

# **Syntéza substituovaných 2-amino-1,3,4-thiadiazolových ligandů pro cucurbit[*n*]urilové supramolekulární systémy**

Andrea Bobčíková

---

Bakalářská práce  
2025



Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně  
Fakulta technologická

---



Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně

Fakulta technologická

Ústav chemie

Akademický rok: 2024/2025

# ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

|                   |                                                                                                               |
|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Jméno a příjmení: | Andrea Bobčíková                                                                                              |
| Osobní číslo:     | T22188                                                                                                        |
| Studijní program: | B0721A210002 Technologie a hodnocení potravin                                                                 |
| Specializace:     | Chemie a analýza potravin                                                                                     |
| Forma studia:     | Prezenční                                                                                                     |
| Téma práce:       | Syntéza substituovaných 2-amino-1,3,4-thiadiazolových ligandů pro cucurbit[n]urilové supramolekulární systémy |

## Zásady pro vypracování

### I. Teoretická část

- Průzkum odborné literatury na téma syntézy 1,3,4-thiadiazolů a 2-amino-1,3,4-thiadiazolů z karbonylových sloučenin a jejich biologické aktivity.
- Průzkum odborné literatury na téma modifikace 1,3,4-thiadiazolů.
- Rešerše na téma cucurbit[n]urilové komplexy.

### II. Praktická část

- Syntéza série 2-amino-1,3,4-thiadiazolů obsahujících na C5 alkylové substituenty a/nebo amoniové skupiny.
- Průzkum supramolekulárních vlastností s cucurbit[n]urily pomocí NMR, ITC a MS.

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

**Seznam doporučené literatury:**

1. U, Yang; LI, Cui-Yun; WANG, Xiao-Ming; YANG, Yong-Hua a ZHU, Hai-Liang. 1,3,4-Thiadiazole: Synthesis, Reactions, and Applications in Medicinal, Agricultural, and Materials Chemistry. *Chemical Reviews*, 2014, 114, 5572-5610. <https://doi.org/10.1021/cr400131u>.
2. LI, Yijing; GENG, Jingkun; LIU, Yang; YU, Shenghui a ZHAO, Guisen. Thiadiazole – a Promising Structure in Medicinal Chemistry. *ChemMedChem*, 2013, 8, 27-41. <https://doi.org/10.1002/cmdc.201200355>.
3. KUBIK, Stefan. Supramolecular Chemistry. Online. De Gruyter, 2020. ISBN 9783110595611. <https://doi.org/10.1515/9783110595611>.

Vedoucí bakalářské práce: **Ing. Petr Janovský, Ph.D.**  
Ústav chemie

Datum zadání bakalářské práce: **2. ledna 2025**  
Termín odevzdání bakalářské práce: **16. května 2025**

L.S.

---

**prof. Ing. Roman Čermák, Ph.D.**  
děkan

---

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

Ve Zlíně dne 20. února 2025

# PROHLÁŠENÍ AUTORA BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

## Beru na vědomí, že

- odevzdáním bakalářské práce souhlasím se zveřejněním své práce podle zákona č. 111/1998 Sb., v platném znění bez ohledu na výsledek obhajoby;
- bakalářská práce bude uložena v elektronické podobě v univerzitním informačním systému a bude dostupná k nahlédnutí;
- jedno vyhotovení bakalářské práce v listinné podobě bude ponecháno Univerzitě Tomáše Bati ve Zlíně k uložení;
- 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 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(a) samostatně a použitou literaturu jsem řádně citoval(a); v případě publikace výsledků budu uveden(a) jako spoluautor;
- odevzdaná verze bakalářské práce a verze elektronická nahraná do IS/STAG jsou obsahově totožné.

Ve Zlíně, dne .....

.....  
podpis autora



## ABSTRAKT

Předmětem této práce byla syntéza substituovaných 2-amino-1,3,4-thiadiazolových ligandů, které by svou strukturou mohly představovat vhodný motiv pro supramolekulární komplexy s cucurbit[*n*]urily, zejména s cucurbit[6]urilem, pro který je výběr vazebných motivů omezen především na alkyl amonné soli. Syntéza vycházela z reakce karboxylových kyselin s thiosemikarbazidem, která poskytovala řadu substituovaných 1,3,4-thiadiazolů, ze kterých byly následně připraveny hydrochloridové soli. U syntetizovaných ligandů byly následně studovány jejich supramolekulární vlastnosti především pomocí <sup>1</sup>H NMR.

Klíčová slova: 1,3,4-thiadiazol, 2-amino-1,3,4-thiadiazol, supramolekulární chemie, cucurbit[*n*]uril, hostitel–host komplex

## ABSTRACT

The subject of this work was the synthesis of substituted 2-amino-1,3,4-thiadiazole ligands which, by virtue of their structure, could serve as suitable motifs for supramolecular complexes with cucurbit[*n*]urils, especially cucurbit[6]uril, for which the choice of binding motifs is limited primarily to alkylammonium salts. The synthesis was based on the reaction of carboxylic acids with thiosemicarbazide, yielding a series of substituted 1,3,4-thiadiazoles, which were subsequently converted into their hydrochloride salts. The supramolecular properties of the synthesized ligands were then studied, primarily by means of <sup>1</sup>H NMR.

Keywords: 1,3,4-thiadiazole, 2-amino-1,3,4-thiadiazole, supramolecular chemistry, cucurbit[*n*]uril, host–guest complex

Chtěla bych moc poděkovat svému vedoucímu Ing. Petrovi Janovskému, Ph.D. za vstřícný přístup, cenné rady, ochotu a za jeho vzácný čas, který mi věnoval.

Velké díky patří celému ústavu chemie za příjemné pracovní prostředí.

V neposlední řadě bych chtěla poděkovat své rodině a přátelům za podporu během studia.

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

# OBSAH

|                                                                                                        |           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>ÚVOD.....</b>                                                                                       | <b>11</b> |
| <b>I TEORETICKÁ ČÁST .....</b>                                                                         | <b>12</b> |
| <b>1 1,3,4-THIADIAZOLY A JEJICH SYNTÉZA.....</b>                                                       | <b>13</b> |
| 1.1 SYNTÉZA Z ACYLHYDRAZINŮ .....                                                                      | 14        |
| 1.1.1 Hydrazidy .....                                                                                  | 14        |
| 1.1.2 Diacylhydraziny .....                                                                            | 15        |
| 1.2 SYNTÉZA Z THIOHYDRAZINŮ .....                                                                      | 16        |
| 1.2.1 Thiosemikarbazidy .....                                                                          | 16        |
| 1.2.2 Thiohydrazidy .....                                                                              | 18        |
| 1.2.3 Bithiomočovina .....                                                                             | 18        |
| 1.3 BIOLOGICKÁ AKTIVITA .....                                                                          | 19        |
| 1.3.1 Antibiotika a antimykotika.....                                                                  | 19        |
| 1.3.2 Antivirotika .....                                                                               | 20        |
| 1.3.3 Cytostatika.....                                                                                 | 21        |
| 1.3.4 Inhibitory karboanhydráz .....                                                                   | 22        |
| <b>2 SUPRAMOLEKULÁRNÍ CHEMIE .....</b>                                                                 | <b>23</b> |
| 2.1 HOSTITEL–HOST KOMPLEXY.....                                                                        | 23        |
| 2.1.1 Využití komplexů hostitel–host .....                                                             | 25        |
| 2.2 CYKLODEXTRINY .....                                                                                | 25        |
| 2.3 PILLAR[N]ARENY.....                                                                                | 26        |
| 2.4 CALIX[N]ARENY .....                                                                                | 27        |
| 2.5 CUCURBIT[N]URILY .....                                                                             | 28        |
| 2.5.1 Supramolekulární systémy s CB[n] .....                                                           | 29        |
| <b>II EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST .....</b>                                                                    | <b>32</b> |
| <b>3 POUŽITÉ PŘÍSTROJE.....</b>                                                                        | <b>33</b> |
| <b>4 PROVEDENÉ SYNTÉZY .....</b>                                                                       | <b>34</b> |
| 4.1 SYNTÉZA SUBSTITUOVANÝCH 2-AMINO-1,3,4-THIADIAZOLOVÝCH LIGANDŮ<br>Z MONOKARBOXYLOVÝCH KYSELIN ..... | 34        |
| 4.2 SYNTÉZA BIS-1,3,4-THIADIAZOLOVÝCH LIGANDŮ Z DIKARBOXYLOVÝCH<br>KYSLIN .....                        | 36        |
| 4.3 PŘÍPRAVA HYDROCHLORIDOVÝCH SOLÍ.....                                                               | 37        |
| <b>5 VÝSLEDKY A DISKUZE .....</b>                                                                      | <b>40</b> |
| 5.1 ÚVOD K DISKUZNÍ ČÁSTI .....                                                                        | 40        |
| 5.2 SYNTÉZA SUBSTITUOVANÝCH 2-AMINO-1,3,4-THIADIAZOLOVÝCH LIGANDŮ<br>Z MONOKARBOXYLOVÝCH KYSELIN ..... | 41        |
| 5.3 SYNTÉZA BIS-1,3,4-THIADIAZOLOVÝCH LIGANDŮ Z DIKARBOXYLOVÝCH<br>KYSLIN .....                        | 45        |

|                                                 |                                       |           |
|-------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------|
| 5.4                                             | PŘÍPRAVA HYDROCHLORIDOVÝCH SOLÍ ..... | 49        |
| 5.5                                             | SUPRAMOLEKULÁRNÍ STUDIE .....         | 52        |
| <b>ZÁVĚR.....</b>                               |                                       | <b>57</b> |
| <b>SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY .....</b>          |                                       | <b>59</b> |
| <b>SEZNAM OBRÁZKŮ .....</b>                     |                                       | <b>64</b> |
| <b>SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK .....</b> |                                       | <b>66</b> |

## ÚVOD

Heterocyklické sloučeniny jsou dlouhodobě atraktivními molekulami pro jejich chemické vlastnosti a biologickou aktivitu. Jedná se o látky, které kromě uhlíku obsahují ve své molekule i jiné atomy (heteroatomy) a můžeme je dělit na základě počtu atomů v kruhu (nejčastěji pětičlenné a šestičlenné) nebo podle přítomného heteroatomu (typicky N, O a S). Thiadiazoly představují zástupce pětičlenných azolů neboli heterocyklických sloučenin obsahující atom dusíku, a navíc aspoň jeden heteroatom (dusík a síra). Tyhle sloučeniny disponují významnými biologickými účinky, a proto se hojně využívají ve farmaceutickém a chemickém průmyslu jakožto součást řady léčiv. Ze čtyř známých izomerů je nejvíce prozkoumaný 1,3,4-thiadiazol, a právě ten je i předmětem této práce.

Studium komplexů hostitel–host je zásadní a velmi zajímavou oblastí supramolekulární chemie. Mnohé makrocyclické molekuly mají schopnost hostit menší molekuly a tím tvořit komplexy, které jsou stabilizované nekovalentními interakcemi (např. vodíkové můstky, hydrofobní interakce nebo van der Waalsovy síly). Mezi významné hostitelské molekuly patří cucurbit[*n*]urily, které do své nepolární rigidní kavity dokážou zapouzdřit širokou škálu molekul, od menších alifatických řetězců po klecové uhlovodíky. Na základě teoretických předpokladů by se 1,3,4-thiadiazolové ligandy jevily jako vhodné vazebné motivy pro cucurbit[6]urilové systémy, čímž by se rozšířilo jejich pojetí a další aplikace napříč oblastmi chemie a biomedicíny.

## **I    TEORETICKÁ ČÁST**

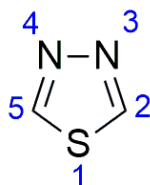
## 1 1,3,4-THIADIAZOLY A JEJICH SYNTÉZA

Thiadiazol je významná heterocyklická sloučenina. Jedná se o pětičlenný aromatický kruh obsahující dva atomy dusíku a jeden atom síry. Vyskytuje se ve čtyřech izomerech; 1,2,3-thiadiazol, 1,2,4-thiadiazol, 1,2,5-thiadiazol a 1,3,4-thiadiazol (**Obrázek 1** z leva).



**Obrázek 1:** Izomery thiadiazolu

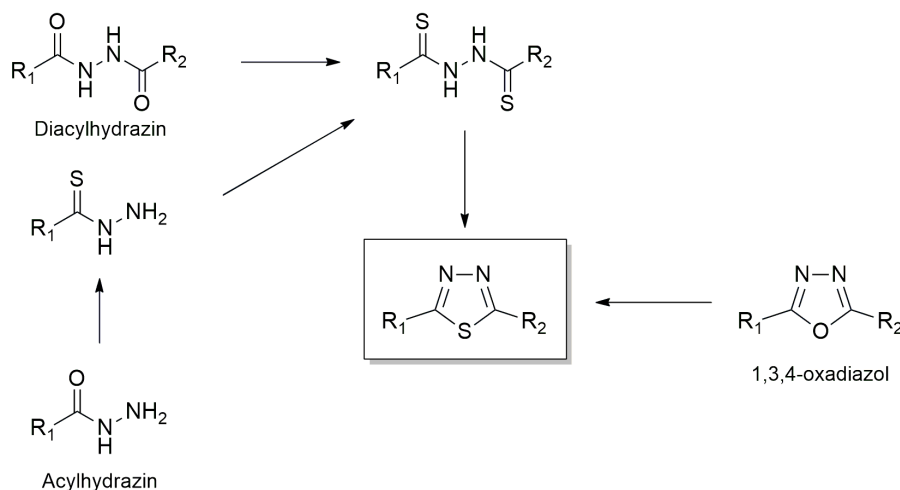
1,3,4-thiadiazol je velmi slabou bází kvůli indukčnímu efektu atomu síry. V porovnání s heterocyklem furanem má poměrně vysokou aromaticnost, avšak nižší než u thiofenu z důvodu přítomnosti dvou atomů dusíku, které zapříčiňují odtah elektronů a tím snižují míru delokalizace. To ho činí relativně inertním vůči elektrofilní substituci, ale náchylným k nukleofilnímu ataku. Snadno se substituuje v poloze 2 a 5 za vzniku různých derivátů. Je relativně stabilní ve vodných roztocích kyselin, ale může podléhat štěpení ve vodných roztocích bází.<sup>1</sup>



**Obrázek 2:** Číslování thiadiazolového kruhu

1,3,4-thiadiazolový kruh je bioisosterem pyridazinového kruhu, který se vyskytuje ve významných léčivých látkách. Kromě toho se thiadiazolové deriváty vyznačují vysokou stabilitou in vivo a nízkou toxicitou vůči vyšším organismům.<sup>2,3</sup>

Vývoj syntézy 1,3,4-thiadiazolů se pojí s objevem fenyldiazonů a hydrazinů na konci 19. století. Od té doby bylo vyvinuto nemalé množství metod vedoucích k přípravě 1,3,4-thiadiazolu. Heterocyklus lze získat obecnými způsoby jako je cyklizace acylhydrazinů (včetně diacylhydrazinů a monoacylhydrazinů) nebo transformací z 1,3,4-oxadiazolů (**Obrázek 3**). Syntézu také můžeme provádět z thiohydrazinů, které zahrnují thiosemikarbazidy, thiokarbazidy, dithiokarbazáty, thioacylhydraziny a bithioureázy.



**Obrázek 3:** Obecné schéma přípravy 1,3,4-thiadiazolu

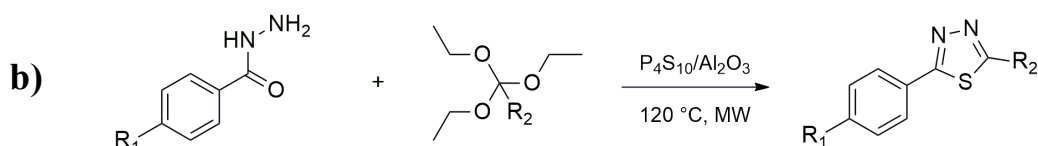
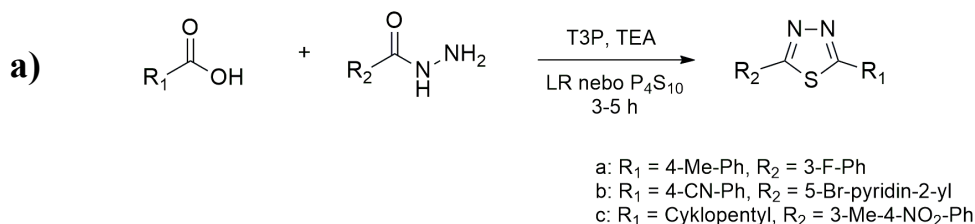
## 1.1 Syntéza z acylhydrazinů

1,3,4-thiadiazoly mohou být připraveny pomocí sulfidace příslušného 1,4-dikarbonylového nebo acylového prekursoru za použití thionačních činidel, jako je P<sub>4</sub>S<sub>10</sub> nebo Lawessonovo činidlo. Tyto metody jsou však běžně spojeny s drsnými podmínkami nebo tvorbou vedlejšího produktu.<sup>6</sup>

### 1.1.1 Hydrazidy

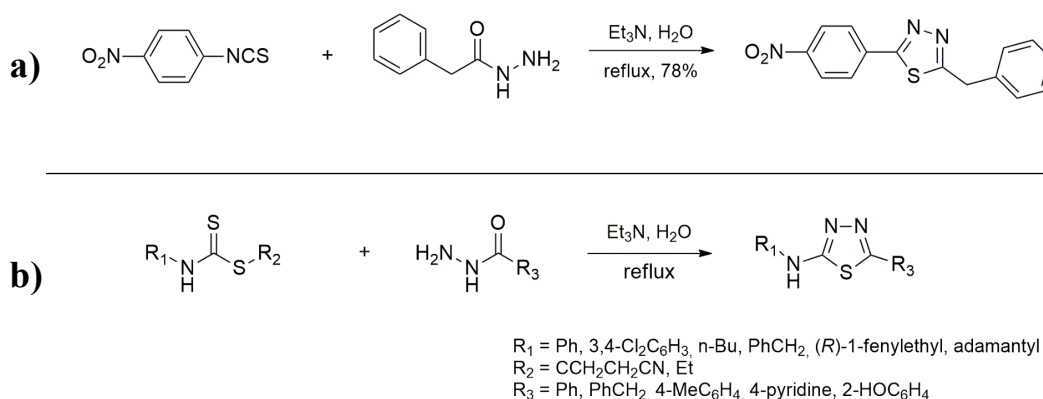
V posledním desetiletí bylo prozkoumáno několik typů „one-pot“ syntéz 1,3,4-thiadiazolů, u kterých by se dalo předejít zdoluhavé víceetapové přípravě. První typ „one-pot“ syntézy 1,3,4-thiadiazolu vychází přímo z karboxylové kyseliny a hydrazidu za použití propylfosfonanhydridu (T3P) (**Obrázek 4a**), který působí jako dehydratační a párovací činidlo. Ve většině případů měly reakce vysoké výtěžky a byly tolerantní k široké škále funkčních skupin; v produktu se však nacházelo malé procento vedlejšího produktu 1,3,4-oxadiazolu (3–5 %), který byl snadno odstraněn rekrystalizací nebo sloupcovou chromatografií.<sup>4</sup>

Druhý typ syntézy spočívá v mikrovlnném ozařování (MW) hydrazidů (**Obrázek 4b**). Různé aromatické a heterocyklické hydrazidy dobře reagovaly s triethyl ortoformiátem, triethyl ortopropionátem a triethyl ortobenzoátem za účinku thionizačního činidla P<sub>4</sub>S<sub>10</sub>/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Reakce probíhá za působení katalyzátoru Nafion NR50, který díky absorpci mikrovlnného záření urychluje průběh reakce.<sup>5</sup>



**Obrázek 4:** Syntéza 1,3,4-thiadiazolu z karboxylové kyseliny a hydrazidu

Bylo zjištěno, že isothiokyanáty přímo reagují s hydrazidy za vzniku 2-substituovaných 1,3,4-thiadiazolů ve vodném prostředí a v přítomnosti triethylaminu (**Obrázek 5a**). Za stejných podmínek byla připravena sada 5-substituovaných 2-amino-1,3,4-thiadiazolů za užití dithiokarbamátu a hydrazidu ve vodě s vysokými výtěžky (**Obrázek 5b**).<sup>7,8</sup>

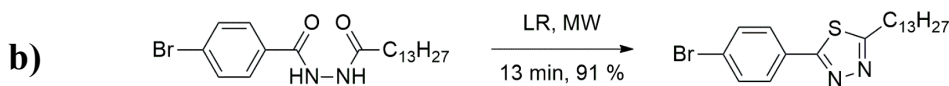
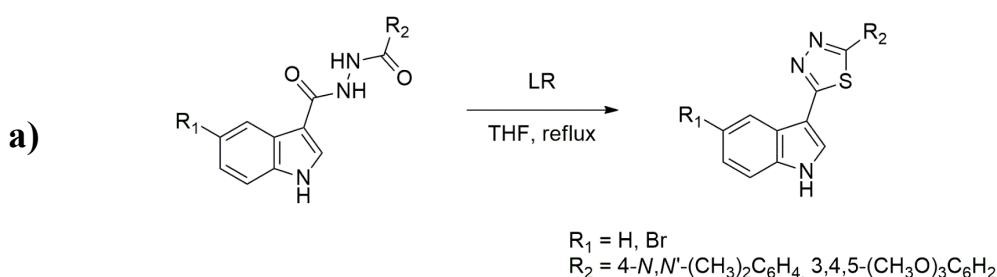


