

Příprava nesymetrických bisimidazoliových solí

Bc. Heda Surmová

Diplomová práce
2016



Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně
Fakulta technologická

Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně

Fakulta technologická

Ústav chemie

akademický rok: 2015/2016

ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Bc. Heda Surmová**
Osobní číslo: **T14498**
Studijní program: **N2901 Chemie a technologie potravin**
Studijní obor: **Chemie potravin a bioaktivních látek**
Forma studia: **prezenční**

Téma práce: **Příprava nesymetrických bisimidazoliových solí**

Zásady pro vypracování:

I. Teoretická část

1. Obecně charakterizovat makrocycly na bázi cyklodextrinu a cucurbit[*n*]urilu.
2. Vypracovat rešerši na téma syntézy imidazoliových solí.
3. Navrhnout racionální postup přípravy nesymetrických bisimidazoliových solí.

II. Praktická část

1. Navržený postup přípravy nesymetrických bisimidazoliových solí ověřit v praxi.
2. Prozkoumat vazebné chování vůči vhodným makrocyclům na bázi cyklodextrinu a cucurbit[*n*]urilu.
3. Interpretace výsledků, diskuze a závěr.

Rozsah diplomové práce:

Rozsah příloh:

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

Seznam odborné literatury:

Dle provedené literární rešerše:

[1] P. Branná a spol. Rotaxanes capped with hosts: Supramolecular behavior of adamantylated bisimidazolium salts with biphenyl centerpiece. Chemistry – A European Journal, 2015, in press.

[2] J. Černochová a spol. Determination of Intrinsic Binding Modes by Mass Spectrometry: Gas-Phase Behavior of Adamantylated Bisimidazolium Guests Complexed to Cucurbiturils Chemistry – A European Journal, 2012, 18, 13633–13637.

[3] Diederich a spol. Modern Supramolecular Chemistry, Willey-VCH Weinheim, 2008, ISBN: 978-3-527-31826-1.

[4] Dodziuk, H. Cyclodextrins and Their Complexes. 2006, Willey-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim. ISBN 3-527-31280-3.

[5] Schalley, C. Analytical Methods in Supramolecular Chemistry. 2007, Willey-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim. ISBN 978-3-527-31505-5.

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

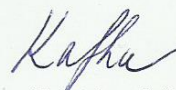
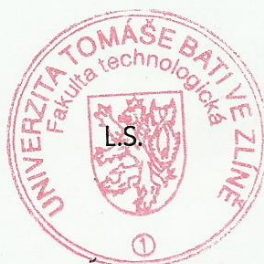
Datum zadání diplomové práce: **15. ledna 2016**

Termín odevzdání diplomové práce: **10. května 2016**

Ve Zlíně dne 15. ledna 2016



doc. Ing. František Buňka, Ph.D.
děkan



doc. Ing. Stanislav Kafka, CSc.
ředitel ústavu

Příjmení a jméno:

Obor:

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

.....

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 nevýdělečně 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 vzdělávacímu 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 výdělku 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 přihlédne k výši výdělku dosaženého školou nebo školským či vzdělávacím zařízením z užití školního díla podle odstavce 1.

ABSTRAKT

Předmětem výzkumu byla příprava nesymetrických bisimidazoliových solí (BIM), které představují zajímavé hostující molekuly pro přípravu hostitel-host komplexů s cyklodextriny a kukurbiturily. V nedávné době byly připraveny a v plynné fázi studovány symetrické bisimidazoliové soli s různými sterickými nároky. Struktura těchto molekul umožnila či zabránila kukurbit[7]urilu volný pohyb ve směru osy molekuly. Způsob vazby kukurbit[7]urilu pak měl za následek různý mechanismus rozpadu hostující molekuly za podmínek kolizí indukované disociace v iontové pasti hmotnostního spektrometru. U nesymetrických BIM lze předpokládat uplatnění odlišných vazebných modů v rámci jedné molekuly, což může vést k zajímavému chování jak v plynné fázi, tak v roztoku. Tyto nové hostující molekuly pak mohou napomoci k objasnění mechanismu fragmentace v plynné fázi, případně mohou sloužit jako funkční komponenty v komplexních supramolekulárních systémech.

S ohledem na proveditelnost syntézy byl jako centrální strukturní motiv zvolen 1,4-xylylen a pozornost byla věnována zavedení jednoho imidazolového a jednoho benzimidazolového jádra do molekuly. Zatímco syntéza intermediátu s jedním, imidazolovým, jádrem nebyla spojena s výraznými obtížemi, zavedení benzimidazolového kruhu pomocí nukleofilní substituce vyžadovalo podrobný průzkum prekurzorů s vhodnými odstupujícími skupinami. Klíčovou látku s oběma zmíněnými heterocyklickými jádry ve struktuře se podařilo v reakčních směsích prokázat pomocí GC-MS, avšak snahy o její izolaci nebyly zatím úspěšné. Všechny připravené látky byly identifikovány a charakterizovány vhodnými spektrálními metodami jako jsou infračervená spektroskopie, hmotnostní spektrometrie nebo nukleární magnetická resonance.

Klíčová slova: cyklodextrin, kukurbituril, komplex hostitel-host, bisimidazoliové soli, hetero-ditopické ligandy

ABSTRACT

The subject of this research was preparation of non-symmetric bisimidazolium salts (BIM). Bisimidazolium salts featuring interesting guest molecules for the preparation of host-guest complex with cyclodextrins and cucurbiturils. Recently, were prepared symmetric bisimidazolium salts with different hindering substituents. These BIMs were studied in a gas phase by means of ion-trap MS experiments. Structure of these guest molecules allowed or prevented free movement of the cucurbit[7]uril along the virtual molecule axis. The cucurbit[7]uril binding mode has come interesting consequence, namely, different fragmentation mechanism of guests under collision-induce dissociation (CID) conditions. For non-symmetric BIMs we propose the ability of the different binding modes within one molecule. This phenomenon can lead to interesting behavior in both the gas phase and in the solution. These new guest molecules can bring new insights and explanations fragmentation mechanisms in gas phase or they can serve as functional components in complex supramolecular systems.

With inspect on practicability of the synthesis, 1,4-xylylene was chosen as a suitable central structure motif and the attention was devoted implementation of one imidazole and one benzimidazole core within one molecule. While the synthesis of intermediate with one imidazole core was not accompanied with significant difficulties, the implementation of benzimidazole core by a nucleophilic substitution required the detailed research of the precursors with suitable leaving groups. The key compound with both of aforementioned heterocyclic cores in the structure was detected in the reaction mixture as it was demonstrated by GC-MS. However, the effort of its isolation failed. All of the prepared compounds were identified and fully characterized using spectral methods as infrared spectroscopy, mass spectrometry or nuclear magnetic resonance.

Keywords: cyclodextrin, cucurbituril, host-guest complex, bisimidazolium salts, hetero-ditopic ligands

Na tomto místě bych ráda poděkovala především vedoucímu mé diplomové práce Mgr. Robertu Víchovi, Ph.D. za poskytování cenných rad a připomínek a za neskutečnou trpělivost, kterou projevil při odborném vedení a konzultacích.

Nemalé díky patří také Ing. Petře Branné za pomoc v laboratoři a celému kolektivu laboratoře č. 409 za vytvoření příjemného pracovního prostředí a ochotu kdykoliv pomoci.

Dále děkuji Ústavu chemie Přírodovědné fakulty MU v Brně za umožnění měření NMR spekter.

V neposlední řadě děkuji své rodině a přátelům za psychickou podporu po dobu celého mého studia.

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 OBJEV A OBJASNĚNÍ STRUKTURY CYKLODEXTRINŮ	13
1.2 CHARAKTERISTIKA CYKLODEXTRINŮ	14
1.3 ZÁKLADNÍ VLASTNOSTI CYKLODEXTRINŮ	17
1.3.1 Cyklodextriny v roli hostitelských molekul	18
1.4 VYBRANÉ OBLASTI APLIKACE CYKLODEXTRINŮ	20
1.4.1 Aplikace cyklodextrinů v potravinářství	20
1.4.2 Aplikace cyklodextrinů ve farmacii	21
1.4.3 Cyklodextriny v supramolekulární chemii	21
2 KUKURBIT[N]URILY	24
2.1 OBJEV A OBJASNĚNÍ STRUKTURY KUKURBIT[N]URILŮ	24
2.2 CHARAKTERISTIKA A SYNTÉZA KUKURBIT[N]URILŮ	25
2.3 ZÁKLADNÍ VLASTNOSTI KUKURBIT[N]URILŮ.....	28
2.3.1 Kukurbit[n]urily v roli hostitelských molekul.....	28
2.3.2 Vybrané hostující molekuly pro CB[n] a jejich vazebné konstanty.....	30
2.4 APLIKACE KUKURBIT[N]URILŮ	32
3 IMIDAZOLIOVÉ SOLI	34
3.1 CHARAKTERISTIKA A VLASTNOSTI IONTOVÝCH KAPALIN.....	35
3.2 SYNTÉZA A VYUŽITÍ IMIDAZOLIOVÝCH SOLÍ	37
3.3 CHOVÁNÍ SOLÍ NA BÁZI BISIMIDAZOLIA A BISBENZIMIDAZOLIA V KOMPLEXU S CB[7] V PLYNNÉ FÁZI.....	39
II EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST	42
4 PŘÍSTROJE A VYBAVENÍ	43
4.1 TENKOVRSŤVÁ (TLC) A SLOUPCOVÁ CHROMATOGRRAFIE	43
4.2 PLYNOVÁ CHROMATOGRRAFIE S HMOTNOSTNÍ DETEKČÍ (GC-MS).....	43
4.3 INFRAČERVENÁ SPEKTROSKOPIE (IR)	43
4.4 NUKLEÁRNÍ MAGNETICKÁ REZONANCE (NMR).....	44
5 SYNTÉZA LÁTEK	45

5.1	SYNTÉZA METHYL-4-METHYLBENZOÁTU.....	45
5.2	SYNTÉZA METHYL-4-(BROMMETHYL)BENZOÁTU.....	46
5.3	SYNTÉZA METHYL-4-((1 <i>H</i> -IMIDAZOL-1-YL)METHYL)BENZOÁTU.....	47
5.4	SYNTÉZA (4-((1 <i>H</i> -IMIDAZOL-1-YL)METHYL)PHENYL)METHANOLU.....	48
5.5	SYNTÉZA 1-(4-(BROMMETHYL)BENZYL)-1 <i>H</i> -IMIDAZOLU.....	49
5.6	SYNTÉZA 4-((1 <i>H</i> -IMIDAZOL-1-YL)METHYL)BENZYL-METHANSULFONÁTU.....	50
5.7	SYNTÉZA 4-((1 <i>H</i> -IMIDAZOL-1-YL)METHYL)BENZYL)-ACETÁTU.....	51
5.8	SYNTÉZA 4-((1 <i>H</i> -IMIDAZOL-1-YL)METHYL)BENZYL-4-METHYLBENZENSULFONÁTU.....	52
5.9	SYNTÉZA 1-(4-((1 <i>H</i> -IMIDAZOL-1-YL)METHYL)BENZYL))-1 <i>H</i> BENZO[<i>D</i>]IMIDAZOLU.....	53
III	VÝSLEDKY A DISKUZE.....	54
6	ÚVOD.....	55
6.1	SYNTÉZA METHYL-4-METHYLBENZOÁTU.....	57
6.2	SYNTÉZA METHYL-4-(BROMMETHYL)BENZOÁTU.....	58
6.3	SYNTÉZA METHYL-4-((1 <i>H</i> -IMIDAZOL-1-YL)METHYL)BENZOÁTU.....	60
6.4	SYNTÉZA (4-((1 <i>H</i> -IMIDAZOL-1-YL)METHYL)PHENYL)METHANOLU.....	61
6.5	REAKCE VEDOUcí K NAVÁZÁNí DOBŘE OdstUPUJíCíCH SKUPIN.....	64
6.5.1	Syntéza 1-(4-(brommethyl)benzyl)-1 <i>H</i> -imidazolu.....	64
6.5.2	Syntéza 4-((1 <i>H</i> -imidazol-1-yl)methyl)benzyl-methansulfonátu.....	66
6.5.3	Syntéza 4-((1 <i>H</i> -imidazol-1-yl)methyl)benzyl)-acetátu.....	68
6.5.4	Syntéza 4-((1 <i>H</i> -imidazol-1-yl)methyl)benzyl-4-methylbenzensulfonátu.....	70
6.6	SYNTÉZA 4-((1 <i>H</i> -IMIDAZOL-1-YL)METHYL)BENZYL)-1 <i>H</i> -BENZO[<i>D</i>]IMIDAZOLU.....	71
	ZÁVĚR.....	73
	SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY.....	74
	SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK.....	78
	SEZNAM OBRÁZKŮ.....	79
	SEZNAM SCHÉMAT.....	82

ÚVOD

Počátky supramolekulární chemie lze nalézt již na konci 19. století, kdy v roce 1891 francouzský vědec Antoine Villiers popsal izolaci krystalické látky vzniklé fermentací škrobu za pomoci bakterií *Bacillus amylobacter*. Po určení sumárního vzorce $(C_6H_{10}O_5)_2 \cdot 3 H_2O$ ji nazval „*cellulosine*“ a po objasnění chemické struktury v letech 1935–1955 se vžil název cyklodextrin. Do bližšího povědomí se supramolekulární chemie dostala v roce 1987, kdy byla za tento obor udělena Nobelova cena třem na sobě nezávisle pracujícím vědcům – Jean-Marie Lehnovi, Charlesovi Pedersenovi a Donaldovi Cramovi.

Supramolekulární chemie se zabývá studiem intermolekulárních interakcí prostřednictvím nekovalentních vazeb. Mezi významné hostitelské molekuly nacházející uplatnění právě v supramolekulární chemii patří například crown-ethery, calixareny, cyklodextriny a kukurbiturily. Posledními dvěmi skupinami se pak, mimo jiné zabývá teoretická část diplomové práce. Lipofilní kavita těchto zajímavých makrocyclů je vysoce afinitní vazebné místo pro ligandy se specifickou chemickou strukturou. Mezi takové sloučeniny patří například deriváty ferrocenu, bicyklo[2.2.2]oktanu, adamantanu nebo diamantanu.

Jelikož hlavním cílem diplomové práce je příprava nesymetrických bisimidazoliových solí, jakožto hostujících molekul se dvěma různými vazebnými místy, je teoretická část práce zaměřena rovněž na základní popis vlastností a možností přípravy imidazoliových solí a jejich potenciální aplikaci v podobě iontových kapalin.

I. TEORETICKÁ ČÁST

1 CYKLODEXTRINY

Cyklodextriny (CD) jsou cyklické oligosacharidy získávané enzymatickou degradací jednoho z nejdůležitějších polysacharidů, škrobu. Díky svému tvaru a hydrofobní dutině mohou inkludovat různé typy molekul a tvořit s nimi komplexy typu hostitel-host (z anglického *host-guest*), v nichž vystupují v roli hostitele. Vznik těchto komplexů může vést ke změně fyzikálních nebo chemických vlastností hostujících (i hostitelských) molekul.¹ Právě tato schopnost CD tvoří základ většiny jejich aplikací, ať se jedná o aplikace ve farmaceutickém, potravinářském či kosmetickém průmyslu nebo v oblasti supramolekulární chemie či nanotechnologií. Aplikace v první skupině staví na skutečnosti, že molekuly skryté v dutině cyklodextrinu jsou nedostupné pro další interakce v roztoku. Tím může být například zvýšena zdánlivá rozpustnost léčiva nebo naopak potlačena trpká chuť či zápach některých látek.² Supramolekulární aplikace využívají inkluzní komplexace jako hnací síly samoskladby definovaných supramolekulárních struktur.³ Další výhodou CD je dobrá dostupnost, nízká toxicita a biodegradabilita.⁴

1.1 Objev a objasnění struktury cyklodextrinů

Historie cyklodextrinů sahá až na konec 19. století, kdy francouzský vědec Antoine Villiers studoval působení enzymů na různé polysacharidy. V roce 1891 publikoval práci, ve které popisuje izolaci krystalické látky ze škrobu natráveného bakteriemi *Bacillus amylobacter*.⁴⁻⁶ U získané látky určil sumární vzorec $(C_6H_{10}O_5)_2 \cdot 3 H_2O$ a nazval ji „*cellulosine*“, jelikož se chemickými vlastnostmi podobala celulóze.⁶ Chemická podobnost spočívala především v odolnosti vůči kyselé hydrolyze.⁵

Podrobněji byly CD studovány na počátku 20. století rakouským bakteriologem Franzem Schardingerem, který se na Ústavu pro potravinový výzkum ve Vídni zabýval různými bakteriemi způsobujícími kažení potravinářských výrobků, včetně škrobu.⁷ V roce 1903 úspěšně izoloval bakteriální kulturu se schopností enzymatické degradace škrobu za vzniku cyklodextrinů a pojmenoval ji *Bacillus macerans*.^{5,7-9} V letech 1905–1911 Schardinger podrobně popsal přípravu, separaci a čištění dvou produktů, které později nazval α -dextrin a β -dextrin.^{6,8,10} Rozdíl mezi těmito dvěma formami spočíval mimo jiné také v odlišné barvě jodového testu. Dominantní složka (α -CD), barvicí se jodem do modra, respektive zelena a druhá sloučenina (β -CD) poskytující s jodem nahnědlý

produkt.³ Schardinger po osmi letech studia těchto látek také prokázal, že získané dextriny mohou být izolovány nejen ze škrobu samotného, ale také z jiných matric, které škrob obsahují a to zejména z brambor, rýže či pšenice.⁶

Další významní vědci, kteří se zabývali chemií cyklodextrinů jsou Karl Johann Freudenberg a jeho student Friedrich Cramer, kteří v 1. polovině 20. století, konkrétně v letech 1935–1955 izolovali čisté frakce α - a β -CD a objasnili jejich strukturu. Došli k závěru, že CD jsou složeny z glukosových jednotek spojených α -1,4-glykosidovými vazbami.^{8,11} Stejnému týmu vědců se v roce 1935 podařilo izolovat poslední ze tří základních cyklodextrinů a to γ -CD, jehož struktura byla objasněna až v roce 1948.¹²

1.2 Charakteristika cyklodextrinů

Cyklodextriny, někdy také označovány jako „Schardingerovy dextriny“ jsou, jak už název napovídá, cyklické oligosacharidy skládající se z D-glukopyranosových jednotek spojených α -1,4-glykosidovými vazbami.^{13,14} Nativní CD jsou produkovány enzymem cyklodextrin glukosyltransferasou (jiným názvem cyklodextrin glukanotransferasa) v publikacích často označovanou zkratkou CGT-asa (EC 2.4.1.19).^{15,16} Enzym je syntetizován mnohými druhy bakterií (*Bacillus macerans*, *Geobacillus stearothermophilus*). Další mikroorganismy, které zmíněný enzym produkuje, jsou například *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* a *Micrococcus luteus*.¹⁶

Působením enzymu na škrob (amylosu) dochází k enzymatické degradaci, která je znázorněna na **Schématu 1**. Uvedená biochemická transformace poskytuje směs cyklických a lineárních oligosacharidů, které obsahují šest a více než sto glukosových jednotek, přičemž nejvíce zastoupeny jsou makrocykly sestávající ze šesti, sedmi a osmi glukosových jednotek.⁴

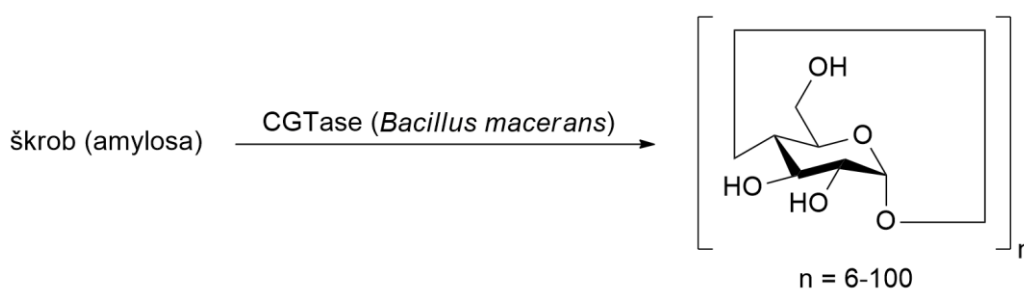
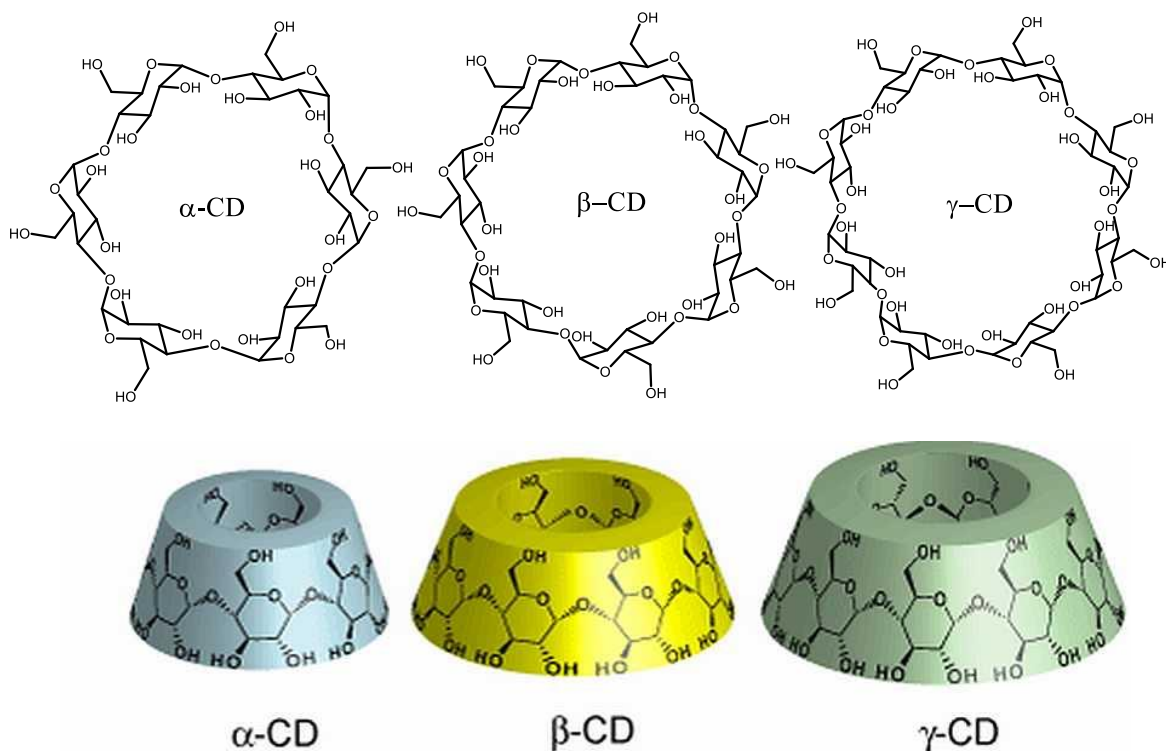


Schéma 1. Enzymatická degradace škrobu

Podle počtu glukosových jednotek jsou tyto tři základní CD označovány jako α -CD, β -CD a γ -CD (**Obrázek 1**). V literatuře jsou tyto sloučeniny autory často označovány jako „cyklodextriny mateřské“ nebo „cyklodextriny první generace“.¹ Ze směsi se izolují selektivní precipitací organickými rozpouštědly, jako jsou např. hexan, fluorbenzen nebo anthracen. Jednotlivé CD selektivně tvoří s uvedenými rozpouštědly málo rozpustné inkluzní komplexy.⁴

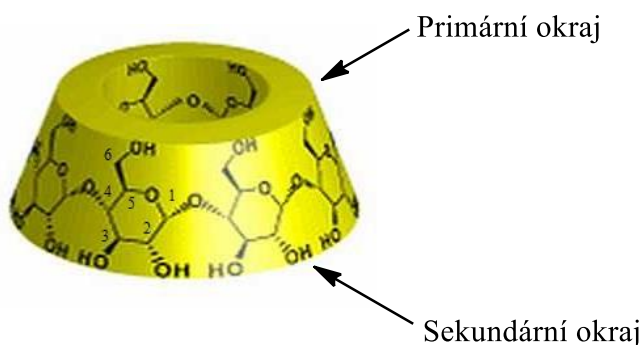


Obrázek 1. Strukturální vzorce základních cyklodextrinů

Cyklodextriny s menším počtem jednotek než šest enzymaticky nevznikají kvůli značnému pnutí v kruhu, nicméně synteticky byl připraven „pre- α -cyklodextrin“ nebo také cyklopentakis-[(α -1,4-glukopyranosyl)] s pěti glukosovými jednotkami. CD s větším počtem podjednotek byly rovněž synteticky připraveny, ale oproti přírodním nenacházejí tak široké uplatnění a to především kvůli obtížné přípravě a čištění.²

Chemická struktura těchto makrocyclů byla intenzivně studována v roztoku i pevné fázi. V krystalech bylo pro každý α -, β -, respektive γ -CD zjištěno několik forem, které se liší počtem přítomných vod a geometrií molekul.⁴ Tvarem se CD podobají dutému komolému kuželu s vnitřní kavitou, proto bývají často přirovnávány k šálku bez dna či koblize.

