

Syntéza a supramolekulární vlastnosti 4'-(1-adamantyl)bifenyl-4-amoniových solí

Bc. Jakub Nikodem

Diplomová práce
2024



Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně
Fakulta technologická

Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně

Fakulta technologická

Ústav chemie

Akademický rok: 2023/2024

ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení:	Bc. Jakub Nikodem
Osobní číslo:	T21453
Studijní program:	N0721A210005 Chemie potravin a bioaktivních látek
Forma studia:	Prezenční
Téma práce:	Syntéza a supramolekulární vlastnosti 4'-(1-adamantyl)bifenyl-4-amoniových solí.

Zásady pro vypracování

- 1) Zpracovat rešerši na téma stability komplexů derivátů adamantanu a cucurbit[7]urilu.
- 2) Navrhnout a prakticky ověřit přípravu titulního ligandu.
- 3) Prostudovat základní supramolekulární vlastnosti v systémech s cucurbiturily a cyklodextriny.

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

Seznam doporučené literatury:

- a) S. Barrow et al. Chemical Reviews 2015, 115, 12320-12406. DOI: 10.1021/acs.chemrev.5b00341
- b) K. Assaf, W. Nau Chemical Society Reviews 2015, 44, 394-418. DOI: 10.1039/C4CS00273C

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

Datum zadání diplomové práce: **2. ledna 2024**
Termín odevzdání diplomové práce: **10. května 2024**

L.S.

prof. Ing. Roman Čermák, Ph.D.
děkan

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

PROHLÁŠENÍ AUTORA DIPLOMOVÉ PRÁCE

Beru na vědomí, že:

- diplomová práce bude uložena v elektronické podobě v univerzitním informačním systému a dostupná k nahlédnutí;
- na moji diplomovou práci se plně vztahuje zákon č. 121/2000 Sb. o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon) ve znění pozdějších právních předpisů, zejm. § 35 odst. 3;
- podle § 60 odst. 1 autorského zákona má Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně právo na uzavření licenční smlouvy o užití školního díla v rozsahu § 12 odst. 4 autorského zákona;
- podle § 60 odst. 2 a 3 autorského zákona mohu užít své dílo – diplomovou 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 diplomové práce využito softwaru poskytnutého Univerzitou Tomáše Bati ve Zlíně nebo jinými subjekty pouze ke studijním a výzkumným účelům (tj. k nekomerčnímu využití), nelze výsledky diplomové práce využít ke komerčním účelům;
- pokud je výstupem diplomové práce jakýkoliv softwarový produkt, považuji 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 diplomové práci pracoval samostatně a použitou literaturu jsem citoval. V případě publikace výsledků budu uveden jako spoluautor.
- že odevzdaná verze diplomové práce a verze elektronická nahraná do IS/STAG jsou obsahově totožné.

Ve Zlíně dne:

Jméno a příjmení studenta:

.....
podpis studenta

ABSTRAKT

V této diplomové práci jsem se zabýval výzkumem syntézy 4'-(1-adamantyl)bifenyl-4-amoniových solí. Tato práce spadá do oblasti supramolekulární chemie a byla realizována v kontextu dlouhodobých aktivit výzkumné skupiny. Mým cílem byla syntéza ligandu na bázi bifenyldamantylamoniové soli a výzkum jeho chování v systémech s cucurbit[*n*]urily nebo cyklodextriny. Výchozí látkou byl 1-bromadamantan, který jsem nechal reagovat s bifenylem v přítomnosti Lewisovy kyseliny, která sloužila jako katalyzátor. Výtěžky se lišily podle použité Lewisovy kyseliny, přičemž jako nejlepší se ukázal InCl₃, kdy reakce poskytla výtěžek 57 %. Struktura bifenyldamantanu byla potvrzena pomocí ¹H a ¹³C NMR spektroskopie. Dalším krokem byla nitrace, která však nebyla úspěšná. Získal jsem pouze těžko rozlišitelnou směs produktů, podle GC-MS. Proto byla navržena syntéza ligandu s methylenovou spojkou mezi bifenylem a amoniovým kationtem. Toho jsem dosáhl pomocí reakce adamantylbifenyly s urotropinem za přítomnosti trifluoroctové kyseliny. Dále jsem provedl reakci s bromem s cílem připravit *p*-bromovaný adamantylbifenyl a acylaci adamantylbifenyly, jejíž produktem měl být *p*-acetylovaný derivát. V současné době jsou k dispozici tyto tři varianty dalšího postupu a snahou do budoucna bude jejich optimalizace a následné převedení meziproduktů, přes aminoderivát a kvarternizaci, na požadované amoniové soli. U finálních ligandů pak budou zkoumány jejich supramolekulární vlastnosti.

Klíčová slova: supramolekulární chemie, adamantylbifenyl, cucurbit[*n*]uril, cyklodextrin, hostitel–host

ABSTRACT

In this diploma thesis, we study the synthesis and supramolecular properties of 4'-(1-adamantyl)biphenyl-4-ammonium salts. This work belongs to the category of supramolecular chemistry and was led in the context of the working group. We aimed to synthesize the abovementioned ligand and study its behavior in systems with cucurbit[*n*]urils or cyclodextrins. 1-Bromoadmantane, our starting substance, was reacted with biphenyl in the presence of Lewis acid as a catalyst. The yield of this reaction depended on the nature of Lewis acid. The best results were achieved using InCl₃ creating a single isomer of the product in the yield of 57 %. The structure of adamantylbiphenyl was confirmed using ¹H and ¹³C NMR. A nitration was the next step but it was not successful. There was a hardly separable mixture of substances according to GC-MS. Therefore, we tested another possible route for synthesis to prepare a ligand of one carbon longer in chain. That was achieved via a reaction of adamantyl biphenyl with urotropine in trifluoroacetic acid. Another reaction was performed with bromine to prepare *p*-bromoderivative of adamantylbiphenyl. Finally, acetylation was tried to create the *p*-acetylated product. Currently, there are these three ways, and we will try to figure out how to proceed. The near future aim is to optimize synthetic protocols, prepare desired ligands and determine their supramolecular properties.

Keywords: supramolecular chemistry, adamantylbiphenyl, cucurbit[*n*]urils, cyclodextrins, host–guest

Děkuji svému vedoucímu za vedení během práce na této kvalifikační práci, své přítelkyni za trpělivost a oporu při mé diplomové práci, své rodině za podporu, svým přátelům a kolegům, nejen z ústavu, za konstruktivní kritiku.

OBSAH

ÚVOD	8
I TEORETICKÁ ČÁST	10
1. SUPRAMOLEKULÁRNÍ CHEMIE	11
1.1. NEKOVALENTNÍ INTERAKCE.....	11
1.2. LIGANDY NA BÁZI ADAMANTANU.....	12
2. MAKROCYKLY	14
2.1. CUCURBIT[<i>N</i>]URILY.....	14
2.2. CYKLODEXTRINY.....	20
II PRAKTICKÁ ČÁST	22
4.2. NITRACE 4-(1-ADAMANTYL)BIFENYLU.....	25
4.3. REAKCE 4-(1-ADAMANTYL)BIFENYLU S UROTROPINEM.....	25
4.4. BROMACE 4-(1-ADAMANTYL)BIFENYLU.....	25
4.5. ACETYLACE 4-(1-ADAMANTYL)BIFENYLU.....	26
4.6. JODACE BIFENYLADAMANTANU.....	26
III DISKUSE A VÝSLEDKY	27
5. SYNTÉZA 4'-(1-ADAMANTYL)BIFENYL-4-AMONIOVÝCH SOLÍ	28
5.1. SYNTÉZA BIFENYLADAMANTANU.....	31
5.2. NITRACE ADAMANTYLBIFENYLU.....	34
5.3. REAKCE ADAMANTYLBIFENYLU S UROTROPINEM.....	35
5.4. ACETYLACE 1-BIFENYLADAMANTANU.....	36
5.5. BROMACE ADAMANTYLBIFENYLU.....	37
5.6. JODACE ADAMANTYLBIFENYLU.....	38
ZÁVĚR	40
SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	41
SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK	46

ÚVOD

Tato práce spadá do oblasti supramolekulární chemie. Ta je multidisciplinárním vědním oborem, který se především zaměřuje na nekovalentní vazebné interakce mezi molekulami, jako jsou například vodíkové vazby, hydrofobní/hydrofilní efekt nebo také van der Waalsovy síly. Zejména se však orientuje na tvorbu agregátů hostitel–host (host–guest), která je vyvolána rozdílnou afinitou různých hostů a hostitelů k sobě navzájem.¹ Jejich afinita je vyjádřena konstantou stability, která nabývá kladných hodnot až do řádově 10^{13} – 10^{15} .^{2,3} Nejčastějšími hostiteli jsou pak cucurbit[*n*]urily⁴ nebo cyklodextriny.⁵ Obecně se dají hostitelské molekuly popsat jako velké cyklické struktury s centrální dutinou, která slouží k navázání hosta za vzniku komplexu. Schopnost tvoření komplexu, záleží, mimo jiné, na konstantě stability, v závislosti na délce vazeb, na velikosti molekul, hydrofilnosti či hydrofobnosti látek a dalších parametrech.¹

Cucurbit[*n*]urily jsou tvořeny jednotkami glykourilu. Jedná se o makrocyclické látky, které jsou v supramolekulární chemii používány jako hostitelské molekuly. Poprvé byly syntetizovány v roce 1905,⁶ kdy se jednalo konkrétně o CB6. Až do roku 1982 nebyla popsána jejich struktura.⁷ Největší rozkvět výzkumu přišel na začátku 21. století. Základními cucurbit[*n*]urily jsou CB5 až CB8 a od nich známe také odvozené deriváty, například substituované cucurbit[*n*]urily.⁴ Jedno z jejich využití může být při cíleném transportu léčiv do bioaktivního systému, kterým je například lidské tělo, nebo ke konstrukci molekulárních strojů. Tvar molekul CB n , $n \leq 10$, lze označit za „dýňovitý“, díky tomuto tvaru dostaly i své jméno. Jejich kavita je nepolární, jsou částečně rozpustné ve vodě¹ a dle velikosti mohou více či méně ochotně tvořit komplexy s ligandy na bázi adamantanu⁸ nebo diamantanu,⁹ které využíváme jako základní strukturní motiv na našem ústavu, nicméně těchto motivů existuje mnohem více.

Cyklodextriny jsou také makrocyclické látky, které vystupují jako hostitelé. Jedná se o cyklické oligosacharidy, základ těchto makromolekul tvoří glukopyranosidy. Poprvé byly připraveny francouzským chemikem Antoinem Villiersem v roce 1892,¹⁰ který pozoroval krystalické látky, tzv. celulosiny, produkty enzymatického štěpení bramborového škrobu produkované bakterií *Bacillus amylobacter*.¹¹ Cyklodextriny se vyskytují jak přirozeně, tak je můžeme syntetizovat, ačkoliv jejich syntéza je obtížná.¹² Jejich kavita má hydrofobní charakter. Cyklodextriny vážou ligandy díky hydrofobní a hydrofilní interakci na povrchu molekul. Stejně jako cucurbit[*n*]urily, více či méně ochotně, poskytují komplexy s ligandy na bázi

adamantanu.¹² Možné využití cyklodextrinů může být taktéž pro přenos léčiva do bioaktivních systémů nebo případně zachytávání pachových látek a maskování nežádoucích chutí.¹³

Adamantan, neboli tricyclo[3.3.1.]dekan, je alifatický uhlovodík,¹⁴ často používaný jako ligand, u kterého můžeme substitucí ovlivňovat jeho afinitu k makrocyklu. Poprvé byl izolován z hodonínské ropy.¹⁵ Jeho syntéza proběhla až v roce 1941, o jeho přípravu se tehdy zasloužil Vladimír Prelog.⁸ Adamantan běžně nalezneme také v zemním plynu. Jeho oblíbenost pramení z jeho velké termické i oxidační stability, přičemž tvoří s některými homology cucurbit[*n*]urilů nebo cyklodextrinů stabilní supramolekulární komplexy.

Na začátku práce stál předpoklad, že fenyladamantan je velmi dobrým vazebným motivem pro makrocykly a tak by i adamantylbifenylový derivát mohl být zajímavý na průzkum jeho možností tvořit komplexy s hostiteli. Relativně velká vzdálenost mezi klecovým uhlovodíkem a kladně nabitou skupinou na vzdálenějším benzenovém jádru by mohla být potenciálně využita a mohla by mít vliv například na selektivitu při transportu léčiv. Cílem této práce bylo zjistit, jakým způsobem se bude měnit asociační konstanta oproti fenyladamantanovému ligandu a to především s makrocykly CB7 a β -CD a jaký bude mít efekt prodloužení *p*-fenylenové spojky mezi adamantanovou klecí a amoniiovou skupinou a to sice o jedno benzenové jádro tak, jak již bylo nastíněno v mé bakalářské práci.¹⁶ Tato syntéza ještě nebyla k tomuto datu v literatuře popsána a tak je sama o sobě motivem k dalšímu zkoumání, jakým způsobem se dá k výsledné adamantylbifenylationiové soli dojít.

