

Studium přípravy a supramolekulárního chování ligandů s adamantylacetylenovým motivem

Bc. Adéla Bagová

Diplomová práce
2025



Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně
Fakulta technologická

Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně

Fakulta technologická

Ústav chemie

Akademický rok: 2024/2025

ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení:	Bc. Adéla Bagová
Osobní číslo:	T23282
Studijní program:	N0721A210005 Chemie potravin a bioaktivních látek
Forma studia:	Prezenční
Téma práce:	Studium přípravy a supramolekulárního chování ligandů s adamantylacetylenovým motivem

Zásady pro vypracování

Teoretická část:

- Supramolekulární chování ligandů s lineární strukturou.
- Možnosti syntézy ligandů s lineární strukturou, se zaměřením na ligandy s trojnou vazbou.
- Cross-couplingové reakce v organické syntéze.

Praktická část:

- Pokuste se o syntézu ligandu s adamantylacetylenem.
- Proveďte podrobnou strukturní charakterizaci všech připravených sloučenin, včetně ligandu.
- V případě úspěšné syntézy ligandu proveďte studium supramolekulárního chování s vybranými makrocycly.

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

Seznam doporučené literatury:

1. Schalley, C. A.: *Analytical methods in supramolecular chemistry*. Weinheim: Wiley-VCH, **2007**. ISBN 9783527315055.
2. Barrow, S. J., Kasera, S., Rowland, M. J., del Barrio, J., & Scherman, O. A.: Cucurbituril-Based Molecular Recognition. *Chem. rev.* **2015**, 22, 115, 12320–12406.
3. Thordarson P.: Determining association constants from titration experiments in supramolecular chemistry. *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, 40, 1305-1323.

Vedoucí diplomové práce: **Ing. Zdeňka Prucková, Ph.D.**
Ústav chemie

Datum zadání diplomové práce: **2. ledna 2025**
Termín odevzdání diplomové práce: **9. května 2025**

L.S.

prof. Ing. Roman Čermák, Ph.D.
děkan

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

Ve Zlíně dne 20. února 2025

PROHLÁŠENÍ AUTORA DIPLOMOVÉ PRÁCE

Beru na vědomí, že

- odevzdáním diplomové práce souhlasím se zveřejněním své práce podle zákona č. 111/1998 Sb., v platném znění bez ohledu na výsledek obhajoby;
- diplomová práce bude uložena v elektronické podobě v univerzitním informačním systému a bude dostupná k nahlédnutí;
- jedno vyhotovení diplomové práce v listinné podobě bude ponecháno Univerzitě Tomáše Bati ve Zlíně k uložení;
- na moji diplomovou práci se plně vztahuje zákon č. 121/2000 Sb. o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon) ve znění pozdějších právních předpisů, zejm. § 35 odst. 3;
- podle § 60 odst. 1 autorského zákona má Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně právo na uzavření licenční smlouvy o užití školního díla v rozsahu § 12 odst. 4 autorského zákona;
- podle § 60 odst. 2 a 3 mohu užít své dílo – diplomovou práci – nebo poskytnout licenci k jejímu využití jen s předchozím písemným souhlasem Univerzity Tomáše Bati ve Zlíně, která je oprávněna v takovém případě ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které byly Univerzitou Tomáše Bati ve Zlíně na vytvoření díla vynaloženy (až do jejich skutečné výše);
- pokud bylo k vypracování diplomové práce využito softwaru poskytnutého Univerzitou Tomáše Bati ve Zlíně nebo jinými subjekty pouze ke studijním a výzkumným účelům (tj. k nekomerčnímu využití), nelze výsledky diplomové práce využít ke komerčním účelům;
- pokud je výstupem diplomové práce jakýkoliv softwarový produkt, považují se za součást práce rovněž i zdrojové kódy, popř. soubory, ze kterých se projekt skládá; neodevzdání této součásti může být důvodem k neobhájení práce.

Prohlašuji, že

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

Ve Zlíně, dne

.....
podpis autora

ABSTRAKT

Sloučeniny na bázi 1-adamantylacetylenu představují z pohledu supramolekulární chemie dosud neprozkoumané motivy. Jejich kombinace s *N*-heterocyklickými sloučeninami nabízí možnost tvorby inkluzních hostitel-host komplexů s makrocikly jako jsou cucurbit[*n*]urily a cyklodextriny. Klíčovým faktorem při návrhu uvedeného motivu je vzdálenost mezi adamantanovou klecí, která obvykle vyplňuje kavitu vhodně velkých makrocyclů, a kationtovou částí hosta, která může interagovat s portály makrocyclu. Stěžejní částí této práce bylo studium cross-couplingových reakcí, které jsou důležitým nástrojem pro vytvoření vazby uhlík—uhlík a uhlík—heteroatom. Studium supramolekulárního chování ligandu probíhalo pomocí metod jako je nukleární magnetická rezonance, isotermální titrační mikrokolorimetrie a hmotností spektrometrie.

Klíčová slova: adamantylacetylen, supramolekulární chemie, cyklodextriny, cucurbit[*n*]urily, cross-couplingové reakce

ABSTRACT

Compounds with 1-adamantylacetylene moiety represent so far unexplored motifs from the perspective of supramolecular chemistry. Their combination with *N*-heterocyclic compounds offers the possibility of forming inclusion host-guest complexes, such as cucurbit[*n*]urils and cyclodextrins. A key factor in the design of this motif is the distance between the adamantane cage, which typically fills the cavity of the suitably sized macrocycles, and the cationic part of the guest, which can interact with the portals of the macrocycle. An important part of this work was the study of cross-coupling reactions, which are essential tool for the formation of carbon-carbon and carbon-heteroatom bonds. The study of the resulting supramolecular complexes was carried out using methods such as nuclear magnetic resonance, isothermal titration calorimetry, and mass spectrometry.

Keywords: adamantylacetylene, supramolecular chemistry, cyclodextrins, cucurbit[*n*]urils, cross-coupling reactions

Touto cestou bych chtěla vyjádřit své upřímné poděkování vedoucí mé diplomové práce Ing. Zdeňce Pruckové, Ph.D. za její vedení, pomoc, trpělivost, a především neustálou motivaci a podporu během zpracování mé diplomové práce.

Dále bych chtěla moc poděkovat doc. Mgr. Robertu Víchovi, Ph.D. za cenné odborné rady a ochotu kdykoliv s čímkoliv pomoci. Velké díky také patří doc. Ing. Michalu Rouchalovi, Ph. D. za provedení ESI-MS analýz a pomoci při vypracování obrázků a také Ing. Petrovi Janovskému, Ph.D. za jeho rady a návrhy na vylepšení mé práce. Poděkování si zaslouží taky celý kolektiv Ústavu chemie, zejména všichni v laboratoři 411, za příjemnou a přátelskou atmosféru.

Na závěr bych chtěla poděkovat mé rodině a příteli za neustálou podporu a motivaci během mého studia.

OBSAH

ÚVOD.....	11
I TEORETICKÁ ČÁST	12
1 LINEÁRNÍ LIGANDY V SUPRAMOLEKULÁRNÍ CHEMII	13
1.1 LIGANDY NA BÁZÍ ACETYLENU.....	13
1.1.1 Metody syntéz ligandů na bázi acetylenu	14
1.1.2 Polyyyny	16
1.2 BIPYRIDINOVÉ LIGANDY.....	17
1.2.1 Metody pro syntézu bipyridinových ligandů	18
1.3 SUPRAMOLEKULÁRNÍ CHOVÁNÍ LINEÁRNÍCH LIGANDŮ	22
2 CROSS-COUPLINGOVÉ REAKCE	25
2.1 POČÁTKY CROSS-COUPLINGOVÝCH REAKCÍ	26
2.1.1 Cross-couplingové reakce katalyzované mědí	26
2.1.2 Organohořečnatá a organosodná činidla v couplingových reakcích.....	28
2.1.3 Vytvoření vazby C—C pomocí cross-couplingových reakcí.....	29
2.1.4 První selektivní cross-couplingové reakce.....	31
2.2 PRVNÍ VLNA CROSS-COUPLINGOVÝCH REAKCÍ	32
2.2.1 Palladiové komplexy jako katalyzátory cross-couplingové reakce	32
2.2.2 Niklem katalyzované cross-couplingové reakce	33
2.3 DRUHÁ VLNA	34
2.3.1 Organohlinitá a organozinečnatá činidla.....	35
2.3.2 Organokovová činidla s cínem.....	35
2.3.3 Organoborany.....	36
2.3.4 Organosilany	36
2.4 CROSS-COUPLINGOVÉ REAKCE PRO TVORBU VAZBY C—HETEROATOM	37
2.4.1 Vytvoření vazby uhlík-bor (C—B)	37
2.4.2 Vytvoření vazby uhlík-dusík (C—N).....	37
2.5 TŘETÍ VLNA.....	38
II EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST	40
3 PŘÍSTROJE A VYBAVENÍ	41
4 ÚVOD DO EXPERIMENTÁLNÍ ČÁSTI.....	43
4.1 PŘEDCHOZÍ PRÁCE.....	43
4.2 SOUČASNÁ PRÁCE	44
5 SYNTÉZY DERIVÁTŮ ADAMANTYLACETYLENU S IMIDAZOLEM	45
5.1 PRVNÍ SYNTETICKÁ STRATEGIE	46
5.2 KVARTERNIZACE 1-(2-ADAMANTYLETHYNYL)-1 <i>H</i> -IMIDAZOLU.....	47
5.3 DRUHÁ SYNTETICKÁ STRATEGIE	48

5.4	1-(2-ADAMANTYLETHYNYL)- <i>1H</i> -IMIDAZOLIUM CHLORID.....	48
III	VÝSLEDKY A DISKUSE	50
6	PRVNÍ SYNTETICKÁ STRATEGIE.....	51
7	DRUHÁ SYNTETICKÁ STRATEGIE.....	60
8	SYNTÉZY SUPRAMOLEKULÁRNÍCH LIGANDŮ	63
8.1	1-(ADAMANTYL)ETHYNYL-3-METHYL- <i>1H</i> -IMIDAZOLIUM-JODID	63
8.2	1-(2-ADAMANTYLETHYNYL)- <i>1H</i> -IMIDAZOLIUM CHLORID	65
8.3	POKUS O SYNTÉZU PYRIDINOVÉHO DERIVÁTU ADAMANTYLACETYLENU	68
9	STUDIUM SUPRAMOLEKULÁRNÍCH VLASTNOSTÍ.....	69
9.1	¹ H NMR TITRACE.....	69
9.2	ISOTERMÁLNÍ TITRAČNÍ MIKROKALORIMETRIE.....	74
9.3	HMOTNOSTNÍ SPEKTROMETRIE	78
10	BUDOUCÍ PRÁCE.....	81
	ZÁVĚR.....	82
	SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	85
	SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK	92
	SEZNAM PŘÍLOH.....	93

ÚVOD

Lineární sloučeniny díky své rigidní struktuře tvoří důležité stavební bloky v organické chemii. Mezi tyto sloučeniny patří například ligandy, které obsahují jednu nebo více trojných vazeb, tedy jednu nebo více jednotek acetylenu. Acetylen je velmi reaktivní a podléhá široké škále reakcí. Jednou z nejdůležitějších reakcí jsou cross-couplingové reakce, které se postupným vývojem staly nepostradatelnými pro vznik vazeb uhlík—uhlík a uhlík—heteroatom v organické chemii, což vede k přípravě celé řady nových sloučenin. Lineární a rigidní struktura acetylenu a sloučenin s trojnou vazbou umožňuje koordinovat atomy přechodných kovů jako je měď, palladium, nikl, stříbro a další. Takto mohou vznikat sloučeniny, které jsou nepostradatelné v katalytické chemii, sloučeniny významné k tvorbě polymerů v materiálové chemii a sloučeniny pro supramolekulární chemii pro přípravu rotaxanů, makrocyclických sloučenin a metaloorganických sítí nebo klecí. Přestože jsou acetylenové jednotky lineární může docházet vlivem nevazebných interakcí, k deformaci jejich struktury a tvorbě sloučenin se zajímavou geometrií. Vzhledem k reaktivitě a citlivosti trojné vazby jsou tyto sloučeniny obtížné na přípravu a vyžadují specifické podmínky jako například bezvodé prostředí, inertní atmosféru a mírné reakční podmínky.

Ligandy s trojnou vazbou navázanou na adamantan patří mezi neprozkoumané motivy v rámci supramolekulární chemie. Adamantylacetylen je vhodný prekurzor pro tvorbu nových supramolekulárních ligandů například s *N*-heterocyclickými sloučeninami nebo aminy. Toto uspořádání se jeví jako atraktivní pro přípravu inkluzních hostitel-host komplexů s vhodně velkými makrocycly jako jsou cucurbit[*n*]urily a cyklodextriny. Tyto komponenty spolu interagují díky nevazebným interakcím. Vzhledem ke vzdálenosti adamantanové klece, na kterou se zpravidla nekovalentně váže makrocycklus, a kationtové části, která může interagovat s portály makrocycly může dojít ke stabilizaci výsledné struktury a interakcí mezi hostitelem a hostem. Studium těchto supramolekulárních komplexů se provádí pomocí analytických metod jako je nukleární magnetická rezonance, isothermalní titrační mikrokolorimetrie a hmotnostní spektrometrie. Tyto supramolekulární systémy se mohou využívat pro rozpoznávání různých typů hostů, výrobu senzorů, molekulárních spínačů, ve farmaceutickém průmyslu pro transport léčiva na specifické místo v těle a pomalu jej uvolňovat do organismu, nebo například v potravinářství pro maskování chutí.

I TEORETICKÁ ČÁST

1 LINEÁRNÍ LIGANDY V SUPRAMOLEKULÁRNÍ CHEMII

Ligandy s lineárním uspořádáním jsou v supramolekulární chemii velmi významným prvkem, a to díky své rigidní struktuře a specifickým interakcím s vybranými molekulami. Mohou koordinovat různé přechodné kovy jako platina, měď, palladium a vytvářet tak koordinační sloučeniny. Tyto ligandy mají důležitou úlohu v mnoha chemických procesech, včetně cross-couplingových reakcích (viz. kapitola 2), kde hrají klíčovou roli jako katalyzátory nebo pomocné ligandy. Zároveň se mohou také podílet na chemii hostitel-host, kde mohou figurovat jak v roli hostitele, tak v roli hosta, což umocňuje tvorbu supramolekulárních komplexů. Uvedené interakce mohou vést ke vzniku dvourozměrných sítí, systémům pro molekulární rozpoznávání a dalších superstruktur (viz. kapitola 1.2).^{1, 2, 3}

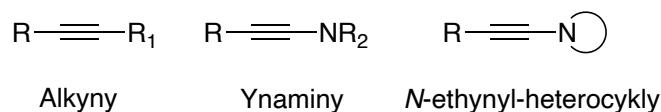
Mezi lineární ligandy můžeme zařadit ligandy na bázi acetylenů. Díky hydrofobní, rigidní a lineární struktuře acetylenové skupiny, která není ovlivněna konformačními změnami, se ethynylová funkční skupina jeví jako univerzální stavební komponenta. Významný pokrok v katalýze kovů v cross-couplingové chemii umožnil syntézu širokého spektra molekul obsahující ary lethynylové jednotky, které nacházejí uplatnění například ve farmaceutickém průmyslu a materiálovém inženýrství.⁴

K lineárním ligandům lze zařadit i bipyridinové deriváty. Dvě pyridinová jádra spojená jednoduchou vazbou umožňují relativně lineární uspořádání, které je stabilizováno dekolalizovaným π -elektronovým v aromatických kruzích. Bipyridiny navíc vykazují chelatační efekt, kdy dusíkové atomy koordinují centrální kovový ion, což přispívá k jejich širokému využití v koordinační chemii.¹

1.1 Ligandy na bázi acetylenů

Alkyny jsou v organické syntéze důležitými stavebními bloky pro přípravu zajímavých molekul, jako jsou například ynaminy. Tyto sloučeniny mají ve své struktuře atom dusíku (pocházející z aminoskupiny), který je přímo spojen s alkynem. Ynaminy obsahující acetylenový motiv napojený na heterocyklus přes atom dusíku vykazují větší rigiditu systému než ostatní dusíkem substituované alkyny nebo ynaminy. Takové uspořádání se jeví jako zajímavé z hlediska schopnosti atomu dusíku poskytovat elektrony a vysoké regioselektivitě těchto reakcí s širokou škálou elektrofilů. Vzhledem k vysoké reaktivitě a citlivosti těchto molekul není jejich příprava stále dokonale prozkoumána. Jedním z přístupů, který vede ke stabilnějším strukturám, je „push-pull“ systém, kde na jednom

konci trojné vazby je navázán elektrondonorní substituent a na opačném konci elektronakceptorní.⁵



Obrázek 1: Typy sloučenin obsahujících trojnou vazbu

Objevení struktury acetyleny otevřelo mnoho nových oblastí organické chemie, které jsou až do dnešní doby nadále rozvíjeny. Acetylen je produkován hlavně z ropy a zemního plynu oxidativní pyrolýzou v elektrickém výboji, plazmě a pomocí laseru. Acetylen je také vedlejším produktem při syntéze ethylenu. Zároveň může být získáván také z uhlí, jelikož přírodní zdroje jako ropa a zemní plyn se rychle vyčerpávají, ale zdroje uhlí mohou vydržet ještě staletí. Dalším způsobem, jak získat acetylen je reakce karbidu vápenatého (získaného z uhlí a vápna) s vodou. Mezi další metody patří částečné spalování uhlovodíků, elektrochemické krakování v elektrické obloukové peci a další.^{6,7}

Acetylen podléhá široké škále chemických reakcí (**Schéma 1**), při kterých dochází k celé řadě transformací. Například hydrochlorace acetyleny (**Schéma 1, b**) je jedna z nejjednodušších a nejvíce používaných postupů, jak syntetizovat vinylchlorid, který je dále využíván k výrobě polyvinylchloridových pryskyřic, které jsou jedny z nejdůležitějších surovin pro výrobu plastů. Další důležitou reakcí je karbonylace (**Schéma 1, c**), která vede k syntéze kyseliny akrylové a jejích derivátů. Tato kyselina se celosvětově využívá na výrobu barev, lepidel a pryží.^{6,7}

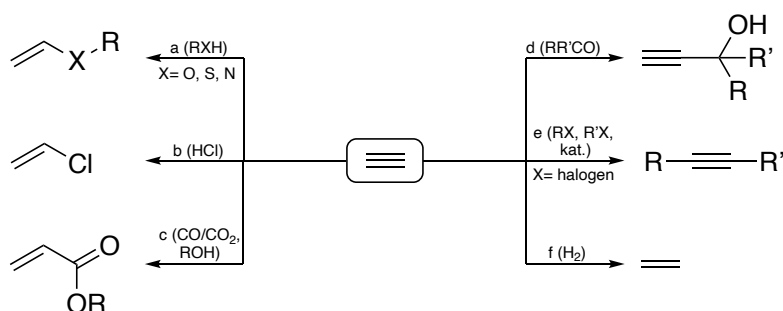


Schéma 1: Reakce acetyleny

1.1.1 Metody syntéz ligandů na bázi acetyleny

Cross-couplingové reakce

Terminální acetyleny velmi jednoduše podléhají metalaci, což umožňuje provádět řadu couplingových reakcí. Jednou z nich je Glaserův coupling. V roce 1868 Carl Glaser

pozoroval, že oxidací acetylidu měďného na vzduchu dochází k jeho dimeraci (**Schéma 2**). Tato reakce byla později nazvána jako Glaserův coupling a je využívána při vytváření vazby C—C v organické chemii.⁸

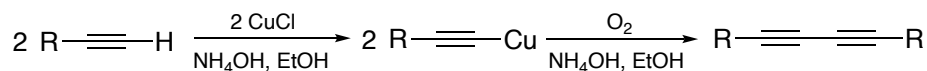


Schéma 2: Glaserův coupling

Izolace a purifikace acetylidů mědi jsou náročné, a proto původní Glaserovy reakce nenašly široké uplatnění. V roce 1956 Eglinton a Galbraith uvedli, že katalytické množství měďnatých solí v pyridinu lze účinně využít pro kopulaci terminálních alkynů (**Schéma 3**).⁸

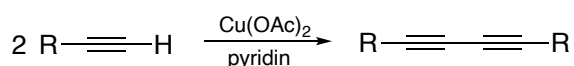


Schéma 3: Coupling za podmínek Eglingtona a Galbraitha

Jednou z metod, která vede ke tvorbě substituovaných alkynů je Sonogashirova reakce. Tato reakce byla objevena v roce 1975. Sonogashira a jeho výzkumný tým navrhli reakci, kde dochází k nahrazení vodíkového atomu na acetyleny za jodareny, bromalkeny nebo brompyridiny v přítomnosti katalytického množství měďné soli chloridu bis(trifenylfosfan)palladia v diethylaminu za laboratorní teploty (**Schéma 4**). Mechanismus této reakce Sonogashira a jeho kolegové zcela neobjasnili, ale přišli na to, že jodid měďný zde hraje významnou roli, jelikož v jeho nepřítomnosti nedocházelo k této substituci.⁹

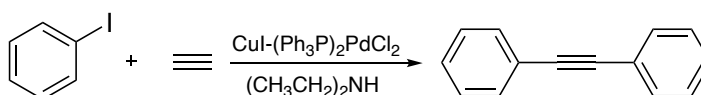


Schéma 4: Sonogashirova reakce

Pro přípravu dalších derivátů acetyleny existuje mnoho typů cross-couplingových reakcí (**Obrázek 5**). Jejich historický vývoj a detailnější vysvětlení je popsáno v kapitole 2.

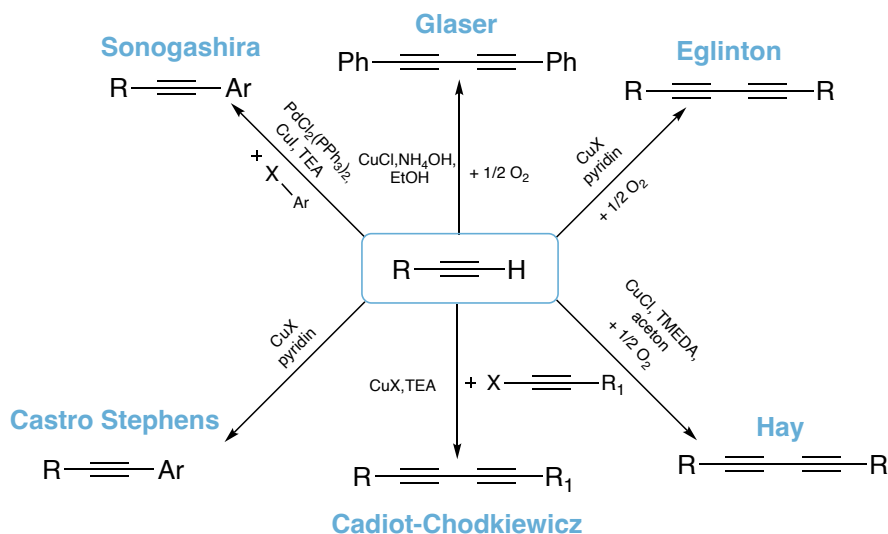


Schéma 5: Různé typy cross-couplingových reakcí katalyzovaných mědí

Fritschův-Buttenbergův-Wiechellův přesmyk (FBW přesmyk)

V roce 1984 tři němečtí chemici Fritsch, Buttenberg a Wiechell navrhli reakci, kde dochází k přesmyku meziprojektu karbenoidu na alkyn (**Schéma 6**).⁴

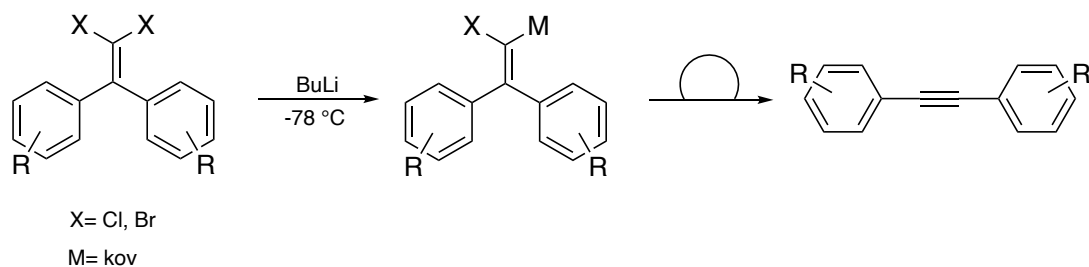


Schéma 6: Fritschův-Buttenbergův-Wiechellův přesmyk

Tato reakce probíhá nejen s arylovými substituenty nebo sulfanylarylovými substituenty, ale také i s alkylovými řetězci. Nicméně největší ochotu k tomuto přesmyku vykazují právě aryle. Intramolekulární přesmyk, který by vedl k vytvoření cyklických alkynů, byl také zaznamenán, bohužel produkty cyklizace jsou velmi nestabilní, a proto je obtížné je izolovat.^{4, 10}

1.1.2 Polyyny

Pro přípravu polyynových, které obsahují více spojených acetylenových jednotek, se často využívají jako výchozí látky terminální alkyny. Nejčastějšími metodami pro syntézu těchto molekul jsou Cadiotova-Chodkiewiczova reakce, Sonogashirova cross-couplingová reakce a homocouplingová reakce za podmínek Glasera, Haye nebo Eglingtona. První pokusy o přípravu těchto sloučenin začaly v 50. letech 20. století, kdy byly připraveny

hlavně deriváty nesoucích na terminálním uhlíku methylovou, *terc*-butylovou, fenylovou a triethylsilanovou skupinou. Dnešní pokusy o syntézu polyynů se zaměřují na terminální funkční skupiny, které by vedly ke stabilnějším derivátům polyynů.⁴

Diyny, dvě spojené acetylenové jednotky, lze připravit pomocí FBW přesmyku za poměrně mírných reakčních podmínek (**Schéma 7**). Důležitým faktorem v této reakci je bezvodé prostředí, kdy v přítomnosti vody dochází k protonaci karbenoidu (meziprojektu), což ale komplikuje následnou purifikaci a snižuje výtěžek reakce. Pokud byla ale reakce provedena ve zcela bezvodém prostředí, reakční směs obsahovala pouze diyn (dle TLC).^{4, 11}

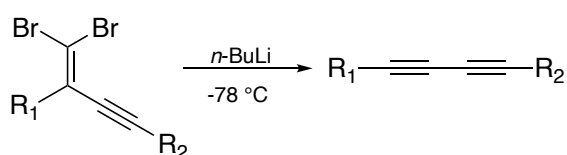
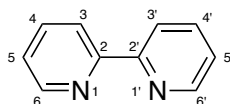


Schéma 7: Příprava diynu

Nejdelší lineární polyyn byl syntetizován Gaoem a jeho výzkumným týmem (dle Ústavu chemie Oxfordské univerzity, 2023), kdy se jim povedlo izolovat řetězec s 24 acetylenovými jednotkami (48 atomů uhlíku v hybridizaci *sp*). Pro jeho syntézu vyzkoušeli 5 různých terminálních funkčních skupin, kde se ukázalo, že stericky objemné pyridylové funkční skupiny dokázaly stabilizovat tuto strukturu, a proto bylo možné připravit dlouhé polyynové řetězce. Syntéza delších řetězců polyynů je stále problematická, ve většině studií se pro jejich přípravu využívají couplingové reakce, které ale vedou k nízkým výtěžkům a nestabilním meziprojektům. Při syntéze polyynů s delšími řetězci také vznikají vedlejší produkty, které komplikují purifikaci.^{4, 12, 13}

1.2 Bipyridinové ligandy

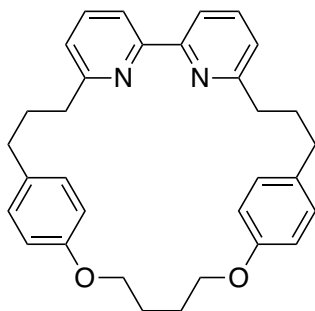
Ligandy, které obsahují dvě spojená bipyridinová jádra mají lineární strukturu díky delokalizaci π -elektronů a minimalizaci sterického pnutí. Bipyridiny jsou aromatické dusíkaté heterocykly, které tvoří komplexy s většinou přechodných kovů. Tato třída sloučenin obsahuje šest možných regioizomerů: 2,2'; 2,3'; 2,4'; 3,3'; 3,4' a 4,4'. Nejvíce běžným z nich je 2,2'-bipyridin.¹



Obrázek 2: 2,2'-bipyridin

Bipyridinové ligandy interagují s kovy, jak prostřednictvím atomů dusíku, díky σ -donorovým orbitalům, tak π -akceptorovým molekulovým orbitalům. Bipyridiny se využívají jako přenašeče elektronů, v supramolekulární a materiálové chemii a katalýze.¹

Bipyridinové jednotky jsou také často součástí struktury makrocyclů. Mohou být vázány buď ve dvou polohách na jednom bipyridinovém kruhu nebo mohou obsahovat dva spojené bipyridinové ligandy. Tyto makrocyclické struktury jsou schopné vázat jeden nebo více kovů. Bipyridiny jsou inkorporovány například do struktury crownetherů a cyklofanů.¹



Obrázek 3: Příklad makrocyclu obsahující bipyridinovou jednotku

1.2.1 Metody pro syntézu bipyridinových ligandů

Mezi nejběžnější syntézy bipyridinu a jeho běžně používaných derivátů patří například Ullmannova reakce (kapitola 2.1.1.), kde dochází k homocouplingu halogenpyridinu v přítomnosti kovu (Cu, Ni). V průmyslu se nejčastěji bipyridin vyrábí pomocí Raneyova niklu opět couplingovou reakcí s pyridinem. Syntéza složitějších nesymetrických derivátů, známá jako Kronkeho metoda, se provádí za využití pyridiniových solí a α , β -nenasycených ketonů.¹

Kovy katalyzované couplingové reakce

Nejefektivnější kovem katalyzovaná homocouplingová reakce využívá katalyzátory na bázi niklu, kde je Ni generován *in situ* redukcí koordinačně vázaného kationtu Ni^{2+} . Tato metoda poskytuje větší výtěžky než klasická Ullmannova metoda a je efektivní pro více funkčních skupin. Například bipyridin byl získán v 91 % výtěžku pomocí homocouplingové reakce katalyzované niklem (**Schéma 8**). Reakce katalyzované například palladiem nebo mědí většinou mají nižší výtěžky.¹

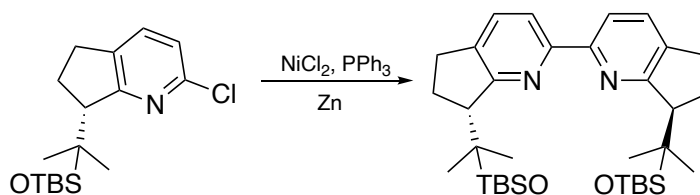


Schéma 8: Niklem katalyzovaný homocoupling

Jelikož 3,3'-disubstituované bipyridiny, kde substituenty jsou umístěny v poloze 3 na každém z pyridinových kruhů vykazují velké sterické pnutí v *cis* konfiguraci, vážou kovy slaběji a tvoří napjaté neplanární struktury. Tyto 3,3'-disubstituované bipyridiny byly koordinovány rutheniem a bylo prokázáno, že vazebné distorze lze využít při modulaci fyzikálních vlastností komplexů.¹

Pro syntézu bipyridinů s různými funkčními skupinami byly vyvinuty metody zahrnující cross-coupling halogenpyridinů s organokovy navázanými na pyridin. Nejčastěji jsou to halogenpyridiny spojeny buď s pyridylstannany (reakce Stille, viz kapitola 2.3.2), pyridylboráty (reakce Suzuki, viz kapitola 2.3.3) nebo pyridylzinkovými činidly (reakce Negishi, viz kapitola 2.3.1). Tyto metody umožňují spojení dvou stejných nebo různých pyridinových jednotek, které mohou, i nemusí, mít stejnou strukturu, což vede ke vzniku různorodých produktů. (Schéma 9).¹

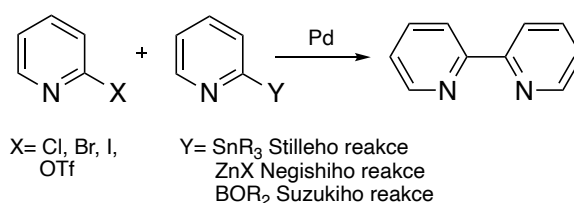


Schéma 9: Syntéza bipyridinů

Za podmínek Stilleho reakce jsou stabilní produkty s mnoha funkčními skupinami včetně karboxylové, kyano, nitro a esterové skupiny. Pyridin-*N*-oxidy byly také použity ke Stilleho kopulaci, a to bez vedlejších reakcí.¹

Halogenpyridiny mohou být také použity pro spojení dvou pyridinových jader s organozinečnatými sloučeninami v Negishiho reakcích, které vedou ke tvorbě bipyridinů s různými funkčními skupinami. V některých případech byl také použit místo halogenpyridinu pyridylfthalát, který zvýšil výtěžek reakce. Negishiho reakce se také využívají k syntéze bipyridinových ligandů s polárními skupinami jako je manisyl (4-methoxy-2,6-dimethylfenyl).¹

Suzukiho reakce, které využívají borem substituovaná pyridinová činidla, mohou být použita ke konstrukci bipyridinového motivu kopulací s halogenpyridiny v přítomnosti Pd, katalyzátoru fázového přenosu tetra-*n*-butylamonium bromidu (TBAB) a báze. Tímto způsobem byly např. syntetizovány ligandy ve vysokých výtěžcích např. 2,3- bipyridinové ligandy (**Schéma 10**).¹

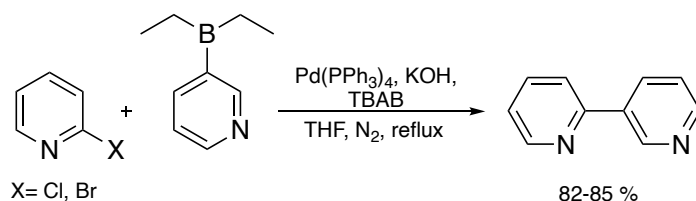


Schéma 10: Suzukiho reakce

Jednou z výhod Suzukiho reakce je, že je kompatibilní se stannany. Tato kompatibilita je vhodná pro syntézy polypyridinu, protože je možná následná Stilleho kondenzace bipyridylstannanu. Příkladem je reakce pro syntézu nemertelinu, který byl poprvé izolován z mořských červů. Tato neurotoxická látka má strukturu složenou ze čtyř pyridinových jader spojených na druhém a třetím uhlíku. Pro syntézu nemertelinu byl jako první připraven prekurzor pomocí Suzukiho reakce, kde byl syntetizován 4-chloro-2,3'-bipyridin, který byl následně podroben Stilleho couplingu za vzniku 3,2'; 3'4''; 2'',3''''-terpyridinu (**Schéma 11**).^{1, 14}

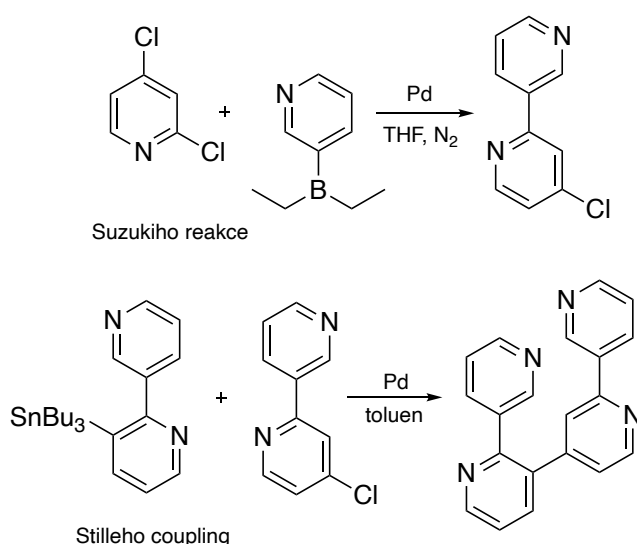


Schéma 11: Syntéza terpyridinu

Příprava bipyridinových ligandů cyklizačními reakcemi

Kromě kopulace dvou pyridylových jader mohou být bipyridiny připraveny také z acyklických prekurzorů. Nejběžnější z těchto cyklizačních reakcí je Kröhnkeho metoda.

