

# **Syntéza a studium supramolekulárních vlastností homoditopických ligandů na bázi adamantylovaných bipyridiniových solí**

Aneta Hromádková

---

Bakalářská práce  
2018



Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně  
Fakulta technologická

---

Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně  
Fakulta technologická  
Ústav technologie potravin  
akademický rok: 2017/2018

## ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Aneta Hromádková**  
Osobní číslo: **T15809**  
Studijní program: **B2901 Chemie a technologie potravin**  
Studijní obor: **Chemie a technologie potravin**  
Forma studia: **prezenční**

Téma práce: **Syntéza a studium supramolekulárních vlastností homoditopických ligandů na bázi adamantylovaných bipyridiniových solí**

Zásady pro vypracování:

1. Výběr odborných článků pro studium vybraných reakcí.
2. Studium vybraných reakcí proveditelných v laboratorních podmínkách UTB.
3. podrobné studium vybrané literatury.
4. Popis mechanismů reakce.
5. Provedení zkušebních experimentů.
6. Vyhodnocení experimentálních dat, výběr vhodné metody.
7. Příprava cílových ligandů.
8. Supramolekulární studie.
9. Zpracování naměřených dat.

Rozsah bakalářské práce:

Rozsah příloh:

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

Seznam odborné literatury:

[1] MCMURRY, John. Organická chemie. Přeložil Jan BUDKA, přeložil Radek CIBULKA, přeložil Dalimil DVORÁK, přeložil Jaroslav KVÍČALA, přeložil Pavel LHOTÁK, přeložil Jiří SVOBODA. Brno: Vysoké učení technické v Brně, nakladatelství VUTIUM, 2015. Překlady vysokoškolských učebnic. ISBN 978-80-214-4769-1.

[2] Vybrané odborné články z Web of Science.

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

Ústav chemie

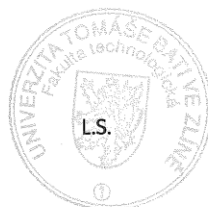
Datum zadání bakalářské práce: **2. února 2018**

Termín odevzdání bakalářské práce: **3. května 2018**

Ve Zlíně dne 2. února 2018



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



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

Příjmení a jméno: PROHADKOVÁ ANETA

Obor: UITP

## 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 <sup>1)</sup>;
- 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 <sup>2)</sup>;
- beru na vědomí, že podle § 60 <sup>3)</sup> 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 <sup>3)</sup> 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 9.5.2014

Prohadková

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

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

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

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

<sup>2)</sup> 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).

<sup>3)</sup> 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

Příprava homoditopických ligandů na bázi adamantylovaných bipyridiniových solí je velmi zajímavá z potravinářského i lékařského hlediska. Tyto kladně nabitě soli tvoří prostřednictvím adamantanového skeletu inkluzní komplexy s  $\beta$ -cyklodextrinem ( $\beta$ -CD) a cucurbit[*n*]urily (CB*n*), čehož lze využít pro výzkum nosičů léčiv nebo například pro tvorbu komplexů, které by mohly zvyšovat kvalitu potravin, vylučovat nežádoucí či toxické látky v potravinách a zabránit tak jejich degradaci. Byly provedeny pokusy, připravit pomocí Zinckeho reakce 1-(2,4-dinitro)-pyridinium chlorid a 1,1'-bis(2,4-dinitrofenyl)-4,4'-bipyridinium dichlorid, které slouží jako prekurzory pro syntézu požadovaných ligandů. Zatímco první jmenovanou látku se podařilo připravit bez větších problémů, pokus o syntézu druhého intermediátu zatím úspěšný nebyl. Následně byla syntetizována látka 1-(4-(1-adamantyl)fenyl)-pyridinium chlorid, která byla použita jako modelový ligand pro studium supramolekulárních. Pomocí  $^1\text{H}$  NMR a ITC se podařilo prokázat vznik inkluzních komplexů modelového ligandu s  $\beta$ -CD a CB7 a stanovit termodynamické parametry vzniku těchto komplexů.

Klíčová slova: adamantan, cucurbit[*n*]uril, cyclodextrin, hostitel-host komplex

## ABSTRACT

The preparation of homoditopic ligands based on adamantylated bipyridinium salts is of great interest both from the food industry and medicinal point of view. These positively charged salts form inclusion complexes with  $\beta$ -cyclodextrin ( $\beta$ -CD) and cucurbit[*n*]urils (CB*n*) through adamantane skeleton. These complexes can be used to develop drug carriers or, for instance, to create supramolecular systems that could increase food quality, remove unwholesome or toxic substances from food, and prevent their degradation. Two intermediates, i.e., 1-(2,4-dinitro)-pyridinium chloride and 1,1'-bis(2,4-dinitrophenyl)-4,4'-bipyridinium dichlorid, which can be used for synthesis of required guests, were attempted to prepare via Zincke reaction. Subsequently, model guest 1-(4-(1-adamantyl)phenyl)-pyridinium chloride was synthesized and tested for its supramolecular properties. Using  $^1\text{H}$  NMR and ITC, it was found that abovementioned model guest can form inclusion complexes with both  $\beta$ -CD and CB7.

Keywords: adamantane, cucurbit[*n*]uril, cyclodextrin, host-guest complex

Chtěla bych poděkovat Mgr. Robertu Víchovi Ph.D. za odborné vedení při práci, cenné rady a připomínky, pomoc při zpracování výsledků a v neposlední řadě také za pomoc při vypracování této práce.

Také děkuji Ústavu chemie PřF MU v Brně za možnost měření NMR spekter.

Děkuji Ing. Michalu Rouchalovi Ph.D. za měření hmotnostních spekter a Ing. Zdeňce Pruckové Ph.D. za pomoc s kalorimetrickými experimenty.

Děkuji pracovníkům ústavu chemie FT UTB, za pomoc při provádění experimentů, Ing. Kristýně Jelínkové a Ing. Hedě Surmové za pomoc a vedení v laboratoři.

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

# OBSAH

<b>ÚVOD</b> .....	<b>9</b>
<b>I TEORETICKÁ ČÁST</b> .....	<b>10</b>
<b>1 ADAMANTAN</b> .....	<b>11</b>
1.1 HISTORIE.....	11
1.2 STRUKTURA A VLASTNOSTI.....	13
<b>2 CYKLODEXTRINY A CUCURBIT[N]URILY</b> .....	<b>14</b>
2.1 HISTORIE.....	16
2.1.1 Historie cyklodextrinů.....	16
2.1.2 Historie cucurbit[n]urilů.....	16
2.2 SYNTÉZA A IZOLACE.....	16
2.2.1 Syntéza cyklodextrinů.....	16
2.2.2 Syntéza cucurbiturilů.....	17
2.3 VYUŽITÍ .....	17
2.3.1 Cyklodextriny.....	17
2.3.2 Cucurbiturily .....	17
<b>3 KOMPLEXY HOSTITEL-HOST</b> .....	<b>19</b>
3.1 CYCLODEXTRINY .....	19
3.2 CUCURBITURILY.....	20
<b>II PRAKTICKÁ ČÁST</b> .....	<b>21</b>
<b>4 POUŽITÉ PŘÍSRTOJE A POMŮCKY</b> .....	<b>22</b>
<b>5 PŘÍPRAVA 1-(2,4-DINITRO)-PYRIDINIUM CHLORIDU (1)</b> .....	<b>23</b>
<b>6 PŘÍPRAVA 1,1'-BIS(2,4-DINITROFENYL)-4,4'-BIPYRIDINIUM DICHLORIDU (2)</b> .....	<b>24</b>
<b>7 PŘÍPRAVA 1-(4-(1-ADAMANTYL)-FENYL)-PYRIDINIUM CHLORIDU(3)</b> .....	<b>25</b>
<b>DISKUZE</b> .....	<b>26</b>
PŘÍPRAVA 1,1'-BIS(2,4-DINITROFENYL)-4,4'-BIPYRIDINIUM DICHLORIDU .....	27
PŘÍPRAVA 1-(2,4-DINITRO)-PYRIDINIUM CHLORIDU .....	28
PŘÍPRAVA MODELOVÉHO LIGANDU (1-(4-(ADAMANTAN-1-YL)FENYL)PYRIDINIA .....	29
<b>ZÁVĚR</b> .....	<b>34</b>
<b>SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK</b> .....	<b>35</b>
<b>SEZNAM OBRÁZKŮ</b> .....	<b>36</b>
<b>SEZNAM SCHÉMAT</b> .....	<b>37</b>
<b>SEZNAM TABULEK</b> .....	<b>38</b>
<b>SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY</b> .....	<b>39</b>



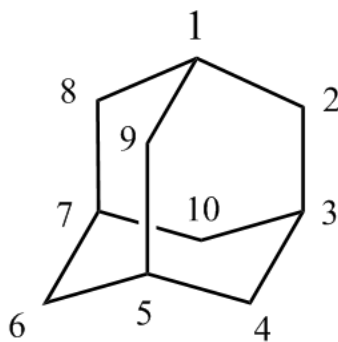
## ÚVOD

Náplní této práce bylo syntetizovat vybrané supramolekulární ligandy na bázi pyridiniových solí pomocí Zinckeho reakce. V teoretické části je stručně popsána struktura adamantanu a molekul, se kterými mohou tvořit připravované ligandy inkluzní komplexy. Dále jsou zde popsány možnosti tvorby inkluzních komplexů zvolených makrocyklů na bázi cyklodextrinů a cucurbit[*n*]urilů, také nazývané komplexy host-hostitel, a interakce, které tyto komplexy stabilizují. V praktické a diskusní části jsou popsány jednotlivé kroky syntézy, jež byly doposud provedeny, a které vedly ke vzniku požadovaného modelového ligandu.

