

Příprava ligandu na bázi diamantanu a studium jeho supramolekulárních vlastností

Jiří Navrátil

Bakalářská práce
2021



Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně
Fakulta technologická

Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně

Fakulta technologická

Ústav technologie potravin

Akademický rok: 2020/2021

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: Jiří Navrátil
Osobní číslo: T18475
Studijní program: B2901 Chemie a technologie potravin
Studijní obor: Chemie a technologie potravin
Forma studia: Prezenční
Téma práce: Příprava ligandu na bázi diamantanu a studium jeho supramolekulárních vlastností

Zásady pro vypracování

I. Teoretická část

1. Stručná charakteristika diamantanu.
2. Supramolekulární komplexy typu hostitel-host a možnosti jejich stanovení.
3. Zpracování literární rešerše o dosud popsanych supramolekulárních komplexech s hosty na bázi diamantanu.

II. Praktická část

1. Návrh syntetické strategie a ověření proveditelnosti navrhovaného postupu.
2. Příprava uvažovaného ligandu a provedení úplné strukturální charakteristiky všech připravených látek.
3. Studium supramolekulárního chování uvažovaného ligandu s cyklodextriny a nebo cucurbit[n]urily.

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

Seznam doporučené literatury:

- [1] Dodziuk, H.: Cyclodextrins and Their Complexes. Weingheim. WILEY-VCH Verlag GmbH & Co., 2006
- [2] Schalley, Ch. A.: Analytical Methods in Supramolecular Chemistry. Weingheim. WILEY-VCH Verlag GmbH & Co., 2007
- [3] Cao, L., Šekutor, M., Zavalij, P. Y., Mlinarić-Majerski, K., Glaser, R., Isaacs, L.: Angewandte Chemie International Edition 2014, 53, 988-993

Vedoucí bakalářské práce: **Ing. Michal Rouchal, Ph.D.**
Ústav chemie

Datum zadání bakalářské práce: **31. prosince 2020**
Termín odevzdání bakalářské práce: **21. května 2021**

L.S.

prof. Ing. Roman Čermák, Ph.D.
děkan

Ing. Robert Gál, Ph.D.
ředitel ústavu

Ve Zlíně dne 8. února 2021

PROHLÁŠENÍ AUTORA BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

Beru na vědomí, že:

- bakalářská práce bude uložena v elektronické podobě v univerzitním informačním systému a dostupná k nahlédnutí;
- na moji bakalářskou práci se plně vztahuje zákon č. 121/2000 Sb. o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon) ve znění pozdějších právních předpisů, zejm. § 35 odst. 3;
- podle § 60 odst. 1 autorského zákona má Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně právo na uzavření licenční smlouvy o užití školního díla v rozsahu § 12 odst. 4 autorského zákona;
- podle § 60 odst. 2 a 3 autorského zákona mohu užit své dílo – bakalářskou práci nebo poskytnout licenci k jejímu využití jen s předchozím písemným souhlasem Univerzity Tomáše Bati ve Zlíně, která je oprávněna v takovém případě ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které byly Univerzitou Tomáše Bati ve Zlíně na vytvoření díla vynaloženy (až do jejich skutečné výše);
- pokud bylo k vypracování bakalářské práce využito softwaru poskytnutého Univerzitou Tomáše Bati ve Zlíně nebo jinými subjekty pouze ke studijním a výzkumným účelům (tj. k nekomerčnímu využití), nelze výsledky bakalářské práce využít ke komerčním účelům;
- pokud je výstupem bakalářské práce jakýkoliv softwarový produkt, 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 bakalářské práci pracoval samostatně a použitou literaturu jsem citoval. V případě publikace výsledků budu uveden jako spoluautor.
- že odevzdaná verze bakalářské práce a verze elektronická nahraná do IS/STAG jsou obsahově totožné.

Ve Zlíně, dne:

Jméno a příjmení studenta:

.....
podpis studenta

ABSTRAKT

Předmětem této bakalářské práce byla syntéza ligandu na bázi diamantanu pro další využití ve výzkumu v oblasti supramolekulární chemie. Cílem bylo vytvořit symetrický 4,9-disubstituovaný derivát diamantanu, který by mohl tvořit komplexy s cucurbit[*n*]urily a cyklodextriny. Výchozí diamantan byl podroben radikálové chloraci, Friedelově-Craftsově alkylaci, a následně regioselektivní elektrofilní aromatické substituci nitroskupiny do polohy *para* fenylového kruhu. Tímto postupem byl syntetizován 4,9-bis(nitrofenyl)diamantan, u kterého byly provedeny pokusy o redukci nitroskupin na skupiny primární aminové. Všechny produkty a meziprodukty byly analyzovány pomocí běžných spektrálních metod, jako je IR, NMR a GC-MS.

Klíčová slova: diamantan, hostitel-host komplex, cyklodextrin, cucurbit[*n*]uril, metody strukturní analýzy.

ABSTRACT

The subject of this bachelor thesis was the synthesis of a diamantane-based ligand for further use in research in the field of supramolecular chemistry. The aim was to create a symmetrical 4,9-disubstituted diamantane derivative that could form host-guest complexes with cucurbit[*n*]urils and cyclodextrins. The starting diamantane was subjected to radical chlorination, Friedel-Crafts alkylation, and subsequent regioselective electrophilic aromatic substitution of nitro group into the *para* position of the phenyl ring. By this procedure, 4,9-bis(nitrophenyl)diamantane was synthesized and attempts of the nitro groups reduction providing primary amino groups were performed. All prepared products and intermediates were analyzed by commonly used spectral methods, such as IR, NMR and GC-MS.

Keywords: diamantane, host-guest complex, cyclodextrin, cucurbit[*n*]uril, spectral methods.

Nejdříve bych chtěl poděkovat mému vedoucímu bakalářské práce Ing. Michalu Rouchalovi, Ph.D. za cenné rady, ochotu, a především za jeho vzácný čas, který mi věnoval při zpracování této práce.

Děkuji RNDr. Lence Dastykové, Ph.D. za provedení NMR analýz.

Také moc děkuji Ing. Anetě Závodné a Ing. Anetě Hromádkové za pomoc při provádění experimentů a při měření vzorků na GC-MS.

Taktéž děkuji celému kolektivu laboratoře č. 409 za vytvoření příjemného pracovního prostředí, do kterého jsem se vždy rád vracel.

A v neposlední řadě bych chtěl poděkovat mým rodičům za podporu během celé doby studia.

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

OBSAH

ÚVOD	9
I TEORETICKÁ ČÁST	10
1 DIAMANTAN	11
1.1 DIAMANTANOIDY	11
1.1.1 Sloučeniny podobné diamantanoidům	13
1.2 POPIS A HISTORIE DIAMANTANU	14
1.3 SYNTÉZA DIAMANTANU	14
2 SUPRAMOLEKULÁRNÍ CHEMIE	17
2.1 KOMPLEXY TYPU HOSTITEL-HOST	17
2.2 MAKROCYKLICKÉ SLOUČENINY	18
2.2.1 Cyklodextriny.....	18
2.2.2 Cucurbit[<i>n</i>]urily.....	20
2.3 METODY STANOVENÍ SYSTÉMŮ HOSTITEL-HOST.....	23
3 LIGANDY NA BÁZI DIAMANTANU	25
3.1 KOMPLEXY DERIVÁTŮ DIAMANTANU A CYKLODEXTRINŮ	25
3.2 KOMPLEXY DERIVÁTŮ DIAMANTANU A CUCURBIT[<i>N</i>]URILŮ.....	27
II EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST	29
4 POUŽITÉ PŘÍSTROJE A VYBAVENÍ	30
5 PROVEDENÉ SYNTÉZY	31
5.1 CHLORACE DIAMANTANU.....	31
5.2 FRIEDELOVA-CRAFTSOVA ALKYLACE 4,9-DICHLORDIAMANTANU	32
5.3 NITRACE 4,9-DIFENYLDIAMANTANU	33
5.4 POKUSY O REDUKCI 4,9-BIS(4-NITROFENYL)DIAMANTANU	34
III DISKUZNÍ ČÁST	35
6 ÚVOD DO DISKUZNÍ ČÁSTI	36
7 PROVEDENÉ SYNTÉZY	38
7.1 CHLORACE DIAMANTANU.....	38
7.2 FRIEDELOVA-CRAFTSOVA ALKYLACE 4,9-DICHLORDIAMANTANU	41
7.3 NITRACE 4,9-DIFENYLDIAMANTANU	44
7.4 POKUSY O REDUKCI 4,9-BIS(4-NITROFENYL)DIAMANTANU	47
ZÁVĚR	50
SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	51
SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK	54
SEZNAM OBRÁZKŮ	55

SEZNAM TABULEK.....	56
----------------------------	-----------

ÚVOD

Diamantanoidy jsou klecové, vysoce stabilní nasycené uhlovodíky, přirozeně se vyskytující v zásobách podzemní ropy a podzemního plynu. Jako první z těchto cyklických uhlovodíků byl v roce 1932 izolován adamantan z hodonínské ropy prof. Stanislavem Landou. Následovaly objevy dalších z řady diamantanoidů, a to konkrétně diamantanu, triamantanu, tetramantanu, pentamantanu a hexamantanu. Souhrnně se také nazývají polymantany, protože tvoří homologickou řadu, kdy základním stavebním kamenem je samotný adamantan.

Diamantan je druhým zástupcem z řady diamantanoidů a je tvořen dvěma pomyslnými molekulami adamantanu. Dříve než byl syntetizován, byla jeho existence předpovězena Vladimírem Prelogem a objevil se jako znak zasedání kongresu IUPAC (z angl. International Union of Pure and Applied Chemistry) v Londýně v roce 1963 (odtud plyne jeho dřívější pojmenování „kongresan“). Následně byl úspěšně detekován jako produkt katalytické fotodimerizace norborenu, ale pouze v minimálním zastoupení. Postupem času byla jeho syntéza zdokonalena a výtěžky se nyní pohybují nad hranicí 90 %. Diamantan je zajímavý zejména z hlediska jeho charakteristických vlastností na poli supramolekulární chemie.

Supramolekulární chemie je relativně mladý multidisciplinární vědní obor, který snoubí poznatky z různých odvětví chemie, fyziky a biologie. Hlavním předmětem výzkumu jsou supramolekulární komplexy, zejména pak ty, které jsou tvořeny molekulami v pozici hosta a hostitele. Hostitelé jsou často velké makrocyclické sloučeniny, například cyklodextriny a cucurbit[*n*]urily, s dutinou uvnitř molekuly, do které mohou inkudovat molekulu hosta nebo její část. Vazba mezi hostitelem a hostem spočívá ve využití intermolekulárních interakcí, jako jsou například van der Waalsovy síly, vodíkové vazby, ion-diólové interakce nebo disperzní síly. Výhodou je menší energie, potřebná k vytvoření komplexu a následně jeho větší stabilita. Jako hosté (ligandy) často vystupují také deriváty různých diamantanoidů.

Rigidní uhlovodíkový skelet diamantanu je velice zajímavým motivem pro syntézu slibných ligandů, které mohou s hostitelskými molekulami tvořit vysoce stabilní komplexy. Pro předloženou bakalářskou práci byl jako cílový motiv zvolen axiálně disubstituovaný diamantan obsahující v polohách 4 a 9 fenylové substituenty, které mají v poloze *para* navázán atom dusíku kvarternizovaný třemi methylovými skupinami.

I. TEORETICKÁ ČÁST

1 DIAMANTAN

Diamantan je druhý zástupce homologické řady diamantanoidů. Mezi zmíněné diamantanoidy patří také nejjednodušší zástupce, adamantan, který je pomyslným základním stavebním kamenem pro další polycyklické uhlovodíky v řadě. Dvě molekuly adamantanu tvoří již zmíněný diamantan, tři molekuly triamantan a takhle pokračuje tato řada dále. Souhrnný název těchto klecovitých, vysoce stabilních a také nasycených uhlovodíků – diamantanoidy – je odvozen od diamantové mřížky, ve které vytváří základní, opakující se strukturní jednotku. [1]

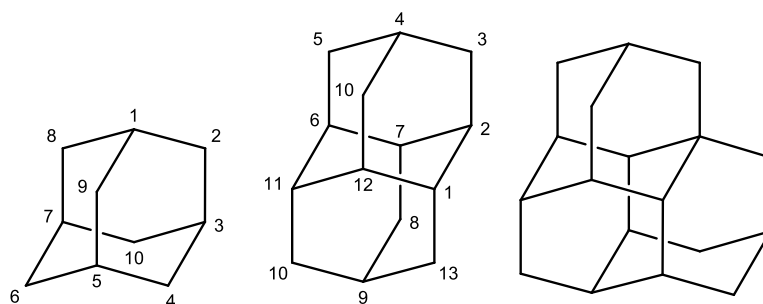
Stabilitu diamantanoidů zajišťuje jejich vysoce symetrický tvar a také minimální vazebné pnutí uvnitř molekuly, zapříčiněné dokonalým rozložením uhlíkových vazeb. K pevnosti také přispívá hustá trojrozměrná síť kovalentních vazeb, která zajišťuje mimo jiné i to, že diamantanoidy mají vynikající poměr pevnosti ku hmotnosti. Jejich nepolární vlastnosti jsou těžko ovlivnitelné i polárními substituenty. Všechny tyto skutečnosti dělají z diamantanoidů a jejich derivátů skvělé adepty pro využití v supramolekulární chemii. [1]

1.1 Diamantanoidy

První zmínka o některém z řady diamantanoidů, konkrétně o adamantanu, zazněla již v roce 1932 v Praze. Tehdy představil izolaci adamantanu z hodonínské ropy prof. Stanislav Landa. Nejdříve byl považován za odpadní produkt při frakční destilaci ropy. Po důkladné analýze byla tato látka identifikována jako adamantan. Když byly později v ropě nalezeny i jiné deriváty adamantanu a dokonce i diamantan, byly tyto uhlovodíky z ropy cíleně izolovány, vzájemně separovány a využívány k dalšímu výzkumu. Jelikož ropa obsahuje pouze několik setin procenta těchto, z hlediska chemie tolik zajímavých, látek, byla separace z ropy využívána pouze do doby objevu účinnějších syntetických metod. [2]

Polyamantany neboli diamantanoidy jsou v posledních letech předmětem výzkumu díky jejich jedinečným vlastnostem na poli nanotechnologií a v medicíně. Tyto uhlovodíky mají tvar pomyslné klece, která je tvořena uhlíky v nasyceném stavu a v hybridizaci sp^3 . Atomy uhlíky jsou spojeny σ vazbami a celkově vytváří vysoce souměrnou čtyřstěnnou molekulu. Jednotlivé uhlíkové vazby tvoří základní, opakující se strukturu diamantové mřížky. Tato skutečnost byla objevena již v roce 1913 pomocí rentgenové difrakční analýzy, za kterou získali William Lawrence Bragg a William Henry Bragg Nobelovu cenu. [1,3]

Obecný sumární vzorec pro diamantanoidy je $C_{4n+6}H_{4n+12}$, kde n znázorňuje počet adamantanových jednotek v molekule. Lze tedy pozorovat že diamantanoidy jsou homologickou řadou adamantanu. Za adamantanem následuje diamantan, triamantan, tetramantan, pentamantan a hexamantan. Jakožto nejjednodušší člen skupiny diamantanoidů tedy vystupuje adamantan. Jeho sumární vzorec je $C_{10}H_{16}$ a je tvořen třemi cyklohexany nacházejícími se v téměř ideální židličkové konformaci. Z této vysoce stabilní konformace cyklohexanu také vychází dobrý základ pro stabilitu celkové molekuly adamantanu. Při pohledu na možné prostorové uspořádání adamantanových jednotek mohou u některých polymantanů vznikat různé izomerní anebo neizomerní molekuly. [1,4]



Obrázek 1: Strukturální vzorce adamantanu, diamantanu a triamantanu (zleva).