Kröhnke syntetizoval pyridiny přeměnou acetylové funkční skupiny na substituované pyridiny. Princip této metody spočívá v tom, že methylketonová skupina je nejprve bromována a následně reaguje s pyridinem za vzniku pyridiniové soli. Na tu se poté působí octanem amonným v ledové kyselině octové a nenasyceným ketonem. Vlivem octanu amonného dochází k uzavření kruhu a v posledním kroku dojde k odstranění pyridinium bromidu za vzniku pyridinu. Místo octanu amonného Kröhnke také používal formamid nebo acetamid.¹⁵

Tato metoda byla použita pro syntézu 6-bromo-5'-methyl-2,2'-bipyridinu reakcí bromderivátu acetylpyridinu s jódem v pyridinu, kde dochází k tvorbě pyridiniové soli. Ta poté reaguje s methakroleinem ve formamidu (**Schéma 12**).¹

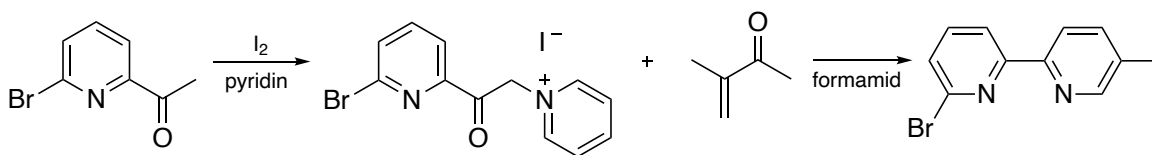


Schéma 12: Kröhnkeho metoda pro syntézu bipyridinů

Cykloadiční reakce

Dalším způsobem, jak syntetizovat bipyridiny, jsou cykloadiční reakce. Pomocí této reakce je možné připravit bipyridiny nesoucích cín v postranním řetězci, které mohou následně podléhat Stilleho kopulaci a vytvářet terpyridiny.¹

Jednu z těchto reakcí provedl J. Sauer a jeho kolegové, kde se jim povedlo získat výsledný bipyridin ve výtěžku 86 % (**Schéma 13**).¹⁶

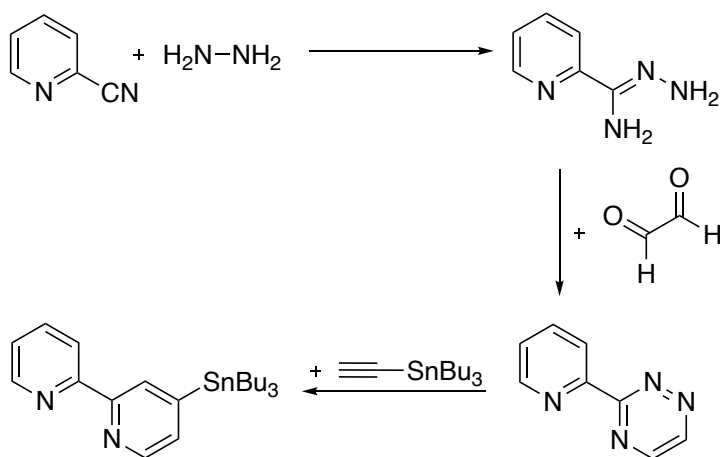
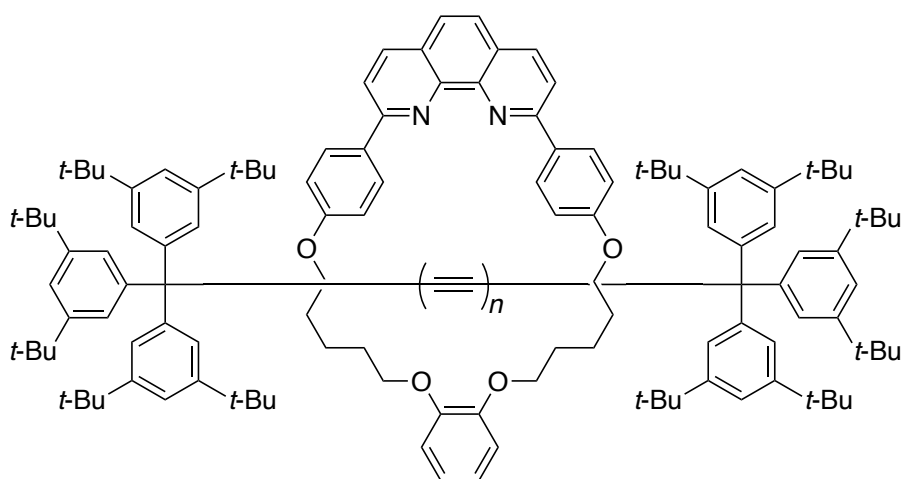


Schéma 13: Syntéza bipyridinů pomocí cykloadice

1.3 Supramolekulární chování lineárních ligandů

Rotaxany složené z acetylenových jednotek

Supramolekulární rotaxany mohou být využity pro zvýšení stability lineárních uhlovodíkových struktur, které jsou vázány uvnitř dutiny makrocyclu. Movsisyan a kolegové proto navrhli syntézu polyynových rotaxanů založenou na mědi katalyzované cross-ccouplingové reakci terminálních n jednotek polyynů. Povedlo se jim připravit rotaxan s polyynovým řetězcem složeného z 8-24 spojených uhlíků v hybridizaci sp , kde jako terminální funkční skupinu použili supertrityl (tris(4-*tert*-butylfenyl)methyl chlorid). Druhou část rotaxanu tvořil makrocyclus na bázi fenantrolinu. Největší výtěžek tohoto homocouplingu poskytovaly polyyny složené ze 4 acetylenových jednotek (34 %) a jak bylo dříve uvedeno s navyšující se délkou řetězce docházelo ke snižování výtěžku této reakce, pravděpodobně kvůli nižší stabilitě výchozího polyynu. Výtěžek reakce byl zlepšen pomocí cross-couplingu za podmínek Cadiota a Chodkiewicze.²



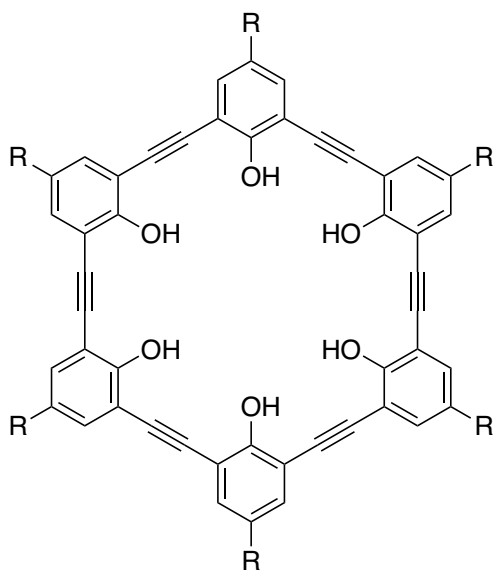
Obrázek 4: Rotaxan složený z více acetylenových jednotek

Pro stabilizaci struktur s více acetylenovými jednotkami lze použít metodu „maskování“, která může být provedena tak, že trojná vazba je dočasně koordinována na kobalt. Díky této metodě je možné vytvořit také polyrotaxanové struktury se sousedícími trojnými vazbami. Odmaskování polyrotaxanů bylo dříve prováděno pomocí jodu, tato reakce je ale nespolehlivá a těžko reprodukovatelná. Proto se výzkumná skupina Haleyho snažila najít jiný způsob odstranění maskovací funkční skupiny s kobaltem. Nakonec se jim povedlo odmaskovat polyrotaxan pomocí kyseliny *m*-chlorperoxybenzoové (*m*-CPBA) s výtěžkem 74 %, bohužel tento postup se neověřil při použití objemnějších fenantrolinových makrocyclů. Dalším použitým činidlem pro odmaskování byl

monoperoxyftalát hořečnatý (MMPP), který byl účinný i při mírnějších podmínkách a poskytoval vysoké výtěžky (59 %).¹⁷

Makrocyclické sloučeniny složené z acetylenových jednotek

Také makrocyclické struktury, složené z rigidních lineárních stavebních bloků, se mohou účastnit chemie hostitel-host. Například spojené ethynylfenolové jednotky jsou schopny vytvořit cyklickou strukturu, kde hydroxylové skupiny, díky vodíkovým můstkům, interagují s hosty. Hiyashiho výzkumná skupina se zabývala použitím tohoto makrocyclu na rozpoznání různých druhů sacharidů. Titrační experimenty prokázaly, že zmíněný makrocyclus má větší afinitu k ribosidu než glukosidu, pravděpodobně vlivem velikosti kavity makrocyclu. Tato zjištění by mohla být využita pro rozpoznávání sacharidů na základě jejich velikosti a modifikací funkčních skupin hostitele by toto uspořádání mohlo být využito pro rozpoznávání různých typů hostů.³



Obrázek 5: Makrocyclus složený z acetylenových jednotek

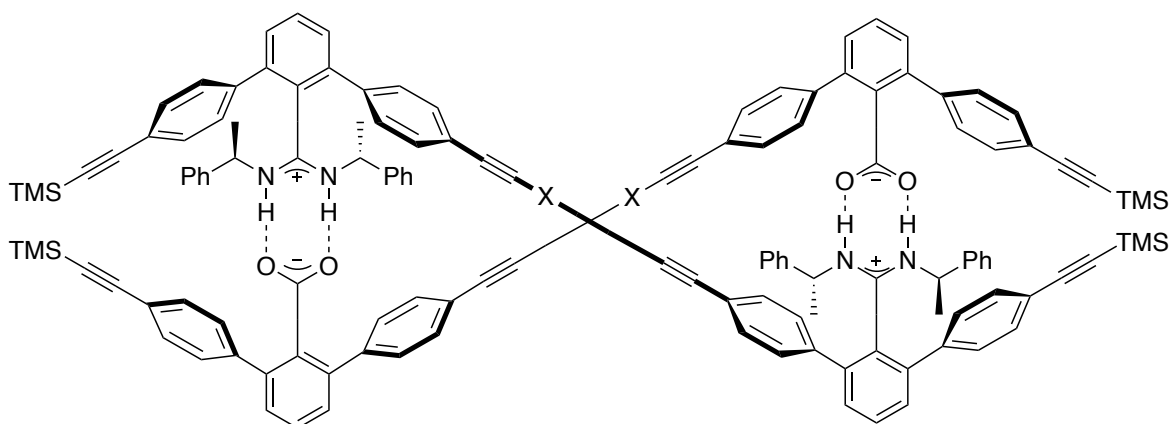
Helikální uspořádání acetylenových jednotek

Helikální polymery můžeme najít v biologických systémech, kde tvoří makromolekuly jako je DNA, proteiny a polysacharidy. Také helicální molekuly na bázi acetyleny jako jsou poly(arylethynyl)eny představují zajímavé motivy. Tato konformace může mít mnoho jedinečných funkcí. Helikální konformace může být dosaženo díky intramolekulárním π - π interakcím, hydrofobním interakcím a vodíkovým můstkům. Také zde hrají roli intermolekulární hostitel-host interakce. Bylo provedeno mnoho studií, které se převážně zabývali polymery s acetylenovým můstkem mezi fenylovými skupinami.

Trojná vazba vzhledem k její malé velikosti nezpůsobuje velké strukturní změny. Kromě toho je trojná vazba lineární, přesto ale flexibilní, takže makromolekuly, obsahující acetylenovou jednotku, mohou často přijímat struktury s netypickou geometrií.¹⁹

Abeho výzkumné skupině se povedlo připravit helikální strukturu z poly(pyridylethynyl)ového řetězce, pro který není typická helikální struktura a tyto řetězce preferují zůstat v lineární konformaci. V přítomnosti sacharidu a jeho enkapsulaci vlivem vodíkových můstků, mezi atomy dusíku na pyridinovém kruhu a hydroxylovými skupinami sacharidu, dochází k deformaci této struktury do šroubovice. Dalším zjištěním Abeho a jeho kolegů bylo, že je možné helikální uspořádání stabilizovat také koordinací dusíkového atomu pyridinu na atom kovu, v tomto případě na měď. Koordinace atomu mědi a současná komplexace molekuly sacharidu, která se váže do šroubovice, může synergicky stabilizovat helikální strukturu.¹⁹

Výzkumníci okolo Yashima se zaměřili na stabilitu dvojité šroubovice. Hlavním cílem této studie bylo najít spojovací linker **X**, který by zvyšoval stabilitu této struktury. Komplementární vlákna dvoušroubovice jsou spojeny amidinium-karboxylátovými můstky, jejichž stabilita je ovlivněna právě daným linkerem. Jedním ze zjištění bylo, že objemnější linkery jako *p*-diethynylbenzenový nebo linkery s trojnou vazbou koordinovanou na kovový atom snižují výslednou stabilitu, a naopak šroubovice s diacetylenovým můstkem byly vyhodnoceny jako velmi stabilní.²⁰



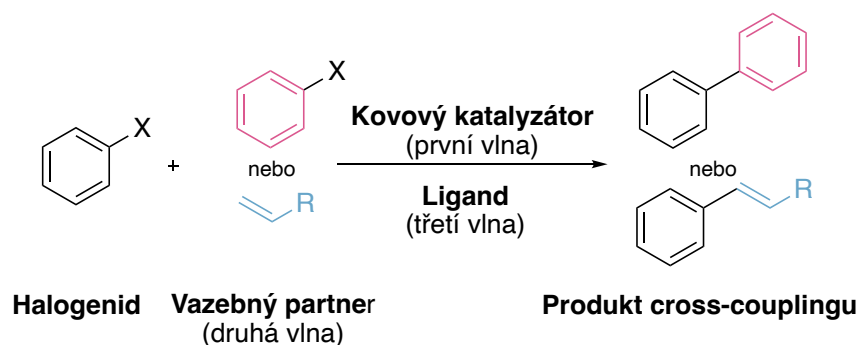
Obrázek 6: Dvoušroubovice obsahující acetylenové jednotky

2 CROSS-COUPLINGOVÉ REAKCE

Cross-couplingové reakce katalyzované přechodnými kovy představují důležitý nástroj pro syntézu organických molekul, kde dochází k tvorbě vazby uhlík—uhlík a uhlík—heteroatom. Zejména reakce katalyzované palladiem se dostaly do popředí, a to díky mírným podmínkám, široké toleranci funkčních skupin a dostupnosti pro tvorbu vazeb C—C a C—heteroatom. Tyto reakce byly oceněny Nobelovou cenou za chemii v roce 2010 Richardu F. Heckovi, Ei-ichimu Negishimu a Akirovi Suzukimu za jejich práci.²¹

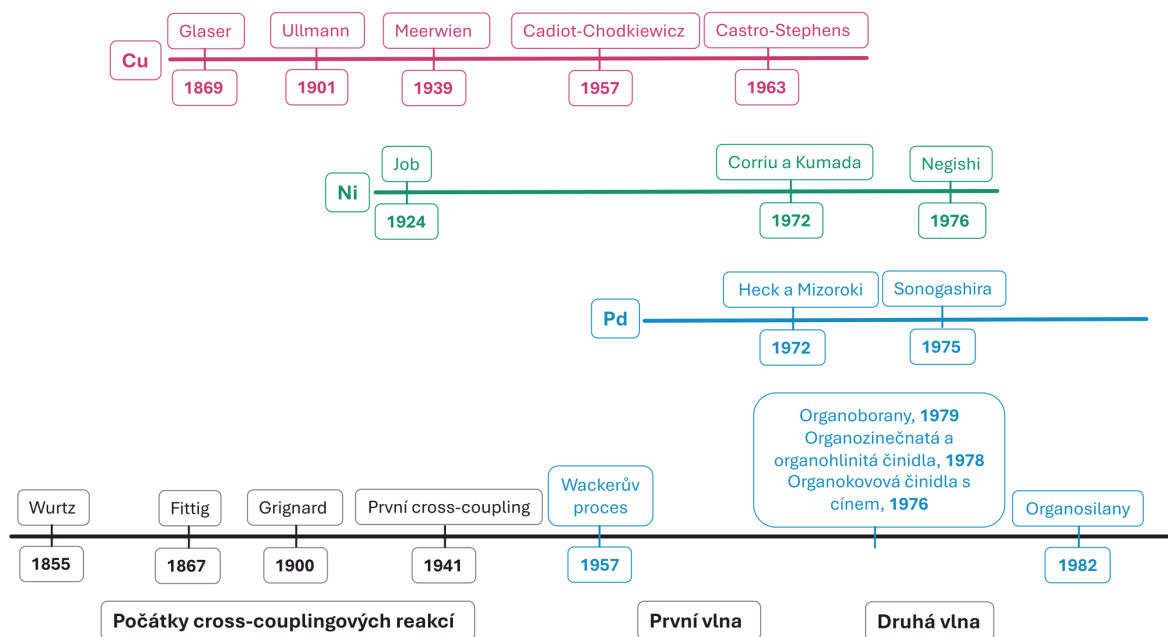
Vývoj těchto křížových reakcí lze rozdělit celkem do tří vln:

1. vlna: výzkum kovových katalyzátorů a zvýšení selektivity reakce
2. vlna: výzkum možností vazebného partnera
3. vlna: zdokonalení reakcí pomocí variace ligandu



Obrázek 7: Rozdělení vývoje crosscouplingových reakcí do tří vln

Na **Obrázku 8** je uvedena časová osa vývoje cross-couplingových reakcí spolu s jednotlivými vlnami s nejvýznamnějšími vědci zabývajícími se tímto oborem.



Obrázek 8: Časová osa vývoje cross-couplingových reakcí

2.1 Počátky cross-couplingových reakcí

Mezi první příklady těchto reakcí patří homocoupling v přítomnosti stechiometrického množství kovů. Počáteční objevy se v této oblasti zaměřovaly na reakce katalyzované mědí a kovy alkalických zemin.

2.1.1 Cross-couplingové reakce katalyzované mědí

Historicky byly mědí katalyzované couplingové reakce poprvé objeveny v roce 1869, kdy Carl Glaser pozoroval, že oxidací acetylidu měďného na vzduchu dochází k jeho dimeraci za vzniku difenyldiacetylenu (**Schéma 14**). Tato metoda zahrnuje izolaci měďného meziprojektu, který může mít explozivní účinky.^{8, 22, 23}

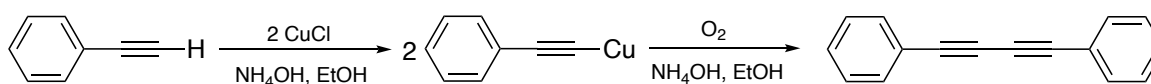
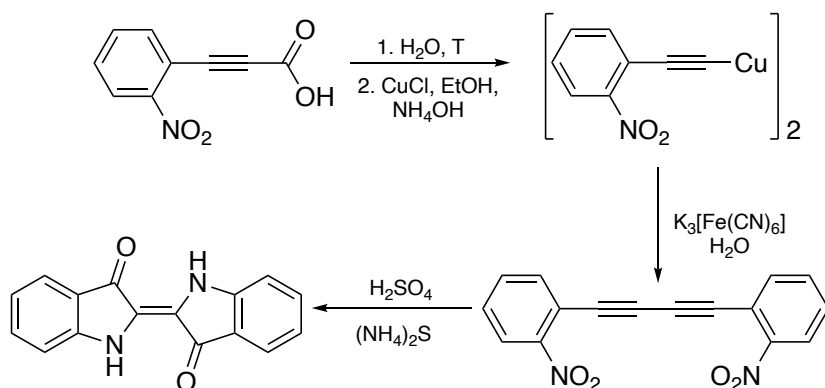
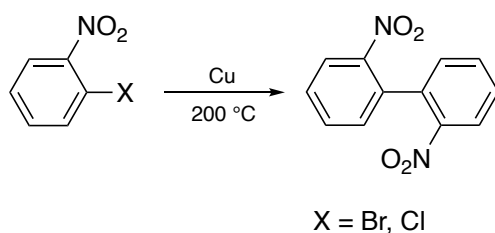


Schéma 14: Cross-couplingové reakce katalyzované mědí

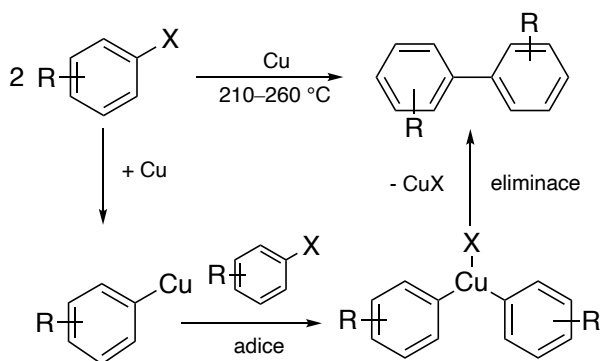
Příkladem využití je syntéza indiga A. Baeyerem v roce 1882, kdy připravil *o*-dinitrofenyldiacetylen, jeden z meziprojektů reakce při syntéze indiga Glaserovou metodou (**Schéma 15**).²⁴

**Schéma 15:** Syntéza indiga Glaserovou metodou

Vývojem těchto C(sp)—C(sp) homocouplingů katalyzovaných mědi byly později uvedené reakce rozšířeny také na tvorbu vazby mezi dvěma uhlíky v hybridizaci sp². V roce 1901 Ullmann provedl dimeraci 2-brom- a 2-chlornitrobenzenu, která využívala přebytku mědi. Stejně jak je typické pro rané reakce zprostředkované mědi, také tato transformace vyžadovala poměrně silné reakční podmínky (**Schéma 16**).²⁵

**Schéma 16:** Homocoupling katalyzovaný mědi

Mechanismus této reakce zahrnuje organoměď generovanou reakcí arylhalogenidu s mědi, která následně reaguje s adičně druhým arylhalogenidem a následnou eliminací vznikají diarylové sloučeniny (**Schéma 17**).²¹

**Schéma 17:** Mechanismus mědi katalyzované cross-couplingové reakce

O dva roky později Ullmann úspěšně aplikoval tento postup katalyzovaný mědi na kopulační reakce arylhalogenidů s nukleofilními činidly. Například diarylaminy byly

získány reakcí arylhalogenidů s aminy v přítomnosti stechiometrického množství mědi za refluxu (**Schéma 18a**).²⁶ Mědí katalyzované reakce arylbromidů s fenoly při vysokých teplotách (210–230 °C) poskytly diarylethery (**Schéma 18b**).²⁷ V roce 1906 Irma Goldbergová vyvinula první příklad mědí katalyzované arylace benzamidu a salicylamidu, tzv. Ullmann-Goldbergova reakce (**Schéma 18c**).²⁸ Přibližně o 20 let později Wiliam Hurtley rozšířil nukleofilní rozsah na β -dikarboylové sloučeniny, čímž poskytl tvorbu arylové C—C (sp^3) vazby za pomoci mědi, bronzu (obohaceného o měď) nebo octanu měďnatého, tzv. Ullmann-Hurtleyho reakce (**Schéma 18d**).²⁹

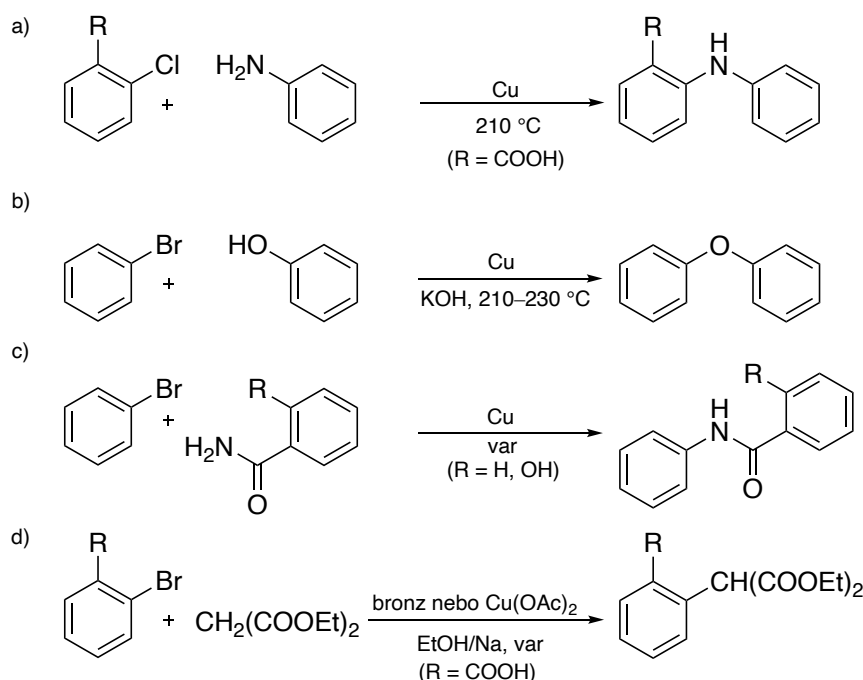


Schéma 18: Příklady cross-couplingových reakcí katalyzovaných mědí

Ullmannova dimerizace se od Glaserova typu lišila v jednom zásadním ohledu: „k dimerizaci dochází spíše mezi uhlíky nesoucími halogeny než mezi jednoduchými nefunkcionalizovanými uhlíkovými systémy.“ Toto využití atomů uhlíků nesoucích halogeny pro kopulační chemii bylo souběžně rozvíjeno také v oblastech organohorečnatých (Grignard) a organosodných (Wurtz-Fittig) činidel.²²

2.1.2 Organohorečnatá a organosodná činidla v couplingových reakcích

Současně s vývojem mědí katalyzovaných cross-couplingových reakcí docházelo k pokrokům v chemii využívající organoalkalických činidel. V roce 1855 Wurtz provedl homodimerizaci halogenalkanů v přítomnosti sodíku. O 12 let později Fittig rozšířil tuto práci také na reakci arylhalogenidů za podobných podmínek (**Schéma 19**).^{22, 30}

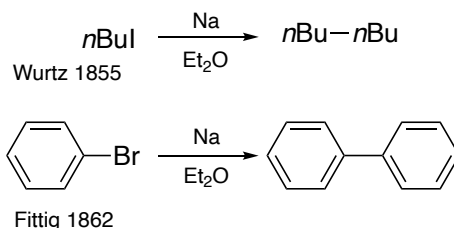


Schéma 19: Homocoupling katalyzovaný činidly na bázi alkalických kovů

Využití těchto reakcí bylo ale limitováno vysokou reaktivitou a pyroforickými účinky sodíku a vedlo k prozkoumání dalších z organoalkalických činidel. Aproto se na počátku 20. století soustředil výzkum na organohorečnatá, tzv. Grignardova činidla. Toto činidlo, objeveno Victorem Grignardem v roce 1900, se využívá v organické syntéze pro tvorbu vazby C—C. Jedná se o sloučeninu s obecným vzorcem RMgX , kde X je halogen (obvykle Cl nebo Br) a R je organický substituent. Bohužel reaktivita těchto mírnějších činidel s aryl- a alkylhalogenidy vedla ke spoustě vedlejších reakcí. Jedna z prvních syntéz, která vedla k spojení vazby C—C za pomoci Grignardova činidla, byla provedena Bennettem a Turnerem v roce 1914. Společně zkoumali efekt chloridu chromitého CrCl_3 na Grignardovo činidlo při přípravě organokovového derivátu chromu. Tento derivát se jim bohužel nepovedlo izolovat, ale dokázali tímto způsobem, za katalytického množství CrCl_3 , připravit bifenyl (**Schéma 20**). O pár let později na tuto práci navázal Turner tentokrát s kolegou Krizevským a zaznamenali stejné chování při použití chloridu měďnatého CuCl_2 jako katalyzátoru.^{31, 32, 33}

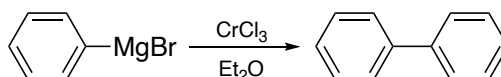


Schéma 20: Cross-couplingová reakce za použití organohorečnatých činidel

Přes úspěšnost těchto kopulačních reakcí, v této počáteční fázi výzkumu kovy katalyzovaných reakcí, stále existovala určitá omezení např. malá rozpustnost kovových činidel a nízká selektivita těchto reakcí. Tyto přeměny byly omezeny pouze na homocoupling a často vedly k nežádoucím vedlejším produktům.²²

2.1.3 Vytvoření vazby C—C pomocí cross-couplingových reakcí

Přestože dřívější studie potvrdily, že je možné provést mědi katalyzované C—O kopulační reakce fenolů s arylhalogenidy (viz Ulmannova reakce, kapitola 2.1.1.), vytvoření vazby C—C za pomoci kovových katalyzátorů zůstávalo neodhaleno. Během druhé světové války francouzský chemik Job odhalil účinek chloridu nikelnatého NiCl_2

na fenylmagnesiumbromid v přítomnosti ethylenu, oxidu uhelnatého, vodíku a dalších plynů. Tato práce se o rok později rozšířila do oblasti katalytických reakcí, kde se Job snažil upozornit vědeckou komunitu na důležitost těchto zjištění. Jobova pozorování ale byla z velké části zapomenuta a nebyla citována dalšími výzkumníky.^{22, 34}

Podobný příběh se odehrál Meerweinovi a jeho výzkumné skupině v roce 1939, kdy zaznamenali efekt katalýzy měďnatými solemi při kopulaci diazoniových solí se substituovanými alkeny (**Schéma 21**). Tyto reakce byly sice omezeny pouze na kumariny a kyselinu skořicovou a opět byly opomíjeny tehdejší vědeckou komunitou. V pozdějších letech se staly důležitými zjištěními v oblasti cross-couplingové chemie.^{22, 35}

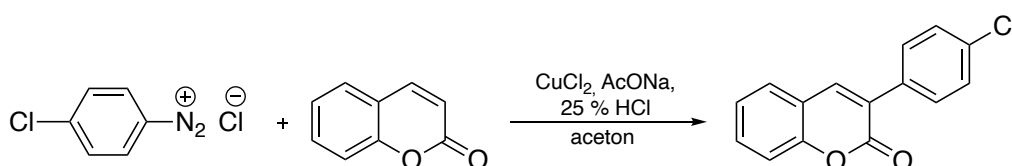


Schéma 21: Mědí katalyzovaná kopulace diazoniových solí

První systematický průzkum vytvoření $C(sp^2)-C(sp^2)$ vazby katalyzované přechodnými kovy se nachází v publikaci napsanou Kharaschem v roce 1941. Tato publikace pojednává o homocouplingu Grignardových činidel. V následujících studiích, během 40. let 20. století, byla tato práce rozšířena o cross-coupling vinylbromidu s organohorečnatými sloučeninami účinkem chloridu kobaltnatého (**Schéma 22**). Tyto příspěvky představují nejranější zprávy o kopulačních produktech. Tato reakce byla definována jako „použití kovů ke spojení dvou různých vazebných partnerů“ a na rozdíl od Jobovy studie časem ovlivnily chemickou komunitu.^{22, 36, 37, 38}

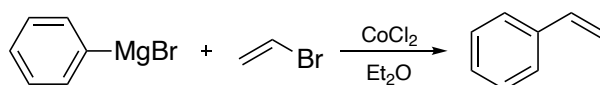


Schéma 22: Cross-couplingová reakce vinylbromidu s Grignardovými činidly

Teprve v 70. letech 20. století Kochi pokračoval ve zkoumání mechanismu těchto procesů a také v dalších pokusech katalýzy za použití stříbra (Ag), mědi (Cu) a železa (Fe) za podobných podmínek, které byly použity v předchozích studiích, zejména v reakcích s organohorečnatými činidly a vinylbromidem. Jeho pečlivá práce měla následně velký význam pro současné chápání mechanismu těchto reakcí.^{22, 39}

I přestože byly tyto rané objevy Meerweina a Kharasche omezené co se týče rozsahu substrátu a kompatibility funkčních skupin, prokázaly základní předpoklad a to,

že přechodné kovy by mohly být použity v katalytickém množství k vytvoření vazeb uhlík—uhlík. Bohužel vlivem uvedených omezení neměly tyto reakce široké uplatnění v chemické syntéze. Největším problémem byly reakce katalyzované kobaltem a niklem, kdy poměr produktu homocouplingu k produktu cross-couplingu byl velmi substrátově specifický a byly získávány nekontrolovatelné a různorodé výtěžky.²²

2.1.4 První selektivní cross-couplingové reakce

V roce 1957 publikovali Cadiot a Chodkiewicz první selektivní mědi katalyzovanou kopulaci alkynů s bromalkyny, která probíhala za mírných podmínek (**Schéma 23**).^{22, 40}

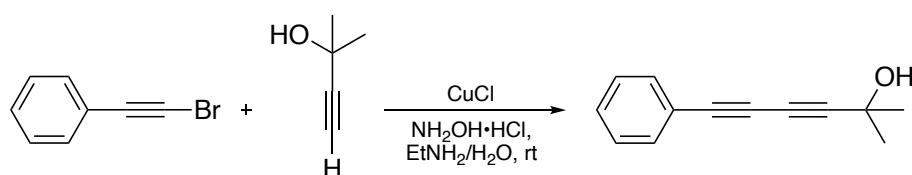


Schéma 23: Cross-couplingová reakce za podmínek Cadiota-Chodkiewiczze

O 6 let později Castro a Stephens provedli kopulaci zahrnující aryl- nebo vinylhalogenidy s alkyny derivatizovanými na soli mědi. Castro a Stephens také zjistili, že pokud aryljodid nesl nukleofilní heteroatom v *ortho* poloze, acetylenový meziprodukt podstoupil cyklizaci za vzniku indolových nebo benzofuranových produktů. Castro-Stephensova metoda vyžadovala zvýšené teploty a používala špatně rozpustný fenylacetylid měďný (**Schéma 24**). Tyto problémy s rozpustností vedoucí k nereprodukovatelným výtěžkům patří mezi nevýhody těchto reakcí.^{22, 41}

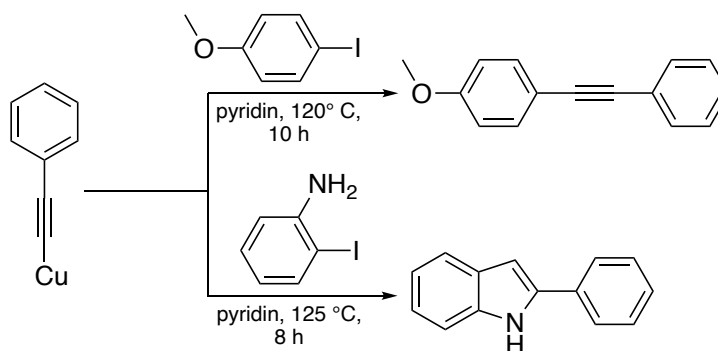


Schéma 24: Cross-couplingová reakce za podmínek Castra-Stephense

Tyto typy reakcí patří mezi první příklady vzniku vazby C(sp)—C(sp) (Cadiot-Chodkiewicz) nebo vazby C(sp)—C(sp²) (Castro-Stephens).