## **I. TEORETICKÁ ČÁST**

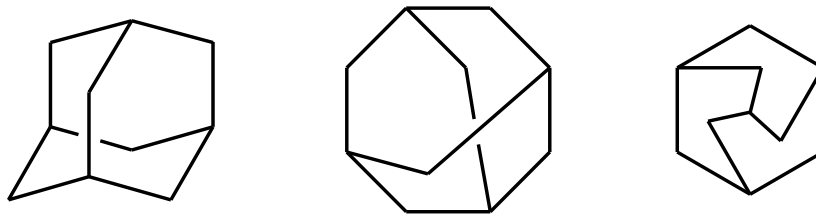
## 1 ADAMANTAN

Adamantan je tricyklický uhlovodík s deseti uhlíkovými atomy a sumárním vzorcem  $C_{10}H_{16}$ . Struktura jeho skeletu odpovídá nejmenší jednotce diamantanové mřížky.<sup>[1]</sup> Systematický název adamantanu zní tricyklo[3,3,1,1<sup>3,7</sup>]dekan. (Obrázek 1)<sup>[5]</sup>Tento skelet má velmi vysokou tetraertickou symetrii.<sup>[1]</sup>



**Obrázek 1** Struktura adamantanu s číslovanými atomy uhlíku

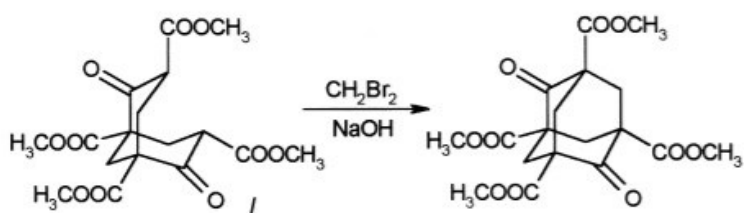
Chemická struktura adamantanu může být zobrazována různě, podle úhlu pohledu. (viz. obr. 2)



**Obrázek 2** Někteřa vyobrazení struktury adamantanu

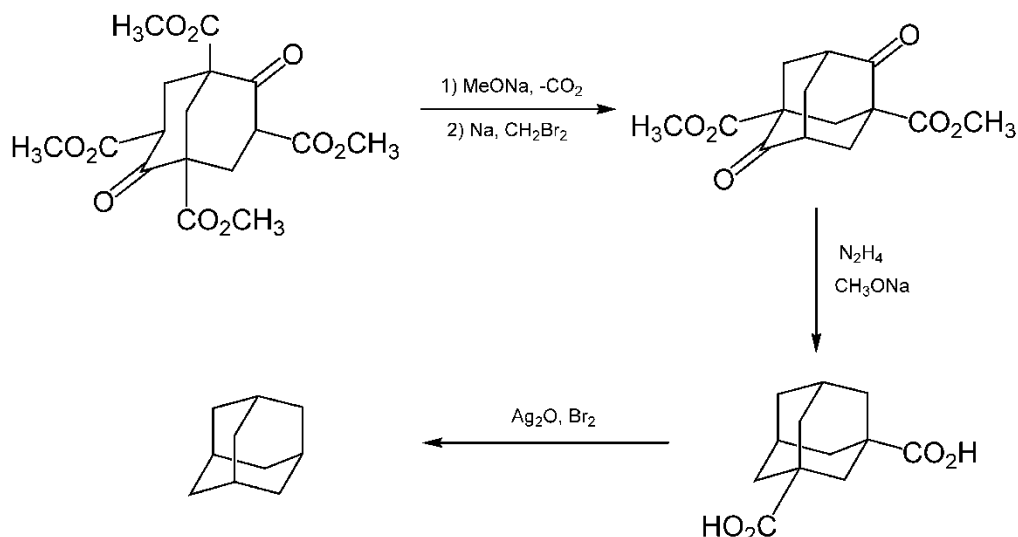
### 1.1 Historie

Objev adamantanu se přisuzuje českým chemikům S. Landovi a V. Macháčkovi, kteří jej roku 1932 izolovali z hodonínské ropy.<sup>[2]</sup> V roce 1937 provedl D. Böttger úspěšně první syntézu adamantanového skeletu.<sup>[3]</sup>(Schéma 1)



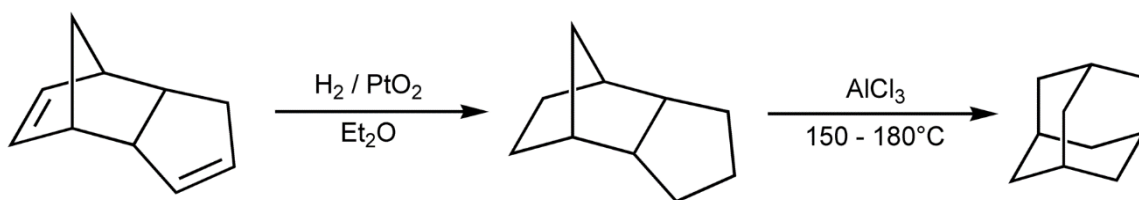
**Schéma 1** Böttgerovasyn téza adamantanového skeletu

Samotný adamantan se podařilo syntetizovat až V. Prelogovi roku 1941. Tato syntéza však byla relativně náročná a celkový výtěžek adamantanu velmi malý (0,16%). (Schéma 2)<sup>[4]</sup> Proto byla syntéza adamantanu dále zdokonalována, ale klasické postupy založené na postupné výstavbě klece neposkytovaly nikdy výtěžky adamantanu vyšší než 10 %.



**Schéma 2** Zjednodušené schéma Prelogovy syntézy adamantanu

Od roku 1957 až dodnes je pro komerční výrobu adamantanu používaná metoda Paul von Ragué Schleyera založená na hydrogenaci dicyklopentadienu a následné transformaci dicyklopentanu na adamantan. Pro hydrogenaci dicyklopentadienu je použit jako katalyzátor oxid platnatý v ethanolickém prostředí. Při transformaci dicyklopentanu na adamantan je jako katalyzátor použita Lewisovská kyselina, v tomto případě chlorid hlinitý, a zvýšená teplota. Tímto způsobem lze získat výtěžek adamantanu až 40%<sup>[5]</sup> (viz Schéma 3)



**Schéma 3** Schleyerova metoda přípravy adamantanu

Další zdokonalení reakce přinesl G. A. Olah, který použil superkyselé katalyzátory jako například CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H–SbF<sub>5</sub> a ultrazvukové vlny, čímž dosáhl výtěžku adamantanu až 98 %.

## 1.2 Struktura a vlastnosti

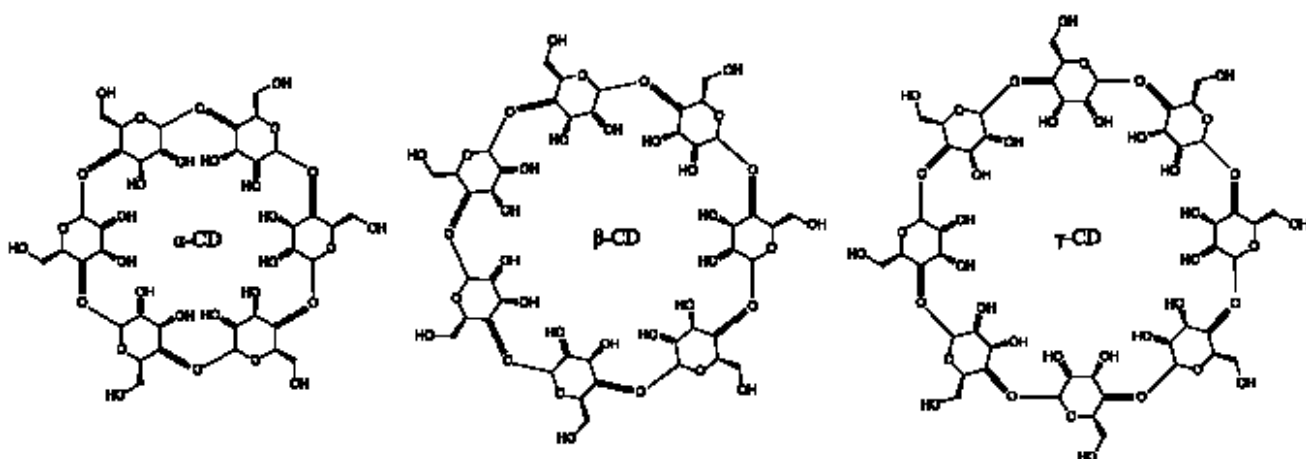
Molekulární struktura adamantanu se skládá ze tří kondenzovaných šestičlenných cyklů v židličkové konformaci. (Obrázek 1)<sup>[6]</sup> Molekula je tedy bez jakéhokoli úhlového pnutí a torzní deformace. Proto je celková deformační energie velmi malá, z čehož vyplývá vysoká stabilita adamantanu. Molekula adamantanu je vysoce symetrická, v <sup>1</sup>H i ve <sup>13</sup>C NMR spektrech má adamantan pouze dva signály.

Molekula obsahuje čtyři terciární a šest sekundárních atomů uhlíku. Terciární atomy uhlíků jsou umístěny ve vrcholech tetraedru. Spojením sekundárních atomů uhlíků získáme oktaedr.<sup>[7]</sup>

Adamantan je bezbarvá krystalická látka. Krystalizuje v kubické soustavě, což je pro uhlovodíky velmi neobvyklé. Teplota tání adamantanu je oproti uhlovodíkům se stejným počtem atomů uhlíku, či podobnou molární hmotností podstatně vyšší. Pohybuje se kolem 269 °C.<sup>[6]</sup> Molární hmotnost této látky je 136,234 g/mol.<sup>[8]</sup>

## 2 CYKLODEXTRINY A CUCURBIT[*n*]URILY

Cyklodextriny (CD) jsou přirozeně se vyskytující, chirální, cyklické molekuly oligosacharidů, které se skládají z D-glykopyranozových jednotek. Tyto jednotky jsou v molekule spojeny glykosidickými vazbami  $\beta$ -(1 $\rightarrow$ 4). Cyklodextriny mohou obsahovat 6 až více než 100 glukopyranosových jednotek. Podle jejich počtu jsou označovány jako  $\alpha$ -CD (6 jednotek),  $\beta$ -CD (7 jednotek),  $\gamma$ -CD (8 jednotek), atp. Tyto tři základní cyklodextriny můžeme vidět na Obrázku 3. Cyklodextriny jsou získávány především enzymatickým štěpením škrobu.<sup>[9]</sup>

