrin
DCM	dichlormethan
DFT	<i>Density functional theory</i> , kvantově-mechanická výpočetní metoda
DMF	dimethylformamid
DMSO	dimethylsulfoxid
EA	ethylacetát
ESI-MS	hmotnostní spektroskopie s ionizací elektrosprejem
Et	ethyl
GC-FID	plynová chromatografie s plamenově ionizační detekcí
GS-MS	plynová chromatografie s hmotností detekcí
HMBC	<i>Heteronuclear Multiple Bond Correlation</i> , metoda 2D NMR, heteronukleární vícevazebná korelace ^1H - ^{13}C
HMI	1-hexyl-3-methylimidazolium chlorid
HSQC	<i>Heteronuclear Single-Quantum Correlation</i> , metoda 2D NMR, heteronukleární korelace ^1H - ^{13}C přes jednu vazbu
IR	infračervená spektroskopie
ITC	isotermální titrační kalorimetrie
Me	methyl
NBS	<i>N</i> -bromsukcinimid
NMR	nukleární magnetická rezonance
NOESY	<i>Nuclear Overhauser effect spectroscopy</i> , metoda 2D NMR, homonukleární ^1H - ^1H korelace přes prostor
PE	petrolether
ROESY	<i>Rotating frame nuclear Overhauser effect spectroscopy</i> , metoda 2D NMR, homonukleární ^1H - ^1H korelace přes prostor
RVO	rotační vakuová odparka
THF	tetrahydrofuran
TLC	chromatografie na tenké vrstvě

8 SEZNAM OBRÁZKŮ, TABULEK A SCHÉMAT

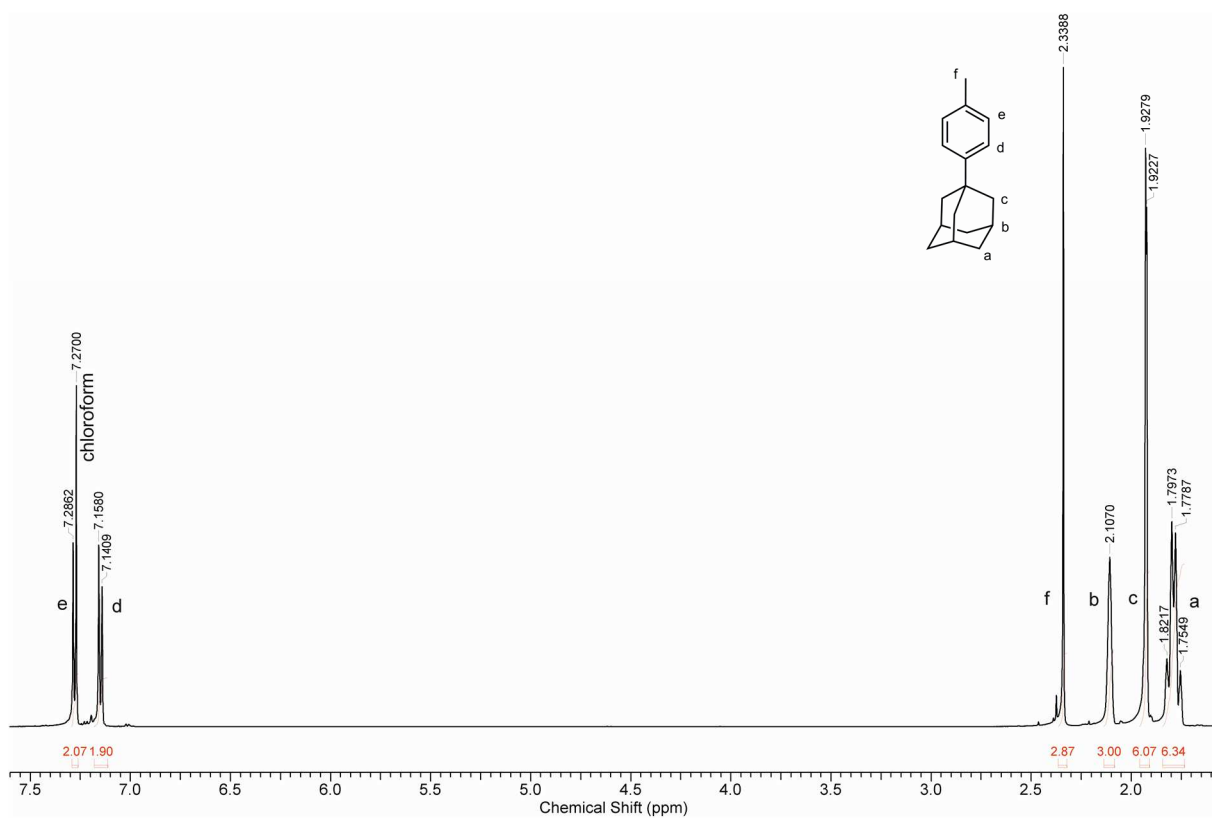
Obrázek 1 Znázornění interakce indukovaný dipól-indukovaný dipól	11
Obrázek 2 a) Sendvičové, T-shape a paralelní odsunuté uspořádání interakcí π - π b) Molekulová pinzeta s fullerenem C ₆₀ [7]	13
Obrázek 3 a) Konstrukce kalorimetru b) naměřená závislost uvolněného tepla na čase (nahore) a titrační křivka, kde je označen inflexní bod odpovídající stechiometrii, směrnice tečny křivky (na obrázku jako „affinity“, $K_a=1/K_d$) a změna enthalpie odpovídající tvorbě komplexu [9]	14
Obrázek 4 Vypočítané chemické posuny ligandů, které jsou komplexovány β -CD, CB6 a CB7 [12].....	15
Obrázek 5 a) Jobova metoda zachycující komplex se stechiometrií 1 : 1 (maximum se nachází v bodě $x=0,5$) [13] b) Scottova metoda, daný komplex vykazuje K_a 68,7 M ⁻¹ [13]...	15
Obrázek 6 a) 18-crown-6-ether s K ⁺ [17] b) [2.2.2]kryptand s K ⁺ [19] c) cyklen s K ⁺ amolekulou ethanolu [18] d) bambus[4]uril s Cl ⁻ [20] e) terc-butylovaný calix[4]aren	16
Obrázek 7 Strukturální vzorce α -, β -, a γ -cyklodextrinu.....	17
Obrázek 8 Vzorec cyklodextrinu s číslováním atomů uhlíku a schématické znázornění prostorového uspořádání [23]	18
Obrázek 9 Difunkcionalizovaný β -CD jako umělý enzym a struktura Somanu (GD).....	19
Obrázek 10 a) Různá zobrazení reprezentující CB7 [6] b) Struktura Cl ⁻ @CB5@CB10 tvořící „molekulární gyroskop“ (určeno pomocí RTG difrakce) [29]	20
Obrázek 11 Mapy elektrostatického potenciálu CB7 [6]	21
Obrázek 12 Struktura enkapsulovaného p-xylylendiamonia v dutině CB7 [6].....	22
Obrázek 13 a) Závislost logK _a na délce řetězce m, pro H(CH ₂) _m NH ₃ ⁺ (●) a pro ⁺ H ₃ N(CH ₂) _m NH ₃ ⁺ (▲) b) Schematické zobrazení délky řetězce a výšky CB6, z čehož lze vidět, že pro m= 5, 6 jsou kladné náboje ideálně vzdálené, tak aby interagovaly s karbonyly, což lze vidět i v grafu vlevo [6]	22
Obrázek 14 Protonovaná forma sperminu (s CB7 tvoří komplex s logK _a 8,68 [10])	23
Obrázek 15 Skupiny ligandů tvořící extrémně silné komplexy s CB7 a jeden derivát kubanu	24
Obrázek 16 Mapy elektrostatických potenciálů cucurbiturilů a cyklodextrinů [37].....	27
Obrázek 17 Struktura adamantanu a číslování atomů	27
Obrázek 18 Přírodně vyskytující se deriváty adamantanu a heteroadamantanu	29
Obrázek 19 Vybrané biologicky aktivní deriváty adamantanu	30
Obrázek 20 Příklad metal-organického chalkogenidového nanodrátku s elektricky vodivým jádroem [43].....	30
Obrázek 21 Série ligandů s potenciálním uplatněním jako terminální skupiny pro přípravu složitějších uspořádání	37
Obrázek 22 Vybrané chromatogramy zachycující alkylaci s InCl ₃ a AlCl ₃	39
Obrázek 23 ¹ H NMR(500 MHz, CDCl ₃) spektrum směsi 1a a 1b	40
Obrázek 24 ¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) kontaminované látky 2b	42
Obrázek 25 a) ORTEP diagram a b) základní stavební jednotka krystalu 2a	43
Obrázek 26 ¹ H NMR titrace 4b s CB7	46