**Obrázek 5:** Syntéza 1,3,4-thiadiazolu z hydrazidu a sirné sloučeniny

### 1.1.2 Diacylhydraziny

Cyklizace *N,N'*-diacylhydrazinů je rozšířený způsob syntézy 1,3,4-thiadiazolů. Tyhle metody opět využívají thionační činidla ( $\text{P}_4\text{S}_{10}$  a Lawessonovo činidlo) v aprotických rozpouštědlech, jako například DMF,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , THF, dioxan nebo toluen. Tento typ přípravy tedy thionace diacylhydrazinu s Lawessonovým činidlem (LR) s následnou cyklizací byl využit k přípravě indolyl-1,3,4-thiadiazol (**Obrázek 6a**) a to v různých rozpouštědlech (THF, toluen, dioxan a xylen), přičemž nejvyšší výtěžky poskytla reakce v suchém tetrahydrofuranu.<sup>9</sup>

Metody syntézy za použití rozpouštědla jsou typicky provázeny dlouhou reakční dobou za vysokých teplot, nízkými výtěžky a velkým množstvím meziproductů. Oproti tomu, metody bez rozpouštědla za působení mikrovlnného záření tomuto často přecházejí díky své jednoduchosti v provedení. Použití mikrovlnného záření jako zdroj energie se ukázalo jako velmi výhodné v této oblasti. *N*-acylaci 4-bromobenzohydrazidu s myristoylchloridem byl připraven asymetrický *N,N*-diacylhydrazin, který byl podroben cyklizaci s Lawessonovým činidlem bez rozpouštědla za působení mikrovlnného záření, přičemž průběh reakce byl velmi rychlý a vzniklý thiadiazol byl izolován ve vysokém výtěžku. (Obrázek 6b).<sup>10</sup>



**Obrázek 6:** Syntéze 1,3,4-thiadiazolu z diacylhydrazinů

## 1.2 Syntéza z thiohydrazinů

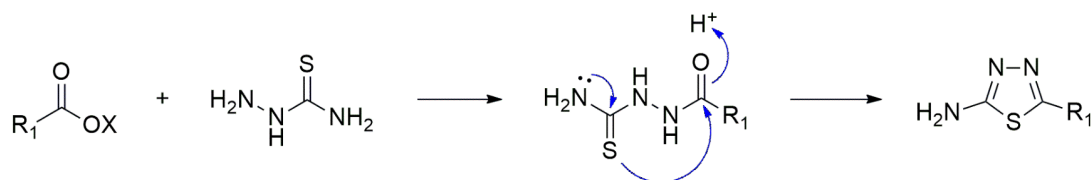
Další reakcí, kterou je možné využít k syntéze 1,3,4-thiadiazolů může být cyklizace thiohydrazinů. Přičemž různé deriváty thiohydrazinu mohou být využity k syntéze pestře substituovaných heterocyklů ve srovnání s jinými metodami, což umožňuje získat 1,3,4-thiadiazoly se širokým spektrem reaktivity a biologické aktivity.<sup>71,72</sup>

### 1.2.1 Thiosemikarbazidy

Mnohé syntézy 1,3,4-thiadiazolů vychází z thiosemikarbazidu, substituovaných thiosemikarbazidů nebo thiosemikarbazonů. Cyklizace thiosemikarbazidů vede k 2-amino-1,3,4-thiadiazolům, které figuruji jako klíčové intermediáty v přípravě dalších derivátů 1,3,4-thiadiazolů.<sup>73</sup>

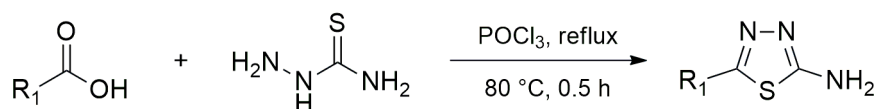
Reakce spočívá v acylaci na  $\alpha$  aminoskupině thiosemikarbazidu, výsledný meziproduct (substituovaný thiosemikarbazid) je následně podroben cyklizaci v přítomnosti

kyselin či dehydratačního činidla, např.  $\text{SOCl}_2$ ,  $\text{POCl}_3$  nebo  $\text{PCl}_5$  (**Obrázek 7**). Běžně se jako výchozí látky využívají karboxylové kyseliny a jejich deriváty, jako jsou estery, halogenidy nebo anhydridy, či nitrily, které v reakci s thiosemikarbazidy tvoří významné 5-substituované deriváty.<sup>68,69,70</sup>



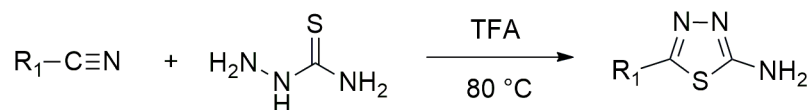
**Obrázek 7:** Mechanismus cyklizace thiosemikarbazidu

Reakce karboxylové kyseliny a thiosemikarbazidu poskytuje řadu mono- a dicyklických substituovaných derivátů 2-amino-1,3,4-thiadiazolů s vysokými výtěžky.<sup>11</sup>



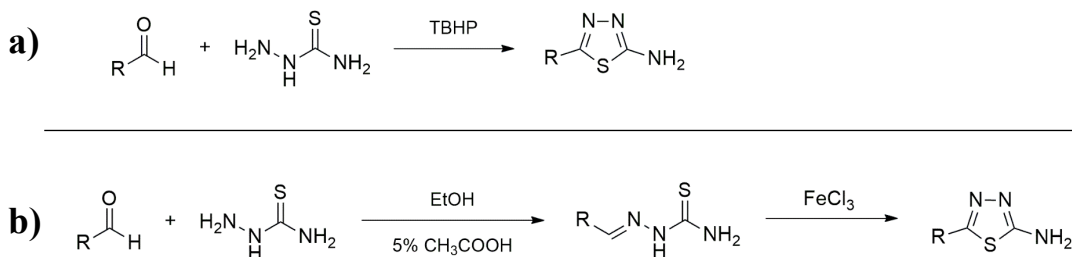
**Obrázek 8:** Syntéza substituovaného 2-amino-1,3,4-thiadiazolu z karboxylové kyseliny

Substituované nitrily v přítomnosti trifluoroctové kyseliny reagují s thiosemikarbazidem za vzniku substituovaných 2-amino-1,3,4-thiadiazolů, které se dále mohou využít jako intermediáty pro syntézu chinolinových hybridních molekul či imidazothiadiazolových derivátů.<sup>12,13</sup>



**Obrázek 9:** Syntéza substituovaného 2-amino-1,3,4-thiadiazolu z nitrilu

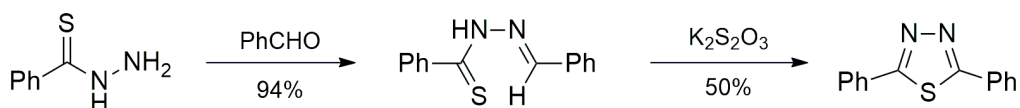
Oxidativní cyklizací lze získat substituované 2-amino-1,3,4-thiadiazoly a to reakcí aldehydů s thiosemikarbazidy. Jako oxidační činidlo se používá např.  $\text{PhI}/\text{H}_2\text{O}_2$ <sup>14</sup>, 2,3-dichloro-5,6-dikyano-1,4-benzochinon (DDQ)<sup>15</sup> či *tert*-butyl hydroperoxid (TBHP), kdy právě poslední zmíněný TBHP se ukázal jako nejefektivnější (**Obrázek 10a**)<sup>16</sup>. U aldehydů byla pozorována tvorba intermediátů v podobě hydrazonu, který se následně cyklí působením oxidačního činidla (například  $\text{FeCl}_3$ ) na žádaný 2-amino-1,3,4-thiadiazol (**Obrázek 10b**).<sup>17,18</sup>



**Obrázek 10:** Syntéza substituovaných 2-amino-1,3,4-thiadiazolů z aldehydu

### 1.2.2 Thiohydrazidy

Thiohydrazidy mají podobnou chemickou strukturu jako thiosemikarbazidy s rozdílem absence  $\alpha$  aminoskupiny a díky tomu se mohou využívat v podobných metodách přípravy thiadiazolů. Postup spočívá ve vytvoření hydrazonu reakcí s aldehydem a následné cyklodehydrogenace. Produktem cyklizace je 2,5-disubstituovaný 1,3,4-thiadiazol.<sup>19</sup>

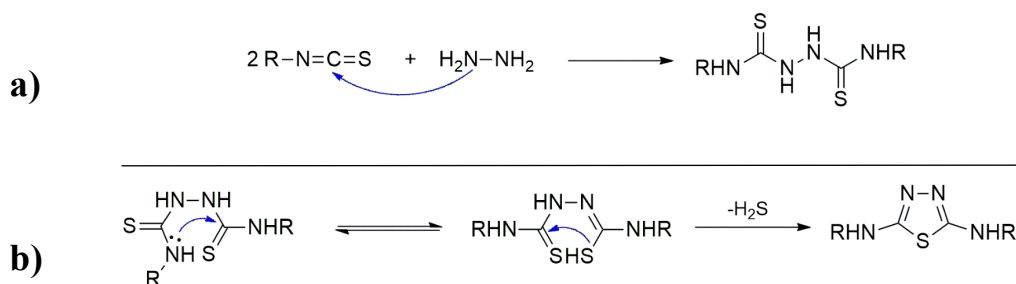


**Obrázek 11:** Syntéza difenyl-1,3,4-thiadiazolu z thiohydrazidu

Vznik thiadiazolového kruhu lze vysvětlit deprotonací thiohydrazidu a následným intramolekulárním atakem thiolátového aniontu na atom uhlíku iminové skupiny, přičemž dochází k odštěpení vodíku po přenosu protonu.<sup>19</sup>

### 1.2.3 Bithiomočovina

Bithiomočovina může být jednoduše připravena reakcí isothiokyanátu a hydrazinu (**Obrázek 12a**). Následnou cyklodehydratací vzniká 2,5-diamino-1,3,4-thiadiazol, který je významný pro přípravu dalších substituovaných derivátů. V reakci dochází k intramolekulárnímu ataku 2-thiolu a následnému odštěpení HS skupiny (**Obrázek 12b**). Přípravou thiadiazolů z bithiomočoviny je možné získat *N,N'*-disubstituované 2,5-diamino-1,3,4-thiadiazoly.<sup>20</sup>



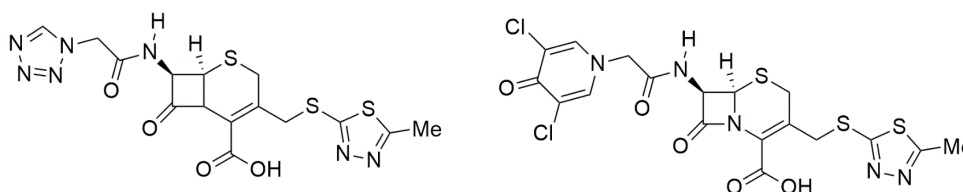
Obrázek 12: Syntéza 1,3,4-thiadiazolu z bithiomočoviny

### 1.3 Biologická aktivita

Thiadiazol je považován za významnou složku široce využívanou ve výzkumu jako základní prvek pro léčiva. Mnohé sloučeniny obsahující thiadiazolový kruh vykazují široké spektrum biologických vlastností, což zahrnuje antibakteriální, antimykotické, antiparazitní, antivirové, antidiabetické, antioxidační a protirakovinné účinky, kterých se využívá zejména v medicíně a ve farmaceutickém průmyslu.<sup>2</sup> 1,3,4-thiadiazolový kruh poskytuje sloučeninám vysokou lipofilitu a schopnost vytvářet mezoiontové systémy s oblastmi kladných a záporných nábojů. Tyto odlišné vlastnosti umožňují mezoionickým sloučeninám procházet buněčnou membránou, což vede k dobré perorální absorpci, biologické dostupnosti a interakcím s biologickými molekulami (např. DNA nebo proteiny).<sup>62, 63</sup>

#### 1.3.1 Antibiotika a antimykotika

Řada bakterií a mikroskopických hub je schopná si vytvářet rezistenci proti mnoha druhům léčiv, díky mutaci svých genů nebo získání genu od jiné bakterie. Kvůli tomu vývoj nových antimikrobiálních látek klesá a je nutné hledat řešení k usnadnění vývoje nových látek. Proto je syntéza nových léčivých látek s modifikací jejich základní struktury klíčová k zastavení aktivity bakterií a plísní. Mezi nejznámější komerční léčiva obsahující 1,3,4-thiadiazol patří cefazolin a cefazedon, antibiotika působící na buněčnou stěnu.<sup>60</sup>



Obrázek 13: Cefazolin (vlevo) a cefazedon (vpravo)

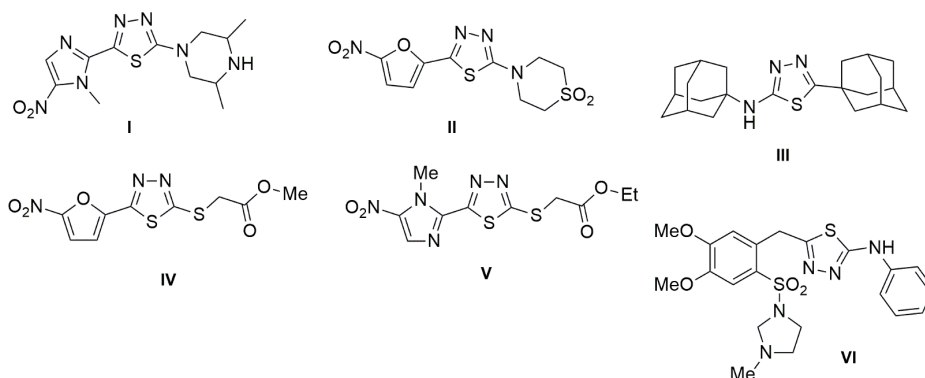
Moshafi a jeho výzkumná skupina zkoumali několik sloučenin 1,3,4-thiadiazolu pro jejich aktivitu proti *Helicobacter pylori* difúzními diskovými testy. V množství 0.5 µg sloučenina **I** vytvořila inhibiční zónu o průměru 30.9 mm, pětikrát větší než pozitivní kontrola

metronidazolu. Ve vyšší dávce 8 mg byla sloučenina **II** vyhodnocena jako nejúčinnější derivát s inhibiční zónou o průměru 40 mm u kmenů citlivých i rezistentních vůči metronidazolu.<sup>21</sup>

Thiadiazolové deriváty amantadinu mají mírnou antimikrobiální aktivitu, zejména proti grampozitivní bakterii *Bacillus cereus*. Sloučenina **III** se však vyznačuje výraznou aktivitou proti kvasince *Candida albicans*, vytvářející inhibiční zónu o průměru 18 mm.<sup>22</sup>

Deriváty nitrofuranu (**IV**) vykazují dobrou aktivitu proti bakterii *Mycobacterium tuberculosis*, u nichž byly stanoveny hodnoty nejnižší inhibiční koncentrace (MIC) v rozmezí 0.78–3.13 µg/ml. Proti *M. tuberculosis* také výrazně účinkují sloučeniny obsahující nitroimidazol (**V**), u kterých se MIC pohybuje v rozmezí 0.78–1.56 µg/ml.<sup>23</sup>

Některé thiadiazoly disponují také antimykotickými účinky, čemuž se věnoval Camoutsis a jeho výzkumná skupina. V porovnání s komerčním fungicidem bifonazol vykazovaly produkty jeho studie silnou aktivitu proti všem testovaným druhům. Sloučenina **VI** se jeví nejen jako nejúčinnější antimykotikum s nejnižší fungicidní koncentrací (MFC) v rozmezí  $1.79\text{--}3.58 \times 10^{-2}$  µmol/ml, ale i jako významné antibiotikum s MIC v rozmezí  $0.89\text{--}1.79 \times 10^{-2}$  µmol/ml.<sup>24</sup>



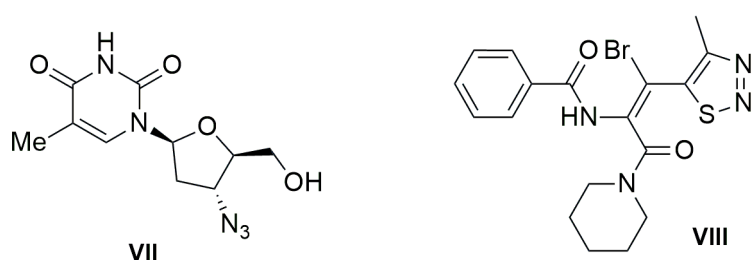
**Obrázek 14:** Sloučeniny s antibakteriálními účinky

### 1.3.2 Antivirotika

Viry způsobují mnohé závažné onemocnění lidského organismu, jako je chřipka, hepatitida B, spalničky nebo syndrom získané imunitní nedostatečnosti (AIDS), a také se mohou podílet na vývoji rakoviny. Virová rezistence stále stoupá kvůli genovým mutacím a dlouhodobou léčbou antivirotiky. Mnohá antivirotika také mohou způsobovat vedlejší účinky. Z tohoto důvodu se výzkumné týmy zabývají vývojem antivirotik s vysokou

účinností a nízkou toxicitou, a právě 1,3,4-thiadiazoly se jeví díky svým farmakologickým vlastnostem jako vhodné sloučeniny pro jejich přípravu.<sup>61</sup>

Zidovudin (**VII**), antivirotikum používané proti viru HIV způsobující AIDS, je nukleosidový analog, který brání viru v množení. Thiadiazol je bioisosterem pyrimidinu, což je důležitá část nukleosidu, a proto lze předpokládat, že thiadiazoly budou mít i antivirové účinky. A opravdu se ukázalo, že některé sloučeniny vykazují silný účinek proti replikaci viru hepatitidy B (HBV), s vyšším  $IC_{50}$  než u známého léčiva lamivudin. Sloučenina **VIII** také významně inhibuje sekreci HBV antigenu HBeAg.<sup>25</sup>



Obrázek 15: Sloučeniny s antivirovými účinky

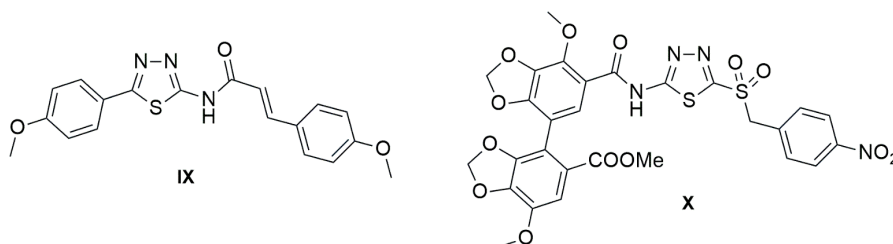
### 1.3.3 Cytostatika

Mnoho cytostatik využívající se k léčbě rakoviny obsahují heterocyklické sloučeniny, včetně thiadiazolů. Schopnost thiadiazolů cílit na DNA by vysvětlovala potenciální protirakovinný účinek, jelikož nekontrolovatelná replikace DNA a dělení buněk je charakteristické pro nádorové onemocnění. Navíc jsou heteroatomy thiadiazolu schopny vytvářet nevazebné interakce, např. vodíkové vazby, s kinázami, které se podílejí na nádorovém bujení.<sup>29</sup>

Yang a jeho výzkumná skupina syntetizovaly řadu sloučenin obsahující 1,3,4-thiadiazol (**IX**) jako silný inhibitor epiteliálních buněk adenokarcinomu prsu (MCF-7) a plic (A549) in vitro s hodnotami  $IC_{50}$   $0.28 \mu\text{g/ml}^{-1}$  a  $0.52 \mu\text{g/ml}^{-1}$ . Bližší výzkum potvrdil také inhibici polymerace tubulinu, klíčového kroku při dělení buňky.<sup>26</sup>

Dimetyl [1,1'-bifenyl]-2,2'-dikarboxylát (a-DBD), odvozený od přírodního produktu schisandrin C, má dialkoxybifenylový skelet, který vykazuje protinádorovou aktivitu. Za účelem zlepšení vlastností těchto derivátů byly navrženy sloučeniny obsahující alkoxybifenylový skelet a také 1,3,4-thiadiazolový kruh. Příkladem je sloučenina **X**, která vykazovala silnou aktivitu vůči několika nádorovým buněčným liniím, včetně buňkám

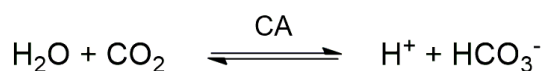
žatelního karcinomu HepG2, KB karcinomu, karcinomu plic A549, erytromyeloblastoidním leukemickým buňkám K562 a buňkám karcinomu prsu MCF-7.<sup>27</sup>



**Obrázek 16:** Sloučeniny s cytostatickými účinky

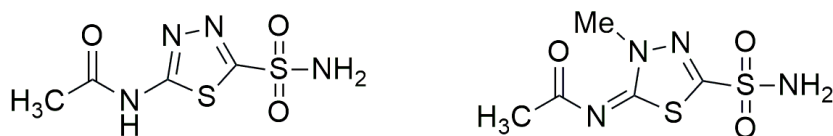
### 1.3.4 Inhibitory karboanhydráz

Karboanhydrázy (CA), enzymy nacházející se v oku, katalyzují reverzibilní hydrataci oxidu uhličitého na hydrogenuhličitan a jsou součástí mnohých biologických drah.