Navíc v této době došlo k vytvoření standardních podmínek pro kopulační procesy. První podmínkou byl vazebný partner, který musel být v podobě organohalogenidu (obvykle

aryl nebo alkynyl). Druhou podmínkou byla přítomnost důležitého organokovového partnera, buď připraveného samostatně (Kharaschova reakce, kapitola 2.1.3) nebo *in situ* (Cadiot-Chodkiewiczova reakce), aby se zabránilo homokopulaci halogenidové složky. Poslední podmínkou byla přítomnost přechodného kovu, který pomáhá vytvořit vazbu C—C. Tyto složky se ukázaly jako klíčové při provádění cross-couplingových reakcí.²²

2.2 První vlna cross-couplingových reakcí

Průlomem v kopulačních reakcích bylo objevení a objasnění vlastností palladia. Tento kov byl objeven Wollastonem v roce 1802, ale zpočátku nebyly známy jeho vlastnosti a tento prvek zůstal po Wollastonově smrti pouze chemickou kuriozitou. Po druhé světové válce byla v Evropě velká poptávka po levných zdrojích plastů a také po prekurzorech důležitých chemikálií. Na základě tohoto úsilí chemikové ze společnosti Wacker Chemie, kterou vedl Walter Hafner, začali syntetizovat ethylenoxid z ethylenu. Při vystavení proudu ethylenu a kyslíku na ložisko palladia na dřevěném uhlí však vznikl štiplavý zápach, který naznačoval produkci acetaldehydu (**Schéma 25**). Tento proces je nyní známý jako Wackerův proces a prokázal důležitost palladia jako kovu pro syntézu organických sloučenin.²²

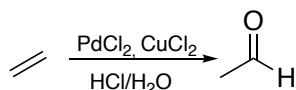


Schéma 25: Wackerův proces

2.2.1 Palladiové komplexy jako katalyzátory cross-couplingové reakce

Mezitím ve výzkumu kopulačních reakcí došlo k dalšímu zajímavému vývoji. Heck po dokončení studia přijal místo ve společnosti Hercules Powder Co, která se zabývala výrobou polyethylenu a polypropylenu. V laboratoři se zabýval nestabilními a na vzduch citlivými organokovovými sloučeninami a tato práce ho donutila nastudovat si chemii přechodných kovů. Nejprve se Heck zabýval karbonylovými komplexy kobaltu, ale pro tyto komplexy nebylo nalezeno mnoho využití a jeho pozornost se obrátila jiným směrem. Zaujala ho myšlenka jeho kolegy Henryho, který studoval mechanismus Wackerova procesu a zjistil, že u jedním z kroků mechanismu reakce je rozklad palladiového meziprojektu, ke kterému dochází díky eliminaci β-vodíku. Heck díky tomu začal přemýšlet o tom, že možná vazba mezi přechodným kovem a uhlíkem není tak slabá (v této době totiž panovalo přesvědčení, že tyto vazby jsou poměrně slabé a snadno se homolyticky štěpí), ale

že k rozkladu dochází přednostně jinými mechanismy například právě eliminací β -vodíku. Jako ověřovací experiment, který Heck zkusil, bylo přidání octanu fenylrtuťnatého do roztoku tetrachlorpalladnanu v acetonitrilu při 0 °C v atmosféře ethylenu (**Schéma 26**). V této reakci vzniká organopalladnatý komplex bez β -vodíku, který následně reaguje s ethylenem. Tímto byla vyvinuta nová metoda pro vznik vazby C—C za velmi mírných podmínek a zároveň potvrzena Heckova hypotéza.⁴²

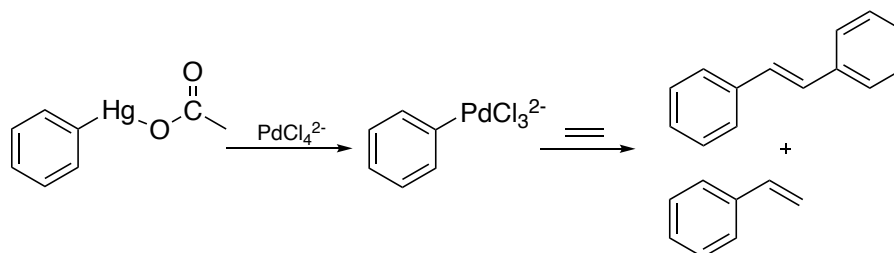


Schéma 26: Palladium jako katalyzátor cross-couplingových reakcí

Vzhledem k vysoké toxicitě organortuťnatých činidel byly požadovány další alternativní postupy. Nezávislé a téměř souběžné objevy Mizorokiho zahrnovaly kondenzační reakce aryl, benzyl a styrylhalogenidů s alkeny využívajících katalýzu palladiem. Tyto reakce se dnes nazývají Mizoroki-Heckovy reakce. Během následujících desetiletí velké množství výzkumných skupin prokázalo vysokou toleranci funkčních skupin a širokou použitelnost tohoto reakčního postupu.^{43,44}

2.2.2 Niklem katalyzované cross-couplingové reakce

Spolu s objevy Hecka a Mizorokiho se souběžně pracovalo na vylepšení Kharascheho reakce a zvýšení její selektivity pro spojení dvou arylových jader. Jedním z prvních výsledků byly niklem katalyzované kopulační reakce aryl- a alkenhalogenidů s Grignardovými činidly, které provedli nezávisle na sobě dva vědci, Corriu a Kumada (**Schéma 27**). Tato pozorování představovala průlom, jelikož řešila problém selektivity Kharascheho reakce, ve kterých převládali vedlejší produkty homodimerizace. Kumada zavedl použití fosfanových ligandů k ovlivnění reaktivity kovů, čímž zahájili budoucí trend cross-couplingových reakcí.^{22, 45, 46}

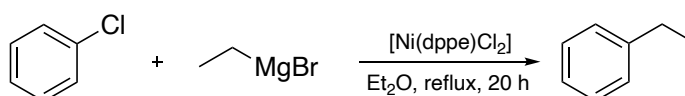


Schéma 27: Cross-couplingová reakce dle podmínek Corriu a Kumady

Až do poloviny 70. let se měď, nikl a palladium ukázaly jako nejúčinnější v cross-couplingové chemii. Měď dominovala v chemii acetylenů, nikl řešil problémy se selektivitou Grignardových činidel a palladium mělo neomezenou schopnost hydrogenovat dvojnou vazbu a často vykazovalo v kopulačních reakcích vyšší selektivitu než zbylé dva kovy.

Nicméně v roce 1975 byla chemikem Sonogashirou popsána palladiem katalyzovaná a mědi kokatalyzovaná vazba acetylenů s aryl- nebo vinylhalogenidy (**Schéma 28**).²²

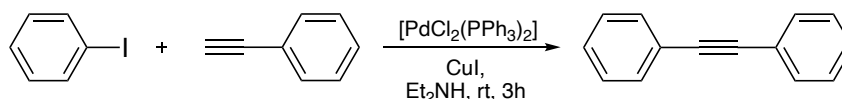


Schéma 28: Palladiem katalyzovaná Sonogashirova reakce

Sonogashirovy reakce využívaly oproti Castrově-Stephensenově reakci (viz kapitola 2.1.4.) pouze katalytická množství přechodných kovů a probíhaly při laboratorní teplotě. Mírné reakční podmínky a vysoká tolerance funkčních skupin řadí Sonogashirovu reakci mezi jednu z nejlepších strategií kopulačních reakcí.^{22, 47}

Na základě zveřejnění palladiové katalýzy Sonogashirovy reakce a jejich výhod byly přezkoumány niklem katalyzované reakce, a to za účelem rozšíření těchto reakcí. V roce 1975 Murahashi poprvé prokázal cross-coupling Grignardových činidel pomocí palladiové katalýzy (**Schéma 29**).²²

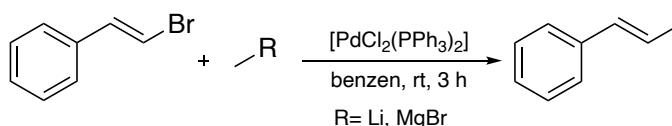


Schéma 29: Cross-coupling Grignardových činidel pomocí palladia

Tyto reakce katalyzované palladiem prokázaly pozoruhodná zlepšení oproti katalýze niklem. Palladiem katalyzované reakce prokázaly větší toleranci při výběru organokovového vazebného partnera a větší různorodosti reaktantů. Toto platilo pouze pro reaktivnější arylbromidy a aryljodidy, zatímco arylchloridy se ukázaly být inertní. Nikl tedy zůstal jako jediný, který byl schopen ovlivnit vazbu širšího spektra halogenidových sloučenin.²²

2.3 Druhá vlna

V letech 1976-1995 se začaly prozkoumávat možnosti organokovových vazebných partnerů. Společným omezením jak organohorečnatých, tak organolitných vazebných metod

byla intolerance citlivých funkčních skupin k reaktivní povaze organokovových sloučenin. Výzkumníci se proto snažili najít nějaká méně reaktivní organokovová činidla.²²

2.3.1 Organohlinitá a organozinečnatá činidla

V roce 1976 Negishi popsal cross-couplingovou reakci organohlinitých činidel za katalýzy niklem a palladiem (**Schéma 30**). Pak současně s Jutandem uvedli použití zinečnatých činidel v cross-couplingových reakcích. Toto zjištění ukázalo, že existují další kovy, které se mohou účastnit navrhovaného transmetalacího kroku.^{48, 49, 50}

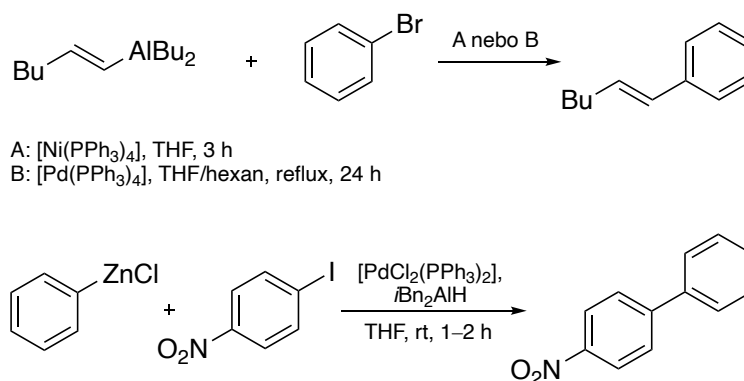
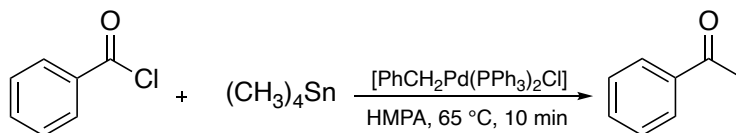


Schéma 30: Negishiho cross-couplingová reakce

V důsledku toho Negishi a jeho spolupracovníci provedli systematické testování kovů, aby identifikovali další možná organokovová činidla použitelná jako vazebné partnery. Díky tomu byla úspěšně provedena kondenzace aryljodidů s organokovovými sloučeninami acetylenů na bázi zinku, boru a cínu, což vedlo ke vzniku alkynových produktů.²²

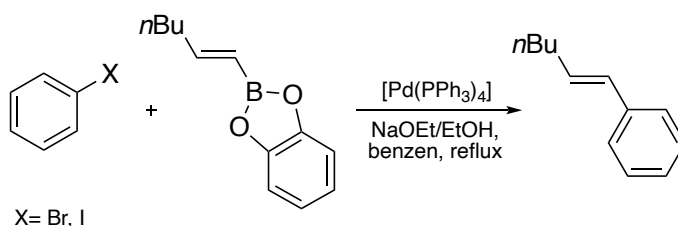
2.3.2 Organokovová činidla s cínem

První reakce za použití organostannanů provedlo více výzkumných skupin, například Eaborn provedl první palladiem katalyzovaný cross-coupling aryljodidů s distannany. Tyto reakce vedly výzkumnou skupinu Stilleho a Milsteina k syntéze ketonů pomocí couplingu arylchloridů s organostannany (**Schéma 31**). V průběhu dalších let tutéž reakci Stille vylepšoval a vyvinul ji do vysoce univerzální metody, která vykazuje širokou kompatibilitu funkčních skupin, a dá se využít pro vytvoření nové vazby C—C. Hlavní nevýhodou této reakce je toxicita organických sloučenin s cínem, ale navzdory tomu je tato reakce stále velmi využívána.^{22, 51}

**Schéma 31:** Stileho reakce

2.3.3 Organoborany

Suzuki se zaměřil na reakce sloučenin boru. Na základě tohoto výzkumu se mu povedlo provést palladiem katalyzovanou cross-couplingovou reakci 1-alkenylboranů s arylhalogenidy (**Schéma 32**).⁵²

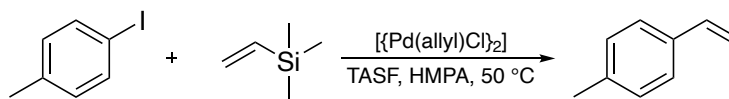
**Schéma 32:** Reakce Suzukiho-Miyaury

Již dříve bylo známo, že kyselina boritá je vhodným cross-couplingovým činidlem a Suzuki byl první, kdo jako první reakci katalyzovanou borem provedl. Tato reakce má oproti ostatním reakcím vytvářejícím vazbu C—C mnoho výhod, které vytváří vazby. C—C: jednoduchost, výchozí organoborany jsou stabilní na vzduchu, reakce probíhají za mírných podmínek, vedlejší produkty nejsou toxické a jsou snadno odstranitelné.^{22, 51}

Důležitým prvkem Suzukiho-Miyaurovy reakce je výběr báze. Příkladem je Kishiho syntéza palytoxinu, kde použil jako bázi hydroxid thallný. Díky této bázi reakce probíhala s vysokými výtěžky a všechny reaktanty byly dostatečně rozpuštěné a doreagované. Další báze byly použity např. oxid stříbrný a hydroxid draselný, které ale prodloužily čas reakce a také reakce probíhaly za tvrdších podmínek.^{22, 53}

2.3.4 Organosilany

Na základě dřívějších pokusů o cross-couplingové reakce za použití organosilanových činidel Hiyama a jeho kolegové popsali palladiem katalyzovaný coupling organosilanů s arylhalogenidy a trifláty, kde dochází k aktivaci přidáním zdroje fluoridu do reakční směsi (**Schéma 33**). Tyto fluoridové sloučeniny prokázaly svoji důležitost při aktivaci organosilanových činidel pro další transmetalaci krok a tvorbu silanových meziproductů.

**Schéma 33:** Hiyamova reakce

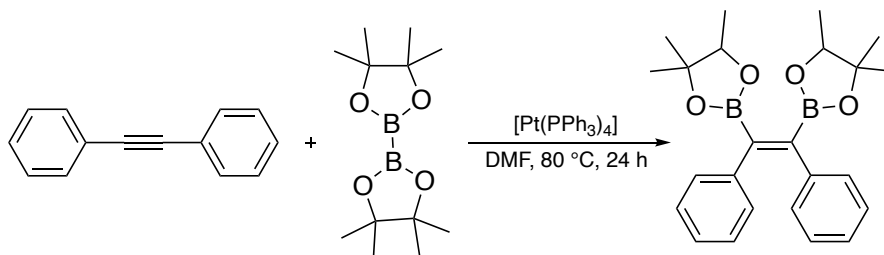
Hiyamaův coupling poskytl méně toxickou cestu pro vytvoření vazby C—C oproti organoboranům, organostannanům a organozinečnatýmčinitlům.

2.4 Cross-couplingové reakce pro tvorbu vazby C—heteroatom

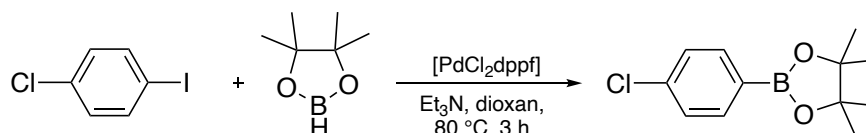
V 90. letech došlo k rozvoji nukleofilních činidel bez uhlíkového atomu, které se také využívají v cross-couplingových reakcích.

2.4.1 Vytvoření vazby uhlík-bor (C—B)

Mezi lety 1970–1990 nebylo známo mnoho sloučenin boru obsahujících vazbu B—C. V roce 1993 Miyaura a Suzuki provedli adici esteru boru na trojnou vazbu (**Schéma 34**).⁵⁶

**Schéma 34:** Adice boru na trojnou vazbu

Masuda a jeho výzkumný tým učinili zásadní modifikaci tohoto postupu použitím triethylaminu jako báze, kdy docházelo ke zvýšení výtěžku požadovaného produktu a snížila se tvorba vedlejšího produktu (Ar—H) **Schéma 35**).^{22, 57}

**Schéma 35:** Optimalizace přípravy organických sloučenin boru

2.4.2 Vytvoření vazby uhlík-dusík (C—N)

V roce 1983 Migita a kolegové představili první palladiem katalyzovanou reakci pro vytvoření vazby C—N (**Schéma 36**). Tato metoda vyžadovala stechiometrické množství tributylstannanaminu, který je citlivý na teplo a vlhkost.^{22, 58}

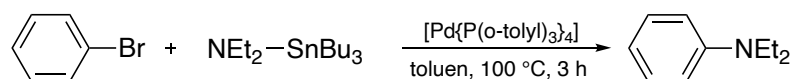


Schéma 36: Migitaova reakce pro vytvoření vazby uhlík—dusík

Prvním náznakem, že by volný amin mohl být vhodným vazebným partnerem byl publikován Yagupol'skiim v roce 1986. Tato práce ale zůstala z velké části neznámá a postrádala kontrolní experimenty, které by vyloučili alternativní reakce. V roce 1995 Buchwald a Hartwig nezávisle na sobě ukázali, že volný amin v kombinaci se silnou bázi LiHMDS (bis(trimethylsilyl)amid lithný) nebo *tert*-butoxidem sodným, umožňuje C—N cross-couplingové reakce (**Schéma 37**).^{22, 59, 60}

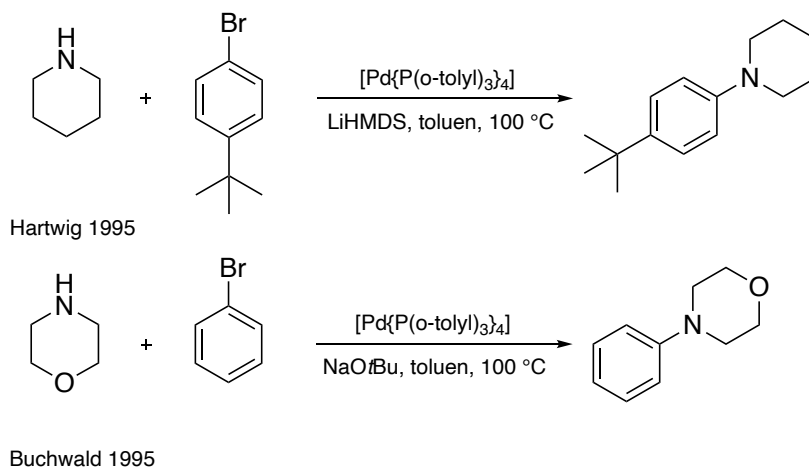


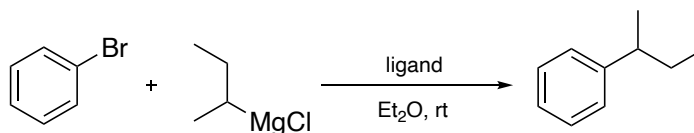
Schéma 37: První pokusy o vytvoření vazby C—N

Podmínky pro tuto reakci byly rychle optimalizovány a se poté zařadili do rutinních postupů v syntetické chemii. V menší míře se také využívají reakce tvořící vazby C—S a C—P.²²

2.5 Třetí vlna

Poslední vlna cross-couplingových reakcí zahrnovala jejich zkoumání s cílem zvýšit kompatibilitu funkčních skupin a rozšířit okruh použitých substrátů. Tyto modifikace mají význam pro syntézu biologicky důležitých molekul. Během prvních let vývoje cross-couplingu byl voleným ligandem jednoduše dostupný trifenylofosfan (PPh_3). Vývoj těchto cross-couplingových reakcí byl ovlivněn změnou organokovových činidel a reakčních podmínek, přičemž povaha použitých ligandů se stala zásadní proměnnou, na kterou se zaměřil další výzkum. Například bidentátní ligandy urychlují redukčně–eliminační krok v katalytickém cyklu cross-couplingových reakcí, čímž dochází ke zvýšení celkové rychlosti reakce. Zvýšení rychlosti reakce také znamená menší množství vedlejšího

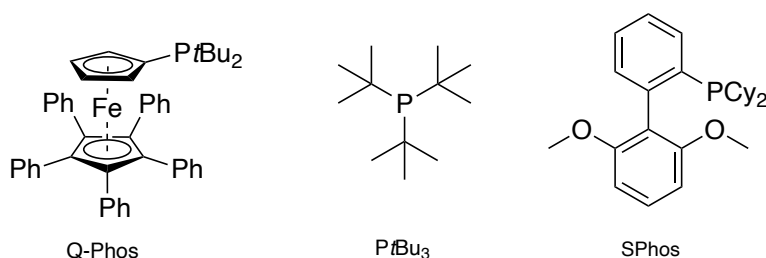
eliminačního produktu. Jedním z těchto ligandů je dppf (1,1'-bis(difenylofosfino)ferrocen), který se využívá v kopulační reakci Grignardových činidel s organickými halogenidy (Schéma 38).^{22, 61}



Ligand	Čas [h]	Výtěžek [%]
$[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$	24	5
$[\text{PdCl}_2(\text{dppf})]$	1	80

Schéma 38: Vliv ligandu na výtěžek reakce

Ve 20. století byla zaznamenána další důležitá zjištění, například vliv sterických vlastností ligandů a vliv elektronové povahy ligandů. Bylo zjištěno, že významná katalytická aktivita se objevuje pouze u fosfanů, které jsou silně zásadité ($\text{pK}_a > 6,5$). Další důležitou vlastností se ukázala být velikost ligandu. Tolmanův úhel (udává, jak objemnost ligandu může ovlivňovat jeho reaktivitu, tak aby byl ligand dostatečně reaktivní) tento úhel musel překročit 160° . Proto například tris(*o*-tolyl)fosfan zvyšuje aktivitu palladia díky své větší objemnosti ve srovnání s PPh_3 . Tato zjištění inspirovala k vývoji dalších specializovaných ligandů, pár příkladů je uvedeno na Obrázku 9.²²



Obrázek 9: Ligandy používané v cross-couplingové chemii

Výzkum se neomezoval jen na akademickou sféru. V průmyslu se stalo klíčovým kritériem snížení nákladů a zvýšení efektivity katalytických procesů. Z tohoto důvodu se začaly vyvíjet předem připravené palladiové komplexy, které byly méně citlivé na vzduch a vhodné pro velkovýrobu, což vedlo k širšímu využití cross-couplingových reakcí v syntéze farmaceutik a dalších chemikálií. Vývoj těchto ligandů vedl k objevům, které umožnily reakce málo reaktivních substrátů. Nové ligandy, jako jsou diadamantylové fosfany, biarylové fosfany a karbenové komplexy, přinesly vysokou aktivitu a selektivitu, což výrazně posunulo tento obor kupředu.^{22, 62, 63}

II EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

3 PŘÍSTROJE A VYBAVENÍ

Pro monitoring reakčních směsí byla použita analýza pomocí plynové chromatografie s hmotnostním detektorem (GC-MS) Shimadzu QP2010 s kolonou Supelco ($30\text{ m} \times 0,32\text{ mm} \times 0,25\text{ }\mu\text{l}$). Teplota nástřiku byla vždy $250\text{ }^{\circ}\text{C}$, nosným plynem bylo helium a iontový zdroj měl parametry: $200\text{ }^{\circ}\text{C}$, 70 eV . Ve výpisu spekter jsou uváděny hodnoty iontů s relativní intenzitou nad 10% , v závorkách je uvedena intenzita jednotlivých fragmentů.

Spektra z nukleární magnetické rezonance (NMR) byla naměřena na přístroji JEOL JNM-ECZ 400R/S3, který pracuje při frekvenci $399,78\text{ MHz}$ (^1H) a $100,53\text{ MHz}$ (^{13}C). Všechna měření byla prováděna za teploty 303 K . Chemické posuny jsou uváděny v jednotkách ppm a interakční konstanty v Hz. Interními standardy byla deuterovaná rozpouštědla ^{13}C : $\delta(\text{DMSO-}d_6) = 39,59\text{ ppm}$, $\delta(\text{CDCl}_3) = 77,0\text{ ppm}$, $\delta(\text{CD}_3\text{OD}) = 49,0\text{ ppm}$. ^1H : $\delta(\text{DMSO-}d_5) = 2,50\text{ ppm}$, $\delta(\text{D}_2\text{O}) = 4,75\text{ ppm}$, $\delta(\text{CDCl}_3) = 7,26\text{ ppm}$, $\delta(\text{CD}_3\text{OD}) = 3,31\text{ ppm}$. Deuterovaná rozpouštědla byla bez úprav a získána z komerčních zdrojů. Multiplicita byla ve vodíkových spektrech byla vyjádřena zkratkami: s (singlet), d (doublet).

Spektra získána z infračervené spektroskopie byla prováděna na přístroji Spektrometr FTIR ALPHA-T (Bruker) za použití ATR nástavce. Pro následnou interpretaci byly použity tyto zkratky: s (silný), m (střední), w (slabý), b (široký).

Analýzy na izotermálním titračním mikrokalořimetru (VP-ITC) od společnosti MicroCal byly prováděny při $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ (303 K). Roztok ligandu o koncentraci $1,7\text{ mM}$ pro CDs nebo koncentraci $0,5$ pro CBs byl po $10\text{ }\mu\text{L}$ přidáván do měřicí cely o objemu $1,4438\text{ mL}$, ve které byl roztok makrocyclu v o koncentraci 10krát nižší jako ligand. Analýzy byly vyhodnoceny pomocí programu Origin. Integrací uvolněného tepla v jednotlivých přídavech byla získána křivka, kterou byl proložen matematický model „One set of Sites“ a byl tak získán stechiometrický poměr (n) ligandu ku makrocyclu, vazebná konstanta (K) a enthalpie (ΔH). Entropie (ΔS) byla dopočítávána matematickým modelem z hodnoty vazebné konstanty. Všechny analýzy byly prováděny (mimo titrace s CB[6]) byly prováděny ve vodných roztocích, které byly před každou analýzou odplyněny pomocí přístroje ThermoVac od společnosti MicroCal. Stanovení pro CB[6] bylo na ITC provedeno v 50 mM roztoku NaCl.

Experimenty prováděné na ESI-MS byly provedeny za použití elektrosprejové ionizace s hmotnostním spektrometrem a iontovou pastí amaZon X (Bruker Daltonics). Všechna

měření byla prováděna v pozitivním skenovacím modu. Vzorky byly do iontového zdroje přiváděny v podobě roztoku kovovou kapilárou při konstantním průtoku $3 \mu\text{l} \cdot \text{min}^{-1}$. Samotná měření ligandu a komplexu probíhaly za těchto podmínek: a) ligand: koncentrace $0,5 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-3}$, rozpouštědlo MeOH/H₂O (1/1), napětí na kapiláře 4,2 kV, napětí na konci kapiláry 140 V, teplota sušícího plynu 220 °C, průtok sušícího plynu $6 \text{ dm}^3 \cdot \text{min}^{-1}$, tlak rozprašovacího plynu 55,16 kPa; b) komplexy hostitel-host: koncentrace 12,5 μM , rozpouštědlo MeOH/H₂O (3/1), napětí na kapiláře 4,2 kV, napětí na konci kapiláry 140 V, teplota sušícího plynu 300 °C, průtok sušícího plynu $6 \text{ dm}^3 \cdot \text{min}^{-1}$, tlak rozprašovacího plynu 206,84 kPa. Spektra druhého řádu byla provedena, po izolaci vybraného iontu, pomocí tandemové hmotnostní spektrometrie za použití kolizně indukované disociace (CID).

Body tání byly změřeny na Koflerově bloku a nebyly korigovány. Pro sledování průběhu reakcí byly použita tenkovrstvá chromatografie (TLC) s deskami typu Alugram Sil G/UV₂₅₄ firmy Macherey-Nagel. Stacionární fázi pro sloupcovou chromatografii byl silikagel zakoupený u Macherey-Nagel. Mobilní fázi pro sloupcovou a tenkovrstvou chromatografii byla směs petrolether/ethylacetát (1:1).

Použitá rozpouštědla a chemikálie byly získány z komerčních zdrojů a používána bez dalších přísad.

4 ÚVOD DO EXPERIMENTÁLNÍ ČÁSTI

Cílem této diplomové práce byla syntéza sloučeniny s adamantylacetylenovým strukturním motivem kovalentně vázaným na dusíkový atom imidazolu. Tato sloučenina by měla sloužit jako supramolekulární ligand, kdy adamantanová část je poutaná do kavity makrocyklu a kationtová část na atomu dusíku interaguje se záporně nabitými portály makrocyklu. Tento ligand představuje potenciálního hosta pro makrocyclické sloučeniny, jako jsou cucurbit[*n*]urily (CB[*n*]) a cyklodextriny (CD).

4.1 Předchozí práce

Syntéza žádané sloučeniny vychází z bromderivátu adamantylacetylenu a tato látka byla připravena dle již dříve známého postupu, který je uveden ve **Schématu 39**.⁶⁴ Jako výchozí látka byla použita adamantankarboxylová kyselina, která byla převedena nukleofilní substitucí pomocí thionylchloridu na adamantan-1-karbonylchlorid. V dalším kroku byl připraven pomocí methylmagnesiumjodidu adamantan-1-yl(methyl)keton, který poté reagoval s thionylchloridem za vzniku 1-(1-chlorethenyl)adamantanu, ze kterého byl eliminací za použití *tert*-butoxidu draselného připraven 1-adamantylacetylen. Bromace 1-adamantylacetylenu byla provedena s využitím *N*-bromsukcinimidu (NBS) jako zdroje bromu, čímž vznikl cílový bromderivát 1-adamantylacetylenu.