Obrázek 27 a) Model komplexu 4b @CB7 s vyznačenou interakcí mezi makrocyklem a ligandem – délka je v Å (10^{-10} m) a b) část ROESY spektra zachycující tuto interakci, signály makrocyclu označené čárkou odpovídají samotnému CB7	47
Obrázek 28 ^1H NMR titrace 4b s β -CD.....	48
Obrázek 29 Graf závislosti komplexací indukovaných chemických posunů vybraných atomů ligandu 4b na ekvivalentech přidaného β -CD	48
Obrázek 30 Job's plot získaný pro systém 4b + β -CD.....	48
Obrázek 31 a) Záznam měření 4b s β -CD b) Titrace 4b a CB7 v přítomnosti 1-hexyl-3-methylimidazolum chloridu jako kompetitoru.....	49
Obrázek 32 ESI-MS spektrum 4a s β -CD (1 : 1, 25 μM).....	50
Obrázek 33 Tandemová MS spektra směsi 4a s CB[7] (1 : 1, 12,5 μM)	51
Obrázek 34 a) Vymodelovaná energetická minima pro 4a @CB7, b) respektive 4b @CB7. c) Pohled zespodu na 4a @CB7 a d) 4b @CB7, atomy vodíku byly pro přehlednost vynechány.	53
Tabulka 1 Vybrané vlastnosti cyklodextrinů [24].....	18
Tabulka 2 Srovnání jednotlivých CB [27].....	21
Tabulka 3 Hodnoty $\log K_a$ pro vybrané ligandy s CB7, označení odpovídají látkám z Obrázku 16, hodnoty byly měřeny pomocí ITC, převážně v přítomnosti pufrů, měření označené * byly určeny pomocí NMR v čisté D_2O	24
Tabulka 4 Zastoupení jednotlivých produktů po alkylnaci (relativně dle GC), * směs para-para, meta-para a meta-meta, **odpovídá cross-couplingu s Grignardovým činidlem	38
Tabulka 5 Naměřené termodynamické parametry vybraných systémů ve vodě při 30 °C	50
Tabulka 6 Energetické zněny související se vznikem komplexů CB[7] s 4a , respektive 4b , X a Y.....	52
Schéma 1 Příklady van der Waalsových interakcí [3]	12
Schéma 2 Znázornění hydrofobního efektu u makrocyclu s nepolární kavitou	12
Schéma 3 Syntéza cucurbiturilů, n = 5, 6, 7, 8 a 10.....	20
Schéma 4 Vznik 1,2,3-triazolu v dutině CB6	24
Schéma 5 Příklad ovlivnění selektivity fotochemických cykloadicí, modře označený cis isomer vzniká v nepřítomnosti CB8	25
Schéma 6 a) příprava fotosenzitátoru z alkyne 2, azidu 3, která probíhá v přítomnosti derivátu γ -CD a CB6 [34] b) reakce ovlivněná tímto rotaxanem	25
Schéma 7 Schéma působení zlatých nanočástic, vpravo nahoře lze vidět polymer, na který je navázaný CB6, chráněná nanočástice vstupuje do buňky a po přidavku amantadinu se stává nanočástice biologicky aktivní [29].....	26
Schéma 8 Schéma Stetterovy syntézy.....	28
Schéma 9 Schéma isomerace endo-tetrahydridocyklopentadienu	28
Schéma 10 a) Adamantan-1-ylový kation b) Příprava 5,7-dehydroadamant-1,3-diylového dikationtu	29
Schéma 11 Retrosyntetická analýza postupu vedoucího k ligandu 4b	38

