



Tomas Bata University in Zlín

Faculty of Technology

Teze disertační práce

Syntéza a studium fyzikálně-chemických vlastností 1-adamantylimidazoliových ligandů pro supramolekulární komplexy s cucurbit[*n*]urily a cyklodextriny

**Synthesis and study of physicochemical properties of
1-adamantylimidazolium ligands for supramolecular complexes
with cucurbit[*n*]urils and cyclodextrins**

Autor: Ing. Andrea Čablová, Ph.D.

Studijní program: Chemie a technologie potravin P2901

Studijní obor: Technologie potravin 2901V013

Školitel: doc. Mgr. Robert Vícha, Ph.D.

Oponenti: prof. RNDr. Milan Potáček, CSc.
doc. Ing. Stanislav Kafka, CSc.

Zlín, březen, 2021

© Ing. Andrea Čablová, Ph.D.

Vydala **Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně** v edici **Doctoral Thesis Summary**.

Publikace byla vydána v roce 2021.

Klíčová slova: adamantan, diamantan, cucurbit[n]uril, cyklodextrin, hostitel–host, více vazebné supramoleulární ligandy.

Key words: adamantane, diamantane, cucurbit[n]uril, cyclodextrin, host–guest chemistry, multitopic supramolecular guests.

Plná verze disertační práce je dostupná v Knihovně UTB ve Zlíně.

ISBN 978-80-7454-993-9

OBSAH	
ABSTRAKT	5
ABSTRACT	7
I. TEORETICKÁ ČÁST	9
1 SUPRAMOLEKULÁRNÍ CHEMIE	9
2 CUCURBIT[<i>n</i>]URILY A CYKLODEXTRINY	9
2.1 Syntéza cucurbit[<i>n</i>]urilu	9
2.2 Syntéza cyklodextrinu	10
3 DIAMANTAN	10
3.1 Syntéza základního skeletu diamantanu	11
3.2 Substituce diamantanu do poloh C(4) a C(9)	11
4 INKLUZNÍ KOMPLEXY DERIVÁTŮ KLECOVÝCH UHLOVODÍKŮ	13
4.1 Komplexy diamantanu s cucurbit[<i>n</i>]urily	14
5 pH RESPONSIVNÍ LIGANDY	16
5.1 Molekulární přepínače na bázi cucurbit[<i>n</i>]urilů	16
5.1.1 Viologenové deriváty s terminální karboxylovou skupinou	16
6 CÍLE DISERTAČNÍ PRÁCE	19
II. VÝSLEDKY A DISKUZE	21
7 SYNTÉZA SELEKTIVNĚ ²H ZNAČENÝCH BIS(1-ADAMANTYLMETHYL(BENZ)IMIDAZOLIOVÝCH) SOLÍ	21
7.1 Studium fragmentačních cest selektivně ² H značených bis(1-adamantylmethyl(benz)imidazoliových) solí	22
7.1.1 Fragmentace komplexu imidazoliového ligandu s CB7	26
8 SYNTÉZA A STUDIUM VAZEBNÝCH MOŽNOSTÍ pH RESPONSIVNÍCH LIGANDŮ	30
8.1 Syntéza derivátů adamantylmethyl(benz)imidazolia s amidovým či amoniovým zakončením	40
8.1.1 Syntéza výchozích <i>N,N</i> -dimethylhexanamidů	41
8.1.2 Redukce amidové skupiny	42
9 SYNTÉZA VAZEBNÝCH MÍST ODVOZENÝCH OD DERIVÁTŮ FENYLDIAMANTANU NEBO FENYLADAMANTANU	43

9.1	Optimalizace syntézy diamantanu	43
9.2	Syntéza disubstituovaných derivátů diamantanu	45
9.3	Syntéza 1-fenyladamantanu a 1,3-bisfenyladamantanu.....	46
9.4	Syntéza nitroderivátů a jejich redukce	47
9.5	Komplexace kvarterní amoniové soli 35	49
ZÁVĚR		53
SEZNAM ZKRATEK		56
SEZNAM LITERATURY		57

ABSTRAKT

Supramolekulární chemie je poměrně mladý obor, který nabízí vědcům široké spektrum možností v oblasti výzkumu nekovalentních vazebných mezimolekulárních interakcí.

Předložená disertační práce pojednává ve své první části o syntéze a studiu fragmentačních cest bis(1-adamantylmethyl(benz)imidazoliových) solí značených ve specifických polohách deuteriem. U těchto značených solí bylo pomocí metody ESI-MS studováno jejich vazebné chování vůči cucurbit[7]urilu (CB7) v plynné fázi. Pomocí kolizně indukované disociace (CID), bylo zjištěno, že objemná adamantylmethylenová část molekuly může uvnitř CB7 oscilovat mezi dvěma polohami, což zřejmě umožňuje dvě rozdílné fragmentační dráhy ligandu. Způsob fragmentace je také ovlivňován sterickou náročností centrální části ligandu.

V rámci druhé části práce byly syntetizovány imidazoliové a benzimidazoliové soli v jejichž struktuře byla zabudovaná karboxylová skupina, jakožto potenciální nástroj pro regulaci supramolekulárního chování pomocí změn pH. Vazebné chování vůči ligandům s terminální karboxylovou skupinou bylo studováno s cucurbit[*n*]urily, α -cyklodextrinem (α -CD) a β -cyklodextrinem (β -CD). Interakce ligandu a příslušné makrocyclické jednotky byla studována prostřednictvím isotermální titrační kalorimetrie (ITC) a nukleární magnetické resonance (NMR).

Asociační konstanta ligandů byla měřena s jedním zástupcem cucurbit[*n*]urilů, konkrétně s CB7. Protože nebyl nalezen vhodný kompetitor, lze pouze konstatovat, že hodnoty asociačních konstant převyšovaly $10^7 \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$. Asociační konstanty α -CD i β -CD byly stanoveny v řádu $10^4 \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$. Pomocí ^1H NMR spektroskopie bylo zjištěno, že adamantylmethylenová část ligandu byla preferována makrocycly CB7, CB8 a β -CD. Uhlovodíkový řetězec ligandu byl obsazován α -CD. V rozporu s očekáváním bylo vazebné chování CB6, který se prakticky nevázal na uhlovodíkový řetězec ligandu v celém testovaném rozsahu pD prostředí.

Struktura všech šesti připravených (benz)imidazoliových ligandů s karboxylovou terminální skupinou byla potvrzena pomocí difrakce Röntgenova záření (RTG) na vypěstovaném monokrystalu.

V roce 2017 byla publikována doposud nejvyšší asociační konstanta pro 1:1 komplex diamoniového derivátu diamantanu s CB7. Substituce diamantanu v poloze C(4) a C(9) trimethylaniliniovým motivem by mohla vést k vytvoření zajímavého centrálního vazebného motivu pro vícevazebné ligandy. Pro tyto účely byla v rámci třetí části této práce optimalizovaná metoda syntézy komerčně nedostupného diamantanu.

V poslední, čtvrté části práce byl připraven modelový ligand odvozený od 1-adamantylfenylového skeletu. Vzhledem k oddálení adamantanového místa vazebného místa od kationtové skupiny 1,4-fenylenovým můstkem byla očekávána hodnota K ve středu intervalu $10^8 \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$ (zanedbatelná ion–dipólová interakce) až $10^{12} \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$ (maximální příspěvek ion–dipólové interakce). V souladu s očekáváním byla pomocí ITC zjištěna asociační konstanta vůči CB7 $K_{\text{CB7}}=3,4 \times 10^{10} \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$. Tento ligand vykazoval překvapivě vysokou afinitu k β -CD ($K_{\beta\text{-CD}}=7,9 \times 10^5 \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$). Bylo dokázáno, že vložení benzenového jádra mezi klec adamantanu a kvarterní amoniovou skupinu umožňuje očekávaným způsobem nastavit afinitu k CB7 za současného zachování velmi vysoké afinity k β -CD.

ABSTRACT

Supramolecular chemistry is a rather new discipline, providing highly complex insight into reversible non-covalent interactions between molecules. The objective of the dissertation was to prepare and study multitopic ligands based on adamantane core.

First, specific deuterium-labelled bis(1-adamantylmethyl(benz)imidazolium) salts were synthesized. Furthermore, ESI-MS data was used to determine a binding properties with cucurbit[7]uril. It was found on fragmentation pathways under collision-induced dissociation (CID) that 1-methyladamantane part of these molecules is able to oscillate inside of cavity CB7. This movement is related to two different fragmentation pathways, which can be also attributed to the different axial bulkiness of bisimidazolium salts.

Within the second part of this work, imidazolium and benzimidazolium salts with aliphatic sidearms terminated with carboxylic acid functional group were synthesized. Proton transfer reaction was utilized to control the formation of negatively charged carboxylate as a response to pH changes. Binding strengths of imidazolium and benzimidazolium derivative guests were investigated with cucurbit[*n*]urils, α -cyclodextrin (α -CD) and β -cyclodextrin (β -CD). Because an appropriate competitor for measurements was not found, we can only roughly estimate association constant values of ligands with CB7 to be of the order $>10^7 \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$. Both α -CD and β -CD bind the ligands with association constant values of $10^4 \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$. According to ^1H NMR spectroscopy, the lipophilic adamantylmethyl part of the ligands was complexed with CB7, CB8, β -CD, while hydrocarbon chain was complexed with α -CD. Unexpectedly, the smallest tested macrocycle of cucurbit[*n*]uril family, CB6, did not bind hydrocarbon chain with reasonable *K* value at any pH of the environment. Molecular structures of all prepared carboxylic acid derivatives were confirmed by single-crystal X-ray diffraction analysis.

The ever highest K value for 1:1 complex was reported in 2017 for a bis(trimethylammonio) derivative of diamantane. Therefore, we decided to prepare novel binding motif based on bis(4-aminophenyl)diamantane. Since the diamantane precursors are not available commercially, the synthesis of this intriguing cage hydrocarbon was adopted from literature and optimized within the third part of this work.

Finally, trimethylanilinium salt based on adamantane core was synthesized. Due to 1,4-phenylene linker between the adamantane cage and cationic trimethylammonium moiety, the association constant was expected to be in the range from $10^8 \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$ (no ion–dipole interactions) to $10^{12} \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$ (optimal ion–dipole interactions). As it was expected, the association constant with CB7 was found in the middle of the abovementioned range ($K_{\text{CB7}}=3,4 \times 10^{10} \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$) while binding constant value with β -CD was unusually high. Thus it was demonstrated that phenylene linker between ammonium group and the adamantane cage can be used as an efficient tool for tuning of the affinity towards CB7 preserving very high affinity towards β -CD.

I. TEORETICKÁ ČÁST

■ SUPRAMOLEKULÁRNÍ CHEMIE

Chemie hostitel–host systémů je zaměřena především na studium selektivity interakcí mezi hostitelem a hostem.¹ Doposud byla představena celá řada makrocyclických receptorů (hostitelských molekul), navzájem se lišících velikostí kavit, jejichž vnitřek je zpravidla hydrofobní, vnějšek pak hydrofilní. Mezi nejvýznamnější skupiny těchto látek patří calixareny,² crown ethery,³ bambusurily (BU),⁴ cyklodextriny (CD)⁵ či cucurbit[*n*]urily (CB*n*).⁶

V závislosti na povaze hostitele, mohou v roli hosta (ligandu) vystupovat sloučeniny původu organického nebo anorganického.^{7–8} Prostřednictvím ion–dipólových a hydrofobních sil dochází k interakci hostitelské molekuly například s proteiny, organickými barvivy (porfyriny, rhodaminy, trifenylmethanovými barvivy), anionty či kationty, protonovanými alkyl a aryl aminy. Další důležitý faktor, kterým můžeme ovlivňovat vznik komplexu je prostředí, tedy volba vhodného rozpouštědla či pufru, dále koncentrace, teplota a tlak. Jak již bylo naznačeno výše, zásadní roli při vzniku nadmolekulárních útvarů hrají vlastnosti zúčastněných komponent. Zásadní význam má zejména tvar, velikost, konformace a povrchový náboj.^{9,10}

■ CUCURBIT[*n*]URILY A CYKLODEXTRINY

■ Syntéza cucurbit[*n*]urilu

Syntéza CB*n* je prováděna v kyselém prostředí.¹¹ Výchozí heterocyclická sloučenina glykoluril se připraví reakcí močoviny s intermediátem 4,5-dihydroxyimidazolidin-2-onem, který vzniká reakcí močoviny a glyoxalu. V posledním reakčním kroku glykoluril reaguje s formaldehydem v kyselém prostředí za zvýšené teploty. Ze vzniklé surové směsi lze krystalizací za horka v koncentrované H₂SO₄ získat hlavní produkt kondenzační reakce CB₆ (Schéma 1).

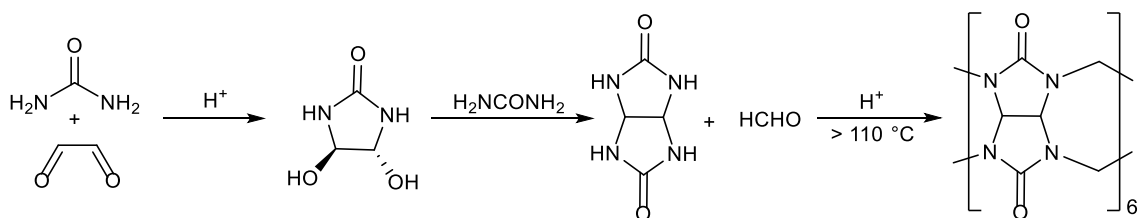


Schéma 1: Syntéza cucurbit[6]urilu.

■ Syntéza cyklodextrinu

Cyklodextriny vznikají enzymatickou degradací jedné ze složek škrobu, amy-lózy, působením glukosyltransferáz bakteriálního původu (*Bacillus macerans*). Syntéza n -CD je znázorněna na Schématu 2. Glukosyltransferázy nejsou příliš specifické, proto i za optimalizovaných podmínek vzniká směs cyklodextrinů s nejvíce zastoupenými složkami α -, β -, γ -CD.¹² Vznik nižšího homologu než α -CD, tedy cyklodextrinu s pěti Glc jednotkami, byl prokázán v případě působení glukano-transferázy bakterie *Thermus aquaticus* na přírodní amylopektin.¹³ Nej-menší homology se čtyřmi a třemi jednotkami Glc v kruhu byly připraveny syn-tetickou cestou kdy byla chemickou modifikací vncucena glukopyranózovému kruhu nepřirozená konformace a poté byla provedena cyklizace.¹⁴ Význam těchto nižších homologů pro supramolekulární chemii není velký z důvodů nesnadné do-stupnosti a zejména z důvodu absence kavity vhodné pro vznik inkluzních kom-plexů.¹⁵

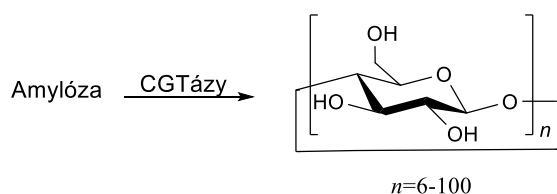


Schéma 2: Syntéza n -cyklodextrinu.

■ DIAMANTAN

V rámci praktické části mé disertační práce jsem se, mimo jiné, zabývala syn-tézou jak samotného diamantanu, tak diamantanu disubstituovaného v polohách C(4) a C(9). Proto je v této kapitole zpracována metoda přípravy diamantanu a možnosti jeho derivatizace.

Syntéza základního skeletu diamantanu

Metoda vhodná pro praktickou realizaci v laboratorním měřítku a zároveň poskytující vysoké výtěžky požadovaného produktu je syntéza dle Turečka (Schéma 3).^{16,17} Výchozí komerčně dostupný cykloheptatrien byl v prvním reakčním kroku za použití chloridu titaničitého a) dimerován po sobě jdoucími pericyklickými reakcemi $[\pi 6_s + \pi 2_s]$ a $[\pi 4_s + \pi 2_s]$. Následnou hydrogenací na platině a kyselinou isomerizací AlCl_3 , byl získán diamantan ve vysokém výtěžku 89 %.

Použití komplexu titaničitého katalyzátoru b) nabízí jiný možný způsob, jak lze přeměnit výchozí cykloheptatrien na požadované dienové intermediáty bez nutnosti nepříjemné manipulace s TiCl_4 .¹⁸

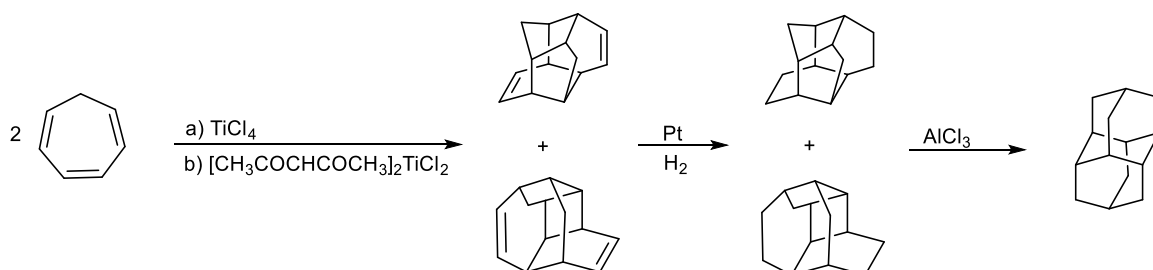


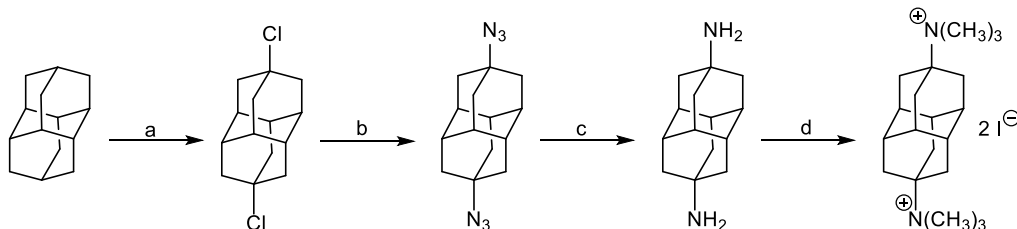
Schéma 3: Syntéza diamantanu dle Turečka.

Substituce diamantanu do poloh C(4) a C(9)

Prekursorzy využívanými pro následnou přípravu konečného monosubstituovaného nebo disubstituovaného diamantanu jsou například odpovídající halogenidy či alkoholy, neboť tyto funkční skupiny je možno relativně snadno substituovat. Příprava 4,9-dibromdiamantanu je na rozdíl od přípravy 4,9-dihydroxydiamantanu náročnější na separaci a následné čištění požadovaného produktu.¹⁶

V roce 2014 publikovala Kata Mlinarić-Majerski v časopise *European Journal of Organic Chemistry* syntézu 4,9-biskvarterní amoniové soli (Schéma 4).¹⁹ Autorka ve své práci upřednostnila dichloraci před dibromací diamantanu s ohledem na životní prostředí a také z důvodu zisku vyššího výtěžku 4,9-dichlordiamantanu a potažmo i cílového 4,9-diazidodiamantanu. Dichlorace výchozího diamantanu

byla provedena pomocí chlorsulfonové kyseliny. Výsledná směs byla dále převedena na příslušný azid pomocí trimethylsilyl azidu. Následnou redukcí 4,9-diazidodiamantanu byl získán 4,9-diaminodiamantan, který byl převeden methylovací na požadovaný kvarterní amoniový derivát v relativně vysokém výtěžku 77 %.



