

Syntéza a supramolekulární vlastnosti adamantylovaných 3,3'-bibenzimidazolů

Bc. Lucie Ovsíková

Diplomová práce
2014



Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně
Fakulta technologická

Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně

Fakulta technologická

Ústav chemie

akademický rok: 2013/2014

ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Bc. Lucie OVSÍKOVÁ**
Osobní číslo: **T11572**
Studijní program: **N2901 Chemie a technologie potravin**
Studijní obor: **Chemie potravin a bioaktivních látek**
Forma studia: **prezenční**

Téma práce: **Syntéza a supramolekulární vlastnosti adamantylovaných 3,3'-bibenzimidazolů**

Zásady pro vypracování:

I. Teoretická část

1. V primární literatuře vyhledat metody syntézy 3,3'-bibenzimidazolů.
2. V primární literatuře vyhledat informace o struktuře a vlastnostech komplexů benzimidazoliových či imidazoliových komplexů s cyklodextriny a cucurbiturily.
3. Na základě průzkumu literatury navrhnout syntetický postup vedoucí k požadovaným titulním látkám.

II. Praktická část

1. Připravit 3,3'-bibenzimidazolia symetricky substituovaná v polohách 1 1-adamantylmethylem, v polohách 3 alkylem a v polohách 2 methylem či bez substituce.
2. Změřit termodynamické parametry komplexačních reakcí připravených látek s beta-cyklodextrinem a s cucurbit[7]urilem.
3. Pomocí NMR a MS popsat tyto komplexy ze strukturního hlediska jak v plynné fázi tak v roztoku.

Rozsah diplomové práce:

Rozsah příloh:

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

Seznam odborné literatury:

[1] Dle provedené literární rešerše.

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

Datum zadání diplomové práce: **7. února 2014**

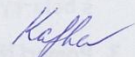
Termín odevzdání diplomové práce: **12. května 2014**

Ve Zlíně dne 7. února 2014


doc. Ing. Roman Čermák, Ph.D.

děkan




doc. Ing. Stanislav Kafka, CSc.

ředitel ústavu

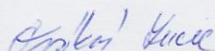
PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že

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

- beru na vědomí, že pokud je výstupem diplomové/bakalářské práce jakýkoliv softwarový produkt, považují se za součást práce rovněž i zdrojové kódy, popř. soubory, ze kterých se projekt skládá. Neodevzdání této součásti může být důvodem k neobhájení práce.

Ve Zlíně 12.5.2014


.....

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ABSTRAKT

Předmětem výzkumu byla příprava a studium supramolekulárních vlastností ligandů na bázi 1-adamantylem substituované 3,3'-bis(benzimidazoliové) soli s CB[7] a cyklodextriny (CD). Cílem práce bylo stanovení termodynamických parametrů komplexační reakce a určení geometrie vznikajících komplexů. Pro stanovení termodynamických parametrů a asociačních konstant komplexačních reakcí byla použita izotermální titrační kalorimetrie ITC. Bylo zjištěno, že 1,1'-bis(1-adamantylmethyl)-6,6'-dimethyl-3,3'-bis(benzimidazolium) diiodid tvoří s β -CD komplex v poměru 1:1,40 s vazebnou konstantou $3,49 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$, což lze interpretovat jako částečné obsazení všech vazebných míst pro CD, tedy směs komplexů 1:1 a 1:2. S CB[7] tvoří tato sůl komplex v poměru 1:2 a vazebná konstanta je $2,45 \times 10^{11} \text{ M}^{-1}$.

Klíčová slova: dibenzimidazol, cyklodextrin, cucurbit[n]uril, host-hostitel systém, ITC

ABSTRACT

The subject of this research was preparation and study of supramolecular host-guest complexes of ligands based on 1-adamantane-substituted bisbenzimidazolium salts with cucurbit[7]uril (CB[7]) and β -cyclodextrin (β -CD). This work is aimed at determination of thermodynamic parameters of complexation reactions and at examination of geometry of formed complexes. The isothermal titration calorimetry was used for determination of thermodynamic parameters and association constants of complexation reactions. It was revealed that 1,1'-bis(1-adamantylmethyl)-6,6'-dimethyl-3,3'-bis(benzimidazolium) diiodide and β -CD form a mixture of 1:1 and 2:1 host-guest complex with the individual association constant of $3.49 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$. CB[7] and 1,1'-bis(1-adamantylmethyl)-6,6'-dimethyl-3,3'-bis(benzimidazolium) diiodide form 1:1 host-guest complex with association constant of $2.45 \times 10^{11} \text{ M}^{-1}$.

Keywords: dibenzimidazole, cyclodextrine, cucurbit[n]uril, host-guest systems, ITC

Poděkování

Na tomto místě bych chtěla poděkovat vedoucímu mé diplomové práce Mgr. Robertu Víchovi, Ph.D. za odborné vedení, trpělivost a čas, který mi věnoval.

Velké díky patří Ing. Evě Babjakové za pomoc v laboratoři a měření GC-MS spekter a Ing. Petře Branné za pomoc v laboratoři, pomoc při měření na ITC a následné zpracování grafů z těchto měření.

Dále bych ráda poděkovala Ing. Michalu Rouchalovi, Ph.D. za měření ESI-MS spekter a Ústavu chemie PřF MU v Brně za umožnění měření NMR spekter.

Nemalé díky patří mé rodině, příteli a známým za psychickou a finanční podporu po celou dobu studia.

"Když všichni mluví o nemožnostech, hledej možnosti."

Tomáš Baťa

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

OBSAH

ÚVOD	10
I TEORETICKÁ ČÁST	11
1 METODY SYNTÉZY BIBENZIMIDAZOLŮ	12
1.1 SYNTÉZA 3,3'-BIBENZIMIDAZOLU	12
1.2 SYNTÉZA POLY[2,2(<i>M</i> -FENYL)- 3,3'-BIBENZIMIDAZOLU] POMOCÍ KATALYZÁTORU PH ₃ P	12
1.3 SYNTÉZA 3,3'-BIBENZIMIDAZOLU POMOCÍ KATALYZÁTORU KF/AL ₂ O ₃	13
1.4 SYNTÉZA 5,5'-BIBENZIMIDAZOLIOVÉ SOLI	13
2 CUCURBIT[N]URILY	15
2.1 CHARAKTERISTIKA CURBIT[N]URILŮ	15
2.2 SUPRAMOLEKULÁRNÍ CHEMIE CURBIT[N]URILŮ	15
2.3 TVORBA HOST-HOSTITELSKÝCH KOMPLEXŮ CUCURBIT[N]URIL - IMIDAZOL	16
2.4 TVORBA HOST-HOSTITELSKÝCH KOMPLEXŮ CUCURBIT[N]URIL - BENZIMIDAZOL	18
3 CYKLODEXTRINY	20
3.1 CHARAKTERISTIKA CYKLODEXTRINŮ	20
3.2 SUPRAMOLEKULÁRNÍ CHEMIE CYKLODEXTRINŮ	21
3.3 TVORBA HOST-HOSTITELSKÝCH KOMPLEXŮ CYKLODEXTRIN-IMIDAZOL	21
3.4 TVORBA HOST-HOSTITELSKÝCH KOMPLEXŮ CYKLODEXTRIN-BENZIMIDAZOL	22
4 NAVRŽENÍ SYNTETICKÝCH POSTUPŮ	1,1'-
BIS(1-ADAMANTYLMETHYL)-6,6'-DIMETHYL-3,3'- BIS(BENZIMIDAZOLIUM) DIJODIDU	24
II PRAKTICKÁ ČÁST	25
5 PŘÍSTROJE A VYBAVENÍ	26
6 PŘÍPRAVA LÁTEK	28
6.1 REAKCE 3,3-DIAMINOBENZIDINU S KYSELINOU MRAVENČÍ	28
6.2 REAKCE 3,3'-BIBENZIMIDAZOLU S 1-ADAMANTYLMETHANOLEM	29
6.2.1 Příprava 1-adamantylmethanolu	29
6.2.2 Příprava 1-adamantyljodmethanu	29
6.2.3 Reakce 3,3'-bibenzimidazolu s 1-adamantyljodmethanem	30
6.3 REAKCE 1,1'-BIS(1-ADAMANTYLMETHYL)-3,3'-BIBENZIMIDAZOLU S METHYLJODIDEM	32
6.4 REAKCE 1,1'-BIS(1-ADAMANTYLMETHYL)-3,3'-BIBENZIMIDAZOLU S ISOPROPYLJODIDEM	32
6.4.1 Inkluzní komplexy β-CD s 1,1'-bis(1-adamantylmethyl)-6,6'- dimethyl-3,3'-bis(benzimidazolium) diiodidem	33
6.4.2 Inkluzní komplexy CB[7] s 1,1'-bis(1-adamantylmethyl)-6,6'- dimethyl-3,3'-bis(benzimidazolium) diiodidem	33
6.4.3 Postup měření jednotlivých experimentů na přístroji VP-ITC	34
III VÝSLEDKY A DISKUZE	35
7 SYNTÉZY VEDOUCÍ K 1,1'-BIS(1-ADAMANTYLMETHYL)-6,6'- DIMETHYL-3,3'-BIS(BENZIMIDAZOLIUM) DIJODIDU	36

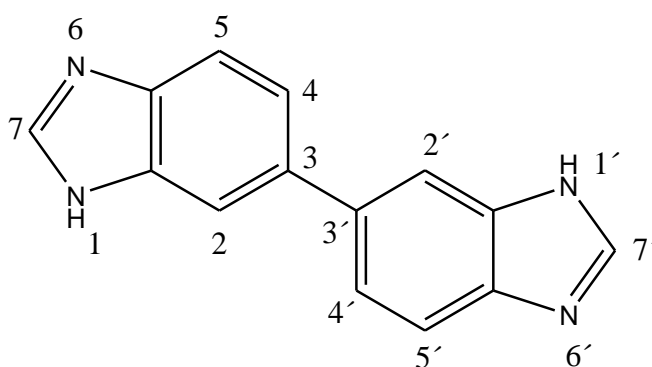
7.1	REAKCE 3,3'-DIAMINOBENZIDINU S KYSELINOU MRAVENČÍ	37
7.2	REAKCE 3,3'-BIBENZIMIDAZOLU S 1-ADAMANTYL JODMETHANEM.....	38
7.2.1	Příprava -1-adamantylmethanolu	38
7.2.2	Příprava 1-adamantyljodmethanu.....	39
7.2.3	Reakce 3,3'-bibenzimidazolu s 1-adamantyljodmethanem	39
7.3	REAKCE 1,1'-BIS(1-ADAMANTYLMETHYL)-3,3'-BIBENZIMIDAZOLU S METHYLJODIDEM.....	42
7.4	STUDIUM SUPRAMOLEKULÁRNÍCH KOMPLEXŮ PŘIPRAVENÉ BIS(BENZIMIDAZOLIOVÉ) SOLI S CB[7] A B-CD.....	45
7.4.1	Studium komplexace hmotnostní spektrometrií.....	45
7.4.2	Studium komplexace izotermální titrační kalorimetrií	46
7.4.2.1	Příprava vzorků pro kalorimetrickou titraci.....	47
	ZÁVĚR	51
	SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	52
	SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK.....	53
	SEZNAM OBRÁZKŮ.....	54
	SEZNAM TABULEK	55

ÚVOD

Supramolekulární chemie je dynamicky rozvíjející se oblast výzkumu zaměřená na studium intermolekulárních interakcí prostřednictvím nekovalentních vazeb. Mezi velmi zajímavé, a v posledních dvaceti letech intenzivně studované hostitelské molekuly patří homology cucurbit[n]urilů (CB[n]). Cucurbin[n]urily jsou makrocyclické sloučeniny, které jsou složeny z opakujících se glykourilových jednotek spojených dvojicích methylenových můstků. Ukázalo se, že ligandy s objemnými lipofilními strukturami (adamantan, diamantan, bicyklo[2.2.2]oktan, ferocen) a vhodně umístěnou kladně nabitou skupinou (amonium, imidazolium) vykazují extrémně silnou afinitu především k CB7, v řádech 10^{12} – 10^{17} M⁻¹. Různá struktura ligandů pak umožňuje konstrukci systémů s kineticky nebo termodynamicky řízenými módy tvorby strukturně odlišných komplexů.

Cílem předkládané diplomové práce je příprava a studium supramolekulárního chování doposud nepopsaných ligandů pro CB[7] a β-CD na bázi 1-adamantylem substituovaných 3,3'-bis(benzimidazoliových) solí.

Vzhledem ke složitosti chemických názvů bylo v diplomové práci použito názvosloví dle práce Boydsona *a spol.*¹ Podle názvosloví by měl být název níže uvedené látky 6-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-yl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol.



Obrázek 1: Struktura a číslování 3,3'-bibenzimidazol)

I. TEORETICKÁ ČÁST

1 METODY SYNTÉZY BIBENZIMIDAZOLŮ

1.1 Syntéza 3,3'-Bibenzimidazolu

Boydston *a spol.* připravili 3,3'-bibenzimidazol (Schéma 1), alkylací 3,3'-diaminobenzidinu s kyselinou mravenčí. 3,3'-Diaminobenzidin rozpustili v kyselině mravenčí a směs zahřívali v olejové lázni na 100 °C po dobu 2 hodin. Směs neutralizovali 10% NaOH nebo nasyceným roztokem K₂CO₃. Po vysrážení byl produkt odfiltrován a sušen ve vakuu nad P₂O₅. Výtěžek činil 96 %.¹

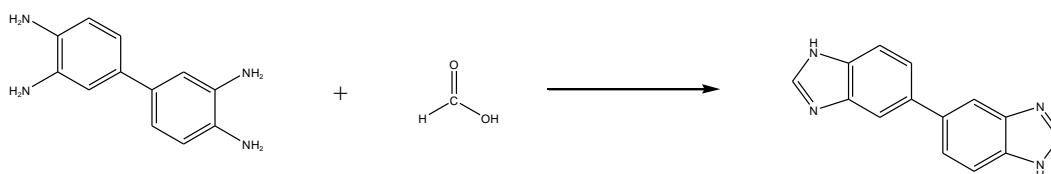


Schéma 1: Syntéza 3,3'-bibenzimidazolu

1.2 Syntéza poly[2,2(*m*-fenyl)- 3,3'-bibenzimidazolu] pomocí katalyzátoru Ph₃P

Dalším způsobem syntézy základního skeletu 3,3'-bibenzimidazolu je polykondenzace v kyselině fosforečné (Schéma 2) dle Lobta *a spol.*² Východí látku 3,3'-diaminobenzidin smíchali s kyselinou isoftalovou v přítomnosti polykondenzačního činidla kyseliny polyfosforečné. Jako katalyzátor byl do reakce přidán trifenylofosfin. Reakční směs za stálého míchání zahřívali při 200 °C po dobu 9 hodin. Poté reakční směs nalili do deionizované vody za vzniku polymeru a neutralizovali 85% KOH. Následně promyli prášek vodou a nechali sušit přes noc při 150 °C. Získaný produkt byl zlato-hnědé barvy. Syntéza monomeru nebyla autory popsána.

