

Příprava a studium supramolekulárních
ligandů na bázi adamantylbifenylamoniových
solí

Jakub Nikodem

Bakalářská práce
2021

 Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně
Fakulta technologická

Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně

Fakulta technologická

Ústav technologie potravin

Akademický rok: 2020/2021

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE (projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Jakub Nikodem**
Osobní číslo: **T18493**
Studijní program: **B2901 Chemie a technologie potravin**
Studijní obor: **Chemie a technologie potravin**
Forma studia: **Prezenční**
Téma práce: **Příprava a studium supramolekulárních ligandů na bázi adamantylbifenylamoniových solí.**

Zásady pro vypracování

1. Provést rešerši na téma 'Amoniové soli jako ligandy pro cyklodextriny a cucurbit[n]urily.
2. Navrhnout přípravu 4'-(1-adamantyl)bifenyl-4-aminu a jeho N,N,N-trialkylderivátů.
3. Syntetizovat předmětné ligandy.
4. Pomocí NMR a ITC prostudovat vazebné chování připravených ligandů s vhodnými makrocikly (cyclodextriny a cucurbit[n]urily).

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

Seznam doporučené literatury:

- [1] Helena Dodziuk. *Cyclodextrins and Their Complexes*. 2006. ISBN 978-3-527-31280-1
- [2] P. D. Beer, P. A. Gale, D. K. Smith. *Supramolecular Chemistry*. Oxford, 1999. ISBN 0-19-850447-0.
- [3] STEED, J.W., ATWOOD, J.L. *Supramolecular Chemistry*. Chichester: John Wiley & Sons, Ltd., 2000. ISBN 0-471-98791-3
- [4] DIEDERICH, F., STANG, P.J., TYKWINSKI, R.R. *Modern Supramolecular Chemistry*. Chichester: John Wiley & Sons, Ltd., 2008. ISBN 978-3-527-31826-1
- [5] J.-M. Lehn. *Supramolecular Chemistry: Concepts and Perspectives*. Weinheim. ISBN 3-527-29311-6

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

Datum zadání bakalářské práce: **31. prosince 2020**

Termín odevzdání bakalářské práce: **21. května 2021**

L.S.

prof. Ing. Roman Čermák, Ph.D.
děkan

Ing. Robert Gál, Ph.D.
ředitel ústavu

Ve Zlíně dne 8. února 2021

PROHLÁŠENÍ AUTORA BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

Beru na vědomí, že:

- bakalářská práce bude uložena v elektronické podobě v univerzitním informačním systému a dostupná k nahlédnutí;
- na moji 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;
- podle § 60 odst. 1 autorského zákona má Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně právo na uzavření licenční smlouvy o užití školního díla v rozsahu § 12 odst. 4 autorského zákona;
- podle § 60 odst. 2 a 3 autorského zákona mohu užít své dílo – 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);
- pokud bylo k vypracování bakalářské práce využito softwaru poskytnutého Univerzitou Tomáše Bati ve Zlíně nebo jinými subjekty pouze ke studijním a výzkumným účelům (tj. k nekomerčnímu využití), nelze výsledky bakalářské práce využít ke komerčním účelům;
- pokud je výstupem 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.

Prohlašuji,

- že jsem na bakalářské práci pracoval samostatně a použitou literaturu jsem citoval. V případě publikace výsledků budu uveden jako spoluautor.
- že odevzdaná verze bakalářské práce a verze elektronická nahraná do IS/STAG jsou obsahově totožné.

Ve Zlíně, dne:

Jméno a příjmení studenta:

.....
podpis studenta

ABSTRAKT

Cílem této bakalářské práce je navrhnout postup syntézy a následně na základě tohoto postupu provést samotnou syntézu kvarterní amoniové soli na bázi bifenyladamantanu. Z předchozího výzkumu víme, že sloučeniny obsahující adamantanový skelet (Ad) jsou v supramolekulární chemii využívány jako ligandy v komplexech hostitel–host. V těchto systémech se jako hostitelé nejčastěji využívají cyklodextriny nebo cucurbit[*n*]urily. U této práce vycházíme z předpokladu, že adamantylfenylové ligandy mají vhodné geometrické vlastnosti, kdy fenylový substituent mezi Ad a N⁺ umožňuje nastavit hodnotu asociační konstanty s CB7 přibližně na 10¹⁰. U bifenyladamantanu předpokládáme možnost nastavení hodnoty asociační konstanty k CB7 na nižší hodnotu při zachování velmi vysoké afinity k β-CD. První reakcí byla reakce 1-bromadamantanu s bifenylem, kde byl optimalizován jejich vzájemný poměr a také byla zjištěna, které Lewisovské kyseliny poskytují pouze jeden, námi chtěný, izomer, bifenyladamantan. Následně pak byla provedena nitrace vzniklého bifenyladamantanu a v budoucnosti bude provedena redukce a kvarternizace. Dosažený výtěžek bifenyladamantanu se pohybuje mezi 29 % a 63 %, u nitrace pak vznikly dva produkty, monosubstituovaný a disubstituovaný, které jsou v poměru 1 : 1,36 ve prospěch monosubstituovaného.

Klíčová slova: supramolekulární chemie, bifenyladamantan, cucurbituril, cyklodextrin, hostitel–host

ABSTRACT

The aim of this bachelor thesis is to propose and carry out a synthesis of quaternary ammonium salt based on biphenyladamantane scaffold. We know from previous research that the compounds with adamantane moiety (Ad) are used as ligands in supramolecular host–guest chemistry. Cyclodextrins and cucurbit[*n*]urils are frequently used as hosts in these systems. In this thesis, we extend a knowledge regarding supramolecular properties of adamantanphenyl ligands, i.e., phenyl substituent between Ad and N⁺ allowed to set the value of the association constant with CB7 to 10¹⁰. We assume that the longer structure of biphenyladamantane enable us to set the association constant with CB7 to lower value keeping very high affinity to β-CD. In the first reaction, 1-bromadamantane was reacted with biphenyl. Ratio of reagents were optimized and found which of Lewis acids are ideal for this synthesis. Subsequently, nitration step was optimized. In near future, reduction and quaternization will be performed. The yield of biphenyladamantane is inbetween 29 % to 63 %. At nitration, there were two products, mononitrated and dinitrated, and their ratio is 1 : 1,36 in favor of monosubstitued product.

Keywords: supramolecular chemistry, biphenyladamantan, cucurbituril, cyclodextrin, host-guest

Chtěl bych na tomto místě poděkovat doc. Mgr. Robertu Víchovi, Ph.D., svému vedoucímu práce, za vedení, rady a za umožnění práce a trpělivost při jejím vytváření. Dále bych pak rád poděkoval Ing. Petru Janovskému za trpělivost, čas a ochotu při práci v laboratoři a všeobecně celému kolektivu, za výborné prostředí během práce.

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

OBSAH

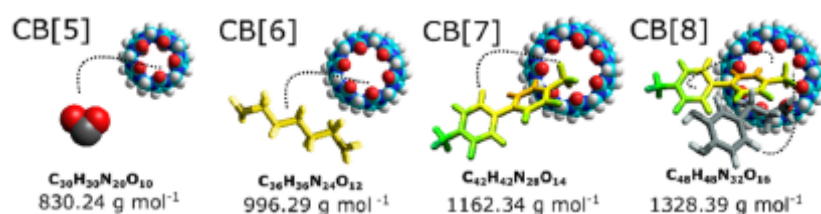
ÚVOD.....	9
I TEORETICKÁ ČÁST	12
1 SUPRAMOLEKULÁRNÍ CHEMIE.....	13
2 LIGANDY	15
2.1 LIGANDY NA BÁZI ADAMANTANU A JEHO DERIVÁTŮ	15
II PRAKTICKÁ ČÁST.....	18
3 PŘÍSTROJE A VYBAVENÍ	19
5 VÝSLEDKY A DISKUZE	23
5.1 REAKCE BROMADAMANTANU S BIPHENYLEM ZA VZNIKU BIFENYLADAMANTANU.....	24
5.2 ČIŠTĚNÍ BIFENYLADAMANTANU	31
5.3 NITRACE BIFENYLU	32
ZÁVĚR	37
SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	38
SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK	40

ÚVOD

Supramolekulární chemie je relativně mladý multidisciplinární obor vycházející z organické chemie, ale nejedná se jen o chemii organickou. Spojuje v sobě syntetickou chemii, a to jak organickou, tak anorganickou, dále analytickou chemii, fyzikální chemii a biochemii, na jejichž některých principech staví a současně směřuje k umělým systémům napodobujícím ty biologické. Základním podoborem je chemie host–hostitel, která studuje vztahy mezi zpravidla dvěma různými molekulami zprostředkované nekovalentními interakcemi. Tyto interakce mají oproti kovalentním vazbám několik výhod, jako jsou například energetické nároky nebo větší vzdálenost interakce (až 10 Å), a lze je navíc do jisté míry ovlivnit, například teplotou, zářením, nebo i jinými fyzikálními faktory. Námi studované ligandy se v budoucnu mohou stát stavebními kameny molekulárních katalyzátorů, což jsou umělé supramolekulární systémy napodobující katalytické funkce enzymů.¹

