

Příprava monosubstituovaného ligandu na bázi diamantanu

Lukáš Žáček

Bakalářská práce
2025



Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně
Fakulta technologická

Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně

Fakulta technologická

Ústav chemie

Akademický rok: 2024/2025

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení:	Lukáš Žáček
Osobní číslo:	T23203
Studijní program:	B0721A210002 Technologie a hodnocení potravin
Specializace:	Chemie a analýza potravin
Forma studia:	Prezenční
Téma práce:	Příprava monosubstituovaného ligandu na bázi diamantanu

Zásady pro vypracování

I. Teoretická část

- Obecná charakteristika supramolekulární chemie a rigidních uhlovodíkových struktur.
- Možnosti přípravy monosubstituovaných derivátů na bázi diamantanu.
- Využití diamantanového skeletu v supramolekulární chemii.

II. Praktická část

- Na základě literární rešerše navrhnout syntézu uvažované sloučeniny.
- Provést experimenty vedoucí k přípravě uvažované sloučeniny.
- Všechny připravené látky charakterizovat dostupnými metodami strukturní analýzy.
- Získané výsledky zpracovat, vyhodnotit a provést jejich interpretaci.

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

Seznam doporučené literatury:

1. USENIK, A. et al. Hosting of diamantane alcohols in water and hydrogen-bonded organic solvents: the (non-)classical hydrophobic effect. *New Journal of Chemistry* 2023, 47, 18745–18755.
2. ALEŠKOVÍČ, M. et al. Unravelling binding effects in cyclodextrin inclusion complexes with diamondoid ammonium salt guests. *New Journal of Chemistry* 2022, 46, 13406–13414.
3. FOKINA, N. A. et al. Hydroxy Derivatives of Diamantane, Triamantane, and [121]Tetramantane: Selective Preparation of Bis-Apical Derivatives. *European Journal of Organic Chemistry* 2007, 4738–4745.
4. ROBINSON, W. J. et al. Undergraduate Instrumental Analysis. 7th Edition, 2014, CRC Press, Taylor&Francis.
5. S využitím databází SciFinder a Scopus.

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

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

L.S.

prof. Ing. Roman Čermák, Ph.D.
děkan

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

Ve Zlíně dne 20. února 2025

PROHLÁŠENÍ AUTORA BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

Beru na vědomí, že

- odevzdáním bakalářské práce souhlasím se zveřejněním své práce podle zákona č. 111/1998 Sb., v platném znění bez ohledu na výsledek obhajoby;
- bakalářská práce bude uložena v elektronické podobě v univerzitním informačním systému a bude dostupná k nahlédnutí;
- jedno vyhotovení bakalářské práce v listinné podobě bude ponecháno Univerzitě Tomáše Bati ve Zlíně k uložení;
- na moji bakalářskou práci se plně vztahuje zákon č. 121/2000 Sb. o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon) ve znění pozdějších právních předpisů, zejm. § 35 odst. 3;
- podle § 60 odst. 1 autorského zákona má Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně právo na uzavření licenční smlouvy o užití školního díla v rozsahu § 12 odst. 4 autorského zákona;
- podle § 60 odst. 2 a 3 mohu užít své dílo – bakalářskou práci – nebo poskytnout licenci k jejímu využití jen s předchozím písemným souhlasem Univerzity Tomáše Bati ve Zlíně, která je oprávněna v takovém případě ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které byly Univerzitou Tomáše Bati ve Zlíně na vytvoření díla vynaloženy (až do jejich skutečné výše);
- pokud bylo k vypracování bakalářské práce využito softwaru poskytnutého Univerzitou Tomáše Bati ve Zlíně nebo jinými subjekty pouze ke studijním a výzkumným účelům (tj. k nekomerčnímu využití), nelze výsledky bakalářské práce využít ke komerčním účelům;
- pokud je výstupem bakalářské práce jakýkoliv softwarový produkt, považují se za součást práce rovněž i zdrojové kódy, popř. soubory, ze kterých se projekt skládá; neodevzdání této součásti může být důvodem k neobhájení práce.

Prohlašuji, že

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

Ve Zlíně, dne

.....

podpis autora

ABSTRAKT

Diamantanoidy, náležící do skupiny klecových uhlovodíků, představují atraktivní strukturní motivy pro přípravu supramolekulárních systémů typu hostitel–host. V roli hosta (ligandu) mohou vystupovat také deriváty druhého nejmenšího homologu z řady diamantanoidů, diamantanu. Rozměry tohoto klecového uhlovodíku se jeví jako takřka ideální pro tvorbu hostitel–host komplexů s některými makrocyclickými sloučeninami z rodiny cucurbit[*n*]urilů a cyklodextrinů. V rámci této bakalářské práce jsem se zaměřil na problematiku již dříve popsanych syntetických cest vedoucích k přípravě axiálně a ekvatoriálně monosubstituovaných derivátů na bázi diamantanu obsahujících hydroxylovou skupinu, chlor, brom nebo karboxylovou funkční skupinu. Připravené sloučeniny představují důležité intermediáty v navržené syntetické strategii, jejímž cílem je příprava ligandů obsahujících diamantanový a methylimidazoliový motiv, které jsou vzájemně spojeny methylenovou vazbou. Všechny připravené látky byly charakterizovány dostupnými spektrálními metodami, jako jsou GC-MS, ¹HNMR a IR.

Klíčová slova: diamantan, diamantanoidy, syntéza, supramolekulární chemie, hostitel–host komplex

ABSTRACT

Diamantanoids, belonging to the group of cage hydrocarbons, represent attractive structural motifs for the design of supramolecular host–guest systems. Derivatives of diamantane, the second smallest homolog in the diamantanoid series, can serve as guests (ligands) in such systems. The size and geometry of this cage hydrocarbon appear to be nearly ideal for the formation of host–guest complexes with certain macrocyclic compounds from the cucurbit[*n*]uril and cyclodextrin families. In this bachelor's thesis, i focused on the investigation and optimalization of previously described synthesis routes leading to the preparation of axially and equatorially monosubstituted diamantane-based derivatives bearing hydroxyl, chloro, bromo, or carboxylic functional groups. The compounds prepared represent key intermediates within a synthetic strategy aimed at producing ligands containing both a diamantane and a methylimidazolium unit, linked via a methylene bridge. All synthesized compounds were characterized using standard spectroscopic techniques, including GC-MS, ¹HNMR and IR spectroscopy.

Keywords: diamantane, diamantanoids, synthesis, supramolecular chemistry, host–guest complexes

Upřímně bych chtěl touto cestou poděkovat Ing. Petrovi Janovskému, PhD za cenné rady v laboratoři, pomoc při interpretaci výsledků a při výrobě map elektrostatického potenciálu uvedených v této práci, a hlavně za obrovskou snahu a ochotu kdykoliv pomoc.

Děkuji Ing. Báře Greškové za pomoc při hydroxylaci diamantanu a za měření ^1H NMR spekter.

Rovněž bych chtěl poděkovat Ing. Václavu Kolaříkovi za měření GC-MS vzorků a ^1H NMR spekter, pomoc při jejich interpretaci a cenné rady během provádění experimentů.

Chtěl bych také poděkovat všem ostatním vyskytujících se ve 4. patře naší technologické fakulty za vstřícný přístup a vytvoření příjemného prostředí.

Také děkuji své rodině a svým přátelům za podporu během studia a za velkou dávku trpělivosti, která s tím byla spojena.

A nakonec, mé největší díky patří mému vedoucímu bakalářské práce doc. Ing. Michalu Rouchalovi, Ph.D. za vedení bakalářské práce, neutuchající podporu, pozitivní náhled na věc, cenné rady, trpělivost a za čas, který mi věnoval.

OBSAH

ÚVOD.....	13
I TEORETICKÁ ČÁST	14
1 CHEMIE DIAMANTANOIDŮ.....	15
1.1 OBECNÁ CHARAKTERISTIKA DIAMANTANOIDŮ.....	15
1.2 DIAMANTAN.....	17
1.2.1 Možnosti syntézy	18
1.2.2 Možnosti přípravy monosubstituovaných derivátů na bázi diamantanu	20
2 NÁHLED DO SUPRAMOLEKULÁRNÍ CHEMIE.....	28
2.1 SYSTÉMY TYPU HOSTITEL–HOST	28
2.1.1 Cyklodextriny.....	29
2.1.2 Cucurbit[<i>n</i>]urily.....	31
3 VYUŽITÍ DIAMANTANOVÉHO SKELETU V SUPRAMOLEKULÁRNÍ CHEMII.....	32
3.1 HOSTITEL–HOST SYSTÉMY S VYUŽITÍM DIAMANTANOVÉHO LIGANDU	32
3.1.1 Diamantan karboxylové kyseliny.....	32
3.1.2 Amoniové soli na bázi diamantanu	33
II EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST	35
4 POUŽITÉ PŘÍSTROJE A VYBAVENÍ	36
5 PROVEDENÉ REAKCE.....	37
5.1 PŘÍPRAVA MONOHYDROXYDERIVÁTŮ DIAMANTANU.....	37
5.2 PŘÍPRAVA 1-CHLOR A 4-CHLORDIAMANTANU	39
5.3 PŘÍPRAVA 1-BROM A 4-BROMDIAMANTANU	41
5.4 KOCHOVA–HAAFOVA KARBOXYLACE 1-HYDROXY A 4-HYDROXYDIAMANTANU	42
5.5 KOCHOVA–HAAFOVA KARBOXYLACE 1-CHLORDIAMANTANU	43
5.6 KOCHOVA–HAAFOVA KARBOXYLACE 4-CHLOR A 4-BROMDIAMANTANU	44
III DISKUZNÍ ČÁST	45
6 ÚVOD DO DISKUZNÍ ČÁSTI	46
7 PŘÍPRAVA MONOSUBSTITUOVANÝCH DERIVÁTŮ DIAMANTANU	47
7.1 HYDROXYLACE DIAMANTANU.....	47
7.1.1 Hydroxylace dle dříve publikovaného postupu.....	48
7.1.2 Hydroxylace s využitím postupu Dr. Mariny Šekutor	49
7.1.3 Separace směsi axiálního a ekvatoriálního monohydroxyderivátu	50
7.2 CHLORACE HYDROXYDERIVÁTŮ 1 A 2.....	52
7.3 BROMACE HYDROXYDERIVÁTŮ 1 A 2	54
7.4 KARBOXYLACE MONOSUBSTITUOVANÝCH DERIVÁTŮ DIAMANTANU	57

7.4.1	Karboxylace 1-hydroxy a 4-hydroxydiamantanu.....	58
7.4.2	Karboxylace 1-brom a 4-bromdiamantanu.....	58
7.4.3	Karboxylace 1-chlor a 4-chlordiamantanu	59
7.4.4	Modely karbokationtů	61
ZÁVĚR.....		63
SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY		65
SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK		72

ÚVOD

Diamantanoidy jsou skupinou látek, jejichž historie je úzce spjata s českou minulostí. Představují třídu polycyklických uhlovodíků vyznačujících se rigidní klecovou strukturou, vysokou symetrií a značnou chemickou i teplotní stabilitou. Nejznámějším zástupcem této skupiny látek je adamantan, který byl objeven roku 1933 československými vědci S. Landou a V. Macháčkem ve vzorku hodonínské ropy. Adamantan později našel uplatnění zejména ve farmaceutickém průmyslu a supramolekulární chemii. Druhý nejmenší homolog, diamantan, byl objeven rovněž v Československu a to přibližně 30 let po objevu adamantanu. Přestože byl diamantan izolován již v šedesátých letech minulého století, zůstává ve srovnání s adamantanem relativně málo prozkoumán. Důvodem může být náročnější syntéza diamantanové klece, její komplikovanější modifikace nebo i dostupnost na trhu.

V posledním desetiletí však zájem o chemii diamantanu výrazně vzrostl, a to zejména v souvislosti s jeho potenciálním využitím při návrhu nových supramolekulárních systémů. Díky své struktuře, hydrofobnímu charakteru a možnosti axiální či ekvatoriální substituce, představuje diamantan dobrý strukturní motiv pro tvorbu ligandů schopných interakce s makrocyclickými sloučeninami, jako jsou cyklodextriny či cucurbit[*n*]urily. Významným příkladem je vznik komplexu cucurbi[7]urilu s axiálně disubstituovaným diamantanovým derivátem, nesoucím kvarterní amoniovou sůl v pozicích 4 a 9. Ve vodném prostředí tento komplex vykazuje extrémně vysokou hodnotu vazebné konstanty $K = 7.2 \cdot 10^{17} \text{ M}^{-1}$, čímž překonává i nejstabilnější známý přírodní komplex avidin-biotin ($K \approx 10^{15} \text{ M}^{-1}$). Vzhledem k těmto skutečnostem je důležitý vývoj selektivních syntetických postupů pro přípravu specificky substituovaných derivátů na bázi diamantanu.

Cílem této práce bylo prozkoumat a optimalizovat známé syntetické postupy vedoucí k syntéze axiálních a ekvatoriálních sloučenin s diamantanovým skeletem, určených pro následnou přípravu vybraných methylimidazoliových ligandů na bázi diamantanu a studium jejich supramolekulárního chování.

I TEORETICKÁ ČÁST

1 CHEMIE DIAMANTANOIDŮ

V roce 1933 se československým vědcům S. Landovi a V. Macháčkovi podařilo izolovat nový uhlovodík z ropy – adamantan (tricyklo[3.3.1.1^{3,7}]dekan, C₁₀H₁₆). Tento polycyklický uhlovodík, pojmenovaný podle starořeckého slova adamant znamenajícího „nezničitelný“ či „nepřemožitelný“, zaujal chemiky svou pozoruhodnou strukturou a vlastnostmi. Molekula adamantanu má téměř kulovitý tvar a je tvořena třemi vzájemně propojenými cyklohexanovými cykly, z nichž každý se nachází v židličkové konformaci. Cesta k dostupnosti adamantanu trvala více než 20 let a na jejím konci se začal rozvíjet nový vědní obor – chemie diamantanoidů, který se postupně rozrostl do mnoha oblastí výzkumu a praktických aplikací [1].

1.1 Obecná charakteristika diamantanoidů

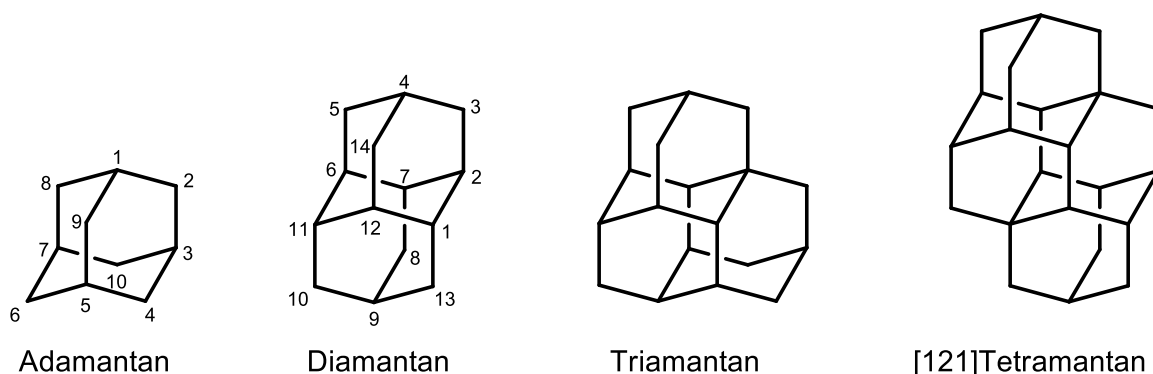
Diamantanoidy se řadí mezi polycyklické uhlovodíky s klecovou strukturou. Svůj název získaly podle sp³ hybridizace atomů uhlíku tvořících jejich skelet a z toho plynoucí možnost superponace na diamantovou mřížku [2].

Nejjednodušším členem této rodiny uhlovodíků je adamantan, o kterém roku 1969 A. N. Nesmeyanov napsal: „...skelet této sloučeniny představuje strukturní jednotku diamantu. Diamantový krystal lze chápat jako polymer založený na kostře adamantanu, v níž jsou všechny C–H vazby nahrazeny vazbami C–C. Molekula adamantanu je vysoce symetrická, všechny cyklohexanové kruhy jsou fixovány v židličkové konformaci a neobsahují žádné úhlové pnutí.“^{*}[3].

Pomyslným spojením dvou adamantanových jednotek, které spolu sdílejí šest atomů uhlíku, vznikne druhý nejmenší homolog, nazývaný diamantan. Propojením tří adamantanových jednotek triamantan a tak dále (Obrázek 1). Spolu se zvyšujícím se počtem „adamantanových“ jednotek v molekule, respektive se zvyšujícím se počtem atomů uhlíku, dochází k nárůstu teoretického počtu izomerů, které mohou vznikat. Tetramantan je první z řady diamantanoidů, kde se mohou vyskytovat různé izomerní struktury v závislosti na tom, která část skeletu se rozšíří o adamantanovou jednotku. Celkem se může tetramantan vyskytovat ve čtyřech různých izomerních formách. U pentamantanu je to deset, u oktamantanu až několik stovek [4]. Tato jedinečná klecová struktura nepropůjčuje molekulám diamantanoidů pouze značnou stabilitu, rigiditu a stálost vůči oxidačnímu

^{*} Jedná se o vlastní překlad autora.

prostředí, ale přináší také značné komplikace spojené s jejich syntézou, což platí zejména pro vyšší polymantany [4, 5].



Obrázek 1: Strukturní vzorce vybraných diamantanoidů.

Přirozeně se tyto látky vyskytují v ropě [4, 6] a zemním plynu [7], kde také byly původně izolovány. Jako první byl roku 1933 izolován adamantan z hodonínské ropy. Jak to často bývá, nešlo původně o cílený proces, ale o nečekanou komplikaci při frakční destilaci ropy, kdy se v předloze objevil pevný produkt s velmi vysokým bodem tání. Po jeho strukturní identifikaci byl tento uhlovodík izolován z ropných frakcí, nejprve opakovanou frakční destilací ropného podílu za použití vodní páry, později extrakcí s thiomocovinou [8]. Posléze byly objeveny v ropě i další zástupci z řady diamantanoidů, včetně diamantanu, triamantanu a vyšších polymantanů [4, 8].

Adamantan si své místo našel na poli medicíně, kde se objevuje v celé řadě v klinické praxi používaných léčiv (memantin [9], saxagliptin [10], tromantadin [11], rimantidin [12]), ve formě trioxoadamantanu v inkluzním komplexu s β -cyklodextrinem jako nosič a transportér terapeutické látky do cílového místa v *in vitro* experimentech [13], jako lipofilní substituent zlepšující vazebné vlastnosti molekuly léčiva a tím zabezpečující jeho lepší farmakokinetický profil [14] nebo v oblasti supramolekulární chemie [15-18] a materiálových věd [19].

1.2 Diamantan

Cesta diamantanu se začala psát roku 1963, kdy se na základě Prelogova návrhu stal znakem zasedání kongresu IUPAC (z angl. International Union of Pure and Applied Chemistry) v Londýně a objevil se jako hlavní dekorace na pozvánkách a propagačních materiálech. Prelog zde sám tuto látku nazval jako kongresan („congressane“) a vyslovil výzvu o jeho syntézu [20], což se nakonec povedlo o dva roky později na Princetonské univerzitě. Izomerací směsi norbornenových fotodimerů v přítomnosti AlCl_3 byl kongresan získán ve výtěžku 1 % (Schéma 1) [20].

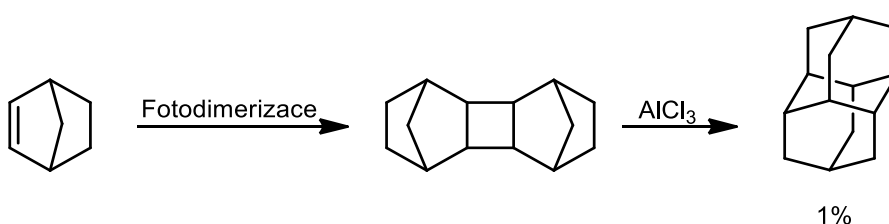
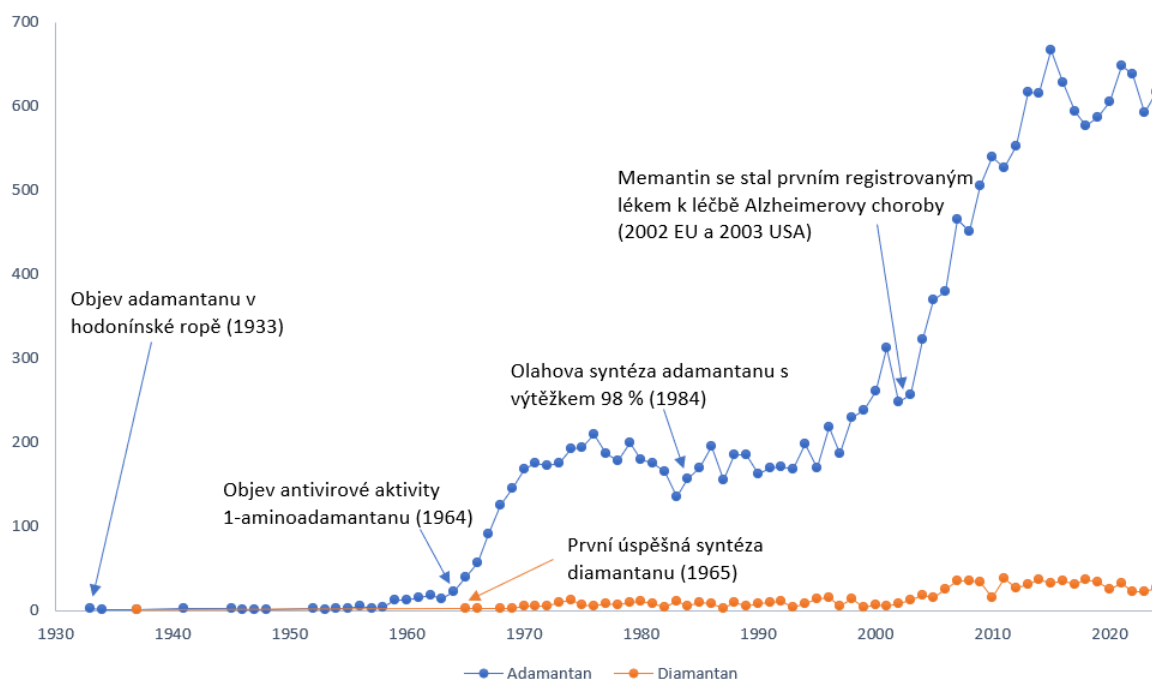


Schéma 1: První úspěšná syntéza diamantanu.

V následujícím roce (1966) byla úspěšně provedena syntéza třetího nejmenšího člena rodiny diamantanoidů, která nepřímě ukázala na potřebu zavedení obecnějšího semitriviálního názvosloví pro tuto skupinu sloučenin. Tato nová látka byla pojmenována triamantan [21]. V souvislosti s tím, a také na základě návrhu Vogla a Andersona, byl i kongresan přejmenován na diamantan [20, 22]. Téhož roku v Československu došlo k izolaci, nyní už diamantanu, z hodonínské ropy profesorem S. Landou a doktorem S. Hálou [23]. Roku 1970 došlo ke zdokonalení syntézy použitím „sludge“ katalyzátoru a zvýšení výtěžku na 11 % [24]. Tato skutečnost umožnila zahájení podrobnějšího studia chemie diamantanu, přestože jeho dostupnost byla stále velmi omezená [20]. To se změnilo až o několik let později, kdy se jako výchozí látka pro jeho syntézu začal využívat Binor-S a procentuální výtěžek reakce se přehoupl přes 50 % (více je uvedeno v kapitole 1.2.1).