I. TEORETICKÁ ČÁST

1. SUPRAMOLEKULÁRNÍ CHEMIE

Tato vědní disciplína založená na nekovalentních mezimolekulárních interakcích, a zejména jeden z jejich základních konceptů – tvorba komplexů hostitel–host – vychází jak z organické chemie, tak také například z chemie fyzikální, anorganické, analytické či biochemie. Dalším důležitým konceptem v rámci tohoto oboru je tzv. self-assembling. Takto označujeme proces, kdy molekuly spontánně tvoří agregáty, a to bez jakéhokoliv zásahu. Je také snaha tuto disciplínu kombinovat s dalšími, za vzniku nových odvětví. Jedním z těchto nových odvětví může být třeba supramolekulární analytická chemie. Případné další nové způsoby využití poznatků ze supramolekulárního oboru mohou spočívat také v chemicky citlivých systémech, které mohou být využity například jako chemosenzory pro plynné látky.¹⁷

Za zakladatele supramolekulární chemie je považován Jean-Marie Lehn, který byl oceněn Nobelovou cenou v roce 1987 za objevy právě na poli supramolekulární chemie, konkrétně za syntézu kryptandů.¹⁸ Ve stejném roce ocenění dostali také Donald J. Cram a Charles J. Pedersen za „vývoj a využití strukturně specifických a vysoce selektivně interagujících molekul“. Další Nobelova cena úzce spojená se supramolekulární chemií byla udělena v roce 2016 za výzkum molekulárních strojů a cenu získali Jean-Pierre Sauvage, Sir J. Fraser Stoddart a Bernard L. Feringa.

1.1. Nekovalentní interakce

Nekovalentní interakce je taková, kde nedochází ke sdílení elektronového páru, ale vzniká vzájemnou, zpravidla elektrostatickou, různě silnou, interakcí molekul či mezi částmi molekuly samotné. Jejich velkou výhodou je nízká energetická náročnost anebo také poměrně velká vzdálenost mezi molekulami. Především díky této energetické nenáročnosti pak může docházet k asociaci a disociaci komplexů, a z těchto dějů pak můžeme usuzovat, že takový komplex má dynamickou povahu. Základními interakcemi jsou například vodíková vazba, van der Waalsovy síly, iontové vazby či interakce dipólů mezi sebou. Tyto interakce jsou především přitažlivé, s výjimkou odpudivých elektrostatických interakcí při stejném náboji, a liší se, mimo jiné, silou vazby, kterou na sebe takto interagující molekuly působí. Tvorba komplexu pak může být určena dalšími jevy, například hydrofobním efektem. V následující tabulce je přehled některých vazebných energií pro dané nekovalentní interakce.

Tabulka 1: Síly vazby pro některé základní nekovalentní interakce

Typ interakce	Síla vazby [$\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$]	Typ interakce	Síla vazby [$\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$]
Ion–ion	200–300	Kation– π	5–180
Ion–dipól	50–200	π – π	0–50
Dipól–dipól	5–50	van der Waalsovy síly	<5
Vodíková vazba	4–120	hydrofobní efekt [Å^{-2}]	0,1–0,2

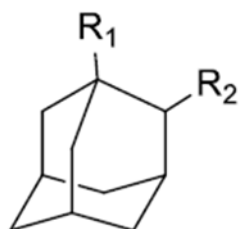
Nejdůležitější pro náš výzkum je ovšem koncept hostitel–host, kdy se tvoří komplexy mezi makromolekulou s centrální dutinou, tedy například cucurbit[n]urilem a ligandem, který se do této dutiny naváže. Asociační konstanta, definovaná jako rovnovážná konstanta reakce $G+H \rightarrow G@H$, popisuje sílu vazby a je pro každého hostitele a každý ligand odlišná, v závislosti na síle a množství interakcí zapojených do tvorby komplexu. Čím vyšší hodnota asociační konstanty je, tím pevnější vazbu tvoří host s daným makrocyclem.

1.2. Ligandy na bázi adamantanu

V naší výzkumné skupině se zkoumají především ligandy na bázi adamantanu či vyššího homologu, tedy diamantanu a pak také kubany,¹⁹ bicyklooktany,²⁰ bicyklopentany,²¹ a další. Tyto ligandy vytváří poměrně stabilní komplexy s hostitelskými makromolekulami. Bylo zjištěno, že ligandy na bázi adamantanu jsou poměrně dobrým vazebným motivem pro cucurbit[n]urily a to zejména pak pro CB7 a CB8 a mohou takto mít široké využití v budoucnu, především co se týče léčivých přípravků a jejich přenosu do biologicky aktivních systémů. Ligandy na bázi adamantanu mají velmi dobrou afinitu k CB7, což můžeme vidět v Tabulce 2.²⁴

Tabulka 2: Přehled asociačních konstant pro některé deriváty adamantanu s CB7 v H₂O

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



Lze vidět, že s rostoucím počtem nábojů roste stabilita komplexu. Například jedna kladně nabitá skupina NH₃⁺ zvyšuje asociační konstantu oproti nenabitým molekulám o čtyři, respektive pět řádů, jak můžeme vidět v případě nenabitých substituentů OH a H, oproti NH₃⁺. Vzhledem ke zde uvedeným hodnotám asociačních konstant lze tedy tvrdit, že monosubstituované deriváty adamantanu tvoří stabilnější komplexy s CB7 než nesubstituované deriváty adamantanu. U disubstituovaných derivátů pak hraje roli substituent a jeho náboj. A kupříkladu dvakrát kladně nabitý kation na substituentu, navázaném na adamantanu, má asociační konstantu ještě řádově vyšší. Tento jev spočívá v tom, že čím větší náboj je, tím pevnější vzniká komplex, protože dojde k navázání na silně parciálně záporně nabitě portály makrocycly. Stabilita se pak odvíjí od navázaných skupin a místa jejich navázání. Vyšší stability komplexů s nabitými ligandy lze využít například v případě, že bychom chtěli vyvázat ligand z již existujícího komplexu, pokud by v tomto komplexu byla hodnota asociační konstanty k hostiteli nižší než u nově navázaného makrocycly, který bychom na toto vytěsnění použili.

2. MAKROCYKLY

2.1. Cucurbit[*n*]urily

Jedná se o makrocyclické molekuly, jejichž základní stavební látkou je glykoluril. Tyto makrocycly patří mezi nejdůležitější látky, které můžeme v supramolekulární chemii nalézt. Jsou téměř nerozpustné ve vodě, jejich kavita je nepolární. Jejich nespornou výhodou je výborná selektivita daná rigiditou makrocycly a výše dosahovaných asociačních konstant (až 10^{17}). Mezi základní cucurbit[*n*]urily řadíme CB5, CB6, CB7 a CB8. Přehled objevení jednotlivých cucurbit[*n*]urilů, včetně data objevu či syntézy je uveden v Tabulce 3 níže.¹

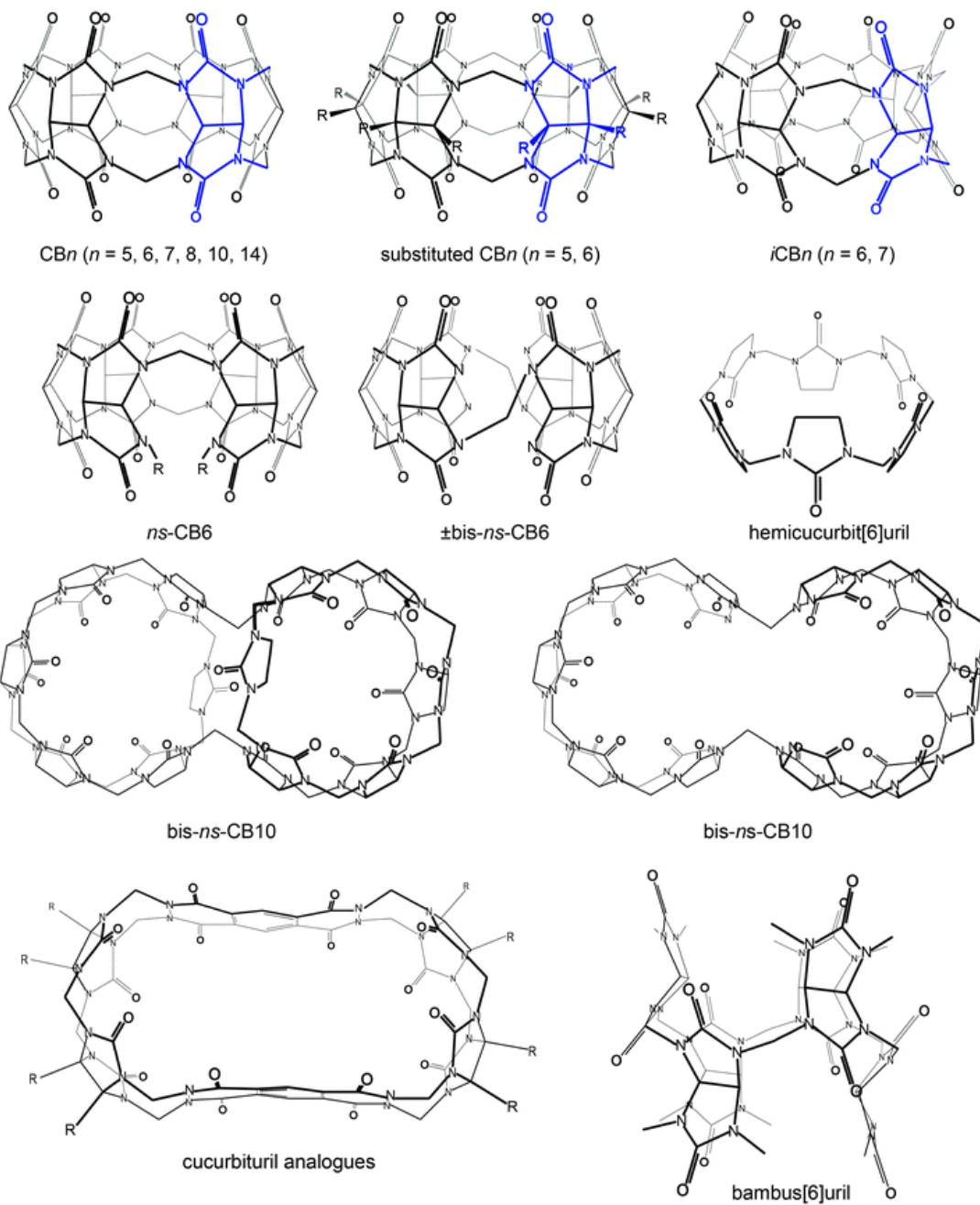
Tabulka 3: Přehled vývoje syntézy nejdůležitějších cucurbit[*n*]urilů či jejich derivátů

Rok	Sloučenina	Objevitel
1905	CB6 bez určení struktury	Behrend ⁶
1981	CB6	Mock ⁷
1992	Me ₁₀ CB5	Stoddart ²²
2000	CB5, CB7, CB8	Kim ²³
2001	CycH ₅ CB5, CycH ₆ CB6	Kim ²⁴
2002	Ph ₂ CB6, CB10_CB5	Nakamura, ²⁵ Day ²⁶
2003	(HO) _{2n} CBn, cucurbiturilové analogy, částečně substituované CBn	Isaacs, ²⁷ Kim, ²⁸ Day ²⁹
2004	Me ₄ CB6, Me ₆ CB6, hemicucurbit[<i>n</i>]urily (<i>n</i> = 6 and 12)	Day, ³⁰ Tao, ³⁰ Keinan, ³¹ Miyahara ³²
2005	CB10, iCBn (<i>n</i> = 6 a 7), hemicucurbit[6]uril	Isaacs, ³³ Kim, ³⁴ Buschmann ³⁵
2006	<i>ns</i> -CB10	Isaacs ³⁶
2007	(±)- <i>bis-ns</i> -CB6, Me ₁₂ CB6	Isaacs, ³⁷ Tao ³⁸
2008	Částečně substituovaný CBn: Me _n CBn (<i>n</i> = 5 a 6), CycH _n CB6	Tao ³⁹
2009	Částečně substituovaný CycP _n CB6	Tao ⁴⁰
2010	Bambus[6]uril (Bu6)	Šindelář ⁴¹

2012	Monofunctionalizovaný CB6, monofunctionalizovaný CB7	Scherman, ⁴² Isaacs ⁴³
2013	CB14, norbornahemicucurbiturily, dimerovaný cucurbit[6]uril, a cyclohexylhemicucurbit[6]uril	Tao, ⁴⁴ Šindelář, ⁴⁵ Isaacs, ⁴⁶ Aav ⁴⁷
2014	CB6 monosubstituovaný na methylenovém můstku	Šindelář ⁴⁸
2016	CB13 a CB15	Tao ⁴⁹
2018	Chirální bambus[6]urily	Sokolov a Šindelář ⁵⁰
2020	Inherentně chirální BU4	Mohite a Reany ⁵¹
2023	Enantiometricky čistě chirální bambus[<i>n</i>]urily	Šindelář ⁵²

Výzkum cucurbit[*n*]urilů šel kupředu především na začátku 21. století, kdy téměř každý rok došlo k syntéze či objevu nového cucurbit[*n*]urilu, jeho derivátu či odvozené látky, jak lze vidět v již zmíněné Tabulce 3. Nás může těšit česká stopa, kterou zanechal prof. Ing. Vladimír Šindelář, Ph.D., který jako první připravil v roce 2010 bambus[6]urily – aniontové receptory odvozené od hemicucurbiturilů.⁴¹ Od té doby přišel i s několika dalšími objevy, které jsou s tímto makrocyklem spojeny, naposledy to byly čisté enantiomery chirálních bambus[*n*]urilů.