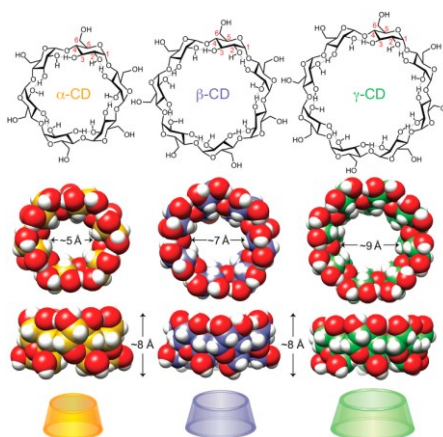
Adamantan je jeden ze základních vazebných motivů využívaných v supramolekulární chemii. Jedná se o tricyklický uhlovodík, který byl poprvé izolován z hodonínské ropy, ačkoliv byl poprvé syntetizován až v roce 1941 Vladimírem Prelogem¹⁷. Běžně se kromě ropy také vyskytuje v zemním plynu. Pro supramolekulární host–hostitel chemii je vhodný především díky vytváření relativně velmi stabilních komplexů s makrocyclickými hostiteli, zejména s cucurbit[*n*]urily nebo cyklodextriny.²

Cucurbit[*n*]urily (CB*n*) je označení pro makrocycly tvořené glykolurilovými stavebními jednotkami spojenými párem methylenových můstků. Poprvé byl zástupce této skupiny hostitelských molekul syntetizován v roce 1905. První syntetizovaný cucurbituril byl hexamerní CB6, nicméně nyní jsou již popsány i další homology, kde *n*=5, 7, 8, 10, 13–15. Tyto makrocycly vznikají katalyzovanou kondenzací glykolurilu s formaldehydem. Struktura CB6 byla odhalena až v roce 1981. Molekuly CB*n*, kde *n*≤10 mají „dýňovitý“ tvar a má schopnost ve své dutině uschovat a pevně vázat především látky nesoucí kladný náboj. CB6 tedy vytváří stabilní komplexy s mnohými alkyl- a arylamoniovými solemi, případně odpovídajícími kvarterními amoniovými solemi.³



Obrázek 1: Základní Cucurbit[*n*]urily

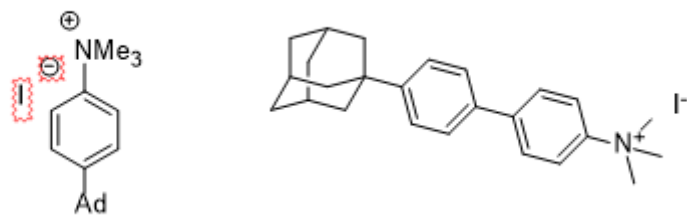
Cyklodextriny jsou cyklické oligosacharidy složené z (α -1,4) D-glukopyranózových jednotek. Nejčastěji se využívají α -CD, β -CD and γ -CD, které jsou složené z 6, 7 a 8 D-glukopyranózových jednotek. Cyklodextriny s více jednotkami existují, ale jejich možnosti tvořit komplexy jsou omezené. Poprvé byly cyklodextriny objeveny v roce 1891 Antoinem Villiersem, který popsal krystalické látky, tzv. cellulosity, získané enzymatickým štěpením bramborového škrobu za pomoci bakterie *Bacillus amylobacter*.⁴



Obrázek 2: Cyklodextriny a jejich struktura

Základním předpokladem pro tuto práci je, že fenyladamantan je dobrý vazebný motiv pro cyklodextriny a cucurbituly a že by bifenyladamantanu mohl být dobrým motivem. Díky velké vzdálenosti mezi klecovým uhlíkem a nábojem by takováto látka mohla být potenciálně využita pro transport některých druhů léčiv, kde by mohlo dojít k uplatnění například u medikamentů, které mají působit v konkrétním, námi vybraném místě. Cílem této práce bylo zjistit, jaký vliv na asociační konstantu modelového ligandu I: ¹¹

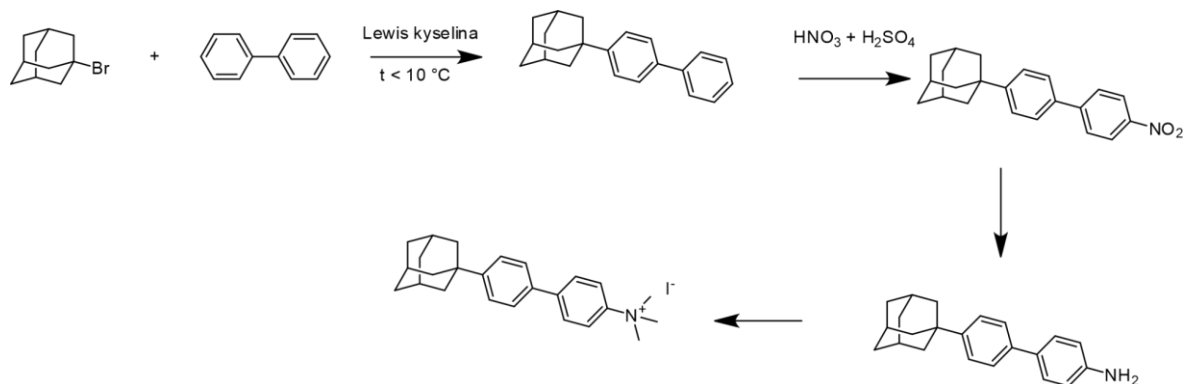
s CB7 a β -CD má prodloužení *p*-fenylenové spojky mezi Ad klecí a amoniovou skupinou o jedno fenylové jádro (ligand II). Struktura obou uvažovaných ligandů je uvedena na Obrázku 2. Pro ligand I byla již dříve stanovena hodnota $K_{CB7} = 3.4 \pm 0.8 \times 10^{10}$ a $K_{\beta-CD} = 7.9 \pm 0.2) \times 10^5$. Předpokládáme, že prodloužení struktury o jedno benzenové jádro povede k oslabení ion–dipólových interakcí mezi amoniovou skupinou ligandu a portály CB7 a hodnota asociační konstanty vůči CB7 se bude pohybovat okolo 10^8 . Afinita ligandu k β -CD by touto modifikací struktury neměla být dotčena



Obrázek 3: Ligand I a Ligand II

Dalším důvodem pro realizaci tohoto projektu je samotná syntéza ligandu II. Modelový ligand II, jehož příprava je předmětem této práce, nebyl dosud v odborné literatuře popsán. Optimalizovaná syntetická cesta by mohla být velmi cennou pro další výzkum látek s podobnou strukturou.

Navržený postup syntézy je uveden v Obrázku 4. V prvním kroku jsou jako výchozí látky využity bifenylyl a 1-bromadamantan, jako katalyzátor pak Lewisovská kyselina. Druhým krokem je nitrace v poloze 4' na bifenylyladamantanu. Ve třetím kroku dochází k redukci nitro- skupiny na aminoskupinu. Posledním krokem je pak alkylation například pomocí MeI na kvartérní amoniovou sůl, což je finální produkt syntézy.



Obrázek 4: Návrh postupu syntézy

I. TEORETICKÁ ČÁST

1 SUPRAMOLEKULÁRNÍ CHEMIE

Supramolekulární chemie je relativně mladý multidisciplinární vědní obor zasahující, kromě chemie, také do fyziky a biologie nebo jejich kombinací a dalších podoborů. Obor byl definován jako „nadmolekulární chemie“ francouzským chemikem Jean-Marie Lehnem,⁵ který za objevy v tomto oboru získal Nobelovu cenu za chemii v roce 1987, spolu s Donaldem J. Cramem a Charlesem J. Pedersenem. Tato disciplína se zabývá se studiem dvou a více molekulových, nebo iontových, systémů, které jsou k sobě vázány relativně slabými nekovalentními interakcemi.¹

Nejdůležitější pro tento obor jsou, jak již bylo řečeno, nekovalentní interakce. Jedná se jak o síly přitažlivé, tak i síly odpuzivé, které jsou obecně slabší než kovalentní vazby. Jejich vazebná energie se liší i na základě toho, o jakou interakci se jedná. Sílu některých těchto interakcí ukazuje následující tabulka:

Tabulka 1: Síla vazby pro daný typ interakce

Typ interakce	Síla vazby [kJ·mol ⁻¹]	Typ interakce	Síla vazby [kJ·mol ⁻¹]
Ion—ion	200–300	Kationt— π	5–80
Ion—dipól	50–200	π — π	0–50
Dipól—dipól	5–50	Van der Waalsovi síly	<5
Vodíková vazba	4–120	Hydrofobní efekt	0,1–0,2/Å ²

Pro srovnání, síla kovalentní vazby se obvykle pohybuje od 150 do 400 kJ × mol⁻¹, v případě vazby C=O je tato síla až 1000 kJ × mol⁻¹.¹³

Mezi významné mezimolekulární interakce patří například vazba ion–ion, dále pak dipól–dipól, ion–dipól, vodíkovou vazbu, van der Waalsovy síly nebo hydrofobní efekt.^{1, 13}