- a) HSO_3Cl , koncentrovaná H_2SO_4 , Na_2SO_4 , 16 h, 93 %
 b) $(\text{CH}_3)_3\text{SiN}_3$, SnCl_4 , DCM, reflux pod ochrannou N_2 atmosférou, 24 h, 25 %
 c) 10% Pd/C, H_2 , $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$, 24 h, 99 %
 d) CH_3I , MeOH, NaHCO_3 , reflux, 48 h, 77 %

Schéma 4: Syntéza 4,9-bis(trimethylamonium)diamantan diiodidu.

Schéma 5 ilustruje syntézu diamantan-4,9-diolu z výchozího diamantanu, jež je také jedním z hojně využívaných prekurzorů pro následné substituce a přípravu dalších derivátů diamantanu.²⁰ Oxidací při laboratorní teplotě za použití 100% kyseliny dusičné vzniká směs mono- a dinitrátů diamantanu, z nichž převažuje diamantan-4,9-diyl-dinitrát (64 %). Následnou kyselou hydrolyzou směsi kyselinou sírovou vznikají příslušné mono a dihydroxy deriváty diamantanu v závislosti na reakčním čase. Byl-li reakční čas 4 minuty, jako hlavní produkt byl izolován diamantan-4-ol ve výtěžku 44 %. Po prodloužení reakčního času byl ze směsi izolován diamantan-4,9-diol ve výtěžku až 78 %. Jednotlivé deriváty lze od sebe oddělit sloupcovou chromatografií a následnou rekrystalizací z cyklohexanu.

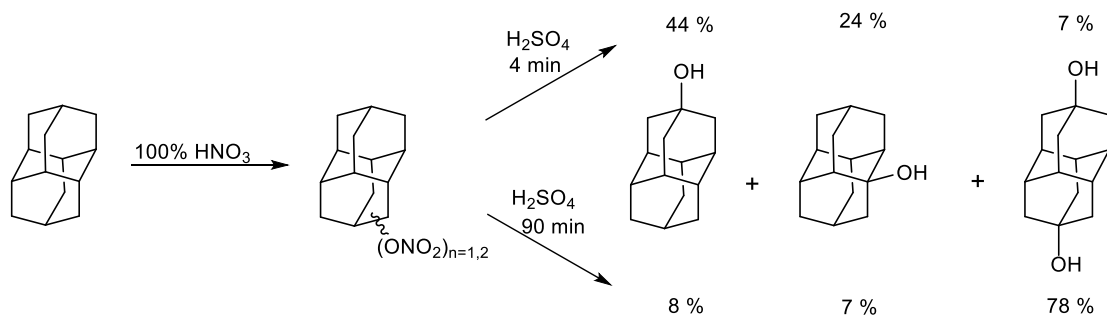


Schéma 5: Syntéza 4,9-dihydroxydiamantanu.

Chern a Shiue získali 4,9-difenyldiamantan v reakční směsi složené z benzenu a Lewisovy kyseliny a výchozího 4,9-dibromdiamantanu, rekrystalizací surového produktu z toluenu. Následnou elektrofilní aromatickou substitucí pomocí dýmavé kyseliny dusičné v přítomnosti kyseliny octové byl difenylový derivát diamantanu převeden na příslušný dinitroderivát, jehož redukcí byl získán konečný produkt 4,9-bis(4-aminofenyl)diamantan ve výtěžku 87 % (Schéma 6).²¹

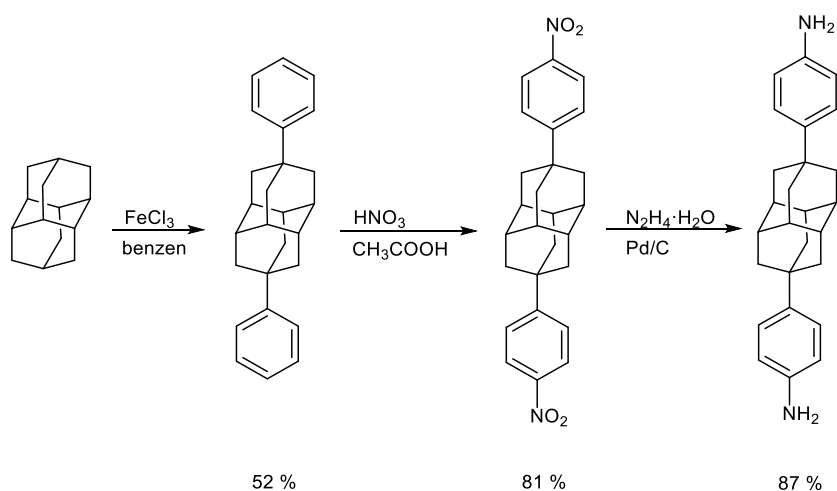


Schéma 6: Syntéza 4,9-bis(4-aminofenyl)diamantanu.

■ INKLUZNÍ KOMPLEXY DERIVÁTŮ KLECOVÝCH UHLOVODÍKŮ

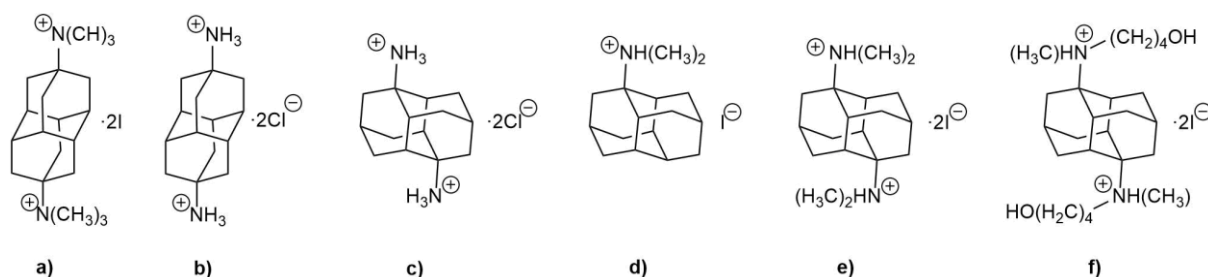
Pro uplatnění inkluzního komplexu v chemii, biochemii či farmacii je důležité, aby hostitelská a hostující molekula vůči sobě navzájem vykazovaly jak vysokou afinitu, tak selektivitu. Intermolekulární interakce mezi hostující molekulou a cyklodextrinem nebo cucurbit[*n*]urilem je poněkud rozdílná. Za stabilizaci vhodného hosta, ať už organické nebo anorganické povahy, uvnitř kavity cyklodextrinu nebo cucurbit[*n*]urilu je sice zodpovědný zejména hydrofobní efekt, nicméně v případě cucurbit[*n*]urilů se na stabilizaci komplexu významně podílí interakce karbonylových skupin na portálech s kationtovými částmi hostujících molekul. Naproti tomu vodíkové vazby mezi hydroxylovými skupinami lemujícími kavitu cyklodextrinu nejsou ve vodném prostředí ve významné míře uplatňovány.²²

Asociační konstanta β -CD a vhodného hosta se obvykle pohybuje řádově do $10^5 \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$ (jen hydrofobní efekt), zatímco CB7 je schopen vázat hosta silněji, a to s asociační konstantou až $10^{17} \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$ (hydrofobní efekt plus dvě ion–dipól interakce na portálech).²³

■ Komplexy diamantanu s cucurbit[*n*]urily

Zatím vůbec nejvyšší asociační konstanta hostitel–host systému se stechiometrií 1:1 byla publikována skupinou prof. Isaacs. ²⁴ Studované diamoniové soli diamantanu jsou uvedeny na Obrázku 1. Dijodid 4,9-bis(trimethylamonium)diamantanu tvořil v neutrálním prostředí D_2O velmi pevný 1:1 komplex s hodnotou asociační konstanty $K_{\text{CB7}}=7,2 \times 10^{17} \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$. V kyselém prostředí při $\text{pD}=4,74$ byla velikost asociační konstanty komplexu kvarterní amoniové soli s CB7 menší $K_{\text{CB7}}=1,9 \times 10^{15} \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$. Pokles stability komplexu může být vysvětlen změnou prostředí. K zajištění konstantního pD byl použit octan sodný, který může disociovat. Sodné ionty se poté mohou navázat na karbonylové kyselíky cucurbit[*n*]urilu, a soutěžit tak s organickým hostem. Stabilita komplexu trimethylamoniového ligandu s CB8, tedy homologu s větším průměrem vnitřní kavity, již nebyla tak vysoká $K_{\text{CB8}}=2,0 \times 10^{12} \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$. 4,9-Diamoniová sůl diamantanu (Obrázek 1b) interaguje s CB7 a CB8 již slaběji, $K_{\text{CB7}}=1,3 \times 10^{11} \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$, respektive $K_{\text{CB8}}=8,3 \times 10^{11} \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$ (měřeno při $\text{pD}=4,74$).²⁵

Porovnáním naměřených dat amoniových ligandů s CB7 lze usoudit, že kvarterní trimethylamoniová skupina interaguje s karbonylovým portálem CB7 mnohem silněji, je tedy vhodnějším substituentem než skupina amoniová. Navíc se na výjimečné stabilitě těchto derivátů podílí i fakt, že molekula diamantanu téměř ideálně vyplňuje kavitu CB7.



Obrázek 1: Studované diamoniové soli diamantanu.

Protože 4,9-disubstituované molekuly diamantanu vykazovaly silnou afinitu k CB7 ($K_a=10^{11}-10^{17} \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$) a k CB8 ($K_a=10^{11}-10^{12} \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$), byla skupina prof. Isaacs inspirována ke studiu disubstituovaných molekul diamantanu na centrálním hexanovém kruhu v poloze 1 a 6, konkrétně IsoDiam(NH_3)₂, IsoDiamNHMe₂, IsoDiam(NHMe_2)₂, IsoDiam($\text{NHMe}(\text{CH}_2)_4\text{OH}$)₂ (látky c)–e) na Obrázku 1.²⁶ Vazebné experimenty byly prováděny opět v kyselém prostředí při pD=4,74. Bylo zjištěno, že ze sterických důvodů netvoří CB7 s 1,6-disubstituovanými molekulami diamantanu inkluzní komplexy, což naznačují hodnoty asociačních konstant, které jsou v porovnání s CB8 přibližně řádově o $10^{12} \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$ nižší. Vyšší homolog CB8 již s 1,6-disubstituovanými diamoniovými deriváty diamantanu inkluzní komplexy tvoří. Diamantanová klec hostující molekuly je umístěna v kavitě hostitele CB8 „na šířku“ a mírně deformuje tvar hostitelské molekuly.

Díky interakcím kladně nabitých amoniových skupin s karbonylovými kyslíkovými atomy na portálech CB8, byly naměřeny velmi vysoké asociační konstanty komplexů IsoDiam(NH_3)₂ $K_{\text{CB8}}=3,3 \times 10^{13} \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$, IsoDiamNHMe₂ $K_{\text{CB8}}=7,8 \times 10^{13} \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$ a IsoDiam(NHMe_2)₂ a $K_{\text{CB8}}=5,7 \times 10^{14} \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$. Z naměřených asociačních konstant je patrné, že methylace amoniové skupiny ligandu vede k zesílení ion–dipólových interakcí, a tím i ke zvýšení asociační konstanty. Tento jev byl také pozorován u 4,9-disubstituovaných amoniových derivátů diamantanu při interakci s CB8.

Ze studovaných 1,6-disubstituovaných amoniových derivátů diamantanu tvoří cucurbit[8]uril nejpevnější komplex s IsoDiam(NHMe(CH₂)₄OH)₂ s asociační konstantou $K_{CB8}=9,2 \times 10^{14} \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$. K posílení pevnosti vazby zřejmě dochází prostřednictvím vodíkového můstku, vytvořeného mezi —OH skupinou ligandu a karbonylovými kyslíkovými atomy na portálech hostitelské molekuly CB8.

■ pH RESPONSIVNÍ LIGANDY

■ Molekulární přepínače na bázi cucurbit[*n*]urilů

Ve své disertační práci se věnuji syntéze supramolekulárních přepínačů, jejichž prostorové uspořádání či afinita vazebných motivů k vhodným makrocyclům je ovlivňována vnějšími změnami pH. Proto se v této poslední kapitole budu věnovat přehledu dosud publikovaných supramolekulárních systémů na bázi cucurbit[*n*]urilů, jejichž struktura je ovlivňována pomocí změn pH.

Vliv na stabilitu nebo strukturu komplexu v závislosti na pH mohou mít funkční skupiny, které vykazují v daném rozsahu pH acidobazické chování, například tedy karboxylové nebo aminové skupiny.

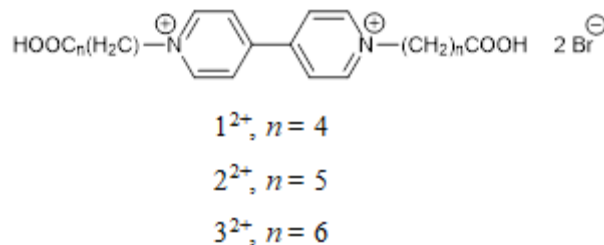
■ Viologenové deriváty s terminální karboxylovou skupinou

Do struktury ligandu mohou být zavedeny kyselé funkční skupiny, například skupiny karboxylové.

Protonace aminoskupiny může přispět k vyšší afinitě cucurbit[*n*]urilového makrocyclu k danému vazebnému místu, naopak disociace karboxylové skupiny, respektive vzniklý anion by tuto afinitu mohl významně snižovat díky elektrostatické repulzi mezi karboxylovou skupinou ligandu a elektronegativními kyslíky portálu makrocyclu.

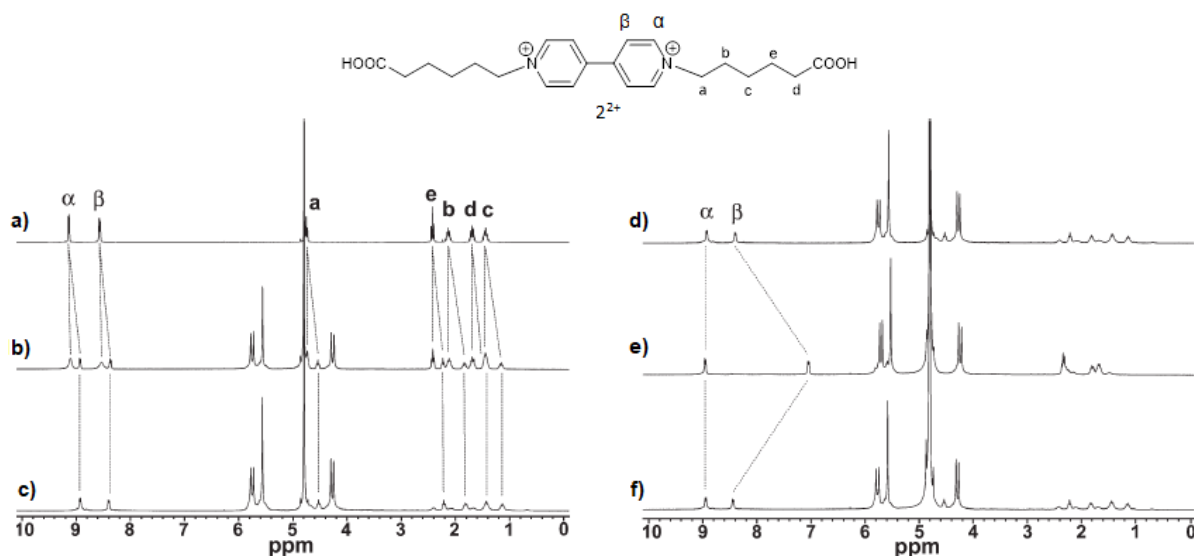
Výzkumné skupiny prof. Kaifera a Šindeláře se zabývaly vlivem pH prostředí na stabilitu a geometrii komplexů mono- a dikarboxylových kyselin s centrálním motivem 4,4'-bipyridinu a terminálními karboxylovými skupinami na alifatickém uhlovodíkovém řetězci (Obrázek 2).²⁷ Karboxylová skupina v zásaditém prostředí

je ve formě aniontu —COO^- a lze očekávat silnou elektrostatickou repulzi s karbonylovými kyslíky na portálu CB7. Jako hostitelská makromolekula byl v experimentech použit CB7.



Obrázek 2: Vybrané deriváty 4,4'-bipyridinu s terminálními karboxyly.

Vznik komplexu $2^{2+}@CB7$ byl potvrzen pomocí ^1H NMR spektroskopie. Na Obrázku 3a-b) je znázorněna titrace ligandu 2^{2+} s CB7 v neutrálním prostředí roztoku NaCl v D_2O , v části (d–f) jsou spektra komplexu v prostředí s různým pD, které bylo měněno přidávkem DCl nebo NaOD.



Obrázek 3: ^1H NMR spektrum (300 MHz, $0,1 \text{ mol}\cdot\text{dm}^{-3}$ NaCl v D_2O , 23°C) a) ligand 2^{2+} , b) 0,4 ekvivalentů CB7, c) 1,1 ekvivalentu CB7. d–f) Spektra komplexu $2^{2+}@CB7$ v závislosti na pD v DCl nebo NaOD d) pD 2,6, e) pD 7,6, f) pD 3,1.²⁷

Spektrum ligandu v neutrálním prostředí je na Obrázku 3a. Po přidávku již 0,4 ekvivalentů CB7 (Obrázek 3b) lze pozorovat zdvojení signálů protonů hosta a jejich posun směrem k vyššímu poli. Čímž je potvrzen vznik komplexu ligandu

2^{2+} s CB7. Zdvojení signálů je typické pro pomalou výměnu mezi volným ligandem a ligandem vázaným do kavity CB7. V nadbytku CB7 (Obrázek 3c) vzniká komplex 2:1 ve prospěch CB7.

Pomocí ^1H NMR spektroskopie byla také monitorována změna geometrie komplexu $2^{2+}@CB7$ v závislosti na hodnotě pD prostředí. Při pD=7,6 (Obrázek 3e) dochází k deprotonaci terminálních karboxylových skupin a signály protonů alifatické části ligandu se mírně posouvají k nižšímu poli. Naproti tomu β protony jádra bypiridindia jsou zřetelně zastíněny. Opětovným snížením kyselosti prostředí na pD=3,1 (Obrázek 3f) dochází k zpětné protonaci karboxylových funkčních skupin a přesunu CB7 zpět na alifatickou část ligandu 2^{2+} .

Bylo potvrzeno, že struktura komplexů s CB7 a ligandů 1^{2+} , 2^{2+} a 3^{2+} je silně závislá na pD prostředí. Pomocí titrací CB7 bylo na ^1H NMR spektrech pozorováno při nižším pD navlečení makrocyklu CB7 na alifatickou část ligandu a její rychlé intramolekulární převlékání přes aromatickou část molekuly, než tomu bylo v případě převlékání makrocyklu na viologenových jádrech při pD 7,9. Zvýšením pD do bazické oblasti bylo zastaveno „kmitání“ CB7 podél osy molekuly ligandu a CB7 se přesunul na aromatické jádro bypiridindia díky elektrostatické repulzi mezi terminálními karboxylátovými skupinami ligandu a karbonyly na portálech makrocyklu. Strukturní podoba komplexu $2^{2+}@CB7$ v závislosti na pD je ilustrována na Schématu 7.