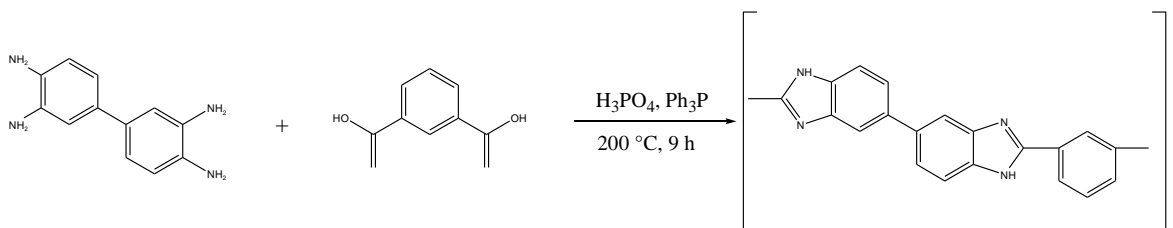


Schéma 2: Syntéza poly[2,2(*m*-fenyl)-3,3'-bibenzimidazolu]

1.3 Syntéza 3,3'-bibenzimidazolu pomocí katalyzátoru KF/Al₂O₃

Khalili *a spol.*³ popsali syntézu bibenzimidazolů pomocí heterogenního katalyzátoru KF/Al₂O₃ (Schéma 3), který usnadňuje reakci 3,3'-diaminobenzidinu s chloridy a anhydridy kyselin. Reakce probíhala v rozpouštědle za pokojové teploty. Produkt byl izolován v dobrých výtěžcích 70–77 %.

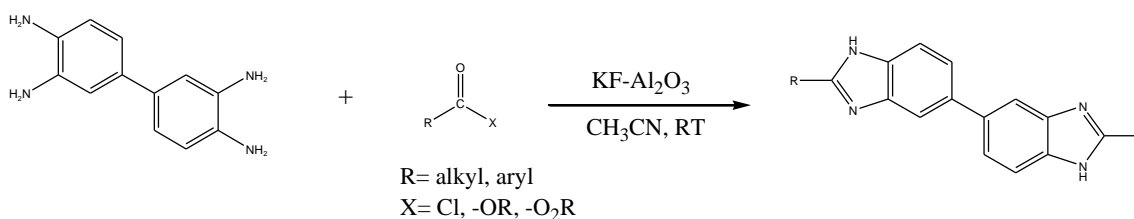
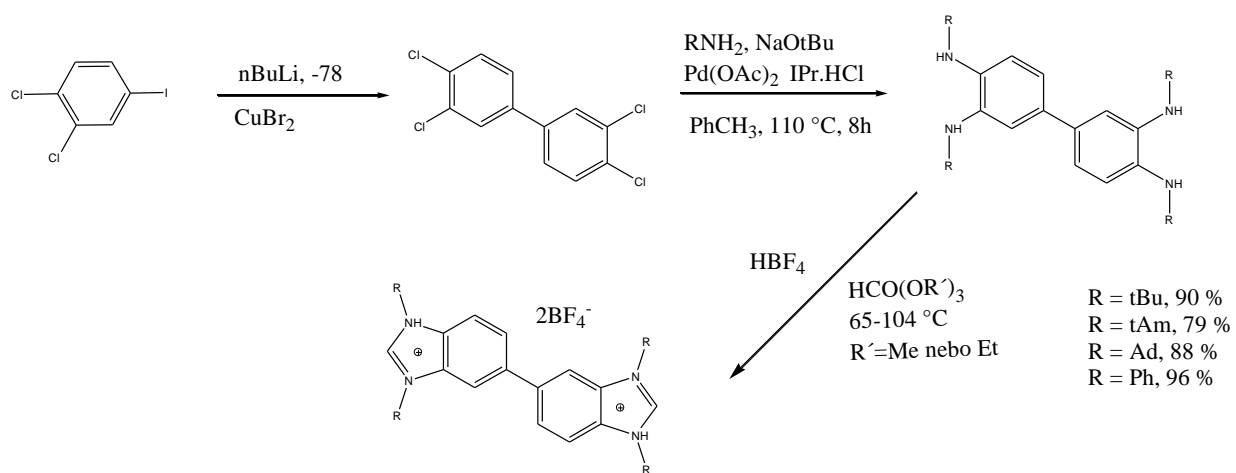


Schéma 3: Syntéza 3,3'-bibenzimidazolu

1.4 Syntéza 5,5'-bibenzimidazoliové soli

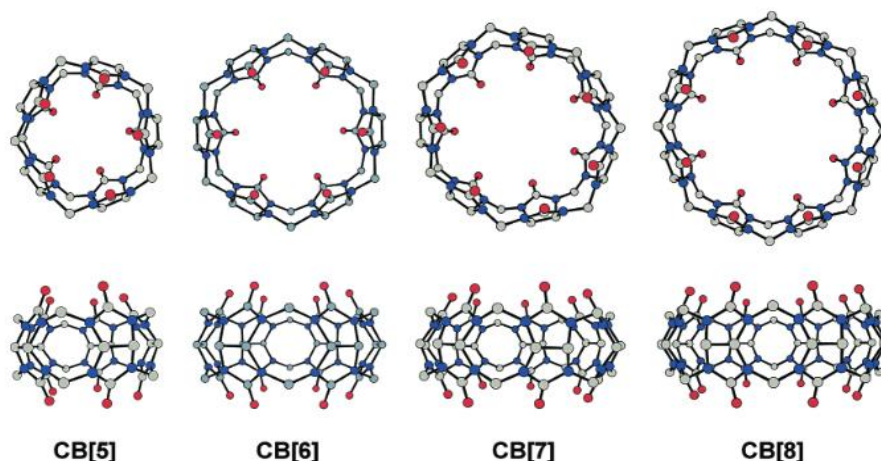
Další způsob syntézy (Schéma 4) je dle Joyce *a spol.*⁴ Nejprve byla provedena syntéza 3,3',4,4'-tetrachlorobifenyly pomocí Suziki-Miyaurova přesmyku, jako výchozí látka byl použit komerčně dostupný 1,2-dichlor-4-iodobenzen. Takto připravená sloučenina byla použita jako výchozí látka pro syntézu 3,3',4,4'-tetraaminobifenyly, který byl syntetizován pomocí paladiového katalyzátoru arylovou aminací. Poslední krok vedoucí k syntéze dibenzimidazoliové soli provedli autoři následujícím způsobem. 3,3',4,4'-Tetraaminobifenyl byl smíchán s roztokem (R') HC(OMe)₃ nebo s HC(OEt)₃ v přebytku tetrafluoroborité kyseliny. Po 24 hodinách se vysrážela příslušná dibenzimidazoliová sůl v dobrém až vynikajícím výtěžku (79–96 %).

**Schéma 4:** Syntéza 3,3'-bibenzimidazolu

2 CUCURBIT[n]URILY

2.1 Charakteristika curbit[n]urilů

Cucurbiturily jsou makrocyclické sloučeniny, které jsou složeny z opakujících se glykourilových jednotek spojených dvojicí methylenových můstků.⁵ Symbol n udává počet glykourilových jednotek v makrocyklu. Jejich název byl odvozen od dýní, které svým tvarem připomínají. Cucurbit[n]urily se využívají v supramolekulární chemii, jako hostitelské molekuly. Tvoří velmi stabilní komplexy host-hostitel s kladně nabitými molekulami jako je bipyridinium, amonium, imidazolium a s koordinačně nenasycenými ionty kovů. Komplexy jsou stabilizovány přes vodíkovou vazbu, ion-dipólovou a hydrofobní interakcí.⁶



Obrázek 2: Krystalová struktura cucurbiturilů CB[n] ($n=5-8$),
C - šedý, N - modrý, O - červený.⁷

2.2 Supramolekulární chemie curbit[n]urilů

Díky svým vlastnostem je o CB[n] v posledních letech velký zájem. Ve srovnání s cyklodextriny a calixareny byl vývoj CB[n] pomalý. Pomalý vývoj lze přičíst zejména jejich špatné rozpustnosti v běžných rozpouštědlech ($<10^{-5}$ M). Výjimkou jsou CB[5] a CB[7], které jsou jen málo rozpustné ve vodě ($2-3 \times 10^{-2}$ M), což je srovnatelné s β -CD ($1,6 \times 10^2$ M).⁵ Všechny CB homology jsou rozpustné v silně kyselých vodných roztocích, nebo vodných roztocích, které obsahují ionty alkalických kovů. Rozpustnost CB[n] ve vodě je zvýšena v přítomnosti solí kovů tím, že iont kovu se koordinuje na karbonylové skupiny portálů CB[n] a ještě je solvatován vodou.⁸

Proto hodnocení vazebné konstanty CB[7], bývá často prováděno ve směsi kyseliny mravenčí a vody v poměru 1:1.⁵

Přestože všechny homology CB[n] sdílí charakteristické vlastnosti CB[6], jako jsou hydrofobní kavita a polární karbonylové skupiny tvořící portály, jejich různé velikosti kavit a průměry portálů vedou k pozoruhodným molekulárním rozlišovacím vlastnostem, které jsou odlišné od CB[6]. CB[7] na rozdíl od CB[6] tvoří komplexy s většími molekulami hostů. Například CB[7] tvoří 1:1 komplex s 2,6-bis(4,5dihydro-1H-imidazol-2-yl)naftalenem, s protonovaným adamantanaminem, nebo methylviologenem (N,N'-dimethyl-4,4'-bipyridinem). Rovněž ferocenové deriváty či karborany se mohou snadno zapouzdřit v CB[7] kavitě ve vodném roztoku.⁵

2.3 Tvorba host-hostitelských komplexů cucurbit[n]uril - imidazol

Imidazoliové soli jsou populárními hosty CB[n] v host-hostitelské chemii. Tvorba komplexů mezi CB[n] a imidazoliovými solemi může být využívána ve farmakochemii, elektrochemii, dále může být využívána k izolaci a čištění cucurbit[n]urilů. Díky unikátním vazebným vlastnostem mezi imidazoly a CB[n] makrocycly, mohou být imidazoliové soli použity k oddělení CB[n] homologů. Jiao *a spol.*⁸ popsali metodu pro izolaci CB[n] homologů s využitím řady navržených imidazoliových solí, jako selektivních hostů pro CB[7] a CB[8]. Konkrétně se jedná o alkyl-methylimidazol a aryl-methylimidazol. Pro oddělení požadovaných komplexů ze směsi se využívá výrazných rozdílů v rozpustnosti solí v závislosti na použitém aniontu. Stejný princip pak slouží k vyvázání hosta z makrocycly. Tímto způsobem izolace, lze dosáhnout vysoké čistoty CB[n], mnohem vyšších výtěžků a podstatně se sníží čas izolace. Navíc metoda umožňuje recyklaci použitých imidazoliových solí, pomocí iontové výměny.

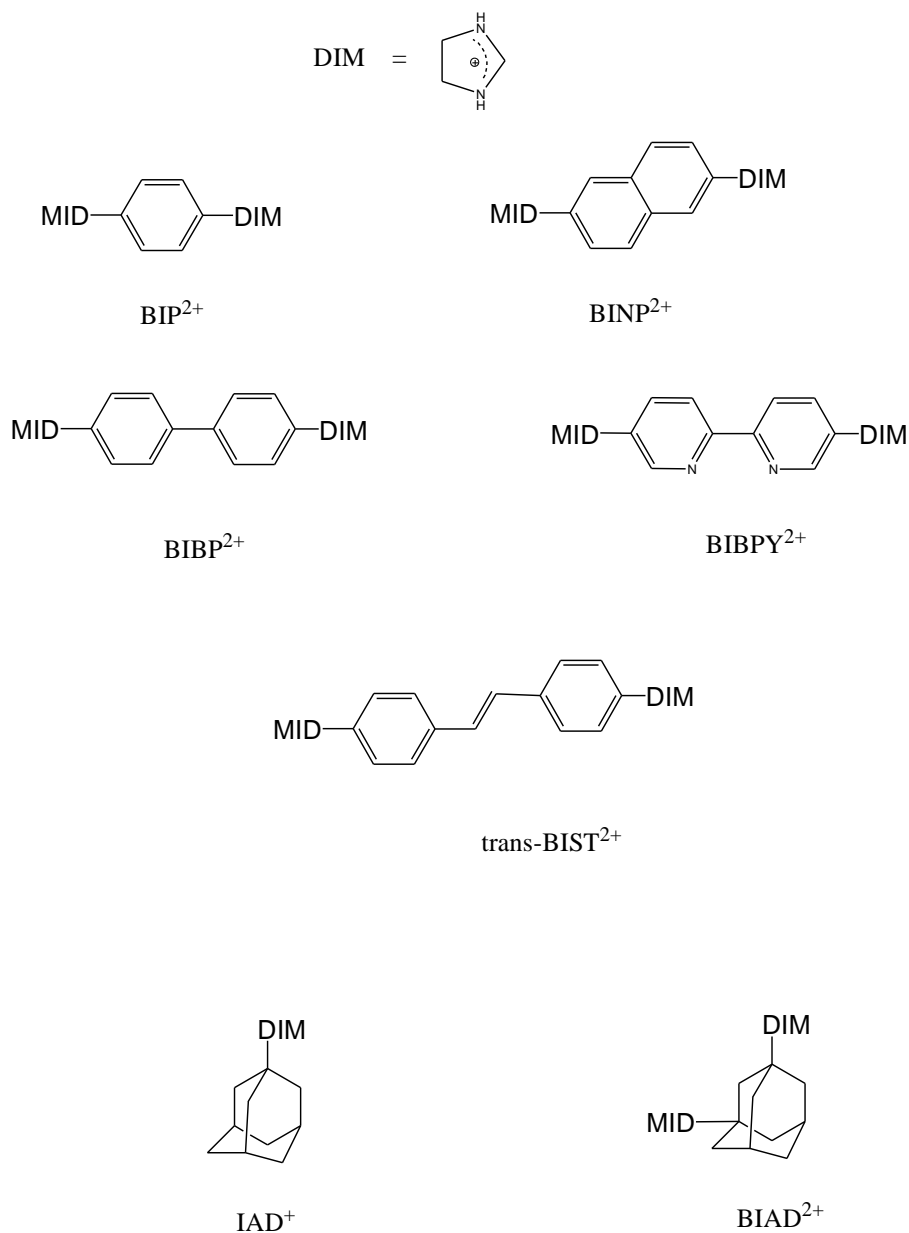
Pomocí imidazoliových host-hostitelských komplexů Zhao *a spol.*⁹ poprvé připravili monofukční cucurbit[6]urily. Monohydroxylované CB[6] připravili prostřednictvím řízené oxidace CB[6] v přítomnosti imidazoliových solí, které byly přizpůsobeny pro tuto metodu. Imidazoliové sloučeniny jsou vhodné, proto že napomůžou k rozpuštění CB[6] ve vodě a mohou být snadno odstraněny pomocí refluxování v dichlormethanu v přítomnosti NH₄PF₆. Bisimidazoliová sůl vázaná na oktylový řetězec, byla vybrána z důvodu výše zmíněné rozpustnosti. Vazba mezi bisimidazoliovou solí a CB[6] ($K_a = 4,7 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$) umožňuje následnou disociaci hosta z jakýchkoliv funkčních derivátů CB[6] po reakci. Za zmínku stojí, že autoři použili ESI-MS pro sledování reakce

a procesu čištění, namísto NMR a tenkovrstvé chromatografii. CB[6] nebo funkční deriváty CB[6] tvoří spolu s bisimidazoliovou solí komplex v poměru 1:1.

Host-hostitelské interakce mezi CB[7] a řadou kationtových bis(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl) arenů, 4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl a 1,3-bis(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)-adamantanových hostů, zkoumal Seroja *a spol.*¹⁰ Komplexace probíhala ve vodném roztoku a byla sledována pomocí UV-VIS, NMR spektroskopie a ESI-MS. Bylo zjištěno, že hosté tvoří velmi stabilní inkluzní komplexy s pomalou výměnou vzhledem k časové škále 1H NMR, výjimkou byl 1,3-bis(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)-adamantan, který se váže externě. Obzvláště silná vazba byla pozorována u organických hostů, které se skládají z hydrofobního jádra s kladně nabitými substituenty, které mohou být umístěny v blízkosti polárních karbonylových skupin. V **Tabulce 1** jsou uvedeny konstanty stability host-hostitelských komplexů s CB[7], které byly získány pomocí NMR v D₂O při 25 °C.