Pro $n \leq 10$, přičemž *n* je počet glukourilových jednotek, mají cucurbit[*n*]urily „dýňovitý“ tvar, díky kterému dostaly i svůj název. Nicméně dnes již známe více než ony čtyři základní CB. Ty dokážeme syntetizovat, ale také funkcionalizovat. A nejen to, známe také jejich deriváty, jako jsou například hemicucurbit[*n*]urily či bambus[*n*]urily. Tyto deriváty jsou výhodné díky odlišným vlastnostem oproti klasickým cucurbit[*n*]urilům. Zde bych vyzdvihl bambus[*n*]urily, které mají strukturální výhody cucurbiturilů, jako je například velká rigidita a selektivita, a hemicucurbiturilů, u kterých jde především o rozpoznávání anionů. Dalším zajímavým derivátem cucurbiturilů je například (\pm)-bis-*nor-seco*-CB6, který je prvním chirálním CB. Z Tabulky 3 a z Obrázku 1 lze vidět, že dnes již známe poměrně velký počet cucurbit[*n*]urilů a jejich derivátů či analogů. A také, že jejich výzkum stále probíhá a stále se posouvá kupředu.



Obrázek 1: Cucurbit[n]urily, jejich deriváty a analogy¹

2.1.1. Nesubstituované cucurbit[n]urily

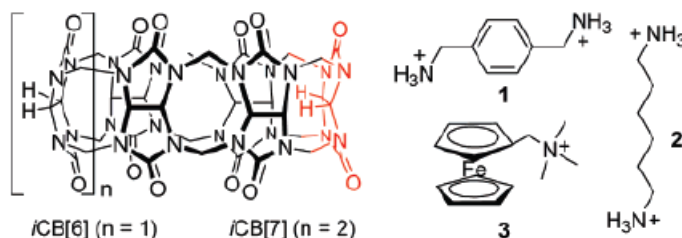
Cucurbit[n]urily jsou ve vodě málo rozpustné makromolekuly, které jsou tvořeny glykourilovými jednotkami, mezi kterými se nachází methylenové můstky. Číslo n pak vyjadřuje počet těchto jednotek. Své jméno tyto makrocykly dostaly podle „dýňovitého“ tvaru. Tyto makromolekuly do $n=10$ mají již zmíněný tvar dýně a vznikají reakcí glykourilu s formaldehydem, nicméně je velmi těžké je oddělit od sebe navzájem. Ovšem dnes již známe a máme popsány syntézy až do CB15. Takto velké CB pak mají více než jednu kavitu a díky tomu mohou tvořit enantiomery. Navíc jsou zajímavé díky svému zkroucenému tvaru a ten je důvodem chiralitly těchto makrocyklů. Pro nás jsou ovšem nejzajímavější menší CB, a sice CB5 až CB8, díky tomu, že na sebe dokážou navázat ligandy a tvořit supramolekulární komplexy, které jsou poměrně stabilní a ty tvoří především s ve vodě rozpustnými hosty. Nicméně pro ve vodě nerozpustné hosty je tato skutečnost nevýhodou, či spíše překážkou, a tak vznikla snaha tyto základní CB různým způsobem modifikovat, aby mohlo dojít k tvorbě komplexů s novými ligandy. První modifikovaný CB byl syntetizován už v roce 1992,²⁰ viz Tabulka 3.

2.1.2. Hemicucurbit[n]urily

Hemicucurbit[n]urily jsou složeny z cyklických N,N' -dialkylmočovinných jednotek, spojených dohromady methylenovými můstky přes atomy dusíku. Jejich jméno je odvozeno od cucurbit[n]urilů, ačkoliv jejich 3D struktura spíše připomíná poloviční strukturu BU. Důležitá vlastnost hemicucurbit[n]urilů je, že dokážou vázat anionty. Jodidový aniont je jedním z těch, které mohou hemicucurbit[n]urily vázat jak ve vodném prostředí, tak v organických rozpouštědlech, a to v závislosti na použitém hemicucurbit[n]urilu. Připravují se reakcí dialkyl-ethylenmočoviny s HCl. Na n jednotek připadá n methylenových můstků. Na koncentraci HCl pak závisí, jaký hemiCB dostaneme. Například 4M HCl podporuje vznik hemiCB6,⁵ snížení koncentrace na 1M má pak véde k přednostnímu vzniku hemiCB12.⁵⁴

2.1.3. Invertované cucurbit[*n*]urily (*i*-CB*n*)

V roce 2005 přišel Isaacs s novou skupinou cucurbit[*n*]urilů,³² kdy se jeho skupině povedlo izolovat z reakční směsi cucurbit[*n*]uril s jedním prostorově invertovaným glykourilem, který byl orientován dovnitř do kavity CB. Díky malé kavitě a velkému portálu váže *i*-CB6 a *i*-CB7 své hosty méně silně.³² Ukázalo se však, že tyto invertované cucurbit[*n*]urily na sebe dokážou navázat plošší molekuly, například *i*-CB7 lépe váže aromatické řetězce ($9 \pm 1 \times 10^6$ pro ligand **1** a $2.2 \pm 0.1 \times 10^6$ pro ligand **3**), než alifatické ($8.8 \pm 0.9 \times 10^5$ pro ligand **2**), tyto hodnoty odpovídají molekulám na Obrázku 2.³² Další analogy jako *i*-CB8 by mělo být možné připravit, prozatím však syntetizovány nebyly. Podle Isaacse by také mohlo být možné do těchto invertovaných cucurbit[*n*]urilů dostat OH nebo CO₂H funkční skupiny, aby mohlo dojít k přímé interakci s hostem uvnitř jejich kavity.³²

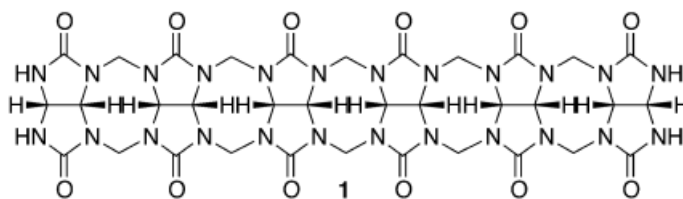


Obrázek 2: *i*-CB*n* a použité ligandy 1-3

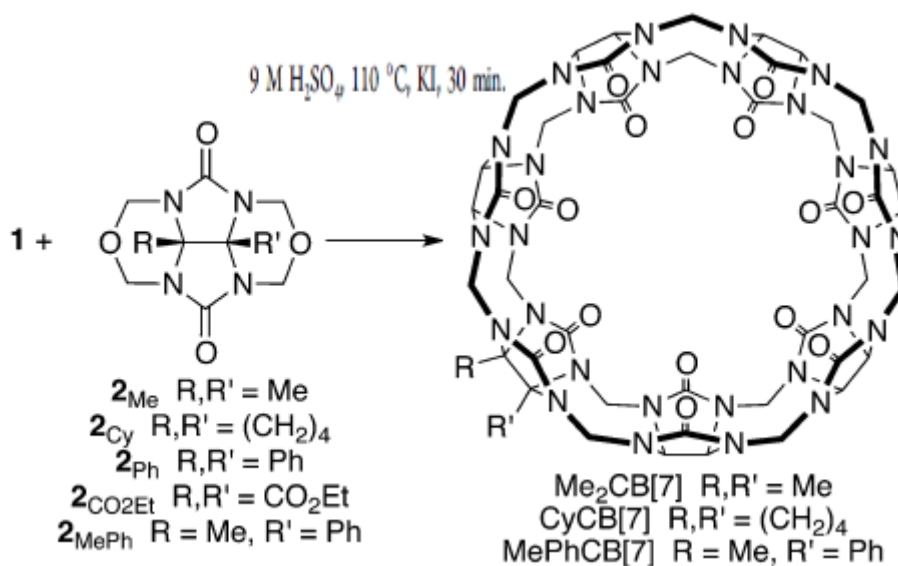
2.1.4. Substituované cucurbit[*n*]urily

Substituované CB*n* vznikly ve snaze zvýšit nízkou rozpustnost. Pro substituci se používají zpravidla glykourily se substituenty na atomech uhlíku methinové skupiny a ty lze připravit buď přímo použitím substituovaných glykourilů anebo derivatizací cucurbit[*n*]urilových jednotek.⁵⁵ Substituce může být kompletní nebo jen částečná. U CB7 a CB8, na rozdíl od CB5 a CB6, navíc není znám žádný plně substituovaný homolog.⁵⁷ Míra substituce a substituenty jako takové ovlivňují parametry CB, především pak jejich rozpustnost, ale také afinitní konstantu substituovaných CB a s ní související polaritu těchto substituovaných CB.⁵⁶

Další substituované CB*n* byly připraveny takovým způsobem, že otevřený hexamer glykourilu (označeného na Obrázku 3 jako **1**) reaguje podle schématu na Obrázku 4, a dochází k tvorbě jednou modifikovaného CB.⁵⁷



Obrázek 3: Otevřený hexamer glykourilu



Obrázek 4: Reakce hexameru glykourilu vedoucí k substituovaným CB

2.1.5. Bis-*nor-seco*-cucurbit[*n*]urily (bis-*ns*-CB*n*)

Jedná se o první syntetizované chirální látky spojené s CB. Můžeme je získat kondenzací glycourilu, kdy se acyklické oligomery spojují namísto čtyřmi methylenovými můstky jen dvěma, čímž dojde k absenci dvou methylenových můstků. Bis-*ns*-CB6 vzniká kondenzací dvou trimerů, bis-*ns*-CB10 pak kondenzací dvou jednotek pentameru.⁵³

2.1.6. *Nor-seco*-cucurbit[*n*]urily (*ns*-CB*n*)

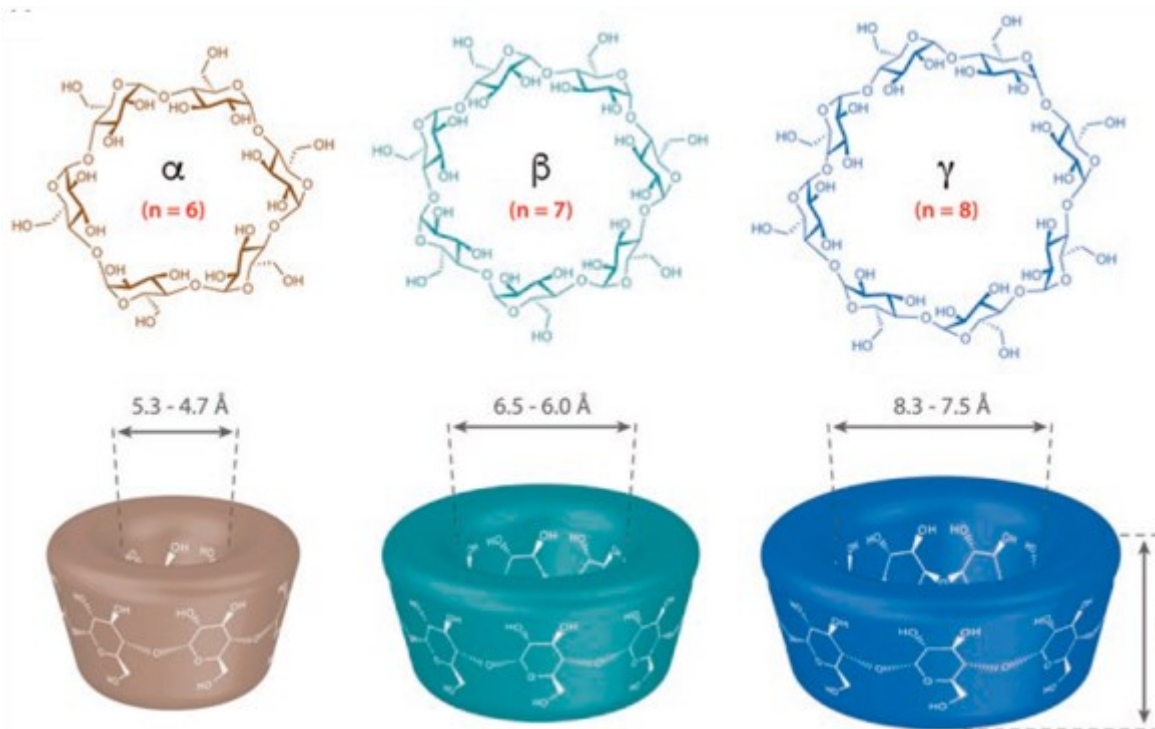
Tento makrocyklus se od CB liší jen v tom, že mu chybí jeden methylenový můstek. Velikostně jsou podobné jako jejich CB protějšek, například u *ns*-CB10 je velikost kavit srovnatelná CB10.⁵⁸

2.1.7. Bambus[*n*]urily

V roce 2010 přišel Vladimír Šindelář z MU v Brně s objevem úplně nového druhu makrocyklu, když se v jeho skupině úspěšně povedlo syntetizovat bambus[6]uril.⁴⁰ Ten je ve většině organických rozpouštědlech špatně rozpustný. Povedlo se však prokázat, že jak v prostředí směsi organických rozpouštědel (MeOD : CDCl₃, 2 : 1), tak ve vodném prostředí (D₂O : CD₃CN, 1 : 1), dobře váže anionty, především pak halidové (I⁻, Br⁻, Cl⁻ a F⁻, síla vazby je v tomto pořadí od nejsilnější vazby po nejslabší). Jejich další výzkum stále probíhá, v roce 2018 Šindelář a spol. přišli s chirálními bambus[6]urily,⁵⁰ o 2 roky později Mohite a Reany přidali inherentně chirální BU4,⁵¹ a v roce 2023 byly syntetizovány enantiometricky čistě chirální bambus[*n*]urily.⁵² Jedná se o mimořádně zajímavou skupinu makrocyklů a tak je pravděpodobné, že další výzkum bude i nadále pokračovat.