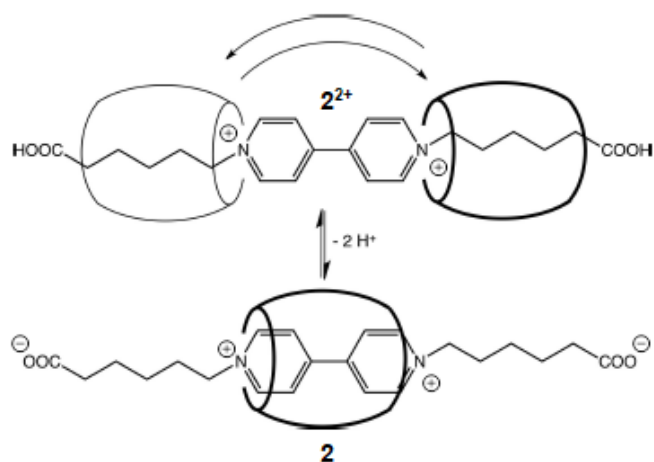


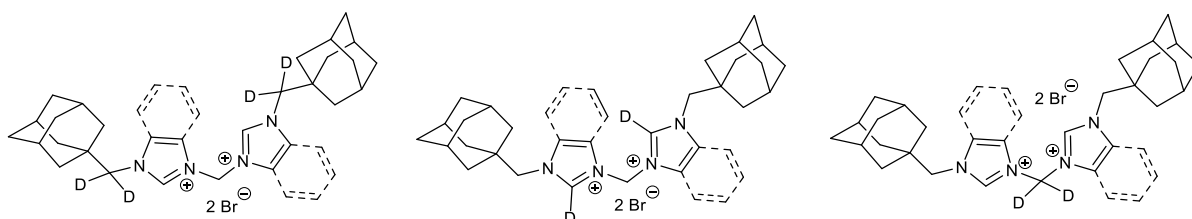
Schéma 7: Vliv pD na strukturní podobu komplexu $2^{2+}@CB7$.

■ CÍLE DISERTAČNÍ PRÁCE

Cíle disertační práce jsou přehledně shrnuty v následujících bodech.

- **Syntéza a studium fragmentačních cest selektivně ^2H značených bis(1-adamantylmethyl(benz)imidazoliových) solí**

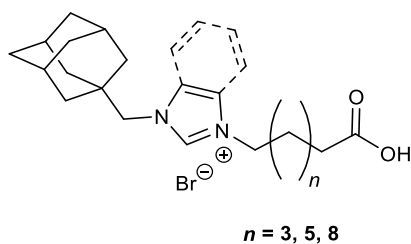
V první části práce budou syntetizovány dvě série symetrických, deuteriem značených bis(1-adamantylmethyl(benz)imidazoliových) solí (Obrázek 4). Sloučeniny budou selektivně značeny na třech místech, konkrétně na methylenovém můstku spojujícím adamantanový skelet s jádrem (benz)imidazolia AdCD_2 —, na jádře (benz)imidazolia mezi atomy dusíku $\text{N}=\text{CD}$ — N , a v neposlední řadě na methylenovém můstku spojujícího (benz)imidazoliová jádra N — CD_2 — N . Připravené látky budou využity ke studiu fragmentačních cest v plynné fázi pomocí ESI-MS a dále k objasnění vazebných možností CB7.



Obrázek 4: Deuteriem značené bis(1-adamantylmethyl(benz)imidazoliových) solí.

- **Syntéza a studium vazebných možností pH responsivních ligandů**

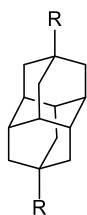
Druhým cílem práce je syntetizovat sloučeniny nesoucí vhodné acidobazické skupiny (například karboxylová nebo amoniová), které by byly schopny na základě vnějšího impulsu, tedy změnou pH, vázat či disociovat vybrané hostitelské makrocykly α -CD, β -CD, CB6 a CB7, CB8. Zamýšlené ligandy (Obrázek 5) nesou permanentně nabitý (benz)imidazoliový kationt, který je přes methylenový můstek spojen s adamantanovým skeletem a na druhý dusíkový atom imidazolia je navázán různě dlouhý uhlovodíkový řetězec (C_6 , C_8 a C_{11}) zakončený karboxylovou skupinou. Následně bude cílem studovat vazebné možnosti čistých sloučenin v závislosti na pH prostředí s makrocykly α -CD, β -CD, CB6, CB7.



Obrázek 5: pH responsivní ligandy.

- **Syntéza derivátů diamantanu**

Na základě literární rešerše bude cílem optimalizovat metodu syntézy tohoto významného diamantoidního uhlovodíku a připravit vhodný dikationtový derivát diamantanu, substituovaný v polohách na uhlíku C(4) a C(9) (Obrázek 6).

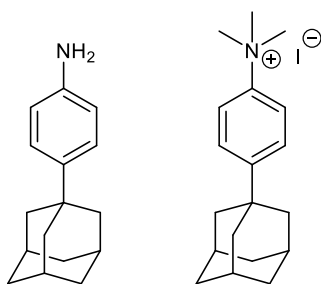


R = kationtový motiv

Obrázek 6: 4,9-disubstituovaný ligand diamantanu.

- **Syntéza ligandů s adamantylfenylovým motivem**

Posledním cílem práce bude připravit deriváty s adamantylfenylovým motivem nesoucí v *para* poloze vůči 1-adamantylovému substituentu amoniovou nebo terciální amoniovou skupinu (Obrázek 7).



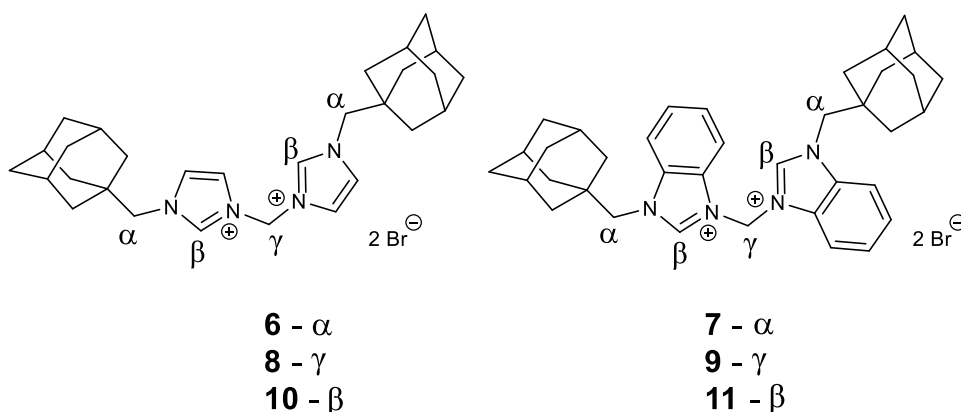
Obrázek 7: Ligandy s adamantylfenylovým motivem.

Všechny syntetizované sloučeniny budou plně charakterizovány metodami NMR, MS a IR a dále budou studovány jejich vazebné možnosti s různými CD a CBn. Na základě nukleární magnetické rezonance (NMR) budou odvozeny strukturální vlastnosti komplexů. Stabilita komplexů bude stanovena pomocí isothermické titrační kalorimetrie (ITC).

II. VÝSLEDKY A DISKUZE

SYNTÉZA SELEKTIVNĚ ^2H ZNAČENÝCH BIS(1-ADAMANTYLMETHYL(BENZ)IMIDAZOLIOVÝCH) SOLÍ

Za účelem studia fragmentačních cest byly připraveny dvě série ^2H značených (benz)imidazoliových solí (Obrázek 8). Značení bylo provedeno konkrétně na methylenovém můstku spojujícím adamantanovou klec s (benz)imidazoliovým jádrem AdCD_2 — (poloha α), na jádře (benz)imidazolia mezi atomy dusíku v poloze $\text{C}(2) \text{N}=\text{CD}$ — N (poloha β), a konečně na centrálním methylenovém můstku spojujícím jádra (benz)imidazolií N — CD_2 — N (poloha γ). Nedeuterované prekurzory použité pro přípravu látek **6–11** byly syntetizovány v rámci diplomové práce.²⁸



Obrázek 8: Série ^2H značených bis(1-adamantylmethyl(benz)imidazoliových) solí.

Souhrnné schéma syntézy deuterovaných bis(1-adamantylmethyl(benz)imidazoliových) sloučenin je uvedeno na Schématu 8.

V některých případech syntéz zahrnujících deuterované sloučeniny byly použity postupy odlišné od příprav nedeuterovaných analogů. Tyto nové postupy či modifikace postupů byly vždy optimalizovány na nedeuterovaných sloučeninách.

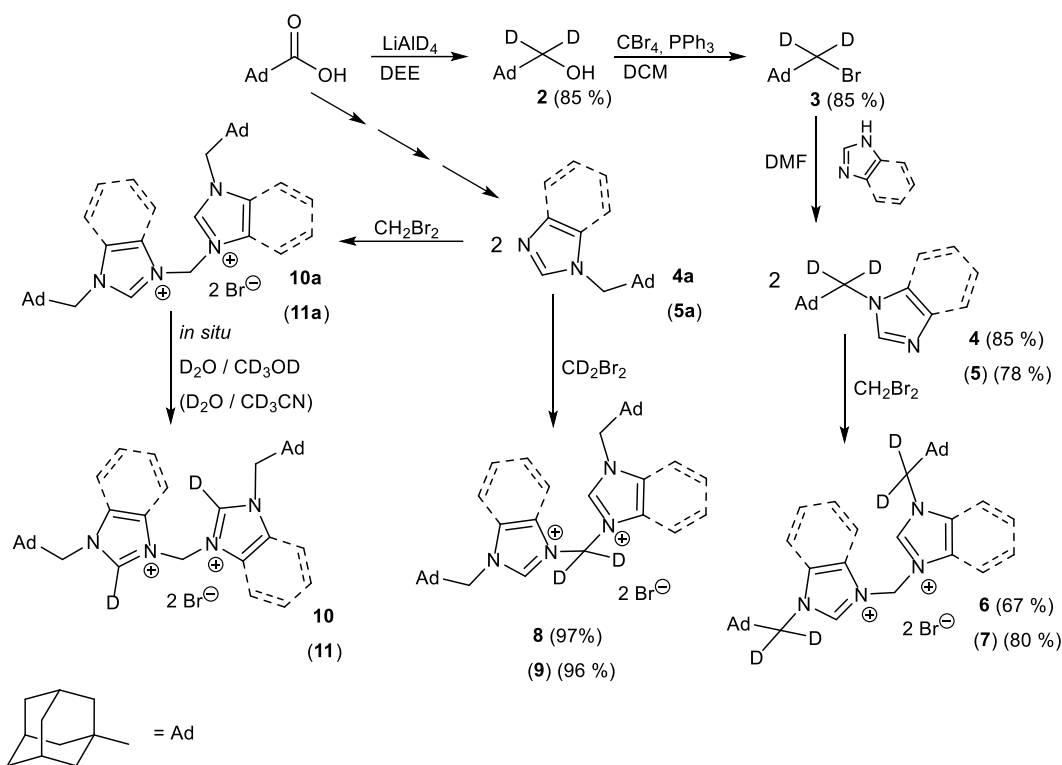


Schéma 8: Syntéza ^2H značených bis(1-adamantylmethyl(benz)imidazoliových) solí.

Studium fragmentačních cest selektivně ^2H značených bis(1-adamantylmethyl(benz)imidazoliových) solí

Na základě detailního studia fragmentace pozorované v tandemových spektrech ESI-MS značených bis(benz)imidazoliových solí, bylo navrženo schéma fragmentačních cest dikationtů těchto látek. Na Schématu 9 je znázorněna distribuce značení deuteriem symboly (plný čtverec, trojúhelník a kolečko pro polohy α , β a γ). Exaktní hmotnost [u] pro nenabitě fragmenty a m/z hodnoty pro kladně nabitě ionty jsou uvedeny pro lepší přehlednost pro neznačené sloučeniny. Ve spektrech značených sloučenin pak byla přítomnost značení indikována přítomností adekvátních signálů s hodnotami m/z vyššími až o 4 u. Změna volné energie, spočítána pomocí molekulového modelování na úrovni DFT (density functional theory) je uvedena u příslušné reakční šipky.

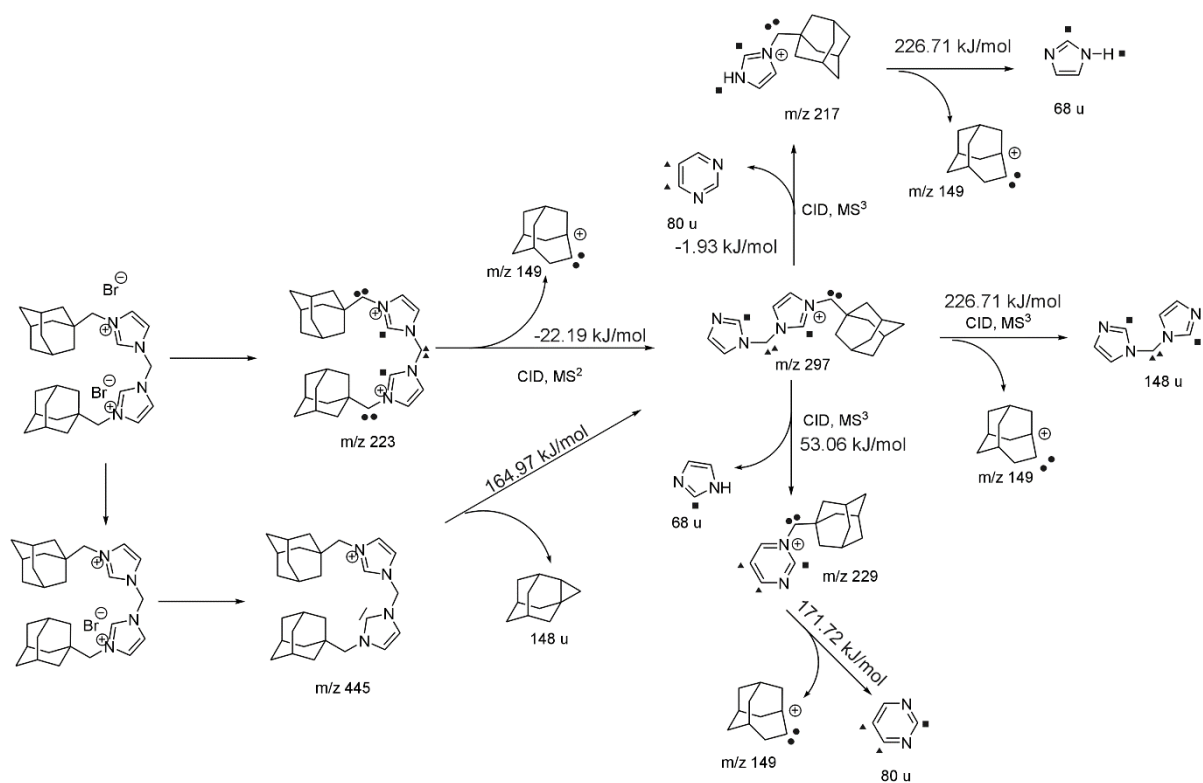
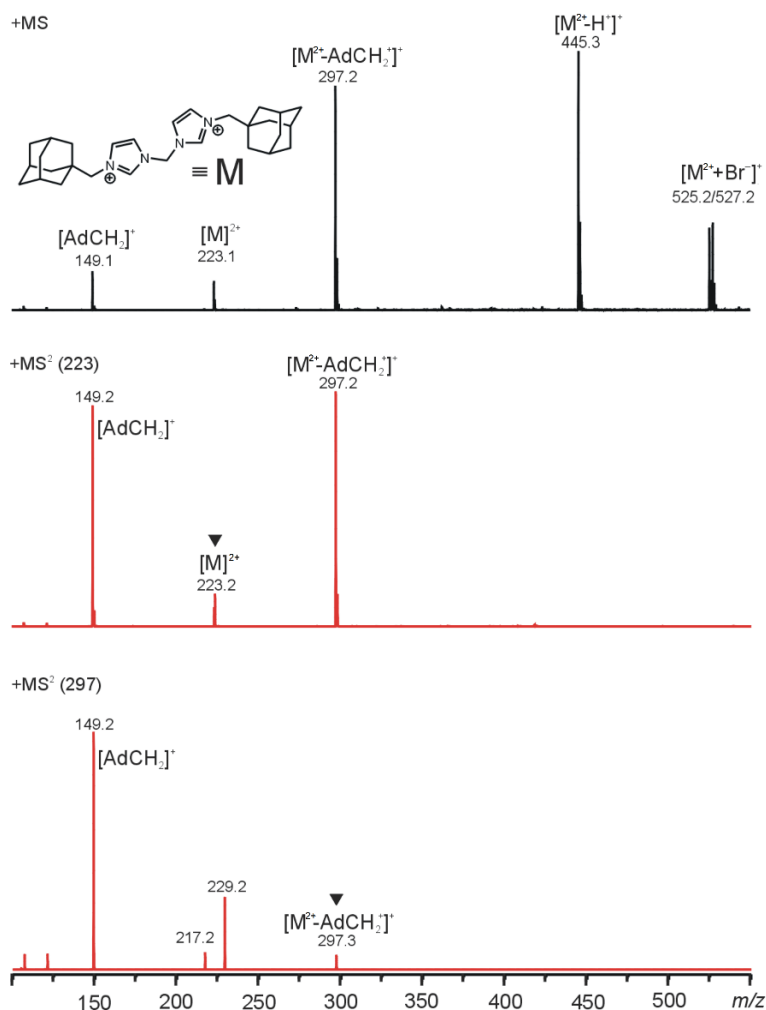


Schéma 9: *Selektivní značení a jeho distribuce. Symboly ●, ■ a ▲ odpovídají předpokládané poloze D-atomů.*

Hmotnostní spektrum získané ESI-MS analýzou neznačeného bisimidazoliového ligandu, konkrétně sloučeniny **10a**, je uvedeno na Obrázku 9, přičemž signál fragmentovaný v tandemových spektrech je znázorněn plnou šipkou.



Obrázek 9: ESI-MS spektrum sloučeniny **10a** a) spektrum prvního řádu, b) MS² spektrum signálu o m/z 223, c) MS³ iontu o m/z 297.

Ve spektru prvního řádu bylo pozorováno celkem pět základních signálů. Přiřazení struktur k jednotlivým iontům bylo provedeno na základě detailního studia jejich fragmentace pozorované v tandemových spektrech.

Fragmentace (MS²) iontu o m/z 223 vedla k tvorbě dvou kladně nabitých produktových iontů o m/z 149 $[C_{11}H_{17}]^+$ a m/z 297 $[M^{2+}-AdCH_2]^+$. Analýzou MS spekter značených analogů bylo potvrzeno, že methylenový můstek spojující adamantanovou klec a imidazoliový kationt přechází kompletně, tedy včetně obou H/D-atomů do fragmentu m/z 149.

Na základě přítomnosti signálů ve spektrech třetího řádu značených sloučenin imidazoliových ligandů **6**, **8** a **10** byly navrženy tři možné fragmentační cesty roz-

padu iontu o m/z 297. Fragmentace (MS^3) tohoto iontu vedla ke dvěma alternativním ztrátám neutrálních fragmentů 1*H*-imidazolu (68 u) nebo diazinu (80 u), nebo ke ztrátě jednou nabitého fragmentu $[C_{11}H_{17}]^+$ o m/z 149.