Diamantanoidy se dělí na nižší polymantany, které mají pouze jeden izomer. Patří mezi ně adamantan, diamantan a triamantan (Obrázek 1). Mezi vyšší polymantany patří molekuly se čtyřmi a více adamantanovými jednotkami ve své struktuře. Tetramantan tvoří tři izomery, pentamantan tvoří šest izomerních molekul a jednu neizomerní, hexamantan sedmnáct izomerních a šest neizomerních. [1,4]

Díky svému vysoce stabilnímu uhlovodíkovému skeletu mají diamantanoidy v pevném stavu mnohem vyšší teplotu tání než molekuly jiných uhlovodíků se stejným počtem atomů uhlíku. Nejvyšší teplota tání se odhaduje u adamantanu ($269\text{ }^{\circ}\text{C}$), i přesto může snadno sublimovat i při atmosférickém tlaku a pokojové teplotě. U následujících polymantanů se teplota tání snižuje, a to z důvodu menší symetričnosti molekuly. Naproti tomu hustota molekuly roste s počtem atomů uhlíku v molekule daného diamantanoidu. [1]

Tabulka 1: Fyzikální vlastnosti nižších polymantanů. [1]

Sloučenina	Sumární vzorec	Molární hmotnost [g/mol]	Hustota [g/cm ³]	Teplota tání [°C]	Bod varu [°C]
adamantan	C ₁₀ H ₁₆	136,240	1,07	269	-
diamantan	C ₁₄ H ₂₀	188,314	1,21	236,5	272
triamantan	C ₁₈ H ₂₄	240,390	1,24	221,5	330

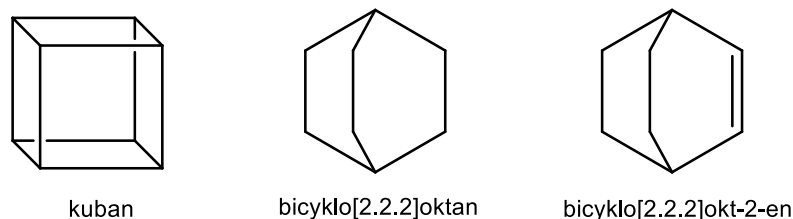
Další specifická vlastnost plynoucí z vysoké rigidity uhlovodíkové klece diamantonoidů je jejich vysoká reverzibilní stlačitelnost. Elasticita diamantonoidů se dá skvěle využít díky kombinaci požadovaných vlastností anorganických nanomateriálů a malých molekul uhlovodíků například při konstrukci odpružených zařízení. [5]

1.1.1 Sloučeniny podobné diamantonoidům

Existují i jiné uhlovodíky, které jsou tvořeny pevnou klecí, neskládající se z adamantanových podjednotek. Jsou to látky přirozeně se vyskytující v přírodě jako diamantonoidy, ale také se do této skupiny řadí látky uměle syntetizované. Jmenovitě sem může být zařazen například kuban, bicyklo[2.2.2]oktan či bicyklo[2.2.2]okt-2-en (Obrázek 2). [6,7]

Kuban je složen z osmi atomů uhlíku, tvořících pravidelné uspořádání, které odpovídá tvaru krychle. Ke každému atomu uhlíku je navázán jeden atom vodíku. Vazby atomů uhlíku mezi sebou tvoří značně nepřirozený úhel 90°. Tyto okolnosti způsobují, že v molekule vzniká velké pnutí, ale i přesto je kuban pozoruhodně stabilní. Za povšimnutí stojí také jeho poměrně vysoká hustota 1,29 g/cm³, která je dokonce větší než u diamantanu (1,21 g/cm³). Kubany zatím nemají velké uplatnění v praxi, ale zkoumá se jejich využití v supramolekulární či medicíně. [6,8]

Bicyklo[2.2.2]oktan a bicyklo[2.2.2]okt-2-en, jak už název napovídá, jsou tvořeny osmi atomy uhlíku a čtrnácti atomy vodíku. Uhlíkový skelet je tvořen třemi cyklohexany zaujímajícími trigonální tvar. Klecové uspořádání jim například zajišťuje vyšší bod tání, než má jejich neklecová předloha cyklooktan. Tyto molekuly jsou taktéž zkoumány jako vhodné ligandy pro supramolekulární chemii. [7]



Obrázek 2: Strukturální vzorce kubanu, bicyclo[2.2.2]oktanu a bicyclo[2.2.2]okt-2-enu.

1.2 Popis a historie diamantanu

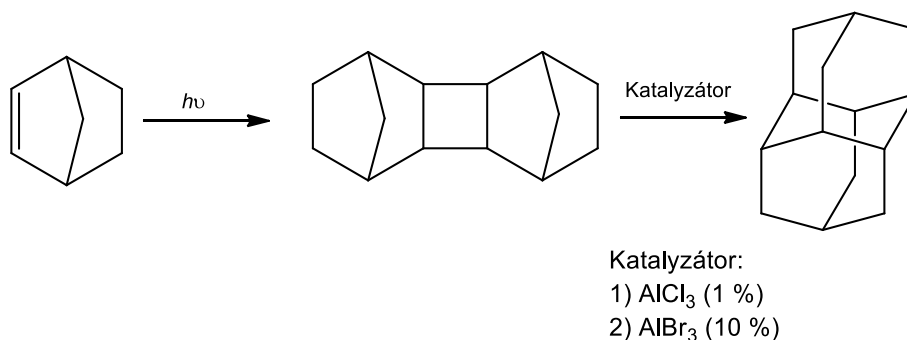
Historie diamantanu sahá až do padesátých let minulého století, kdy byl jeho výskyt předpovězen Vladimírem Prelogem, který jeho podobu odvodil z pentacyklotetradekanu. Molekula tehdy známá jako pentacyklo[7.3.1.1^{4,12}.0^{2,7}.0^{6,11}]tetradekan byla vybrána jako znak zasedání kongresu IUPAC (z angl. International Union of Pure and Applied Chemistry) v Londýně v roce 1963. Tehdy byla tato struktura k vidění na většině propagačních materiálů zasedání společně s výzvou tuto molekulu syntetizovat. První příprava kongresanu, jak se této molekule říkalo ještě před označením diamantan, byla uskutečněna v roce 1965, avšak s mizivým 1 % výtěžkem. Následně byla v roce 1966, po úspěšné syntéze triamantanu, zavedena nám již známá nomenklatura diamantanoidů, i přesto že se tehdy o tetramantanu pouze spekuovalo. [9]

Přestože je diamantan známý už více než 50 let, stále nebyly objeveny všechny jeho možnosti využití. Doposud známé jsou například jeho polymery, které dokáží odolat až teplotě 500 °C. Možnost efektivně se připojit na kovové povrchy lze využít na poli nanotechnologií jako molekulární vodivé spoje, kde by teoreticky v budoucnu mohly nahradit křemíkové spoje. V medicíně zaznamenal jeden derivát diamantanu, konkrétně 1,6-bis[4-(4-amino-3-hydroxyfenoxy)fenyl]diamantan, výborné výsledky při boji proti lidským nádorovým buňkám. Nyní jsou zkoumány jeho možné protinádorové účinky při rakovině tlustého střeva. A v neposlední řadě se jeho vlastností využívá při syntéze ligandů pro supramolekulární chemii, což je i téma této bakalářské práce. [10,11,12]

1.3 Syntéza diamantanu

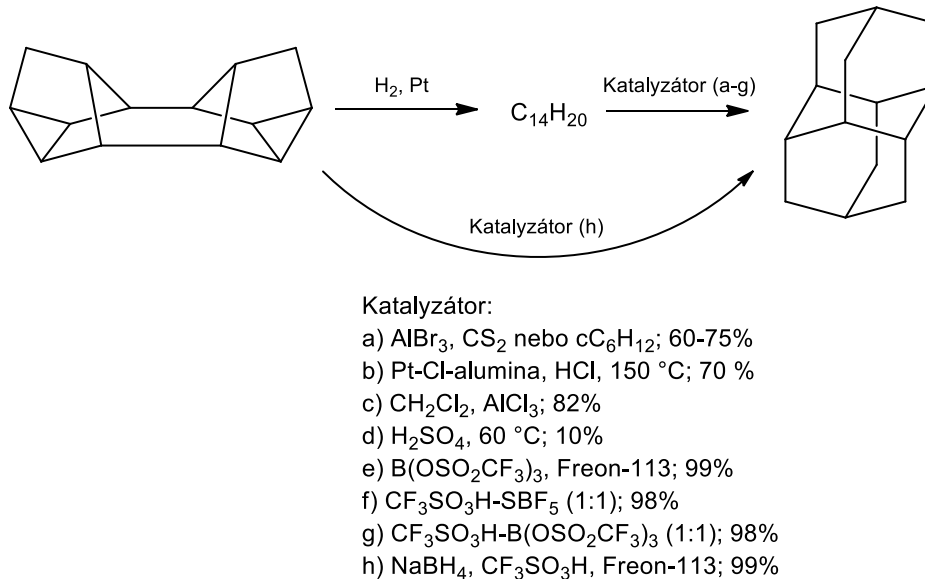
Jak již bylo zmíněno, první syntéza diamantanu byla uskutečněna v roce 1965, po předešlé výzvě připravit klecový uhlovodík, který by obsahoval 14 atomů uhlíku v hybridizaci sp^3 . Tohoto úspěchu dosáhli Cupas a kolektiv na Princetonu, a to katalytickou fotodimerizací norborenu. Byl-li jako katalyzátor použit $AlCl_3$, činil výtěžek pouhé 1 %, ale při použití

AlBr_3 dosahoval výtěžek úctyhodných 10 % (Obrázek 3). Tato syntéza byla impulsem k tomu, pokusit se připravit i další deriváty z řady diamantanoidů. [13,14]



Obrázek 3: Syntéza diamantanu z norbornenu.

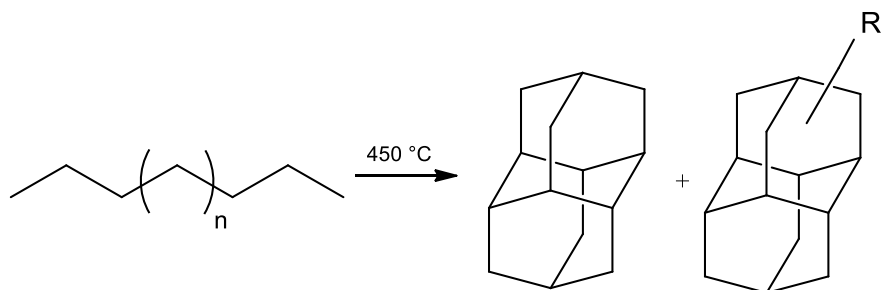
Pochopitelně se vědci nechtěli spokojit s tak nízkým výtěžkem a postupem času se metody pro syntézu diamantanu zdokonalovaly. Pro syntézu diamantanu ve vysokých výtěžcích byl využit jako prekurzor Binor-S, který po hydrogenaci na platině přejde na meziprodukt se sumárním vzorcem $\text{C}_{14}\text{H}_{20}$, a za přítomnosti vhodných katalyzátorů může být uvažovaný diamantan izolován ve výtěžcích od 60 do 99 % (Obrázek 4). [13,15,16]



Obrázek 4: Syntéza diamantanu z Binoru-S.

V předchozích odstavcích bylo zmíněno, že diamantan se spolu s adamantanem vyskytují v minimálním množství v ropě. Pravděpodobně je to způsobeno geotermálními procesy, které stovky let podzemní ropa podstupovala. Proto je možné získat tyto klecové uhlovodíky krakováním n-alkanů, které se nachází v ropě, při teplotě 450 °C po dobu pěti hodin. Tato

metoda ale není zdaleka tak selektivní, protože ve výsledném produktu jsou zastoupeny i mono a dimethylsubstituované diamantany (Obrázek 5). Množství nesubstituovaného diamantanu v produktu činí pouhých 15–17 %. [17]



Obrázek 5: Příprava diamantanu a jeho derivátů krakováním ropy.

2 SUPRAMOLEKULÁRNÍ CHEMIE

Supramolekulární chemie, tak jak je nyní definována, je relativně mladý vědní obor z konce šedesátých let minulého století. Jedna z možných definic, kterou vyslovil jeden z jejích průkopníků Jean-Marie Lehn, může být přeložena jako „chemie nadmolekulárních útvarů“. Je to věda, která kombinuje dosavadní poznatky z organické, anorganické, analytické a fyzikální chemie, biologie a fyziky. Zabývá se především studií intermolekulárních (nekovalentních) interakcí. Jako příklady nekovalentních reakcí mohou být uvedeny van der Waalsovy síly, vodíkové můstky, ion-diólové interakce nebo disperzní síly. Jedním v dnešní době nejvíce se rozvíjejícím odvětvím je takzvaná „host-guest chemistry“, v rámci níž jsou studovány supramolekulární komplexy typu hostitel-host. [18,19]

2.1 Komplexy typu hostitel-host

Pokud jsou dvě molekuly pevně spojeny, avšak nikoliv prostřednictvím kovalentní chemické vazby, lze tato uskupení nazývat jako systém hostitele a hosta. Hostitelem je většinou velká molekula s nevyplněnou střední částí, takzvanou kavitou, do které se přichytí molekula hosta pomocí intermolekulárních interakcí, a vytvoří tak po určitou dobu supramolekulární komplex. Mezi v přírodě se vyskytující hostitele se řadí například jedny z nevýznamnějších biomakromolekul, a sice enzymy. Obecně však, je-li v supramolekulární chemii hovořeno o hostitelských molekulách, jedná se o různé makrocyclické sloučeniny, jako například cyklodextriny, cucurbit[*n*]urily, crown-ethery či calixareny. Jakožto hosté (nebo také ligandy) často vystupují menší molekuly, než je hostitel. Mezi vhodné ligandy se řadí látky anorganické (vzácné plyny, kationty kovů) a organické (uhlovodíky, deriváty aromatických uhlovodíků a v neposlední řadě deriváty klecových uhlovodíků) nebo také hormony a neurotransmitery. [19]

Při změně podmínek prostředí může být komplex hostitel-host rozpojen a při ustálení původních podmínek znovu utvořen. Z toho vyplývá, že vznik komplexů je reverzibilním dějem. Rozpad komplexu lze indukovat například změnou pH, teploty, intenzity záření, rozpouštědla nebo přítomností různých plynů (CO₂, argon). I přítomnost jiné molekuly, která má vyšší afinitu k hostiteli může zapříčinit rozpad původního komplexu a vznik nového. Jaké přesné podmínky musí být splněny pro přerušení intermolekulárních vazeb, závisí na specifických vlastnostech ligandu a hostitelské molekuly. [19,20]

Aby nebylo porovnávání afinit hostů k hostitelům tolik abstraktní, byla zavedena vazebná konstanta *K* (taktéž známá pod označením konstanta stability (*K_S*) a asociační konstanta

(K_A)). Tato konstanta vyjadřuje termodynamickou stabilitu komplexu hostitel-host. Někdy se uvádí i jako bezrozměrná veličina, ale pro větší upřesnění jsou používány jednotky objemu na mol látky. Díky vazebné konstantě lze porovnávat stabilitu různých typů komplexů mezi sebou. Ale, jak už bylo řečeno v předešlém odstavci, je potřeba předem definovat podmínky vnějšího prostředí. Vliv rozpouštědla může být demonstrován na příkladu vazebných komplexů crown-etheru a kationtů alkalických kovů. Kdy tyto komplexy při výskytu ve vodném prostředí vykazují konstantu stability v rozmezí 10^1 – 10^2 $\text{dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$ a při výskytu v prostředí methanolu jejich konstanta stability vzroste až na hodnoty 10^6 $\text{dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$. Pochopitelně je snaha vytvářet komplexy s co nejvyšší hodnotou konstanty stability, protože tyto molekuly snáze naleznou uplatnění v medicínských a biotechnologických oborech. Doposud nejvyšší hodnotu konstanty stability z přírodních komplexů 1:1 vykazuje vazebný pár glykoproteinu z vaječného bílku (avidin) a vitamínu H (biotin). Jejich vazebná konstanta dosahuje hodnot až 10^{15} $\text{dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$. [19,21]

2.2 Makrocyclické sloučeniny

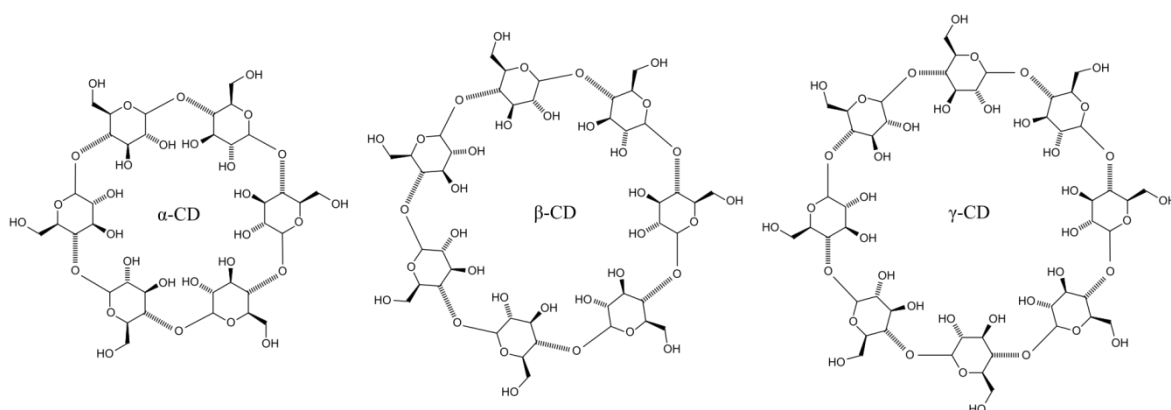
Makrocyclické sloučeniny vznikají spojením více charakteristických jednotek do jednoho cyklického řetězce. Protože tyto molekuly mají většinou kruhový tvar, vyskytují se jejich vazebná místa jak vně kruhu, tak i uvnitř. Z tohoto důvodu jsou velice atraktivními předměty výzkumu a své místo si našly i v supramolekulární chemii. Jejich charakteristický tvar totiž přesně odpovídá definici hostitele. Kruhový tvar molekuly umožňuje přítomnost vnitřní dutiny (kavity), kde může být navázán potenciální ligand. V dalších odstavcích budou popsány dva typy těchto makrocyclických sloučenin, které jsou hojně využívány jako hostitelské molekuly v supramolekulární chemii. Po syntéze dostatečného množství ligandu, který je předmětem této bakalářské práce, budou zkoumány komplexy právě s těmito dvěma makrocyclickými sloučeninami. [21]

2.2.1 Cyklodextriny

První zmínka o cyklodextrinech pochází z roku 1891, kdy francouzský vědec A. Villers identifikoval v produktu štěpení škrobu pomocí bakteriálních enzymů neznámou krystalickou látku, kterou pojmenoval jako celulosin. Do roku 1938 bylo pouze známo, že se jedná o směs různě velkých oligosacharidů. V následujících čtyřiceti letech byly tyto oligosacharidy podrobeny detailnímu výzkumu, určena jejich stavba a finálně pojmenovány