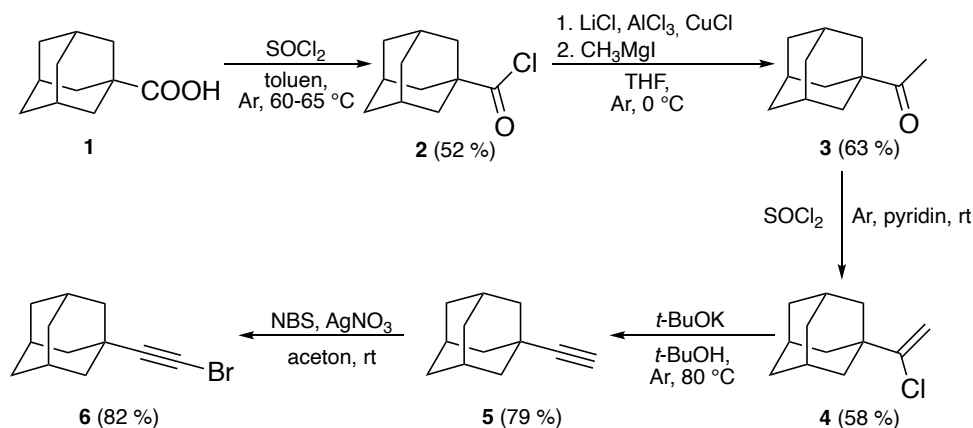


Schéma 39: Předchozí práce

Popsaná syntéza byla v rámci této práce zopakována pro získání dostatečného množství sloučeniny **6**, která dále sloužila jako výchozí látka pro následující reakce. Výtěžky jednotlivých reakcí jsou uvedeny ve **Schématu 39**. Struktury jednotlivých meziproduktů byly potvrzeny pomocí nukleární magnetické rezonance.

4.2 Současná práce

Po přípravě dostatečného množství 1-(bromethynyl)adamantanu (**6**) bylo stěžejní částí této práce bylo studium cross-couplingových reakcí uvedeného bromderivátu 1-adamantylacetylenu s imidazolem (**Schéma 40**). Pro přípravu stěžejní sloučeniny **7** 1-(2-adamantylethynyl)-*1H*-imidazolu (Ad-im) byly navrženy dvě syntetické strategie na základě literární rešerše. První syntetická strategie využívá mědi katalyzovanou cross-couplingovou reakci za použití katalytického množství jodidu měďného (CuI), druhá strategie využívá jako zdroj mědi oxid měďnatý (CuO), který katalyzuje průběh cross-couplingu.^{65, 66} K získání supramolekulárního ligandu **8** byla navržena kvarternizace za použití methylačního činidla. Vzhledem k nízké stabilitě výsledné sloučeniny **8** se doporučuje použití specifických a mírných reakčních podmínek, jako je např. laboratorní teplota a práce pod inertní atmosférou.

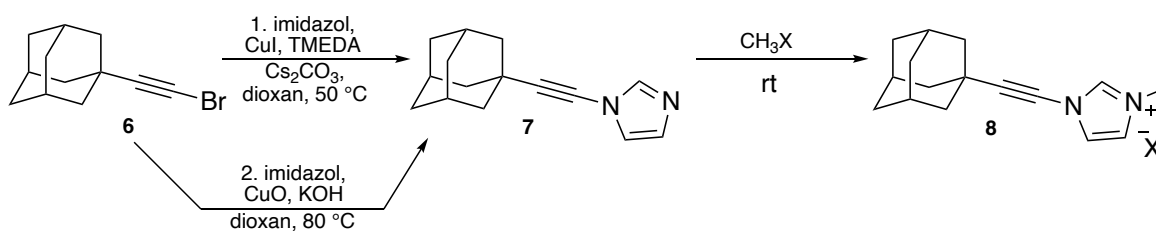


Schéma 40: Navržena syntetická strategie

5 SYNTÉZY DERIVÁTŮ ADAMANTYLACETYLENU S IMIDAZOLEM

Jako první byl proveden cross-coupling 1-(bromethylnl)adamantanu s imidazolem katalyzovaný CuI, který poskytl žádaný produkt (7) a vedlejší produkt, respektive meziprodukt, této reakce (9). Poté byla provedena kvarternizace sloučeniny 7 za pomoci methylačního činidla za vzniku cílového lineárního ligandu 8. Druhá syntetická strategie byla modifikace stávajícího couplingu přidáním crown-etheru a tímto postupem byl získán jeden z izomerů sloučeniny 9. Reakce byly nejprve navrženy pro konvenční metodu ohřevu, následně byly také podrobeny ohřevu pomocí mikrovlnného reaktoru. Výhodou mikrovlnného reaktoru je, že reakce mohou probíhat za zvýšeného tlaku, což umožňuje zahřívání nad bodem varu rozpouštědla. Průběh reakcí byl monitorován pomocí GC-MS, GC-FID, TLC vrstev. Struktury připravených produktů byly potvrzeny pomocí NMR.

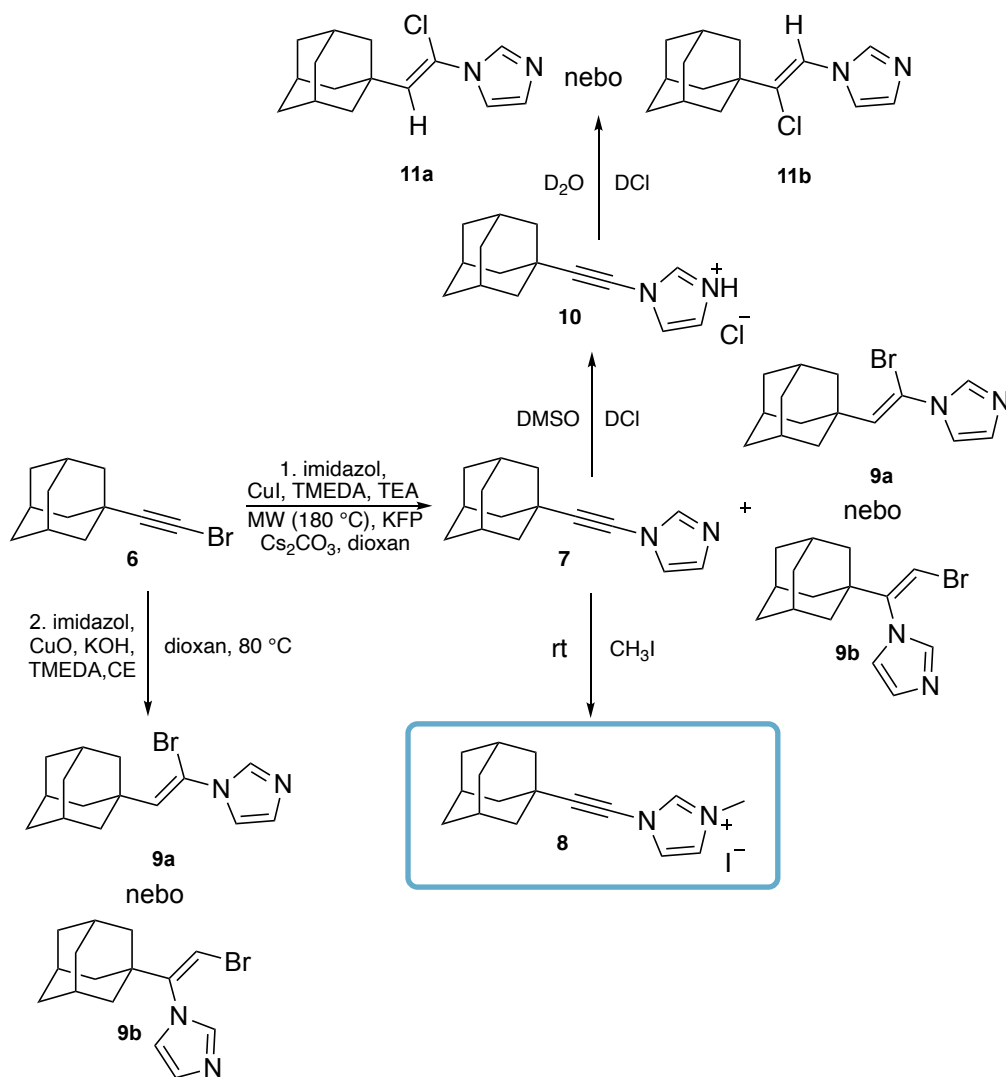


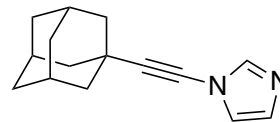
Schéma 41: Skutečná syntetická cesta

5.1 První syntetická strategie

Syntéza 1-(2-adamantylethynyl)-1H-imidazolu (7)

a) Konvenční metoda

Baňka s magnetickým míchadélkem byla 3× vyžehána za vakua. Do této baňky byl přidán 1-(bromethynyl)adamantan 0,2 g (0,82 mmol), který byl následně rozpuštěn v bezvodém dioxanu (1 cm³). Poté byl do baňky přidán imidazol 0,05 g (0,54 mmol), CuI 0,006 g (0,024 mmol), Cs₂CO₃ 0,8 g (2,2 mmol) a tetramethylethylendiamin (TMEDA) 10 µl (0,06 mmol). Tato reakční směs byla zahřívána v olejové lázni při 80 °C po dobu 7 dní pod inertní atmosférou argonu. Vzhledem k tomu, že se po týdnu ve směsi stále netvořil produkt, byl přidán ještě stejný podíl imidazolu, TMEDA a CuI. Poté byla reakce opět zahřívána na 80 °C po dobu 2 týdnů, ale stále nedocházelo k tvorbě produktu ve směsi. Následně byla přidána další báze triethylamin TEA (8 cm³, 0,06 mmol) a po třech hodinách ohřívání byla reakční směs zchlazena a naředěna destilovanou vodou. Poté byla provedena extrakce hexanem (3 × 50 cm³), spojené organické podíly byly následně promyty nasyceným vodným roztokem NaCl (3 × 50 cm³). Organická fáze byla vysušena přes noc pomocí Na₂SO₄ a další den odpařena na rotační olejové odparce (RVO). Směs těchto látek měla pouze 40 mg, a proto byla přečištěna na koloně společně se směsí z mikrovlnného reaktoru (b).



b) Mikrovlnami asistovaná syntéza (MW)

V kyvetě do mikrovlnného reaktoru s magnetickým míchadélkem bylo rozpuštěno 0,5 g (2,1 mmol) (bromethynyl)adamantanu v předestilovaném dioxanu (6 cm³). Do této směsi bylo následně přidáno 0,1 g (1,75 mmol) imidazolu, 0,02 g (0,09 mmol) CuI, 0,7 g (2,1 mmol) Cs₂CO₃, 156 µl (0,175 mmol) polyethylenglykolu 200 (PEG 200), 30 µl (0,175 mmol) triethylaminu (TEA) a 30 µl (0,175 mmol) TMEDA. Tato modrozelená reakční směs byla promíchána, zafoukána argonem a vložena do mikrovlnného reaktoru na 180 °C po dobu 4 hodin. Po této době byla reakční směs naředěna destilovanou vodou a extrahována hexanem (3 × 50 cm³), spojené organické podíly byly následně promyty nasyceným vodným roztokem NaCl (3 × 50 cm³). Během extrakce přešel zelený pevný podíl do organické fáze, pevný podíl byl po extrakci odfiltrován. Organická fáze byla přes noc vysušena pomocí Na₂SO₄ a další den odpařena na rotační vakuové odparce (RVO). Tento žlutooranžový olej byl následně přečištěn pomocí sloupcové chromatografie za použití mobilní fáze ethylacetát/petrolether (1/1).

1-(2-Adamantylethynyl)-1*H*-imidazol (7) byl izolován v podobě žlutého oleje ve výtěžku 15 % (70,7 mg).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1,72 (s, 6H, Ad), δ 1,91 (d, *J* = 2,70 Hz, 6H, Ad), δ 1,99 (s, 3H, Ad), δ 6,99 (s, 1H, Im), δ 7,05 (s, 1H, Im), δ 7,65 (s, 1H, Im) ppm.

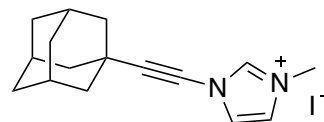
¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 27,9; 36,3; 42,2; 121,9; 12,7; 140,2 ppm.

IR (ATR): 2903(s), 2850(m), 2849(s), 1488(s), 1451(m), 1296(m), 1065(m), 1019(m), 978(m), 628(m) cm⁻¹.

GC-EI-MS (*R*_t = 6,9 min.): 53(18), 65(21), 79(40), 91(39), 103(12), 115(40), 133(45), 145(18), 157(20), 169(100), 183(35), 211(10), 226(M⁺, 75) *m/z*(%).

5.2 Kvarternizace 1-(2-adamantylethynyl)-1*H*-imidazolu

0,1336 g (0,6177 mmol) Adamantyl(ethynyl)-1*H*-imidazolu bylo rozpuštěno v predestilovaném acetonitrilu (3 ml). Do směsi byly přidány 3 ekv. (115 μl) methyljodidu (CH₃I) a směs byla zafoukána argonem. Reakční směs byla míchána za laboratorní teploty 32 hodin. I když byla v reakční směsi stále výchozí látka, byla reakce ukončena. Následně byl dusíkem vyfoukán acetonitril a produkt vysrážen pomocí hexanu. Tento roztok byl převeden do zkumavky a 4 × odstředěn hexanem pomocí centrifugy (20 000 RPM, 5 minut), kdy byl po každém cyklu odebrán supernatant a přidán nový podíl hexanu. Poté byl pevný podíl rozpuštěn v hexanu, převeden do baňky a odpařen na RVO. Výsledná pevná látka byla dosušena pod vakuem.



1-adamantylethynyl-3-methyl-1*H*-imidazolium jodid (8) byla izolována jako pevná látka ve výtěžku 52 % (78,1 mg). Izolovaná látka byla v pevném skupenství, avšak měla mazlavou a lepivou konzistenci a ulpívala na nástrojích. Vzhledem k těmto okolnostem a nestabilitě sloučeniny 8 nebylo možné změřit bod tání.

¹H NMR (400 MHz, D₂O): δ 1,81 (s, 6H, Ad), δ 2,04 (s, 6H, Ad), δ 2,06 (s, 3H, Ad), δ 4,02 (s, 3H, CH₃), δ 7,60 (d, *J* = 1,90 Hz, 1H, Im), δ 7,71 (d, *J* = 1,90 Hz, 1H, Im) ppm.

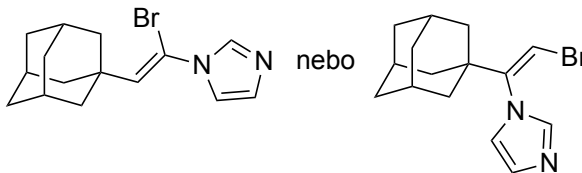
¹³C NMR (400 MHz, D₂O): δ 28,2; 35,9; 39,7; 39,8; 108,0; 150,0 ppm.

IR (ATR): 2902(s), 2849 (m), 1701(w), 1544(m), 1451(w), 1094(m), 740(w), 612(m), 487(w) cm⁻¹.

5.3 Druhá syntetická strategie

Syntéza 1-(adamantyl-bromethynyl)-imidazolu (9)

V baňce bylo rozpuštěno 100 mg (0,42 mmol) (bromethynyl)adamantan ve 2 cm³ bezvodého dioxanu. Do této směsi bylo přidáno 30 mg (0,42 mmol) imidazolu, 1 mg (0,008 mmol) CuO, 50 mg (0,84 mmol) KOH, 1,2 µl (0,008 mmol) TMEDA a 304 mg (0,84 mmol) dibenzo-18-crown-6-etheru. Tato reakční směs byla zahřívána 48 h na 80 °C. Poté byla reakční směs ochlazená a extrahována vodou a ethylacetátem (3 × 20 cm³). Přes noc byla organická fáze vysušena Na₂SO₄ a další den odpařena pomocí RVO. Směs produktů byla přečištěna pomocí sloupcové chromatografie, jako eluent byl použit ethylacetát/petrolether (1/1).



Byla získána sloučenina **9** v podobě bílého prášku o hmotnosti 20,4 mg ve výtěžku 16 %.

Bod tání: 108-110 °C

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1,62 (s, 3H, Ad), δ 1,71 (s, 12H, Ad), δ 6,45 (s, 1H, CH), δ 6,77 (s, 1H, Im), δ 7,15 (s, 1H, Im), δ 7,30 (s, 1H, Im) ppm.

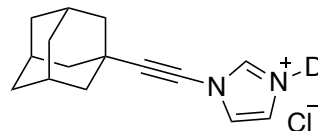
¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 28,1; 36,3; 40,1; 40,1; 107,3; 120,1; 128,8; 137,3; 150,5 ppm.

IČ (ATR): 3076(w), 2900(s), 2849(s), 1617(w), 1486(m), 1452(m), 1214(m), 1066(s), 810(s), 739(s), 669(s), 629(m) cm⁻¹.

GC-EI-MS: 53(18), 69(25), 79(60), 91(55), 105(24), 117(31), 131(20), 144(10), 200(100), 227(35), 279(⁷⁹Br, 30), 281(⁸¹Br, 27), 306(⁷⁹Br, M⁺, 23), 308(⁸¹Br, M+2, 23) m/z(%).

5.4 1-(2-Adamantylethynyl)-1*H*-imidazolium chlorid

Do NMR kyvety, obsahující sloučeninu **7** v DMSO-*d*₆, bylo napipetováno 10 µl deuterované kyseliny chlorovodíkové (DCl). Výsledná látka byla izolována v podobě hnědooranžového oleje. DMSO bylo od foukáno dusíkem a látka byla rozpuštěna v methanolu a převedena do baňky, methanol byl následně odpařen na RVO.



1-(2-Adamantylethynyl)-1*H*-imidazolium chlorid (**10**) byl izolován jako hnědooranžový olej (5 mg).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,68 (s, 6H, Ad), δ 1,92 (s, 6H, Ad), δ 1,96 (s, 3H, Ad), δ 7,78 (s, 1H, Im), δ 8,04 (s, 1H, Im), δ 9,62 (s, 1H, Im) ppm.

^{13}C NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 27,1; 28,9; 35,5; 41,5; 67,6; 80,2; 120,6; 124,9; 139,8 ppm.

III VÝSLEDKY A DISKUSE

6 PRVNÍ SYNTETICKÁ STRATEGIE

Reakci bromovaného adamantylacetylenů s imidazolem bylo možno realizovat několika způsoby. Jako první byl proveden cross-coupling konvenční metodou a kvůli zvýšení výtěžků byla tato syntéza zopakována pomocí mikrovlnného reaktoru, a to pomocí různých bází a katalyzátorů fázového přenosu. Těmito metodami se podařilo připravit nejen žádaný produkt (7) ale i pravděpodobně vedlejší produkt, resp. meziprodukt této cross-couplingové reakce (9).

a) Konvenční metoda

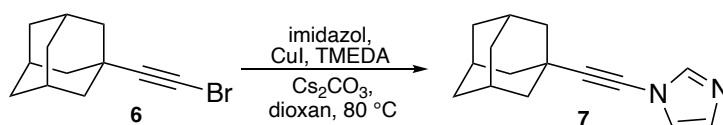
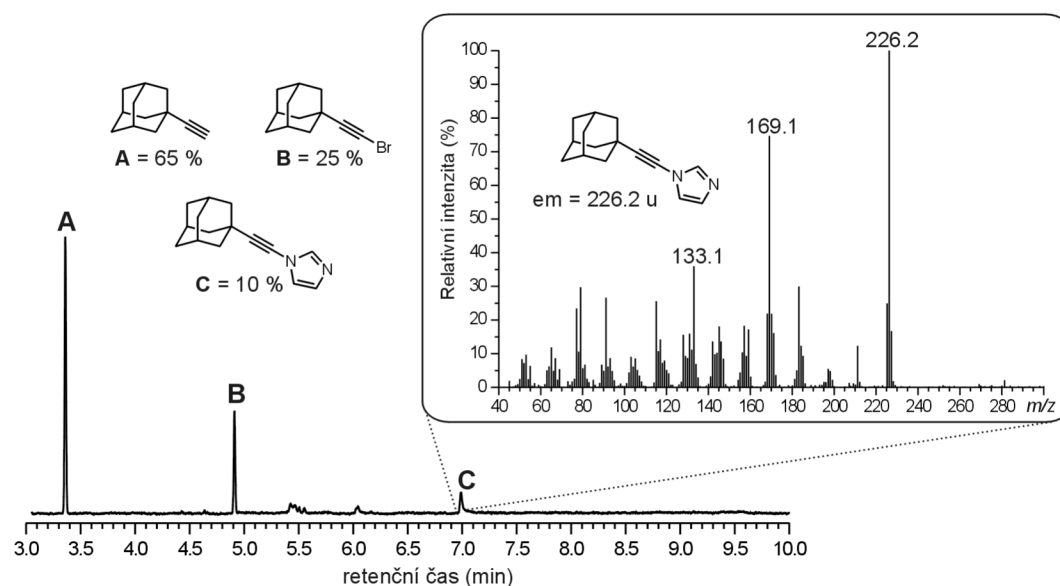


Schéma 42: První syntetická strategie provedena konvenční metodou

Stěžejní částí byla doposud nepopsaná a nepublikovaná syntéza 1-(2-adamantylethynyl)-1H-imidazolu (7). Nejprve byl vybrán postup na základě literatury⁶⁵, kdy byl k výchozí látce (6) přidán imidazol, měďná sůl, Cs₂CO₃ a jako báze byla zvolena TMEDA. Reakční směs byla nejprve míchána při 80 °C a průběh reakce byl sledován pomocí GC-MS. Ani během 7 dnů nebyl v reakční směsi detekován žádaný produkt, proto byl přidán ještě stejný podíl imidazolu, TMEDA a CuI. Jodid měďný byl před přidáním více rozdrcen, jelikož na povrchu krystalů CuI mohlo dojít k oxidaci Cu⁺ na Cu²⁺, která by mohla bránit průběhu reakce. V reakční směsi se zpočátku tvořila zelená sraženina, která se nerozpouštěla, ale v průběhu zahřívání a míchání, došlo ke rozmíchání sraženiny a směs se zbarvila do modra. Poté byla reakce opět zahřívána na 80 °C po dobu 2 týdnů, ale stále nedocházelo k tvorbě produktu ve směsi. K reakční směsi byla přidána ještě další báze a to triethylamin (TEA). Po tomto přídatku se začal tvořit produkt 7, ale jen v malém výtěžku 10 % (dle GC-MS). Bohužel se nepodařilo zvýšit množství produktu v reakční směsi zvýšením reakční teploty, ani přidáním dalšího ekvivalentu báze, a proto byla reakční směs zpracována. Na **Obrázku 10** je chromatogram zpracované reakční směsi, kdy v retenčním čase 3,3 min. je pík adamantylacetylenů (A), výchozí látka má pík s retenčním časem 4,9 min (B) a poslední pík s retenčním časem 6,9 min patří produktu (C). Na **Obrázku 10** je také hmotnostní spektrum produktu (7), kde je molekulový ion 226 *m/z*, který je zároveň i základním iontem.



Obrázek 10: Chromatogram reakční směsi a hmotnostní spektrum produktu (GC-MS)

Spojení bází TEA a TMEDA se zdá pro tento typ reakcí výhodné, jelikož mohou mít synergický efekt a zvyšovat účinnost reakce. TEA je báze komplexační, která přispívá k tvorbě kovového komplexu. TMEDA má ve své struktuře dva dusíkové atomy s volným elektronovým párem, které se mohou podílet na chelataci a vytvářet organokovové komplexy.

Dle odborné literatury, kde Laroche a jeho výzkumný tým při couplingových reakcích s bromalkyny používali různé zdroje mědi (CuI , CuSO_4 , CuCl , CuCN), zdroje měďných iontů nehrají vliv na výsledek reakce. Oxidační stav mědi na výtěžek této reakce neměl mít vliv.⁶⁵

b) Mikrovlnami asistovaná syntéza

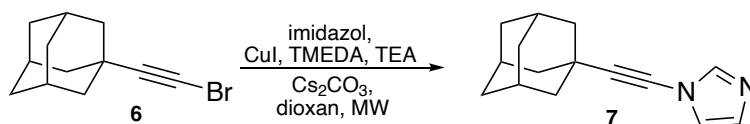
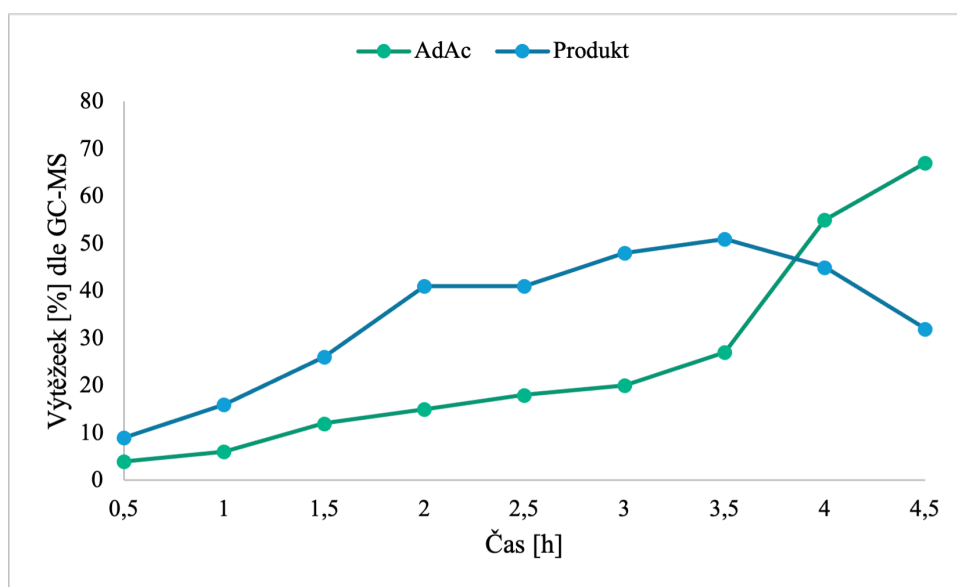


Schéma 43: První syntetická strategie za využití mikrovlnného reaktoru

Jelikož bylo konvenční metodou možné připravit alespoň malé množství produktu, byla tato reakce provedena pomocí mikrovlnného reaktoru. Složení reakční směsi bylo stejné jako u konvenční metody. Reakce byla monitorována pomocí GC-MS vždy po hodině reakce. Nejprve byl po každém hodinovém cyklu pozorováno přibývajícím množství produktu, avšak po 4 h reakce začalo jeho množství klesat a v reakční směsi docházelo k nárůstu koncentrace adamantylacetyleny (AdAc). Z tohoto pozorování lze usuzovat, že adamantylacetylen

vzniká právě eliminací cílového produktu. Proto byla tato reakce zopakována a vzorky k analýze byly odebírány každých 30 minut, aby bylo možné zjistit, kdy je obsah produktu v reakční směsi nejvyšší a kdy dochází k jeho redukci na adamantylacetylen. Na základě analýzy GC-MS bylo zjištěno, že nejvyšší množství produktu bylo ve směsi po 3,5 h (51 %) a poté se množství produktu snižovalo a současně přibývalo množství adamantylacetylenového vedlejšího produktu (**Obrázek 11**). V této reakční směsi vznikaly další dva vedlejší produkty.



Obrázek 11: Sledování nárustu produktu a AdAc v reakční směsi

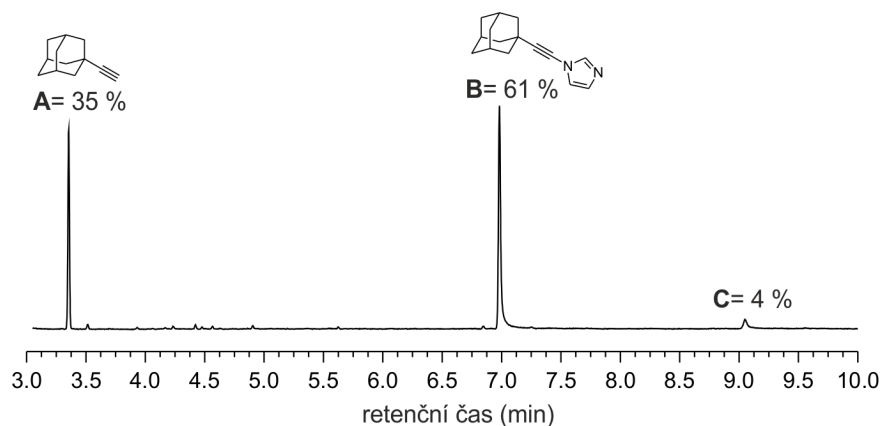
Následně byla provedena série reakcí (**Tabulka 1**) s bázemi, popř. bez bází a za použití katalyzátorů fázového přenosu (KFP), kterými byly PEG 200, dibenzo-18-crown-6-ether (CE) a β -cyklodextrin (β -CD). Tyto látky jsou schopné přenést reaktanty z vodné fáze do organické a naopak, a zvýšit tak jejich rozpustnost a homogenitu výsledné reakční směsi.⁶⁷ Tyto reakce byly provedeny s malými navážkami (50 mg) a sloužily pouze k analýze jednotlivých složek reakční směsi v daném čase. Výsledný produkt nebyl v těchto případech izolován a hodnoty v **Tabulce 1** pochází z průběžných analýz pomocí GC-MS. Reakce č. 6 a 7 provedené s β -CD poskytly velmi malé množství produktu **7**, naopak reakce s PEG 200 a CE vedly k výtěžkům produktu (**7**) v rozmezí 60–62 % (dle GC-MS). Jako nejefektivnější byla vyhodnocena reakce **3**, která probíhala za použití PEG 200 a obou bází, kdy během této reakce nevznikaly žádné vedlejší produkty a výtěžek dosáhl 61 % (dle GC-MS). Zároveň byla manipulace s reakční směsí, která obsahovala PEG 200, jednodušší, zatímco v přítomnosti CE byla reakční směs hustá a komplikovala průběh reakce.

Tabulka 1: Optimalizace reakčních podmínek

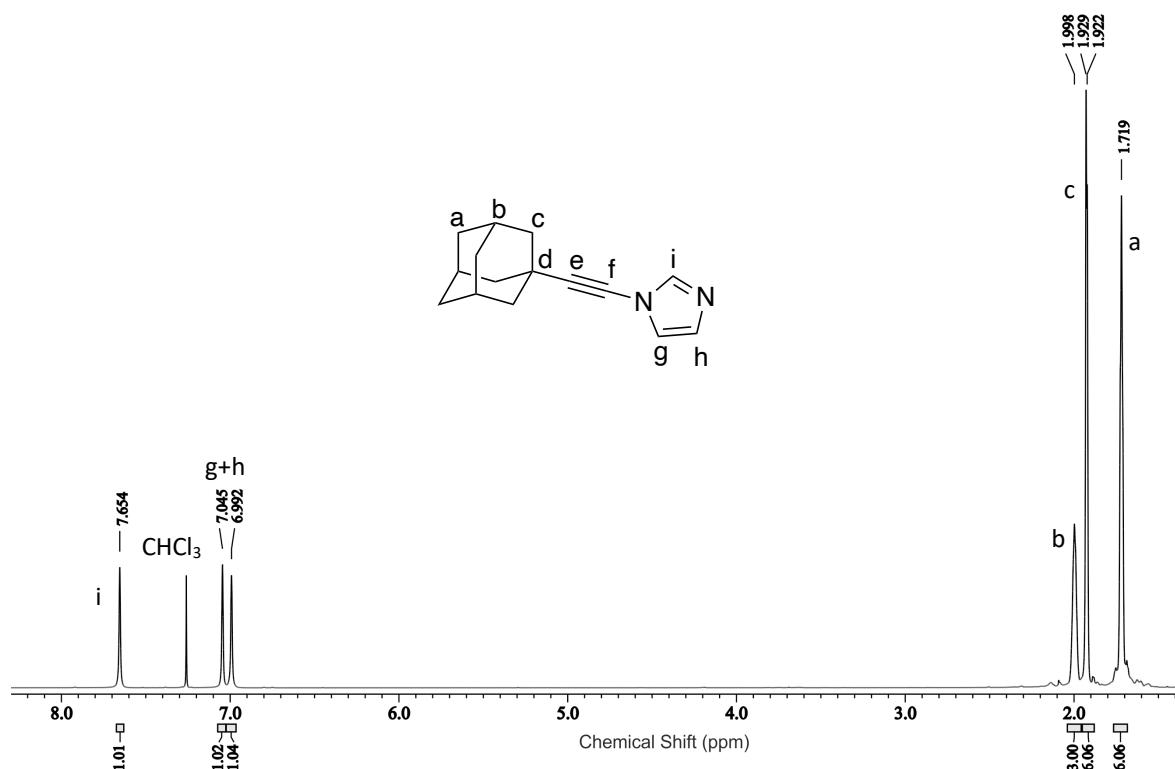
Reakce	Katalyzátor fázového přenosu (KFP)	Báze	Čas [h]	Výtěžek GC/MS [%]		Vedlejší produkty
				7	AdAc	
1	---	TMEDA, TEA	3,5	51	27	2
2	PEG 200	---	1,5	62	31	1
3	PEG 200	TMEDA, TEA	2	61	39	0
4	Dibenzo-18-crown-6-ether	---	2,5	61	14	1
5	Dibenzo-18-crown-6-ether	TMEDA, TEA	2,5	60	27	1
6	β -CD	---	3	17	33	Výchozí látka
7	β -CD	TMEDA, TEA	1,5	2	94	1

Podmínky MW: 275 W, 180 °C

Reakce číslo **3** byla zopakována za stejných podmínek s většími navážkami výchozí látky (0,5 g). Při vyšších navážkách bylo v mikrovlnném reaktoru nutné snížit výkon na 75-100 W, jelikož docházelo k přehřívání reakční směsi. Na **Obrázku 12** je chromatogram zpracované reakční směsi, která obsahuje 35 % adamantylacetylenu A, 61 % výsledného produktu B (**7**) a 4 % vedlejšího produktu C.