2.2. Cyklodextriny

Cyklodextriny jsou makrocyclické molekuly, které poprvé připravil Antoine Villiers.⁸ Jejich základem jsou glukopyranosidy, které jsou uspořádány tak, že mají vnitřní a vnější stěnu, přičemž polární OH skupiny jsou výhradně na portálech makrocyklu a tím činí kavitu nepolární. Základní cyklodextriny α -, β - a γ -CD jsou uvedeny na Obrázku 5. Liší se především velikostí kavity, která je dána počtem glukopyranosidových jednotek, ačkoliv výška zůstává u všech cyklodextrinů stejná. Díky různě velkým kavitám pak mají různou afinitu k různě velkým molekulám. Například α -CD má kavitu poměrně malou, a tak lépe komplexuje menší molekuly, například uracil, zatímco 1-adamantankarboxylovou kyselinu nejlépe naváže γ -CD.⁵⁹



Obrázek 5: Tři základní typy přírodních cyklodextrinů⁶⁰

II. PRAKTICKÁ ČÁST

3. Přístroje a vybavení

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

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

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

¹H NMR spektra byla měřena na přístroji JEOL ECZ 400 při frekvenci 399,78 MHz, standardem bylo rozpouštědlo ¹H: δ(reziduální CHCl₃) = 7,27 ppm. ¹³C NMR spektra pak byla měřena při frekvenci 100,56 MHz, kdy rovněž bylo standardem rozpouštědlo δ(CDCl₃) = 77 ppm. Pro zápis signálů z NMR spekter byly použity zkratky: s (singlet), d (dublet), m (multiplet).

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

4. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

4.1. Syntéza 4-(1-adamantyl)bifenyly

Bifenyl (0,8604 g, 5,58 mmol, 4 ekv) byl rozpuštěn v baňce s kulatým dnem v dostatečném množství dichlormethanu (DCM), obvykle 10–15 cm³, spolu s 1 ekvivalentem 1-bromadamantanu (0,3 g). Do roztoku bylo přidáno 0,03 ekvivalentu Lewisovy kyseliny, a tato směs byla míchána na magnetické míchačce za pokojové teploty. Reakční směs byla po celou dobu udržována pod chlorkalciovým uzávěrem. Průběh reakce byl sledován pomocí GC-MS. Reakce byla ukončena po zreagování veškeré výchozí látky za pomoci 20 cm³ 6% roztoku NaHCO₃. Směs byla přelita do děličky, kde byla vodná fáze oddělena a následně promyta 3 × 50 cm³ CHCl₃. Spojené organické podíly byly promyty 3 × 20 cm³ 6% roztokem NaHCO₃, 3 × 20 cm³ destilované vody a na konec 3 × 20 cm³ nasyceného roztoku NaCl. Organická fáze byla vysušena nad bezvodým Na₂SO₄, rozpouštědlo bylo následně odpařeno na vakuové odparce. Přebytek bifenyly byl poté odsublímován v aparatuře s prstovým chladičem a takto byl získán čistý produkt.

V ¹H NMR spektru byly pozorovány v alifatické oblasti tři píky odpovídající signálům vodíků adamantanu. V aromatické oblasti se nachází pět multipletů s velmi blízkým chemickým posunem. Integrální intenzita odpovídá mono substituovanému bifenyly (2H, 2H, 2H, 2H a 1H).

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

$t_f = 122\text{--}124\text{ }^\circ\text{C}$, podle literatury $120\text{--}122\text{ }^\circ\text{C}$ ¹⁶

4.2. Nitrace 4-(1-adamantyl)bifenyly

Adamantylbifenyl (0,1445 g, 0,5010 mmol) byl rozpuštěn v 0,885 cm³ acetanhydridu a poté byla přidána směs H₂SO₄ (0,0265 cm³) a HNO₃ (0,4867 cm³) v acetanhydridu (1,1887 cm³). Po 5 hodinách byla reakce ukončena přidáním 5 cm³ 1M roztoku NaOH. Při nitraci bifenyladamantanu vznikala vždy směs mononitrovaných a dinitrovaných produktů, které byly na koloně od sebe neoddělitelné. Na GC-MS však byly vidět vždy oba. Vzhledem k neoddělitelnosti produktů byla snaha tento krok obejít různými způsoby, popsány v dalších bodech.

4.3. Reakce 4-(1-adamantyl)bifenyly s urotropinem

Adamantylbifenyl (0,1 g, 0,35 mmol) byl ponechán reagovat s 1,3 ekvivalentu urotropinu, což činilo 0,0631 g, v přítomnosti trifluoroctové kyseliny. Reakce probíhala pod inertním plynem. V průběhu reakce byl do směsi dvakrát přidán další 1,3 ekvivalent urotropinu, aby zreagoval všechen adamantylbifenyl. Reakce byla sledována za pomoci ¹H NMR po dobu tří měsíců a nakonec byla ukončena přidáním 20 cm³ 6% roztoku NaHCO₃. V dělicí nálevce od sebe byly odseparovány organická a vodná fáze. Reakční směs byla nejprve promyta 3 × 50 cm³ CHCl₃. Spojené organické podíly byly promyty 3 × 20 cm³ 6% roztokem NaHCO₃, 3 × 20 cm³ destilované vody, 3 × 20 cm³ nasyceného roztoku NaCl a vysušeny nad síranem sodným. Po odpaření rozpouštědla byl surový produkt čištěn na silikagelové koloně, ve směsi CHCl₃ : EA v poměru 4 : 1. Takto byly od sebe odděleny 3 různé frakce. Poslední dvě frakce obsahovaly požadovaný aldehyd, ovšem ne v čisté podobě, podle GC-MS i ¹H NMR. Nečistota nebyla identifikována.

4.4. Bromace 4-(1-adamantyl)bifenyly

Brom (0,3 cm³, 0,312 g, 0,9 ekv.) byl rozpuštěn v 2,7 cm³ CHCl₃. Tato směs byla při chlazení na teplotu 0 °C míchána pod inertním plynem s 1 ekvivalentem adamantylbifenyly, což odpovídalo 0,033 g, tedy 0,11 mmol. Reakce byla sledována pomocí TLC a GC-MS. Následně bylo přidáváno třikrát 0,9 ekvivalentu Br₂, jelikož všechen původní brom ze směsi již zreagoval, ale v reakční směsi ještě zbyvala nezreagovaná výchozí látka. Reakční směs nebyla dále zpracována.

4.5. Acetylace 4-(1-adamantyl)bifenylu

1-Adamantylbifenyl (0,05 g, 0,17 mmol) byl rozpuštěn v 10 cm³ DCM, následně bylo přidáno 0,51 mmol AlCl₃, tedy 0,0568 g. Při 0 °C bylo přidáno 9,2 cm³ (0,35 mmol) acetylchloridu. Reakce probíhala pod inertním plynem za pokojové teploty po dobu 1 hodiny. Reakce byla ukončena přidáním 20 cm³ 6% roztoku NaHCO₃. V dělicí nálevce od sebe byly odseparovány organická a vodná fáze. Vodná fáze byla promyta 3 × 50 cm³ CHCl₃. Spojené organické podíly byly promyty 3 × 20 cm³ 6% roztokem NaHCO₃, 3 × 20 cm³ destilované vody a na konec 3 × 20 cm³ nasyceného roztoku NaCl. Surový produkt byl charakterizován pomocí GC-MS a ¹H NMR.

4.6. Jodace bifenyldamantanu

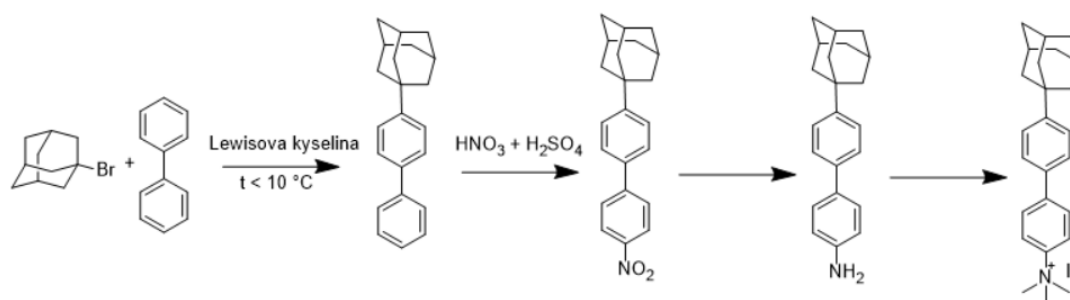
1-Adamantylbifenyl (0,065 g, 0,23 mmol) reagoval se směsí, kterou tvořilo 0,0447 g NaIO₄ a 0,0151 g I₂, rozpuštěných v kyselině octové, při teplotě 100 °C. Reakce byla po 4 hodinách ukončena přidáním 20 cm³ 1M roztoku Na₂S₂O₂, nedošlo k plnému doreagování. Při druhém pokusu byla reakční směs ponechána za stejných podmínek dva dny, poté byl přidán jeden ekvivalent NaIO₄ a I₂. Po 14 dnech byla reakce ukončena přidáním 20 cm³ 1M roztoku Na₂S₂O₂, konverze byla okolo 15 %. Průběh reakce byl sledován pomocí ¹H NMR a GC-MS.

III. DISKUSE A VÝSLEDKY

5. Syntéza 4'-(1-adamantyl)bifenyl-4-amoniových solí

V této části mé práce se zaměřím na získání samotných 4'-(1-adamantyl)bifenyl-4-amoniových solí. Vycházím při tom ze zjištění, které již byly součástí mé bakalářské práce.¹⁶

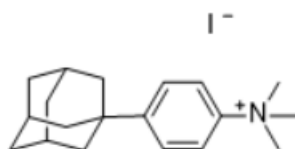
Původní návrh syntetického postupu je uveden na Obrázku 6.



Obrázek 6: Původní reakční schéma

Na Obrázku 6 můžeme vidět reakční schéma, kde je nejprve provedena Friedelova–Craftsova alkylace za použití Lewisovy kyseliny při teplotě pod 10 °C. Jako výchozí látky zde jsou 1-bromadamantan a bifenylyl. Produktem této reakce je 1-bifenyladamantan. Ten se následně nitruje směsí kyseliny dusičné a sírové, kdy by měl vznikat mononitrovaný produkt s funkční skupinou na bifenylovém skeletu v pozici *para*-. Dále dochází k redukci na amin, který se následně kvarternizuje.

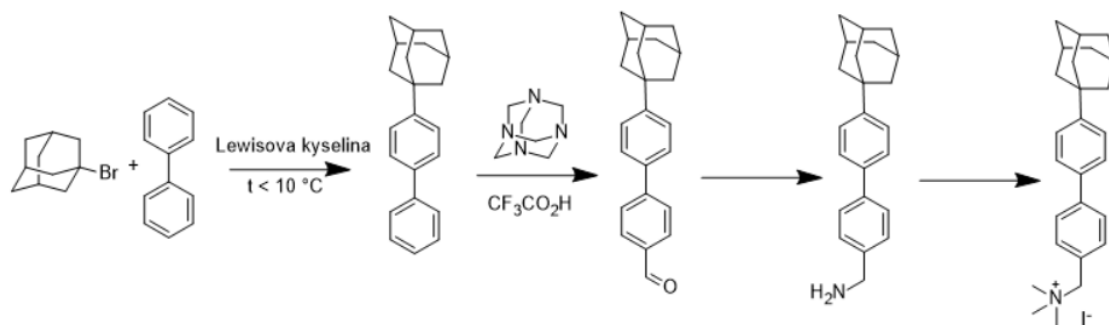
Původní myšlenka byla, že když je fenyladamantan dobrým vazebným modelem, mohl by být i bifenylylamantan. Pro ligand na bázi fenyladamantanu, který můžeme vidět na Obrázku 7, byla již dříve stanovena hodnota $K_{CB7} = 3.4 \pm 0.8 \times 10^{10}$ a $K_{\beta-CD} = 7.9 \pm 0.2 \times 10^5$.⁶¹ Vycházíme z předpokladu, že když se prodlouží struktura o jedno benzenové jádro, dojde k oslabení ion–dipólových interakcí mezi amoniovou skupinou ligandu a portály CB7. Asociační konstanta s CB7 pak bude blízká 10^8 . Afinita ligandu k β -CD by se tímto prodloužením o jedno jádro neměla změnit.



Obrázek 7: Ligand na bázi fenyladamantanu

První krokem, tedy byla příprava bifenyladamantanu, a to sice z 1-bromadamantanu a bifenyly. Tato reakce byla úspěšně provedena původně při 0 °C, po dobu 4 hodin, pod inertním plynem, při vzájemném poměru 1 (1-bromadamantan) : 4 (bifenyl) : 0,1 (InCl₃), kde byl získán jeden produkt s maximálním výtěžkem 63 %. Při opakování této reakce však stále častěji docházelo k tvorbě více produktů ve směsi a muselo dojít k úpravě podmínek reakce ve snaze docílit vzniku pouze jednoho produktu. Nejlépe se pak osvědčilo nechat reagovat jednotlivé komponenty v poměru 1 (1-bromadamantan) : 4 (bifenyl) : 0,03 (InCl₃), výtěžek pak oproti původním výsledkům klesl na 57 %.