**Obrázek 17:** Reakce katalyzovaná karboanhydrázou

Jejich izoenzymy jsou terapeutickými cíli v léčbě řady onemocnění, jako jsou edémy, glaukom, obezita, rakovina, epilepsie nebo osteoporóza.  $\text{HCO}_3^-$  anionty jsou zodpovědné za přísun sodných kationtů do oka, kde tvoří vodný mok. Inhibitory CA, jako jsou acetazolamid a methazolamid, snižují koncentraci  $\text{HCO}_3^-$ , a tím i tok sodných kationtů a vody do zadní komory oční, což vede ke snížení produkce vodného moku a snížení nitroočního tlaku.<sup>28</sup>



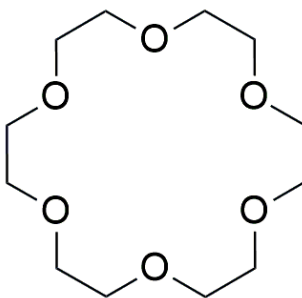
**Obrázek 18:** Acetazolamid (vlevo) a methazolamid (vpravo)

## 2 SUPRAMOLEKULÁRNÍ CHEMIE

Supramolekulární chemie je obor zabývající se nekovalentními vazebnými interakcemi molekul. Jean-Marie Lehn, nositel Nobelovy ceny za chemii a jeden z předních chemiků v tomto oboru, definoval supramolekulární chemii jako “chemii molekulárních sestav a intermolekulárních vazeb”.<sup>35</sup> Supramolekulární chemie hraje významnou roli v mnoha biologických procesech, jako jsou například interakce mezi enzymy a substráty, vazby v molekulách DNA a RNA nebo vztah mezi antigeny a protilátkami. Jedním z nejvýznamnějších odvětví supramolekulární chemie je studium komplexů hostitel–host (v angličtině host–guest), které mají široké využití v nanotechnologiích, biomedicině či analytické chemii.<sup>37,38</sup>

### 2.1 Hostitel–host komplexy

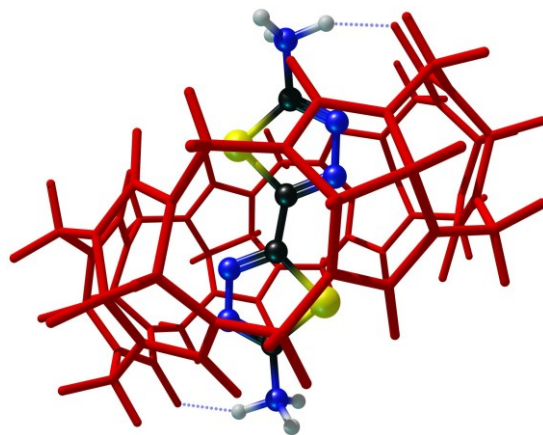
Od poloviny 20. století se supramolekulární chemie makrocyclických molekul (hostitelů) těší velkého zájmu napříč výzkumnými týmy v oblasti chemie a biochemie. První tvorbu komplexu hostitel–host popsal Pedersen v roce 1967, přičemž selektivní rozpoznávání kationtů alkalických kovů jako hostů bylo provedeno pomocí tzv. crown etherů (**Obrázek 19**), které jsou považovány za první makrocyclické hostitele použité v supramolekulární chemii komplexů hostitel–host.<sup>36</sup>



**Obrázek 19:** Crown ether, 18-crown-6

Na rozdíl od běžné organické chemie, která se hlavně zabývá kovalentními vazby, studium hostitel–host komplexů se věnuje nekovalentním interakcím. Mezi nekovalentní vazby patří zejména elektrostatické, hydrofobní či  $\pi$ - $\pi$  interakce nebo Van der Waalsovy síly a jedná se o slabší a reverzibilní typ vazeb.<sup>39</sup> Proto nekovalentní vazby představují několik výhod, jako je snadný proces budování supramolekulárních struktur, při kterém se předchází vícečlenným syntézám a složitému procesu purifikace. Takové metody jsou často efektivní a šetrné k životnímu prostředí. Slabé a dynamické interakce také umožňují reverzibilitu

a rekonstrukci supramolekulárních systémů s nízkými energetickými náklady, což se využívá k recyklaci a „samoopravě“ supramolekulárních materiálů po vnějším mechanickém poškození.<sup>40</sup>



**Obrázek 20:** Struktura hostitel-host komplexu

V komplexu hostitel–host je hostitel obvykle větší molekula disponující rozsáhlým otvorem či kavitou, která představuje vazebné místo pro hostující molekuly. Mezi nejvyužívanější sloučeniny pro hostitelské molekuly patří cucurbit[*n*]urily, cyklodextriny, pillar[*n*]areny, calixareny či již zmíněné crown-ethery. Dle selektivity daných hostitelů mohou jako hostující molekuly figurovat jak anorganické látky (např. ionty) tak především organické sloučeniny jako jsou například hormony, neurotransmitery a uhlovodíky. V takových komplexech je hostující molekula částečně či zcela zapouzdřena do dutiny hostitelské molekuly. Proto je při tvorbě komplexů hostitel–host zásadní kompatibilita velikosti a tvaru jednotlivých molekul. Vzájemná orientace hostitelské a hostující molekuly je dána specifickými (nekovalentními) interakcemi, které probíhají mezi rozpoznávacími místy makrocyclických hostitelů a funkčními skupinami hostujících molekul.<sup>35</sup>

Termodynamickou stabilitu komplexu hostitel–host v daném rozpouštědle a při dané teplotě vyjadřuje vazebná konstanta *K*. Jedná se o bezrozměrnou veličinu, ale často se vztahuje na jednotku objemu na látkové množství ( $\text{dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$ ). Stanovení vazebné konstanty je hlavní metodou pro zjištění afinity komplexu, a proto má zásadní význam v supramolekulární chemii. Spektrální metody, které je možné využít ke studiu supramolekulárních systémů jsou především nukleární magnetická rezonance, hmotnostní spektrometrie, isothermální titrační kalorimetrie, spektrofotometrie a další.<sup>35</sup>

### 2.1.1 Využití komplexů hostitel–host

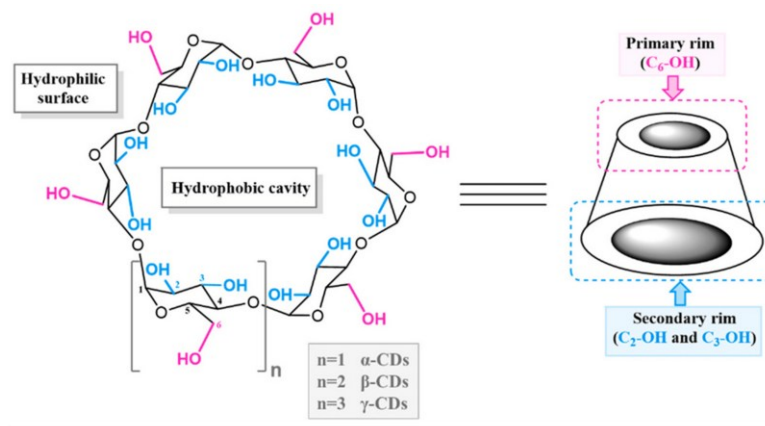
Supramolekulární chemie a konkrétně komplexy hostitel–host jsou široce využívány v oblasti podávání léčiv. I když za poslední století bylo vyvinuto mnoho protinádorových léčiv, efektivní léčba rakoviny se stále potýká se značnými obtížemi kvůli účinnosti podávání léků. Například hydrofobní léčiva jsou obecně málo rozpustná ve vodných roztocích, což značně omezuje jejich využitelnost v biologickém prostředí.<sup>41</sup> Přes to, že mnoho nově vyvinutých léčiv vykazuje velký potenciál pro léčbu rakoviny, více než polovina takových látek má nízkou rozpustnost ve vodě. Kromě toho necílené podání léčiv může způsobit řadu vedlejších efektů a poškodit zdravé tkáně. V rámci supramolekulární chemie je důležitým využitím zvýšení rozpustnosti daného léčiva ve vodě a zároveň zachování biologické aktivity, čehož může být docíleno pomocí rozpustných makrocyclických molekul. Tvorbou takových komplexů je navíc možné chránit molekuly léčiv před chemickými reakcemi a fotochemickou či termickou degradací v biologickém prostředí.<sup>43</sup>

Regulace chemické aktivity je důležitá v mnoha chemických reakčních systémech, jako jsou kaskádové reakce a procesy přenosu signálu. V přírodě jsou tyto procesy regulovány pomocí enzymů. Aktivita těchto katalyzátorů je sama o sobě modifikovaná, aby tyto reakční systémy reagovaly na vnější signály, změny v hladinách substrátů nebo změny prostředí. Podobnou roli by mohly hrát i syntetické katalyzátory v chemických reakčních systémech, kde je regulace katalytických funkcí klíčová pro účinnou časovou a prostorovou kontrolu nad chemickými změnami, aniž by docházelo k vytváření vedlejších reakčních drah. V poslední době byla zaznamenána regulační činnost syntetických katalyzátorů, které fungují na principu tvorby komplexů hostitel–host. Cucurbit[7]uril byl úspěšně použit ke změně aktivity čtyř různých organických katalyzátorů a jednoho iniciátoru, což umožnilo zvýšit nebo snížit reakční rychlost. Katalytickou aktivitu lze během reakce přepínat přidáním hostitelské molekuly nebo kompetitivní vazebné molekuly. Celkově se tento typ systémů reagující na vnější signály ukazuje jako slibný nástroj pro řízení katalytické aktivity.<sup>42</sup>

## 2.2 Cyklodextriny

Cyklodextriny (CD) jsou makrocyclické sloučeniny patřící do skupiny klecových molekul, které se vyznačují přítomností stabilní hydrofobní kavity ve své struktuře, která umožňuje zachytit a zapouzdřit jiné molekuly. Získávají se enzymatickou degradací škrobu pomocí

enzymu cyklodextrin glukosyltransferáza, který štěpí amylózu, lineární polysacharidy škrobu.<sup>44</sup>

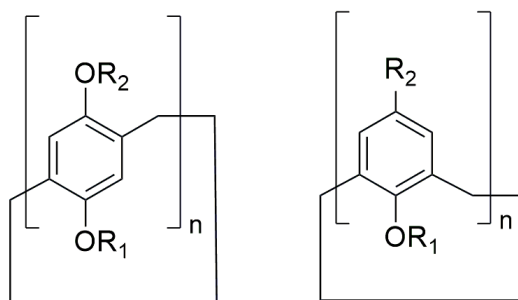


**Obrázek 21:** Obecná struktura cyklodextrinu<sup>47</sup>

Cyklodextriny jsou složeny z jednotek  $\alpha$ -D-glukopyranosy spojené glykosidickou vazbou. Podle počtu glukózových jednotek rozlišujeme zejména  $\alpha$ -cyklodextriny (6 jednotek),  $\beta$ -cyklodextriny (7 jednotek) a  $\gamma$ -cyklodextriny (8 jednotek), které se v praxi využívají nejvíce. Jejich molekula má tvar připomínající kužel, kde hydroxylové skupiny glukózových jednotek jsou orientovány směrem ven v ústí obou konců. Cyklodextriny následně mohou být chemicky modifikovány, zejména substitucí na hydroxylových skupinách, aby se zvýšila jejich rozpustnost, vazebnost a selektivita.<sup>44</sup> Mezi hostující molekuly cyklodextrinů patří menší organické molekuly, kationty i anionty<sup>45</sup>, proteiny<sup>46</sup> nebo polymerní řetězce<sup>66,67</sup>.

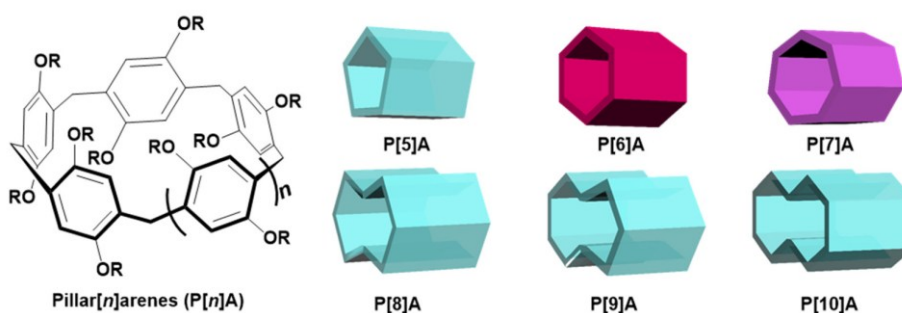
### 2.3 Pillar[n]areny

Pillar[n]areny (zkráceně pillareny) jsou relativně nové makrocyclické hostující molekuly. Strukturně jsou si blízké se známými calixareny, jedná se o sloučeniny obsahující *p*-hydrochinonové jednotky spojené methylenovou vazbou, které se liší v uspořádání v molekule. V pillarenech jsou methylenové můstky uspořádány v poloze *para*, zatímco v calixarenech se nachází v poloze *meta* (**Obrázek 22**). Tenhle rozdíl se následně projevuje ve tvaru kavity, a tedy i vlastností hostitelské molekuly, což dává pillarenům jedinečné hostitelské schopnosti ve srovnání s calixareny.<sup>65,48</sup>



**Obrázek 22:** Obecná struktura pillarenů (vlevo) a calixarenů (vpravo)

Pillareny ve své struktuře obsahují substituovaná benzenová jádra. Přítomnost aromatického kruhu v dutině umožňuje působení  $\pi$ - $\pi$  interakcí, pokud se jedná o hostující látku s aromatickým jádrem, nebo C-H interakcí mezi hostitelem a jakoukoliv hostující sloučeninou. Pillareny se obvykle vyskytují v jedné konformaci (cylindrická struktura), což představuje výhodu v tvorbě komplexů, jelikož je dutina v tomhle ohledu stabilní a jednoduše může vázat cílené molekuly.<sup>49</sup>

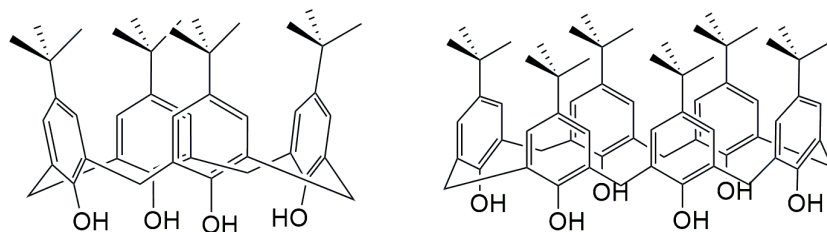


**Obrázek 23:** Obecná struktura a ilustrace tvarů pillarenů<sup>49</sup>

## 2.4 Calix[n]areny

Calix[n]areny (zkráceně calixareny), jak už bylo zmíněno, jsou strukturně podobné pillarenům (**Obrázek 22**). Obvykle se připravují reakcí *p*-substituovaných fenolů a formaldehydu za tvorby fenolových jednotek spojených methylenovými můstky v pozici *meta*. Calixareny se sudým počtem jednotek ( $n = 4, 6$  a  $8$ ) se syntetizují a purifikují mnohem jednodušeji než ty s lichým počtem jednotek ( $n = 3, 5$  a  $7$ ), a proto jsou více zkoumány. Oproti pillarenům se calixareny mohou vyskytovat v různých konformacích, a rozměry jejich dutin jsou tak proměnlivé.<sup>50</sup> Spodní okraj obsahuje fenolový kyslík, a má tedy hydrofilní vlastnosti, zatímco horní okraj je hydrofobní díky přítomnosti methylových skupin. Hostující molekuly se tak mohou navázat po obou okrajích kavity. Mezi takové molekuly patří malé organické sloučeniny, ionty, sacharidy nebo proteiny.

Sulfonací na okrajích calixarenů se dá dosáhnout lepší rozpustnosti ve vodě, což rozšiřuje jejich využití i v polárních rozpouštědlech, a tedy i v biomedicině.<sup>51</sup>

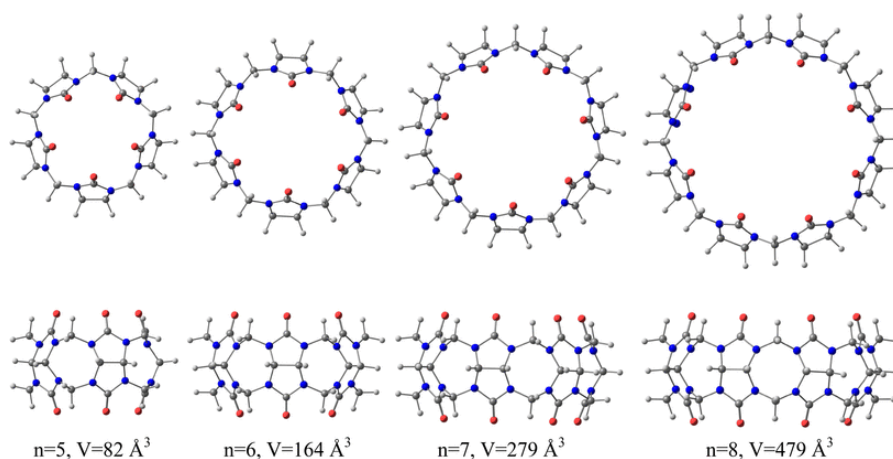


**Obrázek 24:** Tvar molekuly calix[4]arenu (vlevo) a calix[6]arenu (vpravo)

## 2.5 Cucurbit[*n*]urily

Cucurbit[*n*]urily (CB[*n*]) jsou syntetické molekuly, které se připravují kondenzací glykolurilu a formaldehydu.<sup>58</sup> I když byla syntéza těchto sloučenin objevena už před sto lety, hlavní zástupci cucurbit[*n*]urilů byli izolováni a identifikováni relativně nedávno. Cucurbit[*n*]urily se skládají z glykolurilových jednotek spojených dvěma methylenovými můstky a podle počtu těchto jednotek rozlišujeme zejména CB[5], CB[6], CB[7] a CB[8] (**Obrázek 25**). Molekuly cucurbit[*n*]urilů se vyznačují svým tvarem připomínající dýni. Jejich kavita je rigidní a má nepolární hydrofobní povahu. Na portálech se nachází karbonylové atomy kyslíku nesoucí záporný parciální náboj, které mohou prostřednictvím iontově-dipólových interakcí vázat kladně nabitě molekuly.<sup>59</sup> Různá velikost portálu a kavity napříč zástupci cucurbit[*n*]urilů se odráží v jejich selektivitě; rozměry kavity CB[5] jsou dost malé a tento homolog není schopen tvořit inkluzní komplexy, jeho komplexy jsou tedy omezeny pouze na interakce portálů s kationty, kavita CB[6] dokáže hostit především alkyl (di)amonné ligandy, zatímco CB[7] může vázat větší molekuly, které jsou pro CB[6] příliš velké (např. adamantany, bicyklo[2.2.2]oktany nebo naftaleny). CB[8] je schopen hostit i větší klecové uhlovodíky či dokonce dvě planární molekuly tím, že vytvoří komplex hostitel–host v poměru 1:2.<sup>64</sup>

Větší homology CB[*n*] jako je CB[7] a CB[8] se pro konstrukci molekulových strojů využívají hojněji, neboť vyšší rozměry kavity dovolují větší rozmanitost ve výběru hostujících molekul. Naproti tomu výběr vazebných motivů pro CB[6] je značně limitován na alkylové řetězce. Z těchto důvodů využívá velká část publikovaných supramolekulárních systémů právě tyto větší makrocykly.