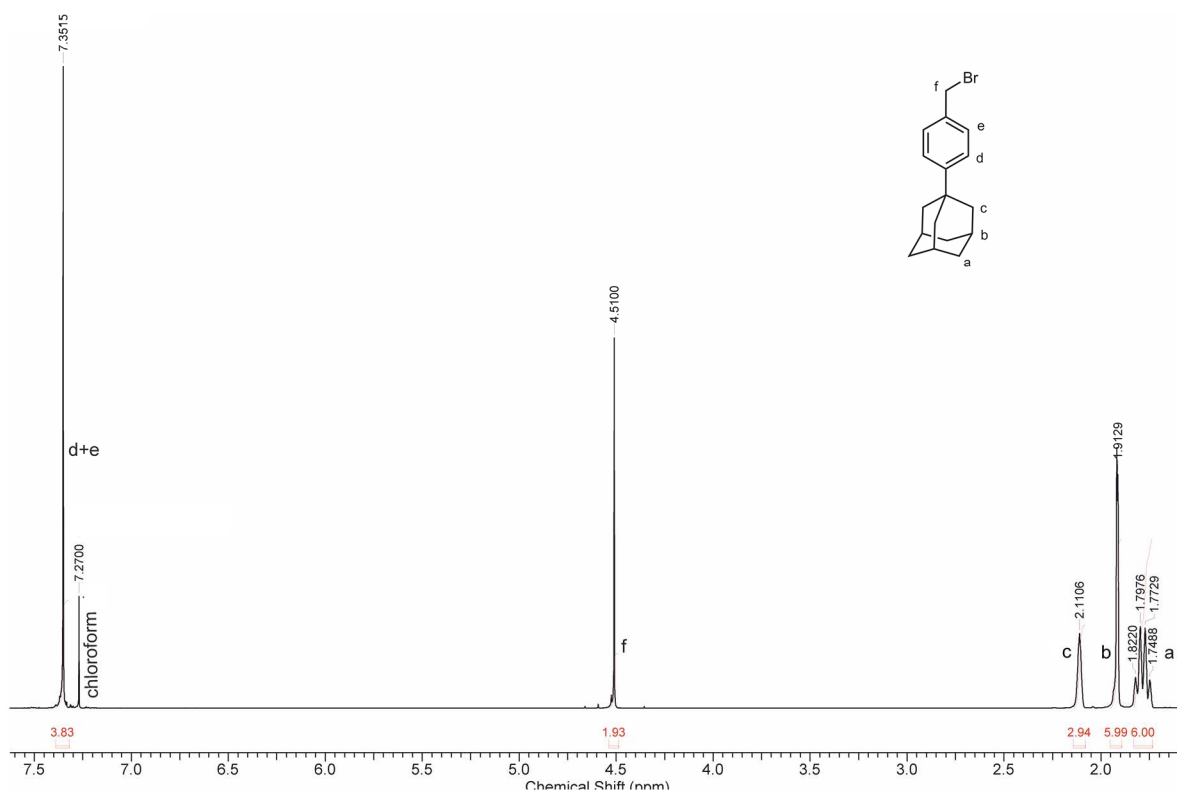
Schéma 12 Produkty alkylace toluenu 1-bromadamantanu	38
Schéma 13 Předpokládaný průběh cross-couplingu 3-methylfenylmagnesium bromidu s AdBr	41
Schéma 14 Radikálová bromace směsi 1a a 1b	41
Schéma 15 Substituce bromidů 2a a 2b imidazolem	43
Schéma 16 Pravděpodobná fragmentace iontu $[3b+H^+]^+$	44
Schéma 17 Alkylace imidazolů 3a a 3b	45
Schéma 18 Pravděpodobná fragmentace 4b	46
Schéma 19 Možná fragmentace $[M@CB7]^+$	51
Schéma 20 a) První pozorovaný případ vzniku $[CB7-1]^+$ v plynné fázi b) model $[CB7-1]^+$ [55]	52

9 SEZNAM PŘÍLOH

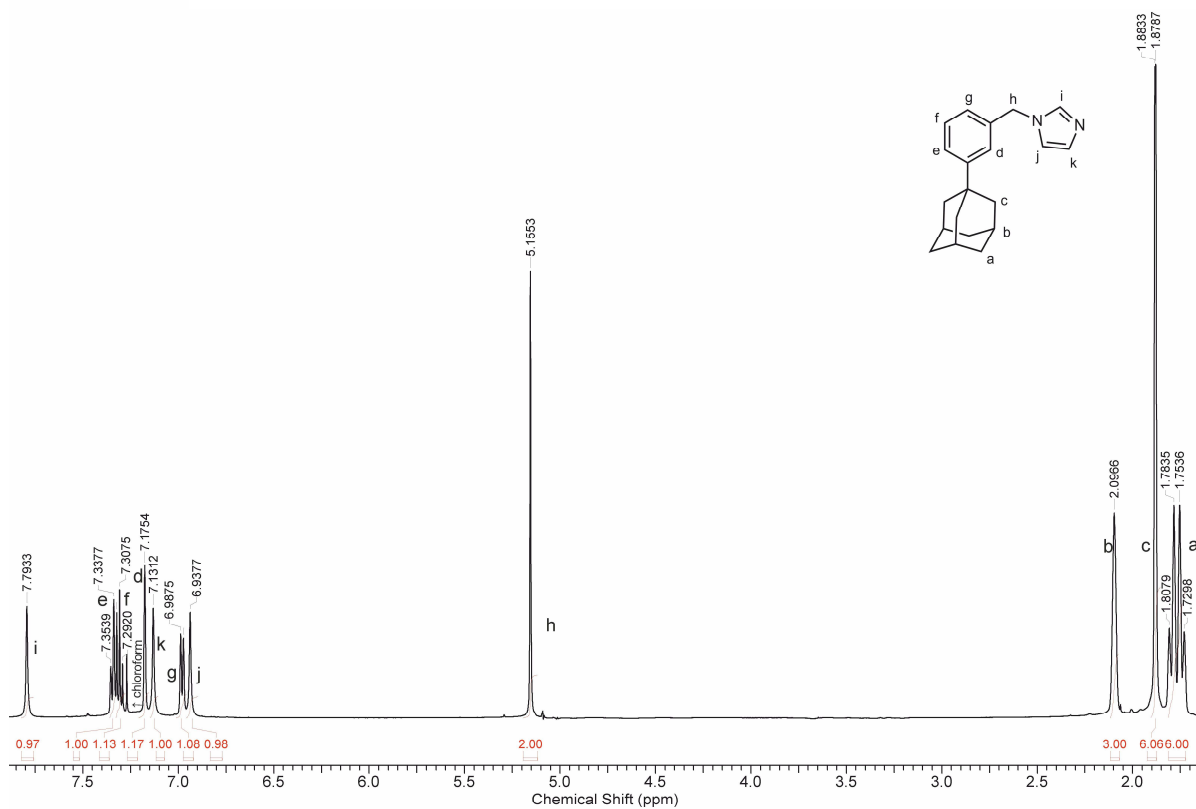
Příloha 1	^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) spektrum téměř čisté látky 1b (1a : 1b , 5 : 95)	i
Příloha 2	^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) spektrum téměř čisté látky 2b (2a : 2b , 5 : 95)	i
Příloha 3	^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) spektrum látky 3a	ii
Příloha 4	^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) spektrum látky 3a	ii
Příloha 5	^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) spektrum látky 3b	iii
Příloha 6	^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) spektrum látky 3b	iii
Příloha 7	^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) spektrum látky 4a	iv
Příloha 8	^{13}C NMR (126 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) spektrum 4a	iv
Příloha 9	^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) spektrum látky 4b	v
Příloha 10	^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) spektrum látky 4b	v
Příloha 11	^1H NMR titrace látky 4a s CB7	vi
Příloha 12	^1H NMR titrace látky 4a s β -CD	vi
Příloha 13	Graf závislosti komplexací indukovaných chemických posunů vybraných atomů ligandu 4b na ekvivalentech přidaného β -CD	vi
Příloha 14	a) Záznam titrace látky 4a a β -CD, b) respektive látky 4a a CB7 v přítomnosti 1-hexyl-3-methylimidazolium chloridu	vii
Příloha 15	ESI-MS spektrum směsi látky 4b s β -CD (1 : 1, 25 μM)	vii
Příloha 16	Tandemová MS spektra směsi látky 4b s CB7 (1 : 1, 12,5 μM)	viii