Ačkoliv se časem stal diamantan poměrně dostupným, z hlediska počtu publikací se svému nižšímu homologu, adamantanu, doposud nevyrovnal. Tato skutečnost je ilustrována v grafu (Obrázek 2), kde lze pozorovat diametrální rozdíl v počtu publikací adamantanu a diamantanu napříč lety. Nejvýznamnější využití diamantanu je momentálně na poli supramolekulární chemie, která je sama o sobě poměrně mladým oborem. Oproti tomu adamantan se může pyšnit značně širokým „záběrem“, jak je uvedeno výše. Zejména oblast medicínální chemie se zdá být pro výzkum adamantanu a jeho derivátů příznivá. Podle

databáze Web of Science pochází více než třetina všech vědeckých prací, týkajících se adamantanu, právě z oblasti medicínální chemie. Pro farmaceutické společnosti jsou zajímavé aminové a amidové deriváty adamantanu [25], které se ukázaly jako vhodné pro různé farmakologické aplikace. Dalším rozhodujícím faktorem může být i cena. Cena od vybraného dodavatele, společnost Sigma-Aldrich, za jeden gram adamantanu (přepočteno z 5 g balení) o čistotě $\geq 98\%$ činí 2575 Kč. Oproti tomu cena jednoho gramu adamantanu (přepočteno z 25 g balení) o deklarované čistotě $\geq 99\%$ činí pouhých 37 Kč.*



Obrázek 2: Grafické znázornění počtu vydaných publikací týkajících se adamantanu a diamantanu v letech 1933-2024 (dle SciFinder).

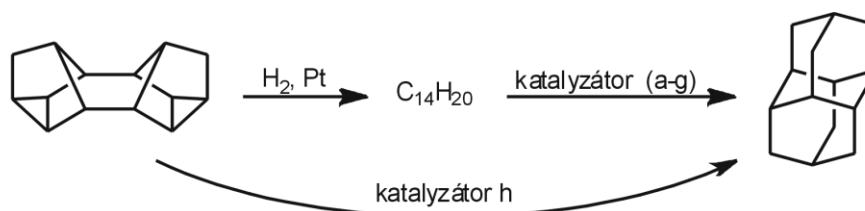
1.2.1 Možnosti syntézy

Jak je uvedeno výše, první úspěšná příprava diamantanu vedla k izolaci požadované látky ve velmi nízkém výtěžku (1 %), ukázala však, že syntéza je možná. Roku 1970 (5 let od první syntézy) došlo k vylepšení původní reakce z norbornenu. Výměnou AlCl_3 za „sludge“ katalyzátor (připravený z AlBr_3 a *tert*-butylbromidu) bylo dosaženo zvýšení výtěžku na 5–11 % [24], v závislosti na tom, který stereoizomer výchozí látky byl použit.

Změnou teploty, koncentrace ani rozpouštědla nedošlo k výraznému zlepšení výtěžnosti reakce, proto bylo nezbytné nalezení nové výchozí látky. Jako nejvhodnější se ukázal Binor-S (dimer norbornadienu). V úvodním kroku reakce, při použití Binoru-S jako

* Uvedené ceny byly převzaty od společnosti Sigma-Aldrich s platností ke dni 2. 4. 2025.

prekurzoru, dochází k jeho hydrogenaci za vzniku uhlovodíku o sumárním vzorci $C_{14}H_{20}$. Ten následně podléhá skeletální izomeraci za přítomnosti vhodného katalyzátoru, na kterém potom závisí výtěžek diamantanu z reakce [26]. Postupem času bylo testováno několik různých katalyzátorů (Schéma 2a–h), přičemž ty nejúčinnější popsal Olah a spolupracovníci. Roku 1987 použili pro katalýzu tzv. superkyseliny (Schéma 2e–g), pomocí nichž připravili diamantan v téměř kvantitativním výtěžku [27]. Stejná výzkumná skupina o rok později zjistila, že použitím směsi $NaBH_4/CF_3SO_3H$ je možné získat diamantan přímo z Binoru-S (Schéma 2h), bez nutnosti mezikroku [28].



katalyzátor		Výtěžek (%)	katalyzátor (superkyseliny)		Výtěžek (%)
a	$AlBr_3, HBr, CS_2$	65	e	$B(OSO_2CF_3)_3, \text{Freon-113}$	99
b	$Pt-Cl\text{-}alumina, HCl, 150\text{ }^\circ C$	70	f	$CF_3SO_3H-SBF_5 (1:1)$	98
c	$CH_2Cl_2, AlCl_3$	82	g	$CF_3SO_3H-B(OSO_2CF_3)_3 (1:1)$	98
d	$96\% H_2SO_4, 60\text{ }^\circ C$	10	h	$NaBH_4, CF_3SO_3H, \text{Freon-113}$	99

Schéma 2: Syntéza diamantanu z Binoru-S s využitím různých katalyzátorů.

Často používanou metodou pro syntézu diamantanu je postup, který v roce 1981 navrhl Tureček a jeho tým [29]. Při této reakci (Schéma 3) dochází k dimerizaci cykloheptatrienu katalyzované titanovým komplexem za vzniku dvou uhlovodíků. Ty lze následně hydrogenovat a podrobit katalytické skeletální izomeraci, přičemž výsledkem je diamantan s vysokým výtěžkem 89 %. Tato syntetická cesta je oblíbená zejména z důvodů nízké ceny výchozí látky a relativně snadnému postupu, který zároveň poskytuje velmi vysoký výtěžek.

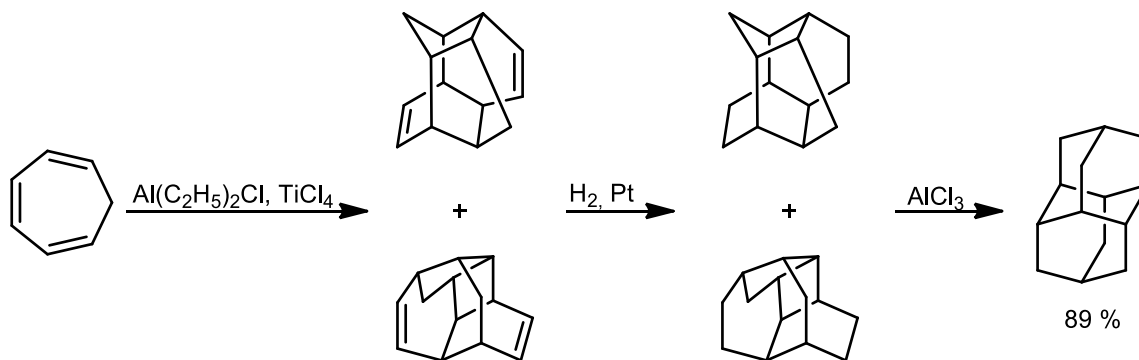
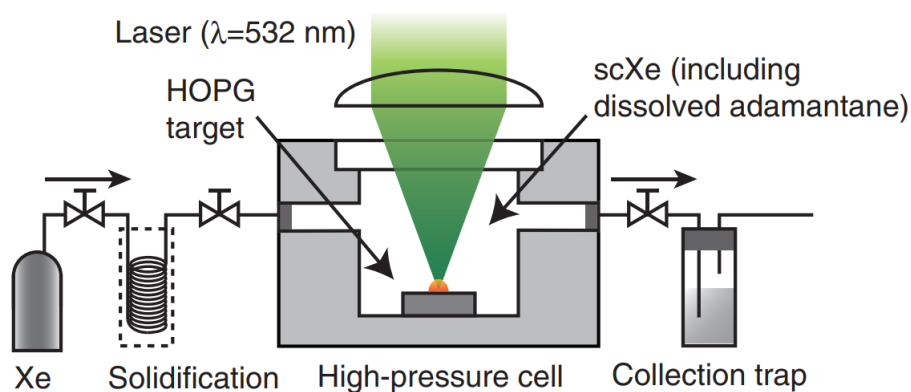


Schéma 3: Příprava diamantanu podle Turečka.

Existuje celá řada dalších metod a syntetických postupů, které byly vyzkoušeny k přípravě diamantanu. Za zmínku stojí příprava diamantanu z adamantanu [30], krakování *n*-alkanů za vysokých teplot [31], skeletální izomerace dimeru norbornadienu katalyzovaná iontovými kapalinami [32], nebo pulzní laserová ablace vysoce orientovaného pyrolytického grafitu (HOPG, z angl. Highly Oriented Pyrolytic Graphite) v superkritickém xenonu s rozpuštěným adamantanem jako prekurzorem [33]. Většinou však tyto metody nejsou dostatečně efektivní a/nebo prekurzory, či katalyzátory těchto reakcí jsou příliš složité nebo drahé.

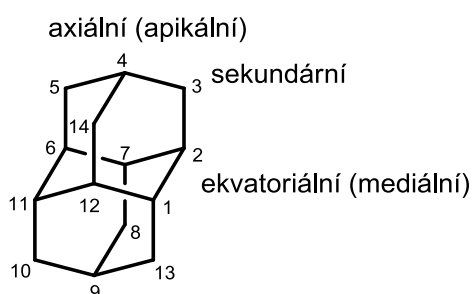


Obrázek 3: Schéma laserové ablace HOPG v superkritickém xenonu s rozpuštěným adamantanem. [33]

1.2.2 Možnosti přípravy monosubstituovaných derivátů na bázi diamantanu

Diamantan lze cíleně funkcionalizovat jak „na povrchu“ prostřednictvím substituce C–H vazeb, tak i v jeho struktuře nahrazením methylenových skupin (sekundární pozice) za heteroatomy [34]. Díky těmto modifikacím vykazují jeho deriváty jedinečné vlastnosti s významným potenciálem pro využití v nanotechnologiích [35], medicíně [36, 37], materiálových vědách [38] a v neposlední řadě v supramolekulární chemii.

Při porovnání s adamantanem, je selektivní funkcionalizace diamantanu značně složitější. Diamantan ve své struktuře obsahuje jeden typ sekundární C–H vazby (pozice 3, 5, 8, 10, 13, 14) a dva různé typy terciálních C–H vazeb – šest mediálních (ekvatoriálních) pozic (1, 2, 6, 7, 11, 12) na středovém diamantanovém kruhu a dvě apikální (axiální) pozice (4, 9) na vrcholech [39].



Obrázek 4: Struktura a číslování diamantanu.

Syntéza substituovaných derivátů diamantanu většinou vychází z přípravy halogenovaných nebo hydroxylovaných derivátů, které lze podrobit substitučním reakcím s příslušnými nukleofily/elektrofilý, případně je převést na odpovídající radikály tradičními metodami (Schéma 4). Existují však i metody přímé konverze C–H vazby na vazbu C–C, a to právě přes radikálový intermediát [2].

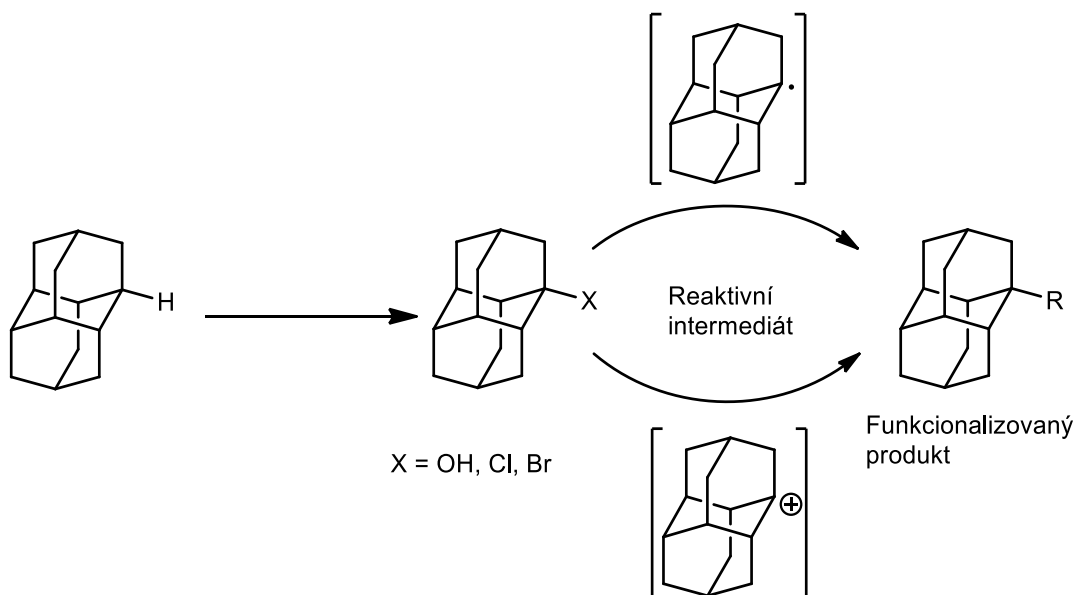
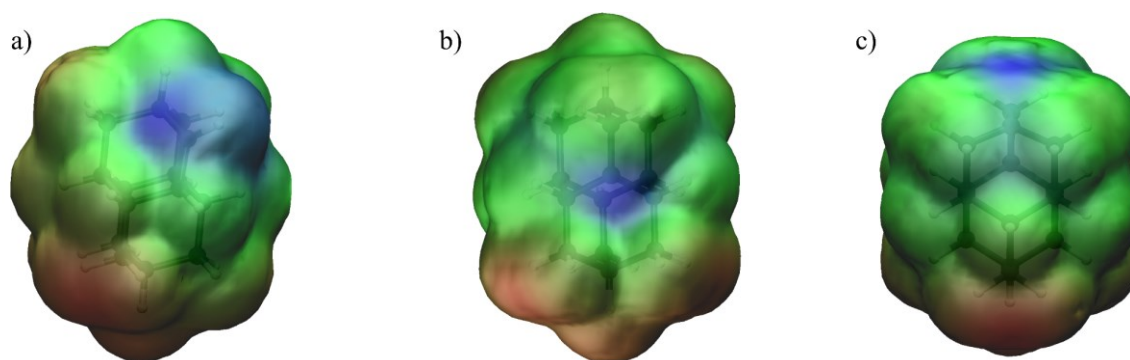


Schéma 4: Obecné schéma přípravy monosubstituovaného diamantanu.

U těchto substitučních reakcí (S_N1 , S_E) dochází v přechodném stavu k tvorbě karbokationtu, který může „migrovat“ mezi axiální a ekvatoriální polohou (vazba C–H na

sekundární poloze nedokáže tolik kompenzovat elektronový deficit jako vazba C–C, jak je patrné z Obrázku 5a, a těchto reakcí se zpravidla neúčastní) [40]. Zajímavé je, že migrace karbokationtu (posun hydridového iontu) je pravděpodobně intermolekulární, protože při vysokém zředění (reakční směsi) dochází ke vzniku předpokládaných produktů, naopak při vysoké koncentraci (výchozí látky) dochází k „migraci“ karbokationtu do ekvatoriální polohy a výsledný substituent je ve značném přebytku právě v ekvatoriální poloze, nehledě na polohu substituentu ve výchozí látce [41]. Na základě výpočtů bylo zjištěno, že karbokation ležící v axiální poloze (Obrázek 5c) disponuje přibližně o $3 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ vyšší energií než karbokation v poloze ekvatoriální (Obrázek 5b). Je tudíž méně stabilní a má tendenci přecházet do energeticky výhodnější ekvatoriální polohy. Stabilita tohoto karbokationtu pravděpodobně souvisí s vyšší delokalizací náboje v 1-diamantylovém karbokationtu [40].



Obrázek 5: Mapa elektrostatického potenciálu možných monokarbokationtů diamantanu (zleva 3-diamantylový, 1-diamantylový a 4-diamantylový karbokation).

Při funkcionalizaci diamantanu hrají významnou roli nejen kinetické faktory, ale i termodynamická stabilita, kterou je řízena například izomerace již existujících substituovaných derivátů. Zde dochází k přeměně méně stabilních izomerů na termodynamicky výhodnější produkty. Například směs 1-methyl a 3-methyldiamantanu poskytuje po izomeraci zejména 4-methyldiamantan, který je v axiální poloze stabilnější díky entalpickému efektu [42]. Tento efekt převládá u větších (objemnějších) substituentů, u menších není dostatečně výrazný a nelze jej spolehlivě využít [43]. K získání specifických derivátů se proto často využívají víceetapové strategie, například kombinace neselektivní hydroxylace s následnou chromatografickou separací vzniklých monohydroxyderivátů [39]. Ty vystupují jako výchozí látky při dalších chemických přeměnách (Schéma 4). Při substituci větších funkčních skupin se může uplatnit i sterické řízení, které ovlivňuje výsledný poměr produktů [40].

Zatímco pro funkcionalizaci terciárních atomů uhlíku je preferována substituční nukleofilní nebo substituční elektrofilní reakce, sekundární deriváty se získávají prostřednictvím radikálových reakcí, které však vykazují nižší regioselektivitu [40]. Kromě monosubstituovaných derivátů lze připravit i více substituované deriváty na bázi diamantanu, kdy zejména axiální disubstituce představují zajímavý způsob přípravy nových diamantanových derivátů, jehož například nelze dosáhnout u adamantanu.

Vzhledem k rigidní struktuře diamantanu, jeho vysoké stabilitě a výskytu dvou podobně reaktivních poloh, zůstává výzvou vývoj metod umožňujících selektivní funkční derivatizaci bez nutnosti složitých separačních procesů.

Hydroxylace

Jak již bylo zmíněno výše, příprava hydroxyderivátů je často prvním krokem ve snaze zavést na diamantanovou klec „komplikovanější“ substituenty. Jejich příprava může probíhat hydrolýzou odpovídajících halogenderivátů, přímou hydroxylací diamantanu nebo přes nitroxyderiváty, což je způsob pravděpodobně nejčastěji používaný [39].

Možnosti přímé hydroxylace byly zkoumány hned několika vědeckými týmy. Jones a Mellor využili v roce 1976 k oxidaci octan olovnatý v prostředí trifluoroctové kyseliny a dichlormethanu, kdy dosáhli výtěžku 86 %, přičemž poměr vzniklých hydroxyderivátů závisel na reakčních podmínkách [44]. Fokin a kol. testovali několik oxidačních činidel, včetně kyseliny dusičné v dichlormethanu, *m*-chlorbenzoovou kyselinu nebo 3,3-dimethyldioxiran (tzv. Murrayovo činidlo) [40]. Další přístup představuje využití komplexních kovových katalyzátorů, se kterým přišla skupina ruských vědců pod vedením R. I. Khusnutdinova (Schéma 5) [45]. Metody přímé hydroxylace však s sebou nesou úskalí nízkých výtěžků nebo nutnost využití složitých kovových katalyzátorů.

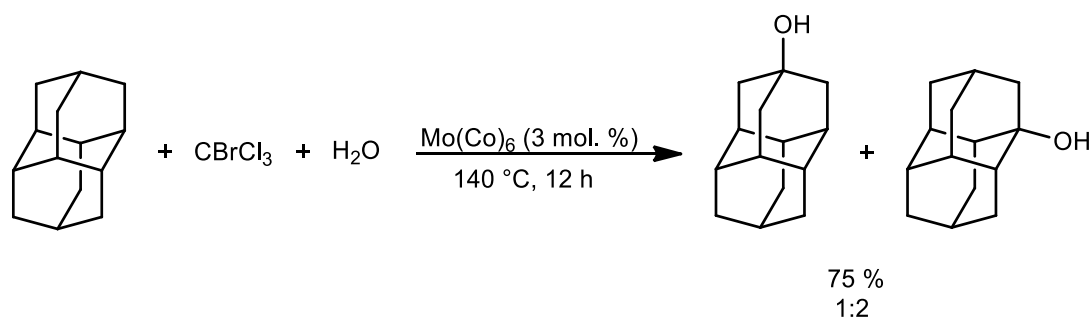


Schéma 5: Přímá hydroxylace s využitím kovových komplexních katalyzátorů podle Khusnutdinova.

Z výše uvedených důvodů se při hydroxylaci diamantanu nejčastěji využívá nepřímý postup, založený na nitroxylaci dýmavou kyselinou dusičnou (Schéma 6). Tímto způsobem vzniká směs nitroxyderivátů, které následně v přítomnosti kyseliny sírové podléhají izomeraci. Následující hydrolyza těchto meziproduktů vede ke vzniku směsi hydroxyderivátů, zahrnující 1-hydroxydiamantan, 4-hydroxydiamantan a 4,9-dihydroxydiamantan. Zastoupení jednotlivých produktů lze ovlivnit úpravou reakční doby a teploty v průběhu izomerace (tato problematika bude blíže diskutována v kapitole 7.1). Izolace jednotlivých hydroxyderivátů se provádí sloupcovou chromatografií na silikagelu [46].

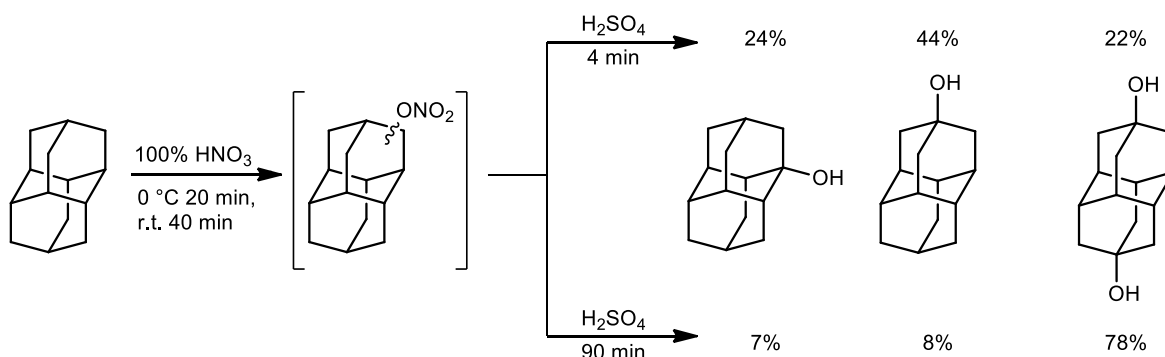


Schéma 6: Zavedení hydroxy skupiny na diamantan přes nitroxyderivát.

Bromace

Bromderiváty diamantanu představují vhodné prekurzory pro další funkční derivatizaci, obdobně jako hydroxy- či chlórdiamantany. Jejich příprava je poměrně snadná a v literatuře dobře popsána [39]. Reakce diamantanu s bromem za laboratorní teploty vede převážně k tvorbě 1-bromdiamantanu. Při zahřívání reakční směsi pod zpětným chladičem pak dochází k preferenční tvorbě 1,4-dibrom a 1,6-dibromderivátů. V případě reakce s *t*-butylbromidem v přítomnosti katalytického množství Lewisovy kyseliny (AlBr_3) dochází ke vzniku směsi 1-brom a 4-bromdiamantanu v poměru cca 6:4. Zvýšení množství použitého katalyzátoru následně podporuje tvorbu komplexnějších bromovaných produktů [47].

Bromace může být realizována i radikálově za použití katalyzátoru fázového přenosu. Reakcí diamantanu s tetrabrommethanem (CBr_4) a hydroxidem sodným v přítomnosti tetrabutylamonium-bromidu (TBAB) dochází ke vzniku všech tří možných monobromovaných derivátů diamantanu, tedy 1-brom, 2-brom a 4-bromdiamantanu [48].

Problémem přímých bromací diamantanu je, že reakce obvykle vede ke směsi bromovaných produktů v různém zastoupení, přičemž jejich následná separace je velmi

obtížná [39]. Z tohoto důvodu je v praxi často výhodnější připravovat čisté bromderiváty z hydroxyderivátů diamantanu, které lze vzájemně rozdělit podstatně snadněji [39, 49]. Možnosti bromace diamantanu jsou znázorněny na Schématu 7.