Tabulka 1: Konstanty stability host-hostitelských komplexů s CB[7]¹⁰

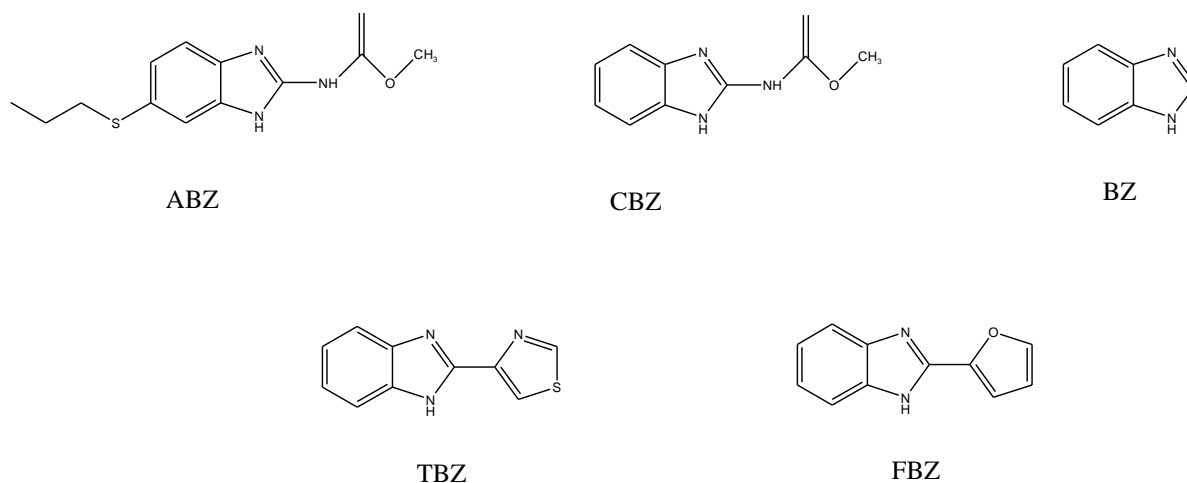
HOST	$K_{CB[7]} (M^{-1})$
<i>BINP</i> ²⁺	$(6,0 \pm 1.0) \times 10^{10}$
<i>BIBP</i> ²⁺	$(1,7 \pm 0.2) \times 10^8$
<i>BIP</i> ²⁺	$(5,2 \pm 0.6) \times 10^9$
<i>BIBPY</i> ²⁺	$(8,9 \pm 1.1) \times 10^7$
<i>trans BIST</i> ²⁺	$(5,6 \pm 0.7) \times 10^8$
<i>IAD</i> ⁺	$(1,4 \pm 0.7) \times 10^8$
<i>BIAD</i> ²⁺	$(1,0 \pm 0.5) \times 10^4$



Obrázek 3: Chemické struktury kationtových ligandů na bázi 4,5-dihydro-1-*H*-imidazolu

2.4 Tvorba host-hostitelských komplexů cucurbit[n]uril - benzimidazol

Komplexace látek odvozených od benzimidazolů, konkrétně benzimidazolu (BZ), albendazolu (ABZ), karbendazimu (CBZ), thiabendazolu (TBZ) a fuberidazolu (FBZ), byla studována s CB[7] (**Obrázek 4**).¹¹



Obrázek 4: Chemické struktury benzimidazolů

Cucurbit[7]uril váže protonované formy (K_{BZH^+}) výše uvedených hostů velmi silně ($2,6 \times 10^7 \text{ M}^{-1}$ pro ABZ), ale neutrální formy (K_{BZ}) váže podstatně slaběji ($6,5 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$ pro ABZ), což odráží komplexaci vyvolané zvýšení pK_a hodnoty o 2,6 pro ABZ, 2,5 pro CBZ, 4 pro TBZ, 3,8 pro FBZ a 3,5 pro BZ. Ve všech případech byl pozorován vznik komplexů se stechiometrií 1:1. Komplexací byla zvýšena rozpustnost látek a to z 0,003 na 0,300 mmol/L (ABZ), z 0,160 na 1,12 mmol/L (CBZ), z 0,110 na 1,11 mmol/L (TBZ) a z 0,25 na 0,75 mmol/L (FBZ), u benzimidazolu bylo zvýšení rozpustnosti nevýznamné. Komplexací s CB[7] se také zlepšila fotostabilita benzimidazoliových léčiv. Asociační konstanty byly stanoveny pomocí UV titrací (**Tabulka 2**) a to jak pro protonované, tak pro neutrální formy ligandů.¹¹

Tabulka 2: Výsledky z UV-titrace při komplexaci s CB[7]

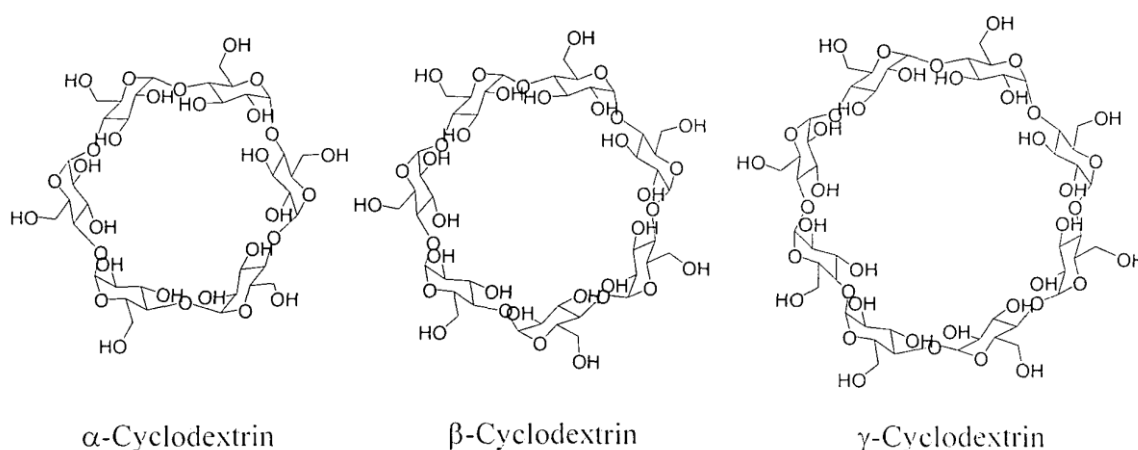
Host	pK_a	pK_a'	ΔpK_a	$K_{BZ} (10^3 \text{ M}^{-1})$	$(K_{BZH^+} (10^6 \text{ M}^{-1}))$
ABZ	3,5	6,1	2,6	65	26
CBZ	4,5	7,0	2,5	24	7,6
TBZ	4,6	8,6	4,0	$0,150 \pm 0,025$	1,5
FBZ	4,8	8,6	3,8	$0,05 \pm 0,01$	0,32
BZ	5,5	9,0	3,5	1,5	4,7

pK_a - nekomplexované, pK_a' -komplexované, K_{BZ} - neutrální, K_{BZ} -protonované

3 CYKLODEXTRINY

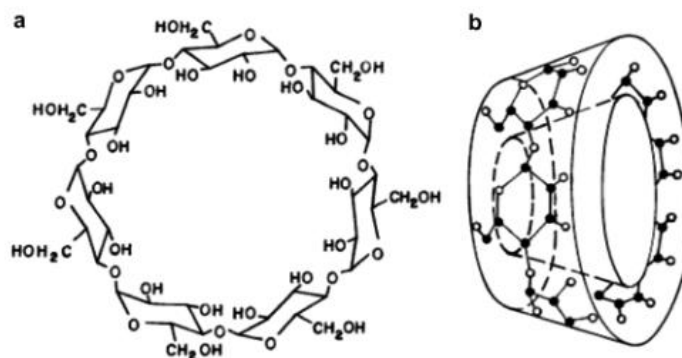
3.1 Charakteristika cyklodextrinů

Cyklodextriny jsou makrocyclické oligosacharidy, které se nejčastěji skládají z 6, 7 nebo 8 D-glukopyranosových jednotek, navzájem spojenými α -(1 \rightarrow 4) glykosidickými vazbami. Dle počtu glukopyranosových jednotek vzniklého cyklického oligosacharidu rozlišujeme tři základní typy, které označujeme jako α -, β -, γ -cyklodextrin. Typy cyklodextrinů jsou uvedeny na **Obrázku 5**.¹³ Tyto tři typy jsou komerčně dostupné a izolují se selektivním vysrážením organickými látkami (hexan, fluorbenzen, anthracen). Nativní CD vznikají enzymatickou degradací škrobu (amylosy) glukosyltransferasami, které jsou bakteriálního původu (*Bacillus macerans*).¹³



Obrázek 5: Typy α -, β -, γ -cyklodextrinu.¹³

Cyklodextriny jsou velmi intenzivně zkoumanými stavebními bloky v supramolekulární chemii. Mají široké uplatnění v chemickém, farmaceutickém a kosmetickém průmyslu. CD jsou vyráběny z obnovitelných zdrojů (škrob), jejich toxicita je nízká a jsou biologicky degradabilní. Makromolekula CD připomíná tvar dutého kornoutu nebo komolého kužele s vnitřní dutinou (**Obrázek 6**). Na vnějším širším okraji se nacházejí sekundární hydroxylové skupiny a na užším okraji se nacházejí primární hydroxyly. Díky tomu má vnější strana kavity hydrofilní charakter, zatímco vnitřní strany kavity má hydrofobní charakter, který je zapříčiněn orientací etherických kyslíků O4 glykosidické vazby a atomu vodíků H3, H5, H6 dovnitř kavity.^{13, 14}



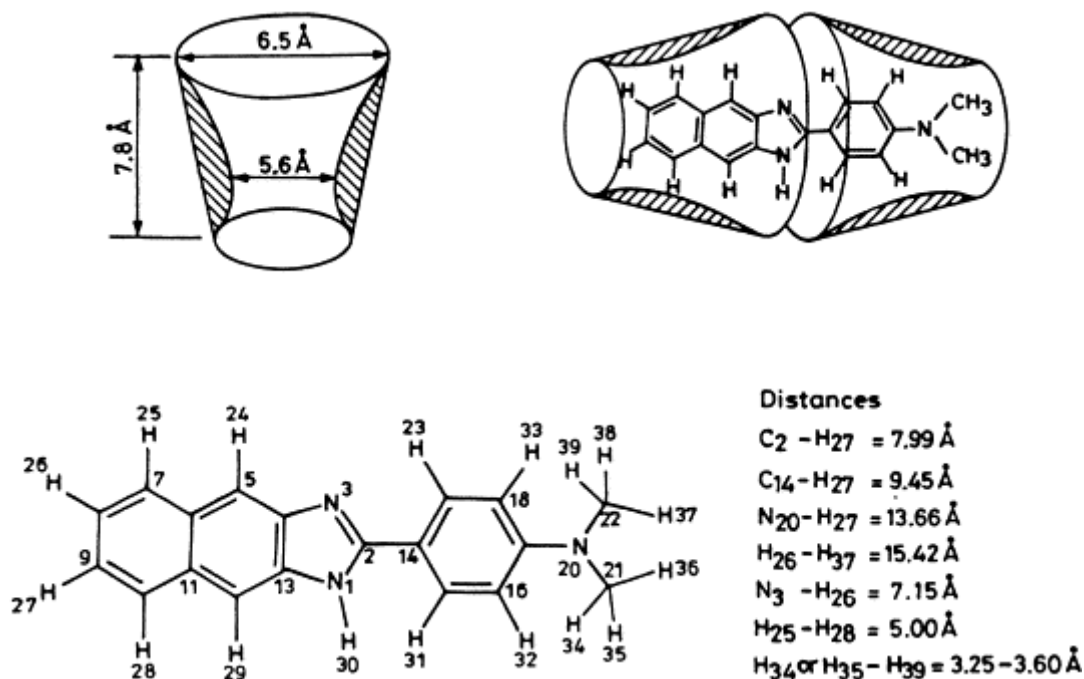
Obrázek 6: a - chemická struktura, b- tvar komolého kužele β -CD. ¹⁵

3.2 Supramolekulární chemie cyklodextrinů

Cyklodextriny dodnes přitahují pozornost tím, že mají schopnost tvořit inkluzní komplexy s velkým počtem molekul, nebo jejich částí. Komplexy mohou tvořit s organickými a anorganickými molekulami (host) uvnitř svých dutých kavit (hostitel). Inkluze nejčastěji probíhá ve vodě nebo směsi vody a jiného polárního rozpouštědla, může také probíhat na rozhraní pevné a plynné fáze. ¹⁴ Nicméně, ne všechny molekuly mohou tvořit stabilní komplexy. Existuje řada omezení tvorby komplexů a to například vysoká rozpustnost látek ve vodě, které nejsou schopny inkludovat uvnitř kavity. Vysoce hydrofilní léčivé látky, jsou s schopny s CD vytvářet spíše neinkluzní agregáty stabilizované H-vazbami, ve kterých léčivo interaguje s hydrofilním vnějším povrchem kavity, konkrétně s hydroxylovými skupinami na pozici C3. ¹⁵

3.3 Tvorba host-hostitelských komplexů cyklodextrin-imidazol

UV-VIS spektrální charakteristiky komplexu 2-(4'-N,N-dimethylamonofenyl)1H-naft[2,3-d]imidazol (DMAPNI) s β -cyklodextrinem byly studovány ve vodném roztoku ¹⁶. Důvodem výběru β -CD bylo to, že molekula ligandu je poměrně velká a DMAPNI se bude moci zapouzdřit podélně (**Obrázek 7**). Změny energií pozorovaných elektronových přechodů závisí na mikroprostředí vnitřní kavity CD a na typu komplexace a stechiometrie. Svislá vzdálenost mezi H₂₅ a H₂₈ je 5 Å, vodorovná vzdálenost mezi H₂₆ a H₃₇ je 15,4 Å a průměr skupiny dimethylamino je 3,6 Å. S ohledem tedy na tvar a rozměry DMAPNI a β -CD je jediná možnost zapouzdření DMAPNI podélně. Na obrázku můžeme dále vidět, že DMAPNI a β -CD tvoří komplex typu 1:2.



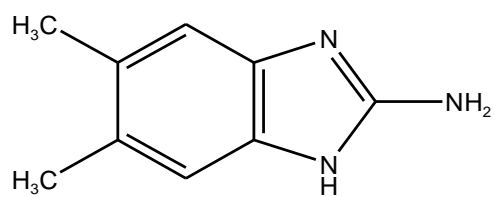
Obrázek 7: Tvorba komplexu DMAPNI s β -CD ¹⁶

Spektrální posuny a hodnota pKa protonace atomu N3 v β -CD, prokázaly, že vnitřek β -CD je méně polární, než vodná fáze. Vazebná konstanta činila $(1,4-2,4) \times 10^4 \text{ M}^{-1}$.

3.4 Tvorba host-hostitelských komplexů cyklodextrin-benzimidazol

Je známo, že benzimidazoliové deriváty vykazují zajímavé fotofyzikální a fotochemické vlastnosti při inkluzi do kavity cyklodextrinu. Pomocí UV-Vis spektrometrie byla studována komplexace mezi β -cyklodextrinem s 2-amino-5,6-dimethyl-benzimidazolem (ADBI). Chemická struktura ADBI je uvedena na **Obrázku 8**.