Důležitým typem supramolekulárního uspořádání je host–guest, neboli hostitel–host uspořádání. Ta je vytvořena mezi dvěma, nebo více, molekulami. Hostitel je obvykle velká cyklická molekula s centrální dutinou, která slouží k navázání hosta a vzniku komplexu.¹ Molekula vystupující jako host obsahuje rozličná vazebná místa a její velikost se může lišit. Jako hosté mohou vystupovat malé molekuly obsahující ionty i komplikované organické

látky. Zkompletování komplexu hostitel–host pak může být postaveno na hydrofobním efektu, elektrostatických interakcích, na vodíkových můstcích nebo van der Waalsových silách.⁶

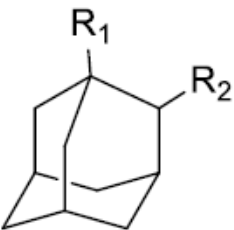
2 LIGANDY

Ligandy v supramolekulární chemii plní roli hostujících molekul. Název vznikl z latinského slova *ligare*, které znamená „spojovat“ a byl poprvé použit v roce 1916.⁷ Podle počtu vazebných míst můžeme supramolekulární ligandy rozdělit na monotopické (jedno vazebné místo), homoditopické (dvě identická vazebná místa), heteroditopické (dvě různá vazebná místa), atd. V hostitel–host systémech mohou také jako ligandy vystupovat ionty, které mohou tvořit různé typy struktur a tyto jsou díky stabilizaci nábojem poměrně stabilní.⁸ K interakci kationtů dochází zejména na portálech cucurbit[*n*]urilů.

2.1 Ligandy na bázi adamantanu a jeho derivátů

Každý ligand má nějakou specifickou afinitu ke svému hostovi. Nás bude především zajímat CB7, jakožto host. Bylo dokázáno, že deriváty adamantanu jsou pro tento cucurbit[*n*]uril poměrně dobrým vazebným motivem vzhledem k jejich vysoké hodnotě asociační konstanty a tím vytváří stabilní vazby. V následující tabulce je výčet některých těchto derivátů adamantanu, které se řadí k dobrým vazebným motivům.⁹

Tabulka 2: Hodnoty asociačních konstant některých derivátů adamantanu s CB7 v H₂O

	R ₁	R ₂	<i>K</i> [M ⁻¹]
	H	H	7 × 10 ⁹
	H	NH ₃ ⁺	1 × 10 ¹⁴
	OH	H	2 × 10 ¹⁰
	NH ₃ ⁺	H	2 × 10 ¹⁴
	CH ₂ NH ₃ ⁺	H	8 × 10 ¹⁴
	NMe ₃ ⁺	H	2 × 10 ¹²
	NH ₂ ⁺ (CH ₂) ₂ NH ₃ ⁺	H	5 × 10 ¹⁵
	CH ₂ N ⁺ (CH ₃) ₃	NH ₃ ⁺	1 × 10 ¹⁴

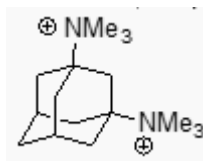
Na základě uvedených hodnot asociačních konstant lze konstatovat, že monosubstituované deriváty adamantanu tvoří stabilnější komplexy s CB7 než u disubstituovaných derivátů adamantanu.⁸

Lze také vypočítat, že velikost asociační konstanty je větší u těch derivátů, které mají ve své molekule kation, a to velmi výrazně. Lze to vidět například na rozdílu mezi nenabitou molekulou OH, která má nižší asociační konstantu, 2×10^{10} , než kladně nabitá molekula NH_3^+ , 2×10^{14} . Tento rozdíl, o 4 řády, ukazuje, jak moc stabilnější je vazba s kationem, než s nenabitou látkou. Další rozdíl lze vidět, pokud je řetězec derivátu delší. I když řetězec prodloužíme jen o jeden uhlík, opět se asociační konstanta o něco zvětší. Jak lze v tabulce vidět, tak i předání dalšího kationtu velikost této konstanty zvýší.

Pokud budeme řetězec prodlužovat o další uhlík, bude nejprve docházet k zvýšení stabilizace, ale následně dojdeme do bodu, kdy bude hodnota asociační konstanty opět klesat. Při experimentech s fenyladamantanem se hodnota těchto hodnot blížila 10^8 . Ve výzkumné skupině na Ústavu chemie bylo dokázáno, že podobně dobrým vazebným motivem, tedy s vysokou afinitou, je fenyladamantan. Ten byl zde úspěšně syntetizován v roce 2019.¹⁰

Na základě toho lze usuzovat, že přítomnost, a vzdálenost tohoto kationtu od centrální části molekuly, bude ovlivňovat stabilitu komplexu. Především nás bude zajímat, jakým způsobem ovlivní asociační konstantu prodlužování řetězce, v našem případě, o jeden fenyl v řetězci.

Další zajímavým derivátem je například tento:



Obrázek 5: Ligand III ¹⁶

Hodnoty asociační konstanty je pro ligand III $6.42 \pm 1.02 \times 10^4$ při vazbě s CB7 a pro vazbu s CB8 je hodnota jeho konstanty $1.11 \pm 0.28 \times 10^{11}$. Z toho vyplývá, že tento disubstituovaný derivát adamantanu má mnohem stabilnější vazbu s CB8 než s CB7. To může být způsobeno tím, že takto disubstituovaný adamantan je pro CB7 příliš velkou molekulou a proto je pevnější vazba s větším CB8.

II. PRAKTICKÁ ČÁST

3 PŘÍSTROJE A VYBAVENÍ

Průběh reakcí a čistota produktů byly monitorovány pomocí tenkovrstvé chromatografie (TLC), desky typu ALUGRAM SIL G/UV₂₅₄ od firmy Macherey-Nagel.

Dále byl pro tyto potřeby použit plynový chromatograf s hmotnostně-spektrometrickou detekcí (GC-MS) spojený s kvadrupólovým hmotnostním detektorem Shimadzu GCMS-QP2010 s kolonou EQUITY 1 (30 m × 0,32 mm × 1,0 μm). Pro všechny analýzy byl zvolen následující teplotní program: 100 °C/7 min; 25 °C/min s teplotou nástřiku 250 °C za konstantní lineární rychlosti 52,4 cm/s. Nosný plynem bylo He, iontový zdroj: 200 °C, 70 eV.

Infračervená spektroskopie (IR) byla provedena na přístroji Spektrometr FTIR ALPHA – T (Bruker), kdy jednotlivé vzorky byly měřeny v podobě KBr tablet. Legenda zápisu signálů IR spekter: s (silný), m (střední), w (slabý).

¹H NMR spektra byla měřena na přístroji JEOL ECZ 400 při frekvenci 399,78 standardem bylo rozpouštědlo ¹H: δ(reziduální CHCl₃) = 7,27 ppm a při frekvenci 100,56, kdy rovněž bylo standardem rozpouštědlo ¹³C: δ(reziduální CHCl₃) = 77 ppm. Pro zápis signálů z NMR spekter byly použity zkratky: s (singlet), d (dublet), m (multiplet).

Použitá rozpouštědla a činidla byla získána z komerčních zdrojů a byla používána bez další úpravy, není-li uvedeno jinak.

4 EXPERIMENTÁLNÍ ÚLOHA

4.1 Obecný postup

Dané množství bifenyly bylo rozpuštěno v baňce s kulatým dnem v 10 cm³ dichlormethanu (DCM). Do roztoku bylo přidáno dané množství Lewisovské kyseliny. Tato směs se nechala míchat na magnetické míchačce. Postupně byl přidáván 1-bromadamantan, rovněž rozpuštěný v dostatečném množství DCM. Teplota směsi byla udržována mezi 0 °C a 5 °C pomocí ledové lázně. Reakční směs byla po celou dobu udržována pod inertní argonovou nebo dusíkovou atmosférou. Průběh reakce byl sledován za pomoci tenkovrstvé chromatografie (TLC) nebo GC–MS. Reakce byla ukončena po zreagování veškeré výchozí látky přidáním 15 cm³ 1M roztoku NaHCO₃. Následně proběhla extrakce do DCM a došlo k oddělení vrstev. Každá z nich byla propláchnuta nejméně 3×, organická fáze byla propláchnuta opět za pomoci roztoku NaHCO₃, zatímco vodná dichlormethanem. Následně byla organická fáze ještě 3× propláchnuta destilovanou vodou a na konec 3× nasyceným roztokem NaCl. Tato organická fáze pak byla vysušena nad bezvodým Na₂SO₄ rozpouštědlo bylo odstraněno na vakuové odparce.

IR (KBr): 3077 (w), 3017 (s), 2902 (s), 2841 (s), 2984 (w), 1599 (w), 1532 (w), 1482 (m), 1394 (m), 1068 (m), 830 (s), 770 (s), 680(m) cm⁻¹:

$t_f = 122\text{--}124\text{ }^\circ\text{C}$, literatura uvádí 120-122 °C ¹⁴

4.2 Reakce za použití AlCl₃

V baňce o objemu 25 cm³ bylo v 10 cm³ rozpuštěno 0,5736 g (3,72 mmol) bifenyly a 0,0248 g chloridu hlinitého (0,19 mmol). 1-Bromadamantan (0,2000 g, 0,93 mmol) byl rozpuštěn v 10 cm³ DCM a během 30 minut postupně přidáván do reakční směsi.