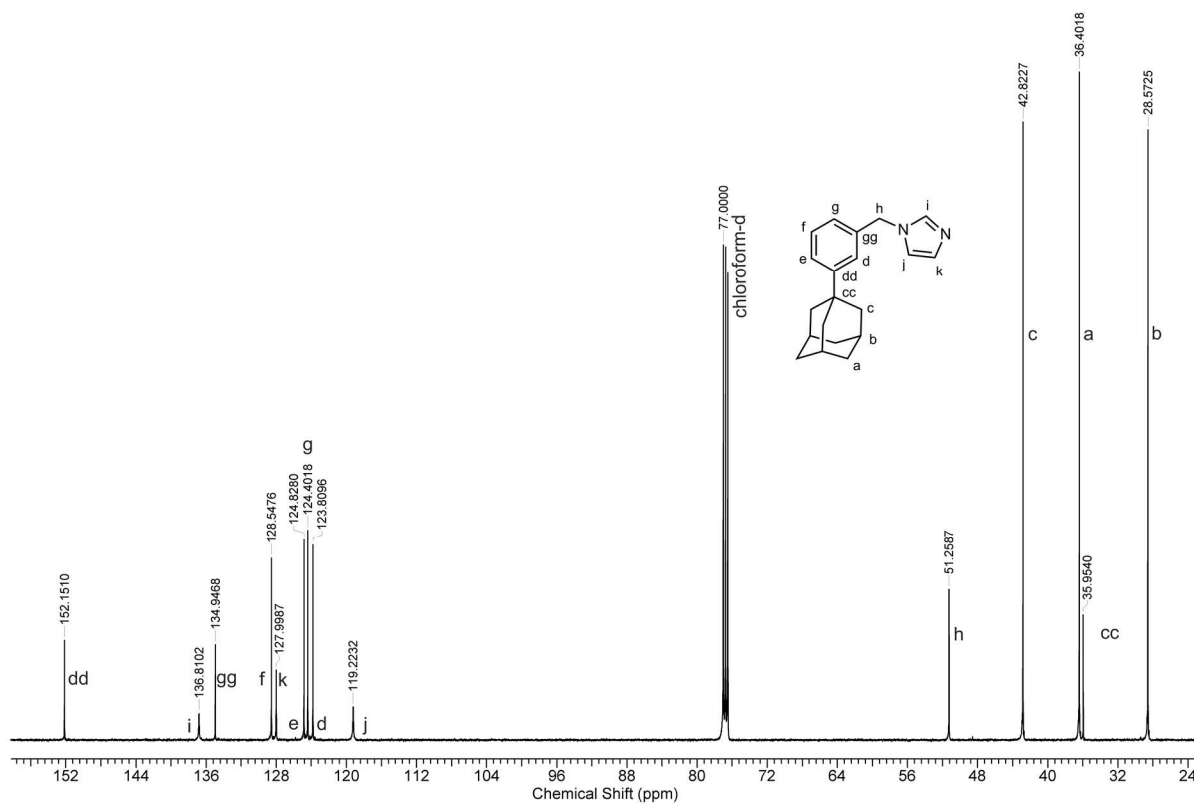
Příloha 1 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) spektrum téměř čisté látky **1b** (**1a** : **1b**, 5 : 95)



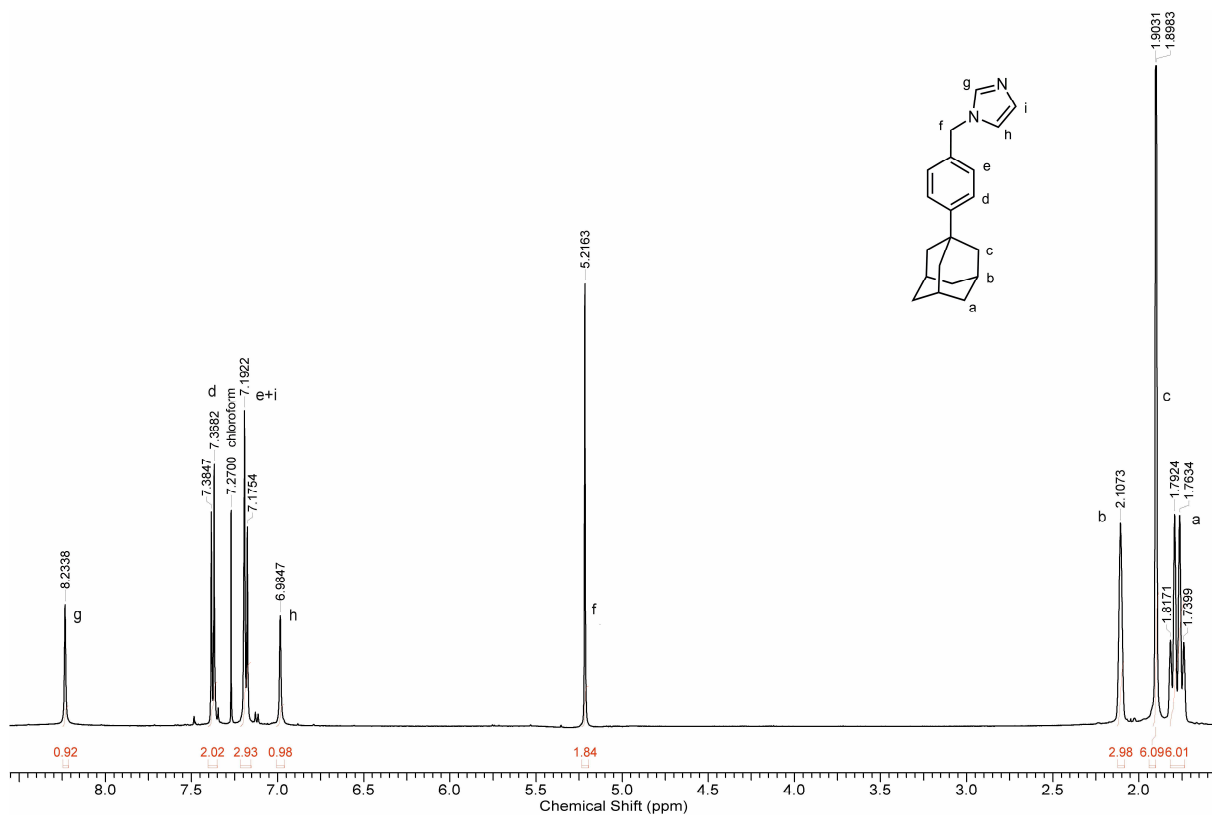
Příloha 2 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) spektrum téměř čisté látky **2b** (**2a** : **2b**, 5 : 95)