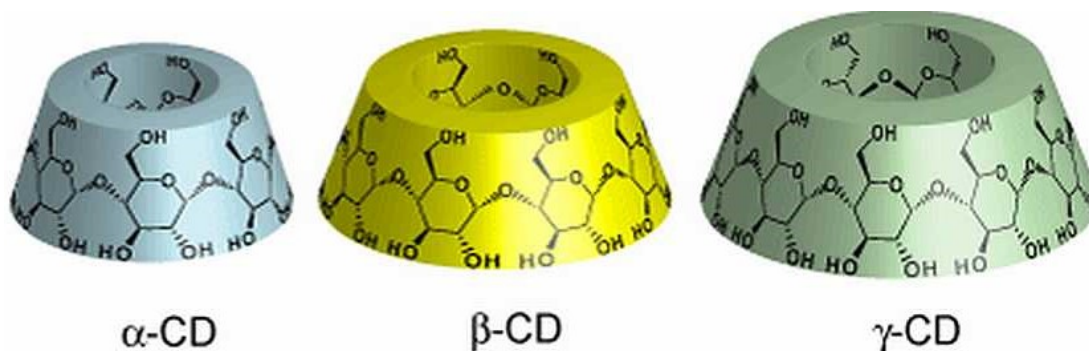
jako cyklodextriny. Nyní jsou cyklodextriny předmětem celé řady publikací, v kterých se studuje například jejich průmyslové využití, nebo využití v medicíně jakožto součást léků. [23,24,25,26]

Cyklodextriny jsou makrocyclické oligosacharidy, které se nejčastěji skládají z šesti, sedmi nebo osmi glukózových jednotek. Jednotky jsou mezi sebou spojeny α -(1,4) glykosidickou vazbou a společně tvoří cyklický řetězec s dutinou uvnitř. Cyklodextriny jsou získávány stále enzymatickou hydrolyzou škrobu bakteriálními enzymy, kdy produkt štěpení obsahuje směs jak cyklických, tak i lineárních oligosacharidů. U cyklických dextrinů lze identifikovat molekuly, skládající se ze šesti až sto glukózových jednotek. Avšak největší zastoupení mají zpravidla molekuly se šesti (α -cyklodextrin) sedmi (β -cyklodextrin) a osmi (γ -cyklodextrin) glukózovými jednotkami (Obrázek 6 a 7). [25,27]



Obrázek 6: Strukturální vzorce nativních cyklodextriny. [28]

Cyklodextriny zaujímají ve většině případů tvar komolého kužele s dutinou uvnitř. Dutinu tvoří především atomy vodíku H3 a H5 a osamělé atomy glykosidových atomů kyslíku, ležící v rovině. Dutina má díky těmto skutečnostem hydrofobní charakter, zatímco primární a sekundární hydroxylové skupiny zajišťují hydrofobní charakter vnější strany molekuly. Molekuly glukózy jsou především v 4C_1 židličkové konformaci. [27]



Obrázek 7: Schématické znázornění vybraných zástupců cyklodextrinů. [29]

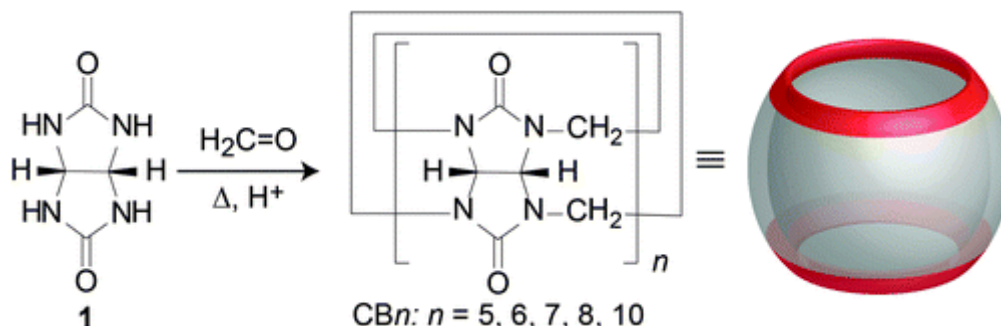
Mírným problémem u cyklodextrinů je mnohem menší rozpustnost ve vodě (především u β -CD) než u jejich srovnatelných lineárních dextrinů. Tento problém pravděpodobně vzniká jako důsledek silné vazby molekul cyklodextrinu v krystalickém stavu. Proto jsou tvořeny cílené modifikace cyklodextrinů, například substitucí kterékoliv hydroxylové skupiny methylovou skupinou. Takto cíleně modifikované cyklodextriny mají lepší fyzikální vlastnosti (mezi které taktéž patří lepší rozpustnost ve vodném prostředí). [25]

V minulosti byly cyklodextriny mylně považovány za potenciálně toxické látky, proto byly podrobovány rozsáhlým toxikologickým studiím. Jejich toxicitu se ale nepodařilo prokázat. Nyní jsou cyklodextriny a jejich deriváty k nalezení v mnoha různých výrobcích. Je využíváno především jejich schopnosti navázat požadovanou molekulu do své kavity. Například u aromatických látek může molekula cyklodextrinu potlačit jejich nežádoucí sensorické vlastnosti, nebo u léčiv lipofilního charakteru může cyklodextrin sloužit jako přepravní kontejner do místa určení. V potravinářském průmyslu se využívají jako stabilizátory aromatických látek a látky snižující nepříjemný zápach a chuť. V kosmetickém odvětví byly cyklodextriny testovány jako stabilizátory chemicky labilních sloučenin. Výsledkem bylo prodloužení doby účinku, snížení lokálního podráždění a minimalizace nepříjemného zápachu. Ve farmaceutickém průmyslu především zlepšují distribuci léčiva v těle. [25]

2.2.2 Cucurbit[n]urily

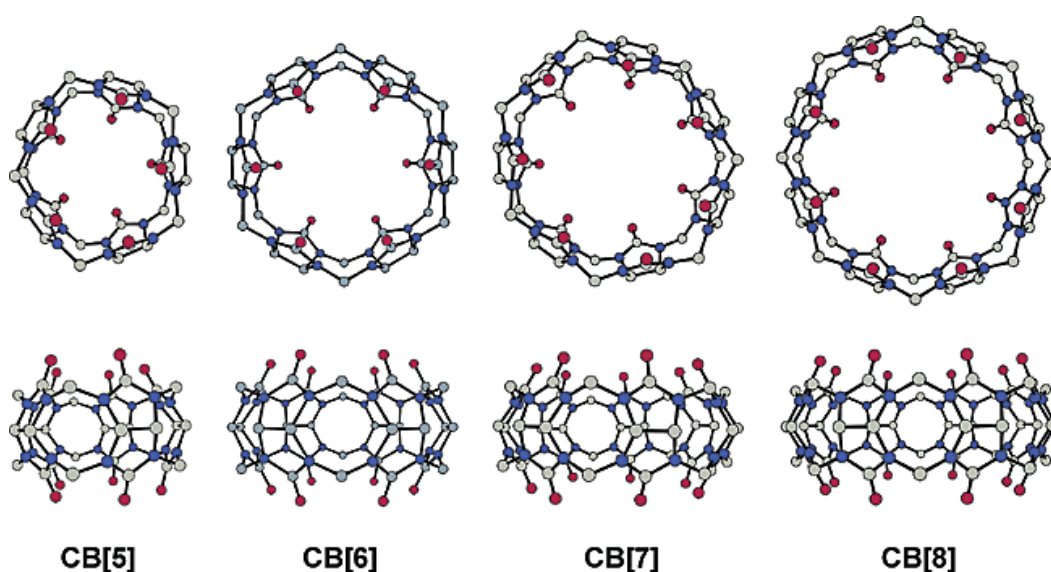
Produkt kondenzační reakce mezi glykolurilem a formaldehydem byl poprvé popsán roku 1904 v publikaci E. Meyera. Ale detailněji byl popsán tento makrocyklus, složený z glykolurilových jednotek, až v roce 1981. Byl pojmenován jako cucurbituril, podle jeho podobnosti s dýní (dýně patří do čeledi *cucurbitaceae*). Na konci 20. století byly tyto

makrocykly předmětem mnoha výzkumů a své uplatnění našly například na poli supramolekulární chemie a medicínského výzkumu. [30,31]



Obrázek 8: Syntéza homologů cucurbit[n]urilu. [32]

Cucurbit[n]uril je čistě syntetická makrocyklická molekula, která se přirozeně v přírodě nevyskytuje. Je syntetizována kyselé katalyzovanou kondenzací glykolurilu a formaldehydu (Obrázek 8). Produktem této reakce jsou makrocyklické sloučeniny, skládající se z n glykolurilových jednotek, navzájem propojeny methylovými můstky. Podle počtu zmíněných glykolurilových jednotek se cucurbit[n]urily dělí na různě velké systémy. Jako první byl syntetizován a izolován cucurbit[6]uril, který obsahuje 6 glykolurilových jednotek. Následnou změnou reakčních podmínek, především tedy snížením reakční teploty, byly izolovány nové přírůstky do rodiny cucurbit[n]urilů. Konkrétně cucurbit[5]uril, cucurbit[7]uril a cucurbit[8]uril a s odpovídajícím počtem glykolurilových jednotek (Obrázek 9). [30,33]

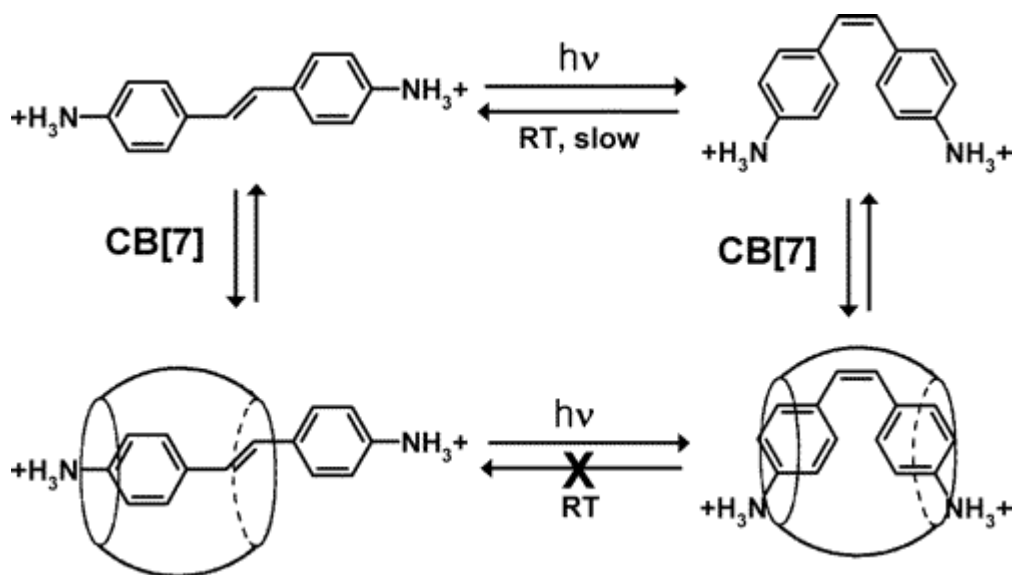


Obrázek 9: Struktura vybraných cucurbit[n]urilů. [33]

U cucurbit[*n*]urilů se opět vyskytuje kavita, zajišťující možnost vazby ligandu pomocí nekovalentních interakcí. Na rozdíl od cyklodextrinů, které mají tvar komolého kužele, takže jsou rozměry obou portálů (okraje kavity) rozdílné, mají cucurbit[*n*]urily, díky jejich pravidelnému tykvovitému tvaru oba portály shodné. Po okrajích portálů cucurbit[*n*]urilů se nacházejí karbonylové skupiny, které zajišťují zvýšenou elektronegativitu v této oblasti a tím také tvoří polární část molekuly. Ve vnitřní části dutiny se již nenachází žádné funkční skupiny, které by mohly zapříčinit zvýšenou polaritu. Díky této skutečnosti je tedy vnitřní část kavity pozoruhodně hydrofobní a vykazuje preference vůči zapouzdření hydrofobních sloučenin. Jedním z dalších aspektů vazby hostujících ligandů je velikost makrocyklu. CB[5] je díky své malé velikosti vhodný pro zapouzdření plynů, CB[6] váže alkylové řetězce, CB[7] může pojmout větší cyklické uhlovodíky, nebo aromatické sloučeniny a CB[8] je dokonce schopen vázat i dva ligandy současně. [30]

Již bylo zmíněno, že trvalo téměř 80 let, než byly molekuly cucurbit[*n*]urilů důkladně prozkoumány. Jedna z příčin této skutečnosti je jejich malá rozpustnost v běžných rozpouštědlech a ve vodě ($<10^{-5}$ M), až na CB[5] a CB[7], které mají srovnatelnou rozpustnost ve vodě s β -CD. Výjimkou je silně kyselý vodný roztok, proto musely být cucurbit[*n*]urily zkoumány ve směsi kyseliny mravenčí s vodou v poměru 1:1 (v:v). Také se dobře rozpouští ve vodném roztoku solí alkalických kovů. [33]

Cucurbit[*n*]urily se využívají například jako katalyzátory chemických reakcí, kde mohou usnadnit cykloadiční reakce, když tyto reakce probíhají s velkým zrychlením uvnitř kavity. Také mohou sloužit jako ochranné kontejnery při stabilizaci jinak nestabilních molekul. Při zapouzdření *cis*-diaminostilbenu (DAS), který je generován z *trans*-DAS pomocí UV záření a ve tmě je převáděn zpět na *trans*-formu, je tento jev potlačen (Obrázek 10). I přes to, že jsou molekuly cucurbit[*n*]urilů čistě syntetické sloučeniny nebyla doposud prokázána jejich toxicita. Proto nacházejí uplatnění i v medicíně pro jejich schopnost ochrany léčiva a zlepšení distribuce léčiva v těle. Také se využívá jejich vysoké afinity k molekulám organických barviv při zpracování odpadních vod z průmyslu barviv. [33,34,35]



Obrázek 10: Tvorba komplexu DAS@CB[7]. [33]

2.3 Metody stanovení systémů hostitel-host

Supramolekulární chemie je multidisciplinární vědní obor a je možno na ni pohlížet z mnoha úhlů. Z tohoto důvodu může být někdy složité vybrat z celé řady instrumentálních a analytických metod tu nebo ty nejvhodnější. Jelikož se zájem této vědy soustřeďuje na objekty na molekulární úrovni, je potřeba využívat různých fyzikálně-chemických metod. Patří mezi ně například hmotnostní spektrometrie (MS), izotermální titrační mikrokolorimetrie (ITC), elektronová absorpce v UV/Vis oblasti, nukleární magnetická rezonance (NMR) nebo monokrystalová difrakční analýza pomocí Röntgenova záření (XRD). Hlavním úkolem při zkoumání daného supramolekulárního komplexu je zjistit stechiometrické poměry hosta a hostitele, jejich vzájemnou geometrii a určit jejich fyzikálně-chemické parametry (tj. entalpii, entropii a asociační konstantu). Žádná z výše zmíněných metod není univerzální, proto je nezbytné vhodně kombinovat tyto metody pro dosažení uspokojivých výsledků. [36,37,38]

V případě hmotnostní spektrometrie (MS) jsou jednotlivé molekuly nejprve ionizovány, převedeny do plynné fáze a následně separovány, na základě jejich poměru hmotnosti k náboji, v hmotnostním analyzátoru. Díky analýze vzniklého komplexu pomocí MS, může být odhalena stechiometrie a stabilita supramolekulárního systému. Taktéž může být na základě tandemové hmotnostní spektrometrie navržena geometrie vzniklého komplexu a detailně studováno chování supramolekulárního systému v plynné fázi. [36,39]

Izotermální titrační mikrokolorimetrie (ITC) zahrnuje pečlivé měření tepla při vzniku supramolekulárního komplexu. Ze získaných hodnot může být následně vypočtena entalpie (ΔH), entropie (ΔS) a Gibbsova energie (ΔG). Na základě získaných hodnot může být potvrzen nebo vyvrácen vznik komplexu a případně vypočtena hodnota vazebné konstanty. [36]

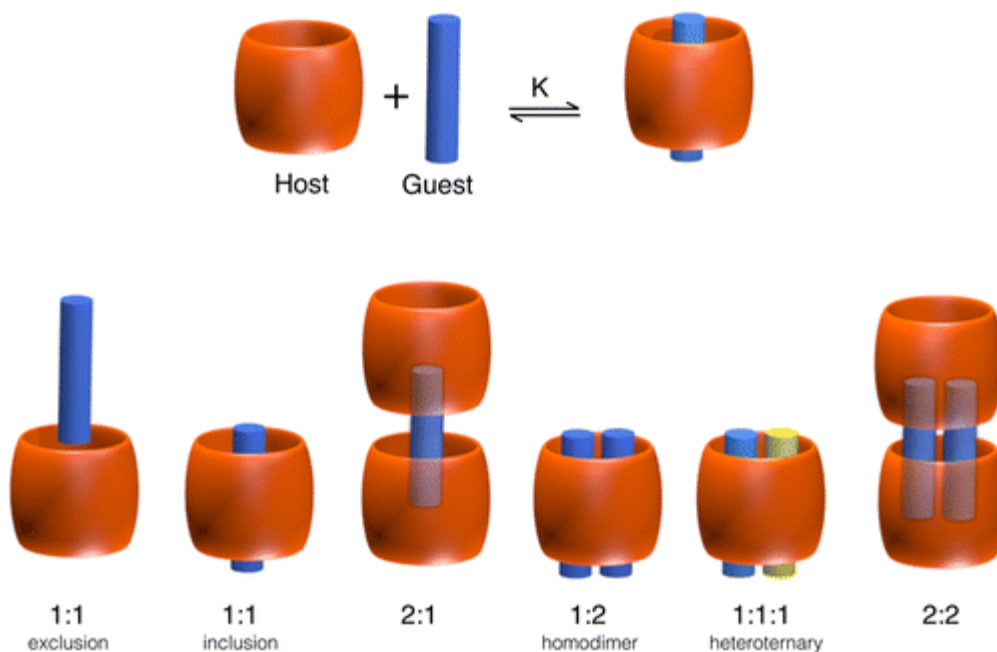
Nukleární magnetická rezonance (NMR) může odhalit geometrické uspořádání komplexu a stechiometrické poměry jednotlivých komponent. Pomocí NMR titrace a následné kvantifikace výsledků může být určena vazebná konstanta komplexu hostitel-host. Pomocí NMR lze studovat také chování supramolekulárních komplexů za různých podmínek, například přidáváním dalšího množství stejné nebo jiné hostitelské molekuly do směsi, případně jiné molekuly hosta, který může vystupovat v roli kompetitora. [36,19]

