

Syntéza a supramolekulární vlastnosti ligandů na bázi apikálně disubstituovaného pentacyklo[4.2.0.0^{2,5}.0^{3,8}.0^{4,7}]oktanu

Kristýna Jelínková

Bakalářská práce
2014



Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně
Fakulta technologická

Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně

Fakulta technologická

Ústav technologie potravin

akademický rok: 2013/2014

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Kristýna Jelínková**
Osobní číslo: **T11685**
Studijní program: **B2901 Chemie a technologie potravin**
Studijní obor: **Chemie a technologie potravin**
Forma studia: **prezenční**

Téma práce: **Syntéza a supramolekulární vlastnosti ligandů na bázi apikálně disubstituovaného pentacyklo[4.2.0.0^{2,5}.0^{3,8}.0^{4,7}]oktanu**

Zásady pro vypracování:

I. Teoretická část

1. Vypracovat rešerši na téma supramolekulárních systémů klecovitých uhlovodíků a cucurbit[urilů a cyklodextrinů.
2. Vypracovat rešerši na téma syntézy 1,4-disubstituovaných derivátů kubanu.
3. Navrhnout racionální syntetický postup vedoucí k titulním látkám.

II. Praktická část

1. Experimentálně ověřit navržený postup.
2. Optimalizovat jednotlivé kroky syntézy.
3. Připravit titulní látky v množství umožňujícím další studium supramolekulárních vlastností.

Rozsah bakalářské práce:

Rozsah příloh:

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

Seznam odborné literatury:

- [1] P. D. Beer, P. A. Gale, D. K. Smith. *Supramolecular Chemistry*. Oxford, 1999. ISBN 0-19-850447-0.
- [2] J. W. Steed, J. L. Atwood. *Supramolecular Chemistry*. Chichester, 2000. ISBN 0-471-98791-3.
- [3] C. A. Schalley, A. Springer. *Mass Spectrometry and Gas-Phase Chemistry of Non-Covalent Complexes*. Hoboken, New Jersey, 2009. ISBN 978-0-470-13115-2.
- [4] F. Diederich, P. J. Stang, R. R. Tykwinski. *Modern Supramolecular Chemistry*. Weinheim, 2008. ISBN 978-3-527-31826-1.
- [5] J.-M. Lehn. *Supramolecular Chemistry: Concepts and Perspectives*. Weinheim. ISBN 3-527-29311-6.

Vedoucí bakalářské práce: **Mgr. Robert Vícha, Ph.D.**
Ústav chemie

Datum zadání bakalářské práce: **10. ledna 2014**

Termín odevzdání bakalářské práce: **2. května 2014**

Ve Zlíně dne 3. února 2014


doc. Ing. Roman Čermák, Ph.D.
děkan




doc. Ing. František Buňka, Ph.D.
ředitel ústavu

Příjmení a jméno: KRISTYŮA JELIŮKOVÁ.....

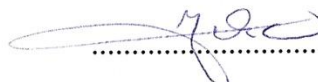
Obor: CHTP.....

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že

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

Ve Zlíně 30.4.2014.....



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

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

(2) *Disertační, diplomové, bakalářské a rigorózní práce odevzdané uchazečem k obhajobě musí být též nejméně pět pracovních dnů před konáním obhajoby zveřejněny k nahlížení veřejnosti v místě určeném vnitřním předpisem vysoké školy nebo není-li tak určeno, v místě pracoviště vysoké školy, kde se má konat obhajoba práce. Každý si může ze zveřejněné práce pořizovat na své náklady výpisy, opisy nebo rozmnoženiny.*

(3) *Platí, že odevzdáním práce autor souhlasí se zveřejněním své práce podle tohoto zákona, bez ohledu na výsledek obhajoby.*

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

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

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

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

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

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

ABSTRAKT

Základ disubstituovaného kubanu tvoří uhlovodíková kostra ve tvaru krychle obsahující osm atomů uhlíku, přičemž všechny C—C—C úhly mají velikost 90°. Než byl samotný kuban v roce 1964 poprvé syntetizován P. Eatonem a Coleem, převládal názor, že není možné jej připravit právě kvůli příliš velkému pnutí v molekule. Kubanový skelet je, stejně jako i jiné klecové uhlovodíky (například adamantan, diamantan, bicyklo[2.2.2]oktan), lipofilní a představuje tak velmi zajímavou strukturu z hlediska supramolekulární chemie. Tyto lipofilní útvary představují vysoce afinitní vazebná místa pro kavitandy na bázi cucurbit[n]urilů nebo cyklodextrinů.

Tato práce popisuje syntézu dimethyl-pentacyklo[4.2.0.0^{2,5}.0^{3,8}.0^{4,7}]oktan-1,4-dikarboxylátu, který bude následně využit pro přípravu ligandů pro supramolekulární studie. Na základě literární rešerše byl navržen pětistupňový syntetický postup zahrnující přípravu acetalu z ethylenglykolu a cyklopentanonu, následnou sekvenci bromace, dehydrobromace a Dielsovy-Alderovy dimerace, fotochemické [2+2] cykloadice, Favorského kontrakce kruhů a konvenční Fischerovy esterifikace. Některé reakční kroky byly oproti publikovaným postupům modifikovány, zejména s cílem vyhnout se práci s toxickými rozpouštědly. Navíc, řada syntetických stupňů zahrnuje několik chemických přeměn a bylo nutné vyvinout analytické metody vhodné pro sledování průběhu reakcí a podmínky těchto reakcí optimalizovat. Všechny připravené látky byly identifikovány a charakterizovány pomocí vhodných spektrálních metod, zejména pak pomocí ¹H NMR, ¹³C NMR, hmotnostní spektrometrie a infračervené spektroskopie. V jednom případě byl vypěstován monokrystal vhodný pro RTG difrakční analýzu.

Klíčová slova: kuban, totální syntéza, klecové uhlovodíky

ABSTRACT

The basic framework of title disubstituted cubane consists of eight carbon atoms arranged into cube with all C—C—C bonds of 90°. Before the first cubane synthesis in 1964, this unique molecule was believed to be not accessible to organic chemists. In addition, the cubane skeleton belongs to the family of lipophilic cage hydrocarbons besides adamantane, diamantane or bicyclo[2.2.2]octane. These intriguing structures are of a great interest in the terms of supramolecular chemistry due to their ability to form ultra-stable inclusion complexes with cucurbit[n]urils or cyclodextrin cavitands. Furthermore, ligand molecules with more than one binding site are useful for construction of complex self-sorting systems to produce sensing or drug delivering/releasing devices.

This work is aimed at total synthesis of dimethyl pentacyclo[4.2.0.0^{2,5}.0^{3,8}.0^{4,7}]octan-1,4-dikarboxylate which is considered for further ligand preparation. The five steps synthetic protocol has been suggested upon the literature search as follows: acetal preparation from ethane-1-diole and cyclopentanone, a sequence of bromination – double dehydrobromination – Diels-Alder reaction, photo-induced [2+2] cycloaddition, Favorskii ring contraction and conventional Fisher esterification. Some of the published reaction steps had to be modified to beware of manipulating toxic solvents. As many of the mentioned steps involve several chemical transformations, convenient analytical methods had to be developed and actual reaction conditions optimized. All of the prepared compounds were identified and fully characterized using ¹H NMR, ¹³C NMR, mass spectrometry and infrared spectroscopy. In one case, a single crystal suitable for X-ray diffraction analysis was grown.

Key words: cubane, total synthesis, cage hydrocarbons

Ráda bych poděkovala Mgr. Robertu Víchovi, Ph.D. za odborné vedení, cenné rady, připomínky, pomoc při interpretaci výsledků, trpělivost a čas, který mi věnoval.

Dále děkuji Ústavu chemie Přírodovědné fakulty MU v Brně za umožnění měření NMR spekter. Děkuji prof. RNDr. Petru Klánovi, Ph.D. z PřF MU za zapůjčení fotochemického reaktoru a doc. Mgr. Markovi Nečasovi, Ph.D. z PřF MU za měření RTG difrakční analýzy. Děkuji také Ing. Petře Branné a Ing. Evě Babjakové z Ústavu chemie FT UTB za měření a zpracování GC-MS.

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

OBSAH

ÚVOD	11
I TEORETICKÁ ČÁST	12
1 CYKLODEXTRINY	13
1.1 HISTORIE CYKLODEXTRINŮ	14
1.2 STRUKTURA A VLASTNOSTI CYKLODEXTRINŮ	15
1.3 INKLUZNÍ KOMPLEXY	16
1.4 MODIFIKOVANÉ CYKLODEXTRINY.....	19
1.5 VYUŽITÍ CYKLODEXTRINŮ.....	20
1.5.1 Nositelé léčiv.....	20
1.5.2 V potravinářství.....	21
2 CUCURBIT[N]URILY	22
2.1 HISTORIE CUCURBITURILŮ	22
2.2 STRUKTURA A VLASTNOSTI CUCURBIT[N]URILŮ.....	23
2.3 SYNTÉZA	24
2.4 HOSTITEL-HOST KOMPLEXY	25
2.5 SROVNÁNÍ CD A CB[N].....	26
2.5.1 Klecovité ligandy s extrémní afinitou k CB[7]	27
2.5.1.1 Ferrocen	27
2.5.1.2 Bicyklo[2.2.2]oktan	28
2.5.1.3 Adamantany	29
2.5.1.4 Diamantan	30
3 KUBAN	31
3.1 PNUTÍ V MOLEKULE.....	31
3.2 SYNTÉZA KUBANU.....	31
3.2.1 První syntéza Phillipem E. Eatonem a Thomasem W. Colem.....	31
3.2.2 Syntéza kubanu podle Jamese C. Barboraka, L. Wattse a R. Pettita	33
3.2.3 Syntéza kubanu podle N. B. Chapmana	34
3.3 NÁZVOSLOVÍ KUBANU.....	35
3.4 POUŽITÍ KUBANU.....	36
3.4.1 Nitrokubany.....	36
II PRAKTICKÁ ČÁST	38
4 POUŽITÉ PŘÍSTROJE A VYBAVENÍ	39
5 PŘÍPRAVA CYKLOPENTANONETHYLENKETALU	40
6 PŘÍPRAVA ENDO-4,7-DIBROMDICYKLOPENTADIEN-3,10-DIONBISETHYLENKETALU	41
7 PŘÍPRAVA ENDO-4,7-DIBROMDICYKLODIPENTADIEN-3,10-DIONU	43
8 PŘÍPRAVA KUBAN-1,4-DIKARBOXYLOVÉ KYSELINY	44
9 PŘÍPRAVA DIMETHYLKUBAN-1,4-DIKARBOXYLÁTU	45
III DISKUZNÍ ČÁST	46
10 ÚVOD	47

11	PŘÍPRAVA CYKLOPENTANONETHYLENKETALU.....	48
12	PŘÍPRAVA <i>ENDO</i> -4,7-DIBROMDICYKLOPENTADIEN-3,10-DIONBISETHYLENKETALU.....	49
13	PŘÍPRAVA <i>ENDO</i> -4,7-DIBROMDICYKLODIPENTADIEN-3,10-DIONU.....	54
14	ŘÍPRAVA KUBAN-1,4-DIKARBOXYLOVÉ KYSELINY	55
15	PŘÍPRAVA DIMETHYLKUBAN-1,4-DIKARBOXYLÁTU.....	58
16	DALŠÍ CÍLE PRÁCE	60
	ZÁVĚR	61
	SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK.....	62
	SEZNAM OBRÁZKŮ	63
	SEZNAM TABULEK.....	64
	SEZNAM SCHÉMAT	65
	SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY.....	66

ÚVOD

Teoretická část práce se nejdříve zabývá vlastnostmi kavitandů na bázi cyklodextrinů a cucurbit[n]urilů. Cyklodextriny a cucurbit[n]urily jsou makrocyclické sloučeniny, které nachází uplatnění v supramolekulární chemii. Jejich lipofilní kavita je vysoce afinitní vazebné místo pro ligandy na bázi ferrocenu nebo klecových uhlovodíků jako je bicyklo[2.2.2]oktan, adamantan či diamatan. Tyto lipofilní symetrické molekuly vykazují velmi vysoké hodnoty asociačních konstant k cyklodextrinům a cucurbit[n]urilům. Kubanový skelet je, stejně jako výše uvedené, lipofilní a představuje tedy zajímavou strukturu z hlediska supramolekulární chemie. Dále jsou v teoretické části práce popsány vlastnosti kubanu a jsou zde uvedeny vybrané syntézy vedoucí k molekule kubanu.

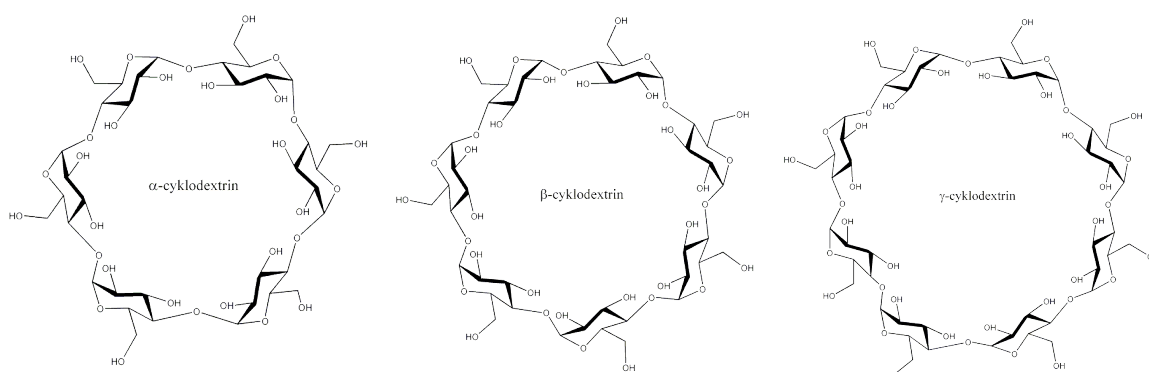
V diskuzní části práce je popsána a komentována pětistupňová syntéza apikálně disubstituovaného kubanu, konkrétně dimethyl-kuban-1,4-dikarboxylátu, vycházející z dostupné literatury.

I. TEORETICKÁ ČÁST

1 CYKLODEXTRINY

Cyklodextriny (CD) jsou cyklické oligosacharidy složené z D-glukopyranosových jednotek spojených α -(1 \rightarrow 4) glykosidickými vazbami. Přípravují se enzymatickou degradací škrobu.¹

Podle počtu glukosových jednotek označujeme CD jako α -cyklodextrin (6 glukopyranosových jednotek), β -cyklodextrin (7 glukopyranosových jednotek), γ -cyklodextrin (8 glukopyranosových jednotek), které jsou na Obrázku 1, atp.¹



Obrázek 1: Vzorce α -, β - a γ -cyklodextrin

Tabulka 1: Fyzikální a chemické vlastnosti vybraných cyklodextrinů¹

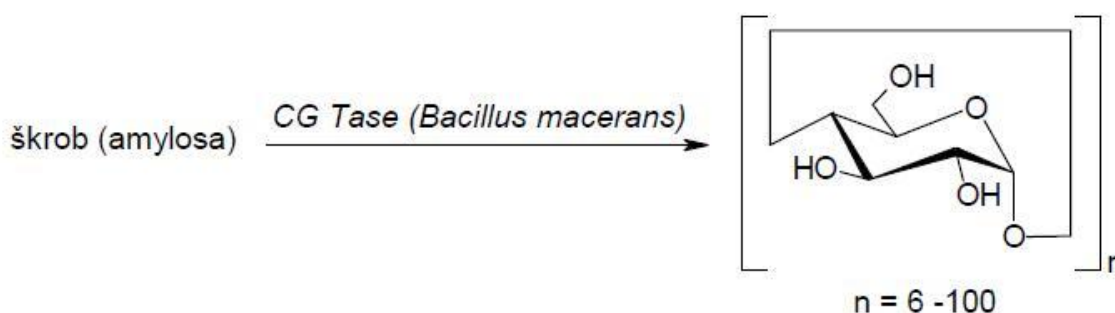
	α -CD	β -CD	γ -CD
Počet glukopyranodových jednotek	6	7	8
Molekulární hmotnost [g/mol]	972	1135	1297
Rozpustnost ve vodě při 25 °C [g/100cm³ H₂O]	14,5	1,85	23,2
Vnitřní průměr kavity [Å]	4,7–5,3	6,0–6,5	7,5–8,3
Výška molekuly [Å]	7,9	7,9	7,9
Objem kavity [Å³]	174	262	427

1.1 Historie cyklodextrinů

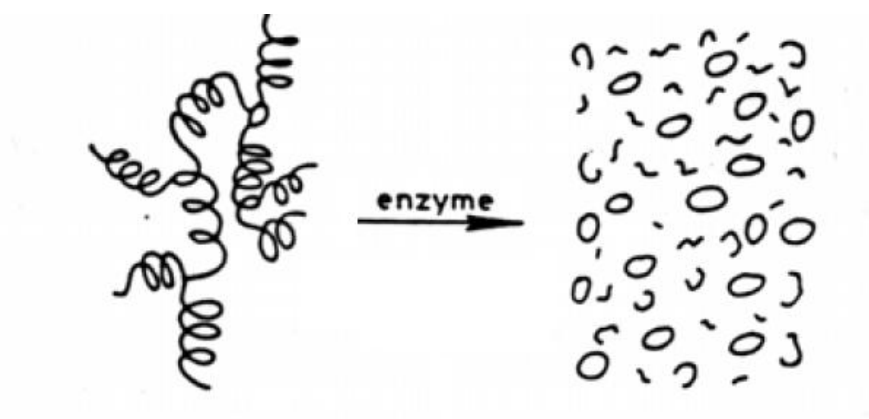
Poprvé byly CD objeveny v roce 1891 Francouzem A. Villiersem jako produkty enzymatické degradace škrobu a byly pojmenovány jako „celulosin“. Později Australan F. Schar- dinger popsal dvě krystalické látky jako α -dextrin a β -dextrin a identifikoval Villiersův „celulosin“ jako β -dextrin. Až v roce 1935 popsal K. Freudenberg γ -dextrin. Dnes jsou tyto látky nazývány cyklodextriny.²

V roce 1904 Schardinger izoloval nový mikroorganismus *Bacillus macerans*, který pom- očí enzymatické degradace škrobu (amylasy) produkoval, kromě jiných látek, také cyclode- xtriny (Obrázek 2).³

Tato biochemická přeměna poskytuje směs cyklických a lineárních monosacharidů, které obsahují šest až více než sto glukosových jednotek (Obrázek 3). Za optimálních podmínek jsou nejvíce zastoupeny α -, β - a γ -cyclodextriny Tyto tři komerčně dostupné makrocykly se ze směsi izolují selektivní precipitací organickými látkami (hexan, fluorbenzen, anthra- cen), se kterými tvoří málo rozpustné inkluzní komplexy. Současnými výrobními postupy lze izolovat β -CD v prakticky kvantitativním výtěžku. Tomu odpovídá i jeho nízká cena (10 USD za kilogram).³



Obrázek 2: Vznik cyklodextrinů enzymatickou degradací škrobu



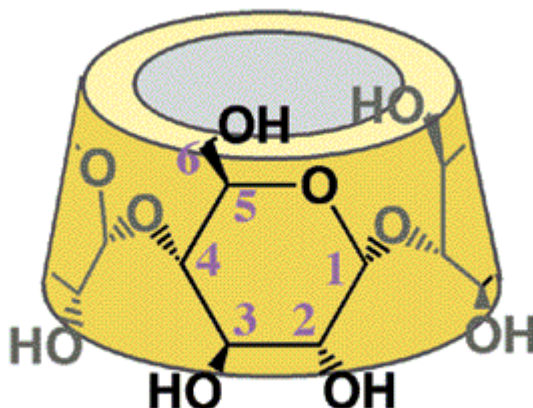
Obrázek 3: Vznik cyklodextrinů a lineárních řetězců enzymatickou degradací škrobu⁴

1.2 Struktura a vlastnosti cyklodextrinů

Zatímco výška CD kavity je vždy stejná, vnitřní rozměr kavity a její objem se mění v závislosti na počtu glukopyranosových jednotek (Tabulka 1). Právě na rozměrech kavity jsou založeny schopnosti CD vytvářet komplexy s molekulami o určité velikosti: α -CD tvoří komplexy s nízkomolekulárními látkami nebo molekulami s postranním nerozvětveným alifatickým řetězcem, β -CD tvoří komplexy s aromatickými sloučeninami, heterocykly a klecovými uhlovodíky, γ -CD mohou pojmout větší molekuly, jako jsou makrocycly a steroidy.¹

α -, β - a γ -cyklodextriny jsou nativní CD, tvarem připomínají dutý kornout (Obrázek 4). Na vnějším širším okraji se nacházejí sekundární hydroxylové skupiny, a užší okraj je obklopen primárními hydroxyly – okraje molekuly jsou tedy polární (hydrofilní). Vnitřní část molekuly (kavita), kde jsou orientovány eterické kyslíky O4 a vodíky H3, H5, a H6 je nepolární (lipofilní). Polární okraje molekuly umožňují rozpustnost ve vodě.^{1,3}

Díky snadné substituovatelnosti OH skupin a horší rozpustnosti CD se CD často modifikují, viz kapitolu 1.4.