Komplexace probíhala ve vodném roztoku β -CD. Cyklodextrin interaguje s ADBI za vzniku komplexu se stechiometrií 1:1 s asociační konstantou $2074 \pm 77 \text{ M}^{-1}$. Což je hodnota blízká odhadovaným asociačním konstantám pro jiné deriváty imidazolů ($K = (1,4-2,4) \times 10^4 \text{ M}^{-1}$). ¹⁶



Obrázek 8: Chemická struktura 2-amino-5,6-dimethyl-benzimidazolu

4 NAVRŽENÍ SYNTETICKÝCH POSTUPŮ

1,1'-BIS(1-ADAMANTYLMETHYL)-6,6'-DIMETHYL-3,3'-BIS(BENZIMIDAZOLIUM) DIJODIDU

Po provedení průzkumu literatury byl navržen postup zobrazený na **Schéma 5** vedoucí k přípravě titulóvní látky, který lze provést za našich podmínek, s ohledem na technické a finanční aspekty. V prvním kroku byla navržena alkylace 3,3-diaminobenzidinu pomocí kyseliny mravenčí, v dalším kroku byla prováděna jodace s 1-adamantyl jodmethan a v posledním kroku byla prováděna methylace s kvarternizací za vzniku příslušné dibenzimidazoliové soli. Látky, které jsou označeny a,b jsou komerčně dostupné.

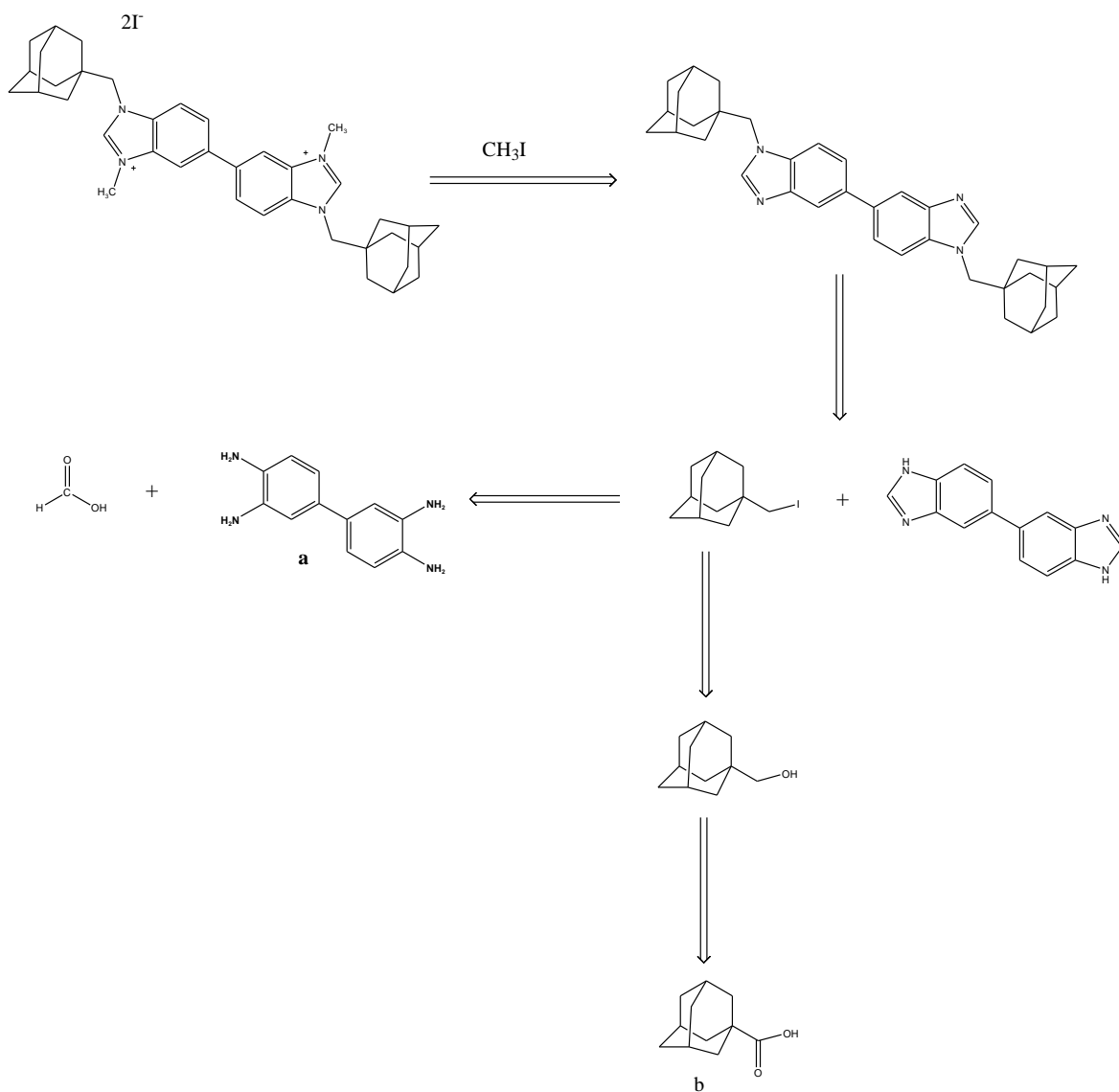


Schéma 5: Syntéza vedoucí k přípravě titulóvní látky

II. PRAKTICKÁ ČÁST

5 PŘÍSTROJE A VYBAVENÍ

Výchozí látka 3,3'-diaminobenzidin, adamantan-1-karboxylová kyselina, použitá činidla a rozpouštědla byly získány z komerčních zdrojů a byly používány bez dalších úprav. Ke komplexačním reakcím byl použit β -cyklodextrin a CB[7], které byly také získány z komerčních zdrojů.

Retenční faktory (R_f) byly určeny TLC analýzou, která byla prováděna na deskách typu Aluminum oxid/TLC s fluoresenčním indikátorem 254 nm, firmy Sigma-Aldrich. Jako mobilní fáze byly použity směsi rozpouštědel; systém A (MeOH/MeCN) v poměru 8/1, systém B (CHex/EtOH/EA) v poměru 4/1/1 C (CHCl₃/MeOH) v poměru 6/1.

Teploty tání (T_i) byly měřeny na Koflerově bloku a nejsou korigovány.

Pro kvantitativní a kvalitativní analýzu byl použit plynový chromatograf s kvadrupólovým detektorem Shimadzu GC-MS QP2010, kolona Supelco SLB-5 ms 30 m \times 0,25 mm \times 0,2 μ m. Teplotní program 100 °C/5min; 25 °C/min; 250 °C. Teplota nástřiku 250 °C. Nosný plyn: He. Iontový zdroj: 200 °C, 70 eV. Analýzy byly prováděny v režimu konstantní lineární rychlosti 38 cm/s. Při vypisování hmotnostních spekter byly brány v úvahu signály s relativním zastoupením nejméně 5 % (neplatí v případě molekulových iontů).

Infračervená spektra byla měřena na přístroji iS 10, Smart omni - Transmisní technikou KBr tablet. Při vypisování spekter byly použity zkratky, které značí intenzitu absorpčního pásu: s - silná, m - střední, w - slabá.

ESI-MS analýza byla prováděna na hmotnostním spektrometru s iontovou pastí amaZon X (Bruker Daltonics) vybaveného elektrosprejovým ionizačním zdrojem. Všechna měření byla provedena v pozitivním skenovacím módu. Jako sušící i rozprašující plyn byl použit dusík. Do iontového zdroje byly přiváděny kovovou kapilárou při konstantním průtoku 4 μ l/min. Další podmínky byly následující: teplota sušícího plynu 300 °C; průtok sušícího plynu 6 dm³/min, tlak rozprašujícího plynu 206,4 kPa. Napětí na oktopólu bylo upraveno optimalizováno před každým experimentem.

NMR byla měřena na přístroji Bruker AM-300 při frekvenci 300,13 MHz pro ¹H a 75,77 MHz ¹³C. Jako interní standard bylo používáno rozpouštědlo. Při interpretaci protonových spekter byly použity zkratky: s - singlet, d - dublet, t - triplet, m - multiplet.

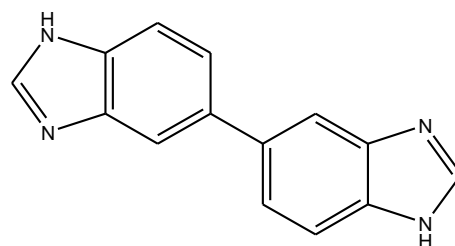
Izotermální titrační kalorimetr VP-ITC od firmy MicroCal, LLC (USA) byl použit pro mikrokolorimetrické experimenty. VP-ITC zahrnuje automatickou mikropipetu o objemu 295 μ l, reakční a referenční měřicí celu ve tvaru mince o objemu 1,8 ml (pracovní objem 1,4 ml). Před měřením byly všechny vzorky odplyněny na odplyňovacím přístroji s termostatem ThermoVac od firmy MicroCal, LLC (USA). Odplyňování probíhalo vždy při nižší teplotě než byl prováděn samotný experiment. V programu ORIGIN 7.0, který je přizpůsoben pro datovou analýzu ITC bylo prováděno vyhodnocení experimentů, které spočívá v prokládání bodů regresní přímkou.

6 PŘÍPRAVA LÁTEK

6.1 Reakce 3,3-diaminobenzidinu s kyselinou mravenčí

Do 100 cm³ baňky bylo naváženo 2,4082 mmol (0,5160 g) a pipetou byly přidány 3 cm³ kyseliny mravenčí. Reakční směs byla za stálého míchání zahřívána na teplotu 100 °C. Průběh reakce byl sledován na TLC. Po 2 hodinách byla reakce zastavena. Poté byla reakční směs přelita na led a neutralizována 10% NaOH. Směs byla přefiltrována přes fritu a sraženina byla sušena nad P₂O₅. Byl získán světle hnědý prášek. Surový produkt byl smíchán s 10 cm³ vody a po kapkách byla přidávána kyselina chlorovodíková (1:1) až do rozpuštění veškeré pevné látky. Roztok byl neutralizován 10% NaOH, vzniklá sraženina byla odfiltrována přes fritu a sušena nad P₂O₅. Výtěžek činil 0,4740g (84 %).

Název	3,3'-bibenzimidazol
Sumární vzorec	C ₁₄ H ₁₀ N ₄
Mr	234,26
Vzhled	světle hnědý prášek
Bod tání	280–282 °C
R_f(systém A)	0,21



¹H NMR: δ = 8,25 (s, 4H); 7,84 (s, 2H); 7,67(d, J=10Hz, 2H); 7,53 (d, J=10Hz, 2H) ppm.

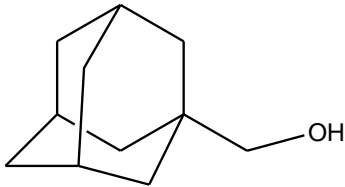
¹³C NMR: δ = 163,9 (zbytková HCOOH); 142,5 (CH); 138,5 (C); 137,6 (C); 135,56 (CH); 121,6 (CH); 115,7 (C); 113,2 (C) ppm.

IR (KBr): 3853 (w); 3083 (m); 2898 (s); 2846 (s); 2671 (w), 2653 (w); 2360 (w); 2345 (w); 1654 (w); 1618 (w); 1570 (w); 1491 (m); 1450 (m); 1342 (m); 1261 (m); 1194 (m); 1167 (m); 1101 (w); 802 (w); 636 (w); 580 (m) cm⁻¹.

6.2 Reakce 3,3'-bibenzimidazolu s 1-adamantylmethanolem

6.2.1 Příprava 1-adamantylmethanolu

Do trojhrdlé 250 cm³ baňky bylo přes septum pomocí injekční stříkačky převedeno 99,3 cm³ DEE. Za stálého míchání v ledové lázni bylo opatrně, po částech přidáno 159,6 mol (6,0584 g) tetrahydridohlinitanu lithného. Vznikla šedá disperze, ke které bylo přidáno 57,6 mmol (10,3756 g) adamantan-1-karboxylové kyseliny. Reakční směs byla zahřívána na 30 °C a ponechána 4 hodiny refluxovat, poté byla reakce zastavena. Reakce byla monitorována pomocí GC-MS. Do reakční směsi bylo přidáno 15,7 cm³ vody, 15,7 cm³ NaOH a 50,12 cm³ vody. Poté co se reakční směs zbarvila do bíla, byla odfiltrována přes Büchnerovu nálevku. Filtrát byl 3 × promyt DEE a poté byla organická část 3 × promyta K₂CO₃. Roztok byl vysušen pomocí sušidla Na₂SO₄ a následně byl přefiltrován. Rozpouštědlo bylo odpařeno na vakuové rotační odparce. Výtěžek činil 7,5842 g (82 %).

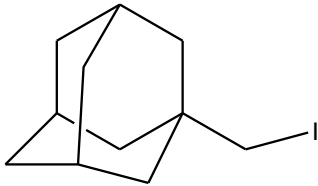
Název	1-adamantylmethanol	
Sumární vzorec	C ₁₁ H ₁₈ O	
Mr	166,26	
Vzhled	bezbarvý krystalický prášek	
Bod tání	113–115 °C	

GC-MS: 41 (6), 67 (8), 77 (5), 79 (16), 81 (5), 91 (5), 93 (17), 107 (9), 135 (100) m/z(%).

6.2.2 Příprava 1-adamatyljodmethanu

Do 250 cm³ baňky bylo pod argonem naváženo 43,3237 mmol (7,2030 g) oxidu fosforečného a za stálého míchání v olejové lázni bylo pipetou přidáno 13,6 cm³ kyseliny fosforečné. Po rozpuštění směsi bylo přidáno 35,3673 mmol (5,3012 g) jodidu sodného a 16,9476 mmol (2,8177 g) 1-adamantylmethanolu. Žlutá reakční směs byla za stálého míchání zahřívána na teplotu 115 °C, pod argonovou atmosférou. Po 20 minutách reakční směs zhnědla a po 1 hodině se vytvořil dvoufázový systém (nažloutlá kapalina-hnědá sraženina). Reakce byla monitorována pomocí GC-MS. Po 6 hodinách byla reakce ukončena. Reakční směs byla smíchána s vodou a převedena do dělicí nálevky.

Byla promyta 3 × DEE. Poté byla organická část 2 × promyta 5% Na₂S₂O₃ a tím byla zbavena nadbytečného jodu. Organický podíl byl sušen s Na₂SO₄, který byl druhý den odfiltrován. Rozpouštědlo bylo odpařeno na vakuové rotační odparce. Výtěžek činil 4,5441 g (97 %).

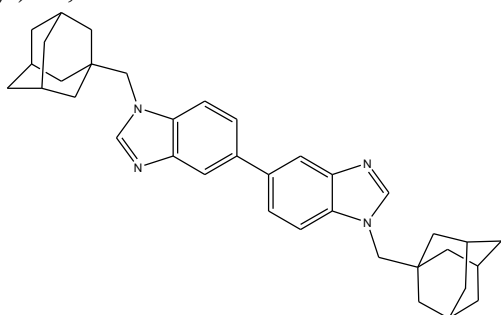
Název	1-adamantyljodmethan	
Sumární vzorec	C ₁₁ H ₁₇ I	
Mr	176,16	
Vzhled	nažloutlý krystalický prášek	

GC-MS: 41 (18), 53 (7), 55 (8), 65 (5), 67 (19), 69 (6), 77 (13), 79 (25), 81 (20), 91 (18), 92 (9), 93 (34), 95 (5), 107 (18), 121 (6), 149 (100) m/z(%).