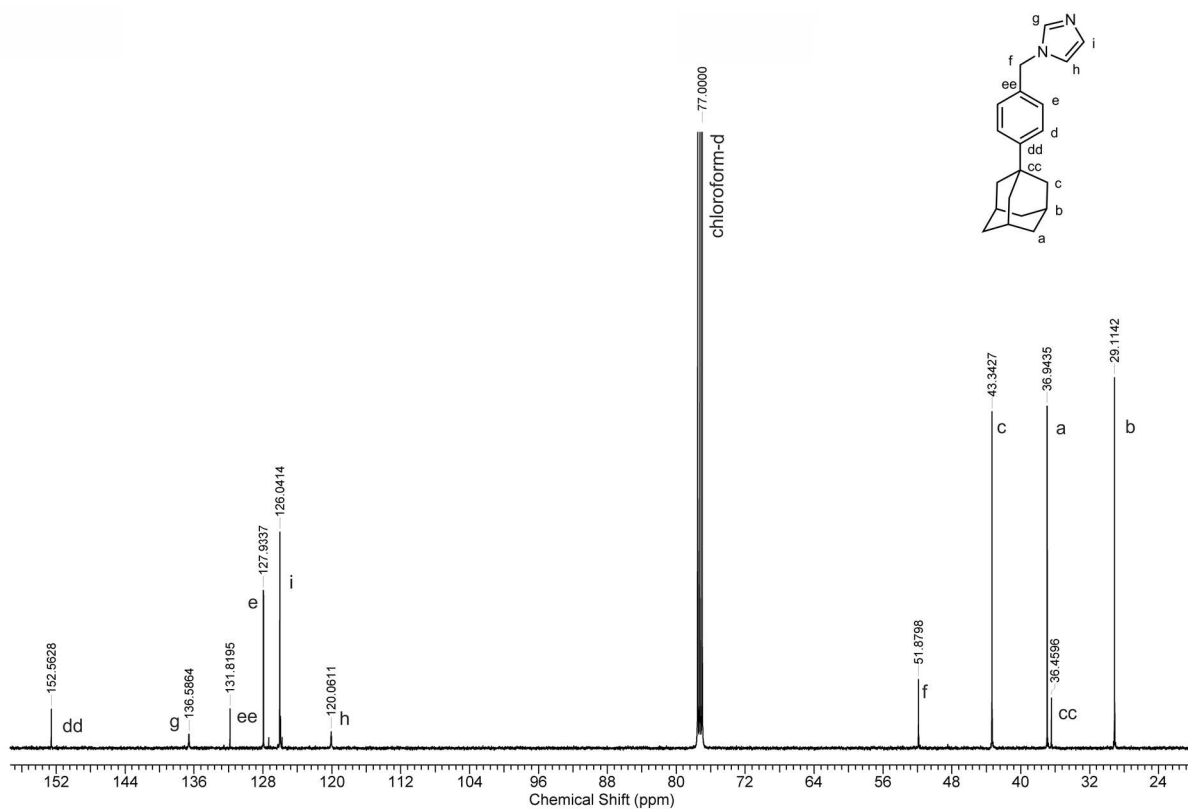
Příloha 3 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) spektrum látky **3a**



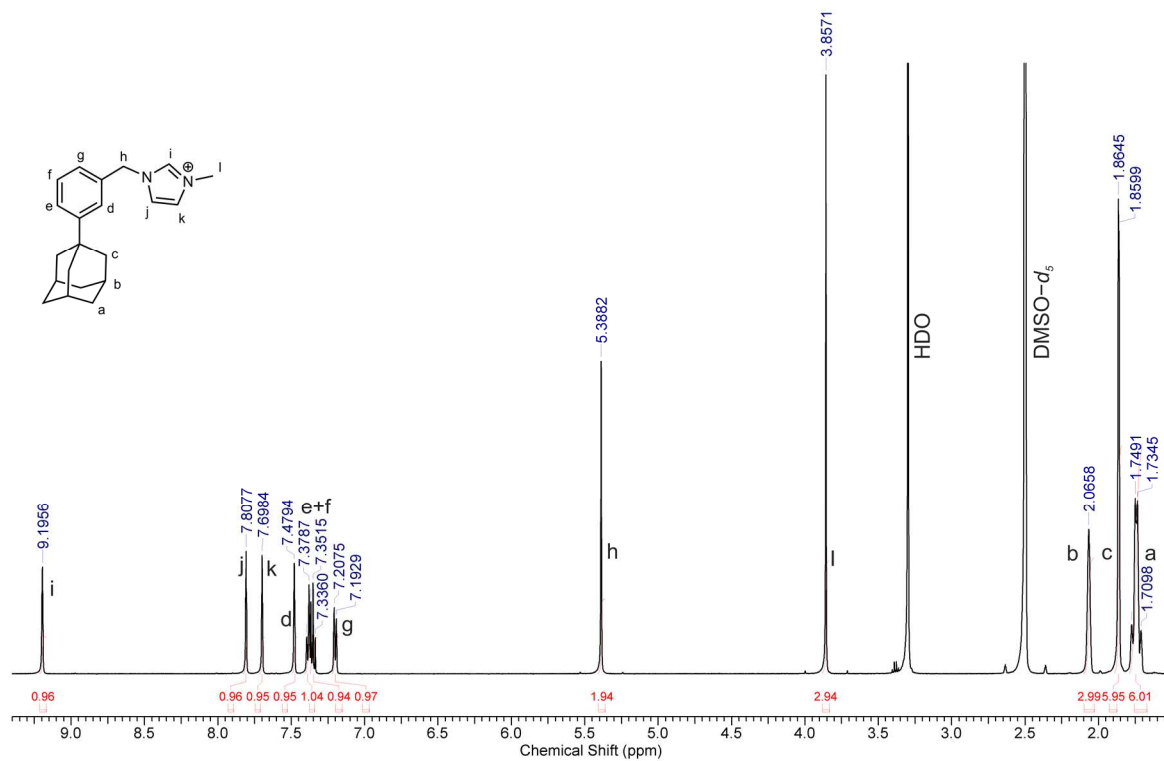
Příloha 4 $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) spektrum látky **3a**