Spektroskopická titrace v UV/Vis oblasti je založena na monitorování intenzity elektronového absorpčního pásma při určité vlnové délce, která je charakteristická pro volného hostitele, nebo hosta. Je velice podobná metodám fluorescenční titrace. Výsledkem této metody je graf, který zohledňuje intenzitu absorbance a koncentraci přidaného hosta do roztoku o konstantní koncentraci hostitele. Spektroskopická titrace má oproti metodám NMR tu výhodu, že je citlivější a je možno ji použít při nižších koncentracích hostitele a hosta. [19]

Pro úspěšný průběh rentgenové difrakční analýzy (XRD) je důležitá izolace komplexu ve formě kvalitního monokrystalu. Při samotném měření je tento monokrystal upevněn do difraktometru, kde na něj průběžně směřují rentgenové paprsky z různých úhlů. Paprsky jsou od krystalu rozptýleny do detektoru a následně jsou výsledky vyhodnoceny. XDR poskytuje nejdetailnější a nepopiratelný popis geometrického uspořádání daného komplexu. Neexistuje však způsob, jak pomocí této techniky zjistit hodnotu vazebné konstanty. [36,40]

3 LIGANDY NA BÁZI DIAMANTANU

Při tvorbě komplexu hostitel-host je důležité, aby potenciální host měl předpoklady k tomu, aby se pomocí nekovalentních interakcí připojil k hostiteli. Jedním z těchto předpokladů je dostatečná afinita k hostitelské molekule. Nepolární kavita hostitelského systému je zpravidla vyplněna rozpouštědlem, proto je žádané, aby ligand v roli hosta měl větší afinitu k molekule hostitele, než má rozpouštědlo. Další z podmínek je charakteristická velikost hostující molekuly. Příliš malé ligandy nemusí uvolnit všechny molekuly rozpouštědla z kavity a tím nedojde k dostatečné stabilizaci komplexu. Vzniklý systém hostitel-host bude mít nízkou hodnotu vazebné konstanty a bude málo stabilní. Opačný případ, příliš velké rozměry hostujícího ligandu, může zapříčinit, že se host nevměstná do hostitelské molekuly, a tak inkluzní komplex hostitel-host nevznikne. Deriváty diamantanu jsou pro svou nepolární povahu a charakteristický tvar vhodnými ligandy především pro cucurbit[*n*]urily a cyklodextriny. S hostitelskou molekulou se zpravidla váží ve stechiometrickém poměru 1:1. Molekuly hostitelů a ligandů se mohou vázat v různých poměrech, což je ovlivňováno celou řadou parametrů (Obrázek 11). [30,41]

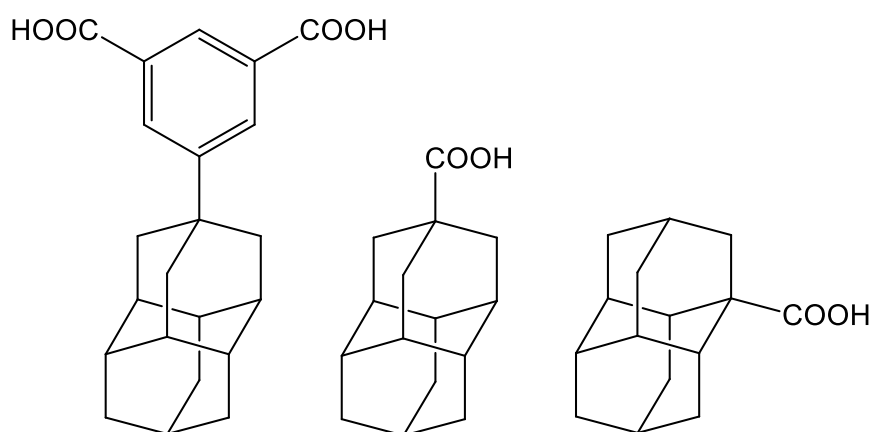


Obrázek 11: Možnosti tvorby komplexů typu hostitel-host. [30]

3.1 Komplexy derivátů diamantanu a cyklodextrinů

Cyklodextriny jsou vhodné hostitelské molekuly pro deriváty diamantanu hned z několika důvodů. Cyklodextriny jsou běžně dostupné a jejich molekula obsahuje nepolární kavitu, která má taktéž požadované rozměry. Jedny z prvních prozkoumaných komplexů

diamantanových derivátů byly diamantan-1-karboxylová kyselina a diamantan-4-karboxylová kyselina ve vazbě s β -CD. Bylo zjištěno, že diamantan-1-karboxylová kyselina vytvořila s β -CD komplex se stechiometrií 1:1 a vazebná konstanta odpovídala hodnotě $K = 1,2 \cdot 10^5 \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$. Diamantan-4-karboxylová kyselina vytvořila s β -CD také komplex se stechiometrií 1:1, ale s o něco málo vyšší hodnotou vazebné konstanty $K = 2,1 \cdot 10^5 \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$. Ještě vyšší hodnoty vazebné konstanty $K = 2,8 \cdot 10^5 \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$ bylo dosaženo při vytvoření komplexu diamantan-4-isoftalové kyseliny s β -CD. Rozdílné hodnoty derivátů 4- a 1-karboxylových kyselin poukazují na fakt, že molekula diamantanu s axiálně vázaným substituentem je více symetrická, což způsobuje lepší orientaci v kavitě β -CD. Následný nárůst vazebné konstanty při výměně substituentu za axiálně navázanou kyselinu isoftalovou, je vysvětlován lepším dosednutím do dutiny β -CD v důsledku polárnějšího substituentu. Díky své objemnější molekule dokáží deriváty diamantanu tvořit stabilní komplexy i s γ -CD, zatímco adamantanové deriváty komplexy s γ -CD sice také tvoří, ale velmi málo stabilní. Univerzálnost diamantanových derivátů potvrzuje fakt, že triamantanové deriváty sice s β -CD tvoří komplexy, ale kvůli jejich velkému objemu mnohem obtížněji. Například u komplexu triamantan@ β -CD dosahuje hodnota vazebné konstanty $K = 1,5 \cdot 10^5 \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$. [41]



Obrázek 12: Diamantan-4-isoftalová kyselina, diamantan-4-karboxylová kyselina a diamantan-1-karboxylová kyselina (zleva).

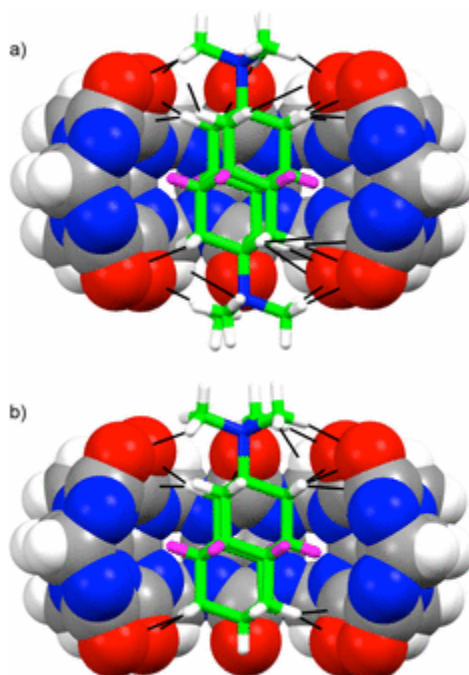
O 5 let později byl publikován výzkum zabývající se tvorbou komplexů aminoderivátů diamantanu a β -CD. Byly opět využity 4- a 1-monosubstituované aminoderiváty a navíc ještě 4,9-disubstituovaný aminoderivát. U monosubstituovaných derivátů bylo dosaženo hodnot vazebné konstanty v řádu 10^3 – $10^4 \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$, což je mnohem méně než u jejich karboxysubstituovaných analogů. Disubstituovaný diamantan vykazoval při tvorbě

komplexu s β -CD pouze malou hodnotu asociační konstanty ($K = 10^2 \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$) a s γ -CD nebyl vznik komplexu detekován. Je to pravděpodobně způsobeno jeho dikationtovým charakterem, což z něj dělá ideální ligand pro tvorbu komplexu s CB[7], u kterého se vyskytují portály s polárním charakterem. [42]

3.2 Komplexy derivátů diamantanu a cucurbit[*n*]urilů

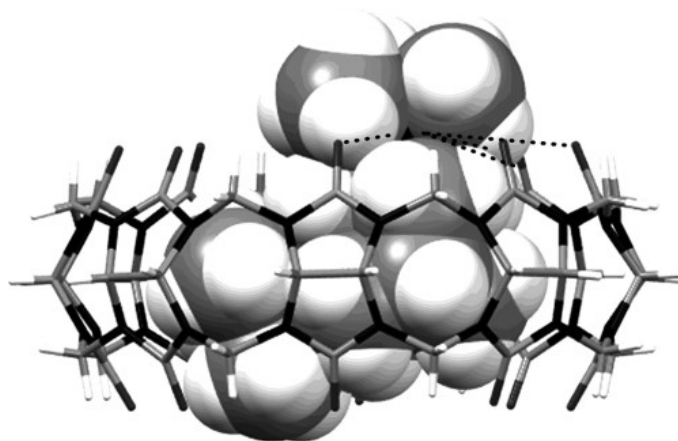
Cucurbit[*n*]urily jsou taktéž velmi vhodné hostitelské molekuly pro deriváty diamantanoidů a tvoří s nimi komplexy o stechiometrii 1:1. Avšak oproti cyklodextrinům dosahují vzniklé komplexy mnohem vyšších hodnot vazebné konstanty. V předešlé kapitole zmíněný komplex avidin-biotin dosahuje hodnoty asociační konstanty $K = 10^{15} \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$, oproti tomu doposud nejvyšší naměřená hodnota vazebné konstanty u komplexu diamantan@cucurbit[7]uril přesahuje hodnotu $K = 10^{17} \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$. [43]

Pro svou polární povahu portálů kavit jsou jako ligandy velice vhodné aminosubstituované deriváty. Nejvyšší afinity je dosahováno především u kvartérních amoniových solí. U primárních, sekundárních a terciárních aminů je hodnota asociační konstanty poněkud nižší. Komplex monosubstituovaného 4-trimethylamoniumdiamantanu s CB[7] dosáhl hodnoty disociační konstanty $K = 7,2 \cdot 10^{11} \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$. Vůbec nejpevnějším komplexem typu hostitel-host, který byl publikován je 4,9-bis(trimethylamonium)diamantan@CB[7] (Obrázek 13). Jeho konstanta byla měřena pomocí kompetitivní ^1H NMR titrace v D_2O a dosáhla hodnoty $K = 7,2 \cdot 10^{17} \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$. Na stabilitě se podílí několik faktorů. Prvním z nich je hydrofobní efekt, který zajišťuje vytěsnění veškeré vysoce energetické vody z kavity hostitele, což způsobí snížení energie komplexu a jeho vyšší stabilitu. Další důležité faktory jsou dokonalá desolvatace hosta a téměř dokonalé umístění kvartérních trimethylamoniových skupin na diamantanu, které tvoří s karbonylovými skupinami na portálu CB[7] čtrnáct ion-dipólových interakcí. Při pokusu o změnu hostitele a vytvoření komplexu 4,9-bis(trimethylamonium)diamantan@CB[8] dosahovala hodnota vazebné konstanty pouze $K = 2 \cdot 10^{12} \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$. [43,44]



Obrázek 13: Pohled z boku na uspořádání komplexu 4,9-bis(trimethylamonium)diamantan@CB[7] (a) a 4-trimethylamoniumdiamantan@CB[7] (b). [45]

Po vzoru předešlého ligandu byl syntetizován 1,6-disubstituovaný derivát diamantanu. Příprava 4,9-bis(trimethylamonium)diamantanu probíhala bez komplikací, ale příprava 1,6-bis(trimethylamonium)diamantanu byla vlivem sterických podmínek velice náročná. Základem byla představa vytvoření komplexu, kdy je molekula diamantanu vázána horizontálně vůči hostiteli. Pro tuto tezi nebyla již kavita CB[7] kvůli své nedostatečné velikosti vhodná, proto byl vytvořen komplex s CB[8]. Výsledkem byla doposud nejvyšší hodnota vazebné konstanty komplexu s CB[8], a to $K = 5,7 \cdot 10^{14} \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$. [45,46]



Obrázek 14: Pohled z boku na komplex 1,6-bis(trimethylamonium)diamantan@CB[8]. [46]

II. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

4 POUŽITÉ PŘÍSTROJE A VYBAVENÍ

Teploty tání (t_f) uvedené v diplomové práci byly měřeny na Koflerově bloku a nejsou korigovány. Tenkovrstvá chromatografie (TLC) vyžívaná pro monitorování reakcí a zjišťování čistoty produktů byla prováděna na deskách typu Alugram Sil G/UV₂₅₄ firmy Macherey-Nagel. Jako stacionární fáze pro sloupcovou chromatografii byl použit silikagel od firmy Macherey-Nagel. Jako mobilní fáze byla použita směs petrolether/ethylacetát v poměrech (4:1, 2:1, v/v) a čistý ethylacetát.

Pro kvalitativní analýzu reakčních směsí a ověření chromatografické čistoty připravených látek byla použita plynová chromatografie spojená s hmotnostním spektrometrem vybaveným kvadrupólovým hmotnostním analyzátozem Shimadzu GC-MS QP2010. Plynový chromatograf byl vybavený kolonou EQUITY 1 (30 m × 0,32 mm × 1,0 μm). Pro všechny analýzy byl zvolen následující teplotní program: 100 °C/7 min; 30 °C/min a teplotou nástřiku 250 °C. Nosný plyn byl He a iontový zdroj měl 200 °C, 70 eV. Všechny tyto analýzy byly prováděny za lineární konstantní rychlosti 52 cm/s. Ve výpisy signálů z hmotnostních spekter jsou uvedeny hodnoty iontů s relativním zastoupením nejméně 5 %, vyjma molekulových iontů. Hodnoty intenzit vybraných fragmentů jsou uvedeny v závorce za hodnotou m/z .

Infračervená spektra (IR) byla měřena pomocí přístroje Spektrometr FTIR ALPHA-T (Bruker) a to v podobě KBr tablet. Při výpisu spekter z IR byla použita následující legenda, která charakterizovala intenzitu absorpčních pásů: s (silný), m (střední), w (slabý) nebo také šířku: b (široký pás).

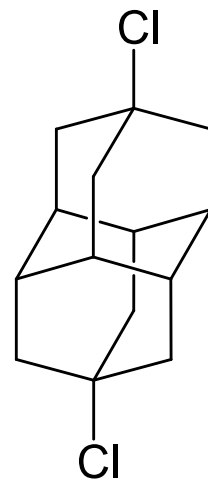
Nukleární magnetická rezonance byla prováděna na přístroji JEOL JNM-ECZ 400R/S3 pracujícím při frekvenci 399,78 MHz (¹H) a 100,53 MHz (¹³C). Chemické posuny v ¹H a ¹³C NMR spektrech jsou uváděny v jednotkách ppm. Jako inertní standardy byla používána rozpouštědla (¹H: δ (reziduální DMSO-*d*₅) = 2,50 ppm; δ (reziduální CHCl₃) = 7,27 ppm. Pro účel interpretace vodíkových spekter byly využity následující zkratky: s (singlet), d (dublet), t (triplet), m (multiplet).

Použitá rozpouštědla a činidla byla získána z komerčních zdrojů a byly používány bez další úpravy, není-li uvedeno jinak. Výchozí diamantan byl připraven sérií reakcí z cykloheptatrienu [47] a pro účely této práce byl získán ze zásob výzkumné skupiny.

5 PROVEDENÉ SYNTÉZY

5.1 Chlorace diamantanu

Směs 500 mg (2,66 mmol) diamantanu a 37,5 mg (0,26 mmol) síranu sodného byla několik minut opatrně homogenizována v achátové třecí misce. Následně byla směs přidána do baňky se zábrusem a magnetickým míchadlem, která byla předem naplněna argonem. Ke směsi poté bylo přidáno skleněnou pipetou 0,56 cm³ (10,5 mmol) koncentrované kyseliny sírové a následně opatrně přikapáno skleněnou pipetou 1,1 cm³ (16,5 mmol) koncentrované kyseliny chlorsírové. Baňka byla ještě jednou naplněna argonem a uzavřena silikonovým septem s dutou jehlou pro případné vyrovnání tlaků. Reakce probíhala v termostatu, který byl temperován na 30 °C. Kvůli umístění baňky nemohla být reakční směs míchána automaticky, a proto byla promíchána několikrát v průběhu syntézy ručně, pomocí magnetické tyčinky. Reakce probíhala po dobu 18 h. Poté byla reakce zastavena přidáním ledové tříště do reakční baňky. Po rozpuštění ledové tříště byla směs v baňce převedena do dělicí nálevky. Baňka byla třikrát promyta destilovanou vodou a obsah baňky byl vždy přidán ke směsi v dělicí nálevce. Poté byla baňka třikrát naplněna dichlormethanem a tento organický podíl byl také přidán k vodné fázi do dělicí nálevky. Vodná a organická část byly odděleny a organický podíl byl ještě promyt 10% roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Následně byla organická fáze sušena v Erlenmayerově baňce nad síranem sodným. Po uplynutí 15 hodin bylo sušidlo odfiltrováno a rozpouštědlo odpařeno na rotační vakuové odparce (RVO).