Po odpaření na rotační vakuové odparce bylo získáno 0,2076 g surového produktu ve formě žluto-oranžových krystalů.

Ze surové směsi byl přebytečný bifenyl odsublímován a přečištěný produkt, obsahující dva izomery v poměru 1,75 : 1, byl získán ve formě žluto-oranžových krystalů. Výtěžek byl 0,1040 g, (0,3606 mmol, 39 %).

4.3 Reakce za použití FeCl₃

V baňce o objemu 25 cm³ bylo v 10 cm³ rozpuštěno 0,5736 g (3,7196 mmol) bifenyly a 0,0302 g chloridu železitého (0,1862 mmol), přečištěného 2h refluxem v SOCl₂. Baňka byla chlazená směsí voda-led-NaCl, tak aby teplota byla udržována kolem 0 °C. Po celou dobu reakce byla udržována inertní argonová atmosféra. 1-bromadamantan (0,2000 g, 0,9296 mmol) byl rozpuštěn v 10 cm³ DCM a během 30 minut postupně přidáván do reakční směsi. Po odpaření na rotační vakuové odparce bylo získáno 0,5726 g surového produktu ve formě červeno-hnědých krystalů.

Ze surové směsi byl přebytečný bifenyl odsublímován a přečištěný produkt, obsahující dva izomery v poměru 1,6 : 1, byl získán ve formě červeno-hnědých krystalů. Výtěžek byl 0,1201 g (0,4164 mmol, 45 %).

4.4 Reakce za použití ZnCl₂

V baňce o objemu 50 cm³ bylo v 10 cm³ rozpuštěno 1,4340 g (9,2990 mmol) biphenyly a 0,0633 g chloridu zinečnatého (0,4648 mmol), sušeného v SOCl₂. Baňka byla chlazená směsí voda-led-NaCl, tak aby teplota byla udržována kolem 0 °C. Po celou dobu reakce byla udržována inertní argonová atmosféra. 1-bromadamantan (0,5000 g, 2,3241 mmol) byl rozpuštěn v 15 cm³ DCM a během 60 minut postupně přidáván do reakční směsi.

Po odpaření na rotační vakuové odparce bylo získáno 0,4874 g surového produktu ve formě modro-šedých krystalů.

Ze surové směsi byl přebytečný bifenyl odsublímován a přečištěný produkt, obsahující pouze 1 produkt, byl získán ve formě modro-šedých krystalů. Výtěžek byl 0,1961 g (0,6799 mmol, 29 %).

4.5 Reakce za použití InCl₃

V baňce o objemu 25 cm³ bylo v 10 cm³ rozpuštěno 0,5736 g (3,7196 mmol) bifenyly a 0,0206 g chloridu inditého (0,0931 mmol), který sušený nebyl. Baňka byla chlazená směsí voda-led-NaCl, tak aby teplota byla udržována kolem 0 °C. Po celou dobu reakce byla

udržována inertní argonová atmosféra. 1-bromadamantan (0,2000 g, 0,9296 mmol) byl rozpuštěn v 10 cm³ DCM a během 30 minut postupně přidáván do reakční směsi.

Po odpaření na rotační vakuové odparce bylo získáno 0,2290 g surového produktu ve formě oranžových krystalů.

Ze surové směsi byl přebytečný bifenyl odsublímován a přečištěný produkt, obsahující opět pouze jeden produkt, byl získán ve formě oranžových krystalů. Výtěžek byl 0,1664 g (0,5769 mmol, 62 %).

4.6 Nitrace bifenyly

Biphenyl (0,200 g, 1,2969 mmol) v baňce o objemu 25 cm³ s přívodem inertního plynu byl zchlazen na teplotu -10 °C. Nitrační směs, sestávající se z 65% HNO₃ (0,27 cm³, 3,883 mmol) a koncentrované H₂SO₄ (0,1863 cm³, 3,4768 mmol) byla separovaně namíchána a postupně přidávána do reakční směsi po dobu 60 minut. Reakce probíhala po dobu 5 hodin při -10 °C. Po spotřebování veškeré výchozí látky (pozorováno pomocí TLC), byla reakce ukončena přidáním 1M NaOH až do silně alkalické reakce (kontrolováno pH papírkem) a extrahována do dichlormethanu (3 x 15 cm³). Spojené organické podíly byly promyty vodou (3 x 15 cm³), nasyceným roztokem NaCl (3 x 15 cm³) a sušeny nad síranem sodným. Po odpaření rozpouštědla na rotační vakuové odparce bylo získáno 0,1043 g surové směsi obsahující dva izomery nitrobiphenylu. Směs nebyla dále purifikována.

4.7 Nitrace bifenyladamantanu

Reakce byla prováděna ve dvouplášťovém reaktoru, napojeném na kryostat, který udržoval stálou teplotu okolo -10 °C. Do takto připraveného reaktoru bylo napipetováno 1,5 cm³ acetanhydridu (15,8684 mmol). Následně byla připravena nitrační směs, skládající se z 0,03 cm³ H₂SO₄ (0,5598 mmol) a 0,5 cm³ HNO₃ (11,9822 mmol), a to tak, že H₂SO₄ byla po kapkách přidávána do HNO₃. Tato směs byla, také po kapkách, a za stálého míchání, přidávána do reaktoru a to tak, aby nedošlo k přesáhnutí teploty 10 °C. Jakmile byla přidána celá směs, opatrně byl do reakce přidán biphenyladamantan (0,1445 g, 5,0099 mmol) rozsuspendovaný v 1 cm³ acetanhydridu (10,5789 mmol). Průběh reakce byl sledován pomocí TLC a po 5 hodinách byla ukončena přidáním asi 10 cm³ 1M NaOH (532,5399

mmol). Složení surové směsi zjištěno pomocí plynové chromatografie. V této surové směsi se nachází 2 produkty, 4-(1-adamantyl)-4'-nitrobifenyl a druhý produkt, který nebylo možné přesněji identifikovat. Je pravděpodobné, že se jedná o dinitrovaný bifenyldamantan.

4.8 Příprava acetylbifenyly

Na začátku bylo použito 6,77 cm³ dichlormethanu (106,0179 mmol) a 2,7 g FeCl₃ (16,6461 mmol), které se spolu nechaly míchat v ledové lázni, přičemž teplota byla udržována kolem -5 °C. Poté byly přidány 2 g bifenyly (12,9693 mmol) a po kapkách následně 1,1 cm³ acetylchloridu (15,4160 mmol), během 1 hodiny. Jakmile bylo toto množství přidáno, nechala se celá směs ještě několik hodin reagovat a pak bylo přidáno za stálého míchání 10,7 cm³ vody. Došlo k oddělení dvou vrstev, organická část byla promita 1M NaHCO₃, který se přidával, dokud nebyla voda z reakce neutrální. Následně bylo odpařeno rozpouštědlo.

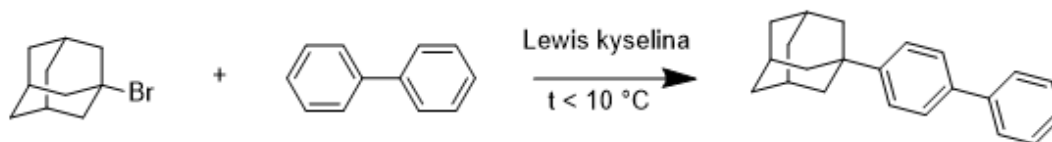
4.9 Nitrace bifenyldadamantanu

Reakce byla prováděna ve dvouplášťovém reaktoru, napojeném na kryostat, který udržoval stálou teplotu okolo -10 °C. Do takto připraveného reaktoru bylo napipetováno 1,5 cm³ acetanhydridu (15,8684 mmol). Následně byla připravena nitrační směs, skládající se z 0,03 cm³ H₂SO₄ (0,5598 mmol) a 0,5 cm³ HNO₃ (11,9822 mmol), a to tak, že H₂SO₄ byla po kapkách přidávána do HNO₃. Tato směs byla, také po kapkách, a za stálého míchání, přidávána do reaktoru a to tak, aby nedošlo k přesáhnutí teploty 10 °C. Jakmile byla přidána celá směs, opatrně byl do reakce přidán biphenyldamantan (0,1445 g, 5,0099 mmol) rozsuspendovaný v 1 cm³ acetanhydridu (10,5789 mmol). Průběh reakce byl sledován pomocí TLC a po 5 hodinách byla ukončena přidáním asi 10 cm³ NaOH. Složení surové směsi zjištěno pomocí plynové chromatografie.