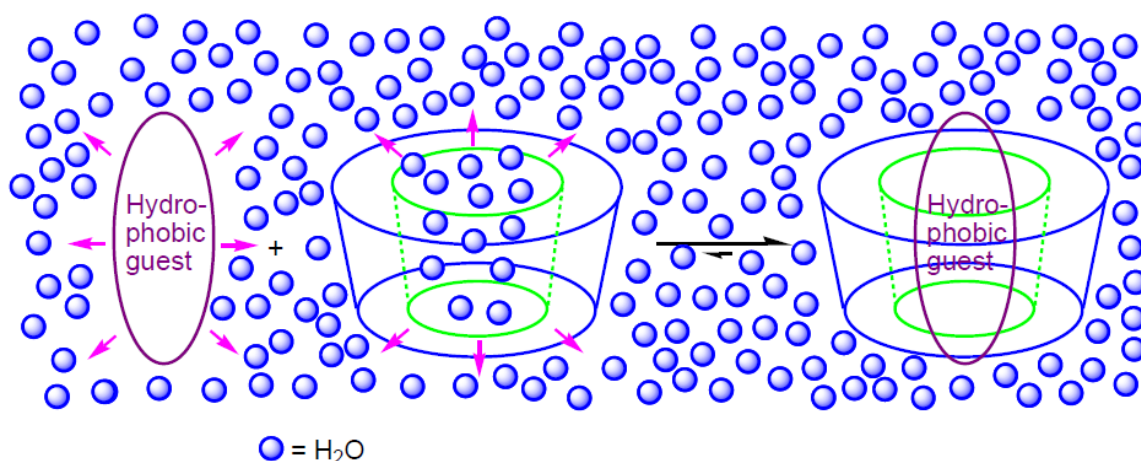
Obrázek 4: Schématické znázornění tvaru cyklodextrinu⁵

S rostoucí teplotou jejich rozpustnost ve vodě roste. CD nemají definovaný bod tání, ale od 200 °C a více se začínají rozkládat.⁶

Glykosidické vazby CD jsou poměrně stabilní vůči zásadám, a to i při zvýšené teplotě. Jsou mnohem více odolné vůči kyselé hydrolyze než škrob. Působením silné kyseliny, jako je kyselina chlorovodíková, se získá směs různých oligosacharidů – od otevřených kruhů (lineární řetězce) až po samotnou glukosu. Hydrolyza CD je minimální v přítomnosti slabých kyselin (např. organické kyseliny). Tendence k otevření kruhu CD rostou se zvětšující se velikostí kavity.⁶

1.3 Inkluzní komplexy

Během krystalizace CD ve vodném prostředí se některé molekuly vody dostanou do CD kavity. Inkluzní komplexy vznikají nahrazením molekuly vody uvnitř kavity příslušnou hostující molekulou (Obrázek 5). Vznikají tzv. hostitel-host komplexy.⁶

Obrázek 5: Vznik inkluzního komplexu⁷

Schopnost CD tvořit inkluzní komplexy je ovlivněna dvěma faktory. První je sterický a závisí na velikosti CD a velikosti hostující molekuly, a také jsou důležité funkční skupiny hostující molekuly. Pokud má hostující molekula nevhodnou velikost, nebude správně sedět v CD kavitě. Druhým faktorem je termodynamická interakce mezi jednotlivými složkami systému (CD, hostující molekula, rozpouštědlo). Pro vytvoření komplexu je zapotřebí aktivní hnačí síla, která vtahuje hostující molekulu dovnitř CD.¹

Fyzikálně chemickými metodami (NMR, kalorimetrie, UV) byly stanoveny asociační konstanty a termodynamické parametry několika tisíc inkluzních komplexů převážně nativních CD. Ve většině případů je ΔH° záporná a ΔS° také záporná. Hnačí silou vzniku komplexu je tedy enthalpický zisk, zatímco z entropického hlediska je vznik komplexu nevýhodný.³

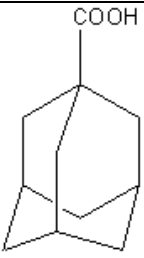
Obecně platí, že existuje pět energeticky příznivých interakcí, které pomáhají posouvat rovnováhu ve prospěch vzniku inkluzního komplexu:

- vyloučení polárních molekul vody z nepolární dutiny CD
- zvýšení počtu vodíkových vazeb, které vznikají v důsledku vyloučených molekul vody do okolí
- snížení odpudivé interakce mezi hydrofobní hostující molekulou a vodným prostředím
- zvýšení hydrofobních interakcí při vložení hosta do nepolární kavity
- vznik van der Waalsových interakcí mezi hostitelem a hostující molekulou¹

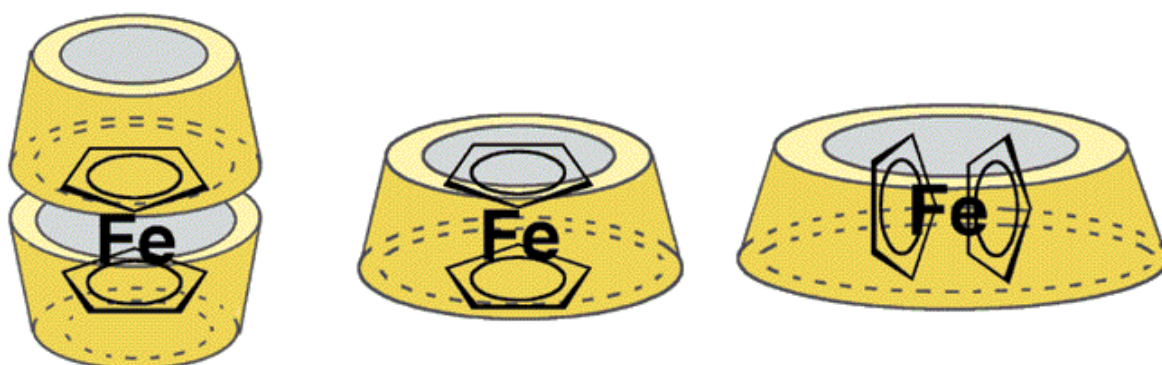
Host je v makrocyklu stabilizován van der Waalsovými, disperzními, případně vodíkovými vazbami. Hostující molekulou se mohou stát v podstatě jakékoliv molekuly, které se do kavity vejdou, jsou to uhlovodíky, alifatické alkoholy, aminy a kyseliny, deriváty cyklohexanu, benzenu a naftalenu, steroidy, aminokyseliny, organická azobarviva, cukry, anorganické ionty, vzácné plyny a další.³

Adamantan a jeho deriváty tvoří velmi pevné komplexy s β -CD (viz Tabulku 2) ve vodě pro pH=4 a pH=8,5.³

Tabulka 2: Asociační konstanty adamantan-1-karboxylové kyseliny a β -CD³

Host	pH	K [dm ³ .mol ⁻¹]
	4	$3,0 \times 10^5$
	8,5	$1,8 \times 10^4$

Dalším látkou, která tvoří pevné komplexy s β -CD je ferrocen. Inkluzní komplexy ferrocenu a CD studoval A. Harada. Podle velikosti použitého CD, vznikly komplexy s různým umístěním ferrocenu v CD (Obrázek 6).⁸



Obrázek 6: Schématické znázornění ferrocenu v α -CD, β -CD a γ -CD⁴

Pro vyjádření konstant stability se nejčastěji využívají nativní CD více než modifikované, hlavně z důvodu snadnější syntetické dostupnosti. Méně jsou studovány inkluzní komplexy

modifikovaných CD. Výsledky modifikovaných CD jsou obtížněji srovnatelné, protože se jedná o různé deriváty CD, nicméně vhodnou modifikací lze ovlivnit fyzikálně-chemické vlastnosti CD jako je například rozpustnost.³

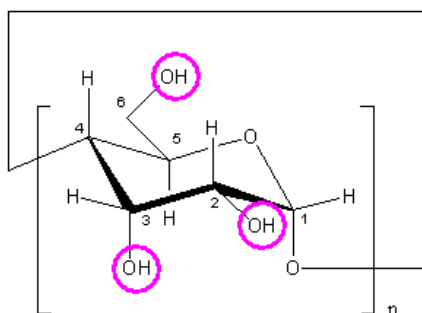
1.4 Modifikované cyklodextriny

Chemickou modifikací nativních CD lze významně ovlivnit fyzikálně-chemické vlastnosti CD. pomocí modifikace lze například zvýšit rozpustnost ve vodě, zejména u β -CD. Některé modifikované CD a jejich rozpustnost ve vodě při 25 °C jsou uvedeny v Tabulce 3.⁹

Tabulka 3: Rozpustnost vybraných modifikovaných CD⁹

Modifikovaný CD	Rozpustnost [g/100cm ³ H ₂ O]
2-hydroxypropyl- β -cyklodextrin	>60
nepřavidelně methylovaný β -cyklodextrin	>50
2-hydroxypropyl- γ -cyklodextrin	>50

Při modifikaci CD se většinou vychází z nativních CD. Struktura CD nabízí velké množství reakčních míst (Obrázek 7), proto je příprava čistých a definovaných derivátů náročná. Čím více glukopyranosových jednotek (hydroxylových skupin) CD obsahuje, tím je složitější selektivní modifikace.³



Obrázek 7: Hydroxylové skupiny na glukopyranosové jednotce

Deriváty mohou být rozděleny podle reaktivity vzhledem ke glukosové jednotce (např. substituce hydroxylové skupiny v poloze C6) nebo vzhledem k počtu modifikovaných jedno-

tek na: monosubstituované, několikanásobně definovaně substituované poskytující jeden chemicky homogenní produkt, persubstituované (substituovaná celá sada hydroxylů jednoho typu) nebo směs statisticky substituovaných produktů.³

Pro modifikaci CD je třeba zvážit především dva faktory. Zaprvé je to nukleofilita hydroxylových skupin na C2, C3 a C6 pozici, a zadruhé schopnost tvořit komplexy CD s použitými činidly. Vzhledem k tomu, že hydroxylové skupiny jsou nukleofilní povahy, počáteční reakce je elektrofilní útok na tyto pozice. Primární hydroxylové skupiny na C6 jsou nejvíce nukleofilní, mají nejvyšší bazicitu a jsou nejméně chráněné, je tedy možné na nich provést selektivní substituci. Sekundární hydroxyly v C2 pozici jsou nejvíce kyselé, lze u nich dosáhnout selektivní monosubstituce, avšak selektivní substituce všech hydroxylů v poloze C2 je bez chránění primárních hydroxylů obtížná. Sekundární hydroxyly C3 jsou nejvíce chráněné, nejméně reaktivní, jsou substituovány až po reakci nebo dočasném chránění hydroxylů v poloze C2 a C6.³

1.5 Využití cyklodextrinů

Kromě potravinářství a farmacie se také využívají v chemickém průmyslu, v zemědělství, v biotechnologiích, v kosmetickém průmyslu, atd.¹

CD jsou využívány, protože stabilizují hostující molekuly citlivé na světlo nebo kyslík. Také mohou měnit chemickou reaktivitu vnitřních molekul, využívají se k fixaci těkavých látek, ke zlepšení rozpustnosti látek, k modifikaci kapalných látek, prášků, k ochraně proti rozkladu látek působením mikroorganismů, k maskování špatné vůni a chuti.¹

1.5.1 Nositelé léčiv

Léčivá látka musí být ve vodě rozpustná, aby mohla být snadno doručena k buněčné membráně, ale také musí být dostatečně hydrofobní, ale přes buněčnou membránu mohla projít, zejména neexistuje-li jiný asistovaný mechanismus přenosu. Jednou z výjimečných vlastností CD je jejich schopnost zlepšení průchodnosti léčiv přes biologické membrány.⁶

Molekuly CD jsou poměrně velké (molekulová hmotnost v rozmezí cca 1000–1500), s hydratovaným vnějším povrchem, a za normálních podmínek proniknou biologickou membránou jen s velkými obtížemi.⁶

CD působí jako opravdové nosiče udržováním hydrofobní molekuly léčiva v roztoku a doručují je na povrch biologických membrán. Biologická lipofilní membrána má nízkou afinitu k hydrofilní molekule CD, proto CD neprocházejí membránou a zůstávají ve vodném prostředí vně membrány.⁶

Na rozdíl od jiných látek používaných ke zlepšení vlastností léčiv CD nezpůsobují podráždění žaludeční sliznice nebo pokožky (CD mohou pojmout dráždivé účinné látky), stabilizují aktivní složky, zvyšují stabilitu léčivých látek a maskují pachy a hořké chutě.⁶

Nejčastěji se využívají buď nativní CD, nebo 2-hydroxypropyl- γ -CD (HP- γ -CD) či nepravidelně methylovaný- β -CD (RM- β -CD).⁶

S CD se můžeme setkat například u těchto výrobků: Nicorette, který pomáhá přestat s kouřením, obsahuje nikotin/ β -CD, Voltaren, který působí protizánětlivě, využívá Diclofenac/HP- γ -CD, nebo Aerodiol, který se používá jako nosní sprej na léčbu rýmy, který obsahuje 17 β -Estradiol/RM- β -CD.⁶

1.5.2 V potravinářství

CD se v potravinářství využívají k ochraně lipofilních složek potravin, k potlačení nepříjemné chuti a zápachu, k rozpuštění vitaminů a potravinářských barviv nebo k udržování kvality potravin během skladování zlepšením technologie obalů.⁶

Regulační orgány (WHO) kontrolují používání různých CD, stanovují limity přídatku CD, Maximální množství β -CD v potravinách je 5 mg/kg·den. Pro α -CD a γ -CD nebyly hodnoty stanoveny.⁶

2 CUCURBIT[N]URILY

Cucurbiturily (CB) jsou symetrické makrocyclické sloučeniny obsahující n glykolurilových jednotek, které vznikají kyselé katalyzovanou kondenzací glykolurilu a formaldehydu (Schéma 1).⁹

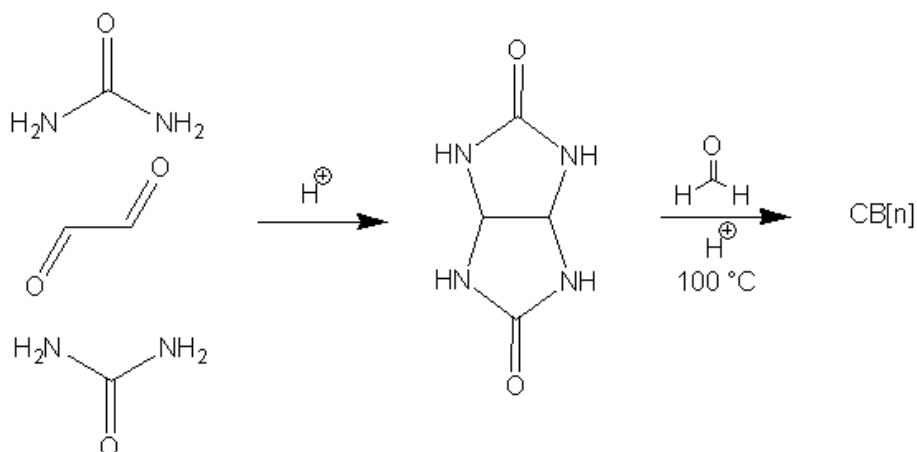


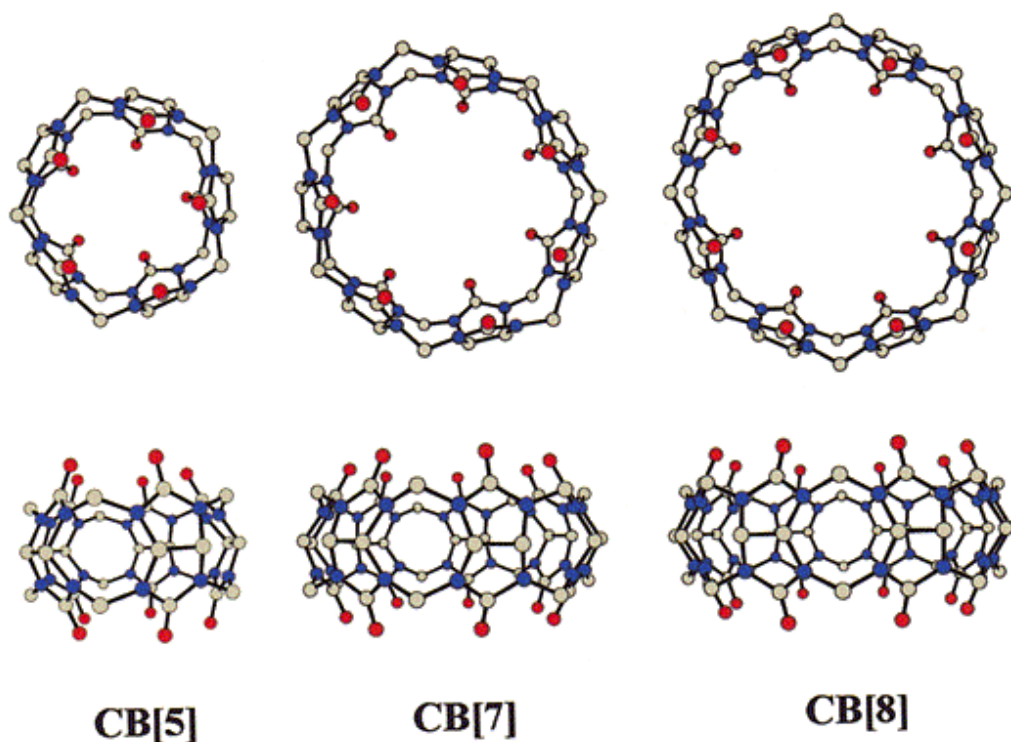
Schéma 1: Syntéza CB[n]