4,9-Dichlordiamantan (2)

Titulní látky byla získána v podobě nažloutlého krystalického prášku ve výtěžku 81 %.

Teplota tání (t_f): 210–216 °C

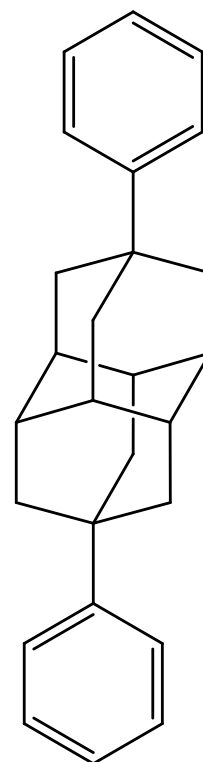
¹H NMR (CHCl₃, 400 MHz): δ 1,93 (s, 6H, CH(DiAd)); 2,14 (s, 12H, CH₂(DiAd)) ppm.

GC-EI-MS (t_R = 15,1 min): 41 (6), 53 (6), 65 (7), 77 (18), 78 (6), 79 (15), 91 (27), 92 (6), 93 (11), 105 (11), 107 (6), 115 (6), 117 (6), 128 (5), 129 (11), 143 (9), 185 (14), 221 (100), 222 (15), 223 (33), 256 (M⁺(³⁵Cl₂), 4), 258 (M⁺(³⁵Cl+³⁷Cl), 3), 260 (M⁺(³⁷Cl₂), <1) m/z (%).

IR (KBr): 2929 (s), 2906 (s), 2857 (m), 1467 (w), 1440 (w), 1334 (w), 1241 (w), 1067 (m), 842 (s), 719 (w) cm⁻¹.

5.2 Friedelova-Craftsova alkylace 4,9-dichlordiamantanu

K 200 mg (0,77 mmol) 4,9-dichlordiamantanu bylo přidáno 14,5 mg (0,1 mmol) AlCl_3 a baňka s touto směsí byla vyplněna argonem, vybavena magnetickým míchadlem a vložena do ledové lázně. Pomocí injekční stříkačky bylo přidáno 5 cm^3 (56,2 mmol) předem vysušeného benzenu a baňka byla opatřena zátkou. Teplota ledové lázně byla udržována při hodnotě $5 \text{ }^\circ\text{C}$, ale bylo nutné, aby benzen v reakční směsi byl stále v kapalné formě. Reakce byla po celou dobu míchána pomocí magnetického míchadla. Po 7 hodinách bylo do reakční směsi přidáno 20 mg AlCl_3 (0,15 mmol) a 2 cm^3 (22,4 mmol) bezvodého benzenu. Průběh reakce byl monitorován pomocí plynové chromatografie s hmotnostně-spektrometrickou detekcí. Po uplynutí dalších 4 hodin byla reakční baňka přesunuta do lednice a tam ponechána po dobu 1 týdne při teplotě $5 \text{ }^\circ\text{C}$. Následně byl obsah baňky převeden do dělicí nálevky. Baňka byla třikrát propláchnuta destilovanou vodou a obsah baňky vždy přidán do dělicí nálevky. Poté byla baňka ještě propláchnuta třikrát dichlormethanem a tyto organické podíly byly taktéž převedeny do dělicí nálevky. Organická fáze byla oddělena a ještě promyta 10% roztokem NaHCO_3 . Poté byl organický podíl převeden do Erlenmayerovy baňky a sušen nad síranem sodným. Po 15 hodinách bylo sušidlo odfiltrováno a rozpouštědlo bylo odpařeno na rotační vakuové odparce.



4,9-Difenyldiamantan (3)

Titulní látka byla získána v podobě bezbarvého krystalického prášku ve výtěžku 85 %.

Teplota tání (t_f): 242–249 $^\circ\text{C}$

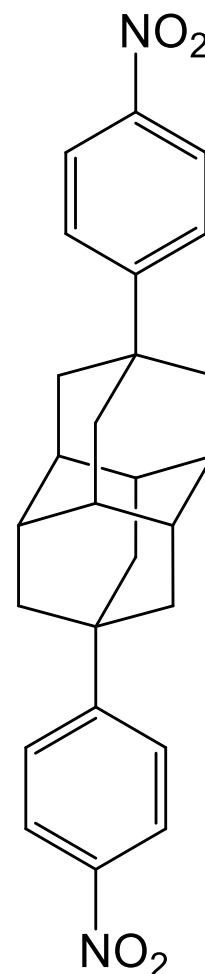
$^1\text{H NMR}$ (CHCl_3 , 400 MHz): δ 2,01 (s, 18H, $\text{CH}+\text{CH}_2(\text{DiAd})$); 7,22 (t, $J = 7,6 \text{ Hz}$, 2H, Ph); 7,36 (t, $J = 7,6 \text{ Hz}$, 4H, Ph); 7,44 (d, $J = 7,6 \text{ Hz}$, 4H, Ph) ppm.

GC-EI-MS ($t_R = 52,2 \text{ min}$): 77 (12), 79 (8), 91 (64), 92 (7), 93 (5), 103 (6), 105 (14), 115 (17), 117 (13), 128 (11), 129 (15), 131 (9), 141 (9), 142 (7), 143 (8), 153 (6), 154 (9), 155 (16), 156 (8), 157 (5), 165 (5), 167 (11), 168 (9), 169 (16), 170 (9), 171 (11), 340 (M^+ , 100), 341 (28) m/z (%).

IR (KBr): 2912 (s), 2888 (s), 2848 (m), 1492 (m), 1460 (w), 1440 (w), 1049 (w), 762 (m), 699 (s), 531 (w) cm^{-1} .

5.3 Nitrace 4,9-difenyldiamantanu

Do dvouplášťové baňky vychlazené pomocí externího oběhu kryostatu na $-13\text{ }^{\circ}\text{C}$ bylo odpipetováno 3 cm^3 anhydridu kyseliny octové. Do vialky byla připravena směs $1,1\text{ cm}^3$ azeotropní kyseliny dusičné a jedné kapky azeotropní kyseliny sírové. Reakční baňka byla následně vybavena magnetickým míchadlem a za stálého míchání byla přidávána do reakční směsi po kapkách nitrační směs. Poté byla do reakční směsi přidána suspenze 200 mg ($0,58\text{ mmol}$) výchozí látky (4,9-difenyldiamantanu) v 5 cm^3 acetanhydridu. Zbytky výchozí látky byly ještě vypláchnuty 2 cm^3 acetanhydridu. Po celou dobu provádění reakce nesměla teplota reakční směsi přesáhnout $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, což bylo pečlivě kontrolováno teploměrem. Reakce probíhala za stálého míchání magnetickým míchadlem při teplotě reakční směsi $-7\text{ }^{\circ}\text{C}$. Průběh reakce byl monitorován pomocí TLC a po 3 h byla reakce zastavena přidáním ledové tříště do reakční baňky. Po roztátí ledové tříště bylo ke směsi přidáno cca 5 cm^3 dichlormethanu a obsah reakční nádoby byl převeden do dělicí baňky. Zbytky reakční směsi ve dvouplášťové baňce byly třikrát vymyty dichlormethanem a spojené organické podíly byly převedeny do dělicí baňky. Organická fáze byla oddělena a vodná fáze třikrát promyta dichlormethanem. Poté byly organické fáze spojeny a několikrát promyty 5% roztokem Na_2CO_3 za intenzivního vývoje CO_2 . Následně byla organická fáze převedena do Erlenmayerovy baňky a 15 h sušena nad síranem sodným. Následně bylo sušidlo odfiltrováno a rozpouštědlo odpařeno na rotační vakuové odparce.



4,9-bis(4-nitrofenyl)diamantan (4)

Titulní látka byla získána v podobě bezbarvého krystalického prášku ve výtěžku 67 %.

Teplota tání (t_f): $255\text{--}258\text{ }^{\circ}\text{C}$

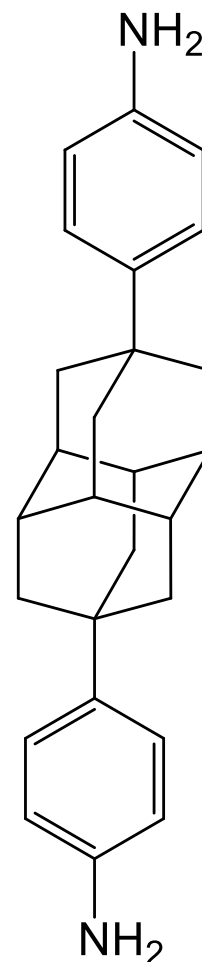
$^1\text{H NMR}$ (CHCl_3 , 400 MHz): δ 2,02 (s, 12H, $\text{CH}_2(\text{DiAd})$); 2,05 (s, 6H, $\text{CH}(\text{DiAd})$); 7,56 (d, $J = 8,8\text{ Hz}$, 4H, Ph); 8,20 (d, $J = 9,2\text{ Hz}$, 4H, Ph) ppm

IR (KBr): 2915 (m), 2870 (m), 1600 (w), 1592 (w), 1511 (s), 1349 (s), 1315 (w), 1111 (w), 847 (m), 699 (m) cm^{-1} .

5.4 Pokusy o redukcí 4,9-bis(4-nitrofenyl)diamantanu

Metoda A:

Byla vytvořena suspenze 100 mg (0,229 mmol) 4,9-bis(4-nitrofenyl)diamantanu a 40 cm³ methanolu. Na baňku, obsahující tuto suspenzi a magnetické míchadlo, byl nasazen zpětný chladič a byla umístěna do olejové lázně temperované na 100 °C. Při dosažení teploty varu methanolu bylo do směsi přidáno 10 cm³ koncentrované kyseliny chlorovodíkové a 222 mg (0,568 mmol) pentakarbonylu železa. Reakční směs byla pod stálým přísunem argonu refluxována. Průběh reakce byl monitorován pomocí TLC. Další dávky 222 mg pentakarbonylu železa byly do reakce přidány vždy po zreagování předchozí dávky. Celkem bylo do reakce přidáno 666 mg pentakarbonylu železa a po zreagování poslední dávky bylo vypnuto zahřívání a reakce ponechána přes noc při pokojové teplotě. Poté bylo pomocí 10% roztoku NaOH upraveno pH reakční směsi na pH 8. Vzniklá vodná fáze byla převedena do dělicí nálevky a třikrát promyta ethyl-acetátem. Spojené organické podíly byly ještě promyty destilovanou vodou a následně 15 h sušeny nad síranem sodným v Erlenmayerově baňce. Po uplynutí času bylo sušidlo odfiltrováno a rozpouštědlo odpařeno na rotační vakuové odparce.



Metoda B:

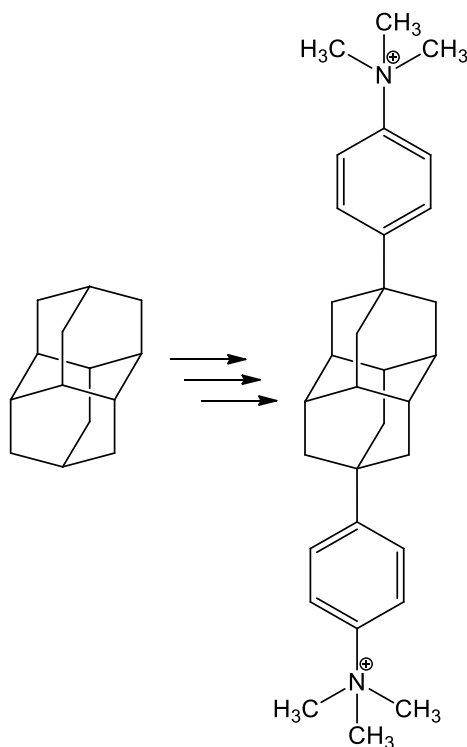
Do baňky vybavené magnetickým míchadlem bylo napipetováno 10 cm³ směsi n-hexanu a dioxanu (1:1, v:v). Následně bylo v této směsi rozpuštěno 100 mg (0,229 mmol) 4,9-bis(4-nitrofenyl)diamantanu. Jako katalyzátor bylo použito 15 mg (0,014 mmol) 10% Pd/C, které bylo taktéž přidáno do reakční baňky. Baňka byla opatřena septem a všechny vzduch z baňky byl nejdříve vyhnán argonem a následně byl do baňky zajištěn stálý přísun plynného vodíku. Za stálého míchání magnetickým míchadlem probíhala reakce 7 dní. Průběžně bylo doplňováno odpařené rozpouštědlo a po 24 h byla ještě přidána suspenze 15 mg 10% Pd/C v 3 cm³ n-hexanu. Reakce byla po celou dobu monitorována pomocí TLC. Po ukončení reakce byla reakční směs přefiltrována za sníženého tlaku přes vrstvu celitu. Celit byl následně ještě 3× promyt dioxanem. Filtrát byl poté 18 h sušen nad síranem sodným a následně bylo rozpouštědlo odpařeno na rotační vakuové odparce.

III. DISKUZNÍ ČÁST

6 ÚVOD DO DISKUZNÍ ČÁSTI

Cílem předložené práce bylo navázat na přechozí bakalářskou práci Bereniky Kočí, která měla za úkol syntetizovat stejný ligand, ale po úspěšném třetím kroku syntézy již dále nepokračovala. Hlavním motivem této práce bylo již ve výše zmíněné práci popsané syntézy zdokonalit a připravit dostatek nitro derivátu pro doposud neuskutečněné pokusy o redukci nitroskupin na skupiny primární aminové a následnou kvarternizaci přítomného dusíku.

Na základě provedené literární rešerše bylo potřeba navrhnout a uskutečnit syntézu 4,9-disubstituovaného ligandu s centrálním diamantanovým motivem. Polohy substituentů byly zvoleny záměrně do axiálních poloh 4 a 9, pro zachování symetričnosti molekuly. Podle poznatků z literatury dosahují axiálně substituované deriváty vyšších hodnot konstanty stability než ekvatoriálně, či sekundárně substituované molekuly diamantanu. Jako cílový ligand byla navržena sloučenina nesoucí centrální diamantanový motiv, substituovaný v polohách 4 a 9 fenylovou skupinou, která má v poloze *para* navázaný kvarterní atom dusíku, obklopený třemi methylovými skupinami (Obrázek 15).



Obrázek 15: Strukturální vzorce výchozího diamantanu a uvažovaného ligandu.

Podle dosavadních poznatků o syntéze axiálně (di)substituovaného diamantanu byla navržena syntetická strategie. Nejprve byl výchozí diamantan podroben radikálové chloraci a následně Friedelově-Craftsově alkykaci. Jako nejsnazší způsob připojení atomu dusíku na

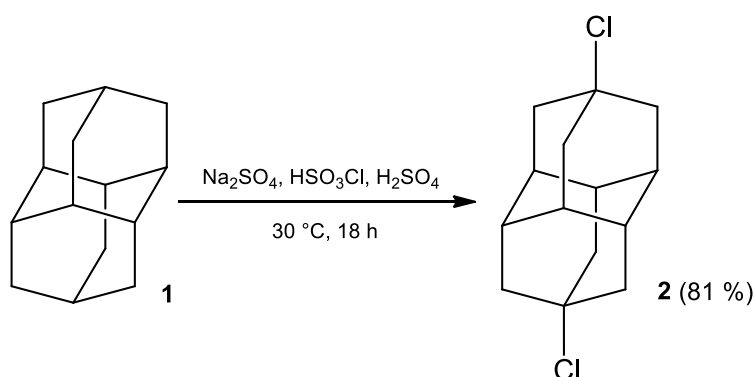
fenylový motiv do polohy *para* byla zvolena elektrofilní aromatická substituce, konkrétně pak nitrace. Následně bylo nutné vzniklé nitroskupiny zredukovat na skupiny primární aminové a tyto kvarternizovat pomocí uvažované reakce s přebytkem jodmethanu.

V literatuře se vyskytuje již podobný ligand, ale pouze ve formě diamantanového jádra s 4,9-disubstituovaným kvarterním atomem dusíku, na který jsou navázány tři methylové skupiny. Jeho hodnota vazebné konstanty v komplexu s CB[7] je nejvyšší z doposud popsáných. Domníváme se, že navázáním fenylového motivu mezi diamantan a kvarterní dusíkové atomy dojde k zvýšení počtu vazebných míst a tím i k nárůstu hodnoty asociační konstanty.

7 PROVEDENÉ SYNTÉZY

7.1 Chlorace diamantanu

Jako první krok syntetické strategie bylo potřeba připravit dostatečné množství disubstituovaného 4,9-dichlordiamantanu (**2**), jako dobrý výchozí motiv pro následnou Friedelovu-Craftsovu alkylaci. Jako již ověřená reakce byla zvolena radikálová substituce chloru za účasti kyseliny sírové a chlorsírové (Obrázek 16).