6.2.3 Reakce 3,3'-bibenzimidazolu s 1-adamantyljodmethanem

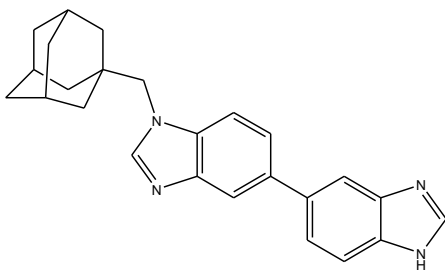
Do dvouhrdlé 100 cm³ baňky bylo naváženo 0,8537 mmol (0,2134 g) 3,3'-bibenzimidazolu. Za stálého míchání v olejové lázni bylo přes septum injekční stříkačkou přidáno 12 cm³ suchého DMF. Po rozpuštění směsi bylo po částech přidáno 0,6125 mmol (0,0147 g) hydridu sodného a poté bylo přidáno 1,8772 mmol (0,5184 g) 1-adamantyljodmethanu. Reakční směs byla zahřívána na 120–130 °C pod argonovou atmosférou. Po 8 hodinách bylo vypnuto zahřívání a při laboratorní teplotě bylo k reakční směsi přidáno 1,025 mmol (0,0246 g) hydridu sodného. Po rozpuštění byla reakční směs opět zahřívána při teplotě 120–130 °C. Reakční směs byla monitorována pomocí TLC a z důvodu stále přítomné výchozí látky byl do reakce přidán NaH ještě dvakrát, v intervalech po 8 hodinách v přídavicích 0,9708 mmol (0,0233 g) a 0,8458 mmol (0,0203 g). Po 8 hodinách byla reakce zastavena. Reakční směs byla přelita na led. Po rozpuštění byla reakční směs přelita do dělicí nálevky a 3 × promyta CHCl₃. K organické části bylo přidáno sušidlo Na₂SO₄, které bylo druhý den odfiltrováno. Rozpouštědlo bylo odpařeno na vakuové rotační odparce. Bylo získáno 0,6572 g pevné směsi. Dle TLC reakční směs obsahovala tři látky, proto byly jednotlivé složky rozděleny pomocí sloupcové chromatografie. Jako stacionární fáze byla použita alumina a CHex/EtOH/EA v poměru (4/1/1, v/v) bylo použito jako mobilní fáze.

Byly izolovány tři látky z toho jedna z látek byla nezreagovaná výchozí látka. Výtěžek produktu činil 0,3455 g (76 %), výtěžek druhé látky činil 0,0558 g (12 %).

Název	1,1'-bis(1-adamantylmethyl)-3,3'-bibenzimidazol	
Sumární vzorec	$C_{36}H_{42}N_4$	
Mr	530,76	
Vzhled	bezbarvý prášek	
Bod tání	310–312 °C	
R_f (systém B)	0,74	

¹H NMR: $\delta = 8$, (s, 1 2H); 7,9 (s, 2H); 7,6(d, $J=5$ Hz, 2H); 7,5 (d, $J=5$ Hz, 2H) ; 3,9 (s, 4H) ; 2,0 (s, 6H) ; 1,6 (m, 55Hz, 4H) ppm.

¹³C NMR: $\delta = 144,6$ (CH); 143,3 (C); 136,3 (C); 123,2 (CH); 118,5 (CH); 110,7 (CH); 113,2 (C) ; 57,4 (CH₂) ; 40,8 (CH₂) ; 36,5(CH₂); 35,4 (CH); 28,1 (CH) ppm.

Název	bis(1-adamantylmethyl)-3,3'-bibenzimidazol	
Sumární vzorec	$C_{25}H_{27}N_4$	
Mr	383,52	
Vzhled	bezbarvý prášek	
Bod tání	298–300 °C	
RF	0,5	

ESI-MS: 383 [$M^+ + H^+$], 235 [$M^+ + H - AdCh$] 149 [$AdCH_2$]⁺ m/z.

6.3 Reakce 1,1'-bis(1-adamantylmethyl)-3,3'-bibenzimidazolu s methyljodidem

Do 100 cm³ baňky bylo naváženo 0,3960 mmol (0,2102 g) 1,1'-bis(1-adamantylmethyl)-3,3'-bibenzimidazolu. Za stálého míchání v olejové lázni bylo přidáno 5 ml suchého DMF a po rozpuštění bylo přidáno 0,03 cm³ methyljodidu. Reakční směs byla zahřívána na 30–40 °C pod argonovou atmosférou. Po 8 hodinách byla reakce ukončena. K reakční směsi byl přidán DEE a vytvořila se sraženina. Sraženina byla převedena do centrifugační zkumavky a byla 7 × centrifugována s předestilovaným THF. Poslední dvě centrifugace byla zkumavka vložena do ultrazvuku a poté centrifugována. Směs byla přelita do baňky a rozpouštědlo bylo odpařeno na vakuové rotační odparce. Výtěžek činil 0,1742 g (54 %)

Název 1,1'-bis(1-adamantylmethyl)-6,6'-dimethyl-3,3'-bis(benzimidazolium) diiodid

Sumární vzorec

C₃₈H₄₈N₄

Mr

814,62

Vzhled

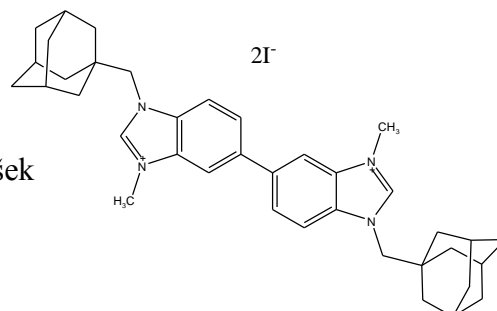
žlutý krystalický prášek

Bod tání

289–290 °C

R_f (sytém C)

0,15



6.4 Reakce 1,1'-bis(1-adamantylmethyl)-3,3'-bibenzimidazolu s isopropyljodidem

Do 100 cm³ baňky bylo naváženo 0,1909 mmol (0,1013 g) 1,1'-bis(1-adamantylmethyl)-3,3'-bibenzimidazolu. Za stálého míchání v olejové lázni byl přidán 1 cm³ isopropyljodidu. Reakční směs byla zahřívána na 88–90 °C pod argonovou atmosférou. Po 5 hodinách byla reakce ukončena. Reakční směs byla dána do centrifugační zkumavky a byla 7 × centrifugována s předestilovaným THF. Poslední dvě centrifugace byla zkumavka vložena do ultrazvuku a poté centrifugována. Směs byla přelita do baňky a rozpouštědlo bylo odpařeno na vakuové rotační odparce.

Skoro vysušený produkt měl oranžovou barvu, byl k němu přidán DEE a opět bylo rozpouštědlo odpařováno. Výtěžek činil 0,0265 g (29 %)

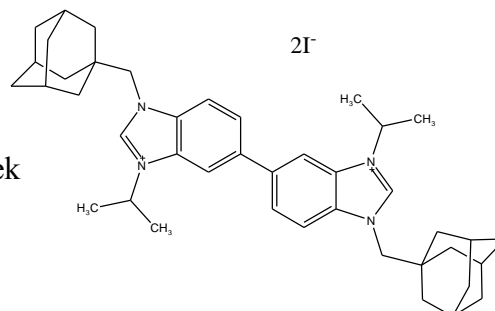
Název 1,11-bis(1-adamantylmethyl)6,6'-diisopropyl-3,3-dibenzimidazolium diiodid

Sumární vzorec $C_{42}H_{56}N_4$

Mr 875,25

Vzhled žlutý krystalický prášek

Bod tání 290–293 °C



6.4.1 Inkluzní komplexy β -CD s 1,1'-bis(1-adamantylmethyl)-6,6'-dimethyl-3,3'-bis(benzimidazolium) diiodidem

Roztok ligandu byl připraven rozpuštěním 0,0071 mmol (5,762 mg) 1,1'-bis(1-adamantylmethyl)-6,6'-dimethyl-3,3'-bis(benzimidazolium) diiodidu ve 2 cm³ směsi DMSO/H₂O (1/15, v/v). Z důvodu špatného rozpouštění tak velkého množství (oproti zkoušené rozpustnosti) byl ze směsi odebrán 1 cm³ roztoku a k němu bylo přidáno 1,5 cm³ směsi DMSO/H₂O (1/15, v/v). Poté byl ještě jednou odebrán 1 cm³ roztoku a k němu bylo přidáno 0,5 cm³ směsi DMSO/H₂O (1/15, v/v).

Roztok β -CD byl připraven v odměrné baňce o objemu 10 cm³, rozpuštěním 1,135 mg (0,0010 mmol) cyklodextrinu ve směsi DMSO/H₂O (1/15, v/v) a doplněním po rysku.

6.4.2 Inkluzní komplexy CB[7] s 1,1'-bis(1-adamantylmethyl)-6,6'-dimethyl-3,3'-bis(benzimidazolium) diiodidem

Nejprve byly připraveny vzorky pro standardizaci CB[7] následujícím způsobem. Roztok ligandu byl připraven rozpuštěním 0,0038 mmol (0,635 mg) *L*-phenylalaninu ve 2,5 cm³ H₂O. Roztok CB[7] byl připraven v odměrné baňce o objemu 25 cm³, rozpuštěním 7,426 mg (0,0064 mmol) CB[7] ve H₂O a doplněním po rysku.

Příprava vzorků pro měření po standardizaci CB[7] byla následující. Roztok ligandu byl připraven rozpuštěním 0,0015 mmol (1,200 mg) 1,1'-bis(1-adamantylmethyl)-6,6'-dimethyl-3,3'-bis(benzimidazolium) diiodidu ve 2,5 cm³ H₂O. Roztok CB[7] a *L*-phenylalaninu byl připraven následujícím způsobem. V odměrné baňce o objemu 10 cm³ bylo rozpuštěno 0,0008 mmol (0,135 mg) *L*-phenylalaninu v 3,584 cm³ v již připraveném roztoku CB[7] a doplněno po rysku H₂O.

6.4.3 Postup měření jednotlivých experimentů na přístroji VP-ITC

Připravený odplyněný roztok ligandu byl nasát do automatické pipety. Do reakční cely byl injekční stříkačkou přidán odplyněný roztok hostitelských makromolekul (β -CD, CB[7]), CB[7] + *L*-Phe). Teplota cely byla udržována při 30 °C. Pote byla automatická pipeta vložena do cely. Počítačově řízeným pístem bylo postupně v časovém intervalu 210 sec za stálého míchání přidáváno 29 přídavek. V průběhu měření bylo uvolněné teplo při interakci měřeno v závislosti na čase.

III. VÝSLEDKY A DISKUZE

7 SYNTÉZY VEDOUČÍ K 1,1'-BIS(1-ADAMANTYLMETHYL)-6,6'-DIMETHYL-3,3'-BIS(BENZIMIDAZOLIUM) DIJODIDU

Cílem této práce byla syntéza 1,1'-bis(1-adamantylmethyl)-6,6'-dimethyl-3,3'-bis(benzimidazolium) diiodidu (**Schéma 6**), případně i dalších alkylovaných analogů a zjištění jejich termodynamických parametrů komplexačních reakcí s β -CD nebo CB[7] pomocí izotermální kalorimetrické titrace, hmotnostní spektrometrie nebo nukleární magnetické rezonance.

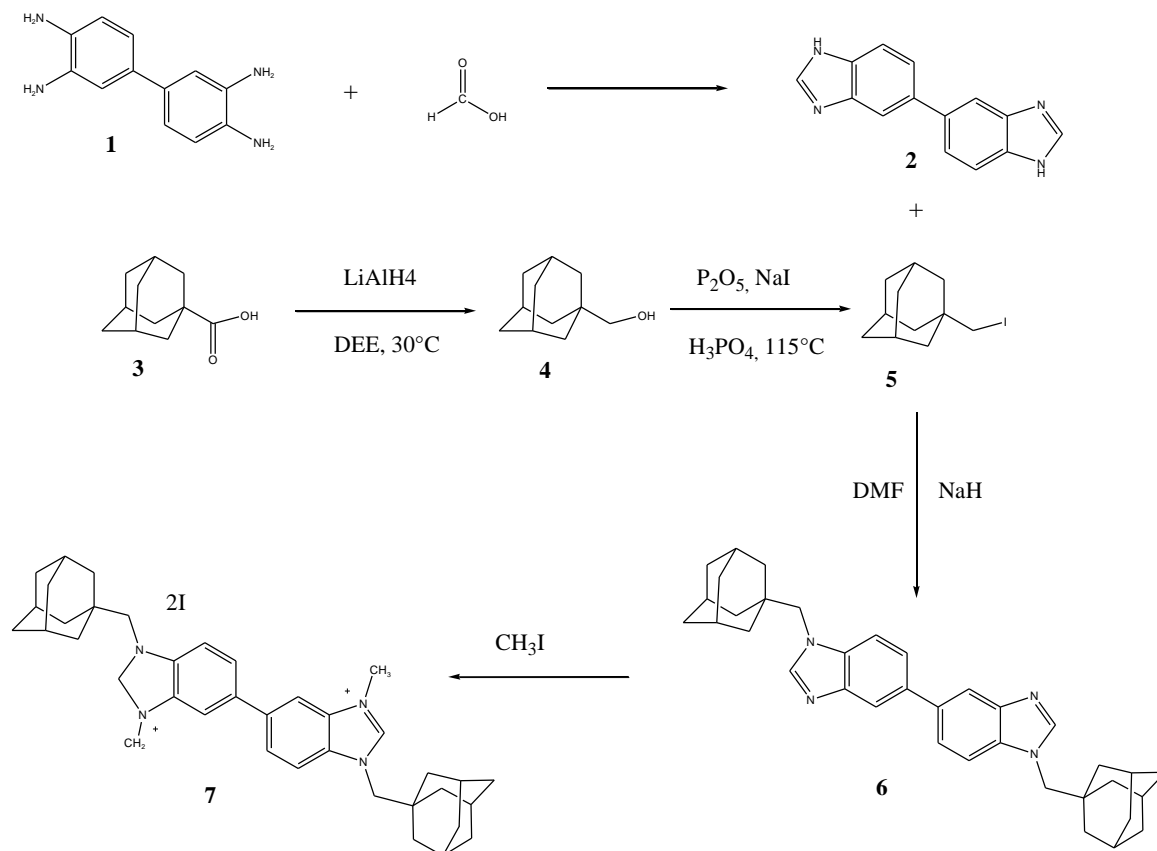


Schéma 6: Syntéza vedoucí k přípravě 1,1'-bis(1-adamantylmethyl)-6,6'-dimethyl-3,3'-bis(benzimidazolium) diiodidu

7.1 Reakce 3,3'-diaminobenzidinu s kyselinou mravenčí

Pro syntézu byla použita výchozí látka 3,3'-diaminobenzidin (**1**), která byla pořízena z komerčních zdrojů a byla používána bez jakýchkoliv úprav a čištění. Výchozí látka **1** byla ponechána reagovat s kyselinou mravenčí (**Schéma 7**). Syntéza byla prováděna dle Boydstona *a spol.* ¹