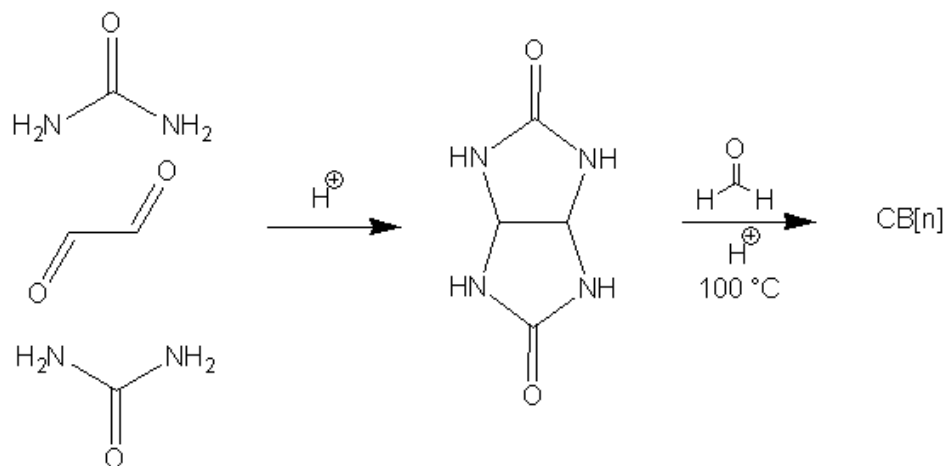


Obrázek 3 Struktura  $\alpha$ -,  $\beta$ - a  $\gamma$ -cyklodextrinu

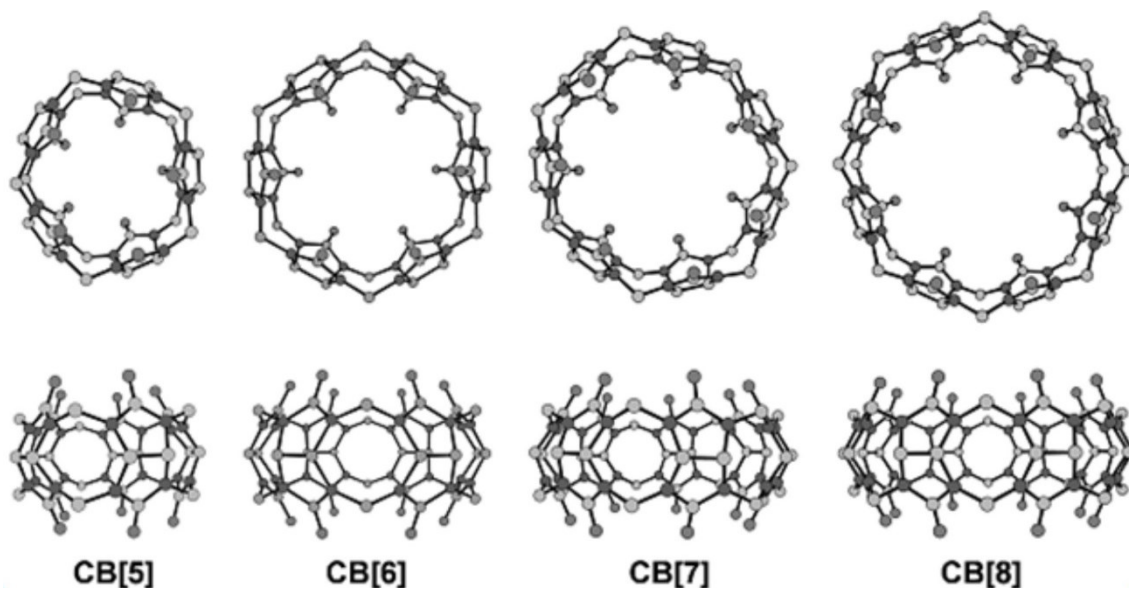
Tabulka 1 Některé fyzikální vlastnosti vybraných CD

	$\alpha$ -CD	$\beta$ -CD	$\gamma$ -CD
Počet glukopyranosových jednotek	6	7	8
Molární hmotnost [g/mol]	972	1135	1297
Rozpustnost ve vodě (25 °C) [g/100cm <sup>3</sup> H <sub>2</sub> O]	14,5	1,85	23,2
Vnitřní průměr kavity [Å]	4,7–5,3	6,0–6,5	7,5–8,3
Výška molekuly [Å]	7,9	7,9	7,9
Objem kavity [Å <sup>3</sup> ]	174	262	427

Cucurbiturily (CB) jsou syntetické, makrocyclické, molekuly. Škodlivé účinky CB na lidský organizmus nebyly dosud, přes důkladné studie, prokázány, považujeme je tedy za bezpečné a vhodné i pro farmaceutické a medicínální aplikace. Molekuly cucurbit[*n*]urilů jsou, v porovnání s CD, vysoce symetrické. Základ molekuly CB tvoří glykolurilové jednotky spojené do makrocyclické struktury páry methylenových můstků. Cucurbiturily vznikají kondenzací formaldehydu a glykolurilu v kyselém prostředí. (Schéma 4)<sup>[10]</sup>

Schéma 4 Syntéza CB $n$ 

Název cucurbit[ $n$ ]urilů je odvozen také od počtu glykolurilových jednotek, např. cucurbit[7]uril (CB7) se skládá ze sedmi jednotek atp. (viz Obrázek 4)<sup>[10]</sup>



Obrázek 4 Struktura některých cucurbiturilů

Tabulka 2 Rozměry vybraných CB

	CB[5]	CB[6]	CB[7]	CB[8]	CB[10]
<b>Vnější rozměr [Å]</b>	13,1	14,4	16,0	17,5	18,7–21,0
<b>Průměr kavity [Å]</b> (širší konec) (užší konec)	4,4	5,8	7,3	8,8	10,7–12,6
	2,4	3,9	5,4	6,9	9,0–11,0
<b>Výška [Å]</b>	9,1	9,1	9,1	9,1	9,1
<b>Objem kavity [Å<sup>3</sup>]</b>	82	164	279	479	870

## 2.1 Historie

### 2.1.1 Historie cyklodextrinů

Prvé byly CD popsány jako produkty enzymatického štěpení škrobu v roce 1891 francouzským chemikem A. Villiersem, který je pojmenoval jako „celulosin“. Následně australský biochemik F. Schardinger izoloval a popsal dvě krystalické látky jako  $\alpha$ -dextrin a  $\beta$ -dextrin. Objevený  $\beta$ -dextrin ztotožnil s Villiersovým celulosinem. Roku 1935 byl popsán  $\gamma$ -dextrin německým chemikem K. Freudenbergem. Dnes jsou tyto cyklické polysacharidy nazývány cyklodextriny. <sup>[11]</sup>

### 2.1.2 Historie cucurbit[n]urilů

Cucurbiturily byly poprvé popsány v roce 1905 R. Behrendem a kolektivem jako produkty kondenzačních reakcí glykolurilu a formaldehydu. <sup>[12]</sup> Na Behrendeovy pokusy navázal v roce 1981 Mock a spol., kteří izolovali makrocyklus obsahující šest glykolurilových jednotek. Jejich chemickou strukturu určili pomocí RTG difrakční analýzy. Název cucurbituril je odvozen od latinského *cucurbitaceae* neboli tykvovité, jelikož tvar jejich molekul připomíná dýni. <sup>[13]</sup>

## 2.2 Syntéza a izolace

### 2.2.1 Syntéza cyklodextrinů

Syntéza CD probíhá ze škrobu pomocí enzymů. Nejčastěji používanými enzymy jsou *cyklodextringlykosyltransferáza* (CGT) a  $\alpha$ -amyláza. Nejdříve se škrob rozpustí pomocí záhřevu nebo  $\alpha$ -amylázy, která štěpí škrob na menší jednotky čímž zvýší jeho rozpustnost, a následně se přidá CGT. Takto vzniká směs obsahující především  $\alpha$ -CD,  $\beta$ -CD a  $\gamma$ -CD v charakteristickém poměru, ale byly z ní izolovány i CD s vyšším počtem glukózových jednotek. Ze směsi lze získat jednotlivé CD na základě jejich rozpustnosti. Díky nízké rozpustnosti  $\beta$ -CD, jej lze snadno krystalizovat z roztoku směsi. Na rozdíl od  $\beta$ -CD mají  $\alpha$ -CD a  $\gamma$ -CD relativně vysokou rozpustnost, špatně tedy krystalizují a zůstávají v roztoku. Cyklodextriny s vysokou rozpustností lze ze směsi získat pomocí chromatografických metod. <sup>[14]</sup> Původní



enzymatickou metodou lze získat přibližně 3 g  $\beta$ -CD z 1000 g škrobu, ale dnes se již používají modifikované CGT a výtěžnost je podstatně vyšší.<sup>[19]</sup>

### 2.2.2 Syntéza cucurbiturilů

Obecně se CB syntetizují ze směsi glykolurilu a vodného roztoku formaldehydu (případně paraformaldehydu) za přítomnosti kyseliny chlorovodíkové nebo sírové (ty se používají buď koncentrované nebo v 5 M roztoku). Tato směs se zahřívá na teplotu 80–100 °C po dobu několika hodin (10–100). Následně se směs odpaří a jednotlivé homology se získávají srážením v roztoku voda/ethanol.<sup>[13]</sup> Rozpustnost CB homologů v běžných rozpouštědlech je obecně nízká ( $< 10^{-5}$  M). Mírnou rozpustnost ve vodě ( $2\text{--}3 \times 10^{-2}$  M) vykazují CB[5] a CB[7], což je srovnatelné s hodnotou rozpustnosti  $\beta$ -CD ( $1,6 \times 10^{-2}$  M). Cucurbit[*n*]urily jsou rozpustné ve vodných roztocích kyselin nebo v přítomnosti iontů alkalických kovů.<sup>[16]</sup>

## 2.3 Využití

Cyklodextriny a cucurbiturily mají širokou škálu využití, nejen v chemii ale i ve farmacii, potravinářství či kosmetice. Využívají se především pro svou schopnost tvořit inkluzní komplexy, tedy vázat uvnitř své kavity téměř jakoukoli molekulu, která vyhovuje svými rozměry.

### 2.3.1 Cyklodextriny

Cyklodextriny jsou využívány především pro svou schopnost stabilizovat hostující molekuly, které jsou za normálních podmínek citlivé na přítomnost světla a/nebo kyslíku. Cyklodextriny mohou také změnit chemickou reaktivitu hostujících molekul, a proto se využívají například k fixaci těkavých látek, které mohou způsobit nepříjemný zápach či chuť, ke zlepšení rozpustnosti látek, k úpravě barvy kapalných i pevných látek (např. zabraňuje hnědnutí jablečných moštů). Důležitou funkcí CD je také ochrana látek před rozkladem způsobeným mikroorganismy.<sup>[9]</sup>

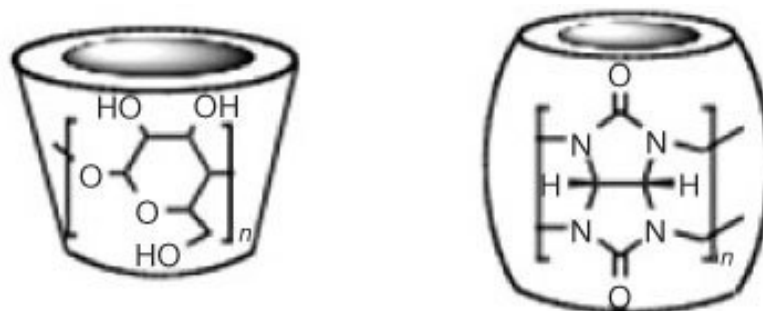
### 2.3.2 Cucurbiturily

Cucurbiturily mohou být využity pro přenos iontů přes membránu buněk živých organismů. Toho se nyní využívá ve výzkumu léčby rakoviny, přesněji pro přenos oxiplatiny do rakovinných buněk.<sup>[15]</sup> Schopnost CB přenášet ionty slouží také při výrobě membrán iontově selektivních elektrod. Membrány mohou mít velmi vysokou selektivitu, například membrána

z CB[5] je vysoce selektivní pro ionty olova, které takovou membránou neprojdou, a využívají se k detekci olova v životním prostředí.<sup>[21]</sup> Cucurbit[*n*]urily jsou také hojně využívány v chromatografických kolonách, kde jsou ukotveny na silikagelu.<sup>[15]</sup>