5 VÝSLEDKY A DISKUZE

Prvním krokem navrženého postupu byla alkylace bifenyly bromadamantanem. Tato reakce byla vyzkoušena s různými Lewisovskými kyselinami (AlCl_3 , FeCl_3 , ZnCl_2 a InCl_3) a to za různých poměrů 1-bromadamantanu, bifenyly a Lewisovských kyselin. Prvním krokem navrženého postupu byla alkylace bifenyly bromadamantanem, Původním produktem reakce byly dva izomery adamantyl biphenylu, jeden z těchto izomerů byl potvrzen jako *para* izomer pomocí ^1H nukleární magnetické rezonance. Druhý izomer nebylo možné izolovat a proto není možné stanovit zda se jedná o *ortho* či *meta* substituovaný biphenyl. Poměr izomerů byl stanoven srovnáním plochy píků na základě měření GC-MS.

5.1 Reakce bromadamantanu s biphenylem za vzniku bifenyladamantanu

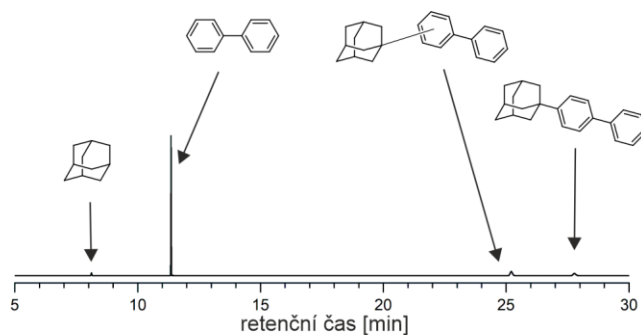


Obrázek 6: Schéma reakce 1-bromadamantanu s biphenylem

Při prvních pokusech bylo pracováno s ekvimolárním množstvím 1-bromadamantanu a biphenylu. Na začátku byl obsah produktu v odpařeném vzorku poměrně nízký, nicméně, s optimalizací tohoto procesu byl výtěžek až kolem 63 %. Pravděpodobně byl problém v síle Lewisovské kyseliny, protože ta ovlivňuje, který produkt vzniká. Pokud je Lewisovská kyselina příliš silná, dochází k tvorbě obou izomerů.

5.1.1 Reakce za použití AlCl_3

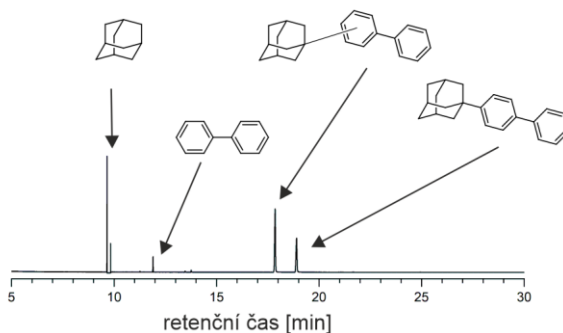
Pokud byl v reakci použit AlCl_3 jako Lewisovská kyselina, vznikalo velké množství druhého izomeru. Vznikalo 13,3 % nechtěného druhého izomeru a 7,5 % námi chtěného produktu, tedy poměr více ve prospěch nechtěného izomeru. Vzhledem k složitému oddělení požadovaného produktu, a druhého izomeru, byl AlCl_3 pro další postup zavrhnut.



Obrázek 7: GC spektrum reakce při použití AlCl_3

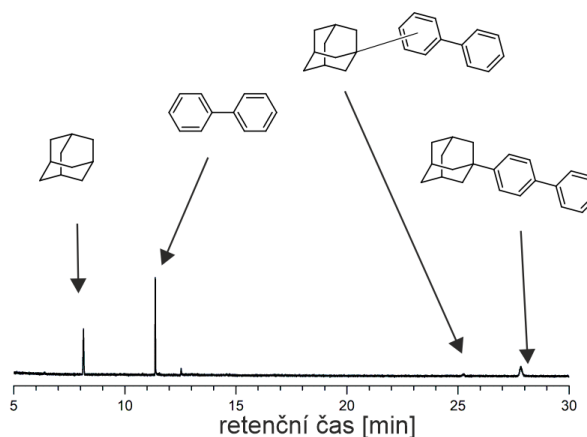
5.1.2 Reakce za použití FeCl_3

Při použití čerstvě vysušeného FeCl_3 docházelo k podobnému problému jako v případě AlCl_3 . V tomto případě tedy také vznikala směs dvou produktů, které od sebe nejdou oddělit. Navíc tato směs byla tekutá, ve formě málo viskózního oleje, což dále ještě více znepříjemnilo jakoukoliv manipulaci.



Obrázek 8: GC spektrum z reakce s vysušeným FeCl_3

Při použití komerčního bezvodého FeCl_3 byl poměr izomerů výrazně lepší než ve výše zmíněném případě. I přesto bylo zastoupení nežádoucí izomeru 4,81 %.

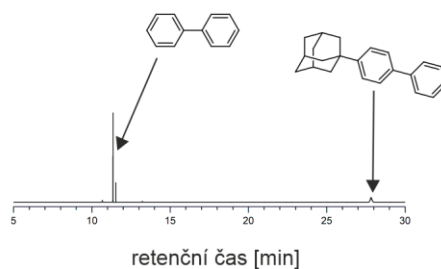


Obrázek 9: GC spektrum z reakce za použití bezvodého FeCl_3

I přes problematický průběh reakce a obtížně čištění produktu byly modifikovány podmínky reakce, aby produktem byl výhradně cílený *para* izomer v dostatečné čistotě a výtěžku pro nadcházející reakce. Aby vznikal přímo *para* izomer, bylo třeba využít jiné Lewisovské kyseliny, v tomto případě ZnCl_2 nebo InCl_3 .

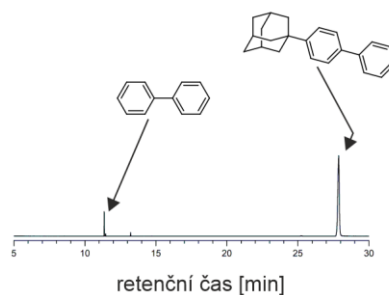
5.1.3 Reakce za použití ZnCl_2

Reakce katalyzovaná ZnCl_2 probíhala delší dobu než v případě předchozích katalyzátorů a to i za pokojové teploty. Výtěžek této reakce byl také znatelně nižší než v předchozích případech. Ovšem produktem této reakce byl jen jeden izomer, který byl později identifikován jako žádoucí *para* izomer.



Obrázek 10: GC spektrum surové směsi při použití ZnCl_2

Jak je ale vidět z GC spektra vidět, ve směsi zůstalo ještě velké množství biphenylu. Ten byl následně odsublímován a bylo pořízeno spektrum nové, viz. Obrázek 7.



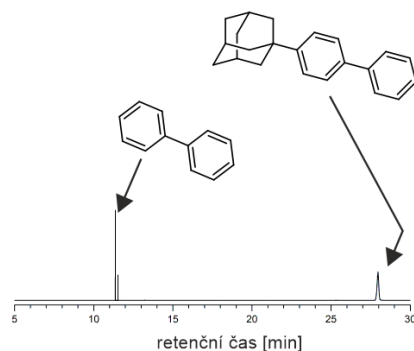
Obrázek 11: GC spektrum produktu při použití ZnCl_2 po sublimaci

I když byl tento vzorek důkladně 2x přečištěn, stále v něm zůstalo určité množství biphenylu, viz kapitola 5.2.

5.1.4 Reakce za použití InCl_3

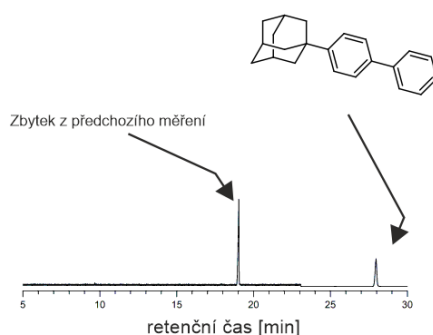
Reakce katalyzována InCl_3 probíhala za podmínek shodných s předchozími experimenty (0 °C, krátký čas reakce). Produktem této reakce byl výhradně *para* izomer (ověřeno NMR).

Vzhledem k výše zmíněným faktům lze jednoznačně konstatovat, že chlorid inditý je nejvhodnějším katalyzátorem pro Friedelovu–Craftsovu alkylaci bifenyly 1-bromoadamantanem.



Obrázek 12: GC spektrum při použití InCl_3

Stejně jako u předchozí Lewisovské soli, i zde bylo po reakci odsublimovat nadbytek bifenyly.