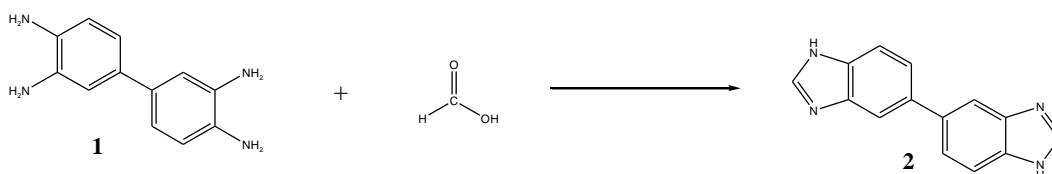
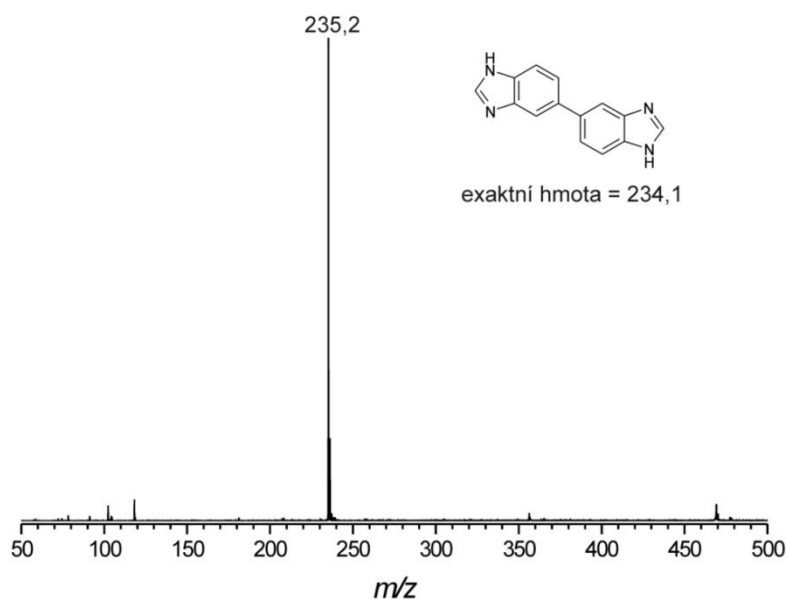


Schéma 7: Syntéza 3,3'-bibenzimidazolu

Reakční směs byla za stálého míchání zahřívána po dobu 2 hodin. Průběh reakce byl monitorován pomocí TLC (MeOH/MeCN) v poměru 8/1. Reakční směs byla neutralizována 10% NaOH a sušena pod P₂O₅. Po přečištění 1:1 HCl činil výtěžek 84 %. Pro zjištění čistoty a potvrzení struktury látky byly použity metody infračervené spektroskopie, hmotnostní spektrometrie a nukleární magnetické rezonance. ESI-MS analýza byla prováděna ve směsi MeOH/H₂O (1/1, v/v). Vzorek byl připravován bezprostředně před samotnou analýzou a do ionizačního zdroje byl přiváděn v koncentraci 500 ng/ml při konstantním průtoku 5 μl/min. V ESI-MS spektru byl detekován signál odpovídající protonovému asociátu molekulového iontu (m/z 234,1). ESI-MS spektrum látky **1** je zobrazeno na **Obrázku 9**.



Obrázek 9: ESI-MS analýza spektrum sloučeniny 1.

7.2 Reakce 3,3'-bibenzimidazolu s 1-adamantyl jodmethanem

7.2.1 Příprava 1-adamantylmethanolu

Pro syntézu byla použita jako výchozí látka adamantan-1-karboxylová kyselina (**3**), která byla pořízena z komerčních zdrojů a byla používána bez jakýchkoliv úprav a čistění. Výchozí látka **3** byla ponechána reagovat se silným redukčním činidlem LiAlH_4 v prostředí bezvodého diethyletheru (Schéma 8).

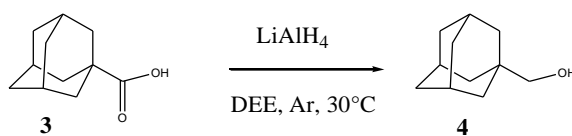


Schéma 8: Syntéza 1-adamantyl jodmethanu

Reakční směs byla refluxována po dobu 4 hodin při 30 °C pod ochrannou argonovou atmosférou. Požadovaný alkohol byl získán ve výtěžku 82 %. Průběh reakce, neboli zastoupení výchozí látky **3** a požadovaného produktu **4**, byl monitorován pomocí

kombinované plynové chromatografie s hmotnostní spektrometrií (GC-MS), v intervalech po 2 hodinách. Metoda GC-MS byla použita také pro potvrzení čistoty produktu.

7.2.2 Příprava 1-adamantyljodmethanu

Pro syntézu 1,1'-bis(1-adamantylmethyl)-3,3'-bibenzimidazolu bylo nutné připravit 1-adamantyljodmethan (**5**). Reakce byla nejprve prováděna pomocí alkylačního činidla 1-adamantylbrommethanu, ale proces byl velmi zdoluhavý, reakce nefungovala dobře a získanou směs produktů nebylo možné rozdělit. Proto bylo zvoleno silnější alkylační činidlo 1-adamantyljodmethan, které bylo připraveno následujícím způsobem (**Schéma 9**). Požadovaná látka **5** byla připravena jodací 1-adamantylmethanolu (**4**) pomocí jodidu sodného v kyselém prostředí.

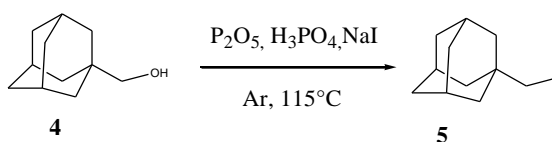


Schéma 9: Syntéza 1-adamantyljodmethanu

Reakční směs byla refluxována po dobu 6 hodin při 115 °C pod ochrannou argonovou atmosférou. Požadovaný produkt byl získán ve vysokém výtěžku 97 %. Stejně jako v případě výchozí látky **4** byla struktura a čistota produktu **5** potvrzena pomocí GC-MS. Tyto látky **4**, **5** byly již dříve připraveny v rámci naší výzkumné skupiny a proto naměřená spektra těchto sloučenin mohla být porovnána se spektry předchozími, a žádná další spektrální charakterizace nebyla nutná.

7.2.3 Reakce 3,3'-bibenzimidazolu s 1-adamantyljodmethanem

V následující reakci (**Schéma 10**) byly spolu ponechány reagovat sloučeniny **5** a 3,3'-bibenzimidazol v přítomnosti hydridu sodného v dimethylformamidu. Reakce probíhala pod ochrannou argonovou atmosférou při teplotě 120–130 °C a byla monitorována pomocí tenkovrstvé chromatografie (CHex/EtOH/EA, 4/1/1, v/v). Dle TLC byly kromě produktu ve směsi přítomny další dvě látky, z toho jedna z nich byla výchozí látka, která zůstala nezreagovaná.

Z toho důvodu bylo provedeno čištění surové směsi pomocí sloupcové chromatografie (alumina: CHex/EtOH/EA, 4/1/1, v/v). Produkt byl získán ve výtěžku 0,3455 g (76 %).

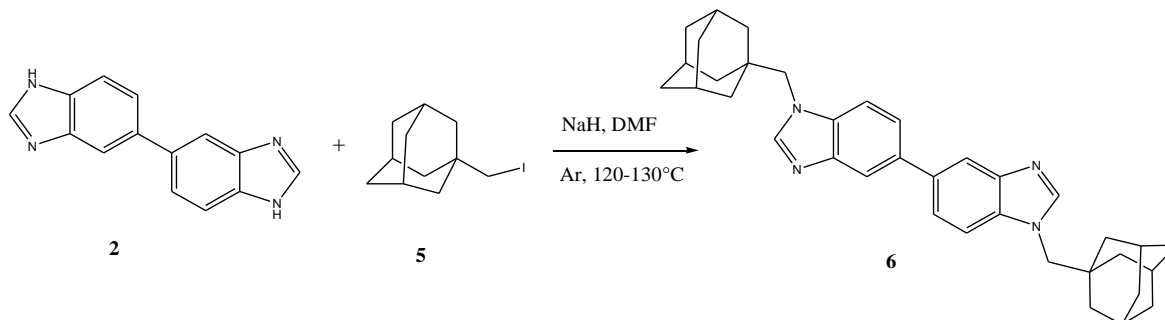
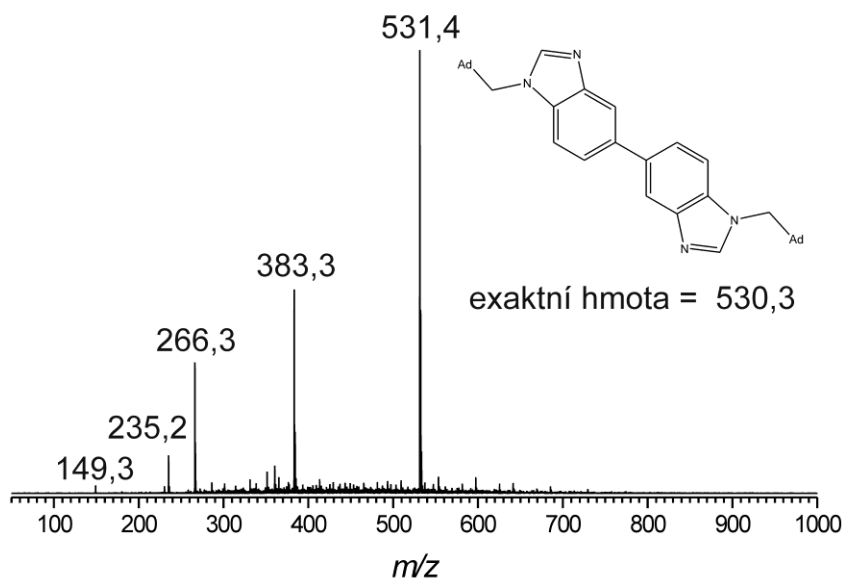


Schéma 10: Syntéza 1,1'-bis(1-adamantylmethyl)-3,3'-bibenzimidazolu

Struktura sloučeniny **6** byla potvrzena pomocí hmotnostní spektrometrie a nukleární magnetické rezonance. Na ESI-MS spektru prvního řádu (**Obrázek 10**) bylo pozorováno celkem pět významných signálů, přičemž přiřazení struktur k jednotlivým iontům bylo provedeno na základě detailního studia jejich fragmentace pozorované v tandemových spektrech. Ve spektru prvního řádu byly signály určeny následujícím způsobem: dvakrát nabitý iont o hodnotě m/z 266 odpovídá $[M+2H]^{2+}$, jednou nabitý iont o m/z 531 odpovídá $[M+H]^+$, jednou nabitý iont o m/z 383 odpovídá $[M+H-AdCH]^+$, jednou nabitý iont o m/z 235 odpovídá $[M+H-2AdCH]^+$, poslední významný jednou nabitý iont o m/z 149 odpovídá $[AdCH_2]^+$. Rozbor fragmentace iontu o m/z 531 a 383 je uvedena na **Schématu 10**.



Obrázek 10: ESI-MS spektrum sloučeniny 6

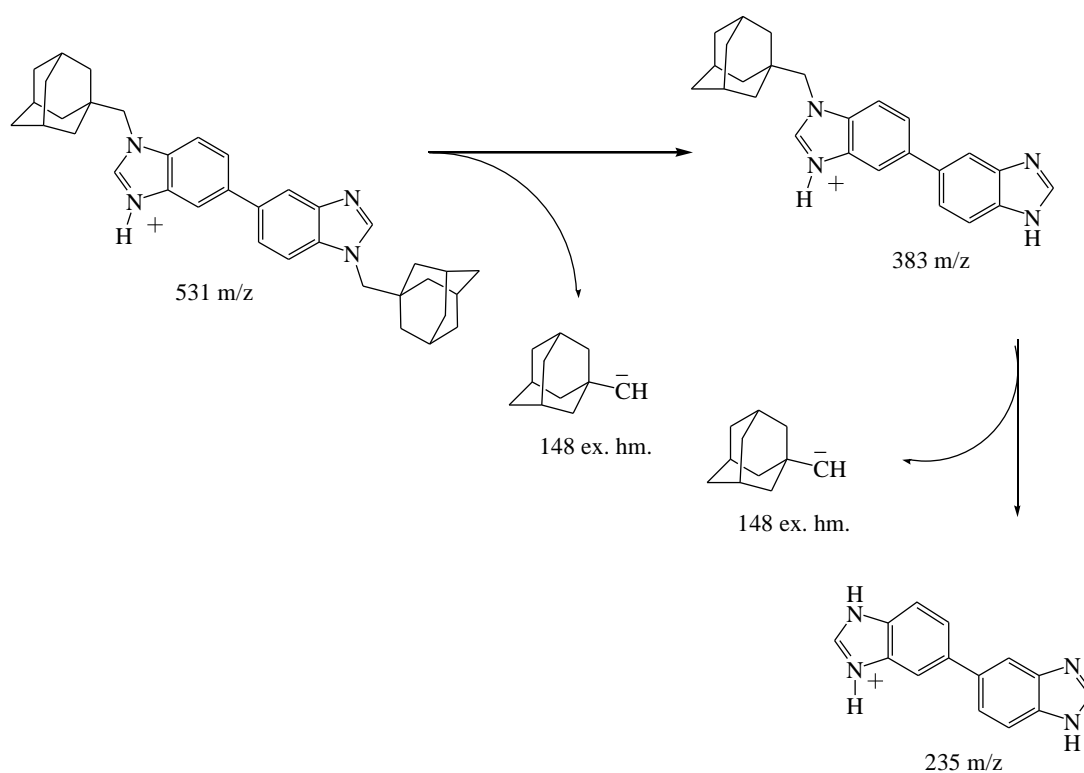


Schéma 10: Navržená fragmentace látky 6

7.3 Reakce 1,1'-bis(1-adamantylmethyl)-3,3'-bibenzimidazolu s methyljodidem

Po přípravě sloučeniny **6** bylo přistoupeno k methylovaní a kvarternizaci 1,1'-bis(1-adamantylmethyl)-3,3'-bibenzimidazolu (**7**). Reakcí sloučeniny **6** s methyljodidem při teplotě 30–40 °C pod argonovou atmosférou (**Schéma 11**).