Na **Obrázku 2** je znázorněno umístění hydroxylových skupin, které se nacházejí na okrajích cyklodextrinů. Primární hydroxyly jsou umístěny na užším okraji makrocyklu (na uhlících C6) a sekundární hydroxyly na širším okraji (na uhlících C2 a C3). Situování těchto skupin má za následek, že vnější části kavity jsou hydrofilní, zatímco vnitřek, kam jsou orientovány etherické kyslíky O4 a vodíky H3, H5 a H6 má lipofilní charakter.⁴



Obrázek 2. Znázornění umístění hydroxylových skupin v molekule CD

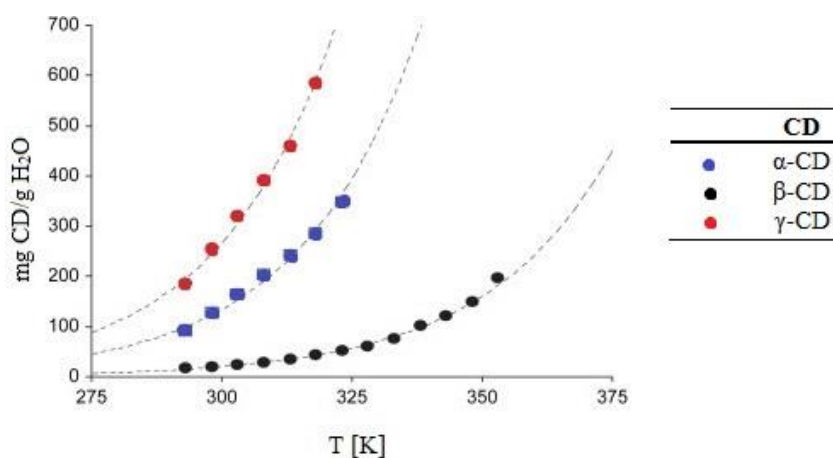
Metodou neutronové difrakce bylo zjištěno, že makrocyklus α -, β - a γ -CD je stabilizován pásem vodíkových vazeb mezi kyslíky $O_{2(n)}$ a $O_{3(n-1)}$ hydroxylových skupin sousedních glukosových jednotek. S jejich vzrůstajícím počtem v makrocyklu od α -CD ke γ -CD se vzdálenost hydroxylových skupin zkracuje, což znamená, že roste pevnost vodíkových vazeb.^{4,14} Pro běžné CD jsou vybrané strukturní parametry a chemické vlastnosti uvedeny v **Tabulce 1**.²

Tabulka 1. Vybrané vlastnosti cyklodextrinů

Vlastnosti	Cyklodextrin		
	α	β	γ
Počet glukosových jednotek	6	7	8
Molární hmotnost [g/mol]	973	1135	1297
Výška molekuly [nm]	0,78	0,78	0,78
Vnější průměr, strana sekundárních hydroxylů [nm]	1,37	1,53	1,69
Vnitřní průměr, strana sekundárních hydroxylů [nm]	0,57	0,68	0,95
Vnější průměr, strana primárních hydroxylů [nm]	1,32	1,49	1,61
Vnitřní průměr, strana primárních hydroxylů [nm]	0,45	0,61	0,77
Objem kavity [nm ³]	0,174	0,262	0,427
Specifický objem kavit [cm ³ /g]	0,10	0,14	0,20
Rozpustnost ve vodě při 25°C [g/100cm ³]	14,5	1,85	8,19

1.3 Základní vlastnosti cyklodextrinů

Cyklodextriny jsou izolovány jako bezbarvý krystalický prášek, který je nerozpustný ve většině nepolárních organických rozpouštědlech (hexan), ale poměrně dobře rozpustný v některých protických (H_2O , MeOH) nebo aprotických (DMSO) polárních rozpouštědlech.¹ Rozpustnost CD je, jako u mnoha jiných sloučenin, závislá na teplotě. Z grafu, který je vyobrazen na **Obrázku 3**, je zřejmé, že ze tří základních homologů se ve vodě nejméně rozpouští β -CD.¹⁷

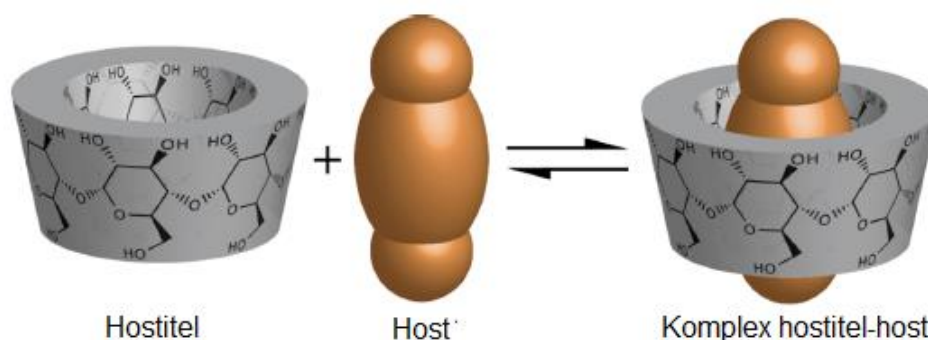


Obrázek 3. Grafické znázornění rozpustnosti nativních CD ve vodě

Za běžných experimentálních podmínek jsou glykosidové vazby cyklodextrinu poměrně stálé. Vyznačují se stabilitou vůči alkalickému prostředí a to i při zvýšené teplotě. Ke kyselé hydrolýze nejsou tak náchylné jako škrob či lineární oligosacharidy, ale i přes to jí za použití silných minerálních kyselin (HCl) podléhají. Dochází tedy k hydrolýze na směs lineárních oligosacharidů a glukosy. Za použití organických kyselin je rychlost hydrolýzy minimální.¹⁸

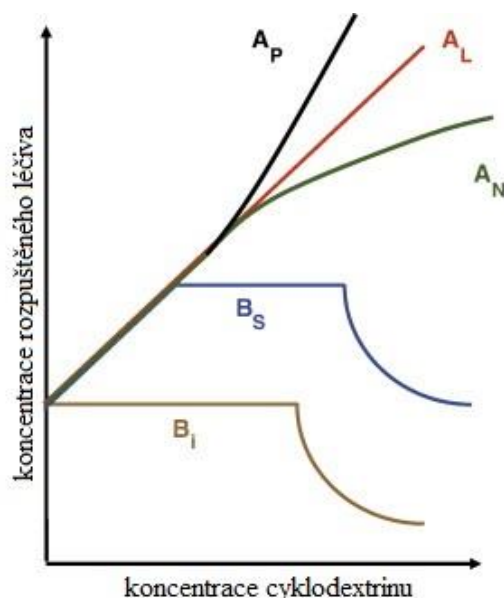
1.3.1 Cyklodextriny v roli hostitelských molekul

Jak už bylo zmíněno výše, základem většiny aplikací CD je jejich schopnost tvořit inkluzní komplexy typu hostitel-host a právě tato vlastnost se stala předmětem intenzivního studia. S nadsázkou lze říci, že byly připraveny inkluzní komplexy nativních cyklodextrinů téměř se všemi molekulami, které se do dutiny vejdou. Bylo studováno mnoho skupin látek, které jsou schopny tvořit s cyklodextriny inkluzní komplexy. Patří sem uhlovodíky, alifatické alkoholy, aminy a kyseliny, deriváty cyklohexanu, benzenu a naftalenu, steroidy, aminokyseliny, organická azobarviva, anorganické ionty, vzácné plyny a další.⁴ Komplexace probíhá nejčastěji ve vodě nebo ve směsi vody a jiného polárního rozpouštědla, ale také na rozhraní plynné a pevné fáze. Hnací silou komplexace je hydrofobní efekt spočívající v uvolňování nepolární molekuly hosta z polárního – vodného prostředí a jeho transfer do kavity CD (**Obrázek 4**).^{4,19} Po obsazení dutiny cyklodextrinu nepolární hostující molekulou o vhodné velikosti a tvaru dojde k posunu molekul vody do okolní kapaliny a tím dojde ke snížení energie celého systému.^{5,19,20}



Obrázek 4. Vznik inkluzního komplexu typu hostitel-host

Tvorba inkluzního komplexu má také významný dopad na fyzikálně-chemické vlastnosti obou participujících látek.⁵ Solubilizační schopnost cyklodextrinů je často spojována s diagramem rozpustnosti, který ve své práci zveřejnili Higuchi a Connors v roce 1964. Grafické znázornění rozpustnosti hostující molekuly jako funkce koncentrace cyklodextrinu je znázorněno na **Obrázku 5**, přičemž křivky jsou popsány jako typ **A** (dochází k vytvoření rozpustného komplexu) a typ **B** (dochází k vytvoření komplexu s omezenou rozpustností).^{10,12}



Obrázek 5. Diagram fázové rozpustnosti

Jak lze vidět na **Obrázku 5.**, křivka typu A je dále rozdělena na tři podtypy:

- I. A_L systém, kde se rozpustnost hostující molekuly lineárně zvyšuje s koncentrací cyklodextrinu,
- II. A_P systém, ten značí izotermu, kde dochází k odchýlení křivky v kladném směru od linearity (rozpouštědlo je tedy úměrně efektivnější ve vyšších koncentracích),
- III. A_N systém, který indikuje negativní odchylku od linearity (CD je tedy úměrně méně účinný při vyšších koncentracích).

Systém popsaný křivkou A_L odpovídá pravděpodobně komplexaci v poměru 1:1. Systémy popsané pomocí isotermy A_P jsou pravděpodobně spojeny se vznikem komplexů vyššího řádu se stochiometrií 2:1 ve prospěch hostitelské molekuly. Systémy popsané isotermou A_N jsou komplikovanější než oba předchozí, protože se na tvorbě komplexu významně podílí interakce rozpouštěná látka-rozpouštědlo. V případě B_S systému, je počáteční vzestupná část závislosti změněna v oblast plošiny. Ta je následována poklesem rozpustnosti ve vyšších koncentracích CD a doprovázena mikrokrytalickým srážením komplexu. B_I systém indikuje vznik nerozpustného komplexu ve vodě.¹²

Hostující molekuly jsou v makrocyklu stabilizovány především van der Waalsovými, nebo disperzními silami, případně vodíkovými vazbami.^{4,21} Umístění hosta v kavitě cyklodextrinu lze v roztoku určit detekcí dipolárních interakcí pomocí nukleární magnetické resonance (NMR) a to např. 2D ROESY nebo NOESY experimenty.⁴

1.4 Vybrané oblasti aplikace cyklodextrinů

Díky své netoxicitě a biologické degradabilitě nachází CD uplatnění v potravinářském, farmaceutickém či kosmetickém průmyslu. S úspěchem jsou také využívány v organické syntéze, kde ovlivňují průběh chemických reakcí nebo v oblasti supramolekulární chemie a nanotechnologií.¹⁹

1.4.1 Aplikace cyklodextrinů v potravinářství

Podle vyhlášky č. 4/2008 Sb. ve znění pozdějších předpisů, kterou se stanoví druhy a podmínky použití přídatných látek a extrakčních rozpouštědel při výrobě potravin se pro aplikaci v potravinářském průmyslu využívá β -CD, který je označen kódem E 459. Ten se v souladu s vyhláškou využívá jako stabilizátor fyzikálně-chemických vlastností potravin a také jako nosič, který se využívá k rozpouštění, ředění či jiné fyzikální úpravě přídatné látky a potravinového doplňku. Vyhláška také povoluje maximální koncentraci β -CD v potravinářském výrobku a to 1000 mg/kg.²² α -CD a γ -CD jsou pro využití v potravinářství rovněž schváleny, ale nemají přidělen „E-kód“.

Mezi aplikační oblasti CD v potravinářství, které jsou intenzivně zkoumány, patří:

- rozpouštění vitamínů a barviv;
- kontrola postupného uvolňování charakteristických složek v potravinách;
- ochrana lipofilních komponent v potravinářských výrobcích, které jsou citlivé na kyslík a světlem a teplem by mohlo dojít k jejich degradaci;
- stabilizace charakteristických chutí a vůní, vitamínů a esenciálních olejů před nežádoucími změnami;
- potlačení nežádoucí (hořké) chuti a vůně²³

1.4.2 Aplikace cyklodextrinů ve farmacii

Problémem mnoha léčivých látek je jejich omezená rozpustnost ve vodném prostředí. Nerozpustnost těchto látek představuje velký problém při vytváření takové perorální lékové formy, která by zaručovala přijatelnou biologickou dostupnost.²⁴ CD jsou díky svému ideálnímu tvaru schopny vytvářet s léčivou inkluzní komplexy, což vede nejen ke zvýšení stability, biologické dostupnosti a rozpustnosti, ale také maskování nepříjemné, často hořké chuti léčiv, za kterou jsou většinou odpovědné aminoskupiny v léčivu obsažené.⁷ Jednou z možností, jak eliminovat hořkost léčiva, je zabránit jeho přímému kontaktu s chuťovými pohárky. Pro tento účel jsou v poslední době využívány CD, které aminoskupiny blokují vytvářením inkluzního komplexu. K maskování hořké chuti v léčivech se nejčastěji využívá β -CD, který má sám o sobě nasládlou chuť, ale jak už bylo zmíněno výše, jeho rozpustnost ve vodě je omezená. Z toho důvodu jsou v oblasti léčiv upřednostňovány modifikované cyklodextriny.²⁵

Dojde-li k substituci na jakémkoli atomu vodíku hydroxylové skupiny, a to i lipofilními substituenty, dosáhne se zvýšení rozpustnosti ve vodě. Mezi deriváty CD, které se ve farmacii využívají nejvíce, patří (2-hydroxypropyl)- β -CD (HP- β -CD), náhodně metylované β -CD (RM- β -CD) nebo rozvětvené cyklodextriny.¹²

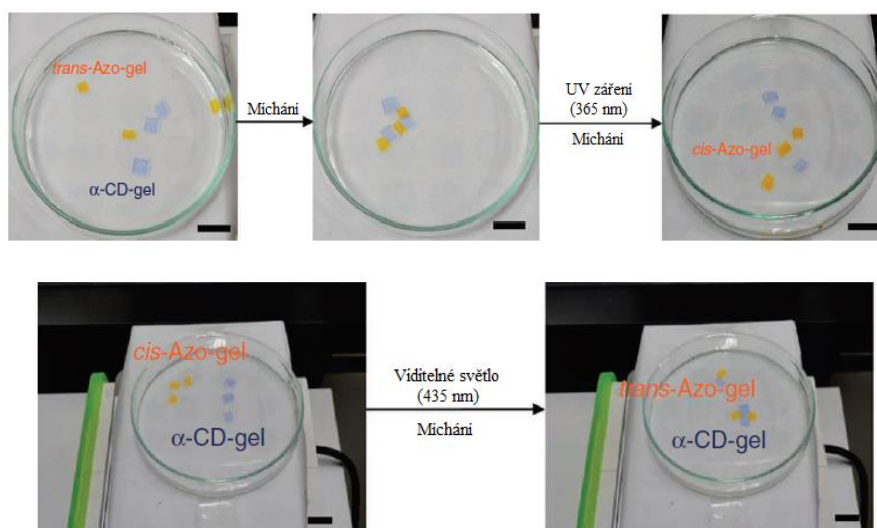
1.4.3 Cyklodextriny v supramolekulární chemii

Supramolekulární chemie je obor, zahrnující organickou, anorganickou, analytickou či fyzikální chemii. Do bližšího podvědomí se dostala v 1987.¹⁹ V tomto roce byla za tento obor udělena Nobelova cena třem vědcům. Jean-Marie Lehnovi, kterému se podařilo připravit molekuly obsahující dutinu ve své struktuře, do níž lze zavést jinou molekulu. Intenzivně molekuly zkoumal a postupem času dokázal připravit makrocikly s přesně definovaným tvarem dutiny a nazval je kryptandy. Charlesu J. Pedersenovi byla cena udělena za přípravu crown-etherů, které jsou schopny rozpoznat ionty některých kovů, navázat je do své dutiny a vytvořit tak stabilní komplex. Dalším oceněným byl Donald J. Cram za vytvoření série různě tvarovaných molekul neboli hemikarcerandů, které díky své trojrozměrné struktuře selektivně interagují s jinými molekulami. I když je interpretací vzniku a existence supramolekulární chemie mnoho, je třeba zmínit definici obou spolunositelů Nobelovy ceny Jean-Marie Lehna a Donalda J. Crama. Oba protagonisté se

shodují v tom, že supramolekulární chemie je „založena na návrhu nových struktur nerozlučně spjatých s určitou funkcí, která je založena na slabých interakcích.“²⁶

Supramolekulární chemie je často v hovorové řeči označována jako chemie hostitele a hosta (*host-guest chemistry*). V roli hostitele často vystupuje molekula (CD, kukurbituril, bambusuril, crown-ether, calixaren), do jejíž kavity může inkludovat hostitelská molekula (kationt, aniont, organická nebo anorganická sloučenina). Interakce těchto molekul není zprostředkována žádnou vazbou, ale pouze slabými nekovalentními interakcemi jako jsou van der Waalsovy nebo disperzní síly, vodíkové vazby a další.^{26,27} Další oblastí v tomto oboru, které je třeba zmínit je sebeskladba (*self-assembly*).

Rozšířením konceptu hostitel-host je molekulární rozpoznávání. Velmi zajímavých výsledků v této oblasti dosáhl tým japonského profesora Akira Harady, kteří publikují mnoho článků ukazujících příklady molekulárního rozpoznávání v makroskopickém měřítku.²⁸ Nedávno byl například publikován supramolekulární systém vykazující schopnost makroskopického rozpoznávání řízeného fotochemickými přeměnami (**Obrázek 6**).²⁹ Za tímto účelem byly vytvořeny gely na bázi polyakrylamidu vytvářející komplex s hostitelskou molekulou. Roli hostitelské molekuly zastával α -CD (modrý) a hostující molekulou byl *trans*-azobenzen (oranžový). Následovalo míchání gelů ve vodě, což vedlo k adhezi. Vznikl tedy komplex α -CD-gel@*trans*-azo-gel, ten byl vystaven UV záření o vlnové délce 365 nm. Po ozáření došlo ke změně konformace *trans*-azo-gelu na *cis*-azo-gel a k disociaci komplexu α -CD-gel@*cis*-azo-gel. Disociované gely byly vystaveny viditelnému světlu o vlnové délce 430 nm, přičemž se změnila konformace z *cis*-azo-gelu na *trans*-azo-gel a po zamíchání ve vodě došlo k opětovnému vzniku komplexu α -CD-gel@*trans*-azo-gel.²⁹



Obrázek 6. Makroskopické rozpoznávání řízené fotochemickými přeměnami

Samotný vznik inkluzního komplexu může být ovlivňován i dalšími faktory mezi které patří například teplota,³⁰ pH,³¹ redox potenciál³² nebo zvolené rozpouštědlo.³³

2 KUKURBIT[N]URILY

Kukurbit[n]urily (CB[n], kde $n=5-8, 10$ a 14) jsou syntetické makrocyclické sloučeniny skládající se z glykolurilových jednotek vzájemně spojených dvojicí methylenových můstků.³⁴ Jelikož je systematický název velmi složitý, vžilo se pro ně pojmenování odvozené od tvaru molekul připomínajícího vydlabanou dýni. Dýně – plod rostliny patřící do čeledě s latinským názvem *Cucurbitaceae*. Pro svou schopnost vytvářet stabilní hostitel-host komplexy nacházejí kukurbiturily stejně jako cyklodextriny uplatnění v mnoha výzkumných oblastech. Ve farmaceutickém průmyslu jako nosiče nerozpustných léčiv, ve fluorescenční spektroskopii ke zvýšení či potlačení fluorescence různých molekul. Další oblasti, kde jsou vlastnosti CB[n] aktivně zkoumány jsou supramolekulární chemie a nanotechnologie.³⁴

2.1 Objev a objasnění struktury kukurbit[n]urilů

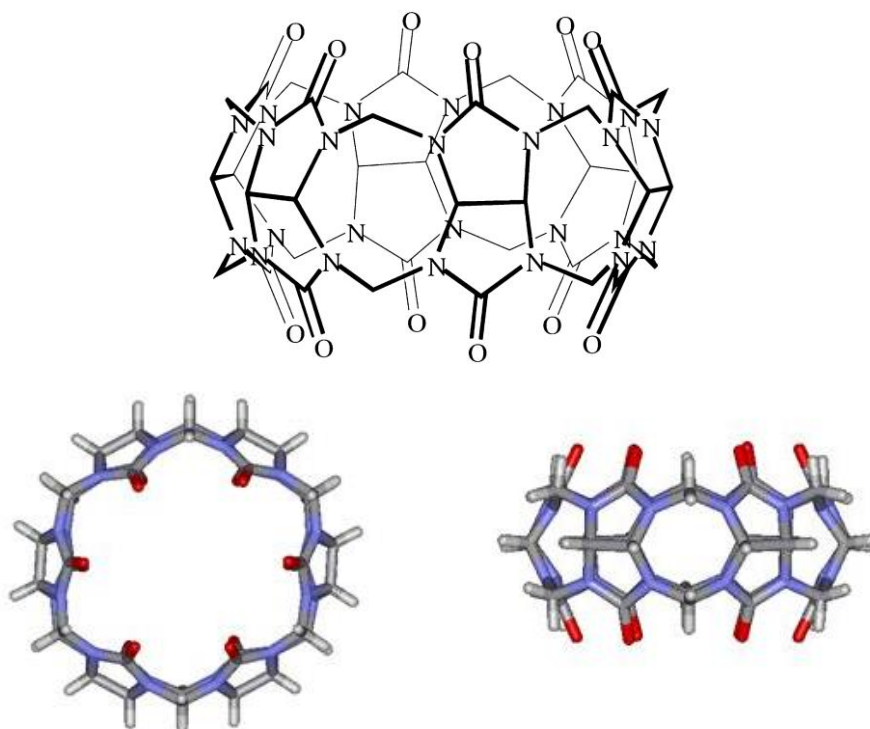
První reakci mezi glykolurilem a formaldehydem v kyselém prostředí popsal v roce 1905 německý chemik Robert Behrend a jeho spolupracovníci.³⁵ Získaný produkt charakterizovali jako bílou amorfni látku, slabě rozpustnou ve zředěných roztocích kyselin či zásad, jejíž schopností je absorbovat značné množství vody, aniž by ztratila svůj práškový charakter. Zjistili také, že jeden z izolovaných produktů obsahuje nejméně tři molekuly glykolurilu, které jsou kondenzovány s dvojnásobným množstvím formaldehydu. Z důvodu nedostupnosti techniky, zůstala struktura těchto molekul neobjasněna a to až do roku 1981. V tomto roce americký vědec William Mock a jeho tým zopakovali syntézu, kterou v roce 1905 provedl Behrend. Vzniklé „kondenzační produkty“ nechali reagovat se síranem vápenatým za vzniku komplexu, který se jim podařilo krystalovat. Krystal poté charakterizovali pomocí difrakce RTG záření.³⁶ Z naměřených dat vyplývalo, že hydratované molekuly mají cyklickou strukturu obsahující šest glykolurilových jednotek vzájemně propojených dvanácti methylenovými můstky. Autoři makrocyklus pojmenovali kukurbituril, jelikož se svým tvarem podobal dýni. Dnes jej známe jako kukurbit[6]uril neboli CB[6]. Stejnému týmu vědců se také podařilo zjistit, že CB[6] je schopný enkapsulovat amonné kationty.³⁶

I přes to, že další analogy kukurbiturilů, jako jsou CB[5], CB[7], CB[8] vznikají společně s CB[6], jejich izolace a rentgenová difrakce byla provedena až v roce 2000, korejským vědcem Kimoon Kimem. Ten mírně upravil podmínky reakce a izoloval makrocycly tvořené různým počtem glykolurilových jednotek.³⁷

V roce 2002 byla popsána identifikace inkluzního komplexu CB[5] uvnitř CB[10] Anthony Dayem a spolupracovníky.³⁸ V roce 2013 byl publikován článek, ve kterém je popsána příprava CB[14], který má ovšem, na rozdíl od ostatních homologů stočenou, pro supramolekulární chemii nepříliš zajímavou strukturu.³⁹

2.2 Charakteristika a syntéza kukurbit[n]urilů

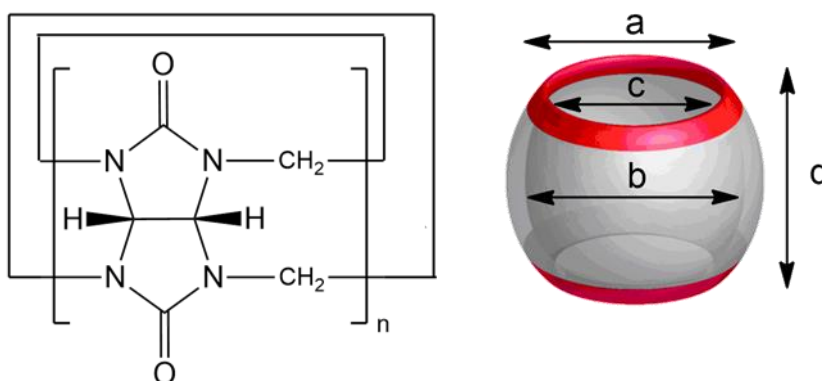
Kukurbit[n]urily jsou syntetické makrocyclické hostitelské molekuly využívané především v supramolekulární chemii. Jejich struktura je tvořena různým počtem glykolurilových jednotek, které jsou vzájemně spojeny dvojicí methylenových můstků. Tyto zajímavé sloučeniny jsou charakteristické dvěma symetricky ekvivalentními karbonylovými portály a hydrofobní kavitou.^{40–43} Struktura CB[6] je znázorněna na **Obrázku 7**.