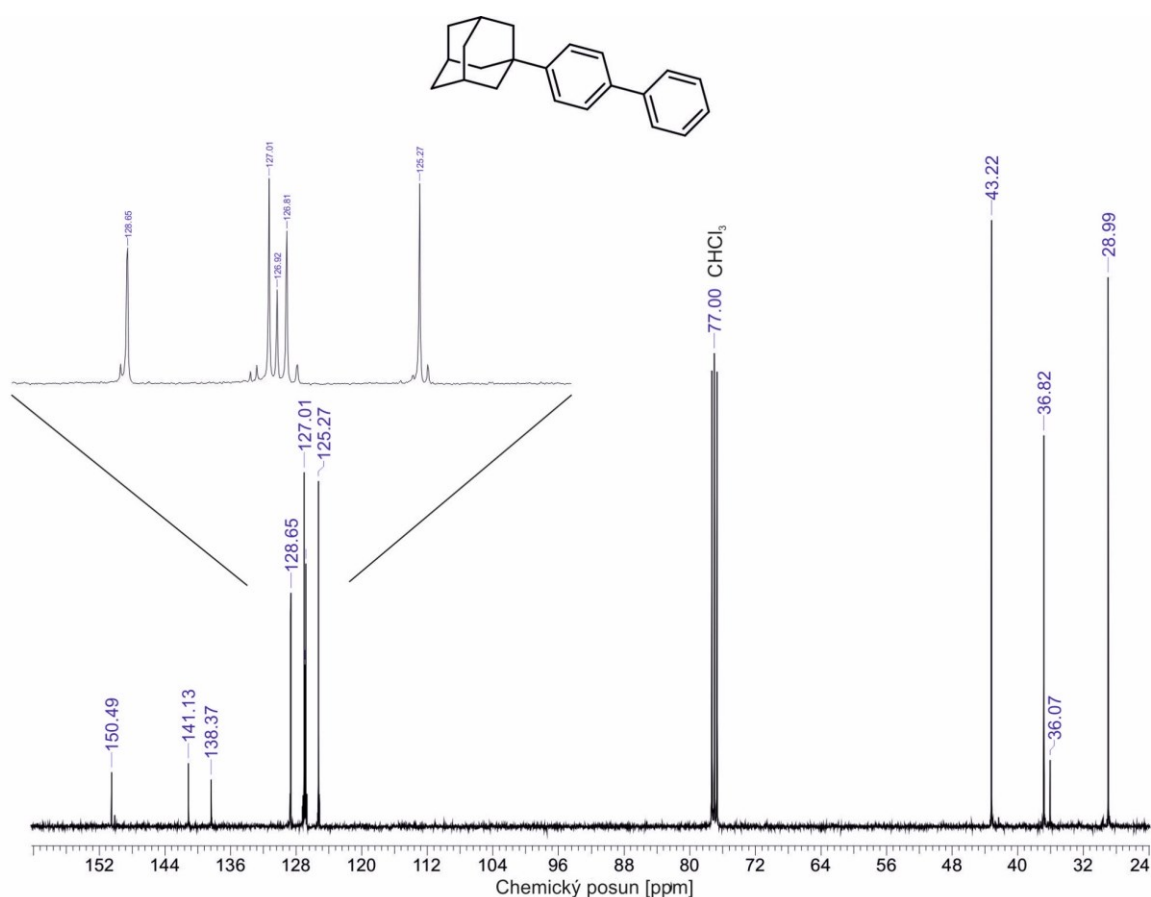


Obrázek 13: GC spektrum při použití InCl_3 po sublimaci

Po sublimaci se zde podařilo získat čistý produkt, ve vzorku se nevyskytoval žádný biphenyl. Bohužel, při tomto měření se ve vzorku objevil zbytek z předchozího měření, a to konkrétně z měření nitrace. Jedná se o dinitrovaný produkt reakce, který zůstal na koloně. Retenčním časem odpovídá píku na spektru.

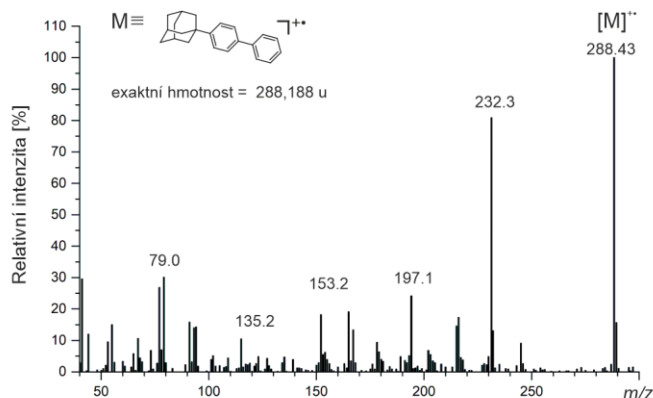
^1H NMR

V ^1H NMR spektru produktu reakce s ZnCl_2 , po sublimaci biphenylu, byly pozorovány v alifatické oblasti tři píky odpovídající signálům vodíků adamantanu. V aromatické oblasti se nachází pět multiplotů s velmi blízkým chemickým posunem. Integrální intenzita odpovídá mono substituovanému biphenylu (2H, 2H, 2H, 2H a 1H). Vzhledem k podobě spektra nelze pomocí ^1H NMR spektra jednoznačně potvrdit, že se jedná o *para* izomer.



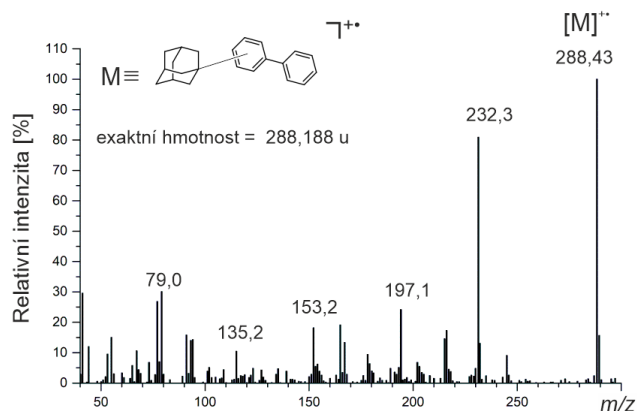
Obrázek 14: ^{13}C NMR spektrum bifenyloadamantanu

^{13}C NMR spektrum bifenyloadamantanu je uvedeno na Obrázku 10. V alifatické oblasti můžeme opět vidět čtyři signály uhlíkových atomů adamantanu. V aromatické oblasti se nachází 8 signálů z toho 3 signály s větším chemickým posunem a nižší intenzitou. Z tohoto spektra je možné potvrdit, že se jedná o *para* izomer, protože ostatní izomery by měly počet signálů značně odlišný.



Obrázek 15: EI-MS spektrum produktu z reakce s komerčním bezvodým FeCl_3

Takto vypadá MS spektrum hlavního produktu při reakci s využitím FeCl_3 jako Lewisovké kyseliny.



Obrázek 16: EI-MS spektrum vedlejšího produktu z reakce s komerčním bezvodým FeCl_3

Pro srovnání můžeme vidět MS spektrum vedlejšího produktu pozorovaného v reakcích s FeCl_3 a AlCl_3 . Vzhledem k podobnosti s potvrzeným *para* izomerem nelze jednoznačně určit, zda se jedná o *ortho* či *meta* produkt

5.2 Čištění bifenyldamantanu

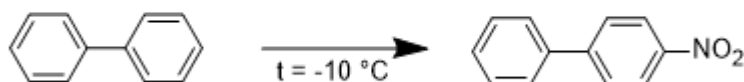
Tento podstatný krok byl prováděn především kvůli přebytku bifenyly, který komplikoval další průběh reakcí, ovšem byl nutný pro to, aby byl průběh alkylace správný. Musel být v přebytku, aby zreagoval s veškerým 1-bromadamantanem. Konvenční metody jako sloupcová chromatografie či krystalizace byly naprosto neúčinné. Vzhledem ke shodným retenčním faktorům bifenyly a produktu nebyla purifikace pomocí sloupcové chromatografie možná. Identický retenční faktor zůstal i při náhradě standardní stacionární fáze SiO_2 za Al_2O_3 . Použití hexanu jako mobilní fáze se jeví jako nejlepší volba (rozdíl retenčních faktorů = 0,08, při uražení v průměru 65 % velikosti TLC). Což je výsledek dostatečný pro detekci pomocí TLC, ovšem nedostatečný pro purifikaci pomocí sloupcové chromatografie.

Krystalizace (EtOH, MeOH, EtOH + MeOH) neposkytovala produkt v dostatečné čistotě. Vzhledem k značné těkavosti bifenyly se nabízela možnost odsublimovat přebytečný bifenyly ze surového produktu. Tato varianta se ukázala být jako dostatečná, protože produkt nesublinoval za daných podmínek (70 °C, 15 Torr), přestože se skládá ze značně těkavého adamantanu a bifenyly.

Čištění sublimací na prstovém chladiči mělo za následek, že ve směsi zbyl velmi čistý produkt. Přebytek bifenyly ze surového produktu byl odstraněn pomocí sublimace při teplotě vyšší než 70°C, přičemž tato teplota byla zajištěna ohřevem olejové lázně míchačkou. K účelu přečištění produktu byl použit tzv. prstový chladič, na kterém se vysublinovaný bifenyly usadil. Podtlak pro tuto operaci zprostředkovala membránová pumpa. Vysublinovaný bifenyly ulpěl na chladiči. Bylo nutno tento proces provádět minimálně dvakrát pro získání co nejčistější látky.

Při použití FeCl_3 se povedlo získat 95 % bifenyldamantanu a 5 % bifenyly. Při použití ZnCl_2 to bylo 94 %, 1 % pak tvořily další nečistoty. Při využití InCl_3 se podařilo odstranit veškerý bifenyly.