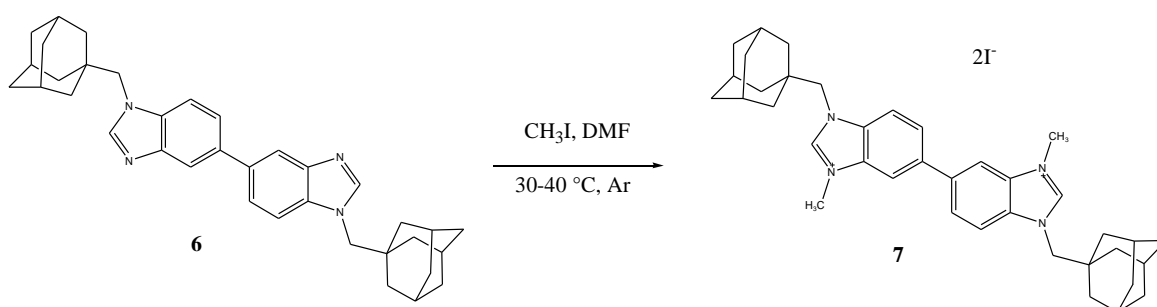
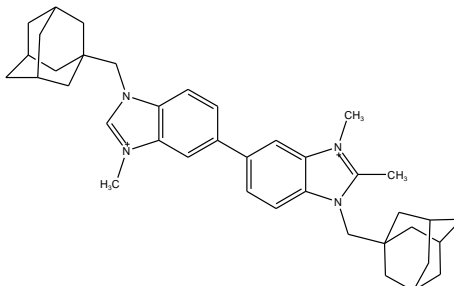


Schéma 11: 1,1'-bis(1-adamantylmethyl)-6,6'-dimethyl-3,3'-bis(benzimidazolium) diiodidu

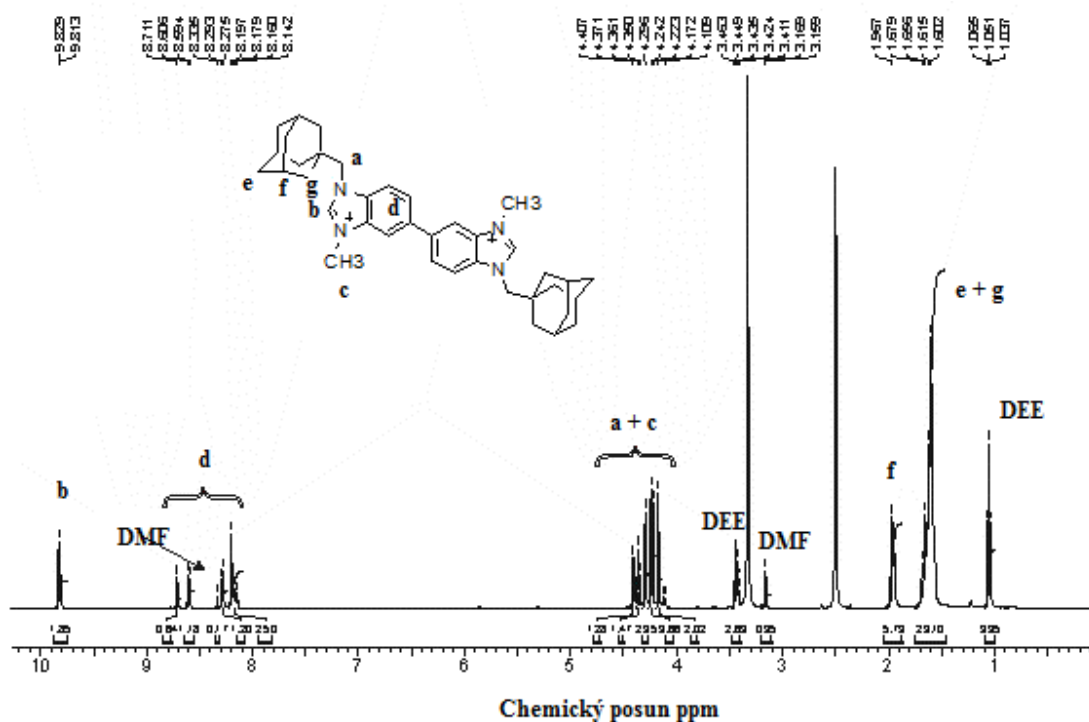
Methylace byla prováděna celkem třikrát. V prvním případě methylace proběhla, ale výtěžek činil pouze 26 %. Velké ztráty byly způsobeny při zpracování reakční směsi nevhodnou manipulací. Z důvodu malého výtěžku byla methylace prováděna podruhé, opět refluxováním v nadbytku MeI. Ani tento pokus nebyl úspěšný neboť hlavní produkt reakce vykazoval v ESI-MS spektru signál 575,4 m/z, což by mohlo odpovídat jednou nabitému trimethylovanému nežádoucímu produktu, viz **Obrázek 11**. Proto byly podmínky reakce upraveny a reakce probíhala následujícím způsobem. Z důvodu lepšího rozpuštění výchozí látky byl k látce **6** přidán dimethylformamid a po rozpuštění byl ke směsi přidán methyljodid v 1,2 molárním přebytku. Reakce byla monitorována pomocí TLC na alumině ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$, 6/1, v/v). Po ukončení reakce byl k reakční směsi přidán DEE, vysrážený pevný podíl byl následně promýván tetrahydrofuranem (THF) a poté důkladně vysušen na vakuové rotační odparce. Produkt musel být důkladně vysušen, z důvodu veškerého odstranění THF z pevného podílu, protože při první syntéze byla pomocí NMR spektroskopie detekována jeho zbytková přítomnost. Dle TLC byly kromě produktu v reakční směsi další dvě látky, proto bylo provedeno čištění surové směsi pomocí

sloupcové chromatografie (alumina: $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$, 6/1/ v/v). Produkt byl získán ve výtěžku 54 %. Na základě TLC jsem se dalšími látkami nezabývala.



Obrázek 11: Struktura odpovídající o m/z 574,4

Dosažení relativně nízkého výtěžku bylo pravděpodobně v důsledku čištění směsi pomocí sloupcové chromatografie. Struktura produktu byla potvrzena na ESI-MS. Na spektru prvního řádu byly celkem 4 signály: dvakrát nabitý iont o m/z 280 odpovídající $[\text{M}+\text{H}^+]^{2+}$, jednou nabitý iont o m/z 383 odpovídající $[\text{M}-\text{AdCh}]$, jednou nabitý signál o m/z 411 odpovídající $[\text{M}^{2+}-\text{AdCH}_2^+]^+$ a iont o m/z 687 odpovídající $[\text{M}^{2+}+\text{I}^-]^+$.



Obrázek 12 NMR látky 7

NMR spektrum je na **Obrázku 12** 1,1'-bis(1-adamantylmethyl)-6,6'-methyl-3,3'-bis(benzimidazolium) diiodidu. Byly zde detekovány signály, které ukazují přítomnost rozpouštědel DMF a DEE. Z toho důvodu byla přepočítána koncentrace.

Kvůli navržení možnosti rekrystalizace 1,1'-bis(1-adamantylmethyl)-6,6'-dimethyl-3,3'-bis(benzimidazolium) diiodidu, z důvodu přečištění látky byly provedeny zkoušky rozpustnosti. V **Tabulce 3** jsou uvedeny rozpouštědla od nepolárních až po polární a chování příslušné soli v daném rozpouštědlech.

Tabulka 3: Rozpustnost 1,1'-bis(1-adamantylmethyl)-6,6'-dimethyl-3,3'-bis(benzimidazolium) diiodidu

Rozpouštědlo	Rozpustnost (při laboratorní teplotě)	Rozpustnost (při zahřívání)
Hexan	–	–
Tetrahydrofuran	–	–
Chloroform	±	±
Ethyl-acetát	–	–
Methanol	±	±
Ethanol	±	+
Acetonitril	±	±
Dimethylformamid	+	+
Dimethylsulfoxid	+	+
Voda	+	+

– nerozpustné, ± částečně rozpustné, + rozpustné

Alkylace byla také prováděna pomocí isopropyljodidu, tak že výchozí látka **6** byla refluxována po dobu 5 hodin s isopropyljodidem při 88–90 °C (**Schéma 12**). Poté byl získaný produkt přečištěn THF a následně vysušen na vakuové odparce. Analýza byla prováděna pomocí hmotnostní spektrometrie, bohužel se nepodařilo potvrdit strukturu požadovaného produktu (**8**) a dále jsme se optimalizací podmínek nezabývali z důvodu nedostatku času. Ve spektrech prvního řádu byly pozorovány následující signály: nejintenzivnějším signálem byl jednou nabitý iont o m/z 531 odpovídající struktuře $[VL+H^+]^+$, (VL-výchozí látka 1,1'-bis(1-adamantylmethyl)-3,3'-bibenzimidazol), dále byl pozorován dvakrát nabitý iont o m/z 266 odpovídající struktuře $[VL+2H^+]^{2+}$ a jednou nabitý iont o m/z 573 $[M-iprop]^+$.

Poslední uvedený signál by mohl odpovídat požadované látce, nicméně reakční podmínky bude nutno v případě dalších experimentů optimalizovat.

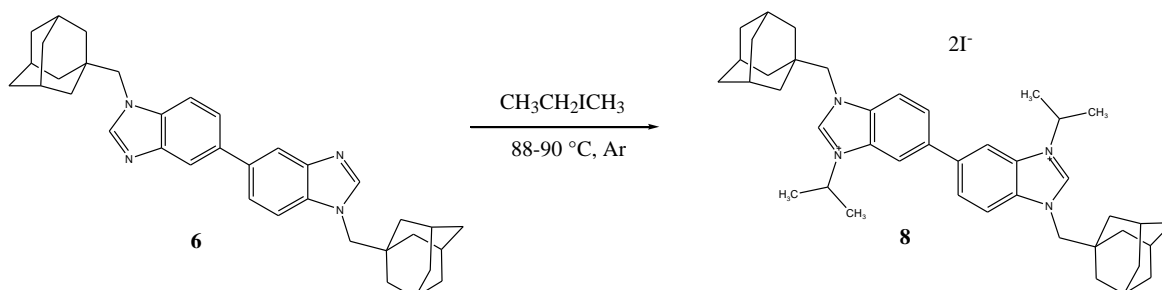
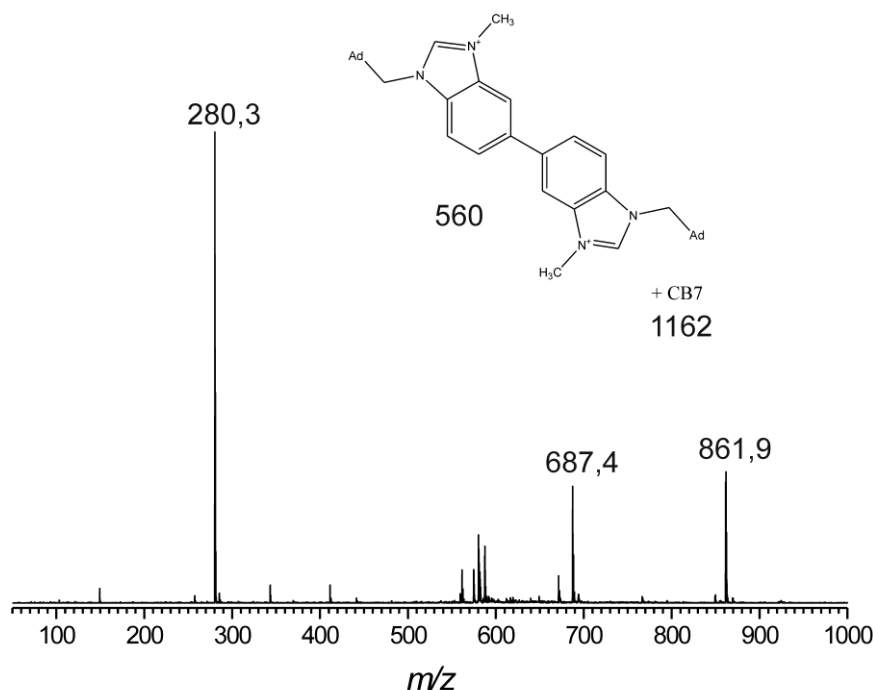


Schéma 12: Syntéza 1,1'-bis(1-adamantylmethyl)-6,6'-diisopropyl-3,3'-bis(benzimidazolium) diiodidu

7.4 Studium supramolekulárních komplexů připravené bis(benzimidazoliové) soli s CB[7] a β -CD

7.4.1 Studium komplexace hmotnostní spektrometrií

Schopnost 1,1'-bis(1-adamantylmethyl)-6,6'-dimethyl-3,3'-bis(benzimidazolium) diiodidu vytvářet supramolekulární komplexy s CB[7] byla studována pomocí hmotnostní spektrometrie. Ve spektru prvního řádu směsi bis(imidazoliové) soli s CB[7], viz **Obrázek 13**, byly nalezeny tři významné signály, které byly určeny následujícím způsobem: dvakrát nabitý iont o hodnotě m/z 280 odpovídá dikationtu hosta $[M]^{2+}$, jednou nabitý signál o m/z 687 odpovídá agregátu dikationtu hosta a jodidového aniontu $[M^{2+}+I]^{+}$, poslední významný signál byl dvakrát nabitý signál o m/z 861, který odpovídá komplexu typ $[M^{2+}@CB[7]]^{2+}$. Pomocí ESI-MS byla tedy prokázána existence komplexu 1:1 v roztoku obsahujícím ekvimolární směs CB[7] a ligandu.



Obrázek 13: Tvorba komplexu bis(imidazoliové)soli s CB[7]

7.4.2 Studium komplexace izotermální titrační kalorimetrií

Schopnost příslušné bis(benzimidazoliové) soli s β -CD byla studována pomocí izotermální titrační kalorimetrie. Byly provedeny pokusy o studium termodynamických parametrů komplexačních reakcí mezi hostem a hostitelem. Přestože příslušná bis(benzimidazoliová) sůl obsahovala, dle NMR, nečistoty DMF a DEE, byl tento vzorek použit pro kalorimetrické titrace, neboť se nepředpokládá pevná vazba těchto látek v kavitě CB[7]. NMR spektrum bylo použito pro výpočet obsahu ligandu ve vzorku. Pomocí integrace příslušných signálů byl stanoven stechiometrický poměr 7:DEE:DMF jako 1:0,685:0,529 což bylo následně zohledněno při výpočtu výchozích koncentrací pro kalorimetrické titrace.

7.4.2.1 Příprava vzorků pro kalorimetrickou titraci

Na základě zjištěné rozpustnosti, bylo jako vhodné rozpouštědlo určeno DMSO/H₂O. Poměr mezi DMSO/H₂O byl zjišťován následujícím způsobem. Do vialky o objemu 2,5 cm³ bylo naváženo 0,814 mg (0,0010 mmol) 1,1'-bis(1-adamantylmethyl)-6,6'-dimethyl-3,3'-bis(benzimidazolium) jodidu a k němu bylo přidáno 0,5 cm³, v druhém případě 0,125 cm³ DMSO.

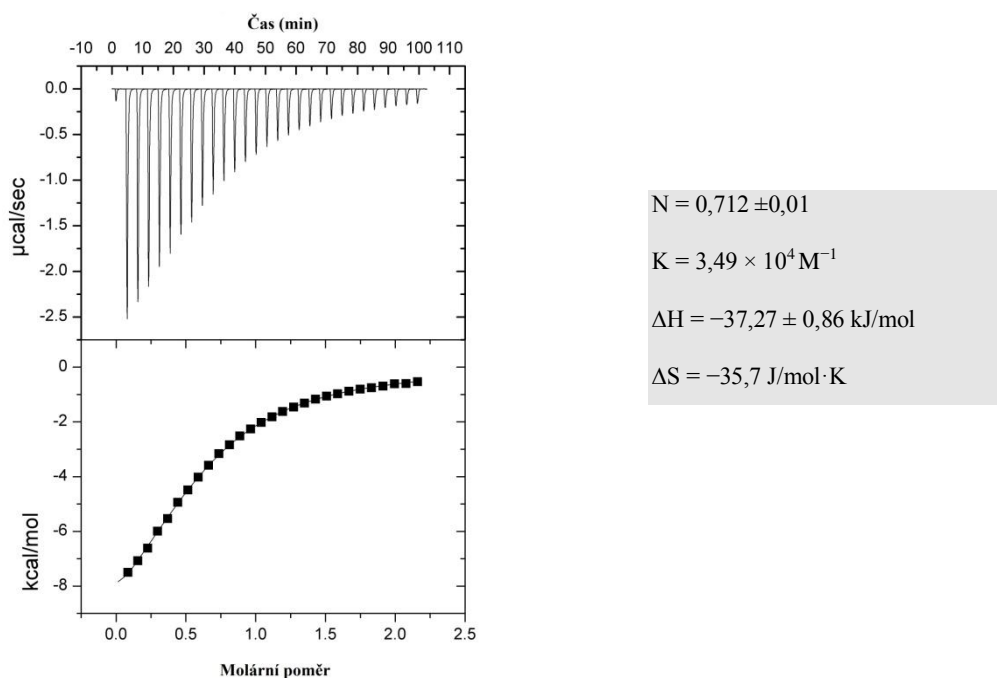
Dále ke směsi byla přidána voda. Přidávky vody v cm³ jsou uvedeny v **Tabulce 4**. Dále jsou v tabulce uvedeny poměry mezi DMSO/H₂O a rozpustnost příslušné soli.