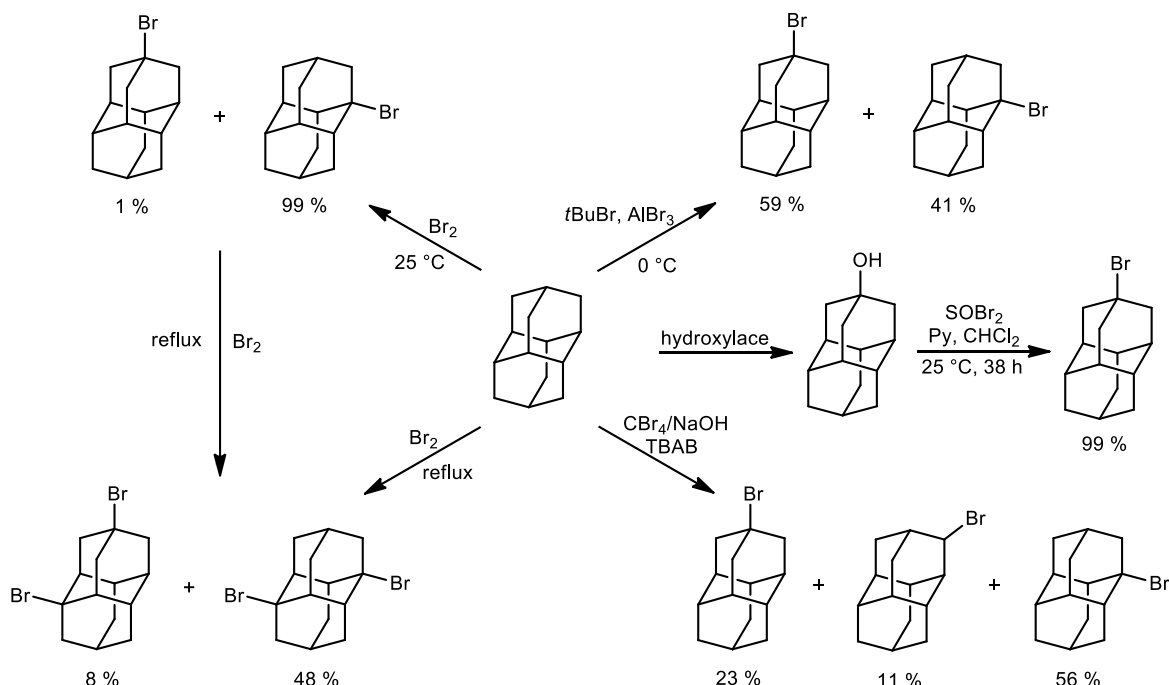


Schéma 7: Možnosti bromace diamantanu.

Chlorace

Přímá chlorace je nejčastěji zprostředkována reakcí diamantanu s chromylchloridem (CrO_2Cl_2) v prostředí tetrachlormethanu (CCl_4). Produkty reakce jsou 1-chlordiamantan, 4-chlordiamantan a 1-hydroxydiamantan, které vznikají v přibližném poměru 3:1:6 [48]. Další možností je reakce s kyselinou chlorsírovou (HClSO_3), jejíž výsledkem je příprava směsi 1-chlor a 4-chlordiamantanu v poměru 3:1, tentokrát však bez vzniku 1-hydroxydiamantanu [26].

Podobně jako bromdiamantany i chlordinamantany lze připravit z již předem získaných hydroxydiamantanů substitucí hydroxylové skupiny za atom chloru. Zahříváním hydroxydiamantanu s thionylchloridem pod zpětným chladičem dochází ke vzniku chlordinamantanu. Tato reakce je selektivní a poskytuje očekávané produkty ve vysokém výtěžku (~97 %) [50].

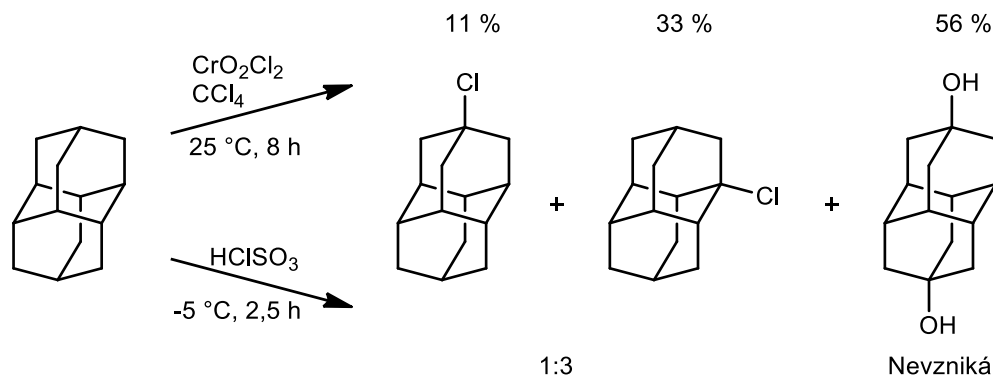


Schéma 8: Přímá chlorace diamantanu.

Karboxylace

Karboxyderiváty se připravují z již substituovaného diamantanu. Vhodnými prekurzory se ukázaly být hydroxy-, brom- nebo chlórdiamantany, jejichž příprava byla nastíněna v předchozích podkapitolách. Karboxylace je zprostředkována Kochovou–Haafovou reakcí, kdy je na derivát diamantanu působeno koncentrovanou kyselinou mravenčí v prostředí koncentrované kyseliny sírové. Při této reakci dochází k tvorbě intermediárního karbokationtu. Jak již bylo dříve zmíněno, karbokation (hydridový ion) na diamantanové kleci může migrovat do ekvatoriální polohy. Standardně tak jako majoritní produkt vzniká pouze diamantan-1-karboxylová kyselina. Pokud však reakce probíhá za vysokého zředění použité směsi kyselin, je možné intermolekulární hydridovou výměnu potlačit a získat tak produkt i v axiální poloze [48, 51].

Zajímavou strukturní modifikací může být začlenění methylesteru kyseliny propionové, která disponuje třemi atomy uhlíku, kdy zavedení delšího řetězce na diamantanový skelet umožňuje připojení i stericky náročnějších substituentů do ekvatoriální polohy. Prvním krokem je generování příslušného radikálu působením tepla v přítomnosti tributylcín hydridu (Bu_3SnH). Vzniklé ekvatoriální radikály jsou vychytávány methylakrylátem a po redukci vzniklých intermediárních radikálů s tributylcín hydridem dochází ke vzniku požadovaného methylesteru [51].

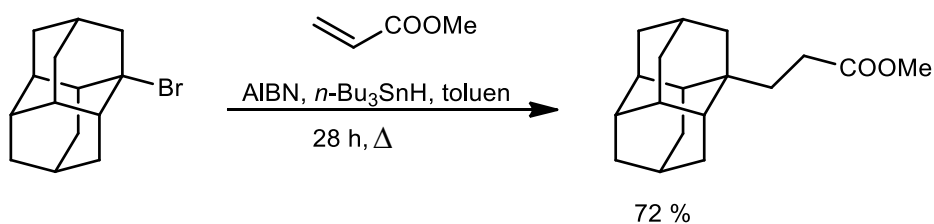


Schéma 9: Připojení methylpropionátu k diamantanu radikálově řízenou reakcí.

1.2.2.1 Další příklady funkcionalizace

Existují i další možné způsoby funkcionalizace diamantanového skeletu, které se opírají o poznatky získané z modifikace adamantanové klece. Aminoderiváty diamantanu lze připravit několika metodami. Jednou z nich je převod diamantan-1-/4-karboxylové kyseliny na karbamát, jehož hydrolýza vede k tvorbě příslušného aminodiamantanu. Druhým způsobem může být reakce 1-hydroxydiamantanu nebo 4-hydroxydiamantanu se směsí chloracetonitrilu a kyseliny sírové v prostředí kyseliny octové. Jako meziprodukt zde vzniká chloracetamid, který po reakci s thiomočovinou poskytuje příslušný aminodiamantan. Ten může dále reagovat s kyselinou *m*-chlorperoxybenzoovou v dichlorethanu, čímž vznikají odpovídající nitroderiváty [48, 52].

Funkcionalizace diamantanu thiolovými skupinami umožňuje jeho ukotvení na povrchy ušlechtilých kovů, kde dochází k tvorbě samoorganizovaných monovrstev využitelných v molekulární elektronice. Reakcí terciárních mono- nebo dihydroxydiamantanů s thiomočovinou v přítomnosti kyseliny bromovodíkové a octové lze připravit právě takové deriváty [48, 53].

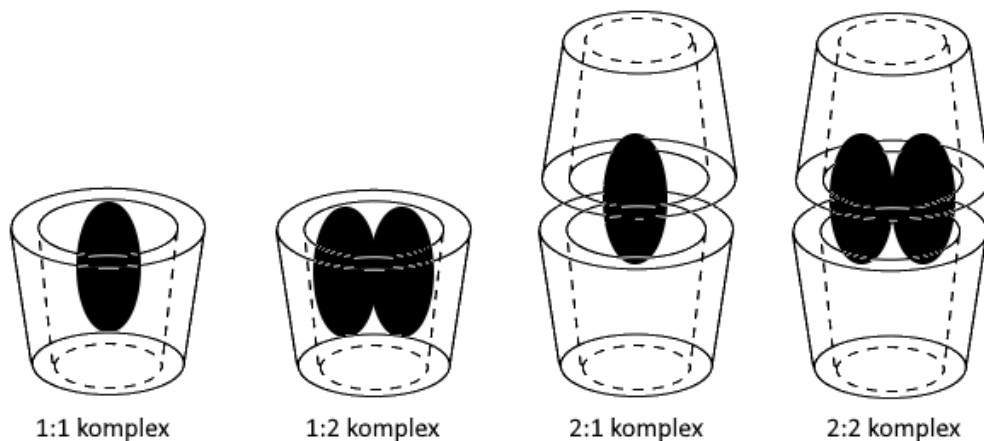
2 NÁHLED DO SUPRAMOLEKULÁRNÍ CHEMIE

Jean-Marie Lehn, jeden z hlavních průkopníků supramolekulární chemie, definoval tento obor jako „chemistry beyond molecule“, tedy jako „chemii za hranicemi molekuly“ [54]. Zjednodušeně lze říci, že supramolekulární chemie se zabývá interakcemi mezi atomy či molekulami, které nejsou vzájemně poutány kovalentní vazbou, nýbrž nekovalentními interakcemi. Příkladem těchto nevazebných interakcí jsou vodíkové vazby, hydrofobní interakce, dipólové interakce, Van der Waalsovy síly či $\pi \cdots \pi$ interakce. Tento výčet není kompletní, neboť sem spadají i další, méně časté typy interakcí. Důsledkem těchto nekovalentních spojení je, že vzniklé interakce jsou poměrně slabé (ve srovnání s klasickou kovalentní vazbou) a tudíž reversibilní [54, 55, 56].

Mezi základní koncepty supramolekulární chemie patří takzvaná „host–guest chemistry“, která se zabývá vznikem supramolekulárního komplexu mezi hostující molekulou a molekulou, či atomem hosta. Současné poznání supramolekulární chemie rozvíjí tuto základní premisu „host–guest“ systému a přináší na pole vědění poznatky o molekulárních strojích, samoskladebných (self-assembly) a samoorganizujících se (self-organisation) systémech, supramolekulárních materiálech a mnohých dalších [55, 57].

2.1 Systémy typu hostitel–host

Nejsnáze může být supramolekulární interakce demonstrována na systému „host–guest“ (hostitel–host), která zahrnuje alespoň dvě molekuly jejichž interakcí vzniká komplexní struktura. V nejjednodušším a nejčastěji pozorovaném případě dochází k inkluzi molekuly hosta (nebo její části) do kavity hostitelské molekuly ve stechiometrickém poměru 1:1, ale poměrně časté jsou i vazebné poměry 1:2, 2:1 nebo 2:2 [56, 57].



Obrázek 6: Ilustrace různých stechiometrií komplexů typu hostitel–host.

Zatímco v plynné fázi je proces řízen čistě enthalpicky, tedy vzniklý komplex musí mít menší energii než součet energií jednotlivých zúčastněných molekul, v roztoku hraje důležitou roli přítomnost rozpouštědla. V tomto prostředí je inkluze ovlivněna kompeticí mezi molekulami hosta a rozpouštědla o obsazení kavity hostitele. Při začlenění hosta dochází k uvolnění molekul rozpouštědla z kavity, což může vést k příznivé změně entropie. Celková Gibbsova energie inkluze tak může být záporná díky kombinaci enthalpických a entropických příspěvků, což umožňuje spontánní vznik hostitel–host systému v roztoku [56].

Stabilitu vzniklého hostitel–host komplexu lze kvantifikovat pomocí vazebné konstanty K , která udává poměr mezi koncentrací komplexu a koncentracemi volných molekul hostitele a hosta. Při použití stejného rozpouštědla je možné porovnávat tyto konstanty mezi různými komplexy. Hodnota K se v praxi nejčastěji stanovuje pomocí izotermální titrační mikrokolorimetrie (ITC), nukleární magnetické rezonance (NMR) či UV-vis spektroskopie [58].

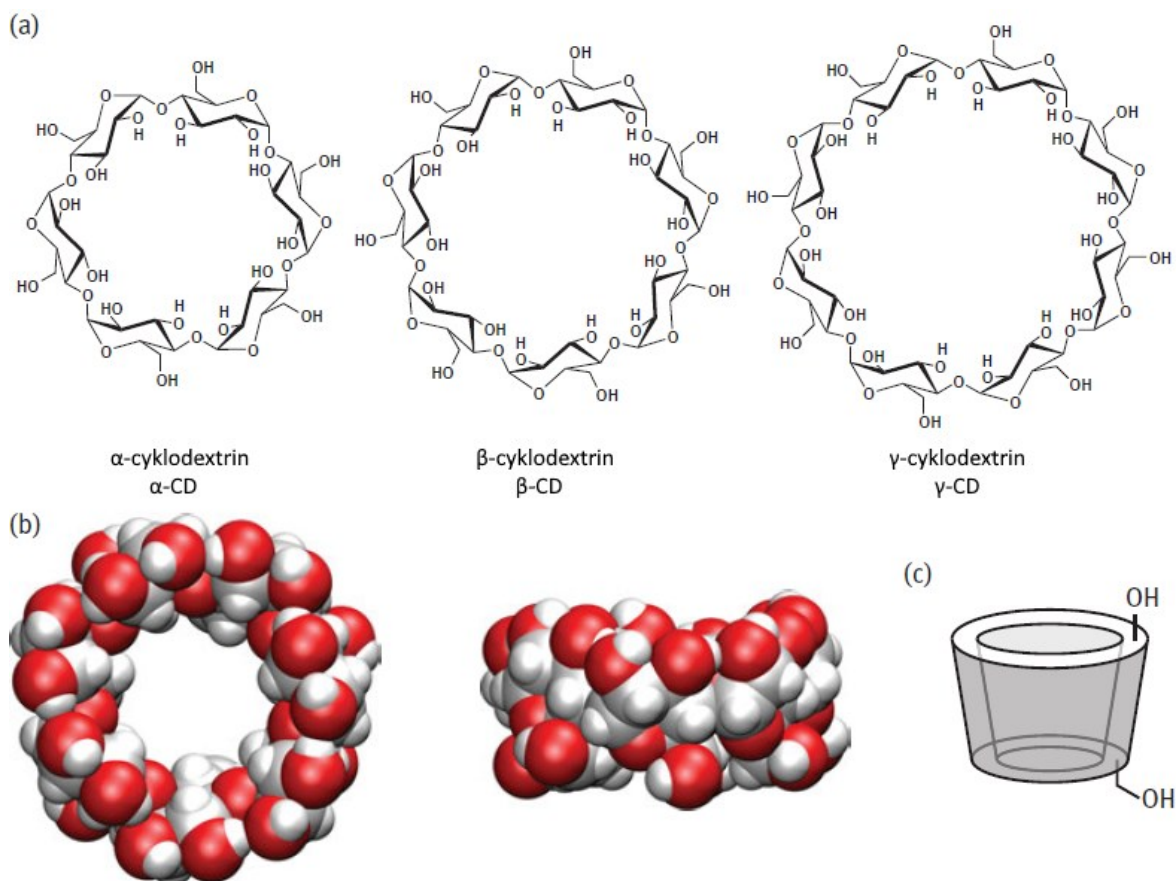
V roli hosta (ligandu) může vystupovat prakticky jakákoliv molekula, která se dokáže vměstnat do kavity hostitele. Popsány jsou komplexy s cyklickými, aromatickými, lineárními i klecovými uhlovodíky, stejně jako s ionty kovů či velkými biomolekulami [57, 59]. Oproti tomu hostitelské molekuly představují specifickou skupinu sloučenin s definovanou kavitou přístupnou pro hosty. Nejčastěji využívány jsou cyklodextriny, cucurbit[n]urily, crown-ethery, calix[n]areny, pillar[n]areny či bambus[n]urily [59].

2.1.1 Cyklodextriny

Cyklodextriny jsou látky na bázi oligosacharidů, které se přirozeně vyskytují v přírodních matricích a lze je získat enzymatickou přeměnou škrobu. Díky dobré rozpustnosti ve vodě, snadné chemické modifikaci, vysoké biokompatibilitě a široké komerční dostupnosti, patří mezi nejčastěji využívané hostitelské molekuly v supramolekulární chemii [60].

Mezi hlavní zástupce jsou řazeny α -, β - a γ -cyklodextriny (CD), obsahující šest, sedm a osm α -D-glukopyranózových jednotek spojených α -(1 $\rightarrow$ 4) glykosidickými vazbami (Obrázek 7a). Přestože jsou známy i cyklodextriny s vyšším počtem glukózových jednotek, jejich praktické využití v oblasti supramolekulární chemie je zatím omezené [56, 61].

Díky specifickému uspořádání glukopyranózových jednotek ve stabilní židlíčkové 4C_1 konformaci získávají CD tvar komolého kužele (Obrázek 7c). Hydroxylové skupiny umístěné na okrajích portálů propůjčují molekule mírně hydrofilní charakter, zatímco vnitřní kavita, tvořená převážně vodíkovými atomy a glykosidovými atomy kyslíku, má hydrofobní charakter. Tato strukturální dualita umožňuje rozpustnost cyklodextrinů ve vodném prostředí a zároveň jim poskytuje schopnost tvořit inkluzní komplexy s hosty hydrofobní povahy (nebo částmi jejich molekul). Klíčovou roli při tvorbě těchto komplexů sehrávají hydrofobní interakce. Pokud se nachází CD ve vodě, dochází k její inkluzi do kavity makrocyclu. Ideálním hostem je taková molekula, která je hydrofobní a svým objemem umožňuje maximální vytěsnění „vysokoenergetické“ vody z vnitřního prostoru kavity. Inkluze hosta do kavity cyklodextrinu může být dále podpořena tvorbou vodíkových vazeb mezi hydroxylovými skupinami na okraji portálů cyklodextrinu a funkčními skupinami hosta [56, 57].



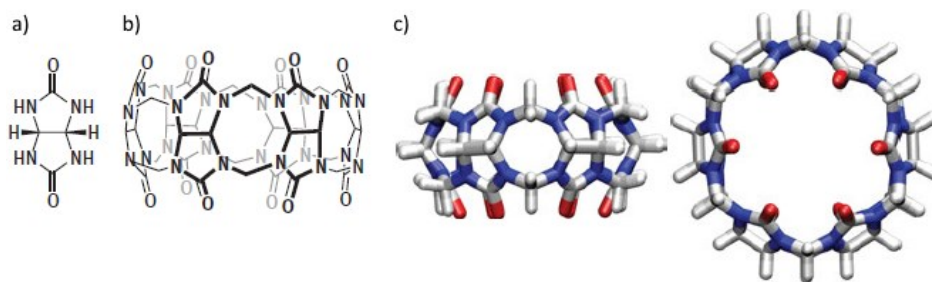
Obrázek 7: Struktura α -, β - a γ -cyklodextrinu. [57]

2.1.2 Cucurbit[*n*]urily

Na rozdíl od cyklodextrinů představují cucurbit[*n*]urily (CB*n*) skupinu sloučenin syntetického původu. Svým tvarem (Obrázek 8b, c) připomínají dýni, podle níž získaly svůj název*. Jsou to rigidní, kruhově symetrické makrocycly se sférickou kavitou a portály lemované karbonylovými atomy kyslíku, které zajišťují omezený přístup do vnitřního prostoru molekuly [56, 62].

V hostitel–host chemii jsou nejvíce využívány homology CB[6], CB[7] a CB[8], existují ale i jiné, např. CB[5] a CB[10], přičemž zkratka „CB“ označuje cucurbituril a číslovka (znázorňovaná v obecné struktuře jako „*n*“) udává počet glykolurilových jednotek (Obrázek 8a), které jsou vzájemně propojeny methylenovými skupinami. Tyto jednotky tvoří základní strukturu makrocycly. Díky kombinaci rigidní, hydrofobní kavity s výrazně negativním elektrostatickým potenciálem na portálech (daných přítomností karbonylových atomů kyslíku), vykazují cucurbit[*n*]urily výrazně vyšší afinitu vůči specifickým molekulám hosta než cyklodextriny [57, 62].

Hnací silou tvorby komplexu hostitele s hostem je, obdobně jako u cyklodextrinů, hydrofobní efekt. I zde je ideálním hostem hydrofobní molekula, která dokáže vytěsnit „vysokoenergetickou“ vodu ven z kavity CB*n*, navíc ale zde hraje důležitou roli i interakce hosta s portály makrocycly. Pokud má některý z vrcholů molekuly hosta parciální či formální kladný náboj, dochází ke stabilizaci komplexu interakcí s elektronově bohatým portálem [62]. Hodnoty vazebných konstant potom mohou být i řádově vyšší ve srovnání s CD. Nevýhodou cucurbit[*n*]urilů je jejich omezená rozpustnost ve vodě a organických rozpouštědlech, kterou je možno zvýšit okyselením rozpouštědla nebo přidávkou soli. Za nevýhodu lze ovšem považovat také jejich vysokou cenu (ve srovnání s CD) a relativně omezenou dostupnost na trhu.



Obrázek 8: Struktura glykolurilové jednotky (a) a cucurbit[6]urilu (b, c). [57]

* Slovo cucurbituril pochází z latinského označení pro dýni „*cucurbita*“.

3 VYUŽITÍ DIAMANTANOVÉHO SKELETU V SUPRAMOLEKULÁRNÍ CHEMII

Nejrůznější funkční deriváty diamantanu byly pro své vlastnosti zkoumány hned v několika odvětvích supramolekulární chemie. Příkladem může být studie [63] zabývající se samoorganizací diamantanových molekul (karboxy a hydroxyderivátů) v prostředí kapalného helia. Vytvářející se klastry axiálně disubstituovaného diamantanu karboxylovými kyselinami utváří polární kavitu, která by mohla být zajímavá například při návrhu porézních materiálů. Dalším příkladem může být studie „samoskladebných“ (z anglického self-assembly) monovrstev thiolových derivátů diamantanu na zlatém povrchu s potenciálním využitím v molekulární elektronice [35, 51].

V rámci zaměření této práce (a výzkumné skupiny pod kterou spadá) jsou zajímavé především interakce typu hostitel–host, kterým se věnují následující kapitoly.

3.1 Hostitel–host systémy s využitím diamantanového ligandu

Diamantan a jeho deriváty mohou vystupovat v roli takřka ideálních vazebných partnerů pro makrocikly z rodin cyklodextrinů a cucurbit[*n*]urilů, které byly představeny v kapitolách 2.1.1 a 2.1.2. Významnou afinitu vykazují zejména vůči β - a γ -cyklodextrinu a CB[7] a CB[8], pro které platí, že objemná, hydrofobní diamantanová struktura dokáže účinně vyplnit jejich kavitu a vytěsnit tak „vysokoenergetickou“ vodu. Tato interakce je klíčovým hnacím mechanismem pro stabilizaci komplexu.

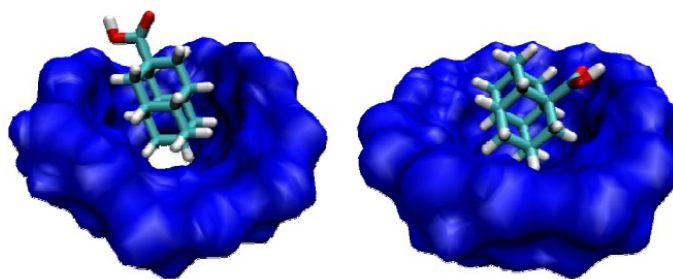
Typ a poloha substituentu na diamantanovém skeletu výrazně ovlivňují jak vazebnou afinitu, tak konformační uspořádání výsledného hostitel–host komplexu [62]. Tento efekt se projevuje jak u cyklodextrinových, tak cucurbit[*n*]urilových hostitelů a je klíčovým parametrem při návrhu supramolekulárních systémů.