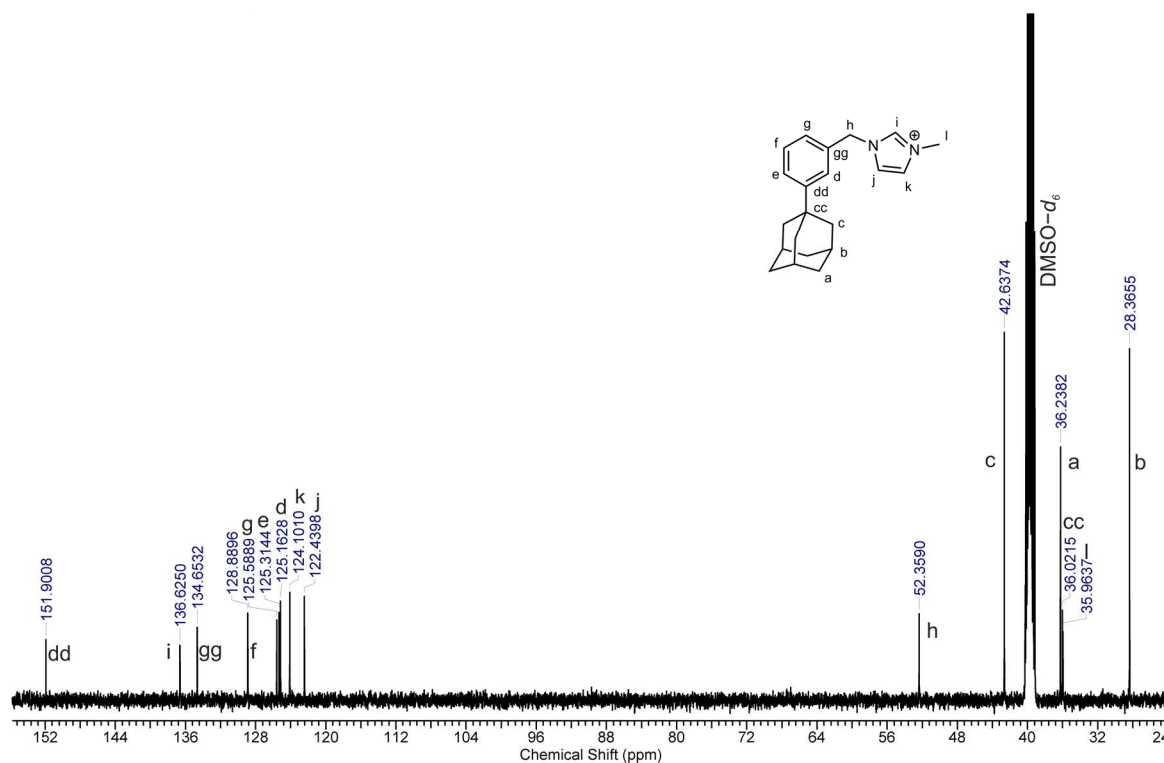
Příloha 5 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) spektrum látky **3b**



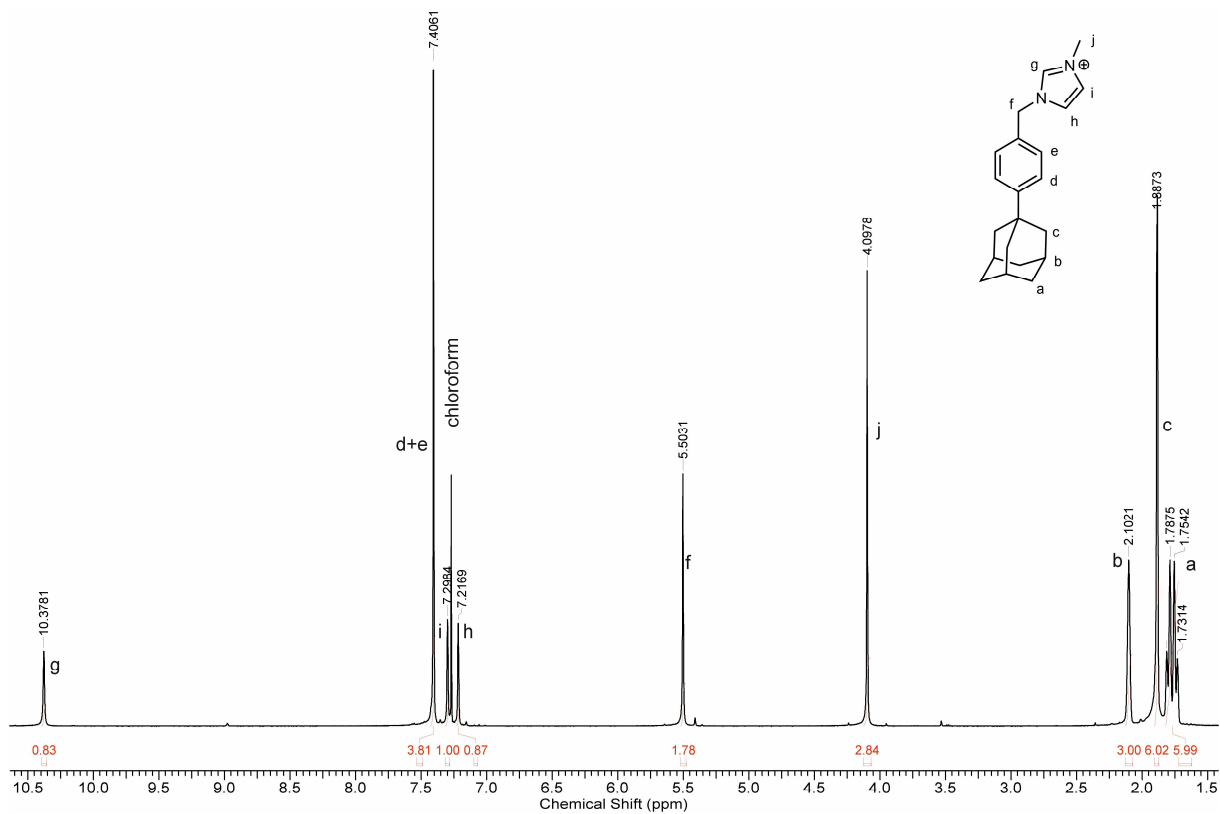
Příloha 6 ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) spektrum látky **3b**



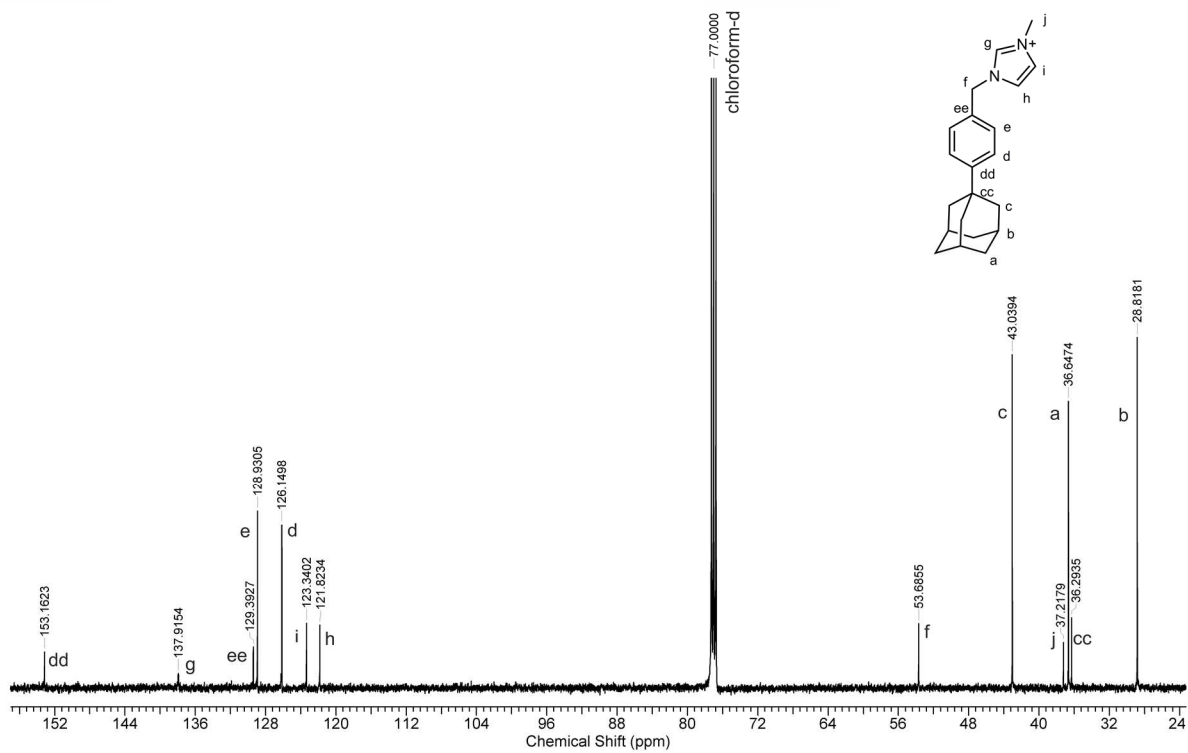
Příloha 7 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) spektrum látky 4a