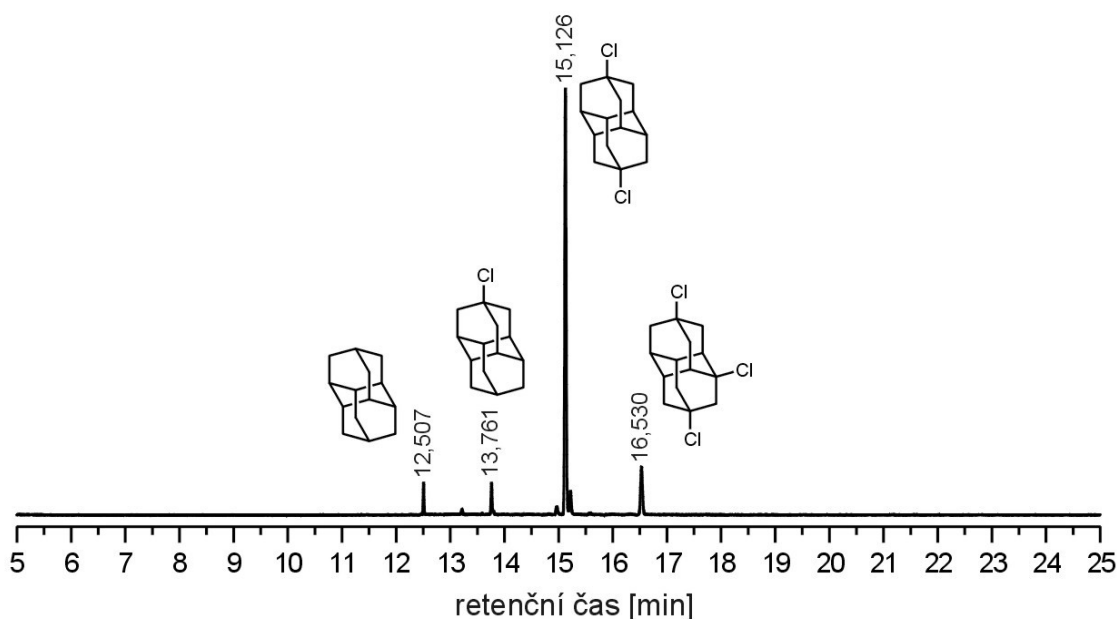


Obrázek 16: Chlorace diamantanu.

Výchozí diamantan (**1**) bylo nutné nejdříve homogenizovat v třecí misce společně se síranem sodným. Kvůli oprávněné obavě o nemožnosti kvantitativně převést celý obsah třecí misky do reakční baňky, byla vždy navážka diamantanu a síranu sodného o 5 % vyšší, než je uvedená teoretická hmotnost v postupu.

Po přidání obou kyselin k zhomogenizované směsi bylo pozorováno vyvíjení plynu, proto byla baňka se septem pro případné vyrovnání tlaků opatřena dutou jehlou. Samotná reakce byla prováděna v termostatu, aby mohla být po celých 18 hodin zaručena stabilní předepsaná teplota. Z tohoto důvodu nebylo možné reakci automaticky míchat. Pro lepší průběh reakce a zaručení alespoň částečného zhomogenizování, byla reakční směs minimálně jedenkrát za hodinu promíchána pomocí magnetické tyčinky.

Reakce byla provedena celkem osmkrát, pokaždé s jinou hmotností výchozí látky, ale stále ve stejném molárním poměru všech reaktantů. Ve výsledku bylo syntetizováno více než 7 g produktu, který nebyl dále čištěn. Každá z reakcí byla sledována pomocí GC-MS a získaný produkt byl také analyzován pomocí ^1H NMR.



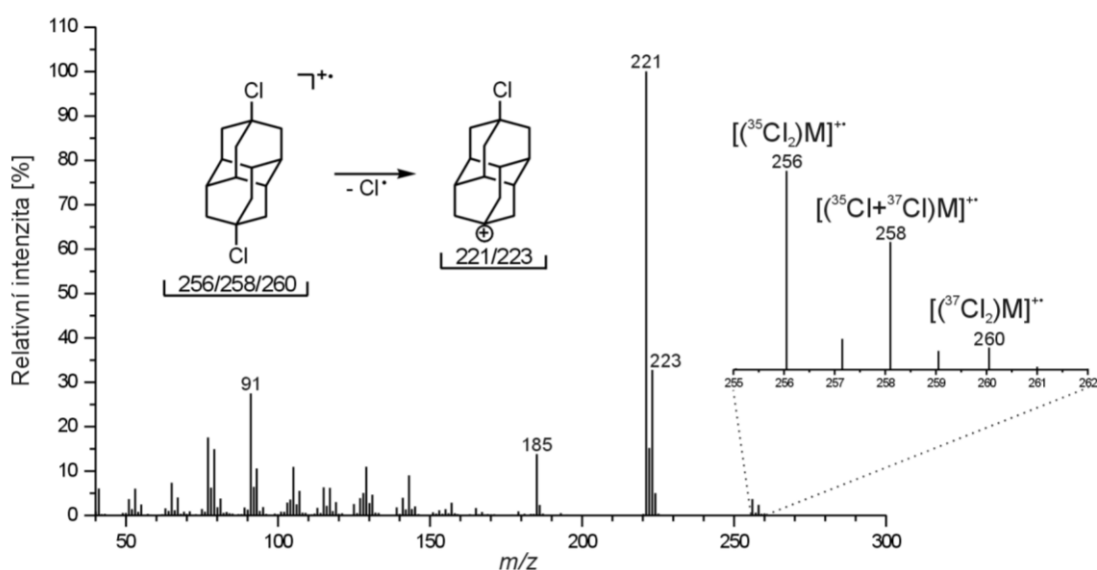
Obrázek 17: Chromatogram po chloraci výchozího diamantanu.

Po zpracování reakční směs byl získaný surový produkt analyzován pomocí GC-MS. V získaném chromatogramu (Obrázek 17) byly pozorovány celkem čtyři píky, jejichž struktura byla určena dle obdržných hmotnostních spekter (EI-MS). Nejmenší zastoupení měl ve směsi výchozí diamantan ($R_t = 12,5$ min), který byl zastoupen necelými čtyřmi procenty. Dále byly ve směsi detekovány monochlorovaný ($R_t = 13,8$ min), dichlorovaný ($R_t = 15,1$ min) a trichlorovaný derivát ($R_t = 16,5$ min) diamantanu. Nejvíce zastoupeným byl požadovaný 4,9-dichlordiamantan (**2**), kdy relativní zastoupení této látky, dle GC-MS, činilo cca 81 %. Trichlorovaný derivát byl ve směsi zastoupen 11 % a monochlorovaný derivát pak přibližně 4 % (Tabulka 2).

Tabulka 2: Retenční časy a relativní zastoupení sloučenin identifikovaných pomocí GC-MS po chloraci diamantanu.

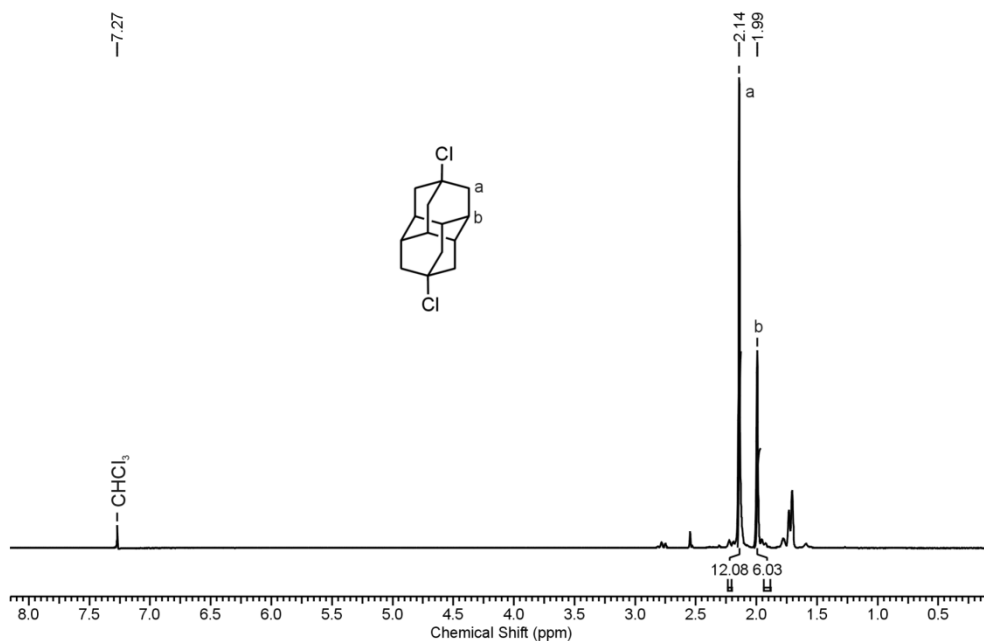
Sloučenina	Retenční čas (min)	Relativní zastoupení (%)
diamantan	12,5	3,6
monochlorovaný derivát	13,8	4,4
dichlorovaný derivát	15,1	80,7
trichlorovaný derivát	16,5	11,3

Jak je uvedeno výše, struktura jednotlivých, ve směsi se nacházejících, sloučenin byla navržena pomocí studia získaných hmotnostních spekter. Ve spektru sloučeniny s retenčním časem 15,1 minuty byl pozorován nepříliš intenzivní, ale přesto detekovatelný molekulový klastr o m/z 256/258/260 odpovídající přítomnosti dvou atomů chloru v molekule. Dominantním byl ve spektru ion o m/z 221, který byl doprovázen ionem o dva m/z vyšším, tedy 223 m/z , kdy jejich vzájemný poměr činil přibližně 3:1, což je typické pro sloučeniny obsahující ve své struktuře jeden atom chloru. Ion o m/z 221 vzniká odštěpením radikálu chloru ($^{35}\text{Cl}^{\cdot}$) z molekulového iontu (m/z 256). Hmotnostní spektrum je uvedeno na Obrázku 18.



Obrázek 18: EI-MS spektrum sloučeniny 2.

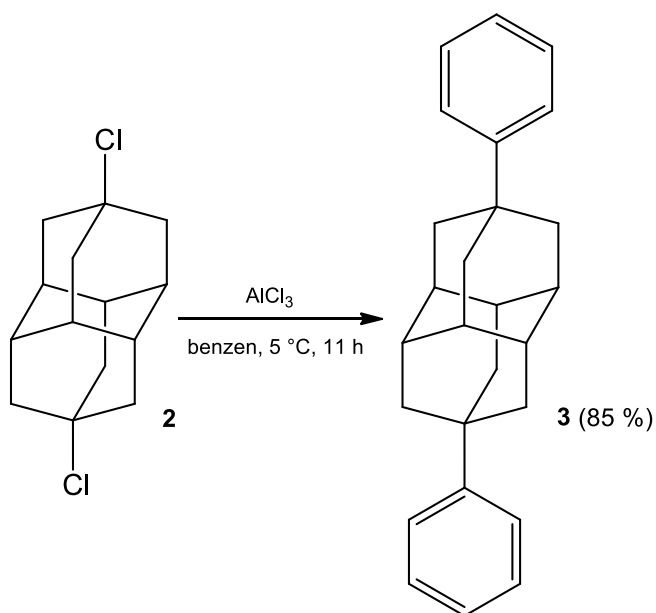
Vyjma EI-MS byla k potvrzení struktury uvažovaného, a ve směsi převládajícího 4,9-dichlordiamantanu (2), použita protonová spektroskopie nukleární magnetické rezonance (^1H NMR). Ve spektru uvedeném na Obrázku 19 lze pozorovat dva dominantní signály v alifatické oblasti. Singlet s posunem 1,99 ppm odpovídá atomům vodíku CH z diamantanového motivu (CH(DiAd)), zatímco signál nacházející v oblasti 2,14 ppm pak atomům vodíku methylenových ($\text{CH}_2(\text{DiAd})$). Jelikož se jedná o sloučeninu v literatuře již popsanou, bylo námi naměřené ^1H NMR spektrum srovnáno se spektrem uvedeným v patentu publikovaném v roce 2007 [48], kdy obě spektra jsou totožná.



Obrázek 19: ^1H NMR spektrum sloučeniny 2.

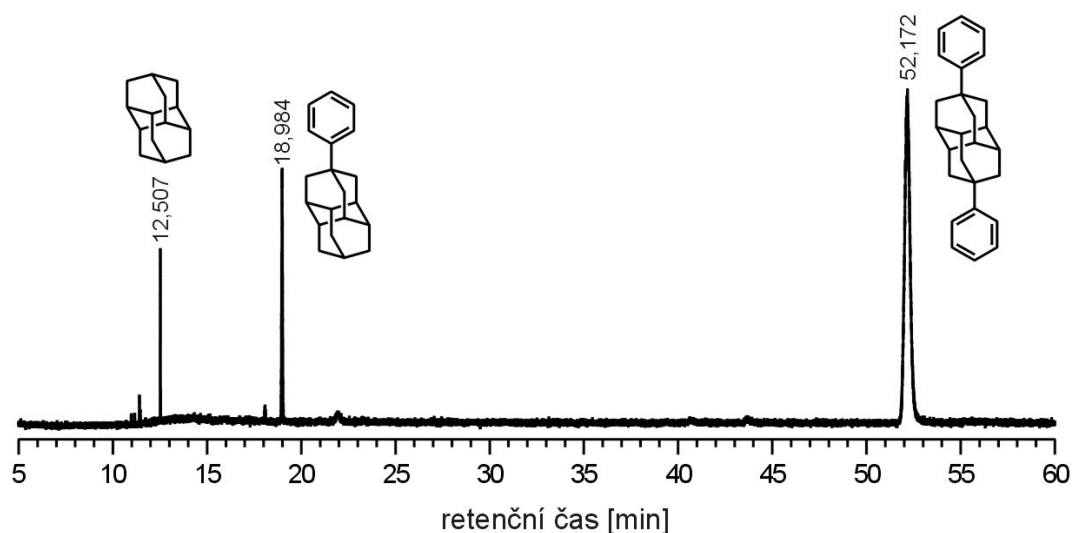
7.2 Friedelova-Craftsova alkylace 4,9-dichlordiamantanu

Pro navázání fenylových jednotek do polohy 4 a 9 v předešlém kroku připraveného 4,9-dichlordiamantanu (**2**) byla zvolena již ověřená a vyzkoušená Friedelova-Craftsova alkylace. Jako rozpouštědlo a zároveň zdroj aromatického jádra byl použit čerstvě destilovaný bezvodý benzen. Roli katalyzátoru a Lewisovy kyseliny zde zastupoval bezvodý AlCl_3 (Obrázek 20).



Obrázek 20: Friedelova-Craftsova alkylace 4,9-dichlordiamantanu.

Taktéž se vyskytovala možnost využít jako Lewisovu kyselinu InCl_3 , který ale musí být před samotnou reakcí vysušen. Kvůli této skutečnosti byl zvolen právě AlCl_3 . Z důvodu obav o možný vznik nežádoucích vedlejších produktů byla teplota reakce upravena na 5–6 °C. Zde bylo potřeba pečlivě sledovat konzistenci reakční směsi, protože teplota tání benzenu je 5,5 °C a při zchlazení reakce pod tuto hodnotu benzen v reakční směsi ztuhl a tím se komplikoval průběh reakce. Prvotní výtěžky se pohybovaly kolem 70 %, proto byl následně postup upraven a do směsi bylo po sedmi hodinách ještě navíc přidáváno 20 mg AlCl_3 a 2 cm³ benzenu. Po upravení postupu syntézy se hodnoty výtěžků dostaly na hodnotu 85 %. Nejdříve byla dvakrát provedena syntéza s 200 mg výchozí látky a následně se navážka výchozí látky zvýšila na 500 mg, ale molární poměry byly zachovány. Syntéza byla provedena jedenáctkrát, což zabezpečilo přípravu více než 6,5 g sloučeniny **3**.

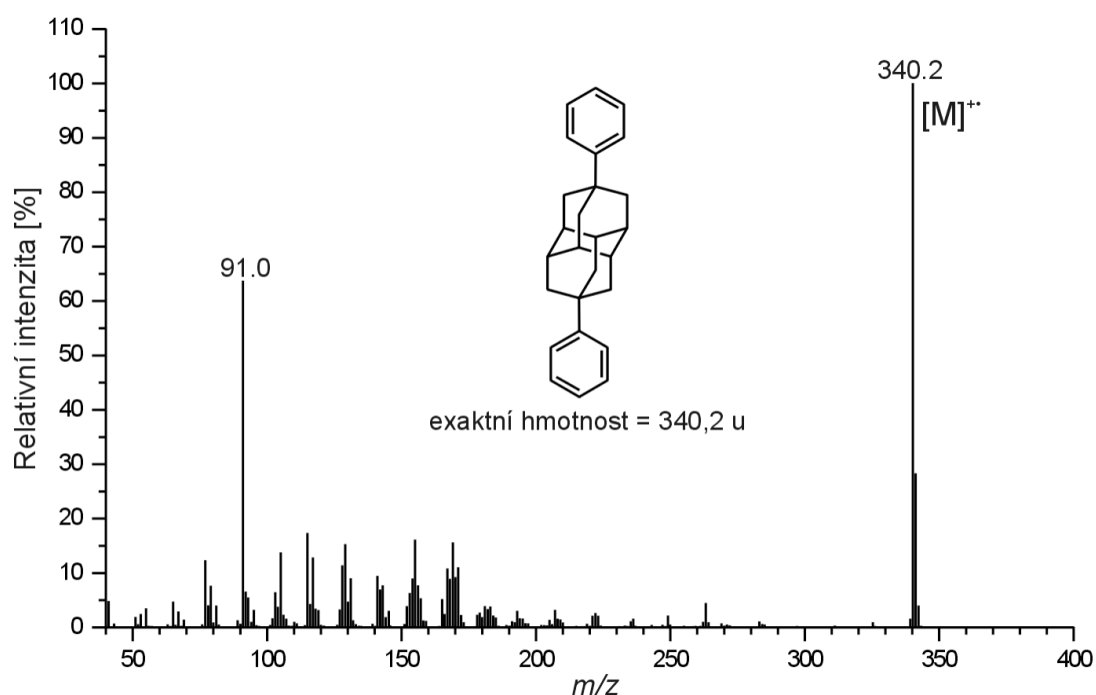


Obrázek 21: Chromatogram po Friedelově-Craftsově alkylation sloučeniny **2**.