Obrázek 7. Strukturní vzorec CB[6]

Symbol „n“ udává počet jednotek v makrocyklu, přičemž s jejich počtem se zvětšuje i rozměr vnitřní kavity, což lze vypočítat ze strukturálních a geometrických parametrů v **Tabulce 2**.⁴⁴

Tabulka 2. Geometrické a strukturální parametry vybraných CB[n]



		CB[5]	CB[6]	CB[7]	CB[8]
Vnější průměr [Å]	a	13,1	14,4	16	17,5
Průměr kavity [Å]	b	4,4	5,8	7,3	8,8
Průměr portálu [Å]	c	2,4	3,9	5,4	6,9
Výška [Å]	d	9,1	9,1	9,1	9,1
Objem kavity [Å ³]		82	164	279	479

CB[n] obsahují vnitřní hydrofobní kavitu uzavřenou dvěma symetrickými ekvivalentními portály, které jsou lemovány karbonylovými skupinami. Tyto portály jsou hydrofilní.^{40,45} Díky svému tvaru tvoří CB[n] komplexy s kladně nabitými molekulami, jako jsou deriváty bipyridinia, amonia, imidazolia a případně s kovovými ionty.⁴⁶ Jak už bylo řečeno, vzniklé komplexy těchto makrocyklů jsou velmi stabilní, což je zapříčiněno kombinací ion-dipolových a hydrofobních interakcí.^{46,47, 48}

Byly navrženy různé postupy pro přípravu směsi CB[n], ale všechny vychází z poznatků, které navrhl německý chemik Behrend již v roce 1905. Obecně platí, že CB[n] se připravují polykondenzační reakcí glykolurilu s vodným formaldehydem nebo paraformaldehydem za katalýzy kyselinou sírovou či chlorovodíkovou, jak je znázorněno na **Schématu 2**.

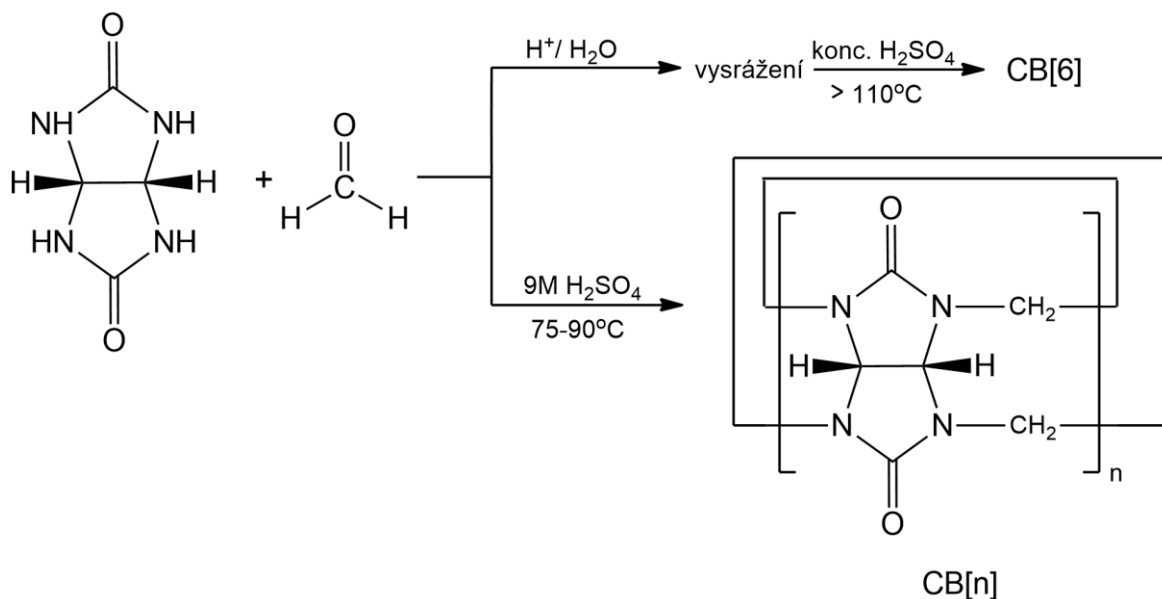


Schéma 2. Syntéza směsi CB[n] kyselé katalyzovanou polykondenzační reakcí

Reakcí vznikají najednou lineární oligomery, které se následně cyklizují. Vzniká směs CB[n] homologů, které se od sebe následně oddělují. Složení směsi lze ovlivnit volbou vhodných reakčních podmínek. Reakce probíhající v 9M kyselině sírové při teplotě 75 °C po dobu 24 hodin nebo při 90 °C po dobu 12 hodin poskytuje směs kukurbiturilů s pěti až jedenácti glykolurilovými jednotkami. Při zvýšení teploty na 110 °C probíhá reakce ve prospěch termodynamicky stabilnějšího CB[6]. Složení směsi bylo měřeno pomocí NMR a ESI hmotnostní spektrometrie. Zmíněné studie potvrdily, že reakční směs obsahuje kromě CB[6] skupinu dalších homologů s obsahem CB[5] ~10–15%, CB[6] ~50–60%, CB[7] ~20–25% a CB[8] ~10–15%. Pomocí hmotnostní spektrometrie bylo ve směsi rovněž potvrzeno menší množství vyšších homologů (CB[n]; n=9–11). Zastoupení jednotlivých homologů lze ovlivnit různými faktory (koncentrace použité kyseliny či výchozích látek nebo zvolená teplota).⁴⁹

Jednotlivé homology se od sebe následně oddělují frakční krystalizací, chromatograficky⁵⁰ nebo pomocí selektivní tvorby inkluzních komplexů.⁵¹

2.3 Základní vlastnosti kukurbit[n]urilů

Rozpustnost CB[n] představuje jednu z největších nevýhod při práci s nimi. V běžných rozpouštědlech je jejich rozpustnost relativně nízká ($<10^{-5}$ mol/dm³). Výjimkou je pouze silně kyselé prostředí a roztoky solí, ve kterých rozpustnost těchto makrocyclů roste. Zvýšení rozpustnosti je způsobeno přítomností kationtů, které s molekulami kukurbiturilů vytváří komplex, jehož rozpustnost ve vodě je podstatně vyšší. Homology se sudým počtem jednotek (CB[6], CB[8]) jsou ve vodě prakticky nerozpustné, zatímco liché homology (CB[5], CB[7]) mají rozpustnost ve vodě ($2-3 \times 10^{-2}$ mol/dm³), tedy srovnatelnou s β -CD ($1,6 \times 10^{-2}$ mol/dm³). To je způsobeno krystalickou strukturou pevných fází.⁵⁰ V případě CB[6] a CB[8] je v pevné fázi silnější interakce kukurbituril-kukurbituril a u CB[5] a CB[7] je to interakce CB[n]-voda. To je rovněž důvod, proč po vysušení zůstávají sudé homology v krystalické podobě, zatímco liché tvoří amorfní pevnou fázi. V organických rozpouštědlech jsou CB[n] prakticky nerozpustné. Kukurbiturily mají vysokou termickou stabilitu v pevné fázi. Rozklad není pozorovatelný až do 420°C pro CB[5], CB[6], CB[8]. Pokud jde o CB[7], ten se rozkládá při 370 °C.^{43,50}

Toxicita nebyla u většiny CB[n] a jejich derivátů podle in vitro testů prokázána.^{50,52}

2.3.1 Kukurbit[n]urily v roli hostitelských molekul

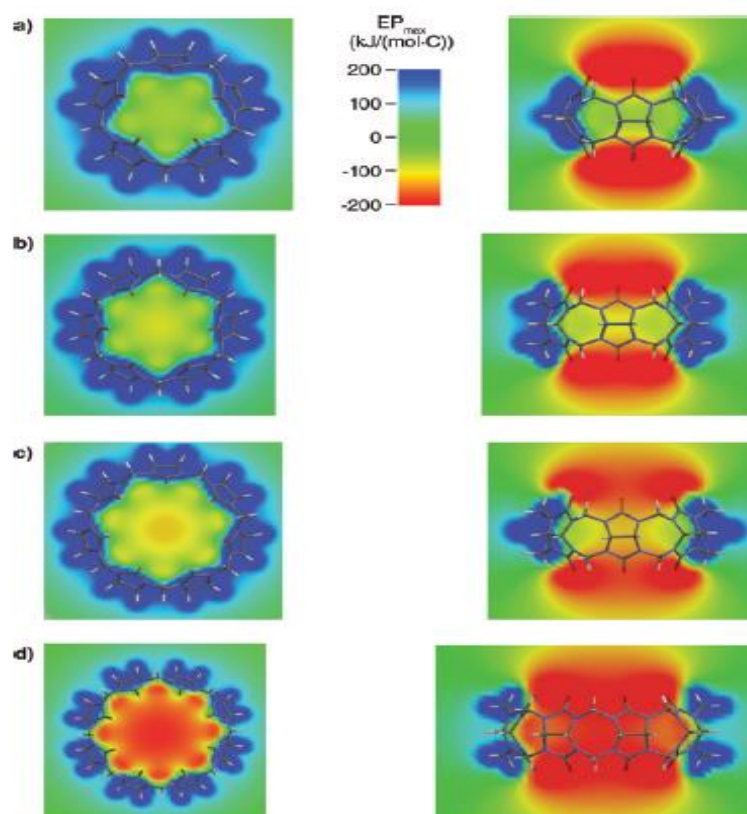
Stejně jako cyklodextriny tvoří kukurbiturily inkluzní komplexy s různými molekulami. Tyto hostující molekuly mohou být organického či anorganického původu a jsou zpravidla neutrální nebo kladně nabitě. Vysoká afinita ($K_a=10^4-10^{17}$ M⁻¹) k ligandům je přisuzována kombinaci hydrofobní kavity a polárních karbonylových skupin, které tvoří polární portály.

U samotné komplexace se poté uplatňuje:

- *Ion-dipolová interakce* – interakce mezi hostující molekulou, která je kladně nabitá a karbonylovými kyslíky portálu makrocyclu nesoucími parciální záporný náboj.
- *Vodíkové můstky* – interakce mezi atomem vodíku hostující molekuly a atomem kyslíku makrocyclu.

- *Hydrofobní efekt* – komplexace probíhá ve vodě. Hostující molekula má tendenci vnikat do nepolárního prostředí kavity. Voda vytváří intermolekulární vodíkové můstky, přičemž dojde ke vzniku strukturované nekonečné sítě vzájemně propojených molekul připomínajících uspořádání pevné fáze. V případě blízkosti dvou nepolárních molekul, dojde k uplatnění interakcí. Dojde tedy k uvolnění molekul vody, které původně solvatovaly karbonylový portál do okolního roztoku a zabránění kontaktu nepolární části molekuly s vodou.

Další fenomén, který je při tvorbě inkluzních komplexů zásadní je rozložení parciálního náboje hostitelských molekul a právě proto byly vypočítány hodnoty elektrostatického povrchového potenciálu (EPP) pro CB[5]–CB[8]. Jak lze pozorovat na **Obrázku 8**, tak na kyslících karbonylových skupin je parciální náboj (EPP) záporný (červená barva), zatímco uvnitř molekuly je rozložení elektronové hustoty neutrální až kladné. A právě kvůli tomuto jevu je přisuzována vyšší selektivita a afinita CB[n] ke kladně nabitým molekulám.⁵³



Obrázek 8. Mapa elektrostatického potenciálu pro:

a) CB[5], b) CB[6], c) CB[7] a d) CB[8]

2.3.2 Vybrané hostující molekuly pro CB[n] a jejich vazebné konstanty

Kavita CB[5] je příliš malá pro komplexaci organických kationtů. CB [5] tedy vytváří inkluzní komplexy s molekulami plynů jako jsou O₂, N₂, CH₄, CO₂, NO, Kr, Xe a menšími molekulami rozpouštědel jako methanol a acetonitril.⁵⁴ Dále komplexuje kationty NH₄⁺ a Pb²⁺. Tyto ionty ovšem do kavity nevstupují, ale vážou se na kyslík karbonylu portálu.⁵⁵

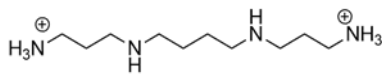
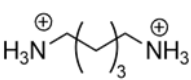
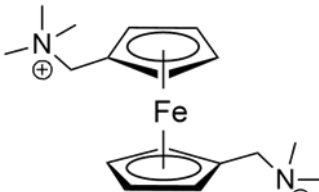
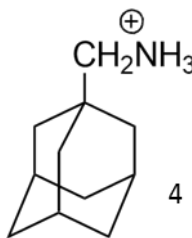
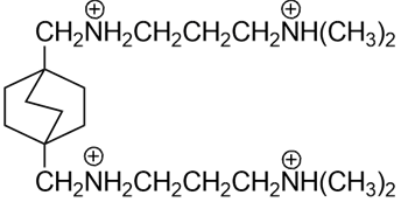
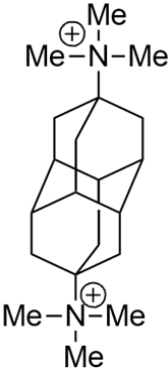
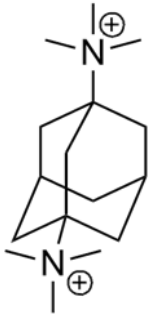
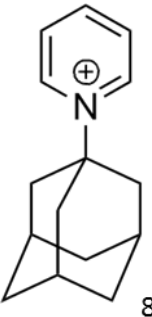
Nejvíce prostudovaný CB[6] tvoří komplexy s vhodně substituovanými uhlovodíky, alkyl amonnými ionty, zejména s α -, ω -alkyl diamoniovými ionty s různou délkou řetězce H₃N⁺(CH₂)_nNH₃⁺; n=4–7; K>10⁵ M⁻¹ nebo s molekulami benzenu či tetrahydrofuranu ve vodném roztoku.^{40,49,56}

CB[7] vytváří velice stabilní komplexy s uhlovodíkovými zbytky jako je například adamantan (K=10¹⁰–10¹⁴ M⁻¹), bicyklo[2.2.2]oktan (K=10⁹–10¹² M⁻¹), diamantan (K=10¹⁷ M⁻¹) nebo ferrocen (K=10⁹–10¹³ M⁻¹). Uvedené ligandy téměř přesně vyplňují prostor v kavitě CB[7].^{40,49,56}

CB[8] je pro svou velikost schopný pojmout i dvě aromatické molekuly současně nebo CT komplexy mezi elektronchudou (bipyridinium) a elektronbohatou (2,6-dihydroxynaftalen) komponentou. Dále vytváří komplexy s makrocykly, jako je cyklen či cyklam.^{49,56}

Strukturní vzorce nejvýznamnějších hostujících molekul pro CB[6], CB[7] a CB[8] i s naměřenými vazebnými konstantami jsou znázorněny v **Tabulce 3**. Experimentální techniky, které jsou využívány pro studium komplexace s CB[n] jsou stejně jako u cyklodextrinů NMR, izotermická titrační kalorimetrie (ITC), UV-VIS a fluorescenční spektrometrie nebo elektrochemické metody.^{54,56}

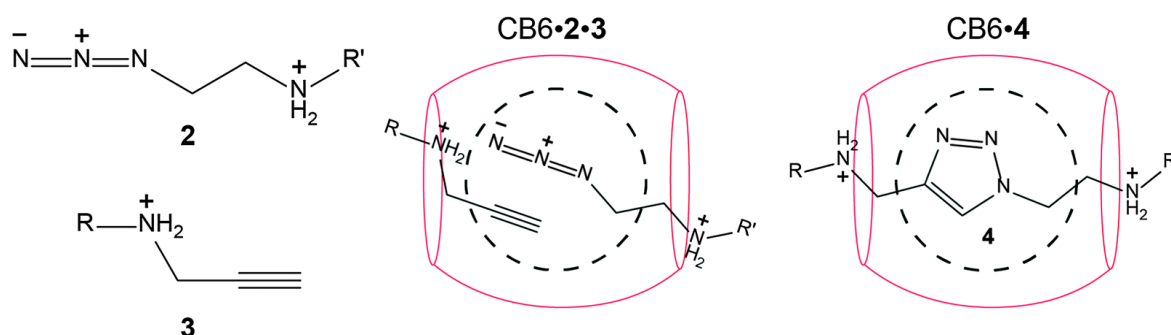
Tabulka 3. Strukturální vzorce vybraných významných hostujících molekul i s naměřenými vazebnými konstantami

	strukturální vzorec	vazebná konstanta [K_a , M^{-1}] a podmínky měření
CB[6]	<p>1 </p> <p>2 </p>	<p>1 $(3,4) \times 10^{12}$, ITC</p> <p>2 $(2,9) \times 10^{10}$, FL</p>
CB[7]	<p>3 </p> <p>4 </p> <p>5 </p> <p>6 </p>	<p>3 $(3,0) \times 10^{15}$, ITC</p> <p>4 $(7,7) \times 10^{14}$, ITC</p> <p>5 $(4,1) \times 10^{15}$, ITC</p> <p>6 $(7,2) \times 10^{17}$, ITC</p>
CB[8]	<p>7 </p> <p>8 </p>	<p>7 $(1,1) \times 10^{11}$, NMR</p> <p>8 $(2,0) \times 10^9$, NMR</p>

2.4 Aplikace kukurbit[n]urilů

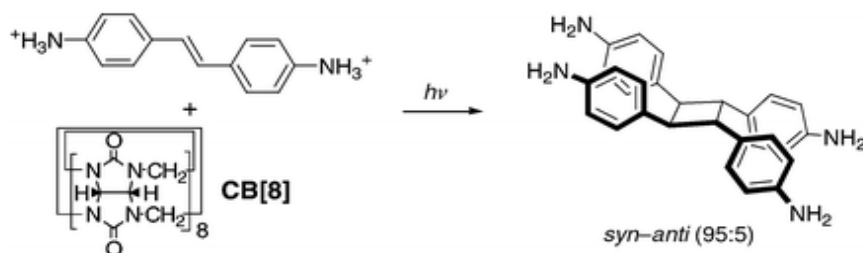
Pro své komplexační vlastnosti jsou CB[n] stejně jako jim podobné CD využívány v mnoha odvětvích. Bohužel, pro omezenou dostupnost čistých homologů, omezenou rozpustnost ve vodných prostředích a obtížnost s navázáním funkčních skupin na jejich povrch, nejsou aplikovány tak často.⁵⁷ Využití však nacházejí například ve farmaceutickém průmyslu jako nosiče nerozpustných léčiv⁵⁸, v oblasti životního prostředí slouží při čištění odpadních vod, kde tvoří součást stacionárních chromatografických fází.⁴⁴ Další studované oblasti jsou supramolekulární chemie, nanotechnologie,⁵⁹ fluorescenční spektroskopie, kde slouží např. k enkapsulaci fluorescenčních barviv⁶⁰ a katalýza.⁶¹

Hezký příklad reakce katalyzované CB[n], konkrétně CB[6], je 1,3-dipolární cykloadice mezi azidem **2** a alkynem **3**, kterou provedl v roce 1983 William Mock. Reakce je znázorněna na **Obrázku 9**. Mock prokázal, že reakce za přítomnosti CB[6] probíhá čtyřikrát rychleji než bez něj. Zmíněná reakce byla základem pro tzv. „click chemii“, která se využívá k syntéze rotaxanů, pseudorotaxanů a polyrotaxanů.^{40,41}



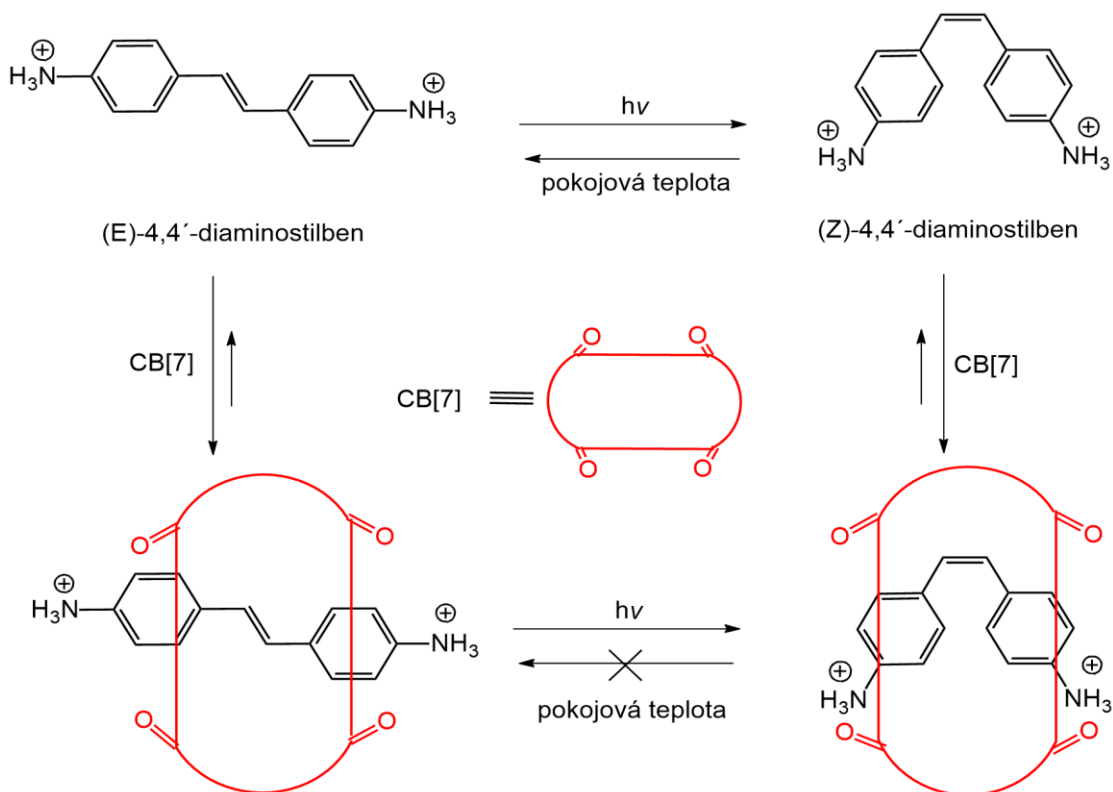
Obrázek 9. Cykloadice katalyzovaná CB[6]

Další příklad využití CB[n], konkrétně CB[8] byl publikován v roce 2001. Jde o [2+2] cykloadiční dimeraci dvou molekul (*E*)-4,4'-diaminostilbenu, která je znázorněna na **Obrázku 10**. Dvě molekuly (*E*)-4,4'-diaminostilbenu zde tvoří s CB[8] ternární komplex a po ozáření reakční směsi světlem o vlnové délce 300 nm dochází k cykloadiční reakci. Ta díky katalýze CB[8] probíhá s 95 % selektivitou na izomer *syn*. Za zmíněnou selektivitu může uspořádání homo-ternárního komplexu, ve kterém jsou benzenová jádra obou reaktantů orientována vůči sobě stejně jako v molekule preferovaného produktu.⁶²



Obrázek 10. [2+2] cykloadiční dimerizace (*E*)-4,4'-diaminostilbenu za katalýzy CB[8]

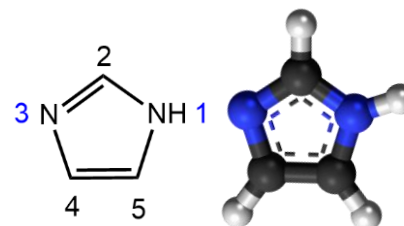
V roce 2003 stejný tým vědců pozoroval chování (*E*)-4,4'-diaminostilbenu enkapsulovaného v CB[7] při ozařování světlem o vlnové délce 350 nm. Byl připraven komplex (*E*)-4,4'-diaminostilbenu s CB[7] v poměru 1:1. Vzniklý komplex byl vystaven světlu o vlnové délce 350 nm po dobu 30 min při pokojové teplotě, přičemž došlo k izomeraci z konfigurace (*E*) na (*Z*). Překvapující však bylo, že (*Z*) izomer byl tak stabilní, že ani po třiceti dnech stání při pokojové teplotě nedošlo ke zpětné izomeraci na termodynamicky stabilnější (*E*) izomer (což bylo pozorováno v případě, kdy směs neobsahovala CB[7]). Tento jev je přisuzován silným interakcím mezi dvěma protonovanými aminovými konci hostující molekuly a atomů kyslíku na portálu hostitele.⁶³ Příklad popisující zmiňované chování je znázorněn na **Obrázku 11**.