2.1 Historie cucurbiturilů

V roce 1905 R. Behrend a spol. popsali produkty kondenzace glykolurilu a formaldehydu v silně kyselých podmínkách jako „bílou amorfni látku, která je slabě rozpustná ve zředěné kyselině a zásadě, a absorbuje velké množství vody, aniž by ztratila svůj práškový charakter“. U jednoho z těchto produktů bylo zjištěno, že obsahuje alespoň tři molekuly glykolurilu kondenzované s dvojnásobným množstvím formaldehydu, které odpovídají vzorci C₁₈H₁₈N₁₂O₆. V této době ještě nebyla dostupná technika, pomocí které nebylo možné určit strukturu produktů, proto v práci dále nepokračovali.¹⁰

V roce 1981 se Mock a spol. vrátili k Behrendovým experimentům. Díky komplexům, které vznikaly se síranem vápenatým, úspěšně krystalizovali hydratovaný makrocycklus obsahující šest glykolurilových jednotek navzájem propojených pomocí párů (celkem dvanácti) methylenových můstků. Pomocí RTG určili jejich chemickou strukturu, podle které je pojmenoval cucurbiturily. Jejich název je odvozen z lat. *cucurbitaceae* (čeleď tykvovitě), protože mají tvar podobný vydlabaným dýním.^{10,11}

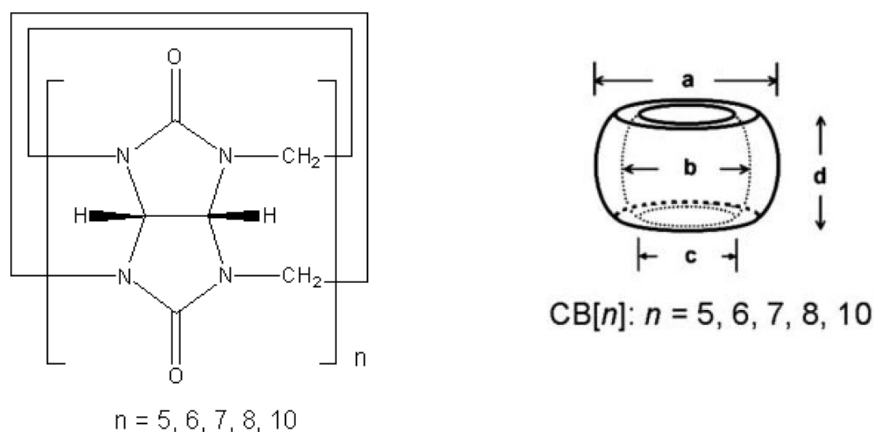
Teprve až v roce 2000 byly zveřejněny výsledky práce J. Kima a spol., kteří izolovali novou řadu cucurbit[n]urilů ($n=5,7,8$). CB charakterizovali pomocí RTG difrakce (Obrázek 8).¹²



Obrázek 8: RTG krystalová struktura cucurbit[n]urilů ($n=5,7,8$)¹²

2.2 Struktura a vlastnosti cucurbit[n]urilů

CB obsahují pět až deset glykolurilových jednotek ($n = 5, 6, 7, 8, 10$). Rigidní struktura a kombinace hydrofobní kavity s hydrofilním okrajem umožňuje CB působit jako hostitelské molekuly pro různé molekuly a kationty.



Obrázek 9: Schématické znázornění cucurbit[n]urilu, jeho rozměrů a kavity⁹

Tabulka 4: Fyzikální vlastnosti cucurbit[n]urilů⁹

		CB[5]	CB[6]	CB[7]	CB[8]	CB[10]
Vnější rozměr [Å]	a	13,1	14,4	16,0	17,5	18,7–21,0
Průměr kavity [Å]	b	4,4	5,8	7,3	8,8	10,7–12,6
	c	2,4	3,9	5,4	6,9	9,0–11,0
Výška [Å]	d	9,1	9,1	9,1	9,1	9,1
Objem kavity [Å³]		82	164	279	479	870

Stejně jako u CD u výše uvedených CB platí, že čím vyšší je n , tím větší je kavita, přičemž výška CB zůstává vždy stejná (Tabulka 4).

Podobně jako CD jsou CB tvořeny hydrofobní kavitou a vnějšími hydrofilními portály lemovanými v případě CB karbonylovými skupinami.

Obecně platí, že rozpustnost CB[n] je nízká v běžných rozpouštědlech ($<10^{-5}$ M). CB jsou rozpustné ve vodných roztocích silných kyselin. Proto většina host-hostitelských komplexů byla studována v směsi kyseliny mravenčí a vody (1:1). Výjimkou tvoří CB[5] a CB[7], které jsou více rozpustné ve vodě ($2-3 \times 10^{-2}$ M) - tato hodnota je srovnatelná s rozpustností β -CD ($1,6 \times 10^{-2}$ M). Rozpustnost CB[n] se zvyšuje v roztocích obsahující ion alkalického kovu, kdy dochází k jeho koordinaci na karbonylové uhlíky. Většina CB a jejich derivátů jsou podle *in vitro* testů netoxické.^{9,13}

2.3 Syntéza

Obecně se směs glykolurilu, vodného roztoku formaldehydu nebo paraformaldehydu a kyselina chlorovodíková nebo sírová (koncentrovaná nebo se ředí na přibližně 5M) je zahřívána na teplotu 80–100°C po dobu 10–100 hodin. Po odpaření a následném srážení ve vodě a methanolu se získá směs CB[n] ($n=5-8$ pro značnou část získaného produktu). Rozdělení jednotlivých složek je založeno selektivním srážení – na rozdílné rozpustnosti CB ve vodě, směsích vody a methanolu (případně vody a acetonu) a ve zředěné kyselině chlorovodíkové.¹⁰

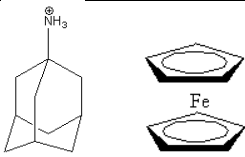
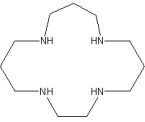
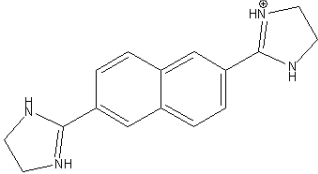
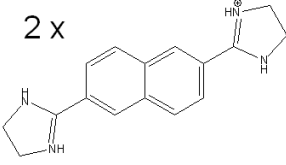
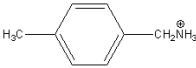
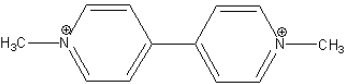
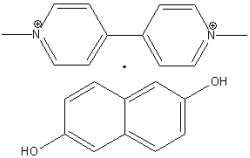
2.4 Hostitel-host komplexy

CB vytvářejí velmi stabilní komplexy s hostujícími molekulami, které mohou být organického i anorganického původu, mohou být buď neutrální, nebo kladně nabitě, s vysokou afinitou ($K_a = 10^4 - 10^{17} \text{ M}^{-1}$). Pro srovnání disociační konstanta cyklodextrinů nepřekračuje hodnotu 10^5 M^{-1} .¹³

Interakce CB s molekulami probíhá pomocí nekovalentních vazeb: interakce ion-dipól, vodíkové můstky (vazba mezi atomem vodíku hostující molekuly a atomem kyslíku hostitelské molekuly) a hydrofobní interakce (mezi cucurbiturilem a částí hostující molekuly uvnitř kavity).¹³

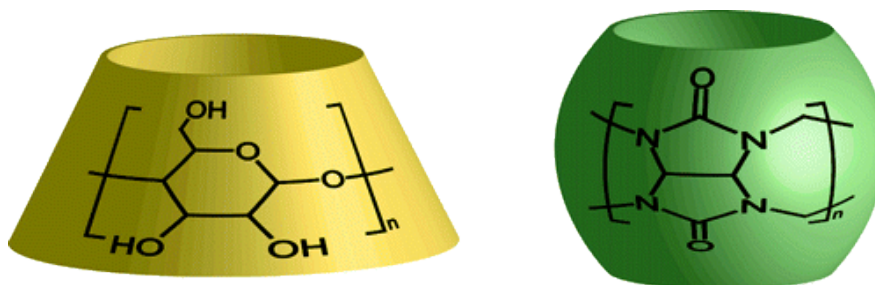
CB[5] může zapouzdřit do kavity malé molekuly jako je N_2 , pevně váže kationty k portálům (NH^{4+} nebo Pb^{2+}) CB[6] tvoří velmi pevné komplexy s kationty diaminoalkenů ($\text{H}_3\text{N}^+(\text{CH}_2)_n\text{N}^+\text{H}_3$; $n=4-7$; $K > 10^5 \text{ M}^{-1}$) a stabilní komplexy s protonovanými aromatickými aminy jako je *p*-methylbenzylamin ($K = 3 \times 10^2 \text{ M}^{-1}$). Také může inkludovat neutrální molekuly tetrahydrofuranu a benzenu ve vodném roztoku. Do CB[7] se snadno inkluduje molekula ferrocenu či klecovitých uhlovodíků ve vodném roztoku. CB[8] může inkludovat ještě větší molekuly, například komplex s 2,6-bis(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)naftalen, nebo může vázat jiné makrocykly, jako je cyklen a cyklam. Další příklady jsou uvedeny v Tabulce 5.^{13,14}

Tabulka 5: Příklady látek tvořící komplexy s CB[n] ($n=5-8$)¹³

CB[5]	CB[6]	CB[7]	CB[8]
$\text{N}_2, \text{O}_2, \text{Ar}$	$\text{H}_3\text{N}^+(\text{CH}_2)_n\text{N}^+\text{H}_3$		
$\text{N}^+\text{H}_4, \text{Pb}^{2+}$	tetrahydrofuran, benzen		2 x 
ionty alkalických kovů			

2.5 Srovnání CD a CB[n]

Vzhledem k jistým geometrickým podobnostem CB[n] často vyvolávají srovnání s CD. Zatímco velikost kavit CB[6], CB[7] a CB[8] velikostně odpovídá kavitám α -CD, β -CD a γ -CD, CD se od CB[n] liší rozdílnou základní jednotkou, stejně jako vazebnými schopnostmi. Na Obrázku 10 můžeme vidět schématické znázornění CB a CD, kde se vzájemně liší tvarem kavity: CD mají jeden portál větší než druhý, zatímco CB mají oba portály stejně velké, což je dáno kondenzací symetrického glykolurilu. Navíc CD jsou tvořeny z chirálních glykolurilů, a proto jsou také chirální, čehož se využívá v separaci enantiomerů.¹⁵

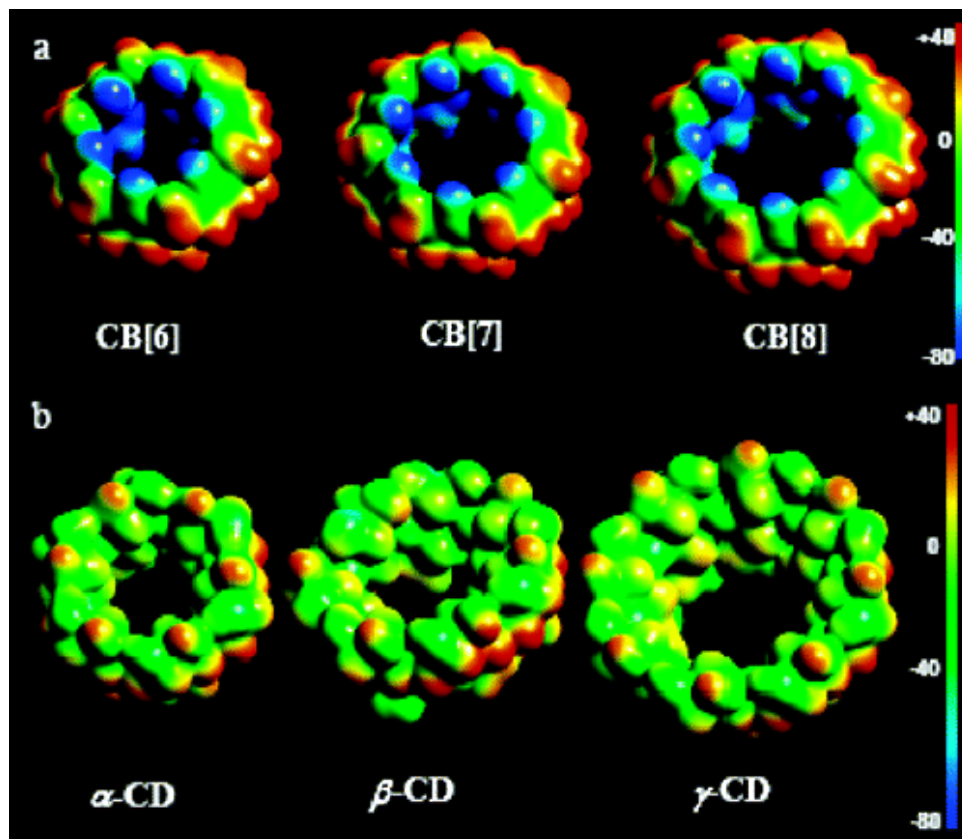


Obrázek 10: Schématické znázornění cyklodextrinu a cucurbit[n]urilu¹⁵

Z rozdílných struktur vyplývají i rozdílné vazebné interakce mezi hostitelskou a hostující molekulou. CD stabilizují své hostující molekuly pomocí hydrofobních interakcí a vnější hydroxylové skupiny se ve vodném prostředí většinou interakcí neúčastní. Naproti tomu CB stabilizují hostující molekuly jednak pomocí interakcí ion-dipól (mezi karbonyly portálů a ligandem), a také pomocí hydrofobních interakcí (uvnitř kavity).¹⁵

Pro lepší porozumění chování hostitel-host komplexů, byly vypočítány hodnoty elektrostatického povrchového potenciálu (EPP) CB[6], CB[7] a CB[8] a velikostně jim odpovídajících CD (Obrázek 11). Širší CD portál má hydrofilní charakter s nízkými hodnotami EPP. Vznik inkluzních komplexů je řízen afinitou povrchu hydrofobní kavity k hydrofobnímu povrchu hostující molekuly. CB jsou v tomto ohledu odlišné. V oblasti kolem karbonylových kyslíků je EPP záporný, stejně jako kavita CB. To vysvětluje jejich afinitu ke kladně nabitým hostujícím molekulám, a zároveň objasňuje nižší ochotu vázat záporně nabitě molekuly. Hlavními faktory pro vznik komplexu CD a hostující molekuly je hydrofobnost hostující molekuly a velikost kavity. U CD se jedná o souhru mezi hydrofobností, nábojem a velikostí hostitele odpovídající velikosti hostitelské molekuly. Pokud se tyto faktory spojí

ve prospěch vzniku inkluzního komplexu, stabilita je podstatně vyšší než ta, kterou můžeme získat s CD. Na stranu druhou strukturální změny, které jsou tolerovány u CD, mohou u CB vést k úplné ztrátě stability komplexu s CB.¹⁵



Obrázek 11: Elektrostatický potenciál pro a) cucurbit[n]urily a b) cyklodextriny¹⁵

2.5.1 Klecovité ligandy s extrémní afinitou k CB[7]

2.5.1.1 Ferrocen

Ferrocen byl náhodou objeven roku 1951 dvěma na sobě nezávisle pracujícími badatelskými týmy. Samuel A. Miller, John A. Tebboth a John F. Tremain se zabývali vývojem katalyzátorů pro výrobu amoniaku a pokoušeli se na nich připravovat organické aminy přímou reakcí dusíku s uhlovodíky. Při jednom svém experimentu vedli směs par cyklopentadienu a dusíku přes vyhřívaný heterogenní katalyzátor obsahující železo a případně molybden. Vzniklou sraženinu oddělili, vysušili, kalcinovali a nakonec deponované oxidy redukovali na kovy vodíkem při 450 °C. Místo žádaných aminů získali oranžovou krystalickou látku se složením $C_{10}H_{10}Fe$.¹⁶

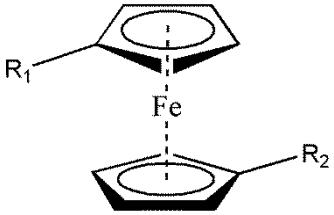
Přibližně ve stejné době objevili a publikovali přípravu stejné látky také Peter L. Pauson a Thomas J. Kealy. Na základě elementární analýzy a kryoskopických měření potvrdili

správnost vzorce $C_{10}H_{10}Fe$. Stejně jako první badatelský tým, P. L. Pauson a T. J. Kealy si povšimli, že látka snadno sublimuje, taje bez rozkladu při 173–174 °C a ochotně se rozpouští v organických rozpouštědlech. Zarazila je neobvyklá stabilita nové látky: odolávala působení vody, 10% vodného hydroxidu sodného a koncentrovaného roztoku chlorovodíkové. Změny pozorovali až při působení zředěné kyseliny dusičné a koncentrované kyseliny sírové.¹⁷

Správnou sendvičovou strukturu intuitivně navrhl Robert Burns Woodward, správnost této strukturu potvrdil E. O. Fischer pomocí RTG krystalografie.^{18,19}

Nejdříve byly studovány vazebné interakce mezi CB[7] a deriváty ferrocenu, které jsou rozpustné ve vodě, jako je hydroxymethylferrocen, (ferrocenylmethyl)dimethylamin a ferrocenkarboxylová kyselina. Asociační konstanty některých z derivátů jsou uvedeny v Tabulce 6.¹⁵