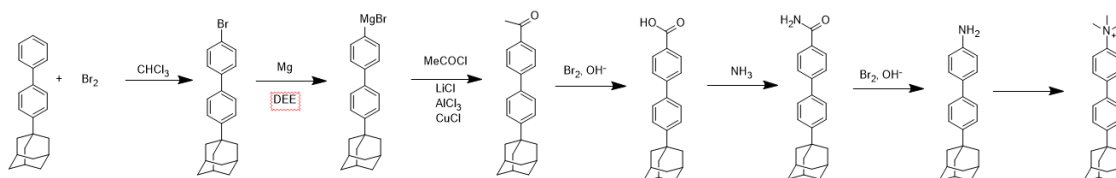
Nicméně se ukázalo, že druhý krok, tedy nitrace, vede ke vzniku směsi produktů, včetně nežádoucího dinitrovaného produktu. Problémem bylo separovat složky směsi a tento nežádoucí produkt ze směsi odstranit. Kvůli tomuto problému se separací bylo potřeba tento krok obejít. Bylo vymyšleno několik nových strategií syntézy, které byly a budou dále ověřovány. Jedna z nich má za následek přidání jednoho C-atomu do řetězce, podle schématu na Obrázku 8:



Obrázek 8: Alternativní reakční schéma vedoucí k ligandu s benzylamoniovou skupinou

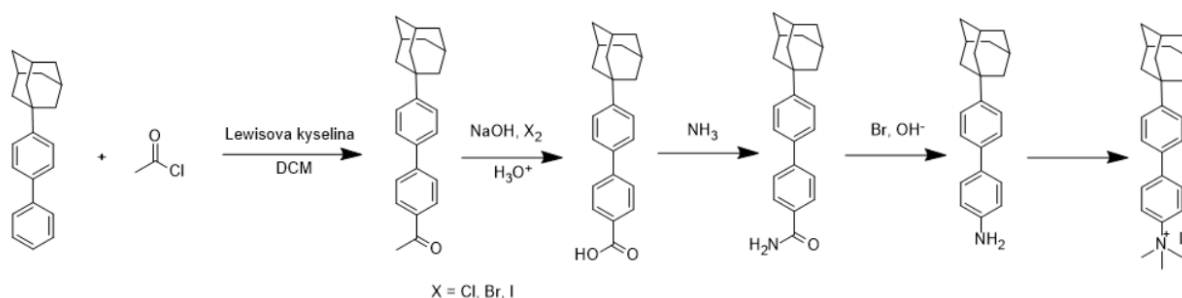
V tomto postupu je stejný první krok jako v původním záměru, ale místo nitrace vytvoříme reakci s urotropinem odpovídající aldehyd, který pak můžeme například reductivní aminací převést na aminoprodukt, který pak bude dále kvarternizován. Ovšem opět by došlo k prodloužení řetězce a tím ještě většímu oslabení interakcí v případném komplexu s CB n . Tím by došlo ke změně asociační konstanty. Je tedy otázkou, zda je vhodné prodlužovat dále řetězec, nicméně se jedná o jednu z možností, jak postupovat.

Reakční schéma na Obrázku 9 ukazuje další možnou reakční sekvenci. Nejprve proběhne bromace bifenyldamantanu a pak následně se převede tento bromderivát na Grignardovo činidlo. To lze nejprve převést na keton, který přejde na kyselinu bromoformovým štěpením. Tuto kyselinu po vystavení NH_3 převedeme na její amid a pomocí Hofmannova přesmyku pak dostaneme amin, který se bude následně kvarternizovat na amoniovou sůl.



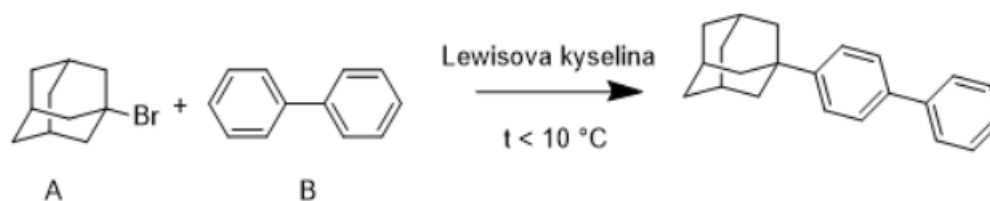
Obrázek 9: Reakční schéma s Grignardovým činidlem

Další možný postup je přímá acetylace bifenyly, následně by mohlo probíhat například haloformové štěpení, zavedení NH_3 do reakční směsi a tím by byl získán amid, převedení na amin, například Hofmannovým štěpením, a poté by již stačilo kvarternizovat amin na amoniovou sůl, jak lze vidět v Obrázku 10:



Obrázek 10: Reakční schéma s acetylací

5.1. Syntéza bifenyldamantanu



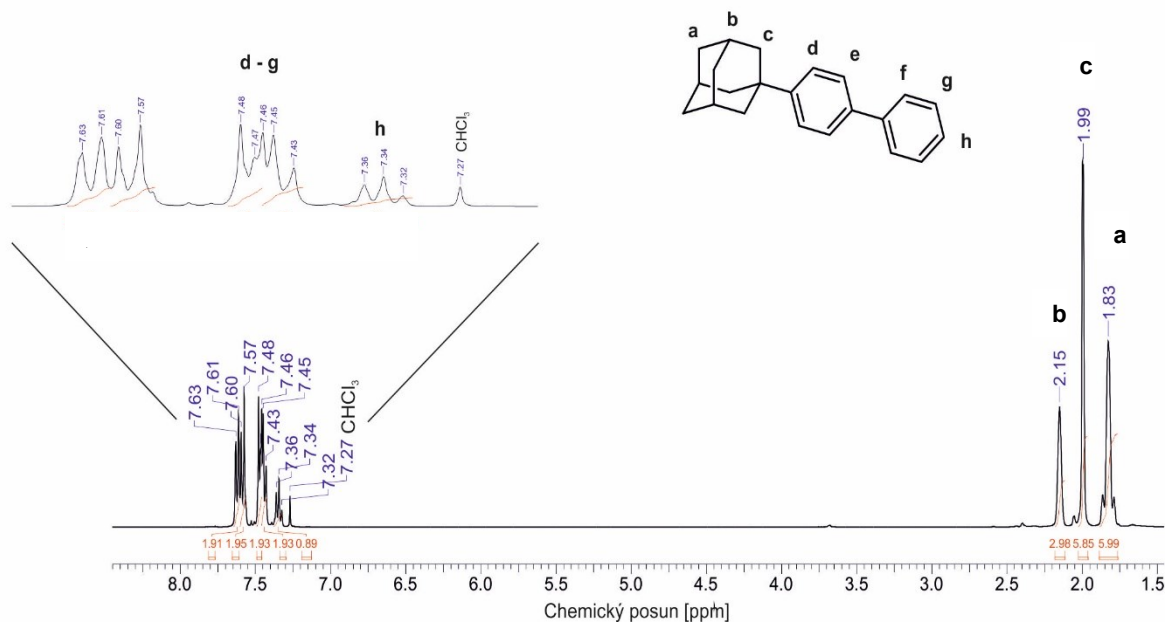
Obrázek 11: Schéma prvního kroku reakce

Tato syntéza, kterou můžeme vidět na Obrázku 11, je již součástí mé bakalářské práce.¹⁶ V ní jsme zkoušeli, jaké Lewisovy kyseliny vedou k tvorbě námi chtěného 1-adamantylbifenyly, jakým způsobem odstranit přebytečný bifenyl, snažili jsme se zde nitrovat 1-adamantylbifenyl a proběhl i první pokus o acetylaci. V rámci přípravy většího množství 1-adamantylbifenyly jsme nicméně pokračovali i v této syntéze. Byla vedena z 1-bromadamantanu, reakcí s bifenyly za přítomnosti Lewisovy kyseliny. Vyzkoušeli jsme celkem čtyři Lewisovy kyseliny, jednalo se o FeCl_3 , AlCl_3 , ZnCl_2 a InCl_3 , reakce byla prováděna za teploty mezi $0\text{ }^\circ\text{C}$ a $5\text{ }^\circ\text{C}$ v poměru 1 (1-bromadamantan) : 4 (bifenyl) : 0,2 (0,1 pro InCl_3) (Lewisova kyselina). Nejlépe se osvědčil InCl_3 , nicméně ani u něj nedocházelo k výhradní tvorbě *para*- produktu. Při původních poměrech látek začalo docházet k pravidelné tvorbě dvou produktů o stejné molekulové hmotnosti, jejich poměr byl 1,4 : 1 ve prospěch nechtěného produktu. Tento problém byl řešen snížením množství Lewisovy kyseliny na třetinu. Toto snížení zvýšilo úspěšnost vytvoření pouze jediného produktu, nicméně stále může docházet ke vzniku směsi dvou produktů o stejné Mw, což bylo pozorováno v jednom ze tří případů. Výtěžek reakce s InCl_3 , jako Lewisovou kyselinou, se snížil z původních 63 % na 57 %, a doba reakce se prodloužila na 24 hodin, místo původních 4. Naopak nevhodné se zdají další Lewisovy kyseliny, jako například FeCl_3 nebo AlCl_3 , které jsou příliš silné a vždy poskytují dva produkty, kdy je v nadbytku nežádoucí produkt. Při mé práci se povedlo také zjistit, že vhodným alternativním katalyzátorem by místo InCl_3 mohl být také ZnCl_2 , který je slabší Lewisovou kyselinou. Zde je však výtěžek poměrně nízký a reakční doba je stále delší než u upraveného postupu.

Tabulka 4: Přehled reakčních podmínek, výtěžků a počtu produktů pro každou Lewisovu kyselinu

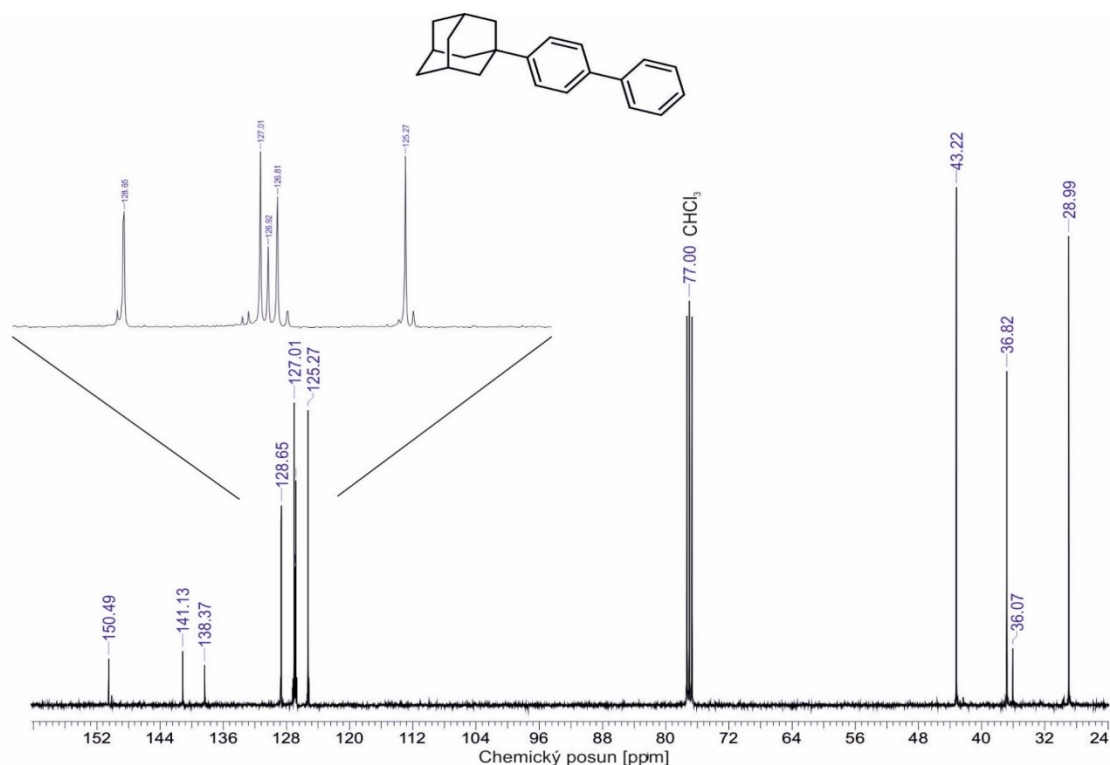
Lewisova kyselina (C)	Doba reakce [h]	A : B : C [ekv.]	Výtěžek [%]	Počet produktů	Poměr produktů
FeCl ₃	4	1 : 4 : 0,2	45	2	1,6 : 1
AlCl ₃	5	1 : 4 : 0,2	39	2	1,75 : 1
ZnCl ₂	36	1 : 4 : 0,2	29	1	-
InCl ₃	4	1 : 4 : 0,1	63	1 (později 2)	- (1,4 : 1)
InCl ₃	24, poslední 4 hodiny zahřívání na 55 °C	1 : 4 : 0,03	57	1 (v 33 % případech 2)	- (1,33 : 1)

Při srovnání s mou dřívější prací se ukázalo, že 0,1 ekv. InCl₃ může způsobit taktéž tvorbu více než jednoho produktu, k čemuž u bakalářské práce nedocházelo.¹⁶ Množství Lewisovy kyseliny také ovlivňuje dobu reakce, čím méně Lewisovy kyseliny do reakce přidáme, tím déle reakce probíhá. Při opětovné syntéze bifenyldamantanu došlo ke změně poměrů reakčních komponent, kdy naposledy byla reakce prováděna s třetinovým množstvím InCl₃, a byla oproti původní úspěšné syntéze delší o 20 hodin, celková délka reakce byla pak 24 hodin. Z toho vyplývá, že je třeba více prostudovat chování InCl₃ v reakční směsi, pro lepší pochopení vzniku produktů. Nejlépe se mi podařilo získat výtěžek 57 % při reakci za pokojové teploty, pod chlorkalciovým uzávěrem, při době reakce 24 hodin, přičemž poslední 4 hodiny byla reakční směs zahřívána právě na 55 °C, jak je vidět v Tabulce 4.