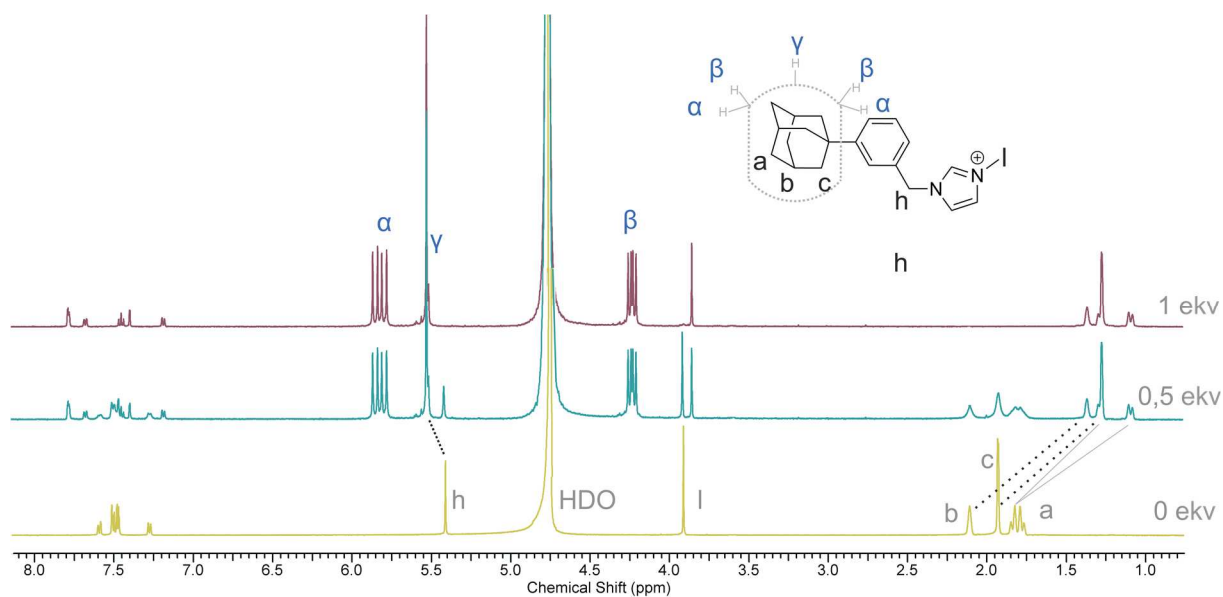
Příloha 8 ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) spektrum látky 4a



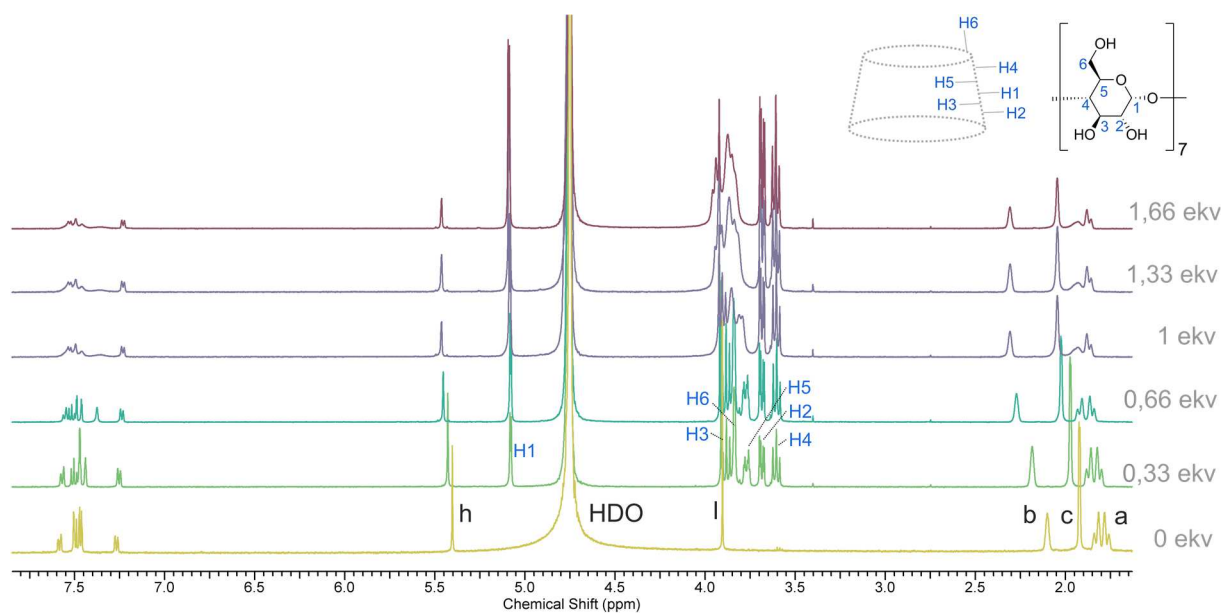
Příloha 9 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) spektrum látky **4b**



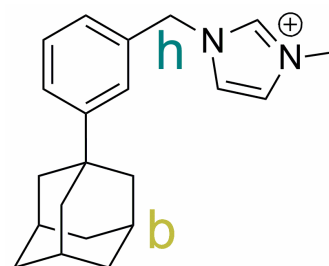
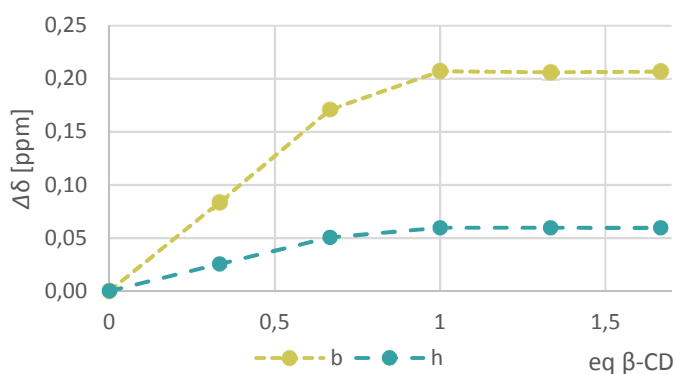
Příloha 10 ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) spektrum látky **4b**