Tabulka 6: Asociační konstanty derivátů ferrocenu a CB[7]¹⁵

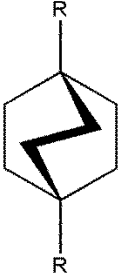
	R_1	R_2	$K (M^{-1})$
	$-CH_2OH$	$-H$	$(3,2 \pm 0,5) \times 10^9$
	$-CH_2N^+H(CH_3)_2$	$-H$	$(2,4 \pm 0,8) \times 10^{12}$
	$-CH_2N^+(CH_3)_3$	$-H$	$(4,1 \pm 1,0) \times 10^{12}$
	$-CH_2N^+(CH_3)_3$	$-CH_2N^+(CH_3)_3$	$(3,0 \pm 1,0) \times 10^{15}$

Jestliže se asociační konstanty komplexů s CB[7] pohybují v rozmezí 10^9 – $10^{13} M^{-1}$, pak asociační konstanty stejných derivátů ferrocenu s β -CD jsou v rozmezí 10^3 – $10^4 M^{-1}$, tedy výrazně nižší.¹⁵

2.5.1.2 Bicyklo[2.2.2]oktan

Bicyklo[2.2.2]oktan je také klecovitý uhlovodík, proto je vhodnou alternativou k ferrocenu. Je stejně rigidní, nepolární a vykazuje osovou symetrii, která odpovídá symetrii CB[7] lépe než ferrocen nebo adamantan. Proto mohou kationové skupiny lépe interagovat s elektronegativními portály hostitele (Tabulka 7).¹⁵

Tabulka 7: konstanty derivátů bicyklo[2.2.2]oktanu a CB[7] ¹⁵

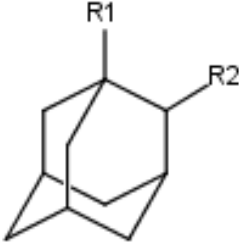
	R	K (M⁻¹)
	—CH ₂ OH	$(3,2 \pm 0,5) \times 10^9$
	—CH ₂ N ⁺ H ₃	$(2,4 \pm 0,8) \times 10^{12}$
	—CH ₂ N ⁺ H ₂ (CH ₂) ₃ N ⁺ H(CH ₃) ₂	$(4,1 \pm 1,0) \times 10^{12}$

2.5.1.3 Adamantany

Deriváty adamantanu také vykazují vysoké afinity k CB[7]. Je zde však jeden zajímavý rozdíl. Zatímco nejvyšší asociační konstanty jsou u těch derivátů ferrocenu a bicyklo[2.2.2]oktanu, které mají dva kladně nabitě substituenty na obou koncích molekuly, a které mohou následně interagovat s oběma elektronegativními portály, v případě adamantanu je nejvyšší asociační konstanta s jedním kladně nabitým řetězcem se dvěma kladně nabitými skupinami v rámci jednoho substituentu. Ty jsou pak obě koordinovány jedním portálem (Tabulka 8).

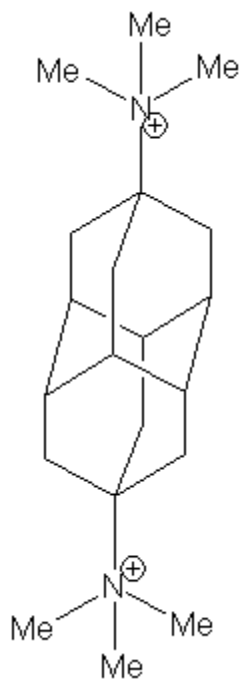
Asociační konstanty derivátů ferrocenu a bicyklo[2.2.2]oktanu pouze s jedním, na dvou místech kladně nabitým substituentem, jsou výrazně nižší než v případě adamantanu.

Tabulka 8: konstanty derivátů adamantanu a CB[7] ¹⁵

	R₁	R₂	K (M⁻¹)
	—OH	—H	$(2,3 \pm 0,8) \times 10^{10}$
	—N ⁺ H ₃	—H	$(1,7 \pm 0,8) \times 10^{14}$
	—CH ₂ N ⁺ H ₃	—H	$7,7 \times 10^{14}$
	—NH ₂ (CH ₂) ₂ N ⁺ H ₃	—H	5×10^{15}
	—H	—N ⁺ H ₃	$(1,0 \pm 0,3) \times 10^{14}$

2.5.1.4 Diamantan

Nedávno byl připraven také komplex derivátu diamantanu a CB[7], který vykazuje doposud nejvyšší známou asociační konstantu (pro syntetické systémy) $K = 7,2 \times 10^{17} \text{ M}^{-1}$.²⁰



Obrázek 12: Diamantan

3 KUBAN

Kuban je syntetický uhlovodík, který se skládá z osmi atomů uhlíků uspořádaných do tvaru krychle, přičemž na každý atom uhlíku připadá právě jeden atom vodíku. Výsledný sumární vzorec je tedy C_8H_8 .

Je jedním z uhlovodíků s nejvyšší známou hustotou ($1,29 \text{ g/cm}^3$). Hustota je větší než u většiny známých nesubstituovaných uhlovodíků (pro srovnání hustota adamantanu je $1,09 \text{ g/cm}^3$).²¹

Využitím kombinace vysoké hustoty a velkého pnutí v molekule, je možné využít deriváty kubanu jako vysoce energické palivo nebo jako výbušiny.²⁶

Než byl kuban poprvé syntetizován, vědci mysleli, že není možné jej připravit z důvodu velkého pnutí v molekule.

3.1 Pnutí v molekule

V molekule kubanu svírají vazby uhlíku pravý úhel (tj. 90°), běžně svírají vazby C—C—C mezi uhlíky v sp^3 hybridizaci úhel $109,47^\circ$. Tím v molekule vzniká velké pnutí. Důvodem neočekávané stability kubanu je absence mechanismu s reakčními kroky s nízkou aktivační energií. Navíc kdybychom rozbili pouze jednu vazbu, geometrie by se změnila jen málo, a výsledný biradikál by byl stále velmi napnutý.²¹

3.2 Syntéza kubanu

3.2.1 První syntéza Phillipem E. Eatonem a Thomasem W. Colem

Kuban byl poprvé syntetizován v roce 1964 profesorem Phillipem E. Eatonem a Thomasem W. Colem z oddělení chemie na Univerzitě v Chicagu. Postupovali podle následujícího Schématu 2.

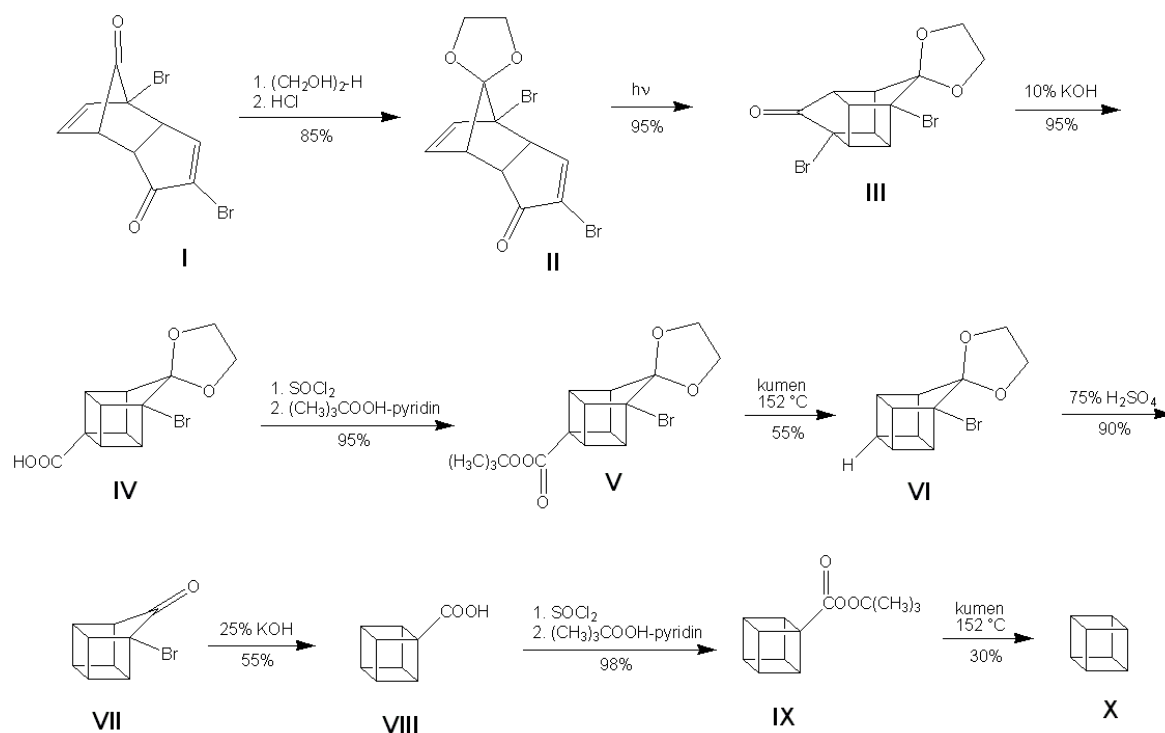


Schéma 2: Příprava kubanu podle Phillipa E. Eatona a Thomase Colea

Dimer bromocyklopentadienonu **I**, který byl připraven podle známého postupu, byl převeden na bisethylenketal za varu pod zpětným chladičem v benzenu s ethylenglykolem a přebytkem kyseliny *p*-toluensulfonové. Následně byla selektivně regenerována jedna karbonylová skupina v koncentrovaném roztoku kyseliny chlorovodíkové za vzniku intermediátu **II**. Fotochemicky indukovanou 2+2 cykloadicí došlo při ozáření **II** v benzenu ke vzniku klecovité struktury **III** téměř v kvantitativním výtěžku. V horkém vodném 10% roztoku KOH proběhla Favorského reakce za vzniku kyseliny **IV**. Butylperester **V** vznikl reakcí látky **IV** nejprve s thionylchloridem a následně s *t*-butylhydroxyperoxidem a pyridinem v etheru. Látka **V** podléhla radikálovému štěpení ve vroucím kumenu, kdy odstraněním prvního substituentu vznikl bromketalu **VI**. Hydrolyza ketalu **VI** proběhla v 75% vodném roztoku kyseliny sírové za vzniku látky **VII**. Kubanová kyselina **VIII** byla připravena refluxováním ve 25% vodném roztoku KOH. Kuban **X** vznikl termálním rozkladem v diisopropylbenzenu při 150 °C z *t*-butylperester-kubankarboxylátu **IX**.²²

Celkový výtěžek kubanu byl 6 %.

3.2.2 Syntéza kubanu podle Jamese C. Barboraka, L. Wattse a R. Pettita

Další varianta syntézy kubanu byla navržena Jamesem C. Barborakem, L. Wattsem a R. Pettitem z oddělení chemie Univerzity v Texasu v roce 1966. Místo nestabilního cyklobutadienu využili organokovového komplexu cyklobutadien-trikarbonyl-železa. Během oxidačního rozkladu tohoto komplexu ceričitým kationtem, dochází v přítomnosti dienofilů k cykloadiční reakci samotného cyklobutadienu. Reakce byla provedena podle uvedeného Schématu 3.²³

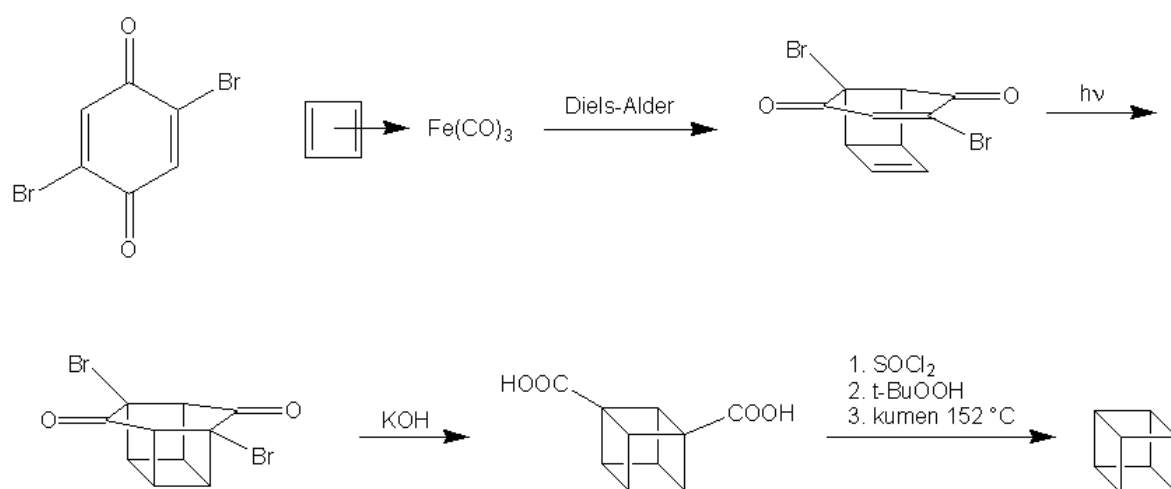


Schéma 3: Příprava kubanu podle Jamese C. Barboraka, L. Wattse a R. Pettita

Produktem počátečního Diels-Alderova přesmyku 2,5-dibromo-1,4-benzochinonu je endo isomer kvůli maximálnímu orbitalovému překrytí. Dekarboxylace kuban-1,4-dikarboxylové kyseliny se provádí pomocí tepelné degradace pomocí butyl peresteru zahříváním v kumenu. Dibromketonderivát byl převeden na kuban-1,4-dikarboxylovou kyselinu pomocí Favorského reakce.²⁴

3.2.3 Syntéza kubanu podle N. B. Chapmana

O pár let později (1970) Angličan N. B. Chapman zjednodušil syntézu kubanu na pět kroků k kuban-1,4-dikarboxylové kyselině, tedy šest kroků k samotnému kubanu (Schéma 4).²⁴

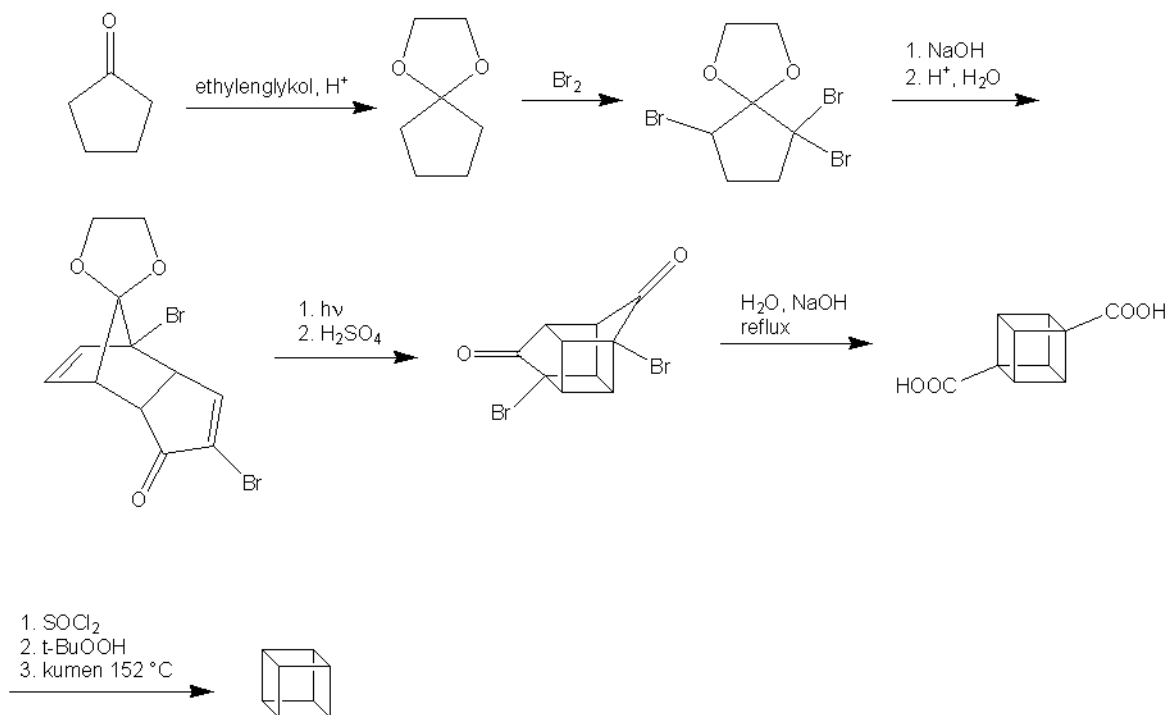
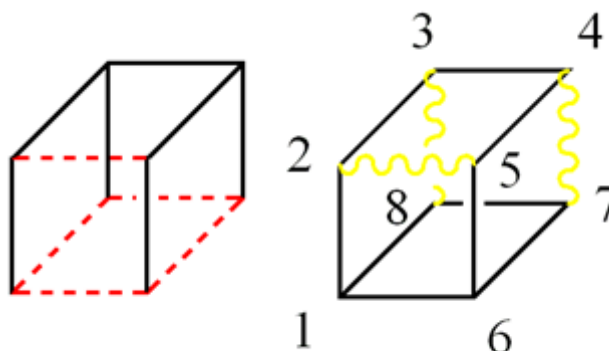


Schéma 4: Příprava kubanu podle N. P. Champana

3.3 Názvosloví kubanu



Obrázek 13: Schématické znázornění kubanu pro jeho systematické pojmenování

Nejdříve se určí počet vazeb, které je třeba rozštěpit, aby došlo k rozrušení právě všech cyklů v molekule a z molekuly kubanu vznikl rozvětvený lineární řetězec. Na Obrázku 13 tyto vazby představuje červená přerušovaná čára. Získáme začátek názvu „**pentacyklo**“.

Pro dokončení využívá nomenklatury polycyklických sloučenin, kdy se očíslovají jednotlivé atomy uhlíku – nejdříve se očíslovuje delší kruh (začíná se u společného atomu), pak ten kratší. Cykly mají společné uhlíky C1 a C6, zbývající uhlíky na delším cyklu jsou **čtyři** C2, C3, C4 a C5, na kratším rameni kromě společných uhlíků zbývají **dva** uhlíky, C7 a C8. Pak učíme počet atomů uhlíku, které jsou mezi společnými atomy na spojnici obou cyklů, tj. mezi C1 a C6, v tomto případě je to **nula**. Kuban není bicyklooktan, proto je třeba název dokončit... Určíme počet uhlíků a polohu ostatních můstků mezi C2 a C5, to je nula a zapíšeme **0^{2,5}**. V obrázku jsou tyto vazby znázorněné žlutou vlnitou čarou. Obdobně zapíšeme i zbývající části názvu, mezi uhlíkem C3 a C8 není žádný atom uhlíku, stejně tak mezi atomy C4 a C7 není žádný atom uhlíku. Protože kuban má celkem osm atomů uhlíků, doplníme k názvu **oktan**.