První možná fragmentační dráha iontu m/z 297 vede ke ztrátě neutrálního 1*H*-imidazolu o 68 u a vzniku kationtu $[AdCH_2^+ - C_4H_4N_2]^+$ o m/z 229. Zajímavé je, že proton odstupujícího neutrálního fragmentu $u=68$ nutně pochází z polohy C(4) nebo C(5) sousedního imidazoliového skeletu. Toto jsou jediné dvě polohy dostupné pro přenos H-atomu, které nebyly selektivně značeny. Přenos H-atomu z adamantanového skeletu, který také nebyl značen je vysoce nepravděpodobný. Adamantanová klec je od reakčního centra velmi vzdálena (nejbližší H-atom adamantanové klece je vzdálen deset vazeb od N-atomu odstupujícího imidazolu) a navíc v této souvislosti nebyla pozorována žádná přeměna klece adamantanu. Jiný původ H-atomů by se musel projevit přenosem značení z těchto poloh, což nebylo pozorováno. Tato fragmentace je pravděpodobně spojena s reorganizací sousedního imidazoliového kruhu, který po inkorporaci γ -methylenového můstku, přechází na derivát pyrimidinu (což naznačují volné energie možných uskupení). Následná fragmentace (MS^3) iontu o m/z 229 vedla ke ztrátě jednou kladně nabitého kationtu $[C_{11}H_{17}]^+$ o m/z 149 za vzniku neutrálního fragmentu $C_4H_4N_2$ (80 u). Při této fragmentaci dochází ke stejné distribuci značení jako v primární fragmentaci iontu m/z 223, tedy odstupuje pravděpodobně neutrální pyrimidin a vzniká homoadamantylový kation za inkorporace kompletního α -methylenového můstku.

Druhá pozorovaná fragmentace iontu o m/z 297 vedla k tvorbě neutrálního fragmentu bis(imidazol-1-yl)methanu ($C_7H_8N_2$, 148 u) značeného v polohách β a homoadamantylového kationtu m/z 149 $[C_{11}H_{17}]^+$ nesoucího oba případné D-atomy z α -polohy.

Poslední fragmentace iontu o m/z 297 vedla k tvorbě jednou nabitého 1-(1-adamantylmethyl)-1*H*-imidazolia o m/z 217, což bylo spojeno se ztrátou neutrálního

diazinu (80 u). V tomto případě bylo pomocí sledování distribuce D-značení zjištěno, že imidazoliový kationt fragmentu m/z 217 získal H/D-atom z polohy C(2) sousedního imidazolového skeletu, zatímco do fragmentu diazinu se zabudoval kompletní γ -methylenový můstek. Následnou fragmentací iontu o m/z 217 došlo ke ztrátě $[\text{C}_{11}\text{H}_{17}]^+$ a tvorbě 1*H*-imidazolu, přičemž značení příslušných poloh bylo zachováno.

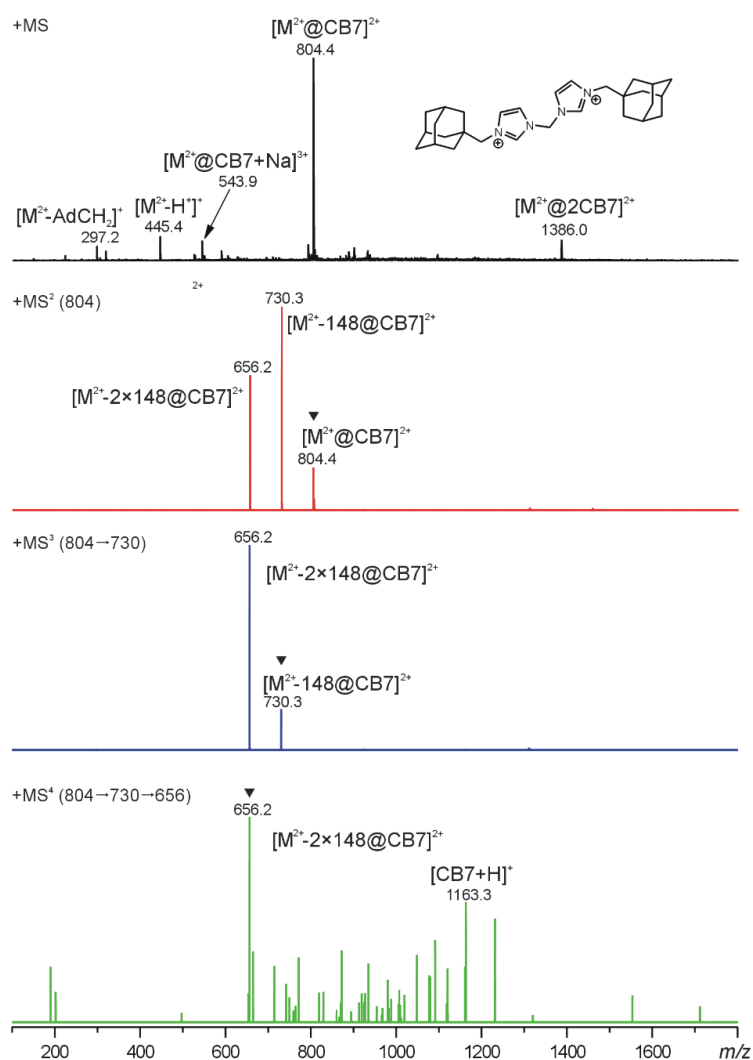
Ve spektru prvního řádu byl také pozorován supramolekulární asociát molekulového dikationtu s bromidovým aniontem $[\text{M}^{2+}+\text{Br}^-]^+$, který ve spektru reprezentují dva signály v přibližném poměru 1:1 lišících se o 2 u, což odpovídá izotopům ^{79}Br a ^{81}Br . Byla také pozorována neutrální ztráta HBr, což vede k tvorbě iontu o m/z 445. V této struktuře je jedno imidazoliové jádro nedotčeno, zatímco druhé přechází po odštěpení protonu na *N*-heterocyklický karben.

Jeden z nejčastěji odštěpujících se fragmentů jak u imidazoliových, tak u benzimidazoliových ligandů byl fragment o m/z 149 $[\text{C}_{11}\text{H}_{17}]^+$. Kladně nabitý fragment m/z 149 vznikl díky elektrostatické repulzi mezi kladně nabitými částmi dikationtu m/z 223. Ve spektrech stericky nebráněných ligandů komplexovaných v CB7 pak vznikal často neutrální fragment 148 u. Na základě hmotnostních spekter neznačených či selektivně značených ligandů a pomocí výpočtů, byl fragment o m/z 149 $[\text{C}_{11}\text{H}_{17}]^+$ identifikován jako homoadamantan-1-yl. Neutrální fragment o m/z 148 byl obdobně určen jako tetracyklo[4.3.1.1^{4,8}.0^{1,3}]undekan.

■ Fragmentace komplexu imidazolivového ligandu s CB7

Komplexace neznačených (benz)imidazoliových ligandů s CB7 byla studována pomocí ^1H NMR. Fragmentační dráhy komplexů pak byly detailně studovány pomocí ESI-MS. Ze spekter ^1H NMR bylo zjištěno, že CB7 se váže přednostně na adamantylový skelet a komplex je stabilizován interakcí jednoho portálu CB7 s kladně nabitým (benz)imidazoliovým kationtem. V případě přebytku CB7 v roztoku lze pozorovat navázání dvou makrocyclů CB7 na obě terminální adamantylová vazebná místa.²⁹

Na Obrázku 10 je uvedeno tandemové hmotnostní spektrum komplexu neznámé sloučeniny **10a** s makrocylem CB7. Ve spektru prvního řádu bylo pozorováno celkem pět významných signálů. Minoritní signál o m/z 297 odpovídá iontu vzniklému rozpadem komplexu a následným rozštěpením dikationtu ligandu na kationt m/z 149 $[\text{C}_{11}\text{H}_{17}]^+$ a kationt m/z 297. Dále byl pozorován deprotonovaný adukt imidazoliového ligandu **10a** o m/z 445 $[\text{M}^{2+}-\text{H}]^+$, třikrát kladně nabitý sodný adukt komplexu ligandu **10a**@CB7 o m/z 543 $[\text{M}^{2+}@CB7+\text{Na}]^{3+}$, dvakrát kladně nabitý ion komplexu s ligandem **10a**@CB7 o m/z 804 $[\text{M}^{2+}@CB7]^{2+}$ a dvakrát nabitý ion ligandu **10a** se dvěma jednotkami CB7 o m/z 1386 $[\text{M}^{2+}@2CB7]^{2+}$.



Obrázek 10: ESI-MS hmotnostní spektra komplexu **10a**@CB7. Signál fragmentovaného iontu v MSⁿ je ve spektrech označen šipkou.

CID fragmentace (MS^2) iontu o m/z 804 vedla k tvorbě dvou dvakrát nabitých produktových iontů, m/z 730 a m/z 656, což byl důsledek ztráty jednoho, respektive dvou neutrálních fragmentů o 148 u. Z toho lze usuzovat, že poté co byl vytvořen komplex **10a**@CB7 (m/z 804), dochází k fragmentaci ligandu jiným mechanismem než v případě ligandu volného, kdy je hlavní fragmentační dráhou elektrostatickou repulzí řízené odštěpení kladně nabitého fragmentu m/z 149. Je velmi pravděpodobné, že stabilizace kladného náboje na imidazoliovém skeletu je způsobena interakcí s portálovými karbonyly CB7. Druhé odštěpení neutrálního fragmentu 148 u z opačného konce ligandu ukazuje na to, že makrocyklus CB7 byl umožněn přesun podél osy molekuly na druhou stranu ligandu **10a**. Grafické znázornění mechanismu fragmentace je zobrazeno na Schématu 10.

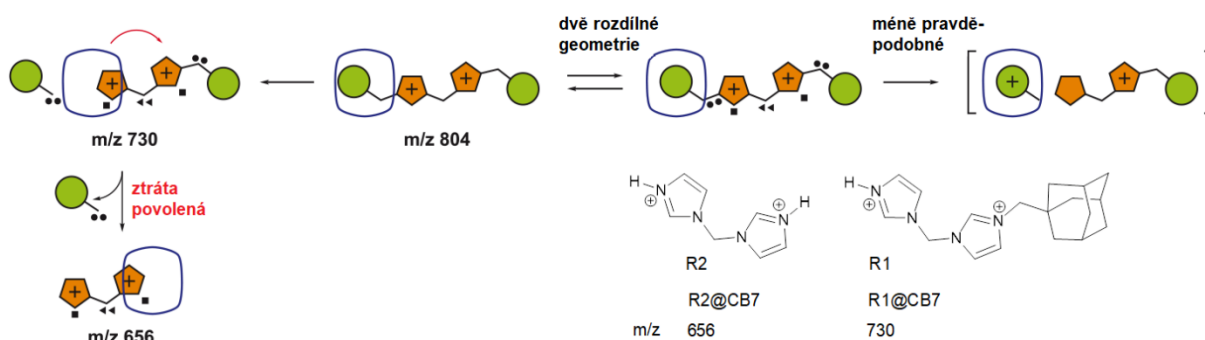


Schéma 10: Grafické znázornění fragmentace sloučeniny **10a** s CB7.

Při fragmentaci komplexu stericky náročnějšího benzimidazoliového ligandu **11a**, nebylo odštěpení neutrálního fragmentu 148 u pozorováno. Nejenže se tedy nemůže makrocyklus CB7 přesunout na opačný konec ligandu, ale musí existovat dva vazebné módy CB7 na ligandu. Jeden vazebný mód dominuje u stericky bráněných ligandů a produktem fragmentace je nabitý fragment m/z 149, druhý mód pak dominuje u stericky nenáročných ligandů a během fragmentace dochází k odštěpení neutrálního fragmentu 148 u.

Otázkou zůstává, zdali vazebným módem podporujícím vznik neutrálního fragmentu 148 u není situace, kdy makrocyklus CB7 obsazuje střed molekuly ligandu a portály CB7 jsou obsazeny imidazoliovými kationty. Toto geometrické uspořá-

dání je ale velmi nepravděpodobné, protože vzdálenost mezi imidazoliiovými jádry je příliš krátká na to, aby obě jádra mohla být současně ve vhodných pozicích na protilehlých portálech CB7. Domníváme se, že agregát o m/z 656 je spíše externí komplex, jak je naznačeno na Schématu 10. Podporu hypotézy o externím uspořádání komplexu R2@CB7 je možno získat rozborem fragmentace komplexu ligandu **10a** se dvěma makrocycly CB7 (Schéma 11). Jednou z fragmentačních drah v tomto případě je opět dvojnásobná neutrální ztráta 148 u přičemž takto vzniklý dvakrát nabitý fragment R2 je stále v podobě agregátu se dvěma jednotkami CB7. V tomto případě je nemožné, aby uspořádání komplexu bylo jiné než externí.

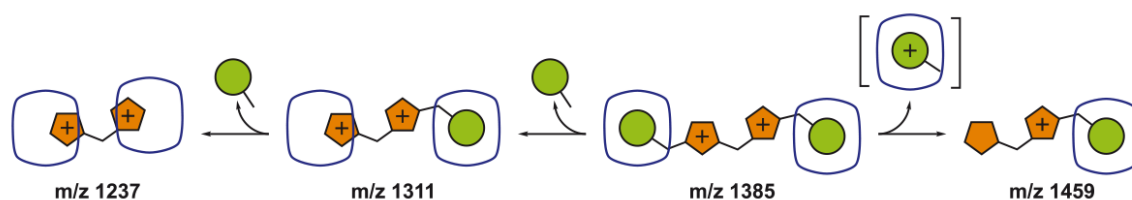


Schéma 11: Grafické znázornění fragmentace sloučeniny **10a** s CB7 (1:2).

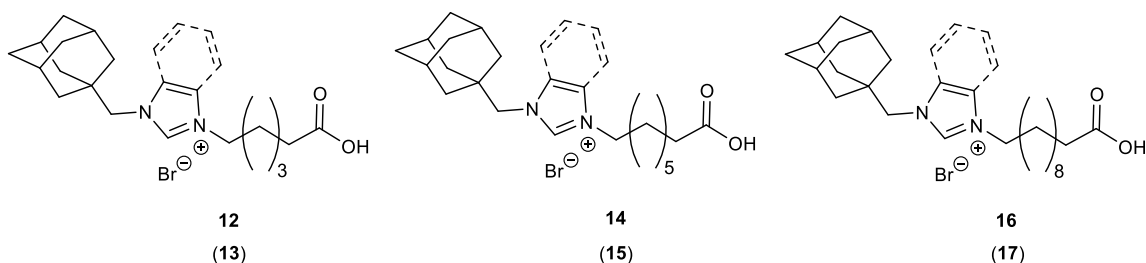
Rozbor distribuce značení během fragmentace komplexů značených ligandů s CB7 nenaznačil žádné odchylky od fragmentace popsané pro samotný ligand.

Z uvedeného plyne, že oba dva výše zmiňované různé vazebné módy CB7 na ligandu jsou spojeny s adamantanovým vazebným místem. Přestože adamantanová klec perfektně vyplňuje kavitu CB7, domníváme se, že v případě vazebného módu podporujícího odštěpení neutrálního fragmentu 148 u je adamantanová klec zanořena v kavitě hlouběji než v případě vazebného módu vedoucího ke vzniku nabitého fragmentu m/z 149. Rozbor distribuce značení během fragmentace komplexů značených ligandů s CB7 nenaznačil žádné odchylky od fragmentace popsané pro samotný ligand.

SYNTÉZA A STUDIUM VAZEBNÝCH MOŽNOSTÍ pH RESPONSIVNÍCH LIGANDŮ

Jedním z možných způsobů, jak lze ovlivnit tvorbu či disociaci komplexu je vnější změna pH, popřípadě pD, pokud se studované systémy nacházejí v prostředí D₂O.

V rámci studia vazebných možností pH responsivních ligandů byly syntetizovány ligandy na bázi 1-(1-adamantylmethyl)-1*H*-(benz)imidazolia, kde na druhý atom dusíku je navázán postranní uhlovodíkový řetězec o délce C₆, C₈ nebo C₁₁ zakončený karboxylovou skupinou. Struktura připravených ligandů tak obsahuje permanentně kladně nabitou (benz)imidazoliovou část spojenou přes methylenový můstek s adamantanovým skeletem. Na druhém dusíkovém atomu je připojen uhlovodíkový řetězec zakončený karboxylovou funkční skupinou, kterou je možno dle zvoleného pH prostředí ponechat v protonované neutrální formě, nebo v disociované formě aniontu. Připravené deriváty karboxylových kyselin **12–17** jsou uvedeny na Obrázku 11.



Obrázek 11: pH responsivní deriváty karboxylových kyselin **12–17**.

Na Schématu 12 je uvedena syntéza látek **12–17** zahrnující alkylaci 1-(1-adamantylmethyl)-1*H*-(benz)imidazolu **4a** (**5a**) pomocí ω-bromalkanové kyseliny. Reakce byly prováděny v DMF za zvýšené teploty 70–80 °C pod ochrannou argonovou atmosférou.