**Obrázek 12:** Chromatogram reakční směsi z mikrovlnného reaktoru (GC-MS)

Tato reakční směs byla přečištěna na sloupci silikagelu s mobilní fází petrolether/ethylacetát (1/1). Požadovaný produkt byl izolován a jeho struktura byla potvrzena pomocí ^1H NMR (**Obrázek 13**). Ve spektru můžeme pozorovat tři signály v alifatické oblasti patřící adamantanu s integrální intenzitou 6H, 6H, 3H. V aromatické oblasti jsou další tři singlety, které odpovídají 3 chemicky neekvivalentním vodíkovým atomům na imidazolu. Nejvíce odstíněný vodík H_i je navázán na uhlíku, který se nachází mezi dvěma atomy dusíku.



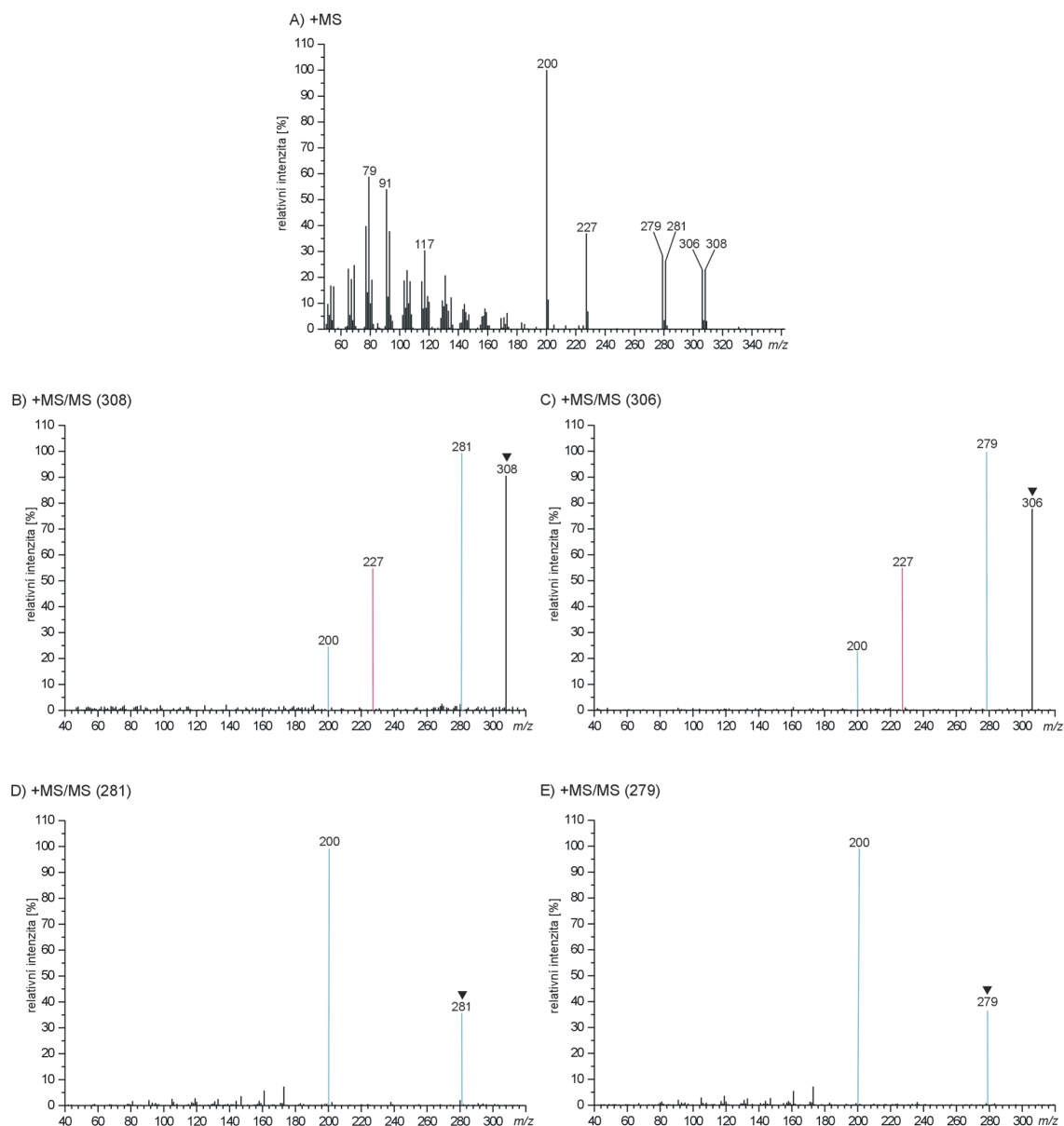
Obrázek 13: ^1H NMR spektrum sloučeniny **7** (CDCl_3 , 303 K)

Reakce byla provedena pětikrát, přičemž průměrný izolovaný výtěžek činil 17 % a nepovedlo se jej zvýšit. Jelikož jsou ale tyto sloučeniny velice citlivé a reaktivní, je tento výtěžek uspokojivý. K nižšímu výtěžku pravděpodobně dochází během izolace cílové látky. Nejprve byly jednotlivé frakce po sloupcové chromatografii spojovány dle TLC vrstev. Jelikož nebyly nalezeny vhodné vyvíjecí soustavy pro všechny složky reakční směsi a také TLC vrstvy nebyly zcela spolehlivé z hlediska koncentrace jednotlivých složek (méně koncentrované frakce nemusely být viditelné), při pozdějších opakovaných reakcích a po získání jednotlivých standardů látek, bylo přistoupeno k detekci pomocí plynové chromatografie s plamenově-ionizačním detektorem (GC-FID). Výtěžky jednotlivých reakcí po extrakci hexanem se pohybovaly v rozmezí 20-61 % (dle GC-MS), což naznačuje, že je reakce obtížně reprodukovatelná a její optimalizace se ukázala jako náročná. V rámci snahy o zvýšení výtěžku bylo použito čerstvě nadestilované rozpouštědlo a reakční směs byla před každým cyklem v mikrovlnném reaktoru důkladně zhomogenizována. Tyto úpravy neměly žádný vliv na množství výsledného produktu v reakční směsi.

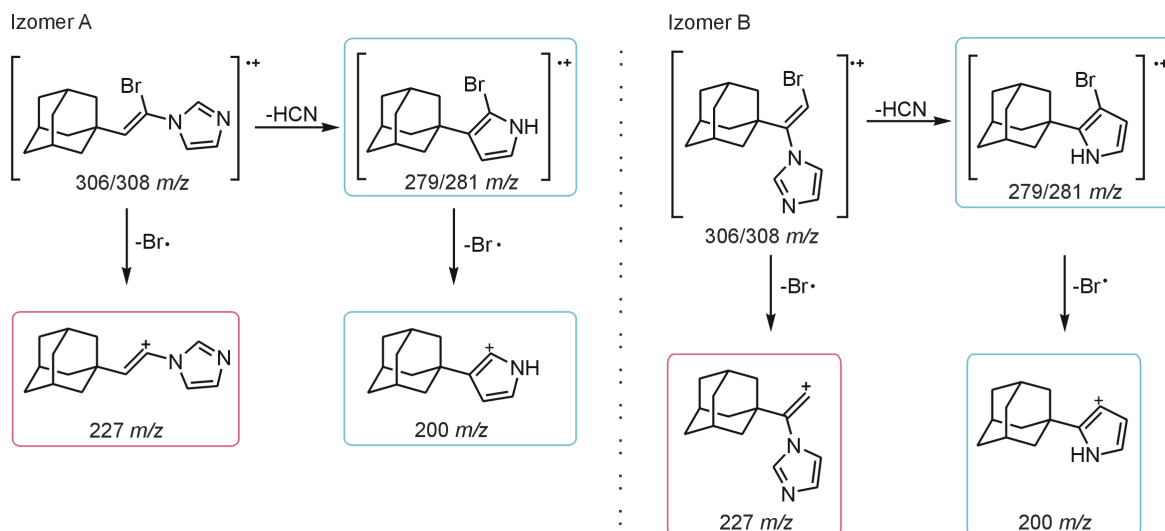
Izolace a analýza vedlejšího produktu reakce

Spolu s žádaným produktem vznikal MW asistovanou syntézou vedlejší produkt. Tento vedlejší produkt byl izolován z reakce označené **3**, která byla provedena ve větším množství a tento vedlejší produkt byl dále zkoumán. Vedlejší produkt v retenčním čase 9,02 min.

(**Obrázek 12**) byl podroben analýze MS/MS pomocí kolizní cely trojitého kvadrupólu. Ve spektru prvního řádu (**Obrázek 14, spektrum A**) můžeme pozorovat molekulový ion M^+ (306 m/z), který má ve své struktuře jeden brom. V přírodě existují dva izotopy bromu ^{79}Br (50,7 %) a ^{81}Br (49,3 %), proto se v hmotnostním spektru objevuje také ion $M+2$ (308 m/z) o stejné intenzitě. V tomto spektru je dále ion 279 m/z , který stále obsahuje atom bromu, což dokazuje přítomnost iontu 281 m/z . Dále jsou ve spektru ionty 227 m/z a 200 m/z , jejichž struktura (dle molekulového klastru) atom bromu neobsahuje. Ve spektru druhého řádu můžeme pozorovat fragmentaci molekulového iontu (**Obrázek 14, spektrum C**) a iontu $M+2$ (**Obrázek 14, spektrum B**). Dle této fragmentace lze usoudit, že ionty 279/281 m/z , 227 m/z a 200 m/z vznikají štěpením těchto dvou iontů. Ionty 279 m/z a 281 m/z byly opět vystaveny ionizační energii a štěpeny na fragment o hmotě 200 m/z (**Obrázek 14, spektrum D a E**). Z tohoto pozorování vyplývá, že vedlejší produkt 9 má dvě fragmentační cesty. První fragmentace (označena modře) probíhá z iontu 306 m/z na 279 m/z , kde dochází ke ztrátě 27 m/z (**Obrázek 14, spektrum C**). Vzhledem k tomu, že struktura vedlejšího produktu bude pravděpodobně obsahovat imidazolové jádro, nabízí se, že tento fragment odpovídá neutrální ztrátě HCN, typické pro fragmentaci imidazolového kruhu. Dalším fragmentem je ion o hmotě 200 m/z , který vzniká ztrátou 79 m/z , k té dochází odštěpením radikálu bromu. Stejná fragmentace probíhá z iontu $M+2$ (308 m/z). Druhá fragmentační cesta (označena růžovou barvou) začíná opět molekulovým iontem 306 m/z , který je fragmentován na ion 227 m/z , ten vzniká odtrhnutím bromového radikálu, a proto je výsledný ion v podobě karbokationtu. Ion $M+2$ (308 m/z) opět fragmentuje stejným způsobem.

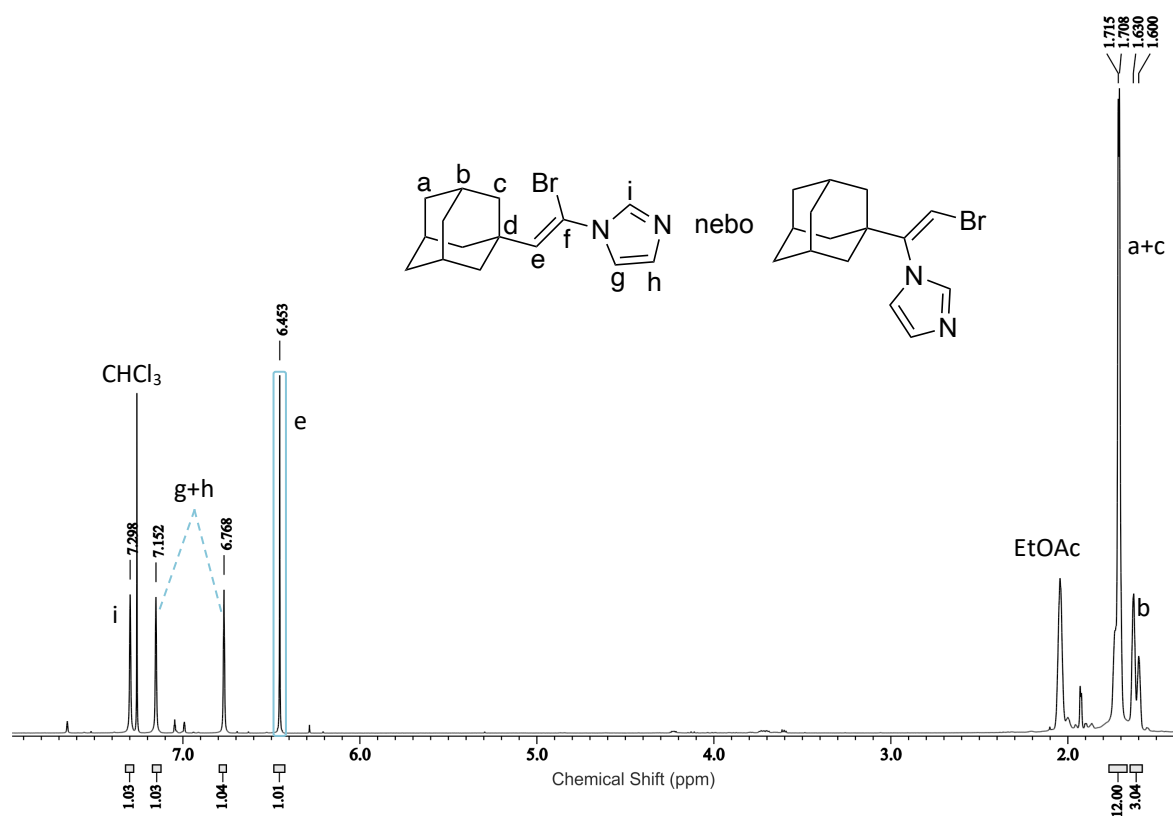
**Obrázek 14:** MS/MS sloučeniny **9** (GC-MS)

Na základě výše zmíněných fragmentů byla navržena výsledná struktura tohoto vedlejšího produktu **9**, který má dva možné izomery. Izomer A naznačuje, že by se ve skutečnosti mohlo jednat o meziprodukt cross-couplingové reakce, která běží adičně-eliminačním mechanismem. Byla navržena fragmentační dráha této sloučeniny na základě obou možných izomerů (**Obrázek 14**).



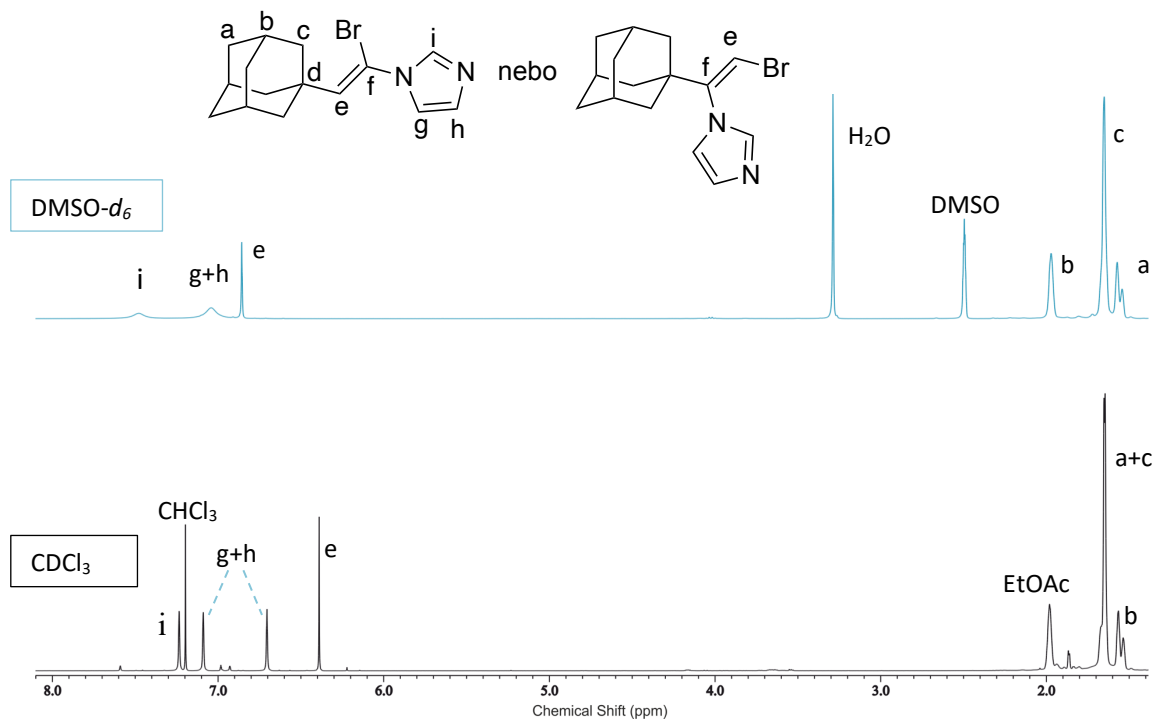
Obrázek 15: Navržená fragmentační cesta

Pro potvrzení této hypotézy byla provedena analýza vedlejšího produktu pomocí ^1H NMR (**Obrázek 16**). Ve spektru můžeme pozorovat 2 signály adamantanu, kde se signály H_a a H_c překrývají a součet jejich integrálních intenzit odpovídá 12 vodíkovým atomům (12H). V aromatické oblasti jsou 4 singlety, signál s chemickým posunem 6,4 ppm naznačuje přítomnost vodíkového atomu H_e na dvojně vazbě. Zbylé 3 signály patří vodíkovým atomům na imidazolovém kruhu.



Obrázek 16: ^1H NMR spektrum sloučeniny 9 (CDCl_3 , 303 K)

Jelikož při analýze látek obsahující dusíkový atom pomocí NMR může v CDCl_3 docházet k protonaci dusíkového atomu, bylo změřeno ^1H NMR spektrum také v $\text{DMSO}-d_6$. Ve spektru můžeme pozorovat, že signály imidazolu jsou rozšířené a signály H_g a H_h tvoří jeden široký signál (**Obrázek 17**). K tomuto pravděpodobně dochází sníženou rotací imidazolového jádra v polárnějším rozpouštědle.



Obrázek 17: Porovnání ^1H NMR spektra sloučeniny **9** (CDCl_3 , $\text{DMSO}-d_6$, 303 K)

Bohužel nebylo získáno dostatečné množství této látky pro celkovou strukturní charakteristiku, proto bylo mezitím přistoupeno k druhé syntetické strategii.

7 DRUHÁ SYNTETICKÁ STRATEGIE

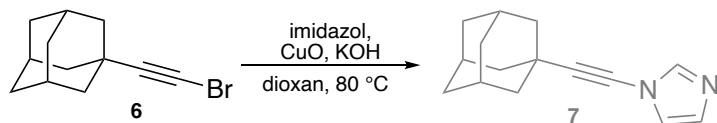


Schéma 44: Druhá syntetická strategie

Dalším pokusem o syntézu požadovaného produktu byla reakce s využitím oxidu měďnatého jako katalyzátoru. Tato reakce bohužel neposkytla požadovaný produkt ani po přidání silnější báze (TMEDA a TEA) nebo zvýšení reakční teploty.

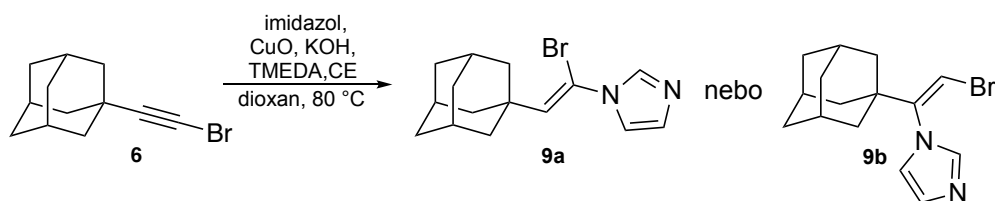
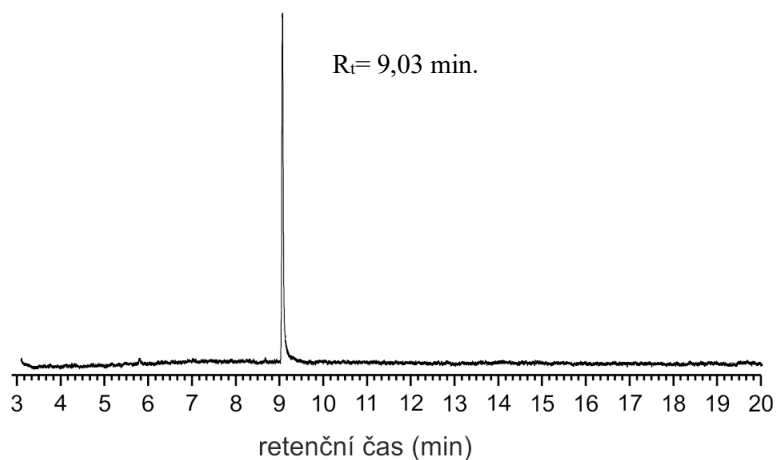


Schéma 45: Modifikace druhé syntetické strategie

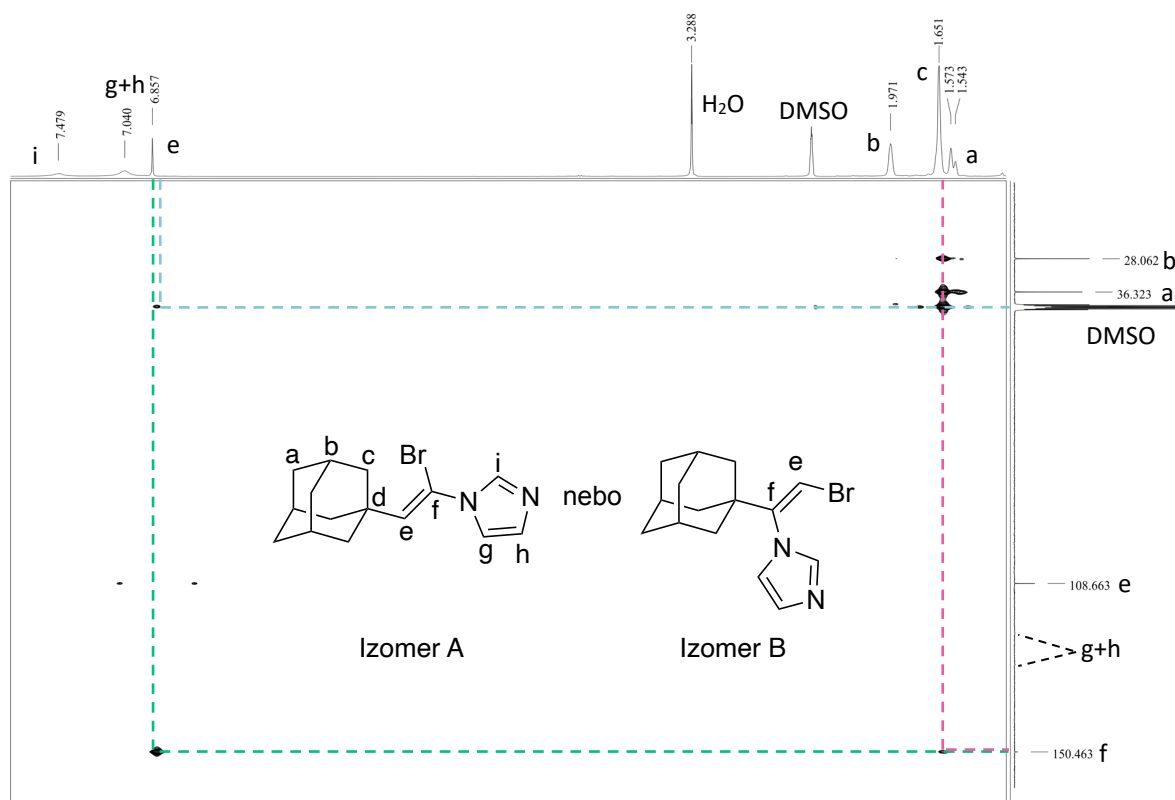
Tento postup byl zopakován za přidání TMEDA a dibenzo-18-crown-6-etheru. TMEDA má díky volným elektronovým párům na dusíkových atomech chelatační schopnosti, a proto může tvořit s CE komplex a přecházet tak lépe do roztoku spolu s KOH. Tato reakce sice opět nepřinesla požadovaný produkt, ale v reakční směsi docházelo ke tvorbě jednoho z izomerů sloučeniny **9**. Na **Obrázku 18** je chromatogram izolovaného produktu **9** s retenčním časem 9,03 min, tento chromatogram slouží jako důkaz čistoty izolované látky.



Obrázek 18: GC-MS chromatogram izolované sloučeniny **9**

Jelikož tato reakce poskytla větší množství tohoto pravděpodobného meziproduktu, bylo možné provést 2D NMR experimenty s cílem zjistit, který izomer se v reakční směsi

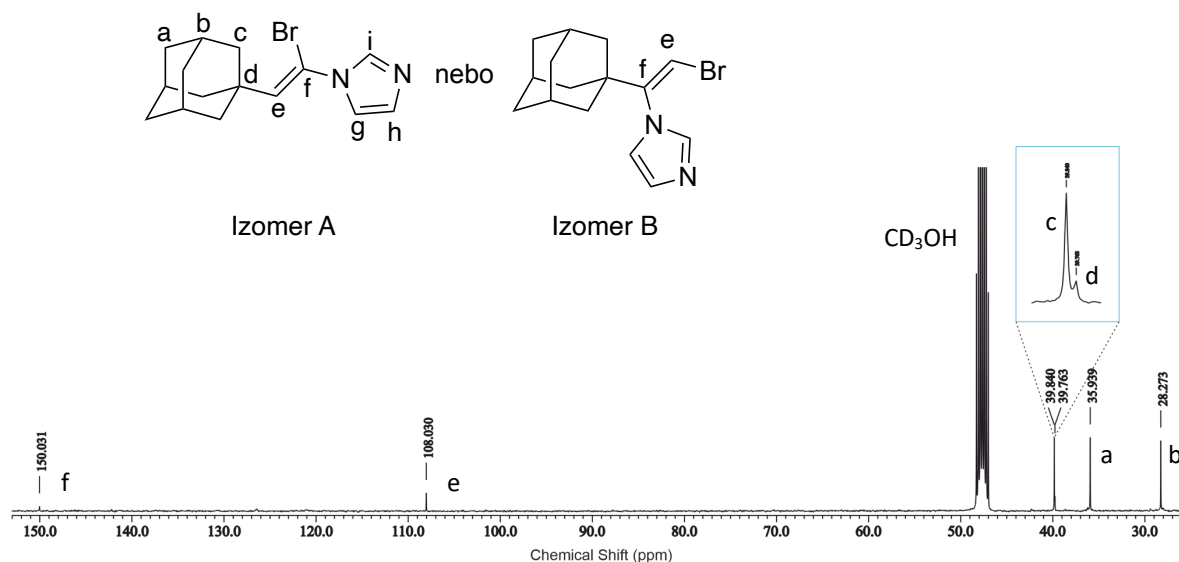
nachází. Tyto experimenty byly prováděny v deuterovaném DMSO- d_6 . Na **Obrázku 19** je 2D NMR spektrum heteronukleární korelace přes více vazeb (HMBC), které ukazuje interakce mezi dvěma jádry atomů (v tomto případě vodíku a uhlíku) přes dvě a více vazeb. Na horizontální ose je znázorněno ^1H spektrum a na vertikální ose je ^{13}C spektrum. Podíváme-li se na spektrum z pohledu izomeru B, můžeme pozorovat interakci H_c s kvartérním uhlíkem C_f , ale interakci H_c s C_e už ne, což by naznačovalo, že se jedná o izomer B. Ve spektru se dále objevuje interakce vodíkového atomu H_e . Jelikož jsou ale signály uhlíkového atomu C_e na adamantanu společně s kvartérním uhlíkem C_d překryty signálem rozpouštědla, nemůžeme s jistotou určit, zda tento vodíkový atom H_e interaguje s atomem C_e nebo C_d . Z tohoto důvodu není stále jasné, o jaký izomer se jedná a bylo by třeba provést měření v rozpouštědle, jehož signál bude mít jiný chemický posun. Uhlíkové atomy imidazolu opět ve spektru nejsou pozorovatelné vlivem jeho snížené rotace v DMSO- d_6 . Můžeme pozorovat velmi malé signály, jejichž chemický posun odpovídá dvěma atomům uhlíku na imidazolovém jádře H_g a H_h .



Obrázek 19: 2D-HMBC NMR spektrum sloučeniny **9** (DMSO- d_6 , 303 K)

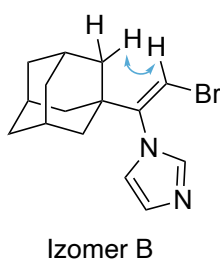
V rámci snahy o určení, o jaký izomer sloučeniny **9** se jedná, bylo proveden 2D NMR HMBC experiment v deuterovaném methanolu- d_4 (**Příloha I**). Předpokládali jsme, že chemické posuny signálů tohoto rozpouštědla, jak v ^1H tak ^{13}C NMR, by neměly interferovat

s jednotlivými signály vodíkových atomů. Z tohoto experimentu opět nelze určit o jaký izomer se jedná, protože signály kvarterního uhlíku na adamantanu C_d a uhlíku C_c ve ^{13}C spektru (**Obrázek 20**) jsou velmi blízko sebe a nejdou jasně rozlišit. Je také možné, že tato interakce patří oběma těmto atomům uhlíku (C_c a C_d) a je spojena v jednu.



Obrázek 20: ^{13}C NMR spektrum sloučeniny **9** (Methanol- d_4 303 K)

2D NMR spektrum ROESY odhalilo interakci vodíkového atomu H_e na dvojné vazbě s vodíkovým atomem H_c na adamantanu, což spíše nasvědčuje izomeru B. Jelikož pravděpodobně dochází k zahnutí molekuly a většímu přiblížení těchto vodíkových atomů (**Příloha II**).