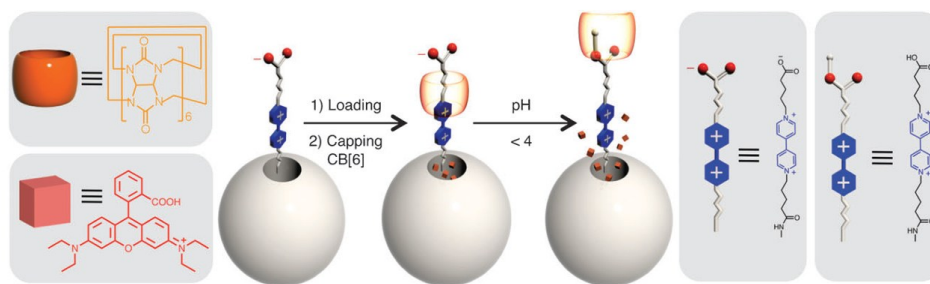


**Obrázek 25:** Struktura vybraných zástupců cucurbit[ $n$ ]urilů<sup>52</sup>

### 2.5.1 Supramolekulární systémy s CB[ $n$ ]

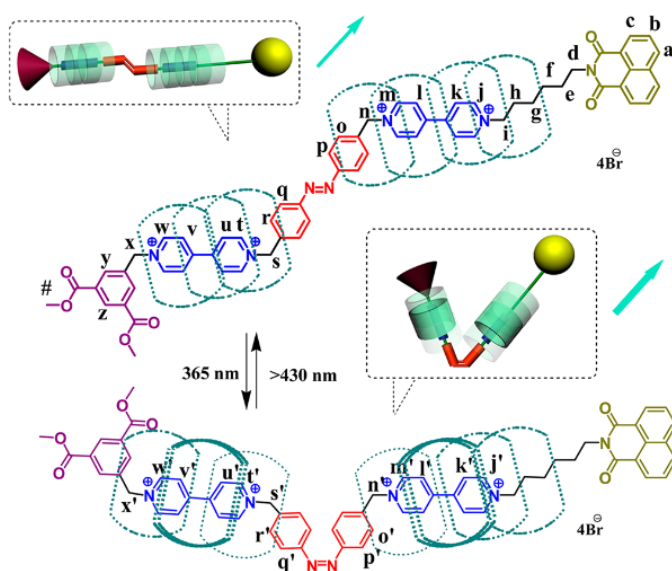
Cucurbiturily se mohou využít jako tzv. „gating agents“ neboli kontrolní prvky, které umožňují či blokují vazbu hosta na hostitelskou molekulu. Díky vysoké afinitě vůči alifatickým aminům se CB[6] hodí ke konstrukci různých rotaxanů a pseudorotaxanů, kde alkylaminy představují osu a CB[6] prstenec.<sup>54</sup> Takové komplexy lze využít jako nanoventily k řízenému uvolňování látek z mezoporezních křemičitých nanočástic (MSN).

Stabilita komplexů CB[6] s diaminoalkany je zejména závislá na pH, což umožňuje přípravu dynamických supramolekulárních celků, které lze řídit na základě změn pH. V publikovaném příkladě nanoventilů na bázi pseudorotaxanu má hlavní význam interakce CB[6] s dialkyl bipyridinovým ligandem s karboxylovou skupinou na vedlejší řetězci, které se zde využívá k řízení uvolňování hostitelských molekul z pórů nanočástic. Při neutrálním a kyselém pH je alifatický řetězec ligandu těsně obklopen CB[6], čímž jsou póry nanočástic blokovány. Zvýšením pH dochází k deprotonaci karboxylové kyseliny, což vede ke spontánní disociaci CB[6], vlivem repulze mezi aniontem a portály CB[6], a uvolnění molekul z nanopórů.<sup>30</sup> Vzhledem k silné interakci CB[6] s ligandem ve vodném prostředí se tento model rozpoznávání ukázal slibný pro vývoj mechanizovaných nanočástic pro biologické aplikace.<sup>31</sup> Kim a jeho výzkumná skupina také popsaly využití fluorescence a barvených změn pro konstrukci molekulárních spínačů, které fungují na principu pohybu makrocylu mezi dvěma místy ligandu na základě vnějších podnětů.<sup>32</sup>



**Obrázek 26:** Design mechanizované nanočástice<sup>31</sup>

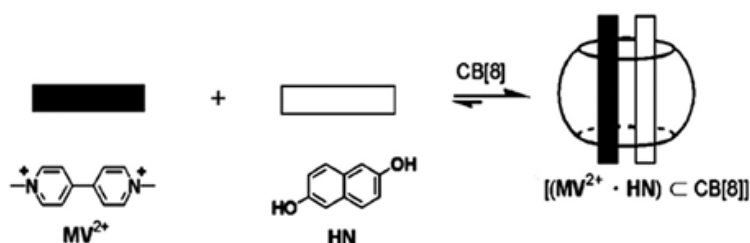
CB[7] disponuje díky své velikosti větší variabilitou při výběru hostitelských molekul, v porovnání s CB[5] či CB[6]. I přes to, že CB[7] má pro své vlastnosti široké využití, studiu molekulárních systémů na bázi CB[7] přímo řízené fotoizomerací se donedávna věnovala jen hrstka výzkumných týmů, jelikož jejich schopnost vázat fotochemicky aktivní látky bývá poměrně nízká. CB[7] však dokáže efektivně tvořit komplexy s viologenovými molekulami (**Obrázek 27**, modře), které lze rozšířit dalšími řetězci. Klíčovým krokem syntézy takového supramolekulárního systému je včlenění molekuly azobenzenu (**Obrázek 27**, červeně), který změnou své konfigurace při fotoizomeraci řídí pohyb CB[7]. Fotoizomerace azobenzenové jednotky z *trans* na *cis* vede k částečnému omezení pohybu a způsobuje, že se CB[7] spíše koncentruje u viologenových částech molekuly.<sup>33</sup>



**Obrázek 27:** Schéma supramolekulárního systému řízeným UV zářením<sup>33</sup>

CB[8] se vyznačuje unikátní vlastností komplexace dvou molekul zároveň, čímž tvoří ternární systémy. Tenhle motiv je široce používán jako propojující jednotka mezi dvěma molekulami, např. peptidy a proteiny, polymery nebo komplexy, kde dochází

k přenosu náboje. Redoxně-aktivní viologeny jsou atraktivními molekulami pro supramolekulární systémy, a zatímco s  $\beta$ - a  $\gamma$ -cyklodextriny vykazuje methylviologen ( $MV^{2+}$ ) jen slabé interakce, s CB[8] snadno tvoří komplexy 1:1. Zajímavé je, že i přes možnost kavity CB[8] vázat dvě molekuly  $MV^{2+}$ , nebyla tvorba komplexu 1:2 zaznamenána pro viologeny v základním stavu. Místo toho bylo možné navázat do kavity jiného hosta; aromatickou molekulu bohatou na elektrony, jako je 1,4-dihydroxybenzen nebo 2,6-dihydroxynaftalen. Ternární komplexy vznikají výhradně při smíchání jejich složek v poměru 1:1:1 a je třeba podotknout, že samotné molekuly neutrálních hostů by se do CB[8] nevázaly bez přítomnosti  $MV^{2+}$ . Tím se dá říct, že hlavní hnací silou pro začlenění druhého hosta je přenos náboje mezi elektronově-bohatým hostem a elektronově-deficitním  $MV^{2+}$ .<sup>34</sup>



**Obrázek 28:** Schéma supramolekulárního systému s CB[8]<sup>55</sup>

## **II EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST**

### 3 POUŽITÉ PŘÍSTROJE

Pro analýzu produktů reakcí byla využita nukleární magnetická rezonance prováděná na přístroji JEOL JNM-ECZ 400R/S3 pracujícího při frekvenci 399,78 MHz pro  $^1\text{H}$ . Jako inertní standardy byla použita rozpouštědla  $^1\text{H}$ :  $\delta(\text{DMSO-}d_5) = 2,50$  ppm a  $\delta(\text{D}_2\text{O}) = 4,75$  ppm. Pro zápis signálů z NMR spekter byly použity následující zkratky: s (singlet), d (dublet), t (triplet), q (kvartet), sep (septet).

Kvalitativní analýza reakčních směsí a připravených látek byla prováděna pomocí plynového chromatografu spojeného s hmotnostním spektrometrem vybaveným kvadrupólovým hmotnostním analyzátozem (Shimadzu, GC-Q-MS QP2010, Japonsko) anebo pomocí plynového chromatografu spojeného s hmotnostním spektrometrem vybaveným trojitým kvadrupólovým hmotnostním analyzátozem (Shimadzu, GC-QqQ-MS TQ2030, Japonsko). Plynový chromatograf (GC-Q-MS) byl vybaven kolonou EQUITY 1 ( $30\text{ m} \times 0,32\text{ mm} \times 1,0\text{ }\mu\text{m}$ ) nebo v případě GC-QqQ-MS kolonou SH-I-1MS ( $30\text{ m} \times 0,25\text{ mm} \times 0,25\text{ }\mu\text{m}$ ). Pro veškeré analýzy byl zvolen následující teplotní program:  $100\text{ }^\circ\text{C}$  7 min; ( $30\text{ }^\circ\text{C} \cdot \text{min}^{-1}$ )  $250\text{ }^\circ\text{C}$  20 min s teplotou nástřiku  $250\text{ }^\circ\text{C}$ . Nosným plynem bylo He, iontový zdroj:  $200\text{ }^\circ\text{C}$ , 70 eV. Ve výpisech signálů z hmotnostních spekter jsou uvedeny hodnoty signálů s relativním zastoupením nejméně 5 %, vyjma molekulových iontů. Hodnoty intenzit vybraných fragmentů jsou uvedeny v závorce za hodnotou m/z.

ESI-MS experimenty byly prováděny na hmotnostním spektrometru s iontovou pastí amaZon X (Bruker Daltonics) za použití elektrospreje jako iontového zdroje. Měření byla prováděna v pozitivním skenovacím módu. Do iontového zdroje byly vzorky přiváděny v podobě roztoku kovovou kapilárou při konstantním průtoku  $3\text{ }\mu\text{l} \cdot \text{min}^{-1}$ . Ostatní parametry byly následující: koncentrace  $0,5\text{ mg} \cdot \text{ml}^{-1}$ , rozpouštědlo  $\text{H}_2\text{O}$ , napětí na kapiláře  $-4,2\text{ kV}$ , napětí na konci kapiláry  $140\text{ V}$ , teplota sušícího plynu  $220\text{ }^\circ\text{C}$ , průtok sušícího plynu  $6\text{ dm}^3 \cdot \text{min}^{-1}$ , tlak rozprašovacího plynu  $55,16\text{ kPa}$ . Jako sušící a rozprašovací plyn byl použit dusík. Tandemová hmotnostní spektra byla, po izolaci vybraného iontu, měřena za pomoci kolizně indukované disociace (CID), přičemž jako kolizní plyn bylo použito helium.

Modely ligandů a komplexů byly vytvořeny a optimalizovány pomocí softwaru xTB (verze 6.6.1) na GFN2 úrovni ve vakuu.

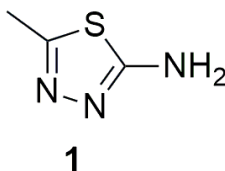
## 4 PROVEDENÉ SYNTÉZY

### 4.1 Syntéza substituovaných 2-amino-1,3,4-thiadiazolových ligandů z monokarboxylových kyselin

0,4 g thiosemikarbazidu (0,0044 mol) bylo naváženo do 25 cm<sup>3</sup> baňky, do které bylo přidáno 0,25 cm<sup>3</sup> kyseliny octové (0,0044 mol). Po promíchání byl přidán 1 cm<sup>3</sup> POCl<sub>3</sub> a směs se zahřívala na olejové lázni o teplotě 90 °C po dobu 1 hodiny za inertní atmosféry a stálého míchání na magnetické míchačce. Poté bylo přidáno 5 cm<sup>3</sup> destilované vody a směs se zahřívala další hodinu. Po ochlazení reakční směsi na pokojovou teplotu proběhla alkalizace amoniakem, přičemž vzniklá sraženina byla odfiltrována na fritě za sníženého tlaku, promyta vodou a vysušena na rotační vakuové odparce (RVO) (40 °C). Všechny substituované thiadiazoly byly připraveny stejným postupem, lišící se pouze použitou karboxylovou kyselinou.

#### 2-amino-5-methyl-1,3,4-thiadiazol (1)

Látka byla izolována v podobě žlutého prášku ve výtěžku 0,2424 g (48 %).

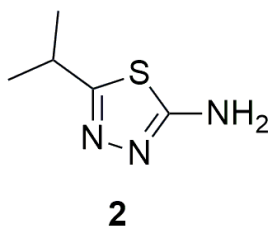


<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>5</sub>, 400 MHz): δ 6,89 (s, 2H), 2,39 (s, 3H) ppm

EI-MS: 45 (9), 46 (5), 47 (12), 58 (11), 59 (34), 60 (19), 74 (100), 115 (60) *m/z* (%)

#### 2-amino-5-isopropyl-1,3,4-thiadiazol (2)

Látka **2** byla připravena identickým postupem z kyseliny isomáselné v podobě běžového prášku ve výtěžku 0,3065 g (49 %).

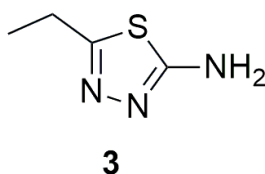


<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>5</sub>) δ 6,96 (s, 2H), 3,17-3,07 (sep, *J* = 6,6 Hz, 1H), 1,24 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H) ppm

**EI-MS:** 45 (13), 47 (8), 53 (8), 55 (10), 59 (7), 60 (30), 70 (7), 71 (5), 73 (10), 74 (46), 75 (9), 83 (6), 87 (5), 115 (5), 128 (100), 129 (6), 130 (5), 142 (9), 143 (42)  $m/z$  (%)

**2-amino-5-ethyl-1,3,4-thiadiazol (3)**

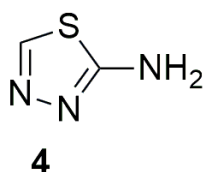
Látka **3** byla připravena identickým postupem z kyseliny propionové v podobě bílého prášku ve výtěžku 0,1503 g (26 %).



**$^1\text{H-NMR}$**  (DMSO- $d_5$ , 400 MHz):  $\delta$  6,98 (s, 2H), 2,83 (q,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 1,24 (t,  $J = 7,6$  Hz, 3H) ppm

**2-amino-1,3,4-thiadiazol (4)**

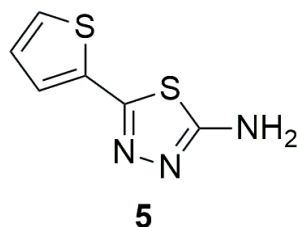
Látka **4** byla připravena identickým postupem z kyseliny mravenčí v podobě bílého prášku ve výtěžku 0,0285 g (6 %).



**$^1\text{H-NMR}$**  (DMSO- $d_5$ , 400 MHz):  $\delta$  8,53 (s, 1H), 7,12 (s, 2H) ppm

**2-amino-5-(thiofen-2-yl)-1,3,4-thiadiazol (5)**

Látka **5** byla připravena identickým postupem z thiofen-2-karboxylové kyseliny v podobě bílého prášku ve výtěžku 0,8699 g (90 %).



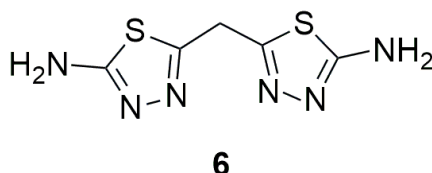
**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz, DMSO- $d_5$ ):  $\delta$  7,58 (d,  $J = 5,1$  Hz, 1H), 7,36 (d,  $J = 6,6$  Hz, 3H), 7,08 (t,  $J = 4,4$  Hz, 1H)

## 4.2 Syntéza bis-1,3,4-thiadiazolových ligandů z dikarboxylových kyselin

0,4 g thiosemikarbazidu (0,0044 mol) bylo naváženo do 25 cm<sup>3</sup> baňky, do které bylo přidáno 0,2289 g kyseliny malonové (0,0022 mol). Po promíchání bylo přidáno 1,5 cm<sup>3</sup> POCl<sub>3</sub> a směs se zahřívala na olejové lázni o teplotě 90 °C po dobu 1 hodiny za inertní atmosféry a stálého míchání na magnetické míchačce. Poté bylo přidáno 7,5 cm<sup>3</sup> destilované vody a směs se zahřívala další hodinu. Po ochlazení reakční směsi na pokojovou teplotu proběhla alkalizace amoniakem, přičemž vzniklá sraženina byla odfiltrována na fritě za sníženého tlaku, promyta vodou a vysušena na RVO (40 °C). Všechny bis-thiadiazoly byly připraveny stejným postupem, lišící se pouze v použité dikarboxylové kyselině.

### 5,5'-methylenbis(2-amino-1,3,4-thiadiazol) (6)

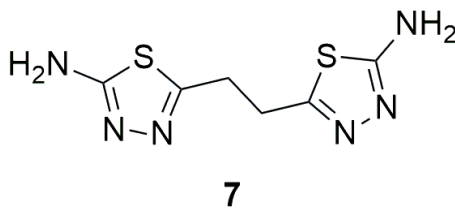
Látka byla izolována v podobě hnědého prášku ve výtěžku 0,1983 g (42 %).



<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>5</sub>, 400 MHz): δ 7,08 (s, 4H), 4,36 (s, 2H) ppm

### 5,5'-(ethan-1,2-diyl)bis(2-amino-1,3,4-thiadiazol) (7)

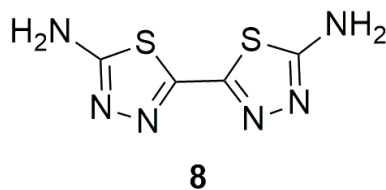
Látka **7** byla připravena identickým postupem z kyseliny jantarové v podobě hnědého prášku ve výtěžku 0,3128 g (62 %).



<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>5</sub>, 400 MHz): δ 6,95 (s, 4H), 3,13 (s, 4H) ppm

### [2,2'-bis(1,3,4-thiadiazol)]-5,5'-diamin (8)

Látka **8** byla připravena identickým způsobem z kyseliny šťavelové v podobě žlutého prášku ve výtěžku 0,2124 g (48 %).



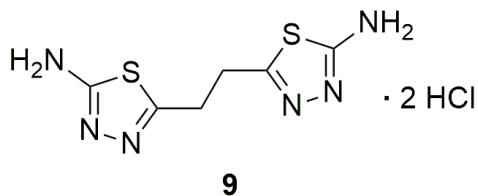
**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-*d*<sub>5</sub>, 400 MHz): δ 7,59 (s, 4H) ppm

### 4.3 Příprava hydrochloridových solí

Do 25 cm<sup>3</sup> baňky byly odměřeny 3 cm<sup>3</sup> suchého methanolu, do kterého bylo opatrně přidáno pomocí automatické pipety 0,3 cm<sup>3</sup> acetylchloridu (0,0044 mol). Směs se nechala míchat na magnetické míchačce 5 minut. Následně bylo přidáno 0,1 g látky **7** (0,00044 mol) a směs se nechala dalších 5 minut míchat. Poté bylo rozpouštědlo odpařeno na RVO a byl získán béžový jemný prášek. Všechny hydrochloridové soli byly připraveny stejných postupem, lišící se pouze v použité volné bázi thiadiazolu (látky **1** až **8**).

#### 5,5'-(ethan-1,2-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-2-aminium) chlorid (**9**)

Látka byla izolována v podobě béžového prášku ve výtěžku 0,125 g (95 %).



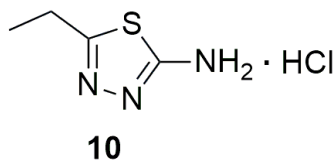
**<sup>1</sup>H-NMR** (D<sub>2</sub>O, 400 MHz): δ 3,35 (s, 4H) ppm

**<sup>13</sup>C-NMR** (D<sub>2</sub>O, 101 MHz): δ 170,5, 158,0, 27,7 ppm

**ESI-MS:** (pos.) 114,96 [M+2H<sup>+</sup>]<sup>2+</sup>, 228,96 [M+H<sup>+</sup>]<sup>+</sup> *m/z*

**5-ethyl-1,3,4-thiadiazol-2-aminium chlorid (10)**

Látka **10** byla připravena identickým postupem z ligandu **3** v podobě bílého prášku ve výtěžku 0,095 g (75 %).

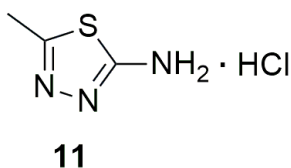


**<sup>1</sup>H-NMR** (D<sub>2</sub>O, 400 MHz): δ 2,88 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,25 (t, J = 7,6 Hz, 3H) ppm

**ESI-MS:** (pos.) 129,95 [M+H<sup>+</sup>]<sup>+</sup> *m/z*

**5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-aminium chlorid (11)**

Látka **11** byla připravena identickým postupem z ligandu **1** v podobě bílého prášku ve výtěžku 0,0542 g (82 %).