3.1.1 Diamantan karboxylové kyseliny

Karboxylové deriváty, přesněji diamantan-1-karboxylová kyselina a diamantan-4-karboxylová kyselina, byly zkoumány coby vazební partneři pro β - a γ -cyklodextriny ve vodě. Výsledky získané pomocí izotermální titrační mikrokolorimetrie (ITC) ukázaly, že s β -cyklodextrinem vznikají komplexy se stechiometrií 1:1. Ze získaných hodnot asociačních konstant lze usuzovat, že se jedná o velmi stabilní komplexy, kdy hodnota vazebné konstanty v případě ekvatoriálně substituované kyseliny činila $K = 1,3 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1}$ a v případě axiálně substituované kyseliny $K = 2,1 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1}$. Oba ligandy jsou v kavitě makrociklu jinak

orientovány (Obrázek 9), což v tomto případě stabilitu komplexu téměř neovlivňuje. Co ale stabilitu tohoto komplexu ovlivňuje jsou především již výše zmíněné hydrofobní interakce, které jsou v tomto případě podpořeny vodíkovými vazbami, tvořícími se mezi karboxylovou skupinou ligandu a hydroxylovou skupinou na okraji portálu cyklodextrinu [64].

V navazující studii [65], byla mimo jiné testována interakce těchto karboxyderivátů s γ -cyklodextrinem. V acetátovém prostředí ($\text{pH} = 4,5$) byl pomocí ITC metody prokázán vznik komplexů výše zmíněných derivátů s γ -CD, ovšem s přibližně o řád nižšími hodnotami vazebné konstanty $K = 1,3 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1}$ v případě ekvatoriálně substituovaného diamantanu a $K = 5,1 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1}$ v případě axiálně substituovaného diamantanu.



Obrázek 9: Porovnání orientace diamantan-4-karboxylové (vlevo) a diamantan-1-karboxylové kyseliny (vpravo) v komplexu s β -cyklodextrinem. [64]

3.1.2 Amoniové soli na bázi diamantanu

Amoniové soli představují skupinu sloučenin s formálním kladným nábojem na atomu dusíku. Obzvláště zajímavé jsou kvarterní amoniové soli, v nichž je dusíkový atom substituován čtyřmi alkylovými substituenty a jedná se tak o permanentní kation. Takový kation dokáže tvořit velmi silnou nevazebnou interakci s karbonylovými atomy kyslíku na portálech cucurbit[n]urilů. Pokud je ligand nesoucí amoniiovou skupinu inkudován do kavity cucurbit[n]urilu tak, aby umožňoval těsný kontakt s portálem, dochází ke vzniku vysoce stabilního komplexu [62].

Deriváty diamantanu nesoucí jednou amoniiovou skupinou vykazují schopnost tvořit stabilní hostitel–host komplexy jak s CB[7] a CB[8] [62], tak i s cyklodextriny. V nedávno publikované práci [66] byla zkoumána interakce mezi 4-trimethylamoniumdiamantan-jodidem a β -/ γ -cyklodextrinem. Výsledky ukázaly, že tento derivát tvoří ve vodném roztoku komplex s β -CD s vazebnou konstantou $K = 9,5 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1}$, zatímco s γ -CD činila hodnota vazebné konstanty jen $2,3 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1}$. Vyšší stabilita komplexu s β -CD je připisována lepšímu

geometrickému přizpůsobení diamantanu kavitě makrocyclu a polárními interakcím mezi methylenovými skupinami navázaných na atomu dusíku a portálem makrocyclu.

Zejména zajímavý je disubstituovaný diamantan v pozicích 4 a 9, jehož rozměry umožňují, aby amoniové skupiny současně interagovaly s oběma portály CB[7]. Tato simultánní interakce výrazně zvyšuje stabilitu komplexu. Pro ligand označovaný jako Diam(NMe₃)₂ byla ve vodném prostředí (D₂O) naměřena hodnota vazebné konstanty $K = 7,2 \cdot 10^{17} \text{ M}^{-1}$, což je dle dostupných informací vůbec nejvyšší naměřená hodnota pro systém typu hostitel–host se stechiometrií 1:1 ve vodě [62, 67]. Zajímavé je, že tento ligand nevytváří komplexy typu hostitel–host ani s β -CD ani s γ -CD. Autoři studie uvádí, že objemná, kladně nabitá amoniová skupina, nedokáže prostoupit hydrofobní kavitou makrocyclu [66].

Zajímavé chování vykazoval také 4,9-bis(4-trimethylamoniumfenyl)diamantan-dijodid. V průběhu studia jeho supramolekulárního chování vůči vybraným makrocyclům ze skupiny cucurbit[*n*]urilů (CB[7/8]) a cyklodextrinů (β -/ γ -CD, které bylo předmětem výzkumu Jiřího Navrátila v rámci jeho diplomové práce, byly získány velmi překvapivé výsledky [68]. Předpokládaná tvorba komplexu s CB[7] a CB[8] ve stechiometrickém poměru 1:1 nebyla potvrzena jen pomocí NMR, MS či ITC, ale také pomocí rentgenové difrakční analýzy, která poskytla velmi cenné informace o prostorovém uspořádání obou komplexů v pevné fázi. Hodnoty asociačních konstant byly získány pomocí ITC, a to s následujícími hodnotami $K = 8,25 \cdot 10^{11} \text{ M}^{-1}$ pro CB[7] a $K = 1,84 \cdot 10^{11} \text{ M}^{-1}$ pro CB[8]. Překvapující ovšem bylo zjištění, že dochází k tvorbě komplexu této axiálně disubstituované kvarterní amoniové soli na bázi diamantanu také s β - a γ -cyklodextrinem, přestože dřívější poznatky tuto možnost spíše vylučovaly (viz výše). Navzdory tomu byla prokázána tvorba komplexu mezi ligandem a β -cyklodextrinem se stechiometrií 1:2. V případě γ -cyklodextrinu byl pozorován komplex se stechiometrií 1:1, s neobvykle vysokou hodnotou vazebné konstanty $K = 6,28 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1}$. Pozorována byla rovněž tvorba ternárních komplexů ve směsi ligandu s různými makrocyclky, tedy CB*n* a CD.

II EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

4 POUŽITÉ PŘÍSTROJE A VYBAVENÍ

Použitá činidla a rozpouštědla, není-li uvedeno jinak, byla získána z komerčních zdrojů a byly využívány bez dalších úprav. Výchozí diamantan byl získán z laboratorních zásob, které byly v minulosti připraveny ve výzkumné skupině doc. Roberta Víchy působící na Ústavu chemie UTB ve Zlíně.

Pro monitorování separace směsi 1-hydroxy a 4-hydroxydiamantanu byla použita tenkovrstvá chromatografie (TLC) na destičkách typu Alugram Sil G/UV₂₅₄. Samotná separace byla prováděna na sloupcové chromatografii, kdy byl využit silikagel od firmy Macherey-Nagel jako stacionární fáze. Jako mobilní fáze byla využita směs petroletheru a ethyl-acetátu v poměru 5:1 (v/v). Teploty tání připravených látek byly měřeny na Koflerově bloku a nejsou korigovány.

Pro určení čistoty látek a kvantitativní analýzu reakčních směsí byla využívána plynová chromatografie spojená s kvadrupólovým hmotnostním analyzátozem Shimadzu GC-MS-TQ8040 NX. Jako kolona byla využita SH-I-1MS (30 m × 0,25 mm × 0,25 μm). Jednotlivé analýzy byly prováděny s teplotním programem 250 °C/10 min, 25 °C/min a teplotou nástřiku 250 °C. Jako nosný plyn bylo využito helium. Ve výpisu hmotnostních spekter jsou zahrnuty pouze ionty s relativní intenzitou alespoň 5 %, s výjimkou molekulových iontů. Intenzity vybraných fragmentových iontů jsou uvedeny v závorkách za příslušnými hodnotami *m/z*.

¹H NMR spektra byla měřena na přístroji JEOL JNM-ECZ 400/S3 (Jeol, Japonsko) pracujícím při frekvenci 399,78 MHz. Chemické posuny ve spektrech jsou uváděny v jednotkách ppm. Jako interní standard bylo použito rozpouštědlo ¹H δ(reziduální CHCl₃) = 7,27 ppm. Zkratky využity k interpretaci protonových spekter: m (multiplet).

Infračervená spektroskopie (IR) byla měřena na přístroji značky ALPHA-T (Bruker Optic, GmbH Ettlingen, Německo). Měření bylo provedeno buď formou KBr tablet nebo pomocí ATR nástavce (vždy uvedeno v závorce). Jednotlivé absorpční pásy byly popsány jako: w (slabý, z angl. „weak“), m (střední, z angl. „middle“), s (silný, z angl. „strong“), b (široký, z angl. „broad“).

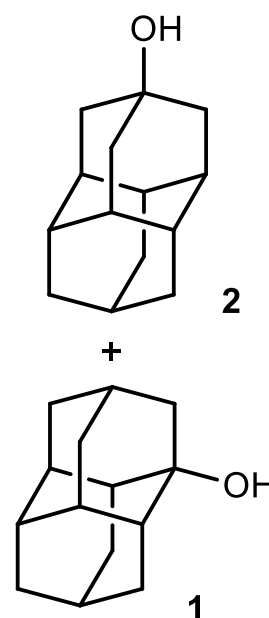
Struktury karbokationtů diamantanu, uvedené v kapitole 1.2.2 a 7.4.4, byly optimalizovány na DFT úrovni (TPSS/def2-TZVP) a vlnová funkce byla vypočítána pomocí hybridního funkcionálu wB97x/def2-TZVP v programu ORCA (verze 6.0.1). Plocha elektrostatického potenciálu byla vypočítána v programu Multiwfn (verze 3.8).

5 PROVEDENÉ REAKCE

V následujících podkapitolách budou uvedeny pracovní postupy reakcí, z nichž byly izolovány vznikající produkty. U všech izolovaných látek jsou uvedeny základní spektrální charakteristiky. V případě vzniku směsi dvou látek (kap. 5.1) je mezi danými sloučeninami uvedeno znaménko „+“. Pakliže se jedná o reakce prováděné se dvěma různými deriváty, poskytujícími dva různé produkty (kap. 5.2 a 5.3), je mezi strukturami izolovaných produktů uveden symbol „&“.

5.1 Příprava monohydroxyderivátů diamantanu

Ve dvouhrdlé baňce opatřené magnetickým míchadlem a přikapávacím nástavcem bylo 3,002 g (15,95 mmol) diamantanu dispergováno v 15 cm³ dichlormethanu (DCM). Vzniklá suspenze byla zchlazena v lázni led-voda-sůl na –5 °C. Poté bylo do přikapávací baňky nalito 6 cm³ (144,05 mmol) dýmavé HNO₃, která byla do disperze diamantanu v DCM opatrně přikapána během 20 minut. Výsledný roztok byl míchán při teplotě –5 °C dalších 10 minut. Poté byla lázeň odebrána a reakční směs byla po vytemperování na laboratorní teplotu dále míchána po dobu 40 minut. Zároveň byly páry kyseliny odváděny hadicí do odvětrávacího prostoru digestoře. Následně byla reakční směs znovu zchlazena v ledové lázni pod 0 °C a přebytečná kyselina zneutralizována pomocí NaHCO₃ (kontrola pH). Po přidání veškerého uhličitanu byla lázeň odebrána a reakční směs ponechána k vytemperování na laboratorní teplotu. Organická fáze byla dekantována a pevný zbytek opakovaně proplachován DCM (do odbarvení soli). Spojené organické podíly byly odpařeny pomocí rotační vakuové odparky (RVO). Mezitím byla v Dewarově nádobě nachystána lázeň o teplotě asi –40 °C. Odparek byl zředěn 0,375 cm³ chloroformu, krátce zahřát horkovzdušnou pistolí a přemístěn pomocí skleněné pipety do 250 cm³ kulaté baňky s 40 cm³ 96% podchlazené H₂SO₄ (nitroxyderivát je ke kyselině za stálého intenzivního míchání přidáván při teplotě cca –14 °C). Přidání veškerého nitroxyderivátu ke kyselině bylo provedeno během 2 minut. Reakční směs byla další 3 minuty promíchávána v lázni s teplotou kolem –40 °C. Následně byl obsah 250 cm³ kulaté baňky pomalu naléván na 50 g ledové tříště v 250 cm³ kádince, ponořené do lázně v Dewarově nádobě. Monohydroxyderiváty ve vodě precipitují, výsledkem tak byla



heterogenní směs světlé, krémové barvy, která byla zfiltrována přes jemnou fritu a vysušena. Výtěžnost reakce se pohybovala kolem 70 %.

Druhým krokem při této reakci byla purifikace. Získaná směs látek 1-hydroxydiamantan (1) a 4-hydroxydiamantan (2) byla rozdělena sloupcovou chromatografií na silikagelu. Jako mobilní fáze byla použita směs PE:EA v poměru 5:1 (v:v) a průběh purifikace byl monitorován pomocí TLC. Výsledkem byl zisk čistých látek 1 a 2.

1-Hydroxydiamantan (1)

Titulní látka byla připravena výše uvedeným postupem. Po purifikaci byla získána v podobě bílého, jemného krystalického prášku; $t_f = 124\text{--}128\text{ }^\circ\text{C}$.

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 1,45–1,48 (m, 2H); 1,64–1,66 (m, 11H); 1,75 (m, 1H); 1,97 (m, 2H); 2,07 (m, 1H); 2,16–2,19 (m, 2H) ppm.

GC-MS ($t_R = 5,68$ min): 53(5), 55(10), 65(6), 67(12), 77(16), 79(23), 80(5), 81(9), 91(27), 92(18), 93(15), 94(94), 95(76), 96(7), 104(5), 105(10), 107(7), 117(8), 129(32), 130(43), 131(11), 143(8), 186(100, $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$), 187(16, $\text{M}^+ - \text{OH}$), 204(15, M^+) m/z (%).

IR (KBr i ATR): 3241 (bm), 2905 (s), 2876 (s), 2846 (s), 1182 (w), 1072 (s), 1023 (s), 928 (m), 866 (w), 545 (m), 485 (w) cm^{-1} .

Spektrální charakteristiky se shodují s literárními [26, 43].

4-Hydroxydiamantan (2)

Titulní látka byla připravena výše uvedeným postupem. Po purifikaci byla získána v podobě bílého, jemného krystalického prášku; $t_f = 142\text{--}144\text{ }^\circ\text{C}$.

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 1,70 (m, 9H); 1,76 (m, 6H); 1,80 (m, 1H); 1,95 (m, 3H) ppm.

GC-MS ($t_R = 5,72$ min): 55(11), 65(5), 67(8), 77(14), 79(17), 81(9), 91(19), 93(9), 94(13), 95(13), 96(20), 97(7), 105(10), 106(12), 107(27), 108(24), 109(28), 110(6), 147(5), 186(3, $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$) 187(9, $\text{M}^+ - \text{OH}$), 204(100, M^+), 205(15) m/z (%).

IR (ATR): 3267 (bm), 2901 (s), 2876 (s), 2847 (s), 1440 (w), 1373 (s), 1112 (s), 925 (m), 797 (w), 623 (m), 467 (w) cm^{-1} .

Spektrální charakteristiky se shodují s literárními [26, 43].

4-Chlordiamantan (4)

Titulní látka byla připravena výše uvedeným postupem a byla získána v podobě žlutého krystalického prášku ve výtěžku 272 mg (96 %); $t_f = 58\text{--}63\text{ }^\circ\text{C}$.

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 1,74 (m, 6H); 1,78 (m, 4H); 1,95 (m, 3H); 2,12 (m, 6H) ppm.

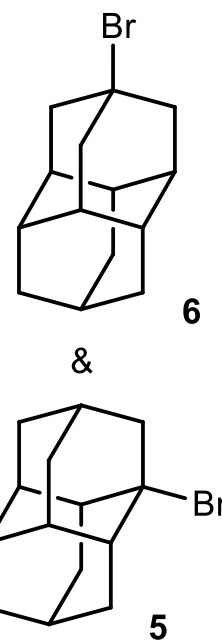
GC-MS ($t_R = 5,91\text{ min}$): 77(9), 79(12), 91(16), 93(8), 105(10), 107(5), 131(12), 145(8), 187(100, $\text{M}^+ - ^{35}\text{Cl}$), 188(15), 222(5, $\text{M}^+ (^{35}\text{Cl})$) m/z (%)

IR (ATR): 2902 (s), 2885 (s), 2849 (s), 1070 (m), 968 (m), 928 (m), 850 (w), 810 (s), 722 (m), 662 (w), 473 (w) cm^{-1} .

Spektrální charakteristiky se shodují s literárními [26].

5.3 Příprava 1-brom a 4-bromdiamantanu

Do baňky obsahující 199 mg (1,22 mmol) hydroxyderivátu **1** nebo **2** bylo přidáno 0,77 cm³ (12,39 mmol) thionylbromidu, reakční baňka byla opatřena zpětným chladičem a celá aparatura byla držena pod inertní atmosférou N₂. Reakční směs byla zahřáta na 90 °C a ponechána refluxovat po dobu 2 hodin. Po vychladnutí na laboratorní teplotu byl zbylý thionylbromid odfoukán pomocí N₂. Následně byla směs dispergována v 2,5 cm³ DCM a jednou až dvakrát (dle potřeby) promyta 2,5 cm³ destilované vody. Organická fáze byla následně sušena nad bezvodým síranem sodným, který byl posléze odfiltrován a rozpouštědlo bylo odpařeno na RVO.



1-Bromdiamantan (5)

Titulní látka byla připravena výše uvedeným postupem a byla získána v podobě hnědého krystalického prášku ve výtěžku 221 mg (85 %); $t_f = 155\text{--}160\text{ °C}$.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 1,59–1,63 (m, 2H); 1,70–1,73 (m, 6H); 1,77 (m, 1H); 1,80 (m, 1H); 1,97 (1H); 2,07 (m, 2H); 2,15 (m, 2H); 2,44–2,47 (m, 4H) ppm.

GC-MS ($t_R = 6,44$ min): 67(6), 77(8), 79(10), 91(19), 93(9), 95(7), 105(15), 107(6), 117(7), 131(12), 145(8), 187(100, $M^+ - ^{79}\text{Br}$), 188(15), 266(<1, $M^+ (^{79}\text{Br})$) m/z (%)

IR (ATR): 2902 (s), 2869 (s), 2845 (s), 1078 (m), 983 (m), 968 (s), 790 (s), 711 (m), 656 (m), 465 (w) cm⁻¹.

Spektrální charakteristiky se shodují s literárními [26, 43].

4-Bromdiamantan (6)

Titulní látka byla připravena výše uvedeným postupem a byla získána v podobě hnědého krystalického prášku ve výtěžku 214 mg (82 %); $t_f = 90\text{--}96\text{ °C}$.

¹H NMR (CD₃Cl, 400 MHz): 1,72 (m, 6H); 1,82 (m, 4H); 1,91 (m, 3H); 2,33 (m, 6H) ppm.

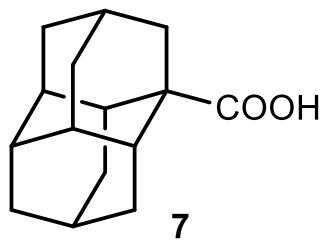
GC-MS ($t_R = 6,40$ min): 77(8), 79(13), 91(15), 93(9), 105(11), 107(6), 117(6), 131(13), 145(8), 187(100, $M^+ - ^{79}\text{Br}$), 188(15), 266(<1, $M^+ (^{79}\text{Br})$) m/z (%)

IR (ATR): 2902 (s), 2885 (s), 2848 (s), 1067 (m), 1045 (m), 963 (s), 828 (m), 709 (w), 527 (m) cm⁻¹.

Spektrální charakteristiky se shodují s literárními [26, 43].

5.4 Kochova–Haafova karboxylace 1-hydroxy a 4-hydroxydiamantanu

Hydroxyderivát **1** nebo **2** (98,3 mg; 0,52 mmol) byl dispergován v (98 %; 0,124 cm³; 3,29 mmol) kyselině mravenčí a 0,3 cm³ bezvodého DCM. Vzniklá směs byla pomalu přikapávána do reakční baňky obsahující 0,33 cm³ (96 %; 6,19 mmol) koncentrované H₂SO₄ o teplotě 0 °C. Reakční směs byla následně ponechána míchat po dobu 4 hodin v ledové lázni. Po uplynutí této doby byl obsah baňky kvantitativně nalit na ledovou tříšť, ponechán vytemperovat a vzniklá sraženina byla odfiltrována za sníženého tlaku. Pevný podíl zachycený na filtračním papíře byl částečně rozpuštěn v 1M roztoku NaOH a znovu filtrován, dokud nebyl získán čirý, mírně nažloutlý roztok. Ten byl okyselen pomocí koncentrované HCl na pH ~2, přičemž došlo ke vzniku bílé sraženiny. Ta byla poté zfiltrována za sníženého tlaku (na fritě) a vysušena v sušárně při teplotě 60 °C.



Diamantan-1-karboxylová kyselina (**7**)

Titulní látka byla připravena výše uvedeným postupem a byla získána v podobě bílého krystalického prášku ve výtěžku 65 mg (57 %); $t_f = 145\text{--}148\text{ °C}$.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 1,58–1,62 (m, 2H); 1,68–1,77 (m, 8H); 1,81 (m, 2H); 1,86 (m, 3H); 1,91–1,93 (m, 2H); 2,16 (m, 2H) ppm.

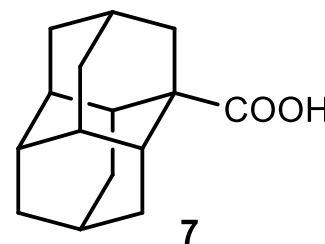
GC-MS ($t_R = 6,94\text{ min}$): 67(6), 77(10), 79(11), 81(6), 91(20), 93(9), 95(7), 105(16), 107(6), 117(7), 131(12), 145(7), 187(100, M⁺–COOH), 188(16), 214(5, M⁺–H₂O), 232(7, M⁺) m/z (%).

IR (ATR): 3298–2300 (bw), 2915 (s), 2893 (s), 2864 (s), 1685 (s), 1074 (m), 965 (m), 800 (w), 519 (m), 435 (w) cm^{–1}.

Spektrální charakteristiky se shodují s literárními [69].

5.5 Kochova–Haafova karboxylace 1-chlordiamantanu

Do baňky opatřené magnetickým míchadlem byla umístěna koncentrovaná H_2SO_4 (96 %; $2,3 \text{ cm}^3$), která byla ochlazená lázní led-voda-sůl na -5°C . K intenzivně míchané kyselině byla pomalu, po kapkách, přidávána koncentrovaná kyselina mravenčí (98 %; $1,8 \text{ cm}^3$, 47,7 mmol). Jakmile začala směs pění, byl přidán 1-chlordiamantan (98,9 mg, 0,444 mmol), který byl předem rozpuštěn v minimálním množství dichlormethanu (cca $0,5 \text{ cm}^3$) a druhý podíl (znovu pomalu a po kapkách) koncentrované kyseliny mravenčí (98 %; $1,8 \text{ cm}^3$, 47,7 mmol). Reakční směs byla míchána po dobu 1 hodiny při teplotě 10°C , poté byla ledová lázeň odebrána a reakční směs ponechána míchat další 4 hodiny při laboratorní teplotě. Po uplynutí této doby byl obsah baňky kvantitativně převeden do ledové tříště (5 g) a promyt 5% roztokem NaOH. Směs byla filtrována za sníženého tlaku a vodná fáze byla okyselena koncentrovanou HCl na pH ~ 2 , čímž vznikla bílá sraženina, která byla extrahována do chloroformu. Rozpouštědlo bylo odpařeno na RVO a produkt byl dosušen v sušárně při teplotě 60°C .



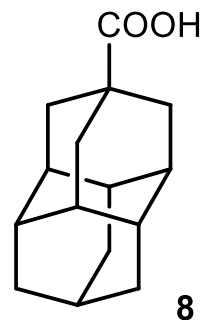
Diamantan-1-karboxylová kyselina (7)

Titulní látka byla připravena výše uvedeným postupem a byla získána v podobě bezbarvého krystalického prášku ve výtěžku 98 mg (95 %).