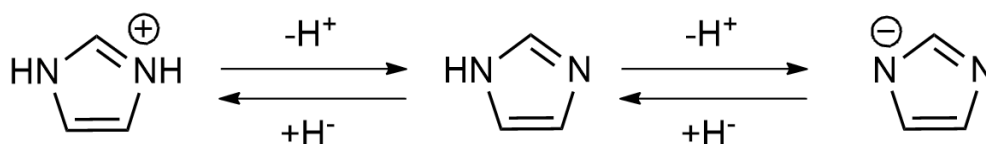
Obrázek 11. Ozařování (*E*)-4,4'-diaminostilbenu enkapsulovaného v CB[7]

3 IMIDAZOLIOVÉ SOLI

Jako imidazoliové soli jsou označovány sloučeniny na bázi imidazolu (systematicky 1,3-diazol), ve kterých jsou oba atomy dusíku v poloze 1 a 3 substituovány alkylovými řetězci (nebo je v obou polohách vázán vodík) a na heterocyklickém jádře je tak přítomen kladný náboj.



Imidazol se vyznačuje svým amfoterním chováním. Při reakcích ve vodných rozpouštědlech se chová jako zásada ($pK_a=7,0$) kvůli protonaci atomu dusíku.⁶⁴ Na druhou stranu, ve slabě zásaditých rozpouštědlech se imidazol jeví jako kyselina ($pK_a=14,5$). Důvodem je deprotonace atomu dusíku, čímž vzniká záporný náboj (**Obrázek 12**).⁶⁵

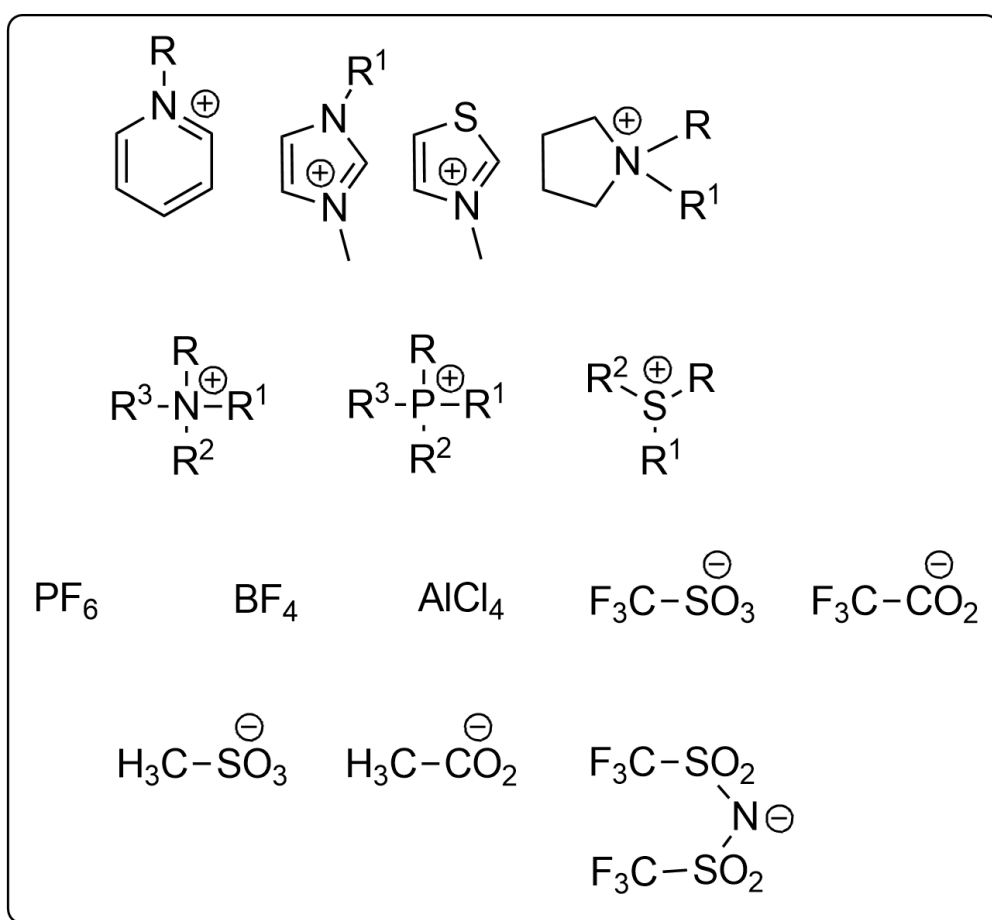


Obrázek 12. Protonace a deprotonace imidazolu

Díky své struktuře hrají imidazoliové soli důležitou roli při přípravě iontových kapalin (IL), které se aplikují v mnoha odvětvích. Nacházejí uplatnění v organické syntéze jako účinná rozpouštědla a katalyzátory, kde nabízí nové možnosti realizace chemických procesů. Jejich neobyčejné vlastnosti umožňují realizovat i reakce, které by v klasických rozpouštědlech neprobíhaly. Bylo vyzorováno, že celá řada reakcí probíhá za jejich použití rychleji a v mnohem větších výtěžcích než je tomu ve srovnání s běžnými organickými rozpouštědly či katalyzátory. Tyto kapaliny jsou často spojovány s tzv. „zelenou chemií“, což je technologický směr, který směřuje k cíli nahradit látky škodlivé za ty, které jsou pro životní prostředí méně nebezpečné. V některých případech by IL mohly nahradit organická rozpouštědla, jejichž použití je spojeno s únikem těkavých organických sloučenin do ovzduší nebo vody. Environmentální přínos těchto látek je však ještě těžké vyhodnotit, jsou sice považovány za netoxické, ale i přesto tento aspekt vyžaduje ještě další studium. Dále nacházejí IL využití v elektrochemii jako elektrolyty v bateriích, lubrikanty a teplosměnná média nebo k syntéze léčiv ve farmaceutickém průmyslu.^{66–68}

3.1 Charakteristika a vlastnosti iontových kapalin

Za iontové kapaliny jsou považovány takové látky, které obsahují organický kation a organický či anorganický anion, jejichž náboj je nelokalizovaný. Mezi kationty takových kapalin řadíme ty, které obsahují kvarterní atom dusíku (amoniové, imidazoliové, pyridiniové, pyrrolidiniové či pyrazoliové soli), fosforu (fosfosfoniové soli) či síry (sulfoniové nebo, thiazoliové soli). Jako nekoordinující anionty jsou využívány zejména halogenidy, dusičnany, tertafluorobority, alkylsířany nebo také hexafluorofosforečnany.⁶⁸ Vybrané příklady zmíněných kationtů a aniontů jsou uvedeny na **Obrázku 13**.



Obrázek 13. Vybrané příklady kationtů a aniontů vytvářející iontové kapaliny

Podmínkou stability iontových kapalin je, aby byl atom nesoucí náboj plně substituován. V případě iontových solí připravených na bázi imidazolu, tvoří kationtovou část právě imidazol, jehož oba atomy dusíku jsou substituovány alkylovými řetězci.⁶⁸

Bod tání IL je nižší než 100 °C. V poslední době jsou studovány zejména iontové kapaliny, které jsou kapalné již při 25 °C, takové jsou označovány jako RTILs (z angl. Room Temperature Ionic Liquids).⁶⁸ Mnohé z nich mají bod tání hluboko pod 0 °C. Například 1-ethyl-3-methylimidazolium thiokyanát má bod tání -6 °C nebo 1-butyl-3-methylimidazolium methansulfát, který má bod tání až -20 °C. Fyzikální a chemické vlastnosti jako jsou bod tání, rozpustnost lze ovlivnit různými způsoby například různými kombinacemi kationt-aniont nebo obměnami alkylových řetězců.⁶⁹

Mezi hlavní přednosti iontových kapalin řadíme prakticky nulovou tenzi par, vysokou termostabilitu (v závislosti na složení je většinou v rozmezí 350–450 °C), nízkou toxicitu, nehořlavost, široké teplotní rozmezí, v němž jsou kapalné (až 300 °C) a unikátní solvatační vlastnosti. Termostabilita těchto látek roste s velikostí aniontu, přibližné pořadí je $N(CF_3SO_2)_2 > PF_6 \sim BF_4 > Cl$. Podobné pořadí pro iontové kapaliny lze očekávat i pro vliv struktury na jejich rozpustnost. Pro srovnání imidazolium hexafluorofosfáty a bis(trifluormethansulfonyl)imidy jsou s vodou mísitelné, zatímco u halogenidů, acetátů, nitrátů, fluoroborátů a trifluormethansulfonátů je rozpustnost dána sekundárním faktorem, tj. délkou alkylových řetězců kationtu. Samostatnou skupinu tvoří tetrachlorohlinity, které se s vodou rozkládají na produkty hydrolyzy a tudíž musí být při jejich skladování i použití vyloučena vzdušná vlhkost.⁶⁸

Nevýhodou projevující se při použití iontových kapalin je jejich vysoká viskozita ve srovnání s běžnými organickými rozpouštědly. Pohybuje se v rozmezí 35–500 mPa·s, pro srovnání viskozita vody, měřena při 25 °C je 0,98 mPa·s. Vysokou viskozitu mají především hexafluorofosfáty či perfluoralkansulfonáty a nejnižší pak bis(trifluormethansulfonyl)imidy.⁶⁸

Jak je obecně známo, viskozita je závislá na teplotě a není tomu jinak ani u iontových kapalin. S rostoucí teplotou klesá viskozita IL. Závisí také na přítomnosti malých množství nečistot, jako jsou halogenidové ionty nebo zbytky rozpouštědla. Hustota iontových kapalin je v rozmezí 1,12–2,4 g·cm³ a s teplotou ani množstvím nečistot se na rozdíl od viskozity příliš nemění.⁶⁸

3.2 Syntéza a využití imidazoliových solí

Syntéza imidazoliových solí je aktivně studována a existuje mnoho cest, jak je připravit. Obecně lze použít dvě metody, jejichž společným krokem je kvarternizace nukleofilního atomu, nejčastěji dusíku. Pokud je aniont, který je v iontové kapalině obsažen, zároveň dobrou odstupující skupinou při nukleofilních substitucích např.: triflát či tosylát, vzniká iontová kapalina pouze v jediném kroku. Pokud jsou ale připravovány iontové kapaliny obsahující nekoordinující anorganické anionty, je nutné použít dvoukrokovou metodu. To znamená, že v prvním kroku se provede kvarternizace alkyhalogenidem a v druhém kroku záměna halogenidového aniontu.^{68,70}

Pro přípravu symetricky substituovaných imidazoliových solí (**Schéma 3**) je možné využít samotnou syntézu imidazolu kondenzační reakcí za použití vhodně zvoleného elektrofilu.

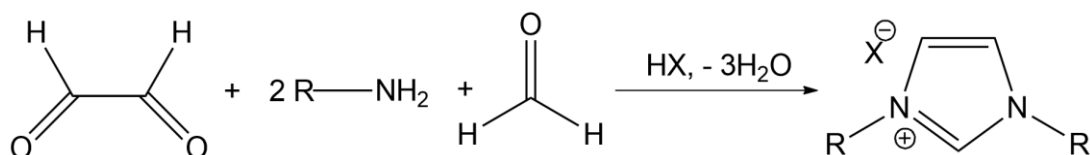
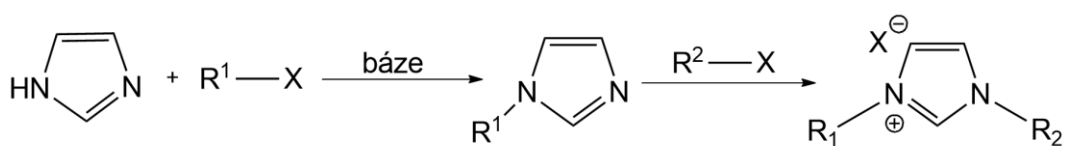


Schéma 3. Příklad syntézy symetricky substituované imidazoliové soli

Nesymetrické imidazoliové soli jsou připravovány tak, že *N,N'*-disubstituované imidazoliové soli mohou být syntetizovány alkyací mono-*N*-substituovaného imidazolu, jak znázorňuje **Schéma 4**.⁷⁰ Tento postup lze ovšem použít i pro přípravu symetricky substituovaných imidazoliových solí.



R¹ = alkyl, aryl
R² = alkyl

Schéma 4. Příklad syntézy nesymetricky substituované imidazoliové soli

V poslední době jsou často připravovány látky obsahující ve své struktuře dvě či více imidazoliových jader. To však pro jejich syntézu nepředstavuje žádný zásadní problém. Stačí jen vhodné zvolení pořadí reakčních kroků, ve kterých dochází k navázání různých substituentů do polohy 1 a 3 atomu dusíku. Obvykle je syntéza dvoukroková, přičemž v prvním kroku dochází k nukleofilní substituci na atomu dusíku v poloze 1. Druhým krokem je poté kvarternizace, při které dochází k navázání substituentu na atom dusíku v poloze 3.⁷¹ Příklad syntézy dvakrát nabitě imidazoliové soli je zobrazen na **Schématu 5**.

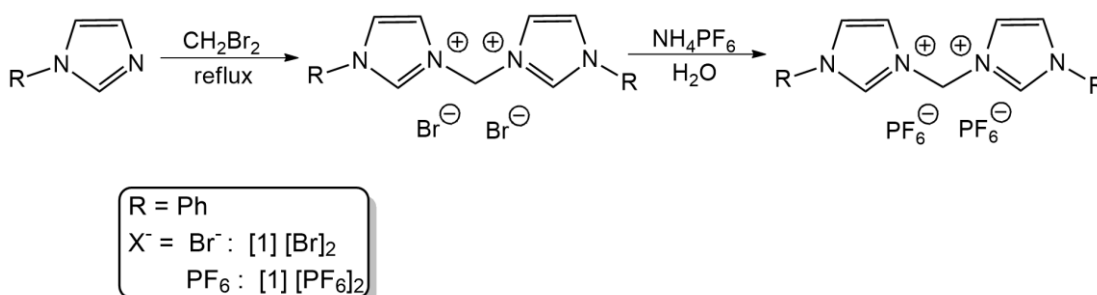
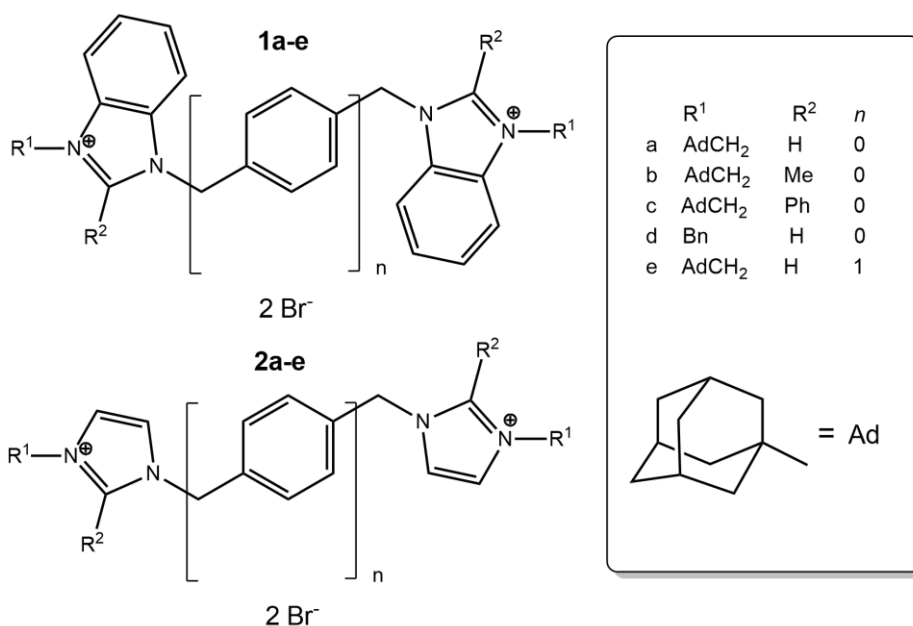


Schéma 5. Syntéza dvakrát nabitě imidazoliové soli

3.3 Chování solí na bázi bisimidazolia a bisbenzimidazolia v komplexu s CB[7] v plynné fázi

Hezkým příkladem chování připravených bisimidazoliových a bisbenzimidazoliových (BIM) solí v komplexu s makrocykly, konkrétně s CB[7] v plynné fázi je publikace z roku 2012, která vyšla pracovníkům na Ústavu chemie, Fakulty technologické ve Zlíně.⁷²

V článku je popsáno chování solí na bázi imidazolu a benzimidazolu s různě dlouhým řetězcem a sterickými nároky v plynné fázi. Struktura připravených hostujících molekul hrála velkou roli, protože právě ta umožnila či zabránila hostitelské molekule, tedy CB[7] volný pohyb ve směru osy molekul. Připravené sloučeniny jsou zobrazeny na **Obrázku 14**.

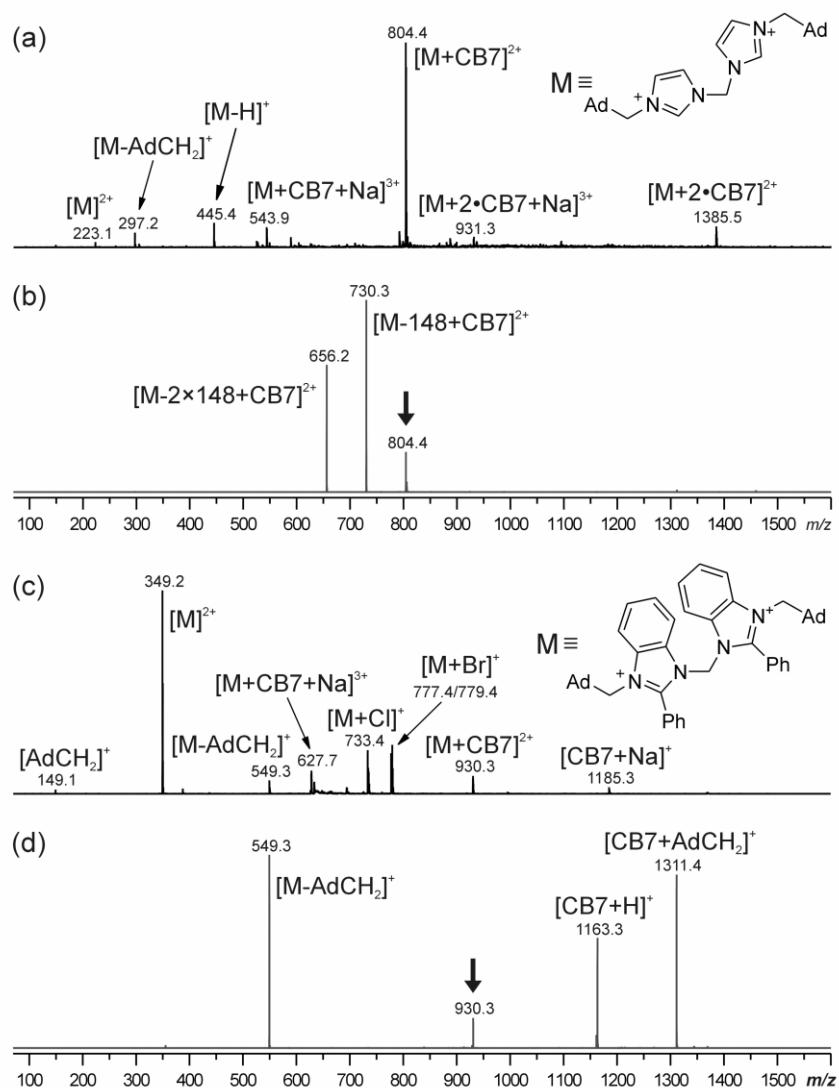


Obrázek 14. Struktury popisovaných bisbenzimidazoliolových a bisimidazoliolových solí

Volný či bráněný pohyb CB[7] měl za následek různý mechanismus rozpadu hostující molekuly za podmínek kolizí indukované disociace v iontové pasti (CID). Z naměřených dat byly vypořádány následující situace :

- CB[7] je navázán na konec molekuly a po molekule se nemůže posunout směrem k protějšímu terminálnímu místu. Tomuto chování bylo přisuzováno molekulám BIM **1c**, **2c**. V příloženém hmotnostním spektru (**Obrázek 15 c**) je viditelný rozpad BIM²⁺ na dvě kladně nabitě částice AdCH₂⁺ (m/z 149) a zbytek odpovídající BIM⁺.

- CB[7] se po molekulách **2a**, **1e**, **2b** a **2e** volně pohybuje. Pohyb makrocyklu po hostující molekule se projeví stabilizací dikationtu fragmentu $[\text{BIM}-148]^{2+}$ a postupným odštěpením dvou neutrálních 1-adamantylkarbenu. Hmotnostní spektrum pro komplex molekuly **2a** s CB[7] je na **Obrázku 15 a**.
- CB[7] se může volně sklouznout k jednotce imidazolia, ale nesnadno se pohybuje k protilehlému terminálnímu adamantanovému vazebnému místu. V tomhle případě byly vypořazovány produkty obou fragmentací m/z 149 a 148 u látek BIM **1a** a **1b**.



Obrázek 15. Naměřené ESI-MS spektrum pro: a) komplex **2a**@CB[7], b) MS² m/z 804, c) komplex **1c**@CB[7] a d) MS² m/z 930

V publikaci byla tedy demonstrována možnost využití fragmentačních drah připravených hostujících molekul v supramolekulárním komplexu k popisu vazebných možností. Tento ojedinělý příklad rozdílných fragmentačních chování ligandů v komplexech indukoval další výzkum podobných bisimidazoliových solí s cílem lépe popsat mechanismus fragmentace a jeho ovlivnění hostitelskou molekulou. V následující experimentální a diskuzní části této práce jsou popsány snahy o přípravu nesymetricky substituovaných bisimidazoliových solí s různě objemnými kationtovými jednotkami.

II. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

4 PŘÍSTROJE A VYBAVENÍ

Výchozí látka 4-methylbenzoyl chlorid, reakční činidla a rozpouštědla použita pro syntézy byla získána z komerčních zdrojů. K práci byly použity bez dalších úprav, není-li uvedeno jinak.