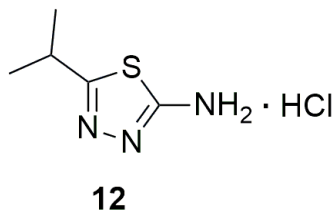
**<sup>1</sup>H-NMR** (D<sub>2</sub>O, 400 MHz): δ 2,51 (s, 3H) ppm

**<sup>13</sup>C-NMR** (D<sub>2</sub>O, 101 MHz): δ 170,5, 157,1, 15,3 ppm

**ESI-MS:** (pos.) 115,96 [M+H<sup>+</sup>]<sup>+</sup> *m/z*

**5-isopropyl-1,3,4-thiadiazol-2-aminium chlorid (12)**

Látka **12** byla připravena identickým postupem z ligandu **2** v podobě béžového prášku ve výtěžku 0,118 g (94 %).

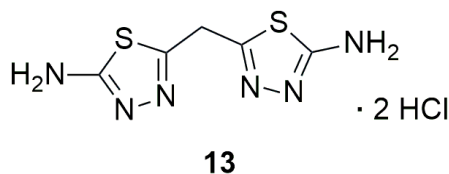


**<sup>1</sup>H-NMR** (D<sub>2</sub>O, 400 MHz): δ 3,25-3,15 (sep, J = 7,3 Hz, 1H), 1,29 (d, J = 7,3 Hz, 6H) ppm

**ESI-MS:** (pos.) 143,97 [M+H<sup>+</sup>]<sup>+</sup> *m/z*

**5,5'-methylenbis(1,3,4-thiadiazol-2-aminium) chlorid (13)**

Látka **13** byla připravena identickým postupem z ligandu **6** v podobě hnědého prášku ve výtěžku 0,111 g (83 %).



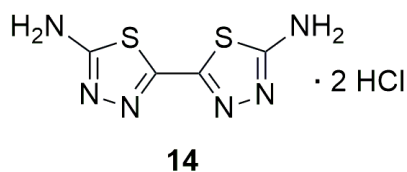
<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O, 400 MHz): δ 3,29 (s, 2H) ppm

<sup>13</sup>C-NMR (D<sub>2</sub>O, 101 MHz): δ 170,9, 153,8, 49,0 ppm

ESI-MS: (pos.) 214,93 [M+H<sup>+</sup>]<sup>+</sup> *m/z*

**[2,2'-bis(1,3,4-thiadiazol)]-5,5'-diaminium chlorid (14)**

Látka **14** byla připravena identickým postupem z ligandu **8** v podobě světle žlutého prášku ve výtěžku 0,1198 g (88 %).

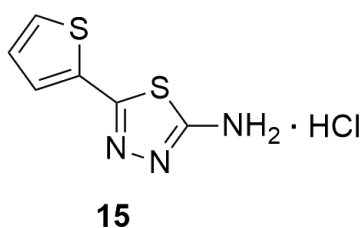


<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 101 MHz) δ 169,3, 149,2 ppm

ESI-MS: (pos.) 200,92 [M+H<sup>+</sup>]<sup>+</sup> *m/z*

**5-(thiofen-2-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-aminium chlorid (15)**

Látka **15** byla připravena identickým postupem z ligandu **5** v podobě bílého prášku ve výtěžku 0,1056 g (88 %).



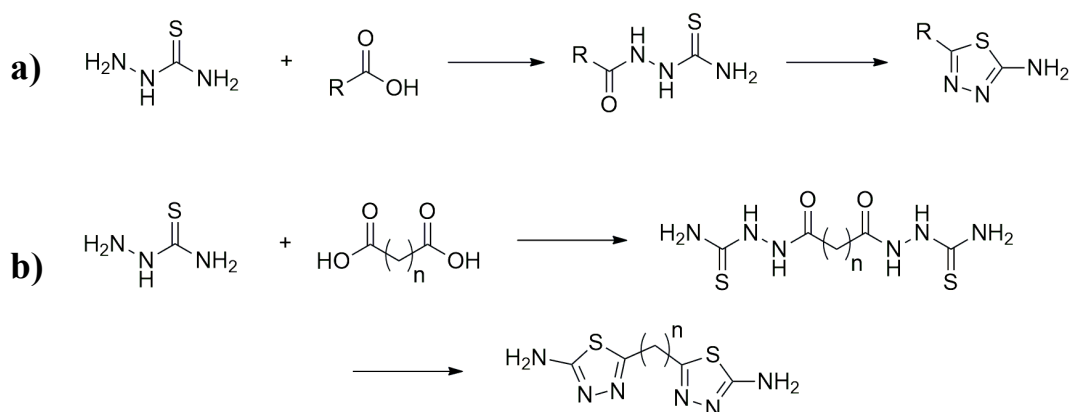
<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O, 400 MHz): δ 7,65 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,17-7,15 (t, *J* = 3,6 Hz, 1H) ppm

<sup>13</sup>C-NMR (D<sub>2</sub>O, 101 MHz): δ 130,8, 130,5, 128,6 ppm

## 5 VÝSLEDKY A DISKUZE

### 5.1 Úvod k diskuzní části

Cílem této práce byla syntéza substituovaných 2-amino-1,3,4-thiadiazolových ligandů. Z literární rešerše byl zvolen postup využívající tzv. „one pot“ reakci thiosemikarbazidu s karboxylovou kyselinou, kterou je možné připravit substituované mono- i bis-1,3,4-thiadiazoly.



**Obrázek 29:** Plán syntézy mono-thiadiazolů (a) a bis-thiadiazolů (b)

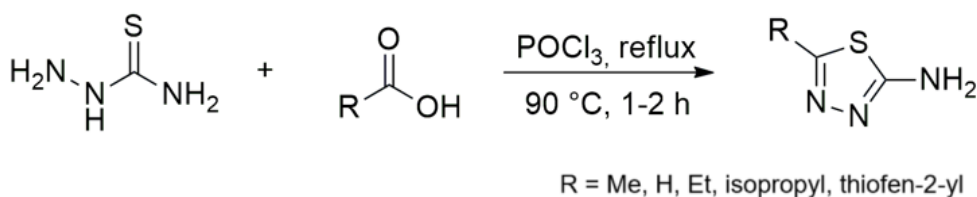
Výhodou použité „one-pot“ reakce je, že je časově nenáročná a předchází se zdoluhavým syntetickým postupům. Úskalí těchto reakcí je případné monitorování reakce a analýza vzniklých meziproductů, k ověření, zda výchozí látky spolu kompletně zreagovaly. Pokusy monitorovat reakci pomocí TLC, GC-MS nebo NMR byly neúspěšné, neboť výchozí látky nebo očekávané meziproducty nebyly ve směsi  $\text{POCl}_3$  pozorovány pomocí použitých metod. Z izolovaných 1,3,4-thiadiazolů byly následně připraveny hydrochloridové soli, u kterých se zkoumaly jejich supramolekulární vlastnosti s cucurbit[6]urilem (CB[6]). Výchozí karboxylové kyseliny byly zvoleny především na základě charakteru svých postranních řetězců, konkrétně jejich velikosti a objemu, s cílem prozkoumat vliv těchto parametrů na sílu vazby k danému makrocyklu. Obecně byly vybrány substituenty, jejichž homology vykazují vysoké hodnoty vazebných konstant s daným makrocyklem. Dílčím cílem po úspěšné syntéze bylo jednak studování supramolekulárních komplexů s CB[6] a dále vlivu substituentů na stabilitu vzniklých komplexů. Bis-thiadiazoly vycházející z dikarboxylových kyselin představují další zajímavou skupinu ligandů vzhledem k přítomnosti dvou protonovatelných aminoskupin.

Výběr vazebných motivů pro CB[6] je vzhledem k rozměrům jeho kavity značně omezený. Oproti jeho homologům (CB[7] a CB[8]) je CB[6] vhodný zejména pro komplexy s alkyl(di)aminy<sup>53</sup> a omezeně i menšími aromatickými molekulami. Nejstabilnější komplexy se tvoří při optimální délce alifatického řetězce tak, aby aminové skupiny byly umístěny v blízkosti portálových skupin. Šestičlenné aromatické cykly se typicky neváží do kavity CB[6], ale pětičlenné aromatické sloučeniny, např. thiofen<sup>56</sup> nebo furan<sup>57</sup>, jsou schopny tvořit stabilní komplexy. Zmíněné předpoklady tvoří základ ke studiu supramolekulárních vlastností 2-amino-1,3,4-thiadiazolů, které by svou velikostí a chemickou strukturou teoreticky představovaly vhodný ligand k tvorbě hostitel–host komplexů. Tvorba takových komplexů s 1,3,4-thiadiazoly nebyla předtím popsána a jejich výzkum je velice lukrativní z hlediska rozšíření vazebných motivů pro CB[6] a jejich další aplikace napříč chemickými obory. Pokud by se tyto snadno připravitelné rigidní a planární motivy ukázaly jako silně afinitní vůči CB[6], doplnily by tímto chybějící článek v supramolekulární chemii cucurbit[*n*]urilů a mohly by přispět k rozšíření aplikačního spektra, například v oblasti molekulových strojů založených na CB[6].

V následujících kapitolách jsou popsány provedené syntézy a komentovány výsledky získané z použitých spektrálních metod.

## **5.2 Syntéza substituovaných 2-amino-1,3,4-thiadiazolových ligandů z monokarboxylových kyselin**

Prvním krokem této bakalářské práce byla syntéza substituovaných 2-amino-1,3,4-thiadiazolových ligandů. Tato reakce vycházela z thiosemikarbazidu a monokarboxylové kyseliny, která poskytovala 2-amino-1,3,4-thiadiazoly substituované v pozici 5. Syntéza probíhala v olejové lázni při teplotě 90 °C v inertní atmosféře (N<sub>2</sub> či Ar), přičemž se výchozí látky rozpustily nebo dispergovaly v POCl<sub>3</sub>. Po 1 až 2 hodinách reakce bylo přidáno ekvivalentní množství destilované vody a směs se nechala refluxovat další hodinu. Po ochlazení reakční směsi následovala alkalizace amoniakem za stálého míchání na magnetické míchačce, čímž došlo k vysrážení výsledného produktu. Přídavkem amoniaku se směs zahřála a bylo třeba směs ochladit k omezení případného rozpuštění produktu.



**Obrázek 30:** Syntéza substituovaných 2-amino-1,3,4-thiadiazolů

Průběh reakce byl pochopitelně ovlivněn použitou karboxylovou kyselinou, přičemž největší rozdíly byly pozorovány v rozpustnosti výchozích látek a produktů. Jelikož byla reakce prováděna bez jiného rozpouštědla než samotného činidla  $\text{POCl}_3$ , byla reakční směs často nehomogenní v případě použití špatně rozpustných karboxylových kyselin. V těchto případech došlo obvykle k rozpuštění nehomogenní směsi v průběhu reakce. Tento jev mohl mít pravděpodobně vliv na průběh reakce, a tedy i na výtěžek připravované látky.

Výtěžky reakcí se obvykle pohybovaly kolem 50 %, což odpovídá i literatuře<sup>11</sup> a vzhledem k dostupnosti výchozích látek a tomu, že použitá syntéza má pouze jeden reakční krok namísto dvou až tří (ve srovnání s jinými syntetickými strategiemi) je výtěžek dostačující. Další výhodou použité syntézy, byla čistota produktů. Na základě GC-MS a/nebo NMR byly látky získané po vysrážení z reakční směsi dostatečně čisté a nevyžadovaly další purifikaci.

Jedním z vysvětlení, proč se výtěžky reakcí pohybují kolem 50 % bylo, že thiosemikarbazid může vystupovat v reakci jako báze, a tedy polovina výchozí látky se nemůže účastnit reakce s karboxylovou kyselinou. Proto byla provedena reakce s dvojnásobným přebytkem thiosemikarbazidu s karboxylovou kyselinou (kyselinou izomáselnou) za identických podmínek jako v původní syntéze. Produkt však byl izolován ve výtěžku 8 %, což je méně než při použití původního poměru 1:1. To naznačuje, že nepřítomnost báze neomezuje samotný průběh reakce.

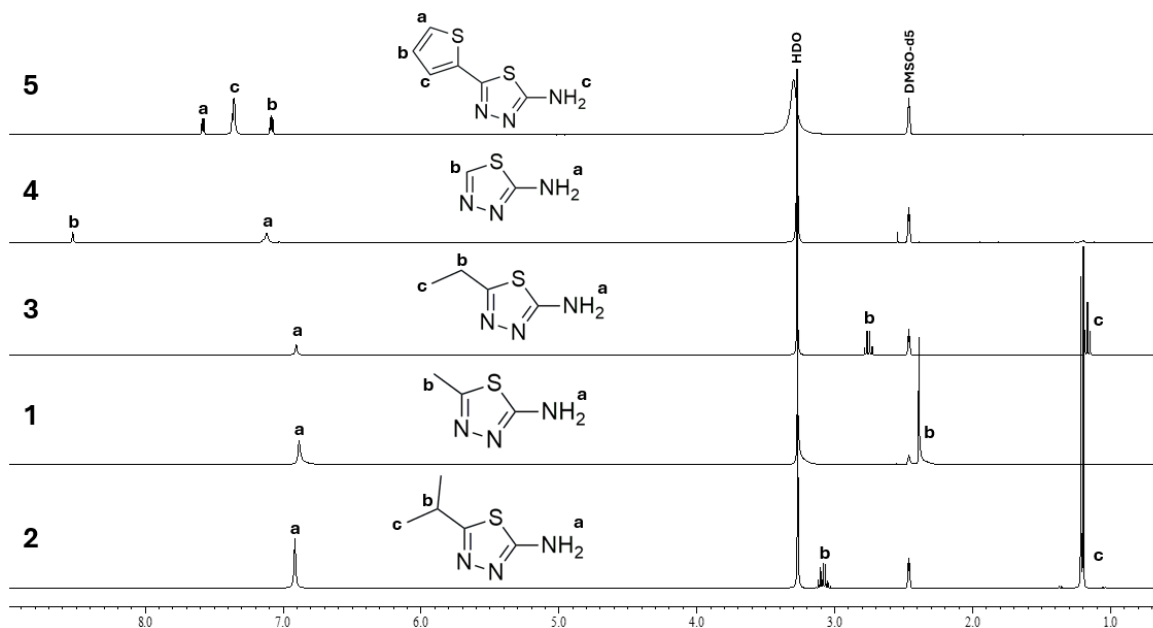
Výtěžek reakce byl však závislý na rozpustnosti produktu ve vodě. To se projevilo u produktů s většími nepolárními řetězci jako v případě látky **5** obsahující thiofen-2-ylový substituent, která byla izolována ve výtěžku 90 %. Naopak tomu bylo u látky **4**, tedy nesubstituovaného 2-amino-1,3,4-thiadiazolu vycházející z kyseliny mravenčí, která byla izolována ve velmi nízkém výtěžku 6 %. Syntéza byla opakována i v mírném přebytku kvůli její těkavosti. Při promývání odfiltrovaného produktu se vzniklá sraženina částečně rozpouštěla ve vodě, a proto byla provedena extrakce do ethyl-acetátu ( $3 \times 20$  ml). Získaný organický podíl byl promyt nasyceným roztokem NaCl ( $2 \times 15$  ml) a vysušen bezvodým

$\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Nicméně se nepodařilo izolovat danou látku ve vyšším výtěžku. Reakce byla opakována za jiných podmínek, a to v přítomnosti koncentrované  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , která nahrazovala  $\text{POCl}_3$  jako dehydratační činidlo. Směs se postupně zahřívala při 100 °C dvě až tři hodiny a po ochlazení byla naředěna směsí vody a ledu pro zamezení bouřlivé reakce s amoniakem před samotnou alkalizací. Při alkalizaci bylo spotřebováno větší množství amoniaku kvůli většímu podílu použité kyseliny a finální produkt byl izolován v 5 % výtěžku. Ani alternativní činidlo tedy nevedlo ke zvýšení výtěžku, navíc povaha rozpouštědla značně znesnadňovala postup reakce. Nízký výtěžek z kyseliny mravenčí byl pravděpodobně dán vysokou rozpustností vzniklého produktu ve vodě.

Stejný typ syntézy byl také vyzkoušen s aminokyselinou glycin a výsledný thiadiazolový ligand by tak obsahoval dvě aminoskupiny ve své struktuře, což by byl zajímavý motiv pro supramolekulární komplexy s CB[6]. Reakce však neprobíhala tak hladce jako v předchozích případech. Asi po hodině zahřívání na olejové lázni směs ztmavla a zatuhla. Po přidání destilované vody se směs rozpustila, ale po dalším záhřevu opět postupně tmavla. Po alkalizaci nedošlo k vysrážení produktu, a proto byla provedena extrakce do ethyl-acetátu ( $3 \times 20$  ml). Organický podíl byl následně promyt nasyceným roztokem NaCl ( $2 \times 15$  ml) a vysušen bezvodým  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Po odpaření na RVO byla získána červená olejovitá látka, nejednalo se však o žádaný produkt na základě analýzy GC-MS a NMR. Přítomnost volné aminoskupiny pravděpodobně umožňuje průběh dalších reakcí jako třeba polymerace. Alternativní postup spočíval v ochraně aminoskupiny, přičemž chránicí skupina by musela být dostatečně stabilní, aby vydržela podmínky reakce. Jako nejjednodušší řešení se nabízela methylace aminoskupiny. Proto byla provedena alkylace glycinu Eschweilerovou–Clarkovou reakcí, tedy methylací za vzniku *N,N*-dimethylglycinu, čímž se přítomná aminoskupina ochrání a neočekává se, že přítomné methylové skupiny ve struktuře ligandu by negativně ovlivnili supramolekulární studie. Vzniklý produkt následně vstupuje do reakce s thiosemikarbazidem a probíhá klasická „one-pot“ syntéza popsaná u látek **1** až **5**. Glycin se zahříval s přebytkem roztoku formaldehydu a kyseliny mravenčí při 80 °C 3 hodiny, následně se směs odstavila z vařiče a nechala se míchat do druhého dne. Směs se okyselila přebytkem koncentrované kyseliny chlorovodíkové a byla odpařena na RVO. Surový produkt se však nepovedlo přechistit přesrážením nadbytkem acetonu a diethyletheru. Následovala tedy opakovaná neúspěšná rekrystalizace z ethanolu, avšak čistý produkt byl izolován až krystalizací ze směsi ethanol-aceton (2:3). Získaný produkt byl následně použit v klasické „one-pot“ syntéze s thiosemikarbazidem

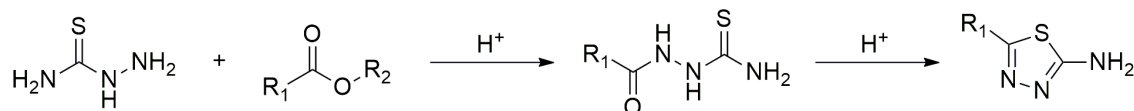
za stejných podmínek, avšak i přes úpravu výchozího glycinu nevedl postup k cílovému produktu. Bylo tedy vyhodnoceno, že pro využití aminokyselin jako výchozích látek je nezbytné využít jiný syntetický postup než reakci v přítomnosti  $\text{POCl}_3$  nebo použití jiné chránící skupiny.

K potvrzení přítomnosti a strukturní charakterizaci požadovaných látek byla využita nukleární magnetická rezonance. Jedná se o známé látky, takže bylo možné  $^1\text{H}$  spektra porovnat s literaturou. Na **Obrázku 31** jsou zobrazena  $^1\text{H}$  spektra izolovaných produktů. Společným signálem pro všechny ligandy je signál aminoskupiny v aromatické oblasti, následně se pak liší v postranním řetězci v poloze 5. U látky **1** se vyskytuje signál 1b, který náleží vodíkovým atomům methylové skupiny. Látka **2** obsahuje isopropylový řetězec, kterému odpovídají signály 2b a 2c s charakteristickým štěpením do multipletů způsobeno spinovou interakcí protonu, kterému signál přísluší, s protony na sousedním uhlíku. Štěpení signálů lze také pozorovat u látky **3** obsahující ve své molekule ethylový řetězec, který je charakterizován signály 3b a 3c. U látky **4** je vodíkový atom navázaný přímo na thiadiazolovém kruhu, proto se jeho signál 4b nachází v aromatické oblasti. Signály thiofenového jádra látky **5** se také nacházejí v aromatické oblasti, přičemž signál 5c odpovídá jednak atomu vodíku v poloze 3 na thiofenu, tak atomům vodíku přítomných na aminoskupině.



**Obrázek 31:**  $^1\text{H}$  NMR spektra mono-thiadiazolových ligandů

Jako alternativní postup byla navržena dvou kroková syntetická strategie vycházející z esteru namísto karboxylové kyseliny za mírnějších podmínek a použití mikrovlnného reaktoru.