5.3 Nitrace bifenyly

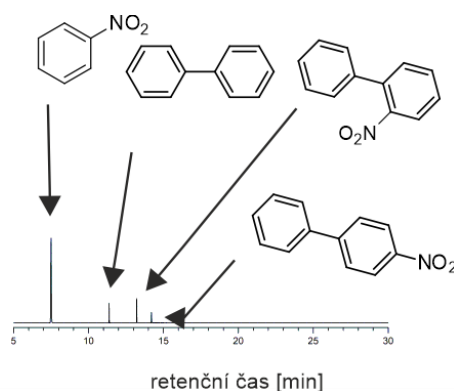


Obrázek 17: Schéma nitrace bifenyly

Reakce byla provedena jako zkušební, aby se zjistil poměr izomerů. Reakční podmínky byly převzaty z literatury,¹² která však uváděla vznik pouze jednoho izomeru. Bohužel v prvních pokusech se nepovedlo směsí HNO₃ a H₂SO₄ 4-nitrobiphenyl připravit. Při dalším pokusu o přípravu 4-nitrobiphenylu, kdy se přidávala směs po kapkách a ne celá naráz, vznikala směs 4-nitrobiphenylu s 2-nitrobiphenylem v poměru 1 : 1,3 v prospěch 2-nitrobiphenylu.

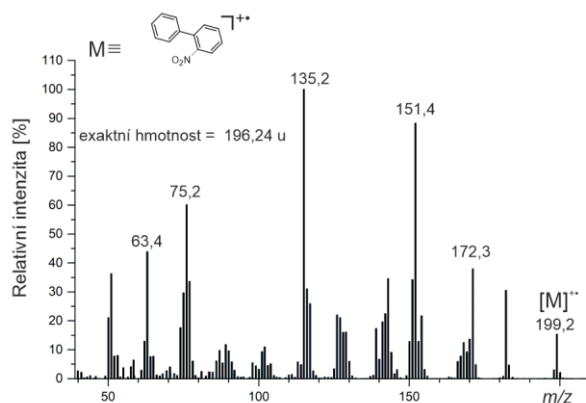
Z důvodu těžké oddělitelnosti těchto izomerů byla nitrace tímto způsobem, tedy přímou nitrací směsí HNO₃ a H₂SO₄, následně zavrhnuta, a navrhnut postup přes acetylbiphenyl, jak je popsáno dále.

V předloženém GC spektru lze vidět, že nedošlo ke vzniku pouze 1 izomeru, vznikaly již zmíněné dva izomery.

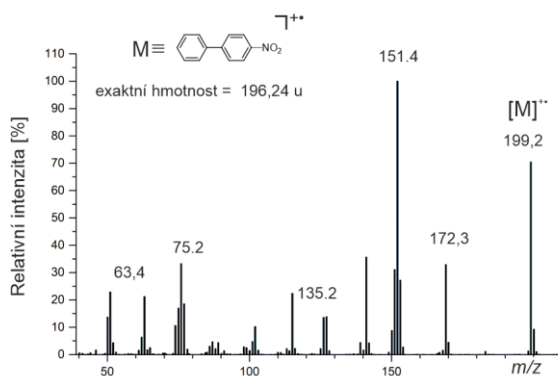


Obrázek 18: GC spektrum surové směsi po nitraci bifenyly

Dále byla také naměřena MS spektra pro 2-nitrobiphenyl (Obrázek 17), respektive 4-nitrobiphenyl (Obrázek 18):

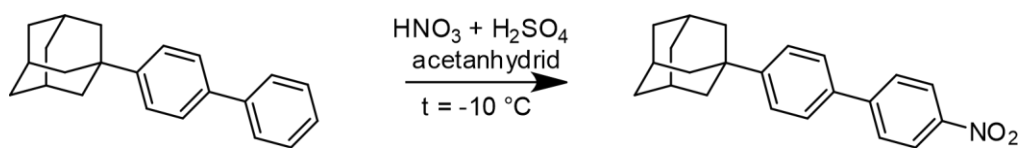


Obrázek 19: EI-MS spektrum nitrace bifenyly pro 2-nitrobyphenyl



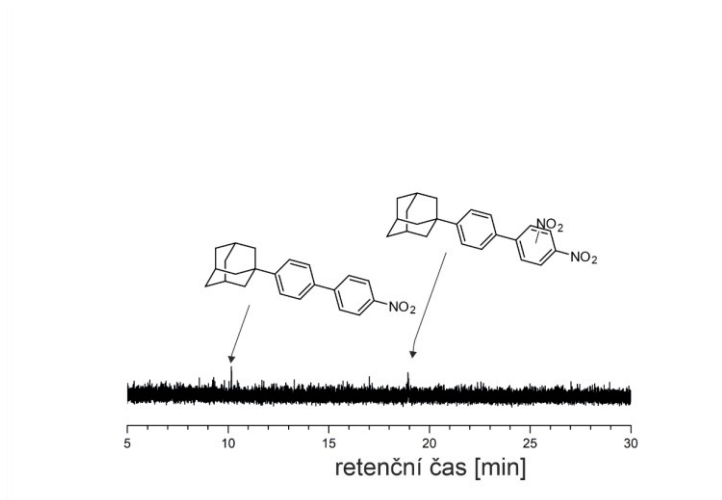
Obrázek 20: EI-MS spektrum nitrace bifenyly pro 4-nitrobyphenyl

5.4 Nitrace bifenyladamantanu



Obrázek 21: Schéma nitrace bifenyladamantanu

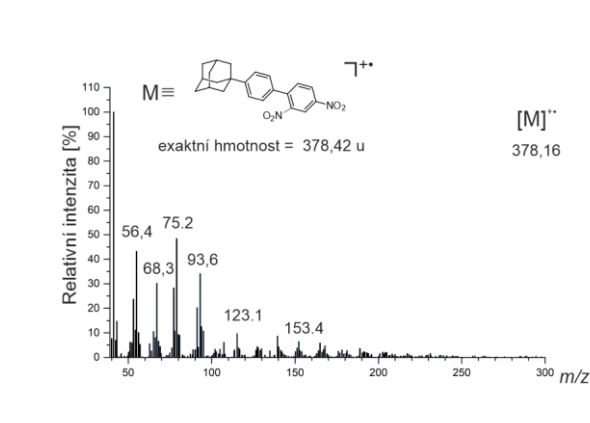
Tato nitrace byla provedena na základě obdobné nitrace fenyladamantanu z diplomové práce Ing. Petra Janovského.¹⁰ Při této reakci vznikaly 2 produkty a to sice monosubstituovaný 4-(1-adamantyl)-4'-nitrobifenyl a disubstituovaný produkt, který však prozatím nebyl žádným způsobem zkoumán a tak nelze říci, o jaký produkt se jedná. Poměr produktů vůči sobě je 1 : 1,36 , ve prospěch mononitrovaného produktu.



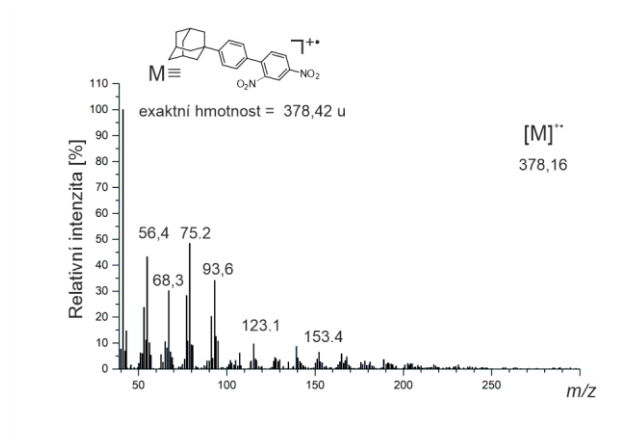
Obrázek 22: GC spektrum nitrovaného bifenyldamantanu

Toto spektrum není příliš průkazné, nicméně lze říci, že ve vzorku jsou 2 produkty a lze odhadnout jejich strukturu, ačkoliv zkoumání dinitrovaného produktu bude součástí dalšího výzkumu.