Tabulka 4: Rozpustnost 1,1'-bis(1-adamantylmethyl)-6,6'-dimethyl-3,3'-bis(benzimidazolium) diiodidu v DMSO/H₂O

Poměr DMSO/H ₂ O	DMSO (cm ³)	H ₂ O (cm ³)	Rozpustnost	Poměr DMSO/H ₂ O	DMSO (cm ³)	H ₂ O (cm ³)	Rozpustnost
3:1	0.5	0.16	+	1:5	0.125	0.625	+
2:1	0.5	0.09	+	1:7	0.125	0.250	+
1:1	0.5	0.25	+	1:9	0.125	0.250	+
1:2	0.5	0.5	+	1:11	0.125	0.250	+
1:3	0.5	0.5	+	1:13	0.125	0.250	+
1:4	0.5	0.5	+	1:15	0.125	0.750	+

+ rozpustné

V prvním experimentu byl hostitelskou makromolekulou β-CD a roli hosta zastával 1,11-bis(1-adamantylmethyl)-3,3'-dibenzimidazolium jodid. Jako vhodné prostředí pro titraci byla jako zvolena směs DMSO/H₂O (1/15, v/v).

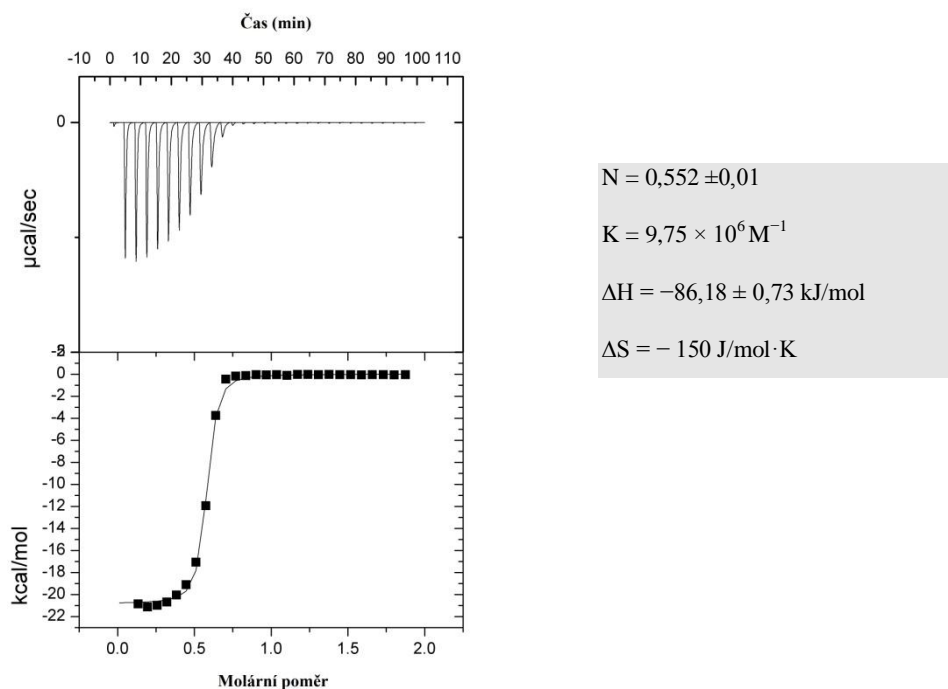


Obrázek 14: Komplex β -CD s dibenzimidazoliovou solí a jejich termodynamické parametry

Na **Obrázku 14** je uveden výsledek experimentu ITC komplexace mezi β -CD s dibenzimidazoliovou solí. Hodnota parametru je poněkud nižší ($n = 0,712$), než odpovídá uvedené stechiometrii což může naznačovat tvorbu komplexu v poměru 1:1 ($n = 0,1$), 2:1 ($n = 0,5$), nebo 3:2 ($0,75$), ale tato komplexace není chemicky zdůvodnitelná. Podle parametru ($n = 0,712$) můžeme usuzovat, že u přibližně jedné poloviny molekul **7** jsou obsazena obě vazebné místa a u druhé poloviny je obsazeno pouze jedno vazebné místo. Pravděpodobně, ne ve všech molekulách jsou obsazeny všechny vazebné místa, ale obsazují se pouze 3/4 vazebných míst, zbytek vazebných míst zůstává neobsazen. V horní části obrázku jsou znázorněna surová data, která vystihují závislost tepelné kapacity na čase. Nejvyšší hodnotu má signál na začátku titrace, kdy se v cele přístroje nacházel velký nadbytek hostitelské makromolekuly (β -CD). V průběhu reakce docházelo k postupnému obsazování jednotlivých vazebných míst hostitele až do doby, kdy došlo k nasycení všech vazebných míst ligandem (bis(benzimidazoliovou) solí), což mělo za následek pokles hodnoty signálu. Na dolní části obrázku jsou znázorněny korigované a integrované hodnoty, které byly použity k vyhodnocení experimentu.

Následně je provedena korekce na tepelné vlivy spojené se zředováním ligandu, odečtením referenční křivky získané při měření za stejných podmínek, ale bez přítomnosti hostitelských makromolekul v reakční cele. Vazebná konstanta tohoto komplexu činila $3,49 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$, řád 10^4 odpovídal očekávání.

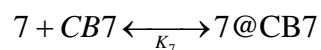
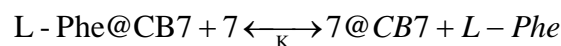
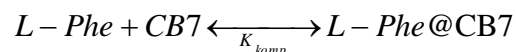
Druhý experiment byl měřen kompetitivním způsobem vzhledem k očekávané vazebné konstantě $K \sim 10^9$.



Obrázek 15: Komplex CB[7] + *L*-Phe s dibenzimidazoliovou solí a jejich termodynamické parametry

Na **Obrázku 15** je uveden výsledek experimentu tvorby komplexu 1:2, kdy stechiometrie $n = 0,552$. Měření probíhalo kompetitivně a to tak, že v cele byl CB[7] + *L*Phe dohromady a k nim byl přidáván ligand. Opět jsou ve vrchní části surová data, která vyjadřují závislost změny tepelné kapacity na čase a v dolní části grafu jsou integrované hodnoty. Vazebná konstanta činila $2,45 \times 10^{11} \text{ M}^{-1}$.

Vazebná konstanta byla vypočítána následujícím způsobem:



$$K_7 = K_{komp} \cdot c_{comp}$$

$$K_7 = 9,75 \cdot 10^6 \cdot 3,08 \cdot 10^5 \cdot 0,0817$$

$$K_7 = 2,4535 \cdot 10^{11}$$

Výpočet entalpie:

$$\Delta H = \Delta H_{komp} + \Delta H$$

$$\Delta H' = -861,84 + -41,36$$

$$\Delta H = -903,20 \text{ KJ} / \text{mol}$$

Výpočet entropie:

$$\Delta S = \frac{\Delta H}{T} + R \ln K$$

$$\Delta S = \frac{-903,20}{303,15} \cdot 8,314 \cdot \ln \cdot 1,38 \cdot 10^{-26}$$

$$\Delta S = -498 \text{ KJ} / \text{mol} \cdot \text{K}$$

Entalpie ΔH je z molekulárního hlediska teplo spojené se vznikem, zánikem a deformací chemických vazeb. Vazebná entalpie popisuje změny počtu a typu vodíkových můstků. V našem případě je ΔH negativní, což naznačuje, že během vzájemné vazby molekul dochází ke zvýšení množství a zesílení vodíkových můstků. Změna entropie ΔS při dané teplotě je spojena se změnou uspořádanosti v systému. Negativní změna většinou provádí změny, při kterých dochází k omezení množství konformačních stavů makromolekul.

ZÁVĚR

Prvním cílem překládané diplomové práce byla příprava 3,3'-bis(benzimidazolů) symetricky substituovaných v polohách 1-adamantylmethylem, v polohách 3 alkylem a v polohách 2 methylem či bez substituce. Na základě prozkoumané literatury byla provedena syntéza 3,3'-bis(benzimidazolu) (2), který sloužil jako výchozí látka pro syntézu 1,1'-bis(1-adamantylmethyl)-3,3'-bis(benzimidazolu) (6). Tyto sloučeniny byly použity jako intermediáty pro syntézu doposud nepopsané sloučeniny 1,1'-bis(1-adamantylmethyl)-6,6'-dimethyl-3,3'-bis(benzimidazolium) diiodidu. Struktura uvedených látek byla potvrzena pomocí různých metod strukturní analýzy a to infračervenou spektroskopií, hmotnostní spektrometrií nebo pomocí nukleární magnetické rezonance.

Dalším cílem předložené práce bylo změřit termodynamické parametry komplexačních reakcí připravených látek s β -cyklodextrinem a cucurbit[7]urilem. Pro stanovení termodynamických parametrů byla použita izotermální titrační kalorimetrie. V DMSO/H₂O (1/15, v/v) byl prokázán vznik komplexů 1,1'-bis(1-adamantylmethyl)-6,6'-dimethyl-3,3'-bis(benzimidazolium) diiodidu s β -cyklodextrinem. Bylo zjištěno, že 1,1'-bis(1-adamantylmethyl)-6,6'-dimethyl-3,3'-bis(benzimidazolium) diiodid tvoří s β -CD komplex v poměru 1:1,40 s vazebnou konstantou $3,49 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$, což lze interpretovat jako částečné obsazení všech vazebných míst pro CD, tedy směs komplexů 1:1 a 1:2. S β -CD tedy tato sůl naznačuje tvorbu komplexu v poměru 1:2 a vazebná konstanta je $2,45 \times 10^{11} \text{ M}^{-1}$. Dále byly měřeny interakce v H₂O (v/v) mezi 1,1'-bis(1-adamantylmethyl)-6,6'-dimethyl-3,3'-bis(benzimidazolium) diiodidu s CB[7]. Bylo prokázáno, že tvoří komplex 1:2 s vazebnou konstantou $2,45 \times 10^{11} \text{ M}^{-1}$.

Posledním cílem bylo popsat komplexy pomocí NMR a MS ze strukturního hlediska, což v případě NMR nebylo možné z důvodu vzniku bráněných rotací. Podařilo se pouze popsat komplexy dibenzimidazoliové soli s CB[7] pomocí ESI-MS. Pomocí ESI-MS byla prokázána existence komplexu 1:1 v roztoku obsahujícím ekvimolární směs CB[7] a ligandu.

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- [1] A. J. Boydston, K. A. Williams, and CH. W. Bielawski, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 12496–12497.
- [2] J. Lobato, P. Canizares, M. A. Rodrigo, J. J. Linares, G. Manjavacas, *J. Mem. Sci.*, **2006**, 280, 351–362.
- [3] S. B. Khalili, A. R. Sardarian. *Monatsh. Chem.*, **2012**, 143, 841–846.
- [4] J. A. V. Er, A. G. Tennyson, J. W. Kamplain, V. M. Lynch, and Ch. W. Bielawski, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2009**, 1729–1738.
- [5] K. Kim, N. Selvapalam, Y. H. Ko, K. M. Park, D. Kim, and J. Kim, *Chem. Soc Rev.*, **2007**, 36, 267–269.
- [6] Y. Liu, X-Y. Li, H-Y. Zhang, Ch-J. Li, and F. Ding, *J. Org. Chem.*, **2007**, 72, 3640–3645.
- [7] J. W. Lee, S. Samal, S. Selvapalam, H-J. Kim, and K. Kim, *Acc. Chem. Res.*, **2003**, 36, 621–630.
- [8] D. Jiao, O. A. Scherman. *Green Chem.*, **2012**, 14, 2445–2449.
- [9] N. Zhao, G. O. Lloyd and O. A. Scherman, *Chem. Commun.*, **2012**, 48, 3070–3072.
- [10] D. Seroja, N. Hettiarachl and D. H. Macartney, *Can. J. Chem.*, **2006**, 84, 905–914.
- [11] A. L. Koner, I. Ghosh, N. Saleh and W. M. Nau, *Can. J. Chem.*, **2011**, 89, 139–147.
- [12] H. Dodziuk. *Cyclodextrins and Their Complexes: Chemistry, Analytical Methods, Applications*. WILEY-VCH GmbH & Co. KGaA, Weinheim, **2006**, ISBN 3–527–31280–3.
- [13] T. Kraus, *Cyklodextriny*, [online]. [cit.10.4.2014]. Dostupné z: http://www.uochb.cas.cz/Zpravy/PostGrad2004/8_Kraus.pdf
- [14] *Chem. Rev.*, **1998**, 98, 7–2076.
- [15] K. Cal, K. Centkowska, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **2008**, 68, 467–478.
- [16] S. K. Das, *Chem. Phys. Lett.*, **2002**, 361, 21–28.
- [17] M.A. El-Kemary, I. M. El-Mehasseb, *Talanta*, **2004**, 62, 317–322.

SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK

CB[n]	Cucrbit[n]uril.
ITC	Izotermální titrační kalorimetrie.
DMSO	Dimethylsulfoxid.
R _f	Retenční faktor.
TLC	Tenkovrstvá kapalinová chromatografie.
CD	Cyklodextrin
T _t	Teplota tání.
ESI-MS	Elektrosprejová ionizace - hmotnostní spektrometrie .
GC-MS	Plynová chromatografie.
RVO	Rotační vakuová odparka
TLC	Tenkovrstvá kapalinová chromatografie.
DMF	Dimethylformamid.
DEE	Diethylether.
THF	Tetrahydrofuran.
RVO	Rotační vakuová odparka
Me	Methyl

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1: Struktura a číslování 3,3'-bibenzimidazol)	10
Obrázek 2: Krystalová struktura cucurbiturilů CB[n] (n= 5–8), C - šedý, N - modrý, O - červený. ⁷	15
Obrázek 3: Chemické struktury kationtových ligandů na bázi dihydro-1- <i>H</i> -imidazolu	4,5- 18
Obrázek 4: Chemické struktury benzimidazolů	19
Obrázek 5: Typy α -, β -, γ -cyklodextrinu. ¹³	20
Obrázek 6: a - chemická struktura, b- tvar komolého kužele β -CD. ¹⁵	21
Obrázek 7: Tvorba komplexu DMAPNI s β -CD ¹⁶	22
Obrázek 8: Chemická struktura 2-amino-5,6-dimethyl-benzimidazolu	23
Obrázek 9: ESI-MS analýza spektrum sloučeniny 1	38
Obrázek 10: ESI-MS spektrum sloučeniny 6	41
Obrázek 11: Struktura odpovídající o m/z 574,4.	43
Obrázek 12 NMR látky 7	43
Obrázek 13: Tvorba komplexu bis(imidazoliové)solí s CB[7]	46
Obrázek 14: Komplex β -CD s dibenzimidazoliovou solí a jejich termodynamické parametry	48
Obrázek 15: Komplex CB[7] + <i>L</i> -Phe s dibenzimidazoliovou solí a jejich termodynamické parametry	49

SEZNAM TABULEK

Tabulka 1: Konstanty stability host-hostitelských komplexů s CB[7] ¹⁰	17
Tabulka 2: Výsledky z UV-titrace při komplexaci s CB[7]	19
Tabulka 3: Rozpustnost 1,1'-bis(1-adamantylmethyl)-6,6'-dimethyl-3,3'- bis(benzimidazolium) diiodidu	44
Tabulka 4: Rozpustnost 1,1'-bis(1-adamantylmethyl)-6,6'-dimethyl-3,3'- bis(benzimidazolium) diiodidu v DMSO/H ₂ O	47