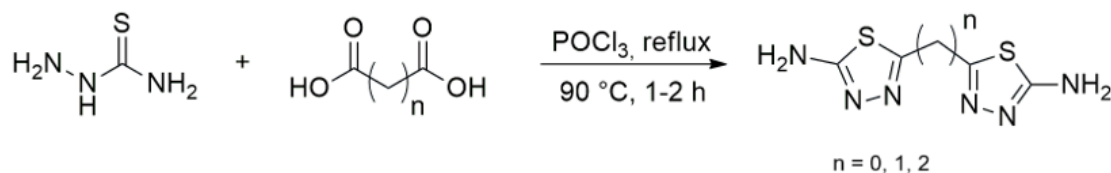


**Obrázek 32:** Schéma syntézy 1,3,4-thiadiazolu z esteru karboxylové kyseliny

Pro tuto reakci byl použit ethyl-acetát, který reagoval s thiosemikarbazidem v mikrovlnném reaktoru za předpokládaného vzniku hydrazidu. Použití mikrovlnného reaktoru by bylo velice efektivní z hlediska časové nenáročnosti, jednoduchosti provedení reakce a izolace výsledného produktu, přičemž by se do jisté míry zamezilo použití drastických podmínek jako je  $\text{POCl}_3$  a tento postup by bylo možné aplikovat na výchozí látky choulostivé na podmínky dříve použité syntézy. Výchozí látky se částečně rozpustily v methanolu v 10 ml mikrovlnné zkumavce, která se následně vložila do mikrovlnného reaktoru. Reakční směs byla zahřívána na teplotu  $100\text{ }^{\circ}\text{C}$  po dobu 20 minut, avšak bez patrné změny v rozložení reakční směsi. S přidávkem katalyzátoru v podobě kyseliny octové byl postup zopakován za stejných podmínek, nicméně ani v tomto případě nebyla zaznamenána tvorba produktu. Výměna rozpouštědla za ethanol, prodloužení reakční doby ani zvýšení teploty na  $130\text{ }^{\circ}\text{C}$  rovněž nevedly ke tvorbě produktu. Nepovedlo se tedy najít podmínky, za kterých by tato hydrazinolýza esteru probíhala v mikrovlnném reaktoru za jemných podmínek.

### 5.3 Syntéza bis-1,3,4-thiadiazolových ligandů z dikarboxylových kyselin

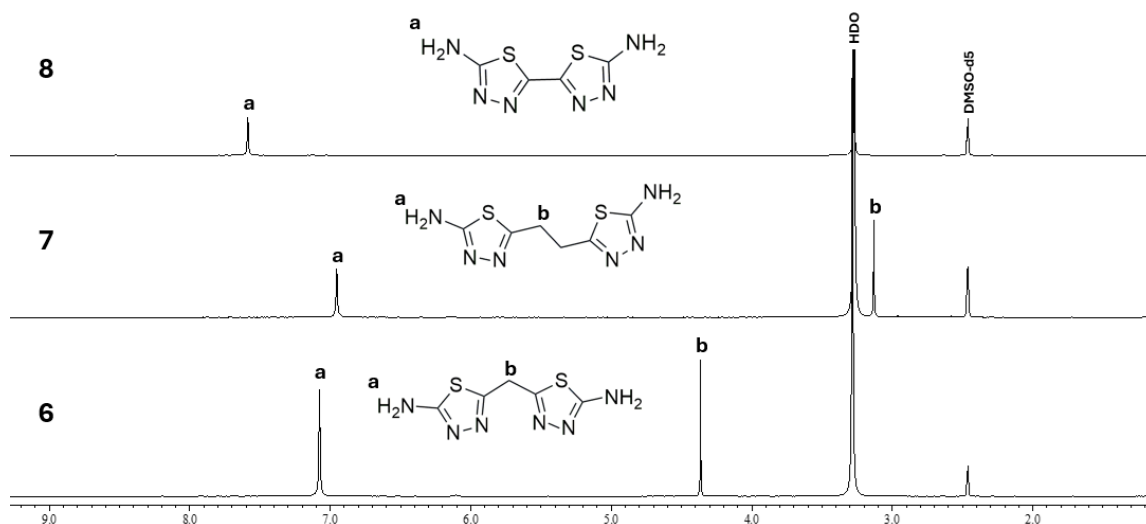
Stejným postupem jako u syntézy mono-thiadiazolů popsané v přechozí kapitole lze připravit ligandy obsahující dva 1,3,4-thiadiazolová jádra ve své molekule. Reakce vycházela z thiosemikarbazidu a dikarboxylové kyseliny v molárním poměru 2:1 a poskytovala řadu bis-thiadiazolových ligandů lišící se v počtu uhlíků spojující přítomné thiadiazolové kruhy.



**Obrázek 33:** Syntéza bis-1,3,4-thiadiazolů

Látky **6** a **8** byly připraveny ve výtěžcích okolo 50 % a látka **7** byla syntetizována s výtěžkem 62 %, což pro naše účely bylo dostačující a syntetický postup nebylo nutné dále upravovat.

Získané produkty byly charakterizovány pomocí nukleární magnetické rezonance (**Obrázek 34**). Jedná se o známé látky, takže bylo možné  $^1\text{H}$  spektra porovnat s literaturou. U látky **6** byl signál 6b přiřazen protonům na uhlíku spojující thiadiazolové kruhy. V případě látky **7** odpovídá signál 7b vodíkovým atomům ethanového řetězce. Látka **8** se vyznačuje jedním signálem, označený jako 8a, který patří protonům aminoskupin, jelikož se jiné vodíkové atomy v molekule nenachází. Pro všechny uvedené látky platí, že protony aminoskupin dávají signál v aromatické oblasti spektra, vždy označený písmenem **a**.

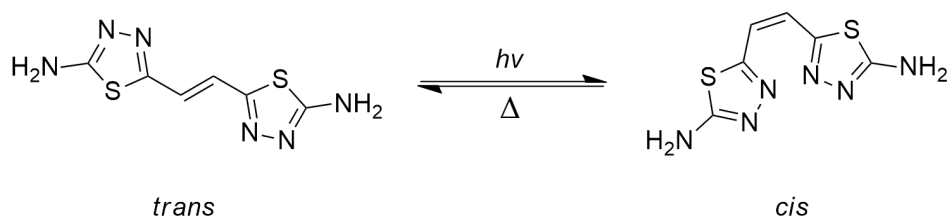


**Obrázek 34:**  $^1\text{H}$  NMR spektra bis-thiadiazolových ligandů

Jak bylo zmíněno výše, i pro přípravu bis-thiadiazolů byl vyzkoušen alternativní způsob přípravy vycházející z esteru za použití mikrovlnného reaktoru. V tomto případě syntéza vycházela z diethyl esteru kyseliny jantarové a po dvou krokové reakci mohla vést

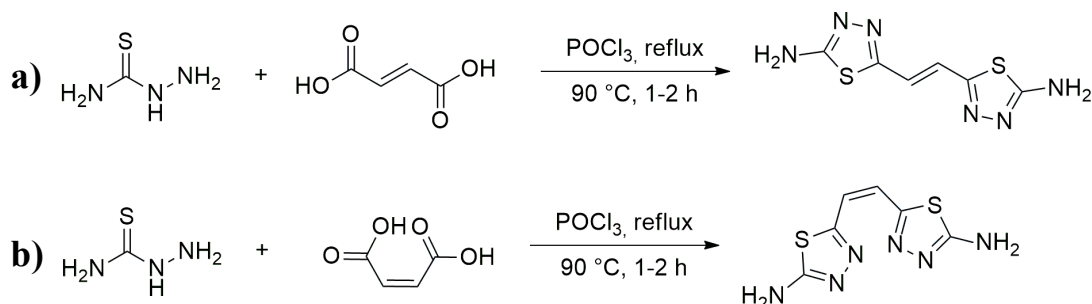
ke stejnému produktu 7. Thiosemikarbazid a diethylsukcinát byly smíchány v molárním poměru 1:2 a částečně rozpuštěny v ethanolu. Reakce probíhala v mikrovlnném reaktoru při 130 °C po dobu 20 min. Následně byla do reakční směsi přidána kyselina octová jako katalyzátor a mikrovlnný záhřev byl opakován za stejných podmínek. Nedošlo však k tvorbě žádaného produktu. Po neúspěšném pokusu byl ethanol nahrazen pyridinem a reakce byla opakována se stejnými výchozími látkami a za stejných reakčních podmínek. Ani tento postup nevedl k žádné změně, a tak lze usoudit, že výchozí látky spolu pravděpodobně nezreagovaly.

Vzhledem k dostupným dikarboxylovým kyselinám se nabízí příprava bis-thiadiazolů s nenasyceným linkerem. Ligandy tohoto typu (stilbeny) se obvykle využívají jako přepínače na základě změny konfigurace dvojné vazby, protože (*E*) a (*Z*)-izomery mají často velmi odlišné vazebné konstanty k použitým makrocyclům. Pokud by bylo možné připravit thiadiazolový ligand s tímto nenasyceným dvou uhlíkatým linkerem, otevřela by se cesta stilbenových přepínačů pro CB[6].



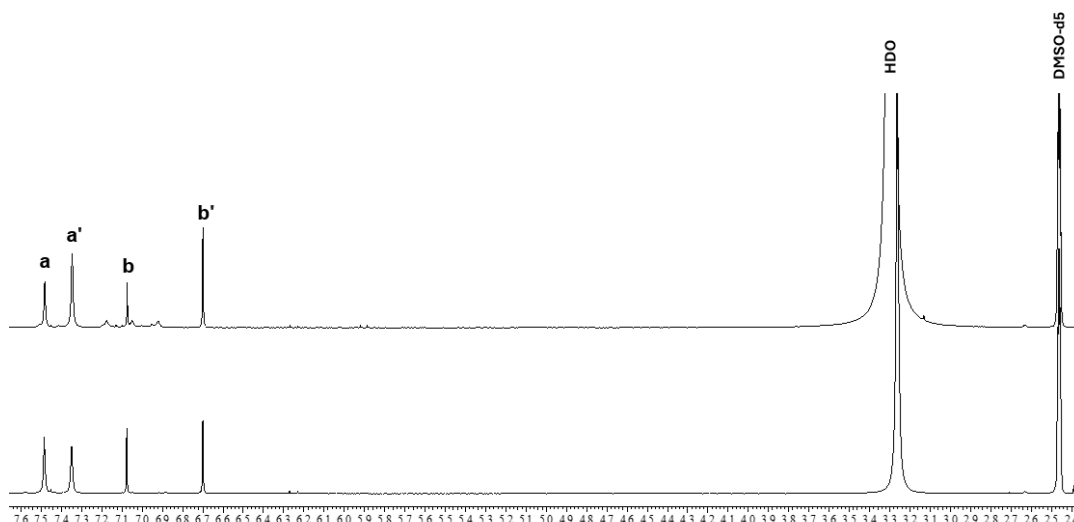
**Obrázek 35:** Schéma přepínání *trans-cis* izomerie předpokládaných ligandů

Proto byly kyselina fumarová a maleinová podrobeny stejnému syntetickému postupu (**Obrázek 36**). U reakce kyseliny fumarové byl izolován hnědý prášek ve výtěžku 11 %. Z  $^1\text{H}$  NMR spektra je patrné, že se jedná o směs přinejmenším dvou látek, jelikož byly pozorovány dvě sady signálů (**Obrázek 37**).



**Obrázek 36:** Syntéza bis-thiadiazolů z kyseliny fumarové (**a**) a maleinové (**b**)

Z reakce kyseliny maleinové byl získán opět hnědý prášek ve výtěžku 8 %. Signály  $^1\text{H}$  NMR spekter získaných produktů z obou kyselin jsou si velmi podobné, tudíž se pravděpodobně jedná o směs obou izomerů.



**Obrázek 37:**  $^1\text{H}$  NMR spektrum produktů získaných z kyseliny fumarové (dole) a maleinové (nahore)

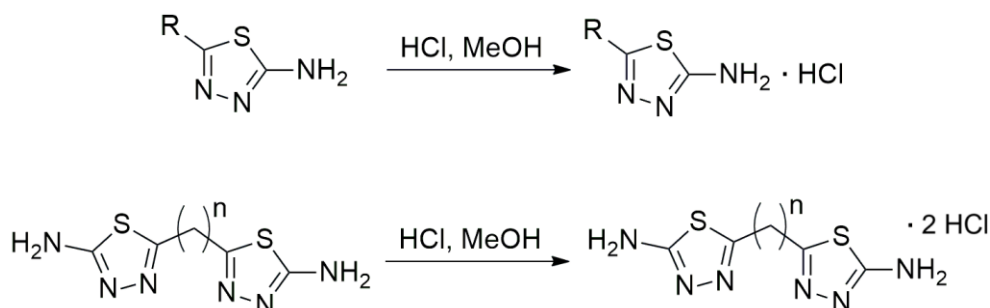
Proto byly provedeny pokusy optimalizovat syntetický postup, aby bylo možné zvýšit výtěžek reakce a čistotu produktu. Reakce s kyselinou fumarovou byla zopakována s přidavkem rozpouštědla acetonitril, ve kterém se výchozí látky relativně rozpustily. Po alkalizaci byl izolován hnědý prášek ve výtěžku 7 %.  $^1\text{H}$  NMR spektra produktů téhle reakce a předchozí reakce bez rozpouštědla se shodují, a optimalizace reakčních podmínek tedy nevedla ke zlepšení. V další reakci s kyselinou fumarovou byl jako rozpouštědlo zvolen toluen, ve kterém se však výchozí látky rozpouštěly jen omezeně. Po ukončení reakce nebylo možné reakční směs pouze alkalizovat a vysrážet produkt. Proto byl toluen oddělen v dělicí nálevce a zbylý vodný kyselý podíl byl alkalizován amoniakem. Po ochlazení ve směsi vody a ledu byl získán bílý krystalický prášek. Nicméně se dle  $^1\text{H}$  NMR nejednalo o žádanou látku a produkt nebyl identifikován ani ve dříve odděleném toluenu. Jako třetí rozpouštědlo byl vyzkoušen aceton, v němž se částečně rozpustil thiosemikarbazid a následně byla přidána směs kyseliny fumarové s  $\text{POCl}_3$ , čímž jsme chtěli zamezit reakce  $\text{POCl}_3$  s jinými komponenty. Žlutá směs se zahřívala při 60 °C, přičemž postupně vlivem samokondenzace acetonu ztmavla do červena. Ale ani z této reakce nebyl izolován žádný produkt. Je patrné, že běžně používaný postup s  $\text{POCl}_3$  umožňuje syntetizovat malé množství produktu

s nenasyceným linkerem, pro izolaci jednotlivého izomeru je však nezbytné provést další purifikační krok.

Poslední provedená syntéza vycházela z acetylendikarboxylové kyseliny, která ve své molekule obsahuje trojnou vazbu. Výsledný ligand by tedy obsahoval rigidní lineární linker a jednalo by se tedy o velmi zajímavý vazebný motiv. Bylo nutné tedy pracovat s dobře vysušeným sklem, aby nedošlo k nežádoucím vedlejším reakcím alkynu. Výchozí kyselina první reagovala s  $\text{POCl}_3$  po dobu 30 minut, následně byl přidán thiosemikarbazid a postup pokračoval obvyklým způsobem. Při alkalizaci směs ztmavla a část se vysrážela. Získaný filtrát byl následně odpařen na RVO, vzniklé tmavě červené krystaly byly překrystalizovány vodou za horka a odfiltrovány v podobě tmavě hnědého prášku. Nejednalo se však o cílový produkt a ze směsi byl izolován pouze chlorid amonný.

#### 5.4 Příprava hydrochloridových solí

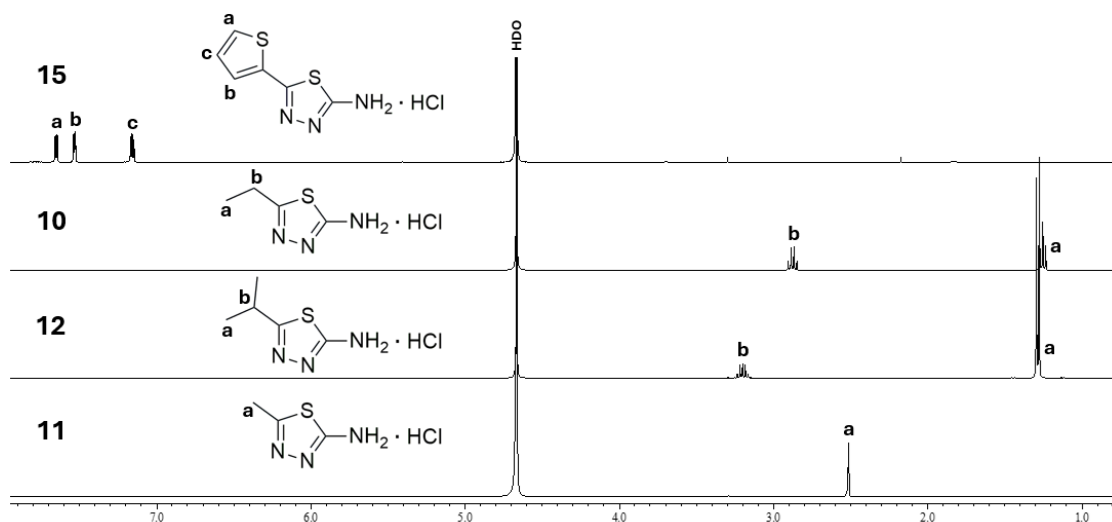
Posledním krokem v přípravě thiadiazolových ligandů bylo jejich převedení na hydrochloridové soli, a to jednak za účelem zvýšení rozpustnosti ve vodném prostředí, a především kvůli tomu, že protonované amoniové skupiny vykazují silnou afinitu k portálům makrocyklu při tvorbě supramolekulárních komplexů. Soli byly připraveny z volných bází dříve připravených látek. Postup spočíval v reakci acetylchloridu s methanolem, během které vzniká chlorovodík a ten následně tvoří s aminem hydrochloridovou sůl. Látky **1** a **3** se v methanolu úplně rozpustily, zatímco ostatní použité látky tvořily spíše zakalený roztok, avšak to samotnou reakci ani výsledný produkt nijak neovlivnilo. Methanol byl následně odpařen na RVO, čímž byl získán finální produkt ve formě soli.



**Obrázek 38:** Příprava hydrochloridových solí

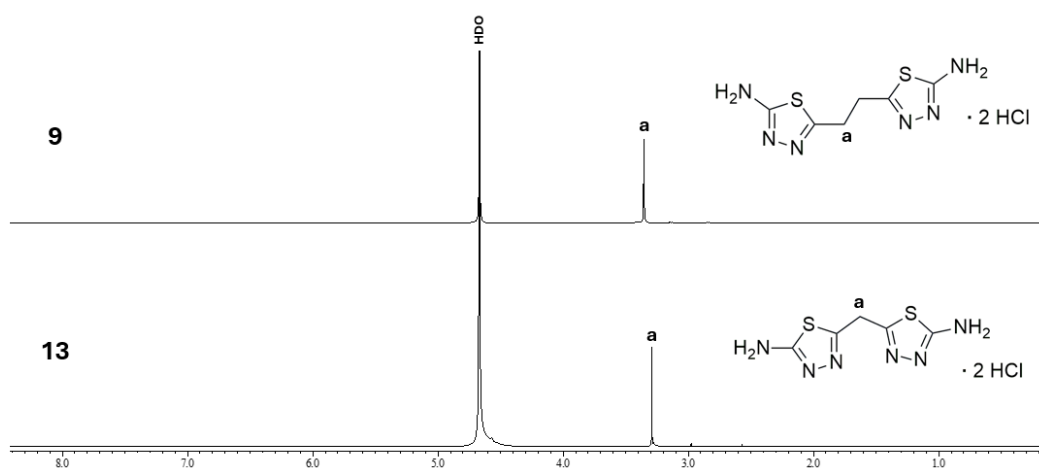
Připravené hydrochloridy byly získány ve vysokých výtěžcích a byly strukturně charakterizovány pomocí nukleární magnetické rezonance ( $^1\text{H}$  a  $^{13}\text{C}$ ). Na **Obrázku 39** jsou

zobrazena  $^1\text{H}$ -NMR spektra hydrochloridových solí mono-thiadiazolových ligandů. V porovnání s **Obrázkem 31** už není přítomen signál aminoskupiny, ale můžeme vidět pouze signály, které se shodují se signály příslušných substituentů v pozici 5. Lze tedy usoudit, že se jedná o cílové látky.