Systematický název kubanu: **Pentacyklo**[4.2.0.0^{2,5}.0^{3,8}.0^{4,7}]**oktan**

3.4 Použití kubanu

I když se syntéza kubanu zjednodušuje, využití kubanu (především jeho derivátů) ve velkém množství není možné, protože jeho výroba je velmi nákladná.²¹

Kromě nitrokubanu (viz kapitolu 3.4.1) byly připraveny zesíťované polymery obsahující skupiny silylu. Tyto polymery byly zesíťovány právě pomocí molekuly kubanu a mohly by najít uplatnění podobné jako terpolymery akrylátu se silylovými skupinami, které jsou používány jako membrány.²¹

3.4.1 Nitrokubany

Až na výjimky obsahují silné výbušniny jednu nebo více $-\text{NO}_2$ skupin. Během detonace poskytuje nitroskupina kyslík, který převádí atomy vodíků v molekule na vodu a atomy uhlíku na oxid uhličitý a uhelnatý. Při dokonalé explozi by byl atom dusíku z nitroskupiny převeden na N_2 . Tyto produkty jsou plynné, jsou uvolňovány rychle, za horka a ve velkých objemech.²⁵

Stejně jako samotný kuban, mají vysokou hustotu i nitro-derivátů (hustota oktanitrokubanu je $2,1 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$). Čím vyšší je hustota těchto výbušnin, tím větší i je jejich síla. Proto tyto sloučeniny patří k nejsilnějším nenukleárním výbušninám.²⁶

Do molekuly kubanu je možno zavést maximálně 8 nitroskupin. Poprvé byl derivát kubanu připraven v roce 1984 E. E. Gilbertem, který vycházel z kubanové kyseliny od Eatona a Colea. Tehdy připravil 1,4-dinitrokuban (Schéma 5).²⁷

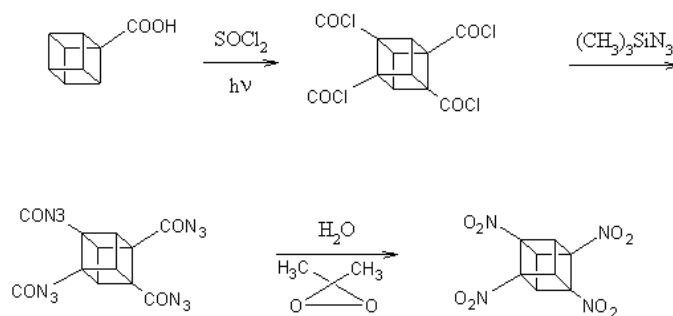
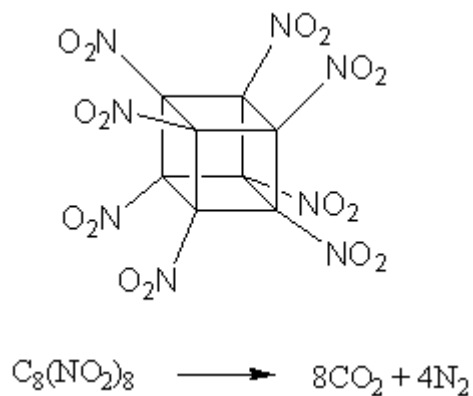


Schéma 5: Příprava tetranitrokubanu



Obrázek 14: Molekula oktanitrokubanu

V oktanitrokubanu jsou všechny vodíky nahrazeny nitroskupinami. Oktanitrokuban obsahuje dostatek kyslíku na oxidaci všech uhlíkových atomů na oxid uhličitý, současně vzniká molekulární dusík. Molekula kubanu exploduje za vzniku 8 molekul oxidu uhličitého a 4 molekul dusíku (Obrázek 14).²⁵

II. PRAKTICKÁ ČÁST

4 POUŽITÉ PŘÍSTROJE A VYBAVENÍ

Teploty tání byly naměřeny na Koflerově bloku a nejsou korigovány.

Pro kvantitativní analýzu reakčních směsí byl použit plynový chromatograf s kvadrupólovým hmotnostním detektorem Shimadzu GC-MS QP2010, kolona Supelco SLB-5ms (30m × 0,25mm × 0,2 μm). Teplotní program 100 °C/5min; 25 °C/min; 250 °C. Teplota nástřiku 250 °C, nosný plyn: He. Analýzy byly prováděny v režimu konstantní lineární rychlosti 40,8 cm/s.

Spektra NMR byla měřena na přístroji BRUKER AM 300 při frekvenci 300 MHz pro ^1H a 75,5 MHz pro ^{13}C . Interními standardy byla rozpouštědla ^1H : $\delta(\text{reziduální CHCl}_3) = 7,27$ ppm; $\delta([\text{D}_5]\text{DMSO}) = 2,50$ ppm; ^{13}C : $\delta(\text{CDCl}_3) = 77,23$ ppm; $\delta([\text{D}_6]\text{DMSO}) = 39,52$ ppm. Pro interpretaci spekter z NMR analýz byly použity zkratky: s (singlet), d (dublet), t (triplet), m (multiplet).

IČ spektra měřena na přístroji iS 10, Smart omni – Transmission technikou KBr tablet. Pro popis intenzity absorpčních pásů IR spekter byly použity následující zkratky: w (slabá), m (střední), s (silná).

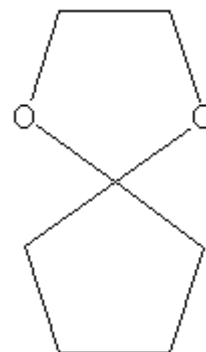
RTG analýza byla provedena na přístroji KUMA KM-4 CCD.

Fotochemický reaktor se středně-tlakou rtuťovou výbojkou o výkonu 100W stíněnou borosilikátovým sklem.

Použitá rozpouštědla a činidla byly získány z komerčních zdrojů a byly používány bez další úpravy, není-li uvedeno jinak.

5 PŘÍPRAVA CYKLOPENTANONETHYLENKETALU

Do 250 cm³ baňky bylo nalito 50 cm³ (0,57 mol) cyklopentanonu, 40 cm³ (0,72 mol) ethylenglykolu a 100 cm³ toluenu. Byl přidán DOWEX 50WX4-5. Tato směs byla zahřívána a přivedena k refluxu. Vznikající voda byla pomocí azeotropického nástavce odstraňována za směsi. Vzniklá žlutá kapalina byla ochlazená na pokojovou teplotu, a filtrací byl odstraněn katalyzátor. Následně byl toluenový roztok promyt 50 cm³ 4% roztoku NaOH a 100 cm³ nasyceného roztoku NaCl, a vysušen pomocí Na₂SO₄. Po odpaření většiny toluenu byly frakční destilací získány čtyři frakce o různé čistotě. Složení jednotlivých frakcí bylo stanoveno na plynovém chromatografu. Produktem byla čirá kapalina.

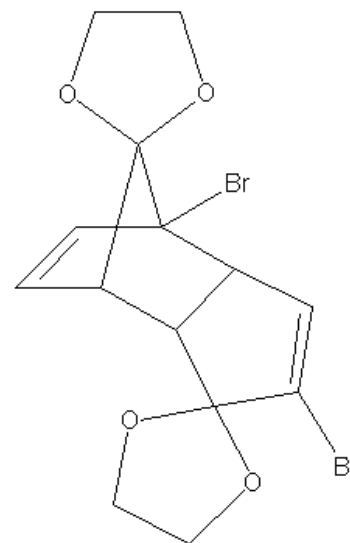


Výtěžek: 42 %

EI-MS: 41(8); 42(7); 55(31); 56(12); 67(6), 97(6); 99(100); 100(16); 124(4) m/z(%).

6 PŘÍPRAVA ENDO-4,7-DIBROMDICYKLOPENTADIEN-3,10-DIONBISETHYLENKETALU

K 10 cm³ (0,08 mol) cyklopentanonethylenketalu v 38,5 cm³ absolutního 1,4-dioxanu bylo po kapkách přidáváno 12,8 cm³ (0,25 mol) bromu. Reakční směs byla pod argonem neustále míchána a během pomalého přidávání bromu byla chlazená v rozmezí teplot 10–15 °C. Po přidání bromu byla oranžovo-hnědá reakční směs dále míchána při pokojové teplotě a zároveň byla profukována reakční aparatura argonem, aby došlo k odstranění uvolňujícího se HBr. Poté byl ke směsi přidán roztok 17,5 g NaOH v 87 cm³ methanolu a tento roztok byl přidáván po kapkách do reakční směsi, přičemž teplota byla držena pod 10 °C. Během přidávání roztoku NaOH došlo k barevným změnám – oranžovo-hnědá barva se změnila v oranžovou barvu, ta se změnila ve žlutou, světle žlutou až lehce nazelenalou barvu, která se následně měnila ve světle růžovo-hnědou barvu. Po přidání NaOH byla směs zahřátá k refluxu a vařena po devět hodin, poté byla ochlazená na pokojovou teplotu a vylita na rozdrcený led. Vzniklá sraženina byla vakuově zfiltrována, promyta 143 cm³ destilované H₂O a 8 cm³ vychlazeného methanolu. Byla získána nahnědlá pevná látka, která byla dále čištěna: získaný produkt byl rozmělněn a míchán v 32 cm³ horkého ethanolu, zchlazen na –10 °C a zfiltrován. Takto byl získán čistý produkt v podobě bílého prášku.



Výtěžek: 7,2 g (72 %)

Bod tání: 174–176 °C

EI-MS: 43(14); 44(8); 45(26); 50(24); 51(70); 52(10); 53(97); 54(6); 57(7); 62(10); 63(29); 64(9); 65(22); 73(67); 74(13); 75(28); 76(27); 77(64); 78(7); 79(25); 87(9); 88(8); 89(20); 90(18); 91(13); 92(5); 97(46); 98(5); 101(28); 102(100); 103(15); 104(10); 105(62); 113(11); 114(17); 115(25); 116(8); 117(7); 118(16); 119(7); 123(7); 127(5); 128(12); 129(62); 130(50); 131(13); 143(6); 145(7); 146(5); 149(18); 157(19); 158(29); 159(5); 173(9); 174(10); 181(7); 183(9); 201(12); 202(5); 209(16); 210(5); 211(15); 227(7); 235(6); 237(7); 245(6); 253(13); 255(11); 281(5); 317(5); 325(22); 327(23); 359(38); 360(5); 361(74); 362(11); 363(38) m/z(%).

^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 2,72(\text{t}, 1\text{H}, \text{CH}); 3,08(\text{m}, 1\text{H}, \text{CH}); 3,50(\text{t}, 1\text{H}, \text{CH}); 3,95(\text{m}, 4\text{H}, \text{dioxolan}); 4,18(\text{m}, 4\text{H}, \text{dioxolan}); 5,84(\text{d}, 1\text{H}, \text{CH}=\text{CBr}); 6,07(\text{d}, 1\text{H}, \text{CH}=\text{CH}-\text{CBr}); 6,19(\text{m}, 1\text{H}, \text{CH}=\text{CH}-\text{Br})$ ppm.

^{13}C NMR (CDCl_3): $\delta = 47,51(\text{CH}); 49,84(\text{CH}); 55,97(\text{CH}); 66,51(\text{dioxolan}); 66,55(\text{dioxolan}); 68,01(\text{CBr}); 115,93(\text{CBr}); 126,31(\text{C}); 128,36(\text{C}); 132,77(\text{CH}=\text{CH}); 133,29(\text{CH}=\text{CH}); 134,72(=\text{CH})$ ppm.

IČ (KBr): 474(w); 552(w); 601(w); 641(w); 726 (m); 744(m); 767(s); 836(w); 849(w); 886(w); 901(w); 928 (m); 955(m); 973(s); 984(s); 1010(s); 1031(s); 1048(s); 1085(w); 1109(m); 1153(s); 1172(w); 1191(w); 1214(m); 1233(m); 1248(m); 1272(s); 1292(m); 1318(w); 1472(w); 1572(w); 1617(w); 1655(w); 1686(w); 1719(w); 2891(w); 2987(w); 3056(w); 3448(w) cm^{-1} .

Kromě konečného produktu byl izolován a charakterizován pomocí bodu tání, EI-MS a ^1H NMR i meziprodukt bromace – tribromderivát:

Bod tání: 72–73 °C

^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 2,14(\text{d}, 1\text{H}, \text{CHBr}); 2,58(\text{d}, 1\text{H}, \text{CH}_2); 2,77(\text{d}, 1\text{H}, \text{CH}_2); 2,90(\text{d}, 1\text{H}, \text{CHBr}); 4,39(\text{d}, 2\text{H}, \text{dioxolan}); 4,44(\text{d}, 2\text{H}, \text{dioxolan}); 4,86(\text{d}, 1\text{H}, \text{CHBr-dioxolan})$ ppm.

EI – MS: 57(12); 53(14); 55(44); 65(6); 99(100); 100(6); 105(6); 107(6); 125(5); 133(14); 135(10); 177(46); 179(42); 277(5); 364(4) m/z(%).

7 PŘÍPRAVA ENDO-4,7-DIBROMDICYKLODIPENTADIEN-3,10-DIONU

K 23,7 g (0,07 mol) bisethylenketalu bylo pomalu přidáváno do 75,8 cm³ koncentrované H₂SO₄, teplota byla držena pod 25 °C. Po přidání výchozí látky byla směs míchána po 24 hodin v rozmezí teplot 20–25 °C. Poté byla směs vylita na led, a vzniklá sraženina odsáta. Surový produkt byl krystalizován v ethylacetátu a hexanu (1:1 cm³) a byly získány bezbarvé krystalky.

Výtěžek: 20,2 g (85 %)

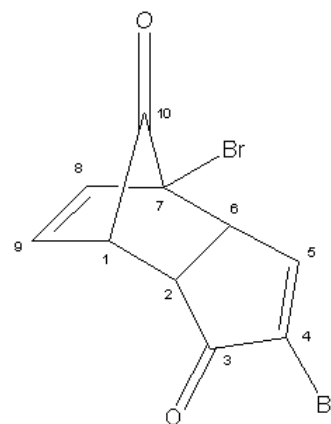
Bod tání: 156–158 °C

EI-MS: 49(5); 50(34); 51(55); 52(7); 53(37); 62(8); 63(10); 74(20); 75(27); 76(17); 77(39); 90(8); 91(7); 101(15); 102(100); 103(16); 130(8); 181(12); 183(12); 209(33); 210(8); 211(32); 212(6); 288(4); 290(8); 292(4) m/z(%).

¹H NMR (CDCl₃): δ = 3,20(t, 1H, H3); 3,53(m, 1H, H4); 3,59(t, 1H, H2); 6,25(d, 1H, H6); 6,36(m, 1H, H5); 7,67(d, 1H, H10) ppm.

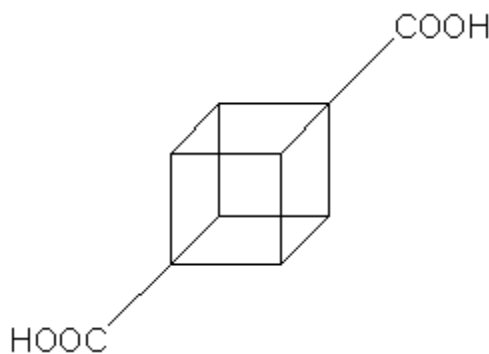
¹³C NMR (CDCl₃): δ = 44,34; 47,54; 49,23; 60,59; 130,05; 134,11; 134,38; 156,59; 192,55; 197,22 ppm.

IČ (KBr): 448(w); 510(w); 578(w); 620(w); 654(w); 686(s); 723(s); 755(w); 771(m); 834(w); 858(w); 886(m); 945(w); 986(m); 995(m); 1054(w); 1110(m); 1152(w); 1182(m); 1220(m); 1263(m); 1289(m); 1300(m); 1324(w); 1556(w); 1582(m); 1720(s); 1791(s); 1810(s); 2937(w); 2952(w); 3083(w); 3416(w) cm⁻¹.



8 PŘÍPRAVA KUBAN-1,4-DIKARBOXYLOVÉ KYSELINY

V 260 cm³ methanolu s 1,7 cm³ koncentrované HCl bylo rozpuštěno 8,6 g (0,03 mol) dionu a 30 minut byla směs probublávána dusíkem, poté byla směs míchána proudem dusíku a ozařována středně-tlakou rtuťovou výbojkou o výkonu cca 100W po dobu 6 hodin. Během této doby byly odebírány vzorky a průběh reakce byl sledován pomocí ana-



lyzy GC-MS. Po odpaření methanolu byl získán viskózní olej, který byl rozpuštěn v 600 cm³ vody, refluxován po dobu 1 hodiny a pak ochlazen na pokojovou teplotu. Do reakční směsi bylo přidáno 21,6 g NaOH, a vzniklý roztok refluxován po dobu 4 hodin. Během přidávání NaOH reakční směs změnila barvu na tmavě hnědou až černou. Tato tmavě hnědá kapalina byla nalita na směs 208 g ledu a 57 cm³ koncentrované HCl. Vysrážená část produktu byla získána vakuovou filtrací. Zbývající podíl, zůstal rozpuštěný ve filtrátu. Ten byl i filtrátu izolován přidáním NaCl, roztok byl třikrát extrahován směsí ethylacetátu a tetrahydrofuranu (1:1 v:v) (3 × 72 cm³), a vysušen Na₂SO₄. Extrakt byl odpařen, 3× byl přilít toluen, který byl opakovaně odpařen. Získaný pevný podíl byl rozmělněn v diethyletheru a zfiltrován.

Vysrážená kubanová kyselina byla izolována v podobě hnědého prášku.

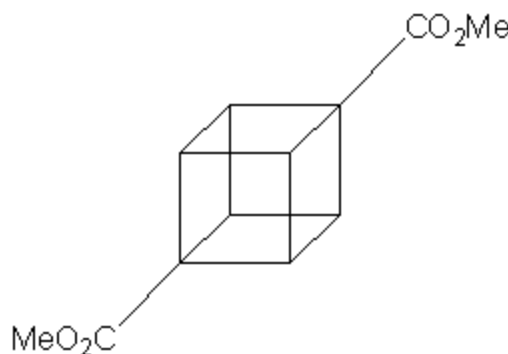
Výtěžek: 2,1 g (36 %)

¹H NMR (DMSO): δ = 4,11(s, 6H, CH); 12,32(s, 2H, COOH) ppm.

¹³C NMR (DMSO): δ = 39,69(CH); 55,49(C); 172,29(COOH) ppm.