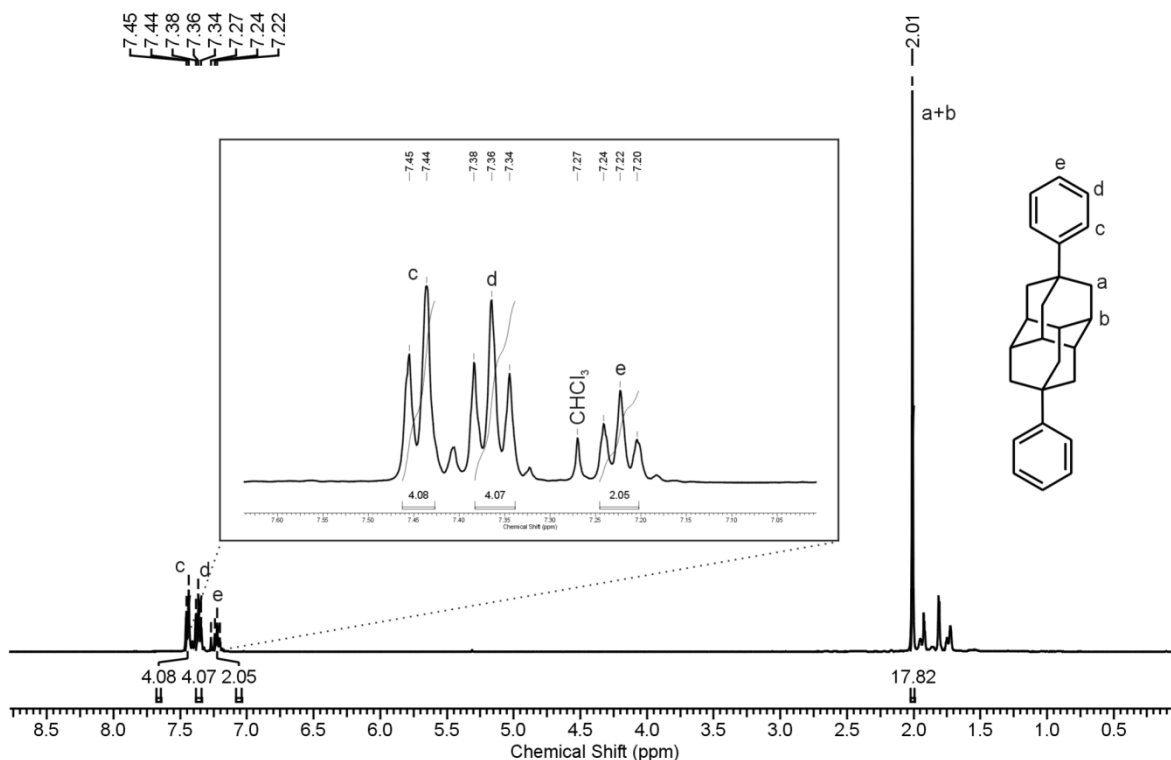
Stejně jako v případě chlorace výchozího diamantanu, tak také v případě Friedelovy-Craftsovy alkylation sloučeniny **2**, byl získaný surový produkt analyzován pomocí GC-MS (Obrázek 21). Jelikož se reakce prováděla ze směsi získané po chloraci, která nebyla nikterak purifikována, není překvapením, že byl v chromatogramu detekován monoalkylovaný derivát ($R_t = 19,0$ min), který se ve směsi nacházel v relativním zastoupení cca 12 % (Tabulka 3). Dále byl pozorován pík s retenčním časem 12,5 minuty, jehož hmotnostní spektrum odpovídalo nesubstituovanému diamantanu, což bylo poněkud překvapující. Na druhou stranu je nutno podotknout, že tato sloučenina představovala ve směsi minoritní složku se zastoupením cca 3 %. Dominantním píkem byl ten s retenčním časem 52,1 minuty. Na základě hmotnostního spektra, v němž byl nejintenzivnějším ion o m/z 340 bylo určeno, že se jedná o požadovanou sloučeninu **3** (Obrázek 22).

Tabulka 3: Retenční časy a relativní zastoupení sloučenin identifikovaných pomocí GC-MS po Friedelově-Craftsově alkylaci sloučeniny 2.

Sloučenina	Retenční čas (min)	Relativní zastoupení (%)
diamantan	12,5	2,8
monofenylový derivát	19,0	12,2
difenylový derivát	52,2	85,0

**Obrázek 22:** EI-MS spektrum sloučeniny 3.

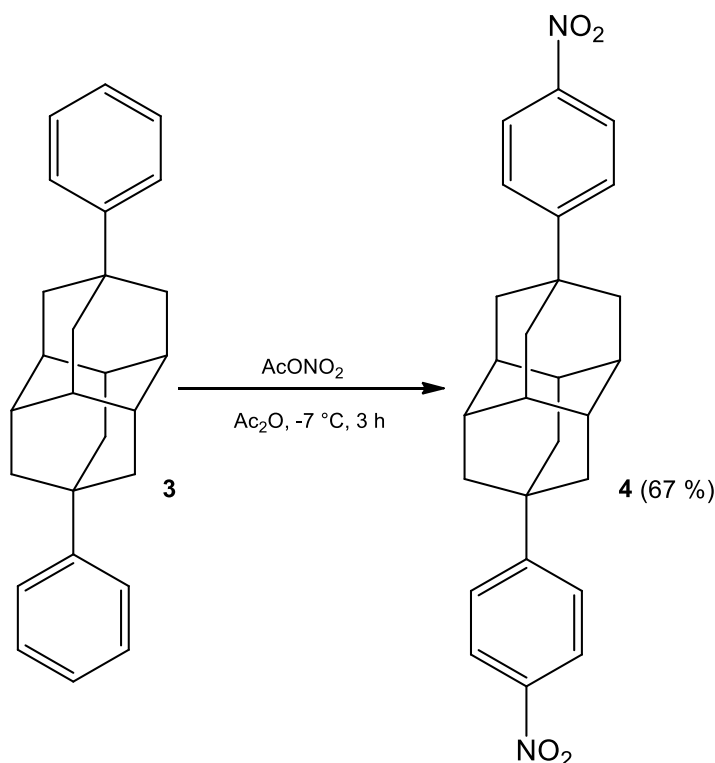
Vyjma GC-MS byla struktura sloučeniny 3 potvrzena také pomocí ^1H NMR. Ve spektru, které je uvedeno na Obrázku 23 lze v alifatické oblasti pozorovat singlet odpovídající atomům vodíku z diamantového motivu (signály „a+b“). V aromatické oblasti (7,20–7,45 ppm) pak byly pozorovány celkem tři signály, a to dva triplety (signály „d“ a „e“) a jeden dublet (signál „c“), pocházející z aromatických kruhů substituovaných v poloze 4 a 9 diamantanového motivu.

Obrázek 23: ^1H NMR spektrum sloučeniny 3.

7.3 Nitrace 4,9-difenyldiamantanu

Jako výchozí látka byl využit produkt předchozí reakce v nečištěném stavu. Způsobů, jak elektrofilní nitraci uskutečnit je nespočet, například využití guanidin nitrátu, acetyl nitrátu, nebo nitrace pomocí směsi kyselin dusičné a sírové a mnoho dalších. Nakonec byla tedy zvolena směs anhydridu kyseliny octové a kyseliny dusičné (Obrázek 24). Nežádoucím jevem by byla nitrace do vyššího stupně, ale využití výše zmíněného nitračního činidla tuto možnost minimalizuje.

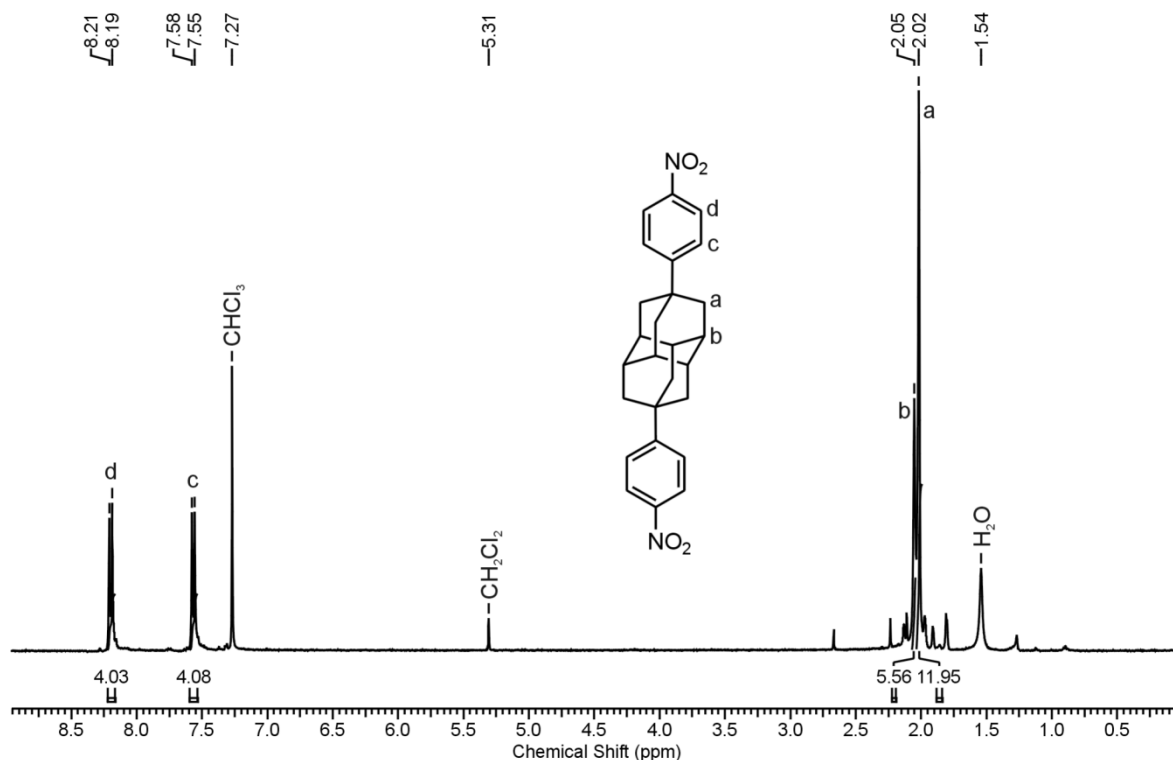
Samotná příprava nitračního činidla vyžaduje specifické podmínky. Je to vysoce exotermická reakce a musí být prováděna při nízkých teplotách. Reakční baňka, v které bylo nitrační činidlo připravováno, byla temperována na $-13\text{ }^\circ\text{C}$. Za celou dobu nitrace acetanhydridu teplota směsi nepřesáhla $0\text{ }^\circ\text{C}$, což bylo pečlivě monitorováno teploměrem. Po přidání výchozí látky do nitrační směsi byla baňka temperována na $-7\text{ }^\circ\text{C}$, protože při nižších teplotách směs příliš tuhla, což bylo nežádoucí.



Obrázek 24: Nitrace 4,9-difenyldiamantanu.

Po ukončení reakce byly provedeny pokusy o vyčištění směsi a izolaci žádaného 4,9-bis(nitrofenyl)diamantanu (4). Nejdříve pomocí sloupcové chromatografie s SiO₂ jako stacionární fázi, kdy jako mobilní fáze byla využita směs petroletheru a ethyl-acetátu v poměru 4:1 (v:v). Podařilo se izolovat čistý produkt (potvrzeno ¹H NMR), avšak pouze v množství 2 mg. Další pokus o vyčištění spočíval v promytí surového produktu *n*-hexanem, kdy výsledná suspenze byla třikrát centrifugována. Avšak tato metoda nepřinesla žádnou změnu ve složení produktu. Jako poslední metoda byla zvolena krystalizace změnou polarity rozpouštědla (dichlormethan-hexan). Výsledné krystaly byly odfiltrovány a analyzovány pomocí ¹H NMR. Výsledky prokázaly větší čistotu směsi, ale pro požadovanou čistotu bude muset být metoda ještě optimalizována.

Syntéza byla doposud provedena pětkrát, přičemž bylo získáno celkem 0,8 g požadovaného nitroderivátu 4.



Obrázek 25: ^1H NMR spektrum sloučeniny 4.

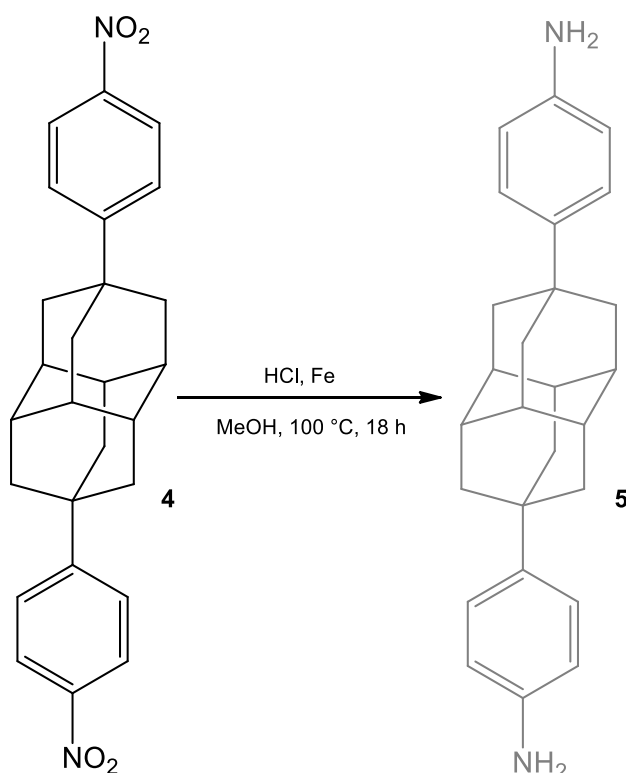
Na Obrázku 25 je znázorněno ^1H NMR spektrum, pomocí něhož byla určena struktura sloučeniny 4. V alifatické oblasti byly opět pozorovány dva signály odpovídající atomům vodíku CH_2 (2,02 ppm) a CH (2,05 ppm) diamantanového motivu. V aromatické oblasti (7,56 a 8,20 ppm) pak byly pozorovány dva dublety, jejichž integrací bylo zjištěno, že každý z nich obsahuje čtyři atomy vodíku. Toto naprosto přesně odpovídá úspěšné a zejména pak selektivní substituci obou aromatických jader v poloze *para*.

Byly uskutečněny také pokusy o analýzu této látky pomocí GC-MS, ale bohužel v získaném chromatogramu nebyl pozorován žádný pík, pravděpodobně z důvodu nízké těkavosti předmětné sloučeniny.

V neposlední řadě byl získaný produkt analyzován pomocí infračervené spektrometrie (IR), kdy v získaném spektru byly, vyjma jiných, pozorovány typické silné absorpční pásy v oblasti 1349 a 1151 cm^{-1} odpovídající přítomnosti nitro skupiny.

7.4 Pokusy o redukci 4,9-bis(4-nitrofenyl)diamantanu

I přesto, že ještě nebyl všechen 4,9-difenyldiamantan podroben nitraci, byly zahájeny pokusy o redukci vzniknuvšího nitro derivátu **4**. Jako první způsob byla zvolena redukce za přítomnosti kyseliny chlorovodíkové a železa, prováděná v methanolu, která je v experimentální části uváděna jako „metoda A“ (Obrázek 26).



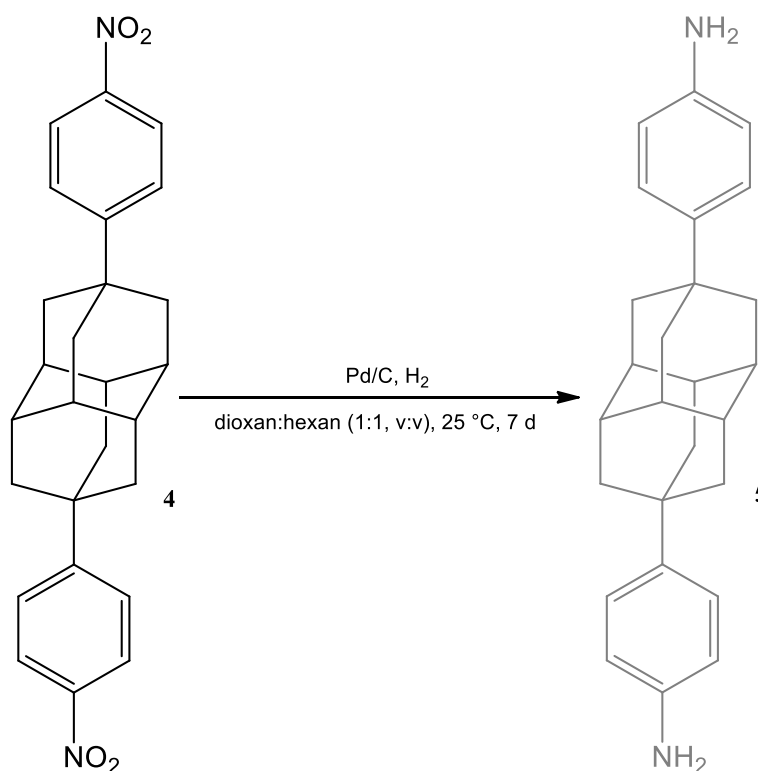
Obrázek 26: Redukce 4,9-bis(4-nitrofenyl)diamantanu metodou A.