Změřená spektrální data se shodují s výše popsány (kapitola 5.4), a proto nejsou znovu uváděna.

5.6 Kochova–Haafova karboxylace 4-chlor a 4-bromdiamantanu

Do baňky opatřené magnetickým míchadlem byla umístěna koncentrovaná H_2SO_4 (96 %; 149 cm^3), která byla ochlazena lázní led-voda-sůl na $-5\text{ }^\circ\text{C}$. K intenzivně míchané kyselině byla pomalu, po kapkách, přidávána koncentrovaná kyselina mravenčí (98 %; 5 cm^3 , 132,5 mmol). Jakmile začala směs pěnit, byl přidán 4-chlordiamantan (**4**) (277 mg, 1,25 mmol) nebo 4-bromdiamantan (**6**), který byl předem rozpuštěn v minimálním množství dichlormethanu (cca 2 cm^3) a druhý podíl (znovu pomalu a po kapkách) koncentrované kyseliny mravenčí (98 %; 5 cm^3 , 132,5 mmol). Reakční směs byla míchána po dobu 1 hodiny při teplotě $10\text{ }^\circ\text{C}$, poté byla ledová lázeň odebrána a reakční směs ponechána míchat další 4 hodiny při laboratorní teplotě. Po uplynutí této doby byl obsah baňky kvantitativně převeden do ledové tříště (200 g), zfiltrován a promyt 5% roztokem NaOH. Směs byla filtrována za sníženého tlaku a vodná fáze byla okyselena koncentrovanou HCl na pH ~ 2 , čímž vznikla bílá sraženina, která byla extrahována do chloroformu. Rozpouštědlo bylo odpařeno na RVO a produkt byl dosušen v sušárně při teplotě $60\text{ }^\circ\text{C}$.



Diamantan-4-karboxylová kyselina (**8**)

Titulní látka byla připravena výše uvedeným postupem a byla získána v podobě bezbarvého krystalického prášku ve výtěžku 221 mg (76 %); $t_f = 195\text{--}199\text{ }^\circ\text{C}$.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 1,74 (m, 9H); 1,81 (m, 1H); 1,87–1,89 (m, 9H) ppm.

GC-MS ($t_R = 6,93\text{ min}$): 77(9), 79(13), 91(18), 93(9), 105(12), 107(6), 117(6), 131(14), 145(9), 159(5), 187(100, $\text{M}^+ - \text{COOH}$), 188(16), 232(13, M^+) m/z (%).

IR (ATR): 3305–2377 (bw), 2899 (m), 2867 (m), 1687 (s), 1098 (m), 942 (m), 829 (w), 690 (m), 431 (w) cm^{-1} .

Spektrální charakteristiky se shodují s literárními [43].

III DISKUZNÍ ČÁST

6 ÚVOD DO DISKUZNÍ ČÁSTI

Cílem předložené bakalářské práce bylo prozkoumat a optimalizovat, většinou již známé, syntetické postupy vedoucí k vybraným monosubstituovaným derivátům diamantanu, a tím vytvořit základ pro navazující výzkum.

Dlouhodobým cílem projektu je příprava imidazoliových solí na bázi diamantanu, jak znázorňuje Schéma 10. Vzhledem ke strukturní podobnosti diamantanového a adamantanového skeletu a dostupných údajů o známých ligandech na bázi diamantanu a adamantanu, lze usuzovat, že tyto látky mají předpoklad pro tvorbu supramolekulárních komplexů s makrocikly z rodiny cyklodextrinů a cucurbit[*n*]urilů. Zvolena byla substituce do poloh 1 a 4, a ačkoliv se může zdát, že jsou si tyto ligandy velmi podobné, jedná se o látky s rozdílným potenciálem pro tvorbu supramolekulárních komplexů. Jejich příprava a studium supramolekulárních interakcí však přesahuje rámec této práce a bude předmětem pokračování tohoto projektu v rámci méj diplomové práce.

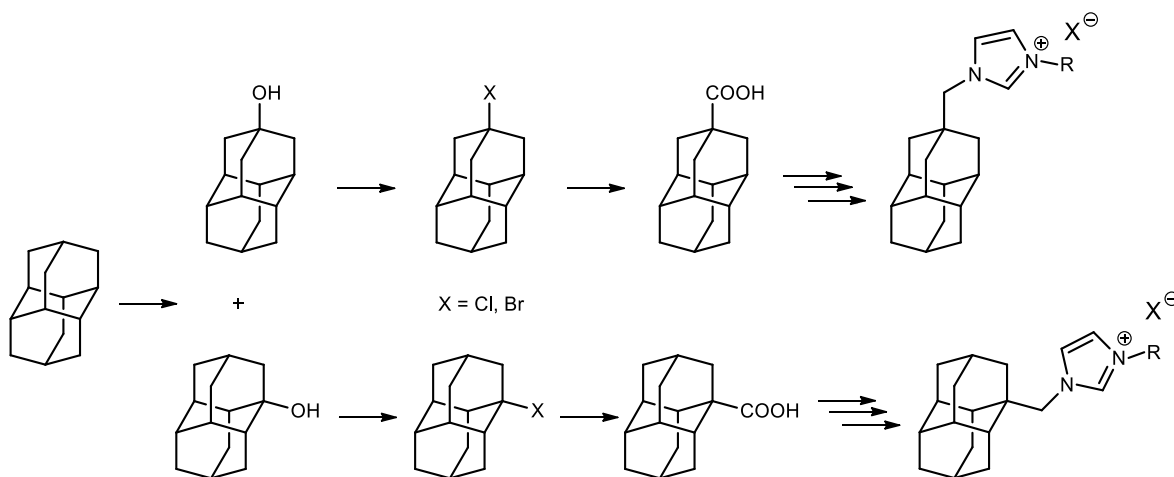


Schéma 10: Ilustrace návrhu syntézy axiálně (horní cesta) a ekvatoriální (dolní cesta) monosubstituovaného imidazoliového derivátu na bázi diamantanu.

Na základě dosavadních poznatků o možnostech funkcionalizace diamantanového skeletu a znalosti podobných adamantanových ligandů, byla navržena syntetická strategie směřující k přípravě uvažovaných látek. V nadcházejících kapitolách budou komentovány výsledky, které byly v průběhu řešení méj bakalářské práce získány.

7 PŘÍPRAVA MONOSUBSTITUOVANÝCH DERIVÁTŮ DIAMANTANU

7.1 Hydroxylace diamantanu

Výchozím krokem navržené syntetické strategie byla příprava 1-hydroxydiamantanu (**1**) a 4-hydroxydiamantanu (**2**). V literatuře je popsána řada postupů hydroxylace diamantanu (kapitola 1.2.2), přičemž pro účely této práce byla zvolena nepřímá hydroxylace přes nitroxyderivát, která je popsána ve studii, kterou publikovala N. Fokina a kolegové v roce 2007 (Schéma 11b) [46]. V rámci mezinárodní spolupráce s výzkumnou skupinou Dr. Mariny Šekutor (Ruđer Bošković Institute, Záhřeb, Chorvatsko) se nám podařilo získat modifikovaný postup této reakce (Schéma 11a), při kterém nevzniká 4,9-dihydroxydiamantan, jenž je, vzhledem k zaměření této práce, nežádoucím produktem. Zároveň nám byly poskytnuty standardy, mimo jiné, 1-hydroxydiamantanu a 4-hydroxydiamantanu, které byly využity pro srovnání s námi připravenými deriváty.

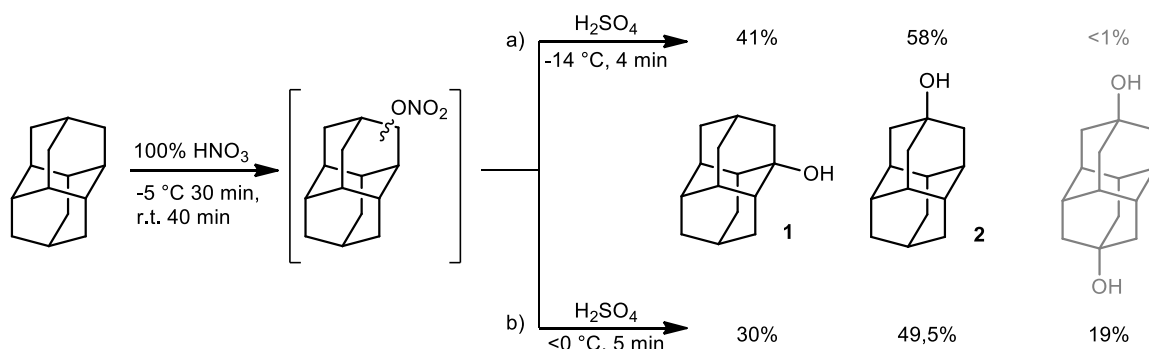


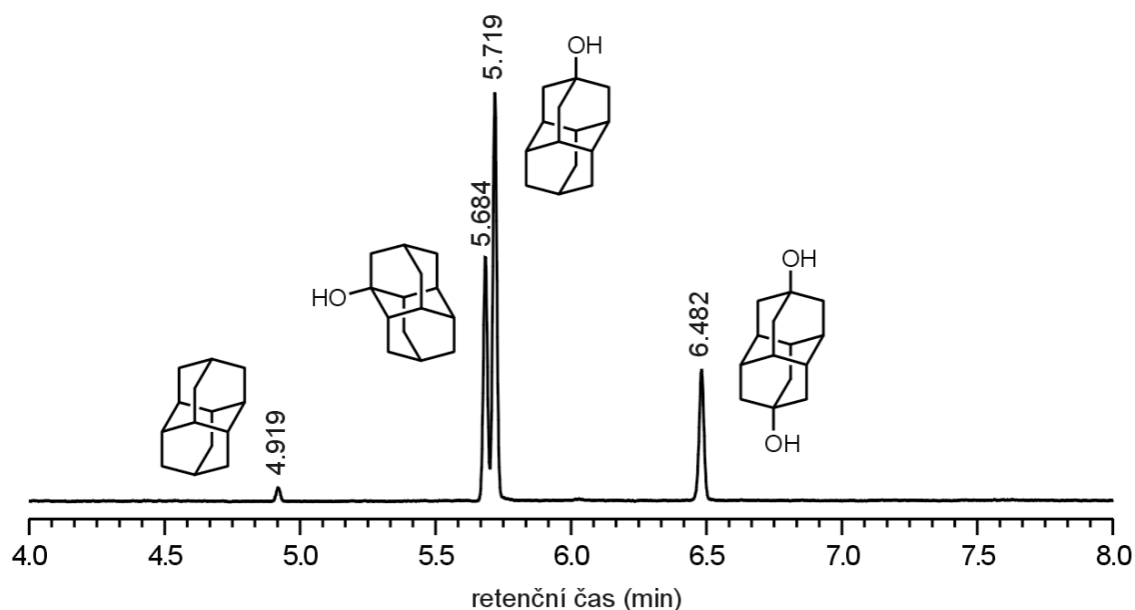
Schéma 11: Možnosti přípravy hydroxy derivátů diamantanu.

V počáteční fázi se oba uvedené postupy vzájemně neliší, přičemž reakce je započata nitroxyací diamantanu dýmavou kyselinou dusičnou přidanou v devíti molárním nadbytku. Následovala neutralizace přebytečné kyseliny hydrogenuhličitanem sodným, která byla doprovázena barevnou změnou reakční směsi. Poté byla organická fáze dekantována, sraženina opakovaně promývána bezvodým DCM a spojené organické podíly byly odpařeny za sníženého tlaku do vzniku olejového odparku. Před samotnou izomerací byl odparek zředěn malým množstvím (~0,4 cm³) bezvodého DCM pro lepší manipulaci s reakční směsí. Ke klíčové změně postupu dochází při izomeraci kyselinou sírovou, která byla v původní publikaci chlazená směsí led-voda-sůl o teplotě -15 °C a po přidání nitroxyderivátu byla udržována teplota reakční směsi pod 0 °C. V modifikované verzi postupu je kyselina chlazená v Dewarově nádobě s teplotou lázně -40 °C a po přidání nitroxyderivátu musí být

teplota reakční směsi udržována pod $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$. Touto změnou teploty je zpomalena diaxiální izomerace natolik, že následná hydrolýza vodou (ledovou tříští) poskytuje směs monohydroxylovaných derivátů **1** a **2**. Izomerační krok je řízen rostoucí termodynamickou stabilitou v pořadí ekvatoriální, axiální a diaxilní hydroxydiamantan*. Z tohoto důvodu bylo nezbytné provést izomeraci v krátkém časovém úseku (kolem čtyř minut), protože doba izomerace rovněž ovlivňuje poměr vznikajících produktů. Je proto více než vhodné, aby tento krok prováděli alespoň dva lidé. V rámci experimentální části této práce byly vyzkoušeny oba postupy (publikovaný i modifikovaný) s výsledky odpovídajícími popsané teorii.

7.1.1 Hydroxylace dle dříve publikovaného postupu

Nejdříve se začalo s postupem uvedeným ve výše zmíněné publikaci. Po ukončení reakce hydrolýzou izomeračních produktů a získání surové směsi látek byla provedena plynová chromatografie s hmotnostně-spektrometrickou detekcí (GC-MS), jejíž výstup je znázorněn na Obrázku 10.



Obrázek 10: Chromatogram produktů připravených dle publikovaného postupu.

V získaném chromatogramu byly pozorovány čtyři píky, jejichž přiřazení k odpovídajícím sloučeninám proběhlo na základě porovnání hmotnostních spekter se standardy poskytnutými chorvatskými kolegy. Relativní zastoupení jednotlivých sloučenin

* Pokud je doba izomerace prodloužena na 90 minut, vzniká 4,9-dihydroxydiamantan až v 78% zastoupení.

bylo následující: diamantan ($t_R = 4,92$ min) 2 %, 1-hydroxydiamantan (**1**) ($t_R = 5,68$ min) 30 %, 4-hydroxydiamantan (**2**) ($t_R = 5,72$ min) 49 % a 4,9-dihydroxydiamantan ($t_R = 6,48$ min) 19 %, což přibližně odpovídá poměrům daných látek popsáných v literatuře [46] (**1** = 24 %, **2** = 44 %, dihydroxyderivát = 22 %). Získaná data a jejich srovnání s literaturou je pro přehlednost uvedeno v Tabulce 1.

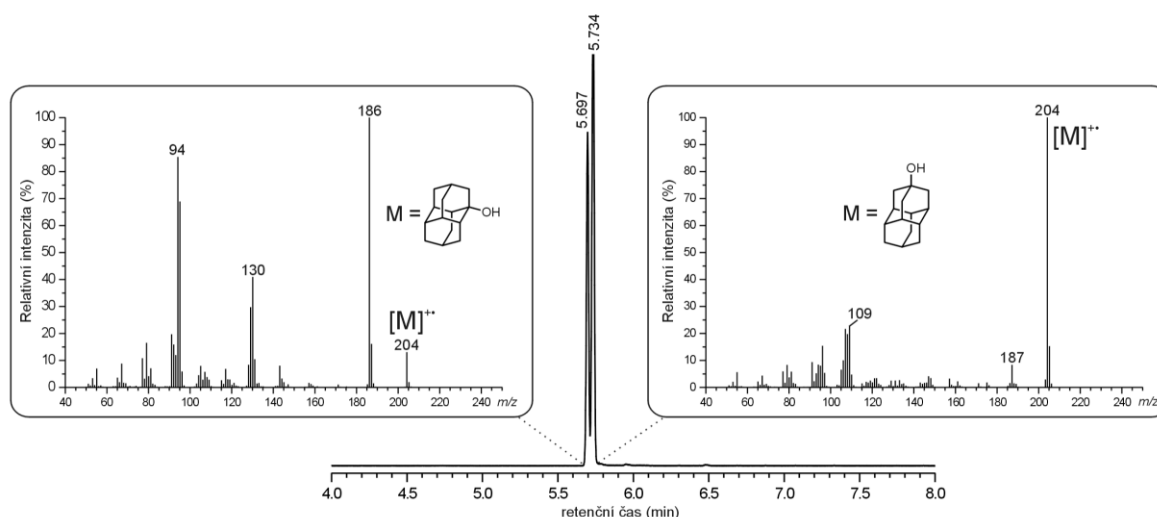
Tabulka 1: Hydroxylace diamantanu.

Látka	Retenční čas (min)	Relativní intenzita dle GC (%)	
		exp. ^a	lit. ^b
diamantan	4,92	2	nd ^c
sloučenina 1	5,68	30	24
sloučenina 2	5,72	49	44
4,9-dihydroxydiamantan	6,48	19	22

^a experiment provedený v rámci této práce, ^b cit. 46, ^c nedetekováno

7.1.2 Hydroxylace s využitím postupu Dr. Mariny Šekutor

Důležitým krokem v rámci tohoto postupu bylo ochlazení kyseliny sírové při izomeraci pod -10 °C a udržení této teploty po celou dobu izomerace. Toho bylo dosaženo v Dewarově nádobě s acetonitrilovou lázní chlazenou kapalným dusíkem na teplotu -40 °C. Po izomeraci následovala hydrolýza vodou (ledovou tříští) a filtrace vzniklé sraženiny. Surový produkt byl, obdobně jako v předchozím případě, analyzován pomocí GC-MS. Chromatogram analýzy s příloženými hmotnostními spektry je znázorněn na Obrázku 11.



Obrázek 11: Chromatogram s hmotnostními spektry produktů připravených dle modifikovaného postupu.

Relativní zastoupení sloučenin **1** ($t_R = 5,70$ min) a **2** ($t_R = 5,73$ min) činilo 41 %, respektive 59 %. V hmotnostním spektru ekvatoriálně substituovaného diamantanu **1** je patrný molekulový ion o m/z 204. Ovšem dominantním je zde ion o m/z 186, který představuje produkt neutrální ztráty vody. V hmotnostním spektru axiálně substituovaného diamantanu **2** je opět patrný molekulový ion o m/z 204, který je v tomto případě zároveň základním píkem. To je do jisté míry překvapující, protože alkoholy obvykle netvoří takto stabilní molekulové ionty. Fragment o m/z 187 potom představuje produkt vzniklý ztrátou hydroxylového radikálu.

Celkově byla reakce provedena třikrát (jednou podle publikovaného postupu a dvakrát podle postupu modifikovaného), vždy ze tří gramů diamantanu. Izolovaný výtěžek reakce po zpracování produktu se pohyboval kolem 78 %.

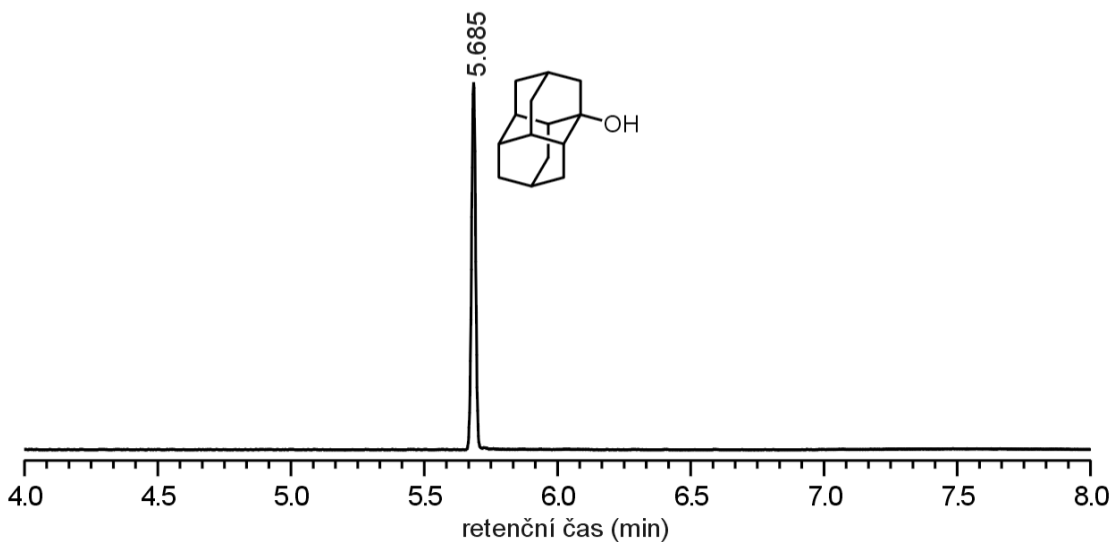
7.1.3 Separace směsi axiálního a ekvatoriálního monohydroxyderivátu

Druhým krokem syntetické strategie byla separace směsi monohydroxylovaných diamantanových derivátů **1** a **2**. V literatuře jsou popsány dva možné způsoby rozdělení těchto izomerů – separace pomocí sloupcové chromatografie a rekrystalizace z cyklohexanu nebo ethyl-acetátu. S ohledem na požadovanou čistotu produktů a obtížnou separaci směsi v dalších syntetických krocích, byla zvolena chromatografická separace, jež se vyznačuje vyšší spolehlivostí a reprodukovatelností.

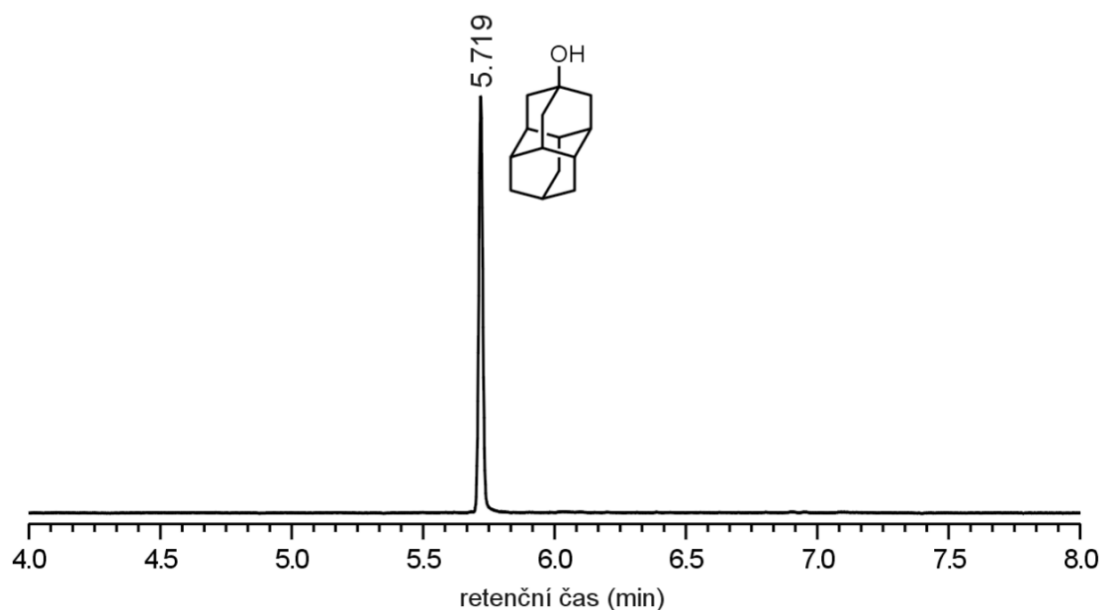
Pro účely sledování průběhu separace byla optimalizována metoda tenkovrstvé chromatografie (TLC) a testována řada barevných indikátorů. Původně doporučená bromkresolová zeleň se ukázala jako nedostačující, účinnější se zdál být indikátor na bázi manganistanu draselného, který však také nebyl ideální. Nakonec se jako optimální ukázalo být univerzální vizualizační činidlo známé pod zkratkou CAM (z angl. cerium ammonium molybdate, tzv. Hanessianovo činidlo), které poskytlo nejlepší vizualizaci požadovaných frakcí.

Optimální mobilní fáze byla nalezena ve směsi petroletheru a ethyl-acetátu v poměru 5:1 (v/v). Separace byla prováděna na silikagelu, přičemž se znovu ukázalo, že rozdíly v retenčních časech mezi izomery jsou velmi malé (což je ostatně patrné i z výše uvedených chromatogramů, Obrázek 10 a 11). Z toho důvodu mohlo být na kolonu aplikováno jen omezené množství vzorku (cca 350 mg na jednu separaci), což celý proces činilo časově náročným. Postupně se však podařilo metodu zoptimalizovat a sérií jednotlivých separací se

povedlo získat chromatograficky čisté frakce izomerů **1** a **2** (Obrázek 12 a 13) v dostatečném množství k dalším reakcím.