**Obrázek 39:**  $^1\text{H}$  NMR spektra hydrochloridových solí mono-thiadiazolů

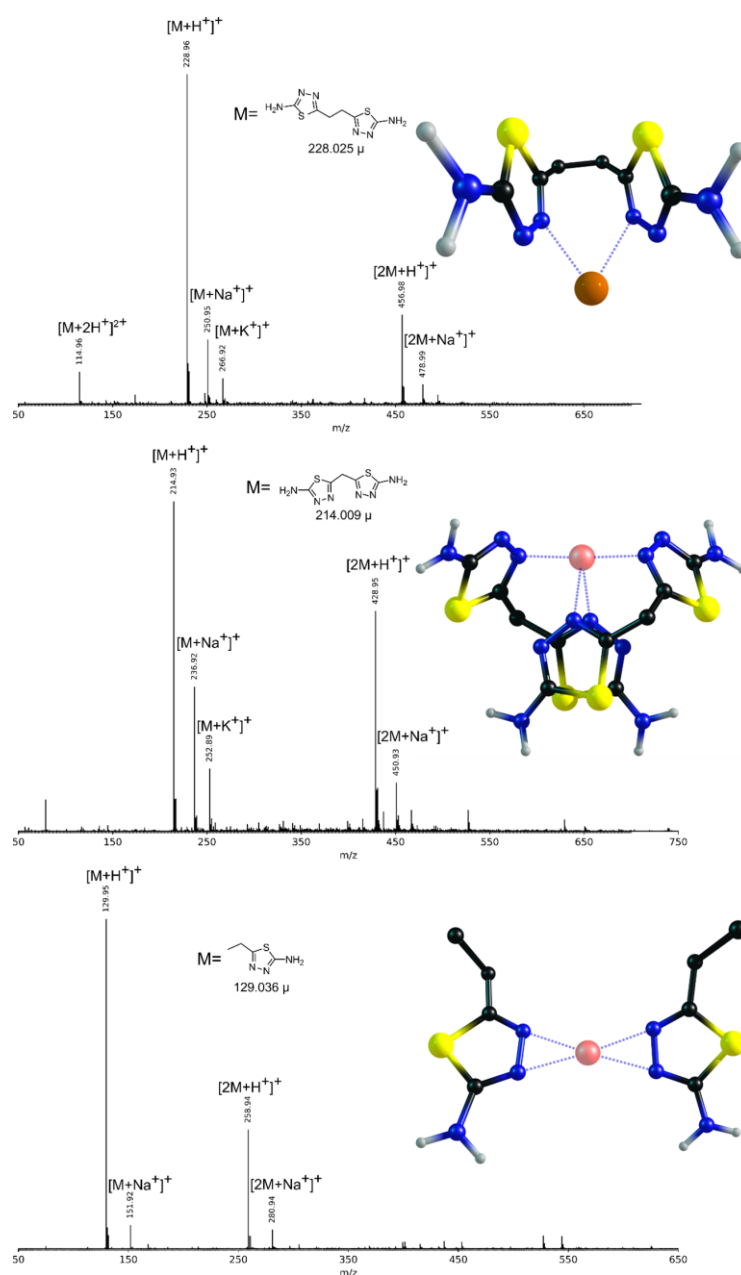
Na **Obrázku 40** jsou zobrazena  $^1\text{H}$  NMR spektra hydrochloridových solí bis-thiadiazolových ligandů, kde opět v porovnání s **Obrázkem 34** chybí signál aminoskupiny a nachází se zde pouze signál vodíkových atomů na uhlících spojující thiadiazolové kruhy.



**Obrázek 40:**  $^1\text{H}$  NMR spektra hydrochloridových solí bis-thiadiazolů

Mimo  $^1\text{H}$  a  $^{13}\text{C}$  NMR byly hydrochloridové soli dále charakterizovány pomocí ESI-MS. Jak lze vidět na **Obrázku 41**, ligandy byly pozorovány především v monoprotionované

formě, a to i v případě bis-thiadiazolů, které mohou existovat jako dikationty. Pouze ve spektru ligandu **9** byl pozorován signál odpovídající dvakrát protonovanému ligandu. Mimo zmíněných protonovaných forem byly pozorovány i  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  adukty, ale především i komplexy dvou molekul ligandu s jedním kationtem kovu nebo protonem. Vzhledem k přítomnosti a rozložení heteroatomů v thiadiazolových heterocyklech lze očekávat, že ligandy tohoto typu mohou figurovat jako komplexační činidla pro kationty kovů, obzvláště bis-thiadiazoly s variabilní délkou linkeru.

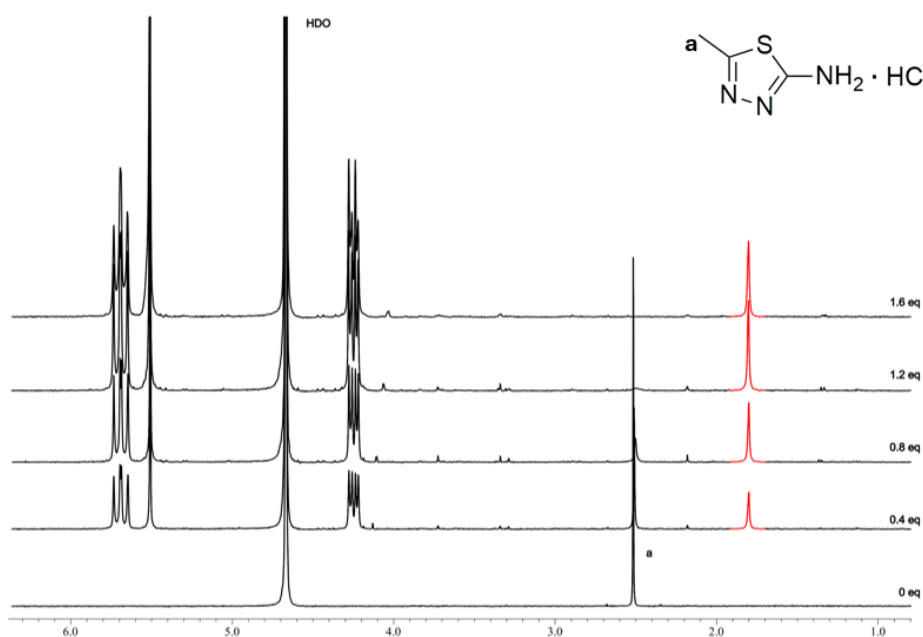


**Obrázek 41:** ESI-MS spektra ligandů **10** (dole), **13** (uprostřed), **9** (nahore) a modely pozorovaných sodných ( $[2\cdot\mathbf{10}+\text{Na}^+]$  a  $[2\cdot\mathbf{13}+\text{Na}^+]$ ) a draselných  $[\mathbf{9}+\text{K}^+]$  aduktů

## 5.5 Supramolekulární studie

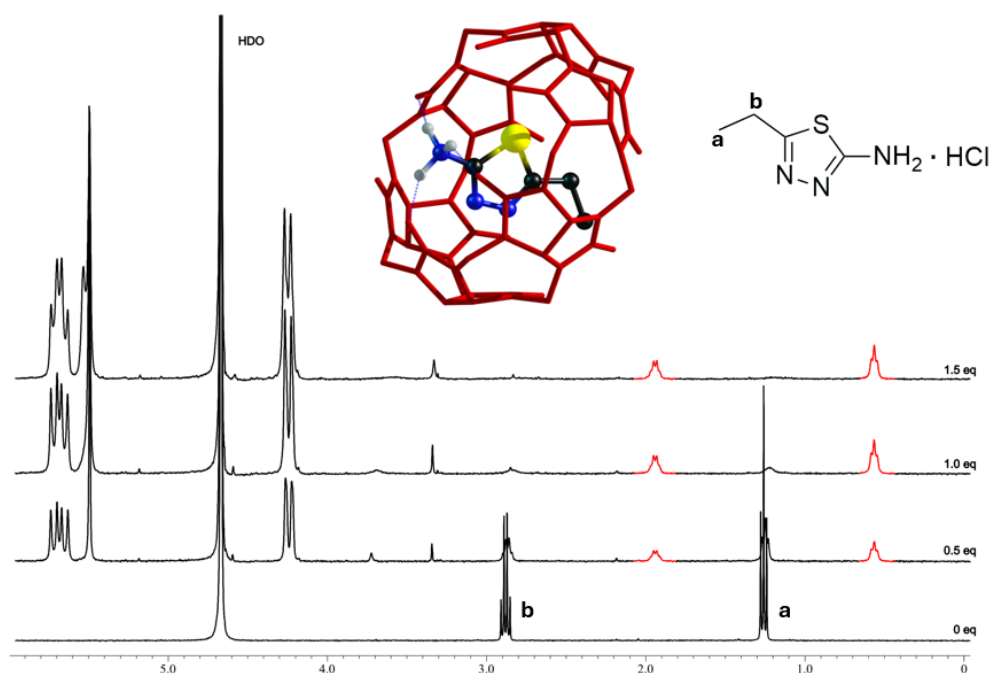
Poslední částí této práce bylo zkoumání supramolekulárních vlastností prostřednictvím  $^1\text{H}$  NMR titrace. Jedná se o metodu, pomocí které lze sledovat interakce mezi makrocylem a ligandem. Během toho dochází vlivem změny rozložení elektronové hustoty ke změnám chemických posunů signálů náležící částem, které se komplexace účastní. Takhle metoda byla využita vzhledem ke své jednoduchosti a rychlosti pro základní studium supramolekulárních vlastností připravených ligandů. Dle získaných NMR spekter lze odhadnout, jak silně se daný ligand komplexuje a jak je v kavitě makrocylu orientován. Titrace byly prováděny v prostředí 50 mM roztoku NaCl vzhledem k nízké rozpustnosti makrocylu CB[6] v čisté vodě. K roztoku ligandu bylo pipetováno vypočtené množství roztoku CB[6] tak, aby jeden přírůstek odpovídal 0,5 molárnímu ekvivalentu. Titrace byly provedeny do 1,5 až 2 molárního přebytku.

Na **Obrázku 42** je zobrazena titrace ligandu **11** s CB[6]. Spektrum s 0 ekvivalentu CB[6] představuje čistý ligand, následující spektra nad ním znázorňují změny po jednotlivých přírůstcích CB[6]. Už po prvním přírůstku lze pozorovat tvorbu nového signálu (vyznačen červeně) v nižších hodnotách chemického posunu, což značí, že protony methylové skupiny jsou zastíněné, a tedy umístěny uvnitř kavity CB[6]. S dalšími přírůstky makrocylu postupně mizí původní signál ligandu a vyskytuje se pouze signál vzniklého komplexu, který se pravděpodobně tvoří ve stechiometrickém poměru 1:1. Jelikož v přítomnosti 1 ekvivalentu CB[6] došlo k vymizení signálu volného ligandu a titrace byla prováděna při  $\approx 1$  mM koncentrace, lze předpokládat, že vazebná konstanta bude  $> 10^{4-5} \text{ M}^{-1}$ . Je také patrné, že komplexace probíhá v režimu pomalé výměny. To znamená, že se ve spektru nachází signály příslušící vázané a nevázané formě účastněných komponent, což je pro makrocycly CB[*n*] typické.<sup>74</sup>



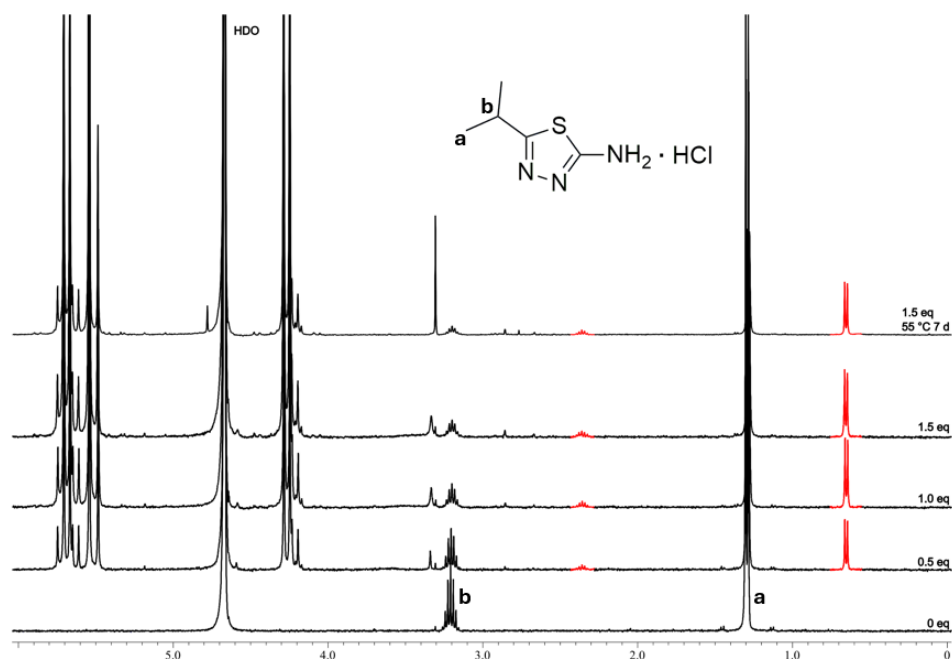
**Obrázek 42:**  $^1\text{H}$  NMR titrace ligandu **11**

Na **Obrázku 43** je zobrazena titrace ligandu **10** s CB[6]. Ve spektru s 0 molárních ekvivalentem makrocyclu jsou patrné signály náležící protonům ethylového řetězce studovaného ligandu. S přidávkou CB[6] lze pozorovat tvorbu nové sady signálů v nižších hodnotách chemického posunu, čímž lze usoudit, že komplexace proběhla v režimu pomalé výměny. Posun signálů vodíků vedlejšího řetězce k nižším hodnotám chemického posunu naznačuje, že ethylový substituent a tím i thiadiazolové jádro se nachází uvnitř kavity. Původní signály ligandu postupně mizí, a vzniklý komplex se tvoří ve stechiometrickém poměru 1:1 analogicky s titrací ligandu **11**.

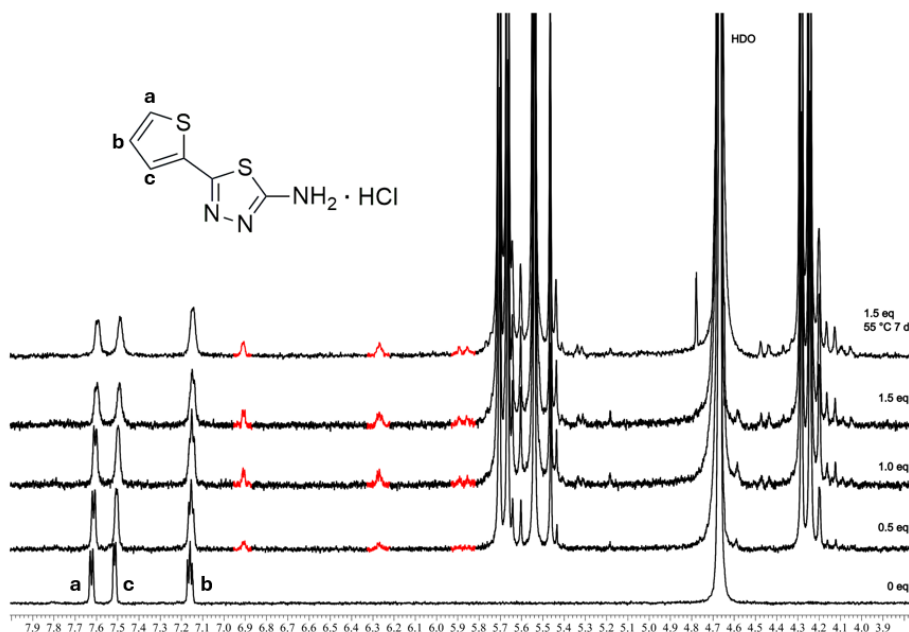


**Obrázek 43:**  $^1\text{H}$  NMR titrace ligandu **10**

Dalším zkoumaným ligandem byl ligand **12**. Na **Obrázku 44** jsou ve spektru s 0 molárním ekvivalentem přítomny signály náležící isopropyllovému řetězci výchozího ligandu. Přídavkem CB[6] vzniká nová sada signálů v nižších hodnotách chemického posunu, což opět značí umístění ligandu uvnitř kavity makrocyklu. Analogicky s dříve představenými NMR titracemi i ligand **12** tvoří komplex v režimu pomalé výměny, ale stabilita tohoto komplexu je o poznání nižší, jelikož se ve spektru stále nacházejí signály volného ligandu i v lehkém přebytku CB[6]. Přítomnost substituentu v pozici 5 má velmi důležitou roli v tvorbě komplexů s CB[6]. Isopropylamin a především isobutylamin samy o sobě vykazují poměrně vysokou vazebnou konstantu s CB[6], avšak isopropyl navázaný na thiadiazolový kruh pravděpodobně představuje příliš objemnou strukturu k tvorbě stabilních komplexů. Směs ligandu a 1,5 molárního ekvivalentu CB[6] byla následně zahřívána na olejové lázni při 55 °C po dobu několika dní. Zvýšením teploty může být překonána energetická bariéra, a systém by tak rychleji přešel do rovnovážného stavu. Spektrum však zůstalo neměnné, takže lze předpokládat, že byla nastolena rovnováha mezi výchozími komponenty a vytvořeným komplexem. Jelikož jsou přítomny obě výchozí komponenty i komplex, bylo možné vypočítat přibližnou vazebnou konstantu, která odpovídá  $K \approx 10^2 \text{ M}^{-1}$ .

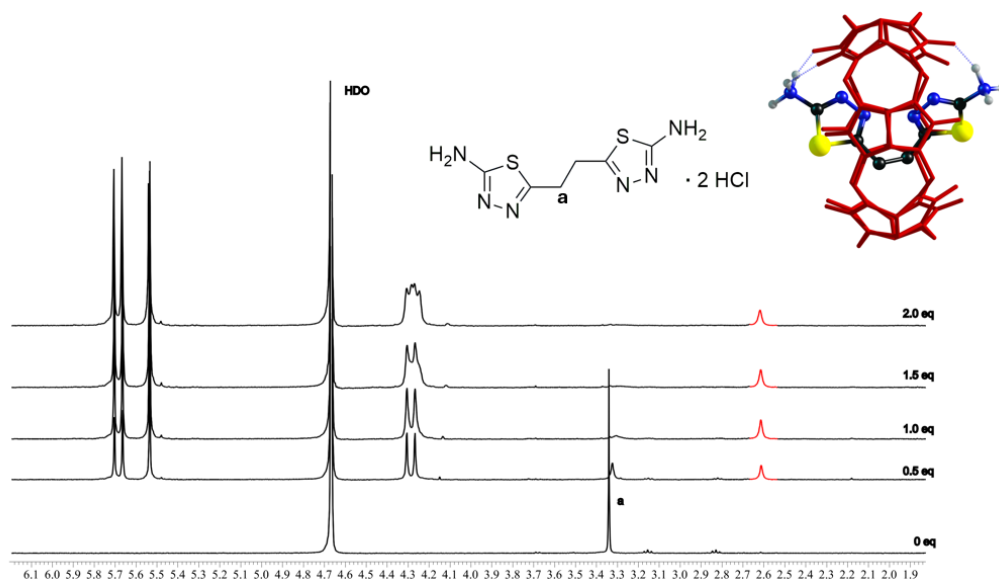
**Obrázek 44:** <sup>1</sup>H NMR titrace ligandu **12**

Následující titrace byla provedena s ligandem **15** obsahující thiofenové jádro. Z **Obrázku 45** je patrná jen velmi slabá komplexace ligandu po přidavku CB[6], která se vyznačuje sadou signálů v nižších hodnotách chemického posunu. Komplex se vyskytuje v režimu pomalé výměny, avšak ve spektru převládá nekomplexovaný výchozí ligand. I když thiofenový kruh je schopen se dobře vázat do kavity CB[6], struktura ligandu obsahující navíc thiadiazolové jádro je pravděpodobně příliš objemná pro tvorbu stabilních komplexů s daným makrocylem, podobně jako v případě ligandu **10**. Dalo by se tím tedy potvrdit, že substituent v pozici 5 značně ovlivňuje stabilitu komplexů s CB[6]. Také v tomto případě po poslední přidávce makrocylu byla směs zahřívána na olejové lázni při 55 °C po dobu několika dní, ve spektru však nebyly patrné žádné změny, což indikuje, že byla nastolena rovnováha. Přibližná vazebná konstanta ligandu **15** s CB[6] byla určena  $K \approx 10^2 \text{ M}^{-1}$ .



**Obrázek 45:**  $^1\text{H}$  NMR titrace ligandu **15**

Poslední provedenou titrací byla titrace ligandu **9**, který disponuje dvěma thiadiazolovými kruhy spojenými ethanovým řetězcem. Na **Obrázku 46** je možné vidět, jak původní signál výchozího ligandu postupně mizí a tvoří se nový signál vzniklého komplexu v nižších hodnotách chemického posunu, což by znamenalo, že se ethanový řetězec nachází uvnitř kavity CB[6], zatímco aminoskupiny ligandu interagují s portály makrocyclu. Komplexace probíhá v režimu pomalé výměny a vzniklý komplex se tvoří ve stechiometrickém poměru 1:1. Ethanový řetězec se tak zdá jako optimální délka pro komplexaci ligandů obsahující dva thiadiazolové kruhy.



**Obrázek 46:**  $^1\text{H}$  NMR titrace ligandu **9**

## ZÁVĚR

Cílem téhle bakalářské práce bylo syntetizovat řadu mono- a bis-thiadiazolových ligandů, a následně zkoumat jejich supramolekulární vlastnosti, což by rozšířilo výběr vazebných motivů pro makrocikly CB[6]. Podařilo se úspěšně připravit substituované 2-amino-1,3,4-thiadiazolové a bis-thiadiazolové ligandy v dostačujícím výtěžku, aby se mohly podrobit základní analýze tvorby supramolekulárních komplexů prostřednictvím  $^1\text{H}$  NMR titrace.