9 PŘÍPRAVA DIMETHYLKUBAN-1,4-DIKARBOXYLÁTU

V 52 cm³ absolutním methanolu bylo rozpustěno 2,1 g (11 mmol) kuban-1,4-dikarboxylové kyseliny, byl přidán Dowex 50WX4-5 promytý methanolem, a reakční směs byla refluxována po dobu 24 hodin. Následně byla ještě za horka zfiltrována (odstranění katalyzátoru) a methanol byl odpařen. Byl získán hnědý prášek. Čištění bylo provedeno pomocí sublimace (3 torry, 115–125 °C), byla získána bílá pevná látka.



Výtěžek: 1,2 g (50 %)

Bod tání: 156–158°C

EI – MS: 50(18); 51(21); 52(7); 53(9); 59(41); 63(13); 65(7); 74(9); 75(17); 76(20); 77(31); 78(5); 79(5); 89(12); 90(12); 91(18); 92(5); 101(21); 102(65); 103(24); 104(5); 105(42); 115(27); 116(8); 117(13); 118(30); 119(6); 129(30); 130(9); 132(7); 133(100); 134(11); 135(7); 145(11); 146(6); 160(26); 161(17); 163(7); 189(9); 220(4) m/z(%).

¹H NMR (CDCl₃): δ = 3,71(s, 6H, CH₃); 4,23(s, 6H, CH) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃): δ = 47,29(CH); 51,78(CH₃); 56,00(C); 172,12(CO) ppm.

IČ (KBr): 431(m); 614(w); 732(w); 790(m); 824(m); 837(w); 844(m); 913(m); 969(w); 1031(m); 1093(s); 1199(s); 1221(s); 1326(s); 1441(s); 1721(s); 2852(w); 2955(w); 3002(m); 3422(w) cm⁻¹.

III. DISKUZNÍ ČÁST

10 ÚVOD

Postup syntézy apikálně disubstituovaného kubanu vychází z literárně dostupných zdrojů.^{28,29} V této práci se vychází ze Schématu 6.

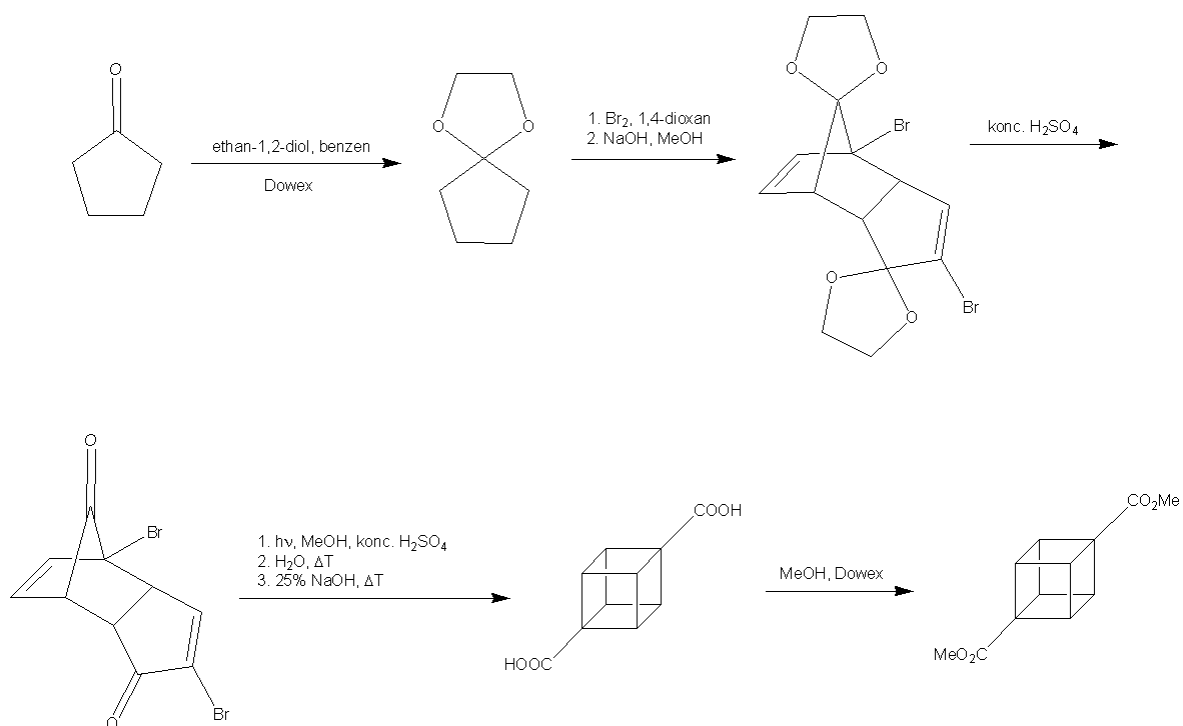


Schéma 6: Syntéza apikálně disubstituovaného kubanu

Jednotlivé kroky syntézy byly opakovány podle potřeby, tzn. tolikrát, dokud nebylo získáno dostatečné množství produktu, tedy výchozí látky pro další reakci. Proto množství reaktantů kvantitativně neodpovídá výtěžku z předchozí reakce.

11 PŘÍPRAVA CYKLOPENTANONETHYLENKETALU

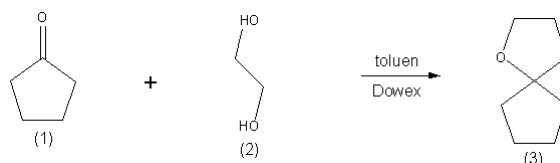


Schéma 7: Příprava cyklopentanonethylenketalu

Příprava cyklopentanonethylenketalu probíhala poměrně snadno (Schéma 7) – reakční směs tvoří cyklopentanon (1) a ethylenglykol (2) v rozpouštědle toluenu. V postupu, ze kterého se vycházelo, byl jako rozpouštědlo uveden benzen. Ten byl kvůli jeho vysoké toxicitě nahrazen právě toluenem. Během reakce dochází ke vzniku vody, která byla zachycena pomocí azeotropického nástavce.

Zatímco bod varu benzenu je 80 °C, toluen má bod varu 110 °C. Bod varu toluenu je mnohem blíže bodu varu reaktantů (b. v. cyklopentanonu je 140 °C, ethylenglykolu 197 °C) i produktu 3 (b. v. 153 °C), což mírně zkomplikovalo frakční destilaci, protože jednotlivé složky nebylo možné zcela dokonale rozdělit.

V jednotlivých frakcích byl kromě produktu obsažen nejen toluen, ale i výchozí látky. Přítomnost reaktantů lze vysvětlit použitím „vlhkých“ látek. I když bylo celkově zachyceno více vody, než by bylo množství vody vzniklé při reakci, reakce neproběhla do konce. Vznikající voda, která měla být zachycena pomocí azeotropického nástavce, se v malém množství vracela zpět do reakční směsi. To mělo za následek, že reakce neproběhla až do konce a ve složení reakční směsi se vyskytovaly obě dvě výchozí látky.

Tato reakce byla provedena celkem třikrát, vždy s jiným množstvím reaktantů a pokaždé byly získány čtyři frakce, které byly analyzovány pomocí plynové chromatografie. Frakce, které obsahovaly více než 90 % produktu (3), byly použity pro další reakci. Frakce, které obsahovaly převážnou část produktu, byly znovu predestilovány a dále zpracovány podle obsahu cyklopentanonethylenketalu.

Cyklopentanonethylenketal (3) byl identifikován pomocí GC-MS a výsledek byl porovnán s knihovnou NIST.

12 PŘÍPRAVA *ENDO*-4,7-DIBROMDICYKLOPENTADIEN-3,10-DIONBISETHYLENKETALU

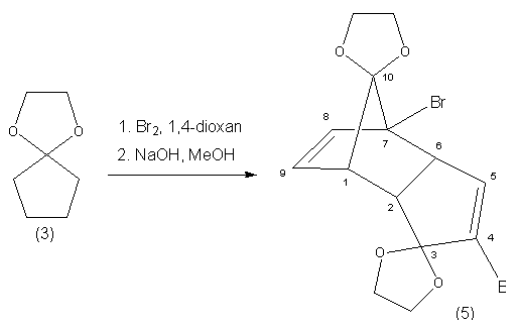


Schéma 8: Příprava *endo*-4,7-dibromdicyklopentadien-3,10-dionbisetylenketalu

Základem názvu *endo*-4,7-dibromdicyklopentadien-3,10-dionbisetylenketalu je tricyklo[5.2.1.0^{2,6}]dekan-4,7-dibrom-3,10-dionbisetylenketal, který vychází z názvosloví bicyklických sloučenin.

K čerstvě destilovanému dioxanu byla přidána výchozí látka **3**, reakční směs byla vychlazená na cca 10 °C a po kapkách byl přidáván brom. Brom byl přidáván přímo do reakční směsi, což bylo zajištěno pomocí plastové hadičky (PE nebo PTFE). Kdyby hadička nebyla použita, docházelo by na přikapávací nálevce a jejím blízkém okolí k tvorbě oranžových jehličkových útvarů (nejspíš komplex bromu a dioxanu), což by zapříčinilo neprůhlednost reakční aparatury, ucpání přikapávací nálevky, ale hlavně by došlo ke ztrátám bromu.

Reakce probíhá podle uvedeného mechanismu (Schéma 9):

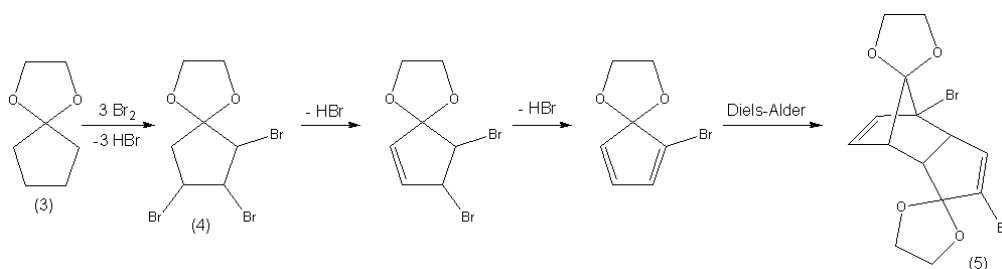


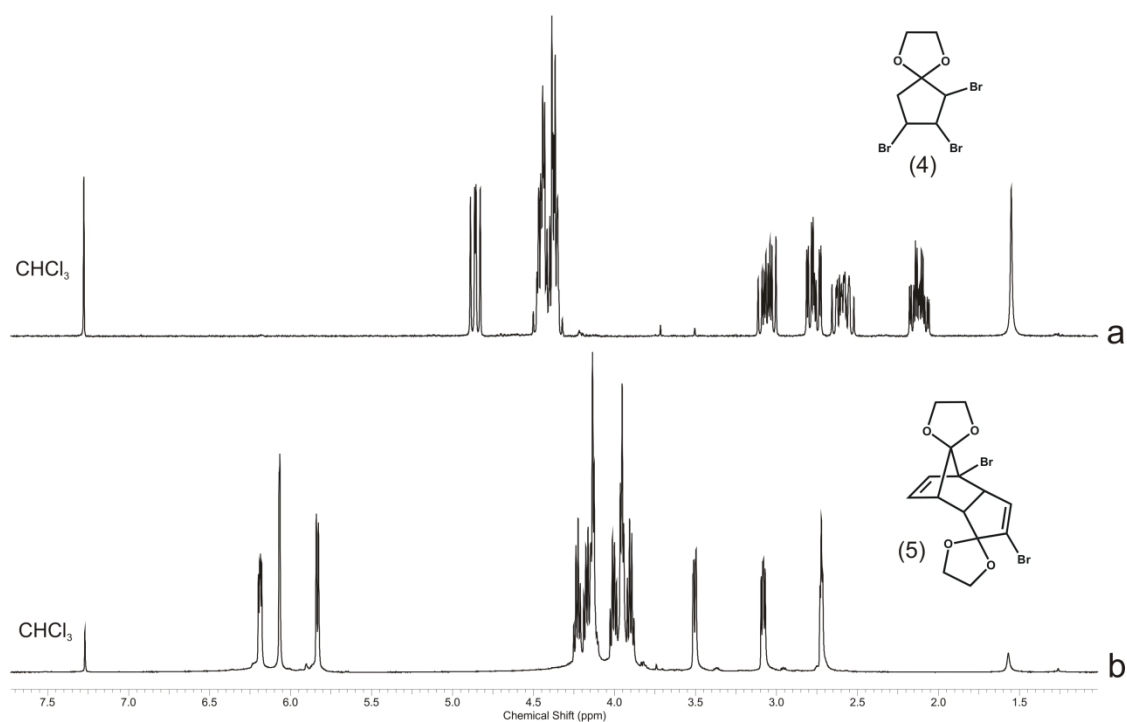
Schéma 9: Mechanismus bromace cyklopentanoethylenketalu

Nejdříve dochází k postupnému nabromování výchozí látky – nejdříve vzniká monobromderivát, následně dibromderivát a pak chtěný tribromderivát. Během přidávání NaOH

dochází k postupné za vzniku monobromcyklopentadienového derivátu, který následně podléhá Dielsově-Alderově reakci a vzniká konečný produkt reakce v podobě bílé sraženiny.

Tato reakce byla také několikrát opakována, v jednom případě se nezdařila, neboť po přidání roztoku NaOH, povaření a vylití na led, nedošlo k vysrážení produktu. Ani pokus o jeho izolaci nebyl úspěšný. Následnou analýzou GS-MS bylo zjištěno, že reakční směs obsahovala meziprodukt dibromderivát, z čehož vyplývá, že bromace nebyla dokončena.

Z toho důvodu byl v dalších syntézách zařazen kontrolní bod, kdy bylo po přidání vypočítaného množství bromu kontrolováno složení reakční směsi pomocí GC-MS a v případě výskytu monobromderivátů či dibromderivátů bylo přidáno další množství bromu podle potřeby (většinou stačily další 2–3 cm³ Br₂ pro množství 20 cm³ výchozí látky). Přidání dalšího bromu způsobilo, že množství roztoku NaOH podle používaného postupu nebylo dostatečné (kontrola obsahu reakční směsi podle plynové chromatografie), a nedošlo k vytvoření produktu. Z tohoto důvodu byl po dokončení pracovního postupu dokonce dvakrát izolován jako produkt tribromderivát, který měl výrazně nižší bod tání (73–75 °C) a od konečného produktu se liší NMR spektrem, jak je vidět z Obrázku 15.

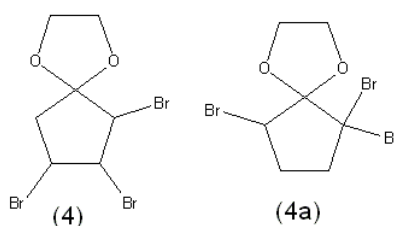


Obrázek 15: ¹H NMR spektra látek získaných ve druhém syntetickém stupni

Na Obrázek 15 křivka **a** odpovídá ^1H NMR spektru tribromderivátu (**4**) a křivka **b** produktu (**5**). Již na první pohled je patrné, že se jedná o dvě zcela rozdílné látky.

Dále byl tribromderivát (**4**) znovu podroben podmínkám dehydrobromace a Diels-Alderově přesmyku, po kterém byl izolován požadovaný produkt (**5**).

Možné uspořádání vznikajících tribromderivátů (Obrázek 16).

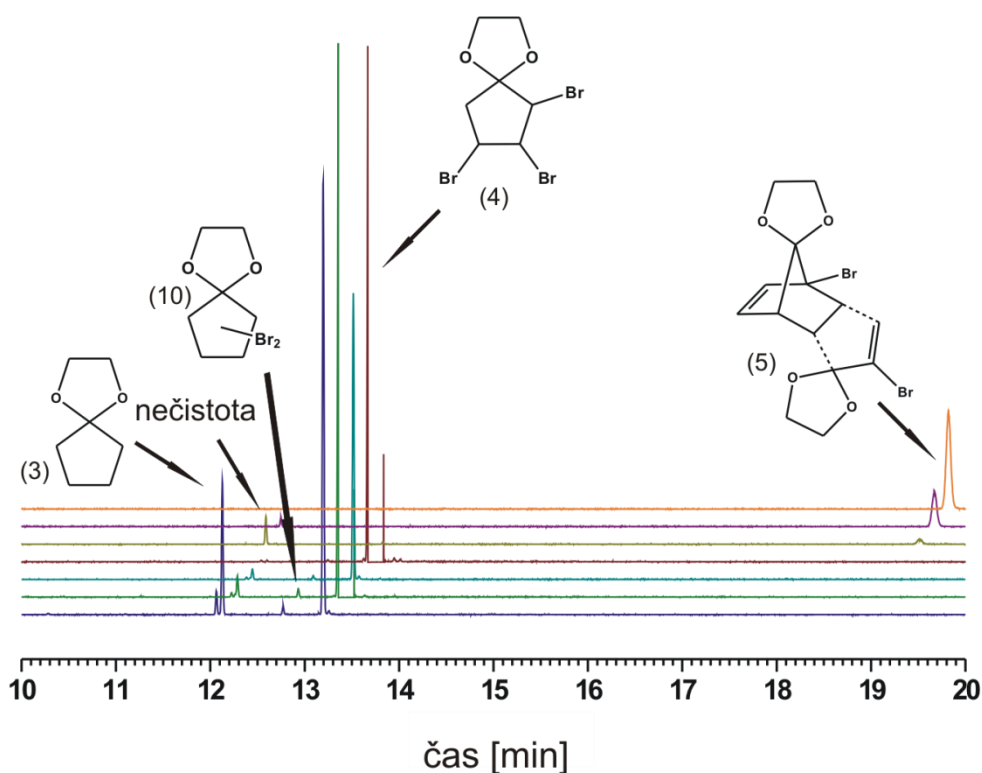


Obrázek 16: Možné uspořádání tribromderivátů

V literatuře²⁸ se uvádí, že během bromace vzniká **4a**. Následnou dehydrobromací pak dochází k odštěpení dvou molekul HBr za vzniku konjugovaného systému dvou dvojných vazeb. Odštěpení obou molekul HBr z jedné části molekuly je vysoce nepravděpodobné, neboť by takto vznikala endocyklická trojná vazba.

V našem případě byla na základě NMR spektra navržena odlišná struktura tribromderivátu **4**. V následujícím kroku pak látka **4** může poskytovat, kromě nepravděpodobných kumulovaných uskupení, cyklopentadienový derivát s atomem bromu v poloze α nebo β . Nicméně, z důvodu vyšší kyselosti α -vodíků je majoritním produktem, pro další krok nezbytný α -bromderivát.

Záznam z GC-MS monitorující průběh reakce je zobrazen na následujícím Obrázku 17.