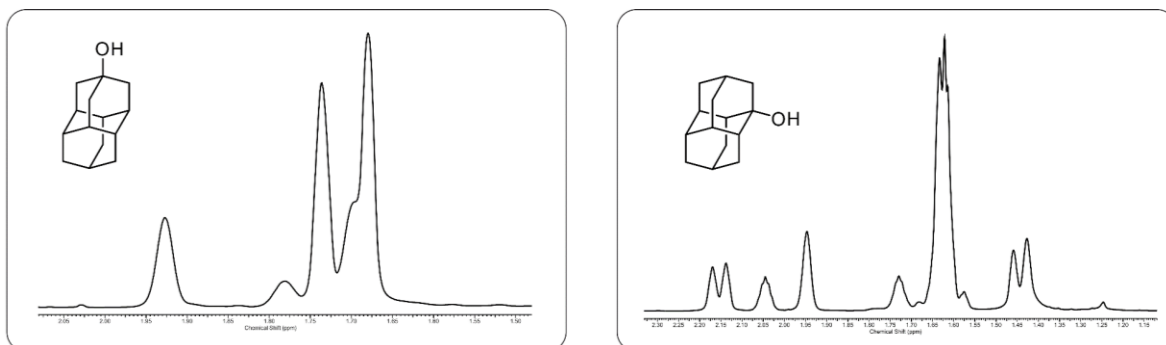
Obrázek 12: Chromatogram 1-hydroxydiamantanu (**1**) po separaci pomocí sloupcové chromatografie.



Obrázek 13: Chromatogram 4-hydroxydiamantanu (**2**) po separaci pomocí sloupcové chromatografie.

Mimo srovnání hmotnostních spekter získaných látek se standardy, byla jejich struktura potvrzena i pomocí protonové nukleární magnetické rezonance (^1H NMR), jejíž výstupy jsou ilustrovány na Obrázku 14. Jednotlivé izomery mohou být ke spektrům přiřazeny na základě počtu pozorovaných vodíkových signálů – ekvatoriálně substituovaný diamantan (vpravo)

poskytuje více signálů, protože obsahuje ve své struktuře méně ekvivalentních atomů vodíků (z důvodu přítomnosti substituentu v poloze 1 diamantanového skeletu).



Obrázek 14: Výřezy alifatické oblasti ^1H NMR spekter sloučeniny **1** (vpravo) a **2** (vlevo); CDCl_3 , 303 K.

7.2 Chlorace hydroxyderivátů **1** a **2**

Halogenace diamantanu není nezbytným krokem, jelikož Kochova–Haafova karboxylace se může provádět i z hydroxyderivátu. Halogenderiváty však poskytují vyšší výtěžky a jejich selektivní příprava z hydroxyderivátů je snadná a kvantitativní, proto byla do syntetické strategie zařazena. Diamantan je možné halogenovat „přímo“, tyto reakce jsou však neselektivní a zpravidla poskytují složité směsi produktů, nebo nepřímo substitucí halogenu za hydroxylovou funkční skupinu (viz kap. 1.2.2). Právě tento nepřímý způsob byl do syntetické strategie zařazen.

Po úspěšné separaci monohydroxylovaných derivátů **1** a **2** následovala jejich halogenace. První uvažovanou byla bromace, jelikož bromderiváty většinou figurují v publikovaných postupech coby výchozí deriváty při dalších substitucích. Z jistých, níže komentovaných, důvodů však nakonec byla nejprve provedena chlorace.

Zvolený postup (Schéma 12) vychází z dříve publikovaného [50] a lze jej označit za přímočarý. Hydroxyderivát **1** nebo **2** byl smíchán s thionylchloridem (SOCl_2) coby „chloračnickým“ činidlem. Směs byla zahřívána na teplotu $90\text{ }^\circ\text{C}$ a ponechána reagovat pod zpětným chladičem dvě hodiny. Po této době se nechala reakční směs vychladnout na laboratorní teplotu, přebytečný thionylchlorid byl odstraněn proudem inertního plynu (dusík) a surový produkt byl dosušen za sníženého tlaku (pomocí RVO). V ojedinělých případech nedokázala směs po odfoukání zbylého SOCl_2 samovolně vykristalizovat, musela být rozpuštěna v DCM a propláchnuta destilovanou vodou. Poté byla organická fáze

vysušena nad bezvodým síranem sodným, který byl posléze odfiltrován a rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku (na RVO).

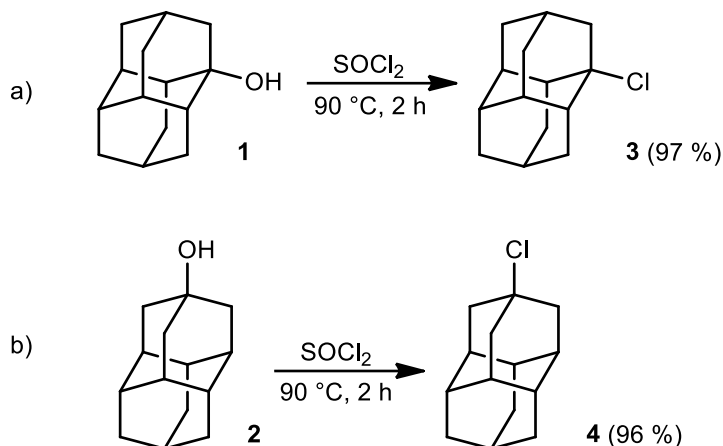
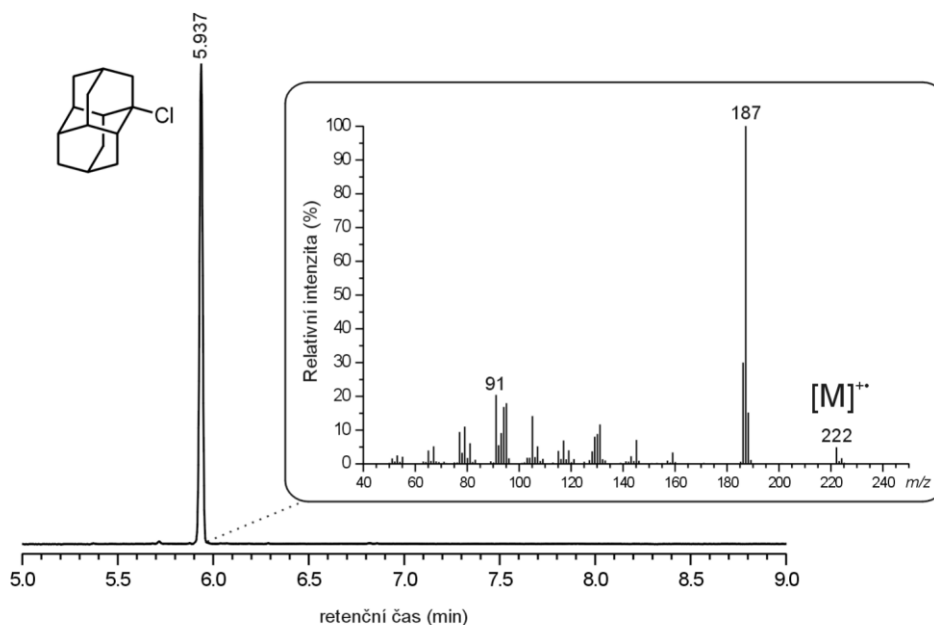
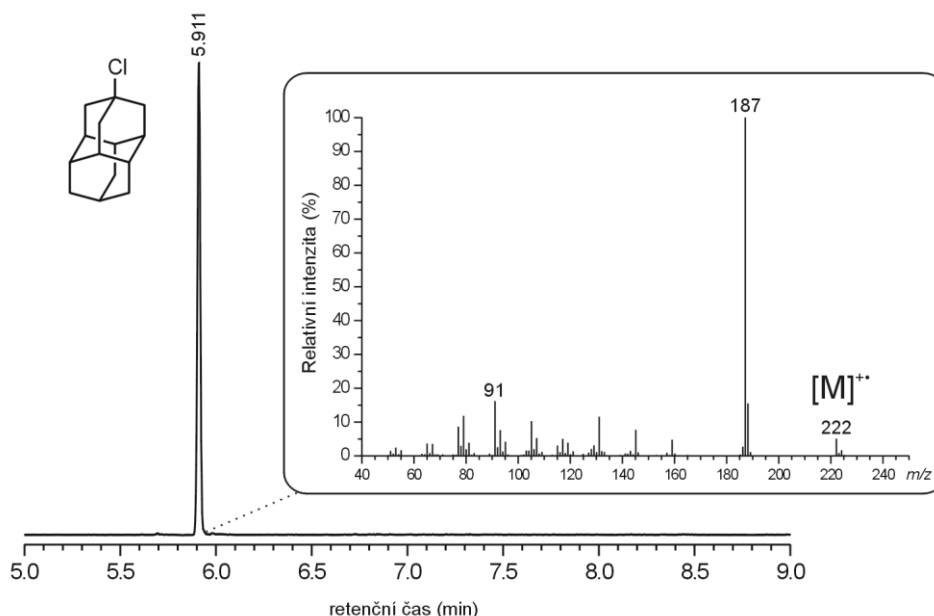


Schéma 12: Chlorace 1-hydroxydiamantanu (a) a 4-hydroxydiamantanu (b).

Obě reakce se ukázaly být selektivní a poskytly požadované produkty v téměř kvantitativním výtěžku a velmi vysoké čistotě, což dosvědčuje GC-MS analýza surového produktu reakce (Obrázek 15 a 16).



Obrázek 15: Chromatogram a hmotnostní spektrum 1-chlordiamantanu (3).



Obrázek 16: Chromatogram a hmotnostní spektrum 4-chlordiamantanu (**4**).

Z chromatogramu je patrné, že v obou případech byl veškerý výchozí hydroxyderivát převeden na požadovaný chlorderivát. Hmotnostní spektra sloučenin **3** a **4** jsou si velmi podobná, obsahují molekulový ion o m/z 222 a dominantní fragment o m/z 187, který odpovídá ztrátě chloridového radikálu ($\text{Cl}^\bullet$). O přítomnosti jednoho atomu Cl v obou sloučeninách napovídá také vzhled klastru molekulového iontu, kdy signály 222 a 224 m/z jsou v přibližném poměru 3:1, což odpovídá přirozenému zastoupení izotopů ^{35}Cl a ^{37}Cl .

7.3 Bromace hydroxyderivátů **1** a **2**

První pokusy o selektivní bromaci hydroxylovaných derivátů diamantanu (látky **1** a **2**) začaly zanedlouho po zvládnutí jejich separace. Popsané postupy selektivní bromace hydroxyderivátu vyžadují, obdobně jako v případě výše popsané chlorace, „bromační“ činidlo thionylbromid, které nepatří mezi typické vybavení laboratoře a musel být objednáno a zakoupen z komerčních zdrojů. V mezitím byla vyzkoušena Appelova bromace, která je znázorněna na Schématu 13.

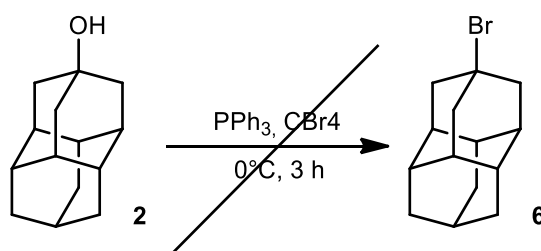


Schéma 13: Pokus o Appelovu bromaci sloučeniny **2**.

Prvním krokem bylo rozpuštění 4-hydroxydiamantanu (**2**) v bezvodém DCM. Následovalo ochlazení reakční směsi na teplotu 0 °C, přidání tetrabrommethanu a pomalý přídavek trifenylfosfinu. Reakční směs byla míchána tři hodiny pod inertní atmosférou dusíku. Poté byla nalita do ledového pentanu, vzniklá sraženina byla pentanem ještě několikrát promyta a spojené organické podíly byly odpařeny za sníženého tlaku (na RVO).

Jak již Schéma 13 napovídá, po analýze surového produktu na GC-MS nebyl nalezen žádný pík, který by odpovídal požadovanému produktu, a tak bylo od tohoto postupu upuštěno. Pozornost byla poté zaměřena na přípravu chlorderivátů **3** a **4**.

Po nějakém čase dorazil objednaný thionylbromid a moje pozornost tak mohla být opět směřována k přípravě bromderivátů **5** a **6**. Aplikován byl stejný postup jako pro výše zmíněnou chloraci. Hydroxyderivát **1** nebo **2** byl smíchán s thionylbromidem (SOBr_2) coby „bromačnický“ činidlem. Směs byla zahřívána na teplotu 90 °C a ponechána reagovat pod zpětným chladičem dvě hodiny (Schéma 14). Po této době se nechala reakční směs vychladnout na laboratorní teplotu a přebytečný thionylbromid byl odstraněn proudem inertního plynu. Oproti chloraci zde však nedocházelo k vykrystalizování, nýbrž k tvorbě mazovité černé hmoty. Reakční směs musela být rozpuštěna v DCM a opakovaně (2–3krát) promyta destilovanou vodou s cílem odstranit nečistoty. Organická fáze byla poté sušena nad bezvodým síranem sodným, který byl posléze odfiltrován a rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku (na RVO).

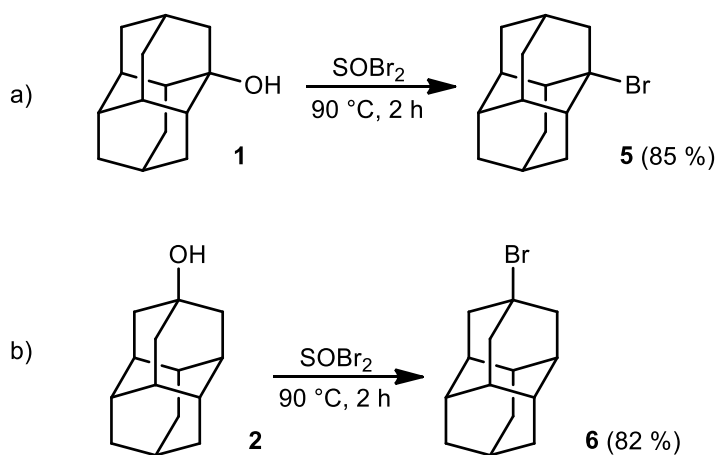
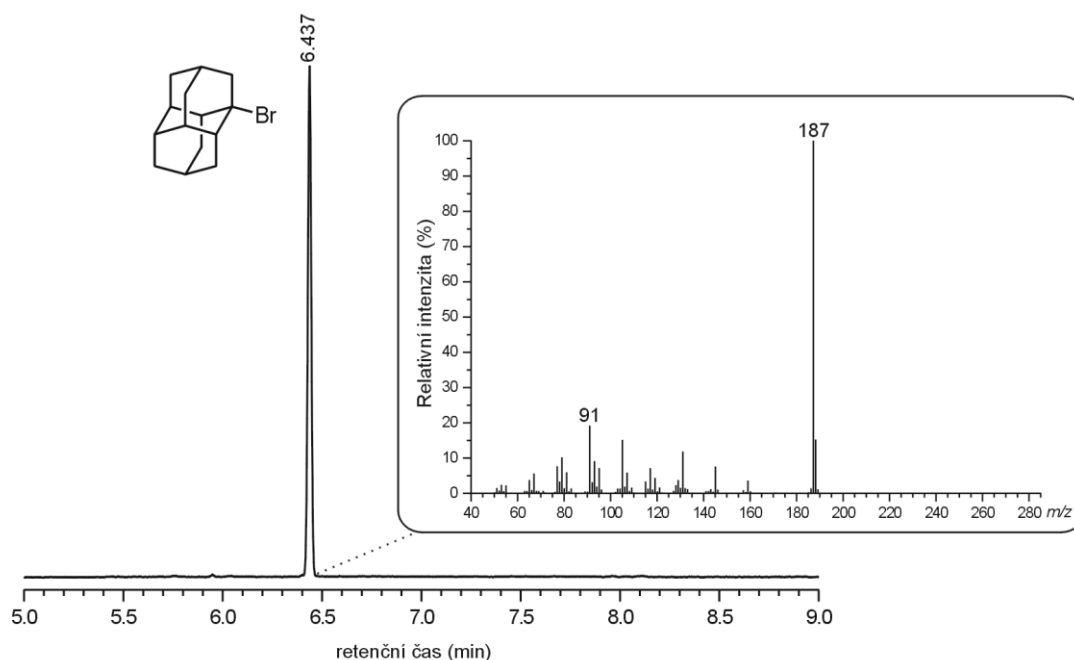


Schéma 14: Bromace 1-hydroxydiamantanu (a) a 4-hydroxydiamantanu (b) s využitím thionylbromidu.

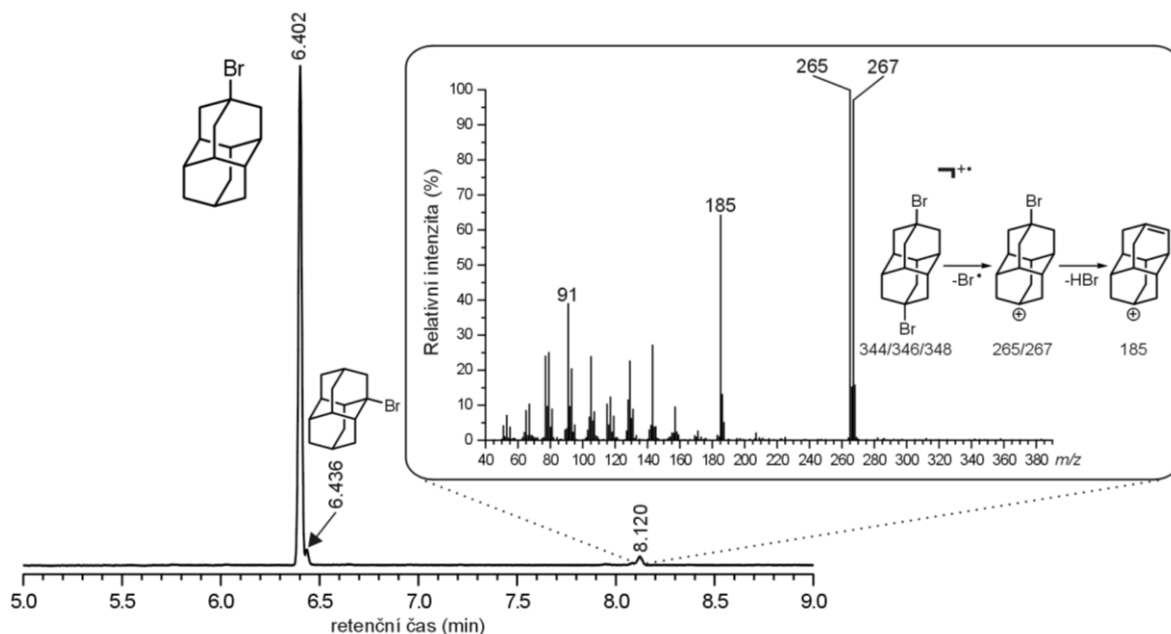
Získané produkty byly analyzovány pomocí GC-MS. Zatímco v chromatogramu ekvatoriálního bromderivátu **5** byl pozorován jeden pík s retenčním časem 6,44 minuty (Obrázek 17), v chromatogramu axiálního bromderivátu **6** byly pozorovány píky dva

(Obrázek 18). Pík s retenčním časem 6,40 minuty odpovídá 4-bromdiamantanu, druhý pík s retenčním časem 8,12 minut pravděpodobně odpovídá axiálně 4,9-disubstituovanému bromdiamantanu. Relativní zastoupení tohoto píku v získaném chromatogramu činilo cca 3 %. Hmotnostnímu spektru obou monobromderivátů dominuje ion o m/z 187, který představuje produkt ztráty bromidového radikálu z molekulového iontu ($M^+ - Br^\bullet$)⁺. Molekulový ion byl tvořen dvěma signály o m/z 266 a 268 ve vzájemném poměru 1:1 odpovídající dvěma přirozeně se vyskytujícím izotopům bromu (^{79}Br a ^{81}Br). Přítomnost molekulového iontu ve spektrech látek **5** a **6** není na první pohled patrná, protože relativní intenzita jednotlivých signálů nepřesahovala 1 %. Tento jev však není u látek tohoto typu při GC-MS analýze překvapující.



Obrázek 17: Chromatogram a hmotnostní spektrum 1-bromdiamantanu (**5**).

Hmotnostní spektrum axiálně 4,9-disubstituovaného bromderivátu, který vznikl jako nežádoucí produkt, obsahuje jako dominantní ion o m/z 265 a 267, který je pravděpodobně produktem ztráty jednoho bromidového radikálu ($Br^\bullet$) za vzniku odpovídajícího karbokationtu. Molekulový ion o m/z 344/346/348 v tomto případě nebyl ve spektru pozorován. Na Obrázku 18 je uveden návrh fragmentace možného vedlejšího produktu, a sice 4,9-dibromdiamantanu. V prvním kroku by mohlo docházet k odštěpení bromidového radikálu za vzniku odpovídajícího karbokationtu obsahujícího jeden atom Br (m/z 265/267), který by dále mohl podléhat neutrální ztrátě HBr za vzniku dehydrodiamantylového kationtu (185 m/z).



Obrázek 18: Chromatogram surového produktu bromace hydroxyderivátu **2**, hmotnostní spektrum píku s retenčním časem 8,12 min a návrh fragmentační dráhy uvažovaného vedlejšího produktu.

7.4 Karboxylace monosubstituovaných derivátů diamantanu

Posledním syntetickým krokem, provedeným v rámci mé bakalářské práce, bylo zavedení karboxylové skupiny na diamantanovou klec. K tomuto účelu byla zvolena Kochova–Haafova karboxylace (Schéma 15).

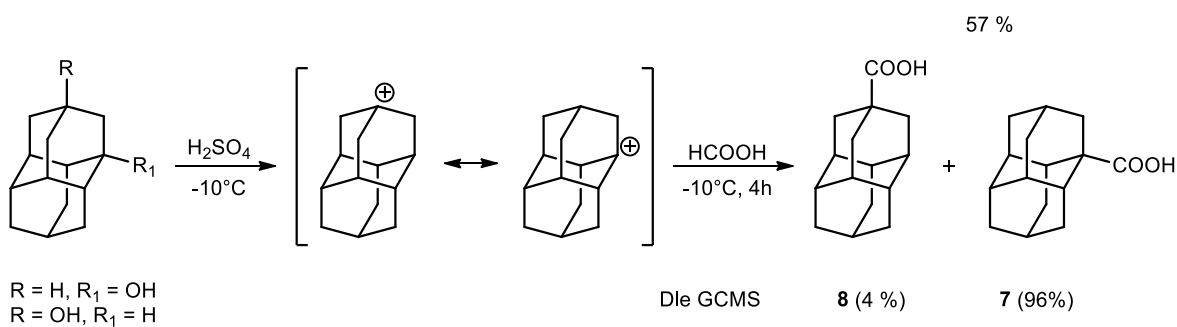


Schéma 15: Kochova–Haafova karboxylace monohydroxylovaných derivátů diamantanu.

Popsaných pracovních postupů Kochovy–Haafovy karboxylace existuje celá řada, většinou se však jednotlivé modifikace liší pouze nepatrně. V rámci experimentální části této práce byly vyzkoušeny dva mírně se lišící postupy vycházející z publikací [51] a [70]. Mechanismus reakce je však v rámci všech modifikací shodný. V prvním kroku reakce dochází působením koncentrované kyseliny sírové k tvorbě karbokationtu. Ten může na diamantanové kleci „migrovat“ do ekvatoriální polohy, která je stabilnější, pravděpodobně

z důvodu lepší delokalizace náboje v molekule. K migraci karbokationtu (hydridového iontu) dochází, dle dostupných informací, intermolekulárně. Standardně tedy reakce poskytuje produkt v ekvatoriální poloze. Pokud je cílem získat karboxylovou kyselinu v axiální poloze, je nezbytné pracovat s mnohonásobným molárním přebytkem kyselin, aby došlo k potlačení intermolekulární výměny hydridového iontu. Ve druhém kroku reakce dochází působením koncentrované kyseliny mravenčí v kyselém prostředí ke vzniku požadovaného produktu **7** nebo **8**.