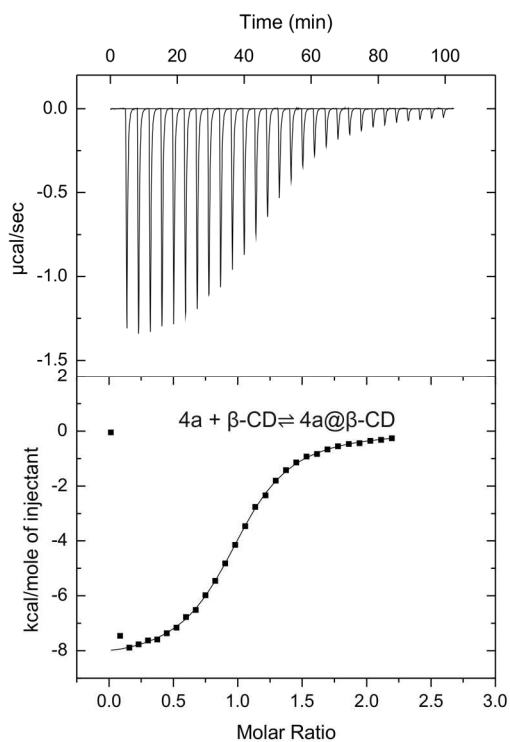
Příloha 11 ^1H NMR titrace látky **4a** s CB7



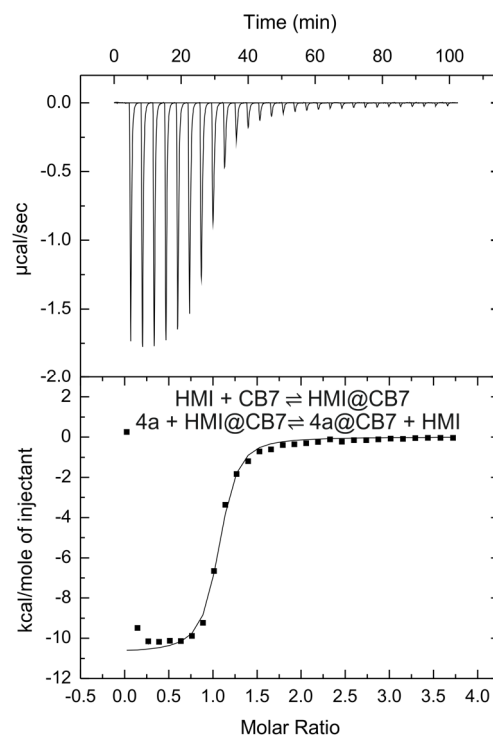
Příloha 12 ^1H NMR titrace látky **4a** s β -CD



Příloha 13 Graf závislosti komplexací indukovaných chemických posunů vybraných atomů ligandu **4b** na ekvivalentech přidávaného β -CD

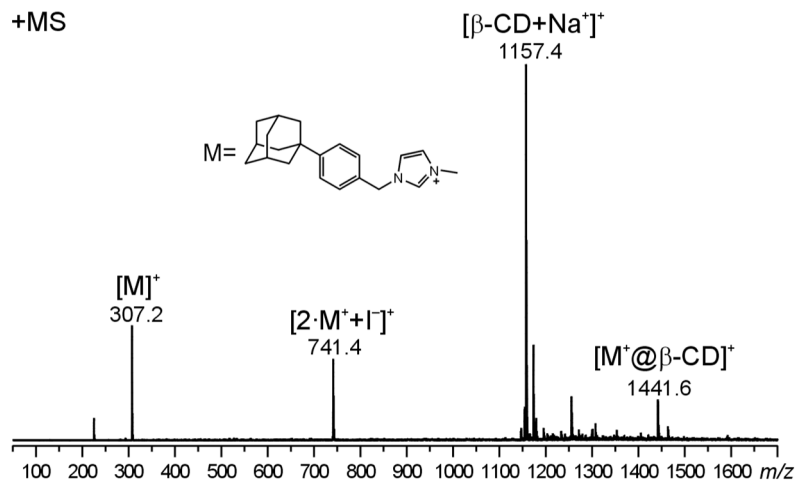


a)

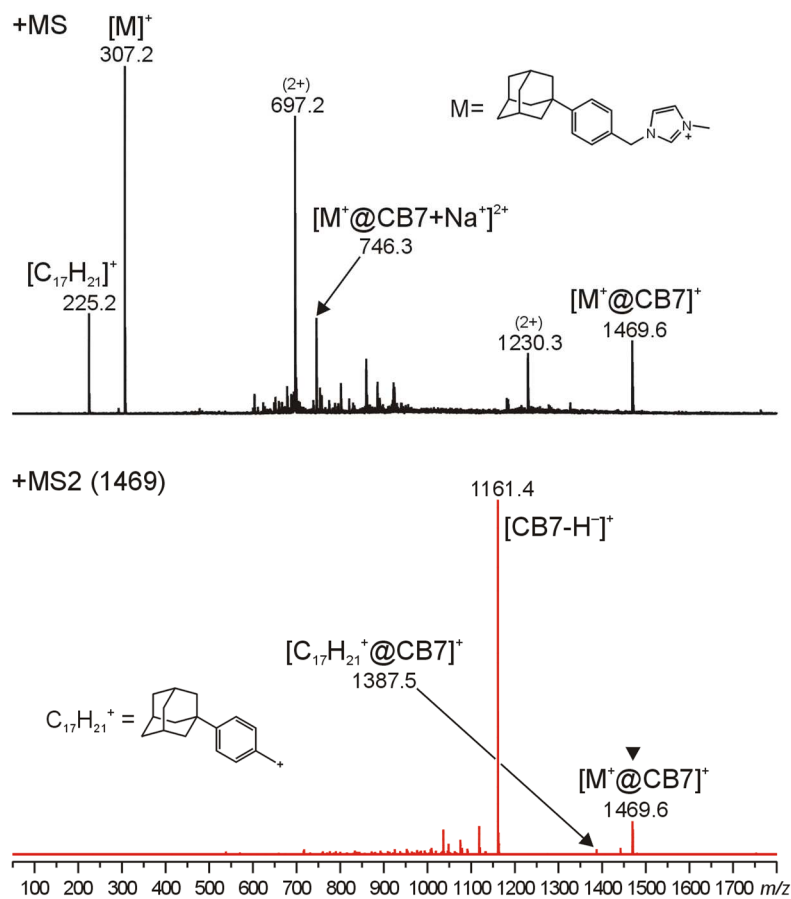


b)

Příloha 14 a) Záznam titrace látky **4a** a β -CD, b) respektive látky **4a** a CB7 v přítomnosti 1-hexyl-3-methylimidazolium chloridu



Příloha 15 ESI-MS spektrum směsi látky **4b** s β -CD (1 : 1, 25 μ M)



Příloha 16 Tandemová MS spektra směsi látky **4b** s CB7 (1 : 1, 12,5 μ M)