Teploty tání uvedené v diplomové práci byly naměřeny na Koflerově bloku a nejsou korigovány.

4.1 Tenkovrstvá (TLC) a sloupcová chromatografie

Reakce byly průběžně monitorovány TLC analýzou, která byla prováděna na destičkách typu Alugram[®] Sil G/UV₂₅₄ od firmy Macherey-Nagel. Pro sloupcovou chromatografii byl jako stacionární fáze použit silikagel od firmy VWR CHEMICALS. Pro sledování reakcí či případné čištění sloučenin byly použity následující mobilní fáze: CHCl₃/MeOH (95/5, (v/v)), CHCl₃/MeOH (8/1, (v/v)), EA/MeOH (8/1, (v/v)).

4.2 Plynová chromatografie s hmotnostní detekcí (GC-MS)

Kvalitativní analýza reakčních směsí byla prováděna pomocí plynového chromatografu s kvadrupólovým hmotnostním detektorem Shimadzu GC-MS QP2010 s kolonou EQUITY1 (30 m × 0,32 mm × 1,0 μm). Pro analýzu byl použit následující teplotní program: 100 °C/7min; 30 °C/min s teplotou nástřiku 250 °C. Nosný plyn: He, iontový zdroj: 200 °C, 70 eV. Analýzy byly prováděny v režimu konstantní lineární rychlosti 52 cm/s. Ve výpisech jsou uvedeny hodnoty signálů z hmotnostních spekter s relativním zastoupením nejméně 5 %, což neplatí v případě molekulových iontů.

4.3 Infračervená spektroskopie (IR)

U látek, které byly získány ve formě krystalického prášku, byla naměřena infračervená spektra na přístroji iS 10, Smart omni – Transmission technikou KBr tablet. Při vypisování spekter byly použity následující zkratky značící intenzitu absorpčního pásu: s – silná, m – střední, w – slabá.

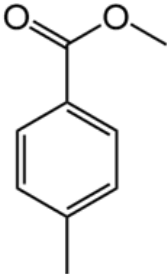
4.4 Nukleární magnetická resonance (NMR)

^1H NMR a ^{13}C NMR spektra byla naměřena na přístroji BRUKER ASCEND 500 s pracovní frekvencí 500,11 MHz pro ^1H a 125,25 MHz pro ^{13}C . Interními standardy byla rozpouštědla ^1H : $\delta(\text{reziduální CHCl}_3)=7,27$ ppm; ^{13}C : $\delta(\text{CDCl}_3)=77,23$ ppm. Pro interpretaci NMR spekter byly použity zkratky: s – singlet, d – dublet, t – triplet, m – multiplet.

5 SYNTÉZA LÁTEK

5.1 Syntéza methyl-4-methylbenzoátu

Do baňky o objemu 100 cm³ bylo nadávkováno 20 cm³ (122,9 mmol) destilovaného pyridinu, k němu 10,5 cm³ (258,7 mmol) destilovaného methanolu a jako poslední byl ke směsi přikapáván injekční stříkačkou přes septum 4-methylbenzoyl chlorid a to v množství 8,6 cm³ (64,7 mmol). Při dávkování výchozí látky docházelo k uvolňování par a směs v baňce se samovolně zahřívala. Směs byla míchána pod argonovou atmosférou, dokud teplota neklesla na 25 °C, poté byl obsah baňky míchán při laboratorní teplotě pod sušícím nástavcem (CaCl₂) do následujícího dne, kdy podle analýzy na GC-MS nebyl přítomný pík odpovídající výchozí látce. Reakce byla ukončena nalitím na ledovou tříšť. Vysrážený pevný produkt byl odfiltrován na fritě. Krystalky byly dále sušeny v exikátoru nad oxidem fosforečným (P₄O₁₀). Výtěžek reakce činil 8,6752 g (89 %) U získaného produktu nebyla potřeba dalšího čištění.

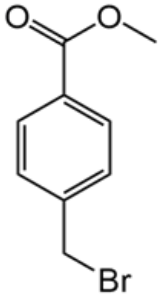
Název	methyl-4-methylbenzoát	
Sumární vzorec	C ₉ H ₁₀ O ₂	
Molární hmotnost (Mr)	150,17	
Vzhled	bezbarvý krystalický prášek	
Bod tání	32–33 °C	

IR (KBr): 3406 (w); 3049 (w); 3024 (w); 3002 (w); 2951 (w); 2841 (w); 2359 (w); 1950 (w); 1926 (w); 1800 (w); 1711 (s); 1613 (m); 1527 (w); 1507 (w); 1434 (m); 1407 (w); 1308 (m); 1277 (s); 12017 (w); 1189 (m); 1173 (s); 1110 (s); 1015 (m); 986 (w); 965 (w); 860 (w); 840 (w); 756 (s); 693 (w); 637 (w); 606 (w); 498 (w); 482 (m) cm⁻¹.

GC-MS: 65 (16); 91 (41); 119 (100); 120 (9); 150 (31) m/z (%).

5.2 Syntéza methyl-4-(brommethyl)benzoátu

Do 250 cm³ baňky bylo naváženo 5,1510 g (33,3 mmol) methyl-4-methylbenzoátu, k němu bylo injekční stříkačkou přes septum nadávkováno 88 cm³ destilovaného tetrachlormethanu a vše bylo rozpuštěno za míchání pod argonovou atmosférou. Poté bylo do baňky přidáno 5,9282 g (33,3 mmol) *N*-bromsukcinimidu (NBS) a katalytické množství dibenzoylperoxidu (DBPE). Směs byla za stálého míchání v olejové lázni přivedena k refluxu. Rychlost reakce byla kromě vyšší teploty podporována zářením wolframové žárovky (60W). Podle GC-MS nebyla výchozí látka v reakční směsi přítomna po 7 hodinách, proto byla reakce ukončena a zpracována. Pevný podíl byl ze směsi odstraněn filtrací na Büchnerově nálevce, promyt ledovým CCl₄ a filtrát obsahující produkt byl následně odpařen na vakuové rotační odparce (RVO). Vzniklý hnědý olej byl za horka rozpuštěn v hexanu a roztok byl ponechán krystalovat při -25 °C. Lehce nažloutlé krystaly byly vysušeny na RVO. Výtěžek reakce činil 6,5263 g (85 %).

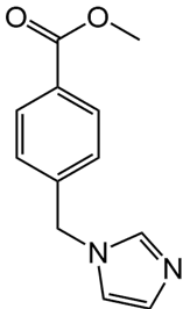
Název	methyl-4-(brommethyl)benzoát	
Sumární vzorec	C ₉ H ₉ BrO ₂	
Mr [g/mol]	229,07	
Vzhled	nažloutlý krystalický prášek	
Bod tání	52–54 °C	

IR (KBr): 3853 (w); 3735 (w); 3629 (w); 3567 (w); 3421 (w); 3066 (w); 3018 (w); 2960 (w); 2840 (w); 2360 (w); 1992 (w); 1720 (s); 1654 (w); 1637 (w); 1610 (w); 1560 (w); 1448 (m); 1413 (m); 1369 (w); 1313 (m); 1280 (s); 1226 (m); 1172 (m); 1108 (m); 1089 (m); 1018 (m); 975 (w); 954 (w); 875 (w); 840 (w); 798 (w); 769 (m); 725 (w); 703 (m); 669 (w); 624 (w); 603 (m); 489 (w); 472 (w) cm⁻¹.

GC-MS: 50 (7); 63 (22); 64 (9); 65 (6); 77 (6); 88 (33); 90 (40); 91 (16); 118 (28); 119 (17); 121 (36); 149 (100); 150 (13) m/z (%).

5.3 Syntéza methyl-4-((1*H*-imidazol-1-yl)methyl)benzoátu

Do baňky o objemu 100 cm³ bylo naváženo 0,8915 g (13,1 mmol) imidazolu. Ten byl za míchání pod argonovou atmosférou rozpuštěn ve 20 cm³ suchého DMF. Po rozpuštění veškerého imidazolu bylo do baňky přidáno 0,5063 g (12,6 mmol) 60% disperze hydridu sodného v minerálním oleji. Směs byla míchána 15 minut a poté k ní bylo po malých dávkách za stálého míchání v ledové lázni pod argonovou atmosférou přidáno 2,0015 g (8,73 mmol) methyl-4-(brommethyl)benzoátu. Po nadávkování veškeré výchozí látky byla odstavena ledová lázeň a směs byla míchána při pokojové teplotě. Průběh reakce byl sledován pomocí GC-MS. Po 27 hodinách byla reakce ukončena a zpracována, protože v GC-MS chromatogramu nebyl viditelný signál odpovídající výchozí látce. Reakční směs byla nalita na ledovou tříšť a po rozpuštění veškerého ledu byla provedena extrakce dichlormethanem (5×20 cm³) v dělicí nálevce. Spojené organické podíly byly promyty nasyceným roztokem chloridu sodného (5×20 cm³). K organické části bylo přidáno sušidlo Na₂SO₄. Roztok byl následující den zfiltrován a rozpouštědlo bylo odpařeno na vakuové rotační odparce. Po odpaření rozpouštědla vznikl nahnědlý olej, který byl překrystalován. Olej v baňce byl za horka rozpuštěn v hexanu a roztok byl ponechán krystalovat při -25 °C. Vznikly žluté krystaly, které byly vysušeny na vakuové rotační odparce. Výtěžek reakce činil 1,5023 g (52 %).

Název	methyl-4-((1 <i>H</i> -imidazol-1-yl)methyl)benzoát	
Sumární vzorec	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₂	
Mr [g/mol]	216,24	
Vzhled	žlutý krystalický prášek	
Bod tání	76–78 °C	

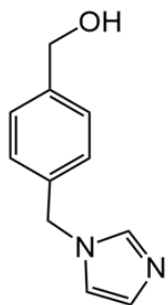
IR (KBr): 3853 (w); 3735 (w); 3629 (w); 3405 (w); 3126 (w); 3108 (w); 3027 (w); 3002 (w); 2979 (w); 2952 (w); 2925 (w); 2844 (w); 2360 (m); 2341 (m); 1947 (w); 1845 (w); 1712 (s); 1612 (m); 1560 (w); 1540 (w); 1500 (m); 1482 (w); 1434 (m); 1421 (w); 1355 (w); 1303 (m); 1280 (s); 1230 (m); 1189 (w); 1108 (m); 1081 (s); 1020 (m); 978 (w); 968 (w); 908 (w); 887 (w); 836 (w); 823 (w); 773 (w); 732 (s); 686 (w); 667 (w); 615 (w); 588 (w); 538 (w); 495 (w); 476 (w); 418 (w) cm⁻¹.

GC-MS: 40 (7); 50 (6); 62 (4); 77 (9); 78 (6); 79 (5); 88 (19); 90 (22); 91 (6); 92 (7); 118 (10); 121 (47); 149 (100); 150 (9); 185 (10); 216 (63) m/z (%).

¹H NMR (CHCl₃): δ=9,66 (s, 1H); 8,05 (d, *J*=8.1 Hz, 2H); 7,43 (d, *J*=8,1Hz, 2H); 7,35 (s, 1H); 7,06 (s, 1H); 5,59 (s, 2H); 3,92 (s, 3H) ppm.

5.4 Syntéza (4-((1*H*-imidazol-1-yl)methyl)phenyl)methanolu

Do 150 cm³ baňky bylo nadávkováno 25 cm³ destilovaného tetrahydrofuranu a za stálého míchání a chlazení v ledové lázni pod argonovou atmosférou, bylo po malých dávkách přidáváno redukční činidlo LiAlH₄ v množství 0,8887 g (23,12 mmol) v intervalu 10 minut. Připravená směs byla 30 minut míchána při teplotě 0 °C a poté byl nadávkován roztok výchozí látky 1 g (4,62 mmol) v tetrahydrofuranu (10 cm³). Směs byla míchána při pokojové teplotě pod argonovou atmosférou. Reakce byla monitorována pomocí TLC a GC-MS. Po 3 hodinách nebyla již přítomna výchozí látka, proto byla reakce ukončena a zpracována. Reakční směs byla opět ochlazená pomocí ledové lázně na teplotu 0 °C. Ke směsi bylo přidáno 40 cm³ ethyl-acetátu a obsah v baňce byl míchán po dobu 30 minut. Poté byl obsah baňky zfiltrován přes Büchnerovu nálevku. Filtrát obsahující pouze produkt byl poté promýván vodou (10 cm³) a vodná fáze byla extrahována v dělicí nálevce dichlormethanem (4×15 cm³). Získaná organická část byla sušena pomocí síranu sodného. Podle TLC byly ve filtračním koláči pravděpodobně produkty rozkladu redukčního činidla i s požadovaným produktem. Proto byl filtrační koláč opakovaně extrahován a promýván dichlormethanem. Vymývání produktu bylo sledováno pomocí TLC s mobilní fází CHCl₃/MeOH v poměru 95/5, v/v. Poté, co již nebylo možné v extraktu detekovat přítomnost produktu, byly organické podíly spojeny a vysušeny pomocí Na₂SO₄. Následující den byly obsahy v baňkách zfiltrovány od sušidla a odpařeny na RVO. Surový produkt byl získán v podobě hnědého oleje. Olej v baňce byl za horka rozpuštěn v ethyl-acetátu a roztok byl ponechán krystalovat při -25 °C. Vznikl bezbarvý krystalický prášek, který byl vysušen pomocí vakuové rotační odparky. Výtěžek činil 0,6520 g (75 %).

Název	(4-((1 <i>H</i> -imidazol-1-yl)methyl)phenyl)methanol	
Sumární vzorec	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O	
Mr [g/mol]	188,23	
Vzhled	bezbarvý krystalický prášek	
Bod tání	70–73 °C	

IR (KBr): 3885 (w); 3801 (w); 3735 (w); 3702 (w); 3588 (w); 3504 (w); 3129 (s); 3106 (s); 3025 (s); 2892 (m); 2854 (m); 2834 (m); 2703 (w); 2684 (w); 2588 (w); 2503 (w); 2439 (w); 2360 (w); 2345 (w); 2273 (w); 2221 (w); 2152 (w); 2098 (w); 1903 (w); 1685 (w); 1637 (w); 1513 (s); 1434 (s); 1419 (s); 1392 (m); 1357 (m); 1311 (w); 1292 (m); 1243 (m); 1209 (w); 1091 (m); 1054 (s); 1016 (m); 987 (w); 923 (m); 916 (m); 836 (m); 806 (m); 773 (m); 748 (m); 736 (s); 659 (m); 640 (w); 578 (w); 528 (w); 491(m) cm⁻¹.

GC-MS: 40 (5); 41 (5); 51(9); 63 (5); 65 (13); 77 (51); 78 (9); 79 (6); 89 (8); 91 (62); 92 (6); 93 (40); 103 (8); 105 (5); 121 (100); 122 (8); 188 (36) m/z (%).

5.5 Syntéza 1-(4-(brommethyl)benzyl)-1*H*-imidazolu

Do baňky o objemu 25 cm³ bylo naváženo 50 mg (0,26 mmol) (4-((1*H*-imidazol-1-yl)methyl)phenyl)methanolu, bylo přidáno 96,4 mg (0,29 mmol) tetrabrommethanu a vše bylo za stálého míchání pod argonovou atmosférou rozpuštěno v 5 cm³ destilovaného dichlormethanu. Připravená směs byla míchána při teplotě 0 °C v ledové lázni. Poté byl ke směsi po malých dávkách přidáván trifenyfosfin (PPh₃). Po přidání veškerého PPh₃ byl obsah v baňce míchán při teplotě 0 °C. Reakce byla monitorována pomocí GC-MS a po třech hodinách, kdy v chromatogramu nebyl viditelný pík odpovídající výchozí látce, byla reakce ukončena. Následovalo odpaření rozpouštědla pomocí RVO za vzniku nažloutlého oleje. Podle analýzy pomocí GC-MS olej obsahoval značné množství trifenyl(oxo)fosforanu (Ph₃PO) vzniklého při reakci. Požadovaný produkt se z této směsi izolovat nepodařilo.

Název 1-(4-(brommethyl)benzyl)-1*H*-imidazol

Sumární vzorec

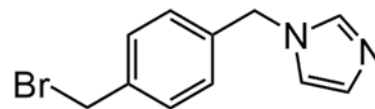


Mr [g/mol]

251,12

Vzhled

na



GC-MS: 40 (4); 51 (10); 52 (6); 63 (5); 76 (15); 78 (25); 80 (6); 102 (20); 104 (100); 105 (18); 171 (22); 183 (15); 184 (14) m/z (%).

5.6 Syntéza 4-((1*H*-imidazol-1-yl)methyl)benzyl-methansulfonátu

Byla postavena aparatura s 25 cm³ baňkou, do které bylo naváženo 200 mg (1,06 mmol) výchozí látky. Ta byla rozpuštěna v 8 cm³ destilovaného CH₂Cl₂. Ke směsi bylo mikropipetou přidáno 176,7 μl (1,27 mmol) triethylaminu (TEA) a 90,5 μl (1,16 mmol) mesylchloridu. Směs byla míchána při teplotě 0 °C pod argonovou atmosférou. Reakce byla sledována pomocí GC-MS. Po 1 hodině reakce nebyla ve směsi přítomna výchozí látka, proto byla reakční směs zpracována. Směs byla extrahována v dělicí nálevce s 5 % Na₂CO₃. Organická část byla vysušena Na₂SO₄ a poté odpařena na rotační vakuové odparce. Vznikl žlutý olej. Výtěžek činil 282 mg (70 %). V chromatogramu byly píky signalizující pět sloučenin, ale žádný nepatřil požadovanému produktu (viz diskuzní část).

Název 4-((1*H*-imidazol-1-yl)methyl)benzyl-methansulfonát

Sumární vzorec

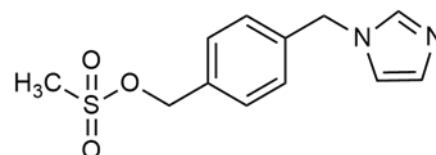


Mr [g/mol]

266,32

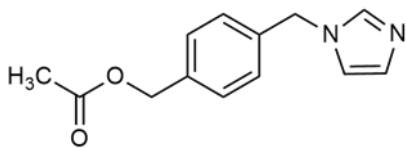
Vzhled

na



5.7 Syntéza 4-((1*H*-imidazol-1-yl)methyl)benzyl)-acetátu

Do 25 cm³ baňky propláchnuté argonem bylo naváženo 500 mg (2,65 mmol) výchozí látky (4-((1*H*-imidazol-1-yl)methyl)phenyl)methanolu a rozpuštěno v 30 cm³ destilovaného dichlormethanu za chlazení v ledové lázni pod argonovou atmosférou. Dále bylo přidáno 0,55 cm³ (3,98 mmol) destilovaného triethylaminu a po kapkách 0,30 cm³ (3,18 mmol) acetanhydridu. Směs byla míchána v ledové lázni při teplotě 0 °C po dobu 1 hodiny, kdy už podle analýzy pomocí GC-MS nebyla přítomna výchozí látka. Poté byl obsah v baňce naředěn 5 cm³ dichlormethanu a promyt v dělicí nálevce destilovanou vodou (3×10 cm³) a poté 10 % NaHCO₃ (2×10 cm³). Organická část byla oddělena a vysušena pomocí Na₂SO₄. Následující den bylo odpařeno rozpouštědlo na vakuové rotační odparce. Vznikl žluto-hnědý olej. Výtěžek činil 589 mg (96 %).

Název	4-((1 <i>H</i> -imidazol-1-yl)methyl)benzyl)-acetát	
Sumární vzorec	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₂	
Mr [g/mol]	230,26	
Vzhled	žluto-hnědý olej	

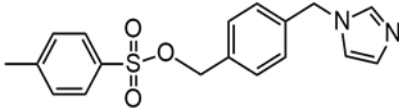
GC-MS: 43 (100); 57 (27); 65 (6); 69 (6); 77 (14); 78 (7); 89 (6); 91 (20); 93 (9); 103 (10); 104 (16); 111 (7); 117 (26); 120 (9); 121 (11); 135 (16); 163 (57); 164 (6); 230 (41); 231 (6) m/z (%).

¹H NMR (CHCl₃): δ=9,77 (s, 1H); 7,41 (m, 4H); 7,36 (s, 1H), 7,06 (s, 1H); 5,53 (s, 2H); 5,12 (s, 2H); 2,11 (s, 3H) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃): δ=170,9 (C=O); 138,0; 135,8; 133,0; 129,4; 129,13; 120,5; 120,3; 65,7; 53,1; 21,1 ppm.

5.8 Syntéza 4-((1*H*-imidazol-1-yl)methyl)benzyl-4-methylbenzensulfonátu

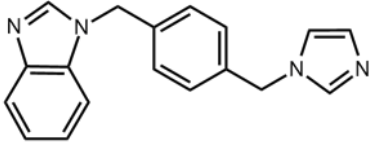
V baňce o objemu 100 cm³ bylo rozpuštěno 100 mg (0,53 mmol) výchozí látky (4-((1*H*-imidazol-1-yl)methyl)fenyl)methanolu v 8 cm³ destilovaného dichlormethanu. K výchozí látce byl mikropipetou přidán destilovaný triethylamin v množství 147 µl (1,06 mmol). Poté bylo ke směsi přidáno po malých dávkách při teplotě 0 °C 101 mg (0,53 mmol) *p*-toluensulfonyl chloridu. Po přidání veškerého množství *p*-toluensulfonylchloridu byla odstavena ledová lázeň a reakce byla míchána při pokojové teplotě pod argonovou atmosférou. Průběh reakce byl sledován pomocí TLC s mobilní fází CHCl₃/MeOH v poměru 8/1, v/v. Po 4 hodinách reakce nebyla na vrstvě viditelná výchozí látka, což bylo potvrzeno i analýzou na CG-MS. Reakční směs byla převedena do dělicí nálevky a promyta (3×12 cm³) 10 % NaHCO₃ a 12 cm³ nasyceného roztoku NaCl. Organická část byla vysušena (Na₂SO₄) a následující den bylo odfiltrováno sušidlo a odpařeno rozpouštědlo. Vznikl hnědý olej, který mimo produktu obsahoval podle GC-MS i značné množství tosylchloridu, proto bylo provedeno čištění pomocí sloupcové chromatografie na silikagelu s mobilní fází CHCl₃/MeOH v poměru 8/1, v/v. Produkt byl získán ve výtěžku 12,5 mg (6 %).

Název	4-((1 <i>H</i> -imidazol-1-yl)methyl)benzyl-4-methylbenzensulfonát	
Sumární vzorec	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₃ S	
Mr [g/mol]	342,41	
Vzhled	hnědý olej	

GC-MS: 64 (8); 85 (6); 91 (17); 103 (6); 106 (8); 115 (20); 116 (7); 117 (27); 135 (8); 144 (48); 145 (7); 155 (9); 171 (100); 172 (13) m/z (%).

5.9 Syntéza 1-(4-((1*H*-imidazol-1-yl)methyl)benzyl)-1*H*benzo[*d*]imidazolu

Do 100 cm³ baňky bylo injekční stříkačkou přes septum nadávkováno 3 cm³ suchého dimethylformamidu (DMF). K rozpouštědлу bylo přidáno 27 mg (0,22 mmol) benzimidazolu a po jeho rozpuštění byla po malých dávkách přidávána 60% disperze hydridu sodného v minerálním oleji v množství 8 mg (0,17 mmol). Připravená směs byla míchána 30 minut v ledové lázni při teplotě 0 °C pod argonovou atmosférou. Poté bylo do baňky injekční stříkačkou nadávkováno 35 mg (0,15 mmol) výchozí látky 4-((1*H*-imidazol-1-yl)methyl)benzyl)-acetátu rozpuštěné v 3 cm³ suchého DMF. Po nadávkování veškerého množství výchozí látky, byla odstavena ledová lázeň a reakce byla míchána při 90 °C po dobu dvou týdnů. Po celou dobu byla reakce monitorována pomocí GC-MS a po zreagování veškerého množství výchozí látky, byla reakce ukončena a zpracována. Reakční směs byla promyta vodou (2×10 cm³) a vodná část byla poté extrahována ethyl-acetátem (2×20 cm³). K organické části bylo přidáno sušidlo Na₂SO₄. Po vysušení následovalo odfiltrování sušidla a odpaření rozpouštědla na vakuové rotační odparce. Vznikl hnědý olej. Výtěžek reakce činil 30 mg (61 %). Podle GC-MS bylo v reakční směsi přítomno velké množství benzimidazolu, proto byla směs čištěna sloupcovou chromatografií na silikagelu s mobilní fází EA/MeOH v poměru 8/1, v/v.