Bylo zjištěno, že ligandy **9**, **10** a **11** tvoří stabilní komplexy s CB[6] ve stechiometrickém poměru 1:1 v režimu pomalé výměny. Stabilita komplexů se ukázala být ovlivněna příslušným substituentem v pozici 5, jelikož ligandy s objemnějšími substituenty vykazovaly tvorbu velmi slabých komplexů. Získané poznatky tvoří základ ke studiu supramolekulárních komplexů thiadiazolových ligandů pomocí dalších metod, jako jsou izotermální titrační mikrokolorimetrie (ITC), rentgenová difrakční analýza (XRD) či hmotnostní spektrometrie (ESI-MS), které nám poskytují detailnější analýzu vzniklých komplexů. Zároveň úspěšný základní výzkum přispívá k aplikaci nových syntetických strategií, jež umožňují přípravu dalších strukturně zajímavých motivů, z nichž některé byly předmětem pokusu již v této práci. Jedná se zejména o bis-thiadiazolové ligandy s nenasyceným linkerem, které díky své *trans-cis* izomerii potenciálně představují významnou skupinu supramolekulárních spínačů s CB[6], a také thiadiazoly obsahující dvě aminoskupiny ve své molekule, jejichž syntéza vychází z aminokyselin. Přítomné aminoskupiny lze následně chemicky modifikovat za vzniku alkylamonných řetězců či diazoniových solí, jejichž supramolekulární komplexy by byly z hlediska vlastností a chování velice perspektivní.



## SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- [1] Glossman-Mitnik, D. *Journal of Molecular Structure THEOCHEM* **2001**, 549 (3), 285–288.
- [2] Yousif, E., Majeed, A., Al-Sammarrae, K., Salih, N., Salimon, J., & Abdullah, B. *Arabian Journal of Chemistry* **2013**, 10, S1639–S1644.
- [3] Wermuth CG. *MedChemComm* **2011**, 2 (10) 935–941.
- [4] Waghmare, A. A., Hindupur, R. M., & Pati, H. N. *Review Journal of Chemistry* **2014**, 4 (2), 53–131.
- [5] Polshettiwar, V., & Varma, R. S. *Tetrahedron Letters* **2008**, 49 (5), 879–883.
- [6] Kaleta, Z., Makowski, B. T., Soós, T., & Dembinski, R. *Organic Letters* **2006**, 8 (8), 1625–1628.
- [7] Aryanasab, F., Halimehjani, A. Z., & Saidi, M. R. *Tetrahedron Letters* **2010**, 51 (5), 790–792.
- [8] Mirzaei, J., Pirelahi, H., Amini, M., & Shafiee, A. *Journal of Heterocyclic Chemistry* **2008**, 45 (3), 921–925.
- [9] Kumar, D., Kumar, N. M., Chang, K. H., & Shah, K. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2010**, 45 (10), 4664–4668.
- [10] Kiryanov, A. A., Sampson, P., & Seed, A. J. *Journal of Organic Chemistry* **2001**, 66 (23), 7925–7929.
- [11] Atta, K. F., Faharat, O. O., Ahmed, A. Z., & Marei, M. G. *Molecules* **2011**, 16 (7), 5496–5506.
- [12] Ishankhodzhaeva, M. M., Kadyrova, S. A., Surazhskaya, M. D., Parpiev, N. A., & Kozmin, P. A. *Russian Journal of Organic Chemistry* **2001**, 37, 721–723.
- [13] Gallardo, H., Santos, D. M. P. D. O., Caramori, G. F., Molin, F., & Bechtold, I. H. *Liquid Crystals* **2013**, 40 (5), 570–580.
- [14] Han, Y., Sun, Y., Abdukader, A., Liu, B., & Wang, D. *Catalysis Letters* **2018**, 148, 3486–3491.
- [15] Singh, S. J., Rajamanickam, S., Gogoi, A., & Patel, B. K. *Tetrahedron Letters* **2016**, 57 (9), 1044–1047.

- [16] Hatvate, N. T., Ghodse, S. M., & Telvekar, V. N. *Synthetic Communications* **2018**, 48 (3), 285–290.
- [17] Shivakumara, N., & Krishna, P. M. *Current Chemistry Letters* **2019**, 8, 157–168.
- [18] Shivakumara, N., & Krishna, P. M. *Journal of Molecular Structure* **2020**, 1199, 126999.
- [19] Farrar, J. M., Patel, M. K., Kaszynski, P., & Young, V. G. *The Journal of Organic Chemistry* **2000**, 65 (4), 931–940.
- [20] Yousef, T. A., El-Gammal, O. A., Ghazy, S. E., & El-Reash, G. A. *Journal of Molecular Structure* **2011**, 1004 (1-3), 271–283.
- [21] Moshafi, M. H., Sorkhi, M., Emami, S., Nakhjiri, M., Yahya-Meymandi, A., Negahbani, A. S., & Foroumadi, A. *Archiv der Pharmazie* **2011**, 344 (3), 178–183.
- [22] Kadi, A. A., El-Brollosy, N. R., Al-Deeb, O. A., Habib, E. E., Ibrahim, T. M., & El-Emam, A. A. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2007**, 42 (2), 235–242.
- [23] Foroumadi, A., Soltani, F., Moallemzadeh-Haghighi, H., & Shafiee, A. *Archiv der Pharmazie: An International Journal Pharmaceutical and Medicinal Chemistry* **2005**, 338 (2-3), 112–116.
- [24] Ezabadi, I. R., Camoutsis, C., Zoumpoulakis, P., Geronikaki, A., Soković, M., Glamočilija, J., & Ćirić, A. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2008**, 16 (3), 1150–1161.
- [25] Dong, W. L., Liu, Z. X., Liu, X. H., Li, Z. M., & Zhao, W. G. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2010**, 45 (5), 1919–1926.
- [26] Yang, X. H., Wen, Q., Zhao, T. T., Sun, J., Li, X., Xing, M. & Zhu, H. L. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2012**, 20 (3), 1181–1187.
- [27] Kong, X. W., Zhang, Y. H., Wang, T., Lai, Y. S., & Peng, S. X. *Chemistry & Biodiversity* **2008**, 5 (9), 1743–1752.
- [28] Supuran, C. T. *Nature Reviews Drug Discovery* **2008**, 7 (2), 168–181.
- [29] Senff-Ribeiro, A., Echevarria, A., Silva, E. F., Franco, C. R. C., Veiga, S. S., & Oliveira, M. B. M. *British journal of cancer* **2004**, 91 (2), 297–304.
- [30] Angelos, S., Yang, Y. W., Patel, K., Stoddart, J. F., & Zink, J. I. *Angewandte Chemie International Edition* **2008**, 47 (12), 2222–2226.

- [31] Khashab, N. M., Belowich, M. E., Trabolsi, A., Friedman, D. C., Valente, C., Lau, Y., & Stoddart, J. F. *Chemical Communications* **2009**, 36, 5371–5373.
- [32] Im Jun, S., Lee, J. W., Sakamoto, S., Yamaguchi, K., & Kim, K. *Tetrahedron Letters* **2000**, 41 (4), 471–475
- [33] Zhu, L., Yan, H., Wang, X. J., & Zhao, Y. *The Journal of Organic Chemistry* **2012**, 77 (22), 10168–10175.
- [34] Kim, H. J., Heo, J., Jeon, W. S., Lee, E., Kim, J., Sakamoto, S. & Kim, K. *Angewandte Chemie* **2001**, 113 (8), 1574–1577.
- [35] Steed, J. W. & Atwood, J. L. *Supramolecular chemistry*. Chichester: John Wiley **2000**.
- [36] Pedersen, C. J. *Journal of the American Chemical Society* **1967**, 89 (26), 7017–7036.
- [37] Elbashir, A. A., Dsugi, N. F. A., Mohamed, T. O. M., & Aboul-Enein, H. Y. *Luminescence* **2014**, 29 (1), 1–7.
- [38] Wankar, J., Kotla, N. G., Gera, S., Rasala, S., Pandit, A., & Rochev, Y. A. *Advanced Functional Materials* **2020**, 30 (44), 1909049.
- [39] Stupp, S. I., LeBonheur, V., Walker, K., Li, L. S., Huggins, K. E., Keser, M., & Amstutz, A. *Science* **1997**, 276 (5311), 384–389.
- [40] Rybtchinski, B. *ACS Nano* **2011**, 5 (9), 6791–6818.
- [41] Porter, C. J., Trevaskis, N. L., & Charman, W. N. *Nature Reviews Drug Discovery* **2007**, 6 (3), 231–248.
- [42] Li, G., Trausel, F., van Der Helm, M. P., Klemm, B., Brevé, T. G., van Rossum, S. A. & Eelkema, R. *Angewandte Chemie International Edition* **2021**, 60 (25), 14022–14029.
- [43] Haag, R. *Angewandte Chemie International Edition* **2004**, 43 (3), 278–282.
- [44] Pavlov, G. M., Korneeva, E. V., & Smolina, N. A. *Biophysics* **2009**, 54, 450–454.
- [45] Rekharsky, M. V., & Inoue, Y. *Journal of the American Chemical Society* **2002**, 124 (5), 813–826.
- [46] Irie, T. & Uekama, K. *Advanced Drug Delivery Reviews* **1999**, 36 (1), 101–123.
- [47] Musuc, A. M. *Molecules* **2024**, 29 (22), 5319.

- [48] Wagner, B. D. *Host–guest chemistry: supramolecular inclusion in solution*. Walter de Gruyter GmbH & Co KG, **2020**.
- [49] Yan, M. & Zhou, J. *Molecules* **2023**, 28 (3), 1470.
- [50] Vicens, J. & McB J. (Eds.) *Calixarenes in the Nanoworld*. Dordrecht: Springer, **2007**
- [51] Guo, D. S., Wang, K., & Liu, Y. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry* **2008**, 62, 1–21.
- [52] Grishaeva, T. N., Masliy, A. N., & Kuznetsov, A. M. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry* **2017**, 89, 299–313.
- [53] Buschmann, H. J., Mutihac, L., & Schollmeyer, E. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry* **2008**, 61, 343–346.
- [54] Efremova, O. A., Mironov, Y. V., Kuratieva, N. V., & Fedorov, V. E. *Inorganica Chimica Acta* **2010**, 363 (15), 4411–4415.
- [55] Sayed, M., & Pal, H. *Physical Chemistry Chemical Physics* **2021**, 23 (46), 26085–26107.
- [56] Mock, W. L., & Shih, N. Y. *The Journal of organic chemistry* **1983**, 48 (20), 3618–3619.
- [57] Guo, G., Tang, Q., Huang, Y., Tao, Z., Xue, S., & Zhu, Q. *Chinese Journal of Organic Chemistry* **2014**, 34 (11), 2317.
- [58] Behrend, R., Meyer, E., & Rusche, F. I. *Justus Liebigs Annalen der Chemie* **1905**, 339 (1), 1–37.
- [59] Mock, W. L., & Shih, N. Y. *The Journal of Organic Chemistry* **1986**, 51 (23), 4440–4446.
- [60] Kotaiah, Y., Nagaraju, K., Harikrishna, N., Rao, C. V., Yamini, L., & Vijjulatha, M. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2014**, 75, 195–202.
- [61] Foye, W. O. *Foye's Principles of Medicinal Chemistry*. Lippincott Williams & Wilkins, **2008**
- [62] Brown, N. *Bioisosteres in medicinal chemistry* **2012**, 1–14.
- [63] Tripathy, R., Ghose, A., Singh, J., Bacon, E. R., Angeles, T. S., Yang, S. X., & Mallamo, J. P. *Bioorganic & medicinal chemistry letters* **2007**, 17 (6), 1793–1798.

- [64] Kim, J., Jung, I. S., Kim, S. Y., Lee, E., Kang, J. K., Sakamoto, S. & Kim, K. *Journal of the American Chemical Society* **2000**, 122 (3), 540–541.
- [65] Xue, M. I. N., Yang, Y., Chi, X., Zhang, Z., & Huang, F. *Accounts of chemical research* **2012**, 45 (8), 1294–1308.
- [66] Harada, A., & Kamachi, M. *Macromolecules* **1990**, 23 (10), 2821–2823.
- [67] Wenz, G., & Keller, B. *Angewandte Chemie International Edition in English* **1992**, 31 (2), 197–199.
- [68] Rajak, H., Agarawal, A., Parmar, P., Thakur, B. S., Veerasamy, R., Sharma, P. C., & Kharya, M. D. *Bioorganic & medicinal chemistry letters* **2011**, 21 (19), 5735–5738.
- [69] Schüttelkopf, A. W., Gros, L., Blair, D. E., Frearson, J. A., van Aalten, D. M., & Gilbert, I. H. *Bioorganic & medicinal chemistry* **2010**, 18 (23), 8334–8340.
- [70] Alegaon, S. G., Alagawadi, K. R., Sonkusare, P. V., Chaudhary, S. M., Dadwe, D. H., & Shah, A. S. *Bioorganic & medicinal chemistry letters* **2012**, 22 (5), 1917–1921.
- [71] Bala, M., Piplani, P., Ankalgi, A., Jain, A., & Chandel, L. *Medicinal Chemistry* **2023**, 19 (8), 730–756.
- [72] Jain, A. K., Sharma, S., Vaidya, A., Ravichandran, V., & Agrawal, R. K. *Chemical biology & drug design* **2013**, 81 (5), 557–576.
- [73] Zavaroni, A., Pelosi, G., Incerti, M., Carcelli, M., & Rogolino, D. *Inorganic Chemistry Communications*, **2025**, 114432
- [74] Pastor A., Martínez-Viviente E. *Coordination Chemistry Reviews* **2008**, 252, 2314–2345

## SEZNAM OBRÁZKŮ

|                                                                                              |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Obrázek 1:</b> Izomery thiadiazolu.....                                                   | 13 |
| <b>Obrázek 2:</b> Číslování thiadiazolového kruhu .....                                      | 13 |
| <b>Obrázek 3:</b> Obecné schéma přípravy 1,3,4-thiadiazolu.....                              | 14 |
| <b>Obrázek 4:</b> Syntéza 1,3,4-thiadiazolu z karboxylové kyseliny a hydrazidu.....          | 15 |
| <b>Obrázek 5:</b> Syntéza 1,3,4-thiadiazolu z hydrazidu a sirné sloučeniny .....             | 15 |
| <b>Obrázek 6:</b> Syntéze 1,3,4-thiadiazolu z diacylhydrazinů .....                          | 16 |
| <b>Obrázek 7:</b> Mechanismus cyklizace thiosemikarbazidu.....                               | 17 |
| <b>Obrázek 8:</b> Syntéza substituovaného 2-amino-1,3,4-thiadiazolu z karboxylové kyseliny . | 17 |
| <b>Obrázek 9:</b> Syntéza substituovaného 2-amino-1,3,4-thiadiazolu z nitrilu.....           | 17 |
| <b>Obrázek 10:</b> Syntéza substituovaných 2-amino-1,3,4-thiadiazolů z aldehydu.....         | 18 |
| <b>Obrázek 11:</b> Syntéza difenyl-1,3,4-thiadiazolu z thiohydrazidu .....                   | 18 |
| <b>Obrázek 12:</b> Syntéza 1,3,4-thiadiazolu z bithiomočoviny .....                          | 19 |
| <b>Obrázek 13:</b> Cefazolin (vlevo) a cefazedon (vpravo).....                               | 19 |
| <b>Obrázek 14:</b> Sloučeniny s antibakteriálními účinky .....                               | 20 |
| <b>Obrázek 15:</b> Sloučeniny s antivirovými účinky.....                                     | 21 |
| <b>Obrázek 16:</b> Sloučeniny s cytostatickými účinky.....                                   | 22 |
| <b>Obrázek 17:</b> Reakce katalyzovaná karboanhydrázou .....                                 | 22 |
| <b>Obrázek 18:</b> Acetazolamid (vlevo) a methazolamid (vpravo).....                         | 22 |
| <b>Obrázek 19:</b> Crown ether, 18-crown-6 .....                                             | 23 |
| <b>Obrázek 20:</b> Struktura hostitel-host komplexu .....                                    | 24 |
| <b>Obrázek 21:</b> Obecná struktura cyklodextrinu .....                                      | 26 |
| <b>Obrázek 22:</b> Obecná struktura pillarenů (vlevo) a calixarenů (vpravo) .....            | 27 |
| <b>Obrázek 23:</b> Obecná struktura a ilustrace tvarů pillarenů .....                        | 27 |
| <b>Obrázek 24:</b> Tvar molekuly calix[4]arenu (vlevo) a calix[6]arenu (vpravo) .....        | 28 |
| <b>Obrázek 25:</b> Struktura vybraných zástupců cucurbit[ <i>n</i> ]urilů.....               | 29 |
| <b>Obrázek 26:</b> Design mechanizované nanočástice.....                                     | 30 |
| <b>Obrázek 27:</b> Schéma supramolekulárního systému řízeným UV zářením .....                | 30 |
| <b>Obrázek 28:</b> Schéma supramolekulárního systému s CB[8] .....                           | 31 |
| <b>Obrázek 29:</b> Plán syntézy mono-thiadiazolů (a) a bis-thiadiazolů (b) .....             | 40 |
| <b>Obrázek 30:</b> Syntéza substituovaných 2-amino-1,3,4-thiadiazolů .....                   | 42 |
| <b>Obrázek 31:</b> <sup>1</sup> H NMR spektra mono-thiadiazolových ligandů.....              | 44 |
| <b>Obrázek 32:</b> Schéma syntézy 1,3,4-thiadiazolu z esteru karboxylové kyseliny.....       | 45 |
| <b>Obrázek 33:</b> Syntéza bis-1,3,4-thiadiazolů.....                                        | 46 |
| <b>Obrázek 34:</b> <sup>1</sup> H NMR spektra bis-thiadiazolových ligandů .....              | 46 |

|                                                                                                                                                                                                                                                                         |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Obrázek 35:</b> Schéma přepínání <i>trans-cis</i> izomerie předpokládaných ligandů .....                                                                                                                                                                             | 47 |
| <b>Obrázek 36:</b> Syntéza bis-thiadiazolů z kyseliny fumarové ( <b>a</b> ) a maleinové ( <b>b</b> ) .....                                                                                                                                                              | 47 |
| <b>Obrázek 37:</b> $^1\text{H}$ NMR spektrum produktů získaných z kyseliny fumarové (dole) a maleinové (nahore) .....                                                                                                                                                   | 48 |
| <b>Obrázek 38:</b> Příprava hydrochloridových solí.....                                                                                                                                                                                                                 | 49 |
| <b>Obrázek 39:</b> $^1\text{H}$ NMR spektra hydrochloridových solí mono-thiadiazolů .....                                                                                                                                                                               | 50 |
| <b>Obrázek 40:</b> $^1\text{H}$ NMR spektra hydrochloridových solí bis-thiadiazolů.....                                                                                                                                                                                 | 50 |
| <b>Obrázek 41:</b> ESI-MS spektra ligandů <b>10</b> (dole), <b>13</b> (uprostřed), <b>9</b> (nahore) a modely pozorovaných sodných ( $[\text{2}\cdot\text{10}+\text{Na}^+]$ a $[\text{2}\cdot\text{13}+\text{Na}^+]$ ) a draselných $[\text{9}+\text{K}^+]$ aduktů..... | 51 |
| <b>Obrázek 42:</b> $^1\text{H}$ NMR titrace ligandu <b>11</b> .....                                                                                                                                                                                                     | 53 |
| <b>Obrázek 43:</b> $^1\text{H}$ NMR titrace ligandu <b>10</b> .....                                                                                                                                                                                                     | 54 |
| <b>Obrázek 44:</b> $^1\text{H}$ NMR titrace ligandu <b>12</b> .....                                                                                                                                                                                                     | 55 |
| <b>Obrázek 45:</b> $^1\text{H}$ NMR titrace ligandu <b>15</b> .....                                                                                                                                                                                                     | 56 |
| <b>Obrázek 46:</b> $^1\text{H}$ NMR titrace ligandu <b>9</b> .....                                                                                                                                                                                                      | 56 |

**SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK**

|        |                                                              |
|--------|--------------------------------------------------------------|
| CB[n]  | cucurbit[n]uril                                              |
| CD     | cyklodextrin                                                 |
| CID    | kolizně indukovaná disociace                                 |
| DMSO   | dimethylsulfoxid                                             |
| EI-MS  | hmotnostní spektrometrie s elektronovou ionizací             |
| ESI-MS | hmotnostní spektrometrie s elektrosprejovou ionizací         |
| GC-MS  | plynová chromatografie s hmotnostně-spektrometrickou detekcí |
| ITC    | izotermální titrační mikrokolorimetrie                       |
| MS     | hmotnostní spektrometrie                                     |
| NMR    | nukleární magnetická rezonance                               |
| RVO    | rotační vakuová odparka                                      |
| TLC    | tenkovrstvá chromatografie                                   |