Obrázek 12: ^1H NMR spektrum adamantylbifenylu

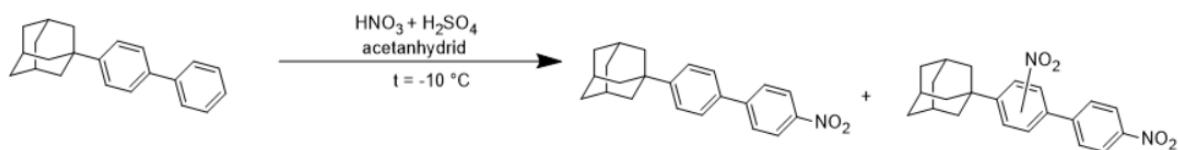
Na ^1H NMR spektru, na Obrázku 12, čistého adamantylbifenylu, rozpuštěného v CDCl_3 , můžeme vidět tři signály v alifatické oblasti okolo 2 ppm odpovídající adamantanu, a sice se jedná o signál a, štěpený vodíkovými atomy b, s integrální intenzitou 6, který tvoří multiplet, dále pak signál b, s integrální intenzitou 3, který je singletem, a signál c s integrální intenzitou 6, který je štěpen na dublet. Dále zde lze pozorovat signály v aromatické oblasti, kde je možno odlišit především signál h, což je triplet s integrální intenzitou 1.



Obrázek 13: ^{13}C NMR spektrum adamantylbifenyly

V ^{13}C NMR spektru, na Obrázku 13, vidíme signály čtyř chemicky neekvivalentních alifatických uhlíkových atomů, které odpovídají adamantanu, a také osm signálů v aromatické oblasti. Tyto signály nám potvrzují strukturu určenou na základě ^1H NMR spektra.

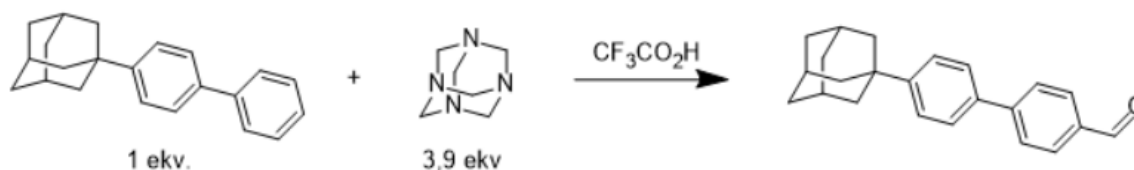
5.2. Nitrace adamantylbifenyly



Obrázek 14: Schéma nitrace adamantylbifenyly

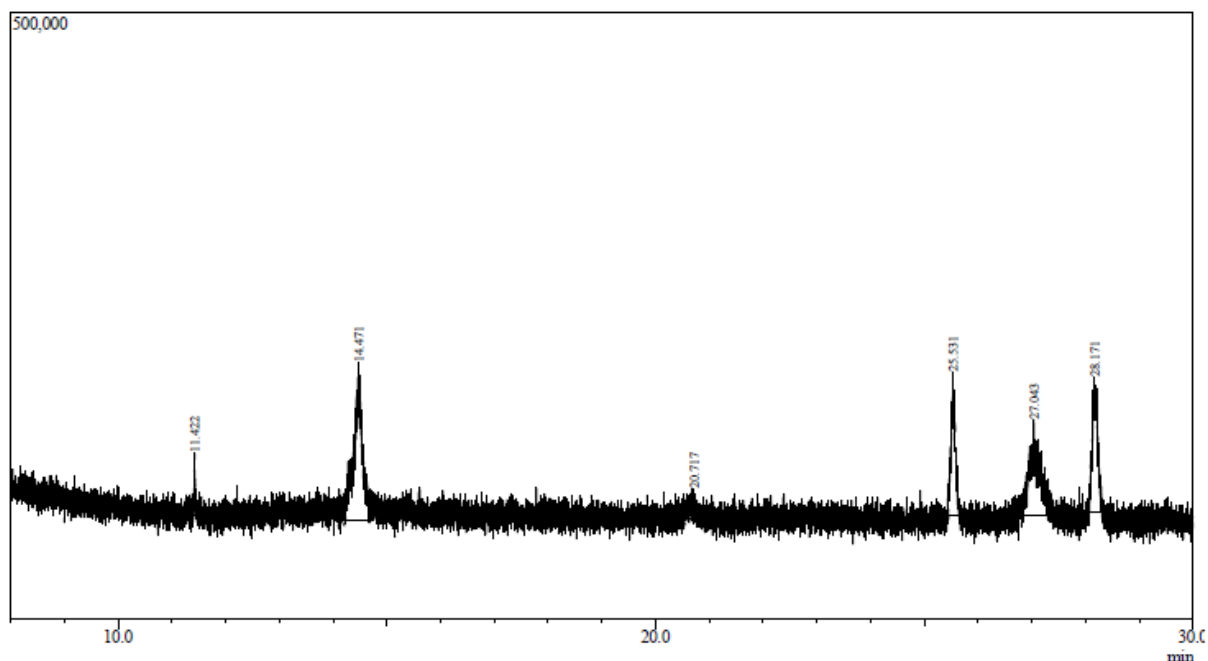
Nitracce byla prováděna již v rámci bakalářské práce,¹⁶ podle schématu na Obrázku 14. Při nitraci bifenyladamantanu vznikala vždy směs mononitrovaných a dinitrovaných produktů, které byly na koloně od sebe neoddělitelné. Na GC-MS však byly vidět vždy oba dva produkty. Vzhledem k neoddělitelnosti produktů byla snaha tento krok obejít různými způsoby, popsány v dalších bodech.

5.3. Reakce adamantylbifenylu s urotropinem



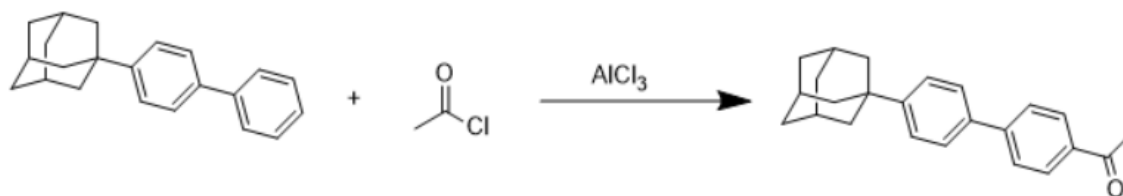
Obrázek 15: Reakční schéma reakce bifenyladamantanu s urotropinem

Kvůli vzniku více produktů u nitrace, a jejich neoddělení, bylo přistoupeno k alternativní syntéze, kdy by se podařilo syntetizovat látku o jeden uhlíkový atom v řetězci delší, jako aldehyd či imin, ten by se převedl na amin a následně kvarternizoval. Bylo navrženo reakční schéma, které můžete vidět na Obrázku 8. První krok je pak detailněji uveden na Obrázku 15. Tato syntéza začínala reakcí bifenyladamantanu s urotropinem v poměru 1 : 3,9 v přítomnosti $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$. Reakce byla sledována za pomoci ^1H NMR po dobu 3 měsíců. Ukončena byla poté, co byl spotřebován veškerý bifenyladamantan a nedocházelo již k tvorbě dalšího produktu. Podařilo se takto získat aldehyd, který jsme mohli oddělit z reakční směsi sloupcovou chromatografií, a to sice ve směsi CHCl_3 : ethyl-acetát (4 : 1, V : V). Ovšem takto získaný produkt nebyl zcela čistý, obsahoval zatím nezjištěnou příměs, která se ukazovala na GC-MS, jak lze vidět na Obrázku 16. Příměsi bylo 15 % podle GC-MS. Dále můžeme ve spektru vidět i výchozí látku, tedy bifenyladamantan. Díky výskytu neoddělitelné příměsi byla prozatím tato cesta opuštěna, a hledají se další možnosti, jak se dostat k námi požadovanému produktu reakce.



Obrázek 16: GC-MS spektrum reakční směsi 1-bifenyldamantanu s urotropinem

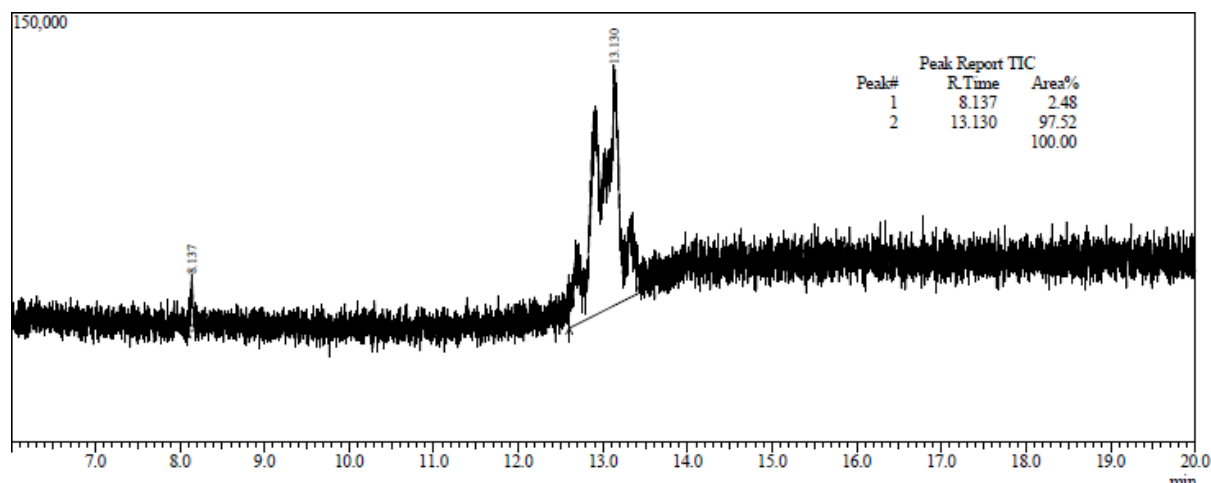
5.4. Acetylace 1-bifenyldamantanu



Obrázek 17: Reakční schéma acylace bifenyldamantanu

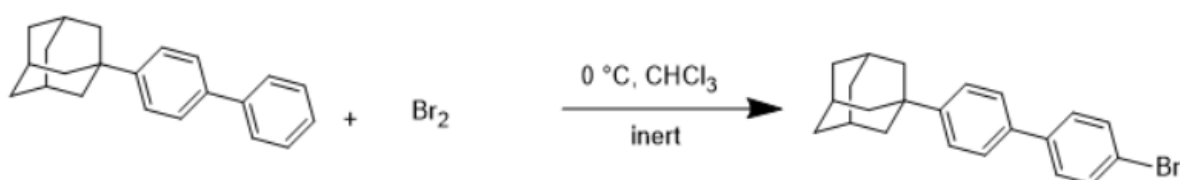
Další zvažovaná cesta k získání meziprojektu, který lze převést na adamantylbifenyloamin je acetylace, kde předpokládáme, že by následně mohlo proběhnout haloformové štěpení produktu a v několika krocích bychom se mohli dostat k finálnímu produktu. Acetylace byla katalyzována chloridem hlinitým, přičemž bifenyldadamantan a Lewisova kyselina byly předtím rozpuštěny v suchém dichlormethanu, což ukazuje Obrázek 17. Po smíchání bylo odstraněno chlazení a reakce běžela hodinu při laboratorní teplotě. Po hodině byla provedena chromatografie na tenké vrstvě (TLC) a na vrstvě byla vidět jediná skvrna. Potvrzení, že se jedná o acetylovaný bifenyldadamantan se však nepodařilo získat z GC-MS, ve spektru nebyl pozorován žádný produkt. Nukleární magnetická rezonance (NMR) ukázala, že proběhla reakce, nicméně byl problém rozeznat píky adamantanu a ani v aromatické oblasti nešlo

rozeznat, jaké píky odpovídají kterým vodíkovým atomům. Pravděpodobně k těmto problémům došlo v důsledku příliš velkého množství silné Lewisovy kyseliny, a tím bylo prozatím znemožněno další zkoumání této reakce, nicméně bude provedena s jinou Lewisovou kyselinou, pravděpodobně ZnCl_2 , v budoucnosti, a bude sledováno, jestli dochází ke vzniku požadovaného produktu.