Prvním problémem se ukázal špatný výběr rozpouštědla. Jak bylo posléze zjištěno, 4,9-bis(nitrofenyl)diamantan (**4**) je velice málo rozpustný v alkoholech. Ale i přes tuto skutečnost jsme se rozhodli pokračovat v reakci v domnění, že vznikající produkt se bude vylučovat ve formě nerozpustné sraženiny a úbytek výchozí látky z roztoku zapříčiní postupné rozpuštění veškeré výchozí látky. Reakce byla monitorována pomocí TLC a přibližně po sedmnácti hodinách poukazovala na stálý výskyt výchozí látky a dalších čtyř neidentifikovatelných sloučenin. Po uplynutí 18 h byla reakce ukončena a produkt reakce analyzován pomocí ¹H NMR, ale výsledky byly neprůkazné. Ve spektru získaném pomocí IR byly pozorovány střední, relativně široké, pásy v oblasti 3400–3300 cm⁻¹, typické pro

primární aminy, ale rovněž se v něm vyskytovaly pásy odpovídající přítomnosti nitroskupiny.

Bylo uvažováno o změně rozpouštědla, protože právě nedostatečná rozpustnost výchozí látky v alkoholech může být pravděpodobnou příčinou neúspěšně provedené redukce. Rovněž přicházelo v úvahu nahradit methanol za kyselinu octovou s účastí zinku jako katalyzátoru, ale zkouška rozpustnosti v této karboxylové kyselině byla negativní.

Proto bylo od této cesty upuštěno a byla provedena zkouška rozpustnosti sloučeniny **4** v různých organických rozpouštědlech. Negativní výsledky byly prokázány u všech nižších alkoholů, *n*-hexanu a kyseliny octové. Pozitivní výsledky byly zaznamenány u benzenu, dioxanu, tetrahydrofuranu, dimethylformamidu, acetonu, dichlormethanu a směsi dioxan:*n*-hexan (1:1, v:v). Jako slibná byla zvolena směs dioxan:*n*-hexan (1:1, v:v) a dle literární rešerše [49] byla zvolena metoda hydrogenace za přítomnosti 10% Pd/C jako katalyzátoru, jejíž postup je v experimentální části označen jako „metoda B“ (Obrázek 27).



Obrázek 27: Redukce 4,9-bis(4-nitrofenyl)diamantanu metodou B.

Při kontrole průběhu reakce po 24 h pomocí TLC, byla prokázána stálá přítomnost látky **4**. Proto bylo do směsi přidáno ještě jednou výchozí množství 10 % Pd/C ve formě suspenze

v 3 cm³ *n*-hexanu. Po dobu dalších šesti dní bylo doplňováno rozpouštědlo, kvůli jeho částečnému odpařování s unikajícím vodíkem. Následná analýza reakční směsi pomocí TLC prokázala stálý výskyt látky **4**, ale také majoritní přítomnost sloučeniny, která neměla dostatečnou afinitu k rozpouštědlu a zůstala na startu.

Proto byla reakční směs zpracována, kdy po odpaření rozpouštědla byl získán produkt ve formě nahnědlého oleje. Tento byl analyzován pomocí hmotnostní spektrometrie s elektrosprejovou ionizací (ESI-MS), nicméně ve spektru nebyly pozorovány žádné ionty, jejichž hodnota *m/z* by odpovídala očekávanému produktu, případně sloučenině, v jejíž struktuře by se nacházela jedna nitro skupina a jedna skupina aminová.

Předmětem dalších prací bude všechen dosud syntetizovaný 4,9-difenyldiamantan (**3**) podrobit nitraci a optimalizovat metodu purifikace směsi požadovaného 4,9-bis(nitrofenyl)diamantanu s vedlejšími produkty reakce. V úvahu připadá výše zmíněná krystalizace pomocí změny polaritý rozpouštědla, ale její úspěšnost není stále uspokojivá. Následně je potřeba provést další literární rešerši a navrhnout úspěšnou strategii redukce vzniklých aminoskupin s ohledem na velmi malou rozpustnost výchozí látky v běžných organických rozpouštědlech, které se pro účely redukce využívají. Pro tyto účely se nabízí přímá hydrogenace s využitím PtO₂ jako katalyzátoru, redukce ve směsi kyseliny chlorovodíkové a zinku nebo SnCl₂. [50]

V našem největším zájmu je zdárně připravit titulní ligand, protože jeho supramolekulární vlastnosti doposud nebyly v žádné publikaci popsány, a právě toto prvenství je našim největším cílem.

ZÁVĚR

Cílem práce bylo syntetizovat ligand s diamantanovým motivem pro další studium jeho supramolekulárních vlastností. Dle literární rešerše byl navrhnut ligand odvozený od 4,9-disubstituovaného diamantanu z důvodů zachování symetričnosti. Dalším z důvodů byla také předpokládaná vysoká hodnota vazebné konstanty, které dosahují všechny doposud popsané axiálně disubstituované ligandy s diamantanovým jádrem.

Byla navržena syntetická strategie, která zahrnovala radikálovou chloraci samotného diamantanu, následnou Friedelovu-Craftsovu alkylaci, regioselektivní nitraci fenylového substituentu, redukci vzniklé aminoskupiny a konečné navázání tří methylových skupin na každou z primárních aminových skupin. Až po třetí krok syntézy, tedy nitraci, byly všechny postupy úspěšně ověřeny. Analýzy GC-MS a ^1H NMR průkazně potvrdily přítomnost očekávaných produktů.

Následně byly provedeny dva neúspěšné pokusy o redukci nitroskupin za vzniku primárních aminoskupin, nejdříve za přítomnosti kyseliny chlorovodíkové a železa a následně přímou hydrogenací plynným vodíkem. Ani jedna z uvedených metod nevedla k úspěchu a analýzy produktů nepoukazovaly na výskyt požadovaného aminoderivátu.

Úkolem do dalších měsíců bude připravit dostatek čistého nitro derivátu **4** a vypracovat novou syntetickou strategii pro redukci nitro skupin. Po následné kvarternizaci nám již nic nebude stát v cestě při zkoumání supramolekulárních vlastností navrženého ligandu na bázi diamantanu.

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- [1] G. Mansoori, & spol., *Diamondoid Molecules: With Application in Biomedicine, Materials Science, Nanotechnology & Petroleum Science*. Singapore: *World Scientific*, **2012**, ISBN 978-981-4291-61-3.
- [2] R. Vícha, M. Potáček: *Chemické Listy*, **2004**, *98*, 68-74
- [3] W. Bragg, W. Bragg: *Nature*, **1913**, *91*, 557
- [4] W. Burns, M. A. Mckerverey, T. R. B. Mitchell, J. J. Rooney: *Journal of American Chemical Society*, **1978**, *100*, 906-911
- [5] F. Yang, Y. Lin, M. Baldini, J. E. P. Dahl, R. M. K. Carlson, W. L. Mao: *The Journal of Physical Chemistry Letters* **2016**, *7*, 4641-4647
- [6] K. F. Biegasiewicz, J. R. Griffiths, G. P. Savage, J. Tsanaktsidis, R. Priefer: *Chemical Reviews* **2015**, *115*, 6719–6745.
- [7] W. Wong, E. F. Westrum: *The Journal of Physical Chemistry*, **1970**, *74*, 1303-1308
- [8] T. A. Reekie, C. M. Williams, L. M. Rendina, M. Kassiou: *Journal of Medicinal Chemistry*, **2019**, *62*, 1078-1095
- [9] T. M. Gund, E. Osawa, V. Z. Williams, P. v R. Schleyer: *Journal of Organic Chemistry*, **1974**, *39*, 2979-2987
- [10] A. A. Malik, T. G. Archibald, K. Baum, M. R. Unroe: *Macromolecules*, **1991**, *24*, 5266-5268
- [11] B. Adhikari, G. Sivaraman, M. Fyta: *Nanotechnology*, **2016**, *27*, 485207
- [12] P-S. Yang, J-J. Wang, Y-H. Wang, W-C. Jan, S-P. Cheng, I-C. Hsu: *Ontology Letters*, **2016**, *11*, 3551-3557
- [13] H. Schwertfeger, A. A. Fokin, P. R. Schreiner, *Angew. Chem.*, **2008**, *47*, 1022.
- [14] C. S. Cupas, P. v R. Schleyer, D. J. Trecker: *Journal of the American Chemical Society*, **1965**, *87*, 917-918
- [15] K. S. Kulazhanov, T. O. Omarkulov, M. S. Suleimenova: *Eurasian Chem.-Technol. J.*, **2002**, *4*, 277–284
- [16] G. A. Olah, A. Wu, O. Farooq, G. K. S. Prakash: *J. Org. Chem.*:**1989**, *54*, 1450–1451
- [17] G. N. Gordadze, M. V. Girtus: *Petroleum Chemistry*, **2008**, *48*, 414-419

- [18] J-L. Lehn, *Supramolecular Chemistry*. *VCH*, **1995**, ISBN 3-527-29312-4
- [19] J. W. Steed, J. L. Atwood, *Supramolecular Chemistry*. Second Edition, *Wiley*, **2009**, ISBN 978-0-470-51233-3
- [20] Y. Wang, N. Ma, Z. Wang, X. Zhang: *Angewandte Chemie*, **2007**, *119*, 2881–2884
- [21] O. Livnah, E. A. Bayer, M. Wilchek, J. L. Sussman: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **1993**, *90*, 5076-5080
- [22] M. Iyoda, J. Yamakawa, M. J. Rahman: *Angew. Chem. Int.*, **2011**, *50*, 10522-10553
- [23] K. Uekama: *Adv. Drug Deliv*, **1999**, *36*
- [24] Szejtli J., *Cyclodextrin technology*, *Kluwer Academic Publisher*, **1988**, ISBN 9027723141 9789027723147
- [25] T. Loftsson, D. Duchêne: *International Journal of Pharmaceutics*, **2007**, *329*, 1-11
- [26] S. József: *Pure and Applied Chemistry*, **2004**, *76*, 1825-1845
- [27] H. Dodziuk, *Introduction to Supramolecular Chemistry*, *Kluwer Academic Publishers*, **2002**, ISBN 978-0-306-47587-0
- [28] Stanisław Skowron-shape of single monomers from work of Bartosz Marcin Kojak, CC BY-SA 3.0
- [29] B. Voncina, V. Vivod: *Cyclodextrins in Textile Finishing, Eco-Friendly Textile Dyeing and Finishing*, Melih Günay, IntechOpen, **2013**
- [30] S. J. Barrow, S. Kasera, M. J. Rowland, J. del Barrio, O. A. Scherman: *Chemical Reviews*, **2015**, *115*, 12320-12406
- [31] E. Meyer, *Über die Condensation des Harnstoffs mit Glyoxal und des Glykolurils mit Formaldehyd*. Heidelberg. Ph.D. Thesis, Heidelberg University, Heidelberg, **1904**
- [32] K. I. Assaf, W. M. Nau: *Chemical Society Reviews*, **2015**, *44*, 394-418
- [33] J. W. Lee, S. Samal, N. Selvapalam, H.-J. Kim, K. Kim, *Accounts of Chemical Research*, **2003**, *36*, 621-630
- [34] A. I. Day, J. G. Collins, *Cucurbituril Receptors and Drug Delivery*. In *Supramolecular Chemistry*, **2012**
- [35] S. Karcher, A. Kornmüller, M. Jekel: *Water Res.*, **2001**, *35*, 3309–3316

- [36] C. A. Schalley, Analytical methods in supramolecular chemistry, 2nd completely rev. and enlarged ed, *Wiley-VCH*, **2012**, ISBN 978-3-527-32982-3
- [37] V. P. Solov'ev, A. Y. Tsivadze: *Prot Met Phys Chem Surf*, **2015**, *51*, 1–35
- [38] Allan R. Hedges, *Chemical Reviews*, **1998**, *98*, 2035-2044
- [39] E. de Hoffmann, V. Stroobant, V. Mass spectrometry: principles and applications, 3rd ed., *J. Wiley*, **2007**, ISBN 978-0-470-03310-4
- [40] M. Ladd, R. Palmer, Structure Determination by X-ray Crystallography, *Springer US*, **2003**, ISBN 978-1-4615-0101-5
- [41] J. Voskuhl, M. Waller, S. Bandaru, B. A. Tkachenko, C. Fregonese, B. Wibbeling, P. R. Schreiner, B. J. Ravoo: *Organic and biomolecular chemistry*, **2012**, *10*, 4524-4530
- [42] F. Schibilla, J. Voskuhl, N. A. Fokina, J. E. P. Dahl, P. R. Schreiner, B. J. Ravoo: *Chemistry. A European Journal*, **2017**, *23*, 16059-16065
- [43] L. Cao, M. Šekutor, P. Y. Zavalij, K. Mlinaric-Majerski, R. Glaser, L. Issac: *Angewandte Chemie*, **2014**, *53*, 988-993
- [44] L. Cao, D. Škalamera, P. Y. Zavalij, J. Hostaš, P. Hobza, K. M. Majerksi, L. Isaacs: *Organic and Biomolecular Chemistry*, **2015**, *13*, 6249-6254
- [45] D. Sigwalt, M. Šekutor, L. Cao, P. Y. Zavalij, J. Hostaš, H. Ajani, P. Hobza, K. T. Majerski, R. Glaser, L. Isaacs: *Journal of the American Society*, **2017**, *139*, 3249-3258
- [46] M. Šekutor, K. Molčanov, L. Cao, L. Issac, R. Glaser, K. Mlynaric-Majerski: *European Journal of Organic Chemistry*, **2014**, 2533-2542
- [47] F. Tureček, V. Hanuš, P. Sedmera, H. Antropiusová, K. Mach: *Collection of Czechoslovak Chemical Communications*, **1981**, *46*, 1474-1485
- [48] T. Maehara, M. Yamaguchi: Method for producing polyhalogenated diamantane and derivative thereof, **2008**, EP05752842A
- [49] S. M. Sebti, E. Schönbrunn, N. j. Lawrence, H. R. Lawrence, M. P. Matin: Aurora kinase inhibitors and methods of making and using thereof, **2016**, US9249124B2
- [50] M. Hudlický, Reductions in Organic Chemistry, Second Edition, *American Chemical Society*, **1996**, ISBN 0-86980-893-1

SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK

CB[<i>n</i>]	cucurbit[<i>n</i>]uril
CD	cyklodextrin
EI-MS	hmotnostní spektrometrie s elektronovou ionizací
ESI-MS	hmotnostní spektrometrie s elektrosprejovou ionizací
GC-MS	plynová chromatografie s hmotnostně-spektrometrickou detekcí
IR	infračervená spektrometrie
ITC	izotermální titrační mikrokalorimetrie
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
MS	hmotnostní spektrometrie
NMR	nukleární magnetická rezonance
TLC	tenkovrstvá chromatografie
UV	ultrafialové spektrum záření
Vis	viditelné spektrum záření
XRD	monokrystalová difrakční analýza pomocí Röntgenova záření

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1: Strukturní vzorce adamantanu, diamantanu a triamantanu (zleva).	12
Obrázek 2: Strukturní vzorce kubanu, bicyklo[2.2.2]oktanu a bicyklo[2.2.2]okt-2-enu. ..	14
Obrázek 3: Syntéza diamantanu z norbornenu.....	15
Obrázek 4: Syntéza diamantanu z Binoru-S.	15
Obrázek 5: Příprava diamantanu a jeho derivátů krakováním ropy.....	16
Obrázek 6: Strukturní vzorce nativních cyklodextrinů. [28].....	19
Obrázek 7: Schématické znázornění vybraných zástupců cyklodextrinů. [29].....	20
Obrázek 8: Syntéza homologů cucurbit[<i>n</i>]urilu. [32]	21
Obrázek 9: Struktura vybraných cucurbit[<i>n</i>]urilů. [33]	21
Obrázek 10: Tvorba komplexu DAS@CB[7]. [33]	23
Obrázek 11: Možnosti tvorby komplexů typu hostitel-host. [30]	25
Obrázek 12: Diamantan-4-isoftalová kyselina, diamantan-4-karboxylová kyselina a diamantan-1-karboxylová kyselina (zleva).	26
Obrázek 13: Pohled z boku na uspořádání komplexu 4,9-bis(trimethylamonium)diamantan@CB[7] (a) a 4-trimethylamoniumdiamantan@CB[7] (b). [45].....	28
Obrázek 14: Pohled z boku na komplex 1,6-bis(trimethylamonium)diamantan@CB[8]. [46].....	28
Obrázek 15: Strukturní vzorce výchozího diamantanu a uvažovaného ligandu.	36
Obrázek 16: Chlorace diamantanu.	38
Obrázek 17: Chromatogram po chloraci výchozího diamantanu.....	39
Obrázek 18: EI-MS spektrum sloučeniny 2	40
Obrázek 19: ¹ H NMR spektrum sloučeniny 2	41
Obrázek 20: Friedelova-Craftsova alkylace 4,9-dichlordiamantanu.....	41
Obrázek 21: Chromatogram po Friedelově-Craftsově alkylaci sloučeniny 2	42
Obrázek 22: EI-MS spektrum sloučeniny 3	43
Obrázek 23: ¹ H NMR spektrum sloučeniny 3	44
Obrázek 24: Nitrace 4,9-difenyldiamantanu.	45
Obrázek 25: ¹ H NMR spektrum sloučeniny 4	46
Obrázek 26: Redukce 4,9-bis(4-nitrofenyl)diamantanu metodou A.....	47
Obrázek 27: Redukce 4,9-bis(4-nitrofenyl)diamantanu metodou B.	48

SEZNAM TABULEK

Tabulka 1: Fyzikální vlastnosti nižších polymantanů. [1]	13
Tabulka 2: Retenční časy a relativní zastoupení sloučenin identifikovaných pomocí GC-MS po chloraci diamantanu.	39
Tabulka 3: Retenční časy a relativní zastoupení sloučenin identifikovaných pomocí GC-MS po Friedelově-Craftsově alkylaci sloučeniny 2	43