Obrázek 21: Pravděpodobný vzhled izomeru B

I přestože je tato molekula poměrně malá, ukázalo se obtížné provést její úplnou charakteristiku, a na základě zjištěných informací nelze jednoznačně říct o jaký izomer sloučeniny **9** se jedná. Pro absolutní charakteristiku bylo nutné vypěstovat monokrystal této látky a provést analýzu pomocí monokrystalové rentgenové difrakční analýzy. Pokusy o přípravu monokrystalu byly značné, ale neúspěšné. Dle dostupných informací z literatury a našich experimentů se ale spíše přikláníme k tomu, že sloučenina **9** je ve formě izomeru B.⁶⁷

8 SYNTÉZY SUPRAMOLEKULÁRNÍCH LIGANDŮ

8.1 1-(adamantyl)ethynyl-3-methyl-1*H*-imidazolium-jodid

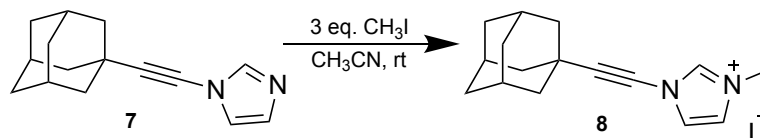
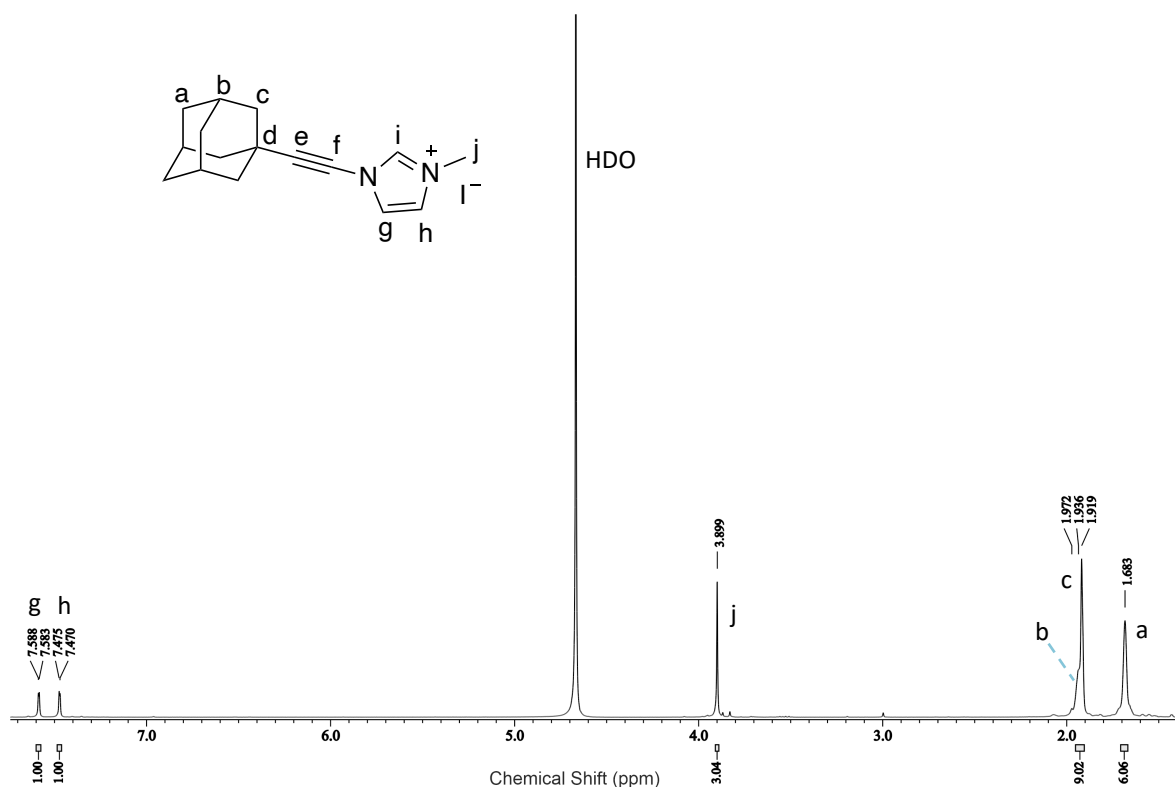


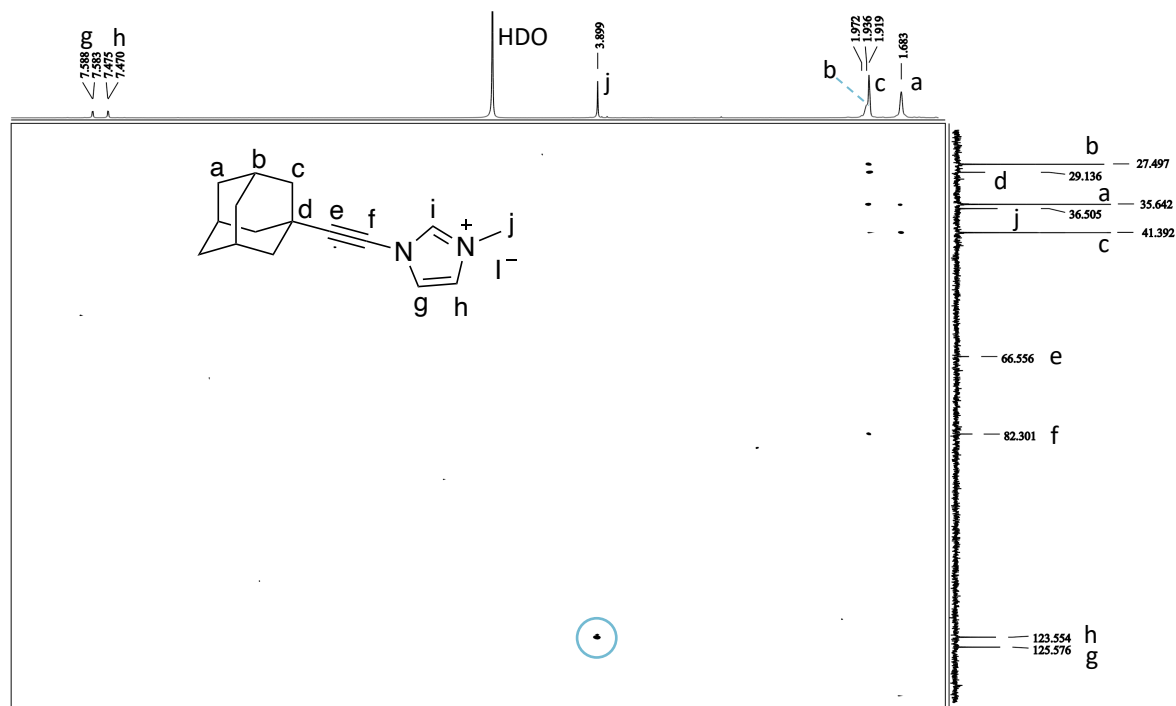
Schéma 46: Kvarternizace sloučeniny 7

Reakce 1-(2-adamantylethynyl)-1*H*-imidazolu byla provedena v prostředí acetonitrilu a methyljodidu za laboratorních podmínek. Reakce byla sledována pomocí ^1H NMR. Po 32 hodinách byla v reakční směsi stále výchozí látka, která byla s produktem v poměru 1:1. V ^1H NMR spektru byly po této době patrné, nové malé signály, které naznačovaly fragmentaci kvarternizovaného produktu, byla tato reakce ukončena. Po vysrážení a vysušení získané látky bylo změřeno ^1H NMR spektrum (**Obrázek 22**), které potvrzuje úspěšnou syntézu nového ligandu 1-(adamantyl)ethynyl-3-methyl-1*H*-imidazolium-jodidu. Ve spektru můžeme pozorovat signál s chemickým posunem 3,89 ppm o integrální intenzitě 3H, který patří methylové skupině navázané na dusíkovém atomu. V aromatické oblasti můžeme vidět dva dublety, patřící vodíkům H_g a H_h na imidazolovém jádře. Kyselý vodík H_i nelze pozorovat, jelikož dochází k jeho výměně s atomem deuteria z deuterovaného rozpouštědla. V alifatické oblasti jsou 2 signály, signál vodíku H_b a H_c se překrývají, a proto je jejich integrální intenzita 9H.



Obrázek 22: ¹H NMR spektrum ligandu **8** (D₂O, 303 K)

Signály vodíkových atomů H_g a H_h byly přiřazeny na základě 2D HMBC NMR spektra (**Obrázek 23**), ve kterém lze pozorovat interakci vodíkového atomu H_j s méně odstíněným uhlíkovým atomem na imidazolu. Jelikož lze pozorovat pouze jednu interakci usuzujeme, že se jedná o uhlík C_h, který je blíže methylovému substituentu a interakci s uhlíkem C_g nelze pozorovat, jelikož je tento uhlíkový atom vzdálený přes 4 vazby.



Obrázek 23: 2D HMBC NMR spektrum sloučeniny **8** (D₂O, 303 K)

Postupem času, při uchování ligandu, docházelo k jeho degradaci, což bylo zjevné v dalších naměřených NMR spekter, kde byl pozorovatelný nárůst nových signálů. Proto byla látka opět rozpuštěna v hexanu a znovu 4 × promyta podílem hexanu a odstředěna pomocí centrifugy. Pevný podíl byl vysušen pomocí RVO a uchován pod inertní atmosférou argonu v mrazáku při teplotě -18 °C, aby se předešlo postupné degradaci sloučeniny **8**.

8.2 1-(2-adamantylethynyl)-1*H*-imidazolium chlorid

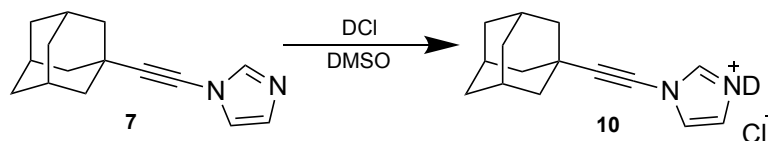
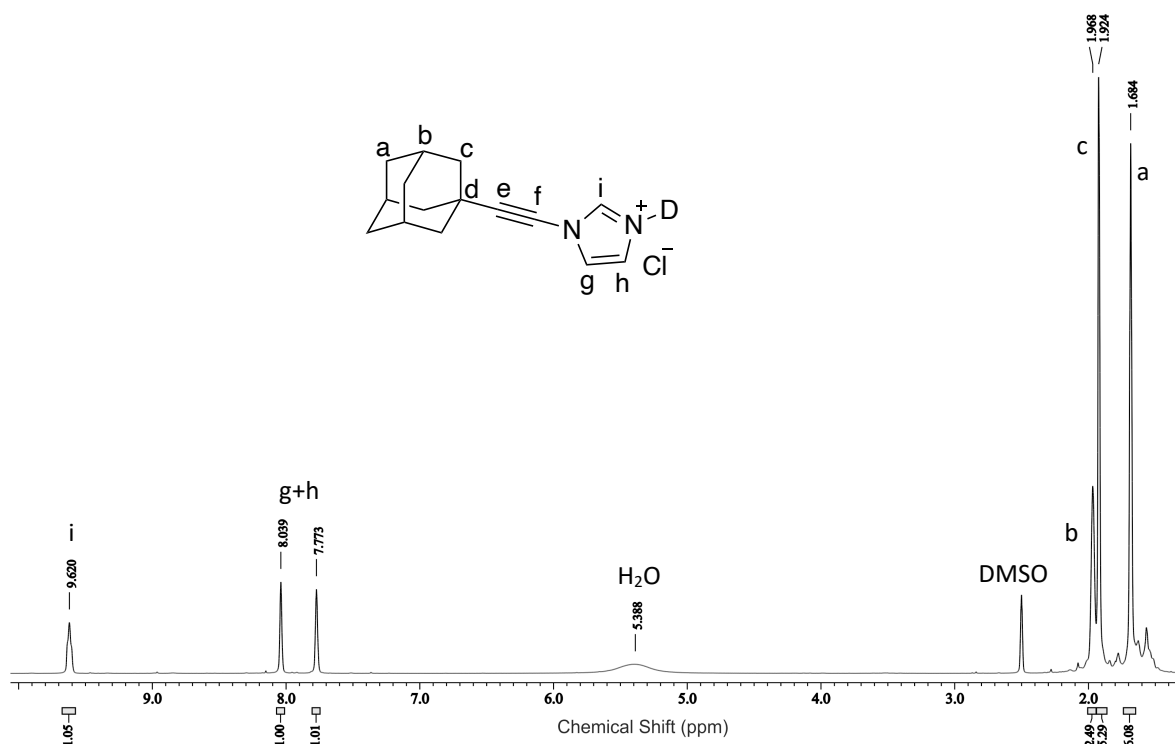


Schéma 47: Příprava sloučeniny **10**

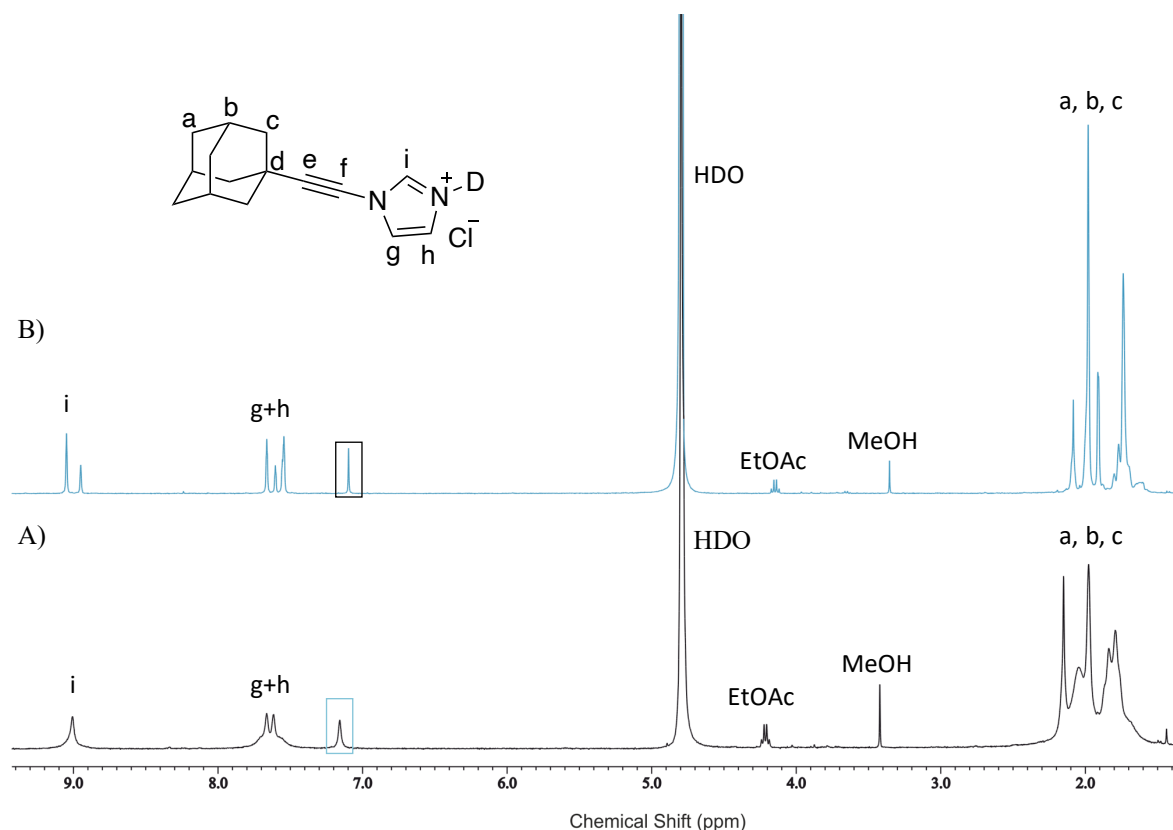
Pro pokus o přípravu dalšího potencionálního supramolekulárního ligandu byla převedena sloučenina **7** na její hydrochlorid **10**. Připravená látka byla identifikována pomocí ¹H NMR spektra (**Obrázek 24**). V alifatické oblasti jsou patrné tři singlety H_a, H_b a H_c patřící adamantanu. V aromatické oblasti došlo k odstínění signálů imidazolu a jednotlivé singlety mají vyšší hodnoty chemického posunu než signály prekursoru této látky (sloučenina **7**), což

naznačuje, že syntéza sloučeniny **10** byla úspěšná. Výsledné spektrum potvrzuje, že je možné připravit látky obsahující trojnou vazbu v blízkosti nabitého atomu dusíku.



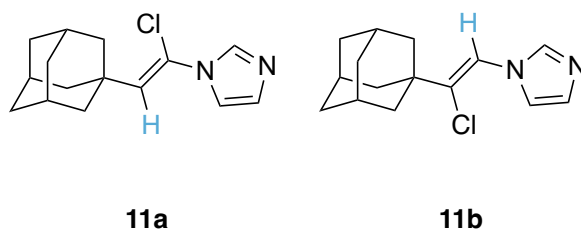
Obrázek 24: ^1H NMR spektrum sloučeniny **10** (DMSO- d_6 , 303 K)

Tato sloučenina **10** byla poté rozpuštěna v D_2O (**Obrázek 25, A**). V ^1H NMR spektru jsou široké signály, což naznačuje, že by ve vzorku mohly být dvě sady signálů, které se nerozdělily. Dvojí sadu signálů by vysvětlovala přítomnost výchozí látky a nově připravené sloučeniny **10** ve směsi. Z těchto důvodů bylo upraveno pH a bylo přidáno 10 μl DCl (**Obrázek 25, B**). Po přidavku kyseliny došlo k rozdělení signálů. Ve spektru B jsou nyní dvě sady signálů jedním z nich je singlet s chemickým posunem 7,2 ppm, který nelze přiřadit k žádnému vodíkovému atomu, což by mohlo naznačovat, že dochází k nějaké změně ve struktuře molekuly.

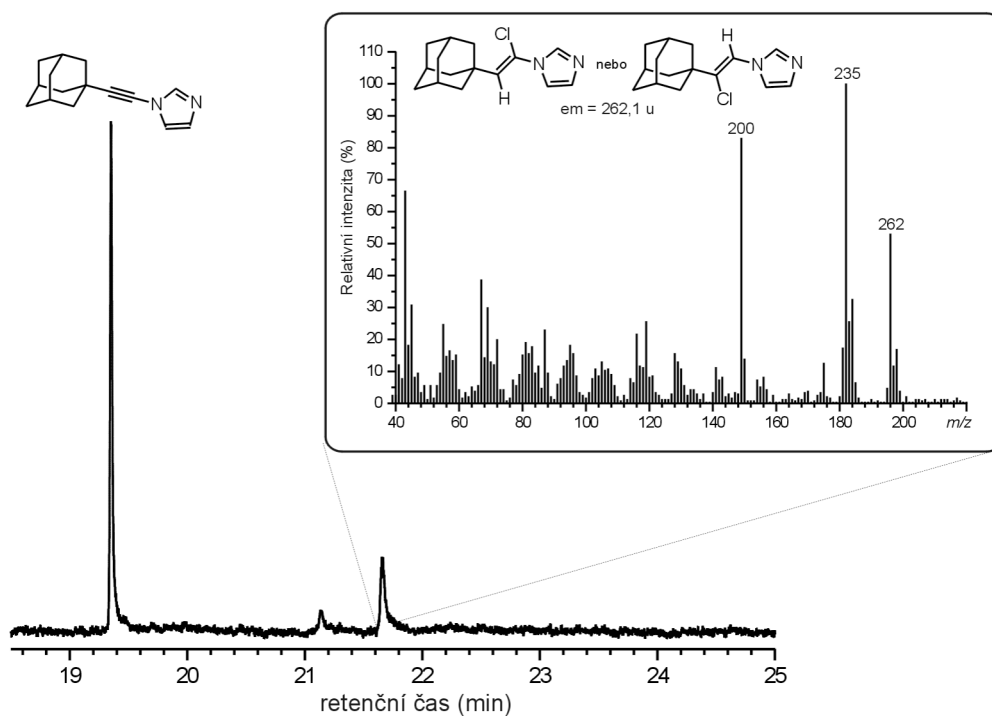


Obrázek 25: ^1H NMR spektra před a po změně pH (DMSO- d_6 , 303 K)

Z tohoto důvodu byl vzorek vytřepán do ethylacetátu a podroben analýze pomocí GC-MS. Pro toto měření byla použita jiná metoda než u ostatních analýz, kde byla kolona prvních 10 minut vyhřívána na 40 °C a až poté na 250 °C, a proto se liší retenční čas sloučeniny **7** v D_2O ($R_t = 19,3$ min, **Obrázek 27**). Tato analýza odhalila, že ve vodném prostředí dochází k adici HCl na trojnou vazbu a dochází ke vzniku jednoho z izomerů sloučeniny **11** (**Obrázek 26**). V hmotnostním spektru na **Obrázku 27** lze pozorovat molekulový ion 262 m/z a ion $M+2$ který naznačuje přítomnost halogenu, v tomto případě chloru. Poté je fragmentace podobná, jako u sloučeniny **9**. Fragment 235 m/z odpovídá odštěpení HCN z imidazolu. Z tohoto fragmentu poté dochází k odštěpení radikálu chloru a vzniká fragment o hmotě 200 m/z . Tedy signál v ^1H NMR spektru o chemickém posunu 7,2 ppm odpovídá atomu vodíku na dvojně vazbě sloučeniny **11**, označeného modře (**Obrázek 26**).



Obrázek 26: Dva možné izomery sloučeniny 11



Obrázek 27: GC-MS směsi sloučenin 7 a 11a nebo 11b

8.3 Pokus o syntézu pyridinového derivátu adamantylacetylenu

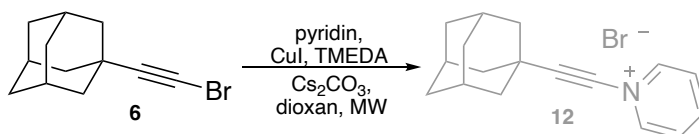
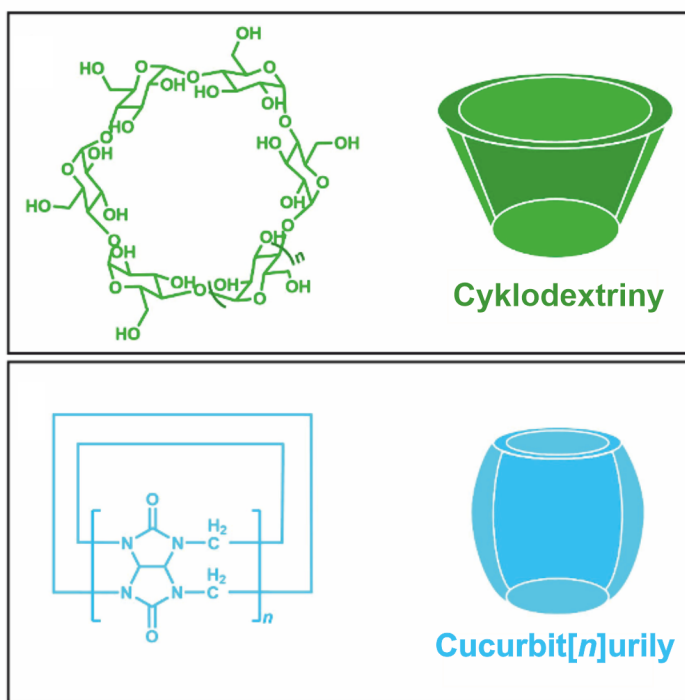


Schéma 48: Příprava pyridinového derivátu adamantylacetylenu

Jelikož se povedlo připravit sloučeninu 7 s motivem imidazolu, byla provedena reakce za stejných podmínek s pyridinem. Tento pokus byl neúspěšný a dle analýzy pomocí ^1H NMR se v reakční směsi tento produkt netvořil. V budoucnu po optimalizaci této reakce by tato sloučenina mohla vést k vytvoření dalšího potenciálního supramolekulárního ligandu.

9 STUDIUM SUPRAMOLEKULÁRNÍCH VLASTNOSTÍ

Po přípravě sloučeniny **8** bylo přistoupeno ke studiu jejich supramolekulárních vlastností. Vzhledem k tomu, že se jedná o nový, dosud neprozkoumaný ligand na bázi adamantylacetylenů, byly v této fázi provedeny pouze prvotní supramolekulární experimenty zaměřené na základní charakterizaci jeho interakcí s hostitelskými makrocycly. Tyto experimenty byly prováděny pomocí dostupných analytických metod jako NMR spektroskopie, Isotermální titrační mikrokalořimetrie (ITC) a hmotnostní spektrometrie s elektrosprejovou ionizací (ESI-MS). Pro zjištění schopnosti komplexace byly použity makrocycly z rodiny cucurbit[*n*]urilů a cyklodextrinů různých velikostí. Získané poznatky představují první krok k objasnění chování tohoto typu lineárních ligandů.



Obrázek 28: Ilustrační obrázek makrocyclů z řad cucurbit[*n*]urilů a cyklodextrinů ⁶⁸

9.1 ¹H NMR titrace

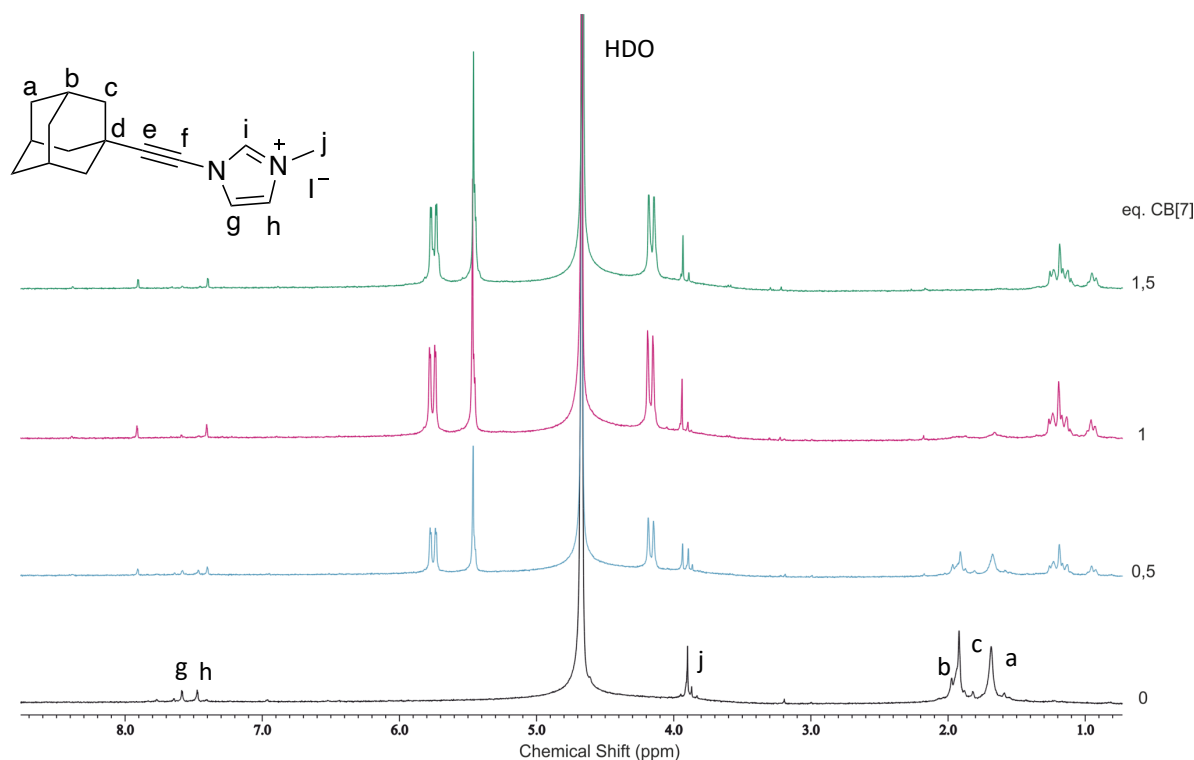
Jednou z metod, kterou lze pozorovat, zda dochází ke komplexaci hostitele a hosta je ¹H NMR titrace. Pokud je inkluze úspěšná projeví se to ve spektru změnou chemického posunu jednotlivých signálů. U makrocyclů z rodiny CB[*n*] se tato změna projevuje tak, že pokud dojde k posunu signálů k hodnotám s vyšším chemickým posunem (dojde k odstínění vodíkového atomu) znamená to, že vodíkové atomy hosta interagují s portály daného makrocyclu. Zastíněné atomy vodíku hosta (posunuté k nižším hodnotám

chemického posunu) se nachází uvnitř dutiny makrocyklu. Ve spektru lze také na základě rychlosti NMR spektrometru (v našem případě 400 MHz) pozorovat pomalou nebo rychlou výměnu. K pomalé výměně zpravidla dochází u makrocyklů z řad CB[*n*]. V těchto spektrech pozorujeme původní signály hostující molekuly a také nově vytvořené signály po enkapsulaci do hostitelské molekuly. V případě hostitelů z rodiny CD dochází k odstínění vodíkových atomů, nacházejících se uvnitř kavity, zatímco atomy interagující s vnější stranou makrocyklu jsou zastíněny. Pro tento druh makrocyklů je typická rychlá výměna a ta se projevuje tím, že ve spektru pozorujeme signály, které patří oběma formám (vázané a nevázané) hostitele a hosta. Molekuly přecházejí mezi vázaným a nevázaným stavem tak rychle, že je NMR spektrometr nevidí odděleně, ale pouze jejich průměr, který tvoří jeden nový signál.⁶⁹

Ligand byl titrován makrocykly z řad cucurbut[*n*]urilů (CB[6], CB[7], CB[8]) a cyklodextrinů (α -CD, β -CD, γ -CD), jejichž molekuly mají různé parametry. Experimenty byly prováděny v prostředí D₂O při 30 °C, jen titrace s CB[6] byly prováděny v prostředí 50 mM roztoku NaCl, kvůli špatné rozpustnosti hostitelské molekuly ve vodě.

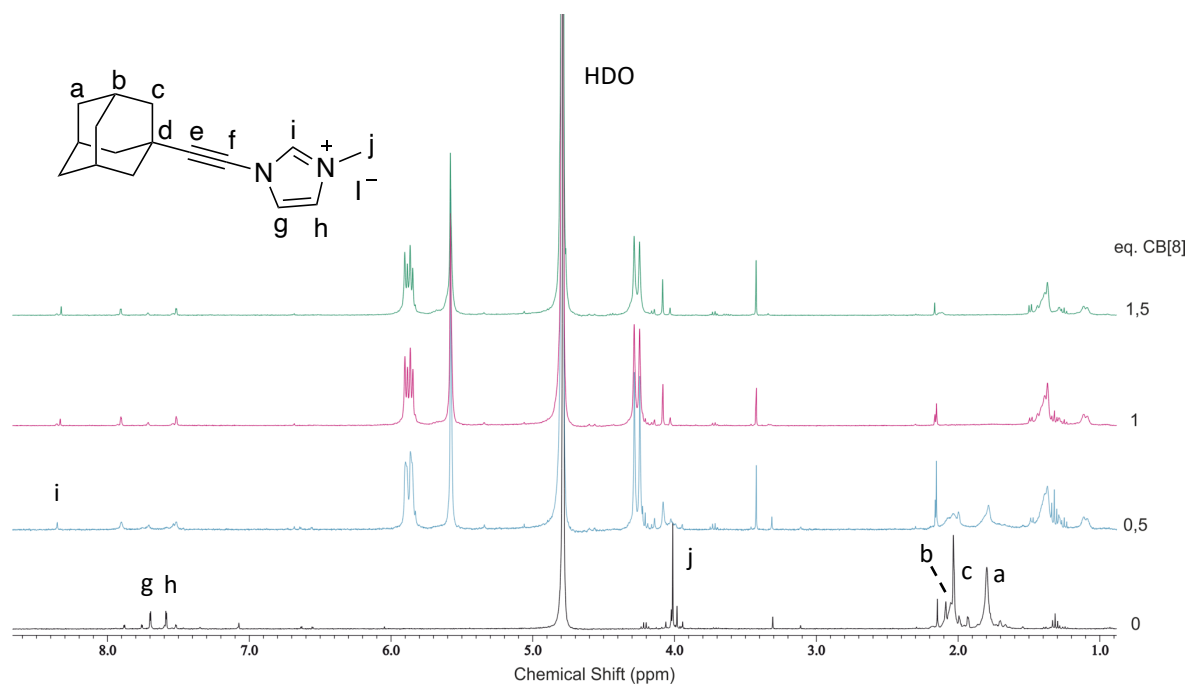
Před každou titrací byla provedena standardizace roztoků ligandu a makrocyklu za použití vnitřního standardu kyseliny maleinové. Na základě porovnání integrálních intenzit byly vypočítány koncentrace připravených roztoků makrocyklu a ligandu. Jednotlivé ekvivalenty makrocyklu, které byly postupně přidávány do kyvety s roztokem ligandu, byly přepočítány vzhledem k těmto koncentracím.

Po standardizaci bylo provedeno vlastní měření, nejprve s makrocyklem CB[7] (**Obrázek 29**). V prvním spektru (označené černou barvou) je znázorněno spektrum ligandu rozpuštěného v 0,640 ml deuterované vody a následně byly do kyvety s ligandem pipetovány jednotlivé přídavky roztoku makrocyklu, které odpovídaly 0,5 molárním ekvivalentům až do molárního přebytku 1,5 ekvivalentu. Jelikož ve spektru, kde je přidáno 0,5 ekvivalentu CB[7] (označené modře), pozorujeme novou sadu signálů, jedná se o pomalou výměnu. Ze spektra můžeme usuzovat, že dochází ke tvorbě komplexu **8**@CB[7] v poměru 1:1, protože ve spektru po přidání 1 ekvivalentu roztoku makrocyklu (označené růžovou barvou) už nejsou pozorovatelné původní signály adamantanové části (H_a, H_b, H_c) nekomplexovaného ligandu **8**. To znamená, že došlo k nasunutí hostitelské molekuly právě na adamantanovou klec. Zároveň došlo ke změně chemického posunu signálu vodíků H_g a H_j na imidazolu k vyšším hodnotám chemického posunu vlivem jejich interakce s portálem makrocyklu.



Obrázek 29: ^1H NMR spektra titrace komplexu $8@CB[7]$

Pro další titraci ligandu **8** byl jako makrocyklus vybrán CB[8] (**Obrázek 30**). Do roztoku ligandu bylo celkem napipetováno 1,5 ekvivalentu makrocyklu a stejně jako u komplexu $8@CB[7]$ došlo k vytvoření systému ve stechiometrii 1:1, což potvrzuje vymizení signálů adamantanu ve spektru po přidání 1 ekvivalentu (označeno růžovou barvou). Můžeme také potvrdit, že se jedná o pomalou výměnu, protože jsou ve spektru pozorovatelné dvě sady signálů. V modrém spektru si také můžeme všimnout, že lze pozorovat i signál nejvíce odstíněného vodíkového atomu H_i . Tento vodíkový atom má za normálních okolností velmi kyselou povahu a dochází k jeho výměně s atomem deuteria z deuterovaného rozpouštědla. Jelikož ale uvnitř dutiny CB[8] může být vázaná voda, dochází zde k opačnému jevu a atom deuteria je vyměněn zpět za vodíkový atom ^1H . Díky tomu, že má hostitelská molekula CB[8] větší dutinu než CB[7], dokáže jeho kavita zachytit nejen adamantanovou klec, ale také atom H_j . To se ve spektru projeví posunutím signálu H_j k nižším hodnotám chemického posunu. Signál vodíku H_g je opět odstíněn vlivem jeho interakce s portálem makrocyklu.



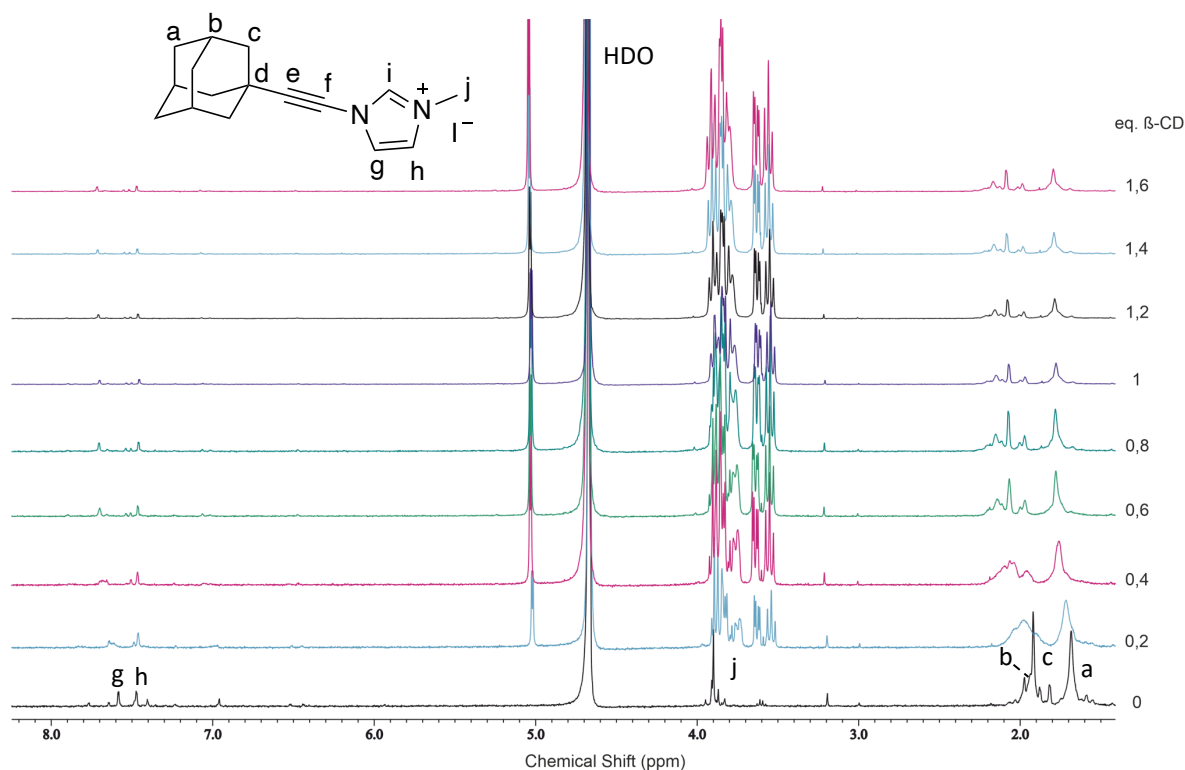
Obrázek 30: ^1H NMR spektra titrace komplexu **8**@CB[8]

Vzhledem k tomu, že je ligand **8** nestabilní, v průběhu titrací docházelo k degradaci molekuly a pravděpodobně k adici na trojnou vazbu, a proto jsou ve spektru pozorovatelné nové malé signály. Pro další titrační experimenty byl ligand promyt hexanem pomocí centrifugy (viz kapitola 8.1). I přes to, ale nešlo zabránit pozvolné degradaci ligandu v průběhu titračních experimentů. To ovlivnilo kvalitu naměřených NMR spekter a způsobilo komplikace při vyhodnocování dat jednotlivých titrací.