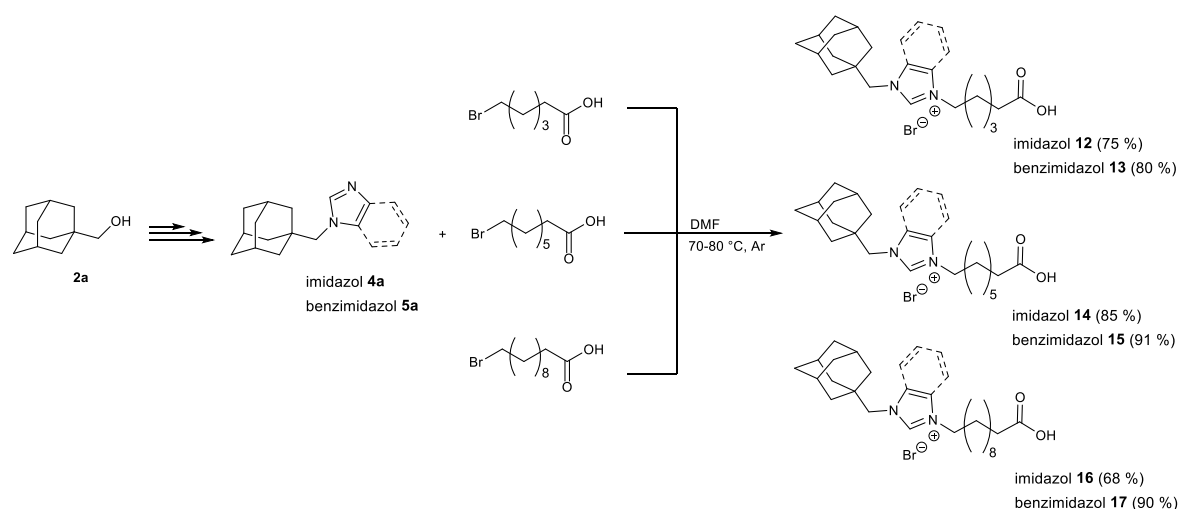
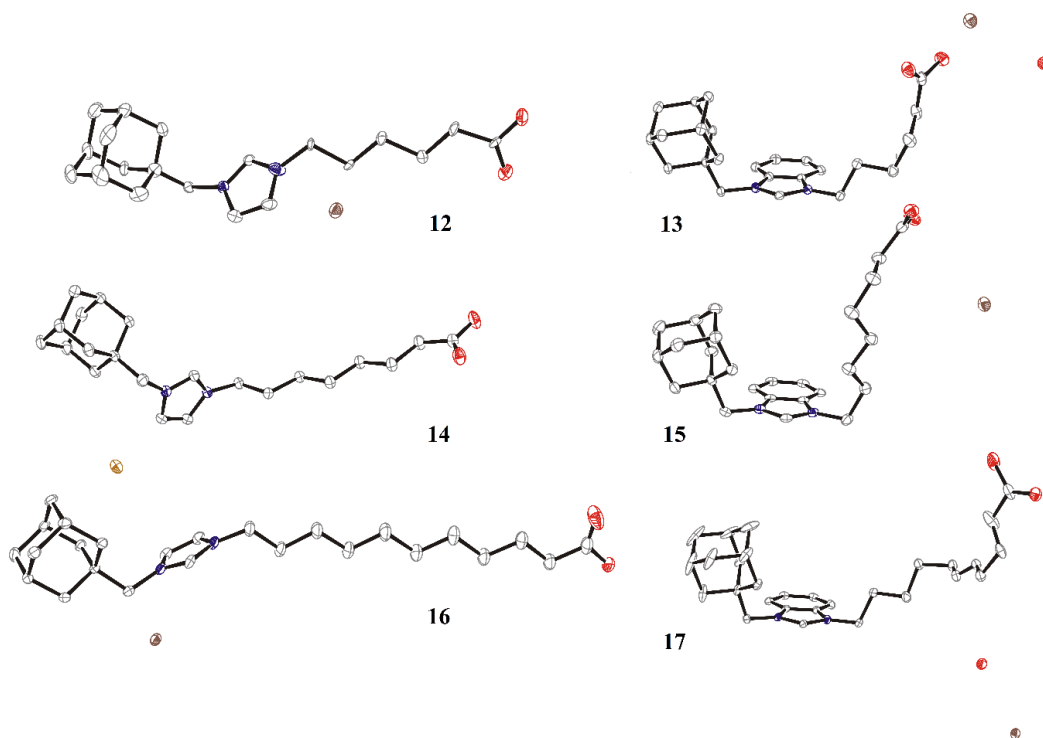


Schéma 12: Syntéza derivátů karboxylových kyselin **12–17**.

Struktura sloučenin **12–17** byla potvrzena běžnými spektroskopickými metodami (NMR, IR, MS). U všech derivátů karboxylových kyseliny se navíc podařilo vypěstovat monokrystal vhodný pro difrakční analýzu pomocí Röntgenova záření, čímž byla potvrzena struktura sloučenin **12–17** také v pevné fázi. Ve struktuře látek **12–17** v pevném stavu lze vypořizovat zajímavý jev. Zatímco u látek **12**, **14** a **16** je molekula v podstatě přímá, v případě látek **13**, **15** a **17** jsou molekuly zahnuté do podoby písmene U. *ORTEP* diagramy látek **12–17** jsou graficky zpracovány na Obrázku 12.



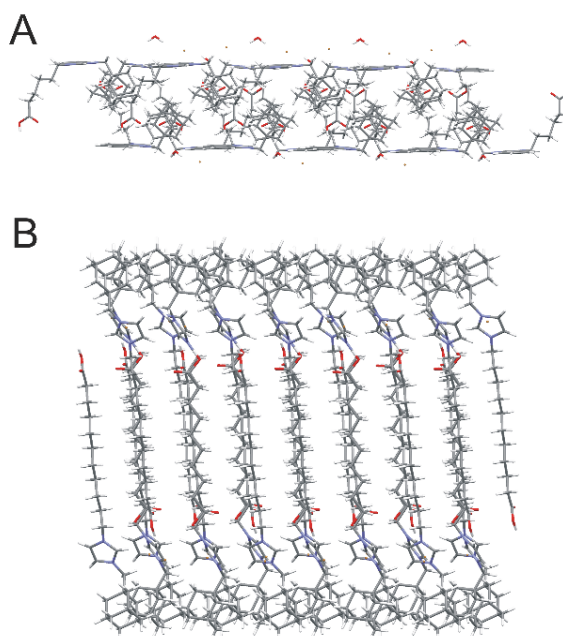
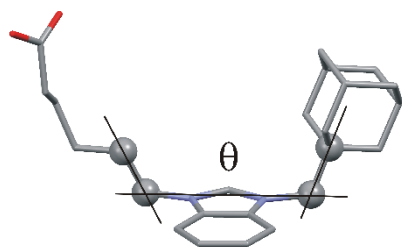
Obrázek 12: ORTEP diagramy sloučenin 12–17.

Geometricky lze tuto skutečnost demonstrovat například velikostí torzního úhlu, který definuje čtveřice C-atomů z nejbližšího okolí (benz)imidazoliového kruhu (bližší definice je patrná z obrázku v Tabulce 1). Tyto konformace molekul v krystalech zřejmě souvisejí s vysokou tendencí objemnějších benzimidazoliových kruhů orientovat se vůči sobě pomocí $\pi \cdots \pi$ kationt interakcí. V krystalech látek **13**, **15** a **17** lze pozorovat střídající se vrstvy tvořené polárními částmi molekul se zřetelnou dvouvrstvou benzimidazoliových kruhů a vrstvy tvořené nepolárními zbytky molekul. Uspořádání těchto vrstev je kolmé na rovinu benzimidazoliových kruhů a tloušťka nepolární vrstvy d (měřeno jako vzdálenost rovin aromatických kruhů) koreluje s délkou alkylového zbytku: $d_{13}=8,20$ Å; $d_{15}=8,54$ Å; $d_{17}=11,44$ Å. Ve struktuře krystalů látek s imidazoliovým kruhem lze rozeznat tři vrstvy. Dvě vrstvy jsou lipofilní, tvořené v jednom případě výhradně adamantyl-methylovými substituenty a ve druhém výhradně alifatickými řetězci kyselinyových zbytků. Tyto lipofilní vrstvy jsou odděleny vrstvou polární, do které jsou orientovány karboxylové skupiny, bromidové anionty a imidazoliové kationty.

Vrstvy jsou prakticky kolmé na paralelně uložené alifatické řetězce zbytků kyselin. Příklady struktury krystalů pro látku **13** a **16** jsou na Obrázku 13.

Tabulka 1: Torzní úhly pro látky **12–17**.

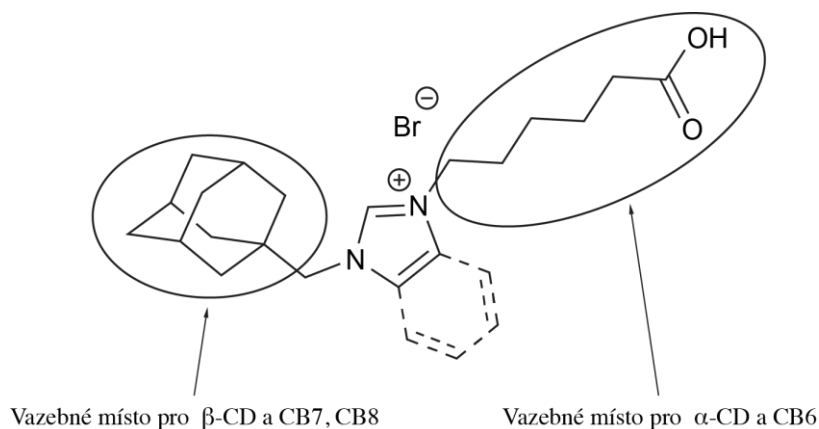
látka	Θ [°]
12	163,22
13	19,73
14	153,82
15	8,23
16	144,69
17	14,24



Obrázek 13: Struktura krystalu látky **13** (A) a **16** (B).

Vazebné možnosti připravených sloučenin **12–17** byly studovány v závislosti na pH prostředí s makrocycly α -CD, β -CD, CB6, CB7, CB8. Možná vazebná místa pro jednotlivé makrocycly jsou ilustrovány na Obrázku 14. Původně jsme se domnívali, že délka alkylového řetězce a zvolené pH prostředí bude mít zásadní vliv na vazebné chování jednotlivých forem ligandů s vybranými makrocyclickými sloučeninami. Připravené ligandy by pak mohly sloužit jako molekulární

spínače řízené pH signálem, nebo by mohly být využity při kvantifikaci vzájemných interakcí mezi makrocykly vázanými na ligand. Vazebné možnosti byly studovány prostřednictvím instrumentálních metod NMR, ITC a ESI-MS.



Obrázek 14: Předpokládaná vazebná místa sloučenin 12–17.

Před samotnými supramolekulárními experimenty byly potenciometricky změřeny hodnoty pK_a připravených kyselin 12–17.

Schopnost ligandů 12 a 13 tvořit s vybranými makrocykly komplexy byla nejprve studována pomocí hmotnostní spektroskopie. Bylo zjištěno, že oba studované ligandy tvoří relativně stabilní komplexy s CB7 i s β -CD. Z hlediska zamýšlených supramolekulárních studií bylo významné zjištění vazby makrocyklu CB7 na alifatický řetězec fragmentu ligandu 12.

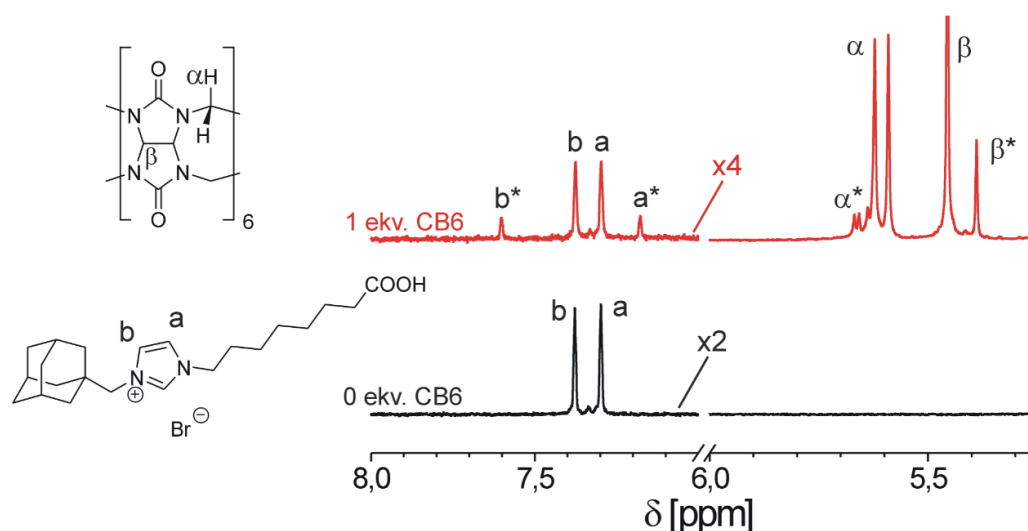
Vazebné chování ligandů 12–17 s CB6–8, α -CD, β -CD bylo dále studováno pomocí ^1H NMR titrací v neutrálním ($pD \approx 7$), zásaditém ($pD \approx 9,6$) a kyselém ($pD = 1,9–2,0$) prostředí. Hodnota pH roztoků byla udržována pomocí pufrů NaOH/ H_3BO_3 respektive DCl/KCl v D_2O . Pro přípravu pufrů byly použity nedeuterované sloučeniny, ale vzhledem k relativně nízké koncentraci nerušila tato skutečnost interpretaci NMR spekter.

Vznik ternárních komplexů byl studován pomocí ^1H NMR se sloučeninou 14 v prostředí D_2O . Záměrně byl vybrán imidazoliový derivát, protože u objemnějšího benzimidazolia hrozí možné zkreslení výsledku z důvodu sterické zábrany v portálu makrocyklů.

Bez ohledu na zvolené pH bylo očekáváno navázání CB7, CB8 a β -CD na adamantylmethylenovou část molekul ligandů **12–17**. Toto chování bylo také potvrzeno titračními ^1H NMR experimenty.

V kyselém prostředí, kdy je karboxylová skupina v protonované formě, byla předpokládána vazba menších jednotek makrocyclů CB6 a α -CD na uhlovodíkovou část řetězce ligandů **12–17**. V zásaditém prostředí, nad hodnotu pK_a studovaných sloučenin **12–17**, by pak měla být vazba CB6, α -CD na uhlovodíkový řetězec nepreferovaná, z důvodu silné elektrostatické repulze mezi záporně nabitou karboxylovou skupinou na uhlovodíkovém řetězci ligandu **12–17** a karbonylovými, respektive hydroxylovými skupinami na portálu makrocyclu. Tyto předpoklady také byly částečně potvrzeny provedenými experimenty.

Během titrace sloučeniny **12** s CB6 pomocí ^1H NMR v kyselém prostředí, nebyl pozorován vznik nové sady signálů, která by potvrdila komplexaci uhlovodíkového řetězce sloučeniny **12** do kavity CB6. Během titrace ligandu **14** s CB6 v kyselém prostředí byl pozorován vznik nové sady signálů, která mohla odpovídat komplexované alifatické části ligandu. Nicméně relativní intenzita této sady odpovídala pouze 20,5 % navázání sloučeniny **14** s CB6, což naznačuje nečekaně nízkou hodnotu asociační konstanty ($K=2,8 \times 10^2 \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$). ^1H NMR titrace sloučeniny **14** s CB6 v kyselém prostředí je uvedena na Obrázku 15.



Obrázek 15: ^1H NMR titrace sloučeniny **14** pomocí CB6 v kyselém prostředí ($pD \approx 2$, DCl/KCl v D_2O , 30°C), * signály patřící komplexu **14**@CB6.

V neutrálním prostředí bylo procento vázaného makrocyklu CB6 na ligand **14** pouze 16 %. Podle očekávání, nebylo v zásaditém prostředí navázání CB6 pozorováno, zřejmě z důvodu značné elektrostatické repulze mezi záporně nabitou karboxylovou skupinou ligandu **14** a karbonylovými portály CB6.

V neutrálním prostředí bylo pozorováno navázání α -CD na uhlovodíkový řetězec ligandu **14**.

Dále byly pomocí ^1H NMR titrací v neutrálním prostředí zkoumány ternární systémy. Pro tyto experimenty byl opět využit imidazoliový ligand **14** a hostitelské makrocykly CB7, α -CD a β -CD.

Jak již bylo předesláno výše, ternární komplexy byly studovány s ligandem **14** a makrocyclickými jednotkami CB7, α -CD a β -CD v prostředí D_2O . Pro tyto experimenty byly použity následující kombinace makrocyklů: CB7 + β -CD a β -CD + α -CD. Pomocí postupných titračních experimentů byl prokázán vznik komplexů ligandu **14** s makrocylem CB7 vázaným na adamantanovém vazebném místě a α -CD nebo β -CD jednotkou vázanou na alifatické části molekuly ligandu. Rovněž byl prokázán vznik ternárního komplexu ligandu **14** β -CD vázaným na adamantanové vazebné místo a α -CD vázaným na alifatickou část ligandu.

Při titračním ^1H NMR experimentu s ligandem **16** nebyla prokázána vazba CB6 na uhlovodíkový řetězec. Vazby makrocyclů CB7 nebo β -CD podle očekávání probíhaly na objemnější část molekuly, tedy adamantylmethylenovou část.

V neposlední řadě byly stanoveny termodynamické parametry interakce ligandů **12–17** s CB7, α -CD, β -CD pomocí isothermní titrační kalorimetrie (ITC). Asociační konstanta ligandů **12–17** s CB7 nebyla přesně stanovena, protože nebyl nalezen vhodný kompetitor. Nicméně z dat je patrné, že asociační konstanta je vyšší jak $10^7 \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$. K zajištění potřebného pH byly použity následující pufrы: H_2O , $\text{NaOH}/\text{H}_3\text{BO}_3/\text{KCl}$, $\text{H}_3\text{PO}_4^{2-}/\text{HPO}_4^{2-}$, $\text{CH}_3\text{COOH}/\text{CH}_3\text{COONa}$, roztok HCl .

Experimentální data asociačních konstant ligandu **12** a **13** s β -CD, získaná pomocí ITC jsou shrnuta v Tabulce 2. V zásaditém prostředí je asociační konstanta obou studovaných ligandů **12** a **13** nepatrně vyšší, než je tomu v kyselém prostředí.

Tabulka 2: Termodynamická data komplexace ligandů **12** a **13** při teplotě 303,15 K.

Hostitel	Host	pH	n	K_a [$\text{dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$]	$-\Delta H$ [$\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$]	$-\Delta S$ [$\text{J} \cdot \text{mol}^{-1} \text{K}^{-1}$]	$-\Delta G$ [$\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$]
β -CD ^a	12	9,34	0,922	$5,10 \times 10^4$	31,00	12,14	27,32
β -CD ^b	12	3,9	0,914	$3,98 \times 10^4$	31,87	17,08	26,70
β -CD ^a	13	9,41	1,010	$3,61 \times 10^4$	25,71	-2,42	26,45
β -CD ^b	13	3,9	1,040	$2,62 \times 10^4$	26,00	1,18	25,64

^a $\text{NaOH}/\text{H}_3\text{BO}_3/\text{KCl}$, ^b $\text{CH}_3\text{COOH}/\text{CH}_3\text{COONa}$

V Tabulce 3 jsou shrnuty výsledky komplexačních experimentů ligandu **14** a **15** s β -CD α -CD ve vodě, v zásaditém a kyselém prostředí. U všech provedených experimentů s ligandem **14** a β -CD dosahuje asociační konstanta hodnot řádově $10^4 \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$, přičemž nejvyšší asociační konstanta $K_{\beta\text{-CD}} = 4,39 \times 10^4 \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$ byla dosažena v čisté vodě. V prostředí pufru $\text{H}_2\text{PO}_4^-/\text{HPO}_4^{2-}$ je asociační konstanta nepatrně nižší $K_{\beta\text{-CD}} = 4,29 \times 10^4 \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$,

což může být dáno přítomností fosfátových iontů, které mohou částečně obsadit kavitu makrocyclu, a tím snížit vazebnou interakci s ligandem.

Ligand **14** tvoří pevnější komplex s β -CD, než s α -CD, což je v souladu s pevnější vazbou adamantanového místa v kavitě β -CD přičemž komplexy derivátů lineárních alkanu s α -CD jsou obvykle méně stabilní.³⁰

Komplex benzimidazoliového ligandu **15** s β -CD je rovněž stabilnější v případě, kdy je hodnota pH vyšší než pK_a . Tedy, stabilita komplexu je vyšší v prostředí pufru $H_2PO_4^-/HPO_4^{2-}$, kde byla zjištěna hodnota $K_{\beta-CD}=2,46 \times 10^4 \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$, zatímco v neutrálním prostředí, v čisté H_2O , byla zjištěna hodnota $K_{\beta-CD}=2,46 \times 10^4 \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$.

Tabulka 3: Termodynamická data komplexace ligandu **14** a **15** s α -CD a β -CD při teplotě 303,15 K.