Dále byla změřena tato MS spektra pro mononitrovaný (Obrázek 24), respektive následně i dinitrovaný (obrázek 25) produkt:

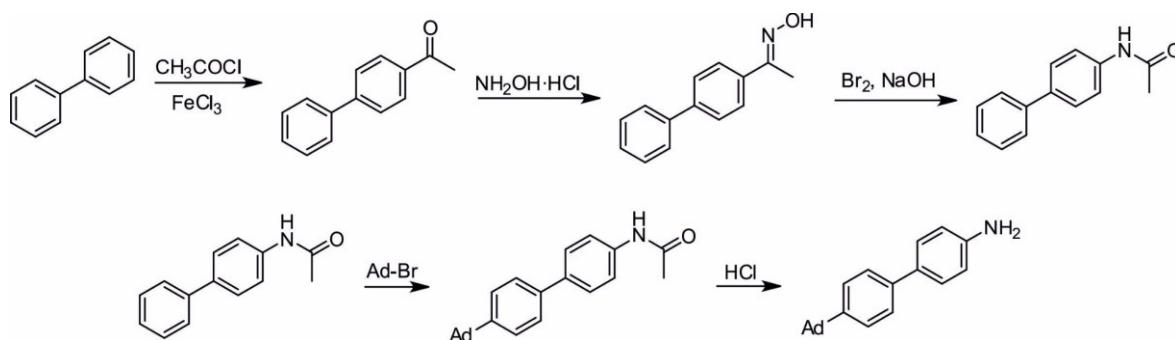


Obrázek 23: EI-MS spektrum nitrace bifenyldamantanu pro mononitrovaný produkt



Obrázek 24: EI-MS spektrum nitrace bifenyliadamantanu pro dinitrovaný produkt

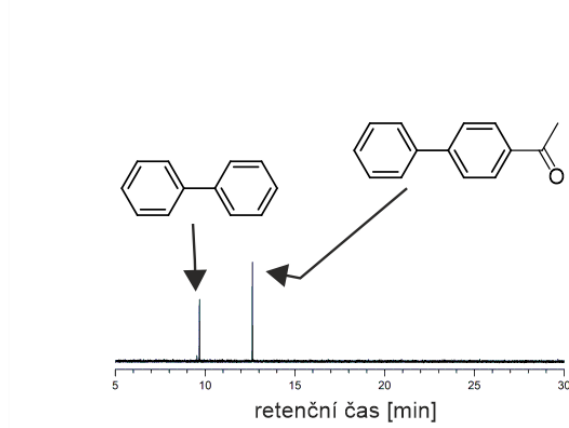
5.5 Příprava acetylbifenyly



Obrázek 25: Návrh přípravy 4-(4-(1-adamantyl)fenyl)anilinu z bifenyly přes acetylbifenyly

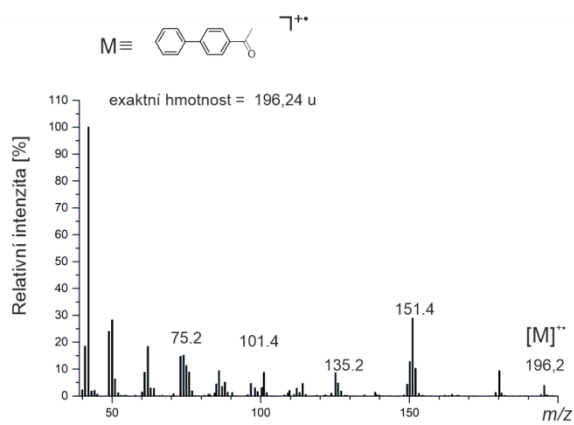
Tato reakce byla navržena jako alternativní cesta, kterou by bylo možné připravit 4-(4-(1-adamantyl)fenyl)anilin, acylací přes acetylbifenyly, na *N*-acetyl-2-bifenylylamin. Následně by byla provedena alkylace a poté odstranění acetyllové skupiny, jak lze vidět na Obrázku 26. První krok, tedy acylace, byl proveden podle patentu¹⁵, přičemž acetylbi-phenylu bylo po vysušení od rozpouštědla 52,99 %.

Chromatograf po ukončení reakce (Obrázek 20.) ukazuje přítomnost produktu (acetylbifenyly) a zbytek výchozí látky.



Obrázek 20: GC spektrum acetylbifenyly

Přítomnost produktu v reakční směsi byla ověřena pomocí hmotnostního spektra (Obrázek 21.)



Obrázek 21: EI-MS spektrum acetylbifenyly

ZÁVĚR

V této bakalářské práci byly navrženy dva postupy vedoucí teoreticky k požadovanému adamantylfenylanilinu.

První cesta je vedena jakožto Fridelova-Craftsova alkylace bifenyly na 1-bromadamantan, následně vzniklý bifenyladamantanu je nitrován v acetanhydridu směsí HNO_3 a H_2SO_4 , dále pak přichází na řadu redukce na amino-derivát a finálním krokem pak je kvarternizace, viz. Obrázek 1. Alkylace byla upravena do ideálního poměru, tedy 1 ekvivalent 1-bromadamantanu, 4 ekvivalenty bifenyly a 0,2 ekvivalentu, respektive 0,1 ekvivalentu v případě InCl_3 , Lewisovké kyseliny, jakožto katalyzátoru. V průběhu musel být přidat krok sublimace bifenyly, jelikož se po reakci v produktu vyskytuje v příliš vysoké míře. Po vyčištění od bifenyly se výtěžek pohyboval od 29 % do 63 %.

Následný krok nitrace byla provedena nejdříve zkušebně, dle literatury, na čistém bifenyly. Nicméně vznikaly 2 izomery, ačkoliv v literatuře byl uveden pouze vnik jediného. Následná nitrace bifenyladamantanu byla provedena v acetanhydridu podle vzoru z nitrace fenyladamantanu. Zde vnikají 2 izomery, z nichž je jeden je monosubstituovaný a druhý disubstituovaný.

Druhá možná cesta je vedena přes acetylaci bifenyly, viz. Obrázek 19, a první je syntetizován acetyl-bifenylyl a následně bude ve dvou krocích připravíme N-acetyl-2-bifenylylaminiu, na který naadujeme opět 1-bromadamantan a po reakci s HCl dostaneme námi požadovaný produkt, bez nutnosti nitrace. Acetyl-bifenylyl byl úspěšně připraven, jeho výtěžek je asi .

Dalším krokem bude redukce nitro- skupiny na amino- skupinu, vytvoření kvarterní soli a studium ligandu a jeho vlastností. Dále pak také průzkum druhé navržené cesty a vytvoření *para* amino-bifenyladamantanu.

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

¹ Dodziuk, H. *Introduction to supramolecular chemistry*, 1st ed., Kluwer Academic Publishers: Boston, c2002.

² Raymond C. Fort, Jr. And Paul Von R. Schleyer, Adamantane, Consequences of the Diamondoid Structure

³ Jae Wook Lee, S. Samal, N. Selvapalam, Hee-Joon Kim, and Kimoon Kim, *Acc. Chem. Res.*, 2003, 36, str. 621-630

⁴ Phatsawee Jansook, Noriko Ogawa, Thorsteinn Loftsson, *International Journal of Pharmaceutics*, 2018, 535, 272–284,

⁵ Jean-Marie Lehn, *Perspectives in Supramolecular Chemistry-From Molecular Recognition towards Molecular Information Processing and Self-organization*, *Angew. Chem.*, 1990, 1121. Ed. Engl. 29, 1304-1319

⁶ J. W. Steed, J. L. Atwood, *Supramolecular Chemistry*, John Wiley & Sons, Chichester, UK 2009

⁷ Ligands., 2019, from <https://chem.libretexts.org/@go/page/524>

⁸ Bc. Kateřina Štěpánková, *Příprava supramolekulárních ligandů na bázi 1,3-difenyladamantanu*, UTB ve Zlíně, 2019, str. 28

⁹ L. P. Cao, M. Šekutor, P. Y. Zavalij, K. Mlinaric-Majerski, R. Glaser and L. Isaacs, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2014, 53, 988.

¹⁰ Bc. Petr Janovský, *Syntéza nového tritopického ligandu na bázi 1-fenyladamantanu*

¹¹ Josef Tomeček, Andrea Čablová, Aneta Hromádková, Jan Novotný, Radek Marek, Ivo Durník, Petr Kulhánek, Zdeňka Prucková, Michal Rouchal, Lenka Dastychová, and Robert Vícha, *The Journal of Organic Chemistry*, 2021 86 (6), 4483-4496

¹² R. Taylor, *The ortho: para ratio in the nitration of biphenyl*, *Journal of the Chemical Society B: Physical Organic*, Issue 0, 1966

¹³ Paul Flowers, Edward J. Neth, William R. Robinson, PhD, Klaus Theopold, Richard Langley, *Chemistry: Atoms First 2e*, 2019, dostupný na stránce OpenStax

¹⁴<https://scifinder-n-cas-org.proxy.k.utb.cz/searchDetail/substance/60a754f7a9690d0538e3e449/substanceDetails>

- ¹⁵ Geng Xinping; Wang Xiaoya; Wang Zhiwei, Preparation method of 4-hydroxybiphenyl, 2020, dostupný na stránce: https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?FT=D&date=20201027&DB=&locale=en_EP&CC=CN&NR=111825532A&KC=A&ND=1#
- ¹⁶ Liu S, Ruspic C, Mukhopadhyay P, Chakrabarti S, Zavalij PY, Isaacs L. The cucurbit[n]uril family: prime components for self-sorting systems. *J Am Chem Soc.* 2005 Nov 16;127(45):15959-67. doi: 10.1021/ja055013x. PMID: 16277540.
- ¹⁷ Prelog V, Seiwerth R (1941). "Über die Synthese des Adamantans". *Berichte.* **74** (10): 1644–1648.

SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK

TLC tenkovrstvá chromatografie

DCM dichlormethan

CD cyklodextrin

CBn cucurbituril