Při titraci ligandu **8** makrocylem CB[6], nedošlo k žádné změně chemického posunu jednotlivých signálů a tím pádem nedošlo k vytvoření komplexu **8**@CB[6] (**Příloha III**).

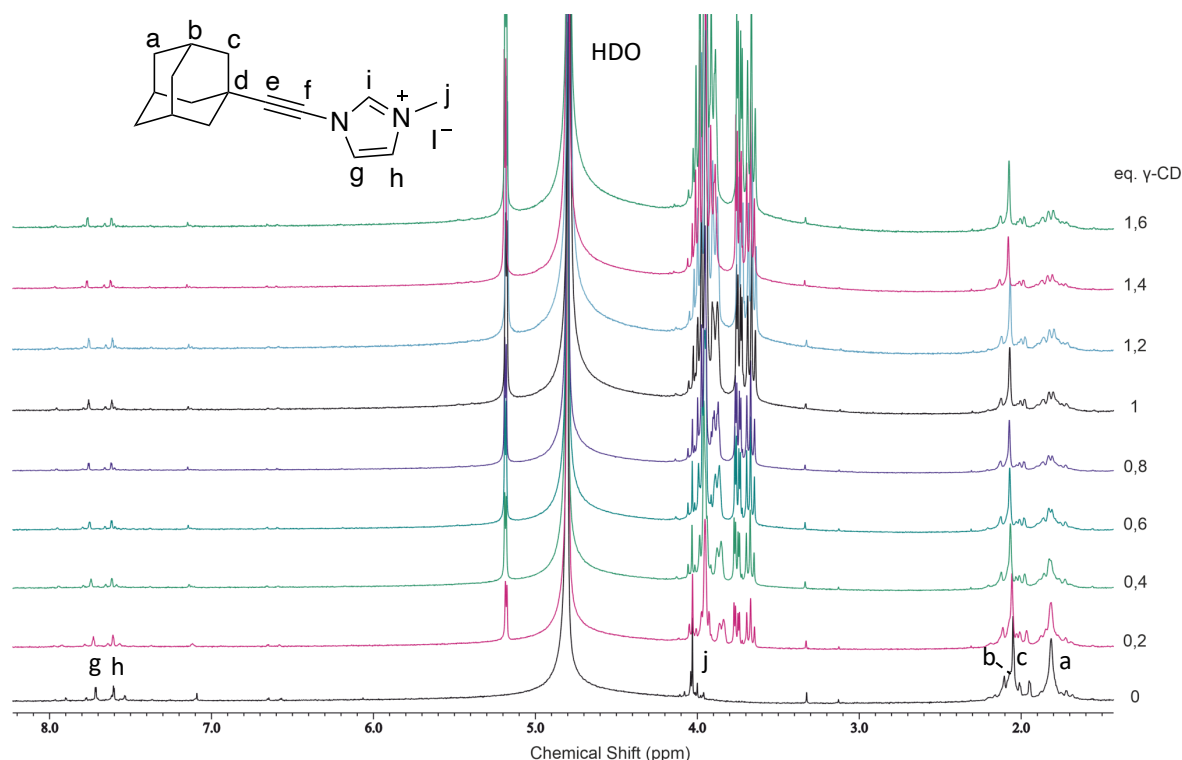
První makrocylem z řady cyklodextrinů, kterým byl titrován ligand **8**, byl β -cyklodextrin (**Obrázek 31**). Z tohoto titračního experimentu vyplývá, že dochází k enkapsulaci ligandu a vzniku komplexu **8**@ β -CD v poměru 1:1. Tato komplexace probíhá v režimu pomalé výměny, což je zjevné ze spektra s přidavkem 0,2 ekvivalentu β -CD, kdy můžeme pozorovat dvě sady signálů. Tomu nasvědčuje široký signál adamantanu s chemickým posunem 1,9 ppm a rozšířený signál H_g imidazolu. Po přidavku 0,6 ekvivalentu makrocylu došlo k rozdělení a posunu těchto širokých signálů. Signály H_a , H_b a H_c se posunuly k vyšším hodnotám chemického posunu po navlečení makrocylu na adamantanovou část. Signál H_g na imidazolu je více odstíněn, a proto se také nachází uvnitř kavity makrocylu. Vodíkový atom H_h neinteraguje s daným makrocylem, jelikož u něj nedošlo k žádné změně v chemickém posunu. Protože mají signály cyklodextrinů

stejný chemický posun jako signál vodíku H_j , nemůžeme říct s jistotou říct, zda tento vodíkový atom interaguje s makrocylem. Ale protože nedochází k interakci makrocylu s vodíkem H_h , je pravděpodobné, že nedochází ani k interakci s vodíkem H_j , který je více vzdálený od adamantanové části.



Obrázek 31: ^1H NMR spektra titrace komplexu **8**@ β -CD

Další titrační experiment, který potvrdil tvorbu supramolekulárního komplexu, byl proveden s makrocylem γ -CD. Na **Obrázku 32** lze pozorovat odstínění signálů adamantanu (H_a , H_b a H_c) a vodíkového atomu H_g z imidazolu po přidání 0,2 ekvivalentu roztoku makrocylu γ -CD, což poukazuje na vytvoření komplexu **8**@ γ -CD. Jelikož po přidání 1 ekvivalentu roztoku makrocylu k ligandu **8** nedochází k žádné změně v spektru, tento komplex vzniká v poměru 1:1. Vodíkové atomy H_h a H_j neinteragují s makrocylem a proto u nich nedošlo k žádné změně v chemickém posunu.



Obrázek 32: ^1H NMR spektra titrace komplexu **8**@ γ -CD

Posledním titrační experiment byl proveden s makrocylem α -CD. V jednotlivých NMR spektrech nedochází k posunu signálů a tím pádem nedochází ani ke komplexaci ligandu **8** s α -CD (Příloha IV).

9.2 Isotermální titrační mikrokolorimetrie

Vznik komplexu ligandu **8** s vybranými makrocycly bylo analyzováno také metodou isotermální titrační mikrokolorimetrie (ITC). Při interakci ligandu přidávaného v průběhu titrace z automatické mikrojehly do roztoku makrocylu v měřící cele dochází k tepelným efektům, které se projeví jako změna teploty měřící cely vůči cele referenční. Termočlánek uložený mezi celami zajišťuje změnu přísunu elektrické energie, čímž se po příídavcích z mikrojehly vyrovná teplota obou cel. Změna dodávané energie v závislosti na čase je zaznamenávána po čas titrace a je vztažena k okamžité koncentraci složek v měřící cele. Integrací uvolněného tepla v jednotlivém příídavku byla získána sigmoidální křivka, kdy inflexní bod odpovídá stechiometrickému poměru (n) ligandu ku makrocylu, strmost křivky odpovídá vazebné konstantě (K) a také je z grafu odečtena enthalpie (ΔH). Pořadí makrocylů k analýze pomocí ITC bylo stejné, jako u NMR analýz. Hodnoty uvedených veličin při úspěšné komplexaci ligandu **8** s makrocycly jsou uvedeny v **Tabulce 2**.

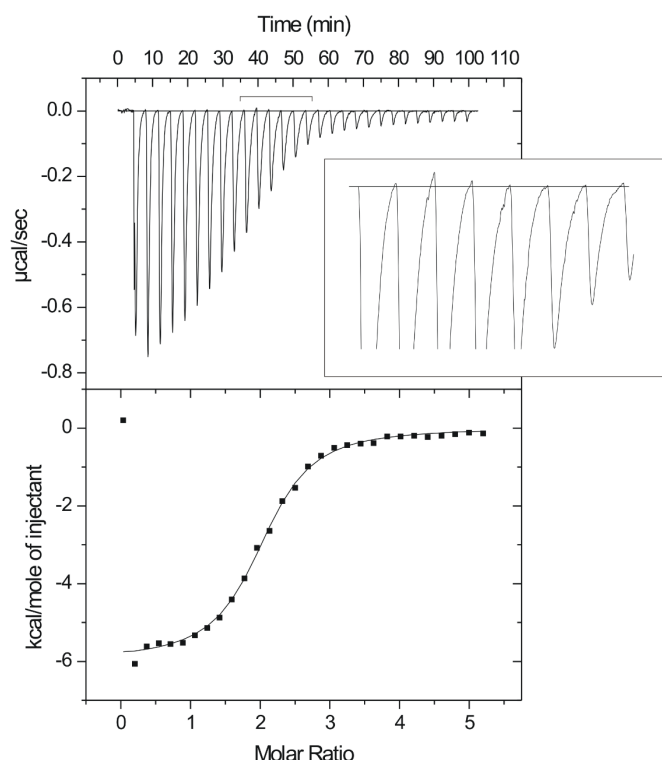
Tabulka 2: Termodynamické parametry supramolekulárních komplexů

Koncentrace ligandu 8 [mmol·l ⁻¹]	Hostitel (koncentrace) [mmol·l ⁻¹]	n	K [M ⁻¹]	ΔH [kJ·mol ⁻¹]	ΔS [J·mol ⁻¹ K ⁻¹]	ΔG [kJ·mol ⁻¹]
0,68	CB7 (0,03) komp. HMDCI (0,65)	2,02	$7,28 \cdot 10^{11}$	-54,72	46,72	-68,84
0,37	CB8 (0,04)	1,27	$2,86 \cdot 10^6$	-23,35	46,48	-37,47
1,71	β -CD (0,18)	1,64	$9,97 \cdot 10^4$	-20,01	29,73	-29,01

První byla provedena analýza s makrocylem CB[7]. Jelikož se předpovídala vazebná konstanta o hodnotě větší než 10^7 mol^{-1} , byly všechny analýzy prováděny pomocí kompetitivní titrace. Jako kompetitory byly vybrány sloučeniny s vazebnými konstantami k CB[7] nižšími jako by měl mít ligand **8** k CB[7]. Postupně byly vyzkoušeny kompetitory α -fenylalanin ($K = 5,16 \cdot 10^5 \text{ mol}^{-1}$), hexylmethyylimidazolium bromid ($K = 1,46 \cdot 10^7 \text{ mol}^{-1}$) a hexamethyldiamin chlorid ($K = 2,05 \cdot 10^9 \text{ mol}^{-1}$). Až pro hexamethyldiamin chlorid byla potvrzena správnost zvoleného kompetitoru tím, že byla provedena opakovaná titrace s desetinásobnou koncentrací kompetitoru, U této opakované titrace klesla konstanta stanovení o řád, jak je dáno rovnicí pro výpočet výsledné konstanty kompetitivní titrace.⁷⁰

$$K_{lig} = K_{exp} \cdot K_{komp} \cdot c_{kom}$$

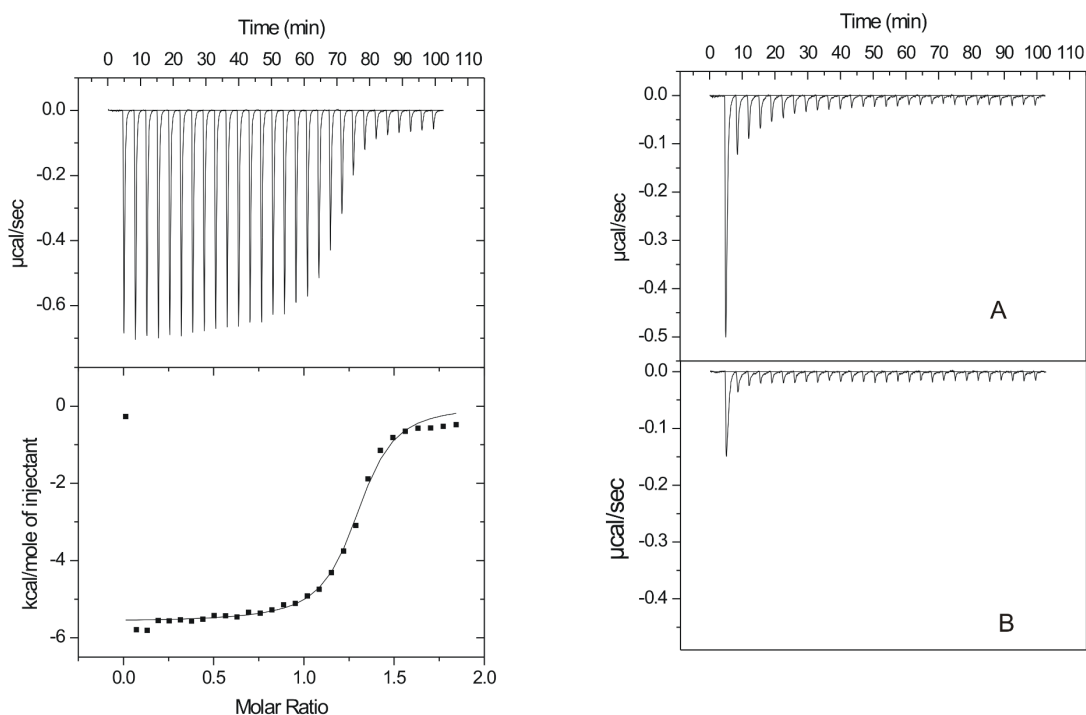
Výsledné hodnoty termodynamických parametrů pro supramolekulární komplex **8**@CB[7] jsou uvedeny v **Tabulce 2**. Hodnota vazebné konstanty je $7,28 \cdot 10^{11} \text{ mol}^{-1}$, což odpovídá vazbě adamantanové klece do CB[7]. Volba kompetitoru hexamethyldiamin chloridu není ideální, protože tento kompetitor nezajistil úplné změření celkového tepla mezi jednotlivými přídávky (další přídavek ligandu byl uvolněn z mikrojehly dříve, než se signál srovnal na baselinu stanovení), jak je patrné z **Obrázku 33 A**, detailní pohled v rámečku. Hodnota stechiometrického poměru by dle NMR titrace měla odpovídat hodnotě kolem 1. Dle ITC stanovení tato hodnota je 2,02, jelikož jak už bylo dříve zmíněno, je ligand **8** nestabilní a při ITC stanovení se do makrocyklu váže méně molekul, než je dané navázkou ligandu **8**. Také těžko odhadnout, zda se při stanovení nekomplexují produkty rozkladu ligandu **8**.



Obrázek 33: Záznam uvolněného tepla při komplexaci ligandu **8** s CB[7] (horní část obrázku) a výsledná křivka matematického modelu OSS (dolní část)

Jako další byla provedena analýza komplexace ligandu **8** s CB[8]. Záznam uvolněného tepla a výsledná křivka pro komplex **8**@CB[8] je uveden na **Obrázku 34** vlevo. Dle množství uvolněného tepla v jednotlivých přídavech je patrné, že ke vzniku komplexu **8**@CB[8] dochází. Hodnota vazebné konstanty byla $2,86 \cdot 10^6 \text{ mol}^{-1}$ a pro její určení nebylo zapotřebí kompetitivní titrace. Jak je ale pozorovatelné z průběhu křivky, po ekvivalenci docházelo k uvolnění dalšího tepla, které je větší, jak teplo odpovídající zředování ligandu do vody, a proto výsledná křivka po ekvivalenci není proložena integrovanými body. Také u tohoto stanovení neodpovídá vazebný poměr hodnotě 1 a vyšší hodnota parametru n je způsobena nižší koncentrací ligandu ve vzorku, než odpovídá skutečné navážce.

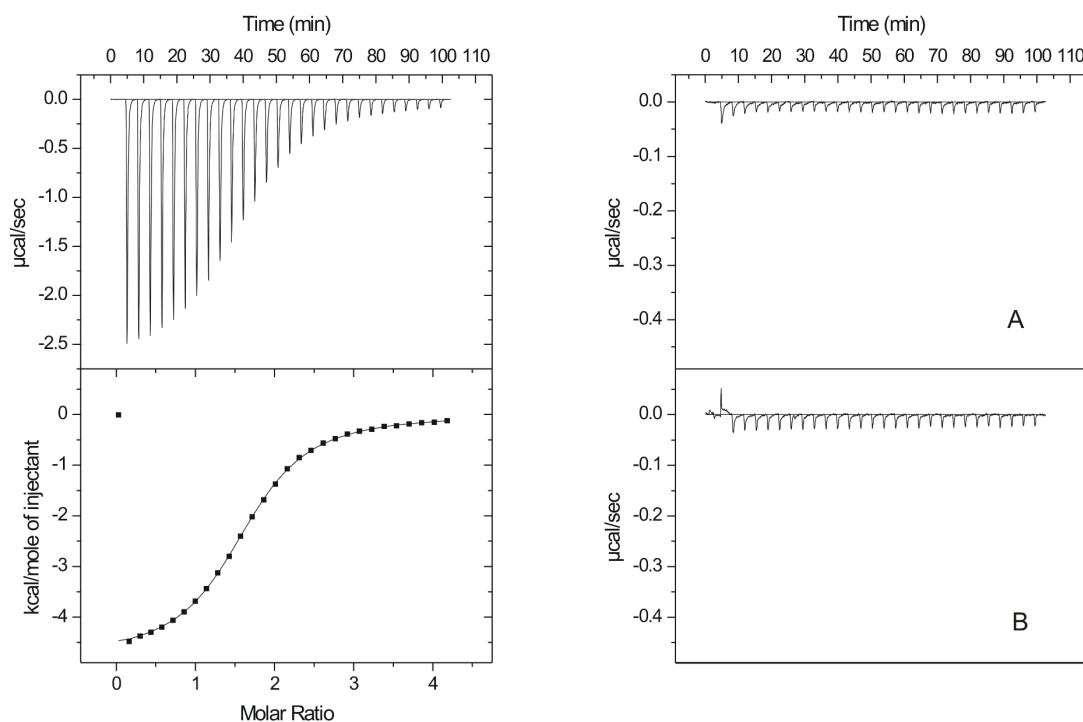
Na **Obrázku 34** vpravo jsou uvedeny dva průběhy tepel pro stanovení komplexace ligandu **8** s CB[6]. Na **Obrázku 34 A** vpravo je křivka, která odpovídá uvolněnému teplu v jednotlivých přídavech při ITC titraci s CB[6], **Obrázek 34 B** vpravo odpovídá uvolněnému teplu při titraci ligandu **8** do roztoku destilované vody, tedy zředování. Oba záznamy jsou velmi podobné, uvolněné teplo při titraci s CB[6] je velmi malé, a tedy ke vzniku komplexu nedochází.



Obrázek 34: Výsledky analýz komplexace ligandu **8** s CB8 (vlevo) a s CB6 (vpravo)

Další v pořadí byly titrace s cyklodextriny. Jako jediný dle ITC vznikl komplex ligandu **8** s β -CD. Záznam ze stanovení **8**@ β -CD je uveden na **Obrázku 35**. Vazebná konstanta pro β -CD byla $9,97 \cdot 10^4 \text{ mol}^{-1}$, což je nepatrně vyšší hodnota, než odpovídá konstantě pro vazbu adamantanového místa k β -CD. Také u tohoto makrocylu hodnota vazebného poměru byla vyšší než 1.

U NMR titrace ligandu **8** s γ -CD vznikl komplex. Tento komplex ale dle stanovení na ITC potvrzen nebyl. Jak je patrné na **Obrázku 35** vpravo, průběh tepla uvolněného při samotném stanovení (**Obrázek 35, A**) a při zředování (**Obrázek 35, B**) je stejný a neodpovídá významné komplexaci.

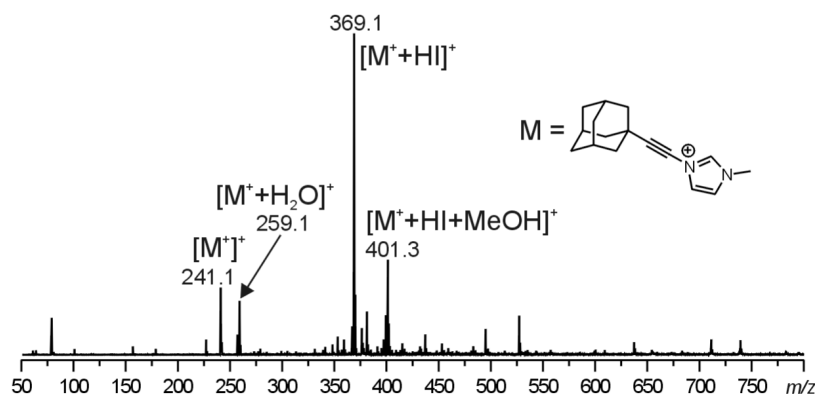


Obrázek 35: Výsledky analýz komplexace ligandu **8** s β -CD (vlevo) a s γ -CD (vpravo)

9.3 Hmotnostní spektrometrie

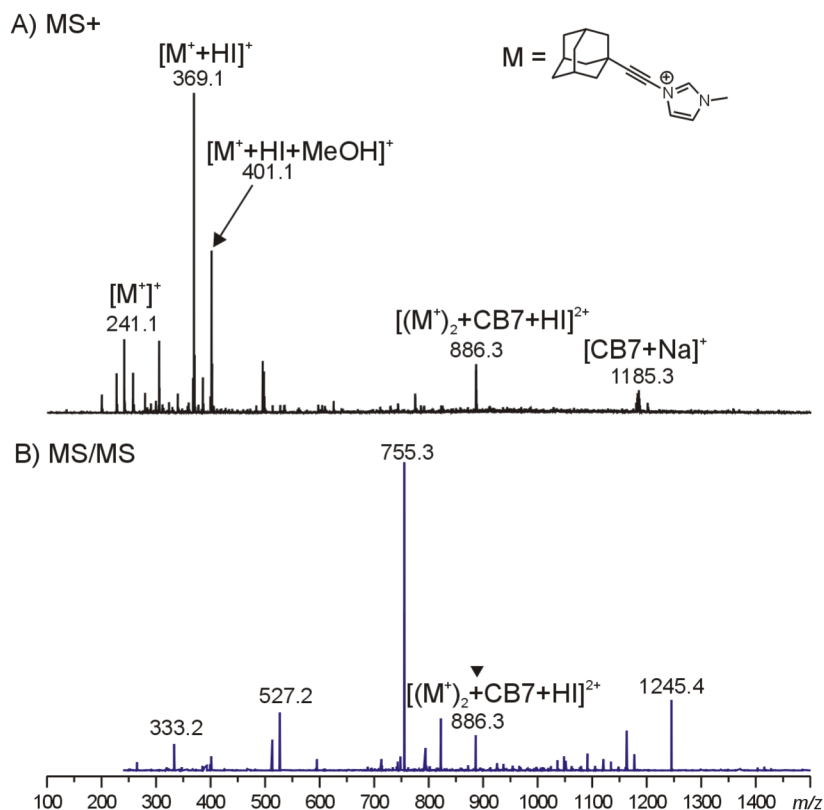
Třetí metodou, která byla použita pro studium supramolekulárních vlastností ligandu **8** je hmotnostní spektrometrie, v našem případě byla použita ve spojení s elektrosprejovou ionizací. Na **Obrázku 36** je hmotnostní spektrum samotného ligandu, kde lze pozorovat ion $241\ m/z$, který odpovídá permanentnímu kationtu ligandu **8**. Dominantním iontem v tomto spektru je ion tvořící adukt ligandu s jodovodíkem (HI) o hmotě $369\ m/z$. Ve spektru můžeme také pozorovat ionty patřící aduktům s vodou $[M^+ + H_2O]^+$ ($259\ m/z$) a s methanolem $[M^+ + HI + MeOH]^+$ ($401\ m/z$).

U jodidů může docházet k jejich oxidaci na HI, což by vysvětlovalo přítomnost aduktu $[M^+ + HI]^+$. Také vzhledem k vysoké reaktivitě trojné vazby může docházet k adičním reakcím jodovodíku právě na jednotku acetylenu.



Obrázek 36: Hmotnostní spektrum ligandu **8** (ESI-MS)

Pomocí hmotnostní spektrometrie byl zanalyzován také komplex ligandu **8** s CB[7] (**Obrázek 37**). Na **Obrázku 37 A**) je spektrum prvního řádu, kde je dominantním iontem iont $[M^+ + HI]^+$ 369 m/z . Ion $[(M^+)_2 + CB7 + HI]^+$ (886 m/z) byl identifikován jako komplex **8@CB[7]**, kde v plynné fázi pravděpodobně komplex obsahuje dvě molekuly ligandu, jednu molekulu CB[7] a HI. Toto zjištění je zajímavé, jelikož dle NMR dochází k tvorbě komplexu **8@CB[7]** v poměru 1:1. Jelikož nevíme, jak tento komplex ve skutečnosti vypadá můžeme si toto zjištění vysvětlit tak, že jedna z molekul ligandu není navázána uvnitř, ale vně dutiny makrocyklu. Popřípadě by mohlo také dojít k navázání dvou imidazolových jader do kavity makrocyklu, to je ale v rozporu s naměřenými NMR spektry, kde dochází k zastínění signálů adamantanu, což naznačuje nekovalentní vazbu adamantanové klece do dutiny makrocyklu. Ve spektru A) jsou vyobrazeny také další aduktové ionty: $[M^+ + HI + MeOH]^+$ (401 m/z) a $[CB7 + Na]^+$ (1185 m/z). Na **Obrázku 37 B**) je znázorněno spektrum druhého řádu, kde došlo k fragmentaci iontu 886 m/z pomocí kolizně indukované disociace (CID), což vedlo k úbytku intenzity tohoto iontu a vzniku dalších neznámých produktových iontů.

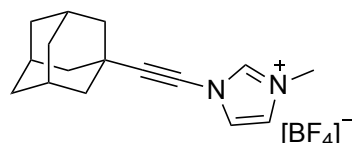


Obrázek 37: ESI-MS spektrum komplexu **8@CB[7]**

Bylo provedeno měření také komplexu **8@β-CD**, kde byl pozorován ion $[(M^+)_2 + \beta\text{-CD} + HI]^+$ (873 *m/z*). Tento ion nebyl vzhledem k jeho nízké relativní intenzitě (4 %) izolován. Tedy i v případě komplexu **8@β-CD** se v plynné fázi vážou dvě molekuly hosta na jednu molekulu hostitele.

10 BUDOUCÍ PRÁCE

Následujícím důležitým úkolem bude vyřešit problém s nízkou stabilitu ligandu **8**. Jednou z možných cest je stabilizace pomocí výměny protiontu, který může výrazně ovlivnit stabilitu celého systému. Jodidový aniont by mohl být nahrazen například za tetrafluoroborátový aniont $[\text{BF}_4]^-$, který je stabilnější, méně koordinující a slaběji interaguje s kationtem a tím pádem nenarušuje elektronovou strukturu ligandu (**Obrázek 38**). Tyto vlastnosti by mohly přispět ke zvýšení stability cílového ligandu.⁷¹



Obrázek 38: Stabilizace ligandu **8** pomocí tetrafluoroboritanového aniontu

V budoucnu by mohly být připraveny také další deriváty ligandu s adamantylacetylenovým motivem navázaným na pyridin a další sekundární aminy. V případě návázání pyridinu by rovnou došlo k vytvoření kvartérní amoniové soli a tím by se syntetická cesta zkrátila o jeden reakční krok. Tyto ligandy se sekundárními aminy a pyridinem by poté mohly rozšířit portfolio těchto lineárních supramolekulárních ligandů (**Schéma 49**).

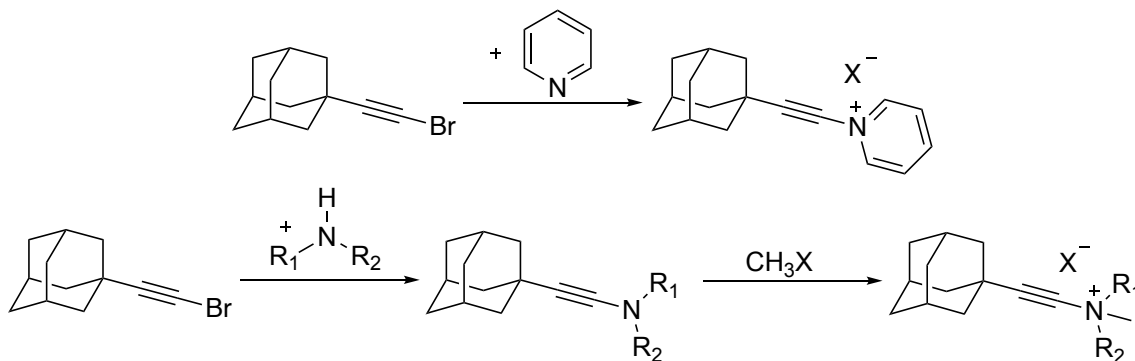


Schéma 49: Návrh pro přípravu dalších potenciálních lineárních supramolekulárních ligandů

ZÁVĚR

Cílem této diplomové práce bylo připravit supramolekulární ligand s motivem 1-adamantylacetylenu a následně zkoumat jeho supramolekulární vlastnosti. Tento lineární ligand dosud nebyl popsán v odborné literatuře a představuje tak neprozkoumanou oblast v supramolekulární chemii. Prvním krokem bylo syntetizovat prekurzor 1-(2-adamantylethynyl)-1*H*-imidazolu, který sloužil jako výchozí látka pro následnou přípravu ligandu 1-adamantylethynyl-3-methyl-1*H*-imidazolium jodidu. Byly navrženy dvě syntetické strategie pro tuto syntézu, které zahrnovaly cross-couplingové reakce katalyzované mědí. Po několika modifikacích byla sloučenina 1-(2-adamantylethynyl)-1*H*-imidazol připravena a izolována spolu s jedním z izomerů vedlejšího produktu reakce, 1-(adamantyl-bromethynyl)-imidazolem.

Cílový ligand 1-(adamantyl)ethynyl-3-methyl-1*H*-imidazolium-jodid byl následně připraven kvarternizací účinkem methyljodidu. Tento ligand byl podroben studiu supramolekulárního chování s makrocykly z rodiny CB[*n*] a CD. Pro studium supramolekulárních vlastností byly využity dostupné analytické metody jako NMR, ITC a ESI-MS.

NMR titrační experimenty potvrdily vznik komplexů ligandu s CB[7], CB[8], β-CD a γ-CD. Tyto inkluzní komplexy byly vždy se stechiometrií 1:1. Vzhledem k nízké stabilitě ligandu, nebyly z ¹H NMR titrací vypočítány vazebné konstanty *K*.

Z dat naměřených na ITC byl potvrzen vznik komplexu ligandu s makrocykly CB[7], CB[8] a β-CD. Nejvyšší asociační konstanta byla naměřena s hostitelem CB[7] ($K = 7,28 \cdot 10^{11} \text{ M}^{-1}$). Tato konstanta byla zjištěna na základě kompetitivní titrace, kde byl jako kompetitor vybrán hexamethylendiamin chlorid s vazebnou konstantou $K = 2,05 \cdot 10^9 \text{ M}^{-1}$. Asociační konstanty s CB[8] ($K = 2,86 \cdot 10^6 \text{ M}^{-1}$) a β-CD ($K = 9,97 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1}$) byly také stanoveny a jejich hodnoty odpovídají navázání adamantanové klece do jejich kavity. Jednotlivé hodnoty stechiometrického poměru byly vyšší než 1, což mohlo být způsobeno nízkou stabilitou ligandu, kdy docházelo k navázání menšího množství ligandu do dutiny makrocyklu. Komplex s γ-CD nebyl dle ITC potvrzen.

Poslední metodou pro studium cílového ligandu byla hmotnostní spektrometrie, konkrétně ESI-MS. Pomocí této metody byl potvrzen vznik komplexu ligandu s CB[7] a β-CD, který v plynné fázi obsahuje dvě molekuly ligandu na jednu molekulu makrocyklu, což je v rozporu s daty naměřenými pomocí NMR.

Nízká stabilita cílového ligandu sice ovlivňovala výsledky jednotlivých měření, ale po dalším zkoumání a případné analýze produktů, které vznikají degradací ligandu, by toto uspořádání mohlo vést k přípravě různých spínačů, které by této nízké stability mohly využívat v praxi.