Hostitel	Host	pH	n	K_a [$\text{dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$]	$-\Delta H$ [$\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$]	$-\Delta S$ [$\text{J} \cdot \text{mol}^{-1} \text{K}^{-1}$]
β -CD ^a	14	7	1,08	$4,39 \times 10^4$	28,33	4,52
β -CD ^b	14	6,95	1,09	$4,29 \times 10^4$	28,69	5,95
β -CD ^c	14	9,36	1,05	$4,03 \times 10^4$	29,24	8,29
β -CD ^d	14	3,98	1,01	$3,00 \times 10^4$	30,53	14,99
β -CD ^e	14	3,24	1,02	$3,58 \times 10^4$	30,93	14,86
α -CD ^a	14	7	1,52	$1,24 \times 10^3$	17,33	2,09
α -CD ^b	14	6,95	1,01	$2,72 \times 10^2$	19,9	19,05
α -CD ^d	14	3,98	1,09	$3,81 \times 10^2$	17,74	9,13
β -CD ^a	15	7	1,02	$2,46 \times 10^4$	28,81	0,11
β -CD ^d	15	3,98	0,992	$2,07 \times 10^4$	28,11	0,01
β -CD ^b	15	6,83	1,06	$2,84 \times 10^4$	25,98	$4,52 \cdot 10^4$

^a H_2O , ^b $H_2PO_4^-/HPO_4^{2-}$, ^c $NaOH/H_3BO_3/KCl$, ^d CH_3COOH/CH_3COONa , ^e roztok HCl

Termodynamická data komplexace ligandů **16** a **17** jsou přehledně shrnuta v Tabulce 4. Nejpevnější komplex byl zaznamenán mezi ligandem **16** a β -CD při $pH=6,83$, tedy v bazickém prostředí, kdy je ligand ve své deprotonované formě.

Nejméně pevný komplex tvořil ligand **16** s β -CD v čisté vodě. Naopak benzimidazoliový ligand **17** tvořil nejstabilnější komplex ve vodě.

Tabulka 4: Termodynamická data komplexace ligandu **16** a **17** s β -CD při teplotě 303,15 K.

Hostitel	Host	pH	n	K_a [dm ³ ·mol ⁻¹]	$-\Delta H$ [kJ·mol ⁻¹]	$-\Delta S$ [J·mol ⁻¹ K ⁻¹]
β -CD ^a	16	7	1,07	$2,74 \times 10^4$	34,33	0,028
β -CD ^b	16	6,83	0,948	$3,20 \times 10^4$	31,07	0,016
β -CD ^c	16	3,96	0,796	$3,10 \times 10^4$	32,95	0,023
β -CD ^a	17	7	1,52	$1,24 \times 10^3$	17,33	-2,09
β -CD ^b	17	6,95	1	$2,72 \times 10^2$	19,9	19,05
β -CD ^c	17	3,98	1	$3,81 \times 10^2$	17,74	9,13

^a H₂O, ^b H₂PO₄⁻/HPO₄²⁻, ^c CH₃COOH/CH₃COONa

Souhrnné Schéma 13 graficky ilustruje supramolekulární chování derivátů karboxylových kyselin **12–17** v závislosti na pH vnějšího prostředí. Dle předpokladu, s adamantylmethylenovou částí molekuly sloučenin **12–17** interagovaly makrocykly β -CD, CB7 a CB8, a to bez ohledu na pH zvoleného prostředí. Nejmenší makrocyklus z řady cucurbit[n]urilů, CB6, nebyl vázán na uhlovodíkový řetězec sloučeniny **12** a **16**. Velmi slabá interakce CB6 s C₈ uhlovodíkovým řetězcem sloučeniny **14** byla pozorována v kyselém a neutrálním prostředí ($K \approx 10^2$ dm³·mol⁻¹).

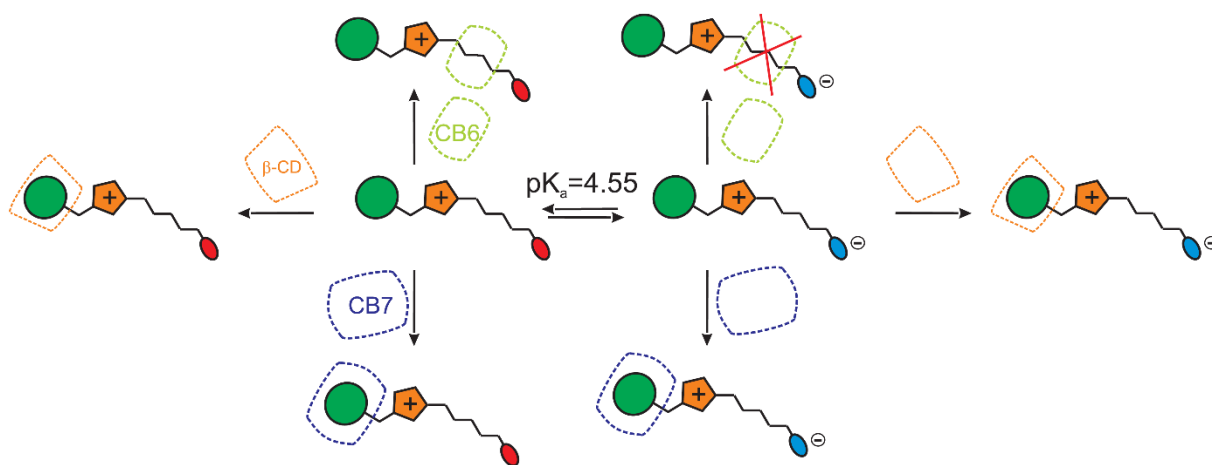


Schéma 13: Supramolekulární chování sloučenin **12–17** v závislosti na pH.

Syntéza derivátů adamantylmethyl(benz)imidazolia s amidovým či amoniovým zakončením

V rámci studia pH responsivních ligandů byly rovněž provedeny pokusy o syntézu sloučenin, které vedle permanentně kladně nabitě imidazoliové či benzimidazoliové jednotky spojené přes methylenový můstek s adamantylovým skeletem, obsahují aminovou či amidovou skupinu. Obdobně jako u imidazoliových solí modifikovaných karboxylovou funkční skupinou, i v tomto případě byla snaha zavést do struktury aminovou skupinu na konci alkylového řetězce různé délky vázaného na druhý N-atom (benz)imidazolia. Předběžný průzkum syntetických cest byl prováděn na nejdostupnějším C₆ derivátu. Kompletní syntetická strategie, která však nebyla z časových důvodů zcela realizována, je nastíněna na Schématu 14. Zamýšlené reakce, které by mohly vést k zisku požadovaných nových sloučenin, jsou rozvržené do tří cest A, B a C.

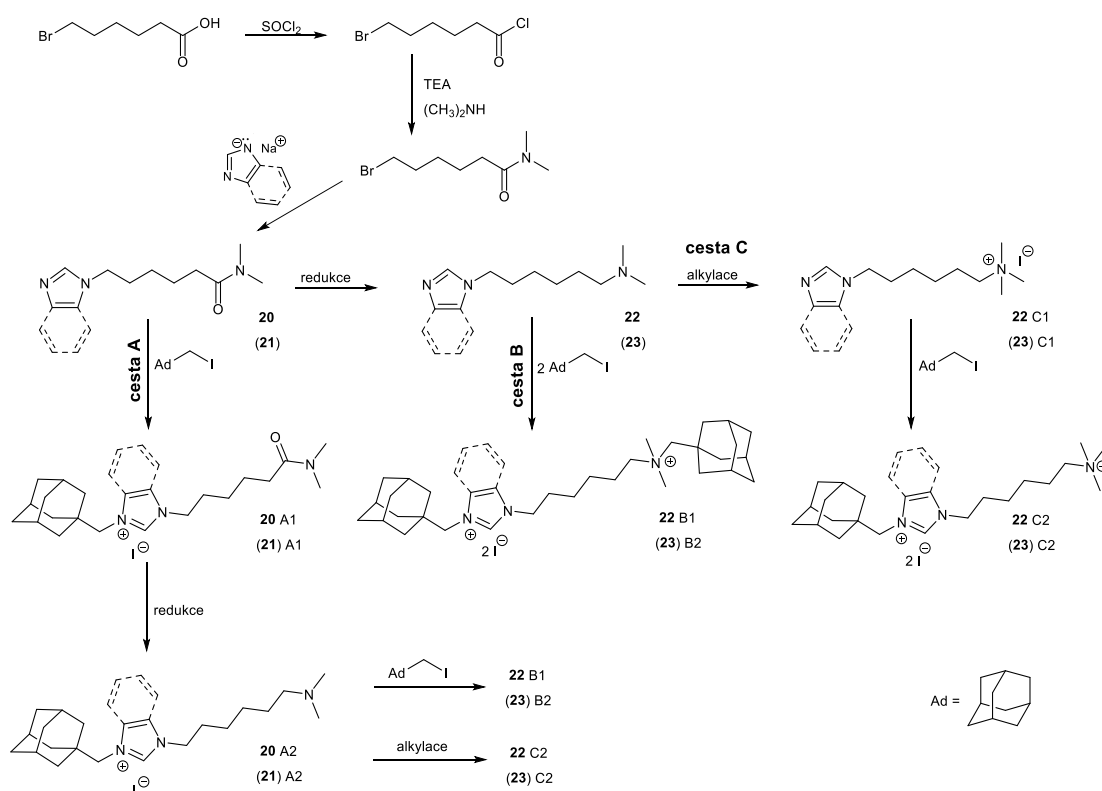


Schéma 14: Plán syntézy derivátů adamantanu s kvarterní amoniovou skupinou.

Navržené multitopické ligandy mohou interagovat s jedním vhodně zvoleným makrocylem nebo se dvěma jednotkami zvoleného makrocylem, přičemž jedna

jednotka je vázána na adamantylovém a druhá na alkylovém vazebném místě (obdobně jako je naznačeno u kyselin **12–17** na Obrázku 14). Následně může docházet k disociaci makrocyklu vázaného na lineárním alkylovém místě, kdy bude změnou pH odstraněn náboj na terminální amoniové skupině a elektrostatická repulze mezi portály CB7 převáží nad stabilizujícím vlivem jediného zbylého kationtového místa.

Struktura navržených prekurzorů umožňuje začlenění druhého adamantylového místa na amoniovém konci (Schéma 14, struktury **22** a **23**). Za předpokladu, že alkylová spojka mezi vazebnými místy ligandu je dostatečně dlouhá na to, aby elektrostatické repulze mezi portály CB7 byla minimální, je možná vazba dvou jednotek CB7 na obě adamantylmethylová místa molekuly.

Kromě elektrostaticky podmíněné repulze mezi dvěma portály CB n je možné v rámci multitopických ligandů pozorovat i stabilizaci supramolekulární struktury prostřednictvím interakce mezi CD-CD nebo CB-CD, kde dochází k vzájemné interakci karbonylových, případně hydroxylových, kyslíkových atomů jednoho makrocyklu a hydroxylových skupin portálu druhého makrocyklu (O \cdots H—O).³¹

■ Syntéza výchozích *N,N*-dimethylhexanamidů

Sloučenina *N,N*-dimethyl-6-bromhexanamid (**20**) není komerčně dostupná, proto bylo nejprve přistoupeno k její dvou krokové syntéze. Chlorid 6-bromhexanové kyseliny (**18**) byl připraven mírně modifikovaným postupem z komerčně dostupné 6-bromhexanové kyseliny (Schéma 15).³²

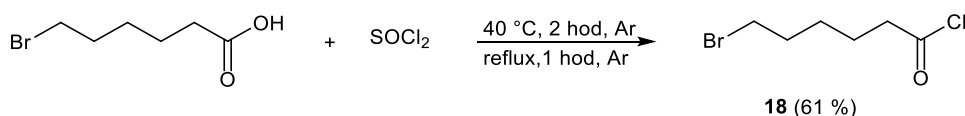


Schéma 15: Chlorace 6-bromhexanové kyseliny.

Ve druhém reakčním kroku (Schéma 16) byla provedena reakce acylchloridu **18** s dimethylaminem. Produkt reakce **19** byl získán v podobě nažloutlého oleje po vakuové destilaci (10 torr, 135 °C).

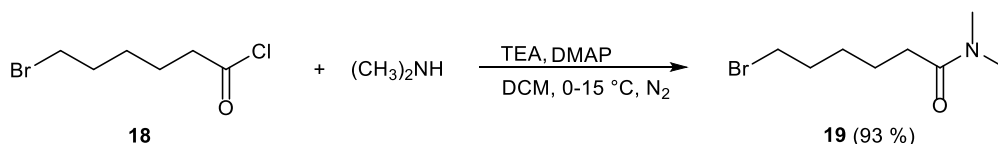


Schéma 16: Syntéza sloučeniny **19** z výchozí sloučeniny 6-bromhexanoyl chloridu.

V následujících krocích, uvedených na Schématu 17, bylo přistoupeno k syntéze imidazolového (**20**) či benzimidazolového (**21**) derivátu s dimethylamidovou koncovou skupinou.

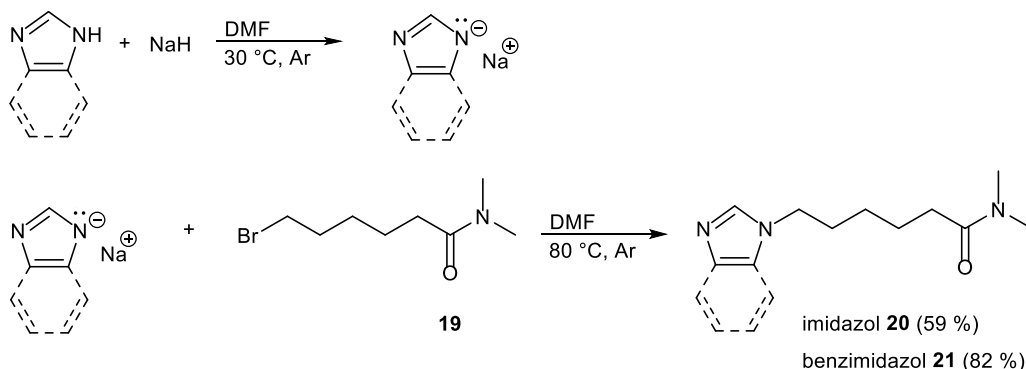


Schéma 17: Syntéza (benz)imidazolové sloučeniny s dimethylamidovou skupinou.

■ Redukce amidové skupiny

Redukce amidové skupiny látky **21** byla uskutečněna pomocí redukčního činidla LiAlH_4 (Schéma 18). Pomocí ^1H NMR byla potvrzena struktura požadovaného produktu **23**, nicméně tento postup selhal v případě redukce amidu **20**. Vznik imidazolového derivátu **22** nebyl prokázán žádnou dostupnou spektroskopickou metodou (^1H NMR či ESI-MS).

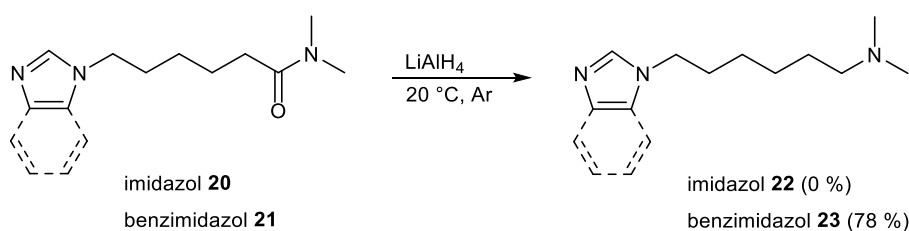


Schéma 18: Redukce diethylamidové skupiny pomocí LiAlH_4 .

Z časových důvodů nebyly redukce amidů a následné pokusy přípravy derivátů adamantanu s kvarterní amoniovou skupinou dokončeny.

SYNTÉZA VAZEBNÝCH MÍST ODVOZENÝCH OD DERIVÁTŮ FENYLDIAMANTANU NEBO FENYLADAMANTANU

Optimalizace syntézy diamantanu

Lipofilní klec diamantanu téměř dokonale vyplňuje kavitu CB7. Velmi vysoká asociační konstanta $K_{CB7}=7,2\times 10^{17} \text{ dm}^3\cdot\text{mol}^{-1} C_3$ souměrného derivátu diamantanu, konkrétně 4,9-bis(trimethylamonium)diamantanu, byla změřena vůči CB7 v neutrálním prostředí D_2O .²⁴ Vysoká symetrie a vzdálenost amoniové skupiny od vrcholových uhlíků diamantanu C(4) a C(9) významně přispívá k posílení ion–dipólových interakcí, a tím k navýšení asociační konstanty. Vytyčeným cílem tohoto projektu bylo zjistit, do jaké míry bude ovlivněna hodnota asociační konstanty, bude-li jako spojka mezi kladně nabitou amoniovou skupinou a klecí diamantanu zvolena fenylová skupina.

Jako první krok syntézy byl vybrán postup podle Turečka.¹⁷ S využitím katalyzátorů $TiCl_4$ a Et_2AlCl dosáhli autoři relativně vysokého výtěžku směsi látek **25**, až 89 %. Nám se tento katalytický systém neosvědčil neboť dosažené výtěžky nepřesáhly 50%. Proto byla vyzkoušena alternativní metoda dle D'yakonova.¹⁸ V tomto postupu se nepoužívá přímo $TiCl_4$ ale předem připravený, krystalický bis(acetylacetonáto)dichlorotitaničitý komplex. Tento katalyzátor pro homodimerizaci 1,3,5-cykloheptatrienu není komerčně dostupný, a proto bylo nejprve přistoupeno k jeho syntéze (Schéma 19).³³ Struktura komplexu po částečné hydrolyze v chloformovém roztoku byla prokázána pomocí RTG difrakční analýzy (Schéma 19).³⁴

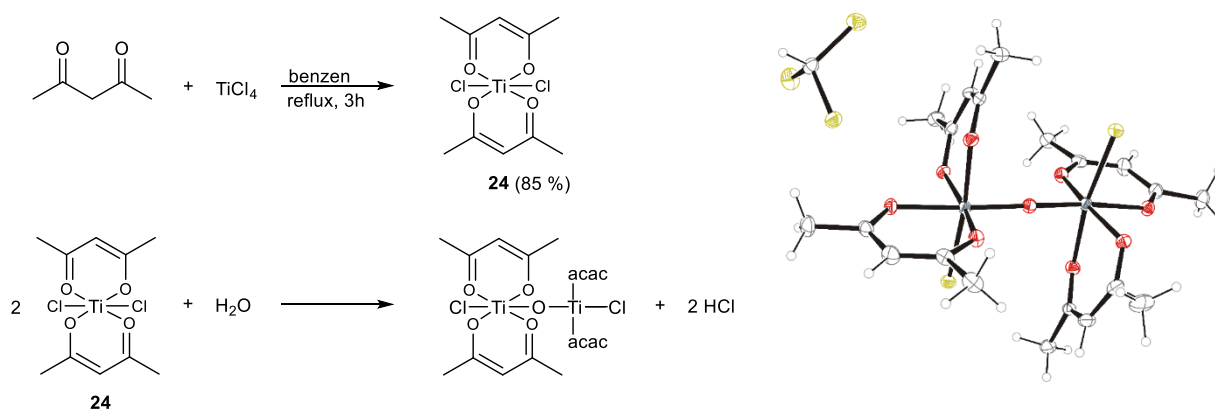


Schéma 19: Syntéza titaničitého komplexu **24**, jeho částečná hydrolyza a ORTEP diagram částečně hydrolyzovaného komplexu.

Pomocí katalyzátoru **24** pak byla získána čistá směs sloučenin **25** ve výtěžku 89 % (Schéma 20).