### 3 KOMPLEXY HOSTITEL-HOST

Supramolekulární vlastnosti CD a CB se mírně liší. Důvodem je stavba a tvar kavity. Obě skupiny makrocyclů vykazují hydrofobní chování uvnitř kavity a rozdíly jejich vlastností jsou způsobeny rozdílnými funkčními skupinami na portálech (viz níže).<sup>[15], [19]</sup>



**Obrázek 5** Schematické znázornění cyklodextrinu (vlevo) a cucurbit[*n*]urilu (vpravo)

#### 3.1 Cyklodextriny

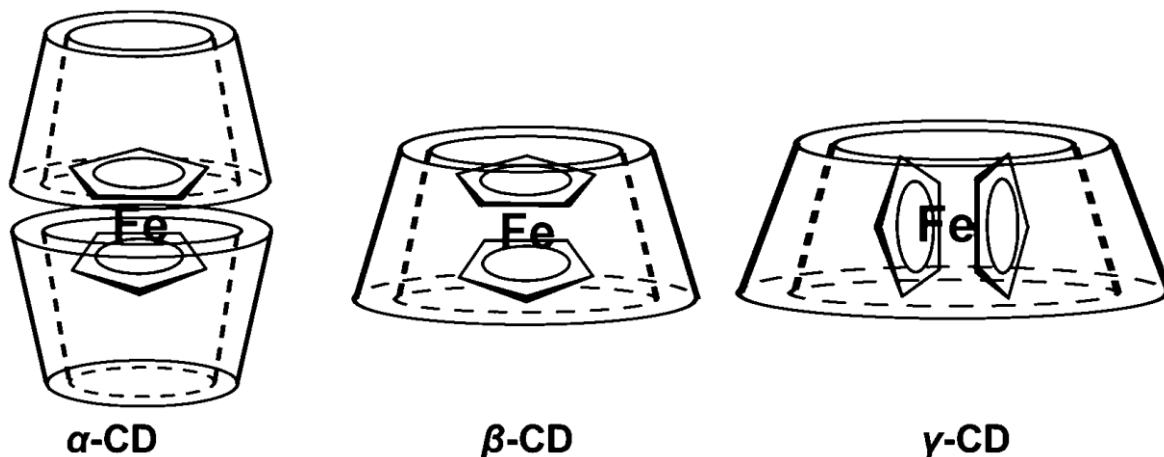
Komplexy hostitel-host neboli inkluzní komplexy vznikají nahrazením vody uvnitř kavity CD. Voda se do kavity CD dostává při krystalizaci CD ve vodném prostředí.<sup>[9]</sup>

Kavita CD je složena z glukózových zbytků a ve vodných roztocích má lipofilní charakter. Do kavity CD může být tedy reverzibilně vázána nepolární molekula nebo nepolární část molekuly. Na portálech kavity jsou umístěny hydroxylové skupiny ( primární –OH skupiny na užším okraji a sekundární na širším okraji)<sup>[19]</sup>

Schopnost CD tvořit hostitel-host komplexy závisí především na sterickém efektu a na termodynamické interakci jednotlivých složek. U sterického efektu je důležitá velikost CD, vhodná velikost hostující molekuly a její funkční skupiny. Protože pro vytvoření inkluzního komplexu je za potřebí pomyslná hnací síla, která vtáhne hostující molekulu dovnitř kavity, je důležitá také termodynamická interakce mezi CD, hostující molekulou a rozpouštědlem.<sup>[9]</sup>

Hostující molekula je v makrocyclu stabilizována vodíkovými, disperzními nebo Van der Waalsovými vazbami.<sup>[19]</sup>

Cyklodextriny tvoří velmi pevné komplexy s ferrocenem, s deriváty adamantanu a například se steroidy.<sup>[9]</sup>

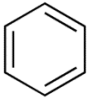
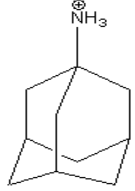
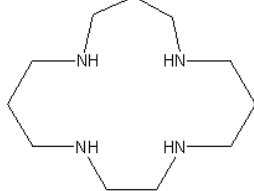
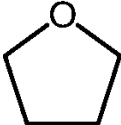
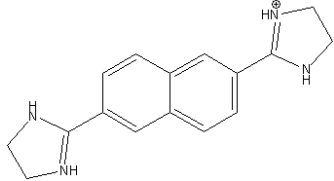
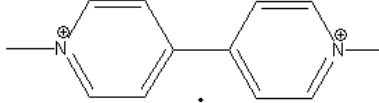
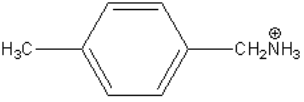
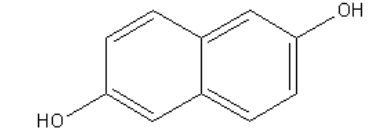


Obrázek 6 Komplexy cyklodextrinů s ferrocenem

### 3.2 Cucurbiturily

Cucurbiturily jsou schopny tvořit s hostující molekulou velmi pevné komplexy. Hostující molekuly jsou uvnitř kavity stabilizovány nekovalentními vazbami jako například interakcemi ion-dipól, vodíkovými můstky a hydrofobním efektem. Kavita vykazuje hydrofobní chování a díky karbonylovým skupinám na portálech CB je umožněna interakce ion-dipól.<sup>[15]</sup>

Tabulka 3 Příklady molekul tvořících hostitel-host komplexy CB<sub>n</sub>

CB[5]	CB[6]	CB[7]	CB[8]
N <sub>2</sub>			
O <sub>2</sub>			
Ar			
NH <sub>4</sub> Pb <sup>2+</sup>			
Li <sup>+</sup>			
Na <sup>+</sup> K <sup>+</sup>			

## **II. PRAKTICKÁ ČÁST**

## 4 POUŽITÉ PŘÍSRTOJE A POMŮCKY

Teploty tání byly naměřeny na Koflerově bloku a nejsou korigovány.

Spektra NMR byla měřena na přístroji BRUKER AVANCE III při frekvenci 500,11 MHz pro  $^1\text{H}$  a 125,5 MHz pro  $^{13}\text{C}$ . Interními standardy byla rozpouštědla  $^1\text{H}$ :  $\delta$  (reziduální  $\text{CHCl}_3$ ) = 7,27 ppm;  $\delta$  ( $[\text{D}_5]\text{DMSO}$ ) = 2,50 ppm;  $^{13}\text{C}$ :  $\delta$ ( $\text{CDCl}_3$ ) = 77,23 ppm;  $\delta$  ( $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ ) = 39,52 ppm. Pro interpretaci NMR spekter byly použity zkratky: s (singlet), d (dublet), t (triplet), m (multiplet).

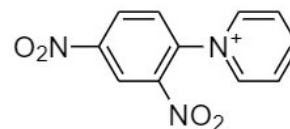
IČ spektra byla měřena na přístroji iS 10, Smart omni – Transmisní technikou pomocí KBr tablet. Pro popis intenzity absorpčních pásů IR spekter byly použity následující zkratky: w (slabá), m (střední), s (silná).

Kalorimetrie byla měřena na přístroji VP-ITC MicroCal, jako kompetitor byl použit 1-hexyl-3-methylimidazolium chlorid ( $K = 1.23 \times 10^7 \text{ M}^{-1}$ ).

Použitá rozpouštědla a činidla byly získány z komerčních zdrojů a byly používány bez další úpravy, není-li uvedeno jinak s výjimkou 4-(1-adamantyl)anilinu, který byl získán ze zásob výzkumné skupiny (Andrea Čablová, AC1645).

## 5 PŘÍPRAVA 1-(2,4-DINITRO)-PYRIDINIUM CHLORIDU (1)

Do varné baňky o objemu 25cm<sup>3</sup> bylo naváženo 597,5mg (7,55 mmol) pyridinu a 2,6885g (13,27mmol) 1-chlor-2,4-dinitrobenzenu. Dále bylo do baňky odpipetováno 7cm<sup>3</sup> acetonitrilu. Vzniklá směs byla zahřívána na olejové lázni a přivedena k varu pod zpětným chladičem. Pro zabránění srážení vodní páry v aparatuře byl použit chlorkalciový nástavec. Již v průběhu refluxování bylo možné pozorovat vznikající krystaly. Po šesti hodinách refluxu byla reakční směs zchlazena na pokojovou teplotu. Pevný podíl byl odsát na jehle a promyt postupně acetonitrem a diethyletherem. Produktem reakce byly lehce nažloutlé, jehličkovité krystalky.



Výtěžek reakce: 1,7554g, což odpovídá 83 %

Teplota tání: 209–217 °C

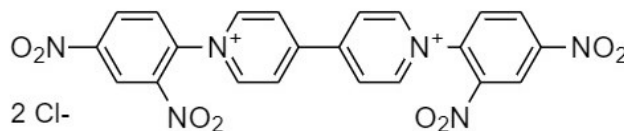
ESI-MS: 142,0; 154,0; 169,9; 188,0; 200,0; 214,9(M<sup>+</sup>); 246,0(M<sup>+</sup>) m/z.

IČ (KBR): 456(w); 521(w); 646(w); 682(s); 745(m); 766(m); 784(s); 837(s); 860(w); 915(w); 1079(m); 1122(m); 1145(m); 1162(w); 1222(w), 1269(w); 1317(m); 1348(s); 1481(s); 1542(s); 1606(s); 1613(s); 1632(m); 2851(w); 2940(m); 2984(s); 3016(m); 3048(w); 3063(w); 3087(m) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ =8,43(s, 2H); 8,45(t, 1H); 8,98(m, 2H); 9,12(d, 1H); 9,44(t, 2H) ppm

## 6 PŘÍPRAVA 1,1'-BIS(2,4-DINITROFENYL)-4,4'-BIPYRIDINUM DICHLORIDU (2)

Ve 2 cm<sup>3</sup> acetonitrilu bylo rozpuštěno 600 mg (3,84 mmol) bipyridinu, 2,7233 g (13,45 mmol) 1-chlor-2,4-dinitrobenzenu ve varné



baňce o objemu 25 cm<sup>3</sup>. Směs byla na olejové lázni přivedena k varu (80°C) a refluxována po dobu přibližně 26 h. Následně byla reakční směs zchlazena na pokojovou teplotu. Produktem reakce byl nažloutlý prášek bez znatelných krystalů. Požadovaný produkt byl odsát na jehle, a promyt ledovým acetonitrilem a diethyletherem.