Obrázek 18: GC-MS chromatogram surového produktu acetylce

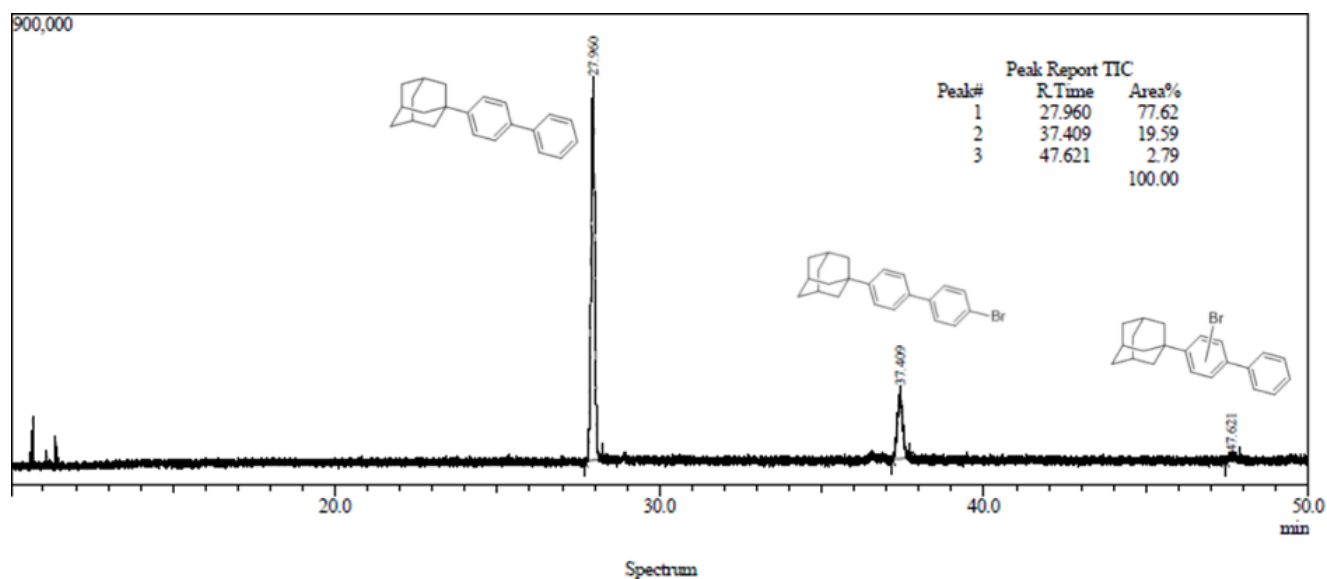
5.5. Bromace adamantylbifenyly



Obrázek 19: Reakční schéma bromace bifenyloadamantanu

Jelikož po nitraci nebylo možné oddělit mononitrované a dinitrované produkty, další možnou alternativou se jevila bromace. Bromace byla prováděna, podle schématu na Obrázku 19, při $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ v CHCl_3 pod inertním plynem. První pokusy vedly ke vzniku směsi dibromovaných produktů, podle GC-MS i ^1H NMR. Nebyli jsme však ze spekter schopni identifikovat, o jaké dibromované produkty se jedná. Ukázalo se, že ve velkém nadbytku bromu, 6 ekvivalentů Br_2 na 1 ekvivalent adamantylbifenyly, dochází právě k bromování do více poloh. Tomu bylo zabráněno snížením množství Br_2 v reakční směsi. Pokud je bromu nižší množství, tak ovšem vzniká velmi málo produktu. Při 1,8 ekv. Br_2 stále nepozorujeme vznik bromovaného produktu.

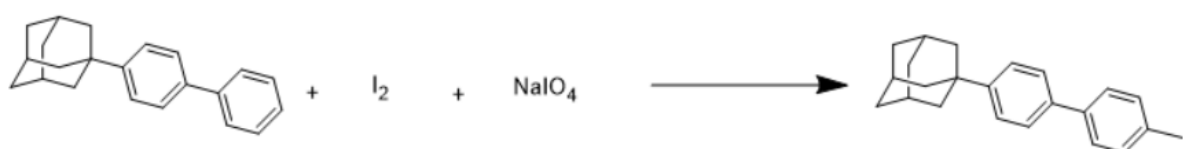
Proto bylo přidáno dalších 0,9 ekv. Br₂, podle GC-MS je poměr mezi výchozí látkou, tedy adamantylbifenylem, a bromovaným produktem 1 : 0,04. Při 3,6 ekv. Je poměr již 1 : 0,19, ovšem zřejmě, i kvůli delšímu časovému intervalu, dochází k záměně bromu za chlor, na GC-MS je z produktů dominantní ten chlorovaný, z onoho zastoupení ve směsi 0,19 tvoří téměř 80 %. Tomu by mohlo být zabráněno například záměnou rozpouštědla za některé, neobsahující chlor.



Obrázek 20: GC-MS spektrum reakční směsi z bromace

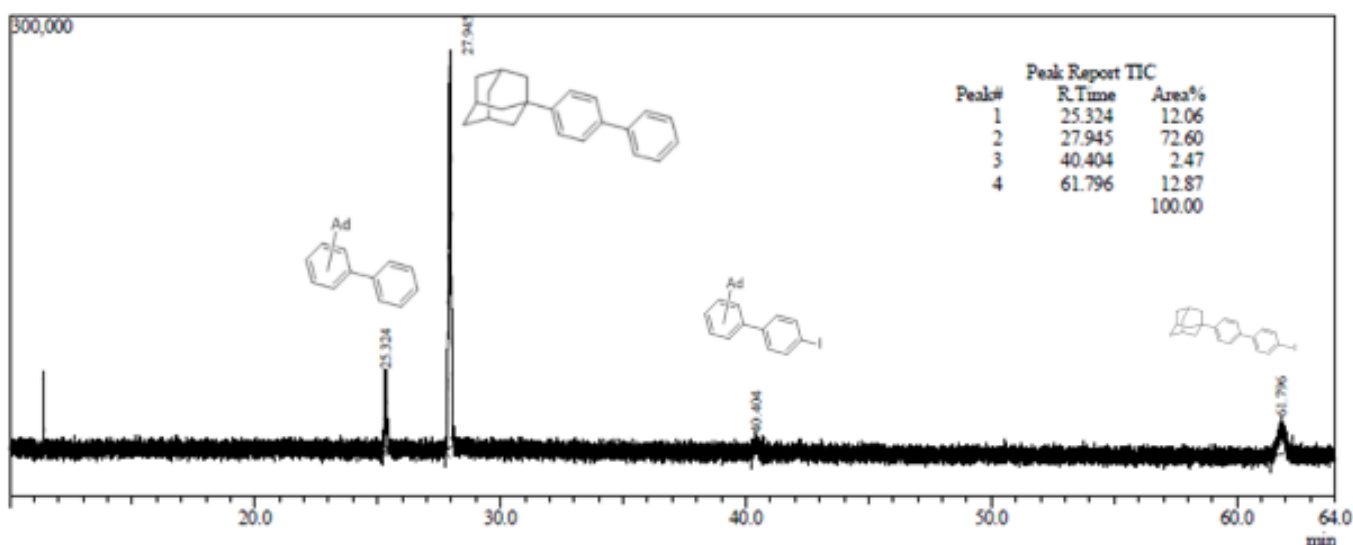
Na GC-MS spektru můžeme vidět, že ačkoliv bromace probíhá pouze na čistém 1-bifenyldamantanu, vznikají dva různé bromované produkty. Ten, kterého je ve spektru víc, je pravděpodobně v poloze *para*-, nicméně to nemůžeme ze získaných dat s jistotou určit. Největší zastoupení v reakční směsi však má stále výchozí bifenyldamantan a to téměř 78 %.

5.6. Jodace adamantylbifenyly



Obrázek 21: Schéma jodace bifenyldamantanu

Další možnou reakční cestou, kterou jsme v rámci této práce vyzkoušeli, byla jodace bifenyladamantanu. Reakce byla vedena na směsi obsahující oba produkty Friedelovy–Craftsovy alkylace. Jodace byla provedena podle patentu, kdy na začátku bylo použito 0,0447 g NaIO₄, 0,0151g I₂, které byly rozpuštěny v kyselině octové, a přidán 1 ekv. bifenyladamantanu. Tato směs byla zahřívána na teplotu 100 °C. Při prvním pokusu byla po 4 hodinách ukončena přidáním 1M roztoku Na₂S₂O₂, nicméně nedošlo k plnému doreagování a ve směsi zůstala výchozí látka. Při druhém pokusu byla reakční směs ponechána reagovat dva dny, ovšem reakce probíhala stále velice pomalu, proto byl přidán ještě jeden ekvivalent NaIO₄ a I₂. Díky tomu docházelo k větší spotřebě výchozí látky, což bylo pozorováno na GC-MS, avšak stále ne dostatečně, kdy po dvou týdnech sledování byl poměr výchozích látek vůči produktům 6,6 : 1, tedy konverze byla asi 15 %. Z tohoto důvodu byla tato reakční cesta zavržena, ačkoliv po její optimalizaci by mohla být schůdnější. Jedná se o alternativu, jelikož jod by se dal zaměnit za brom a následné reakce by probíhaly již stejně jako s bromovaným.



produktem.

Obrázek 22: GC-MS spektrum reakční směsi z jodace

Na GC-MS spektru lze vidět jak obě výchozí formy bifenyladamantanu, tak oba produkty reakce. Díky tomu víme, že reakce probíhá velmi pomalu, nicméně se obě formy produktu tvoří. Obě výchozí formy bifenyladamantanu jsou ve směsi zastoupeny výrazně více než produkty, které tvoří jen mírně přes 15 % látek ve směsi.

ZÁVĚR

V této diplomové práci byl vytvořen základ pro budoucí přípravu adamantylbifenylamoniových solí, kdy jsme získali adamantylbifenyl a byla snaha získat některé jeho deriváty. Byl vyzkoušen postup od 1-bromadamantanu, který se ukázal jako obtížný, kvůli nepředvídatelnosti Friedelovy–Craftsovy alkylace, kde při reakci za přítomnosti Lewisovy kyseliny ne vždy vzniká jediný, námi požadovaný, *p*-izomer, nicméně je tento postup proveditelný.

V prvním kroku syntézy byla provedena úspěšná Friedelova–Craftsova alkylace za pomoci Lewisovy kyseliny, přičemž jako nejlepší se ukázal InCl_3 . Ovšem ten neposkytuje stabilně vždy požadovaný *p*-adamantylbifenyl. V mé bakalářské práci poskytoval standardně jeden produkt, avšak stejným postupem nyní poskytoval dva produkty o stejné molární hmotnosti, od sebe neoddělitelné. I v této diplomové práci po změně poměru z 0,1 na 0,03 ekv. InCl_3 , docházelo k tvorbě dvou produktů. Dělo se to však v menší míře, obvykle v 1 ze 3 pokusů. Druhý, nechtěný produkt, o stejné molekulové hmotnosti, který však nešel separovat a samostatně analyzovat, vzniká stále. Výtěžek za upravených podmínek, kdy reakce probíhala za pokojové teploty, klesl z původních 63 % na 57 %, produktem i nadále zůstal čistý izolovaný 4-(1-adamantyl)bifenyl.

Dále byly vyzkoušeny postupy vedoucí k zavedení funkční skupiny na adamantylbifenyl. Při reakci s urotropinem vznikal aldehyd, který se nepodařilo zcela vyčistit a prozatím nebyla nečistota identifikována a odstraněna.

Při acetylaci v nadbytku Lewisovy kyseliny došlo podle ^1H NMR k rozbití molekuly na fragmenty, které jsme nemohli dále analyzovat. Je třeba vyzkoušet jinou Lewisovu kyselinu a ve sníženém množství, maximálně 1 ekvivalent k bifenyladamantanu.

Při bromaci v nadbytku Br_2 dochází k tvorbě směsi dibromovaných produktů, které od sebe nelze oddělit. Bylo sníženo množství bromu, ovšem reakce probíhá příliš pomalu a vzniká malé množství produktu oproti výchozí látce, je snaha získat monobromovaný produkt ve větším množství.

Jodace byla prováděna na produktu Friedelovy–Craftsovy alkylace se dvěma různými formami bifenyladamantanu o stejné M_w . Jodace probíhala na obou formách, dostali jsme dva jodované produkty. Jodace ovšem představuje poměrně složitou další cestu pro vznik aminu a díky tomu je tato cesta méně vhodná.