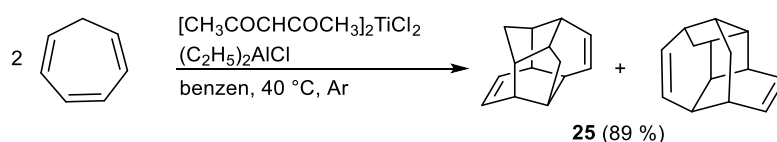


Schéma 20: Homodimerace 1,3,5-cykloheptatrienu na směs sloučenin **25**.

V druhém kroku byly dienové produkty Dielsovy–Alderovy reakce **25** úspěšně redukovány vodíkem na Ra-Ni, zatímco původní postup podle Turečka využívající platinový katalyzátor¹⁷ nevedl k požadovaným produktům (Schéma 21).

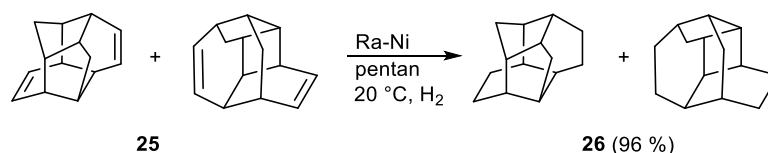


Schéma 21: Redukce směsi cyklopentadienů **25** pomocí Raneyova niklu v pentanu.

Následná isomerace směsi látek **26** byla provedena dle mírně modifikovaného postupu podle Turečka¹⁷ (Schéma 22). Požadovaný produkt diamantan (**27**) byl získán v uspokojivém výtěžku 61 %.



Schéma 22: Isomerace směsi sloučenin **26** na diamantan (**27**).

Syntéza disubstituovaných derivátů diamantanu

Na Schématu 23 je uvedena strategie syntézy konečného derivátu diamantanu disubstituovaného v polohách C(4) a C(9). Nitrace fenylových skupin byla zamýšlena po prvním kroku Friedelovy–Craftsovy alkylace benzenu. Redukcí nitro skupin a následnou dvojitou kvarternizací amoniových skupin by byl připraven požadovaný derivát diamantanu.

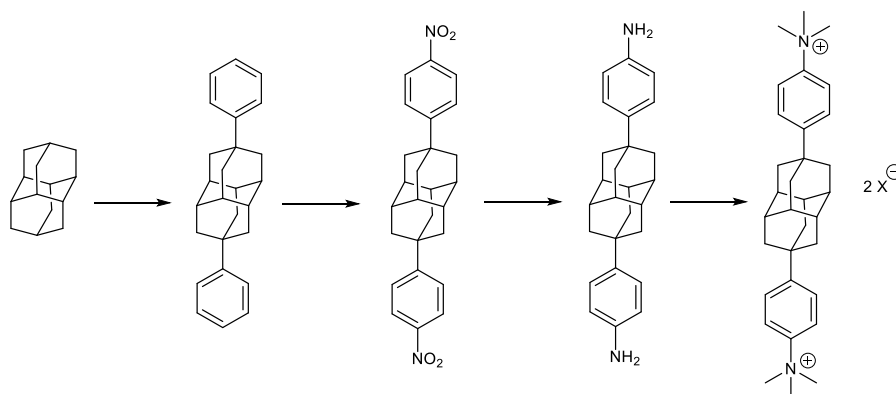


Schéma 23: Rozvržení čtyř-krokové syntézy konečného produktu.

Nejprve byly zahájeny pokusy syntézy 4,9-difenyldiamantanu podle mírně modifikovaného postupu dle Garcii-Garibaye, který údajně získal požadovaný produkt ve velmi uspokojivém 94% výtěžku (Schéma 24).³⁵ V našem případě ovšem žádná reakce pozorována nebyla ani při modifikaci původního postupu dle literatury.^{36,37}

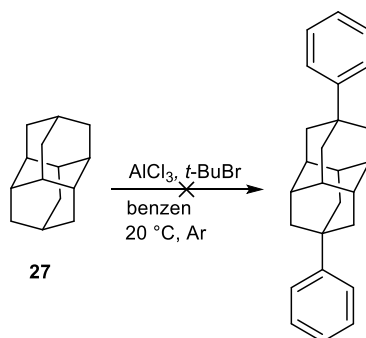


Schéma 24: Friedelova–Craftsova alkylace benzenu.

Po neúspěšné arylaci diamantanu do axiálních poloh C(4) a C(9), bylo přistoupeno k vyzkoušení strategie uvedené na Schématu 25. Prvním krokem tohoto postupu bylo zavedení nitrátové skupiny na skelet diamantanu do polohy C(4) a C(9).²⁰

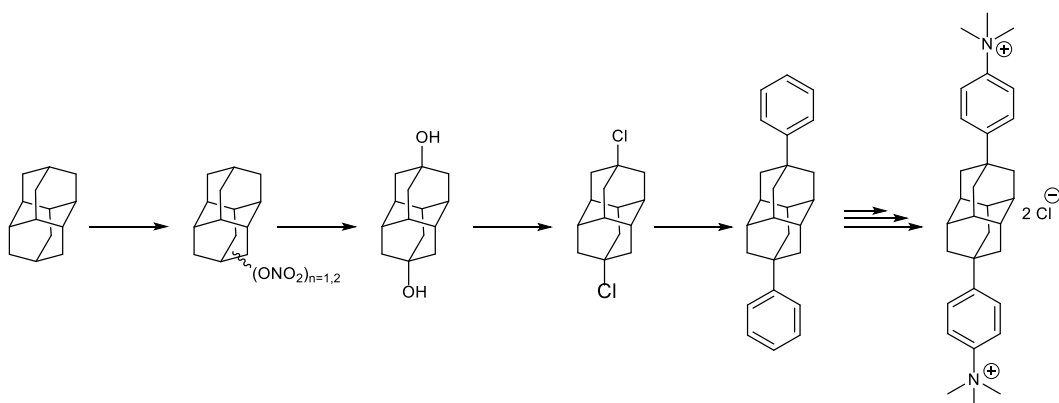


Schéma 25: Strategie syntézy vycházející z nitrace diamantanu (27).

Pokus o přípravu dinitrátu diamantanu byl proveden mírně modifikovaným postupem dle literatury²⁰ (Schéma 26) nicméně ani po 72 h nebyl pomocí GC-MS pozorován úbytek výchozí látky, proto byla reakce ukončena. Neúspěch této reakce může být připsán na vrub kvalitě 100% kyseliny dusičné. Autoři v původní studii uvádí dýmavou 100% kyselinu dusičnou, zatímco my jsme použili komerčně dostupnou „žlutou“ >90% kyselinu dusičnou.

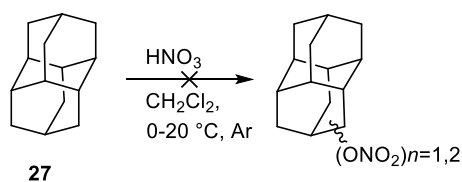


Schéma 26: Nitrace diamantanu (27).

Z časových důvodů musely být pokusy o přípravu axiálně disubstituovaného diamantanu zastaveny.

Syntéza 1-fenyladamantanu a 1,3-bisfenyladamantanu

Stejně jako v případě derivátů diamantanu nás zajímalo, jak oddálení kationtového substituentu od adamantanové klece ovlivní afinitu takových ligandů vůči cucurbit[*n*]urilům a cyklodextrinům. Proto byly připraveny ligandy s 1-adamantylfenylovým motivem nesoucí v poloze C(4) amoniovou nebo terciální amoniovou skupinu.

Při přípravě cílových látek byla prvním krokem syntézy Friedelova–Craftsova elektrofilní aromatická substituce na benzenu, která se běžně provádí pomocí Lewisových kyselin, jako je například: AlCl₃, ZnBr₂, ZnCl₂, AlBr₃, FeBr₃, InCl₃,

SnCl₄, TiCl₄. Z uvedených kyselin byly vyzkoušeny tři dostupné Lewisovy kyseliny: AlCl₃, AlBr₃, ZnBr₂. Experimenty bylo prokázáno, že bromidové Lewisovy kyseliny, jako ZnBr₂, AlBr₃ jsou nedostatečnými katalyzátory studované alkylace a požadovaný produkt nevzniká ani po 24 hodinách reakce při laboratorní teplotě. Zkrácení reakční doby bylo dosaženo použitím chloridu hlinitého, kdy požadované produkty **28** a **29** vznikly po 1 h reakce při chlazení reakční baňky směsí voda/led (Schéma 27).

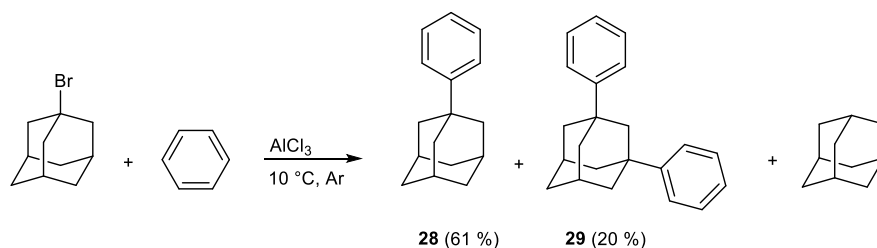


Schéma 27: Friedelova–Craftsova alkylace benzenu.

Protože se nepodařilo optimalizací reakčních podmínek (teplota, množství AlCl₃) zcela potlačit vznik derivátu **29** ani adamantanu, byl požadovaný 1-fenyladamantan izolován pomocí sloupcové chromatografie ve výtěžku 61 %. Vedlejší produkt 1,3-difenyladamantan byl dále rovněž studován jako potenciální centrální vazebný motiv.

■ Syntéza nitroderivátů a jejich redukce

Nitrace (Schéma 28a) byla prováděna mírným nitračním činidlem AcONO₂ neboť při použití klasické nitrační směsi může docházet k oxidaci adamantanového skeletu. Pomocí ¹H NMR spektroskopie bylo v surovém produktu detekováno i malé množství (<5%) *ortho* derivátu. Výše uvedeným postupem, ze sloučeniny **29**, byla také syntetizována sloučenina **33** rovněž s nitroskupinami v polohách *para* (Schéma 28b).

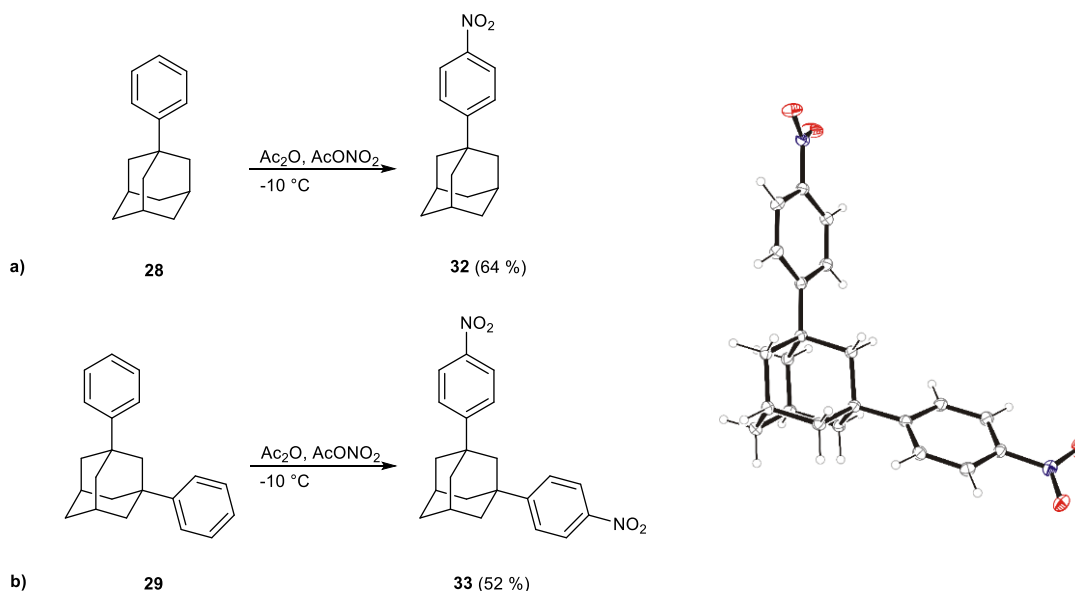


Schéma 28: Syntéza nitrofenylových derivátů adamantanu **32**, **33** a ORTEP diagram látky **33**.

Struktura sloučeniny **33** byla potvrzena v pevné fázi pomocí difrakce Röntgenova záření. ORTEP diagram sloučeniny **33** je uveden na Schématu 28.

Následující reakce byly z časových důvodů prováděny pouze se sloučeninou **32**. V předposledním redukčním kroku syntézy kvarterního amoniového ligandu následovala redukce nitro skupiny monosubstituovaného derivátu adamantanu **32** (Schéma 29). Reakcí kyseliny chlorovodíkové (1:1, v:v) s práškovým železem vznikal vodík, který redukoval nitroskupinu příslušného nitroderivátu **32** za vzniku amoniového derivátu **34**·HCl. Látka **34** pak byla získána po alkalizaci reakční směsi extrakcí.

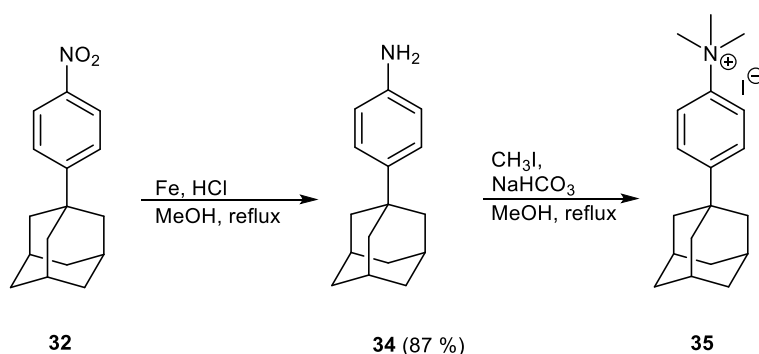


Schéma 29: Redukce 1-(4-nitrofenyl)adamantanu (**32**) a syntéza kvarterní amoniové soli adamantanu **35**.

V posledním reakčním kroku (Schéma 29) byl připraven ligand 4-(1-adamantyl)fenyltrimethylamonium jodid (**35**). Postup syntézy byl převzat z literatury popisující přípravu obdobně disubstituovaného derivátu diamantanu.¹⁹

Komplexace kvarterní amoniové soli 35

Vhodným umístěním kladného náboje v molekule hosta, lze významně ovlivnit sílu ion–dipólových interakcí, H-můstků mezi karbonylovým portálem cucurbit[*n*]urilu a hostující molekulou. Hydrofobní klec adamantanu ideálně vyplňuje kavitu CB7, což je další faktor, který ovlivňuje výši asociační konstanty. Asociační konstanta cucurbit[*n*]urilů vůči kladně nabitě hostující molekule může nabývat hodnot řádově 10^7 – 10^{17} dm³·mol⁻¹.²³ Naopak při interakci s cyklodextriny kladný náboj hostitelské molekuly minimálně ovlivňuje hodnotu asociační konstanty, která řádově nabývá hodnot 10^3 – 10^5 dm³·mol⁻¹.³⁸

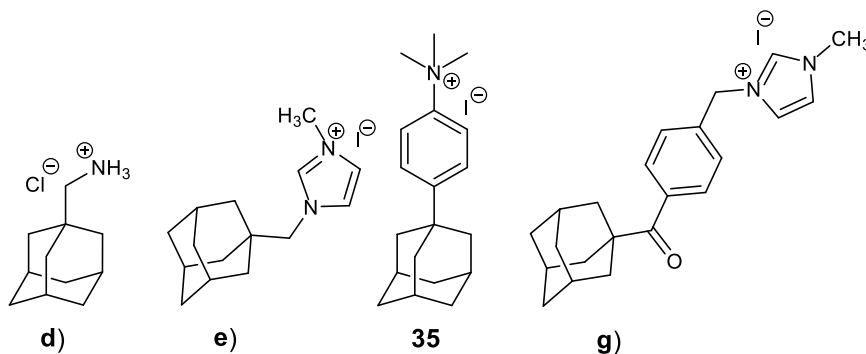
Naším cílem bylo syntetizovat a studovat vliv objemnější spojky 1,4-fenylenu, na výši asociační konstanty vůči CB7 a β-CD. V Tabulce 5 jsou uvedeny termodynamické parametry interakce ligandu **35** s hostitelskými molekulami CB7 a β-CD. V případě titrace s CB7 byl použit jako kompetitor 1-hexyl-3-methylimidazolium chlorid. Z naměřených asociačních konstant ligandu **35** s CB7 a β-CD, jasně vyplývá, že ligand tvoří pevnější komplex s CB7 než s β-CD. Vyšší konstantu stability lze vysvětlit vhodnější velikostí hostitelské molekuly a jeho hosta. Navíc jsou zde uplatňovány ion–dipólové interakce mezi portálem makromolekuly a kladně nabitou amoniovou skupinou.

Tabulka 5: Termodynamická data komplexace ligandu **35** s CB7 a β -CD v destilované vodě při teplotě 303,15 K.

Hostitel	n	K_a [dm ³ ·mol ⁻¹]	$-\Delta H$ [kJ·mol ⁻¹]	$-T\Delta S$ [J·mol ⁻¹ K ⁻¹]	$-\Delta G$ [kJ·mol ⁻¹]
CB7	0,97 ± 0,11	(3,4 ± 0,8)×10 ¹⁰ ^a	80,8 ± 1,3	19,70	61 ± 3
β -CD	0,98 ± 0,03	(7,9 ± 0,2)×10 ⁵	35,8 ± 1,7	1,60	34,22 ± 0,07

^a kompetitor 1-hexyl-3-methylimidazolium chlorid

Lze konstatovat, že hodnota $K_{CB7} \approx 10^{10}$ dm³·mol⁻¹ pro ligand **35** splnila naše původní očekávání, neboť v souladu s délkou spojky mezi adamantanovou klecí a kationtovým místem, leží prakticky uprostřed intervalu vytyčeném krátkou, optimální spojkou v případě sloučeniny **d**) $K_{CB7} \approx 10^{14}$ dm³·mol⁻¹ a relativně velmi dlouhou spojkou sloučeniny **g**) s $K_{CB7} \approx 10^8$ dm³·mol⁻¹ (Obrázek 16).



K_{CB7} [dm³·mol⁻¹]

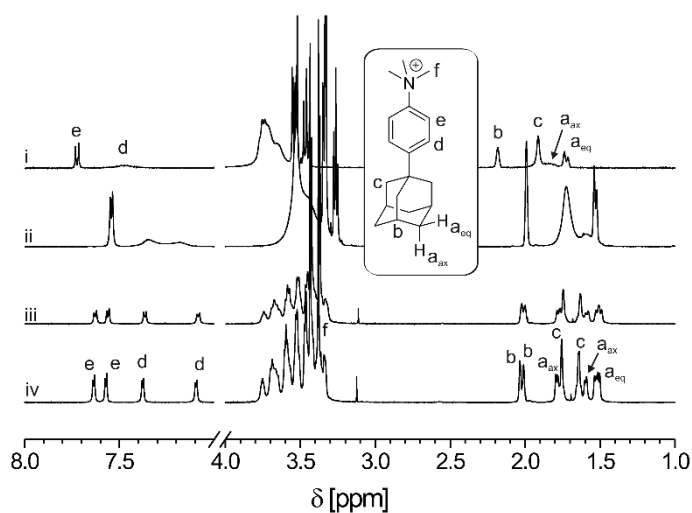
7,70·10 ¹⁴	3,68·10 ¹²	3,40·10 ¹⁰	2,69·10 ⁸
-----------------------	-----------------------	-----------------------	----------------------

Obrázek 16: Deriváty adamantanu s vysokou asociační konstantou k CB7.