**Výtěžek:** 1,4261 g což odpovídá 66%

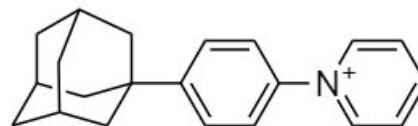
**ESI-MS:** 219(M+); 231; 247; 265; 277; 262(M+); 309; 323 m/z.

**IČ (KBr):** 520(m); 642(w); 687(w); 740(w); 791(w); 827(m); 839(m); 919(m); 1036(w); 1075(m); 1223(m); 1239(w); 1279(w); 1346(s); 1411(w); 1452(w); 1482(w); 1549(s); 1611(s); 1637(s); 2988(w); 3007(w); 3049(w); 3080(w); 3106(w) cm<sup>-1</sup>.



## 7 PŘÍPRAVA 1-(4-(1-ADAMANTYL)-FENYL)-PYRIDINIUM CHLORIDU(3)

Do varné baňky o objemu 25 cm<sup>3</sup> bylo odpipetováno 10 cm<sup>3</sup> azeotropního ethanolu. Dále bylo do baňky přidáno 200 mg (0,88 mmol) adamantylanilinu a 198,4mg (0,70 mmol) látky **1**. Reakční směs byla refluxována 26 h při teplotě olejové lázně 80°C. V intervalu 8,5 h byly odebírány kontrolní vzorky, které byly pomocí TLC (silikagel; CHCl<sub>3</sub>:MeOH,4:1, v:v), porovnávány s reaktanty pro posouzení průběhu reakce. Jakmile se na TLC neprojevovaly žádné změny, byla reakční směs zchlazena na laboratorní teplotu. Následně byla reakční směs zahuštěna na odparce. Po zahuštění byl produkt vysrážen pomocí ethyl-acetátu (cca 20 cm<sup>3</sup>) a zfiltrován na fritě. Poté byl produkt vysušen a zvážen.



**Výtěžek:** 0,1813g což odpovídá 89 %.

**Teplota tání:** 195–200 °C

**ESI-MS:** 134,8; 245,0(M<sub>2</sub><sup>+</sup>); 323,1(M<sup>+</sup>); 377,2; 507,1(M<sup>+</sup>); 521,1(M<sup>+</sup>); 585,1(M<sup>+</sup>); 663,1; 745,4 m/z.

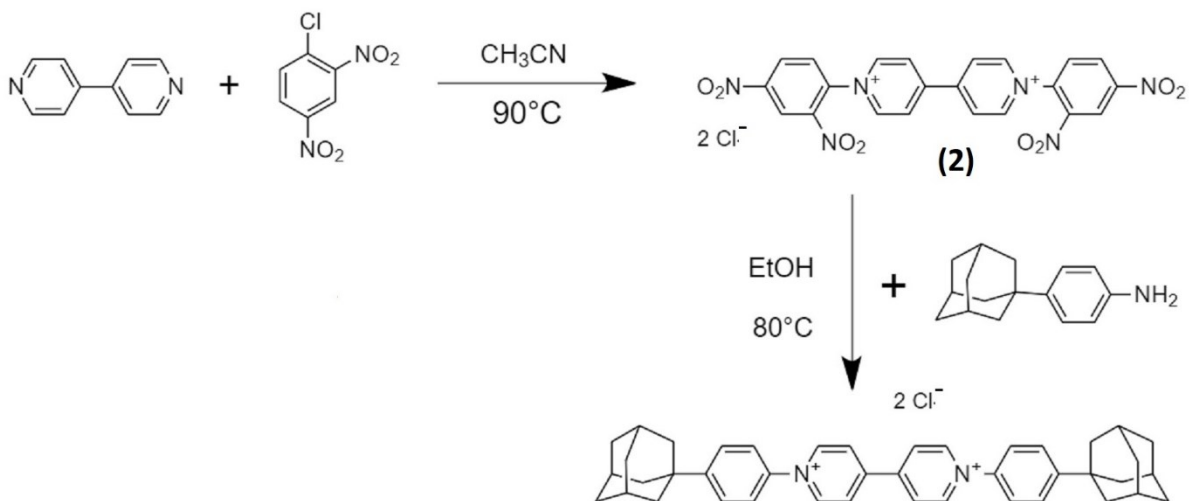
**IČ (KBr):** 540(w); 683(w); 780(w); 804(w); 836(w); 869(w), 887(w); 976(w); 1013(m); 1176(s); 1190(s); 1242(w); 1277(w); 1324(m); 1413(w); 1444(m); 1510(m); 1566(s); 1580(m); 1625(m); 2902(w); 3452(w) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR ([D<sub>6</sub>] DMSO):** δ = 1.70(s,); 1,77(s); 1,94(s); 1,99(s); 2,10(s); 6,50(d); 6,99(d); 7,78(m); 8,29(t); 8.44(t); 8,77(m); 8,97(m); 9,13(d); 9,34(d); 9,40(d) ppm.

## DISKUZE

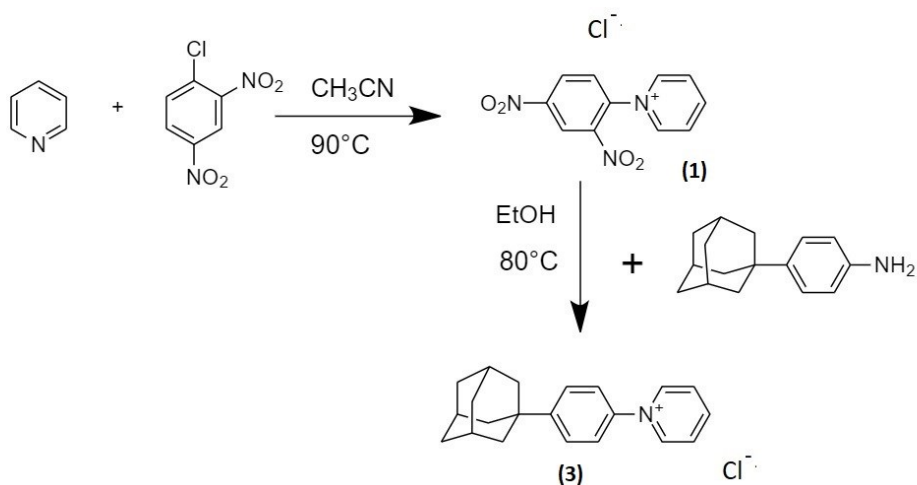
Cílem práce bylo syntetizovat dva potenciální ligandy pro supramolekulární systémy odvozené od pyridinia. První látkou je 1-(4-(1-adamantyl)-fenyl)pyridinium chlorid (**3**), který by mohl sloužit jako modelová molekula pro studium supramolekulárního chování adamantyl-fenylpyridiniového vazebného motivu. Cílovou látkou je virtuální dimer látky **3**, tedy odpovídající homoditopický ligand, který by mohl vázat více makrocyclických hostitelských molekul a to jak na terminálních adamantanových vazebných místech, tak na centrální bipyridiniové části.

Postup předpokládané syntézy požadovaného homoditopického ligandu probíhal podle schématu 5.



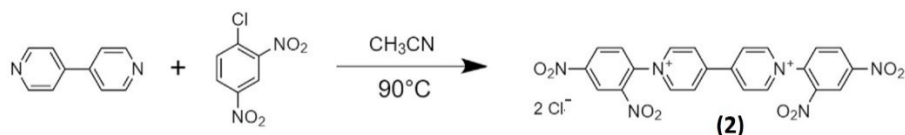
**Schéma 5** Reakční schéma přípravy ligandu

Syntéza modelového ligandu **3** je analogická, jen kromě 4,4'-bipyridinu je jako výchozí látka použit pyridin (Schéma 6). Princip syntézy byl převzat z literárně dostupného zdroje.<sup>[17]</sup>

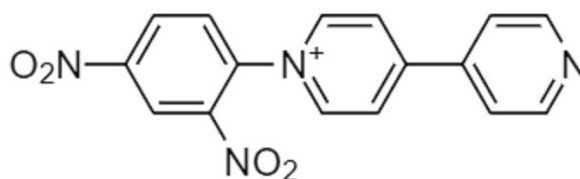
Schéma 6 Syntéza modelového ligandu **3**

### Příprava 1,1'-bis(2,4-dinitrofenyl)-4,4'-bipyridinium dichloridu

Příprava 1,1'-bis(2,4-dinitrofenyl)-4,4'-bipyridinium dichloridu, který je prekurzorem pro požadovaný ditopický ligand, byla provedena analogickým postupem, jako v předchozím případě, viz Schéma 7.

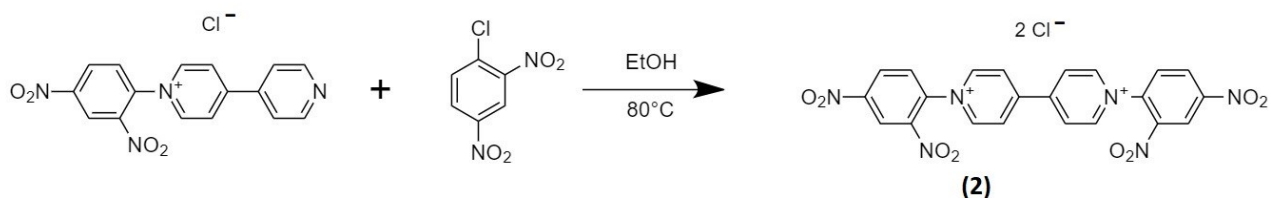
Schéma 7 Reakční schéma přípravy produktu **2**

Tato reakce probíhala za stejných podmínek, jako reakce předchozí. Pokus byl opakován dvakrát, výtěžek izolovaného produktu byl však poměrně nízký. Pomocí ESI-MS bylo zjištěno, že obsah požadované látky **2** v izolované směsi byl velmi malý. Při analýze vzorku na ESI-MS byl jako majoritní komponenta ve směsi detekován intermediát, tedy látka s pouze jedním kvarternizovaným atomem dusíku (Obrázek 7). Navázání 1-chlor-2,4-dinitrobenzenu proběhlo pouze na jednom konci bipyridinia, reakce tedy neproběhla až do svého konce.