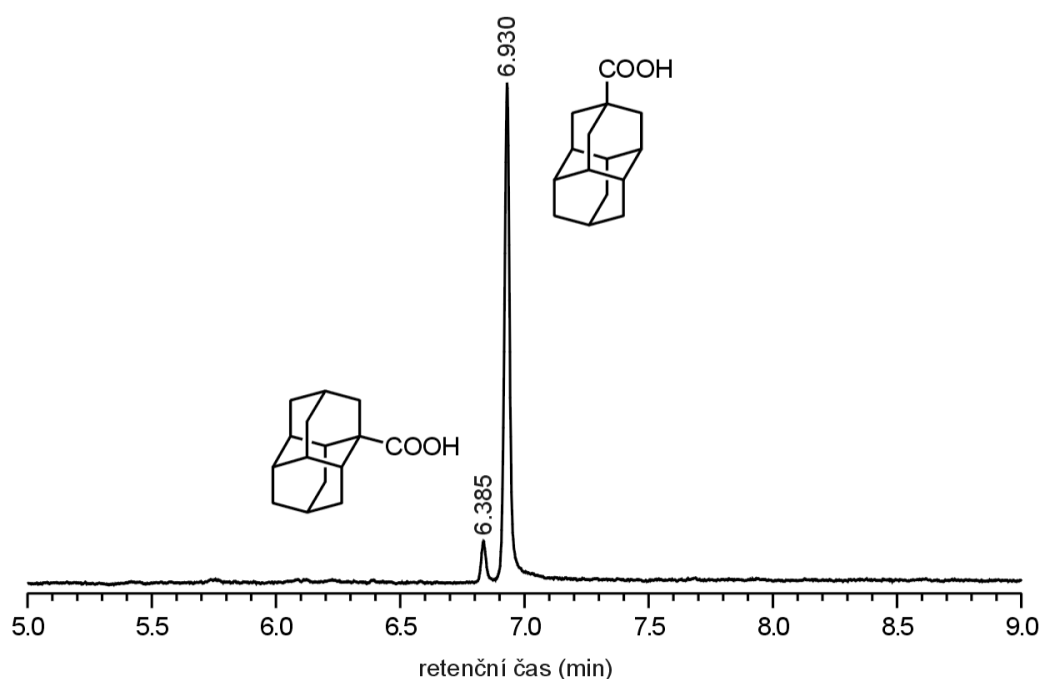
Karboxylace byla provedena na hydroxydiamantanech **1** a **2**, chlórdiamantanech **3** a **4**, bromdiamantanech **5** a **6**.

7.4.1 Karboxylace 1-hydroxy a 4-hydroxydiamantanu

Nejprve byla provedena Kochova–Haafova karboxylace 1-hydroxydiamantanu (**1**) a 4-hydroxydiamantanu (**2**). Karboxylace 1-hydroxydiamantanu poskytovala diamantan-1-karboxylovou kyselinu (**7**) hned při prvních pokusech ve výtěžku kolem 50 %. Karboxylace 4-hydroxydiamantanu představovala větší výzvu, protože zpočátku docházelo k výše popsané „migraci“ hydridového iontu, a vznikala tak opět převážně látka **7**. Byla vyvinuta snaha „migraci“ omezit podchlazením reakční směsi na $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, taková úprava však vedla k tvorbě námi doposud nepozorované látky během reakce. Dle GC-MS analýzy se jednalo pravděpodobně o dehydrodiamantan. Odstranění chladicí lázně a ponechání reakční směsi reagovat další dvě hodiny za intenzivního míchání vedlo k tvorbě směsi kyselin **7** a **8** s relativním zastoupením 10:1. Po konzultaci s Dr. Marinou Šekutor jsme naši pozornost zaměřili na přípravu příslušných kyselin z halogenderivátů diamantanu, které poskytují vyšší výtěžky.

7.4.2 Karboxylace 1-brom a 4-bromdiamantanu

Dle dostupných informací [48, 51, 71] představuje karboxylace bromdiamantanu hlavní cestu pro přípravu diamantan karboxylových kyselin. Postupem popsaným v kapitole 5.6 (vycházejícího z publikace [51]) byla připravena diamantan-4-karboxylová kyselina (**8**). Do jisté míry nepříjemnou součástí postupu je fakt, že je nutné pracovat s velkými objemy kyseliny sírové ($\sim 150\text{ cm}^3$ na 1,25 mmol výchozího bromderivátu), což znesnadňuje extrakci chloroformem a negativně se odráží na získaném výtěžku z reakce, který se pohybuje kolem 75 %. Získaný produkt reakce byl čištěn způsobem uvedeným ve výše zmíněné kapitole 5.6 a poté analyzován pomocí GC-MS (Obrázek 19).



Obrázek 19: Chromatogram získaný analýzou čištěného produktu.

Jak je z chromatogramu patrné, mimo požadované diamantan-4-karboxylové kyseliny (8) vznikalo i malé množství diamantan-1-karboxylové kyseliny (7), kdy relativní zastoupení obou látek činilo v uvedeném případě 93 %, respektive 7 %. Podle informací poskytnutých Dr. Marinou Šekutor vždy určité množství látky 7 vzniká a je třeba s tím počítat.

7.4.3 Karboxylace 1-chlor a 4-chlordiamantanu

Na základě provedené literární rešerše nebyly nalezeny žádné dostupné záznamy týkající se přímé karboxylace monochlorderivátů diamantanu za vzniku příslušných karboxylových kyselin. V rámci experimentální části této bakalářské práce jsem se tedy pokusil o uskutečnění této reakce, která se ukázala jako mimořádně výhodná, a nejen s ohledem na izolované výtěžky a čistotu připravených sloučenin, ale také ve smyslu ekonomické náročnosti. Rozdíl spočívá především v ceně výchozích látek použitých při bromaci a chloraci hydrodioxderivátů 1 a 2. Postup detailně popsany v kapitole 5.5 a graficky znázorněný na Schématu 16 vedl k přípravě ekvatoriálně substituované diamantan-1-karboxylové kyseliny (7).

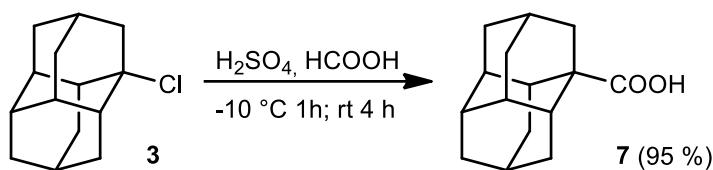
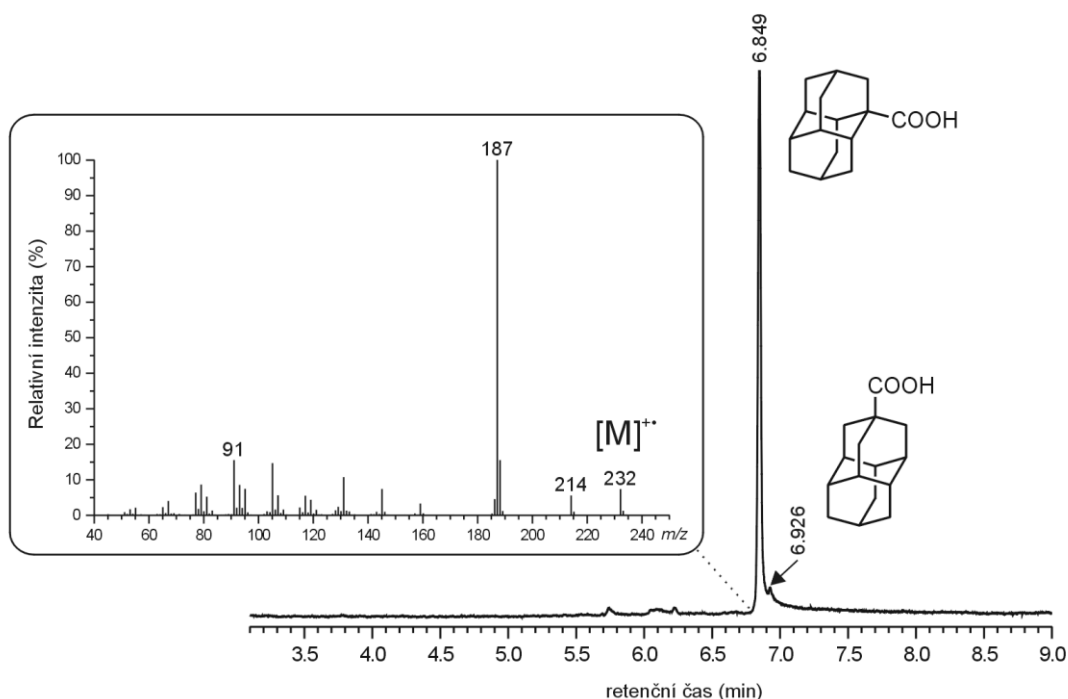


Schéma 16: Karboxylace 1-chlordiamantanu (**3**).

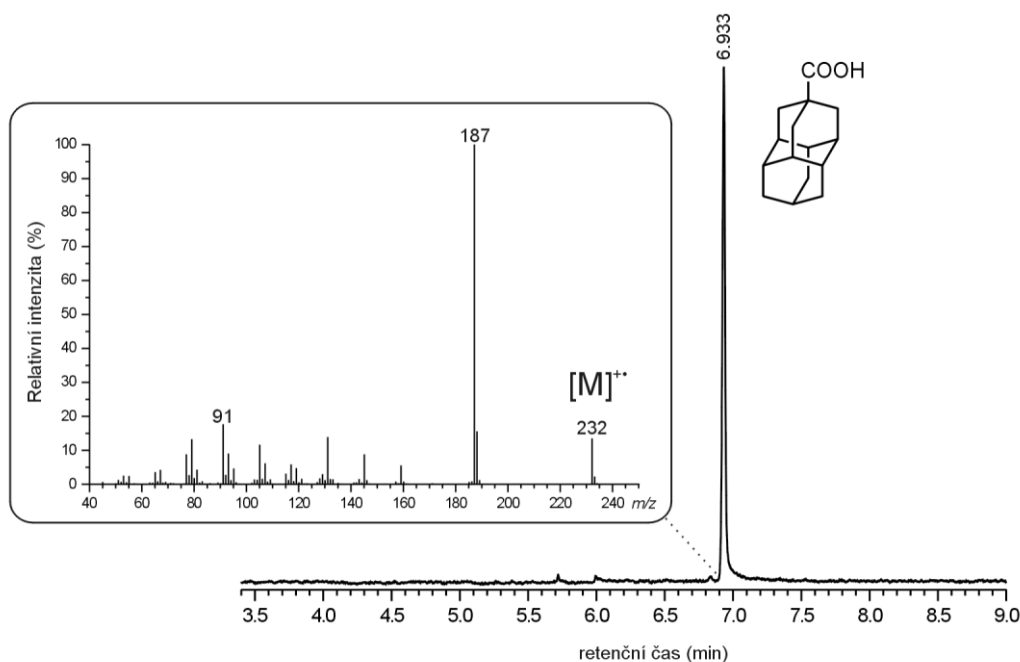
Po ukončení reakce a vyčištění reakční směsi, uvedeným způsobem v dané kapitole, byl izolovaný produkt analyzován pomocí GC-MS. Získaný chromatogram s odpovídajícím hmotnostním spektrem je ilustrován na Obrázku 20.



Obrázek 20: Chromatogram a hmotnostní spektrum diamantan-1-karboxylové kyseliny (**7**).

V hmotnostním spektru je patrný molekulový ion o m/z 232 a dominantní fragment o m/z 187 vznikající neutrální ztrátou karboxylové funkční skupiny ($-\text{COOH}$). Rovněž je zde patrný molekulový ion o m/z 214, který představuje alternativní fragmentační cestu, při níž dochází k neutrální ztrátě vody z molekulového iontu.

Pro přípravu axiálně substituované kyseliny byl aplikován stejný způsob jako u výše popsané bromace. K našemu překvapení se podařilo získat mnohem čistší izomer ve srovnání s popsanou reakcí vycházející z 4-bromdiamantanu. Reakce byla zatím provedena třikrát a ve všech případech poskytla konzistentní výsledky, což svědčí o její dobré reprodukovatelnosti. Záznam GC-MS analýzy jedné z těchto reakcí je uveden na Obrázku 21.

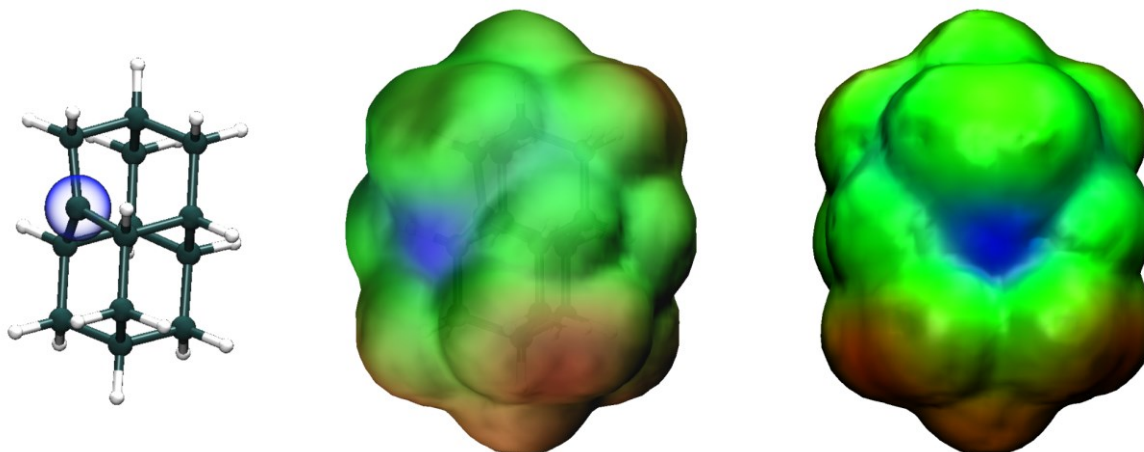


Obrázek 21: Chromatogram a hmotnostní spektrum diamantan-4-karboxylové kyseliny (**8**).

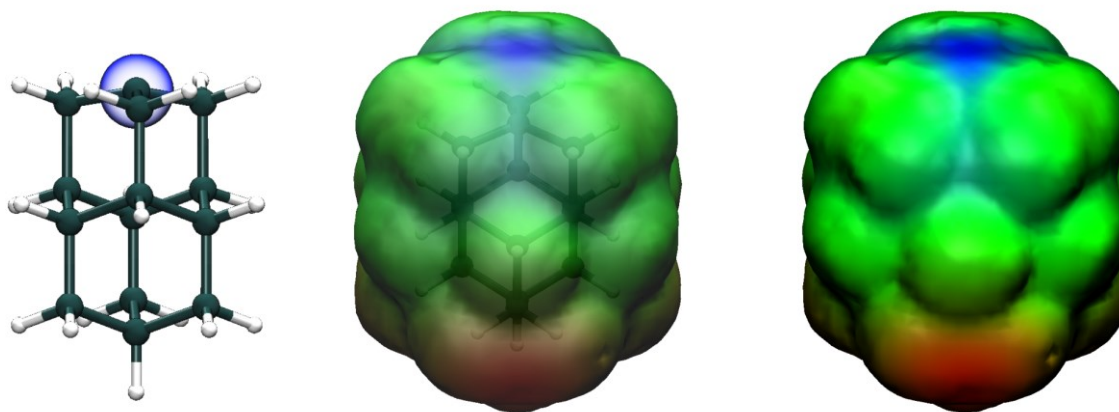
Hmotnostní spektrum látky **8** je velmi podobné jako v případě látky **7**. Je zde patrný molekulový ion o m/z 232 a dominantní fragment o m/z 187, který představuje ztrátu COOH. Na rozdíl od látky **7** nebyl ve spektru sloučeniny **8** pozorován ion o m/z 214, což značí, že nedochází k alternativní fragmentaci způsobené neutrální ztrátou vody.

7.4.4 Modely karbokationtů

Chování karbokationtů diamantanu je detailněji popsáno v kapitole 1.2.2 a především pak v dříve publikované studii [40]. Relativní stabilita karbokationtů, jak již bylo mnohokrát zmíněno, přímo závisí na poloze kladného náboje a míře jeho delokalizace na diamantanové kleci. Energetický rozdíl mezi axiálně a ekvatoriálně umístěným nábojem činí přibližně $3 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ ve prospěch ekvatoriálního karbokationtu. Pro lepší vizualizaci rozdílné delokalizace náboje (a s tím související stability) byly za pomoci Dr. Petra Janovského vypočteny a graficky znázorněny mapy elektrostatického potenciálu pro oba karbokationty (Obrázek 22 a 23).



Obrázek 22: Mapa elektrostatického potenciálu 1-diamantylového karbokationtu.



Obrázek 23: Mapa elektrostatického potenciálu 4-diamantylového karbokationtu.

Modrá barva představuje oblast s parciálním kladným nábojem. Červená barva potom představuje oblast se záporným parciálním nábojem. Lepší rozložení náboje u stabilnějšího 1-diamantylového karbokationtu (Obrázek 22) je patrné z nižší intenzity modrých a červených oblastí.

ZÁVĚR

Tato bakalářská práce byla zaměřena na studium a optimalizaci v literatuře povětšinou dříve popsaných syntetických cest vedoucích k přípravě monosubstituovaných derivátů na bázi diamantanu. Konkrétně se jednalo o axiální a ekvatoriální monohydroxy, monochlor a monobromderiváty, které sloužily jako výchozí látky pro přípravu diamantan-1-karboxylové a diamantan-4-karboxylové kyseliny. Tyto sloučeniny představují významné intermediáty při syntéze uvažovaných ligandů obsahujících diamantanový skelet spojený v poloze 1 nebo 4 methylenovou skupinou s methylimidazoliovým motivem. Imidazoliové soli by měly být následně podrobeny detailnímu studiu jejich supramolekulárních vlastností.

Výchozím krokem syntézy byla hydroxylace diamantanu, která poskytla směs 1-hydroxy (**1**) a 4-hydroxydiamantanu (**2**). Vzhledem k obtížnosti čištění směsi v následujících krocích bylo nezbytné oba izomery separovat již v této fázi, a to pomocí sloupcové chromatografie. Dále byly monohydroxyderiváty **1** a **2** převedeny na odpovídající chlor (látky **3** a **4**) a bromderiváty (látky **5** a **6**). Sloučeniny **1–6** byly následně podrobeny Kochově–Haafově reakci. Optimalizace separace monohydroxyderivátů a příprava axiální karboxylové kyseliny **8** v co nejvyšší čistotě se ukázaly být nejnáročnějšími kroky, oba se však podařilo úspěšně zvládnout.

Dle mého nejlepšího vědomí a svědomí si dovoluji zmínit, že se mi v rámci experimentální části této bakalářské práce podařilo vyvinout novou syntetickou dráhu vedoucí k přípravě diamantan-1-karboxylové kyseliny (**7**) a diamantan-4-karboxylové kyseliny (**8**). V obou případech jsem jako výchozí látky použil monochlorovaných derivátů diamantanu **3** a **4**. Tento způsob přípravy sloučenin **7** a **8** se, ve srovnání s dříve popsanou syntézou, vycházející z bromderivátů diamantanu **5** a **6**, ukázal jako efektivnější. A to jak z hlediska čistoty získaných produktů, tak i ekonomické náročnosti, jelikož výchozí látky nutné pro přípravu odpovídajících halogenderivátů, tedy thionyl chlorid a thionyl bromid, jsou na trhu dostupné za značně odlišné částky.

Dílní syntézy byly v rámci optimalizace metod provedeny několikrát, všechny látky se podařilo připravit v dostatečném množství a charakterizovat pomocí dostupných spektrálních metod, jako je GC-MS, ¹HNMR a IR. Na základě těchto analýz lze potvrdit jejich strukturu a čistotu.

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- [1] SHOKOVA, E. A.; KIM, J. K. a KOVALEV, V. V. Adamantane: On the 90th Anniversary of Its Appearance in Chemical Science. Online. *Russian Journal of Organic Chemistry*. 2024, roč. 60, č. 10, s. 1831-1891. ISSN 1070-4280. Dostupné z: <https://doi.org/10.1134/S1070428024100014>.
- [2] WEIGEL, William K.; DANG, Hoang T.; FECEU, Abigail a MARTIN, David B. C. Direct radical functionalization methods to access substituted adamantanes and diamondoids. Online. *Organic & Biomolecular Chemistry*. 2021, roč. 20, č. 1, s. 10-36. ISSN 1477-0520. Dostupné z: <https://doi.org/10.1039/D1OB01916C>.
- [3] NESMEYANOV, A. N. a NESMEYANOV, N. A. In: *Fundamentals Of Organic Chemistry Volume 2*. 2. Mir Publishers, 1986, s. 275.
- [4] DAHL, J. E.; LIU, S. G. a CARLSON, R. M. K. Isolation and Structure of Higher Diamondoids, Nanometer-Sized Diamond Molecules. Online. *Science*. 2003, roč. 299, č. 5603, s. 96-99. ISSN 0036-8075. Dostupné z: <https://doi.org/10.1126/science.1078239>.
- [5] DAHL, Jeremy E. P.; MOLDOWAN, J. Michael; WEI, Zhibin; LIPTON, Paul A.; DENISEVICH, Peter et al. Synthesis of Higher Diamondoids and Implications for Their Formation in Petroleum. Online. *Angewandte Chemie International Edition*. 2010, roč. 49, č. 51, s. 9881-9885. ISSN 1433-7851. Dostupné z: <https://doi.org/10.1002/anie.201004276>.
- [6] JIMÉNEZ-CRUZ, Federico a GARCÍA-GUTIÉRREZ, José Luis. Molecular size and shape properties of diamondoid molecules occurring in crude oil. Online. *Arabian Journal of Chemistry*. 2020, roč. 13, č. 12, s. 8592-8599. ISSN 18785352. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2020.09.043>.
- [7] STAUSS, Sven a TERASHIMA, Kazuo. *Diamondoids*. Online. Jenny Stanford Publishing, 2017. ISBN 9781315364667. Dostupné z: <https://doi.org/10.1201/9781315364667>.
- [8] VÍCHA, Robert a POTÁČEK, Milan. *Kde roste adamantan*. Dostupné také z: http://www.chemicke-listy.cz/docs/full/2004_02_01.pdf.
- [9] JARVIS, Blair a FIGGITT, David P. Memantine. Online. *Drugs & Aging*. 2003, roč. 20, č. 6, s. 465-476. ISSN 1170-229X. Dostupné z: <https://doi.org/10.2165/00002512-200320060-00005>.
- [10] DHILLON, Sohita a WEBER, Juliane. Saxagliptin. Online. *Drugs*. 2009, roč. 69, č. 15, s. 2103-2114. ISSN 0012-6667. Dostupné z: <https://doi.org/10.2165/11201170-000000000-00000>.
- [11] ROSENTHAL, K S; SOKOL, M S; INGRAM, R L; SUBRAMANIAN, R a FORT, R C. Tromantadine: inhibitor of early and late events in herpes simplex virus replication. Online. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1982, roč. 22, č. 6, s. 1031-1036. ISSN 0066-4804. Dostupné z: <https://doi.org/10.1128/AAC.22.6.1031>.
- [12] WINTERMEYER, Susan M. a NAHATA, Milap C. Rimantadine: A Clinical Perspective. Online. *Annals of Pharmacotherapy*. 1995, roč. 29, č. 3, s. 299-310. ISSN 1060-0280. Dostupné z: <https://doi.org/10.1177/106002809502900312>.
- [13] RAVI, Arthi; PATHIGOOLLA, Atchutarao; BALAN, Haripriya; GUPTA, Ria; RAJ, Gowtham et al. Adamantoid Scaffolds for Multiple Cargo Loading and Cellular