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- ¹ K. I. Assaf, W. M. Nau: Cucurbiturils: from synthesis to high-affinity binding and catalysis. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 394–418.
- ² M. J. Swamy: Thermodynamic analysis of biotin binding to avidin. A high sensitivity titration calorimetric study. *Biochem. Mol. Biol. Int.* **1995**, *36*, 219–225.
- ³ B. Kuhn, P. A. Kollman: A Ligand That Is Predicted to Bind Better to Avidin than Biotin: Insights from Computational Fluorine Scanning. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3909–3916.
- ⁴ F. Huang, E. V. Anslyn: Introduction: Supramolecular Chemistry. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 6999–7000.
- ⁵ G.-S. Fang, W.-Q. Sun, W.-X. Zhao, R.-L. Lin, Z. Tao, J.-X. Liu: Host–guest complexation of di-cyclohexanocucurbit[6]uril and hexa-cyclohexanocucurbit[6]uril with alkyldiammonium ions: A comparative study. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 674–679.
- ⁶ R. Behrend, E. Meyer and F. Rusche: I. Ueber Condensationsproducte aus Glycoluril und Formaldehyd. *Justus Liebigs Ann.Chem.* **1905**, *339*, 1–37.
- ⁷ W. A. Freeman, W. L. Mock and N.-Y. Shih: Cucurbituril, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 7367–7368.
- ⁸ V. Prelog, R. Seiwerth: Über die Synthese des Adamantans. *Ber. Dtsch. Chem. Ges. A/B* **1941**, *74*, 1644–1648.
- ⁹ T. M. Gund, E. Osawa, V. Z. Williams, Jr., P. von R. Schleyer: Diamantane. I. Preparation of Diamantane. Physical and Spectral Properties. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 2979–2987.
- ¹⁰ M. A. Villiers: Sur la fermentation de la f^écule par l'ac^tion du ferment butyrique. *Compt. Rend. Acad. Sci.* **1891**, *112*, 536–538.
- ¹¹ P. Jansook, N. Ogawa, T. Loftsson: Cyclodextrins: structure, physicochemical properties and pharmaceutical applications. *Int. J. Pharm.* **2018**, *535*, 272–284.
- ¹² M. Zhang, X. Wei, X. Xu, Z. Jin, J. Wang: Synthesis and characterization of water-soluble β -cyclodextrin polymers via thiol-maleimide 'click' chemistry. *Eur. Polym. J.* **2020**, *128*, 1–10.
- ¹³ L. Adamkiewicz and Ł. Szeleszczuk: Review of Applications of Cyclodextrins as Taste-Masking Excipients for Pharmaceutical Purposes. *Molecules* **2023**, *28*, 1-33
- ¹⁴ R. C. Fort and P. von R. Schleyer: Adamantane: Consequences of the Diamondoid Structure. *Chem. Rev.* **1964**, *64*, 277–300
- ¹⁵ S. Landa, V. Macháček: Sur l'adamantane, nouvel hydrocarbure extrait du naphte. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1933**, *5*, 1–5.

- ¹⁶ J. Nikodem: Příprava a studium supramolekulárních ligandů na bázi adamantylbifenylamoniových solí, Bakalářská práce, FT UTB, **2021**.
- ¹⁷ G. Zonta, G. Rispoli, C. Malagù and M. Astolfi: Overview of Gas Sensors Focusing on Chemoresistive Ones for Cancer Detection. *Chemosensors* **2023**, *11*, 1–27.
- ¹⁸ J.-M. Lehn: Cryptates: the chemistry of macropolycyclic inclusion complexes. *Acc. Chem. Res.* **1978**, *11*, 9–57.
- ¹⁹ G. W. Griffin, A. P. Marchand: Synthesis and Chemistry of Cubanes. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 997–1010.
- ²⁰ M.-H. Filippini, J. Rodriguez: Synthesis of Functionalized Bicyclo[3.2.1]octanes and Their Multiple Uses in Organic Chemistry. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 27–76.
- ²¹ K. B. Wiberg, D. S. Connor: Bicyclo[1.1.1]pentane. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 4437–4441.
- ²² S. Moghaddam, C. Yang, M. Rekharsky, Y. H. Ko, K. Kim, Y. Inoue, M. K. Gilson: New Ultrahigh Affinity Host-Guest Complexes of Cucurbit[7]uril with Bicyclo[2.2.2]octane and Adamantane Guests: Thermodynamic Analysis and Evaluation of M2 Affinity Calculations. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 3570–3581.
- ²³ A. Flinn, G. C. Hough, J. F. Stoddart, D. J. Williams: Decamethylcucurbit[5]uril. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 1475–1477.
- ²⁴ J. Kim, I.-S. Jung, S.-Y. Kim, E. Lee, J.-K. Kang, S. Sakamoto, K. Yamaguchi, K. Kim: New Cucurbituril Homologues: Syntheses, Isolation, Characterization, and X-ray Crystal Structures of Cucurbit[*n*]uril (*n* = 5, 7, and 8). *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 540–541.
- ²⁵ J. Z. Zhao, H.-J. Kim, J. Oh, S.-Y. Kim, J. W. Lee, S. Sakamoto, K. Yamaguchi, K. Kim: Cucurbit[*n*]uril Derivatives Soluble in Water and Organic Solvents. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 4233–4235.
- ²⁶ H. Isobe, S. Sato, E. Nakamura: Synthesis of Disubstituted Cucurbit[6]uril and Its Rotaxane Derivative. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1287–1289.
- ²⁷ A. I. Day, R. J. Blanch, A. P. Arnold, S. Lorenzo, G. R. Lewis, I. Dance: A cucurbituril-based gyroscane: a new supramolecular form. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 275–277.
- ²⁸ J. Lagona, J. C. Fettinger and L. Isaacs: Cucurbit[*n*]uril Analogues. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3745–3747.
- ²⁹ S. Y. Jon, N. Selvapalam, D. H. Oh, J.-K. Kang, S.-Y. Kim, Y. J. Jeon, J. W. Lee, K. Kim: Facile Synthesis of Cucurbit[*n*]uril Derivatives via Direct Functionalization: Expanding Utilization of Cucurbit[*n*]uril. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10186–10187.

- ³⁰ A. I. Day, A. P. Arnold, R. J. Blanch: A Method for Synthesizing Partially Substituted Cucurbit[n]uril. *Molecules* **2003**, *8*, 74–84.
- ³¹ Y. J. Zhao, S. F. Xue, Q. J. Zhu, Z. Tao, J. X. Zhang, Z. B. Wei, L. S. Long, M. L. Hu, H. P. Xiao, A. I. Day: Synthesis of a symmetrical tetrasubstituted cucurbit[6]uril and its host-guest inclusion complex with 2,2'-bipyridine. *Chin. Sci. Bull.* **2004**, *49*, 1111–1116.
- ³² S. Sasmal, M. K. Sinha, E. Keinan: Facile purification of rare cucurbiturils by affinity chromatography. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1225–1228.
- ³³ Y. Miyahara, K. Goto, M. Oka, T. Inazu: Remarkably Facile Ring-Size Control in Macrocyclization: Synthesis of Hemicucurbit[6]uril and Hemicucurbit[12]uril. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 5019–5022.
- ³⁴ S. M. Liu, P. Y. Zavalij, L. Isaacs: The cucurbit[n]uril family: prime components for self-sorting systems. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15959–15967.
- ³⁵ L. Isaacs, S.-K. Park, S. M. Liu, Y. H. Ko, N. Selvapalam, Y. Kim, H. Kim, P. Y. Zavalij, G.-H. Kim, H.-S. Lee, K. Kim: The Inverted Cucurbit[n]uril Family. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18000–18001.
- ³⁶ H.-J. Buschmann, E. Cleve, E. Schollmeyer: Hemicucurbit[6]uril, a selective ligand for the complexation of anions in aqueous solution. *Inorg. Chem. Commun.* **2005**, *8*, 125–127.
- ³⁷ W.-H. Huang, S. M. Liu, P. Y. Zavalij, L. Isaacs: Nor-Seco-Cucurbit[10]uril Exhibits Homotropic Allosterism. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14744–14745.
- ³⁸ W.-H. Huang, P. Y. Zavalij, L. Isaacs: Chiral Recognition inside a Chiral Cucurbituril. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 7425–7427.
- ³⁹ L.-B. Lu, Y.-Q. Zhang, Q.-J. Zhu, S.-F. Xue, Z. Tao: Synthesis and X-ray Structure of the Inclusion Complex of Dodecamethylcucurbit[6]uril with 1,4-Dihydroxybenzene, *Molecules* **2007**, *12*, 716–722.
- ⁴⁰ J.-X. Lin, Y.-Q. Zhang, J.-X. Zhang, S.-F. Xue, Q.-J. Zhu, Z. Tao: Synthesis of partially methyl substituted cucurbit[n]urils with 3a-methyl-glycoluril. *J. Mol. Struct.* **2008**, *875*, 442–446.
- ⁴¹ L.-H. Wu, X.-L. Ni, F. Wu, Y.-Q. Zhang, Q.-J. Zhu, S.-F. Xue, Z. Tao: Crystal structures of three partially cyclopentano-substituted cucurbit[6]urils. *J. Mol. Struct.* **2009**, *920*, 183–188.
- ⁴² J. Svec, M. Necas, V. Sindelar: Bambus[6]uril. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 2378–2381.
- ⁴³ N. Zhao, G. O. Lloyd, O. A. Scherman: Monofunctionalised cucurbit[6]uril synthesis using imidazolium host-guest complexation. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 3070–3072.

- ⁴⁴ B. Vinciguerra, L. P. Cao, J. R. Cannon, P. Y. Zavalij, C. Fenselau, L. Isaacs: Synthesis and self-assembly processes of monofunctionalized cucurbit[7]uril. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 13133–13140.
- ⁴⁵ X.-J. Cheng, L.-L. Liang, K. Chen, N.-N. Ji, X. Xiao, J.-X. Zhang, Y.-Q. Zhang, S.-F. Xue, Q.-J. Zhu, X.-L. Ni, Z. Tao: Twisted cucurbit[14]uril. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 7252–7255.
- ⁴⁶ J. B. Wittenberg, P. Y. Zavalij and L. Isaacs: Supramolecular Ladders from Dimeric Cucurbit[6]uril, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 3690–3694.
- ⁴⁷ R. Aav, E. Shmatova, I. Reile, M. Borissova, F. Topic and K. Rissanen: New Chiral Cyclohexylhemicucurbit[6]uril. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3786–3789.
- ⁴⁸ T. Fiala, V. Sindelar: Synthesis of Norbornahemicucurbiturils, *Synlett* **2013**, *24*, 2443–2445.
- ⁴⁹ Q. Li, S.-C. Qiu, J. Zhang, K. Chen, Y. Huang, X. Xiao, Y. Zhang, F. Li, Y.-Q. Zhang, S.-F. Xue, Q.-J. Zhu, Z. Tao, L. F. Lindoy, G. Wei: Twisted Cucurbit[*n*]urils. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4020–4023.
- ⁵⁰ J. Sokolov, V. Šindelář: Chiral Bambusurils for Enantioselective Recognition of Carboxylate Anion Guests. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 15482–15485.
- ⁵¹ A. R. Mohite, O. Reany: Inherently Chiral Bambus[4]urils. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 9190–9200.
- ⁵² L. Gilberg, M. S. A. Khan, M. Enderesova, V. Sindelar: Cucurbiturils Substituted on the Methylene Bridge. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2446–2449.
- ⁵³ P. Slávik, J. Torrisi, P. Jurček, J. Sokolov, V. Šindelář: Synthesis of Enantiomerically Pure Bambus[6]urils Utilizing Orthogonal Protection of Glycolurils. *J. Org. Chem.* **2023**, *88*, 11514–11522.
- ⁵⁴ N. N. Andersen, M. Lisbjerg, K. Eriksen, M. Pittelkow: Hemicucurbit[*n*]urils and Their Derivatives – Synthesis and Applications. *Isr. J. Chem.* **2018**, *58*, 435–448.
- ⁵⁵ L. Gilberg, M. S. A. Khan, M. Enderesova, V. Šindelář: Cucurbiturils Substituted on the Methylene Bridge. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2446–2449.
- ⁵⁶ A. I. Day, A. P. Arnold, R. J. Blanch: A Method for Synthesizing Partially Substituted Cucurbit[*n*]uril. *Molecules*, **2003**, *8*, 74–84.
- ⁵⁷ A. Wu, A. Chakraborty, D. Witt, J. Lagona, F. Damkaci, M. A. Ofori, J. K. Chiles, J. C. Fettinger, L. Isaacs: Methylene-Bridged Glycoluril Dimers: Synthetic Methods. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5817–5830.
- ⁵⁸ W.-H. Huang, S. Liu, P. Y. Zavalij, and L. Isaacs: Nor-Seco-Cucurbit[10]uril Exhibits Homotropic Allosterism. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14744–14745.

- ⁵⁹ N. Taulier, T. V. Chalikian: γ -Cyclodextrin Forms a Highly Compressible Complex with 1 Adamantanecarboxylic Acid. *J. Phys. Chem.* **2008**, *112*, 9546–9549.
- ⁶⁰ J.-u. Lee, S.-S. Lee, S. Lee, H. B. Oh: Noncovalent Complexes of Cyclodextrin with Small Organic Molecules: Applications and Insights into Host–Guest Interactions in the Gas Phase and Condensed Phase, *Molecules* **2020**, *492*, 1–28f55.
- ⁶¹ J. Tomeček, A. Čablová, A. Hromádková, J. Novotný, R. Marek, I. Durník, P. Kulhánek, Z. Prucková, M. Rouchal, L. Dastychová, R. Vícha: Modes of Micromolar Host-Guest Binding of beta-Cyclodextrin Complexes Revealed by NMR Spectroscopy in Salt Water. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 4483–4496.

SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK

TLC	tenkovrstvá chromatografie
CB n	cucurbit[n]uril
CD	cyclodextrin
NMR	nukleární magnetická rezonance
ekv	ekvivalent
EA	ethyl-acetát
GC-MS	plynová chromatografie s hmotnostním spektrometrem
RT	pokožová teplota
BU	bambus[n]uril
M w	molekulová hmotnost
MU	Masarykova Univerzita
Me	methyl