**Obrázek 7** Intermediát izolovaný při pokusu o přípravu bipyridiniové soli

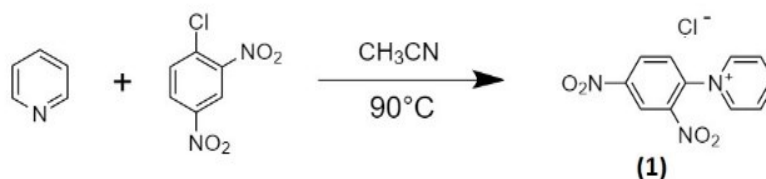
Vzniklý intermediát byl tedy podroben opět podmínkám kvarternizační reakce, kdy byl k této látce přidán 1-chlor-2,4-dinitrobenzen v acetonitrilu (Schéma 8). Vzniklý produkt ale dosud nebyl analyzován.



**Schéma 8** Pokus o přeměnu intermediátu na požadované bipyridinium

### Příprava 1-(2,4-dinitro)-pyridinium chloridu

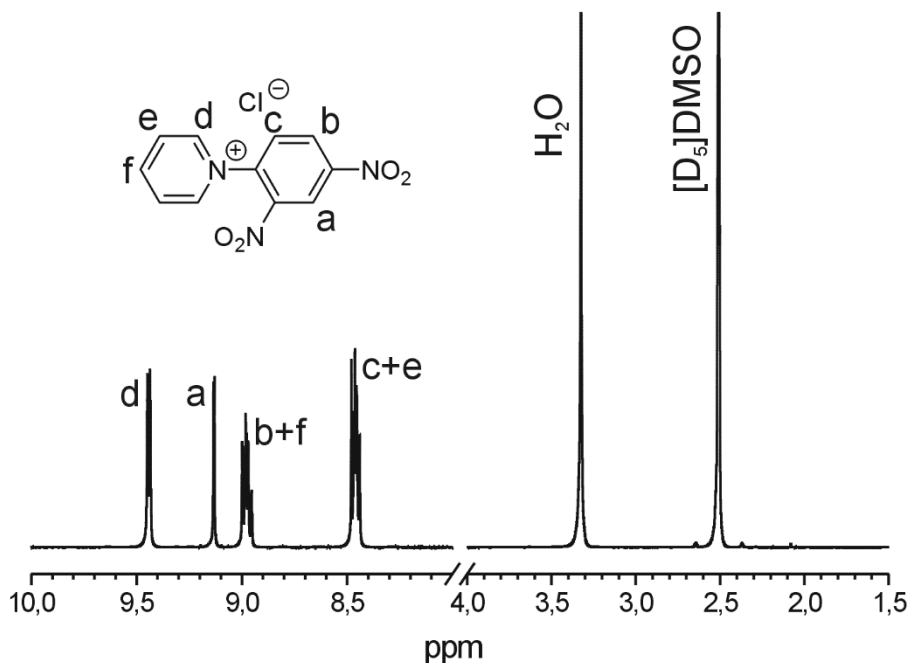
Syntéza intermediární pyridiniové soli probíhala poměrně snadno (viz schéma 9). Formálně se jedná o nukleofilní aromatickou substituci atomu chloru, která v tomto případě, kdy je nukleofilem terciární amin, vede ke vzniku kvarterní amoniové soli.



**Schéma 9** Reakční schéma přípravy

Tato reakce byla provedena dvakrát. U pokusů se lišila koncentrace reaktantů v rozpouštědle, ale molární poměr reaktantů zůstal zachován. V průběhu reakcí byly několikrát provedeny TLC chromatografie pro zjištění přibližného průběhu reakce. Jakmile nebyly pozorovány změny na TLC, byla reakce ukončena.

Vzniklý produkt byl analyzován pomocí IČ a NMR. Obsah čistého produktu **1** byl pravděpodobně vyšší u reakce s vyšší koncentrací reaktantů a byl použit do následujících reakcí.



Obrázek 8 NMR spektrum produktu **1**

### Příprava modelového ligandu (1-(4-(adamantan-1-yl)fenyl)pyridinia

Z produktu první reakce a adamantylovaného aminu byla provedena reakce dle Schématu 10. Jako rozpouštědlo byl použit azeotropní ethanol.

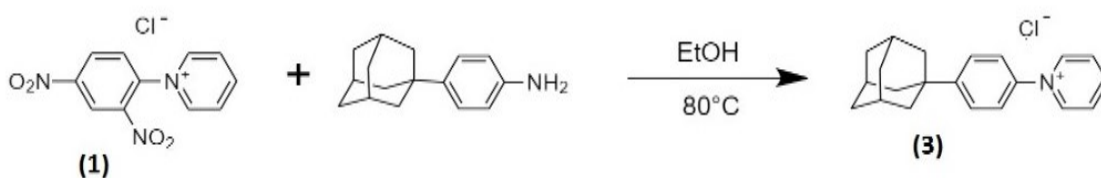
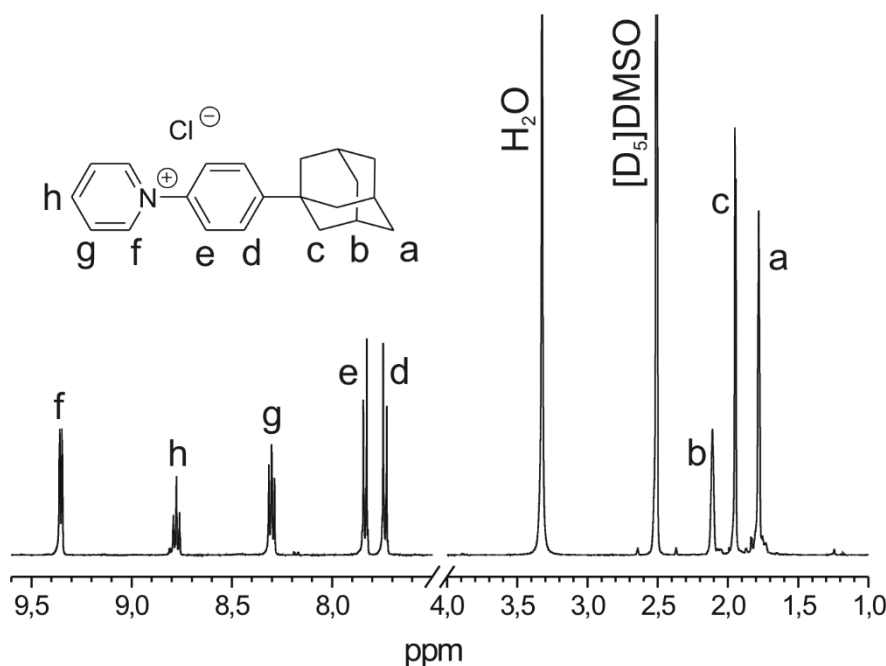


Schéma 10 Reakční schéma přípravy vzorové molekuly

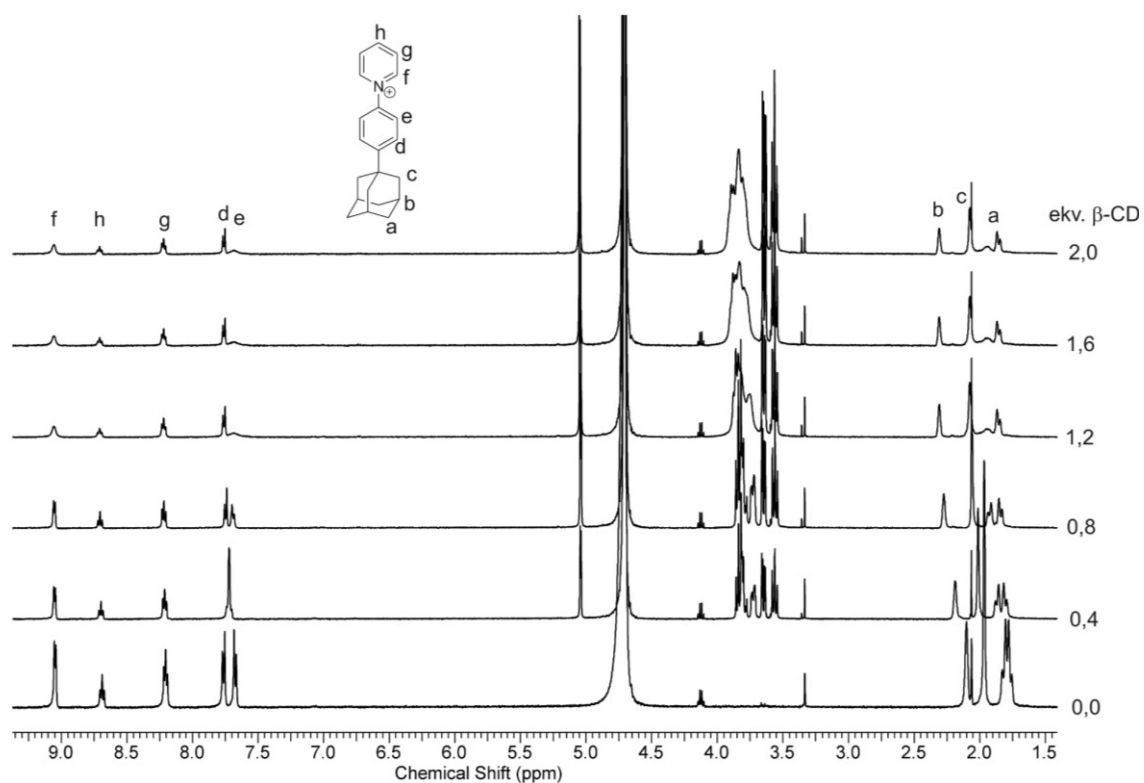
Tato syntéza byla provedena poměrně snadno, ale pro kompletní proběhnutí reakce byl potřeba relativně dlouhý reakční čas (26 h). Struktura požadovaného produktu byla potvrzena pomocí NMR (Obrázek 9)