- Delivery as β -Cyclodextrin Inclusion Complexes. Online. *Angewandte Chemie International Edition*. 2023, roč. 62, č. 34. ISSN 1433-7851. Dostupné z: <https://doi.org/10.1002/anie.202307324>.
- [14] MILANESE, Alberto; GORINCIOI, Elena; RAJABI, Mehdi; VISTOLI, Giulio a SANTANIELLO, Enzo. New synthesis of 6[3-(1-adamantyl)-4-methoxyphenyl]-2-naphthoic acid and evaluation of the influence of adamantyl group on the DNA binding of a naphthoic retinoid. Online. *Bioorganic Chemistry*. 2011, roč. 39, č. 4, s. 151-158. ISSN 00452068. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2011.07.003>.
- [15] ANG, Chung Yen; TAN, Si Yu; WANG, Xiaoling; ZHANG, Quan; KHAN, Majad et al. Supramolecular nanoparticle carriers self-assembled from cyclodextrin- and adamantane-functionalized polyacrylates for tumor-targeted drug delivery. Online. *Journal of Materials Chemistry B*. 2014, roč. 2, č. 13. ISSN 2050-750X. Dostupné z: <https://doi.org/10.1039/c3tb21325k>.
- [16] RUTKAUSKAITE, Andzelika; WHITE, Lisa J.; BOLES, Jessica E.; HILTON, Kira L. F.; CLIFFORD, Melanie et al. Adamantane appended antimicrobial supramolecular self-associating amphiphiles. Online. *Supramolecular Chemistry*. 2021, roč. 33, č. 12, s. 677-686. ISSN 1061-0278. Dostupné z: <https://doi.org/10.1080/10610278.2022.2161902>.
- [17] VÍCHA, Robert; ROUCHAL, Michal; KOZUBKOVÁ, Zuzana; KUŘITKA, Ivo; MAREK, Radek et al. Novel adamantane-bearing anilines and properties of their supramolecular complexes with β -cyclodextrin. Online. *Supramolecular Chemistry*. 2011, roč. 23, č. 10, s. 663-677. ISSN 1061-0278. Dostupné z: <https://doi.org/10.1080/10610278.2011.593628>.
- [18] ELAMIN, Khaled Mohamed; YAMASHITA, Yuki; HIGASHI, Taishi; MOTOYAMA, Keiichi a ARIMA, Hidetoshi. Supramolecular Complex of Methyl- β -cyclodextrin with Adamantane-Grafted Hyaluronic Acid as a Novel Antitumor Agent. Online. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. 2018, roč. 66, č. 3, s. 277-285. ISSN 0009-2363. Dostupné z: <https://doi.org/10.1248/cpb.c17-00824>.
- [19] ISHIZONE, Takashi a GOSEKI, Raita. Synthesis of polymers carrying adamantyl substituents in side chain. Online. *Polymer Journal*. 2018, roč. 50, č. 9, s. 805-819. ISSN 0032-3896. Dostupné z: <https://doi.org/10.1038/s41428-018-0081-3>.
- [20] GUND, Tamara M.; OSAWA, Eiji; WILLIAMS, Van Zandt a SCHLEYER, Paul V. R. Diamantane. I. Preparation of diamantane. Physical and spectral properties. Online. *The Journal of Organic Chemistry*. 1974, roč. 39, č. 20, s. 2979-2987. ISSN 0022-3263. Dostupné z: <https://doi.org/10.1021/jo00934a009>.
- [21] WILLIAMS, Van Zandt; VON RAGUÉ SCHLEYER, Paul; GLEICHER, Gerald Jay a RODEWALD, Lynn B. Triamantane. Online. *Journal of the American Chemical Society*. 1966, roč. 88, č. 16, s. 3862-3863. ISSN 0002-7863. Dostupné z: <https://doi.org/10.1021/ja00968a036>.
- [22] VOGL, O.; ANDERSON, B.C. a SIMONS, D.M. Synthesis of hexaoxadiamantanes. Online. *Tetrahedron Letters*. 1966, roč. 7, č. 4, s. 415-418. ISSN 00404039. Dostupné z: [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)72956-X](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)72956-X).
- [23] HÁLA, S.; LANDA, S. a HANUŠ, V. Isolation of Tetracyclo[6.3.1.0 2,6 .0 5,10]dodecane and Pentacyclo[7.3.1.1. 4,12 .0 2,7 .0 6,11]tetradecane (Diamantane) from Petroleum. Online. *Angewandte Chemie International Edition in English*. 1966, roč. 5, č. 12, s. 1045-1046. ISSN 0570-0833. Dostupné z: <https://doi.org/10.1002/anie.196610451>.

- [24] GUND, Tamara M.; WILLIAMS, Van Zandt; OSAWA, Eiji a VON RAGUÉ SCHLEYER, Paul. A convenient, high-yield preparation of diamantane (congressane). Online. *Tetrahedron Letters*. 1970, roč. 11, č. 44, s. 3877-3880. ISSN 00404039. Dostupné z: [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)98613-7](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)98613-7).
- [25] BONSIR, Maxime; KENNEDY, Alan R. a GEERTS, Yves. Synthesis and Structural Properties of Adamantane-Substituted Amines and Amides Containing an Additional Adamantane, Azaadamantane or Diamantane Moiety. Online. *ChemistryOpen*. 2022, roč. 11, č. 10. ISSN 2191-1363. Dostupné z: <https://doi.org/10.1002/open.202200031>.
- [26] COURTNEY, T.; JOHNSTON, D. E.; MCKERVEY, M. A. a ROONEY, J. J. The chemistry of diamantane. Part I. Synthesis and some functionalisation reactions. Online. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*. 1972. ISSN 0300-922X. Dostupné z: <https://doi.org/10.1039/p19720002691>.
- [27] FAROOQ, Omar; FARNIA, S. Morteza F.; STEPHENSON, Maurice a OLAH, George A. Superacid-catalyzed near-quantitative isomerization of $C_{4n+6}H_{4n+12}$ ($n = 1-3$) polycyclic precursors to diamondoid cage hydrocarbons promoted by 1-haloadamantanes and sonication. Online. *The Journal of Organic Chemistry*. 1988, roč. 53, č. 12, s. 2840-2843. ISSN 0022-3263. Dostupné z: <https://doi.org/10.1021/jo00247a035>.
- [28] OLAH, George A.; WU, An Hsiang; FAROOQ, Omar a PRAKASH, G. K. Surya. Synthetic methods and reactions. 135. Single-step reductive isomerization of unsaturated polycyclics to $C_{4n+6}H_{4n+12}$ diamondoid cage hydrocarbons with sodium borohydride/triflic acid. Online. *The Journal of Organic Chemistry*. 1989, roč. 54, č. 6, s. 1450-1451. ISSN 0022-3263. Dostupné z: <https://doi.org/10.1021/jo00267a042>.
- [29] TUREČEK, František; HANUŠ, Vladimír; SEDMERA, Petr; ANTROPIUSOVÁ, Helena a MACH, Karel. Cycloheptatriene dimers: New precursors of diamantane. Online. *Collection of Czechoslovak Chemical Communications*. 1981, roč. 46, č. 6, s. 1474-1485. ISSN 0010-0765. Dostupné z: <https://doi.org/10.1135/cccc19811474>.
- [30] FARCASIU, Dan; BOHM, Howard a SCHLEYER, Paul v. R. Stepwise elaboration of diamondoid hydrocarbons. Synthesis of diamantane from adamantane. Online. *The Journal of Organic Chemistry*. 1977, roč. 42, č. 1, s. 96-102. ISSN 0022-3263. Dostupné z: <https://doi.org/10.1021/jo00421a018>.
- [31] GORDADZE, G. N. a GIRUTS, M. V. Synthesis of adamantane and diamantane hydrocarbons by high-temperature cracking of higher n-alkanes. Online. *Petroleum Chemistry*. 2008, roč. 48, č. 6, s. 414-419. ISSN 0965-5441. Dostupné z: <https://doi.org/10.1134/S0965544108060029>.
- [32] AMINOV, Rishat I. a KHUSNUTDINOV, Ravil I. Synthesis of diamantane by skeletal isomerization of pentacyclo[6.6.0.0^{2,6}.0^{3,13}.0^{10,14}]tetradecane induced by ionic liquids. Online. *Mendeleev Communications*. 2023, roč. 33, č. 1, s. 53-54. ISSN 09599436. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.mencom.2023.01.016>.
- [33] NAKAHARA, Sho; STAUSS, Sven; MIYAZOE, Hiroyuki; SHIZUNO, Tomoki; SUZUKI, Minoru et al. Pulsed Laser Ablation Synthesis of Diamond Molecules in Supercritical Fluids. Online. *Applied Physics Express*. 2010, roč. 3, č. 9. ISSN 1882-0778. Dostupné z: <https://doi.org/10.1143/APEX.3.096201>.
- [34] FOKIN, Andrey A.; ZHUK, Tatyana S.; PASHENKO, Alexander E.; DRAL, Pavlo O.; GUNCHENKO, Pavel A. et al. Oxygen-Doped Nanodiamonds: Synthesis and Functionalizations. Online. *Organic Letters*. 2009, roč. 11, č. 14, s. 3068-3071. ISSN 1523-7060. Dostupné z: <https://doi.org/10.1021/ol901089h>.

- [35] WILLEY, Trevor M.; FABBRI, Jason D.; LEE, Jonathan R. I.; SCHREINER, Peter R.; FOKIN, Andrey A. et al. Near-Edge X-ray Absorption Fine Structure Spectroscopy of Diamondoid Thiol Monolayers on Gold. Online. *Journal of the American Chemical Society*. 2008, roč. 130, č. 32, s. 10536-10544. ISSN 0002-7863. Dostupné z: <https://doi.org/10.1021/ja711131e>.
- [36] YANG, PO-SHENG; WANG, JANE-JEN; WANG, YEA-HWEY; JAN, WOAN-CHING; CHENG, SHIH-PING et al. 1,6-Bis[4-(4-amino-3-hydroxyphenoxy)phenyl] diamantane potentiates in vitro and in vivo antitumor effects of irinotecan on human colorectal cancer cells. Online. *Oncology Letters*. 2016, roč. 11, č. 5, s. 3551-3557. ISSN 1792-1074. Dostupné z: <https://doi.org/10.3892/ol.2016.4430>.
- [37] MUHSEN, Haider O.; ALMAYYALI, Ali Obies MuhSEN; AL-MAMOORI, Ammar Yahya a MAHMOOD, Fatin Fadhel. Theoretical analysis of the structural and electronic properties of the interaction of boron nitride diamantane nanocrystal with the drug hydroxyurea as an anticancer drug. Online. *Journal of Molecular Modeling*. 2021, roč. 27, č. 3. ISSN 1610-2940. Dostupné z: <https://doi.org/10.1007/s00894-021-04711-6>.
- [38] CHERN, Yaw-Terng a WANG, Jane-Jen. Hydrolytic stability and high T_g of polyimides derived from the novel 4,9-bis[4-(3,4-dicarboxyphenoxy)phenyl]-diamantane dianhydride. Online. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*. 2009, roč. 47, č. 6, s. 1673-1684. ISSN 0887-624X. Dostupné z: <https://doi.org/10.1002/pola.23265>.
- [39] SCHWERTFEGGER, Hartmut; FOKIN, Andrey A. a SCHREINER, Peter R. Diamonds are a Chemist's Best Friend: Diamondoid Chemistry Beyond Adamantane. Online. *Angewandte Chemie International Edition*. 2008, roč. 47, č. 6, s. 1022-1036. ISSN 1433-7851. Dostupné z: <https://doi.org/10.1002/anie.200701684>.
- [40] FOKIN, Andrey A.; TKACHENKO, Boryslav A.; GUNCHENKO, Pavel A.; GUSEV, Dmitriy V. a SCHREINER, Peter R. Functionalized Nanodiamonds Part I. An Experimental Assessment of Diamantane and Computational Predictions for Higher Diamondoids. Online. *Chemistry – A European Journal*. 2005, roč. 11, č. 23, s. 7091-7101. ISSN 0947-6539. Dostupné z: <https://doi.org/10.1002/chem.200500031>.
- [41] MCKERVEY, M. Anthony. Adamantane rearrangements. Online. *Chemical Society Reviews*. 1974, roč. 3, č. 4. ISSN 0306-0012. Dostupné z: <https://doi.org/10.1039/cs9740300479>.
- [42] HAMILTON, R.; JOHNSTON, D. E.; MCKERVEY, M. A. a ROONEY, J. J. Gas-phase conformational preference of the methyl group from equilibration of 1-, 3-, and 4-methyldiamantane on a chlorinated platinum–alumina catalyst. Online. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1972, č. 22, s. 1209-1210. ISSN 0022-4936. Dostupné z: <https://doi.org/10.1039/C39720001209>.
- [43] GUND, Tamara M.; NOMURA, M. a SCHLEYER, P. v. R. Diamantane. II. Preparation of derivatives of diamantane. Online. *The Journal of Organic Chemistry*. 1974, roč. 39, č. 20, s. 2987-2994. ISSN 0022-3263. Dostupné z: <https://doi.org/10.1021/jo00934a010>.
- [44] JONES, Stephen R. a MELLOR, John M. Bridgehead functionalisation of saturated hydrocarbons with lead(IV) salts. Online. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*. 1976, č. 23. ISSN 0300-922X. Dostupné z: <https://doi.org/10.1039/p19760002576>.
- [45] KHUSNUTDINOV, R. I.; SHCHADNEVA, N. A.; MUKHAMETSHINA, L. F. a DZHEMILEV, U. M. Selective hydroxylation of adamantane and its derivatives.

- Online. *Russian Journal of Organic Chemistry*. 2009, roč. 45, č. 8, s. 1137-1142. ISSN 1070-4280. Dostupné z: <https://doi.org/10.1134/S1070428009080041>.
- [46] FOKINA, Natalie A.; TKACHENKO, Boryslav A.; MERZ, Anika; SERAFIN, Michael; DAHL, Jeremy E. P. et al. Hydroxy Derivatives of Diamantane, Triamantane, and [121]Tetramantane: Selective Preparation of Bis-Apical Derivatives. Online. *European Journal of Organic Chemistry*. 2007, roč. 2007, č. 28, s. 4738-4745. ISSN 1434-193X. Dostupné z: <https://doi.org/10.1002/ejoc.200700378>.
- [47] GUND, Tamara M.; SCHLEYER, Paul V. R.; UNRUH, Gerald D. a GLEICHER, Gerald J. Diamantane. III. Preparation and solvolysis of diamantyl bromides. Online. *The Journal of Organic Chemistry*. 1974, roč. 39, č. 20, s. 2995-3003. ISSN 0022-3263. Dostupné z: <https://doi.org/10.1021/jo00934a011>.
- [48] GUNAWAN, Maria A.; HIERO, Jean-Cyrille; POINSOT, Didier; FOKIN, Andrey A.; FOKINA, Natalie A. et al. Diamondoids: functionalization and subsequent applications of perfectly defined molecular cage hydrocarbons. Online. *New J. Chem.* 2014, roč. 38, č. 1, s. 28-41. ISSN 1144-0546. Dostupné z: <https://doi.org/10.1039/C3NJ00535F>.
- [49] KAHL, Paul; TKACHENKO, Boryslav; NOVIKOVSKY, Anatoliy; BECKER, Jonathan; DAHL, Jeremy et al. Efficient Preparation of Apically Substituted Diamondoid Derivatives. Online. *Synthesis*. 2014, roč. 46, č. 06, s. 787-798. ISSN 0039-7881. Dostupné z: <https://doi.org/10.1055/s-0033-1338583>.
- [50] LAM, Oanh P.; HEINEMANN, Frank W. a MEYER, Karsten. A new diamantane functionalized tris(aryloxide) ligand system for small molecule activation chemistry at reactive uranium complexes. Online. *Comptes Rendus. Chimie*. 2010, roč. 13, č. 6-7, s. 803-811. ISSN 1878-1543. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.crci.2010.03.004>.
- [51] FOKINA, Natalie; TKACHENKO, Boryslav; DAHL, Jeremy; CARLSON, Robert; FOKIN, Andrey et al. Synthesis of Diamondoid Carboxylic Acids. Online. *Synthesis*. 2012, roč. 2012, č. 02, s. 259-264. ISSN 0039-7881. Dostupné z: <https://doi.org/10.1055/s-0031-1289617>.
- [52] FOKIN, Andrey; MERZ, Anika; FOKINA, Natalie; SCHWERTFEGGER, Hartmut; LIU, Shenggao et al. Synthetic Routes to Aminotriamantanes, Topological Analogues of the Neuroprotector Memantine®. Online. *Synthesis*. 2009, roč. 2009, č. 06, s. 909-912. ISSN 0039-7881. Dostupné z: <https://doi.org/10.1055/s-0028-1087979>.
- [53] TKACHENKO, Boryslav A.; FOKINA, Natalie A.; CHERNISH, Lesya V.; DAHL, Jeremy E. P.; LIU, Shenggao et al. Functionalized Nanodiamonds Part 3: Thiolation of Tertiary/Bridgehead Alcohols. Online. *Organic Letters*. 2006, roč. 8, č. 9, s. 1767-1770. ISSN 1523-7060. Dostupné z: <https://doi.org/10.1021/ol053136g>.
- [54] LEHN, Jean-Marie. Supramolecular Chemistry. Online. *Science*. 1993, roč. 260, č. 5115, s. 1762-1763. ISSN 0036-8075. Dostupné z: <https://doi.org/10.1126/science.8511582>.
- [55] STEED, Jonathan W. a ATWOOD, Jerry L. *Supramolecular Chemistry*. 3rd Edition. Wiley, 2022. ISBN 9781119582519.
- [56] WAGNER, Brian D. *Host-Guest Chemistry*. Online. De Gruyter, 2020. ISBN 9783110564389. Dostupné z: <https://doi.org/10.1515/9783110564389>.
- [57] KUBIK, Stefan. *Supramolecular Chemistry*. Online. 2nd Edition. De Gruyter, 2024. ISBN 9783111315171. Dostupné z: <https://doi.org/10.1515/9783111315171>.
- [58] SOLOV'EV, V. P. a TSIVADZE, A. Yu. Supramolecular complexes: Determination of stability constants on the basis of various experimental methods. Online. *Protection*

- of Metals and Physical Chemistry of Surfaces*. 2015, roč. 51, č. 1, s. 1-35. ISSN 2070-2051. Dostupné z: <https://doi.org/10.1134/S2070205115010153>.
- [59] BEATTY, Meagan A. a HOF, Fraser. Host–guest binding in water, salty water, and biofluids: general lessons for synthetic, bio-targeted molecular recognition. Online. *Chemical Society Reviews*. 2021, roč. 50, č. 8, s. 4812-4832. ISSN 0306-0012. Dostupné z: <https://doi.org/10.1039/D0CS00495B>.
- [60] LOFTSSON, T a DUCHENE, D. Cyclodextrins and their pharmaceutical applications. Online. *International Journal of Pharmaceutics*. 2007, roč. 329, č. 1-2, s. 1-11. ISSN 03785173. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2006.10.044>.
- [61] VÍCHA, Robert; JELÍNKOVÁ, Kristýna a ROUCHAL, Michal. Cucurbit[n]urils-related Multitopic Supramolecular Components: Design, Properties, and Perspectives. Online. *Israel Journal of Chemistry*. 2018, roč. 58, č. 3-4, s. 215-224. ISSN 0021-2148. Dostupné z: <https://doi.org/10.1002/ijch.201700094>.
- [62] SIGWALT, David; ŠEKUTOR, Marina; CAO, Liping; ZAVALIJ, Peter Y.; HOSTAŠ, Jiří et al. Unraveling the Structure–Affinity Relationship between Cucurbit[n]urils (n = 7, 8) and Cationic Diamondoids. Online. *Journal of the American Chemical Society*. 2017, roč. 139, č. 8, s. 3249-3258. ISSN 0002-7863. Dostupné z: <https://doi.org/10.1021/jacs.7b00056>.
- [63] ALEŠKOVIĆ, Marija; KÜSTNER, Florian; MESSNER, Roman; LACKNER, Florian; ERNST, Wolfgang E. et al. Nanostructured supramolecular networks from self-assembled diamondoid molecules under ultracold conditions. Online. *Physical Chemistry Chemical Physics*. 2023, roč. 25, č. 27, s. 17869-17876. ISSN 1463-9076. Dostupné z: <https://doi.org/10.1039/D3CP02367B>.
- [64] VOSKUHL, Jens; WALLER, Mark; BANDARU, Sateesh; TKACHENKO, Boryslav A.; FREGONESE, Carlo et al. Nanodiamonds in sugar rings: an experimental and theoretical investigation of cyclodextrin–nanodiamond inclusion complexes. Online. *Organic & Biomolecular Chemistry*. 2012, roč. 10, č. 23. ISSN 1477-0520. Dostupné z: <https://doi.org/10.1039/c2ob06915f>.
- [65] SCHIBILLA, Frauke; VOSKUHL, Jens; FOKINA, Natalie A.; DAHL, Jeremy E. P.; SCHREINER, Peter R. et al. Host–Guest Complexes of Cyclodextrins and Nanodiamonds as a Strong Non-Covalent Binding Motif for Self-Assembled Nanomaterials. Online. *Chemistry – A European Journal*. 2017, roč. 23, č. 63, s. 16059-16065. ISSN 0947-6539. Dostupné z: <https://doi.org/10.1002/chem.201703392>.
- [66] ALEŠKOVIĆ, Marija; ROCA, Sunčica; JOZEPOVIĆ, Ruža; BREGOVIĆ, Nikola a ŠEKUTOR, Marina. Unravelling binding effects in cyclodextrin inclusion complexes with diamondoid ammonium salt guests. Online. *New Journal of Chemistry*. 2022, roč. 46, č. 28, s. 13406-13414. ISSN 1144-0546. Dostupné z: <https://doi.org/10.1039/D2NJ00938B>.
- [67] CAO, Liping; ŠEKUTOR, Marina; ZAVALIJ, Peter Y.; MLINARIĆ-MAJERSKI, Kata; GLASER, Robert et al. Cucurbit[7]uril–Guest Pair with an Attomolar Dissociation Constant. Online. *Angewandte Chemie*. 2014, roč. 126, č. 4, s. 1006-1011. ISSN 0044-8249. Dostupné z: <https://doi.org/10.1002/ange.201309635>.
- [68] NAVRÁTIL, Jiří. *Syntéza ligandu na bázi 4,9-disubstituovaného diamantanu a studium jeho supramolekulárních vlastností*. Diplomová. Zlín: Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně, 2023.
- [69] MARSHALL, James L. a CANADA, Edward D. Conformational analysis utilizing carbon-13-carbon-13 spin-spin coupling constants: diamantane (congressane)

- derivatives. Online. *The Journal of Organic Chemistry*. 1980, roč. 45, č. 15, s. 3123-3125. ISSN 0022-3263. Dostupné z: <https://doi.org/10.1021/jo01303a040>.
- [70] LIU, Zheng; YANG, Si; JIN, Xiaoyong; ZHANG, Gaoxiao; GUO, Baojian et al. Synthesis and biological evaluation of memantine nitrates as a potential treatment for neurodegenerative diseases. Online. *MedChemComm*. 2017, roč. 8, č. 1, s. 135-147. ISSN 2040-2503. Dostupné z: <https://doi.org/10.1039/C6MD00509H>.
- [71] VODIČKA, Luděk; JANKŮ, Josef a BURKHARD, Jiří. Synthesis of diamantanedicarboxylic acids with the carboxy groups bonded at tertiary carbon atoms. Online. *Collection of Czechoslovak Chemical Communications*. 1983, roč. 48, č. 4, s. 1162-1172. ISSN 0010-0765. Dostupné z: <https://doi.org/10.1135/cccc19831162>.

SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK

ATR	attuanace total reflectance
CB[<i>n</i>]	cucurbit[<i>n</i>]uril
CD	cyklodextrin
DCM	dichlormethan
GC-MS	plynová chromatografie s hmotnostně-spektrometrickou detekcí
IR	infračervená spektrometrie
ITC	izotermální titrační mikrokolorimetrie
IUPAC	international Union of Pure and Applied Chemistry
MS	hmotnostní spektrometrie
NMR	nukleární magnetická resonance
RVO	rotační vakuová odparka
TBAB	tetrabutylamonium bromid
TLC	tenkovrstvá chromatografie