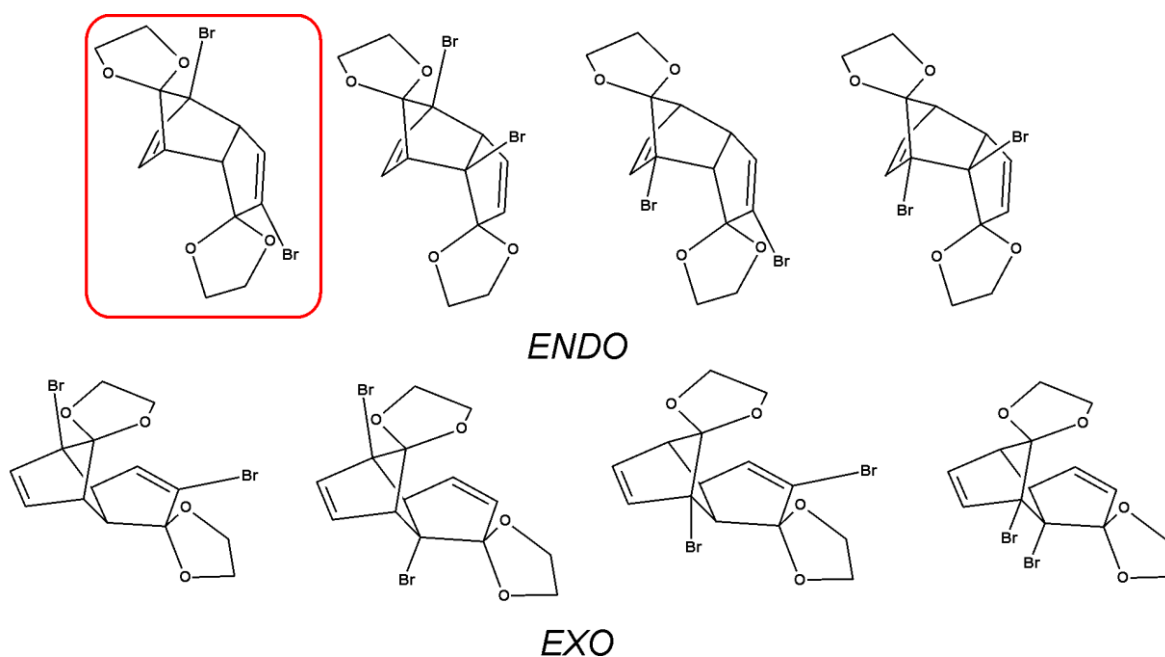


Obrázek 17: Záznam z plynového chromatografu, příprava *endo*-4,7-dibromdicyklopentadien-3,10-dionbisethylenketalu

Jedná se o upravený záznam několika vzorků z téže reakce, které byly odebrány v různých částech (krocích) reakce. Jednotlivé křivky jsou posunuty v čase kvůli lepší přehlednosti, přičemž dolní křivka (fialová) představuje vzorek odebraný z reakční směsi nejdříve, a horní křivka (žlutá) představuje čistý produkt. Při porovnání dvou vzorků (křivek) nelze na základě intenzity signálů jednotlivých látek učit jejich množství, protože každý připravený vzorek byl jinak koncentrován. Avšak lze pozorovat příbytek produktů či meziproductů a úbytek reaktantů.

Signál nejvíce vlevo odpovídá výchozí látce, malý pík mezi dvanáctou a třináctou minutou patrný na prvních třech křivkách představuje dibromderivát (10), signál nejvíce intenzivní na prvních čtyřech křivkách odpovídá meziproductu tribromderivátu (4). Poslední tři křivky prezentují vzorky, které byly odebrány až po přidání roztoku NaOH v methanolu a po vaření. Pík nejvíce vpravo signalizuje konečný produkt (5), během vaření s roztokem

NaOH v methanolu se vytvořila nečistota, kterou lze vidět na páte a šesté křivce. Tato nečistota byla odstraněna rozmělněním získané látky v horkém ethanolu a následným odfiltráním byl získán čistý produkt.



Obrázek 18: Vznik možných produktů Dielsovy-Alderovy reakce

Je zajímavé zmínit, že ačkoliv je možných produktů Dielsovy-Alderovy reakce celkem 8 (plus příslušné enantiomery), byl v reakční směsi nalezen pouze jeden produkt, a to *endo*-derivát s orientací funkčních skupin, které umožňují provedení následujících kroků (Obrázek 18). *Endo* uspořádání je nezbytné pro orientaci dvojných vazeb vhodné k provedení 2+2 fotoindukované cykloadice (*exo* produkt této cyklizaci podlehnout nemůže). Vzájemná orientace oxo-skupin a bromů je klíčová pro vznik 1,4-disubstituovaného kubanu. Všechny geometrie tranzitních stavů jsou na Obrázku 18. Je zřejmé, že *exo* tranzitní stavy jsou nepreferované díky $n \rightarrow \pi$ repulzi. Orientace bromů a kyslíků pak v *endo* tranzitním stavu určují sterické efekty. Proto vzniká pouze první uvedený produkt (v červeném rámečku).

13 PŘÍPRAVA *ENDO*-4,7-DIBROMDICYKLODIPENTADIEN-3,10-DIONU

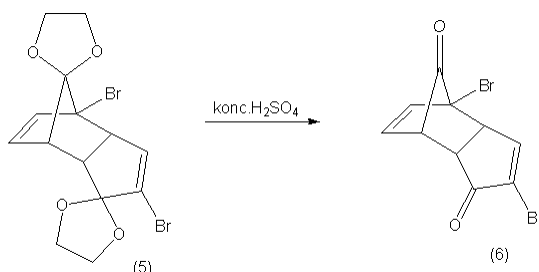
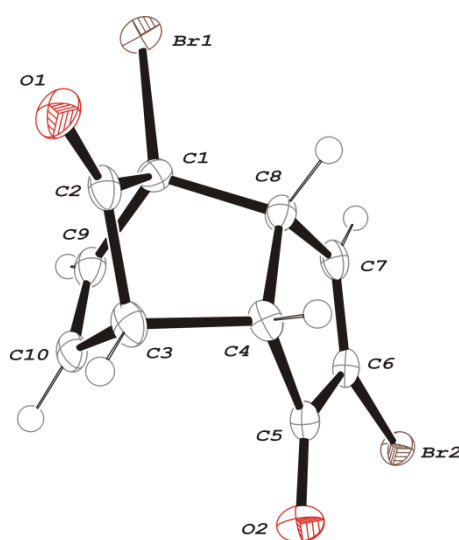


Schéma 10: Příprava *endo*-4,7-dibromdicyklopentadien-3,10-dionu

Provedení tohoto kroku bylo poměrně snadné (Schéma 10). Základním parametrem, který je nutno sledovat je teplota, při které reakce probíhá (do 25 °C). Produktem reakce byl nažhřdlý prášek. Surový produkt obsahoval dle plynové chromatografie kromě požadovaného produktu i blíže neidentifikované látky. Proto byla provedena krystalizace z ethylacetátu a hexanu (1:1, v:v). Reakce byla provedena několikrát a ve všech případech byly krystalizací získány frakce o různé čistotě. Krystalky z prvních frakcí byly čiré a struktura byla ověřena pomocí metod strukturní analýzy NMR a RTG. RTG analýza prokázala, že se jedná o *endo* produkt, viz Obrázek 19.



Obrázek 19: ORTEP diagram *endo*-4,7-dibromdicyklopentadien-3,10-dionu

14 ŘÍPRAVA KUBAN-1,4-DIKARBOXYLOVÉ KYSELINY

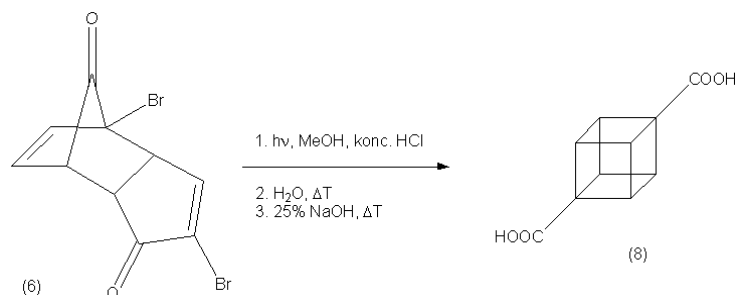
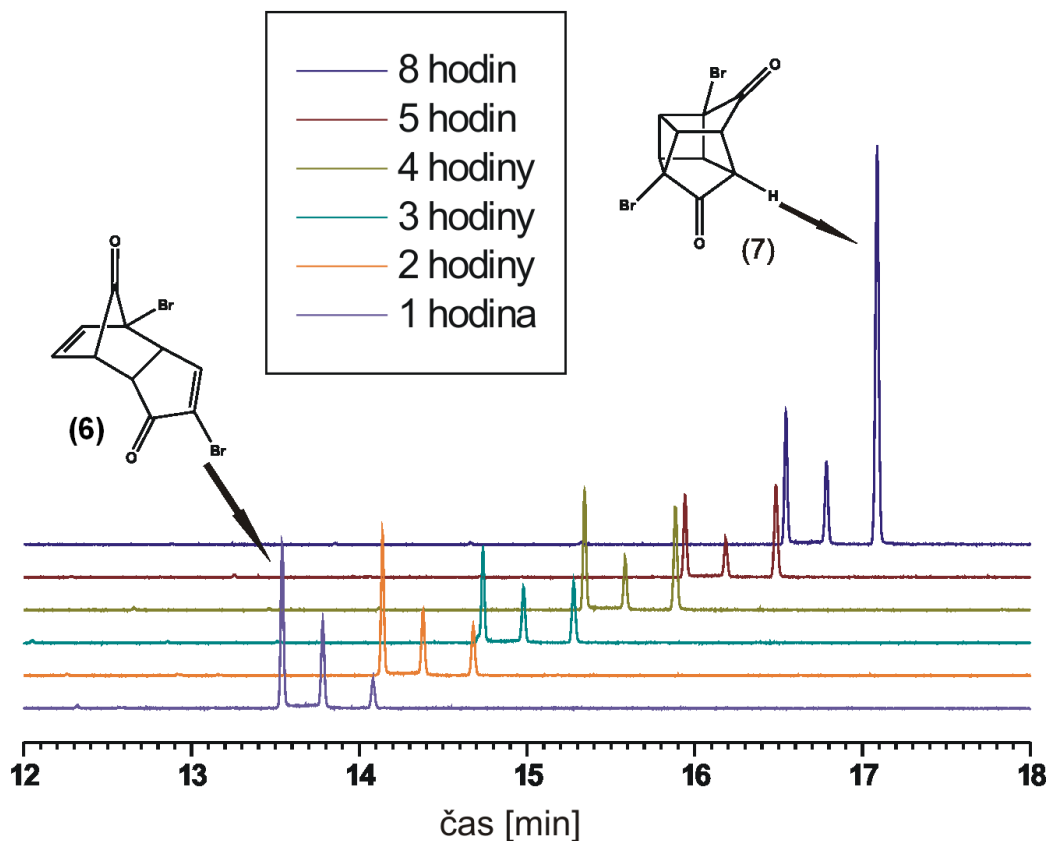


Schéma 11: Příprava kuban-1,4-dikarboxylové kyseliny

Reakční směs byla nepřetržitě ozařována středně-tlakou rtuťovou výbojkou o výkonu cca 100W po dobu 8 hodin (Schéma 12). Nejprve byla provedena zkušební reakce. Byl použit 1g výchozí látky **6**, a dvojnásobné množství methanolu (60 cm³), než bylo uvedeno v literatuře. Vyšší objem reakční směsi byl nutný pro zvýšení účinnosti ozařování. Ani tak však nebyla ozařovací lampa zcela obklopena reakční směsí, což se negativně projevilo na stupni konverze. Průběh reakce byl sledován pomocí plynového chromatografu.



Obrázek 20: Sledování fotochemického kroku pomocí plynové chromatografie

Na Obrázku 20 je upravený záznam několika vzorků z téže reakce, které byly odebrány v různých časech během průběhu reakce. Jednotlivé křivky jsou posunuty ve směru osy x kvůli lepší přehlednosti, přičemž dolní křivka představuje vzorek odebraný z reakční směsi nejdříve, a horní křivka představuje meziprodukt reakce. Opět lze pozorovat přibýtek meziproduktů a úbytek reaktantů. Reakce neproběhla do konce, protože množství reakční směsi bylo vzhledem k velikosti reaktoru příliš malé, a vyzářená světelná kvanta nemohla být reakční směsí dokonale absorbována. U dalších reakcí tohoto typu již bylo množství výchozí látky, tudíž i reakční směsi, dostatečné, proto byla konverze reakce úplná (obvykle >98 %).

Signál vlevo odpovídá výchozí látce **6** a signál vpravo odpovídá požadovanému produktu **7**. Na poslední křivce lze pozorovat převahu **7** nad výchozí látkou **6**. Pík uprostřed má stejné hmotnostní spektrum jako **6**. Z tohoto důvodu je možné se domnívat, že by se mohlo jednat právě o *exo*-produkt, který fotoindukované cykloadici nepodléhá. V dalších směsích, které byly podrobeny fotochemické reakci, bylo množství této látky zanedbatelné.

Po odpaření methanolu byl z viskózního oleje odebrán vzorek na NMR, avšak vzhledem k obrovskému množství signálů nebylo možné jej interpretovat. Poté byla látka **7** povařena v roztoku NaOH, kdy došlo k dehydrobromaci a následně k hydrolyze cyklopropanového derivátu. Kubanová kyselina **8** byla vysrážena v kyselém prostředí. Bohužel téměř vždy bylo vysráženo jen velmi malé množství kyseliny. Protože nejspíš nedošlo k dokončení Favorského reakce, meziprodukt se nevysrážel a musel být z roztoku extrahován směsí ethylacetátu a tetrahydrofuranu (1:1, v:v).

Na Schéma 12 je uveden vznik mechanismus vzniku kuban-1,4-dikarboxylové kyseliny.

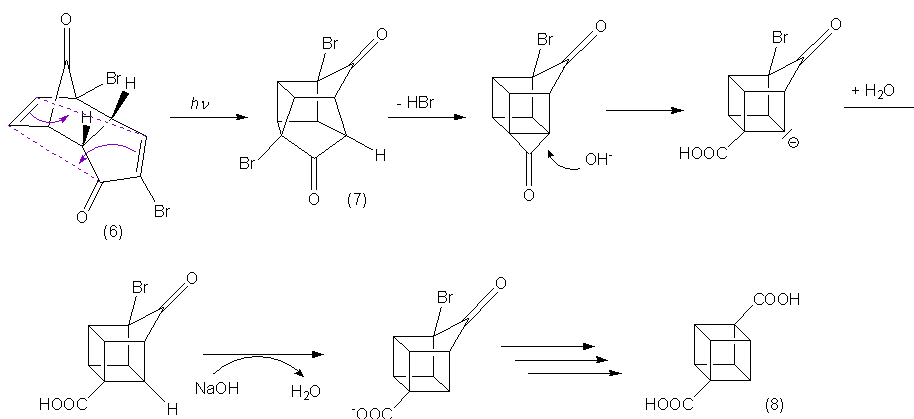
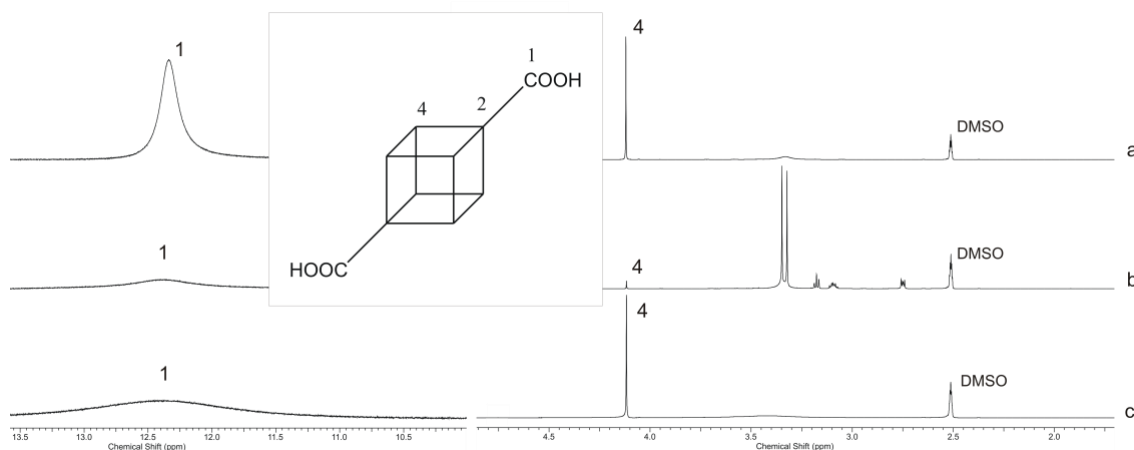


Schéma 12: Mechanismus vzniku kuban-1,4-dikarboxylové kyseliny

Vyextrahovaný podíl byl znovu podroben podmínkám Favorského reakce, jejíž průběh byl monitorován pomocí NMR, jak ukazuje Obrázek 21.



Obrázek 21: ¹H NMR kuban-1,4-dikarboxylové kyseliny

Křivka **a** odpovídá kuban-1,4-dikarboxylové kyselině získané prvním srážením. Křivka **b** odpovídá vyextrahovanému meziprojektu, u kterého nebyla určena přesná struktura (pravděpodobně se jedná o směs látky se dvěma cyklopropanonovými kruhy a látky, kde jeden kruh byl hydrolyzován na karboxylovou skupinu. Tato směs meziprojektů byla znovu podrobena podmínkám Favorského reakce. Poté byl vysrážený podíl změřen pomocí NMR, což představuje křivka **c**. Na základě těchto výsledků bylo opakování přesmyku vyhodnoceno jako úspěšné.