Název	4-((1 <i>H</i> -imidazol-1-yl)methyl)benzyl)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazolu	
Sumární vzorec	C ₁₈ H ₁₆ N ₄	
Mr [g/mol]	288,35	
Vzhled	hnědý olej	

GC-MS: 51 (9); 77 (24); 104 (12); 131 (100); 132 (9); 247 (25) m/z (%).

III. VÝSLEDKY A DISKUZE

6 ÚVOD

V následujících kapitolách budou upřesněny a popsány jednotlivé kroky vedoucí ke konečným požadovaným nesymetrickým bisimidazoliovým solím (BIM), jakožto hostujících molekul pro β -CD a CB[7]. Nedávno byly připraveny sloučeniny na bázi benzimidazolu s různě dlouhým řetězcem a sterickými nároky v plynné fázi. Struktura připravených hostujících molekul umožnila či zabránila hostitelské molekule, tedy kukurbit[7]urilu, volný pohyb ve směru osy hostujících molekul. Volný nebo bráněný pohyb CB[7] měl za následek různý mechanismus rozpadu hostující molekuly za podmínek kolizí indukované disociace v iontové pasti.

Aby mohl být lépe popsán vliv jednotlivých (benz)imidazoliových motivů na pohyb CB[7] vznikla potřeba připravit nesymetricky substituované bisimidazoliové soli (tedy se dvěma různými (benz)imidazoliovými motivy) a prozkoumat jejich komplexy s CD a CB v plynné fázi. Meziprodukty syntéz byly identifikovány a charakterizovány pomocí instrumentálních metod jako jsou infračervená spektroskopie, hmotnostní spektrometrie nebo nukleární magnetická resonance. Syntetický postup navržený a částečně realizovaný v rámci řešení diplomové práce je shrnut na **Schématu 6**.

Syntézy všech sloučenin byly opakovány několikrát, dokud nebylo dosaženo potřebného množství produktu, to znamená výchozí látky pro další reakci. V experimentální části tedy množství uvedených reaktantů nemusí kvantitativně odpovídat výtěžku z předchozí reakce.

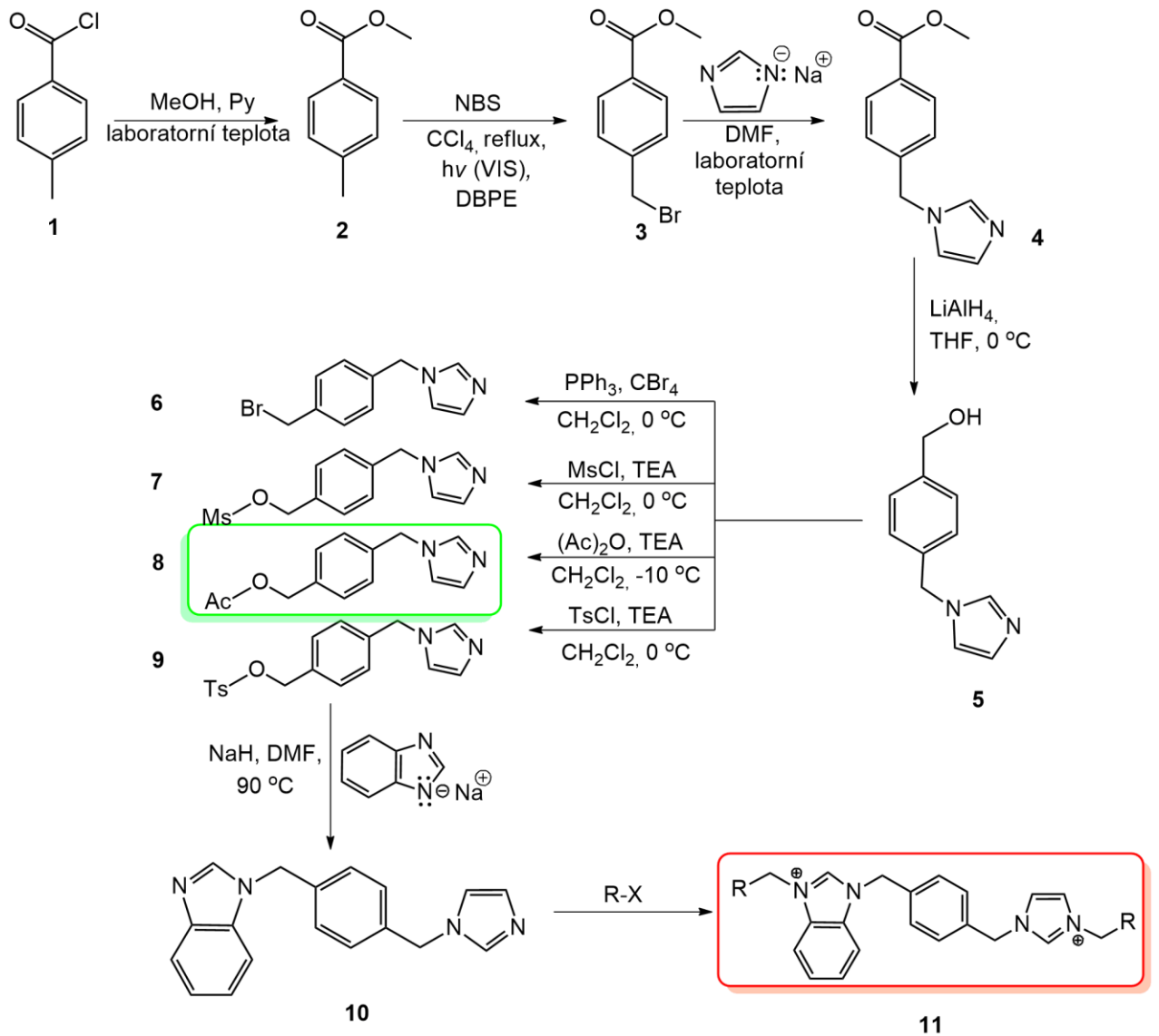


Schéma 6. Návrh syntézy nesymetrické bisimidazoliové soli

6.1 Syntéza methyl-4-methylbenzoátu

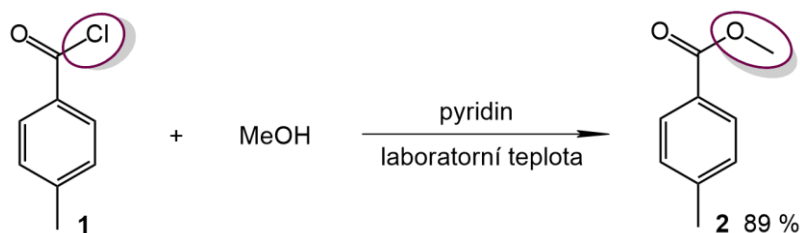


Schéma 7. Syntéza methyl-4-methylbenzoátu

Syntéza methyl-4-methylbenzoátu probíhala bez jakýchkoliv problémů. Byla provedena reakce, při které došlo k převedení výchozí látky 4-methylbenzoyl chloridu (**1**) s pomocí methanolu na příslušný ester a to methyl-4-methylbenzoát (**2**). Jako rozpouštědlo byl zvolen destilovaný pyridin, který rovněž sloužil jako báze pro zachycení vznikajícího chlorovodíku. Reakce probíhala při laboratorní teplotě po dobu 18 hodin. Průběh reakce byl sledován pomocí GC-MS. V okamžiku, kdy byl v chromatogramu viditelný pouze signál značící produkt, byla reakce ukončena a zpracována vylitím na ledovou tříšť. Po vylití reakční směsi na led, došlo k vysrážení a zisku bezbarvé krystalické látky, která byla zfiltrována a vysušena v exikátoru pomocí oxidu fosforečného. Filtrát byl opakovaně odpařován a podrobován krystalizaci, aby bylo získáno co největší množství produktu. Reakce byla provedena několikrát, pokaždé s jiným množstvím výchozí látky, aby bylo možné pokračovat v dalších krocích navrženého postupu, nicméně výtěžky se vždy pohybovaly okolo 90 %..

6.2 Syntéza methyl-4-(brommethyl)benzoátu

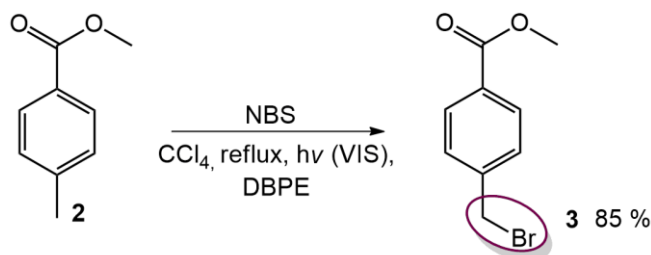
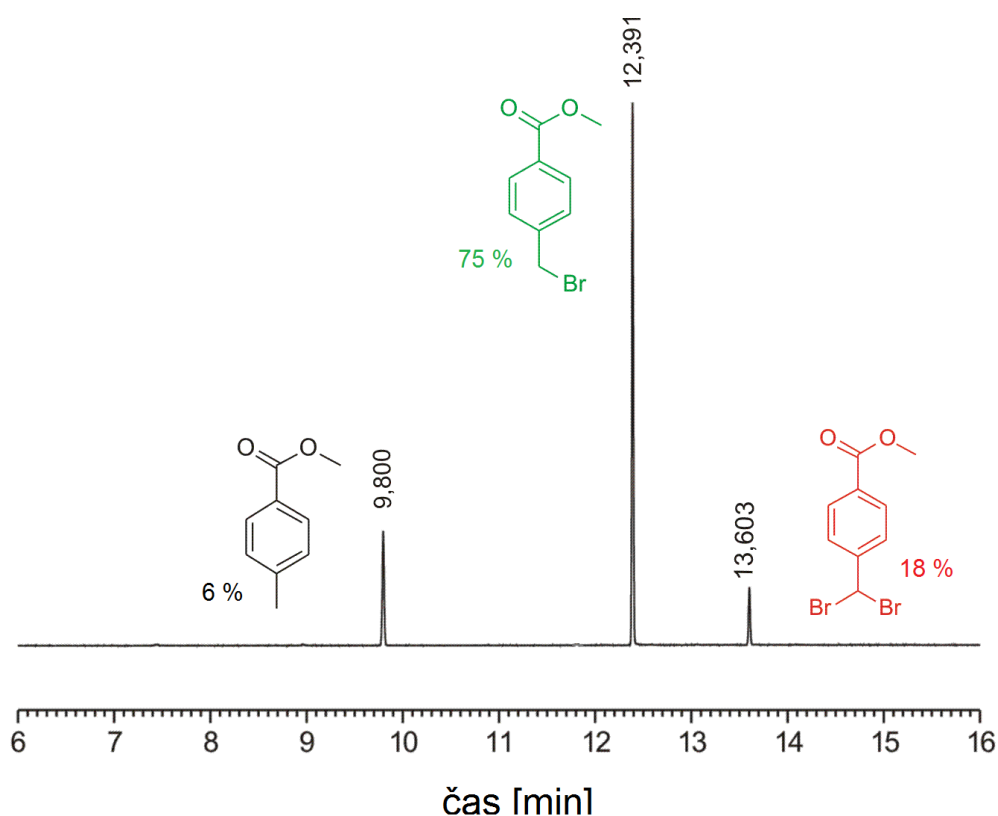


Schéma 8. Syntéza methyl-4-(brommethyl)benzoátu

Pro reakci, která je uvedena na **Schématu 8**, byl použit ester **2** získaný předchozí reakcí. Reakce byla provedena za radikálových podmínek za využití *N*-bromsukcinimidu (NBS) jako bromačního činidla. Za těchto podmínek dochází selektivně k bromaci benzylové, případně allylové polohy. Reakce byla provedena v prostředí destilovaného CCl₄. Přestože je toto rozpouštědlo od roku 1996 diskriminováno Montrealským protokolem o ochraně ozonové vrstvy, jde o nejlepší variantu pro radikálovou bromaci za využití NBS. Ten je totiž v CCl₄ nerozpustný a má vyšší měrnou hmotnost než rozpouštědlo (drží se tedy u dna reakční nádoby). Sukcinimid vznikající po výměně bromidové skupiny za vodík je rovněž velmi málo rozpustný, ale měrnou hmotnost má nižší než CCl₄, tudíž plave na hladině rozpouštědla. Průběh reakce lze tedy orientačně posuzovat pouhým pohledem. Byly učiněny pokusy s náhradou CCl₄ například za CH₂Cl₂, ale vždy byly spojené s velmi problematickou izolací produktu. Jak je obecně známo, radikálové substituce jsou podporovány vyššími teplotami a zářením tak, aby mohlo dojít k homolytickému zániku vazeb. Proto byla reakční směs refluxována a zároveň byla vystavena záření wolframové žárovky pod ochrannou argonovou atmosférou za katalýzy pomocí dibenzoylperoxidu. Reakční doba bromace byla různá. Průběh reakcí byl sledován pomocí GC-MS. Reakce byla ukončena v případě, že v chromatogramu již nebyl pozorovatelný signál naznačující přítomnost výchozí látky nebo v případě, že docházelo ke vzniku dibromovaného derivátu. Tento vedlejší produkt vzniká poměrně snadno, protože monobromderivát je k další bromaci velmi náchylný. Z tohoto důvodu není vhodné snažit se o vyšší konverzi výchozí látky přidáváním většího přebytku NBS. To obvykle vede k nárůstu obsahu dibromovaného derivátu, který jednak snižuje výtěžek žádaného produktu a jednak komplikuje čištění směsi. Chromatogram jedné z reakcí je znázorněn na **Obrázku 16**, kde lze pozorovat přítomnost nezreagované výchozí látky, požadovaného produktu **3**, nežádoucího dibromovaného derivátu a jedno procento tvořily neidentifikované nečistoty.

Zastoupení složek ve směsi odpovídá situaci, kdy byla směs obvykle zpracována. Následovalo odfiltrování sukcinimidu a jeho promytí ledovým CCl_4 . Filtrát byl odpařen na žlutohnědý olej, který byl poté za horka rozpuštěn v hexanu a roztok byl ponechán krystalovat při teplotě $-25\text{ }^\circ\text{C}$. V mrazáku poté došlo k vykrytání produktu za vzniku lehce nažloutlých krystalů. Pokud byl dibromovaný derivát přítomen i po krystalizaci (podle GC-MS), bylo provedeno čištění pomocí sloupcové chromatografie na sloupci silikagelu s mobilní fází PE/EA v poměru 8/1, v/v.



Obrázek 16. Chromatogram produktů reakce: výchozí látka (černý), produkt (zelený), vedlejší produkt (červený). Uvedená procenta značí relativní zastoupení komponent dle plochy píků.

6.3 Syntéza methyl-4-((1*H*-imidazol-1-yl)methyl)benzoátu

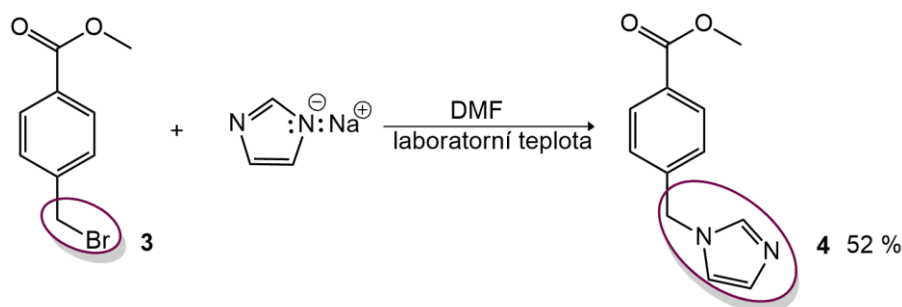


Schéma 9. Syntéza methyl-4-((1*H*-imidazol-1-yl)methyl)benzoátu

Dalším reakčním krokem byla nukleofilní substituce bromidového iontu aktivovaným N-atomem imidazolového kruhu v prostředí DMF. Nejprve byl k rozpuštěnému imidazolu po malých dávkách přidáván NaH do ustanutí vývoje vznikajícího vodíku, což šlo vyzorovat v bubláčku po vypnutí přívodu argonu do aparatury. Poté byla za stálého míchání v ledové lázni přidávána výchozí látka **3**. Během jejího dávkování docházelo ke změně barvy reakční směsi z bezbarvé do žluté a později do žlutohnědé. Po 30 minutách míchání v ledové lázni, byla reakce míchána při laboratorní teplotě do následujícího dne, kdy byla zpracována, jelikož v chromatogramu (GC-MS) byl detekován pouze signál požadovaného produktu. Reakční směs byla nalita na ledovou tříšť a po rozpuštění veškerého ledu byla provedena extrakce s CH₂Cl₂ v dělicí nálevce. Organická fáze byla následně promyta nasyceným NaCl a po jejím oddělení od anorganické fáze byla dána nad sušidlo (Na₂SO₄). Další den bylo odpařeno rozpouštědlo na vakuové rotační odparce. Po odpaření rozpouštědla zůstal v baňce žlutohnědý olejíček, ve kterém byly viditelné kapky zbývajícího DMF nebo vody, což bránilo odpaření do sucha. Proto bylo do baňky přidáno malé množství ethanolu, který byl následně pomalu odpařován, ale ani to nepomohlo k odstranění viditelných kapek. Proto byla provedena krystalizace. Obsah v baňce byl za horka rozpuštěn v hexanu a roztok byl ponechán krystalovat při teplotě -25 °C. Produktem byl lehce nažloutlý krystalický prášek v čistotě dostatečné (¹H NMR) pro další zamýšlený krok. Vzhledem k prakticky kvantitativní konverzi výchozí látky (viz výše) lze nižší výtěžek v tomto kroku přisoudit problémům při izolaci.

6.4 Syntéza (4-((1*H*-imidazol-1-yl)methyl)phenyl)methanolu

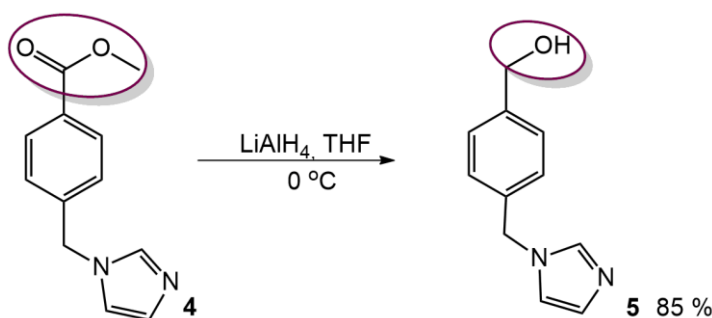


Schéma 10. (4-((1*H*-imidazol-1-yl)methyl)phenyl)methanolu

Syntéza, která je znázorněna na **Schématu 10**, byla jedna z nejdůležitějších, protože právě redukcí karbonylové skupiny výchozí látky **4** byla získána sloučenina **5**, která je pro diplomovou práci klíčová. Dále bude alkohol **5** vystupovat jako výchozí látka pro sérii reakcí, ve kterých bude hydroxylová skupina nahrazena za jiné dobře odstupující skupiny tak, aby tyto látky mohly být využity v dalším kroku reakce, což je substituce za benzimidazol. Jako redukční činidlo byl zvolen relativně silný komplexní hydrid LiAlH_4 v prostředí bezvodého tetrahydrofuranu při teplotě $0\text{ }^\circ\text{C}$. Jelikož je zmiňované redukční činidlo citlivé na vzdušnou vlhkost, bylo s ním pracováno velmi rychle a opatrně, aby nedošlo ke vznícení. Aparatura pro reakci byla propláchnuta argonem a injekční stříkačkou bylo přes septum nadávkováno rozpouštědlo, které bylo pomocí ledové lázně ochlazené na teplotu $0\text{ }^\circ\text{C}$. Za stálého míchání pod argonovou atmosférou bylo k rozpouštědлу po malých dávkách přidáváno redukční činidlo. Při přidávku činidla došlo vždy k mírnému vzrůstu teploty, ta byla neustále kontrolována a udržována na $0\text{ }^\circ\text{C}$. Připravená směs byla míchána po dobu 30 minut. Poté byl k obsahu v baňce nadávkován roztok výchozí látky v tetrahydrofuranu. Po nadávkování veškerého množství výchozí látky byla odstavena ledová lázeň a reakce probíhala při pokojové teplotě. Na rozdíl od předchozích reakcí, netrvala uvedená redukce dlouho, podle GC-MS nebyla výchozí látka přítomna již po 3 hodinách reakce. Časově náročné však bylo zpracování reakční směsi a získání požadovaného produktu. To probíhalo následovně. Reakční směs byla opět ochlazená pomocí ledové lázně na teplotu $0\text{ }^\circ\text{C}$ a ke směsi byl za stálého míchání přidáván injekční stříkačkou přes septum ethyl-acetát (EA). Rozpouštědlo bylo přidáno velmi opatrně, protože při každém přidávku docházelo k bouřlivému pění reakční směsi. Po přidání veškerého množství EA vznikla suspenze, která byla míchána po dobu 30 minut při teplotě

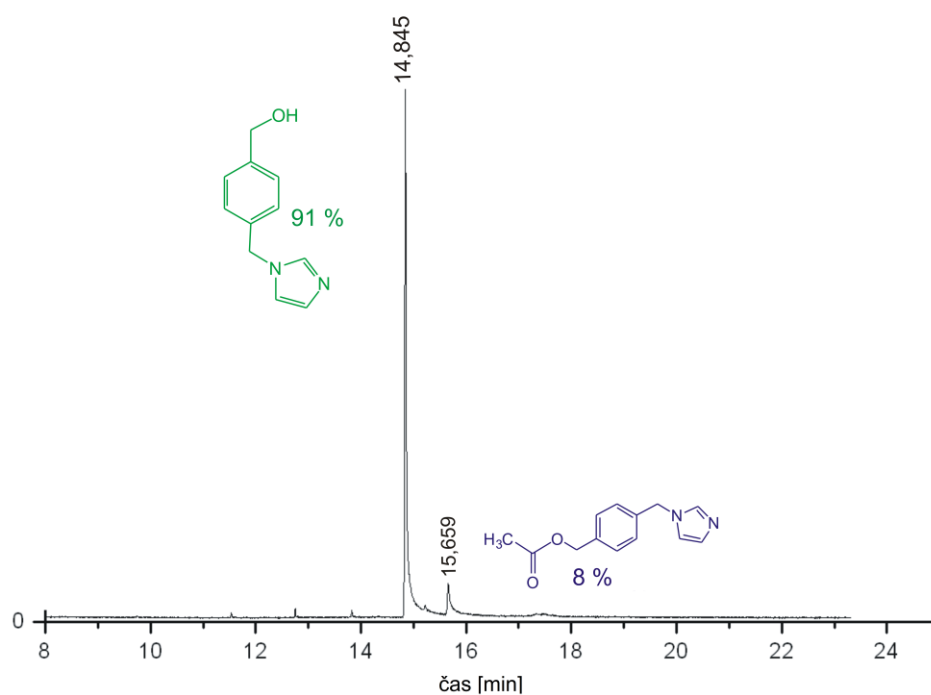
0 °C a následně byla odfiltrována přes Büchnerovu nálevku a promyta EA a CH₂Cl₂. Spojené organické podíly byly promyty vodou a poté extrahovány CH₂Cl₂. Organická část byla poté sušena pomocí Na₂SO₄ do následujícího dne.

Zpracování anorganické části, tedy filtračního koláče bylo poněkud složitější. Ten totiž obsahoval pravděpodobně komplex produktů rozkladu redukčního činidla s požadovaným produktem **5**. Aby bylo dosaženo co největšího výtěžku, musel být filtrační koláč opakovaně extrahován. Filtrační koláč byl tedy přenesen do kádinky s CH₂Cl₂ a takto připravená směs byla míchána v ultrazvukové lázni. Přítomnost produktu byla sledována pomocí tenkovrstvé chromatografie v mobilní fázi CHCl₃/MeOH v poměru 95/5, v/v. Extrakce byla opakována až do té doby, dokud na TLC destičce již nebyla viditelná skvrna naznačující přítomnost produktu. Poté byly organické podíly spojeny a vysušeny pomocí Na₂SO₄ a další den spolu s prvním podílem zfiltrvány a odpařeny do sucha na vakuové rotační odparce. Vznikl hnědý olej, který byl překrystalován. Olej byl za horka rozpuštěn v ethyl-acetátu a poté byl ponechán krystalovat při teplotě -25 °C. Krystalizací byl získán bezbarvý krystalický prášek.