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- ¹ Bipyridine ligands. *CCC II*. Elsevier, 2003, Vol. 1, s. 1-23. ISBN 9780080437484. DOI: [10.1016/B0-08-043748-6/0c1103-8](https://doi.org/10.1016/B0-08-043748-6/0c1103-8)
- ² Polyynes Rotaxanes: Stabilization by Encapsulation. *J. Am. Chem. Soc.* 2016, roč. 138, č. 4, s. 1366–1376. DOI: [10.1021/jacs.5b12049](https://doi.org/10.1021/jacs.5b12049)
- ³ Preferential Recognition and Extraction to Pentoses over Hexoses by a D_{6h}-Symmetrical Ethynylphenol Macrocyclic with Six Inner Phenolic Hydroxy Groups. *J. Org. Chem.* 2020, roč. 85, č. 4, s. 1927–1934. DOI: [10.1021/acs.joc.9b02639](https://doi.org/10.1021/acs.joc.9b02639)
- ⁴ Acetylene Chemistry. Wiley, 2004. ISBN 9783527307814. DOI: [10.1002/3527605487](https://doi.org/10.1002/3527605487).
- ⁵ Synthesis and Reactions of N-Ethynyl-heterocycles. *HETEROCYCLES*. 2004, roč. 63, č. 6. DOI: [10.3987/REV-04-575](https://doi.org/10.3987/REV-04-575).
- ⁶ Acetylene in Organic Synthesis: Recent Progress and New Uses. *Molecules*. 2018, roč. 23, č. 10. DOI: [10.3390/molecules23102442](https://doi.org/10.3390/molecules23102442).
- ⁷ Acetylene: new prospects of classical reactions. *Russ. Chem. Rev.* 2007, roč. 76, č. 6, s. 507–527. DOI: [10.1070/RC2007v076n06ABEH003712](https://doi.org/10.1070/RC2007v076n06ABEH003712)
- ⁸ Recent advances and applications of Glaser coupling employing greener protocols. *RSC Adv.* 2014, 4, s. 27867–27887. DOI: [10.1039/C4RA02416H](https://doi.org/10.1039/C4RA02416H).
- ⁹ A convenient synthesis of acetylenes: catalytic substitutions of acetylenic hydrogen with bromoalkenes, iodoarenes and bromopyridines. *Tetrahedron Lett.* 1975, roč. 16, č. 50, s. 4467–4470. DOI: [10.1016/S0040-4039\(00\)91094-3](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)91094-3).
- ¹⁰ Rearrangement of Bromomethylenecycloalkanes with Potassium t-Butoxide. *J. Am. Chem. Soc.* 1965, roč. 87, č. 5, s. 1142–1143. DOI: [10.1021/ja01083a043](https://doi.org/10.1021/ja01083a043).
- ¹¹ Synthesis of Unsymmetrically Substituted 1,3-Butadiynes and 1,3,5-Hexatriynes via Alkylidene Carbenoid Rearrangements. *J. Org. Chem.* 2003, roč. 68, č. 4, s. 1339–1347. DOI: [10.1021/jo026481h](https://doi.org/10.1021/jo026481h).
- ¹² The loss of endgroup effects in long pyridyl-encapped oligoynes on the way to carbyne. *Nat. Chem.* 2020, roč. 12, č. 12, s. 1143–1149. DOI: [10.1038/s41557-020-0550-0](https://doi.org/10.1038/s41557-020-0550-0).

- ¹³ Toward Metal-Capped One-Dimensional Carbon Allotropes: Wirelike C₆-C₂₀ Polyynediyl Chains That Span Two Redox-Active (η^5 -C₅Me₅)Re(NO)(PPh₃) Endgroups. *J. Am. Chem. Soc.* 2000, roč. 122, č. 5, s. 810–822. DOI: [10.1021/ja992747z](https://doi.org/10.1021/ja992747z).
- ¹⁴ Revised Structure and Convergent Synthesis of Nemertelline, the Neurotoxic Quaterpyridine Isolated from the Hoplonemertine Sea Worm. *J. Org. Chem.* 1995, roč. 60, č. 23, s. 7491–7495. DOI: [10.1021/jo00128a021](https://doi.org/10.1021/jo00128a021).
- ¹⁵ The Specific Synthesis of Pyridines and Oligopyridines¹. *Synthesis*, 1976, roč. 01, s. 1–24. DOI: [10.1055/s-1976-23941](https://doi.org/10.1055/s-1976-23941).
- ¹⁶ From 1,2,4-Triazines and Tributyl(ethynyl)tin to Stannylated Bi- and Terpyridines: The Cycloaddition Pathway. *Eur. J. Org. Chem.* 1999, č. 1, s. 313–321. DOI: [10.1002/\(SICI\)1099-0690\(199901\)1999:1<313::AID-EJOC313>3.0.CO;2-Q](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-0690(199901)1999:1<313::AID-EJOC313>3.0.CO;2-Q).
- ¹⁷ Cyclophynes chemistry: synthesis and study of an octacobalt complex of [8.8]paracyclophaneoctayne. *Chem. Comm.* s. 1997, č. 12, s. 1121–1122. DOI: [10.1039/a701712j](https://doi.org/10.1039/a701712j).
- ¹⁸ Saccharide-Dependent Induction of Chiral Helicity in Achiral Synthetic Hydrogen-Bonding Oligomers. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, roč. 126, č. 7, s. 2022–2027. DOI: [10.1021/ja039371g](https://doi.org/10.1021/ja039371g).
- ¹⁹ Copper(II)/phenanthroline-mediated CD-enhancement and chiral memory effect on a meta-ethynylpyridine oligomer. *Chem. Comm.* 2012, roč. 48, č. 27. DOI: [10.1039/c2cc00063f](https://doi.org/10.1039/c2cc00063f).
- ²⁰ Thermodynamic and Kinetic Stabilities of Complementary Double Helices Utilizing Amidinium–Carboxylate Salt Bridges. *J. Am. Chem. Soc.* 2012, roč. 134, č. 22, s. 9506–9520. DOI: [10.1021/ja303701d](https://doi.org/10.1021/ja303701d).
- ²¹ Cu-Mediated Ullmann-Type Cross-Coupling and Industrial Applications in Route Design, Process Development, and Scale-up of Pharmaceutical and Agrochemical Processes. *Org. Process Res. Dev.* 2022, roč. 26, č. 6, s. 1690–1750. DOI: [10.1021/acs.oprd.2c00050](https://doi.org/10.1021/acs.oprd.2c00050).

- ²² Palladium-Catalyzed Cross-Coupling: A Historical Contextual Perspective to the 2010 Nobel Prize. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2012, roč. 51, č. 21, s. 5062–5085. DOI: [10.1002/anie.201107017](https://doi.org/10.1002/anie.201107017).
- ²³ Beiträge zur Kenntniss des Acetenylbenzols. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 1869, Vol. 2, č. 1, s. 422–424. DOI: [10.1002/cber.186900201183](https://doi.org/10.1002/cber.186900201183).
- ²⁴ Ueber die Verbindungen der Indigogruppe. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 1882, Vol. 15, č. 1 s. 50–56. DOI: [10.1002/cber.18820150116](https://doi.org/10.1002/cber.18820150116).
- ²⁵ Kinetics and mechanism of the copper(I)-induced homogenous Ullmann coupling of o-bromonitrobenzene. *J. Am. Chem. Soc.* 1976, roč. 98, č. 3, 748–753. DOI: [10.1021/ja00419a018](https://doi.org/10.1021/ja00419a018).
- ²⁶ Ueber eine neue Bildungsweise von Diphenylaminderivaten. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft.* 1903, roč. 36, č. 2, s. 2382–2384. DOI: [10.1002/cber.190303602174](https://doi.org/10.1002/cber.190303602174).
- ²⁷ Ueber die Phenylirung von Phenolen. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft.* 1905, roč. 38, č. 2, s. 2211–2212. DOI: [10.1002/cber.190503802176](https://doi.org/10.1002/cber.190503802176).
- ²⁸ Ueber Phenylirungen bei Gegenwart von Kupfer als Katalysator. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft.* 1906, roč. 39, č. 2, s. 1691–1692. DOI: [10.1002/cber.19060390298](https://doi.org/10.1002/cber.19060390298).
- ²⁹ CCXLIV.—Replacement of halogen in orthobromo-benzoic acid. Online. *J. Chem. Soc.* 1929, s. 1870–1873. DOI: [10.1039/JR9290001870](https://doi.org/10.1039/JR9290001870).
- ³⁰ Ueber eine neue Klasse organischer Radicale. *Justus Liebigs Annalen der Chemie.* 1855, roč. 96, č. 3, s. 364–375. DOI: [10.1002/jlac.18550960310](https://doi.org/10.1002/jlac.18550960310).
- ³¹ CII.—The action of chromic chloride on the Grignard reagent. *J. Chem. Soc., Trans.* 1914, roč. 105, s. 1057–1062. DOI: [10.1039/CT9140501057](https://doi.org/10.1039/CT9140501057).
- ³² XLIV.—Formation of diphenyl by the action of cupric salts on organometallic compounds of magnesium. *J. Chem. Soc., Trans.* 1919, roč. 115, s. 559–561. DOI: [10.1039/CT9191500559](https://doi.org/10.1039/CT9191500559).

³³ The Grignard Reaction – Unraveling a Chemical Puzzle. *J. Am. Chem. Soc.* 2020, roč. 142, č. 6, s. 2984–2994. DOI: [10.1021/jacs.9b11829](https://doi.org/10.1021/jacs.9b11829).

³⁴ A. Job, R. Reich, *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.* 1924, **179**, 330–332.

³⁵ Über die Einwirkung aromatischer Diazoverbindungen auf α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen. *Journal für Praktische Chemie.* 1939, roč. 152, č. 7–10, s. 237–266. DOI: [10.1002/prac.19391520705](https://doi.org/10.1002/prac.19391520705).

³⁶ Factors Determining the Course and Mechanisms of Grignard Reactions. IV. The Effect of Metallic Halides on the Reaction of Aryl Grignard Reagents and Organic Halides 1. *J. Am. Chem. Soc.* 1941, roč. 63, č. 9, s. 2316–2320. DOI: [10.1021/ja01854a006](https://doi.org/10.1021/ja01854a006).

³⁷ *Grignard Reactions of Nonmetallic Substances*, Prentice-Hall, New York, 1954. DOI: [10.1126/science.121.3150.697.b](https://doi.org/10.1126/science.121.3150.697.b)

³⁸ Factors Influencing the Course and Mechanisms of Grignard Reactions. XI. The Effect of Metallic Halides on the Reaction of Grignard Reagents with Vinyl Halides and Substituted Vinyl Halides. *J. Am. Chem. Soc.* 1943, roč. 65, č. 4, s. 504–507. DOI: [10.1021/ja01244a006](https://doi.org/10.1021/ja01244a006).

³⁹ Homo coupling, disproportionation and cross coupling of alkyl groups. Role of the transition metal catalyst. *J. Organomet. Chem.* 2002, roč. 653, č. 1–2, s. 11–19. DOI: [10.1016/S0022-328X\(02\)01265-2](https://doi.org/10.1016/S0022-328X(02)01265-2).

⁴⁰ 3.10 Coupling Reactions Between *sp* Carbon Centers. *Comprehensive Organic Synthesis (Second Edition)*. 2014, Vol. 3, s. 528–579. DOI: [10.1016/B978-0-08-097742-3.00315-3](https://doi.org/10.1016/B978-0-08-097742-3.00315-3).

⁴¹ The Substitution of Aryl Iodides with Cuprous Acetylides. A Synthesis of Tolanes and Heterocyclics 1. *J. Org. Chem.* 1963, roč. 28, č. 12, s. 3313–3315. DOI: [10.1021/jo01047a008](https://doi.org/10.1021/jo01047a008).

⁴² Cobalt and Palladium Reagents in Organic Synthesis: The Beginning. *Synlett.* 2006, roč. 2006, č. 18, s. 2855–2860. DOI: [10.1055/s-2006-951536](https://doi.org/10.1055/s-2006-951536).

⁴³ Arylation of Olefin with Iodobenzene Catalyzed by Paladium. *Chem. Soc. Jpn.* 1973, Vol. 46, s.1505–1508. DOI: [10.1246/bcsj.46.1505](https://doi.org/10.1246/bcsj.46.1505).

- ⁴⁴ Palladium-catalyzed vinylic hydrogen substitution reactions with aryl, beznyl and styryl halides. *J. Org. Chem.* 1972, Vol. 37, č. 14, s. 2320–2322. DOI: [10.1021/jo00979a024](https://doi.org/10.1021/jo00979a024).
- ⁴⁵ Activation of Grignard reagents by transition-metal complexes. A new and simple synthesis of trans-stilbenes and polyphenyls. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* 1972, č. 3. DOI: [10.1039/c3972000144a](https://doi.org/10.1039/c3972000144a).
- ⁴⁶ Selective carbon-carbon bond formation by cross-coupling of Grignard reagents with organic halides. Catalysis by nickel-phosphine complexes. *J. Am. Chem. Soc.* 1972, roč. 94, č. 12, s. 4374–4376. DOI: [10.1021/ja00767a075](https://doi.org/10.1021/ja00767a075).
- ⁴⁷ A convenient synthesis of acetylenes: catalytic substitutions of acetylenic hydrogen with bromoalkenes, iodoarenes and bromopyridines. *Tetrahedron Lett.* 1975, roč. 16, č. 50, s. 4467–4470. DOI: [10.1016/S0040-4039\(00\)91094-3](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)91094-3).
- ⁴⁸ Novel stereoselective alkenyl–aryl coupling via nickel-catalysed reaction of alkenylanes with aryl halides. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* 1976, č. 15, s. 596b–597b. DOI: [10.1039/C3976000596B](https://doi.org/10.1039/C3976000596B).
- ⁴⁹ Arylation of the reformatsky reagent catalyzed by zerovalent complexes of palladium and nickel. *J. Organomet. Chem.* 1977, roč. 132, č. 2, s. C17–C19. DOI: [10.1016/S0022-328X\(00\)91739-X](https://doi.org/10.1016/S0022-328X(00)91739-X).
- ⁵⁰ Selective carbon-carbon bond formation via transition metal catalysis. 3. A highly selective synthesis of unsymmetrical biaryls and diarylmethanes by the nickel- or palladium-catalyzed reaction of aryl- and benzylzinc derivatives with aryl halides. *J. Org. Chem.* 1977, roč. 42, č. 10, s. 1821–1823. DOI: [10.1021/jo00430a041](https://doi.org/10.1021/jo00430a041).
- ⁵¹ Reactions of organic halides with R₃MMR₃ compounds (M = Si, Ge, Sn) in the presence of tetrakis(triarylphosphine)palladium. *J. Organomet. Chem.* 1976, roč. 117, č. 3, s. C55–C57. DOI: [10.1016/S0022-328X\(00\)91902-8](https://doi.org/10.1016/S0022-328X(00)91902-8).
- ⁵² Stereoselective synthesis of arylated (*E*)-alkenes by the reaction of alk-1-enylboranes with aryl halides in the presence of palladium catalyst. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* 1979, č. 19. DOI: [10.1039/c39790000866](https://doi.org/10.1039/c39790000866).

- ⁵³ Dramatic rate enhancement of Suzuki diene synthesis. Its application to palytoxin synthesis. *J. Am. Chem. Soc.* 1987, roč. 109, č. 15, s. 4756–4758. DOI: [10.1021/ja00249a069](https://doi.org/10.1021/ja00249a069).
- ⁵⁴ Cross-coupling of organosilanes with organic halides mediated by a palladium catalyst and tris(diethylamino)sulfonium difluorotrimethylsilicate. *J. Org. Chem.* 1988, roč. 53, č. 4, s. 918–920. DOI: [10.1021/jo00239a056](https://doi.org/10.1021/jo00239a056).
- ⁵⁵ How I came across the silicon-based cross-coupling reaction. *J. Organomet. Chem.* 2002, roč. 653, č. 1–2, s. 58–61. DOI: [10.1016/S0022-328X\(02\)01157-9](https://doi.org/10.1016/S0022-328X(02)01157-9).
- ⁵⁶ Platinum(0)-catalyzed diboration of alkynes. *J. Am. Chem. Soc.* 1993, roč. 115, č. 23, s. 11018–11019. DOI: [10.1021/ja00076a081](https://doi.org/10.1021/ja00076a081).
- ⁵⁷ Novel Palladium(0)-Catalyzed Coupling Reaction of Dialkoxyborane with Aryl Halides: Convenient Synthetic Route to Arylboronates. *J. Org. Chem.* 1997, roč. 62, č. 19, s. 6458–6459. DOI: [10.1021/jo970963p](https://doi.org/10.1021/jo970963p).
- ⁵⁸ PALLADIUM-CATALYZED AROMATIC AMINATION OF ARYL BROMIDES WITH N, N-DI-ETHYLAMINO-TRIBUTYL TIN. *Chem. Lett.* 1983, roč. 12, č. 6, s. 927–928. DOI: [10.1246/cl.1983.927](https://doi.org/10.1246/cl.1983.927).
- ⁵⁹ A Simple Catalytic Method for the Conversion of Aryl Bromides to Arylamines. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1995, roč. 34, č. 12, s. 1348–1350. DOI: [10.1002/anie.199513481](https://doi.org/10.1002/anie.199513481).
- ⁶⁰ Palladium-catalyzed synthesis of arylamines from aryl halides. Mechanistic studies lead to coupling in the absence of tin reagents. *Tetrahedron Lett.* 1995, roč. 36, č. 21, s. 3609–3612. DOI: [10.1016/0040-4039\(95\)00605-C](https://doi.org/10.1016/0040-4039(95)00605-C).
- ⁶¹ Dichloro[1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]palladium(II): an effective catalyst for cross-coupling of secondary and primary alkyl Grignard and alkylzinc reagents with organic halides. *J. Am. Chem. Soc.* 1984, roč. 106, č. 1, s. 158–163. DOI: [10.1021/ja00313a032](https://doi.org/10.1021/ja00313a032).
- ⁶² Unusual in Situ Ligand Modification to Generate a Catalyst for Room Temperature Aromatic C–O Bond Formation. *J. Am. Chem. Soc.* 2000, roč. 122, č. 43, s. 10718–10719. DOI: [10.1021/ja002543e](https://doi.org/10.1021/ja002543e).

- ⁶³ Sterically demanding trialkylphosphines for palladium catalyzed cross coupling reactions- alternatives to $PtBu_3$. *Chem. Soc. Rev.* 2010, roč. 39, č. 2, s. 694–711. DOI: [10.1039/B903646F](https://doi.org/10.1039/B903646F).
- ⁶⁴ Závodná A. Synthesis and supramolecular properties of ligands based on adamantylacetylene. Zlín, 2019. Diplomová práce, FT UTB ve Zlíně.
- ⁶⁵ Coupling Reactions of Bromalkynes with Imidazoles Mediated by Copper Salts: Synthesis of Novel *N*-alkynylimidazoles. *J. Org. Chem.* 2008, Vol. 73, č. 6, s. 6462–6465, DOI: [10.1021/jo801118q](https://doi.org/10.1021/jo801118q).
- ⁶⁶ Copper(II) Oxide Catalyzed Ligand-Free Coupling Reaction of Heteroarenes with Bromalkynes. *Synthesis* 2011, č. 5 s. 816–820, DOI: [10.1055/s-0030-1258403](https://doi.org/10.1055/s-0030-1258403).
- ⁶⁷ Cu-Catalyzed *N*-alkynylation of Imidazoles, Benzimidazoles, Indazoles, and Pyrazoles Using PEG as Solvent Medium. *J. Org. Chem.* 2010, Vol. 75, č. 3, s. 980–983. DOI: [doi/10.1021/jo902466f](https://doi.org/10.1021/jo902466f).
- ⁶⁸ Supramolecular polymeric materials based on macrocyclic host for cancer therapy. *Biomed. Eng.* 2023, Vol. 2, č. 3. DOI: [10.53388/BMEC2023015](https://doi.org/10.53388/BMEC2023015)
- ⁶⁹ Cooperative Binding of Cucurbit[*n*]urils and β -Cyclodextrin to Heteroditopic Imidazolium Based Guests. *J. Org. Chem.* 2016, Vol. 81, č. 20, s. 9595–9604. DOI: [10.1021/acs.joc.6b01564](https://doi.org/10.1021/acs.joc.6b01564).
- ⁷⁰ Toward Reversible Control of Cucurbit[*n*]uril Complexes. *Acc. Chem. Res.* 2014, Vol. 47, č. 7, s. 2160–2167. DOI: [10.1021/ar5001204](https://doi.org/10.1021/ar5001204).
- ⁷¹ Models for understating the structural effect on the cation-anion interaction strength of dicationic ionic liquids. *J. Mol. Liq.* 2018, Vol. 252, s. 182–193. DOI: [10.1016/j.molliq.2017.12.110](https://doi.org/10.1016/j.molliq.2017.12.110).

SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK

FBW přesmyk	Fritschův-Buttenbergův-Wiechellův přesmyk
TLC	Tenkovrstvá chromatografie
<i>m</i> -CPBA	<i>m</i> -chlorperoxybenzoová kyselina
MMPP	Monoperoxyftalát hořečnatý
<i>CB</i> [<i>n</i>]	Cucurbit[<i>n</i>]uril
CD	Cyklodextrin
MW	Mikrovlnami asistovaná syntéza
NMR	Nukleární magnetická rezonance
GC-MS	Plynová chromatografie s hmotnostním detektorem
TEA	Triethylamin
TMEDA	Tetramethylethyldiamin
PEG 200	Polyethylenglykol 200
CE	dibenzo-18-crown-6-ether
Ad-im	1-(2-adamantylethynyl)- <i>1H</i> -imidazol
DMSO	Dimethylsulfoxid
Ad	Adamantan
Im	Imidazol
AdAc	Adamantylacetylen
HMBC	Heteronukleární korelace přes více vazeb
EtOAc	Ethylacetát
MeOH	Methanol
ESI-MS	Hmotnostní spektrometrie s elektrosprejovou ionizací
ITC	Isotermální titrační mikrokolorimetrie

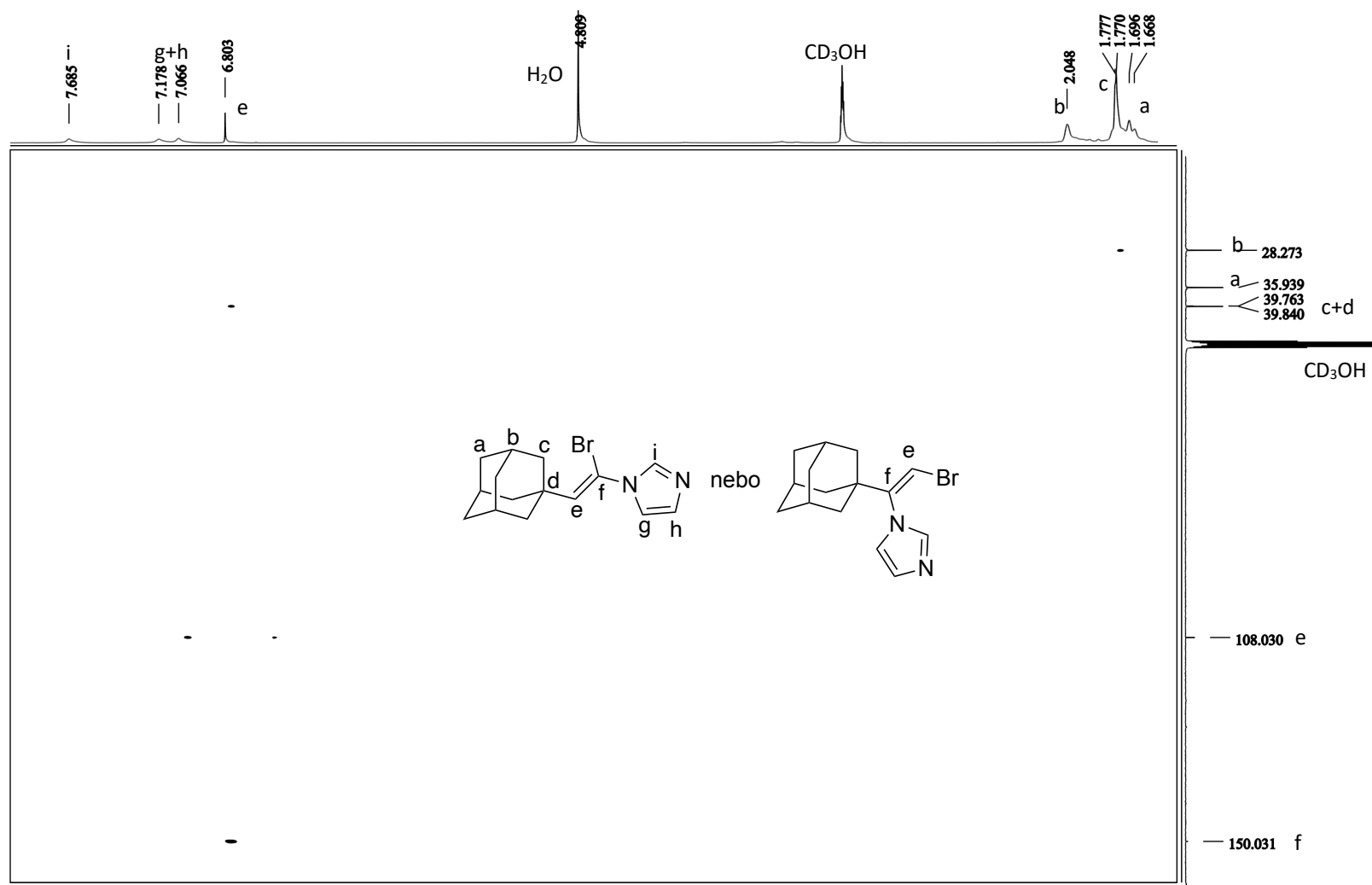
SEZNAM PŘÍLOH

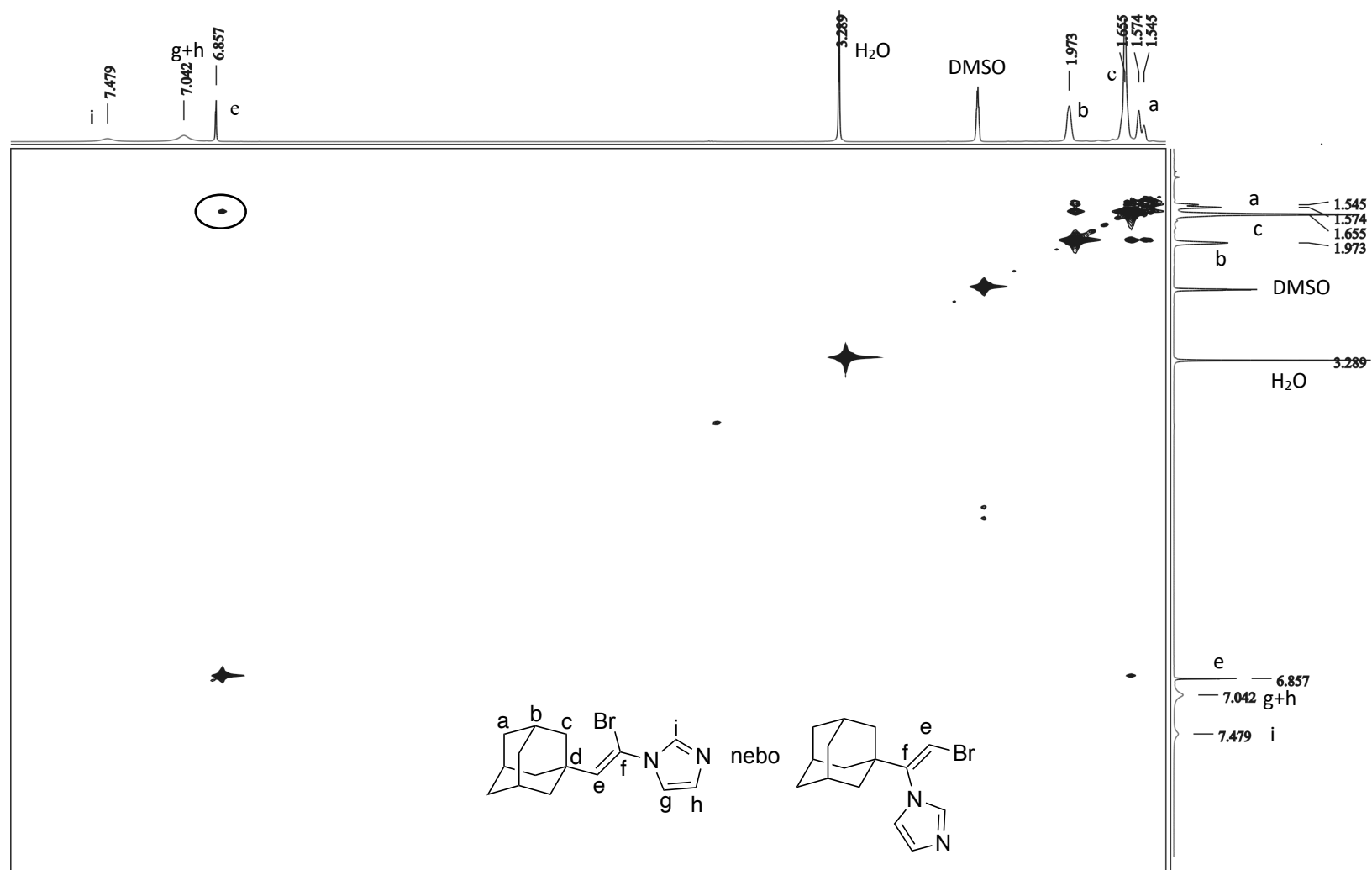
Příloha I: 2D-HMBC NMR spektrum sloučeniny **9** v Methanolu-*d*₄

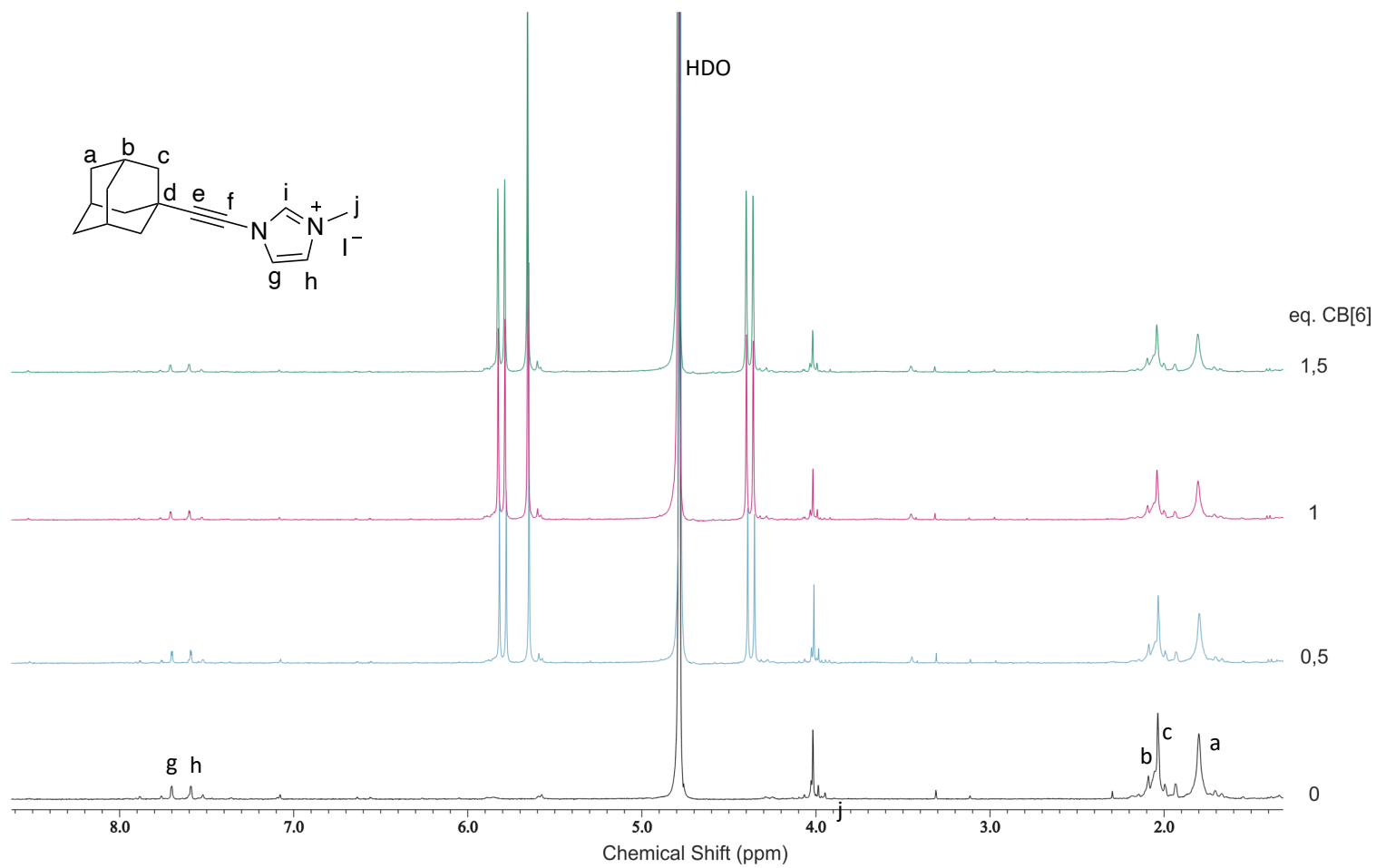
Příloha II: 2D-ROESY NMR spektrum sloučeniny **9** v DMSO-*d*₆

Příloha III: ¹H NMR titrace ligandu **8** s makrocylem CB[6]

Příloha IV: ¹H NMR titrace ligandu **8** s makrocylem α-CD

PŘÍLOHA I: 2D-HMBC NMR SPEKTRUM SLOUČENINY 9 V METHANOLU- D_4 

PŘÍLOHA II: 2D-ROESY NMR SPEKTRUM SLOUČENINY 9 V DMSO- D_6 

PŘÍLOHA III: ^1H NMR TITRACE LIGANDU 8 MAKROCYKLEM CB[6]

PŘÍLOHA IV: ^1H NMR TITRACE LIGANDU 8 MAKROCYKLEM $\alpha\text{-CD}$ 