15 PŘÍPRAVA DIMETHYLKUBAN-1,4-DIKARBOXYLÁTU

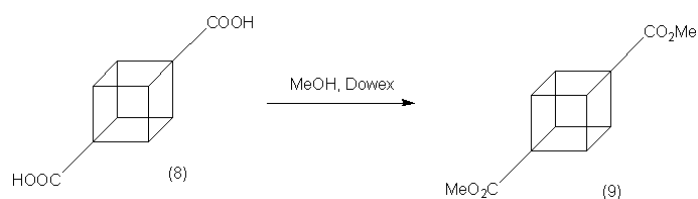
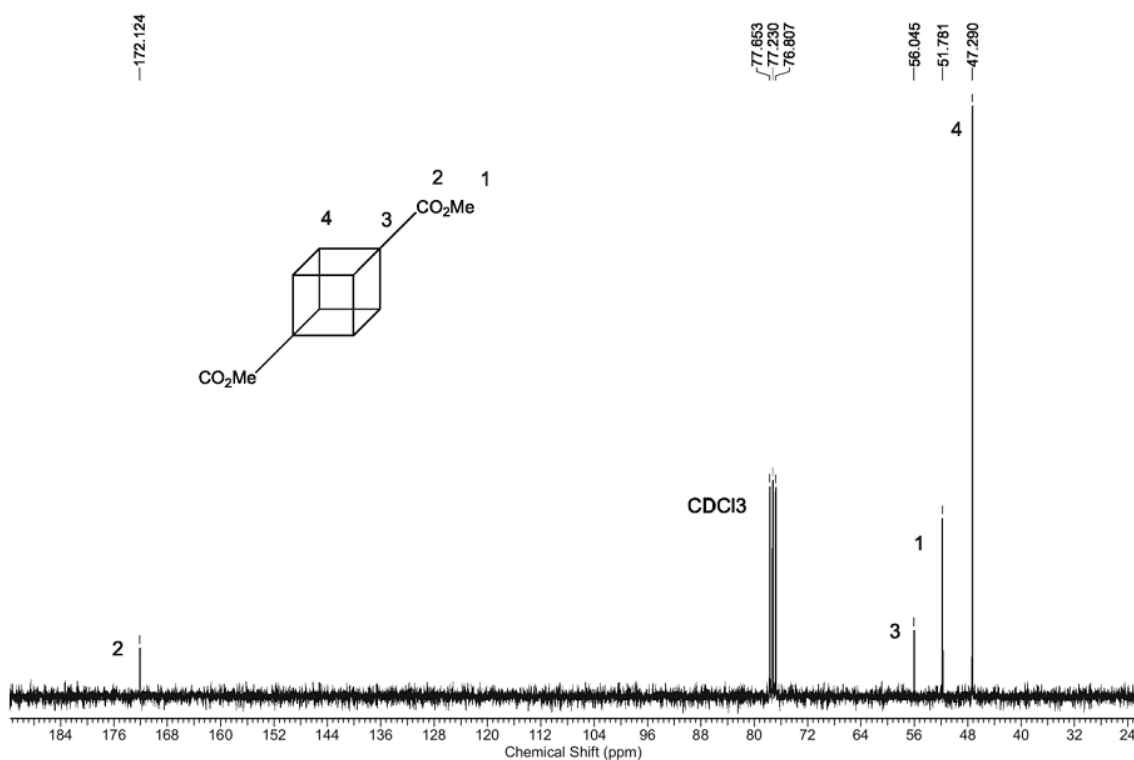
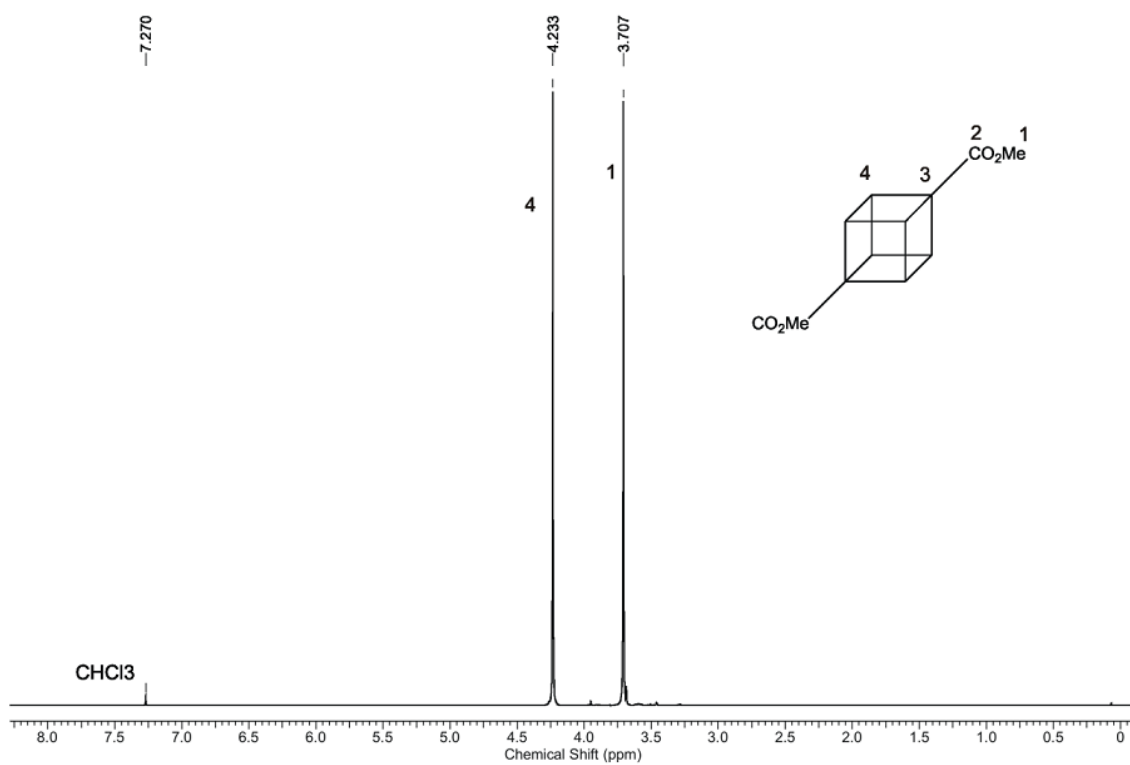


Schéma 13: Příprava dimethylkuban-1,4-dikarboxylátu

Kubanová kyselina **8** byla vařena v čerstvě nadestilovaném methanolu spolu s Dowexem (Schéma 13). Vzniklý hnědý prášek – produkt **9** bylo třeba přesublimovat, aby došlo k vyčištění látky. Byla získána bezbarvá krystalická látka, která byla změřena pomocí NMR analýzy (Obrázek 22 a Obrázek 23). Nepřesublimovaný zbytek byl také změřen pomocí NMR, bylo v něm zjištěno malé množství dimethylkuban-1,4-dikarboxylátu, avšak prozatím nebyl znovu sublimován.

Obrázek 22: ¹³C NMR spektrum dimethylkuban-1,4-dikarboxylátu

Obrázek 23: ^1H NMR spektrum dimethylkuban-1,4-dikarboxylátu

16 DALŠÍ CÍLE PRÁCE

Připravený dimethylkuban-1,4-dikarboxylát bude dále využit k syntéze vybraných komponent supramolekulárních systémů podle Schématu 14. Redukcí bude převeden na dihydroxyderivát, pomocí Appeleho bromace bude připraven dibromderivát a konečně reakcí s 1-alkylimidazolem budou připraveny deriváty kubanu, u kterých bude zjišťována afinita k β -cyklodextrinu či cucurbit[7]urilů.

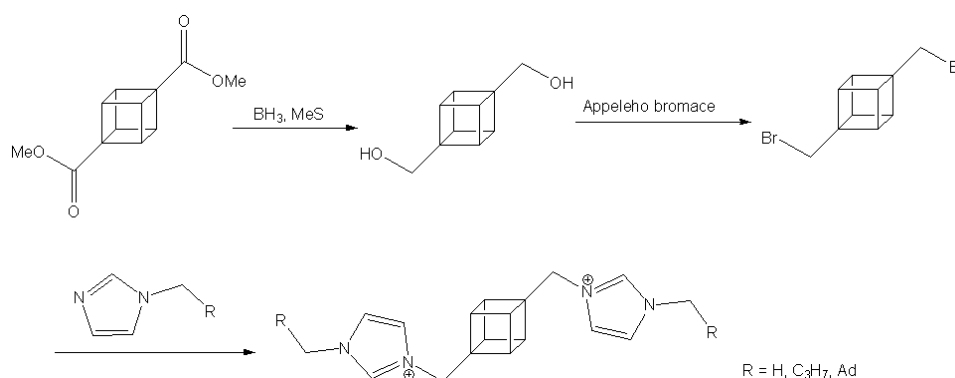


Schéma 14: Příprava derivátů kubanu pro interakci s β -CD a CB[7] I

Další deriváty tentokrát odvozené od tetraalkylamoniových solí budou připraveny podle Schématu 15 Schéma 15.

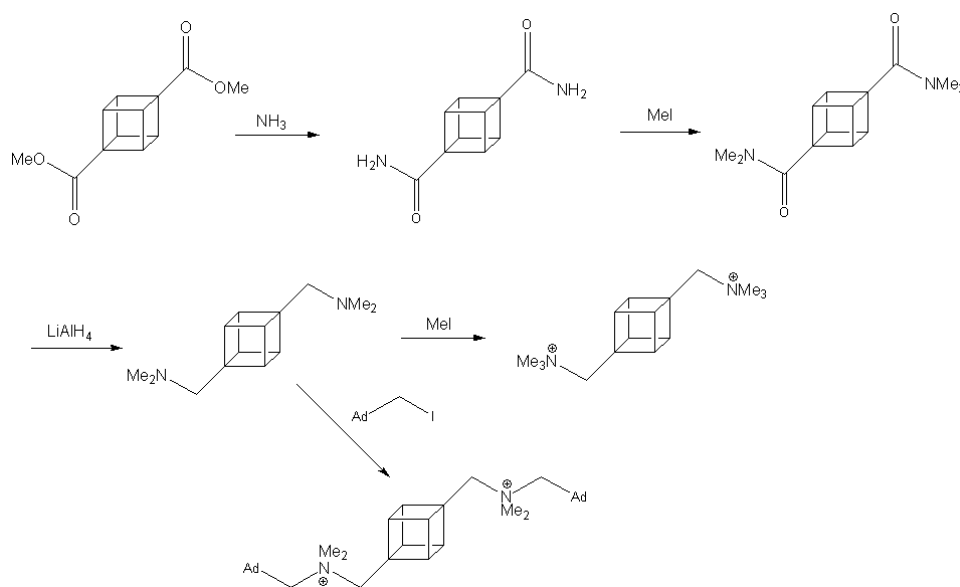


Schéma 15: Příprava derivátů kubanu pro interakci s β -CD a CB[7] II

ZÁVĚR

Byl připraven dimethyl-kuban-1,4-dikarboxylát podle postupů známých z literatury. Některé kroky byl oproti původní předloze modifikovány, například kvůli vysoké toxicitě benzenu byl použit toluen. I když se postupovalo podle návodů, některé reakční kroky neproběhly podle očekávání. Bylo nutné použít vhodné metody pro sledování složení jednotlivých podmínek. Všechny připravené látky byly charakterizovány pomocí vhodných metod. Lze konstatovat, že zvládnutím přípravy 1,4-disubstituovaného kubanu byl položen základ pro další supramolekulární studie kubanových ligandů s cyklodextriny či cucurbiturily.

SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK

CD	Cyklodextrin
CB	Cucurbit[n]uril
HP- γ -CD	2-hydroxypropyl- γ -CD
RM- β -CD	nepravidelně methylovaný- β -CD

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1: Vzorce α -, β - a γ -cyklodextrin	13
Obrázek 2: Vznik cyklodextrinů enzymatickou degradací škrobu	14
Obrázek 3: Vznik cyklodextrinů a lineárních řetězců enzymatickou degradací škrobu.....	15
Obrázek 4: Schématické znázornění tvaru cyklodextrinu	16
Obrázek 5: Vznik inkluzního komplexu	17
Obrázek 6: Schématické znázornění ferrocenu v α -CD, β -CD a γ -CD ⁴	18
Obrázek 7: Hydroxylové skupiny na glukopyranosové jednotce	19
Obrázek 8: RTG krystalová struktura cucurbit[n]urilů ($n=5,7,8$) ¹³	23
Obrázek 9: Schématické znázornění cucurbit[n]urilu, jeho rozměrů a kavity ¹⁰	23
Obrázek 10: Schematické znázornění cyklodextrinu a cucurbit[n]urilu ¹⁶	26
Obrázek 11: Elektrostatický potenciál pro a) cucurbit[n]urily a b) cyklodextriny ¹⁶	27
Obrázek 12: Diamantan	30
Obrázek 13: Schématické znázornění kubanu pro jeho systematické pojmenování	35
Obrázek 14: Molekula oktanitrokubanu	37
Obrázek 15: ¹ H NMR spektra látek získaných ve druhém syntetickém stupni	50
Obrázek 16: Možné uspořádání tribromderivátů	51
Obrázek 17: Záznam z plynového chromatografu, příprava <i>endo</i> -4,7- dibromdicyklopentadien-3,10-dionbisethylenketalu	52
Obrázek 18: Vznik možných produktů Dielsovy-Alderovy reakce.....	53
Obrázek 19: ORTEP diagram <i>endo</i> -4,7-dibromdicyklopentadien-3,10-dionu.....	54
Obrázek 20: Sledování fotochemického kroku pomocí plynové chromatografie	55
Obrázek 21: ¹ H NMR kuban-1,4-dikarboxylové kyseliny.....	57
Obrázek 22: ¹³ C NMR spektrum dimethylkuban-1,4-dikarboxylátu.....	58
Obrázek 23: ¹ H NMR spektrum dimethylkuban-1,4-dikarboxylátu.....	59

SEZNAM TABULEK

Tabulka 1: Fyzikální a chemické vlastnosti vybraných cyklodextrinů ¹	13
Tabulka 2: Asociační konstanty adamantan-1-karboxylové kyseliny a β -CD ³	18
Tabulka 3: Rozpustnost vybraných modifikovaných CD ⁹	19
Tabulka 4: Fyzikální vlastnosti cucurbit[n]urilů ¹⁰	24
Tabulka 5: Příklady látek tvořící komplexy s CB[n] ($n=5-8$) ¹⁴	25
Tabulka 6: Asociační konstanty derivátů ferrocenu a CB[7] ¹⁶	28
Tabulka 7: konstanty derivátů bicyklo[2.2.2]oktanu a CB[7] ¹⁶	29
Tabulka 8: konstanty derivátů adamantanu a CB[7] ¹⁶	29

SEZNAM SCHÉMÁT

Schéma 1: Syntéza CB[n]	22
Schéma 2: Příprava kubanu podle Phillipa E. Eatona a Thomase Colea.....	32
Schéma 3: Příprava kubanu podle Jamese C. Barboraka, L. Wattse a R. Pettita	33
Schéma 4: Příprava kubanu podle N. P. Champana	34
Schéma 5: Příprava tetranitrokubanu.....	36
Schéma 6: Syntéza apikálně disubstituovaného kubanu.....	47
Schéma 7: Příprava cyklopentanonethylenketalu	48
Schéma 8: Příprava <i>endo</i> -4,7-dibromdicyklopentadien-3,10-dionbisethylenketalu.....	49
Schéma 9: Mechanismus bromace cyklopentanoethylenketalu.....	49
Schéma 10: Příprava <i>endo</i> -4,7-dibromdicyklopentadien-3,10-dionu.....	54
Schéma 11: Příprava kuban-1,4-dikarboxylové kyseliny	55
Schéma 12: Mechanismus vzniku kuban-1,4-dikarboxylové kyseliny	56
Schéma 13: Příprava dimethylkuban-1,4-dikarboxylátu	58
Schéma 14: Příprava derivátů kubanu pro inerakci s β -CD a CB[7] I	60
Schéma 15: Příprava derivátů kubanu pro interakci s β -CD a CB[7] II.....	60

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- ¹ E. M. M. del Valle *Process Biochemistry* **2004**, *39*, 1033–1046.
- ² M. M. Nitalikarl, D. M. Sakarkar, P. V. Jain *Journal of Current Pharmaceutical Research* **2012**, *10*, 1–6.
- ³ Postgraduální kurs, Supramolekulární chemie I., UOCHB AVČR Praha, **2004** Kapitola 8.
- ⁴ W. Saenger *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 344.
- ⁵ A. Harada *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 456–464.
- ⁶ S. K. Das, R. Rajabalaya, S. David, N. Gani, J. Khanam, A. Nanda *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences* **2013**, *4*, 1694
- ⁷ C. J. Easton, S. F. Lincoln *Imperial College Press* **1999**.
- ⁸ A. Harada, S. Takahashi *J. Chem. Soc., Chem. Commun* **1984**, 645.
- ⁹ K. Kim, N. Selvapalam, Y. Ho Ko, K. Min Park, D. Kim, J. Kim *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 267–279.
- ¹⁰ E. Masson, X. Ling, R. Josepf, L. Keyremeh-Mensah, X. Lu *The Royal Society of Chemistry* **2012**, *2*, 1213–1247.
- ¹¹ W. A. Freeman, W. L. Mock, N.-Y. Shih *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 7367–7368.
- ¹² J. Kim, I. Jung, S. Kim, E. Lee, J. Kang, S. Sakamoto, K. Yamaguchi, K. Kim *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *112*, 540–541.
- ¹³ J. W. Lee, S. Samal, N. Selvepalam, H. kim, K. Kim *Acc. chem. Res.* **2003**, *36*, 621–630.
- ¹⁴ E. G. Shchepotina, E. A. Pashkina, E. V. Yakushenko, V. A. Kozlov *Nanotechnologies in Russia* **2011**, *6*, 11–12.
- ¹⁵ P. Štěpnička *Chem. Listy* **2008**, *102*, 791–794.
- ¹⁶ Miller S. A., Tebboth J. A., Tremaine J. F *J. Chem. Soc.* **1952**, 632.
- ¹⁷ T. J. Kealy, P. L. Pauson *Nature* **1951**, *168*, 1039–1040.
- ¹⁸ R. B. Woodward, M. Rosenblum, M. C. Whiting *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 3458.
- ¹⁹ E. O. Fischer, W.Z. Hafner *Naturforsch.* **1955**, *10*, 665.

- ²⁰ L. Cao, M. Šekutor, P. Y. Zavalij, K. Mlinaric-Majerski, R. Glaser, L. Isaacs *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 988–993.
- ²¹ M. G. Assadi, M. Mahkam, Z. Tajrezaei *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 4755–4760.
- ²² P. E. Eaton, T. W. Cole, Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *962*.
- ²³ J. C. Barborak, L. Watts, R. Pettit, G. R. Desiraju, N. O'Connor, N. J. Turro *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 1328 – 1329.
- ²⁴ N. B. Chapman, J. M. Key a K. J. Toyne *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 3860–3867.
- ²⁵ P. E. Eaton, M. Zhang, R. Gilardi, N. Gelber, S. Iyer, R. Surapaneni *Propellants, Explosives, Pyrotechnics* **27** **2002**, 1–6.
- ²⁶ M. S. Kharasch, H. C. Brown *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, *62*, 454–454.
- ²⁷ E. E. Gilbert, J. Alster, O. Sandus *J. Org. Chem.* **1894**, *49*, 185–186.
- ²⁸ M. Bliese,, J. Tsanaktsidis *Aust. J. Chem.* **1997**, *50*, 189-192.
- ²⁹ M. L. Ingalsbe, J. D. St. Denis, J.L. Gleason *Synthesis*, **2010**, *1*, 98-102 .