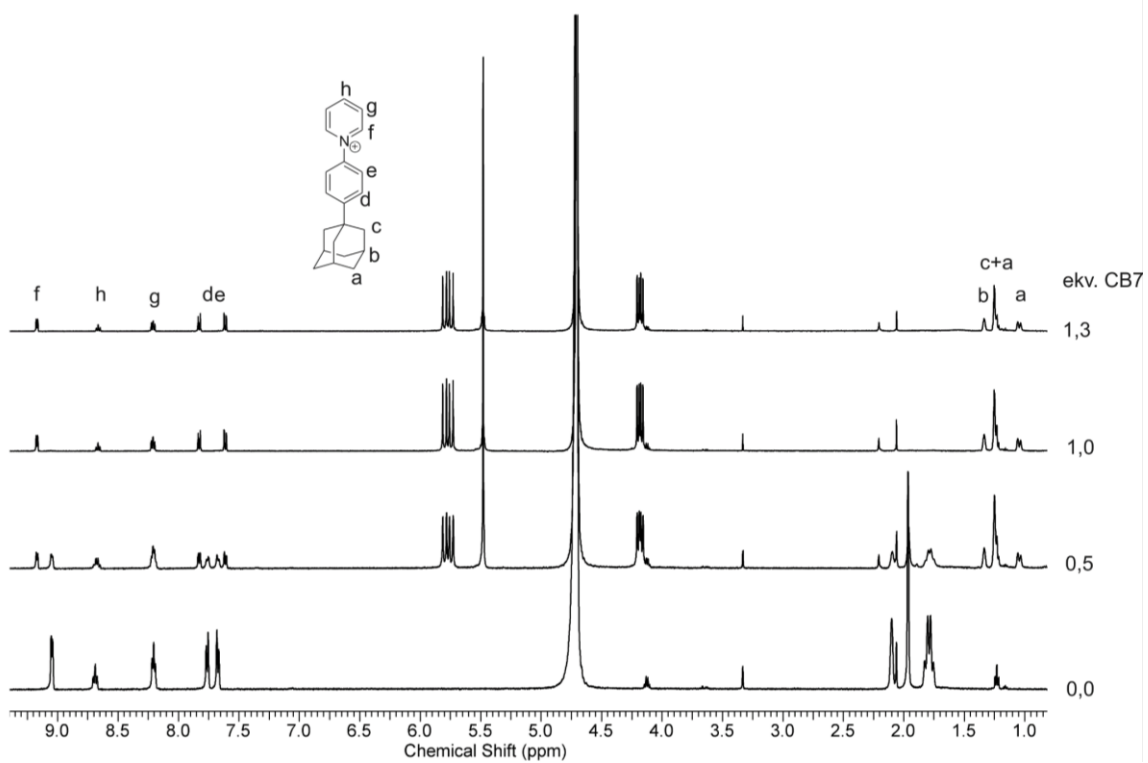
Obrázek 9 NMR spektrum modelového ligandu 3

### Studium supramolekulárních komplexací modelového ligandu 3

Látka **3** byla použita jako modelový ligand pro posouzení supramolekulárních vlastností, které by měly být velmi podobné s vlastnostmi terminálních vazebných míst v požadovaném cílovém ditopickém ligandu. Byly provedeny titrace s CB7 a  $\beta$ -CD, které byly sledovány a analyzovány pomocí NMR (Obrázek 10, Obrázek 11). V případě titrace ligandu **3**  $\beta$ -CD je možné pozorovat pouze jednu sadu signálů, přičemž s přidavkem  $\beta$ -CD se signály, zejména vodíků adamantanové klece posouvají výrazně k nižšímu poli. Z toho lze usoudit na vznik inkluzního komplexu s adamantanovou klecí inkludovanou uvnitř kavity  $\beta$ -CD. Jedna sada signálů během titrace svědčí o rychlé chemické výměně. Naproti tomu v případě CB7 byly pozorovány dvě sady signálů, což ukazuje na pomalou chemickou výměnu. I v tomto případě je ligand **3** zanořen v kavitě CB7 adamantanovou částí, což lze vyvodit ze silného zastínění atomů vodíku na adamantanové kleci.



Obrázek 10 Titrace modelového ligandu 3 s β-CD v D<sub>2</sub>O při 30°C



Obrázek 11 Titrace modelového ligandu 3 s CB7 v D<sub>2</sub>O při 30°C

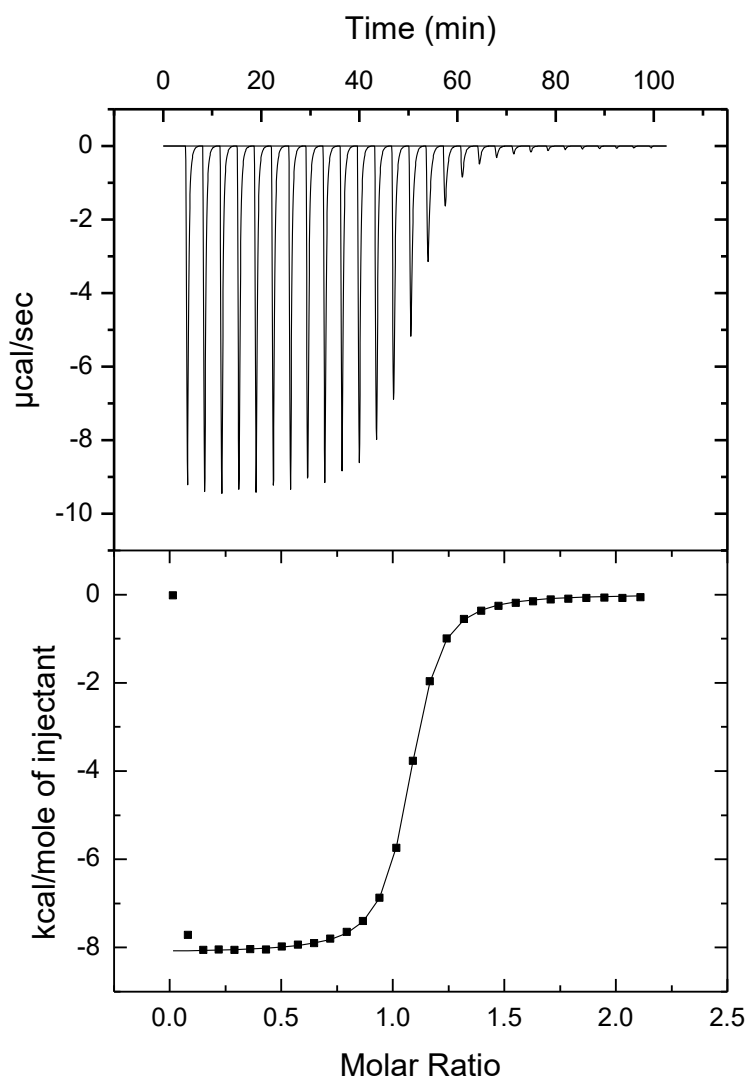
Dále byla provedena kalorimetrická titrace modelového ligandu s  $\beta$ -CD a CB7 (viz. Obrázek 12 a Obrázek 13). Termodynamické parametry získané touto metodou jsou shrnuty v Tabulce 4

**Tabulka 4** Termodynamické parametry interakce látky **3** s CB7 a  $\beta$ -CD

hostitel	n	K [ $M^{-1}$ ]	$\Delta H$ [ $kJ \cdot mol^{-1}$ ]	$\Delta S$ [ $J \cdot mol^{-1} \cdot K^{-1}$ ]	$\Delta G$ [ $kJ \cdot mol^{-1}$ ]
$\beta$ -CD	$1,063 \pm 0,010$	$6,43 \pm 0,65 \times 10^5$	$-33,33 \pm 0,46$	1,25	$-33,71 \pm 0,02$
CB7 <sup>a</sup>	$1,050 \pm 0,050$	$4,73 \pm 1,90 \times 10^{10}$	$-80,96 \pm 6,60$	-62,62	$-61,94 \pm 2,50$

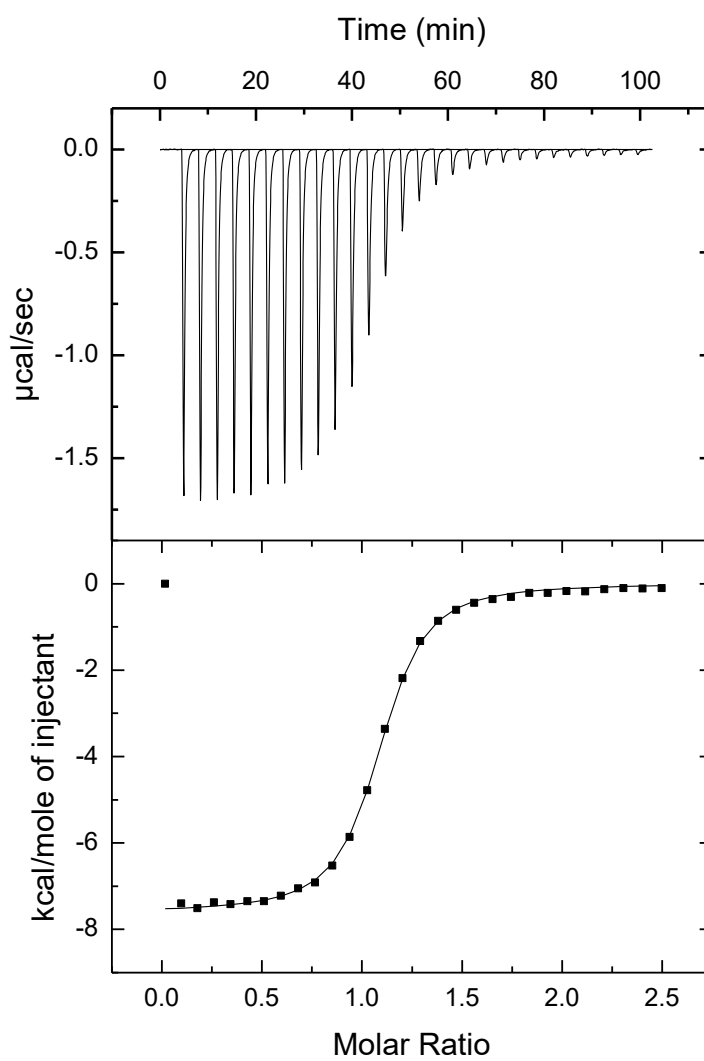
T=303,15 K; prostředí  $H_2O$ ; titrace byly provedeny vždy třikrát

<sup>a</sup>kompetitor 1-hexyl-3-methylimidazolium chlorid,  $K = 1,23 \times 10^7 M^{-1}$ .



**Obrázek 12** Kalorimetrická titrace ligandu **3** s  $\beta$ -CD





Obrázek 13 Kalorimetrická titrace ligandu 3 s CB[7]

## ZÁVĚR

Hlavním cílem této práce bylo syntetizovat látku 1,1'-bis(4-(1-adamantyl)fenyl)-[4,4'-bipyridin]-1,1'-dium dichlorid. Tato látka by mohla sloužit, díky tvorbě stabilních komplexů s C<sub>Bn</sub> a CD, při výzkumu nosičů léčiv, pro vychytávání toxických a nežádoucích složek potravin a ke zlepšení sensorických vlastností potravin.

Syntéza požadovaného cílového produktu bohužel nebyla úspěšná, jelikož se nepodařilo syntetizovat 1,1'-bis(2,4-dinitrofenyl)-4,4'-bipyridinium, které je jeho prekurzorem, a proto bylo provedeno několik pokusů na vzorové molekule pro optimalizaci reakčních podmínek. Výsledky těchto pokusů bohužel nebyly průkazné. V budoucnosti bude provedena série dalších pokusů pro dosažení požadovaného cílového produktu.