Jak bylo zmíněno výše, reakce byly provedeny opakovaně a je třeba také upozornit na potíže, které se občas vyskytly. Reakce byly monitorovány pomocí GC-MS a v některých případech, zvláště při syntéze sloučeniny **5** ukazoval chromatogram signály naznačující přítomnost nečistot, zejména uhlovodíků, které byly nežádoucí a bránily krystalizaci. I přes veškeré snažení, nebylo přesně určeno, jak se uhlovodíky do reakce dostávají. Je možné, že šlo o kontaminaci rozpouštědel (na straně výrobce), rovněž ovšem nelze vyloučit, že uhlovodíky pocházely ze syntézy látky **4**, při jejíž přípravě figuroval NaH. Ten byl přidáván v podobě 60% disperze v minerálním oleji. Při znečištění uhlovodíky bylo přistoupeno k čištění za pomoci sloupcové chromatografie na silikagelu s mobilní fází EA/MeOH v poměru 8/1, v/v. Řešením zmíněného problému s uhlovodíky by mohlo být zbavení hydridu sodného minerálního oleje například promytím suchým pentanem či diethyletherem. Tento postup bude aplikován v budoucnu při opakování syntéz, ve kterých NaH figuruje.

Po vyčištění a odpaření problematického vzorku látky **5** byla provedena analýza na GC-MS. Produkt byl sice zbaven uhlovodíků, ale v hmotnostním spektru se vyskytoval pík, který signalizoval přítomnost nežádoucí látky s molekulovým píkem m/z 230 a silným píkem m/z 43, z čehož můžeme usuzovat na přítomnost acetylové skupiny.

Hodnota m/z i pozorovaná fragmentace odpovídá sloučenině 4-((1H-imidazol-1-yl)methyl)benzyl)acetátu, který vznikl z alkoholu **5** zřejmě reesterifikací EA v mobilní fázi při čištění pomocí sloupcové chromatografie (**Obrázek 17**). Jelikož se acetylová skupina jeví jakožto snadno odstupující v dalším kroku reakce, byl tento acetát připraven cílenou syntézou.



Obrázek 17. Chromatogram naznačující reesterifikaci EA v mobilní fázi při chromatografickém čištění: požadovaný produkt (zelený) a nežádoucí produkt (fialový).

Uvedená procenta značí relativní zastoupení komponent dle plochy píků.

6.5 Reakce vedoucí k navázání dobře odstupujících skupin

V následujících podkapitolách bude popsána série reakcí, při kterých byla hydroxylová skupina nahrazena různými dobře odstupujícími skupinami, tak aby tyto látky mohly být využity v dalším kroku. Syntézy těchto sloučenin byly monitorovány pomocí GC-MS. Byla sledována jejich rychlost a podmínky, při kterých byly tyto látky připravovány. Pokud byla některá z látek připravena v dostatečném výtěžku, tak byla použita pro další krok syntézy.

6.5.1 Syntéza 1-(4-(brommethyl)benzyl)-1*H*-imidazolu

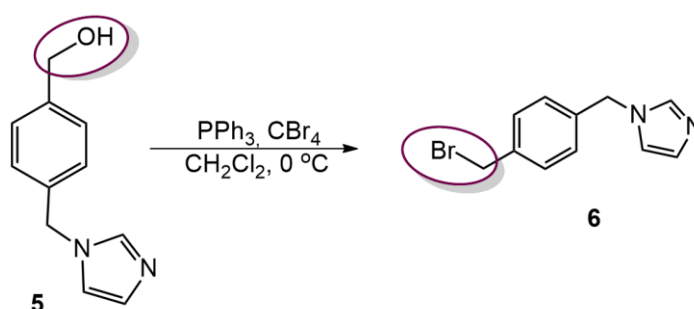
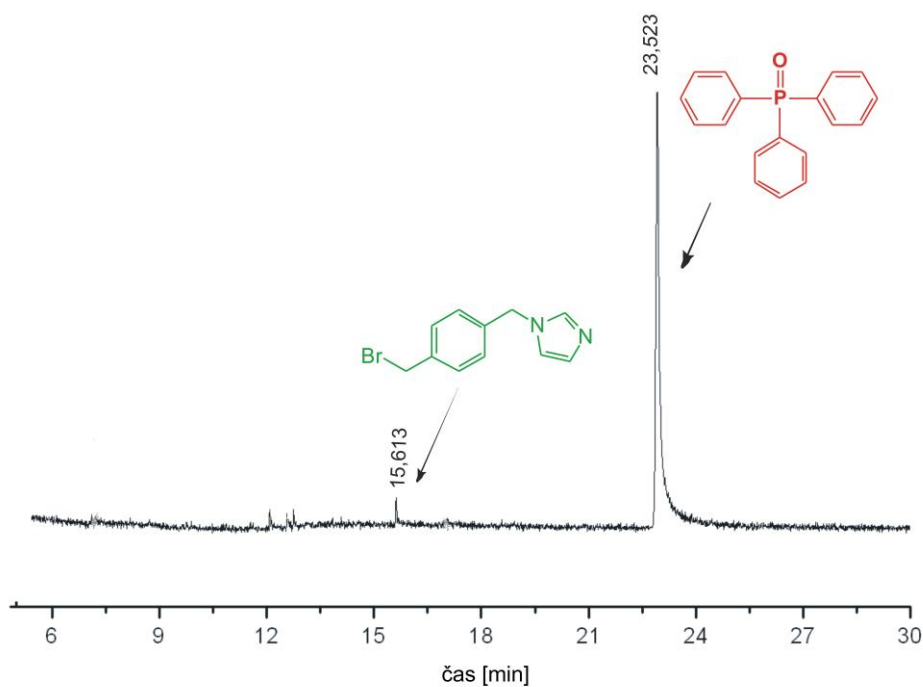


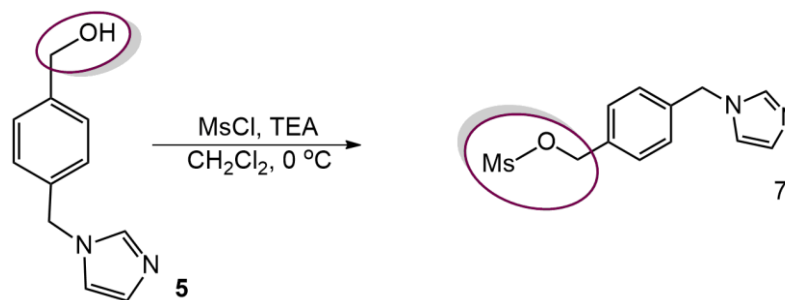
Schéma 11. Syntéza 1-(4-(brommethyl)benzyl)-1*H*-imidazolu

Protože mezi relativně snadno připravitelné deriváty s dobře odstupujícími skupinami patří halogenidy či estery sulfonových nebo karboxylových kyselin, byla jako první vyzkoušena příprava bromidu příslušného esteru podle **Schématu 11**. Bromderivát byl připraven pomocí Appeleho bromace. Výhodou této reakce je, že může být použita pro látky citlivé vůči kyselému nebo zásaditému prostředí. Podmínky, při kterých tyto reakce probíhají, jsou totiž neutrální. Samotná syntéza nebyla nikterak složitá. Výchozí látka **5** a bromační činidlo CBr₄ bylo rozpuštěno v suchém CH₂Cl₂. Připravený roztok byl míchán po dobu 10 minut při teplotě 0 °C. Poté byl ke směsi po malých dávkách asi 30 minut přidáván trifenyfosfin, což vedlo ke vzniku aktivní fosfoniové soli. Následně došlo k odštěpení kyslíku z hydroxylové skupiny výchozí látky. Volný elektronový pár na kyslíku alkoholátu poté „napadl“ elektrondeficitní atom fosforu a došlo k uvolnění bromidového iontu, který je následnou nukleofilní substitucí navázán na organický skelet. Vedlejším produktem této reakce je trifenyl(oxo)fosforan (Ph₃PO). Po přidání veškerého činidla byla směs míchána při teplotě 0 °C. Po 3 hodinách byl připraven vzorek na GC-MS tak, že byl do malé vialky nadávkován CH₂Cl₂, Celit, který slouží k zachycení při reakci vznikajícího trifenyl(oxo)fosforanu a kapka z reakční směsi. Připravená směs byla promíchána

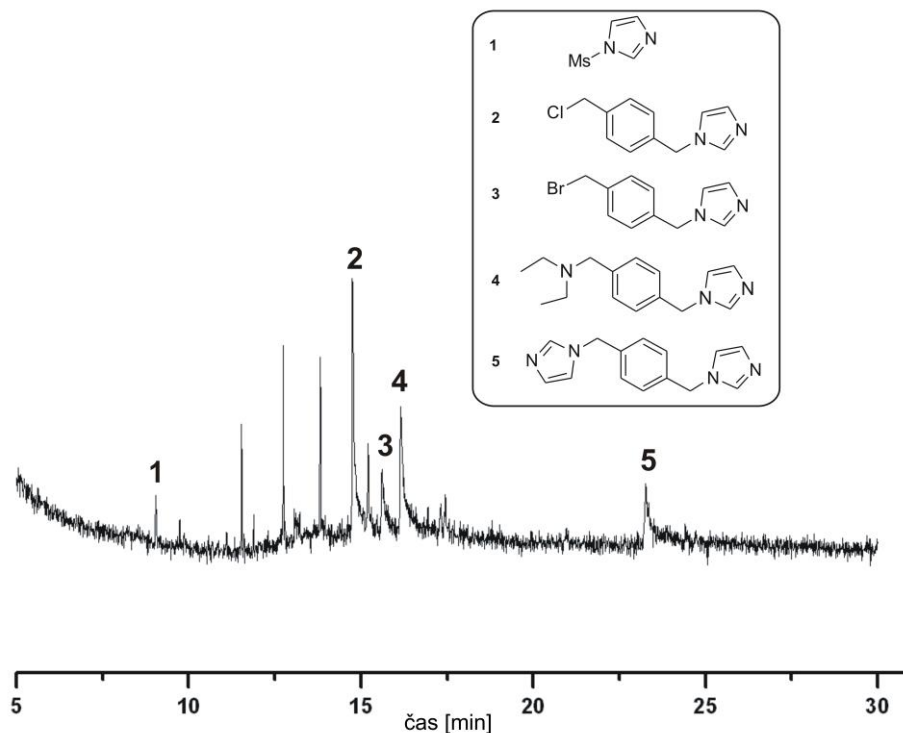
a přefitrována přes skelnou vatu do čisté vialky. Podle výsledků analýzy pomocí GC-MS nebyla v reakční směsi přítomna výchozí látka. Byly zde viditelné signály naznačující přítomnost produktu, jelikož v hmotnostním spektru figuroval pík m/z 250, který odpovídá požadovanému produktu a značné množství Ph_3PO , jak je znázorněno na **Obrázku 18**. Reakce byla zpracována tak, že na vakuové rotační odparce bylo odpařeno rozpouštědlo. V baňce zůstala bílá hmota ulpívající na jejích stěnách. Látka v baňce byla rozpuštěna v ledovém hexanu a opakovaně filtrována přes skelnou vatu, která měla zachytit Ph_3PO . Po odpaření hexanu byl získán pouze zanedbatelný podíl požadovaného produktu. Je tedy možné, že požadovaný bromid **6** je značně nestabilní a při zpracování směsi dochází k jeho rozkladu. Proto bylo přistoupeno k přípravě esterů.



Obrázek 18. Chromatogram naznačující přítomnost požadovaného produktu (zelený) a vedlejšího produktu Ph_3PO (červený).

6.5.2 Syntéza 4-((1*H*-imidazol-1-yl)methyl)benzyl-methansulfonátuSchéma 12. Syntéza 4-((1*H*-imidazol-1-yl)methyl)benzyl-methansulfonátu

Po neúspěšném pokusu izolovat sloučeninu **6**, byla zvolena jiná snadno odstupující skupina a to methansulfonátová. Ze **Schématu 12.** vyplývá, že syntéza látky **7** byla provedena za použití methansulfonylchloridu, jako reakčního činidla. Ten byl použit v 10% nadbytku a bezvodého TEA, který byl použit v nadbytku 20% vůči methansulfonylchloridu. TEA v reakci figuroval jakožto báze, která váže vznikající chlorovodík. Reakce byla provedena v destilovaném CH₂Cl₂ při teplotě 0 °C pod inertní atmosférou. Podle analýzy pomocí GC-MS byla methansulfonátová skupina natolik reaktivní, že během hodiny reakce vznikalo pět sloučenin. Následovalo protřepání reakční směsi v dělicí nálevce s 5% Na₂CO₃. Organická část byla odebrána, vysušena za pomoci Na₂SO₄ a poté bylo odpařeno rozpouštědlo. Vznikl žlutý olej ve výtěžku 70 %. Zmíněná reakce byla provedena dvakrát pokaždé z jiného množství výchozí látky o různé čistotě, ale opakovaně docházelo ke vzniku nežádoucích produktů, které jsou znázorněny na **Obrázku 19.** Ve většině případů došlo k odštěpení hydroxylové skupiny výchozího alkoholu a následné náhradě za jiné skupiny pocházejících z dalších přidaných reakčních komponent. Látky byly identifikovány pouze podle hmotnostních spekter, která byla porovnána s knihovnou.



Obrázek 19. Chromatogram naznačující vznik nežádoucích látek při mesylaci

- Nežádoucí produkt **1** (1-(methansulfonyl)-1*H*-imidazol), vznikl zřejmě odštěpením imidazolového jádra z výchozího intermediátu a následnou substitucí metnansulfonátové skupiny na atom dusíku odštěpeného imidazolu.
- Nežádoucí produkt **2** (1-(4-chlormethyl)benzyl)-1*H*-imidazol), k jehož vzniku došlo pravděpodobně navázáním chloridové skupiny z methansulfonylchloridu namísto hydroxylové skupiny z výchozího intermediátu.
- Nežádoucí produkt **3** (1-(4-brommethyl)benzyl)-1*H*-imidazol), vzniká stejně jako v předchozím případě sloučenina **3**, s tím rozdílem, že místo chloridového iontu dojde k substituci iontu bromidového. Není zcela zřejmé, jak se látka obsahující bromidový iont do směsi dostala. Je však možné, že šlo o kontaminaci rozpouštědla či jiného materiálu, který byl pro reakci použit. Rovněž je nutné mít na paměti, že použitý způsob identifikace složek směsi (MS knihovna) není stoprocentně důvěryhodný.

- Nežádoucí produkt **4** (*N*-4-((1*H*-imidazol-1-yl)methyl)benzyl)-*N*-ethylenamin), vznikl nejspíše navázáním triethylaminového zbytku namísto hydroxylové skupiny výchozí látky, která byla pro reakci použita.
- Nežádoucí produkt **5** (1,4-bis((1*H*-imidazol-1-yl)methyl)benzen), vznikl pravděpodobně rozštěpením výchozího intermediátu na jednotlivé fragmenty a následným navázáním odštěpeného imidazolového jádra na místo hydroxylové skupiny výchozí látky.

Protože směs s největší pravděpodobností neobsahovala požadovaný mesylát **7**, nebyla provedena separace a čištění jednotlivých složek a pozornost byla věnována jiným, méně reaktivním esterům.

6.5.3 Syntéza 4-((1*H*-imidazol-1-yl)methyl)benzyl)-acetátu

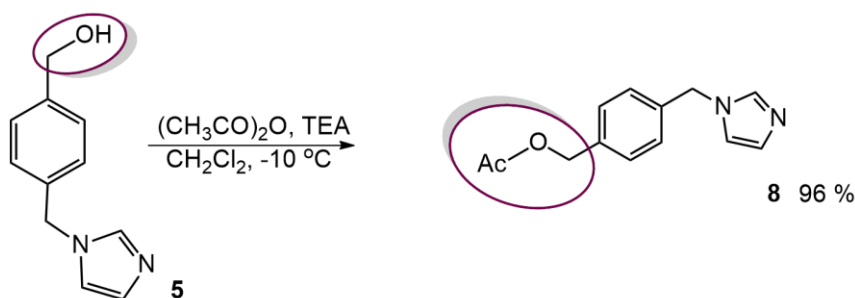
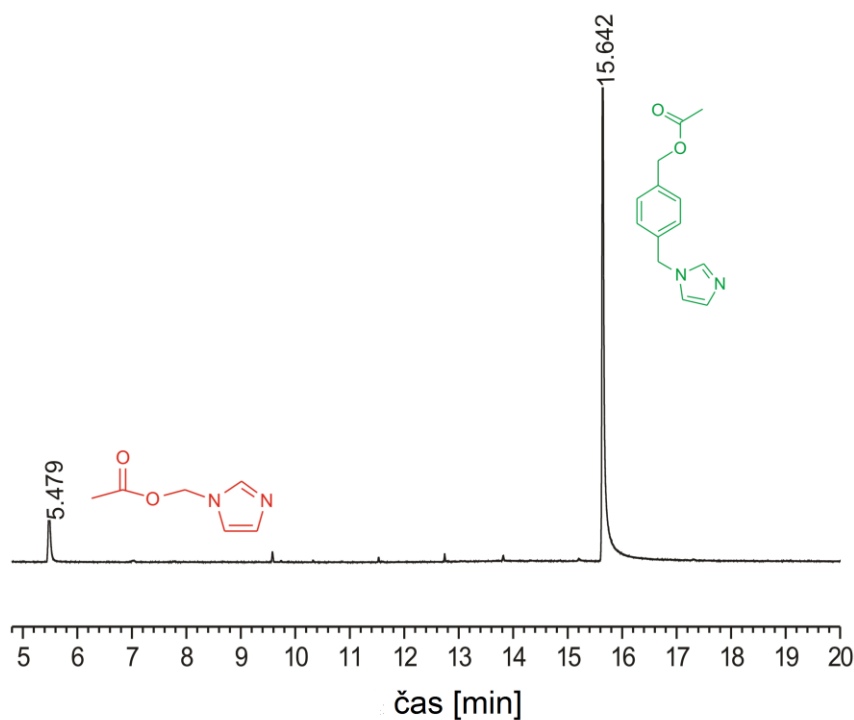


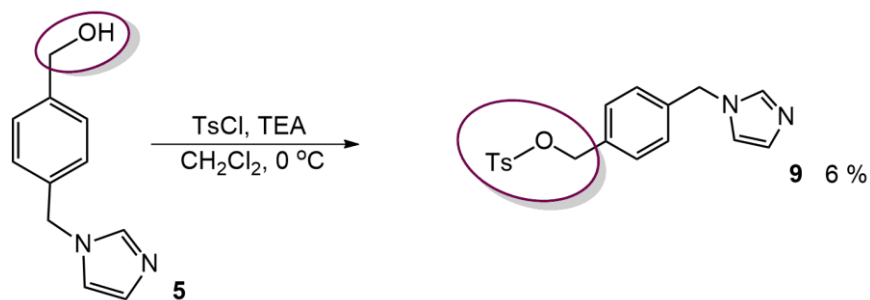
Schéma 13. Syntéza 4-((1*H*-imidazol-1-yl)methyl)benzyl)-acetátu

Jak bylo zmíněno v kapitole 6.4, k myšlence navázání acetylové skupiny nás přivedla náhoda. K nepředpokládanému vzniku látky **8** došlo již při čištění výchozího alkoholu **5** pomocí sloupcové chromatografie na silikagelu s mobilní fází EA/MeOH v poměru 8/1, v/v. K navázání acetylové skupiny došlo nejspíše díky reesterifikaci sloučeniny **5** v EA, který byl součástí mobilní fáze. Proto byla zvolena možnost, připravit tuto sloučeninu cílenou syntézou. Výchozí látka byla rozpuštěna v destilovaném CH_2Cl_2 za chlazení v ledové lázni pod argonovou atmosférou. Nejdříve byla do baňky dávkována po kapkách báze, tedy destilovaný TEA a poté bylo ke směsi přikapáváno acylační činidlo. V tomto případě byl zvolen acetanhydrid kyseliny octové. Reakce byla míchána při teplotě $0\text{ }^\circ\text{C}$. Po hodině míchání byl připraven vzorek na GC-MS. Výchozí látka přítomna nebyla, ale ve chromatogramu byl viditelný pík signalizující vznik vedlejšího produktu (1*H*-imidazol-1-yl)methyl-acetátu), jak je znázorněno na **Obrázku 20**. Strukturu této látky vybrala integrovaná knihovna MS spekter NIST. Vedlejší produkt byl při reakci nežádoucí, proto

byly při opakování syntézy modifikovány podmínky, zejména teplota, která byla udržována na $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$. Za těchto podmínek vedlejší produkt již nevznikal. Reakce byla zpracována tak, že obsah baňky byl převeden do dělicí nálevky a promyt destilovanou vodou ($2 \times 10\text{ cm}^3$). Organická část byla odebrána a následně protřepána s 10% NaHCO_3 ($2 \times 10\text{ cm}^3$). Poté byla organická část opět protřepána s destilovanou vodou, oddělena a vysušena nad Na_2SO_4 . Po odpaření rozpouštědla vznikl vždy žluto-hnědý olej ve výtěžcích přibližně 96 %. Jelikož je připravená sloučenina ještě neznáma, byl odebrán vzorek, který byl změřen pomocí nukleární magnetické resonance. Analýza ^1H a ^{13}C NMR spekter předpokládanou strukturu potvrdila, proto byla látka využita pro další krok reakce, která bude popsána v kapitole 6.6.



Obrázek 20. Chromatogram produktů z reakce: nežádoucí produkt (červený), produkt (zelený)

6.5.4 Syntéza 4-((1*H*-imidazol-1-yl)methyl)benzyl-4-methylbenzensulfonátuSchéma 14. 4-((1*H*-imidazol-1-yl)methyl)benzyl-4-methylbenzensulfonátu

Jako poslední z reakcí vedoucí k navázání snadno odstupující skupiny, byla zvolena syntéza tosylátu **9** za použití *p*-toluensulfonyl chloridu jako elektrofilního činidla. Jakožto báze byl použit destilovaný TEA, který zachytil vznikající chlorovodík. Výchozí látka **5** byla rozpuštěna v suchém CH₂Cl₂, poté byl přidán po kapkách TEA a následně TsCl. Teplota byla udržována při 0 °C, dokud nebylo přidáno veškeré množství činidla. Následně byla odstavena ledová lázeň a reakce byla míchána při pokojové teplotě pod argonovou atmosférou. Průběh reakce byl sledován pomocí GC-MS a po 4 hodinách nebyla v reakční směsi přítomna výchozí látka; jen produkt a značné množství tosylchloridu. Proto byla reakce ukončena a zpracována. Reakční směs byla promyta (3×12 cm³) 10 % NaHCO₃ a 12 cm³ nasyceného NaCl. Po vytřepání byla dána organická část nad sušidlo Na₂SO₄. Po odpaření rozpouštědla vznikl hnědý olej, ze kterého byl připraven vzorek na GC-MS. Podle analýzy byl v chromatogramu viditelný pík značící přítomnost tosylchloridu, proto bylo provedeno čištění pomocí sloupcové chromatografie na silikagelu s mobilní fází CHCl₃/MeOH v poměru 8/1, v,v. Po provedení chromatografie bylo získáno jen velmi malé množství požadované látky. Vzhledem vysoké konverzi reakce je opět pravděpodobné, že ke ztrátám došlo až během čištění a proto bude v budoucnu izolační postup optimalizován.