Vznik komplexu ligandu **35** s β -CD byl také potvrzen pomocí ¹H NMR spektroskopie. Nicméně během titrace bylo po přidání více jak jednoho ekvivalentu hostitelské molekuly β -CD pozorováno rozšíření signálů vodíků H(e), H(a_{ax}) (Obrázek 17, spektrum i). Toto nečekané rozšíření signálů naznačovalo středně rychlou dynamiku přechodu jednoho geometrického uspořádání komplexu v druhý. Možné geometrické uspořádání těchto dvou typů komplexů později poskytlo molekulové modelování.

Abychom objasnili původ rozšířených signálů během titrace, byly také provedeny pokusy o optimalizaci podmínek ^1H NMR titrace ligandu **35** s β -CD. Byl zkoumán vliv teploty a složení rozpouštědla.

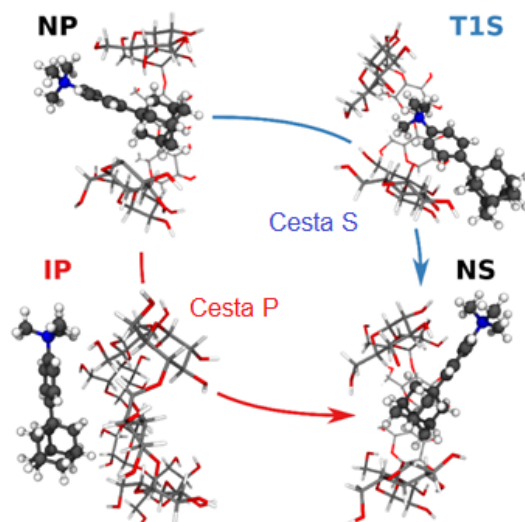
Pro dosažení maximálního rozlišení signálů byla spektra ^1H NMR měřena, po řadě optimalizačních experimentů, v 30% roztoku CaCl_2 v D_2O . Na Obrázku 17 jsou zobrazena ^1H NMR spektra směsi ligandu **35** s β -CD při teplotách v rozsahu 303–273 K. Jak je z obrázku patrné, postupným snižováním teploty bylo dosaženo zostření a separaci signálů patřící ligandu **35**. Detailní rozlišení signálů ligandu **35** bylo dosaženo za použití NMR přístroje s vyšším rozlišením 950 MHz, v prostředí 30% CaCl_2 v D_2O při teplotě 273 K (Obrázek 17iv). Na základě intenzit signálů přiřazených vodíků sloučeniny **35**, konkrétně H(e) a H(f) bylo určeno, že se jedná o směs ligandu **35** s β -CD v poměru 1:1. Zdvojení signálů H(e) a H(f) také podpořilo hypotézu o dvojitým možným uspořádání ligandu **35** v kavitě β -CD.



Obrázek 17: ^1H NMR spektra směsi 1:1 sloučeniny **35** s β -CD, i) D_2O , 303 K, 500 MHz, ii) D_2O , 278 K, 700 MHz, iii) 30 % CaCl_2 v D_2O , 273 K, 700 MHz, iv) 30 % CaCl_2 v D_2O , 273 K, 950 MHz.

Aby bylo možné zjistit orientaci ligandu **35** v kavitě β -CD, bylo přistoupeno k molekulově-dynamickým (MD) simulacím, pomocí nichž bylo potvrzeno dvojitým možným uspořádání komplexu. Tyto simulace prováděli spolupracovníci z MU v Brně. Bylo zjištěno, že amoniiová skupina může být orientována směrem k primárnímu kraji β -CD (geometrie NP) nebo může být ligand otočena a amoniiová

skupina pak směřuje k sekundárnímu okraji β -CD (geometrie NS). Vzhledem k velikosti hostující molekuly **35** a vnitřních rozměrů β -CD, není možné, aby k otočení ligandu **35** docházelo uvnitř kavity β -CD. Dalšími simulacemi byly odhaleny dvě možné cesty transformace NS \leftrightarrow NP, jak je ukázáno na Obrázku 18. Identita komplexů byla posléze potvrzena detailním rozбором NOESY spekter.



Obrázek 18: Možné geometrické struktury ligandu **35** s β -CD získané na základě výpočtů volné povrchové energie. Uhlíkové atomy ligandu **35** jsou znázorněny světle šedou barvou, uhlíkové atomy β -CD jsou tmavě šedé, O-atomy červeně, N-atomy modře.

ZÁVĚR

Nejdůležitější poznatky disertační práce jsou shrnuty do následujících bodů.

- Pomocí nově připravených selektivně ^2H značených bis(1-adamantylmethyl(benz)imidazoliových) solí byly zjištěny nové informace týkající se fragmentačních cest rozpadu hostujících molekul pomocí kolizně indukované disociace v iontové pasti. Dva z nejčastěji odstupujících fragmentů, jak v případě imidazoliových tak benzimidazoliových ligandů, byl neutrální fragment 148 u $[\text{C}_{11}\text{H}_{17}]$ a jednou kladně nabitý fragment o m/z 149 $[\text{C}_{11}\text{H}_{17}]^+$. Neutrální fragment $[\text{C}_{11}\text{H}_{17}]$ 148 u byl pozorován zejména v tandemových hmotnostních spektrech bis(1-adamantylmethylimidazoliových) solí, jejíž struktura molekuly dovoluje volný pohyb hostující molekuly CB7 po ose ligandu. Sledováním distribuce D atomů z methylenového můstku ligandu bylo prokázáno, že během fragmentace dochází k transferu H-atomu z adamantanové klece na zbytek ligandu, zatímco oba H/D-atomy methylenového můstku zůstávají v odstupujícím fragmentu 148 u. V případě stericky objemných benzimidazoliových derivátů není posun CB7 po molekule možný a dochází k odštěpení fragmentu o m/z 149 $[\text{C}_{11}\text{H}_{17}]^+$. Přestože je adamantanová klec považována za téměř ideální výplň kavity CB7, naše výsledky naznačují, že různé fragmentační dráhy jsou spojeny s možností oscilace adamantanové klece uvnitř kavity CB7. Byla rovněž pozorována zajímavá fragmentace methylimidazoliové centrální části ligandu, kdy dochází k migraci H/D-atomů z imidazolového na imidazoliový kruh.

- Podařilo se připravit dvě série imidazoliových a benzimidazoliových pH responsivních ligandů nesoucí permanentně kladně nabitou (benz)imidazoliovou skupinu spojenou přes methylenový můstek s adamantanovým skeletem. Na druhý atom dusíku (benz)imidazolia byl napojen C_6 , C_8 respektive C_{11} uhlovodíkový řetězec zakončený karboxylovou skupinou, která je citlivá na změny pH prostředí. Větší hostující molekuly CB7, CB8 a β -CD se vázaly na objemnou adamantylmethylovou část molekuly v celém rozsahu pH. Hostitelská molekula

α -CD se vázala na uhlovodíkový řetězec. V rozporu s očekáváním bylo vazebné chování CB6 vůči ligandům **12–17** v kyselém prostředí. Tyto ligandy jsou při daném pH v nedisociované formě, karboxylová funkce tedy nenesou záporný náboj a vazbě CB6 na alifatický řetězec by nemělo nic bránit. Pomocí ^1H NMR však bylo prokázáno, že CB6 se váže pouze na delší řetězce C_8 a C_{11} , a to pouze velmi slabě ($K \approx 10^2 \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$). Tato slabá interakce znemožnila další zamýšlené supra-molekulární studie systémů s vyšším počtem různých makrocyclických sloučenin v roztoku. Interakce CB6 s ligandem mohla být oslabena kationty obsaženými v pufru. Rovněž je možné, že karboxylová skupina se silně elektronegativními atomy kyslíku je natolik elektronově bohatá, že i v neutrální formě dochází k významné repulzi s karbonyly portálu CB6.

Asociační konstanta ligandů **12–17** s CB7 nebyla jednoznačně určena, protože nebyl nalezen vhodný kompetitor k těmto experimentům. Z doposud získaných dat pouze vyplývá, že hodnoty asociačních konstant K_{CB7} řádově větší, jak $10^7 \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$. Asociační konstanta cyklodextrinů α -CD respektive β -CD byla stanovena pomocí ITC a pohybovala se řádově v $10^4 \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$. Struktura všech pH responsivních ligandů byla také potvrzena v pevné fázi pomocí RTG analýzy. Je zajímavé, že všechny tři ligandy odvozené od imidazolu měly v pevné fázi lineární uspořádání molekul, zatímco všechny tři deriváty benzimidazolu měly molekuly zahnuté do tvaru písmene „U“ s benzimidazolovým skeletem v ohybu struktury.

- V rámci posledního projektu byla optimalizována syntéza komerčně nedostupného klecového uhlovodíku diamantanu. Prvním krokem syntézy byla homodimerace 1,3,5-cykloheptatrienu, ovšem z důvodu nižšího výtěžku (méně jak 50 %) a zejména kvůli nepříjemné manipulaci s dýmavým TiCl_4 , byla homodimerace prováděna pomocí bis(acetylacetonáto)dichlorotitaničitého komplexu a diethylaluminium chloridu. V dalším hydrogenačním kroku byl původně pu-

blikovaný platinový katalyzátor, který se ukázal jako nefunkční, úspěšně nahrazen Raneyovým niklem. Požadovaný konečný produkt diamantan byl získán isomerací katalyzovanou AlCl_3 . Celkový výtěžek optimalizované tříkrokové syntézy byl uspokojivých 52 % a diamantan byl pro další potřeby výzkumné skupiny připraven v množství desítek gramů.

- Dále byly syntetizovány ligandy s adamantylfenylovým motivem nesoucím v *para* poloze vůči 1-adamantylovému substituentu amoniovou a kvarterní amoniovou skupinu. Asociační konstanta 4-(1-adamanty1)-*N,N,N*-trimethylanilinium jodidu vůči CB7 byla $K_{\text{CB7}}=3,4 \times 10^{10} \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$. Vůči hostující molekule β -CD měl tento ligand překvapivě vysokou asociační konstantu $K_{\beta\text{-CD}}=7,9 \times 10^5 \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$. Při titračních ^1H NMR experimentech v prostředí 30 % CaCl_2 v D_2O při 273 K byly pozorovány dvě odlišná geometrická uspořádání komplexu s β -CD. Pomocí molekulární dynamické simulace kombinované s NOESY NMR experimenty byly oba typy komplexu potvrzeny a identifikovány. Tyto poznatky jsou velmi významné pro návrh a syntézu nových vícevazebných komponent supramolekulárních systémů.

SEZNAM ZKRATEK

Ac	acetyl
Acac	acetylacetonát
AcOEt	ethyl-acetát
Ad	1-adamantyl
BU	bambusuril
CB n	cucurbit[n]uril
CD	cyclodextrin
CGTáz	glukosyltransferázy
CID	kolizně indukovaná disociace
DCM	dichlormethan
DEE	diethylether
DFT	density functional theory
DMAP	4-dimethylaminopyridin
DMF	dimethylformamid
DMSO	dimethylsulfoxid
ESI-MS	hmotnostní spektrometrie s ionizací pomocí elektrospreje
FTIR	infračervená spektroskopie
GC-MS	plynová chromatografie s hmotnostní spektronií
IR	infračervená spektroskopie
ITC	isotermální titrační kalorimetrie
Me	methyl
MS	hmotnostní spektrum
NMR	nukleární magnetická rezonance
PE	petrolether
Ph	fenyl
RTG	Röntgenova difrakční analýza
<i>t</i> -Bu	2-methylpropan-2-yl
TEA	triethylamin
THF	tetrahydrofuran

SEZNAM LITERATURY

- 1 Yang, H.; Yuan, B.; Zhang, X.: *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 2106–2115.
- 2 Wilson, S. R.; Mistra, R. N.: *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 4905–4906.
- 3 Pedersen, C. J.: *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 7017–7036.
- 4 Švec, J.; Nečas, M.; Šindelář, V.: *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2010**, *49*, 2378–
2381.
- 5 A. Villiers: *Compt. Rend. Fr. Acad. Sci.* **1891**, *112*, 435–438.
- 6 Behrend, R.; Meyer, E.; Rusche, F.: *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1905**, *339*,
1–37.
- 7 Lee, J. W.; Samal, S.; Selvapalam, N.; Kim, H.-J.; Kim, K.: *Acc. Chem.*
Res. **2003**, *36*, 621–630.
- 8 Choudhury, S. D.; Mohanty, J.; Pal, H.; Bhasikuttan, a C.: *J. Am. Chem.*
Soc. **2010**, *132*, 1395–1401.
- 9 Nassimbeni, L. R.: *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 631–637.
- 10 Haav, K.; Kadam, S.; Toom, L.; Gale, P.; Busschaert, N.; Wenzel, M.;
Hiscock, J. R.; Kirby, I. L.; Haljasorg, T.; Lõkov, M.; Leito, I.: *J. Org.*
Chem. **2013**, *78*, 7796–7808.
- 11 Cong, H.; Ni, X. L.; Xiao, X.; Huang, Y.; Zhu, Q.-J.; Xue, S.-F.; Tao, Z.;
Lindoy, L. F.; Wei, G.: *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 4335–4364.
- 12 Jin, Z.-Y.: *Cyclodextrin Chemistry*; World Scientific Publishing Co. Pte.
Ltd. Jiangsu, China, 2013, ISBN 978-981-4436-79-3.
- 13 Xu, Y.; Zhou, X.; Bai, Y.; Wang, J.; Wu, C.; Xu, X.; Jin, Z.: *Carbohydr.*
Polym. **2014**, *102*, 66–73.
- 14 Ikuta, D.; Hirata, Y.; Shinnosuke, W.; Shimada, H.; Yusuke, T.; Yuri, K.;
Kazutada, I.; Takara, H.; Matsumoto, S.; Yamada, H.: *Science (80-)*. **2019**,
364, 674–677.
- 15 Loftsson, T.; Brewster, M. E.: *J. Pharm. Sci.* **1996**, *85*, 1017–1025.
- 16 Schwertfeger, H.; Fokin, A. A.; Schreiner, P. R.: *Angew. Chemie - Int. Ed.*
2008, *47*, 1022–1036.
- 17 Tureček, F.; Hanuš, V.; Sedmera, P.; Antropiusová, H.; Mach, K.: *Collect.*
Czech. Chem. Commun. **1981**, *46*, 1474–1485.
- 18 Dzhemilev, U. M.; Kadikova, G. N.; Kolokol'tsev, D. I.; D'yakonov, V.
A.: *Tetrahedron* **2013**, *69*, 4609–4611.
- 19 Šekutor, M.; Molčanov, K.; Cao, L.; Isaacs, L.; Glaser, R.; Mlinarič-
Majerski, K.: *European J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 2533–2542.
- 20 Fokina, N. A.; Tkachenko, B. A.; Merz, A.; Serafin, M.; Dahl, J. E. P.;
Carlson, R. M. K.; Fokin, A. A.; Schreiner, P. R.: *Eur. J. Org. Chem.* **2007**,
2007, 4738–4745.
- 21 Chern, Y.; Shiue, H.-C.: *Chem. Mater.* **1998**, *10*, 210–216.
- 22 Jeon, W. S.; Moon, K.; Park, S. H.; Chun, H.; Ko, Y. H.; Lee, Y.; Lee, E.

- S.; Samal, S.; Selvapalam, N.; Rekharsky, M. V.; Sobransingh, D.; Inoue, Y.; Kaifer, A. E.; Kim, K.; Jeon, W. S.; Moon, K.; Park, S. H.; Chun, H.: *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12984–12989.
- 23 Shetty, D.; Khedkar, J. K.; Park, K. M.; Kim, K.: *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 8747–8761.
- 24 Cao, L.; Šekutor, M.; Zavalij, P. Y.; Mlinarić-Majerski, K.; Glaser, R.; Isaacs, L.: *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2014**, *53*, 988–993.
- 25 Liping, C.; Šekutor, M.; Zavalij, P. Y.; Mlinarić-Majerski, K.; Robert, G.; Isaacs, L.: *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 1006–1011.
- 26 Sigwalt, D.; Šekutor, M.; Cao, L.; Zavalij, P. Y.; Hostaš, J.; Ajani, H.; Hobza, P.; Mlinarić-Majerski, K.; Glaser, R.; Isaacs, L.: *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 3249–3258.
- 27 Šindelář, V.; Silvi, S.; Kaifer, A. E.: *Chem. Commun.* **2006**, *0*, 2185–2187.
- 28 Čablová, A.: Příprava bis(1-adamantyl)imidazoliových solí s anionty dikarboxylových kyselin, Fakulta technologická, Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně, **2012**.
- 29 Černochová, J.; Branná, P.; Rouchal, M.; Kulhánek, P.; Kuřitka, I.; Vícha, R.: *Chem. - A Eur. J.* **2012**, *18*, 13633–13637.
- 30 Rekharsky, M. V.; Inoue, Y.: *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1875–1917.
- 31 Branná, P.; Rouchal, M.; Prucková, Z.; Dastychová, L.; Lenobel, R.; Pospíšil, T.; Maláč, K.; Vícha, R.: *Chem. - A Eur. J.* **2015**, *21*, 11712–11718.
- 32 Takeuchi, K.; Akiyama, F.; Miyazaki, T.; Kitagawa, I.; Okamoto, K.: *Tetrahedron* **1987**, *43*, 701–710.
- 33 Korchagina, S. K.; Rybakova, L. F.; Parkhomenko, O. L.; Sadovskaya, N. V.; Mikhailuk, A. A.: *Inorg. Mater.* **2009**, *45*, 287–290.
- 34 D'yakonov, V. A.; Kadikova, G. N.; Khalilov, L. M.; Dzhemilev, U. M.: *Russ. Chem. Bull.* **2011**, *60*, 499–502.
- 35 Karlen, S. D.; Ortiz, R.; Chapman, O. L.; Garcia-Garibay, M. A.: *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *127*, 6554–6555.
- 36 Gushiken, T.; Ujiie, S.; Ubukata, T.; Yokoyama, Y.: *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2011**, *84*, 269–282.
- 37 Yokoyama, Y.; Gushiken, T.; Ubukata, T.: US 8,614,348 B2.
- 38 Harries, D.; Rau, D. C.; Parsegian, V. A.: *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2184–2190.

Ing. Andrea Čablová, Ph.D.

**Syntéza a studium fyzikálně-chemických vlastností 1-adamanty-
imidazoliových ligandů pro supramolekulární komplexy s cucur-
bit[*n*]urily a cyklodextriny**

Synthesis and study of physicochemical properties of
1-adamantylimidazolium ligands for supramolecular complexes with cucur-
bit[*n*]urils and cyclodextrins

Teze disertační práce

Vydala Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně
nám. T. G. Masaryka 5555, 760 01 Zlín

Náklad: vyšlo elektronicky

Sazba: Ing. Andrea Čablová, Ph.D.

Publikace neprošla jazykovou ani redakční úpravou.

Rok vydání 2021

Pořadí vydání: první

ISBN 978-80-7454-993-9