Zinckeho reakcí byla připravena modelová látka 1-(4-(1-adamantyl)fenyl)pyridin-1-ium chlorid, která svou stavbou odpovídá polovině požadovaného homoditopického ligandu a která by měla mít velmi podobné supramolekulární vlastnosti. Tyto vlastnosti byly dále zkoumány.

Pomocí <sup>1</sup>H NMR titrací bylo prokázáno, že látka **3** je schopna tvořit inkluzní komplex jak s β-CD, tak s CB7. V obou případech je ligand zanořen adamantanovou částí. Pomocí ITC byly změřeny asociační konstanty pro látku **3** a β-CD ( $6.43 \pm 0.65 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ ) a CB7 ( $4.73 \pm 1.90 \times 10^{10} \text{ M}^{-1}$ ). Relativně vysoká afinita ligandu **3** k β-CD a středně vysoká afinita k CB7 činí tento vazebný motiv atraktivní pro další studium a využití v komplikovanějších supramolekulárních systémech.

**SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK**

CD        cyklodextrin

CB<sub>*n*</sub>     cucurbit[*n*]uril

CGT      enzym cyklodextringlykosiltransferáza

TLC      chromatografie na tenké vrstvě

ESI-MS   hmotnostní spektrofotometrie s elektrosprejovým iontovým zdrojem

**SEZNAM OBRÁZKŮ**

<b>Obrázek 1</b> Struktura adamantanu s číslovanými atomy uhlíku .....	11
<b>Obrázek 2</b> Některá vyobrazení struktury adamantanu .....	11
<b>Obrázek 3</b> Struktura $\alpha$ -, $\beta$ - a $\gamma$ -cyklodextrinu.....	14
<b>Obrázek 4</b> Struktura některých cucurbiturilů .....	15
<b>Obrázek 5</b> Schematické znázornění cyklodextrinu (vlevo) a cucurbit[ <i>n</i> ]urilu (vpravo) .....	19
<b>Obrázek 6</b> Komplexy cyklodextrinů s ferrocenem.....	20
<b>Obrázek 7</b> Intermediát izolovaný při pokusu o přípravu bipyridiniové soli .....	28
<b>Obrázek 8</b> NMR spektrum produktu <b>1</b> .....	29
<b>Obrázek 9</b> NMR spektrum modelového ligandu <b>3</b> .....	30
<b>Obrázek 10</b> Titrace modelového ligandu <b>3</b> s $\beta$ -CD v D <sub>2</sub> O při 30°C .....	31
<b>Obrázek 11</b> Titrace modelového ligandu <b>3</b> s CB7 v D <sub>2</sub> O při 30°C.....	31
<b>Obrázek 12</b> Kalorimetrická titrace ligandu <b>3</b> s $\beta$ -CD .....	32
<b>Obrázek 13</b> Kalorimetrická titrace ligandu <b>3</b> s CB[7].....	33

**SEZNAM SCHÉMÁT**

<b>Schéma 1</b> Böttgerovasyntéza adamantanového skeletu .....	12
<b>Schéma 2</b> Zjednodušené schéma Prelogovy syntézy adamantanu.....	12
<b>Schéma 3</b> Schleyerova metoda přípravyadamantanu.....	13
<b>Schéma 4</b> Syntéza C <i>Bn</i> .....	15
<b>Schéma 5</b> Reakční schéma přípravy ligandu .....	26
<b>Schéma 6</b> Syntéza modelového ligandu <b>3</b> .....	27
<b>Schéma 7</b> Reakční schéma přípravy produktu <b>2</b> .....	27
<b>Schéma 8</b> Pokus o přeměnu intermediátu na požadované bipyridinium .....	28
<b>Schéma 9</b> Reakční schéma přípravy .....	28
<b>Schéma 10</b> Reakční schéma přípravy vzorové molekuly.....	29

**SEZNAM TABULEK**

<b>Tabulka 1</b> Některé fyzikální vlastnosti vybraných CD .....	14
<b>Tabulka 2</b> Rozměry vybraných CB .....	15
<b>Tabulka 3</b> Příklady molekul tvořících hostitel-host komplexu $CB_n$ .....	20
<b>Tabulka 4</b> Termodynamické parametry interakce látky <b>3</b> s $CB_7$ a $\beta$ -CD .....	32

## SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- [1] FORT, Raymond C. *Adamantane: the chemistry of diamond molecules*. New York: M. Dekker, c1976. ISBN 082476305X.
- [2] LANDA, S. a V. MACHÁČEK. Sur l'adamantane, nouvel hydrocarbure extrait du naphte. *Collection of Czechoslovak Chemical Communications* [online]. 1933, **5**, 1-5 [cit. 2018-04-17]. DOI: 10.1135/cccc19330001. ISSN 0010-0765. Dostupné z: <http://cccc.uochb.cas.cz/5/0/0001/>
- [3] VÍCHA, R. a M. POTÁČEK. Kde roste adamantan. *Chemické listy* [online]. 2004, 2004, **98**(2), 68-74 [cit. 2018-04-26]. Dostupné z: <http://www.chemicke-listy.cz/ojs3/index.php/chemicke-listy/article/view/2157/2157>
- [4] PRELOG, V. a SEIWERTH R. Über eine neue, ergiebigere Darstellung des Adamantans. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft (A and B Series)* [online]. 1941, **74**(11), 1769-1772 [cit. 2018-04-17]. DOI: 10.1002/cber.19410741109. ISSN 03659488. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/cber.19410741109>
- [5] VON R. SCHLEYER, P. A Simple Preparation of Adamantane. *Journal of the American Chemical Society* [online]. 1957, **79**(12), 3292-3292 [cit. 2018-04-21]. DOI: 10.1021/ja01569a086. ISSN 0002-7863. Dostupné z: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ja01569a086>
- [6] MANSOORI, G. A., BARROS DE ARAUJO P. L. a DE ARAUJO E.S. . *Diamondoid molecules: with applications in biomedicine, materials science, nanotechnology & petroleum science*. [Hackensack] New Jersey: World Scientific, 2012. ISBN 978-981-4291-60-6.
- [7] VITTAL, J. J. Isomerism in adamantane-like inorganic compounds. *Journal of Chemical Education* [online]. 1992, **69**(12), 955-956 [cit. 2018-04-17]. DOI: 10.1021/ed069p955. ISSN 0021-9584. Dostupné z: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ed069p955>
- [8] ChemSpider [online]. UK: Royal Society of Chemistry, 2015 [cit. 2018-04-17]. Dostupné z: <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure>.

- [9] DEL VALLE, E.M.Martin. Cyclodextrins and their uses: a review. *Process Biochemistry* [online]. 2004, 39(9), 1033-1046 [cit. 2018-04-26]. DOI: 10.1016/S0032-9592(03)00258-9. ISSN 13595113. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0032959203002589>
- [10] ASSAF, Khaleel I. a Werner M. NAU. Cucurbiturils: from synthesis to high-affinity binding and catalysis. *Chemical Society Reviews* [online]. 2015, 44(2), 394-418 [cit. 2018-04-26]. DOI: 10.1039/C4CS00273C. ISSN 0306-0012. Dostupné z: <http://xlink.rsc.org/?DOI=C4CS00273C>
- [11] NITALIKARL, M.M., D.M. SAKARKAR a P.V. JAIN. *Journal of Current Pharmaceutical Research*. 2012, 2012(10), 1-6.
- [12] FREEMAN, W. A., W. L. MOCK a N. Y. SHIH. Cucurbituril. *Journal of the American Chemical Society* [online]. 1981, 103(24), 7367-7368 [cit. 2018-04-28]. DOI: 10.1021/ja00414a070. ISSN 0002-7863. Dostupné z: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ja00414a070>
- [13] BIWER, A., G. ANTRANIKIAN a E. HEINZLE. Enzymatic production of cyclodextrins. *Applied Microbiology and Biotechnology* [online]. 2002, 59(6), 609-617 [cit. 2018-04-28]. DOI: 10.1007/s00253-002-1057-x. ISSN 0175-7598. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s00253-002-1057-x>
- [14] CAO, Liping, Gaya HETTIARACHCHI, Volker BRIKEN a Lyle ISAACS. Cucurbit[7]uril Containers for Targeted Delivery of Oxaliplatin to Cancer Cells. *Angewandte Chemie International Edition* [online]. 2013, 52(46), 12033-12037 [cit. 2018-04-28]. DOI: 10.1002/anie.201305061. ISSN 14337851. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/anie.201305061>
- [15] KIM, Kimoon, Narayanan SELVAPALAM, Young Ho KO, Kyeng Min PARK, Dongwoo KIM a Jeeyeon KIM. Functionalized cucurbiturils and their applications. *Chem. Soc. Rev* [online]. 2007, 36(2), 267-279 [cit. 2018-04-28]. DOI: 10.1039/B603088M. ISSN 0306-0012. Dostupné z: <http://xlink.rsc.org/?DOI=B603088M>



- [16] SONG, Yingfeng, Xinghua HUANG, Haojie HUA a Qiaochun WANG. The synthesis of a rigid conjugated viologen and its cucurbituril pseudorotaxanes. *Dyes and Pigments* [online]. 2017, 137, 229-235 [cit. 2018-05-02]. DOI: 10.1016/j.dyepig.2016.10.012. ISSN 01437208. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S014372081630938X>
- [17] J. W. LEE, S. Samal, N. Selvepalam, H. kim, K. Kim *Acc. chem. Res.* 2003, 36, 621–630.
- [18] LAZA-KNOERR, A.L., R. GREF a P. COUVREUR. Cyclodextrins for drug delivery. *Journal of Drug Targeting* [online]. 2010, 18(9), 645-656 [cit. 2018-05-04]. DOI: 10.3109/10611861003622552. ISSN 1061-186X. Dostupné z: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/10611861003622552>
- [19] DUCHÊNE, Dominique a Amélie BOCHOT. Thirty years with cyclodextrins. *International Journal of Pharmaceutics* [online]. 2016, 514(1), 58-72 [cit. 2018-05-04]. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2016.07.030. ISSN 03785173. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378517316306603>
- [20] KIM, Kimoon, N. SELVAPALAM a Dong Hyun OH. Cucurbiturils? a New Family of Host Molecules. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry* [online]. 2004, 50(1-2), 31-36 [cit. 2018-05-04]. DOI: 10.1007/s10847-004-8835-7. ISSN 0923-0750. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s10847-004-8835-7>
- [21] DAY, Anthony, Alan P. ARNOLD, Rodney J. BLANCH a Barry SNUSHALL. Controlling Factors in the Synthesis of Cucurbituril and Its Homologues. *The Journal of Organic Chemistry* [online]. 2001, 66(24), 8094-8100 [cit. 2018-05-06]. DOI: 10.1021/jo015897c. ISSN 0022-3263. Dostupné z: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jo015897c>