6.6 Syntéza 4-((1*H*-imidazol-1-yl)methyl)benzyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazolu

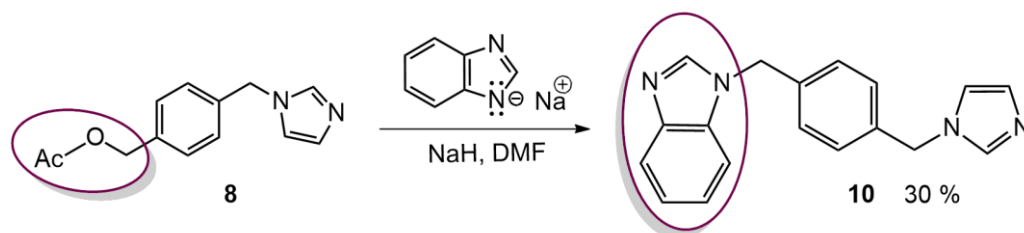


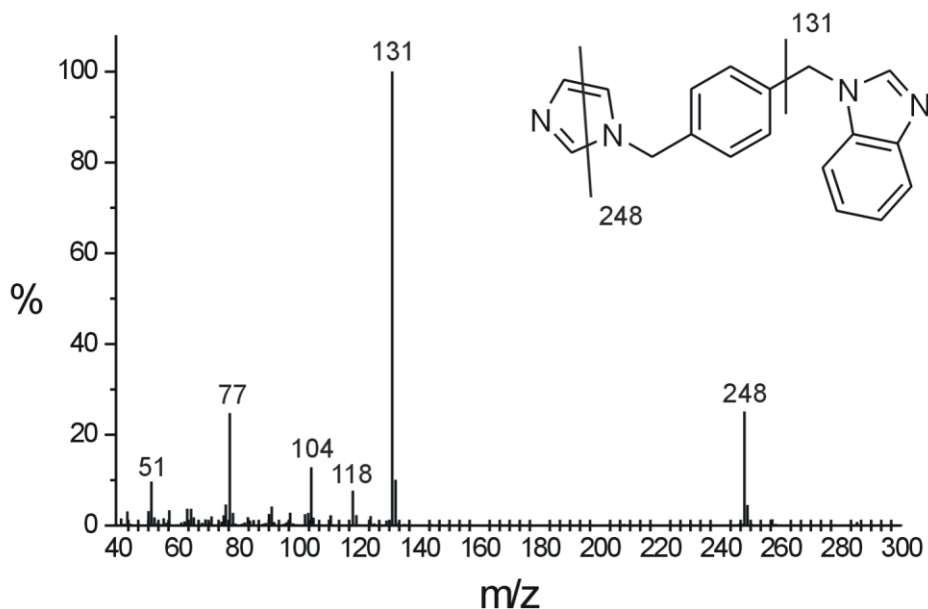
Schéma 15. Syntéza 4-((1*H*-imidazol-1-yl)methyl)benzyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazolu

Pro následující reakci byl použit jediný prekursor, který byl získán v čisté formě a dostatečném výtěžku. Jako vhodná se jevila látka **8** s případně odstupující acetylovou skupinou. Reakce by měla vést ke vzniku sloučeniny s názvem 4-((1*H*-imidazol-1-yl)methyl)benzyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol (**10**).

Do argonem propláchnuté aparatury byl nadávkován destilovaný dimethylformamid. K rozpouštědлу byl za chlazení ledem přidán benzimidazol v 50% nadbytku vůči acetátu **8**. K tomuto roztoku byl po malých dávkách přidán NaH (60% disperze v minerálním oleji). Množství NaH bylo vypočítáno jako 10% přebytek vůči benzimidazolu. Vzniklá směs se nechala 30 minut míchat při teplotě 0 °C, jen tak mohla vzniknout aktivní sůl, díky níž došlo k navázání benzimidazolu namísto původní hydroxylové skupiny. Po uplynutí zmíněné doby, byla ke směsi přidána injekční stříkačkou přes septum výchozí látka **8**. Teplota byla udržována při 0 °C. Průběh reakce byl sledován pomocí GC-MS a v chromatogramu nebyly viditelné žádné změny, proto byla ledová lázeň odstavena a reakční směs byla míchána při pokojové teplotě, ale ani při pokojové teplotě nedocházelo ke vzniku požadovaného produktu. Rychlost reakce byla tedy podpořena zvýšením teploty nejdříve na 50 °C, přičemž pořád nebyly viditelné změny, proto byl zvolen radikálnější přístup a to zahřátí směsi na 90 °C. Průběh reakce byl neustále monitorován pomocí GC-MS. Pozitivní bylo, že v chromatogramu začalo pomalu ubývat výchozí látky a objevil se také pík, který signalizoval možný vznik požadovaného produktu (další komentář viz na konci této kapitoly). Proto byla reakce míchána při teplotě 90 °C. Po dvou týdnech reakce již nebyla ve směsi detekována výchozí látka. Zpracování reakční směsi bylo následovné. K obsahu reakční baňky byla přidána destilovaná voda a poté byla směs extrahována ethylacetátem. Organická část byla dána nad sušidlo a následující den bylo rozpouštědlo odpařeno na RVO. Vznikl hnědý olej ve výtěžku 30%. Reakce byla provedena několikrát z většího množství výchozí látky **8**, ale její reprodukce nebylo bohužel dosaženo.

V průběhu reakce opakovaně docházelo k hydrolyze na výchozí alkohol **5**. Problém byl nejspíš v použitých chemikáliích. První neúspěch byl přisuzován nedostatečně vysušenému rozpouštědлу (DMF). Tento problém byl však při opakování syntézy vyřešen. Dalším důvodem neúspěchu mohl být způsob aplikace NaH, který byl pro reakci použitý ve formě 60 % disperze v minerálním oleji. Budoucím řešením tohoto problému bude proprání hydridu sodného v suchém pentanu či diethyletheru a poté bude reakce zopakována.

V MS spektru látky **10**, které je znázorněno na **Obrázku 21**, nebyl sice pozorován molekulový pík, nicméně dva nejintenzivnější fragmenty lze vysvětlit rozpadem předpokládané struktury. Fragment m/z 248 by mohl vzniknout rozpadem imidazolového kruhu (tato fragmentace není obvyklá, avšak u podobných sloučenin již byla v minulosti pozorována). Fragment m/z 131 by mohl odpovídat kation radikálu *N*-methylbenzimidazolu. I když nelze s jistotou tvrdit, že se skutečně jedná o požadovanou látku, ospravedlňuje tento pozitivní výsledek další snahy o přípravu a izolaci s cílem plně tuto látku charakterizovat a identifikovat pomocí dalších spektrálních metod.

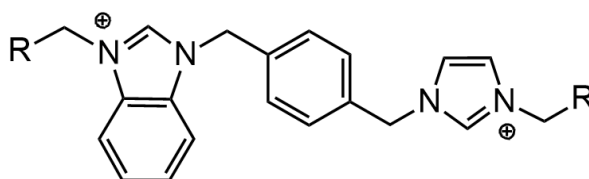


Obrázek 21. Hmotnostní spektrum (EI, 70 eV, 200°C) a navržená fragmentace látky **10**

ZÁVĚR

Cílem diplomové práce byla příprava nesymetrických bisimidazoliových solí se dvěma vazebnými místy lišící se svou strukturou. Na základě prozkoumané literatury byl navržen syntetický postup a byla provedena příprava methyl-4-methylbenzoátu (**2**), který sloužil jako výchozí látka pro syntézu 4-((1*H*-imidazol-1-yl)methyl)phenyl)methanolu (**5**), jakožto klíčového intermediátu k syntéze dalších sloučenin obsahující funkční skupiny, jejichž odstoupení a následná substituce za benzimidazol vede k požadovanému nesymetricky substituovanému základnímu skeletu. Byla provedena série reakcí vedoucí k substituci hydroxylové skupiny sloučeniny **5** za vzniku příslušného bromidu **6**, který byl nestabilní, a při pokusu o izolaci došlo k jeho rozkladu. Jako další alternativa byl připraven příslušný mesylát **7**, ale methansulfonátová skupina byla příliš reaktivní a v reakční směsi docházelo ke vzniku hned pěti různých sloučenin. Jako poslední byl připraven tosylát **9**, který byl získán v malém výtěžku, proto s ním nebylo možné provést další reakci. Nejslibněji se jevila doposud nepopsaná sloučenina 4-((1*H*-imidazol-1-yl)methyl)benzyl)-acetát (**8**) s odstupující acetylovou skupinou, která byla substituována za benzimidazol za vzniku 4-((1*H*-imidazol-1-yl)methyl)benzyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazolu (**10**). Tato látka byla detekována v reakční směsi pomocí GC-MS, ale zatím nebyla izolována v množství postačujícím k úplné charakterizaci a identifikaci. Z důvodu neúspěchu při pokusu o opakování syntézy sloučeniny **10** za použití většího množství výchozí látky **8** budou při dalších pokusech pozměněny a případně optimalizovány podmínky jak samotné reakce, tak způsob izolace látky **10** ze směsi. Struktura připravených látek byla potvrzena pomocí různých metod strukturní analýzy a to infračervenou spektroskopií, hmotnostní spektrometrií nebo nukleární magnetickou resonancí.

Jelikož nebyly zcela vyčerpány všechny syntetické možnosti (například s ohledem na další možné výchozí látky v posledním kroku), bude ve výzkumu pokračováno, aby byly úspěšně připraveny finální látky, které jsou znázorněny obecným vzorcem na **Obrázku 22**.



Obrázek 22. Nesymetricky substituovaná bisimidazoliová sůl

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- ¹ Dodziuk, H.: *Cyclodextrins and Their Complexes*, 1st ed.; WILEY–VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, **2006**, ISBN 3-527-31280-3.
- ² Horský, J.; Jindřich, J.: *Chem. Listy* **2013**, *107*, 769–776.
- ³ Harada, A.: *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 456–464.
- ⁴ Kraus, T.: Postgraduální kurs Supramolekulární chemie I., Kapitola 8, UOCHB AVČR Praha, **2004**.
- ⁵ Szejtli, J.: *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1743–1753.
- ⁶ Loftsson, T.; Duchêne, D.: *Int. J. Pharm.* **2007**, *329*, 1–11.
- ⁷ Loftsson, T.; Kurkov, S. V.: *Int. J. Pharm.* **2013**, *453*, 167–180.
- ⁸ Szejtli, J.: *Pure Appl. Chem.* **2004**, *76*, 1825–1845.
- ⁹ Schardinger, F. *Wien. Klin. Wochenschr.* **1904**, *17*, 207.
- ¹⁰ Das, S. K.; Rajabalaya, R.; David, S.; Gani, N.; Khanam, J.; Nanda, A.: *Res. J. Pharm. Biol. Chem. Sci.* **2013**, *4*, 1694–1720.
- ¹¹ Szejtli, J.: *Cyclodextrin Technology*, Kluwer Academic Publishers: Netherlands, **1998**, ISBN 90-277-2314-1.
- ¹² Brewstern, M. E.; Loftsson, T.: *Adv. Drug Deliver. Rev.* **2007**, *59*, 645–666.
- ¹³ Loftsson, T.; Brewstern, M. E.: *J. Pharm. Sci.* **2012**, *101*, 3019–3033.
- ¹⁴ Szente, L.; Szemán, J.: *Anal. Chem.* **2013**, *85*, 8024–8030.
- ¹⁵ Ara, K.; Lundemo, P.; Fridjonsson, O.; Hreggvidsson, G.; Adlercreutz, P.; Karlsson, E.: *Glycobiology* **2015**, *25*, 514–523.
- ¹⁶ Leemhuis, H.; Kelly, R.; Dijkhuizen, L.: *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2010**, *85*, 823–835.
- ¹⁷ Astray, G.; Gonzalez-Bareiro, C.; Mejuto, C. J.; Rial-Otero, R.; Simal-Gándara, J.: *Food Hydrocolloids* **2009**, *23*, 1631–1640.
- ¹⁸ Lotsson, T.; Masson, M.: *Int. J. Pharm.* **2001**, *225*, 15–30.
- ¹⁹ Liu, B.; Zhou, H.; Zhou, S.; Yuan, J.: *Eur. Polymery. J.* **2015**, 63–81.
- ²⁰ Crini, G.: *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 10940–10975.

- ²¹ Valente, A. J. M.; Söderman, O.: *Adv. Colloid Interface Sci.* **2014**, *205*, 156–176.
- ²² Vyhláška č.4/2008 Sb., kterou se stanoví druhy a podmínky použité přídatných látek a extrakčních rozpouštědel při výrobě potravin, Příloha 8. Dostupné z: WWW:<<http://eagri.cz/public/web/mze/legislativa/ostatni/100065008.html>>
- ²³ Martin Del Valle, E.: *Process Biochemistry* **2004**, *39*, 1033–1046.
- ²⁴ Okáčová, L.; Vetchý, D.; Franc, A.; Rabišková, M.: *Chem. Listy* **2011**, *105*, 34–40.
- ²⁵ Krejzová, E.; Bělohav, Z.: *Chem. Listy*. **2014**, *108*, 17–24.
- ²⁶ Bazzicalupi, C.; Bianchi, A.; García-España, E.; Delgado-Pinar, E.: *Inorg. Chim. Acta*. **2014**, *417*, 3–26.
- ²⁷ Schalley, Ch.: *Analytical Methods in Supramolecular Chemistry*. WILEY–VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, **2007**, ISBN 978-527-31505-5.
- ²⁸ Harada, A.; Takashima, Y.; Nakahata, M.: *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 2128–2140.
- ²⁹ Yamaguchi, H.; Kobayashi, Y.; Kobayashi, R.; Takashima, Y.; Harada, A.: *Nat. Commun.* **2012**, *603*
- ³⁰ Zhegh, Y.; Hashidzume, A.; Takashima, Y.; Yamaguchi, H.; Harada, A.: *ACS Macro Lett.* **2012**, *1*, 1083–1085.
- ³¹ Zhegh, Y.; Hashidzume, A.; Harada, A.: *Macromol. Rapid Commun.* **2013**, *34*, 1062–1066.
- ³² Nakahata, M.; Takashima, Y.; Harada, A.: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 3617–3621.
- ³³ Zhegh, Y.; Hashidzume, A.; Takashima, Y.; Yamaguchi, H.; Harada, A.: *Nat. Commun.* **2012**,
- ³⁴ Bhasikuttan, A.; Pal, H.; Mohanty, J.: *Chem. Comm.* **2011**, *47*, 9959–9971.
- ³⁵ Behrend, R.; Meyer, E.; Rusche, F.: *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1905**, *339*, 1.
- ³⁶ Masson, E.; Ling, X.; Joseph, R.; Kyeremeh-Mensah, L.; Lu, X.: *RSC Advances*, **2012**, *2*, 1213–1247.

- ³⁷ Kim, J.; Jung, I.; Kim, S.; Lee, E.; Kang, J.; Kimmon K.: *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 540–541.
- ³⁸ Day, A.; Blanch, R.; Arnold, A.; Lorenzo, S.; Lewis, G.; Dance, I.: *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 285–287.
- ³⁹ Cheng, X.; Liang, L.; Ji, N.; Zhang, J.; Zhang, Q.; Zhu, Q.; Tao, Z.: *Angew, Chem.* **2013**, *125*, 7393–7396.
- ⁴⁰ Ma, D.; Zavalij, P.; Isaac, L.: *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4786–4795.
- ⁴¹ Khaleel, A.; Nau, W.: *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 394–418.
- ⁴² Isaacs, L.: *Chem. Commun.* **2009**, 619–629.
- ⁴³ Day, A.; Arnold, A.; Blanch, R.; Snushall, B.: *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8094–8100.
- ⁴⁴ Kimoon, K.; Selvapalam, N.; Ko, Y.; Park, K.; Kim, D.; Kim, J.: *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 267–279.
- ⁴⁵ Macartney, D.: *Isr. J. Chem.* **2011**, *51*, 600–615.
- ⁴⁶ Liu, Y.; Li, X.; Zhang, H.; Li, Ch.; Ding, F.: *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3640–3645.
- ⁴⁷ Bhasikuttan, A.; Pal, H.; Mohanty, J.: *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 9959–9971.
- ⁴⁸ Isaacs, L.: *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 2052–2062.
- ⁴⁹ Lee, W.; Samal, S.; Selvapalam, N.; Kim, H.; Kim, K.: *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 621–630.
- ⁵⁰ Kim, K.; Selvapalam, N.; Ko, H.; Park, K.; Kim, D.; Kim, J.: *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 267–279.
- ⁵¹ Jiao, D.; Scherman, O.: *Green Chem.* **2012**, *14*, 2445–2449.
- ⁵² Uzunova, V.; Cullinane, C.; Brix, K.; Nau, M.; Day, A.: *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 2037–2042.
- ⁵³ Biedermann, F.; Schrman, O.: *J. Phys. Chem.* **2012**, *116*, 2842–2849.
- ⁵⁴ Lagona, J.; Mukhopadhyay, P.; Chakrabarthy, S.; Isaac, L.: *Angew Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4844–4870.

- ⁵⁵ Buschmann, H.; Cleve, E.; Jansen, K.; Schollmeyer, E.: *Anal. Chim. Acta* **2001**, *437*, 157–163.
- ⁵⁶ Jeon, W.; Moon, K.; Park, S.; Chun, H.; Kimoon, K.: *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12984–12989.
- ⁵⁷ Barrow, S.; Kaseira, S.; Rowland, M.; Barrio, J.; Scherman, O.: *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 12320–12406.
- ⁵⁸ Shonagh, W.; McInnes, F.; Wheate, N.: *Isr. J. Chem.* **2011**, *51*, 616–624.
- ⁵⁹ Montés-García, V.; Pérez-Juste, J.; Pastoriza-Santos, I.; Liz-Marzán, L.: *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 10874–10883.
- ⁶⁰ Elbashir, A.; Aboul-Enein, H.: *Crit. Rev. Anal. Chem.* **2015**, *45*, 52–61.
- ⁶¹ Pemberton, B.; Singh, R.; Johnson, A.; Jockusch, S.; Silva, J.; Sivaguru, J.: *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 6323–6325.
- ⁶² Jon, Y. S.; Ko, H. Y.; Park H. S.; Kimoon, K.: *Chem. Commun.* **2001**, 1938–1939.
- ⁶³ Choi, S.; Park, H. S.; Ziganshina, Y. A.; Ko, H. Y.; Kimoon, K.: *Chem. Commun.* **2003**, 2176–2177.
- ⁶⁴ Bhatnagar, A.; Sharma, P.; Kumar, N.: *Int. J. PharmTech Res.* **2011**, *3*, 268–282.
- ⁶⁵ Cao, P.; Gu, R.; Tian, Z.: *J. Phys. Chem.* **2003**, *107*, 769–777.
- ⁶⁶ Thomaier, S.; Kunz, W.: *J. Mol. Liq.* **2007**, *130*, 104–107.
- ⁶⁷ Hirano, K.; Urban, S.; Wang, C.; Glorius, F.: *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1019–1022.
- ⁶⁸ Hanusek, J.: *Chem. Listy*, **2005**, *99*, 263–294.
- ⁶⁹ Černá, I.; Klusoň, P.; Drobek, M.; Cajthaml, T.; Bartek, L.: *Chem. Listy* **2007**, *101*, 994–1001.
- ⁷⁰ Kirchner, B.: *Ionic Liquids*, Springer Heidelberg Dordrecht, London, New York, ISBN 978-3-642-01779-7.
- ⁷¹ Noujeim, N.; Leclercq, L.; Schmitzer, A.: *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3784–3790.
- ⁷² Černochová, J.; Branná, P.; Rouchal, M.; Kulhánek, P.; Kuřitka, I.; Vícha, R.: *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 13633–13637.

SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK

Ac	acetyl
BIM	bisimidazoliové soli
CGT-asa	cyklodextrin glukosyltransferasa
CD	cyklodextrin.
CB[n]	kukurbit[n]uril
DBPE	dibenzoylperoxid
DMF	dimethylformamid.
DMSO	dimethylsulfoxid.
EA	ethyl-acetát
GC-MS	plynová chromatografie s hmotnostní detekcí
HP- β -CD	2-hydroxypropyl- β -cyklodextrin
IL	iontové kapaliny
ITC	izotermická titrační kalorimetrie.
Ms	mesyl
na	nedostupné (z angl. <i>not applicable</i>)
NBS	<i>N</i> -bromsukcinimid
NMR	nukleární magnetická resonance
Py	pyridin.
RVO	rotační vakuová odparka
TEA	triethylamin
THF	tetrahydrofuran
TLC	tenkovrstvá chromatografie.
Ts	tosyl
UV-VIS	spektroskopie v UV-VIS oblasti

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1. Strukturní vzorce základních cyklodextrinů	15
Obrázek 2. Znázornění umístění hydroxylových skupin v molekule CD.....	16
Obrázek 3. Grafické znázornění rozpustnosti nativních CD ve vodě.....	17
Obrázek 4. Vznik inkluzního komplexu typu hostitel-host.....	18
Obrázek 5. Diagram fázové rozpustnosti	19
Obrázek 6. Makroskopické rozpoznávání řízené fotochemickými přeměnami	23
Obrázek 7. Strukturní vzorec CB[6].....	25
Obrázek 8. Mapa elektrostatického potenciálu pro:	29
Obrázek 9. Cykloadice katalyzovaná CB[6]	32
Obrázek 10. [2+2] cykloadiční dimerizace (<i>E</i>)-4,4'-diaminostilbenu za katalýzy CB[8].....	33
Obrázek 11. Ozařování (<i>E</i>)-4,4'-diaminostilbenu enkapsulovaného v CB[7]	33
Obrázek 12. Protonace a deprotonace imidazolu	34
Obrázek 13. Vybrané příklady kationtů a aniontů vytvářející iontové kapaliny	35
Obrázek 14. Struktury popisovaných bisbenzimidazoliových a bisimidazoliových solí.....	39
Obrázek 15. Naměřené ESI-MS spektrum pro: a) komplex 2a @CB[7], b) MS ² m/z 804, c) komplex 1c @CB[7] a d) MS ² m/z 930	40
Obrázek 16. Chromatogram produktů reakce: výchozí látka (černý), produkt (zelený), vedlejší produkt (červený). Uvedená procenta značí relativní zastoupení komponent dle plochy píků.	59
Obrázek 17. Chromatogram naznačující reesterifikaci EA v mobilní fázi při chromatografickém čištění: požadovaný produkt (zelený) a nežádoucí produkt (fialový). Uvedená procenta značí relativní zastoupení komponent dle plochy píků.....	63
Obrázek 18. Chromatogram naznačující přítomnost požadovaného produktu (zelený) a vedlejšího produktu Ph ₃ PO (červený).....	65
Obrázek 19. Chromatogram naznačující vznik nežádoucích látek při mesylaci	67
Obrázek 20. Chromatogram produktů z reakce: nežádoucí produkt (červený), produkt (zelený).....	69

Obrázek 21. Hmotnostní spektrum (EI, 70 eV, 200°C) a navržená fragmentace látky

10 72

Obrázek 22. Nesymetricky substituovaná bisimidazoliová sůl 73

SEZNAM TABULEK

Tabulka 1. Vybrané vlastnosti cyklodextrinů.....	16
Tabulka 2. Geometrické a strukturní parametry vybraných CB[n]	26
Tabulka 3. Strukturní vzorce vybraných významných hostujících molekul i s naměřenými vazebnými konstantami.....	31

SEZNAM SCHÉMÁT

Schéma 1. Enzymatická degradace škrobu	14
Schéma 2. Syntéza směsi CB[n] kyselí katalyzovanou polykondenzační reakcí	27
Schéma 3. Příklad syntézy symetricky substituované imidazoliové soli	37
Schéma 4. Příklad syntézy nesymetricky substituované imidazoliové soli.....	37
Schéma 5. Syntéza dvakrát nabitě imidazoliové soli	38
Schéma 6. Návrh syntézy nesymetrické bisimidazoliové soli.....	56
Schéma 7. Syntéza methyl-4-methylbenzoátu.....	57
Schéma 8. Syntéza methyl-4-(brommethyl)benzoátu	58
Schéma 9. Syntéza methyl-4-((1 <i>H</i> -imidazol-1-yl)methyl)benzoátu	60
Schéma 10. (4-((1 <i>H</i> -imidazol-1-yl)methyl)phenyl)methanolu	61
Schéma 11. Syntéza 1-(4-(brommethyl)benzyl)-1 <i>H</i> -imidazolu	64
Schéma 12. Syntéza 4-((1 <i>H</i> -imidazol-1-yl)methyl)benzyl-methansulfonátu.....	66
Schéma 13. Syntéza 4-((1 <i>H</i> -imidazol-1-yl)methyl)benzyl)-acetátu.....	68
Schéma 14. 4-((1 <i>H</i> -imidazol-1-yl)methyl)benzyl-4-methylbenzensulfonátu	70
Schéma 15. Syntéza 4-((1 <i>H</i> -imidazol-1-yl)methyl)benzyl)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazolu	71

